



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KIZLARDA PREMATÜR ADRENARŞİN KİSSPEPTİN
ÜZERİNDEN PUBERTE PREKOKSA ETKİSİ VAR
MIDIR?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysun ALBAYRAK

KAYSERİ-2017



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KIZLARDA PREMATÜR ADRENARŞİN KİSSPEPTİN
ÜZERİNDEN PUBERTE PREKOKSA ETKİSİ VAR
MIDIR?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysun ALBAYRAK

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU**

**Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi
Tarafından TTU-2014-6064 Proje Kodu ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve bu çalışma sırasında çok emeği olan sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Nihal Hatipoğlu' na ve her konuda yardım ve desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tamer Güneş başta olmak üzere tüm öğretim üyelerimize, çalışmanın biyokimyasal laboratuvar kısmında emeği geçen Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroglu ve Uzm. Dr. Didem Barlak Ketı'ye, çalışmanın hazırlık aşamasında yardımı olan tüm asistan arkadaşlarıma, hastane personelimize, teknisyenlerimize ve özellikle Meral Yılmaz' a, hayatımın her alanında benden desteklerini esirgemeyen sevgili ailem ve eşim Mahmut Albayrak'a, bu çalışmada benimle her an aynı tempoyu ve duygu yoğunluğunu yaşayan doğmamış kızım Zeynep'ime en içten teşekkürlerimi sunarım...

Aysun ALBAYRAK

Şubat 2017, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Pubertenin Tanımı	2
1.2. Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal Aksın Gelişimi	3
1.3. Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal (Hhg) Aksın Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	4
1.4. Kızlarda Fiziksel Gelişim	6
1.5. Puberte Zamanlamasında Normal Varyantlar	8
1.5.1. Prematur Telarş.....	8
1.5.2. Prematür Adrenarş/Prematür Pubarş	9
1.6. Puberte Prekoks	11
1.6.1. Gonadotropin Bağımlı Puberte Prekoks	13
1.6.2. Gonadotropin Bağımlı Olmayan Puberte Prekoks.....	13
1.6.3. Puberte Prekokslu Hastalarda Öykü	14
1.6.4. Klinik Bulgular	14
1.6.5. Tanısal Özellikler.....	15
1.6.6. Tedavi	16
1.7. Kisspeptin	16
1.7.1. Kisspeptin Yapısı ve Sentezi	17
1.7.2. Kisspeptinin Hipotalamik Düzenlenmesi	17
2. HASTALAR VE YÖNTEM	19
3. BULGULAR	22

4. TARTIŞMA	32
KAYNAKLAR	43
TEZ ONAY SAYFASI.....	55

KISALTMALAR

AMH	: Anti Müllerian Hormon
AVPV	: Anteroventral periventriküler nükleus
BH	: Büyüme Hormonu
DHEA	: Dihidroepiandrostenedion
DHEA-S	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
DHT	: Dihidrotestesteron
E2	: Estradiol
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GAH	: Ghrelin Appetite Hormone
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH_a	: GnRH-agonist
GPR54	: G-proteinreseptörü
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HHG	: Hipotalamo-hipofizer gonadal
ICMA	: Immuno Chemiluminescent Microparticle Assay
IFMA	: İmmünoflorometrik Assay
IGF-I	: İnsulin like growth factor-1
KISS1	: Kisspeptin proteini
KISS1R	: Kisspeptin reseptörü
KNDy	: Kisspeptin/nörokinin B/dinorfin A
LH	: Luteinizing Hormone
LHRH	: Luteinizing hormone releasing hormone
MKRN3	: Makorin-3

PKOS	: Polikistik over sendromu
PP	: Prematür pubarş
SPP	: Santral puberte prekoks
SSS	: Santral sinir sistemi
T	: Testosteron
TGF- β	: Transfroming growth faktör- β

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1.	Puberte prekoks nedenleri	12
Tablo 2.	Hastaların tanılarına göre dağılımı	22
Tablo 3.	Olguların başvuru Şikayetleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırılması	23
Tablo 4.	Olguların demonstratif ve antropometrik değerler açısından karşılaştırılması	24
Tablo 5.	Olgular arasında boy yaşı ve ağırlık yaşının başvuru yaşına göre farkının ve body mass indeksinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 6.	Gruplar arasında aksiller kıllanma varlığının karşılaştırılması	26
Tablo 7.	Gruplar arası Tanner- Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma karşılaştırması.....	26
Tablo 8.	SSP hastaları arasında telarş evrelerine göre hasta dağılımı	27
Tablo 9.	Olgular arasında bazal hormonal parametrelerin karşılaştırılması.....	28
Tablo 10.	SPP ve PP grupları arasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	29
Tablo 11.	Olgular arasında ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması.....	30
Tablo 12.	Hasta gruplarında LHRH uyarı testine LH ve FSH zirve yanıtı oranlarının karşılaştırılması	30
Tablo 13.	Olgular arasındaki kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo 14.	Olgular arasında kisspeptin ve bazal hormonal değerlerin korelasyon ilişkisi	31
Şekil 1.	Kisspeptinin yapısal özellikleri; prepro-kisspeptinin parçalanması yoluyla oluşur.	17

KIZLARDA PREMATÜR ADRENARŞIN KISSPEPTİN ÜZERİNDEN PUBERTE PREKOKSA ETKİSİ VAR MIDIR?

ÖZET

Premature pubarş kızlarda 8 yaş erkeklerde 9 yaş öncesinde pubik ve aksiller kıllanmanın başlaması olarak tanımlanır. Kızlarda erkeklerden 10 kat daha fazla görülür. Santral puberte prekoks ise kızlarda 8 yaş öncesi meme gelişimi ve erkeklerde 9 yaş öncesi testis volüm artışı ile giden ve hipotalamo-hipofizer gonadal aksın erken aktivasyonuna bağlı bir durumdur. Bu aksın aktivasyonundan sorumlu olan hormonlar tam bilinmemesine rağmen tetiği çeken etkenlerden kisspeptinin rolü pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Bu çalışmada amacımız prematur adrenarşlı olgularda gonadal eksenin etkilenip etkilenmediğini değerlendirmektir ve bunu yaparken ilk düzeyi artan hormon olan kisspeptinin aktivasyonu değerlendirilecektir.

Çalışmaya <8 yaş kız çocukları alındı. Prematür pubarş tanısı olan 17 hasta, santral puberte prekoks tanısı olan 20 hasta ve endokrin dışı nedenlerle genel pediatri polikliniğine başvuran, yaş eşleştirilmiş 20 sağlıklı kız çocuğu kontrol grubu olarak gruplara ayrıldı. Her gruptan bazal LH, FSH, E2 ve sürrenal androjenler alındı. Hasta gruplarına LHRH testi uygulandı. Çalışmadaki her olgudan kisspeptin düzeyi çalışıldı.

Santral puberte prekoks grubunda ($122,1 \pm 51$ pg/ml) plazma kisspeptin düzeylerinde prematür pubarşa ($209,4 \pm 56$ pg/ml) göre anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Prematür pubarş grubuyla kontrol grubunda (143 ± 51 pg/ml) anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Estrojen düzeyleri kisspeptin ile negatif korelasyon gösterdi. Santral puberte prekoks grubunda zirve LH/FSH oranı ile kisspeptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Santral puberte prekoks grubunda estrojen değerleri ortalaması diğer gruplara göre belirgin yüksek saptanmış olup bu grupta kisspeptin düşük saptanmasının nedeninin yüksek östrojen düzeyi olduğu düşünülmüştür. Zirve LH/FSH oranı ile kisspeptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olması da puberte başlangıcında kisspeptin/GPR54 sinyal sisteminin çok önemli olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Santral puberte prekoks, prematür adrenarş, kisspeptin

IS PREMATURE ADRENARCH ASSOCIATED WITH PRECOCIOUS PUBERTY VIA KISSPEPTIN IN GIRLS?

ABSTRACT

Premature pubarche is defined as the start of axillary and pubic hair before age 9 in boys and 8 in girls. 10 times more common in girls than boys. Central precocious puberty is a condition due to early activation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis associated with breast development before age 8 in girls and testicular volume growth before age 9 in boys. Despite this axis is not known exactly which hormones are responsible for the activation, the role of kisspeptin's role as a trigger factor has been demonstrated in many studies. The aim of this study is to evaluate the affection of gonadal axis in premature adrenarche cases and we aim to evaluate activation of kisspeptin which is the first hormone level known to rise

Girls with <8 years of age were enrolled in our study. 17 patients diagnosed with premature pubarche, 20 patients diagnosed with central precocious puberty and admitted to the general pediatrics clinic reasons nonendocrine, 20 healthy age-matched girls were divided into groups as the control group. Each group of basal LH, FSH, E2 and were adrenal androgens. LHRH test was administered to patients. Kisspeptin levels were studied from all patients in the study.

Plasma Kisspeptin level central precocious puberty group (122.1 ± 51 pg / ml) in premature pubarche to (209.4 ± 56 pg / ml) by statistically significant difference was observed ($p < 0.001$). Premature Pubarche group with in the control group (143 ± 51 pg / ml) showed a significant difference ($p < 0.001$). Estrogen levels were negatively correlated with kisspeptin. In the group of central precocious puberty peak LH / FSH ratio and kisspeptin was a positive correlation between levels.

The mean value of estrogen in central precocious puberty group was significantly higher than the other groups, and the high estrogen levels may be responsible for the decreased level of kisspeptin. The positive correlation between peak LH / FSH ratio and kisspeptin levels shows the importance of Kisspeptin/ GPR54 signaling system for onset of puberty.

Key words: central precocious puberty, premature adrenarche, kisspeptin

1. GİRİŞ

Premature pubarş kızlarda 8 yaş erkeklerde 9 yaş öncesinde pubik ve aksiller kıllanmanın başlaması olarak tanımlanır. Kızlarda erkeklerden 10 kat daha fazla görülür. Genel olarak benign bir durum olarak kabul edilse de, bu çocuklar ilerde metabolik sendrom, Polikistik over sendromu, hirsütizm ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadırlar.

Santral puberte prekoks ise kızlarda 8 yaş öncesi meme gelişimi ve erkeklerde 9 yaş öncesi testis volüm artışı ile giden ve hipotalamo-hipofizer gonadal aksın erken aktivasyonuna bağlı bir durumdur. Bu aksın aktivasyonundan sorumlu olan hormonlar tam bilinmemesine rağmen tetiği çeken etkenlerden kisspeptinin rolü pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Normalde pubarşa neden olan aks (adrenal aks) ile puberteye neden olan aksın (gonadal aks) birbiriyle ilişkisiz olduğu düşünülmektedir. Ancak klinik pratikte puberte prekoks olgularının bir kısmının ilk başvuru bulgusu pubarş olup takiplerde erken gonadal aks aktivasyonunun da devreye girdiği görülmektedir. Santral aksın aktivasyonunun en erken göstergelerinden biri kanda da bakılabilen kisspeptin düzeyidir. Bu çalışmada amaç; premature pubarş ile başvuran çocuklarda santral aks aktivasyonunu gösteren kisspeptin düzeyine bakmak ve arada hormonal anlamda bir ilişki olup-olmadığını değerlendirmektir.

Hayvan deneylerinde de kisspeptin aktivasyonunda seks steroidlerinin de rolü olduğu gösterilmiştir. Ancak surrenal hormonların kisspeptin düzeylerine etkisi ile ilgili şimdiye kadar insanlarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma ile adrenal

hormonların gonadotropik aks uyarısına etkisi kisspeptin düzeyi çalışılarak değerlendirilecektir. Eğer kisspeptin düzeylerinin arttığı yani gonadal aksın da çalışmaya başladığı gösterilirse bu hastalarda puberte prekoks açısından da erken tanı ve tedavi şansı olacaktır.

Tüm bu bilgilere rağmen son zamanlardaki klinik gözlemlerimizde prematur pubarşla gelen olguların hızla santral puberte prekoks döndüğü gözlenmiştir. Dolayısıyla fizyolojik süreçte de gonadal aksdan erken aktive olan bu aksın patolojik durumda da erken aktive olabileceğini düşünmek mantıklıdır.

Bu çalışmada patolojik olarak erken aktive olan adrenal aksın, gonadal aks aktivasyonuna etkisi değerlendirilecektir. Böylece pubertal aks aktivasyonun etyolojisine farklı bir bakışla yaklaşılabilecektir. Aralarında ilişki bulunması durumunda gonadal aks aktivasyonuna farklı bir yaklaşım ve erken müdahale söz konusu olabilecektir. İlişki bulunmaması durumunda ise normal fizyolojiye farklı bir bakış açısı getirilmiş olacaktır.

1.1. Pubertenin Tanımı

Puberte çocukluk çağından erişkinliğe geçiş dönemi olup fiziksel, hormonal ve psikososyal değişiklikleri kapsayan, cinsel gelişme ve büyümenin tamamlandığı ve üreme kapasitesinin kazanıldığı dönemdir. Pubertede oluşan major fiziksel değişiklikler ikincil cins özelliklerinin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma, boy uzamasında sıçrama, epifizlerin giderek kapanması ve final yetişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezisin kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (1). Son yıllarda pubertal bulgular kızlarda 7 erkeklerde 9 yaşından önce başlamışsa erken puberte, kızlarda 7-8 yaş arasında erkeklerde 9.5-10.5 yaş arasında başlamışsa erkene kaymış puberte olarak değerlendirilip gri bölge olarak isimlendirilmektedir (2, 3). Başka bir tanımlamaya göre erken puberte, kızlarda meme gelişimi veya sexüel pubik kıllanmanın 8 yaşından önce başlaması veya 9.5 yaşından önce menarşın başlamasıdır (4). Farklı etnik köken, sosyoekonomik yaşam koşulları ve çevresel etmenlere bağlı olarak puberte başlangıç yaşı değişkenlik gösterebilmektedir. Puberte başlangıcı hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımının ortaya çıkışı ile kendini göstermektedir. Gonadotropin salgılatıcı hormon ön hipofizdeki

gonadotropinleri uyarak lüteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmasını sağlar. LH ve FSH ise gonadlarda kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak gonadların olgunlaşmasını ve cins steroidlerinden östradiol (E2) ve testosteron (T) salınımını uyarmakta, cins steroidleri de cinsiyete özgü sekonder karakterlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (5). Hipotalamustan GnRH salınımı santral sinir sistemindeki (SSS) nörotransmitterlerin, kisspeptinin, genetik faktörlerin, etnik kökenin, adrenal ve tiroid hormonlarının, büyüme hormonunun (BH), insulin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-I), IGF bağlayıcı proteinin, beslenme ve insulinin, ghrelin appetit hormon (GAH) ve leptin gibi nutrisyonel durumla ilgili hormonların kontrolü altındadır(5-8).

1.2. Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal Aksın Gelişimi

GnRH hipotalamustan salgılanan 10 aminoasitten oluşan dekaeptid yapıda bir hormondur(8). GnRH'ı kodlayan gen 8. kromozom üzerinde yer almaktadır. GnRH'u oluşturan nöronlar primitif olfaktör plaktan köken almakta ve daha sonra medial bazal hipotalamusa göç etmektedirler.

Hipotalamusdan salınan GnRH'un hipofiz bezindeki gonadotrop hücrelere ulaşması ile hipotalamus-hipofiz aksı gebeliğin 20. haftasında etkinleşmiş olur. Bu aks hipotalamusdan salınan GnRH'un pulsatil salınımının kontrolü altındadır. GnRH'un pulsatil salınımı ile hipofiz bezi etkilenerek, gonadotropik hormonlar ve sonrasında gonadal seks steroidleri salınır(1). Genel olarak kabul edilen GnRH pulse jeneratörü olarak da bilinen nörosekretuar ünite 'bazal' ya da 'tonik' olarak gonadotropin sekresyonu sonucu kızlarda folikülogenezis, corpus luteum oluşumu, ovaryan E2 ve progesteron oluşumu, erkeklerde ise spermatogenezis, testislerden testosteron salınımına yol açar(8). GnRH 'ın pubertenin başlamasında majör rolü olduğu kesindir ancak tek etken değildir. Puberteyi neyin başlattığı ve altta yatan nöroendokrin mekanizmaların çalışması kesin olarak bilinmemektedir. Puberte GnRH nöronlarında aktivite artışı ile başlamaktadır(7, 9).

