

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**PUBERTEDE LEPTİN, KİSSPEPTİN, İRİSİN,
MİYOSTATİN VE OMENTİN DÜZEYLERİ
ile YAĞ ve KAS DOKUSU ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Arş. Gör. Dr. Zeliha Başak POLAT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zerrin ORBAK

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Puberte.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.2. GnRH Nöronal Sistem	4
2.2.1. Embriyonal ve Fetal Dönem.....	4
2.2.2. Postnatal Dönem.....	4
2.3. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Eksen.....	4
2.3.1. GnRH puls Jeneratörü	4
2.4. GnRH Puls Jeneratörünün Salinimini Etkileyen Faktörler	5
2.5. Pubertede Meydana Gelen Seksüel ve Fiziksel Değişiklikler.....	6
2.5.1. Adrenarş ve Gonadarş	6
2.6. Normal Pubertal Gelişim.....	6
2.7. Kızlarda Pubertal Gelişim	7
2.8. Menarş	8
2.9. Erkeklerde Pubertal Gelişim	8
2.10. Pubertede Meydana Gelen Diğer Değişiklikler	10
2.11. Hipofizer Gonadotropinler- Seks Steroidleri	11
2.12. Puberteyi Etkileyen Faktörler.....	12
2.12.1. Genetik Faktörler.....	12
2.12.2. İntrauterin Faktörler.....	13
2.12.3. Endokrin Bozucular.....	14
2.12.4. Beslenme ve Obezite	14

2.12.5. Etnik Köken.....	15
2.12.6. Egzersiz ve Stres	15
2.17. Pubertal Gelişimde Rol Alan Nöroendokrin Değişiklikler	16
2.17.1. Kisspeptin, Nörokinin B (NKB), Dynorfin (Dyn)	16
2.17.2. Leptin.....	17
2.17.3. İrisin.....	19
2.17.4. Omentin	20
2.17.5. Miyostatin.....	21
3. MATERYAL ve METOD	23
3.1. Araştırma Evreni	23
3.2. Verilerin Toplanması.....	23
3.2.1. Biyokimyasal Analizler	24
3.3. Araştırmanın Etik Yönü	25
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi.....	26
BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	54
KAYNAKLAR	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tanner Kız Meme Gelişim Evreleri	7
Tablo 2. Tanner Kız Pubik Kılınma Evreleri.....	7
Tablo 3. Tanner Erkek Genital Gelişim Evreleri.....	9
Tablo 4. Tanner Erkek Pubik Kılınma Evreleri.....	9
Tablo 5. Tanner evrelerine göre olguların cinsiyet dağılımı	27
Tablo 6. Erkek olguların demografik özelliklerine ait veriler	27
Tablo 7. Kız olguların demografik özelliklerine ait veriler.....	28
Tablo 8. Cinsiyete göre demografik verilerin istatistiksel açıdan dağılımına ait veriler	28
Tablo 9. Erkek olguların demografik özelliklerinin Tanner evrelerine göre dağılımına ait veriler	29
Tablo 10. Kız olguların demografik özelliklerinin Tanner evrelerine göre dağılımına ait veriler	30
Tablo 11. Erkek olguların biyokimyasal ölçümlerine ait veriler.....	31
Tablo 12. Kız olguların biyokimyasal ölçümlerine ait veriler	31
Tablo 13. Cinsiyet ve biyokimyasal ölçümlere ait verilerin arasındaki istatistiksel ilişki.....	32
Tablo 14. Erkek olguların hormon değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına ait veriler	33
Tablo 15. Kız olguların hormon değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına ait verileri	34
Tablo 16. Cinsiyete göre olguların Tanner evreleri ile hormon değerlerinin istatistiksel ilişkisi	34
Tablo 17. Erkek olguların hormon düzeyleri ile demografik verileri arasındaki ilişki.....	40
Tablo 18. Kız olguların hormon düzeyleri ile demografik verileri arasındaki ilişki. 41	
Tablo 19. Erkek olguların diğer hormon düzeyleri ile fizik muayene bulguları arasındaki ilişki	42
Tablo 20. Kız olguların diğer hormon düzeyleri ile fizik muayene bulguları arasındaki ilişki	43

Tablo 21. Erkek olguların hormon düzeylerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu	44
Tablo 22. Kız olguların hormon düzeylerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu	45
Tablo 23. Erkek olguların Miyostatin, İrisin, Kisspeptin, Omentin ve Leptin değerleri arasındaki ilişki	46
Tablo 24. Kız olguların Miyostatin, İrisin, Kisspeptin, Omentin ve Leptin değerleri arasındaki ilişki	46



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Erkek olguların hormon değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına dair grafik.....	36
Şekil 2. Erkek olguların BMI, Yağ oranı ve %RT değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına dair grafik.....	36
Şekil 3. Erkek olguların Tanner evrelerine göre miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin, leptin değişimine ait grafik	37
Şekil 4. Erkek olguların Tanner evrelerine göre miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin, leptin değişimine ait ait grafik	37
Şekil 5. Kız olguların hormon değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına dair grafik	38
Şekil 6. Kız olguların BMI, Yağ oranı ve %RT değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına dair grafik.....	38
Şekil 7. Kız olguların Tanner evrelerine göre miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin, leptin değişimine ait grafik	39
Şekil 8. Kız olguların Tanner evrelerine göre miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin, leptin değişimine ait grafik	39

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BMI	: Body mass index
DHEA	: Dihidroepiandrostenodion
DHT	: Dihidrotestosteron
Dyn	: Dynorfin
E2	: Östrodiol
FSH	: Folikül stimulan hormon
GABA	: Gama amino butirik asit
GH	: Growth hormone
GnRH	: Gonadotropin-Releasing Hormon
hCG	: Human chorionic gonadotropin
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IUGR	: İntrauterin gelişim geriliği
LH	: Lüteinize edici hormon
NKB	: Nörokinin B
NMDA	: N-metil D-aspartat
NPY	: Nöropeptid Y
RT	: Rölatif tartı
SGA	: Small for gestational age
SSS	: Santral sinir sistemi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında bana yardımcı olan çok sevgili tez danışman hocam Prof. Dr. Zerrin ORBAK'a, hep saygı ve sevgiyle anacağım, eğitimim süresince her zaman desteklerini hissettiğim, Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı üyeleri olan değerli hocalarıma; başta bana çocukluğumdan itibaren çocuk hekimliğini sevdiren ve hep örnek aldığım Prof. Dr. Handan ALP olmak üzere; Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Celalettin KOŞAN, Prof. Dr. Naci CEVİZ, Prof. Dr. Hakan DÖNERAY, Prof. Dr. Hüseyin TAN, Prof. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ, Prof. Dr. Zafer BIÇAKÇI, Doc. Dr. Mustafa KARA, Dr. Öğr. Üyesi Halil KESKİN, Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Akif GÜLER, Dr. Öğr. Üyesi Fuat LALOĞLU'na teşekkür ederim. Tez çalışmamda laboratuarda bana özveri ile yardımcı olan Prof. Dr. Nurinnisa Öztürk'e, tez yazma sürecinde desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Gözde DOYMUŞ ve Ömer DOYMUŞ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan; sevginin en güzel hâlini yaşatan, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem Semia POLAT ve babam Özkan POLAT'a; varlıklarıyla hayatımdaki en büyük şanslarım ve en değerlilerim olan kardeşlerim Osman POLAT ve Ali Oğuzhan POLAT'a sonsuz teşekkür ederim.

Ocak 2022

Zeliha Başak POLAT

ÖZET

“Pubertede Leptin, Kisspeptin, İrisin, Miyostatin ve Omentin Düzeyleri ile Yağ ve Kas Doku Arasındaki İlişki”

Giriş ve Amaç: Puberte sekonder seks karakterlerinin gelişiminin başlangıcından, cinsiyet maturasyonunun ve üreme yeteneğinin kazanılması arasındaki gelişimsel bir dönemdir. Pubertenin başlangıcı ile birlikte hipotalamo-hipofizer sistem aracılığıyla situmulan sistem devreye girerek GnRH salınımı ortaya çıkar ve GnRH etkisi ile FSH, LH ve E2 başta olmak üzere vücutta birçok hormonun sentezi artar. Bu hormonlar; kas gelişimi, vücut yağ dağılımı ve kemik metabolizması üzerinde değişiklikler meydana getirir. Bu çalışmada FSH, LH ve E2 değerlerindeki değişime ek olarak miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin ve leptin düzeylerindeki değişimler ve bu değişimlerin fiziksel özelliklerle ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 8-16 yaş arası, kız ve erkek olgu dağılımı eşit olacak şekilde toplam 150 çocuk dâhil edilmiştir. Pubertenin her dönemi için 15 olgu alınmış, olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Çalışmaya sağlıklı olgular dâhil edilmiş ve obez olan, malnütrisiyonu olan, kronik hastalığı olan ve endokrin problemleri olan çocuklar dışlanmıştır. Serum örneklerinde irisin, omentin, leptin, kisspeptin ve miyostatin düzeyleri ELİSA yöntemi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Olguların yarısı kız, yarısı erkek olup, her Tanner evresinden her cinsiyette 15'er sağlıklı olgu çalışmaya dâhil edilmiştir. Erkek yaş ortalaması 12.65 ± 1.99 yıl, kız yaş ortalaması 11.8 ± 1.9 yıldır. Her iki cinsiyet için de Tanner evresi arttıkça yaş, ağırlık, boy, bel çevresi, kalça çevresi ve yağ oranında istatistiksel açıdan anlamlı artış olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Biyokimyasal veriler cinsiyete göre incelendiğinde kız olgularda FSH, LH, E2 ve leptin değerlerinin erkek olgulara göre istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. ($p < 0.001$). Serum leptin düzeyi kızlarda 322.27 ± 773.64 uL iken erkeklerde 228.89

± 713.84 uL'dir. Serum omentin düzeyi erkeklerde 37.2 ± 16.47 ng/ml, kızlarda 31.25 ± 17.84 ng/ml olup cinsiyetler arasında anlamlı farklılık vardır (p).

Biyokimyasal değerlerin Tanner evresi ile ilişkisine bakıldığında her iki cinsiyette de FSH, LH ve E2 değerlerinin ileri derecede anlamlı şekilde arttığı ($p<0.001$) buna ek olarak kız olgularda irisin hormonunun ($p=0.015$) ve leptin hormonunun Tanner evresi arttıkça istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p=0.031$).

Olguların antropometrik özellikleri ile biyokimyasal değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde erkek olgularda; irisin ve kalça çevresi ($p<0.001$) ile BMI ($p=0.024$) arasında, leptin ile kalça çevresi ($p=0.005$), yağ oranı ($p<0.001$), BMI ($p=0.001$) ve rölatif tartı (RT) ($p=0.009$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmüştür. Diğer parametreler ve kan değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Kız olguların sonuçlarına bakıldığında; kisspeptin ve rölatif tartı (RT) arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki ($p=0.04$) dışında diğer parametreler arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Ayrıca biyokimyasal verilerin kendi aralarındaki ilişkisine bakıldığında; miyostatin ile kisspeptin ve omentin arasında ve kisspeptin ile irisin arasında ileri derecede anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Yine kisspeptin ile omentin ($p=0.002$) ve leptin ($p=0.043$) arasında da istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki görülmüştür.

Sonuç: Pubertede boy, ağırlık, BMI, bel, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı artışlarına ek olarak FSH, LH ve E2 düzeylerinde anlamlı artışlar olmuştur. Erkeklerde bel/kalça çevresi oranı daha yüksek iken RT kızlarda daha yüksek bulunmuş olup erkek çocuklarda santral kızlarda ise genel yağ depolanması olduğunu göstermektedir. Yine kızlarda pubertal dönemde serum omentin düzeyi daha düşük, serum leptin düzeyi ise daha yüksek bulunmuş olması pubertede serum omentin ve leptin düzeylerinin cinsiyetten etkilendiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Puberte, puberte hormonları, pubertede fiziksel ve biyokimyasal değişimler, leptin, miyostatin, kisspeptin, irisin, omentin

ABSTRACT

The Relationship Between Leptin, Kisspeptin, Irisin, Myostatin and Omentin Levels and Fat and Muscle Tissue at Puberty'

Introduction: Puberty is a developmental period between the beginning of the development of secondary sex characters and the acquisition of sexual maturation and reproductive ability. With the onset of puberty, the stimulant system is activated via the hypothalamo-pituitary system and GnRH release occurs; and with the effect of GnRH, the synthesis of many hormones in the body, especially FSH, LH and E2, increases. These hormones cause changes on muscle development, body fat distribution and bone metabolism. In this study, in addition to changes in FSH, LH and E2 values; changes in myostatin, irisin, kisspeptin, omentin and leptin levels and the relationship of these changes with physical properties was investigated.

Material and Method: A total of 150 children; between the ages of 8 and 16; with equal distribution of boys and girls; were included in the study. Fifteen cases were included for each stage of puberty. Demographic, clinical and laboratory findings of the cases were recorded. Healthy children were included in the study; and children who were obese, had malnutrition, had chronic diseases and had endocrine problems were excluded in the study. Irisin, omentin, leptin, kisspeptin and myostatin levels in serum samples were analyzed by ELISA method.

Results: Half of the cases were female and half were male. Fifteen healthy cases of each gender from each Tanner stage were included in the study. The mean age of boys was 12.65 ± 1.99 years, and the mean age of girls was 11.8 ± 1.9 years. Age, weight, height, waist circumference, hip circumference and fat ratio increased as Tanner stage increased in both genders ($p < 0.001$). When the biochemical data were analyzed according to gender, it was observed that the FSH, LH, E2 and leptin levels in female cases were statistically significantly higher than in male cases ($p < 0.001$). Serum leptin level was 322.27 ± 773.64 μL in girls and 228.89 ± 713.84 μL in boys. The serum omentin level was 37.2 ± 16.47 ng/ml in boys and 31.25 ± 17.84 ng/ml in girls, and there was a significant difference between genders (p).

Considering the relationship between biochemical values and Tanner stage, FSH, LH, and E2 values increased significantly in both genders ($p < 0.001$). In addition, irisin hormone ($p = 0.015$) and leptin hormone increased statistically significantly as Tanner stage increased in female cases observed ($p = 0.031$).

When the relationship between the anthropometric measurements of the cases and biochemical values of the cases is evaluated; in male cases; between irisin and hip circumference ($p < 0.001$) and BMI ($p = 0.024$), between leptin and hip circumference ($p = 0.005$), fat ratio ($p < 0.001$), BMI ($p = 0.001$) and RT ($p = 0.009$) statistically significant relationship was observed. No correlation was found between other parameters and blood values. Considering the results of the female cases; except for the statistically significant relationship ($p = 0.04$) between kisspeptin and RT, there was no significant relationship between other parameters. In addition, when looking at the relationship between biochemical data; a highly significant positive relationship was found between myostatin and kisspeptin and omentin, and between kisspeptin and irisin ($p < 0.001$). Further, a statistically significant positive relationship was observed between kisspeptin and omentin ($p = 0.002$) and leptin ($p = 0.043$).

Conclusion: In addition to increases in height, weight, BMI, waist, hip circumference, waist/hip circumference ratio, there were significant increases in FSH, LH and E2 levels at puberty. While the waist/hip circumference ratio was higher in boys; RT was found to be higher in girls, indicating central fat deposition in boys and overall fat deposition in girls. Also, the fact that serum omentin levels were found to be lower and serum leptin levels higher in girls during puberty, emphasizes that serum omentin and leptin levels at puberty are affected by gender.

Keywords: Puberty, pubertal hormones, physical and biochemical changes in puberty, leptin, myostatin, kisspeptin, irisin and omentin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Puberte sekonder seks karakterlerinin gelişiminin başlangıcından, cinsiyet matürasyonunun ve üreme yeteneğinin kazanılması arasındaki gelişimsel bir dönemdir. Kızlarda ortalama 10 yaş, erkeklerde 12 yaş civarında başlar. Bu dönemde fiziksel ve nöroendokrin gelişimin yanı sıra iskelet sisteminde ve vücut yağ dağılımında önemli değişiklikler meydana gelir (1-3).

Pubertenin başlangıcı ile birlikte hipotalamo-hipofizer sistem aracılığıyla stimulan sistem devreye girerek GnRH salınımı ortaya çıkar. FSH ve LH serum konsantrasyonları artar. Seks steroidlerinin sentezi başlar. Erkeklerde oluşan testosteron ve DHT; kızlarda oluşan östrojen ile sekonder seks karakterler oluşur; kas gelişimi, vücut yağ dağılımı ve kemik metabolizması üzerinde değişiklikler meydana gelir (4-6).

Puberte başlangıcında GnRH nöronları üzerinde inhibitor sistemler etkinliğini yitirir, uyarıcı sistemler aktive olur. Prepubertal GnRH salınımını, GABA nöronları, opioidler (endojen), melatonin inhibe ederken; glutamat, nörepinefrin, nöropeptid Y ve melatonin GnRH salınımını aktive eder. GnRH sekresyonunu uyaran nöronlar puberte dönemini başlatır (6, 7).

Kisspeptinler, kiss-1 geni tarafından kodlanan ve beynin GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde olduğu gösterilen nöropeptitlerdir. Kisspeptin reseptörlerinin aktivasyonun pubertenin başlamasına etki ettiği düşünülmektedir (6, 7).

Yapılan çalışmalarda yağ dokusundan salınan leptin isimli hormonun hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını stimule ettiği ve bu etkisini nöropeptid-Y'nin ekspresyonunu inhibe ederek yaptığı düşünülmektedir (7).

Omentin, bir diğer ismiyle inteletin, ilk kez intestinal paneth hücrelerinden izole edilmiştir. Omentin, subkutan yağ dokusuna kıyasla visceral yağ dokusunda daha

fazla ve selektif olarak eksprese edilmektedir. Glukoz metabolizması, ve apoptozis gibi önemli bazı hücresel olaylarda rol oynamaktadır. Omentinin, insan yağ dokusundan izole edilen hücrelerde yapılan in vitro çalışmalarda insülin sinyalinin artırdığı saptanmıştır (8).

Miyokin ailesinden olan ve kas dokuda bulunan irisin ise beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan bir proteindir. İrisin, miyostatin, miyonektin gibi pek çok molekülün kas dokusunda sentezlendiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarla irisinin vücutta başka birçok dokuda da sentez edilebildiği düşünülmektedir. Adipoz dokudan da salındığı görülen irisinin, bu sebeple hem miyokin hem de adipokin ailesinden olduğu kabul edilmektedir. Kas ve yağ metabolizmasında değişikliklerin olduğu puberte döneminde irisinin vücutta artışı ile birlikte puberteye girişin stimule edildiği görülmüştür (9, 10).

Kas dokusunda bulunan başka bir protein miyostatin ise MSTN tarafından kodlanan TGF-beta ailesine ait bir proteindir. Bu proteinin kas gelişimini olumsuz olarak etkileyip, kas gelişimini baskıladığı bilinmektedir. Puberte ile kas metabolizmasında meydana gelen değişimler göz önüne alındığında; miyostatin ile puberte arasındaki ilişki de dikkat çekmektedir (11).