1.3. Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal (Hhg) Aksın Gelişimini Etkileyen Faktörler

Hipotalamik nöronları normal olarak aktive eden veya dinlenmeye sevk eden faktörler bilinmemektedir. İnsan olmayan primatlarda, hipotalamik nöronlarda gama-aminobütirik (GABA)-erjik tonusta azalmanın ve bunun sonucunda glutamat-erjik tonusun artışının, GnRH pulse jeneratörünü aktive ettiği gösterilmiştir(10).

Hipotalamo-hipofizer gonadal (HHG) aksın aktivasyonu in-utero dönemde başlayıp erkeklerde 6 ay, kızlarda 2 yaşına kadar aktiftir. Bu dönemi puberteye kadar inhibitör sistemlerin etkisi altında sessiz bir dönem izler. Hipofizer GnRH reseptörlerinde sürekli uyarı down regülasyonla gonadotropin yapımını baskımlarken episodik uyarı gonadotropin yapımını artırmaktadır. Bu durum da LHRH agonistlerinin gerçek erken puberte tedavisinde kullanılmasına olanak sağlamıştır. Erkeklerde; LH pulsatil salınımına bağlı leydig hücrelerinden testosteron salınırken FSH ise germ hücre maturasyonu ve seminifer tübüllerde spermatogenezi sağlayarak testislerde büyümeye yol açar. Kızlarda FSH ve LH ovaryan foliküler gelişim ve sekonder sex karakterlerine (meme ve uterus maturasyonu) sebep olan östrojen üretimi ve ovulasyonun sağlanmasını uyarır(1).

Over ve testisten salgılanan bir protein olan inhibin, FSH salınımı üzerine inhibitör etki göstermektedir. Progesteron LH pulslarının sıklığını azaltmaktadır. Östrojen düşük düzeyde gonadotropin salınımını negatif geri denetimle baskımlarken, yüksek düzeylerde pozitif geri denetimle uyarmaktadır. Orta siklusta LH artımı ve ovulasyon östrojenin pozitif geri denetim etkisi ile olmaktadır(4). Erkeklerde testesteron ve bunun ürünü olan dihidrotestesteron (DHT), kızlarda ise östrojen ve progesteron önemli seks steroidleridir. Ayrıca sürrenal kökenli dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve bunun sülfat formu (DHEA-S) ve androstenedion androjenik steroidlerdir. Adrenarşın biyokimyasal göstergesi DHEA-S düzeyinin ≥ 45 $\mu\text{g/dl}$ nin üzerine çıkması olarak kabul edilmektedir.

Kızlarda Luteinize hormon over folikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanmakta, cAMP uyarılmakta, kolesterolden pregnenolon oluşumu ile steroidogenez başlanmaktadır. Ovulasyonun başlamasından sonra LH daha çok uterin teka hücreleri

üzerinde etkili olmaktadır. FSH ise glomerülosa hücrelerinde testesteronun östrojene aromatzasyonunu uyarmaktadır. Aktif östrojen formu östradioldür. Östradiol primer etkisini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde göstermektedir(1).

Antimüllerian hormon (AMH) ve inhibin B gonadal glikoprotein olup gonadal fonksiyon üzerinde esas etkiye sahiptir. Erkeklerde sertoli hücrelerden salınıp testiküler dokunun gelişmesi üzerine etkilidir. AMH'un primer rolü müllerian dokunun regresyonu sağlamak olup doğumda en yüksek seviyesine ulaşır (11). Pubertede AMH düzeyinin düşmesinin sebebi testesteron AMH salınımını negatif yönde etkilemektedir(1).

İnhibin B; transfroming growth faktör- β (TGF- β) ailesinden, erkeklerde sertoli, kızlarda over granuloza hücrelerinden ve plasentadan salınan heterodimerik bir glikoproteindir. FSH salınımını negatif geri besleme ile inhibe eder ve infant da seviyesi en yüksek olup çocukluk çağında azalır ve puberte sırasında FSH uyarısı nedeniyle puberte de artar (11).

Pubertal aktivasyonda hipotalamus-hipofizer aks aktivasyonunda son yıllarda yeni bir aktivatör protein olarak kisspeptin keşfedilmiş ve puberte başlangındaki önemli rolü ortaya konulmuştur. Kisspeptin ve G-proteinreseptörü (KISS1R yada GPR54); GnRH kontrolü üzerinde etkili bir sistemdir. Kisspeptin; KISS1 geni tarafından kodlanan bir nöropeptid olup hipotalamik nükleustan salınır ve GnRH nöronlarının anahtar regülatörüdür(12-16). GPR54 genini inaktive eden gen mutasyonunun idiopatik hipogonadotropik hipogonadizme yol açtığı belirtilmiştir (11, 16, 17).

Kisspeptin yeni keşfedilen bir hormon olup ilk olarak 1997 yılında insan malign melanoma hücrelerinin metastazı sonucunda, 6. kromozomda izole edilmiştir(18). GPR54 geninde gerçekleşen mutasyonla insanlarda ve farelerde üreme fonksiyonunda tam bir bozulma olduğu keşfedilmiştir(17, 19, 20). Bundan sonra bazı gruplar tarafından kisspeptinin GnRH aracılı gonadotropin salınımını başlattığı gösterilmiştir(14, 21, 22).

Pubertede, KISS1 sistemi nöroanatomik ve nöronal kontrol fonksiyonunun aktivasyonunda etkili olup çevresel faktörlerden etkilenir ve beynin seksüel

maturasyonunda ve GnRH pulsasyonunun HHG aks aktivasyonu için kritik bir görevi vardır (23). Arcuat nükleusda kisspeptin nöronlarının esas olarak bulunduğu yerde kisspeptin/nörokinin B/dinorfin A (KNDy) nöronları olarak adlandırılan ve kisspeptinle beraber salınan nörokinin B ve dinorfin A mevcuttur. Dinorfin A puberte öncesinde esas etkili olandır. Puberte başlangıcında nörokinin B nin etkisi puberteyi artırma yönünde olup dinorfin A ise tam tersi etki ile inhibe etmektedir. Nörokinin B aktivasyonu , dinorfin A inhibisyonu ile kisspeptin ve GnRH/LH sekresyonu artmaktadır (24).

1.4. Kızlarda Fiziksel Gelişim

Kız çocuklarında pubertenin ilk fiziksel bulgusu genellikle meme gelişimidir (telarş). Kızların nadiren de olsa ilk pubertal bulgusu pubik kıllanma (pubarş) olabilir. Normal fizyolojik gelişimde öncelikle meme büyümesi başlayıp bunu pubik ve aksiller kıllanma takip etmekte en son da meme gelişimi olmaktadır. Pubarş; telarşdan ortalama 6 ay sonra başlar. Meme gelişimi primer olarak overden salgılanan östrojen salınım ile yani HHG aksının aktive olmasıyla, pubik kıllanma ise sürrenal androjenlerle yani HHG aksı dışında adrenal bezde zona retikularisin organogenezi sonucunda görülmektedir(25).

Meme gelişimi klinik açıdan ve tanımlama amacı ile Tanner tarafından tanımlanan beş evrede değerlendirilir (26).

Evre 1: Prepubertal, palpe edilebilen meme dokusu yoktur.

Evre 2: Meme tomurcuğu belirilmiş, papilla yükselmiş, areola çapı artmaya başlamıştır.

Evre 3: Meme ve areola daha büyümüştür. Yandan bakıldığında devamlılık gösteren konturu vardır.

Evre 4: Areola ve papilla daha da büyümüş olup ikisi meme dokusunun geri kalanının konturunu aşan bir çıkıntı oluşturmuştur.

Evre 5: Areolaya ait kabartı gerilemiş ve erişkin meme formunun tipik yuvarlak konturu oluşmuştur. Sadece papilla çıkıntı halindedir.

Pubik kıllanma da meme gelişimi gibi Tanner tarafından tanımlanan beş farklı evrede değerlendirilmektedir(26) :

Evre 1: Pubik bölgede pigmentli kıl yoktur.

Evre 2: Başlıca labial bölgede pigmentli düz kıllar mevcuttur.

Evre 3: Pigmentli kıllar kıvrıklaşmaya ve mons pubis üzerine yayılmaya başlamıştır.

Evre 4: Pigmentli kıllar mons pubise yayılmış fakat üçgeni tamdoldurmamıştır.

Evre 5: Kıllar pubik üçgeni tam olarak kaplamıştır (erişkin evre).

Pubertenin başlama yaşı değişkenlik gösterir ve kronolojik yaştan çok kemik maturasyonu ile yakın ilişkilidir (10). Aksiller kıllanma pubik kıllanmadan bir yıl sonra başlar. Meme gelişimin tamamlanması yaklaşık 4 yıl içinde olmaktadır. Pubik kıllanmada evre 2'den evre 5'e kadarki süre yaklaşık 2.5 yıl olarak belirlenmektedir. Kızlarda aksiller kıllanma 12.5-13 yaşlarında başlamaktadır ve yaklaşık 15 ay içinde yetişkin tipe ulaşmaktadır. Bu bölgedeki kıllanma ile beraber aksilla ve vulvadaki apokrin bez fonksiyonları da başlar ve ter kokusu ve bazen cilt bulgularına sebep olabilmektedir(1).

Kızlarda bu pubertal değişiklikler gözlenirken uterus boyutları da değişir. Prepubertal uterusun yüksekliği 3.5 cm altında iken, pubertal uterus yüksekliği 5-8 cm'e ulaşır. Dolayısıyla prepubertal yaştaki bir kız çocuğunda uterus yüksekliğinin 3.5-4 cm'den fazla olması erken puberte için uyarıcı bir bulgudur. Benzer şekilde over boyutlarının artması da pubertal bulgu olarak belirlemektedir. İki yaşında 1 ml iken 12 yaşında over volümü yaklaşık 2-2.5 ml'ye ulaşmaktadır. Prepubertal dönemde kist çapı ≤ 4 mm, kist sayısı ≤ 6 olan mikrokistler normal kabul edilir(28).

1.5. Puberte Zamanlamasında Normal Varyantlar

1.5.1. Prematur Telaarş

Prepubertal kızlarda genellikle 2 yaşımdan önce pubertenin diğler bulguları olmadan tek ya da iki taraflı iyi huylu, kendiliğinden gerileyebilen izole meme gelişimine prematür telarş denilir(3, 30-32). Görölme sıklığı yaşamın ilk 2 yılında en yüksek iken 4. yıla doğru giderek azalmaktadır. Normal puberteden farkı somatik gelişimde hızlanma final boyun olumsuz etkilenmesi ve tabloya pubik ve aksiller kıllanmanın eklenmemesidir. Liat de Vries ve ark. 139 prematür telarşlı kız olguda yaptığı çalışmada % 50.8'i gerileyip , % 36'sı kalıcı olup, % 3'ü de puberte prekoksia ilerlemiştir (33). Bu nedenle prematür telarş tanısı en az 1 yıllık izlemin sonunda kesinlik kazanmaktadır.

İzole prematür telarşın iki formu vardır. Klasik ve klasik olmayan tip. Klasik olan tipin insidansı 100.000 de 21 olup bu form gerçek erken puberteye ilerlememektedir. Klasik prematür telarş 2 yaşımdan önce başlamakta ve meme boyutlarında sıklık değışiklikler gözlenmekte ve kendiliğinden gerilemektedir. Somatik büyümede hızlanmaya yol açmaz ve gerçek erken puberteye ilerlememektedir. Klasik olmayan tip ise genellikle 3 yaşımdan sonra başlar ve meme boyutlarında sıklık değışiklikler olmayıp ve meme gelişimi gerileme göstermeyip durağan kalıp yavaş bir gidişle gerçek erken puberteye ilerleyebilmektedir. Bu ilerleme yaklaşık % 14 oranında olabilmektedir. Bazal LH yüksekse (ICMA 0.3 mIU/mL), kemik yaşı takvim yaşına oranı >1.2 ise ve ilk 6 ayda uzama hızı fazla ise gerçek erken puberteye ilerleme söz konusudur(1).

Patofizyolojisinde overlerdeki folikül kistlerinden geçici östrojen salınımı, adrenal kökenli ön maddelerden östrojen oluşumu, meme dokusunda östrojene karşı duyarlılığın artması, besinlerle östrojen alımı, HHG eksenindeki FSH baskın geçici parsiyel aktivasyon sorumlu tutulur. Prematür telarşta LHRH uyarısına FSH baskın yanıt alınır ve pik LH/FSH oranı <1 olup, yavaş ilerleyici gerçek erken pubertede LH ve FSH yanıtları birbirine yakın değlerlerde pubertal ölçölere yakın bulunmakta, hızlı ilerleyen gerçek erken pubertede ise LH baskın yanıt alınmaktadır(1, 34).

1.5.2. Prematür Adrenarş/Prematür Pubarş

Adrenarş adrenal bezin pubertesidir. Pubarş ise aksiller kıllanma ile birliktelik gösteren yada göstermeyen pubik kıllanma için kullanılan terimdir. Prematür pubarş kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubertenin diğer bulguları olmadan erken pubik ve/veya aksiller kıllanmanın olmasıdır (1, 35).

Pre-adolesan dönemde ilk artışı gözlenen hormonal değişim DHEA-S düzeyindeki artıştır. Geç pre-adölesan dönemde ise gerçek puberte hormonları yani HHG aks hormonları yavaş yavaş artmaya başlar. Klinik olarak da prepubertal 7 yaşa göre 10 yaşında gonadotropin ve sex hormon düzeyleri daha yüksek bulunur (4). Böylece normal fizyolojide önce adrenarş başlamaktadır. Adrenal hormonların HHG aksda supressörlerin etkisinin ortadan kalkması için hazırlayıcı olduğu ileri sürülmektedir. Daha sonra HHG ekseninin uyarılması ile puberte başlamaktadır. Bazı olgularda pubertenin ilk bulgusu pubarş olabilmektedir. Kliniğimizdeki tecrübemiz de bu yöndedir. Buradan yola çıkılarak bu çalışmadaki amacımız prematur pubarşda aktive olan hormonların HHG eksenini uyarıp uyarmadığını değerlendirmektir. Bu aks aktivasyonun göstergesi olarak kisspeptin seçilmiştir çünkü kisspeptin pubertal aks aktivasyonunun en başında artmaya başlamaktadır (8, 13, 36, 37).

Pubertal gelişim sürecinde normal adrenarşda sürrenal androjenler; dehidroepiandrostenedion ve onun sülfat formunun(DHEA-S) programlanmış artımı söz konusudur. Adrenarşın biyokimyasal göstergesi serum DHEA-S düzeyindeki artıştır ($\geq 45 \mu\text{g/dl}$). Adrenarşta 17 α hidroksilaz/ 17-20 liyaz enzim aktivitesi nedeniyle sürrenal androjen salınımında artış olmaktadır. İnsülin, IGF1 gibi hormonlar bu enzim sistemini uyarabilmektedir(1).

Prematür adrenarş normalin varyantı olarak tanımlanmakla birlikte, özellikle kız çocuklarında ileride gelişebilecek metabolik sendrom ve ovarian hiperandrojenizm için risk faktörü olduğu, özellikle intrauterine büyüme geriliği olan ve yaşlılarını hızla yakalayan çocuklarda bu riskin daha da belirgin olduğu tanımlanmıştır. Over ve adrenalde androjen oluşturan enzimler (17 α –OH ve 17,20 liyaz), aynı enzim sisteminin (p-450c 17 α) 2 farklı aktivitesidir. Bu kompleksin 17 α hidroksilaz aktivitesi overde; 17, 20 liyaz aktivitesi ise adrenalde daha etkindir (38, 39). Adrenokortikal ve ovaryan hücrelerde sitokrom p450c, 17 α -OH aktivasyonundaki regülasyon bozukluklarının ve

hiperaktif steroidogenezin, hiperandrojenizmin nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu enzim sistemi primer yada sekonder olarak aktive olabilmektedir. Primer aktivasyon adrenalde ise fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm, overde ise fonksiyonel over hiperandrojenizm söz konusudur.

DHEA ve DHEA-S biyolojik olarak aktif androjenler değildirler ancak potent olan androjenlerin öncülüdürler. DHEA, DHT'ye dönüşerek pubik ve aksiller kıllanmayı uyarır. Biyoaktif androjenlerin periferik dokularda dönüşümü, ciltteki apokrin bez gelişimine, ter kokusunda erişkin tipi değişikliğe ve akne oluşumuna sebep olur (1).

DHEA-S üretimi, steroidojenik akut regülatör protein (StAR), kolesterol yan zincir kırım enzimi (CYP11A), 17 α -hidroksilaz/17,20 liyaz(CYP 17) ve DHEA-sulfotransferaz (SULTA2A1) enzimlerinin koordinasyonunu gerektirmektedir. 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimi DHEA-S sentezini olumsuz etkileyen enzim basamağıdır. Bu enzim DHEA-S'ın öncüsü olan DHEA'yı geri dönüşümsüz olarak mineralokortikoid ve glukokortikoidlerin sentezine çevirir (1, 25, 35).

Prematür adrenarş, sürrenal bezlerdeki hormon sentezleyen hücreler arasındaki koordinasyonun lokal veya santral etkilerle değişime uğraması sonucu gelişen klinik tablodur. Erken pubarşlı kızlarda gerçek puberte normal zaman aralığında başlar ve erişkin hedef boy normal aralıktadır (1).

Düşük doğum ağırlığı (DDA) sonrası erken pubarş gelişmişse, puberte daha erken başlar, pubertal süreç daha hızlı işler, menarş 8-10 ay içerisinde gelişir ve erişkin boy, normal doğum ağırlıklı olup erken pubarş süreci yaşayan kızlara kıyasla ortalama 6.5 cm (yaklaşık 1 SD) kısa kalır (1). Abartılı adrenarş ve erken pubarş, adolesan dönemde over kökenli hiperandrojenizm için yüksek riskli bulunmuştur (40). Ayrıca, erken pubarşın prepubertal, pubertal ve postpubertal hiperinsülinemi, düşük IGFBP-1 düzeyleri ve metabolik sendromun diğer parametreleri (dislipidemi, santral yağ fazlalığı/ obesite, değişen kronik inflamatuvar belirteçler) ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (25, 41, 42). Prematür adrenarşlı olgular prepubertal dönemden başlayarak, artmış insülin seviyelerine sahiptirler (43). İnsülin direnci; kolesterol yüksekliği, trunkal obezite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (44). Prematür adrenarşlı olgularda pubertede hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 aktivitesi PKOS gelişimini uyarıcı faktörler olarak öne sürülmüştür. Hem insülin hem de IGF1

over kaynaklı teka-interstisyel hücrelerde androjen üretimini uyarır ve in vitro steroidogeneze insan adrenokortikal hücrelerinin ACTH'ya yanıtını arttırır (35, 38). Aynı popülasyon içinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; prematür adrenarşlı kızlarda, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol (TK), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), TK/ HDL, LDL/ HDL oranları ve aterojenik indeks belirgin olarak yüksek bulunmuştur (45).

Akantozis Nigrikans, obezlerde ve polikistik over sendromu olanlarda gözlenebilir ve polikistik overi olan kadınlarda insülin direncinin göstergesi olabilir. Akantozis nigrikansı olan polikistik over sendromlu olgularda insülin direncinin derecesi olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (35). Premature adrenarşlı kızlarda aynıpübertal evredeki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; belirgin olarak artmış bel çevresi, bel/kalça oranı, total, trunkal ve abdominal yağ kütlesinde artış saptanmıştır. Abdominal yağ oranı doğum ağırlığı ile ters, hiperandrojenemi, açlık insülin düzeyi ve lipid düzeyleri ile doğru orantılıdır(42, 46). Androjen artışı aynı zamanda kemik mineral dansitesi ve plazma leptin düzeyinde artış ile ilişkilidir (47, 48). Prematür adrenarşlı kızlarda kontrol grubuna göre ve izlemde fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm geliştirenlerde, öyküde düşük doğum ağırlığı oranı yüksek oranda pozitif saptanmıştır. Son zamanlardaki epidemiyolojik çalışmalarda obezite, insülin direnci, plazma lipid anormallikleri, diyabet ve kardiyovasküler hastalığın doğumda normale göre küçük olan ve muhtemelen intrauterine büyüme geriliğine bağlı SGA olan erişkinlerde daha sık gözlemlendiğini ortaya koymaktadır (49).

1.6. Puberte Prekoks

Sekonder cinsel özelliklerin belirginleştiği yaşın, bu özelliklerin normal popülasyonda görülmeye başladığı yaş ortalamasından 2.5 SD'den daha öne kayması erken puberte olarak yorumlanmaktadır (1). Cinsel gelişim özelliklerinin kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaş öncesinde görülmesi veya kızlarda 10 yaşından önce menstrüasyon görülmesi erken puberte olarak değerlendirilir (1, 50). Erken puberte patofizyolojik olarak kabul edilmekte ve olguların yakın izlemi gerekmektedir. Puberte prekoks tanısı sadece erken cinsel gelişim bulgularına dayanmayıp, ilerleyici özellikte olan bir sürecin klinik, hormonal ve radyolojik kanıtlarını da taşımalıdır. Kesinleştikten sonra da GnRH bağımlı (gerçek erken puberte, santral erken puberte, komplet erken puberte) ve GnRH

bağımsız (yalancı erken puberte, periferik erken puberte, imkomplet erken puberte) olarak ayrılmalı ve uygun tedavi seçeneği için altta yatan etyolojik neden tanımlanmaya çalışılmalıdır (51). Puberte prekoks nedenleri Tablo 1 de verilmiştir (4).

Tablo 1. Puberte prekoks nedenleri (4)

1.GONADOTROPİN BAĞIMLI PP (komplet-gerçek-santral)
• İdiyopatik (sporadik, ailesel) • Organik • Kranial tümörler (optik glioma, astrosioma, hamartom,pineal tümörler) • Statik ensefalopati (post enfeksiyöz, postanoksik, posttravmatik) • Granülomatöz lezyonlar • Yapısal anomaliler (sella-optik displazi, hidrocefali, meningomyelosel) • Nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz, nörofibromatozis) • Hipotroidi • Düşük doz kranial ışınlama • Dismorfik sendromlar (Kabuki Make-Up S., Russel Silver S., Williams S.) • Nonketotik hiperglisinemi
2. GONADOTROPİN BAĞIMSIZ PP (Yalancı-Periferik)
• Konjenital adrenal hiperplazi • Mc-Cune Albright Sendromu • Ailesel erkeğe sınırlı gonadotropin bağımsız PP (testotoksikoz) • Seks steroidi/ gonadotropin salgılayan tümörler • Over kistleri • Primer hipotroidizm • Ekzojen seks steroidi/ gonadotropin alımı
3. KOMBİNE PP
4. NORMAL VARYANT PUBERTE
• Prematür telarş • Prematur pubarş

1.6.1. Gonadotropin Bağımlı Puberte Prekoks

HHG aksının işlevsel olarak ya da organik bir patoloji sonucunda erken olgunlaşmasıdır. Gerçek erken pubertede hipotalamik puls jeneratörü prematür reaktivasyon gösterir ve oluşan durum fizyolojik olarak normal, ancak kronolojik olarak erken pubertedir (1). Pubertal bulgular her zaman hastanın cinsiyetiyle aynı olup HHG ekseninin komplet aktivasyonu olduğundan ‘komplet-izoseksüel erken puberte’ olarak adlandırılmaktadır.

Kızlarda santral erken pubertenin yaklaşık % 95’i idiyopatiktir. İdiyopatik santral PP’da GnRH nöronal aksda intrinsek bir defekt sonucu transsinaptik/astroglial kavşakta anormal durum söz konusudur. Olguların bir kesiminde GnRH nöronlarının moleküler olarak uyarıcı sistemlere aşırı yanıtı ve otonomik fonksiyon kazanımı da söz konusu olabilir. Bu hastaların çoğu normal menstrüel siklus ve fertiliteye sahip olarak görülmektedirler (4).

Gerçek erken PP e neden olan organik nedenler, beyinde genel disfonksiyona neden olan nedenler, ensefalit/ menenjit sekelleri dışında bazı mutasyonlar da örneğin Kisspeptin reseptöründeki (GPR54) aktive edici mutasyonlar gerçek PP nedeni olabilmektedir. Makorin-3 (MKRN3) mutasyonu kromozom 14’ün maternal uniparental disomi bozukluğu olup intrauterine büyüme geriliği, erken puberte ve hiperglisinemi ile beraberdir (4). Ayrıca DAX1 geni sürrenal, hipotalamus- hipofiz ve gonad gelişiminde ve pubertal regülasyonda önemli rol oynamaktadır (1).

Pineal ya da hipotalamik hCG sekrete eden germ hücreli tümörler nadir görülmekle birlikte bazen gerçek santral PP’a neden olurlar (4, 52, 53).hCG; LH reseptör agonisti olup bu farklı durumu açıklayan hipotalamik GnRH salınımını inhibe eden durum tümörün kitle etkisi, yüksek hCG seviyelerinin FSH etkisi zayıflatması ya da bazı disgerminomalara hCG yanında E2’de sekrete etmesi olduğu düşünülmektedir (4).

1.6.2. Gonadotropin Bağımlı Olmayan Puberte Prekoks

HHG aksı dışında periferik nedenlere bağlı olarak gelişen inkomplet erken pubertedir (1). Etiyolojide gonadal ya da sürrenal tümörler; fonksiyonel over kistleri, LH ve FSH

reseptör genlerindeki aktive edici mutasyonlar, gonadotropin reseptörlerine bağlı bir postreseptör sinyal proteini olan G-proteini ile ilgili aktive edici mutasyonlar (McCune Albright sendromu) konjenital adrenal hiperplazi (21-hidroksilaz eksikliği, 11-hidroksilaz eksikliği), iatrojenik, endokrin bozucular, hCG salgılayan tümörler (ektopik erken puberte), kortizol direnci, aromataz eksikliği bu grubun içindedir.

Kızlarda izoseksüel yalancı PP'de meme gelişimi ön planda olup meme başlarında areolar hiperpigmentasyon görülebilir. Pubik kıllanma tabloya eklenebilir, düzenli olmayan vajinal kanamalar olabilir. Erkeklerde ise makrogenitalya, pubik kıllanma, ter kokusu, musküler yapı, sık ereksiyon, akne oluşumu dikkat çeken bulgulardır. Kızlarda yalancı PP'a yol açan başlıca over lezyonları; otonom over kistleri, granüloza yada teka hücreli tümörler, lipoid tümörler, teratomlar ve arrenblastomadır (1).

1.6.3. Puberte Prekokslu Hastalarda Öykü

Seksüel gelişim özellikleri, hızlı uzama olup olmadığı sorgulanmalıdır. Aile öyküsü, perinatal olaylar, nörolojik hastalık olup olmadığı incelenmelidir. Serebral palsili ve ciddi motor etkilenmesi olan çocuklarda puberte normal çocuklara göre daha erken başlar ve daha geç tamamlanır ve daha geç tamamlandığı için menarş gecikebilir, neden olarak da seksüel maturasyonun vücut yağ oranıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (54). Başağrısı, kusma görme bozukluğu, propitozis, görme alanı defektleri beyin tümörü akla getirmelidir. Geçirilmiş hastalıklara bağlı alınan radyasyon yalancı PP sebep olabilir. İlaç olarak alınan eksojen androjenler sorgulanmalıdır (50). İzole vajinal kanamalarda cinsel istismar, yabancı cisim ve vajinal enfeksiyon ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

1.6.4. Klinik Bulgular

Gerçek erken pubertede pubertal gelişim normal olup her zaman izoseksüeldir. Kızlarda öncelikle meme gelişimi, sonra pubik kıllanma, zaman içinde peryodisite gösteren vajinal kanamalar, ter kokusu, somatik gelişimde hızlanma görülür. Menstrüel siklus genellikle anovulatuardır. Erkeklerde testis boyutları prepubertal olup penis boyutu pubertal ölçülerde ise akla yalancı puberte prekoks gelmelidir (1).

Nörolojik bulgular, deride sütlü kahve lekeleri, dismorfik bulgular, galaktore, hipotroidi varsa etyolojiye yönelik testler yapılmalıdır.

1.6.5. Tanısal Özellikler

Meme gelişimi dışında başka muayene bulgusu olmayan olgularda, kemik yaşı da normalse izole PT düşünülür ve daha ileri tetkik yapılmadan takip edilir. Başlangıçta birden fazla puberte bulgusu varsa veya takibinde çıkarsa, büyüme hızlanmışsa veya kemik yaşı +2SD'nun üzerindeyse daha ileri tetkik yapmak gerekir (55).

Erken pubertal gelişimi olan kızlarda laboratuvar tetkiki olarak bazal FSH, LH, östradiol istenebilir. Büyümede duraklama veya galaktore varlığında tiroksin ve prolaktin bakılmalıdır.

Bazal LH düzeyi IFMA ile ≥ 0.6 mIU/ml ve ICMA yöntemi ile ≥ 0.3 mIU/ml ise yüksek kabul edilir. Ancak genellikle bazal gonadotropin seviyeleri normal olarak bulunmaktadır (56). LH'nın pulsatil salgılanması nedeniyle serumda yüksek gonadotropin düzeyinin gösterilmesi için altın standart; intravenöz GnRH ile uyarı testi yapılmasıdır. LHRH'nın intravenöz uygulanmasını takip eden 1 saat boyunca 20. ve 60. dakikalarda alınan örneklerde LH seviyesi belirlenir. Bazı yazarlara göre GnRH stimülasyon testinde 30-40. dakikalarda tek serum örneği alınması pik LH seviyesini göstermede yeterlidir (57, 58). Kesin tanı için yapılan LHRH uyarısına LH ve FSH yanıtları ölçüm yöntemine göre yorumlanmalıdır. Uyarıya LH baskın yanıt gerçek erken puberte için uyarıcıdır. Kızlarda uyarılmış LH düzeyi RIA ile >15 mIU/ml, IFMA ile >6 mIU/ml ve ICMA ile >5 mIU/ml ise pubertal kabul edilir. Gerçek erken pubertede LH/FSH oranı >1 dir. Prematür telarşta LHRH uyarısına FSH baskın yanıt alınırken yavaş ilerleyen gerçek erken pubertede uyarılmış LH ve FSH değerlerin birbirine yakın yükselmeler göstermektedir (56).

GnRHa (GnRH-agonist) testi klinisyenleri HHG aksın aktivasyonunu değerlendirmede yönlendiricidir. Sathasivam ve ark. yaptığı çalışmada klinik olarak puberte prekoks bulguları olan 39 kız çocuğunda LH ve/veya E2 düzeyleri düşük olsa da LHRH testine LH ve E2 cevabının yüksek olması bu hastalarda PP tahminini doğrulamıştır (59).