Pubertede vücut kompozisyonunda da değişiklik oluşur ve bu değişiklikler cinsiyet farklılığı gösterir. Erkeklerde öncelikli olarak kas dokusu artarken kadınlarda yağ dokusu artışı daha belirgindir (12). Pubertede meydana gelen kas ve yağ dokusundaki değişiklikler incelendiğinde leptin ile ilgili çalışmalar olmasına karşın kisspeptin, myostatin, irisin, omentin düzeyleri ile ilgili sınırlı çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada; puberte dönemindeki sağlıklı kız ve erkek çocuklarda salgılanan leptin, kisspeptin, myostatin, irisin ve omentin gibi yağ ve kas dokusu kaynaklı hormonların düzeylerinin değişiminin araştırılması ve puberte fizyopatolojisine ışık tutulması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte

2.1.1. Tanım

Puberte tanım olarak cinsel olgunlaşmanın ve büyümenin tamamlandığı; gonad, genital yapılar gibi birincil; meme gelişimi, pubik kıllanma gibi ikincil seks karakterlerinin geliştiği; hem fiziksel hem de hormonal değişimlerin olduğu bir dönemdir (13). Adolesan terimi; çoğu zaman puberte ile eş anlamlı olarak kullanılsa da aslında kişinin psikososyal durumunu da kapsayan daha genel bir terimdir (1). Puberte sürecinde meydana gelen; boy uzaması, sekonder seks karakterlerinin gelişmesi, vücut yağ dağılımının değişmesi, kas metabolizmasındaki değişiklikler beklenen fizyolojik süreçlerdir (2).

Erken puberte; kızlarda 8 yaş, erkeklerde ise 9 yaşından önce puberte sürecinin başlaması olarak tanımlanır (3). Erken puberte ile ilgili bir başka tanım da; yaşanan coğrafyaya ve etnik kökene göre beklenenden daha önce seks hormon üretiminin başlaması olarak kabul edilir (14). Erkeklerde daha nadir görülür. Kızlarda erken puberte sebebi çoğunlukla idiyopattir (3).

Gecikmiş puberte; erkeklerde, kronolojik olarak 14 yaşa rağmen, testis volümünün halen <4ml olması; kızlarda ise 13 yaşa rağmen, henüz telarş olmaması olarak tanımlanmaktadır (15).

Pubertal bulguların başlaması santral sinir sistemi tarafından kontrol edilir. İlk kez 1971 yılında; hayvanlar üzerinde hipotalamustan salgılanan nörohumoral uyarıların etkisi, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve gonadotropinlerin varlığı gösterilmiştir. 1978 yılında; gonadotropinlerin salgılanmasında GnRH'ın pulsatil salınımının etkisi olduğu; 1982 yılında ise GnRH "pulse" jeneratörünün hipotalamus tarafından yönetildiği anlaşılmıştır (16).

Puberte sürecinde artan ve pulsatil olarak salınan GnRH'nin etkisi ile gonadotropinler, Follikül stimüle edici hormon (FSH) ve Luteinizan hormon (LH) dolaşıma katılır. Dolaşıma katılan gonadotropinlerin gonadları uyarması ile kızlarda östrodiol erkeklerde ise testosteron salınımı olarak birincil ve ikincil seks karakterleri belirginleşmeye başlar. Erkeklerde testislerin, kızlarda overlerin maturasyonu gerçekleşir ve erkeklerde spermatogenesis, kızlarda menarş oluşur (6).

2.2. GnRH Nöronal Sistem

2.2.1. Embriyonal ve Fetal Dönem

GnRH nöronal sistem gestasyonun 15. haftasında büyük oranda tamamlanır. Gestasyonun ortalarına doğru serumdaki gonadotropin seviyeleri tıpkı pubertedeki gibi pik yapar. Gestasyon haftası ilerledikçe serumda dolaşan gonadotropinler, artmış olan plasental östrojenin negatif feedback etkisi ile gestasyonun sonlarına doğru azalmaya başlar (17).

2.2.2. Postnatal Dönem

Doğumun gerçekleşmesi ile plasental östrojenin inhibitor etkisi ortadan kalkar. Hipotalamik -pitüiter- gonadal aks tekrar aktive olur ve hormonal değişiklikler meydana gelir. Postnatal 6-8 haftada artan seks steroidleri ve gonadotropinlerin serumdaki yüksekliği infant döneme kadar devam eder ve bu dönem mini puberte olarak adlandırılır (18). GnRH salınımindaki inhibisyon çocukluk dönemi boyunca sürer. Puberte, bu sessiz dönemin ardından hipotalamustan tekrar GnRH salınımı ile başlamış olur (19).

2.3. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Eksen

2.3.1. GnRH puls Jeneratörü

GnRH hücreleri olfaktör plaktan köken alıp, embriyonel gelişim süreci içerisinde hedef organ olan hipotalamusa yerleşir. GnRH hücrelerinin olfaktör plak

orjinli olmaları; GnRH eksikliği olanlarda, aynı zamanda koku duyusunun da olmaması sebebini açıklayabilmektedir (20).

Hipotalamustan aralıklı olarak salınan ve “puls jeneratör” olarak tanımlanan GnRH bir dekaeptiddir. GnRH; hipofiz bezini uyararak gonadotropinlerin salınımını sağlar ve hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin reaktivasyonu ile puberte başlar (6).

2.4. GnRH Puls Jeneratörünün Salınımını Etkileyen Faktörler

GnRH salınımı; hem inhibitor hem de eksitator sinyallerin kontrolü altındadır. GABA; hipotalamusta bulunan major inhibitor nörotransmitterdir. GABA; etkisini glutamerjik nöronlar aracılığı ile gösterir ve pubertenin başlangıcına kadar GnRH salınımını baskılar (21).

GnRH salınımında inhibitor etkisi olan bir diğer peptid opioidlerdir. Opioidler; gonadotropin salınımını azaltarak seks steroidlerinin oluşumunu, dolayısıyla da puberteyi engeller (21).

Glutamat; GnRH salınımı üzerinde etkili olan major eksitator nörotransmitterdir. Glutaminaz enzimi ile glutamin glutamata dönüşür ve oluşan glutamat, GnRH salınımını artırarak pubertenin başlangıcında rol oynar (22).

Nöropeptid Y (NPY); santral sinir sisteminin fonksiyonlarında önemli rol oynar. En önemli etkilerinden biri de leptin hormonu ile etkileşimi sonucu puberte üzerinde olur. Vücuttaki leptin ve NPY seviyeleri ters orantılıdır. Leptin seviyesi arttıkça GnRH üzerinde inhibitör etkisi olan NPY düzeyi azalır (21). Leptin düzeyi adipoz doku, vücut yağ oranı ve yaş ile değişiklik gösterir. Leptin seviyesi vücuttaki yağ oranı ile doğru orantılıdır. Yetersiz beslenme durumlarında düşük düzeyde leptin hormonu salınır ve NPY inhibisyonu yeterince gerçekleşemez. NPY nin GnRH üzerindeki inhibitor etkisi devam eder böylece puberte gecikir. Sonuç olarak leptinin puberte sürecini başlatan değil, sürecin oluşmasına izin veren bir hormon olduğu düşünülmektedir (23).

2.5. Pubertede Meydana Gelen Seksüel ve Fiziksel Değişiklikler

2.5.1. Adrenarş ve Gonadarş

Adrenarş, pubertenin başlangıç aşamasıdır. Adrenal bezde, korteks içerisindeki zona retikulariste, steroidlerin özellikle dihidroepiandrostenodion (DHEA) ve dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEA-S) salınımı ile aksiller tüylenme, pubik tüylenme ve lineer büyüme gibi fiziksel değişiklikler meydana gelir. Gonadların olgunlaşmaya başladığı gonadarş dönemi ile adrenarş birbirinden bağımsız olarak gerçekleşir (24).

Adrenarş; 6-8 yaş aralığında pubertal gonadotropin salınımı ve hipofizer GnRH salınımı ile gerçekleşen gonadarş döneminden yaklaşık 2 yıl önce gerçekleşir (24). Adrenarşın yokluğu, gonadarşın dolayısı ile fertilitenin gerçekleşmesini engellemez. Gonadarş; kızlarda telarş ve menarş, erkeklerde ise testis volümünün artmasından sorumludur (25).

2.6. Normal Pubertal Gelişim

Genetik, çevresel ve hormonal faktörler puberte zamanını etkiler. Özellikle genetik faktörlerin puberte zamanını %50-80 oranında etkilediği düşünülmekle birlikte, yapılan araştırmalarla sosyoekonomik şartlar, beslenme, obezite, VKİ (vücut kitle indeksi), stres, kimyasallar gibi çevresel faktörlerin puberte başlangıç zamanını önemli oranda etkilediği görülmüştür. Anoreksiya nervozada vücutta salınan leptin hormon düzeyinin düşük olmasının, gecikmiş puberte ile ilişkili olduğu gerçeği de hormonal etkilerden yalnızca biridir (4).

Adolesanda fiziksel değişimin fizyolojik sürecini doğru takip edebilmek için pubertal evrelerin bilinmesi gerekir. 1995 yılında revize edilen Tanner ölçeği ile erkeklerde testis volümü, pubik tüylenme, kızlarda ise meme gelişimi, pubik-aksiller tüylenme durumuna göre puberte evreleri belirlenmiştir. Bu sınıflandırma ile kızlarda ortalama puberte yaşı 9-14 yaş, erkeklerde ise 10-14 yaş olarak görülmüştür (4).

2.7. Kızlarda Pubertal Gelişim

Kızlarda pubertenin ilk bulgusu telarş yani meme gelişimidir. Puberte ilerledikçe meme dokusu artar, meme kontürü belirginleşir (26). Telarşın ardından yaklaşık 1- 1.5 yıl sonra pubik ve aksiller kıllanmanın olduğu, pubarş olarak isimlendirilen döneme girilir. Menarş ise telarştan yaklaşık 2.5 yıl sonra ortaya çıkan mens kanamasının başladığı, pubertenin son evresidir (5).

Kızlarda Tanner Kız Meme Gelişimi Evreleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Tanner Kız Pubik Kıllanma Evreleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tanner Kız Meme Gelişim Evreleri

TANNER MEME GELİŞİM EVRELERİ	
EVRE M1	Prepubertal, glandüler doku yoktur.
EVRE M2	Areola genişlemeye başlar, glandüler doku oluşur.
EVRE M3	Meme ve areola genişler ancak kontur oluşmamıştır.
EVRE M4	Areola ve papilla meme üzerinde ikinci bir yükseklik oluşturmuştur.
EVRE M5	Matür evredir, papilla belirginleşir ve areoladaki yükseklik kaybolur.

Tablo 2. Tanner Kız Pubik Kıllanma Evreleri

TANNER KIZ PUBİK KILLANMA EVRELERİ	
EVRE P1	Prepubertal, pubik kıllanma yoktur.
EVRE P2	Labium medialinde, az miktarda, hafif pigmente tüylenme vardır.
EVRE P3	Pubisin birleşme bölgelerinde seyrek olarak, daha koyu renkli, daha fazla miktarda ve kıvrık kıllanma vardır.
EVRE P4	Daha kıvrık, miktar olarak daha fazla ancak erişkinden azdır.
EVRE P5	Kasıklara yayılım gösteren, erişkin tip kıllanma vardır.

Kızlarda puberte 8-13 yaş aralığında başlar (5). Pubertenin ilk bulgusu telarş olmakla birlikte pubarş olarak bilinen pubik kıllanmanın telarşdan daha önce görülmesi de mümkündür. Telarş östrojen, pubarş ise androjen yanıtıdır. Pubarş,

telarşdan daha önce gerçekleştiyse, bu durum pubertenin değil adrenarşın yani adrenal androjen üretiminin işaretidir (1).

Tanner evre 1 prepubertal dönemdir. Meme gelişimi Tanner Evre 2’de başlar. Pubik tüylenme de benzer şekilde Evre 2’de görülür. Başlangıçta seyrek, ince ve açık renkli iken, son evrede sık, kalın ve koyu renkli bir görünüm alır. Aksiller kıllanma ise pubik kıllanmadan yaklaşık 1 yıl sonra ortaya çıkar (1). Son olarak Evre 3 - Evre 4 dönemlerinde mens kanamalarının başladığı menarş dönemi görülür (27).

2.8. Menarş

Menarş; kızlarda puberte başladıktan yaklaşık 2-2.5 yıl sonra gerçekleşen, üreme yeteneğinin kazanıldığı puberte sürecinin en son aşamasıdır (7).

Menarş yaşı ortalama 12.4 yaş olmakla beraber, genetik ve çevresel faktörlerle değişiklik gösterir. Genetik faktörlerin menarş üzerindeki etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, sosyoekonomik düzey, beslenme, endokrin bozucu kimyasallar, kronik hastalıklar gibi çevresel faktörlerin menarş zamanını önemli ölçüde etkilediği düşünülmektedir (28, 29).

Menarş yaklaşık olarak her 28 günde bir tekrarlayan, 3-7 gün süren sikluslar hâlinde gerçekleşir. Menarş gerçekleştikten sonra ilk 2-3 yıl içerisinde siklus düzensizlikleri sık görülür. Hipotalamik-hipofizer-ve gonadal hormonların erken dönemde regüle olamamasından kaynaklandığı düşünülen bu durum geçicidir (29).

2.9. Erkeklerde Pubertal Gelişim

Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testis volümünün artışıdır (30). Prader orşimetresi adı verilen, hacimleri belli olan, elipsoidlerden oluşan bir gereçle ölçüm yapılır ve testis volümünün 3 ml üzerinde olması puberte başlangıcı olarak kabul edilir (31). Testis volüm artışı spermatogenezin göstergesidir. Tanner sınıflandırmasına göre; erkeklerde genital evreleme ve pubik kıllanma evrelemesi yapılır (5, 32).

Taner Erkek Genital Gelişim Evreleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Tanner Erkek Pubik Kılınma Evreleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tanner Erkek Genital Gelişim Evreleri

TANNER ERKEK GENİTAL GELİŞİM EVRELERİ	
EVRE G1	Prepubertal, testis volümü <4 ml'dir.
EVRE G2	Testis volümü 4-8 ml arasındadır.
EVRE G3	Testis volümü 9-12 ml arasındadır
EVRE G4	Testis volümü 15-20 ml arasındadır
EVRE G5	Testis volümü >20 ml'dir.

Tablo 4. Tanner Erkek Pubik Kılınma Evreleri

TANNER ERKEK PUBİK KILLANMA EVRELERİ	
EVRE P1	Prepubertal, pubik kılınma yoktur.
EVRE P2	Penis tabanında, az miktarda, hafif pigmente seyrek tüylenme vardır.
EVRE P3	Daha koyu renkli, daha fazla miktarda ve kıvrık kılınma vardır.
EVRE P4	Daha kıvrık, miktar olarak daha fazla ancak erişkinden az kılınma vardır.
EVRE P5	Kasıklara yayılım gösteren, erişkin tip kılınma vardır.

Erkeklerde puberte başlangıç yaşı yaklaşık olarak 9-14 yaş aralığıdır (27). Boy uzaması kızlardan ortalama 2 yıl sonar, sıklıkla tanner genital Evre 4'te görülür. GH ve IGF-1 büyümeden ve iskelet gelişiminden sorumludur. Puberte sürecinde, GH'un 1.5-3 kat daha fazla salınımı ile kemiklerde lineer büyüme hızlanır (33).

Erkeklerde FSH; Sertoli hücrelerini uyarır, Sertoli hücreleri de seminifer tübüllerin gelişmesini ve testis volümünün artmasını sağlar. LH ise testiste bulunan Leydig hücrelerini uyarır, bu uyarı ile testesteron üretimi olur. Penis boyutundaki artış, ses değişikliği, kas oranındaki değişiklik ve tüylenme de testesteronun etkisi ile gerçekleşir (34-36).

Sıklıkla Tanner genital Evre 3'te erkeklerde boy uzaması pik yapar. Spermarş adı verilen, kızlarda menarşın karşılığı olan sperm üretimi ise Tanner genital Evre 4'te gerçekleşir (5).

2.10. Pubertede Meydana Gelen Diğer Değişiklikler

Pubertenin önemli bir göstergesi de büyüme atağıdır. Puberte ile meydana gelen hormonal değişikliklerin olduğu büyüme dönemi, çocukluk dönemindeki büyüme dönemine göre daha karmaşıktır. Pubertede; büyüme ve seksüel gelişimin tamamlanabilmesi için tiroid hormonu, kortizol ve insulin düzeyleri gibi faktörlerin normal düzeylerde olması gerektiği gibi östrojen- androjen seks steroidleri ile GH-IGF-1 aks arasındaki ilişkinin de düzenli olması önemlidir. Östrojenin artışı ile artan GH ve IGF-1 düzeyleri pubertenin tamamlanması ile azalmaya başlar. Seks steroidleri ve GH arasındaki bu ilişki hipogonadotropik hipogonadizm veya GH eksikliğinde görülen büyüme geriliğinin de sebebini açıklamaktadır (33).

Gonadarş, üreme fonksiyonun kazanıldığı, adrenarş ise testis volümünün artması, aksiller ve pubik tüylenme gibi fiziksel değişikliklerin meydana geldiği pubertal süreçlerdir. Kızlarda ve erkeklerde pubertenin başlaması ile tamamlanması arasındaki süre ortalama 4.5 yıldır ancak genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle bu süreç değişkenlik gösterebilmektedir (37).

Kızlarda büyüme atağı genellikle Tanner meme Evre 2-3'te görülür ve bu dönemde yaklaşık 20-25 cm kadar boy uzaması olur. Erkeklerde ise kızlara göre yaklaşık 2 yıl sonra, sıklıkla Tanner genital Evre 4'te büyüme atağı olur ve yaklaşık 25-30 cm (ortalama 28 cm) kadar boy uzaması görülür (33).

Östrojenin büyüme üzerindeki etkisinin yanı sıra kızlarda meme gelişimi, beyin fonksiyonları, iskelet sistemi ve uterus üzerinde, erkeklerde ise iskelet sistemi minerilizasyonu ve fertilizasyon üzerinde önemli rolü vardır (38).

Vücut kompozisyonundaki değişiklik prepubertal dönemde minimaldir. Puberte döneminde hormonal değişiklikler olduğu gibi vücut kompozisyonunda da

değişiklikler olur. Vücut ağırlığı, yağ oranı, kemik mineral dansitesi, kas oranı pubertede değişiklik gösteren parametrelerden bazılarıdır (39).

Yağ doku, vücut kompozisyonunun major componentidir. Seks steroidleri ile olan etkileşimiyle endokrin açıdan aktif olan yağ dokuda puberte ile birlikte değişiklikler meydana gelir (39). Pubertenin son evrelerine doğru yağ depolanması hem kızlarda hem de erkeklerde devam eder. Kızlarda erkeklere göre daha fazla yağ dokunun depolandığı görülmüştür (40). Yağ dokunun aksine kas dokusundaki artış ise erkeklerde daha belirgindir (12, 41).

Çocuklarda, erken pubertenin mi vücut yağ oranında artışı tetiklediği yoksa erken yaşta vücut yağ oranındaki artışın mı erken puberteyi tetiklediği hâlâ tam olarak bilinmemektedir (39).

Fiziksel ve hormonal değişikliklerin yaşandığı puberte döneminde kızlarda kalça çevresi artar, bel/kalça çevresi oranı azalır ve jinekoid vücut görünümü, erkeklerde ise daha çok android vücut görünümü oluşur (41).