Kızlarda over ve uterus yapısının değerlendirilmesinde kist veya tümör varlığının araştırılması ve boyutlarının ölçülmesinde pelvik ultrasonografi yararlı bir yöntemdir. Prepubertal kızlarda uterus yüksekliği 35 mm'den az olmalı, over uzun çapı 20 mm'yi geçmemelidir. Overlerin bilateral büyümesi gerçek PP'un önemli bir bulgusudur. Endometrium kalınlığı 5 mm ye ulaşıncaya menarş başlamaktadır (1, 28).

1.6.6. Tedavi

Pubere prekoks tedavisinde amaç; hormon salınımını baskılayarak hızlanmış pubertal gelişimi hedeflenen yaşa ulaşana kadar kontrol altında tutmak, epifizlerin erken kapanmasını önlemek, hedef boya ulaşılmasını sağlamak ve psikososyal sorunların yaşanmasını önlemektir.

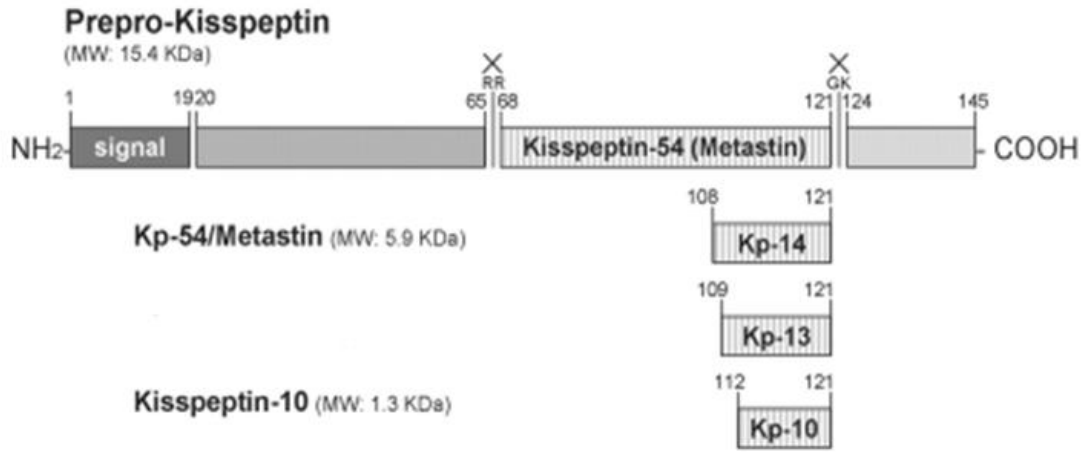
Tedavi almayan kızların yaklaşık 1/3'ü ile erkeklerin çoğunun erişkin final boyu 5. persentilden kısadır. Santral puberte prekoks tedavisi yapılamayan dönemlere ait hasta serilerinde tedavi edilmemiş hastaların ortalama boyları erkekler için 151-156 cm, kızlar için 150-154 cm olarak bildirilmiştir. Buna göre final boy kaybı erkeklerde ortalama 20 cm, kızlarda ise ortalama 12 cm'dir (60).

1.7. Kisspeptin

KiSS sözcüğündeki "ss" takısı süpresör diziyi (suppressor sequence) ifade etmektedir. Gen bölgesi Pensilvanya/ Hershey'de keşfedildiği için bu yörenin meşhur Kiss çikolatasına ithafen "Ki" öneki getirilerek gene KiSS-1 geni adı verilmiştir (61). Yeni bir cDNA olarak tanımlanan KiSS-1 geni malign melanoma hücrelerinin metastatik hücrelerin incelenmesi sırasında supresyonunu sağlayan 6. kromozomda bulunmuştur. Non- metastatik malign melanoma hücrelerinden de mRNA ekspresyonu sağlayan KiSS-1 geni olduğu saptanmıştır. Normal kalp, beyin, karaciğer, akciğer ve iskelet kasında salınım olup, böbrek ve pankreas da az salınım olurken plasenta da en yüksek salınım oranına sahiptir (15, 62). KiSS-1 geni ürünlerinin meme kanseri ve melanoma metastazını baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle KiSS-1 geninin 54 amino asitlik ürünü "metastin" (kisspeptin54) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraları kisspeptin-54'ün daha kısa parçalarının da olduğu saptanmış ve bu parçaların hepsine "kisspeptinler" (kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10) adı verilmiştir (15, 63).

1.7.1. Kisspeptin Yapısı ve Sentezi

Kisspeptin; prepro-kisspeptinin parçalanması yoluyla oluşur. KiSS-1 geni tarafından kodlanan prepro-kisspeptin 145 aminoasitten oluşup 19 aminoasit sinyal-peptidi ve merkez 54 aminoasit mevcuttur (64). Kisspeptinin yapısal özellikleri Şekil 1 de verilmiştir (64). Protein 57. ve 67. pozisyonda birer kesim noktası içermektedir. Bir diğer noktadan 121-124. amino asitler arasındaki kesilmesi sonucunda yeni oluşan proteinin C-terminal ucu amidleştirilir. Amidleştirilmiş olan bu kısım GPR54 reseptörüne bağlanmadan sorumludur (13, 15, 16, 65).



Şekil 1. Kisspeptinin yapısal özellikleri; prepro-kisspeptinin parçalanması yoluyla oluşur.

KiSS-1 geni tarafından kodlanan prepro-kisspeptin 145 aminoasitten oluşup 19 aminoasit sinyal-peptidi ve merkez 54 aminoasit mevcuttur. Metastin geninin daha küçük parçalara ayrılması ile kisspeptin-14 (Kp-14), Kp-13 ve Kp-10 oluşur. Bütün kisspeptinler GPR54'e bağlanarak aktive olur (64).

1.7.2. Kisspeptinin Hipotalamik Düzenlenmesi

Üretkenlik üzerine etkisi olan bu nöropeptid hipofizer gonadotropinlerin salgılanmasını uyarmak üzere hipotalamus üzerine etkide bulunur. Çok ilginçtir ki GnRH nöronları benzersiz bir gelişim sürecine sahiptir. Embriyonik GnRH nöronları yüksek derecede hareketliliğe sahiptir ve olfaktör placodlarından origin alıp preoptik areaya doğru göç edip final yerlerine giderler ve tüm vertebralılarda beynin içinde yerleşirler. Son yapılan

hayvan çalışmalarında arcuat nükleusdaki kisspeptin nöronları ve GnRH spesifik subgrupları arasındaki nöronal bağlantının fare beyinlerinde embriyonal dönemde olduğu gösterilmiştir (66). KiSS1 ve GPR54 seviyeleri puberte de dramatik olarak artar ve pubertenin nöroendokrin kontrolünde önemli etkiye sahiptir (67). Puberte ve fertilit düzenlenmesinde rol alır. KiSS1’de inaktive edici mutasyonun infertiliteye neden olduğu bulunmuştur. Subfertil fenotip ile KiSS1R mutasyonu arasında ilişki kurulmuştur. Abbar ve ark. subkutan bolus şeklinde kisspeptin-54 (başlangıç dozu 1.6 yada 3.2 nmol/kg ve protokole göre artırılmış dozu 6.4 yada 12.8 nmol/kg) verilen 47 kadının %96’sında oosit maturasyonu gözlenmiş ve ilk verilen hastanın oosit maturasyonu sonucu sağlıklı bir bebeği olmuştur (68). Ayrıca PKOS’lu kadınlarda kisspeptin ve nörokinin B antagonistleri GnRH pulsatilitesini azaltıp yüksek LH seviyelerini düzenleyip foliklogenezi geliştirir ve ovulasyonu sağlayabilir (63). KiSS1R’ndeki fonksiyonel olarak aktif mutasyonlarda da PP görülmektedir (37, 67, 69-71). KiSS1 direk olarak lateral serebral ventrikülde LH ve FSH sekresyonunu uyarır (14). Bu şekilde direk etki ile puberteyi başlatır. Kisspeptin antagonistleri erken puberte tedavisinde kullanılabilir. Diğer tedavi şansı oluşturan hastalıklar ise hipogonadotropik hipogonadizm, hipotalamik amenore, diyabet ilişkili hipogonadizm, ovulasyon disfonksiyonu, PCOS, erken ve geç puberte, menapoz, kontrasepsiyondur (63, 69). Hayvan deneylerinde de kisspeptin aktivasyonunda seks steroidlerinin de rolü olduğu gösterilmiştir. Ancak surrenal hormonların kisspeptin düzeylerine etkisi ile ilgili şimdiye kadar insanlarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Aralık 2014–Haziran 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı polikliniğine erken meme gelişimi ve/veya aksiller ve genital kıllanma şikâyeti ile başvuran hasta grubu ve altta yatan herhangi bir endokrin hastalığı ve şikâyeti olmayan, kontrol grubundan oluşturuldu. Çalışma öncesinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi’nden Etik Kurul onayı alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU2014-6064 proje kodu ile desteklendi. Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerin anne veya babasına Helsinki İnsan Hakları bildirgesine uygun olarak yazılı düzenlenmiş bilgilendirilmiş onam formu okutulup imzalatıldı.

Premature pubarş tanısı; pubik ve/veya aksiller kıllanması 8 yaş öncesinde fark edilen, ter kokusu veya sivilce çıkması şikâyeti bulunan çocuklar bu gruba alındı. Muayenede meme gelişiminin başlamamış olmasına dikkat edildi. Altta yatan olası non-klasik kongenital adrenal hiperplazi, surrenal veya gonadal kitle tanıları uygun hormonal ve gerek görülürse görüntüleme yöntemleri ile ekarte edildi. Altta yatan patoloji tespit edilen veya ilaç veya endokrin bozucu maruziyet öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya sadece izole prematur adrenarş tanısı doğrulanan olgular alındı.

Premature pubarşlı hastaların gonadal aksını değerlendirmek için bu hastalara ek olarak GnRH uyarı testi yapıldı.

Santral puberte prekoks tanısı için hastaların meme gelişiminin 8 yaştan önce başlamış olması ve/veya pubik-aksiller kıllanmanın eşlik etmesi şartı arandı. Hastaların bazal gonadotropik hormonlar, seks steroidleri ve surrenal hormonları değerlendirilip tüm hastalara GnRH testi yapıldı. Pelvik ultrasonografi değerlendirmesi yapıldı. Sonuçları santral puberte prekoks ile uyumlu olanlar bu gruba dâhil edildi.

Genel pediatri polikliniğine başvuran altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ve endokrin bozukluğu olmayan, sekiz yaş altı 20 kız hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan olguların detaylı anamnezleri alınıp genel sistemik muayeneleri yapıldı. Anamnezde şikâyetlerin başlangıç yaşı, semptomların ilerleme hızı, son 6 ayda hızlı boy uzaması, ter kokusunun varlığı, akne varlığı, temporal bölgede saç dökülmesi, geçirilmiş kafa travması öyküsü, özgeçmişinde doğum ağırlığı, doğum haftası, asfiksi öyküsü sorgulandı. Soy geçmişinde anne yaşı ve boyu, baba yaşı ve boyu, akraba evliliği durumu ve anne menarş yaşı sorgulandı. Başvuru anında hasta ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boyu, bu parametrelerin SDS değerleri, Bazal metabolik indeksi), takvim yaşları (decimal yıl), boy ve ağırlık yaşları kaydedildi. Hastaların kemik yaşları aynı kişi tarafından Greulich&Pyle atlası kullanılarak belirlendi. Kemik yaşı/takvim yaşı oranları hesaplandı.

Tanner meme gelişim evreleme sistemine göre hastaların meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanmaları aynı kişi tarafından değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun pelvik ultrasonografisi çekilerek over ve uterus boyutları, endometriyal kalınlık ve overde foliküler kist olup olmadığı araştırıldı.

Sabah 12 saat açlık sonrası kan alınarak kisspeptin düzeyi dışındaki tüm hormon ölçümleri aynı gün içerisinde merkez biyokimya laboratuvarında yapıldı. Olguların surrenal aktivitesini değerlendirmek için serum örneklerinden 17-OH progesteron, 11-DOC, DHEAS, AS, T, kortizol hormonlarına, hipotalamo-hipofizer gonadal hormonlarını değerlendirmek için FSH, LH, E2 hormonları ölçüldü. Hastanemizde 17-OH Progesteron düzeyleri Radioimmunoassay (RIA) yöntemi; FSH, LH, testosteron ve estradiol düzeyleri Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemi ile

alışılmıştır. Kisspeptin düzeyinin lm için alınan örneklerden ayrılan serumlar - 80°C de saklandı. ELISA cihazında Cloud-Crone Crop. SEC559Hu 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Kisspeptin 1 (KISS1) Organism Species: Homo sapiens (Human) Instruction manual kiti ile kisspeptin düzeyi ölçüldü.

3. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Endokrinoloji Departmanı polikliniğine başvuran Nisan-2014 ve Haziran-2016 tarihleri arasında prematür pubarş tanısı olan 17 hasta, santral puberte prekoks tanısı olan 20 hasta ve endokrin dışı nedenlerle genel pediatri polikliniğine başvuran, yaş eşleştirilmiş 20 sağlıklı kız çocuğu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların tanılarına göre dağılımı

Gruplar	n / %
SPP	20 / 35.1
PA	17 / 29.8
K	20 / 35.1

SPP: Santral Puberte Prekoks, **PA:** Prematür Adrenarş K: Kontrol

Olgular arasında erişkin tipi ter kokusu (p 0.033), yüzünde başlayan akne (p 0.032) ve ailenin fark ettiği hızlı boy uzaması (p 0.003) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p 0.05). Doğumda asfiksi öyküsü hiçbir olguda olmadığı için istatistik yapılamamıştır (57 olgu/n:0). Temporal bölgeden başlayan saç dökülmesi (p 0.053), ebeveynler arası akraba evliliği (p 0.472), geçirilmiş kafa travması öyküsü (p 0.565) ve annenin ilk menarş yaşı (p 0.229) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Temporal bölgeden başlayan saç dökülmesi SPP grubunda

3 hastada gözlenmiş olup diğer gruplarda gözlenmemiştir. Kafa travması SPP grubunda 1 hastada , PA grubunda 1 hastada görülüp p değeri 0.565 bulunmuştur. Olguların annesinin ilk menarş yaşı SPP grubunda ortalama 13.2 ± 5.2 yaş, PA grubunda 13 ± 1.3 yaş, kontrol grubunda 14.6 ± 5.5 yaş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p 0.229) (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların başvuru şikayetleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	SPP n (%)	PA n (%)	K n (%)	P
Ter kokusu	6 (60)	1 (20)	0 (0)	0.033
Akne	1 (20)	4 (80)	0 (0)	0.032
Temporal saç dökülmesi	3(100)	0(0)	0(0)	0.053
Farkedilen hızlı boy uzaması	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0)	0.003
Kafa travması öyküsü	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0.565
Akraba evliliği	3 (60)	1 (20)	1 (20)	0.472
Annenin ilk menarş yaşı (ort $\pm$ SD yıl)	13.2 ± 5.2	13 ± 1.3	14.6 ± 5.5	0.229

Gruplar demonstratif ve antropometrik veriler açısından karşılaştırıldığında SPP grubunda doğum ağırlığı ortalaması 3087 ± 580 gr , PA grubunda 2826 ± 615 gr , kontrol grubunda 3242 ± 504 gr, doğum haftası ortalaması SPP grubunda 37 ± 2.2 hf , PA grubunda 35 ± 7.4 hf ve kontrol grubunda 38 ± 2.2 idi. Olguların hiçbirinde prematür veya SGA doğum öyküsü bulunmamaktaydı. Olguların annesinin başvuru anındaki boyu SPP grubunda 160 ± 6.7 cm, PA grubunda 160 ± 6.7 cm, kontrol grubunda 161 ± 6 cm idi, annesinin başvuru anındaki yaşı SPP grubunda 33 ± 7.1 yıl, PA grubunda 32 ± 5.2 yıl, kontrol grubunda 33 ± 5.3 yıl idi.

Olguların başvuru yaşı SPP’ da 7.5 ± 0.73 yaş, PA da 7 ± 0.74 yaş, kontrol grubunda 6.7 ± 0.48 yaş idi. Hastaların başvuru anındaki ölçülen boy yaşı SPP’da 8 ± 1.33 yaş, PA da 7.6 ± 0.97 yaş, kontrol grubunda 6.5 ± 1.21 yaş olarak hesaplandı. Olguların vücut ağırlıkları SPP’ da 28 ± 6.5 kg, PA’ da 28 ± 6 kg, kontrol grubunda 22 ± 3.5 kg olup olguların ağırlık yaşı SPP’da 8.6 ± 1.7 yaş, PA’ da 8.6 ± 1.7 yaş, kontrolde 6 ± 1.7 idi. Olguların kemik yaşı SPP’da 9 ± 1.6 yaş, PA’da 7.7 ± 1.3 yaş, kontrolde 6.5 ± 0.7 yaş olup kemik yaşına göre hesaplanan tahmini hedef boyları arasında fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların demonstratif ve antropometrik değerler açısından karşılaştırılması

	SPP (n=20)	PA (n=17)	K (n=20)
	ort± SD		
Doğum ağırlığı (gr)	3087± 580	2826± 615	3242± 504
Doğum haftası (hafta)	37± 2.2	35± 7.4	38± 2.2
Başvuru yaşı (yıl)	7.5± 0.73	7± 0.74	6.7± 0.48
Hasta boyu (cm)	126± 7.9	124± 5.8	118± 6.9
Boy yaşı (yıl)	8± 1.33	7.6± 0.97	6.5± 1.21
Boy SDS	0.36± 1.29	0.67± 0.92	-1.4± 1.36
Ağırlık (kg)	28± 6.5	28± 6	22± 3.5
Ağırlık yaşı (yıl)	8.6± 1.7	8.6± 1.7	6± 1.7
Anne boyu (cm)	160± 6.7	160± 6.7	161± 6
Anne yaşı (yıl)	33± 7.1	32± 5.2	33± 5.3
Baba boyu (cm)	171± 7.2	175± 7.5	175± 5
Baba yaşı (yıl)	38± 6.8	37± 5.4	40± 5.8
Kemik yaşı (yıl)	9± 1.6	7.7± 1.3	6.5± 0.7
Tahmini hedef boy (cm)	157.3± 8.4	160.8± 8.1	159.8± 9.2
AHB (cm)	159.63± 5.6	162.03± 5.4	161.73± 4.6
AHB SDS	-0.56± 0.99	-0.25± 0.88	-0.24± 0.78
Sistolik kan basıncı (mmHg)	99.5± 5.1	98.8± 6.9	100± 3.6
Diyastolik kanbasıncı (mmHg)	61± 4.4	62.3± 5.6	60.5± 1.5

Santral puberte prekoks ve prematür adrenarşta her iki aksın aktivasyonu sırasında hastanın klinik bulguları oluşurken hızlı boy uzaması olur ve hastanın boy yaşı, başvuru yaşına göre ileridir. Bazal metabolik indeksin yüksek olmasının da akslar üzerine etkisi bilinmektedir. Buna göre olgunun başvuru anındaki boyunun oksolojik boy yaşı hesaplamasının; başvuru anındaki takvim yaşına farkının ortalama değeri istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Aynı yöntemle ağırlık yaşının takvim yaşından farkı da hesaplanmıştır. Boy yaşının farkı SPP grubunda ortalama 0.40± 1.33 yıl, PA grubunda ortalama 0.53± 0.79 yıl, kontrol grubunda ortalama -0.20± 1.09 yıl saptanmış olup p değeri 0.103 olarak saptanmıştır. Aynı hesaplama formülü ile ağırlık yaşının başvuru anındaki takvim yaşına farkının ortalamasının istatistiksel analizinde p değeri <0.001 olup anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında aynı harfi

taşımayan gruplar arasındaki fark anlamlı saptanmış olup SPP ve kontrol grubu karşılaştırıldığında p değeri 0.01, PA ve kontrol grubu karşılaştırıldığında p değeri <0.001, SPP ve PA grupları karşılaştırıldığında ise p değeri 0.694 saptanmıştır. Olgular arasında body mass indeksi karşılaştırıldığında SPP grubunda ortalama değeri 17.07 ± 2.43 , PA grubunda ortalama değeri 18.30 ± 2.93 , kontrol grubunda ise ortalama değeri 15.58 ± 1.23 olup aralarında anlamlı fark saptandı. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında ise aynı harfi taşımayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Santral puberte prekoks grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcut olup (p 0.08), SPP ve PA grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p:0.655). Prematür pubarş grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı (p 0.001) (Tablo 5).

Tablo 5. Olgular arasında boy yaşı ve ağırlık yaşının başvuru yaşına göre farkının ve body mass indeksinin karşılaştırılması

	Boy yaşının farkı	Ağırlık yaşının farkı ort $\pm$ SD	BMI
SPP (n:20)	0.40 $\pm$ 1.33	1.03 $\pm$ 1.67 (a)	17.07 $\pm$ 2.43 (a)
PP (n:17)	0.53 $\pm$ 0.79	1.5 $\pm$ 1.63 (a)	18.30 $\pm$ 2.93 (a)
K (n:20)	-0.20 $\pm$ 1.09	-0.64 $\pm$ 1.74 (b)	15.58 $\pm$ 1.23 (b)
p	0.103	<0.001	<0.001

(.): Aynı harfi taşımayanlar arasındaki fark anlamlı saptanmıştır.

Olgular arasında fizik muayenede saptanan Tanner evrelemesine göre aksiller kıllanma hiçbir olguda evre üç ve ilerisinde değildi. Prematür pubarş grubunda 7 olguda bir pozitif (% 77.8), dört hastada iki pozitif (% 57.1) aksiller kıllanma saptandı. Santral puberte prekoks da aksiller kıllanma iki (% 22.2) hastada bir pozitif, üç hastada (% 42.9) iki pozitif saptandı. Beklendiği gibi kontrol grubunda aksiller kıllanma yoktu. Olgular arasında p değeri <0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar arasında aksiller kıllanma varlığının karşılaştırılması

	SPP(%) (n:20)	PA(%) (n:17)	K(%) (n:20)	p
1 pozitif	2 (22.2)	7 (77.8)	0 (0)	<0.001
2 pozitif	3 (42.9)	4 (57.1)	0 (0)	
Yok	15 (36.6)	6 (29.8)	20 (35.1)	

Olgular arasında pubik kıllanma Tanner evrelemesine göre evre 1, 2 ve 3 olarak değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Olguların hiçbirinde fizik muayenede evre dört ve beş pubik kıllanma gözlenmedi. Santral puberte prekoksta pubik kıllanma 9 hastada evre bir (% 29), 8 hastada evre iki (% 34.8), üç hastada evre üç (% 100) olarak saptanmıştır. Prematür pubarşta iki hastada evre bir (% 6.5), 15 hastada evre iki (% 65.2) pubik kıllanma saptanmıştır. Prematür pubarşta iki hastada evre bir pubik kıllanma saptananlarda aksiller kıllanma bir ve iki pozitif olarak mevcut olduğundan bu iki hastada prematür adrenarş tanısında şüphe yoktur (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arası Tanner- Marshall evrelemesine göre pubik kıllanma karşılaştırması

	SPP(%) (n:20)	PA (%) (n:17)	K(%) (n:20)	p
Evre 1	9 (29)	2 (6.5)	20 (64.5)	<0.001
Evre 2	8 (34.8)	15 (65.2)	0 (0)	
Evre 3	3 (100)	0 (0)	0 (0)	

Olgular arasında meme gelişimi sadece SPP hastalarında mevcut olup istatistiksel analiz yapılmamıştır. Tanner evrelemesine göre değerlendirildiğinde, hiçbir olguda telarş evre 4 ve üzerinde meme gelişimi izlenmemişken, 18 hasta (% 89.4) evre iki, iki hasta (% 10.5) evre üç idi (Tablo 8).

Tablo 8. SSP hastaları arasında telarş evrelerine göre hasta dağılımı

Telarş evre	SPP (%) (n:20)
Evre 1	0 (0)
Evre 2	18 (90)
Evre 3	2 (10)

Olguların bazal FSH, LH, E2, DHEAS değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Santral puberte prekoks grubunda bazal FSH değerleri ortalaması 2.76 ± 2.14 mIU/ml, PP grubunda 1.01 ± 0.47 mIU/ml, kontrol grubunda 1.84 ± 1.19 mIU/ml idi. İstatistiksel olarak SPP, PA ve kontrol grupları arasındaki bazal FSH karşılaştırılmasında p değeri 0.003 iken Post Hoc testi ile ikili karşılaştırmada tabloya göre aynı harfi taşımayanlar arasındaki fark anlamlı saptanmıştır (p 0.05). Santral puberte prekoks ile PA arasındaki p değeri 0.02, SPP ile K grubu arasındaki p değeri 0.130, PA ile K grubu arasındaki p değeri 0.218 saptanmıştır (p 0.05). Dolayısıyla gruplar arası farklılığın SPP grubundan kaynaklandığı söylenebilir.

Olgular arasında bazal LH değerleri ortalaması karşılaştırıldığında; SPP grubunda bazal LH değerleri ortalaması 0.98 ± 1.5 mIU/ml, PA grubunda 0.29 ± 0.2 mIU/ml, kontrol grubunda 0.20 ± 0.6 mIU/ml idi. Her üç grup arasında p değeri 0.016 anlamlı kabul edildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmada SPP ve PA arasında p değeri 0.60, SPP ve K grubu arasında p değeri 0.20, PA ve K grupları arasındaki p değeri 0.943 saptanmış olup farklılık yine SPP grubundan kaynaklanmıştır. Ve tabloya göre aynı harfi taşımayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p 0.05). Buna göre SPP kontrol grubuna göre anlamlıdır, SSP-PA ve PA-K arası karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Olgular arasında E2 değerleri ortalaması karşılaştırıldığında SPP grubunda 8.27 ± 9.6 pg/ml, PA grubunda 3.5 ± 0.89 pg/ml, kontrol grubunda 3.9 ± 1.13 pg/ml olup p değeri 0.024 olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arası ikili karşılaştırmada SPP ve PP arasındaki p değeri 0.043, SPP ve K grupları arasındaki p değeri 0.053, PP ve K grupları

arasındaki p değeri ise 0.981 olarak saptanmıştır (p 0.05).Farklılığın SPP grubundan kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Olgular arasında DHEAS değerleri ortalaması karşılaştırıldığında SPP grubundaki DHEAS değerleri ortalaması 56 ± 34.9 µg/dL, PA grubunda 107.9 ± 44.4 µg/dL, kontrol grubunda 17.2 ± 11 µg/dL idi. Her üç grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında p değeri <0.001 olup anlamlı kabul edildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmada SPP ve PA arasındaki p değeri <0.001, SPP ve K grupları arasındaki p değeri 0.001, PA ve K grubu arasındaki p değeri <0.001 olarak saptanmıştır (p 0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. Olgular arasında bazal hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	FSH(mIU/ml) ort±SD	LH(mIU/ml) ort±SD	E2(pg/ml) ort±SD	DHEAS(µg/dL) ort±SD
SPP	2.76± 2.14 (a)	0.98± 1.5 (a)	8.27± 9.6 (a)	56.00± 34.9 (a)
PA	1.01± 0.47 (b)	0.29± 0.2 (a,b)	3.50± 0.89 (b)	107.9± 44.4 (b)
K	1.84± 1.19 (a,b)	0.20± 0.6 (b)	3.90± 1.13 (a,b)	17.20± 11.0 (c)
p	0.003	0.016	0.024	<0.001

(.): Aynı harfi taşımayanlar arasındaki fark anlamlı saptanmıştır.

SPP ve PA grupları arasında bazal androjen değerleri karşılaştırıldı. SPP grubunda 17-hidroksiprogesteron ortalama değeri 1.19 ± 1.86 ng/ml, PA grubunda 1.14 ± 0.82 ng/ml idi. Her 2 grup arasında 17-hidroksiprogesteron değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p 0.916). Her 2 grup arasında 11-Deoksikortizol ortalama değerleri karşılaştırıldığında SPP grubunda 2.46 ± 1.16 ng/ml , PA grubunda 2.56 ± 1.45 ng/ml idi ve p değeri 0.824 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Androstenedion için SPP grubunda ortalama değer 0.55 ± 0.33 ng/ml, PA grubunda 0.65 ± 0.34 ng/ml olup p değeri 0.374 ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Testosteron SPP grubunda ortalama değeri 0.71 ± 10.4 ng/dl, PA grubunda 9.4 ± 5.5 ng/dl idi ve p değeri 0.445 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Kortizol için SPP grubundaki ortalama değeri 12.1 ± 10.4 µg/dL, PA grubu için 9.4 ± 5.5 µg/dL idi ve p değeri 0.353 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 10).

Tablo 10. SPP ve PP grupları arasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	17-OH (ng/ml)	11-DOC (ng/ml)	AS (ng/ml)	T (ng/dl)	Kortizol (µg/dL)
	ort±SD				
SPP	1.19± 1.86	2.46± 1.16	0.55± 0.33	0.71± 10.4	12.1± 10.4
PA	1.14± 0.82	2.56± 1.45	0.65± 0.34	9.4± 5.5	9.4± 5.5
p	0.916	0.824	0.374	0.445	0.353

Santral puberte prekoks, PA ve kontrol grupları pelvik ultrasonografi bulgularından sağ over, sol over volümü ve uterus uzunluğu değerleri ortalaması istatistiksel olarak karşılaştırıldı. SPP grubundaki sağ over volümü 1.86 ± 1.11 ml, PA grubunda 1.36 ± 0.66 ml, kontrol grubunda 0.79 ± 0.36 ml idi. Her üç grup arasındaki sağ over volümleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p değeri 0.001 olup anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$). Gruplar arası Post Hoc testi ile ikili karşılaştırmada Tablo 11' a göre aynı harfi taşımayanlar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Santral puberte prekoks ile PP arasında p değeri 0.151, SPP ve K grupları arasındaki p değeri < 0.001 ve PA ile K grupları arasındaki p değeri 0.094 olarak saptanmıştır ($p < 0.05$). Sonuç olarak SPP grubundaki sağ over volümleri diğer iki gruptan farklı bulunmuştur.

Santral puberte prekoks grubundaki sol over volümü ortalaması 1.81 ± 0.98 ml, PA grubunda 1.21 ± 0.72 ml, K grubunda 0.87 ± 0.73 ml idi. Her üç grup arasındaki sol over volümleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p değeri 0.004 olup anlamlı kabul edildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmada ise SPP ve PA arasındaki p değeri 0.100, SPP ve K grupları arasındaki p değeri 0.003 ve PA ile K grupları arasındaki p değeri 0.442 olarak saptanmıştır. ($p < 0.05$). Diğerinde olduğu gibi buradaki farklılık da SPP grubundan kaynaklanmaktadır.