2.11. Hipofizer Gonadotropinler- Seks Steroidleri

Pulsatil salınan GnRH etkisi ile hipofizden gonodotropinler; FSH ve LH salgılır. Gonodotropinlerin salınımı da seks steroidleri olan östrojen ve androjen yapımını uyarır. Östrojen gonadlarda (overlerde ve testislerde) üretilir. Androjen, aromataz enzimi ile yağ dokusu gibi periferik dokularda üretilir (33).

LH, overde bulunan teka hücrelerini uyarak östrojen prekürsörlerinin üretimini, testislerde bulunan Leydig hücrelerini uyarak da testosteron üretimini sağlar. FSH ise overde, östrojen prekürsörlerini östrojene çevirir, testislerde ise seminifer tübüllerdeki sertoli hücrelerini uyarak sperm oluşumunu sağlar. Bu döngü sonucunda östrojen ve testosteron artar; meme gelişimi ve erkek genital yapı oluşur (5).

GnRH, LH salınımını ile testisteri uyarak testesteron üretimini artırırken koryonik gonadotropinler (hCG), Leydig hücrelerini direkt olarak uyarak testesteron üretimini artırır (5).

Pubertenin başlaması ile hCG, androjen üretimini artırarak virilizasyona sebep olur (42). Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde testiküler gelişim için hCG tek başına tedavi amacıyla kullanılamazken sonradan edinilmiş olan gonadotropin eksikliklerinde hCG tedavisi ile spermatogenezis ve fertilite için gerekli olan androjenlerin üretimi sağlanabilir. Hipogonadotropik erkeklerde androjen üretimini indükleyerek testiküler büyümeyi sağlamak amacıyla FSH/hCG kombine tedavisi kullanılmaktadır (42).

Östrojen; puberte sürecinde büyüme hormonu salınımından sorumludur. GH salınımı kızlarda, erkeklerden daha önce etki gösterir. Yapılan araştırmalarla testesteron salınımında da GH sekresyonun arttığı kondrositleri etkileyip, kemik metabolizmasına katkı sağladığı görülmüştür (4).

Östrojen ve androjen salınımının hem kızlarda hem de erkeklerde önemli görevleri vardır. Östrojen; kızlarda büyüme, meme gelişimi, santral sinir sistem fonksiyonları, iskelet sistemi ve uterus üzerinde, erkeklerde ise fertilite ve iskelet sistemi üzerinde etkilidir. Androjenler ise erkeklerde virilizasyon ve beyin gelişimi, kızlarda pubik ve aksiller tüylenmeden sorumludur (4).

2.12. Puberteyi Etkileyen Faktörler

2.12.1. Genetik Faktörler

Puberte zamanını etkileyen major faktörlerden biri genetik yapıdır. Yapılan araştırmalar ile genetik faktörlerin; %50-80 oranında puberte üzerinde etkili olduğu görülmüştürb(19).

Çocuklar ve ebeveynlerinin puberte başlangıç yaşı açısından benzerlik göstermesi genetik yapının puberte ile arasındaki güçlü ilişkisinin bir örneğidir. Tek

yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre menarş ve sekonder seks karakterlerin ortaya çıkış zamanındaki benzerlik de genetik yapının etkisini desteklemektedir (43).

Kisspeptin mutasyonlarının özellikle erken puberte sebebi olduğu günümüzde bilinmektedir. Henüz tam açıklanamayan ancak GnRH aksını etkileyen başka genetik değişikliklerin de olduğu ve puberteyi etkilediği düşünülmektedir (44, 45).

2.12.2. İntrauterin Faktörler

Hipotalamus tarafından gerçekleştirilen gonodatropin salınımı intrauterin dönemde androjene bağlı değişiklik gösterebilir. Yapılan çalışmalarda yüksek oranda androjene maruz kalan dişi ratlarda, üreme fizyolojisi ile ilgili kalıcı değişikliklerin olduğu görülmüştür (46).

IUGR olarak isimlendirilen ve SGA doğum ile sonuçlanabilen intrauterin dönemdeki gelişme geriliğinin kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve glukoz metabolizma bozuklukları hatta puberte zamanı ile ilişkili bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir (46).

SGA doğum öyküsü olan kız çocuklarında puberte başlangıç zamanı benzer olsa da pubertal gelişim basamaklarının AGA olarak doğan kız çocuklarına göre daha hızlı ilerlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (47).

İsveç'te 1973-1977 yılları arasında doğan çocuklar üzerinde yapılan araştırmada, SGA olarak doğan kız çocuklarının pubertal gelişiminin, AGA olarak doğan kız çocuklarına göre ortalama 5 ay daha erken izlendiği, erkek çocuklarında ise herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir. Düşük doğum ağırlığının erken pubarş ve polikistik over sendromu ile ilişkili olduğu da düşünülmekle birlikte, bu konu ile ilgili daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır (48).

2.12.3. Endokrin Bozucular

Endokrin bozucular; 2015'te Endokrin Derneği tarafından hormonların etki mekanizmasını etkileyen, ekzojen kimyasallar veya kimyasal karışımlar olarak tanımlanmıştır (49).

Endokrin bozucuların puberteyi başlatan mekanizmalar üzerinde direkt ve indirekt etkileri olduğu görülmüştür. Östrojen reseptörleri üzerinde agonist etki, androjen reseptörleri üzerinde antagonist etki ayrıca hücre içinde endojen hormonların fonksiyonlarını bloke edebilmeleri özelliklerinden ötürü antiöstrojen ve antiandrojen olarak davranabilmektedirler (49).

Hayatımızın birçok alanında kullanılan plastikler, giyim eşyaları, pestisitler, ilaçlar, oyuncaklar, kişisel bakım ürünleri gibi içerisinde var olduğu bilinen endokrin bozucuların özellikle östrojenik aktivitesinden dolayı erken puberteye sebep olduğu, ayrıca prematür telarş ve gecikmiş pubarş da sebep olduğu düşünülmektedir (50).

Endokrin bozuculara maruz kalma süresi fetal dönem veya puberte dönemi gibi, maruz kalınan zaman aralığı faktörlerinin değişiklik göstermesi bu konu ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini doğurmaktadır. Yapılacak araştırmalarla endokrin bozucuların puberte üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir (51).

2.12.4. Beslenme ve Obezite

Büyüme ve gelişmede beslenmenin önemli rolü vardır. Beslenme yetersizliğinin büyüme geriliği, gecikmiş puberte ile obezitenin ise çocukluk döneminde daha uzun boy ve erken puberte ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (52).

Obezite günümüzde önemli bir problemdir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 19. yüzyıla kıyasla 20. yüzyılda menarş yaşının 17 yaştan;14 yaşa gerilediği görülmüştür. Kızlarda telarş ve pubarş başlangıç zamanının da benzer şekilde daha erken başladığı

görülmektedir ancak obezitenin erkeklerde pubarş, testis volüm değişikliği ve pubertenin ortalama zamanı ile ilişkisi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (53).

Obez kız çocuklarında artmış olan testesteron üretimi sonucu gelişen hiperandrojenizm, östrojenin erken salınımı ve insülinin IGF-1 reseptör üzerindeki etkileşimi ile lineer büyümenin ve pubertenin hızlandığı düşünülmektedir (52, 53).

Obezite ve puberte arasındaki bir başka bağlantının da leptin üzerinden olduğu bilinmektedir. Leptin; beynin puberteyi düzenleme mekanizması üzerinde etkilidir. Puberte dönemindeki kızlarda ve erkeklerde leptin seviyelerinin birbirinden farklı olması da leptin ile cinsiyetler arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (54).

2.12.5. Etnik Köken

Gelişmiş Batı Avrupa ülkelerinde geçtiğimiz 150 yıl içerisinde menarşın, her 10 yılda bir 2-3 ay daha erken yaşta gerçekleştiği görülmüştür. İspanya, Brezilya, Danimarka gibi ülkelerde menarş yaşının Kuzey İtalya'ya göre daha erken olduğu ve bu duruma gelişmişlik düzeyinin sonuçlarından biri olan beslenme alışkanlıklarının etki ettiği düşünülmektedir. Siyah ırkta beyaz ırka göre menarş yaşının daha erken olmasında da iki ırk arasındaki beslenme ve vücut ağırlığı farklılığının etkisi olduğu bilinmektedir (55).

2.12.6. Egzersiz ve Stres

GNRH salınımı azaldığında FSH ve LH azalır dolayısıyla östrojen salınımı da azalmış olur. Stres anında salgılanan kortizol, GNRH aksını etkiler, pulsatil salınımı azaltır. Mevcut olan bu fizyolojik süreç de stres anındaki menstrüasyon düzensizlikleri veya amenoreyi açıklar (56).

Vücuttaki yağ ve metabolizma dengesi hipotalamik aksı etkileyen bir başka sebeptir. Optimal enerjinin sağlanamadığı durumlarda düşük kalori alımı veya aşırı egzersiz gibi tıpkı kortizol salınımının etki mekanizmasına benzer şekilde puberte süreci etkilenir (57).

2.17. Pubertal Gelişimde Rol Alan Nöroendokrin Değişiklikler

Pubertenin nasıl başladığı tam olarak açıklanamamakla birlikte genetik ve çevresel birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Hipotalamustan, adrenal bezlerden ve pankreastan salınan kisspeptinin kızlarda, erkeklere göre daha yüksek düzeyde olduğu ve bu durumun kızlarda pubertenin erkeklere göre daha erken başlamasının bir nedeni olarak kabul edildiği düşünülmektedir. GnRH ile ilişkili olan kisspeptin reseptörlerinde meydana gelen mutasyonların erken puberteye sebep olduğu düşünülmektedir ayrıca Nörokinin B, leptin ve insulin puberte zamanını belirleyen başlıca diğer moleküller olduğu düşünülmektedir (45).

Pubertenin başlangıç zamanı genetik ve çevresel faktörlere bağlı değişiklik gösterebilir. Sosyokültürel etmenler, etnik köken, beslenme, obezite, stress, kronik hastalıklar hormonal akışı değiştirerek puberteyi etkiler (4).

Pubertenin başlamasında etkili olan GnRH salınım mekanizması ve nöroendokrin değişiklikler kesin olarak bilinmemektedir. Hipotalamus arkuat nükleusda bulunan kisspeptin, nörokinin B (NKB), dinorfin (Dyn) isimli peptid yapılı nöronların, GnRH salınımı üzerinde etkisi olduğu, dolayısıyla puberte ile ilişkili olduğu bilinmektedir (36).

GnRH puls jeneratörü inhibitor ve eksitator uyarıların etkisindedir. Gama aminobütirik asit (GABA), çocukluk dönemi boyunca, GnRH salınımını inhibe eden major nörotransmitterdir (7).

Glutamat, nöropeptid Y, endorfinler, opioidler ve melatonin ise GnRH ı aktive eder. Puberte dönemi; eksitator hormonların salınımının artması ve GABA nöronlarından gelen inhibitor uyarıların azalması ile başlar (7).

2.17.1. Kisspeptin, Nörokinin B (NKB), Dynorfin (Dyn)

Hipotalamik nöronlar tarafından üretilen kisspeptin hormonunun puberteyi başlatan nöroendokrin değişiklikleri tetikleyen ilk hormon olduğu düşünülmektedir.

Kisspeptin etkisi ile GnRH salınımının amplitud ve frekans değerleri önce geceleri olmak üzere tüm gün içerisinde artış gösterir (14).

Kisspeptin; KISS-1 geni tarafından kodlanan, GnRH nöronlarında bulunan kisspeptin-1 reseptör (KISS1R) üzerinde etkili olan peptid yapılı bir hormondur. Arkuat nükleusta bulunan nörokinin ve dynorfin, kisspeptin ile birlikte salınan diğer peptid yapılı nörotransmitterlerdir (36).

Nörokinin B (NKB); TACR3 geni tarafından kodlanan NKB reseptörleri üzerinde etkisi olan bir hormondur. GnRH üzerinde stimülatör etkisi olduğu bilinen KISS-1 veya TACR3 gen mutasyonlarının hipogonodotropik hipogonadizme yol açtığı düşünölmektedir (36).

Dynorfin ise kappa-opioid reseptörleri (KOR) üzerinde etkili olan, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, GnRH inhibitörü olarak işlev gördüğü bilinen endojen bir peptiddir (36).

Kisspeptin, nörokinin ve dynorfin major puls jeneratör olarak bilinen, GnRH üzerinde etkili olan, GnRH salınımını etkileyen ve böylece puberte fizyolojisini açıklamaya yardımcı olan nöropeptidlerdir. GnRH salınımı üzerindeki etkilerinin seks streroid reseptörleri üzerinden, östrodiol ve testosteron tarafından, feedback mekanizması ile regüle ettikleri bilinmektedir (36).

2.17.2. Leptin

Leptin; yağ dokusu tarafından salgılanan, beslenme, iştah, enerji dengesi üzerinde etkileri olan bir adipokindir. Leptin hormonunun etki mekanizması hipotalamusta bulunan ve oreksijenik bir hormon olan nöropeptid Y nin (NPY) inhibisyonu ile gerçekleşir. Yapılan araştırmalarda NPY'nin, gıda alımını uyarması etkisi dışında, GnRH salınımını inhibe edici özelliği olduğu saptanmıştır. Leptinin puberte fizyolojisindeki rolü bu şekilde daha iyi anlaşılmıştır. Leptin hem NPY'yi baskılayarak hem de KISS-1 geni ile etkileşimi sonucunda kisspeptini stimule ederek GnRH salınımını artırır dolayısıyla da pubertenin başlamasına yardım eder (36).

Yağ dokuda gerçekleşen leptin üretimi nöroendokrin mekanizma ile kontrol edilir. Serumdaki leptin düzeyinin 24 saatlik periyot içerisinde stabil olması hipofizin pulsatil salınımının, leptin salınımında dalgalanmaya sebep olmadığını düşündürmektedir (58).

Vücut kitle indeksi düşük olan dolayısıyla yağ oranı azalmış olan adölesan kızlarda, pubertenin daha geç başlaması yağ dokunun, puberteyi düzenleyen sinyal üretimini sağladığını düşündürmektedir. Bu sebeple yağ dokusundan salgılanan leptin hormonu da puberte sürecinde önemlidir (59).

Leptinin fizyolojik rolü karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Leptin hormonunun fazla kilo alımını önlediği bilinmekle birlikte yağ oranı düşük olan ratlarla yapılan çalışmada ratlara yapılan leptin infüzyonları sonrasında doz bağımlı olarak yağ dokunun kaybedildiği görülmüş olup leptinin vücut ağırlığı üzerinde her iki yönlü dinamik bir aktivitesinin olduğu düşünülmüştür (59).

Açlık sürecinde; leptin seviyesi düşer ve besin alımının sağlanabilmesi için davranışsal, hormonal ve metabolik yanıtlar oluşmaya başlar. Ağırlık artışında ise plazma leptin oranı yükselir ve negatif enerji balansını sağlayan farklı bir yanıt oluşur. Her iki durum için oluşan nöronal yanıtların mekanizması ise hâlâ tam olarak bilinmemektedir (60).

Leptin reseptörleri hipotalamus dışında akciğer, karaciğer, böbrek, üreme organları ve yağ doku gibi organlar üzerinde bulunmaktadır. Leptin; yemek yeme isteğini, metabolik hızı, otonomik sinir sistemini ve vücut enerji dengesini düzenlemektedir. Santral sinir sistemi üzerindeki bu etkilerinin yanında vücudun seksüel maturasyonunun tamamlanması ve üreme yeteneğinin kazanılmasını sağlayan başlıca hormonlardan biri olan leptin, kızlarda pubertal gelişim basamaklarının ilerlemesi ve yağ dokunun artışı ile birlikte artarken erkeklerde ise kızların aksine pubertal basamakların ilerlemesi ile leptin düzeyinin düzenli bir artış içerisinde olmadığı görülmüştür. Testesteronun leptin üretimini baskılaması erkeklerdeki mevcut olan bu durumu açıklayan mekanizmalardan biri olarak düşünülmüştür (61).

2.17.3. İrisin

İrisin, son yıllarda keşfedilen ismini Yunan mitolojisinde ‘haberci’ anlamına gelen Tanrıça İris’ten almış olduğu bilinen bir miyokindir (62).

İrisin, plazma membran proteini olan fibronektin tip 3 domain 5 proteininin (FNDC5) parçalanması sonucu oluşan üründür. FNDC5 egzersizle indüklenir ve iris in oluşur. FNDC5 özellikle iskelet kasında, kalp kasında ve düz kasta bulunmakla birlikte perikardiyum, intrakraniyel arterlerde ve rektumda da bulunmaktadır (63).

İrisin düzeyi ve FNDC5 gen ekspresyonu arasındaki pozitif feedback mekanizma ile glukoz ve yağ asitlerinin yıkımının arttığı bilinmektedir (9).

Fibronektinden köken alan kas ve yağ dokusundan salınan, peptid yapılı bir hormon olan iris inin hem miyokin hem de adipokin ailesinden olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında vücudun enerji harcamasında, kilo kaybında ve obeziteye bağlı insulin direncinin iyileştirilmesinde de önemli rol oynadığı görülmüştür (9).

Beyaz yağ hücreleri trigliserit olarak enerji depolarken kahverengi yağ hücrelerinin mitokondriyal solunum ile enerji ürettiği ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (10). İris inin de beyaz yağ doku hücrelerini kahverengi yağ doku hücrelerine çevirerek enerji harcanmasını artırdığı ve ısı üretimine neden olduğu düşünülmektedir (64).

Sağlıklı insanlar üzerinde yapılan araştırmalarla 10 haftalık egzersiz programı sonrasında, iris in hormonunun egzersiz yapmayanlara göre, serumda 2 kat artmış olduğu görülmüş ve bu durum FNDC5 gen ekspresyonunun egzersiz ile uyarıldığını dolayısıyla da iris inin egzersiz ile indüklenen bir hormon olduğu düşünülmüştür (64).

İris inin, yetişkinler üzerindeki etkileri ile ilgili daha fazla araştırılma yapılmasına karşın, çocuklardaki etkileri ile ilgili yapılan araştırmalar kısıtlıdır. İris inin çocuklarda vücut kompozisyonu, vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi, egzersiz

ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çocuklarda, pubertal ve prepubertal dönemde irisin miktarındaki değişiklik dikkat çekmiştir ve pubertal dönemde irisin miktarının arttığı görülmüştür. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kızlarda erkeklere göre daha yüksek düzeyde irisin hormonu varlığının kızlardaki yağ dokusu oranının fazla olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (9).

2.17.4. Omentin

Omentin; adipokin ailesinden olduğu düşünülen, yeni tanımlanmış hormonlardan biridir. Yağ dokuda, plesantada ve overde varlığı saptanmıştır (65).

Omentinin, omentin 1 ve omentin 2 olmak üzere 2 tane izoformu vardır. Plazmada dolaşan major omentin omentin 1'dir. Omentin 1'in esas görevi; insülin duyarlılığı ile ilgilidir. İnsülin direnci, obezite, VKİ, bel çevresi ve leptin düzeyi, HOMA indeksi ile negatif ilişkisi olduğu, HDL ve adiponektin dokusu ile ise pozitif ilişkisi olduğu düşünülmektedir (66, 67). Omentinin anti-inflamatuvar, anti-aterojenik, anti-kardiyovasküler hastalık ve anti-diyabetik özelliklerinin de olduğu ayrıca düşünülmektedir (68).

Omentin, insulin sinyal iletimini sağlar ve insülinle uyarılan glukoz transportunu kolaylaştırır. Plazmadaki omentin seviyesinin obez yetişkinlerde ayrıca glukoz transportu bozulmuş olan insulin direnci ve tip2 DM tanılı hastalarda önemli oranda azaldığı görülmüştür. Buna karşın çocuklarda omentinin etki mekanizması hâlâ tartışmalıdır (8).

Çocukluk döneminde başlayan ve yetişkinlikte devam eden persistan obezite için adipokinlerin prediktif değeri olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Omentin de adipokin ailesinden olan bir hormon olarak obez çocuklarda metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmak amaçlı üzerinde araştırmalar yapılan bir parametredir. Adipokinlerin metabolizma üzerindeki etkilerini, daha iyi anlaşılmasını sağlayan daha fazla sayıda araştırma yapılması gerekmektedir (8).

Enflamasyon süreci üzerinde de etkileri olduğu düşünölen omentinin, etki mekanizması henüz tam aydınlatılmamıştır (69).

Omentinin pubertede üreme sistemi üzerindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemekle birlikte çocuklarda, yetişkinlerde olduğu gibi obezite, vücut kitle indeksi, bel çevresi gibi parametreler ile ters orantılı olduğu düşünölmektedir (65). İnsulin direnci olan obez çocuklarda insulin direnci olmayan obez çocuklara göre serumdaki omentin düzeyinin daha düşük olduğu da yapılan son araştırmalarla gösterilmiştir (70).

2.17.5. Miyostatin

Miyostatin; TGF- β ailesinden gelen, iskelet kasında inhibitor olarak görev yapan önemli bir hormondur (11). Miyostatinin; büyüme ve iskelet kas gelişimi üzerinde önemli etkileri vardır. Myeloblastların proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe eder, protein sentezini azaltır, böylelikle kas kütlesinde azalmaya yol açar. Miyostatin yokluğunda protein sentezi artar ve kas hipertrofiye uğrar (11). Miyostatin geni üzerinde gerçekleşen mutasyonlarda da iskelet kas kütlesinde dramatik oranda artış olur (71). Yapılan son çalışmalarda, nutrisyonel destek olarak glutamin kullanımının miyostatin hormonunun etkisini baskıladığını böylelikle kas yıkımını önlediği düşünölmektedir (72).

Miyostatinin sadece kas sistemi üzerinde değil yağ doku, kalp ve metabolizma üzerinde de etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Miyostatin ekspresyonunun obezite ve diyabet gibi metabolik hastalık durumlarında da ayrıca arttığı düşünölmektedir (73). Miyostatin düzeyindeki artış, insülin sinyalinde değişikliklere sebep olup dokuların glukoz kullanımının azalmasına sonuç olarak da insulin direncinin gelişmesine sebep olabilmektedir (71).

Miyostatin eksikliğinde görölen bir başka durum da yağ depolarının azalmasıdır. Yağ kütlesindeki azalma ve kas kütlesindeki artış ile insulin duyarlılığının arttığı düşünölmektedir (74).

Miyostatin ile ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda doz bağımlı olarak osteoklast aktivitesini situmule ettiği, dolayısıyla miyostatinin kas üzerinde olduğu gibi kemik gelişimi üzerinde de dejeneratif etkisi olduğu görülmüştür. Miyostatin inhibisyonu ile kas ve iskelet sistemini ilgilendiren hastalıklar için olumlu gelişmeler sağlanabileceği ancak bunun için daha fazla çalışma yapılması gerekli olduğu da düşünülmektedir (75).

Puberte; büyüme ve gelişmenin hızlandığı, hormonal açıdan önemli değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Pubertede kas ve yağ metabolizmasındaki değişiklikler ve bu değişikliklere sebep olan hormonlar patofizyolojik açıdan önemlidir. Miyostatin; puberte döneminde, kas ve yağ metabolizması ayrıca üreme fizyolojisi üzerinde etkileri olan bir hormondur. Kızlarda normal ovaryan fonksiyon için miyostatinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (76).

İlk olarak 1997’de keşfedilen miyostatinin iskelet kası, metabolizma, yağ dokusu ve puberte üzerindeki etkilerinin yanında bilinmeyen diğer etki mekanizmaları ile ilgili yakın gelecekte yeni gelişmeler olacağı tahmin edilmektedir (71).

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na 01.06.2020- 01.06.2021 tarihleri arasında başvuran, Tanner evrelemesine göre Evre 1'den 5'e kadar her evreden eşit sayıda olacak şekilde, dâhil edilme kriterlerini karşılayan sağlıklı kız ve erkek çocukların verileri alınmıştır. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2020-8610 kodu ile desteklenmiştir.

3.1. Araştırma Evreni

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran; Tanner Evre 1-5 arası, her evreden 15 çocuk olmak üzere 75 kız ve 75 erkek, toplamda 150 sağlıklı çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada obez olan, malnütrisiyonu olan, kronik hastalığı olan ve endokrin problemleri olan çocuklar örneklem dışı bırakılmıştır.

3.2. Verilerin Toplanması

Aileleri ile birlikte onamları alındıktan sonra araştırmacı tarafından, gönüllü olguların tümünün yaş, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, tansiyon ölçümü, yağ ölçümü yapılmıştır. Bel/kalça çevresi oranı ve BMI hesaplanmıştır. Bu verilerle sağlıklı olgulardan oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden, sabah aç karnına, deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak biyokimya tüplerine kanları alınmıştır. Numuneler 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra santrifüj edilerek serum örnekleri ayrılmıştır. - 80°C'de dondurularak analiz edilinceye kadar saklanmıştır.

Olguların tümünün boy (cm), kilo (kilo) ve yağ ölçümü (%) için G-TECH marka baskül kullanılmıştır. Ölçümler boyunca baskülün yeri sabit olup düz bir zemin üzerinde tutulmuştur. Ölçümler; ayakkabısız olarak, ayakta, dik pozisyonda ve tek kat giysi ile yapılmıştır. Baskül üzerinde otomatik hareket eden başlık, baş üzerine hareket ederek boy (cm) ölçümünü tamamlamaktadır. Erkek çocuklarda testis volümü, 'Prader

orşidometresi' ile ölçülmüştür. Olguların testis hacimlerine göre genital puberte evrelemesi yapılmıştır. Pubik kıllanma değerlendirilmesi hem kızlar hem de erkekler için Tanner evreleme sistemine göre yapılmıştır.

Bel çevresi; olgu ayakta, karnı gevşek pozisyonda ve ayaklar bitişik durumdayken mezura ile arcus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus ile önde simfizis pubis üzerinden yere paralel olacak şekilde en geniş çap olarak ölçülmüştür. Bel/kalça çevresi oranı bu değerler ile hesaplanarak bulunmuştur. BMİ ise $\text{kilo} / (\text{boy})^2$ formülü ile belirlenip; kg/m^2 cinsinden verilmiştir.

Tansiyon ölçümü; olgular 10 dakikalık istirahat sonrası ve oturur pozisyonda iken, sağ koldan manual olarak ölçülmüştür.

Dâhil edilen çocukların yaş, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, tansiyon, yağ oranı, bel/kalça çevresi oranı ve BMI verilerinin yanında santrifüj edilip saklanmış olan serum örneklerinden tanı ve izlemde sık kullanılan hormonlar olan FSH, LH, E2, glukoz, insulin, kolesterol, trigliserit parametreleri çalışılmıştır. Elde edilen verilerle HOMA-IR; $\text{glukoz (mg/dl)} \times \text{insulin (mIU/ml)} / 405$ formülü ile hesaplanmıştır. Sonuçlar miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin ve leptin hormonların sonuçları ile kıyaslanmıştır.

3.2.1. Biyokimyasal Analizler

Serum örneklerinin uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Serum örneklerinde irisin, omentin, leptin, kisspeptin ve myostatin hormonları ile FSH, LH, östrodiol (E2), insulin, glukoz, trigliserit, kolesterol düzeyleri ticari olarak satın alınan Elabscience marka sırasıyla Kat No: E-EL-H6120, E-EL-H2028, E-EL-H6017, E-EL-H6099 ve E-EL-H1437, Elabscience, Texas, USA), ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu

cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edilmiştir. Kitlerin intra ve inter assay CV'leri <%10 düzeyindedir.

Glukoz, TG, Total Kolesterol klinik kimya otoanalizöründe Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter Inc, Brea USA fotometrik yöntem ile analiz edilmiştir. Glukoz için numunelerin çalışıldığı sürede hesaplanan Klinik Biyokimya laboratuvarı intra ve inter assay CV leri sırası ile %3,17 ve %3,77, % biası %3,88 ve TE = desirable specification for allowable total error Türkçesi toplam analitik hata (TAH): %10,10.

TG düzeyi için numunelerin çalışıldığı sürede hesaplanan Klinik Biyokimya Laboratuvarı intra ve inter assay CV leri sırası ile %4 ve %5,52, % biası %4 ve TAH: %12,54. Total kolesterol için numunelerin çalışıldığı sürede Klinik Biyokimya Laboratuvarı intra ve inter assay CV leri sırası ile %3 ve %4, % biası %3 ve TAH: %8,43'dür

FSH, LH, E2, İnsülin Becman Coulter DXI 800 İmmünoassay sisteminde (Beckman Coulter Inc, Brea USA) kemilüminesans yöntem ile analiz edilmiştir. FSH düzeyi için numunelerin çalışıldığı sürede hesaplanan Klinik Biyokimya Laboratuvarı intra ve inter assay CV leri sırası ile %6 ve %8,29, % biası %4 ve TAH: %17'dir. LH düzeyi için numunelerin çalışıldığı sürede hesaplanan Klinik Biyokimya Laboratuvarı intra ve inter assay CV leri sırası ile %6 ve %7, % biası %5 ve TAH: %14'dir. E2 düzeyi için numunelerin çalışıldığı sürede hesaplanan Klinik Biyokimya Laboratuvarı intra ve inter assay CV leri sırası ile %10 ve %12, % biası %2 ve TAH: %21'dir. İnsülin düzeyi için numunelerin çalışıldığı sürede hesaplanan Klinik Biyokimya Laboratuvarı intra ve inter assay CV leri sırası ile %5,40 ve %7,23, % biası %4 ve TAH: %12,70'dir.

3.3. Araştırmanın Etik Yönü

Veriler toplanırken; muayenene öncesi aileleri ile birlikte olgulara çalışma hakkında bilgilendirme yapıp, onam belgeleri alınmıştır. Onam alındıktan sonra detaylı genital muayene, antropometrik ölçümler yapılmış sonrasında kan örnekleri alınmıştır.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler prospektif olarak toplanmış olup, SPSS 21.0 (IBM) programı ile istatistiksel açıdan incelenmiştir. Kitler için analiz içi varyasyon katsayısı $<0\%$ ve testler arası $<0\%$ ’dır. 0,05 tip I hata ve 0,80 istenen güç varsayıldığında, analiz için minimum 36 hastanın gerekli olduğu belirlenmiştir. Verilerin normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlenmiştir. Kategorik ölçümler için ki-kare, parametrik olmayan sayısal analizler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik ölçümler için Ki-kare Mc Nemar, parametrik olmayan sayısal analizler için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin yönünü ve miktarını göstermek için korelasyon testleri yapılmıştır. Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapmalar, medyanlar (çeyrekler arası aralık) veya sayılar (%) olarak ifade edilmiştir. Çalışmanın tüm istatistiksel verilerinde 5% hata düzeyi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran Tanner evrelemesine göre Evre 1'den 5'e kadar her evreden eşit sayıda ve 15 kişi olacak şekilde, dâhil edilme kriterlerini karşılayan kız ve erkek çocukların verileri incelenmiştir.

Tablo 5. Tanner evrelerine göre olguların cinsiyet dağılımı

	Kız		Erkek		x ²	p
Tanner evresi	N	%	N	%	<0.001	1
Evre 1	15	10	15	10		
Evre 2	15	10	15	10		
Evre 3	15	10	15	10		
Evre 4	15	10	15	10		
Evre 5	15	10	15	10		

Çalışmaya dâhil edilen olguların %50'si kız %50'si erkektir. Tanner evrelerine göre dağılım her evrede her iki cins için eşit sayıdadır. Kız ve erkek sayıları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=1) (Tablo 5).

Tablo 6. Erkek olguların demografik özelliklerine ait veriler

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş (yıl)	8	15.75	12.65	1.99
Ağırlık (kg)	26	84	47.53	13.79
Boy (cm)	128	180	155.81	13.37
Bel çevresi (cm)	53	95	70.86	8.07
Kalça çevresi (cm)	67	108	84.86	9.24
Bel/kalça çevresi	0.7	1.1	0.83	0.06
BMI (kg/m ²)	13.2	25.9	19.16	3.23
Yağ oranı	60.9	125.6	86.78	15.06
RT (%)	66	121	94.66	13.81

Tablo 7. Kız olguların demografik özelliklerine ait veriler

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş (yıl)	8.41	15.91	11.8	1.9
Ağırlık (kg)	22	58	41.38	10.36
Boy (cm)	123	165	147.24	10.76
Bel çevresi (cm)	50	94	66.28	7.79
Kalça çevresi (cm)	64	101	82.82	9.71
Bel/kalça çevresi	0.69	0.9	0.78	0.06
BMI (kg/m²)	13.3	24.1	18.75	2.97
Yağ oranı	61.5	110	85.84	13.58
RT (%)	72	138	99.38	13.97

Tablo 8. Cinsiyete göre demografik verilerin istatistiksel açıdan dağılımına ait veriler

	Cinsiyet	
	x ²	p
Yaş (yıl)	79.067	0.69
Ağırlık (kg)	58.162	<0.001
Boy (cm)	80.071	0.002
Bel çevresi (cm)	33.686	0.001
Kalça çevresi (cm)	41.983	0.19
Bel/kalça çevresi	30.325	<0.001
BMI (kg/m²)	98.2	0.424
Yağ oranı (%)	53.567	0.69
RT (%)	130	0.039

Çalışmaya dâhil edilen erkek olguların demografik verileri incelendiğinde; yaş ortalamasının 12.65 ± 1.99 yıl, boy ortalamasının 155.81 ± 13.37 cm, ağırlık ortalamasının $47,53 \pm 13.79$ kg, bel çevresi ortalamasının 70.86 ± 8.07 cm, kalça çevresi ortalamasının 84.86 ± 9.24 cm, bel/kalça çevresi oranları ortalamasının 0.83 ± 0.06 , BMI ortalamasının ise 19.16 ± 3.23 kg/m², yağ oranı ortalamasının 86.7 ± 15 , RT ortalamasının ise $\%94.6 \pm 13.8$ olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Kız olguların verilerine bakıldığında ise; yaş ortalamasının 11.8 ± 1.9 yıl, boy ortalamasının 147.24 ± 10.76 cm, ağırlık ortalamasının $41,38 \pm 10.36$ kg, bel çevresi ortalamasının 66.28 ± 7.79 cm, kalça çevresi ortalamasının 82.82 ± 9.71 cm, bel/kalça çevresi oranları ortalamasının 0.78 ± 0.06 , BMI ortalamasının ise 18.75 ± 2.97 kg/m², yağ oranı ortalamasının 85.8 ± 13.5 , RT ortalamasının ise $\%99.3 \pm 13.9$ olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Cinsiyete göre demografik verilerin istatistiksel anlamı incelendiğinde; kız ve erkek cinsiyet arasında ağırlık ($p<0.001$), boy ($p=0.002$), bel çevresi ($p=0.001$), bel/kalça çevresi oranı ($p<0.001$), RT ($p=0.039$) için anlamlı ilişki görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 9. Erkek olguların demografik özelliklerinin Tanner evrelerine göre dağılımına ait veriler

	Ortalama $\pm$ SD					p
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	
Yaş (yıl)	9.8 $\pm$ 1.2	11.7 $\pm$ 1.3	13 $\pm$ 0.8	13.8 $\pm$ 1	14.7 $\pm$ 0.6	<0.001
Ağırlık (kg)	34.1 $\pm$ 4.5	39.1 $\pm$ 11	46.9 $\pm$ 12	56.8 $\pm$ 7	60.6 $\pm$ 11.1	<0.001
Boy (cm)	139 $\pm$ 5	147 $\pm$ 7	155 $\pm$ 9	166 $\pm$ 4	170 $\pm$ 6	<0.001
Bel çevresi (cm)	65 $\pm$ 5	67 $\pm$ 7	72 $\pm$ 8	75 $\pm$ 7	73 $\pm$ 6	<0.001
Kalça çevresi (cm)	77 $\pm$ 5	79 $\pm$ 6	84 $\pm$ 8	89 $\pm$ 9	92 $\pm$ 7	<0.001
Bel/kalça çevresi	0.8 $\pm$ 0.06	0.8 $\pm$ 0.05	0.8 $\pm$ 0.05	0.8 $\pm$ 0.08	0.7 $\pm$ 0.05	0.102
BMI (kg/m²)	17.5 $\pm$ 2.3	17.7 $\pm$ 3.4	19.1 $\pm$ 3.2	20.5 $\pm$ 2.6	20.8 $\pm$ 3.1	0.007
Yağ oranı (%)	78 $\pm$ 10	79 $\pm$ 13	85 $\pm$ 14	94 $\pm$ 13	95 $\pm$ 15	<0.001
RT (%)	100 $\pm$ 14	92 $\pm$ 15	92 $\pm$ 12	94 $\pm$ 13	92 $\pm$ 13	0.519

Tablo 10. Kız olguların demografik özelliklerinin Tanner evrelerine göre dağılımına ait veriler

	Ortalama $\pm$ SD					p
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	
Yaş (yıl)	9.2 $\pm$ 0.8	11 $\pm$ 1.1	12 $\pm$ 1.1	13 $\pm$ 0.8	13.7 $\pm$ 1.2	<0.001
Ağırlık (kg)	28 $\pm$ 4	36 $\pm$ 6	41 $\pm$ 9	47 $\pm$ 5	52 $\pm$ 2	<0.001
Boy (cm)	131 $\pm$ 4	144 $\pm$ 4	150 $\pm$ 7	153 $\pm$ 7	156 $\pm$ 3	<0.001
Bel çevresi (cm)	59 $\pm$ 6	64 $\pm$ 5	65 $\pm$ 6	70 $\pm$ 7	72 $\pm$ 7	<0.001
Kalça çevresi (cm)	71 $\pm$ 4	78 $\pm$ 7	83 $\pm$ 8	88 $\pm$ 4	92 $\pm$ 6	<0.001
Bel/kalça çevresi	0.8 $\pm$ 0.08	0.8 $\pm$ 0.05	0.7 $\pm$ 0.03	0.7 $\pm$ 0.06	0.7 $\pm$ 0.05	0.012
BMI (kg/m ²)	16.4 $\pm$ 2.3	17.6 $\pm$ 2.9	18.1 $\pm$ 2.7	20 $\pm$ 2.4	21.5 $\pm$ 1.1	<0.001
Yağ oranı (%)	76 $\pm$ 12	80 $\pm$ 12	82 $\pm$ 13	92 $\pm$ 11	97 $\pm$ 5	<0.001
RT (%)	99 $\pm$ 14	94 $\pm$ 15	94 $\pm$ 11	102 $\pm$ 16	105 $\pm$ 8	0.115

Olguların cinsiyet ve Tanner evresine göre demografik özelliklerine ait verilere Tablo 9 ve Tablo 10’da yer verilmiştir.