Olgular arasındaki uterus uzunluğu karşılaştırmasında SPP grubunda 32.1 ± 7.4 mm, PA grubunda 27.1 ± 5.0 mm ve K grubunda 27.8 ± 5.6 mm olup üç grup arasındaki p değeri 0.047 idi ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmada SPP ve PA grupları arasındaki p değeri 0.062, SPP ve K grupları arasındaki p değeri 0.106, ve PA ve K grupları arasındaki p değeri 0.939 olarak saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Olgular arasında ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması

	Sağ over (ml)	Sol over (ml)	Uterus uzunluğu(mm)
	ort±SD		
SPP	1.86± 1.11 (a)	1.81± 0.98 (a)	32.1± 7.4 (a)
PA	1.36± 0.66 (a,b)	1.21± 0.72 (a,b)	27.1± 5.0 (a)
K	0.79± 0.36 (b)	0.87± 0.73 (b)	27.8± 5.6(a)
p	0.001	0.004	0.047

(.): Aynı harfi taşımayanlar arasındaki fark anlamlı saptanmıştır.

Hastalara uygulanan LHRH uyarı testine LH ve FSH zirve yanıtları karşılaştırıldı. Santral puberte prekoks grubunda 16 hastaya uygulanan testte LH/ FSH oranı 0.71 ± 0.11 olup PA grubunda 13 hastaya test uygulandı ve LH/FSH oranı 0.29 ± 0.11 idi. İstatistiksel olarak p değeri 0.002 olup anlamlı kabul edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta gruplarında LHRH uyarı testine LH ve FSH zirve yanıtı oranlarının karşılaştırılması

	SPP (n=16)	PA (n=13)	p
	ort±SD	ort±SD	
z LH/ FSH oranı	0.71 ± 0.11	0.29 ± 0.11	0.002

z LH/FSH: LHRH testine zirve yanıtlarının oranı

Olgularda bakılan kisspeptin düzeyleri ortalaması, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$). Santral puberte prekoks grubunda 122.1 ± 51 pg/ml, PP grubunda 209.4 ± 56 pg/ml ve kontrol grubunda 143 ± 51 pg/ml idi. Gruplar arası ikili karşılaştırma yapıldığında SPP ve PA grupları kıyaslandığında $p < 0.001$ olup istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak SPP grubunu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda p değeri 0.427 istatistiksel olarak anlamlı değildi. Prematür pubarş grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p değeri < 0.001 olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Olgular arasındaki kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kisspeptin(pg/ml) ort±SD
SPP	122.1± 51 (a)
PA	209.4± 56 (b)
K	143± 51 (a)
p	<0.001

(..): Aynı harfi taşımayanlar arasındaki fark anlamlı saptanmıştır.

Olgular arasında kemik yaşı, FSH, LH, E2, DHEAS, 17-OH, 11-DOC, AS, T ve zirve LH/ FSH oranlarının kisspeptin ile korelasyonu değerlendirildi. Santral puberte prekoks grubunda kisspeptin ile zirve LH/ FSH oranı arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0.547 p:0.028). Prematür pubarş grubunda ise FSH, 17-OHP ve 11-DOC ile kisspeptin arasında orta kuvvette negatif korelasyon vardı (sırasıyla r: -0.487, - 0.495, - 0.537) (Tablo 14).

Tablo 14. Olgular arasında kisspeptin ve bazal hormonal değerlerin korelasyon ilişkisi

	Kisspeptin (pg/ml)					
	SPP		PA		K	
	r	p	r	p	r	p
Kemik yaşı	-0.097	0.685	0.038	0.884	-0.271	0.248
FSH(mIU/ml)	-0.010	0.965	-0.487	0.048	0.050	0.835
LH(mIU/ml)	-0.256	0.276	0.200	0.441	-0.175	0.461
E2(pg/ml)	-0.121	0.610	-0.161	0.536	0.171	0.470
DHEAS(µg/dl)	-0.306	0.190	0.038	0.886	0.179	0.450
17-OH(ng/ml)	0.397	0.083	-0.495	0.043		
11-DOC(ng/ml)	-0.072	0.762	-0.537	0.026		
AS(ng/ml)	-0.026	0.913	-0.337	0.186		
T(ng/ml)	0.038	0.877	-0.159	0.543		
z LH/FSH	0.547	0.028	0.094	0.761		

(p <0.05)

4. TARTIŞMA

Son yıllarda puberteye girme yaşının öne kaydığı iddia edilmektedir (50, 72, 73). Puberte prekoksun prevalansı kızlarda 20-23/ 10.000, erkeklerde <5/10.000 olup Danimarka da yapılan çalışmaya göre sekonder seks karakterlerine ek olarak erken pubertenin başka kriterleri de göz önüne alınırsa öngörülen prevalansı %0.6 veya 1/160 olmaktadır (74). Amerikada çok merkezli >17.000 kız çocuğunda yapılan çalışmada 8 yaş altında meme gelişimi ve pupik kıllanma prevalansı African-American ırkta % 48, beyaz ırkta % 15 olarak saptanmış olup erken ergenlik kılavuzlarının yeniden düzenlenip sevk kriterlerinin belirlenmesi gerekmektedir (75). Avrupada 1991 ve 2006 yıllarında, 2095 kız olguda yapılan 2 fazlı çalışmada ise meme gelişimi (Tanner evre 2) başlama yaşı açısından karşılaştırıldığında telarşın 2006 yılındaki verilerde 1.02 yaş ($p<0.001$) daha erkene kaydığı görülmüştür (76). Ergenlik yaşındaki bu düşme; gelişmiş sağlık, beslenme ve hijyene atfedilmektedir. Aynı zamanda SPP nedenlerinden olup genetik temeli olan genom analiziyle riskli durumların belirlenip infant ve çocukluk döneminde beslenme, endokrin bozucu kimyasallar ve çevresel faktörlerle genetik etkileşimi üzerinde durulup çeşitli çalışmalar yapılacağı düşünülmektedir (80).

Türkiye’de puberte ile ilgili çalışmalardan olan 1975 yılında Neyzi ve ark. tarafından yapılan çalışmada telarş başlama yaşı 9.8 ± 1.3 yaş olarak tespit edilmiştir (77). Yine 2008 yılında Semiz S. ve ark. 1562 kız ve 1749 erkek sağlıklı Türk çocuklarında normal pubertal gelişim yaşını değerlendirmiştir. Kız çocuklarında Tanner evre 2 meme gelişimi yaş ortalaması 10.16 ± 0.97 yaş , evre iki pubik kıllanma 10.57 ± 1.39 yaş olup menarş yaşı 12.41 yaş olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre Türk erkek

çocuklarındaki normal pubertal gelişim dünyadaki diğer popülasyonlarla aynı yaşta olurken kız çocuklarında pubertal gelişimin başlamasının daha erken olduğu saptanmıştır (78). Türkiye’ de 29 merkezli 129 hastada yapılan çalışmada (102 kız, 27 erkek) konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olmayan gonadotropin bağımsız puberte prekoks prevalansı 14/1.000.000 olarak saptanmış olup etyolojide de en sık sebep olarak fonksiyonel ovaryan kistler saptanmıştır. Diğer sebepler karaciğerde gonadotropin salgılayan koryokarsinoma, hepatoblastoma, germ hücreli tümör, adrenokortikal tümör saptanmıştır. Bu çalışma pediatrik popülasyonda periferik puberte prekoks sıklığını bildirmiş olup fonksiyonel over kistlerinin sık görülmesi nedeniyle kızlarda etkilenmenin 4 kat fazla olduğunu göstermektedir (79).

Prematür adrenarş prevalansı ise SPP de olduğu gibi topluma göre prevalansı değişmekte olup prematür adrenarşın kızlarda daha fazla görüldüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir. İlk yapılan çalışmalardan itibaren konu ile ilgili hemen tüm çalışmalarda prematür adrenarşın kızlarda erkeklerden daha sık görüldüğü gözlenmiştir (81).

Santral puberte prekoksun etyolojisinde altta yatan nedene yönelik yapılan çalışmalara göre 6-8 yaş arasında pubertesi başlamış olan bir kız çocuğunda organik patoloji ihtimal % 2 iken <6 yaştan küçük bir kız çocuklarında ihtimal ve % 20 oranına çıkmaktadır (80). Etiyolojiyi saptamak amacıyla yapılan 2002 yılında Hindistanda yapılan çalışmada 140 puberte prekoks olgusu incelemiştir. Çalışmanın sonucuna göre nörojenik santral izoseksüel puberte prekoks (CIPP) erkeklerde kızlara göre daha fazla görülmekte ve en sık sebep hipotalamik hamartom olarak tespit edilmiş ve toplam 9 çocukta (5 kız, 4 erkek) puberte nedeni olarak gösterilmiştir. Diğer organik sebepler sırasıyla nörotüberkülozis, hipofizer adenom, hidrosefali, radyoterapi sonrası ve santral sinir sistemi tümör ve malformasyonları olarak bulunmuştur. Dört kız hasta da hipotroidi ve bir hastada da McCune-Albright sendromu erken pubertenin sebebi olarak gösterilmiştir. Çalışmada dikkat çeken nokta nörojenik CIPP olan hastalarda puberte prekoks daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta, hastalarda kranial hadisenin yerine göre klinik durumlar görülmekte ve bazal LH seviyesi ve LH/ FSH oranı artmaktadır (81). Bizim çalışmamızda santral puberte prekoks olan bir hastada 2 yıl önce geçirdiği araç dışı trafik kazası öğrenilmiş ve olası neden olarak düşünülmüştür. Yine hastalarımızdan biri Joubert sendromu tanısıyla takipteyken diğerinin ise konjenital hipotroidi tanısı

olduğu öğrenilmiştir. Joubert sendromu santral etkilenme nedeniyle puberte prekoksya sebep olabilir ancak konjenital hipotiroidinin santral puberte prekoksya olan hastada koinsidental olarak saptandığı düşünülmüştür.

Adrenokortikal tümörlerden androjen üreten tümör varlığı çocuklarda nadir görülmesine rağmen hem puberte prekoksya hemde prematur adrenarşya yol açabilir ve kızlarda kliteromegali ve erkeklerde penis büyümesi varsa özellikle dikkat edilmesi gereken bir durumdur (82, 83). Bizim çalışmamızda androjen üreten tümör düşündürecek klinik ve laboratuvar değerlerine sahip hasta yoktu.

Erken puberte bulguları için başvuran hastaların anamnez bilgileri alınırken prenatal olaylar, doğum öyküsü, doğum kilosu, aile öyküsü, hastanın annesinin ilk menarş yaşı ve nörolojik gelişim sorgulanmalıdır (50). Örneğin serebral palsisi olan kız çocuklarında puberte erken başlayıp menarş gecikebilir bu nedenle asfiksi öyküsü sorgulanmalıdır (74). Jelastik nöbetler (katastrofik veya gülme şeklinde nöbetler)ve puberte prekoksya; hipotalamik hamartoma işaret edebilir (84). Ayrıca steroid içeren ilaçlar, kremler ve tavuklara salgın hastalıklardan korumak için uygulanan hormonlar periferik puberte prekoksya neden olmaktadır (85). Olguların bu açıdan da sorgulanması gerekir. Bizim olgularımızda kaydedeğer bir farklılığa rastlanmamıştır.

Adrenarşın androjenik etkilerine bağlı vücutta görülebilen değişiklikler erişkin tipi ter kokusu, akne ve /veya komedon, aksiller ve/veya pubik kıllanma, yağlı saçtır (82, 86-88). Orta çocukluk çağı döneminde adrenal androjen prekürsörlerinin artmasına bağlı biyokimyasal adrenarş oluşur ve yukarıda sayılan bulguların ortaya çıkmasıyla da klinik adrenarş görülmeye başlar (89, 90). Cambridge Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Departmanı' nda yapılan 25 kız hastanın prematur adrenarş için 2 yıllık takibinde prematur adrenarş görülme yaşı 7.2 ± 1.9 olup bizim çalışmamızda 7 ± 0.7 yaş idi. Pubik kıllanma % 76 ve aksiller kıllanma %32 iken bizim çalışmamızda sırasıyla % 88 ve % 64 olarak saptandı. Cambridge Üniversitesinde yapılan çalışmada akne görülmesi 25 hastanın 7 sinde olup bizim çalışmamızda akne görülmesi 37 olgudan 5 çocukta görülmüş olup 4 (%80) ü PP grubundan, bir hasta da SPP grubundandı. Sonuç olarak verilerimiz literatürle uyumlu bulunmuştur. Bu hastalar spesifik bir tedavi

önerilmemekte ancak SGA doğum ile birlikte insülin rezistansı düşünülüyorsa insülin duyarlılığını artıran metformin tedavide kullanılabilir (91).

Prematür adrenarşlı çocuklar yaşitlarına göre daha fazla vücut ağırlığına sahiptirler (78). Belçika’da persentil tablolarını yeniden oluşturmak üzere yapılan 15869 sağlıklı 0-25 yaş arası olgu incelendiğinde önceki yıllarda menarş ortalama yaşı 13 olarak bulunmuştur. Ancak 5 yaş üzerindeki çocuklarda obezite ve aşırı kiloluğun artmasıyla eşzamanlı olarak bu çalışmadaki kız ve erkeklerin % 10 unda pubertal bulguların 9 yaşa gerilediği saptanmıştır (92). Paterson WF ve ark. İskoçya prematür adrenarşlı olan 42 si kız 52 çocuğu değerlendirmişler, kızların %45.2 ve erkekler % 37,5’sinin body mass indekslerini $BMI \geq 2$ SD olarak saptamışlardır (93). Oppenheimer ve ark. prematür adrenarş ve akantozis nigrikans varlığı olan kız çocuklarında insülin duyarlılığında azalma değerlendirilmiş ve çalışmada tüm vakalarda boya göre ağırlık indeksi % 120 olarak saptanmıştır (94). Ayrıca Utriainen ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada 63 prematur adrenarşlı olan kız hasta ile 80 sağlıklı aynı yaştaki kız olgular oral glukoz tolerans testi yaparak serum insülin seviyelerine bakmışlardır. Çalışma sonucunda PA olan olgularda test sırasında insülin artışı ve açlık insülin seviyesi yüksek olup SHBG düzeyi düşük olarak bulunmuştur ve bu hasta olguların hepsinde ortalama boya göre ağırlık indeksi karşılaştırıldığında p değeri 0.002 olarak saptanmıştır (95). Aynı durum puberte prekoksda da gözlenmiş BMI yüksek olan obez kız çocuklarında erken seksüel maturasyon görüldüğü bildirilmiştir (4).

Bir başka konu da SGA ve/ veya prematür doğum öyküsü olan çocuklarda hızlı kilo alımına bağlı olarak prematür adrenarş riskinde artış olduğu da bilinmektedir. Sidney Çocuk Hastanesi Endokrinoloji Departmanında 1988- 2001 yılları arasında prematür adrenarş olarak kaydedilen veriler retrospektif olarak incelenmiş ve prematür (<37 hf kriterine göre) olarak doğan 89 hastanın 20’ sinde (% 24), SGA (ponderal indexine göre 10 percentil altında doğan bebekler) olanlar ise 89 hastanın 28’ inde (%35) saptanmıştır. Bu hastaların BMI’ leri karşılaştırıldığında ise prematür doğanların BMI değerleri 1.2 SD , SGA doğanlarınsı ise 2.2 SD olarak saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda hasta gruplarında prematür doğum öyküsü veya SGA doğum öyküsü bulunmamaktaydı. Gruplar arası ağırlık yaşı karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre fazla olduğu görüldü

ve p değeri <0.001 olarak saptandı. Sanral puberte prekoks ve PP grupları da kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu görüldü.