Erkek olgulara bakıldığında; bel çevresi ve yağ oranı, ağırlık, boy ve kalça çevresi ile Tanner evrelemesi arasında ileri derecede istatistiksel açıdan anlamlılık görülmüştür ($p<0.001$). Bunun dışında BMI ($p=0.007$) ve Tanner evresi arasında da istatistiksel açıdan anlamlı birliktelik saptanmıştır (Tablo 9).

Kız olgulara bakıldığında; ağırlık, boy, bel ve kalça çevresi, BMI ve RT ile Tanner evrelemesi arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı ilişki görülmüştür ($p<0.001$). Bunlar dışında bel/kalça çevresi oranı ($p=0.012$) ve Tanner evrelemesi arasında da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 11. Erkek olguların biyokimyasal ölçümlerine ait veriler

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
FSH (mIU/mL)	0.17	12.57	3.54	2.17
LH (mIU/mL)	0.09	6.17	1.83	1.52
E2 (pg/ml)	0	30.86	9.62	9.04
İnsülin (uIU/mL)	2.2	164.37	16.66	23.53
Glukoz (mg/dL)	69	124	88.69	9.94
Trigliserid (mg/dL)	32	308	116.61	60.45
Kolesterol (mg/dL)	104	247	162.62	29.7
HOMA-IR (mg/dL)	0.4	37.3	3.77	5.69
Miyostatin (ng/ml)	0.03	31.81	4.8	5.28
İrisin (ng/ml)	6.69	1490.87	203.93	268.66
Kisspeptin (pg/ml)	11.99	416.82	85.7	87.6
Omentin (pg/ml)	1.73	67.76	37.2	16.47
Leptin (uL)	0.63	4865.08	228.89	713.84

Tablo 12. Kız olguların biyokimyasal ölçümlerine ait veriler

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
FSH (mIU/mL)	0.93	14.41	5.42	3.07
LH (mIU/mL)	0	23.12	4.35	5.59
E2 (pg/ml)	0	244.85	47.62	49.12
İnsülin (uIU/mL)	1.58	174	17.71	22.3
Glukoz (mg/dL)	67	126	88.9	9.84
Trigliserid (mg/dL)	41	234	103.31	44.65
Kolesterol (mg/dL)	88	251	164.06	27.69
HOMA-IR (mg/dL)	0.3	37.8	3.93	5
Miyostatin (ng/ml)	0.06	28.49	4.4	4.39
İrisin (ng/ml)	6.34	1312,59	196.92	265.54
Kisspeptin (pg/ml)	12.02	530.65	83.27	90.93
Omentin (pg/ml)	2.34	69.36	31.25	17.84
Leptin (uL)	2.06	6147.2	322.27	773.64

Tablo 13. Cinsiyet ve biyokimyasal ölçümlere ait verilerin arasındaki istatistiksel ilişki

	Cinsiyet	
	X ²	p
FSH (mIU/mL)	14.519	<0.001
LH (mIU/mL)	3.086	<0.001
E2 (pg/ml)	47.574	<0.001
İnsülin (uIU/mL)	0.363	0.78
Glukoz (mg/dL)	0.164	0.897
Trigliserid (mg/dL)	0.809	0.131
Kolesterol (mg/dL)	0.329	0.761
HOMA-IR (mg/dL)	0.363	0.852
Miyostatin (ng/ml)	0.103	0.748
İrisin (ng/ml)	0.002	0.966
Kisspeptin (pg/ml)	0.008	0.927
Omentin (pg/ml)	4.442	0.035
Leptin (uL)	15.721	<0.001

Çalışmaya katılan erkek olguların biyokimyasal verileri değerlendirildiğinde; FSH için ortalama 3.54 ± 2.17 mIU/mL, LH için ortalama 1.83 ± 1.52 mIU/mL, E2 için ortalama 9.62 ± 9.04 pg/ml, insülin için ortalama ise 16.66 ± 23.53 uIU/mL olarak sonuçlanmıştır. Biyokimyasal parametreler ve HOMA-IR değerlerine bakıldığında; glukoz için ortalamanın 88.69 ± 9.94 mg/dL, trigliserid için ortalamanın 116.61 ± 60.45 mg/dL, kolesterol için ortalamanın 162.62 ± 29.7 mg/dL, HOMA-IR için ortalamanın 3.77 ± 5.69 mg/dl olduğu görülmüştür.

Miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin ve leptin değerleri incelendiğinde; miyostatin için ortalamanın 4.8 ± 5.28 uL, irisin için ortalamanın 203.93 ± 268.66 pg/ml, kisspeptin için ortalamanın 85.7 ± 87.6 pg/ml, omentin için ortalamanın 37.2 ± 16.47 ng/ml, leptin için ise ortalamanın 228.89 ± 713.84 uL olduğu görülmüştür (Tablo 11).

Kız olguların verileri incelendiğinde ise; FSH için ortalama 5.42 ± 3.07 mIU/mL, LH için ortalama 4.35 ± 5.59 mIU/mL, E2 için ortalama 47.62 ± 49.12 pg/ml, insülin için ortalama ise 17.71 ± 22.3 uIU/mL olarak sonuçlanmıştır. Biyokimyasal

parametreler ve HOMA-IR değerlerine bakıldığında; glukoz için ortalamanın 88.9 ± 9.84 mg/dl, trigliserid için ortalamanın 103.31 ± 44.65 mg/dl, kolesterol için ortalamanın 164.06 ± 27.69 mg/dl, HOMA-IR için ortalamanın 3.93 ± 5 mg/dl olduğu görülmüştür. Miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin ve leptin değerleri incelendiğinde; miyostatin için ortalamanın 4.4 ± 4.39 uL, irisin için ortalamanın 196.92 ± 265.54 pg/ml, kisspeptin için ortalamanın 83.27 ± 90.93 pg/ml, omentin için ortalamanın 31.25 ± 17.84 ng/ml, leptin için ise ortalamanın 322.27 ± 773.64 uL olduğu görülmüştür (Tablo 12).

Kız olguların erkek olgulara oranla FSH, LH ve E2 değerlerinde belirgin yükseklik görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak incelendiğinde de FSH, LH ve E2 için ileri derecede anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 12). Ek olarak kız olguların serum leptin düzeyinin erkek olgulara ait ortalamalara göre daha yüksek, omentin düzeylerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak incelendiğinde de omentin ve leptin değerleri için cinsiyet ile anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bu fark omentin için $p = 0.035$, leptin için ise $p < 0.001$ olacak şekilde sonuçlanmıştır (Tablo 13).

Tablo 14. Erkek olguların hormon değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına ait veriler

	Ortalama $\pm$ SD					p
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	
FSH (mIU/mL)	1.4 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 1.9	4 $\pm$ 1.6	4.2 $\pm$ 2.7	4.7 $\pm$ 1.8	<0.001
LH (mIU/mL)	0.2 $\pm$ 0.1	1 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 1.5	3.6 $\pm$ 1.2	<0.001
E2 (pg/ml)	2.1 $\pm$ 2.3	5.2 $\pm$ 6.5	5.3 $\pm$ 6.1	16.8 $\pm$ 8.8	18.6 $\pm$ 4.9	<0.001
İnsülin (uIU/mL)	14 $\pm$ 12.2	27.6 $\pm$ 42.3	13.2 $\pm$ 7.6	11.3 $\pm$ 9.4	16.9 $\pm$ 25.5	0.344
Glukoz (mg/dL)	89 $\pm$ 8	93 $\pm$ 13	87 $\pm$ 9	87 $\pm$ 6	85 $\pm$ 9	0.257
Trigliserid (mg/dL)	111 $\pm$ 64	120 $\pm$ 74	126 $\pm$ 60	91 $\pm$ 49	134 $\pm$ 47	0.34
Kolesterol (mg/dL)	169 $\pm$ 33	162 $\pm$ 23	163 $\pm$ 28	153 $\pm$ 36	160 $\pm$ 29	0.731
HOMA-IR (mg/dL)	3 $\pm$ 2.4	6.6 $\pm$ 9.8	2.8 $\pm$ 1.6	2.4 $\pm$ 2.1	3.9 $\pm$ 6.9	0.274
Miyostatin (ng/ml)	2.9 $\pm$ 2.6	3.2 $\pm$ 2.8	7.6 $\pm$ 9.5	4.9 $\pm$ 3.4	5.5 $\pm$ 4.5	0.254
İrisin (ng/ml)	247 $\pm$ 246	187 $\pm$ 240	184 $\pm$ 257	90 $\pm$ 95	298 $\pm$ 411	0.275
Kisspeptin (pg/ml)	80 $\pm$ 76	77 $\pm$ 93	99 $\pm$ 95	61 $\pm$ 43	99 $\pm$ 106	0.753
Omentin (pg/ml)	37.5 $\pm$ 17.2	34.3 $\pm$ 20.5	40.3 $\pm$ 11.1	30.9 $\pm$ 14.4	44.7 $\pm$ 16.2	0.189
Leptin (uL)	405 $\pm$ 974	129 $\pm$ 236	158 $\pm$ 187	50 $\pm$ 80	408 $\pm$ 1235	0.269

Tablo 15. Kız olguların hormon değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına ait verileri

	Ortalama $\pm$ SD					p
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	
FSH (mIU/mL)	1.8 $\pm$ 0.7	5.2 $\pm$ 2	6.9 $\pm$ 2.8	6.6 $\pm$ 3.2	6.6 $\pm$ 2.3	<0.001
LH (mIU/mL)	0.08 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 3.1	7.2 $\pm$ 4.6	9.7 $\pm$ 7.8	<0.001
E2 (pg/ml)	4.7 $\pm$ 3.4	28.5 $\pm$ 12.5	46.4 $\pm$ 23.3	87.5 $\pm$ 60	73.5 $\pm$ 61	<0.001
İnsülin (uIU/mL)	10.1 $\pm$ 7.8	13.6 $\pm$ 11.2	19.2 $\pm$ 16.3	29.9 $\pm$ 43.4	16.5 $\pm$ 11.6	0.162
Glukoz (mg/dL)	86 $\pm$ 9	88 $\pm$ 8	92 $\pm$ 14	88 $\pm$ 10	89 $\pm$ 6	0.703
Trigliserid (mg/dL)	88 $\pm$ 38	114 $\pm$ 47	115 $\pm$ 46	112 $\pm$ 52	87 $\pm$ 33	0.185
Kolesterol (mg/dL)	170 $\pm$ 20	169 $\pm$ 32	154 $\pm$ 25	169 $\pm$ 22	155 $\pm$ 34	0.262
HOMA-IR (mg/dL)	2.1 $\pm$ 1.6	3.2 $\pm$ 2.9	4.3 $\pm$ 3.8	6.6 $\pm$ 9.5	3.5 $\pm$ 2.5	0.159
Miyostatin (ng/ml)	5.1 $\pm$ 8	3.4 $\pm$ 2.9	3.4 $\pm$ 2.5	2.7 $\pm$ 2.3	5.2 $\pm$ 3.4	0.661
İrisin (ng/ml)	122 $\pm$ 212	111 $\pm$ 168	370 $\pm$ 340	123 $\pm$ 93	115 $\pm$ 166	0.015
Kisspeptin (pg/ml)	82 $\pm$ 76	59 $\pm$ 84	72 $\pm$ 57	58 $\pm$ 73	81 $\pm$ 61	0.611
Omentin (pg/ml)	27 $\pm$ 14	34 $\pm$ 13	35 $\pm$ 21	23 $\pm$ 19	31 $\pm$ 19	0.66
Leptin (uL)	110 $\pm$ 106	163 $\pm$ 188	314 $\pm$ 420	400 $\pm$ 382	639 $\pm$ 1590	0.031

Tablo 16. Cinsiyete göre olguların Tanner evreleri ile hormon değerlerinin istatistiksel ilişkisi

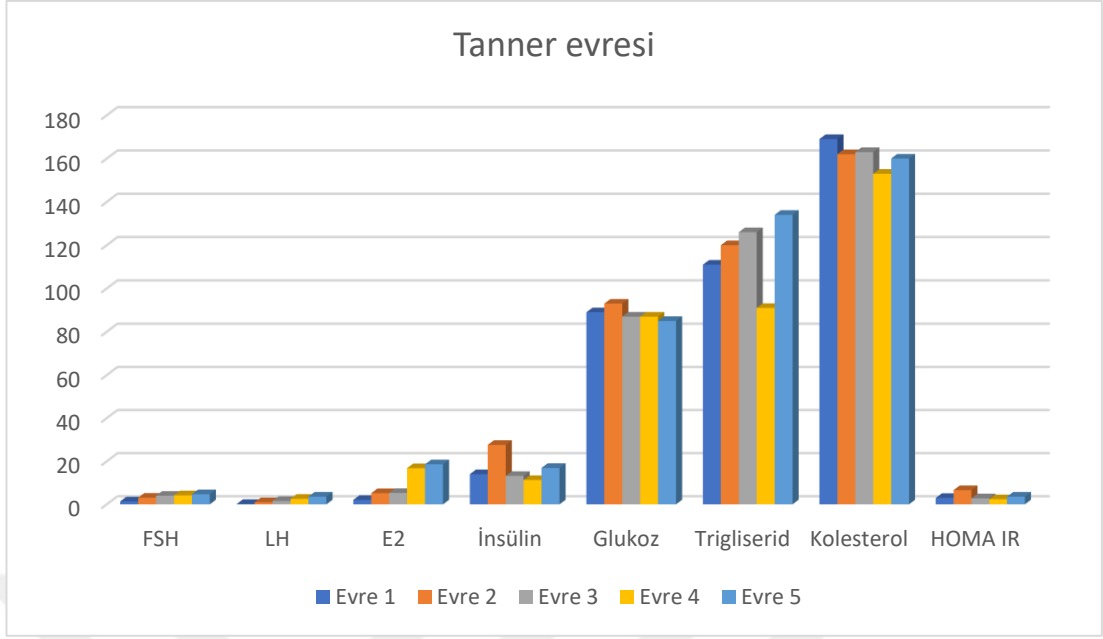
	Tanner Evresi			
	Erkek		Kız	
	x ²	p	x ²	p
Miyostatin (ng/ml)	5.34	0.254	2.989	0.661
İrisin (ng/ml)	4.034	0.275	12.351	0.015
Kisspeptin (pg/ml)	1.909	0.753	2.689	0.611
Omentin (pg/ml)	6.701	0.189	2.294	0.66
Leptin (uL)	5.179	0.269	10.625	0.031

Tablo 14 ve Tablo 15’de ise her iki cinsiyet için kan değerlerinin Tanner evrelerine göre değişimi ayrı ayrı incelenmiştir. Sonuçlara göre her iki cinsiyette de FSH, LH ve E2 değerlerinin Tanner evresi arttıkça arttığı ancak kız olgularda özellikle E2 değerinin erkek olgulara oranla daha büyük oranda arttığı buna karşılık glukoz,

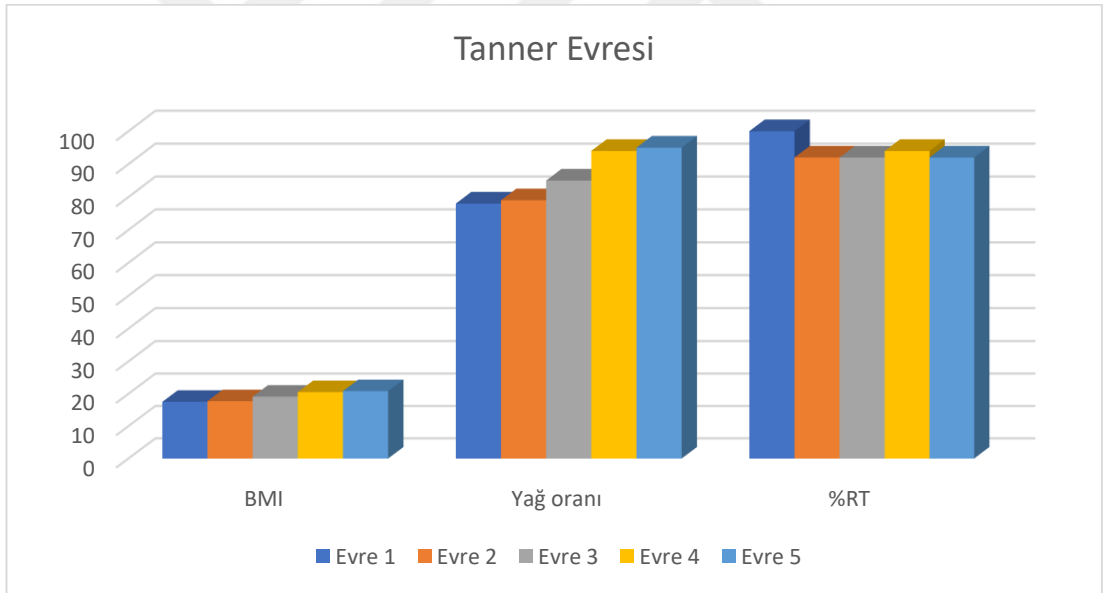
trigliserid, kolesterol ve insülin değerlerinin ise cinsiyetten ve Tanner evresinden bağımsız olduğu görülmüş ve bu artışlar istatistiksel olarak incelendiğinde ise FSH, LH ve E2 için her cinsiyette de ileri derecede istatistiksel anlamlılık görülürken ($p<0.001$), glukoz, trigliserid, kolesterol ve insülin için istatistiksel açıdan beklendiği üzere anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İnsülin ve açlık glukozu ile hesaplanan HOMA-IR değeri için de yine cinsiyet ve Tanner evresinden bağımsız sonuçlar verilmiştir.

Cinsiyete göre araştırılan miyostatin, kisspeptin, irisin, leptin, omentin değerleri incelendiğinde, erkeklerde Tanner evresi ile hormon değerleri arasında hiçbir doğrusal ilişki görülmezken, kız olguların irisin ve omentin değerlerinde Evre 3'e dek artma sonrasında irisin için Evre 5'e dek azalma ve leptin değerlerinde ise Evre 5'e dek artış görülmüştür.

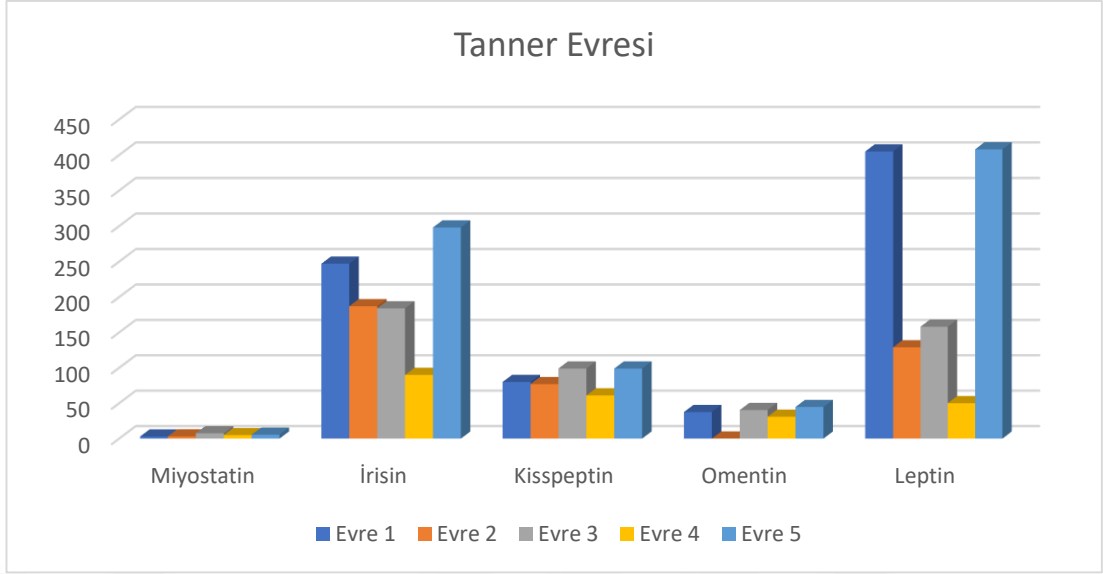
Verilerin cinsiyete ve Tanner evresine göre istatistiksel anlamlılığına bakıldığında erkek olgularda Tanner evresi ile bu değerler arasında ilişki görülmezken, kız olgularda leptin ($p=0.031$) ve irisin ($p=0.015$) hormonları için Tanner evresi ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 16). Bu verilerin Tanner evrelerine göre değişimlerine ise Şekil 1-8'de yer verilmiştir.



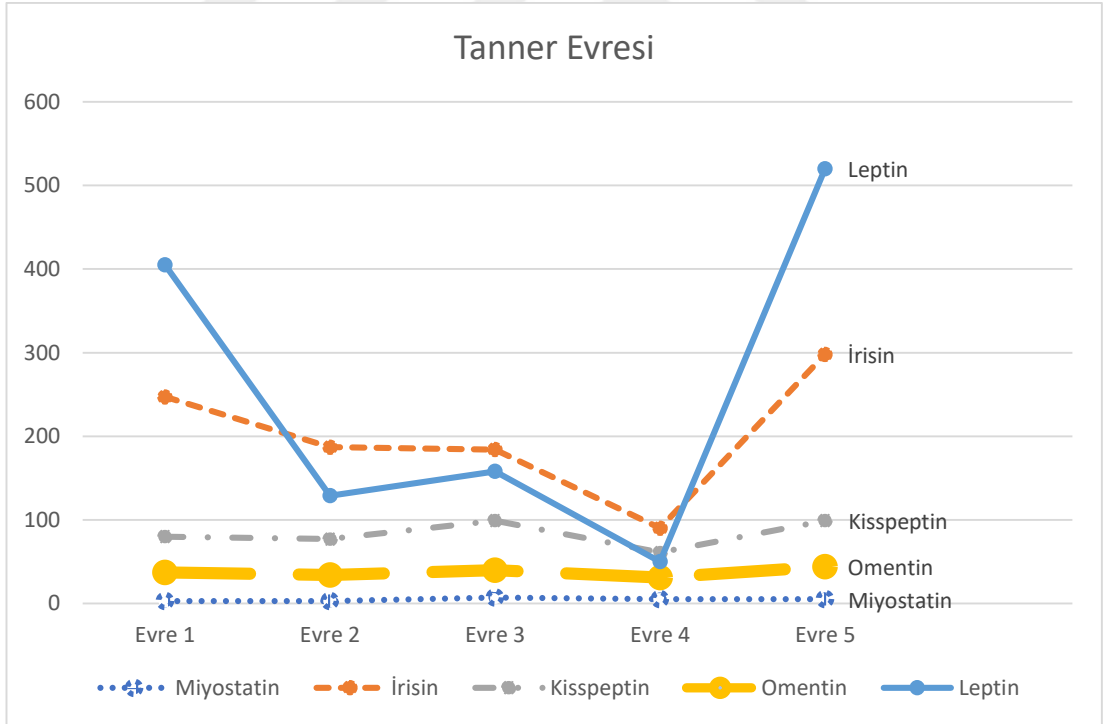
Şekil 1. Erkek olguların hormon değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına dair grafik



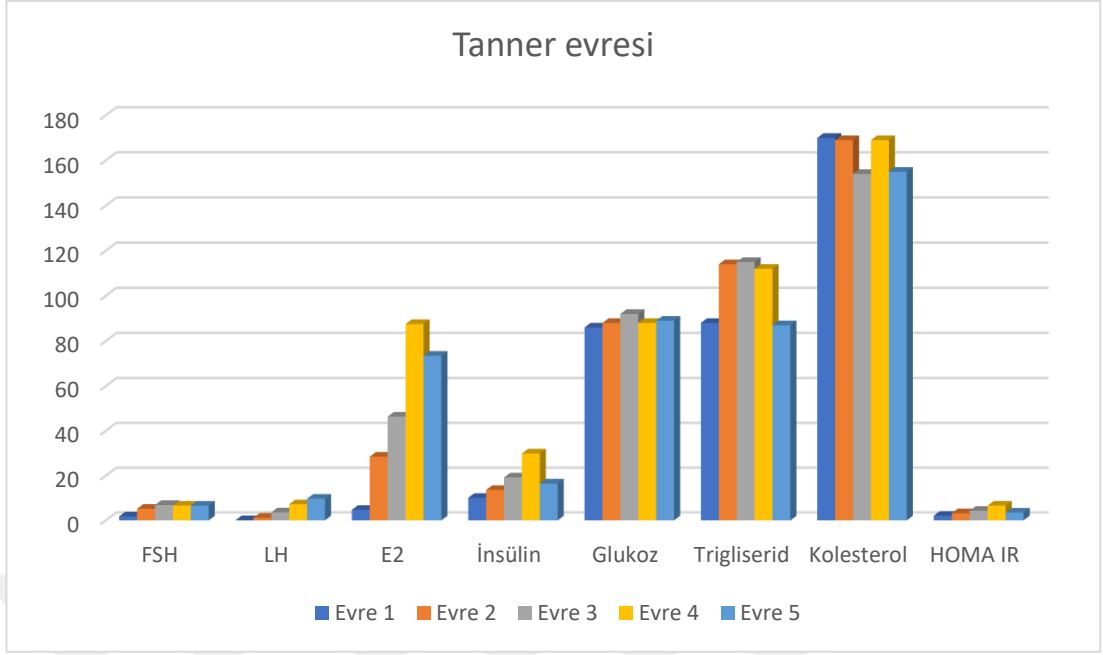
Şekil 2. Erkek olguların BMI, Yağ oranı ve %RT değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına dair grafik



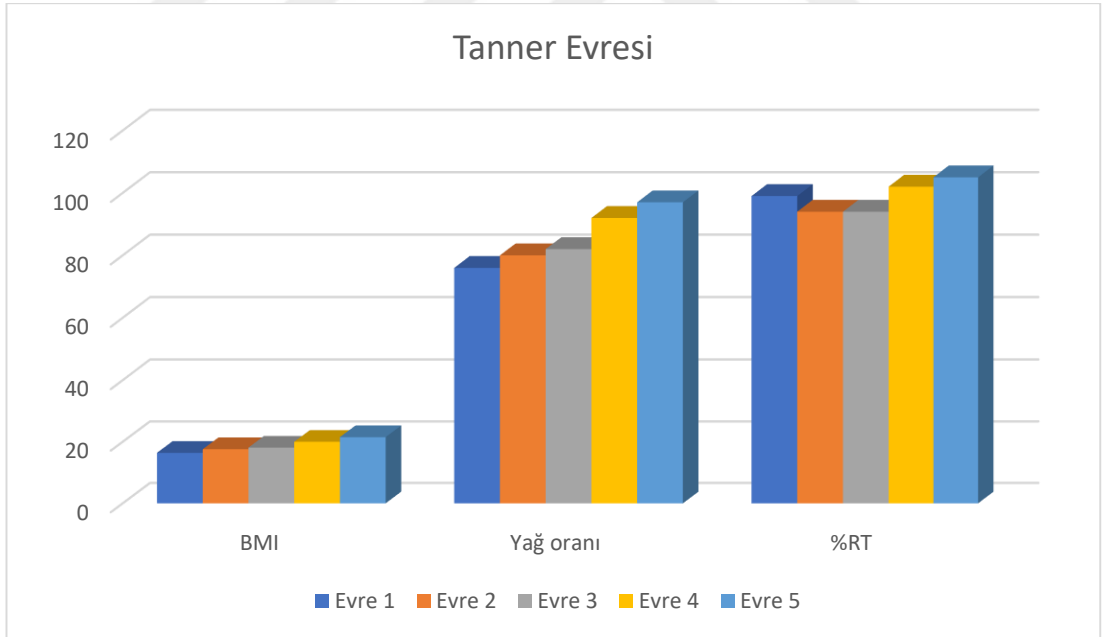
Şekil 3. Erkek olguların Tanner evrelerine göre miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin, leptin değişimine ait grafik



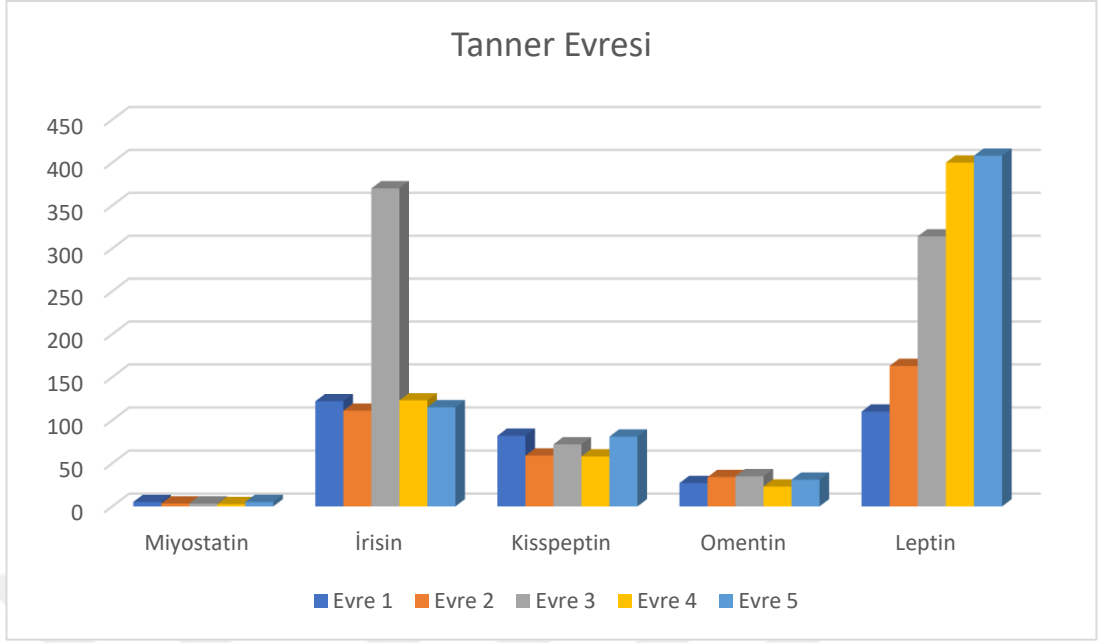
Şekil 4. Erkek olguların Tanner evrelerine göre miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin, leptin değişimine ait grafik



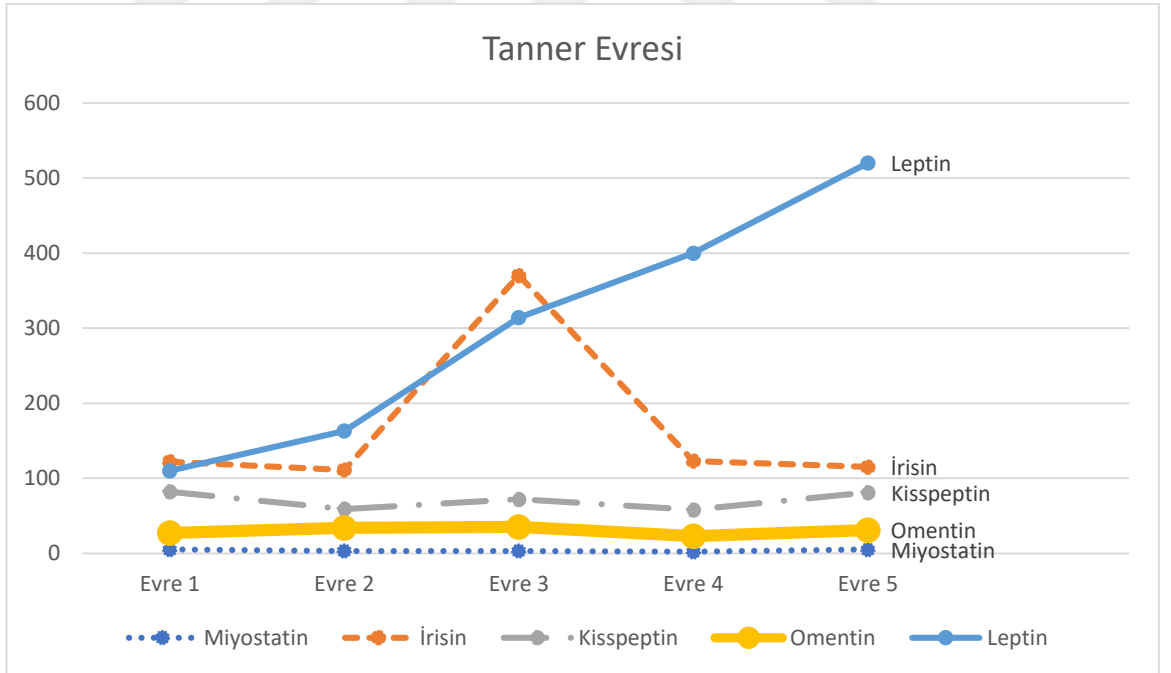
Şekil 5. Kız olguların hormon değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına dair grafik



Şekil 6. Kız olguların BMI, Yağ oranı ve %RT değerlerinin Tanner evrelerine göre dağılımına dair grafik



Şekil 7. Kız olguların Tanner evrelerine göre miyoşatin, irisin, kisspeptin, omentin, leptin değişimine ait grafik



Şekil 8. Kız olguların Tanner evrelerine göre miyoşatin, irisin, kisspeptin, omentin, leptin değişimine ait grafik

Tablo 17. Erkek olguların hormon düzeyleri ile demografik verileri arasındaki ilişki

	FSH	LH	E2	İnsülin
Yaş (yıl)				
p	0.002	<0.001	0.004	0.092
r	0.352	0.527	0.327	0.432
Ağırlık (kg)				
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.36
r	0.436	0.71	0.577	0.107
Boy (cm)				
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.747
r	0.436	0.721	0.696	-0.038
Bel çevresi (cm)				
p	<0.001	<0.001	0.004	0.114
r	0.387	0.476	0.325	0.184
Kalça çevresi (cm)				
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.259
r	0.428	0.645	0.532	0.132
Bel/kalça çevresi				
p	0.482	0.084	0.019	0.545
r	-0.082	-0.201	0.27	0.071
BMI				
p	0.002	<0.001	0.007	0.023
r	0.353	0.484	0.308	0.263
Yağ oranı				
p	0.002	<0.001	0.004	0.432
r	0.352	0.527	0.327	0.092
RT (%)				
p	0.834	0.895	0.382	0.246
r	0.025	-0.015	-0.102	0.136

Tablo 18. Kız olguların hormon düzeyleri ile demografik verileri arasındaki ilişki

	FSH	LH	E2	İnsülin
Yaş (yıl)				
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.318
r	0.273	0.387	0.354	0.331
Ağırlık (kg)				
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.006
r	0.457	0.538	0.534	0.32
Boy (cm)				
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.07
r	0.54	0.515	0.556	0.213
Bel çevresi (cm)				
p	0.005	0.001	0.002	0.001
r	0.325	0.389	0.35	0.387
Kalça çevresi (cm)				
p	<0.001	0.001	<0.001	0.01
r	0.435	0.387	0.48	0.298
Bel/kalça çevresi				
p	0.241	0.159	0.051	0.227
r	-0.139	-0.168	-0.229	0.143
BMI				
p	0.011	<0.001	0.001	0.005
r	0.296	0.414	0.377	0.322
Yağ oranı				
p	0.02	0.001	0.002	0.004
r	0.273	0.387	0.354	0.331
RT (%)				
p	0.832	0.108	0.359	0.023
r	-0.025	0.189	0.109	0.267

Puberte döneminde serum düzeyleri anlamlı artan FSH, LH ve E2 ile serum insülin düzeyinin cinsiyetten bağımsız olarak yaş, boy, ağırlık, bel, kalça çevresi, BMI, yağ oranı ve RT ile ilişkisi olduğu görülmüştür.

Erkek olguların hormon düzeyleri ile fizik muayene bulguları arasındaki korelasyona bakıldığında; FSH ve LH değerlerinin sadece bel/kalça çevresi oranı ve RT değeri ile anlamlı ilişkisi olmadığı, E2 için ise sadece RT değeri ile istatistiksel

açından anlamlı bir ilişki olmadığı, diğer tüm parametrelerle anlamlı bir ilişki içinde oldukları görülmüştür. İnsüline bakıldığında; insülinin erkek olgularda sadece BMI ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmüştür ($p=0.023$). İstatistiksel anlamlı değerlerin r değerlerine bakıldığında ise hepsi pozitif yönde sonuçlanmıştır (Tablo17).

Kız olguların hormon düzeyleri ile fizik muayene bulguları arasındaki korelasyona bakıldığında; FSH, LH ve E2 için bel/kalça çevresi oranı ve RT hariç tüm parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkinin olduğu görülmüştür. İnsülin için ise sadece ağırlık ($p=0.006$), bel ($p=0.001$) ve kalça çevresi ($p=0.01$), BMI ($p=0.005$), RT ($p=0.004$) ve yağ oranı ($p=0.023$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 19. Erkek olguların diğer hormon düzeyleri ile fizik muayene bulguları arasındaki ilişki

	Miyostatin	İrisin	Kisspeptin	Omentin	Leptin
Bel çevresi (cm)					
p	0.791	0.026	0.703	0.203	0.981
r	0.166	-0.101	-0.042	-0.038	0.121
Kalça çevresi (cm)					
p	0.684	<0.001	0.802	0.817	0.005
r	0.224	0.989	-0.032	0.071	0.215
Bel/kalça çevresi					
p	0.177	0.936	0.481	0.734	0.595
r	-0.093	-0.229	-0.066	-0.207	-0.1
BMI					
p	0.812	0.024	0.871	0.101	<0.001
r	0.165	0.451	-0.055	0.075	0.287
Yağ oranı					
p	0.785	0.838	0.088	0.722	0.001
r	0.203	0.464	-0.018	-0.022	0.269
RT (%)					
p	0.777	0.148	0.381	0.586	0.009
r	0.022	0.018	-0.095	0.075	0.318

Tablo 20. Kız olguların diğer hormon düzeyleri ile fizik muayene bulguları arasındaki ilişki

	Miyostatin	İrisin	Kisspeptin	Omentin	Leptin
Bel çevresi (cm)					
p	0.887	0.41	0.644	0.819	0.284
r	0.017	0.097	0.054	-0.027	0.133
Kalça çevresi (cm)					
p	0.629	0.562	0.622	0.534	0.056
r	-0.057	0.068	-0.058	0.074	0.234
Bel/kalça çevresi					
p	0.772	0.6	0.209	0.99	0.226
r	0.034	0.061	0.147	0.002	0.15
BMI					
p	0.995	0.145	0.654	0.487	0.192
r	0.001	0.17	0.053	-0.083	0.161
Yağ oranı					
p	0.839	0.135	0.704	0.586	0.19
r	0.024	0.174	0.045	-0.065	0.162
RT (%)					
P	0.727	0.059	0.04	0.398	0.38
r	0.041	-0.219	0.238	-0.1	0.109

Erkek ve kız olguların demografik özellikleri ve fizik muayene bulguları ile bu özellikler sayesinde hesaplanan bel/kalça çevresi oranı, BMI, yağ oranı ve RT parametrelerinin miyostatin, irisin, leptin, omentin, kisspeptin ile korelasyonu Tablo 19 ve Tablo 20’de verilmiştir.