Prematür adrenarş kohort çalışmalarında prepubertal boy uzunluğunun da artmış olduğu gösterilmiştir. Prematür adrenarş/pubarş tanımının yapıldığı henüz yapılmaya başladığı ve klinik çalışmaların yetersiz olduğu 1952 yılında, Samuel H. Silerman ve ark. yaptıkları 29 hastanın katıldığı çalışmada (28 hasta kız) boy yaşının her hastada en az 1 yıl daha ileri olduğu farketmişlerdir (97). Voutilainen ve ark. 18 (yaş aralığı 3-7.8 yaş) prematür adrenarşlı kız hastayı değerlendirmişler ve 15'inde pubik kıllanma gözlenmeden öncehızlı boy uzamasının olduğunu gözlemlemişlerdir (86). Türkiye' de Bundak R. ve ark. yaptıkları çalışmada pubertenin başladığı yaştaki boy uzunluğunun final boya etkisinin olduğu, vücut ağırlığının puberte başlangıcı üzerine etkisinin olduğu ama final boya etkisini olmadığı saptanmıştır (98). Utriainen ve ark. yaptıkları çalışmada ise 54 prematür adrenarşlı kız hasta ile 52 kontrol kız grubu karşılaştırıldığında 2 grup arasında doğum boy ve kilo farkı saptanmamıştır ve prematür adrenarşlı kız hastalarda boy SDS simedian +1.0 SDS olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise prematür adrenarşlı grup daha uzun saptanmış ve median ortalama uzunluk 1.2 SDS; $p<0.001$ olarak saptanmıştır (99). Bir başka çalışmada, 34 prematür adrenarşlı olgunun 28'inde ortalama takvim yaşı 2.3 olup adrenarş bulguları ortaya çıktığındaki boy yaşları 3.8 yaş olarak saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların final boyunun ailesel hedef boyundan farklı olmadığı ve menarş yaşlarının normal popülasyona göre sadece 0.5 yıl daha erken olduğu görülmüştür (100). Ibanez L. ve ark. 1992 yılında yaptıkları 127 kız hastanın katıldığı (70 hasta Kuzey İtalya- 57 kız hasta Kuzey İspanya) çalışmada başlangıçta ACTH testi ile KAH lı hastaları dışlamışlar ve analizleri kalan grupta yapmışlardır. Hastaların takibinde kemik maturasyonu ve boy uzamasının adrenarş sırasında hızlı olduğu ve sonrasında bu hızlanmada duraksama olduğu ve ilerleyen takiplerinde ailesel hedef boydan farklı olmadıkları ve pubertal gelişimin yaşa uygun olarak geliştiği gösterilmiştir (101). Benzer şekilde yavaş progresif puberte prekoksda sürecin iyi değerlendirilip takibinin iyi yapılması gerekmektedir. Çünkü bu hastalar ailesel hedef boyuna ulaşmakta ve bu yüzden GnRH agonistleri ile tedavi gerekmemektedir (56). Hastanın takvim yaşının boy yaşının farkının karşılaştırılmasında SPP olgularının nispeten daha uzun oldukları ve ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.103$). Literatürle

bizim değerler arasındaki bu farklılık ırksal ve bölgesel özelliklerden kaynaklanıyor olabilir.

Erken ergenliğin kızlarda en temel bulgusu olan meme gelişim yaşınnn ülkelere göre farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Bunu etkileyen faktörler üzerine de çalışmalar yapılmıştır ve farklılığın etnik köken ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biro ve ark. 'larının çalışmasına göre; Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 3 geniş bölgeden seçilen 6-8 yaşları arasındaki >1200 kız çocuğu, 2004-2011 yılları arasında longitudinal olarak değerlendirilmiş ve Tanner' e göre evre 2 meme gelişimi African-American 8.8 yaş, İspanyol 9.3 yaş, beyaz ırk 9.7 yaş ve Asya kökenli kızlarda 9.7 yaş olarak saptanmıştır (102).

Adrenal bezin zona retikülarisinden adrenal androjenler salınır. Bu adrenal androjenler dehidroepiandrostenedon (DHEA), DHEA sülfat (DHEAS) ve androstenedion (AS) dur ve bu hormonlar androjenik aktiviteyi sağlarlar (82, 91). Fetal hayatta adrenal bez böbreklerden yapısal ve fonksiyonel olarak büyüktür ve kord kanındaki DHEA konsantrasyonu oldukça yüksektir (103). Adrenal bezde DHEA, DHEAS ve AS; kolesterolden sentezlenir. İnsan adrenokortikal hücreleri ve transfekte edilmiş cos-7 hücrelerinin kullanıldığı çalışmalarda intra-adrenal kortizol seviyesinin yükselmesi ile 3 β -HSD aktivitesi inhibe olur ve DHEA artar ve böylece adrenarş başlamış olur (104-108). Familial glukokortikoid eksikliği olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda normal çocuklarda adrenarşın olabilmesi için ACTH düzeylerinin normal olması gerektiğini ortaya koymuştur (109, 110). Aslında her ne kadar HHG aksı ile adrenarşın gerçekleştiği aks farklı yollardan oluyor gibi anlaşılsa da birbiriyle bağlantıları vardır. Prematür adrenarşın belirteci olan DHEAS seviyelerinin Türk çocuklarında incelenmesini amaçlayan çalışmalar da yapılmıştır. 2015 yılında 531 sağlıklı (291' i kız) 1-18 yaş arası Türk çocuklarında adrenarş ve adrenarş varken DHEAS seviyelerini kıyaslamak için serum DHEAS seviyeleri ölçülmüştür. Serum DHEAS seviyesi ilk 6 ay yüksek olup (sınır değer 40 μ g/dl) sonraki 5 yılda stabil seyredip kızlarda 8 erkeklerde 7 yaş civarında artmaktadır. Pubik kıllanma başladığında DHEAS seviyelerinin kızlarda ortalama 63 μ g/dl ve erkeklerde 90 μ g/dl seviyelerine yükseldiği görülmüştür (111). Çalışma sonucunda elde edilen veri Türk çocuklarında erkeklerde kızlara göre prematür

adrenarş 1 yıl daha erken görülmekte evre P1 den P2 ye geçerken DHEAS seviyesi artmaktadır.

Prematür adrenarşta konjenital adrenal hiperplazi sıklığı toplumlara göre değişir; tüm KAH tipleri için % 0-43 aralığındadır (87, 112-115). Bazı araştırmacılar geç başlangıçlı KAH ı dışlamak için bazal 17-OH Progesteron (116) bakmayı yeterli görürken bazıları da KAH dan klinik olarak şüphelenildiğinde ACTH testi yapılmasını önermektedir (91, 114, 117). Bizim kendi kliniğimizde bazal 17- OH- Progesteron seviyesine göre şüphelenilen vakalarda ACTH uyarı testi yapılmaktadır. Hasta grupları arasında dört hastada KAH şüphesi olduğu için ACTH uyarı testi uygulanmış ve sonuçlar normal yorumlanmıştır ve bu 4 hasta da çalışmaya dahil edilmiştir. Sadece hasta gruplarında 17-OH-Progesteron bakıldı ve her iki grup karşılaştırıldığında p değeri 0.916 olup anlamlı kabul edilmedi.

Uyarılmış LH/ FSH oranı ve LH seviyesi SPP tanısında en sık kullanılan parametrelerdir. Klinik olarak erken ergenlik fark edildiyse ve bazal LH prepubertal ise gonadotropik aksın aktivasyonu GnRH uyarı testi ile değerlendirilmelidir (27, 118, 119). GnRH uyarı testinde zirve LH değerleri 5- 8 IU/L olarak ölçülmesi progresif santral puberte prekoks göstergesidir. Luteinizan hormonun tek başına ölçümünün puberte prekoks tanısı koymada faydalı olduğu düşünülmektedir. Neely EK. ve ark. yaptıkları çalışmada 49 puberte prekoks olan kız hastanın 26 sında zirve LH değerleri >5 IU/L olarak saptanmış ve spontan LH ölçümü >0,1 IU/L üzerine ise duyarlılık % 94, spesifite % 88 olarak saptanmıştır. Eğer GnRH uyarı testinde ölçülen zirve LH değeri 0,3 IU/L nin üzerinde ise SPP için spesivite % 100 olmaktadır. Yani LH seviyelerinin bazal ölçümü diğer ölçüm yöntemleriyle karşılaştırıldığında ICMA yöntemi en iyi yöntem olup LH nın düşük seviyeleri SPP tanısını dışlamada % 100 duyarlılığa sahiptir (120). GnRH uyarı testinde FSH seviyeleri SPP u ayırt ettirmez ve erken ergenliği değerlendirmede faydası sınırlıdır. Ayrıca sağlıklı çocuklarda prepubertal ve pubertal düzeyleri arasında büyük fark olmamaktadır (118). Rastgele bakılan LH seviyelerinin artması ve GnRH uyarı testinde ICMA yöntemi ile ölçülen zirve LH değerleri SPP için yüksek öngörü değerine sahiptir (120). Eğer LH seviyesi SPP hakkında bilgi vermiyorsa GnRH uyarı testi ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (27). Ayrıca GnRH uyarı testinde zirve LH'nın FSH' ya oranı 0.6-1.0 arasında ise tanıyı destekler (118). Konuyla

ilgili olarak Carretto F. ve ark. yaptıkları çalışmada 5- 8 yaş arası erken meme gelişimi olan 61 kız hastaya GnRH uyarı testi yapmışlar ve progresif pubertede LH/ FSH oranının tanısız özellik olarak duyarlılığını % 100 ve özgüllüğünü % 94 olarak saptamışlardır.

Bir diğer çalışmada ise; ICMA yöntemiyle bazal LH ve GnRH uyarı testi ile LH ve FSH seviyeleri ölçülmüştür. 80 hastanın 38 sinde serum bazal LH seviyesi ≤ 0.1 IU/L olarak ölçülmüş ve düşük bazal LH seviyesi SPP tanısı dışlamakta % 94.7 duyarlılığa sahip bulunmuştur. GnRH uyarı testinde zirve LH konsantrasyonu 4.9 IU/L saptanmış ve duyarlılığı % 78 ve özgüllüğü % 79 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla bazal serum LH seviyesi SPP tanısını doğrulamak için yeterli olabildiği gibi erken ergenlik belirtileri olan hastalarda da SPP tanısını dışlamak için yeterli değildir (121). Bu nedenle şüpheli vakalarda GnRH uyarı testi kesin sonuç vermektedir. Bizim çalışmamızda prematur adrenarşi olan hastalarda GnRH uyarı testi yapmamızın nedeni erken adrenarşi aktivasyonu olan çocuklarda aynı zamanda HHG aksının aktivasyonunun başlayıp başlamadığını göstermekti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup p değeri 0.016 olarak bulunmuştur. Ancak SPP ve PP grupları kendi arasında karşılaştırıldığında P değeri 0.056 ile anlamlı saptanmadı. Bu sonuç çalışmada şüpheli vakalarda GnRH uyarı testinin yapılmasının gerekliliğini de açıklamaktadır. SPP grubunda olan 20 hastadan 4 hastada bazal serum LH seviyeleri SPP tanısını kesin koydurmuş olup GnRH uyarı testi yapılmadan tedavi başlanmıştır. Hasta grupları arasında zirve LH/ FSH oranı istatistiksel olarak anlamlıydı.

Kızlarda düşük östrojen seviyesi SPP u dışlamaz ancak yüksek seviyeleri de puberte prekoksun periferik nedenlerine işaret eder (118, 122).

Puberteyi başlatan sebepler henüz yeterince aydınlatılamamış olup son zamanlarda araştırmacılar tarafından yoğunlaşan konu KiSS1 ve onun reseptörü olan GPR54' dür. Hipotalamik mRNA düzeylerinin puberte sırasında artışıyla nöroendokrin değişiklikleri tetikleyerek puberteyi başlatan en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (123, 124). İnsan üzerine yapılan çalışma sayısı az olmakla birlikte hayvan modelleri çalışmalarda gösterilmiştir ki ratlarda hipotalamusda Kisspeptin ve GPR54 mRNA'larının bölgesel ve hormonal uyarıları invivo olarak hipotalamusdan LH sekresyonunu uyarıcı etki

yapmaktadır. Sonuç olarak da bu verilerle Kisspeptin- GPR54 sistemi puberte ve erişkinlik döneminde HHG aksında çok önemli bir uyarıcı faktör olduğunu destelemektedir (123). Han S ve ark. 2005 yılında fareler üzerine yaptıkları çalışmada kisspeptinin hücre içinde yeşil floresans protein ölçümü yöntemi ile uyarılmış nöron potansiyelleri elektrofizyolojik ölçülerek postnatal 8-19 ve prepubertal 26-33. günlerde ölçüm yapılmıştır. Kisspeptin GnRH nöronlarından % 27-44 ünü aktive etmiştir (125). Bu durum da eş zamanlı olarak in vivo LH salınımını aktive etmiştir. Kisspeptinin kısa uyarısı GnRH nöronları üzerine uzamış depolarizasyona sebep olur ve persistan etki ile sürekli salınım mekanizması oluşturulur (125-128). Gottsch M.L. ve ark 2005 yılında farelerin hipotalamusu üzerinde yaptıkları kisspeptin çalışmasında kisspeptin 10 ve 54 preparatları kullanılarak intraserebral ventiküle verilmiş ve LH-FSH düzeyleri ölçülmüştür. Karşılaştırmalı olarak subkutan yolla da verilerek; serum LH ve FSH düzeyleri ölçülmüştür. Hipotalamusun doku mRNA sinyalleriyle de elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir. Her iki preparatta da LH seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Kisspeptin mRNA sı gonadotropin sekresyonunun düzenlenmesinde önemlidir ve kisspeptin gen ürünleri GnRH sekresyonu üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Kisspeptin ve GPR54 reproduktif dönemde de üreme üzerine önemli bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir (129). Ayrıca kisspeptinin invitro çalışmalarda GPR54 sistemindeki mutasyonla kazandığı aktivasyonun intraselüler sinyal artımına yol açarak SPP' a neden olduğu kanıtlanmıştır. Teles ve ark. 2010 yılında SPP bulguları ile başvuran 7 yaşındaki kız hastada GPR54 mRNA' sında (Arg386Pro) otozomal dominant mutasyon defektini saptayıp SPP e sebep olan durumu genetik olarak açıklamışlardır (130).

Hipotalamusun farklı bölgelerine kisspeptin etkisi farklıdır. Arcuat nükleus GnRH ve gonadotropin sekresyonu için negatif feedback regülasyon merkezi olup Anteroventral periventriküler nükleus da LH salınımından sorumlu pozitif feedback regülasyon merkezidir. Arcuat nükleusta seks steroidlerinden östrojen ve testosteronun kisspeptin mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Dolaşımdaki östrojen ve testosteron düzeyleri düştüğü zaman ise bu inhibisyon ortadan kalktığı ve arcuat nükleusta kisspeptin sentezinin uyarıldığı, böylece GnRH salınımı arttığı tespit edilmiştir (130). Ayrıca başka çalışmalarda da östrojen reseptörü- α ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu arcuat nükleustaki nörokinin B ve dinorfin nöronlarında ekprese edildiği gösterilmiştir (16, 17, 131).

Demirbilek ve ark. kisspeptinle ilgili yaptıkları çalışmada ise SPP olup tedavi alan hastalarda tedavi sonrasında kisspeptin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre düşme olduğu da göstermişlerdir (132). Akıncı ve ark. ise prematur telarşda kisspeptin düzeyine bakmışlar ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (133).

Bizim çalışmamızda SPP grubunda zirve LH/FSH oranları ile kisspeptin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r: 0.547$ $p: 0.028$). Ancak beklenenin tersine SPP grubundaki kisspeptin düzeyi kontrol grubu ile benzer ancak PP grubundan düşük bulunmuştur. Bu durumun olası nedenlerinden biri; SPP grubunda estrogen değerleri ortalaması diğer gruplara göre belirgin yüksek saptanmıştı. Dolayısıyla bu grupta kisspeptin düzeyinin düşük saptanmasının bir nedeni yüksek östrojen düzeyleri ve onun kisspeptin sentezi üzerindeki negatif inhibisyon etkisi olabilir.