Erkek olguların sonuçlarına bakıldığında; bu hormon düzeylerinden irisin ve kalça çevresi ($p<0.001$) ile BMI ($p=0.024$) arasında, leptin ile kalça çevresi ($p=0.005$),

yağ oranı ($p<0.001$), BMI ($p=0.001$) ve RT ($p=0.009$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür (Tablo 19).

Kız olguların sonuçlarına bakıldığında; kisspeptin ve RT arasındaki istatistiksel anlamlı pozitif ilişki ($p=0.04$) dışında diğer parametreler arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (Tablo 20).

Tablo 21. Erkek olguların hormon düzeylerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu

	Miyostatin	İrisin	Kisspeptin	Omentin	Leptin
FSH					
p	0.113	0.975	0.667	0.552	0.325
r	0.185	0.004	0.051	0.07	-0.117
LH					
p	0.074	0.803	0.619	0.496	0.207
r	0.208	0.029	0.058	0.08	0.149
E2					
p	0.049	0.733	0.601	0.342	0.964
r	0.228	-0.04	0.061	0.111	-0.005
İnsülin					
p	0.006	0.332	0.413	0.125	0.47
r	-0.117	-0.114	-0.096	0.179	0.086
Glukoz					
p	0.444	0.121	0.977	0.828	0.734
r	-0.09	-0.181	-0.003	-0.026	0.04
Kolesterol					
p	0.249	0.444	0.079	0.027	0.298
r	0.135	0.09	0.204	0.255	0.123
Trigliserit					
p	0.529	0.833	0.496	0.35	0.502
r	0.074	-0.025	0.08	-0.109	0.032
HOMA-IR					
p	0.012	0.357	0.435	0.106	0.496
r	-0.127	-0.108	-0.092	0.188	0.081

Tablo 22. Kız olguların hormon düzeylerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu

	Miyostatin	İrisin	Kisspeptin	Omentin	Leptin
FSH					
p	0.155	0.379	0.097	0.189	0.078
r	-0.168	0.105	-0.196	-0.158	0.22
LH					
p	0.443	0.09	0.217	0.048	0.301
r	-0.091	-0.2	-0.146	-0.236	0.13
E2					
p	0.621	0.874	0.454	0.053	<0.001
r	-0.059	0.019	-0.089	-0.231	0.554
İnsülin					
p	0.055	0.954	0.074	0.312	0.044
r	0.225	0.007	0.21	0.122	0.251
Glukoz					
p	0.324	0.865	0.277	0.282	0.814
r	0.242	0.117	0.02	-0.129	0.03
Kolesterol					
p	0.013	0.654	0.546	0.543	0.806
r	0.29	0.053	0.072	0.073	0.031
Trigliserit					
p	0.002	0.053	0.051	0.035	0.338
r	0.351	0.277	0.229	0.251	-0.121
HOMA-IR					
p	0.068	0.875	0.075	0.472	0.057
r	0.215	0.019	0.21	0.087	0.237

Çalışmaya dâhil edilen erkek olguların kan sonuçlarına bakıldığında; miyostatin-E2 (p=0.049, r=0.228)), miyostatin-insülin (p=0.006, r=-0.117) ve miyostatin-HOMA-IR (p=0.012, r= -0.127) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmüştür. Bunun dışında omentin ve kolesterol arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmüş olup (p=0.027, r=0.255), diğer parametreler arasında erkekler için anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır (Tablo 21).

Çalışmaya dâhil edilen kız olguların kan sonuçlarına bakıldığında; miyostatin-kolesterol (p=0.013, r=0.29), miyostatin-trigliserid (p=0.002, r=0.351), omentin-trigliserid (p=0.035, r=0.251), leptin-E2 (p<0.001, r=0.554) ve leptin-insülin

($p=0.044$, $r=0.251$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmüş olup diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır (Tablo 22).

Tablo 23. Erkek olguların Miyostatin, İrisin, Kisspeptin, Omentin ve Leptin değerleri arasındaki ilişki

	Miyostatin	İrisin	Kisspeptin	Omentin	Leptin
Miyostatin					
r	-	0.103	0.588	0.209	0.224
p		0.379	<0.001	0.072	0.057
İrisin					
r	0.103	-	0.199	0.025	0.043
p	0.379		0.087	0.831	0.718
Kisspeptin					
r	0.588	0.199	-	0.144	0.154
p	<0.001	0.087		0.218	0.194
Omentin					
r	0.209	0.025	0.144	-	0.116
p	0.072	0.831	0.218		0.33
Leptin					
r	0.224	0.043	0.154	0.116	-
p	0.057	0.718	0.194	0.33	

Tablo 24. Kız olguların Miyostatin, İrisin, Kisspeptin, Omentin ve Leptin değerleri arasındaki ilişki

	Miyostatin	İrisin	Kisspeptin	Omentin	Leptin
Miyostatin					
r	-	0.144	0.585	0.347	-0.018
p		0.217	<0.001	0.003	0.883
İrisin					
r	0.144	-	0.373	0.215	0.168
p	0.217		<0.001	0.068	0.173
Kisspeptin					
r	0.585	0.373	-	0.344	0.21
p	<0.001	<0.001		0.003	0.088
Omentin					
r	0.347	0.215	0.344	-	-0.063
p	0.003	0.068	0.003		0.619
Leptin					
r	-0.018	0.168	0.21	-0.063	-
p	0.833	0.173	0.088	0.619	

Çalışma verilerine dâhil edilen hormonlar olan miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin ve leptinin, olguların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları ve kan değerleri ile ilişkilerine bakılmıştır. Tablo 23 ve 24'te ise bu hormonların kendi aralarındaki ilişki incelenmiştir. Erkek olgular değerlendirildiğinde; kisspeptin ve miyostatin arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür ($p<0.001$, $r=0.588$). Kız olgulara bakıldığında ise; kisspeptin ile miyostatin ($r=0.585$) ve irisin ($r=0.373$) arasında ileri derece anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür ($p<0.001$). Yine kisspeptin ile omentin arasında ($p=0.003$, $r=0.344$) ve miyostatin ile omentin arasında da anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0.003$, $r=0.347$).



5. TARTIŞMA

Puberte; fiziksel, hormonal ve davranışsal değişimlerin olduğu, çocukluk ve yetişkinlik arasındaki geçiş dönemidir. Hipotalamus tarafından başlatılan bu süreçte meydana gelen nöroendokrin olaylar; metabolizmayı etkiler ve sonuçta vücut kompozisyonunda, sekonder seks karakterlerinde değişiklikler ortaya çıkar (77).

Pubertede meydana gelen fiziksel değişiklikler Tanner evrelemesi ile hormonal değişiklikler ise biyokimyasal parametrelerle değerlendirilebilmektedir. Testosteron ve östrodiol puberte sürecinde salgılanan ve puberte öncesine göre serumdaki düzeyi belirgin olarak artan iki önemli hormondur. Hem kızlarda hem de erkeklerde prepubertal döneme göre salgılanmasında artış görülen bu hormonlardan erkeklerde testosteron, kızlarda ise östrodiol düzeyi daha yüksektir(78).

Yaşamsal döngünün önemli bir bölümü olan, pubertenin başlamasını sağlayan mekanizmalar günümüzde tam olarak bilinmemektedir (79). Kisspeptin hormonunun GnRH üzerinde etkili olduğu ve pubertenin başlamasında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (31). Gerçekleşen nörofizyolojik olaylarda kisspeptin dışında leptin, omentin, irisin, miyostatin gibi hormonlar ve puberte üzerindeki etkileri bu sürecin daha iyi anlaşılması açısından araştırılması önem kazanan konulardır.

Yağ doku, vücudun enerji deposu olma görevinin yanında, salgıladığı leptin ve omentin gibi adipokinler ile vücutta düzenleyici rol oynamaktadır. Puberte sürecinde meydana gelen vücut yağ oranındaki değişiklikler, insulin direnci, kan basıncının regülasyonu gibi fizyolojik olaylardan adipokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (80).

2003 yılında Frank M Biro (81) ve arkadaşları tarafından 1166 beyaz kız üzerinde yapılan boy, kilo, deri kalınlığı, vücut yağ oranı, bel/kalça çevresi oranı ve pubertal gelişimin karşılaştırıldığı çalışmada prepubertal döneme göre boy, kilo, vücut yağ oranı, bel/kalça çevresi oranının özellikle menarş döneminde belirgin arttığı gözlenmiş olup bu çalışmadaki bulgular ile tarafımızca yapılan çalışmanın bulguları benzer şekilde uyumludur.

GnRH salınımı ile pubertenin başladığı FSH, LH gibi hormonların salınımını tetikleyerek gonadal gelişimi stimüle ettiği ve serumdaki LH belirgin olmakla beraber LH, FSH yüksekliğinin pubertenin başlangıcı olarak kabul edildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (33, 82-84). Tarafımızca yapılan çalışmada da beklenildiği gibi FSH, LH ve E2 ile Tanner evrelemesi arasında ileri derecede anlamlı bir ilişki görülmüştür. Sonuçlarda; FSH, LH, E2 değerlerinin Tanner evresi arttıkça arttığı ayrıca yaş, kilo, boy, bel/kalça çevresi ile birlikte BMI, vücut yağ oranı ve RT parametrelerinde de Tanner evresi ile birlikte artış olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda; pubertede üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir hormon olan omentin ile ilgili daha önce yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur. Yeni bir adipokin olan ve esas olarak visceral yağ dokusunda eksprese edilen omentin, yalnızca metabolik hastalıkların bir biyolojik belirteci olarak değil, aynı zamanda metabolik bozuklukların bir risk moderatörü olarak da önerilmiştir (85). 2020 yılında yapılmış gözlemsel bir çalışmanın meta-analizinde; omentin ve vücut ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış olup vücut ağırlığı fazla olan ancak obez olmayanlarda serumdaki omentin düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (86). 2019 yılında (87) yayınlanmış olan başka bir çalışma da obez çocuklarda omentin düzeyinin, obez olmayan çocuklara göre daha düşük olduğu saptanmıştır ayrıca omentin düzeyinin trigliserit, total kolesterol, serbest T4, insulin, HOMA-IR, vücut ağırlığı, bel çevresi ve BMI ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tarafımızca yapılan çalışmada serum omentin düzeyleri erkeklerde daha yüksek saptanmış olup bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı, BMI, RT ile korelasyon bulunamamıştır. Bu sonuç serum omentin düzeylerinin yağ dokusu miktarıyla ilişkili olmadığını göstermektedir. Erkek çocuklarında gözlenen anlamlı yükseklik kas kitle değişimiyle ilgili olduğu düşünülebilir.

2010 yılında yayınlanmış olan bir makalede (67); bozulmuş glukoz toleransı olan 46 hasta, yeni tip 2 diyabet tanısı almış 55 hasta ve normal glukoz toleransı olan 50 hastada, serum omentin düzeyleri ile vücut kitle indeksi (VKİ), HbA1c, plazma glukoz, HOMA-IR, IL-6 ve TNF-alfa değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırmanın sonuçlarına göre; serum omentin düzeyinin obezite, insulin direnci ve glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu, prediyabetik süreçte serumdaki omentin

düzeyinin azaldığı görülmüştür. Bu çalışma ile serumdaki azalmış omentin düzeyinin insülin direnci ve diyabet tanılarının habercisi olabileceği, ancak bu konu ile ilgili daha fazla araştırılma yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak tarafımızca yapılan çalışmada insülin direnci ile omentin düzeylerinin ilişkisinin olmadığı hem erkek hem de kız olgularda gösterilmiştir.

Tarafımızca yapılan çalışmada; omentin düzeyinin erkeklerde tanner evresi ile bir ilişkisi görülmemekle beraber kızlarda omentin düzeyinin Tanner Evre 3'e kadar arttığı sonrasında azaldığı görülmüştür. Fiziksel parametreler ile bu parametrelerle hesaplanan bel/kalça çevresi oranı, BMI, yağ oranı ve %RT değerlerinin ise omentin ile anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir. Çalışmamıza dâhil edilen olguların sağlıklı çocuklardan oluşması ve obez çocukların dışlanması, fiziksel parametrelerle omentin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki görülmemesinin nedenini açıklayabileceği düşünülmektedir. Yine kız çocuklarında Evre 3 perimenarş dönemi olup omentin düzeyinin menarş ile ilişkisi olabilir. Çalışmamızda ayrıca; kızlarda, serumda puberte ile artan LH seviyeleri ile omentin arasında anlamlı bir ilişki görülmüş olup omentinin kızlarda puberte habercisi olabileceği de düşünülebilir. Ancak bu konuyu destekleyebilecek literatürde başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Ocak 2014' e kadar yazılmış olan birçok makalenin değerlendirildiği bir meta analizde (88) kisspeptinin, pubertenin başlangıcında düzenleyici rolü olan önemli bir hormon olduğu ve nöromodülatör etkisi ile GnRH salınımına etki ettiği bilinmektedir. Kisspeptinin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri ise henüz yeni keşfedilmiş, güncel bilgiler arasındadır. Ratlarda 2009 yılında yapılan bir çalışmada; pankreasta var olduğu bilinen kisspeptinin insülin salınımına etkisi araştırılmıştır (89). Bu çalışmada; in vivo ortamda ratlara kisspeptin uygulanıp kisspeptinin plazma insülin seviyesi üzerindeki etkisi incelenmiş ve bu araştırma ile kisspeptinin pankreastaki adacık hücreleri üzerinde insülin salınımında düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Yine 2020 yılında; Kochakorn Sithinamsuwan ve ark. (90) tarafından 270 obez çocuk üzerinde yapılan çalışmada kisspeptinin, metabolik parametrelerle ve glukoz metabolizması ile ilişkisi araştırılmış pubertal dönemindeki obez çocuklarda serumdaki kisspeptin düzeyinin HbA1c değeri yüksek olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. HbA1c yüksekliğinin, yüksek oranda insülin salınımı sonucu geliştiği,

dolayısıyla kisspeptinin insulin salınımı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak tarafımızca yapılan çalışmada serum kisspeptin düzeyleri ne serum insulin düzeyleri ile ne de HOMA-IR ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu normal tartılı ve sağlıklı çocukların çalışmaya alınmış olması ile ilişki olabilir.

Ahima ve arkadaşları (91) tarafından yapılan bir çalışmada leptinin açlık sürecinde nöroendokrin sistemi nasıl düzenlediği araştırılmıştır. 48 saatlik açlık sonrası leptin seviyesi düşen erkek ratlara ekzojen olarak günde 2 kez leptin hormonu enjekte edilip 48 saat sonra tok olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grubun leptin düzeyinin benzer olduğu, ağırlıklarda ise değişikliğin olmadığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada dişi ratlarda açlıkla indüklenmiş olan ovulasyon gecikmesinin ekzojen olarak verilen leptin hormonu ile önlenemediği görülmüştür (91). Bu çalışma ile leptinin nöroendokrin olaylarda etkili olduğu ancak vücut ağırlığı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (91). Kennedy ve ark. (92) tarafından yapılan başka bir çalışmada; iskelet maturasyonu ve besin alımının yaştan bağımsız olarak ovaryan aktiviteyi, dolayısıyla puberteyi başlattığı ileri sürülmüştür. Başka bir çalışmada da (93) pubertenin kas ve yağ metabolizması ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma derlenmiş vücuttaki yağ oranı ile ilgili olan leptinin puberte fizyolojisindeki rolü ve pubertenin vücut yağ oranı ile olan ilişkisi tekrar vurgulanmıştır. Tarafımızca yapılan çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş olup serum leptin düzeyleri erkek çocuklarda BMI ve yağ oranı ile ilişkili bulunmuştur. Serum leptin düzeyleri için erkek olgularda Tanner evresi ile ilişki görülmezken kız olgularda serum leptin düzeyi ile Tanner evresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Kızlarda leptin düzeyleri literatüre benzer şekilde yağ dokusu artarken artmıştır.

İrisin, son yıllarda keşfedilen ve metabolizma üzerinde etkileri olduğu düşünülen miyokin ailesinden bir hormondur. Obezite ve insulin direnci ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada pubertal dönemde, prepubertal döneme kıyasla serum düzeyinin yüksek olması, puberte sürecinde meydana gelen yağ ve kas metabolizmasındaki değişikliklerle açıklanmıştır (94). Ancak tarafımızca yapılan çalışmada erkek çocuklarda Tanner Evre 1 serum irisinin düzeyleri daha sonraki evrelerden daha yüksektir. Kız çocuklarında ise Evre 3'te en yüksek değerde bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda; irisinin enerji tüketimini artırdığının görülmesi ile obezite tedavisi için potansiyel oluşturabilmesi açısından önem kazanmıştır. Yapılan bir çalışmaya anoreksiya nervroza tanılı olgular, normal vücut ağırlığında olan olgular ve obez olgular dâhil edilmiş olup, irisinin BMI ile ilişkisi incelenmiştir (95). Elde edilen bilgilere göre serumdaki ortalama irisin düzeyinin BMI'yi yüksek olan, obez kişilerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tarafımızca yapılan çalışmada kız olgularda, irisin ve BMI arasında bir ilişki saptanmazken erkek olgularda anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. İrisinin aynı zamanda kas dokusu ile ilişkili olduğu ve erkeklerde kızlara göre kas dokusunun daha fazla olduğu beklendiğinden bu sonucun erkeklerdeki anlamlılığı açıklayabildiği düşünülmüştür ayrıca olgularımız sağlıklı çocuklardan oluştuğundan ve BMI aralığı geniş skalada olmadığından dolayı irisin ile BMI arasında anlamlı ilişki bulunamadığı da düşünülmektedir.

Tarafımızca yapılan çalışmada irisin ile diğer hormonlar karşılaştırıldığında kızlarda; irisin ile kisspeptin arasında yapılan korelasyonda ileri derecede anlamlı bir ilişki görülmüştür. Yapılan çalışmalarda (96) Kisspeptinin özellikle kahverengi yağ dokusunda bulunması, irisinin de temel fonksiyonu olan beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürüyor olması ile aralarında yağ dokusunu temel alan anlamlı bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Erkeklerde anlamlı bir ilişki olmaması da yine yapılan literatür taramasında (97); kisspeptinin cinsiyet farklılığı gösterdiği çalışmalarla benzer sonuçlar vermiş olup, irisinin de kisspeptin ile olan ilişkisinden ötürü cinsiyet üzerinde farklı sonuçlar gösterdiği düşünülmüştür ancak bu konu ile ilgili daha fazla araştırılma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Miyostatin, kas ve yağ metabolizmasında etkileri olan ve inhibitor özelliği ile bilinen bir diğer hormondur (74). 2011 yılında Zhang ve arkadaşları (98) tarafından ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; miyostatin inaktivasyonu ile yağ depolanmasının azaldığı gösterilmiştir. Bu durum birbirinden bağımsız iki mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlardan ilki; miyostatin yokluğunda dokularda mitokondride meydana gelen, yağ asit oksidasyonunun dolayısıyla lipolizin artması iken ikincisi; yine miyostatin yokluğunda kahverengi yağ dokunun oluştuğunun görülmesidir. Bu çalışma ile miyostatin antagonistlerinin obezite tedavisinde alternatif olabileceği düşünülmüştür. Yine ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada (99); miyostatin

yokluğunun glukoz ve yağ metabolizması üzerindeki etkilerinin sonuçları önceki çalışma ile benzer bulunmuştur. Tarafımızca yapılan çalışmada da miyostatinin hem kızlarda hem de erkeklerde puberteyi tetikleyen hormon olarak düşünülen kisspeptin ile olan anlamlı ilişkisi, miyostatinin pubertedeki önemi açısından ipucu vermektedir. Pubertede meydana gelen kas ve yağ dokusu değişiklikleri ve bu değişikliklere yol açan hormonlar arasındaki etkileşim henüz tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda miyostatinin; kızlarda kolesterol ve trigliserit ile erkeklerde insülin ve HOMA-IR ile olan anlamlı ilişkisi, miyostatinin yağ oranı erkeklere göre daha fazla olan kızlarda yağ metabolizması ile buna karşın kas oranı daha yüksek olan erkeklerde ise glukoz metabolizması ve enerji tüketimi ile ilişkisini gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca kızlarda yağ dokudan salındığı bilinen bir diğer hormon olan omentin ile olan anlamlı ilişkisi de miyostatinin yağ doku ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Sonuç olarak çalışmamız miyostatinin hem yağ hem de kas metabolizması üzerindeki etkilerini desteklemektedir.

Çalışmamızın eksik yönleri; olgulara ait bazı verilerin ortalamanın çok üstünde çıkması nedeniyle çalışma verilerine dâhil edilmemesi, tek markaya ait kitlerin kullanılması sonucu verilerin sağlamasının yapılamaması ve tek merkezli bir çalışma olması olarak sıralanabilir. Çok merkezli ve daha çok olgunun dâhil edildiği daha geniş ölçekli çalışmalarla verilerin doğruluğu daha net şekilde değerlendirilebilir.

Verilerin elde edilişi bakımından tarafımızca yapılan bu çalışma; yüksek sayıda olgu ile prospektif olarak yapılan ve çocuk yaş grubu verileri cinsiyetlere göre ayrı ayrı incelenerek yapılmış az sayıdaki çalışmadan biri olması ile ön plana çıkmaktadır. Sonuçlar incelendiğinde daha önce önemi bilinen hormonların olguların fiziksel özellikleri ile ilişkisinin tekrar vurgulandığı görülmektedir. Ek olarak literatürde yeterli veri olmaması nedeniyle serum miyostatin, irisin, kisspeptin, omentin ve leptin düzeyleri her puberte evresi için referans veri özelliği taşıyabilir. Erkeklerde bel/kalça çevresi oranı daha yüksek iken RT kızlarda daha yüksek bulunmuş olup erkek çocuklarda santral kızlarda ise genel yağ depolanması olduğunu göstermektedir. Yine kızlarda pubertal dönemde serum omentin düzeyi daha düşük, serum leptin düzeyi ise daha yüksek bulunmuş olması pubertede serum omentin ve leptin düzeylerinin cinsiyetten etkilendiğini vurgulamaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Erkek olguların yaş ortalaması 12.65 ± 1.99 yıl, boy ortalaması 155.81 ± 13.37 cm, ağırlık ortalaması 47.53 ± 13.79 kg, bel çevresi ortalaması 70.86 ± 8.07 cm, kalça çevresi ortalaması 84.86 ± 9.24 cm, bel/kalça çevresi oranları ortalaması 0.83 ± 0.06 , BMI ortalaması 19.16 ± 3.23 kg/m², yağ oranı ortalaması 86.7 ± 15 , RT ortalaması $\%94.6 \pm 13.8$ 'dir.
2. Kız olguların yaş ortalaması 11.8 ± 1.9 yıl, boy ortalaması 147.24 ± 10.76 cm, ağırlık ortalaması 41.38 ± 10.36 kg, bel çevresi ortalaması 66.28 ± 7.79 cm, kalça çevresi ortalaması 82.82 ± 9.71 cm, bel/kalça çevresi oranları ortalaması 0.78 ± 0.06 , BMI ortalaması 18.75 ± 2.97 kg/m², yağ oranı ortalaması 85.8 ± 13.5 , RT ortalaması $\%99.3 \pm 13.9$ 'dir.
3. Kız ve erkek cinsiyet arasında ağırlık ($p<0.001$), boy ($p=0.002$), bel çevresi ($p=0.001$), bel/kalça çevresi oranı ($p<0.001$), RT ($p=0.039$) için anlamlı ilişki görülmüştür.
4. Erkek olgularda yağ oranı, ağırlık, boy, BMI, bel ve kalça çevresi ile Tanner evrelemesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur.
5. Kız olgularda ağırlık, boy, BMI, RT, bel/kalça çevresi oranı ile Tanner evrelemesi arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark görülmüştür.
6. Kız olguların erkeklere oranla serum FSH, LH ve E2 değerlerinde belirgin yükseklik görülmüştür ($p<0.001$).
7. Kız olguların serum leptin düzeyinin erkek olgulara ait ortalamalara göre daha yüksek ($p<0.001$); serum omentin düzeylerinin ise daha düşük ($p=0.035$) olduğu görülmüştür.
8. Her iki cinsiyette de serum FSH, LH ve E2 değerlerinin Tanner evresi arttıkça arttığı ancak kız olgularda özellikle E2 değerinin erkek olgulara oranla daha yüksek oranda arttığı ($p<0.001$) buna karşılık serum glukoz, trigliserid, kolesterol, insülin ve HOMA-IR değerlerinin ise cinsiyetten ve Tanner evresinden bağımsız olduğu görülmüştür.
9. Erkeklerde serum miyostatin, kisspeptin, irisin, leptin, omentin değerleri Tanner evresi anlamlı değişiklik göstermemiştir.

10. Kız olgularda serum irisin ve omentin değerlerinde Evre 3'e dek artma sonrasında serum leptin değerlerindeki artış devam ederken serum irisin düzeyinde Evre 5'e kadar azalma gözlenmiştir.
11. Kız olgularda serum leptin ($p=0.031$) ve irisin ($p=0.015$) düzeyleri için Tanner evresi ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
12. Puberte döneminde serum düzeyleri anlamlı artan FSH, LH ve E2 ile serum insülin düzeyinin cinsiyetten bağımsız olarak yaş, boy, ağırlık, bel, kalça çevresi, BMI, yağ oranı ve RT ile ilişkisi olduğu görülmüştür.
13. Erkek olgularda serum FSH ve LH değerlerinin bel/kalça çevresi oranı ve RT hariç diğer parametrelerle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.
14. Erkek olgularda serum E2 değerlerinin RT hariç diğer parametrelerle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.
15. Kız olgularda serum FSH, LH ve E2 düzeylerinin bel/kalça çevresi oranı ve RT hariç tüm parametrelerle istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyonu vardır.
16. Erkek olgularda serum irisin düzeyleri ile kalça çevresi ($p<0.001$) ve BMI ($p=0.024$) arasında, serum leptin düzeyleri ile kalça çevresi ($p=0.005$), yağ oranı ($p<0.001$), BMI ($p=0.001$) ve RT ($p=0.009$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon vardır.
17. Kız olgularda serum kisspeptin düzeyleri ile RT arasındaki istatistiksel anlamlı pozitif ilişki ($p=0.04$) vardır.
18. Erkek olgularda serum miyostatin ile E2 düzeyleri arasında ($r=0.228$, $p=0.049$), istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon; serum insülin ($r=-0.117$, $p=0.006$,) ve HOMA-IR ($r=-0.127$, $p=0.012$,) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmüştür.
19. Erkek olgularda serum omentin ve kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.255$, $p=0.027$).
20. Kız olgularda serum miyostatin ve kolesterol ($p=0.013$, $r=0.29$), trigliserid düzeyleri arasında ($p=0.002$, $r=0.351$) istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon vardır.
21. Kız olgularda serum omentin ile trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon vardır ($p=0.035$, $r=0.251$).

22. Kız olgularda serum leptin ile E2 ($p<0.001$, $r=0.554$) insülin düzeyleri ($p=0.044$, $r=0.251$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki gözlenmiştir.
23. Erkek olgularda serum kisspeptin ile miyostatin düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür ($p<0.001$, $r=0.588$).
24. Kız olgularda serum kisspeptin ile miyostatin ($r=0.585$, $p<0.001$), irisin ($r=0.373$, $p<0.001$) ve omentin düzeyleri ($p=0.003$, $r=0.344$) arasında anlamlı pozitif korelasyon vardır.
25. Kız olgularda serum miyostatin ile omentin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardır ($p=0.003$, $r=0.347$).

KAYNAKLAR

1. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. CHAPTER 15 - Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology (Fourth Edition): W.B. Saunders; 2014. p. 569-663.e1.
2. Benyi E, Säwendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):6-14.
3. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *Bmj*. 2020;368:l6597.
4. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101265.
5. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
6. Barroso A, Roa J, Tena-Sempere M. Neuropeptide Control of Puberty: Beyond Kisspeptins. *Semin Reprod Med*. 2019;37(4):155-65.
7. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:62-89.
8. Barraco GM, Luciano R, Semeraro M, Prieto-Hontoria PL, Manco M. Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):19760-76.
9. Elizondo-Montemayor L, Mendoza-Lara G, Gutierrez-DelBosque G, Peschard-Franco M, Nieblas B, Garcia-Rivas G. Relationship of Circulating Irisin with Body Composition, Physical Activity, and Cardiovascular and Metabolic Disorders in the Pediatric Population. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12).
10. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides*. 2014;54:89-100.
11. Huang Z, Chen X, Chen D. Myostatin: a novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation. *Cell Signal*. 2011;23(9):1441-6.
12. Garnett SP, Höglér W, Blades B, Baur LA, Peat J, Lee J, et al. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):966-72.

13. Büyükgebiz A. Puberte ve Puberte Bozuklukları. In: Hasanoğlu E, editor. Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2020. p. 2146-53.
14. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2198-207.
15. Argente J. Diagnosis of late puberty. Horm Res. 1999;51 Suppl 3:95-100.
16. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. Frontiers in Neuroendocrinology. 2015;38:73-88.
17. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocr Rev. 2019;40(2):669-710.
18. Kurtoğlu S, Baştuğ O. Mini puberty and its interpretation. Turk Pediatri Ars. 2014;49(3):186-91.
19. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):254-64.
20. Whitlock KE. Origin and development of GnRH neurons. Trends Endocrinol Metab. 2005;16(4):145-51.
21. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;16(1):1-12.
22. Clarkson J, Herbison AE. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. Mol Cell Endocrinol. 2006;254-255:32-8.
23. Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. Curr Opin Pediatr. 2016;28(4):551-8.
24. Hubert GD, Carson SA. Adrenarche. Adolescent and Pediatric Gynecology. 1990;3(1):3-14.
25. Witchel SF, Topaloglu AK. Chapter 17 - Puberty: Gonadarche and Adrenarche. In: Strauss JF, Barbieri RL, editors. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition). Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 394-446.e16.
26. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics. 1997;99(4):505-12.

27. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Front Pediatr*. 2019;7:147.
28. Papadimitriou A. The Evolution of the Age at Menarche from Prehistorical to Modern Times. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):527-30.
29. Lacroix AE, Gondal H, Langaker MD. Physiology, Menarche. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

30. Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testicular growth and development in puberty. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2017;24(3).
31. Alotaibi MF. Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset. *Journal of Adolescence*. 2019;71:63-71.
32. Tinggaard J, Mieritz MG, Sørensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, et al. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(3):197-203.
33. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33(3):101265.
34. Forest MG, De Peretti E, Bertrand J. Hypothalamic-pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976;5(5):551-69.
35. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
36. Alotaibi MF. Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset. *J Adolesc*. 2019;71:63-71.
37. Pinyerd B, Zipf WB. Puberty—Timing Is Everything! *Journal of Pediatric Nursing*. 2005;20(2):75-82.
38. Sims NA, Clément-Lacroix P, Da Ponte F, Bouali Y, Binart N, Moriggl R, et al. Bone homeostasis in growth hormone receptor-null mice is restored by IGF-I but independent of Stat5. *J Clin Invest*. 2000;106(9):1095-103.

39. Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsberg KE, Chumlea WC, Sun S, et al. Puberty and body composition. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 1):36-45.
40. Imboden MT, Welch WA, Swartz AM, Montoye AH, Finch HW, Harber MP, et al. Reference standards for body fat measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175110.
41. Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(1):10-5.
42. Delemarre EM, Felijs B, Delemarre-van de Waal HA. Inducing puberty. *Eur J Endocrinol.* 2008;159 Suppl 1:S9-15.
43. Roberts SA, Kaiser UB. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):R107-r17.
44. Teles MG, Silveira LF, Tusset C, Latronico AC. New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: the role of kisspeptin system. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;346(1-2):84-90.
45. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):343-54.
46. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1344s-52s.
47. van Weissenbruch M, Engelbregt M, Veening M, Delemarre-van de Waal HA. Fetal Nutrition and Timing of Puberty.
48. Proos L, Gustafsson J. Is early puberty triggered by catch-up growth following undernutrition? *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(5):1791-809.
49. Lee JE, Jung HW, Lee YJ, Lee YA. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(2):78-91.
50. Papadimitriou A, Papadimitriou DT. Endocrine-Disrupting Chemicals and Early Puberty in Girls. *Children (Basel).* 2021;8(6).
51. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(5):101579.

52. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:135-41.
53. De Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiarelli F. Update on statural growth and pubertal development in obese children. *Pediatr Rep.* 2012;4(4):e35.
54. Huang A, Reinehr T, Roth CL. Connections Between Obesity and Puberty: Invited by Manuel Tena-Sempere, Cordoba. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020;14:160-8.
55. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2004;15(10):472-8.
56. Huhmann K. Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clin Ther.* 2020;42(3):401-7.
57. Huhmann K. Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clinical Therapeutics.* 2020;42(3):401-7.
58. Kiess W, Müller G, Galler A, Reich A, Deutscher J, Klammt J, et al. Body fat mass, leptin and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:717-22.
59. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395(6704):763-70.
60. Ioffe E, Moon B, Connolly E, Friedman JM. Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(20):11852-7.
61. Kiess W, Reich A, Meyer K, Glasow A, Deutscher J, Klammt J, et al. A role for leptin in sexual maturation and puberty? *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:55-63.
62. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: A renaissance in metabolism? *Metabolism.* 2013;62(8):1037-44.
63. Pyrzak B, Demkow U, Kucharska AM. Brown Adipose Tissue and Browning Agents: Irisin and FGF21 in the Development of Obesity in Children and Adolescents. *Adv Exp Med Biol.* 2015;866:25-34.
64. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-8.

65. Comninou AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):153-74.
66. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
67. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(1):29-33.
68. Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):136-43.
69. Wang C. Obesity, inflammation, and lung injury (OILI): the good. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:978463.
70. Reinehr T. Inflammatory markers in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*. 2019;496:100-7.
71. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life*. 2015;67(8):589-600.
72. Argilés JM, Orpí M, Busquets S, López-Soriano FJ. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass. *Drug Discovery Today*. 2012;17(13):702-9.
73. Huang Z, Chen X, Chen D. Myostatin: A novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation. *Cellular Signalling*. 2011;23(9):1441-6.
74. Argilés JM, Orpí M, Busquets S, López-Soriano FJ. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass. *Drug Discov Today*. 2012;17(13-14):702-9.
75. Omosule CL, Phillips CL. Deciphering Myostatin's Regulatory, Metabolic, and Developmental Influence in Skeletal Diseases. *Front Genet*. 2021;12:662908.
76. Cushman RA, Tait RG, Jr., McNeel AK, Forbes ED, Amundson OL, Lents CA, et al. A polymorphism in myostatin influences puberty but not fertility in beef heifers, whereas μ -calpain affects first calf birth weight. *J Anim Sci*. 2015;93(1):117-26.
77. Herting MM, Sowell ER. Puberty and structural brain development in humans. *Front Neuroendocrinol*. 2017;44:122-37.

78. Herting MM, Sowell ER. Puberty and structural brain development in humans. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2017;44:122-37.
79. Lalwani S, Reindollar RH, Davis AJ. Normal onset of puberty. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2003;30(2):279-86.
80. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2018;86:18-32.
81. Biro FM, Lucky AW, Simbartl LA, Barton BA, Daniels SR, Striegel-Moore R, et al. Pubertal maturation in girls and the relationship to anthropometric changes: pathways through puberty. *J Pediatr*. 2003;142(6):643-6.
82. Veldhuis JD. Neuroendocrine mechanisms mediating awakening of the human gonadotropic axis in puberty. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(3):304-17.
83. Apter D, Bützow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(4):940-9.
84. Khan L. Puberty: Onset and Progression. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e141-e5.
85. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez JA, et al. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).
86. Arab A, Moosavian SP, Hadi A, Karimi E, Nasirian M. The association between serum omentin level and bodyweight: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;39:22-9.
87. Zengi S, Zengi O, Kirankaya A, Kucuk SH, Kutanis EE, Yigit O. Serum omentin-1 levels in obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(3):247-51.
88. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):485-500.
89. Bowe JE, King AJ, Kinsey-Jones JS, Foot VL, Li XF, O'Byrne KT, et al. Kisspeptin stimulation of insulin secretion: mechanisms of action in mouse islets and rats. *Diabetologia*. 2009;52(5):855-62.

90. Sithinamsuwan K, Mahachoklertwattana P, Wankanit S, Chanprasertyothin S, Pongratanakul S, Khlairit P, et al. Serum Kisspeptin and Its Relation to Metabolic Parameters and Glucose Metabolism in Prepubertal and Pubertal Obese Children. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:8826401.
91. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996;382(6588):250-2.
92. Kennedy GC, Mitra J. Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J Physiol*. 1963;166(2):408-18.
93. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and fertility. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1994;53(1):113-29.
94. Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2123-30.
95. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30.
96. Tolson KP, Marooki N, De Bond JAP, Walenta E, Stephens SB, Liaw RB, et al. Conditional knockout of kisspeptin signaling in brown adipose tissue increases metabolic rate and body temperature and lowers body weight. *The FASEB Journal*. 2020;34(1):107-21.
97. Halvorson CL, De Bond JP, Maloney SK, Smith JT. Thermoneutral conditions correct the obese phenotype in female, but not male, Kiss1r knockout mice. *Journal of Thermal Biology*. 2020;90:102592.
98. Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, Masuda S, Ge X, Gluckman PD, et al. Inhibition of myostatin protects against diet-induced obesity by enhancing fatty acid oxidation and promoting a brown adipose phenotype in mice. *Diabetologia*. 2012;55(1):183-93.
99. Bernardo BL, Wachtmann TS, Cosgrove PG, Kuhn M, Opsahl AC, Judkins KM, et al. Postnatal PPARdelta activation and myostatin inhibition exert distinct yet complimentary effects on the metabolic profile of obese insulin-resistant mice. *PLoS One*. 2010;5(6):e11307.