Prematür pubarş grubunda ise kisspeptin surrenal steroidler ve FSH düzeyleri ile negatif yönde korelasyon göstermektedir ve bu gruptaki kisspeptin diğer iki gruba göre yüksek saptanmıştır. Prematür pubarş henüz santral aksın aktif olmadığı dönem olarak kabul edilir. Oysa ki bu çocuklarda kisspeptin yüksekliği belki de hipotalamo-hipofizer düzeyde aksın çalışması için gerekli olabilir. Yani kisspeptin belki de belli bir seviyeye ulaştıktan sonra HHG aksı aktive olmaktadır. Akıncı'nın çalışmasında da prematür telarş grubunda kisspeptin yüksek olarak bulunmuştu ve HHG aksı aktif değildi. Onların sonuçları da hipotezimizi bu yönde destekler niteliktedir.

Diğer çalışmalardan farklı kisspeptin seviyeleri bulmamızın bir diğer nedeni laboratuvar metodları arasındaki farklılıklar olabilir. Kullanılan ticari kitler ve uygulanan ekstraksiyon metod farklılıkları ölçülen kisspeptin seviyelerinin farklılığının nedeni olabilir.

Gruplardaki hasta sayıları iddialı bir değerlendirmede bulunmayı güçleştirmektedir. Aslında bu tarz çalışmalarda daha fazla hasta sayısı ile daha güvenilir verilere ulaşılabileceğine inanıyoruz.

Tüm bunların ötesinde aslında biz sadece periferik kandaki kisspeptin düzeylerini ölçüyoruz. Ancak yukarıda verilen çalışmalarda da ısrarla üzerinde durulan kisspeptinin hipotalamusta farklı nukleuslar üzerinde farklı etki göstermesi ve sonuçta değişen dengelere göre hipofizer aksın aktive olmasıdır. Dolayısıyla sadece periferik kanda bakılan kisspeptin düzeyleri aslında hipotalamo-hipofizer düzeyde işleyen mekanizmalar hakkında sağlıklı fikir veremez. Periferik ölçümlerle ancak indirek yorumlar ve spekülasyonlar yapılabilir.

Sonuç olarak; prematur pubarşdaki hormonal aktivitenin hipotalamo-hipofizer-gonadal aks aktivasyonu için hazırlayıcı bir durum olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada bu görüşü desteklemede santral pubertenin aktivatörü olan kisspeptin düzeylerine bakılmıştır. Aslında hipotezimizi destekler şekilde kisspeptin düzeyi PP grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak SPP grubundan da yüksek kisspeptin seviyeleri görülmüştür. Dolayısıyla bu kadar küçük gruplarda sadece periferik kisspeptin düzeylerine bakılması yorumlanması zor sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Yine de PP grubunda kisspeptin seviyelerinin yüksek bulunmasının hipotezimizi destekler şekilde santral pubertenin başlanmasında hazırlayıcı bir faktör olabileceğini ileri sürüyoruz. Halen karanlık olan puberte aktivasyonu ve bunda adrenarşın rolünün değerlendirilmesinde daha fazla hasta sayısı ve daha hassas laboratuvar yöntemleri ile daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Öcal G. Çocuk Endokrinolojisi. 2014;151-168; Nobel kitabevi.
2. Tato L, Savage MO, Antoniazzi F et al. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:985-95.
3. IA. H. The Testes: Disorders of sexual differentiation and puberty in male third edition ed by Sperling 2008:662-85.
4. L.Rosenfield R. Puberty and its disorders in the female. Sperling Pediatric Endocrinology; 4 edition 2014:569-615.
5. Lee PA, Gareis FJ. Gonadotropin and sex steroid response to luteinizing hormone-releasing hormone in patients with premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab. 1976;43:195-7.
6. Roa J. et al. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. Mol Cell Endocrinol 2010;324:87-94
7. Kaminski BA, Palmert MR. Genetic control of pubertal timing. Current opinion in pediatrics. 2008;20:458-64.
8. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. Frontiers in neuroendocrinology. 2015;38:73-88.
9. Gan EH, Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. Progress in brain research. 2010;181:111-26.
10. L.Garibaldi. Puberte Fizyolojisi Nelson Pediatrics 19 edition. 2015:1862.

11. Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Arch Dis Child*. 2016;101:481-8.
12. Hussain MA, Song WJ, Wolfe A. There is Kisspeptin - And Then There is Kisspeptin. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2015;26:564-72.
13. Popa SM, Clifton DK, Steiner RA. A KiSS to remember. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:249-50.
14. M. L. Gottsch Mjc et al. A Role for Kisspeptins in the Regulation of Gonadotropin Secretion in the Mouse. *Endocrinology* 2016;145:4073–4077.
15. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276:34631-6.
16. Seminara SB. et al. GPR54 Gene as a Regulator of Puberty. *New England Journal of Medicine*. 2003;349:1614-27.
17. de Roux N. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:10972-6.
18. JH. L. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*. 1997;88:1731-7.
19. Funes Sea. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312:1357–63.
20. Seminara SBea. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003;349:1614–27.
21. Matsui Hea. Peripheral administration of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320:383-8.
22. Irwig MSea. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology* 2004;80:264–72.
23. Kaur KK, Allahbadia G, Singh M. Kisspeptins in human reproduction-future therapeutic potential. *J Obstet Gynecol Res*. 2012;29:999-1011.

24. Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda K. KNDy neuron as a gatekeeper of puberty onset. *J Obstet Gynecol Res.* 2014;40:1518-26.
25. Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res.* 2008;70:257-67.
26. JM. T. Growth at adolescence. Oxford, England Blackwell Scientific Publications. (2nd Edition),1962;29-39.
27. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *New Engl. J. Med.* 2008;358:2366-77.
28. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta paediatrica* 1998;87:1138-45.
29. Kinik E, Karaman O, Buyukgebiz A. Determination of various parameters of sexual maturity in adolescent boys in Ankara. *Turk J Pediatr.* 1987;29:217-26.
30. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics.* 1999;104:936-41.
31. Lee PA KJ. Precocious puberty. *Pediatric Endocrinology*:Ed by Pescovitz OH and Eugster EA Lippincott Williams and Wilkins comp 2004:317-48.
32. Chiabotto P, Costante L, de Sanctis C. Premature thelarche and environmental pollutants. *Minerva medica.* 2006;97:277-85.
33. de 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 Pediatr.* 2010;156:466-71.
34. Pasquino AM. et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;126:11-4.
35. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000;21:671-96.

36. Colledge WH. Kisspeptins and GnRH neuronal signalling. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2009;20:115-21.
37. de Vries L, Shtaiif B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71:524-8.
38. Ibanez L. et al. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2283-8.
39. Teixeira RJ. et al. The relationship between ovarian structure and hyperandrogenism in premature pubarche. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:257-65.
40. Ibanez L. et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76:1599-603.
41. DiMartino-Nardi J. Pre- and postpuberal findings in premature adrenarche. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:1265-9.
42. Vuguin P, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4618-21.
43. Ibanez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. Diabetologia. 1998;41:1057-63.
44. Potau N. et al. Fasting insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarche. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59:756-62.
45. Guven A, Cinaz P, Bideci A. Is premature adrenarche a risk factor for atherogenesis? Pediatr Int. 2005;47:20-5.
46. Ibanez L. et al. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58:372-9.

47. Sopher AB. et al. Prepubertal girls with premature adrenarche have greater bone mineral content and density than controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5269-72.
48. Ibanez L, Potau N, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Increased bone mineral density and serum leptin in non-obese girls with precocious pubarche: relation to low birthweight and hyperinsulinism. *Horm Res.* 2000;54:192-7.
49. W Williams HJ. Intrauterine Growth Restriction. *Perinatal Nutrition* 2005;111-139.
50. Menon PS, Vijayakumar M. Precocious puberty-perspectives on diagnosis and management. *Indian Journal of Pediatrics.* 2014;81:76-83.
51. Akçurin S. Güncel Çocuk Sağlığı Endokrinolojisi 2008;1:57-63.
52. Nogueira K. et al. hCG-secreting pineal teratoma causing precocious puberty: report of two patients and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1195-201.
53. Rivarola, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta paediatrica* 2001;90:751-6.
54. Worley G, Houlihan CM, Herman-Giddens ME, O'Donnell ME, Conaway M, Stallings VA, et al. Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: a cross-sectional survey. *Pediatrics.* 2002;110:897-902.
55. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res.* 1994;41:7-13.
56. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:415-23.
57. Resende EA. et al. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and

- immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1424-9.
58. Carel JC. et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123:752-62.
 59. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:375-81.
 60. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human reproduction update.* 2004;10:135-47.
 61. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin Signaling in the Brain. *Endocr Rev.* 2009;30:713-43.
 62. Lee JH. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *Journal of the National Cancer Institute.* 1996;88:1731-7.
 63. Cortés ME, Carrera B, Rioseco H, Pablo del Río J, Vigil P. The Role of Kisspeptin in the Onset of Puberty and in the Ovulatory Mechanism: A Mini-review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2015;28:286-91.
 64. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human reproduction update.* 2006;12:631-9.
 65. Colledge WH. GPR54 and puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15:448-53.
 66. Soga T, Lim WL, Khoo AS, Parhar IS. Kisspeptin Activates Ankrd 26 Gene Expression in Migrating Embryonic GnRH Neurons. *Frontiers in endocrinology.* 2016;7:15.
 67. Karolina S. et al. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Human Reproduction Update.* 2014;20:485–500.
 68. Jayasena, CN. et al. Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing in vitro fertilization. *J Clin Invest.* 2014;124: 3667-77
 69. Jayasena CN. et al. Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2010;88:840-7.

70. Redmond JS. et al. Kisspeptin activates the hypothalamic-adenohypophyseal-gonadal axis in prepubertal ewe lambs. *Reproduction*. 2011;141:541-8.
71. Leka-Emiri S. et al. Absence of GPR54 and TACR3 mutations in sporadic cases of idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2014;81:177-81.
72. Rosenfield RL. et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics*. 2000;106:622-3.
73. Parent AS. et al. Early onset of puberty: tracking genetic and environmental factors. *Horm Res*. 2005;64:41-7.
74. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116:1323-8.
75. Herman-Giddens ME. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997;99:505-12.
76. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009;123:932-9.
77. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Annals of human biology*. 1975;2:49-59.
78. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinc O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:951-61.
79. Atay Z. et al. The Etiology and Clinical Features of Non-CAH Gonadotropin-Independent Precocious Puberty: A Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1980-8.
80. Bajpai A, Menon PS. Contemporary issues in precocious puberty. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15:172-9
81. Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Kumar Gupta A, Menon PS. Precocious puberty: clinical and endocrine profile and factors indicating neurogenic precocity in Indian children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:1173-81.

82. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Premature adrenarche-a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr*. 2015;83:221-31.
83. Chen QL. et al Clinical characteristics of adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24:535-41.
84. Striano S, Striano P, Coppola A, Romanelli P. The syndrome gelastic seizures-hypothalamic hamartoma: severe, potentially reversible encephalopathy. *Epilepsia*. 2009;50:62-5.
85. PA. L. Puberty and its disorders. *Pediatric Endocrinology* 4th ed New York.2003:211–38.
86. Voutilainen R, Perheentupa J, Apter D. Benign premature adrenarche: clinical features and serum steroid levels. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72:707-11.
87. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function in premature adrenarche. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:657-65.
88. Idkowiak J. et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:189-207.
89. Voutilainen R, Jaaskelainen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:226-36.
90. Korth-Schutz S LL, New MI. Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:117–124.
91. Williams RM, Ward CE, Hughes IA. Premature adrenarche. *Arch Dis Child*. 2012;97:250-4.
92. Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. *Annals of human biology*. 2009;36:680-94.
93. Paterson WF AS. et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol* 2010;72: 496–501.

94. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:614-8.
95. Utriainen P, Jaaskelainen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4282-5.
96. Neville KA WJ. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90:258–261.
97. Silverman SH, Migeon C, Rosemberg E, Wilkins L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; premature pubarche, a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics.* 1952;10:426-32.
98. Bundak R. et al. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2008;1:8-14.
99. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr.* 2009;154:882-7.
100. Pere A, Perheentupa J, Peter M, Voutilainen R. Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr.* 1995;154:346-52.
101. Ibanez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, et al. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:254-7.
102. Biro FM. et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics.* 2013;132:1019-27.
103. Yuen BH, Mincey EK. Human chorionic gonadotropin, prolactin, estriol, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in cord blood of premature and term newborn infants: relationship to the sex of the neonate. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1987;156:396-400.
104. Topor LS, Asai M, Dunn J, Majzoub JA. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3betaHSD2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E31-9.

105. Anderson DC. The adrenal androgen-stimulating hormone does not exist. *Lancet*.1980;2:454-6.
106. Kenny FM, Preeyasombat C, Migeon CJ. Cortisol production rate. II. Normal infants, children, and adults. *Pediatrics*. 1966;37:34-42.
107. Kahri AI, Voutilainen R, Salmenpera M. Different biological action of corticosteroids, corticosterone and cortisol, as a base of zonal function of adrenal cortex. *Acta endocrinologica*. 1979;9:329-37.
108. Dickerman Z, Grant DR, Faiman C, Winter JS. Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:1031-6.
109. Weber A, Clark AJ, Perry LA, Honour JW, Savage MO. Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:431-7.
110. Boettcher C, Hartmann MF, de Laffolie J, Zimmer KP, Wudy SA. Absent adrenarche in children with hypopituitarism: a study based on urinary steroid metabolomics. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:356-60.
111. Guran T. et al. Reference values for serum dehydroepiandrosterone-sulphate in healthy children and adolescents with emphasis on the age of adrenarche and pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82:712-8.
112. Witchel SF, Smith R, Tomboc M, Aston CE. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 2001;75:724-30.
113. Temeck JW, Pang SY, Nelson C, New MI. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:609-17.
114. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:239-47.
115. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:582-9.

116. Armengaud JB. et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2835-40.
117. Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:420-2.
118. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2016;4:265-74.
119. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:18-31.
120. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;127:47-52.
121. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:295-9.
122. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:129-48.
123. Navarro VM. 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.
124. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology.* 2006;147:1154-8.
125. Han SK. et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *The Journal of neuroscience.* 2005;25:11349-56.
126. Gottsch ML. et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2004;145:4073-7.

127. Navarro VM. et al. Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54. *Endocrinology*. 2005;146:156-63.
128. Shahab M. et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:2129-34.
129. Gottsch ML. et al. A Role for Kisspeptins in the Regulation of Gonadotropin Secretion in the Mouse. *Endocrinology*. 2004;145:4073-7.
130. Teles MG. et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Eng J Med*. 2008;358:709-15.
131. Goubillon ML. et al. Identification of neurokinin B-expressing neurons as an highly estrogen-receptive, sexually dimorphic cell group in the ovine arcuate nucleus. *Endocrinology*. 2000;141:4218-25.
132. Demirbilek H, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Evaluation of serum kisspeptin levels in girls in the diagnosis of central precocious puberty and in the assessment of pubertal suppression. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:313-6.
133. Akinci A, Cetin D, Ilhan N. Plasma kisspeptin levels in girls with premature thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4:61-5

TUTANAK

Anabilim Dalımız Araştırma Görevlilerinden Dr. Aysun ALBAYRAK'ın Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU danışmanlığında yaptığı “ Kızlarda Prematür Adrenarşın Kisspeptin Üzerinden Puberte Prekoksa Etkisi Var mıdır? ” başlıklı tezi, yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

25.10.2016

Tez Jürisi

Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU

Prof. Dr. Selim KURTOĞLU

Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN