

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE MEME BÜYÜMESİ OLAN BEBEKLERDE
PLAZMA KİSSEPTİN DÜZEYLERİ**

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ YAN DAL UZMANLIK YEZİ

Uzm.Dr. Avni KAYA

Danışman

Prof.Dr.Zerrin Orbak

ERZURUM 2014

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 09.07.2013 tarih ve 1052 sayılı yazısı ile “ **Yenidoğan Döneminde Meme Büyümesi Olan Bebeklerde Plazma Kisspeptin Düzeyleri** ”konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Avni Kaya tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 02.09.2013 tarih ve 6 sayılı oturumunun 62 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir [Proje numarası:113S989].

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
GRAFİKLER DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Kisspepin Hormonu	2
2.2 Kisspeptin ve GnRH salgılanması	4
2.3 Kisspeptin ve puberte	10
2.4 Kisspeptinin cinsel dimorfizm ve üreme fonksiyonu ile ilişkisi	13
2.5. Kisspeptin ve hipogonadotropik hipogonadizm	15
2.6. Kisspeptin ve jinekomasti	16
2.7. Kisspeptin ve gebelik	17
2.8 Kisspeptin ve polikistik over sendromu	18
2.9 Kisspeptin gelecekteki tedavilerdeki rolü	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. İSTATİKSEL ANALİZ	24
5. BULGULAR	26
6. TARTIŞMA	36
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
8. KAYNAKLAR	44

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum her anda, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol göstermiş olan tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Zerrin ORBAK'a, Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca eğitimimde katkılarını esirgemeyen Sayın Prof.Dr.Behzat ÖZKAN, Sayın Doç.Dr.Hakan DÖNERAY'a, Sayın Uzm.Dr.Atilla Çayır'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'na başta olmak üzere eğitimime katkıları bulunan tüm diğer Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve yoğun çalışma temposu içinde zorlukları birlikte aştığımız, destekleri ile her zaman yanımda olan başta asistan doktorlar olmak üzere kliniğimizin değerli tüm sağlık personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili eşim ve çocuklarıma...

Avni Kaya

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE MEME BÜYÜMESİ OLAN BEBEKLERDE PLAZMA KİSSPEPTİN DÜZEYLERİ ÖZET

Amaç: Yenidoğan döneminde kisspeptin düzeyleriyle ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır. Bu çalışma ile meme büyümesi olan ve olmayan yenidoğanlarda plazma kisspeptin hormonu düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniklerine Eylül 2013–Mart 2014 tarihleri arasında memede büyüme şikayeti ile başvuran hastalarda plazma kisspeptin hormon düzeylerini belirlemek için prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 14-28 günlük meme büyümesi olan 20 kız ve meme büyümesi olan 20 erkek bebek olmak üzere 40 bebek alındı. Kontrol grubu olarak da aynı yaş grubunda meme büyümesi olmayan 20 kız bebek ve meme büyümesi olmayan 20 erkek bebek olmak üzere 40 bebek dahil edildi. Olgulardan venöz kan örnekleri alınarak K₂EDTA'lı hemogram tüplerine 2 mililitre kan konuldu. Kanlar santrifüj edilerek plazma kısmı ayrıldı ve enzim-immun assay yöntemiyle ölçüldü. Kisspeptin düzeyleri nanogram/mililitre cinsinden bulundu.

Bulgular: Meme büyüklüğü olan gruptaki hastalarda plazma Kisspeptin değeri $0,55 \pm 0,16$ ng/mL idi. Kontrol grubunda plazma Kisspeptin değeri $0,48 \pm 0,1613$ ng/mL idi. Meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında plazma Kisspeptin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0,039$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen kızların tüm gruplarında plazma kisspeptin düzeyleri erkeklere oranla yüksek tespit edildi. Meme büyüklüğü olmayan kızlarda plazma kisspeptin düzeyleri $0,491 \pm 0,1511$ ng/mL ve erkeklerde $0,4690 \pm 0,17402$ ng/mL olarak saptandı. Meme büyüklüğü olan kızlarda plazma kisspeptin düzeyleri $0,6135 \pm 0,18866$ ng/mL ve erkeklerde $0,5000 \pm 0,11978$ ng/mL olarak bulundu. Plazma kisspeptin düzeyleri ile LH arasında anlamlı korelasyon bulundu ($P=0,05$, $r=0,312$).

Sonuç: Bu çalışma ile yenidoğanlarda plazma kisspeptin düzeylerinin normalleri tanımlandı. Kisspeptinin yenidoğanlarda meme büyümesi olan olgularında yüksek bulunması, yenidoğanlarda meme büyümesinin fizyopatolojisinde kisspeptinin de rol olabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Kisspeptin, yenidoğan, meme büyümesi

Plasma Kisspeptin Levels Infants with Breast Growth in Newborn Period

ABSTRACT

Aim: Kisspeptin levels studies are very limited in the neonatal period. This study aimed to investigate that plazma kisspeptin hormone levels with and without breast growth in newborns.

Materials and Methods: This study was performed prospectively to determine plasma hormone levels of kisspeptin in patients admitted with complaint of breast growth in Erzurum Ataturk University Faculty of Medicine, Research Hospital Pediatric Endocrine Polyclinic in September 2013-March 2014. This study was included in 14-28 days-old-age 40 infants (20 girls and 20 boys) with breast growth and without breast growth 40 infants (20 girls and 20 boys) as the control grup. 2 milliliters venous blood samples were collected from patients to hemogram tubes with K2EDTA. Plasma was separated by centrifugation and it measured by Enzyme-Immunoassay method. Kisspeptin levels was found as ng/mL.

Results: Group of patients with breast growth of kisspeptin plasma level was 0.55 ± 0.16 ng/ml. Control group of kisspeptin plasma level was $0,48 \pm 0,1613$ ng/ml. Between with and without breast growth groups were found statistically significant differences for level of plasma Kisspeptin ($P=0,039$). Although there is not statistically significant, plasma kisppeptin levels were found higher in all groups of girls compared to boys. Plasma kisspeptin levels without breast in newborn growth were detected in girls 0.491 ± 0.1511 ng/mL and in boys 0.4690 ± 0.17402 ng/ml. Plasma kisspeptin levels with breast growth in newborn were detected in girls $0,6135 \pm 0,18866$ ng/mL and in boys $0,5000 \pm 0,11978$ ng/ml. Between Plasma kisspeptin levels and LH levels were found significant correlation ($P=0,05$, $r=0,312$).

Conclusion: In this study, normal levels of plasma kisspeptin were identified in newborns. Because of high Kisspeptin levels with breast growth in newborns, the pathophysiology of breast growth in newborns could be demonstrated role of kisspeptin.

Key words: Kisspeptin, newborn, breast growth

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

C/S: Sezeryan seksio

EIA: Enzim-immun assay

FSH: Folikül stimulan hormon;

FT4: serbest T4

GPR54: G protein ile eşleşen reseptör 54

GnRH: gonadotropin salgılatan hormon

HELLP: Hemoliz Karaciğer fonksiyonlarında artma düşük platelet sendromu

HPG: Hipotalamik-hipofiz gonadal

IHH: İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm

KISS1/KISS1R: G protein-ilişkili kisspeptin reseptörü

NSVY: Normal servikovajinal yol

LH: Lüteinizan hormon

TSH: tiroid stimulan hormon

SD: Standart sapma

SEP: Santral erken puberte

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 3.1. Meme büyüklüğüne göre hastaların değerlendirme kriteri	22
Tablo 5.1. Meme büyüklüğü olan grubun demografik verileri 1	26
Tablo 5.2. Meme büyüklüğü olan kontrol grubunun demografik verileri 2	27
Tablo 5.3. Meme büyüklüğü olan grubun laboratuvar değerleri	28
Tablo 5.4. Kontrol grubunun demografik verileri 1	28
Tablo 5.5. Kontrol grubunun demografik verileri 2	29
Tablo 5.6. Kontrol grubunun laboratuvar değerleri	30
Tablo 5.7. Hastalarımızın cinsiyetlerine ve meme büyüklüklerine sınıflandırılarak kisspeptinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri	31
Tablo 5.8. Meme büyümesi olan bebeklerin normal dağılım gösteren değişkenlerle ilişkisi	32
Tablo 5.9. Meme büyümesi olan bebeklerin normal dağılım göstermeyen değişkenlerle ilişkisi	32
Tablo 5.10. Kategorik verilerin Meme büyümesi olan bebeklerin değişkenlerle ilişkisi	33
Tablo 5.11. Meme büyümesi olan grup ve kontrol grubunda kisspeptin ile diğer değişkenler ile korelasyon analizi	35

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa no
Grafik 1. Kisppeptin ile LH arasında korelasyon grafiği	33

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bebeklik dönemindeki tüm yenidoğanlarda meme büyümesi olmamaktadır. Her ne kadar meme büyümesinde anneden geçen hormonların etkisi olduğu bilirse de yenidoğanların kendileri tarafından da bir miktar hormon üretimi olmaktadır. Meme gelişiminde esas rolü östrojen oynamaktadır. Östrojen artışı ve/veya östrojene lokal duyarlılığın artması sonucu meme büyümesi gelişir. Adrenal androjenlerin periferde aromatzasyonu sonucu östrojen ve östrojen/androjen arasında rölafif bir artış jinekomastiye neden olmaktadır (1).

Kisspeptin hipofizden folikül stimulan hormon (FSH) ve Lüteinizan hormon (LH) salgılanmasını uyaran çok güçlü bir nöropeptittir ve bu etkisini Gonadotropin salgılatan hormon (GnRH) üzerinden yapmaktadır. Kisspeptin hipotalamusta arkuat nükleus ve anteroventral periventriküler çekirdekte yer alan nöronlardan gonodotropların etkisi altında sentezlenmektedir (2). İntravenöz kisspeptin uygulandığında FSH, LH ve testosteron seviyelerinde anlamlı bir artış olması, kisspeptinin hipotalamohipofizogonadal aks üzerindeki rolünü gösterir (3). Kisspeptin, hayvanlarda ve insanlarda puberteyi başlatan nöroendokrin olayları düzenleyen başlıca peptid olarak kabul edilmektedir (4,5). Kisspeptinin insan da dahil olmak üzere birçok canlı türünde üreme fonksiyonlarına etkisi gösterilmiştir (6,7) Pübertal jinekomastili olgularda kisspeptinin jinekomasti gelişiminde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (8). Kisspeptinin santral erken pubertedeki rolüde çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (9,10).

Yenidoğan döneminde kisspeptin düzeyleri çalışılmamıştır. Bu çalışma ile meme büyümesi olan ve olmayan 14-28 günlük bebeklerde kisspeptin düzeylerinin belirlenmesi ve meme büyümesi olan yenidoğanlarda meme büyümesine kisspeptin hormonunun etkisi olup olmadığının incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kisspepin Hormonu

KiSS-1 geni ilk olarak Pennsylvania’da malign melanom ve meme kanserinde metastatik baskılayıcı olarak keşfedilmiştir (11). ‘Ki’ ön eki, ünlü bir çikolata olan “Kiss”ten gelmekte ve “SS” harfleri ise “supresör sekansı” anlamını taşımaktadır. KiSS-1 geni, 145 amino asitten oluşan öncül peptidi şifreler (12). Bu öncülün kesilmesi, KiSS-1 geninin majör peptid ürünü olan ve metastatin olarak da bilinen kisspeptin 54’ün ortaya çıkmasını sağlamaktadır (13). KiSS-1 geninin kodladığı 145 aminoasitli prekürsöre preprokisspeptin denir. Preprokisspeptin belli yerlerden kesilir. Kesilme sonucunda 145, 54, 14, 13 ve 10 amino asit uzunluklarında peptidler ayrışır. Arg-Phe-NH₂ C-terminal sekans karakteristiği olan kisspeptin C-terminal fragmanlarına göre kisspeptin-54, 14, 13 ve 10 olarak adlandırılmaktadır. Bu fragmanların hepsi GPR54’e bağlanarak etkisini göstermektedir (14, 15).

Kisspeptinler, arginin, fenilalanin amid peptid hormon ailesinin bir parçasıdır (16). Tüm kisspeptinler G protein ile eşleşen reseptör 54’ü (GPR54) etkili ve kuvvetli şekilde aktive eder. Ancak daha kısa olan kisspeptin-10 reseptör düzeyinde maksimum etki eder. Daha uzun formların in vivo daha yavaş bir etki başlangıcı ve muhtemelen daha uzun süreli etkileri vardır (2). GPR54’ün ve ligandının immünohistokimyasal analizinde, çeşitli organlar, bezler ve dokularda eksprese olduğu ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında hipotalamus, beyin sapı, omurilik, hipofiz, over, prostat ve plasenta vardır. Bu farklı dokulardan salınımı, üreme aksının değişik basamaklarında düzenleyici rolü olabileceğini düşündürmektedir (17-19). Kisspeptinler, oksitoksin salınımı dahil olmak üzere spesifik nöroendokrin sistemleri regüle etmektedir (16). Elektrofizyolojik çalışmalar kisspeptinin eksitator etkisinin, GnRH nöronları üzerinde potasyum kanallarını kapatarak, selektif olmayan katyon kanallarını açarak GnRH

nöronlarını depolarize etmek suretiyle gerçekleştirildiğini ortaya koymuştur (20,21). Kisspeptin'in fizyolojik koşullarda santral sinir sistemi ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, karaciğer, kalp, akciğer, kas, barsaklar, böbrek ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (22). Ayrıca kisspeptinlerin anti-metastatik özelliği de bildirilmiştir (13, 23).

2.2 Kisspeptin ve GnRH salgılanması

G protein-ilişkili kisspeptin reseptöründeki (KISS1R veya KISS1) tüm fonksiyon kaybı mutasyonlarının KISS1R tarafından G-proteini sinyallemesini bozduğu, bunun da bu reseptör tarafından yapılan GnRH salgılanması stimülasyonunu bloke ederek spontan puberte başlangıcını bozduğu öngörülmektedir (24-30). Rhesus maymunlarında Kisspeptin ekspresyonunun hipotalamusun infundibular nükleusunda olduğu ve puberte döneminde arttığı gösterilmiştir (31). Hayvan modellerinde kisspeptinin santral veya periferik verilmesinin hipotalamus-hipofiz-gonad aksını uyardığı gösterilmiştir (15). Kisspeptinlerdeki bu pubertal artışa GnRH pulslarındaki paralel değişiklikler de eşlik etmekte olup; kisspeptin artışı ile GnRH pulslarındaki pubertal değişiklikler arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Primatlarda ve insanlarda nöroendokrin GnRH nöronlarının büyük çoğunluğunu hipotalamusun mediobazalinin içerdiği bildirilmiştir (31-33) Ayrıca farelerde (34), sıçanlarda (35,36) ve cobia balıklarında (37) hipotalamik kisspeptin ekspresyonlarında pubertal artışlar gösterilmiş olup bu durum kisspeptinin çeşitli türlerde cinsel olgunlaşma üzerindeki etkisini göstermektedir. Pheng ve ark (38) kisspeptin-54 ile kisspeptin-10'u, santral veya periferik yolla erkek farelere enjekte edilmesinin plazma LH seviyelerini arttırdığını göstermişlerdir. Sıçanlarda yapılan bir araştırmaya göre kisspeptin LH sekresyonunu düşük doz ile sağlamıştır. Aynı çalışmada FSH'de anlamlı bir artış sağlamak için LH'ı arttırmak için 100 kat daha yüksek doz gerektiği bulunmuştur (39). KiSS-1/GPR54 farelerde, LH ve FSH düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada GnRH reseptör düzeylerinin normal olduğu vurgulanmıştır. GnRH uygulaması, gonadotropinlerde bir artış sağlamıştır. Ancak mutant GPR54 farelerine kisspeptin uygulamasında GnRH salımı üzerinde bir etki gösterilememiştir (14,40,41). KiSS-1 dişi farelerde vajinal sitoloji ve rahim ağırlıkları; erkek farelerde ise spermatogenez üzerinde anlamlı etkiler meydana getirmiştir

(42,43). KiSS-1 ve GPR54 mRNA'sı, postnatal gelişim döneminde hipotalamusta saptanmıştır. Maksimum ekspresyon puberte döneminde görülmektedir. Kisspeptinin kuvvetli bir LH sekresyonu stimülatörü olduğu da kanıtlanmıştır (35). KiSS-1 ekspresyonu östrojen siklusunda da değiştiği gösterilmiş ve gonadektomi sonrasında anlamlı şekilde artmıştır. Kisspeptin ileri vajinal açılmayı, artan rahim ağırlığını, serum LH ve östrojen düzeylerini erken indükleyebilir (36). Bu çalışmaların tümü hipotalamik-hipofiz gonadal aks (HPG) eksenini aktivasyonunun belirteçleridir. KiSS-1 mRNA düzeyleri, erkek ve dişi maymunlarda puberte döneminde artış göstermiştir. Kisspeptinin gonadal maymunlara enjeksiyonu ile plazma LH seviyesinde geçici bir yükselme olduğunu göstermişlerdir (44). Maymunlarda yapılan bir başka çalışmada ise kisspeptinlerin GnRH salınımını arttırarak gonadotropinlerin salınımını arttırdığı bulunmuştur (45). Dhillo ve ark. (3) sağlıklı bireylere intravenöz kisspeptin uyguladıklarında LH, FSH ve testosteron seviyelerinde ise anlamlı bir artış göstermişlerdir. Ayrıca, kisspeptinin, koyunlarda (14), sıçanlarda (39, 46) farelerde (40) ve çipuralarda (47) gonadotropin salgılanmasını stimüle ettiği gösterilmiştir.

Kisspeptinin dolaşımdaki ve dokulardaki major formu 54 amino asitten oluşan metastindir. Periferal dolaşımdaki kisspeptinler kan-beyin bariyerini aşarak GnRH salınımını etkileyerek fonksiyon gösterirler (5). İnsanlarda, kisspeptin içeren aksonların GnRH nöronları ile fiziksel temas halinde olduğu bildirilmiştir (48). Ergenlik GnRH üreten hipotalamustaki nöronların aktivasyonu ile başlatılır. GnRH salgılanması LH ve FSH salınımına sebep olur (49). GnRH pulsları üzerinde kisspeptinin rolü, Rhesus maymunlarında ve dişi kuzularda da gösterilmiştir (50,51). Sıçanlarda (41) ve farelerde (34) GnRH nöronlarında KISS1R ekspresyonunun saptanması, kisspeptin/KISS1R'in GnRH salgılanması üzerindeki rolünü desteklemektedir. Farelerde kisspeptinin GnRH nöronları ile yakın pozisyonda bulunması, KISS1R'in hem somatik, hem de dendritik nöronlarda eksprese edildiğini düşündürmektedir (52).

Kemirgenlerde, hipotalamusun arkuat ve anteroventral periventriküler nükleusların GnRh salınımını düzenledikleri düşünülmektedir. Anteroventral periventriküler nükleusların, gonadotropin salgılanması üzerinde östrojenin pozitif geribildirimini hedefidir (53). Farelerde anteroventral, periventriküler nükleusların ve arkuat nükleustaki hemen hemen tüm kisspeptin nöronlarının östrojen reseptörü- α 'yı eksprese etmesi ilgi çekicidir. Kisspeptin nöronlarındaki östrojen reseptörü- α 'nın yok edilmesi, östrojenin gonadotropin salgılanması üzerindeki hem pozitif hem de negatif etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Bu etkiler nedeniyle kisspeptinin gonadotropin üzerindeki östrojenik etkilere aracılık ettiğini düşündürmektedir (54,55). Bu durum, GnRH nöronlarında östrojen reseptörünün olmaması ile de desteklenmektedir (56,57). Öte yandan, kisspeptin nöronları östrojen reseptörü- α (54,55,58), progesteron (59) ve androjen (60) reseptörlerini de içermektedir. Kisspeptinin pubertal dönemde görülen artıştan önce östrojenin kisspeptin nöronları üzerinde salımının etkili olduğu bildirilmiştir (61). Bir çalışmada arkuat nükleusun sıçan hipotalamusunda GnRH pulsunu regüle eden kisspeptin sinyallemede temel bölge olduğu gösterilmiştir (62).

GnRH reseptör antagonisti uygulaması kisspeptin uygulamasından sonra görülen gonadotropin düzeylerindeki artışı bloke etmiştir (40). Bu durum, kisspeptinin temelde GnRH nöronları ile etki ettiğini düşündürmüştür (63). Kisspeptin tedavisi, puberte dönemindeki fare beyinde GnRH nöronların uzun süreli ateşleme potansiyelini ortaya çıkarmaktadır (64). Fare hipotalamusunda kisspeptin liflerinin GnRH nöron hücre gövdeleriyle ilişkilerinin var olduğu görünmektedir (65). Ancak, medyan yükseklikteki sinaptik olmayan iletişim yolları da kisspeptinin GnRH salımını regüle etmesinin olası mekanizmalarından biridir (66).

Kisspeptin/GPR54 eksikliği olan farelerin dolaşımında gonadotropin konsantrasyonlarının düşük, infertilitenin ve anormal cinsiyet gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiştir (15). Bir çalışmada maymunda puberte oluşmamışken, kisspeptinin pulsatil verilmesiyle doğal GnRH salınımına benzer LH salınımının artması ve sonuçta erken

pübertenin ortaya çıkması, püberte üzerinde kisspeptinin en önemli faktör olduğunu göstermektedir (67). Han ve ark. (64) farelerde kisspeptin ve reseptörünün rolünü incelemişlerdir. Pübertal periyod süresince kisspeptin aktivasyonunun GnRH'ı anlamlı arttırdığı gösterilmiş ve GnRH nöronları için esas aktivatörün kisspeptin olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca farelerde GPR54 mutasyonlarının hipogonadotropik hipogonadizme sebep olduğu gösterilmiştir (35). Seminara ve ark. (68) ise Gpr54 gen delesyonu bulunan farelerde ergenliğin başlamadığını bildirmişlerdir. Erişkin sıçanlara uzun süreli kronik olarak subkutan kisspeptin-54 uygulaması testislerde, hem germ hücrelerinin hem de Sertoli hücrelerinin kaybı ile belirgin dejenerasyona sebep olduğu gösterilmiştir (69). Ülkemizde yapılan deneysel bir çalışmada kisspeptin-10'un akut ve kronik verilmesinin seminifer tübüllerde hücre proliferasyonunu artırdığı, kisspeptinin kesilmesiyle birlikte proliferasyonun ve testosteron seviyesinin azaldığı, apoptozisin arttığı tespit edilmiştir (70).

Deneysel çalışmalarda intravenöz yoldan uygulanan kisspeptinlerin insanlar (3), sıçan (38,46) ve fare (2) gibi hayvan modellerinde GnRH/gonadotropin/steroid salgılanmasını etkili şekilde stimüle edebileceği gösterilmiştir. Dhillo ve ark. (3) çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında Kisspeptini ilk olarak normal erkek gönüllülere uygulanmıştır. 90 dakikalık çalışma periyodunda 4 pmol/kg/dak dozunda intravenöz infüzyonla kisspeptin-54 uygulaması, plaseboya kıyasla (serum fizyolojik) ortalama plazma LH düzeyini iki kattan fazla artırmıştır. Buna FSH'de %18'lik bir artış ve ortalama testosteron düzeylerinde %13'lük yükselme eşlik etmiştir. 300 pmol/l'lik yüksek kisspeptin dozu infüzyonu ile 90 dakikada LH platosu elde edilmiştir. Bulgular, hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalardan elde edilenlere benzerdir. Ayrıca başka bir çalışmada ise erkek gönüllülerden elde edilen deneyimler ışığında, düzenli adet olan kadınlara menstrual siklusun foliküler fazında subkutan kisspeptin-54 uygulanmıştır. Kullanılan dozlar (0.1 ve 6.4 nmol/kg arası), FSH salımına kıyasla LH'yi yedi kat daha fazla artırmışlardır. LH düzeyleri ilk 30 dakikada pik düzeye çıkmış ve daha yüksek

dozlarda progresif 4 saat yüksek düzeyde kalmıştır. Ancak, estradiol düzeyinde anlamlı artış saptanmamıştır. Kisspeptin kadınlarda menstrual siklusun üç fazının tümünde plazma LH düzeylerini artırmıştır ancak etki preovulator fazda daha belirgin görünmektedir (71). Erkeklerde de, kadınlarda da kisspeptin uygulamasının ardından LH/FSH sekresyonu artmaktadır. Üreme organları sistemini değiştirmede Kisspeptin bir terapötik araç olarak kullanılabilir (72).

Fizyolojik olarak anlamlı konsantrasyonlarda sistemik kisspeptin enjeksiyonları, siklus dönemindeki dişi kuzularda LH dalgalanmasını senkronize eder (73). Periferik olarak kadınlara enjekte edilen kisspeptin, LH yanıtını artırmıştır (74). Bu gözlemler, dolaşımdaki kisspeptinlerin fizyolojik olarak anlamlı olduğunu ve insanlar da dahil olmak üzere pek çok türde HPG ekseninin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Kisspeptinlerin puberte başlangıcı ve progresyonu üzerindeki etkisinin kisspeptin düzeyi ile entegre olabilecek beslenme, hormonal, çevresel gibi diğer puberte sinyallerinin katkısına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (75).

Seminara ve ark. (68) 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada insanlarda ve farelerde GPR54 genindeki mutasyonlarının idiopatik hipogonadotropik hipogonadizme (IHH) neden olduğunu göstermişlerdir. Hem farelerde hem de insanlarda gonadotropin sekresyonunun olmadığı durumlarda ekzojen olarak GnRH verildiğinde hipofizden FSH ve LH salınımının gerçekleştiği bildirilmiştir. Diğer hayvanlarla yapılan çalışmalara göz atıldığında insan popülasyonunda gözlenen benzer şekilde IHH fenotipini temsil eden GPR54-yoksun fare modelleri oluşturulmuştur. Bu modellerde erkek farelerde testisler küçüktür; dişi farelerde ise vajinal açılma gecikmesi vardır ve foliküler olgunlaşma yoktur. Bu fareler ekzojen gonadotropin GnRH uygulamasına yanıt vermiştir (68). Fare KiSS-1 geninin bozulması, kisspeptinlerin gerçek GPR54 fizyolojik ligandlar olduklarına dair doğrudan kanıt sağlamıştır. Mutant dişi farelerde östrus siklusunda progresyon görülmemiştir. Mutant erkeklerde ise

testisler küçüktür ve spermatojenez erken spermatid dönemde bloke edilmiştir. Her iki cinsiyette gonadotropin (LH ve FSH) ve cinsiyet steroid düzeyleri (östradiol veya testosteron) düşüktür. Kisspeptin uygulaması sonrasında LH konsantrasyonları arttığından, HPG ekseninin fonksiyonel olduğu kanıtlanmıştır. KiSS-1, HPG eksenini aktivasyonu dışında diğer fizyolojik akslarda hayati bir rol oynamadığı görülmektedir (76).

2.3 Kisspeptin ve puberte

Puberte karmaşık bir süreç olup cinsel gelişim, hızlandırılmış büyüme ve adrenal olgunlaşmayı yansıtır. HPG eksenini ergenlik öncesi uyku halindedir ve puberte sırasında aktive olur. Muhtemelen hücre yüzeyindeki reseptörlerdeki sayısının artması nedeniyle kisspeptine karşı KiSS-1 mRNA ve GPR54 duyarlılığındaki artışlar, GnRH'nin pulsatil salımını aktive ederek üreme organları sistemini "uyandırır" ve pubertal olgunlaşmayı başlatır (15). GnRH hipotalamustaki nöronlar tarafından portal sisteme salgılanır ve FSH ve LH'nin salımını kontrol etmek üzere ön hipofiz bezi üzerinde etki eder; bu da gonadal steroidlerin salgılanmasını stimüle eder. Gonadal steroidler, gonadotropin pulsunu ve GnRH salgılanmasını düzenler (77). Kisspeptinlere karşı GnRH duyarlılığı, gelişimin farklı aşamalarında değişmektedir. Jüvenil farelerde kisspeptinler sadece birkaç GnRH nöronunu aktive ederken, bu sayı puberte öncesinde nöronların yarısına; erişkinlikte ise hepsine erişir. Puberte döneminde GnRH nöronlarını aktive eden ilave mekanizmalar arasında hipotalamik nükleuslarda endojen kisspeptin artışı ve KiSS-1 nöronları ile GnRH nöronları arasındaki sinaps sayısındaki artış bulunmaktadır. Genel olarak KiSS1 sistemi, puberte döneminde GnRH puls aktivasyonu için majör itici sinyal olarak etki gösterir (78). Nöropeptid Y, glutamat ve GABA gibi diğer faktörler kisspeptinlerle birlikte puberte başlangıcında etkili role sahiptir. Bunların GnRH nöronlarının pubertal aktivasyonundaki rolünü netleştirmek için ilave araştırmalara gerek vardır (79,80).

Sağlıklı erkek çocuklarında, serum kisspeptinin pubertenin tüm aşamalarında LH ve testosteronda artışlarla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (81). Benzer şekilde; puberte dönemindeki kızlarda serum kisspeptinin kemik yaşı, pik/bazal LH ve LH/FSH oranları ile pozitif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (10). Buna ek olarak, birbiriyle ilişkili olmayan popülasyonlardan pubertal dönemdeki sağlıklı kızlarda; kendilerinden

ortalama bir yaş daha büyük olan aynı Tanner evresindeki sağlıklı erkek çocuklarına kıyasla serum kisspeptin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (82). Bu gözlemlerde serum kisspeptin, sağlıklı çocuklarda pubertenin başlangıcı ve progresyonunun güvenilir bir göstergesi kabul edilmekte ve ayrıca çocuklarda pubertenin başlangıcı ve progresyonuna aracılık etmede kisspeptinin rolünü vurgulamaktadır (75).

Kisspeptin/GPR54'ün puberte açısından önemi; GPR54 mutasyonları olan kişilerde hipogonadotropik hipogonadik fenotip ve geç puberte (24,68) veya artan GPR54 sinyallemesi nedeniyle erken puberte olduğunun fark edilmesiyle ortaya çıkmıştır (83). İlk olarak KISS1R reseptöründeki fonksiyon kaybı mutasyonları birbiriyle akrabalık ilişkisi olmayan iki aynı soydan ailede IHH ve 2003 yılında üreme fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca etkilenen her iki ailenin üyeleri ilgili mutasyonu homozigot durum taşıırken; heterozigot kardeşler ve ebeveynlerde ise bariz üreme anomalisi görülmemiştir (24,68). Ayrıca, IHH'li ebeveynlerde daha sonra KISS1R'de başka fonksiyon kaybı mutasyonları da saptanmıştır (25-28). Kisspeptin geninde ayrı bir fonksiyon kaybı mutasyonu da (KISS1) aynı soydan gelen ve IHH öyküsü olan bir ailede IHH ile ilişkilendirilmiştir (84). Benzer şekilde, farelerde KISS1R veya KISS1 reseptörlerinin bozulması, insanlardaki IHH ile uyumlu bir fenotipe neden olmuştur (20,43,68, 85-87).

Kisspeptin seviyesi SEP'lu kızlarda aynı yaştaki puberte öncesi kontrollerinden belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (88). İdiyopatik santral erken puberte etiyolojisinde KISS1R ve kisspeptinin rolü, idiyopatik santral erken puberte ile ilişkisi doğrulanmış iki mutasyonun saptanması ile ortaya çıkmıştır (89,90). Kisspeptinin SEP'te rolü ülkemizde ve Korede yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (9,10). Bu gözlemler KISS1R ve kisspeptinlerin GnRH salgılanması ve puberte başlangıcının temel düzenleyicileri olarak rolünü doğrulamaktadır. Kisspeptin tedavisinin sağlam dişi farelerde (36) puberteyi ilerlettiği

saptanmış ve SEP'li çocuklarda iki fonksiyon kazanımı mutasyonu (biri KISS1R ve diğeri KISS1 geninde olmak üzere) saptanmıştır (89,90).

Meczekalski ve ark. (91) GnRH analogları ve antagonistleri gibi kisspeptin/GPR54 sisteminin de agonist ve antagonistlerinin farklı terapötik etkileri olabileceğini, örneğin GPR54 agonistlerinin gecikmiş pübertede, püberteyi başlatabileceğini ve anovulatuvar kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılabileceğini, GPR54 antagonistlerinin ise gonadotropin bağımlı erken pübertede faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kisspeptin pubertal gelişim süresince GnRH salınımının aktive ettiği ve GnRH'nın kisspeptine duyarlılığının ise giderek artış gösterdiği gösterilmiştir (36). GnRH üzerinde eksitatör olarak rol oynayan kisspeptinin invitro çalışmalarda santral erken püberteye neden olduğu kanıtlanmıştır (89).

2.4 Kisspeptinin cinsel dimorfizm ve üreme fonksiyonu ile ilişkisi

Kisspeptin nöronları, kisspeptin ekspresyonu ve/veya serum kisspeptinin insan da dahil olmak üzere birçok canlı türünde seksüel olarak dimorfik olduğu tutarlı şekilde gösterilmiştir. Bu dimorfizm bazı türlerde puberte başlangıcı ve fertilité ile ilişkilendirilmektedir (6,31,52,82,85,92-94).

Kisspeptindeki cinsel dimorfizmin en azından bir kısmı, cinsiyet steroidlerine prenatal maruziyetle açıklanabilir ve kisspeptin dimorfizminin olmaması bazı türlerde cinsel davranışlarda geri dönüşümsüz anomalilere neden olabilir (87,95). Ayrıca, dolaşımdaki kisspeptinin insanlarda seksüel dimorfik olduğu bildirilmiş olup; kadınlarda kisspeptin düzeyleri erkeklere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksektir (6,31,52,82). Ayrıca, kisspeptin reseptörü ekspresyonunun sıçanlarda, Rhesus maymunlarında (44) ve cobia balıklarında (37) seksüel dimorfik olduğu bildirilmiş olup; bu etkinin de filogenetik olarak korunduğunu göstermektedir.

KISS1R genindeki bozukluklar, erkek ve dişi farelerde hipotalamusta kisspeptin ekspresyonundaki cinsel dimorfizmin kaybına neden olmaktadır (87). KISS1R'den yoksun dişiler ovülasyon gerçekleştiremez (42). Bazı çalışmalarda, erişkinlerde ve pubertal dönemdeki çocuklarda kisspeptin ekspresyonu ve/veya salgılanması ile seksüel dimorfik farklılıklar arasında ilişki araştırılmıştır. Kesin olmamakla birlikte, bu çalışmalardan elde edilen bulgular, insanlarda serum kisspeptin düzeylerinde ve kisspeptin ekspresyonunda seksüel dimorfik farklılıklar olduğunu göstermektedir (75). Bir çalışmada, insanlarda üreme fonksiyonu açısından anlamlı hipotalamik alanlarda immünolojik olarak işaretlenmiş kisspeptin dağılımı ve sayısındaki seksüel dimorfik farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmada analiz edilen beyin numuneleri, ani şekilde ölen sağlıklı insanlardan alınmıştır. Bulgular farklı

bir kaynaktan elde edilen ilave bir antikorla doğrulanmış ve araştırma bireylerin yaşı elde edilen bulguları etkilememiştir (31).

Kisspeptin etkisi son dönemlerde hayvanlarda cinsel dimorfizmde tanımlanmıştır. İnsanlarda puberte ve pubertal bozuklukların seksüel olarak dimorfik tablosunun sebebi bilinmemektedir; ancak altta yatan mekanizmalar arasında, GnRH nöronların cinsel dimorfizminden çok GnRH salgısı üzerinde rolü olan seksüel dimorfik sinyal yolları olabilir. Bu, farelerde (52,87) ve koyunlarda (96) hipotalamusta seksüel olarak dimorfik olduğu gösterilmiş olan KISS1R sinyallemeinin rolü olması ile de uyumludur. Öte yandan, sıçanlar ve kobaylar gibi deney hayvanlarında GnRH nöronlarının seksüel olarak dimorfik olmadıkları saptanmıştır (65,97).

2.5. Kisspeptin ve hipogonadotropik hipogonadizm

İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm insidansı düşük olup 100.000 doğumda 1 ila 10 oranında görülmektedir. GPR54 geni üzerindeki IHH'ye neden olabilecek inaktive edici mutasyonlar bağımsız olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada birinci derece kuzen evliliklerinden doğan normal GnRH kodlama dizilimi ile IHH'li beş hasta bildirilmiştir. Bozulan GnRH stimülasyonu ve geç pubertenin nedeni, kromozom 19'un (19p13) kısa kolunda GPR54 reseptör genindeki bir homozigot 155 nükleotidlik delesyon olarak belirlenmiştir (24). Seminara ve ark. (68) GPR54'te homozigot L148S mutasyonu taşıyan IHH'li birinci derece kuzen evliliklerinden altı hastayı ve terminasyon kodonunu bozan iki ayrı mutasyonu olduğu saptanan akrabalık ilişkisi olmayan bir erkek hastayı incelemişlerdir. Bu mutasyon karboksil terminalini önemli ölçüde uzatmaktadır. IHH'li hastalarda GPR54 bozukluğuna neden olan diğer mutasyonlar C223R, R297L ve kriptorşidizmle ilişkili 1001-1002insC mutasyonudur (25,26,28). Mevcut kanıtlar eksojen GnRH uygulamasının ardından bu mutasyonlara sahip erkeklerde spermatogenez olabileceğini ve kadınların da fertil olabileceğini düşündürmektedir (27). IHH'nin sadece %10'unun GnRH1/R, KiSS-1/GPR54 ligand veya reseptör mutasyonları ile nörokinin B ve reseptörünü şifreleyen taşıkinin TAC3 ve TACR3 mutasyonlarıyla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (98,99).

2.6. Kisspeptin ve jinekomasti

Kisspeptin ve pubertal jinekomasti arasında ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Aluçlu (8) 2011 yılında yaptığı tez çalışmasında pübortal jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre hem kisspeptin (0.77 ng/mL, 0.54 ng/mL, $p<0.05$) hem de testosteron düzeylerini (253.9 ng/dL, 117.9 ng/dL, $p<0.001$) anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Pübortal jinekomastili olgularda Kisspeptin düzeyinin daha yüksek olmasının jinekomasti gelişiminde kisspeptinin önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür (8). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada prematür telarşlı kızlarda Kisspeptinin etkisi araştırılmış. Yaşları 3-8 yıl olan 20 hasta ve 20 kontrol grubu değerlendirilmiştir. Prematür telarşlı olan grubun kisspeptin düzeyi 2.96 ± 1.21 ng/dL ve kontrol grubunun kisspeptin düzeyi 1.19 ± 0.41 ng/dL olarak bulunmuştur. Bu çalışmada plasma kisspeptin düzeyleri prematür telarşlı olgularda daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda kisspeptinin puberte başlangıcında önemli bir rol oynayan bir nöropeptid olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca prematür telarşlı olgularda geçici bir santral stimulyondan bahsedilebileceği belirtilmiştir (100).

2.7. Kisspeptin ve gebelik

Gebelikte kisspeptinlerin major kaynağı plasentadır (101). Kisspeptin gebelikte önemli derecede artar. Gestasyonel yaş ile birlikte plazma kisspeptin düzeylerinin yükseldiği ve doğumdan sonraki 5. günde ise plazma kisspeptin değişiminin normal düzeye döndüğü gösterilmiştir (102). Gebelik sırasında kisspeptinler plasentadan büyük miktarlarda salgılanır. Bu çalışmada kisspeptin ilk trimesterde 1230 ± 346 fmol/ml; ikinci trimesterde 4590 ± 555 fmol/ml ve üçüncü trimesterde ise $9590 \pm 1,640$ fmol/ml düzeyine kadar çıkabildiği, bu değerlerin gebe olmayan dişilerde 1.30 ± 0.14 fmol/ml ve normal erkeklerde 1.30 ± 0.37 fmol/ml olduğu belirtilmiştir. Doğumdan sonraki 5. günde, kisspeptin konsantrasyonunun 7.63 ± 1.33 fmol/ml'e düşerek normal düzeylere inmesinin beklendiği de ifade edilmiştir (102). Bilban ve ark. (103) kisspeptinin trofoblastların kendisi tarafından sentezlendiğini ve yeni bir parakrin/endokrin düzenleyici olarak tanımlandığını bildirmişlerdir. Gestasyonel trofoblastik hastalıkta, plazma kisspeptin düzeyleri büyük oranda yükselmekte ancak bu düzeyler başarılı kemoterapi tedavisinin ardından normale geri dönmektedir (104). Kisspeptin ölçümünün gelecekte gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı ve takibinde yararlı bir tamamlayıcı test olabileceği belirtilmiştir (75).

2.8 Kisspeptin ve polikistik over sendromu

Serum kisspeptinin polikistik over sendromlu ergenlerde yükseldiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, serum kisspeptin, etkilenen ergenlerde serum LH ve testosteronla pozitif korelasyon içinde olup, kızlarda polikistik over sendromu etiyolojisinde kisspeptinin rolü olabileceğini düşündürmektedir (105).

2.9 Kisspeptinin gelecekteki tedavilerdeki rolü

Standart IHH tedavilerinde GnRH pompası veya gonadotropin enjeksiyonları kullanılır ve bunlar etkilidir ancak tedaviye uyum, yan etkiler, alternatif tedavi arayışıyla tedaviden vazgeçme gibi dezavantajları vardır (106). Kisspeptin 10'un yapısı rasyonel olarak değiştirilerek GPR54 ile gösteren analog [Dy]¹KP-10 elde edilmiştir. Farelerde, periferik [Dy]¹KP-10 uygulaması enjeksiyondan 20 dakika sonra plazma LH ve testosteron düzeyini kisspeptin 10'a kıyasla daha yüksek oranda artırmıştır (107). Eksojen kisspeptin agonistlerinin HPG eksenini üzerindeki stimülatör etkisinden ovülasyon bozuklukları olan kadınlarda yararlanılabilir. Ayrıca kisspeptin, GnRH pompası veya gonadotropin enjeksiyonu kullanımı yerine, IHH'li kadın ve erkeklerde puberteyi indüklemeye de kullanılabilir. Sıçanlardan ve maymunlardan elde edilen kanıtlar ışığında, sürekli GPR54 stimülasyonu HPG ekseninin sürekli aktive ederek sonrasında duyarsızlaştırabilmektedir. Dolayısıyla, GPR54 süper agonistinin gelecekte geliştirilmesiyle, prostat veya meme kanserinde ya da erken pubertenin inhibisyonunda yararlı olan medikal tedavi sağlanması mümkündür (72).

Kisspeptin peptid 234 bir kisspeptin antagonistidir ve GnRH ve gonadotropin salımını da baskılamak için üretilmiştir. Erkek farelerde ve sıçanlarda 'peptid 234' LH artışını bloke etmiştir (15,108). Kisspeptin antagonistlerinin kullanımı mevcut tedavilerde görülen gonadal steroidlere ait yan etkiler meydana getirmeksizin hormona bağlı hastalıkların tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlar sunabilir (50). Kisspeptinler, GnRH ve gonadotropin salımını ile HPG aksını düzenleyicilerdir ve pubertenin başlangıcından sorumludurlar. Steroid hormonları pozitif ve negatif feedback ile kisspeptinin etkisini düzenler. Kisspeptinler normal erkek ve kadın gönüllülere ve hipotalamik sekonder amenoreli kadınlara uygulanmıştır. Tüm vakalarda, gonadotropin salgılanması kuvvetli şekilde stimüle edilmiştir. Kisspeptin antagonistleri, GnRH ve gonadotropin salımını başarılı şekilde baskılamışlardır. Dolayısıyla, kisspeptin

agonistleri ve antagonistleri HPG eksenini manipülasyonunda değerli araçlar olarak görülmektedir (109). Kisspeptin agonistleri ve antagonistlerinin uzun süre etkili ve kisspeptinin endojen formlarından daha fazla terapötik potansiyele sahip olarak üretilmesi mümkün olursa, bu bazı hastalıkların tedavisinde kolaylıklar sağlayacaktır. Güçlü ve spesifik kisspeptin agonistleri ve antagonistleri IHH, geç veya erken puberte, endometriozis, infertilite (ovülasyon indüksiyonu), endometriozis, meme, over ya da prostat kanseri gibi hastalıkların tedavisinde umut vaat eden ilaçlardır (50, 109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğine Eylül 2013–Mart 2014 tarihleri arasında meme büyümesi şikayeti ile başvuran bebeklerde kisspeptin proteinin plazma düzeylerini belirlemek için prospektif olarak planlandı. Tüm ailelere çalışma anlatıldı ve gerekli izin yazılı olarak alındı. 6 aile kendi istekleri ile çalışmadan ayrıldı. 12 hasta çalışmaya uygun kriterleri taşımadığı için çalışmadan çıkarıldı. 11 aile çalışmaya girmeyi kabul ettikleri halde yeterli kan alınamadığı için çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya 14-28 günlük meme büyümesi olan 20 kız ve meme büyümesi olan 20 erkek bebek toplam 40 bebek dahil edildi. Kontrol grubu olarak da aynı yaş grubunda meme büyümesi olmayan 20 kız bebek ve meme büyümesi olmayan 20 erkek bebek olmak üzere 40 sağlıklı bebek alındı. Çalışmaya yaşları 14-28 gün dışında olan, herhangi bir hastalığı olan veya konjenital anomalili hastalar ve annesinde kronik hastalığı öyküsü olan ve herhangi bir nedenden dolayı düzenli ilaç kullanan hastalar alınmadı. 38-42 haftalık doğan bebekler çalışmaya alınırken prematür (<38 haftadan küçükler) ve postmatür (>42 haftadan büyükler) bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Meme büyüklüğü en büyük meme çapına göre karar değerlendirildi. Jinekomasti değerlendirilmesiyle ilgili çalışmalarda meme çapı >2 cm alınmaktadır. Ancak literatürde yenidoğanlarda meme çapıyla ilgili çalışma bulunamadı. Çalışmamızda bebeklerdeki meme çapıyla ilgili olarak Tablo 3.1'deki özellik kullanıldı. Çalışmaya alınan meme büyümesi olan tüm olgularda çap >1 cm. idi.

Tablo 3.1. Meme büyüklüğüne göre hastaların değerlendirme kriteri

Muayene bulgusu (Meme büyüklüğü)	Değerlendirme kriteri
Meme çapı 0 cm	Meme büyümesi yok, kontrol grubu olarak çalışmaya alındı
Meme çapı 0-1 cm	Çalışma dışı bırakıldı
Meme çapı >1 cm	Meme büyümesi var, çalışmaya alındı

Erkeklerde testis büyüklüğü Prader orşimetresi ile değerlendirildi. Bilgilendirilmiş onamın alınmasından sonra bebeklerin prenatal ve postnatal öyküleri alınıp ve fizik muayeneleri tek kişi tarafından yapıldı. Hastaların yaş, boy, vücut ağırlığı, kaç haftalık doğduğu, doğum şekli (NSVY ve vajinal doğum), beslenme şekli (anne sütü ve/veya mama alıp almadığı), meme evresi, testis hacimleri kaydedildi. Olguların fizik muayene meme büyümesi dışında normaldi. Olguların laboratuvar tetkikleri yaşa göre normal değerlere göre değerlendirildi (110). Tüm bebeklerden FSH (normali: Erkek: 0.16 – 4.1 mIU/ml. Kız: 0.24 – 14.2 mIU/ml.), LH (normali: 0.02 – 7.0 mIU/mL), östrojen (normali: erkek 0,1-32 pg/mL, kız 0.05-50 pg/mL), testesteron (total erkek 0,075 – 4 ng/mL, kız 0,02-0,64 ng/mL), prolaktin (normali: 30 – 495 ng/dL), serbest T4 (FT4) (normali: 0.61-1.4 ng/dL), tiroid stimulan hormon (TSH) (normali: 0,6-7 µIU/mL), total bilirubin (mg/dL) ve serbest bilirubin (mg/dL) alındı. Bilirubin değerleri 12 mg/dL'nin üzerindeki değere sahip bebekler çalışmaya alınmadı.

Labaratuvar sonuçlarına göre hipotoridili/hipertroidili tespit edilenler çalışmaya alınmadı. Billurubin düzeyleri fototerapi veya kan değişimi sınırında olanlar çalışmadan çıkarıldı. Tüm olgularımızın total bilirubin değerleri 12 mg/dL'nin altındaydı.

Kisspeptin düzeyi için meme büyümesi olan ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerine aşağıdaki laboratuvar protokolü uygulandı:

- 1) Rutin venöz kan alma tekniği ile hasta/katılımcılardan alınan kanlar K₂EDTA'lı hemogram tüplerine 2 mililitre kan konuldu.
- 2) Alınan hemogram tüpleri santrifüj aletinde +4°C de çevrilerek şekilli kan hücreleri ve plazması ayrıldı (5000 rpm, 5 dakika).
- 3) Santrifüj edilen kan örneklerinin plazması ependroflar içine konuldu ve bu ependroflar kisspeptin kitleri temin edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.
- 4) Plazma örnekleri çalışılacağı gün önce kademeli olarak çözdürüldü ve vortekslenerek homojen hale getirildi
- 5) Plazmalar çalışılacağı gün önce oda ısısında bekletilerek işleme alındı.
- 6- Plazma örnekleri üretici firmanın (Phoenix Pharmaceuticals Inc.) önerileri doğrultusunda kisspeptin düzeyleri, Atatürk Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalında enzim-immun assay (EIA) yöntemiyle ölçüldü. (KiSS-1 (112-121) Amide/Kisspeptin-10/Metastin (45-54) Amide (Human) EIA KIT, Phoenix Pharmaceuticals Inc., Katalog No:EK-048-56, Lot No: 604601). Kisspeptin düzeyleri nanogram/mililitre cinsinden bulundu.
- 7-Kanlar çift çalışıldı. Çıkan değerleri birbiriyle karşılaştırıldı. Sonuçlar arasında %15'den büyük fark olanlar çalışma dışı bırakıldı.

4. İSTATİKSEL ANALİZ

Meme büyüklüğü olan ve olmayan gruplardaki bebeklerin vücut ağırlıkları, boyları, kaç günlük oldukları, FSH, LH, östrojen, testesteron, prolaktin, FT4, TSH değerlerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri bakıldı. Normal servikovajinal yol (NSVY) ile sezeryan seksio (C/S) ile doğum şekli, anne sütü ve mama alma gibi beslenme durumları ve erkeklerde testis boyutları yüzde ile gösterildi.

Bulguların değerlendirilmesi için SSPE 20 for Windows programı kullanıldı. Meme büyüklüğü olan ve olmayan her iki veri grubundaki hastaların tüm numerik veriler için meme büyüklüğü olan ve olmayan grup verilerinin istatistiksel dağılımının normal olup olmadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testine göre ayrı ayrı belirlendi. İki veri grubundan bir tanesi bile One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testine göre anlamlı değilse verinin normal dağılmadığı kabul edildi.

Vakaların vücut ağırlıkları, boyları, kaç günlük oldukları, LH, testesteron, prolaktin, FT4, TSH, kisspeptin düzeyleri ve vücut kitle indeksleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testine göre normal dağıldığı belirlendi. Bu verilerin hesaplanması için bağımsız örnekleme T testi (independent-sample T test) kullanıldı.

Vakaların FSH, östrojen düzeyleri ve FSH/LH oranı One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testine göre normal dağılmadığı belirlendi. Bu verilerin hesaplanması için parametrik olmayan iki-bağımsız örnekleme Mann-Whitney U testi (nonparametric two-independent samples Mann-Whitney U test) kullanıldı.

Vakaların doğum şekli ve beslenme durumları, testis boyutları kategorik veri olduğundan verilerin normal dağılıp dağılmadığı bakılmadı. Bu verilerin meme büyüklüğü ile ilişkisi olup olmadığı ki kare testi (Pearson Chi-Square) kullanıldı.

Meme büyümesi ile çeşitli parametreler arasında anlamlı bir korelasyonun olup olmadığını ortaya koymak için de Korelasyon katsayısı (Pearson Product Moment Korelasyon katsayısından) r olarak bulunuldu.

İstatistiksel metotlarda kullanılan testlerde p değerinin $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma üniversitemiz etik komitesi tarafından da onaylandı. (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı 02.09.2013 tarih ve 6 sayılı oturum 62 nolu karar)

5. BULGULAR

Meme büyüklüğü olan gruptaki olguların 20 tanesi kız ve 20 tanesi erkek cinsiyette idi. Meme büyüklüğü olan gruptaki olguların yaşı $20,6 \pm 4,09$ gün (14-27 gün), vücut ağırlığı $4,1 \pm 0,59$ kg (3,3-5,8 kg), boy $52 \pm 1,7$ cm (49-57 cm) idi. Meme büyüklüğü olan gruptaki olguların demografik verileri Tablo 5.1' de gösterildi.

Tablo 5.1. Meme büyüklüğü olan grubun demografik verileri 1

	n	Minumum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma (SD)
Yaş (gün)	40	14,00	27,00	20,6250	4,09307
Vücut ağırlığı (kg)	40	3,30	5,80	4,1175	,59091
Boy (cm)	40	49,00	57,00	52,0500	1,70895
Vücut kitle indeksi	40	12,57	21,15	15,1563	1,68861

Hastaların 29 tanesi (%72,5) vajinal ve 11 tanesi (%27,5) sezeryan doğumla doğmuştu. Hastaların 35 tanesi (%87,5) anne sütü ve 5 tanesi (%12,5) anne sütü ile birlikte mama alıyordu. Sadece mama alan bebek yok idi. Erkek hastalar için testis volümü olarak 6 tanesinin (%30) testis volümü 1 ml ve testis volümü olarak 12 tanesinin (%60) testis volümü 2 ml ve 2 tanesinin (%10) testis volümü 3 ml olarak ölçüldü. Bu durum Tablo 5.2'de gösterildi.

Tablo 5.2. Meme büyüklüğü olan grubun demografik verileri 2

		n	sayı	%	Toplam
Doğum şekli	NSVY olma durumu	40	29	72,5	40 (%100)
	CS olma durumu		11	27,5	
Beslenme	AS alma durumu	40	35	87,5	40 (%100)
	AS+MAMA alma durumu		5	12,5	
Testis volümü	Erkek hastalar için Testis volümü 1 ml	20	6	30,0	20 (%100)
	Erkek hastalar için Testis volümü 2 ml		12	60,0	
	Erkek hastalar için Testis volümü 3 ml		2	10,0	

Meme büyüklüğü olan olguların laboratuvar değerlerinde; FSH $2,41 \pm 2,7$ mIU/mL (0,01-10,7 mIU/mL), LH $3,1 \pm 3,6$ mIU/mL (0,01-15,9 mIU/mL), östrojen $12,27 \pm 9,4$ pg/mL (1-41 pg/mL), testesteron $0,67 \pm 0,49$ ng/mL (0,04-1,77 ng/mL), prolaktin $87,9 \pm 36,4$ ng/dL (34,1-190,8 ng/dL), serbest T4 $1,15 \pm 0,17$ SD ng/dL (0,81-1,4 ng/dL), TSH $2,9 \pm 1,7$ μ IU/mL (0,75-6,8 μ IU/mL) ve kisspeptin $0,55 \pm 0,16$ ng/mL (0,3-0,98 ng/mL) idi. Bu değerler Tablo 5.3’de gösterildi.

Tablo 5.3. Meme büyüklüğü olan grubun laboratuvar değerleri

	n	Minumum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma (SD)
FSH	40	0,37	17,20	4,0248	3,85455
LH	40	0,01	10,70	2,4275	2,75573
FSH/LH oranı	40	0,17	697,00	46,1085	137,89548
Östrajen	40	1,00	41,00	12,2750	9,41354
Testesteron	40	0,04	1,77	0,6735	0,49199
Prolaktin	40	34,10	190,80	87,9150	36,42306
FT4	40	0,81	1,4	1,1543	0,17136
TSH	40	0,75	6,86	2,9378	1,70279
Kisspeptin	40	0,30	0,98	0,5565	0,16579

Kontrol grubu olguların 20 tanesi kız ve 20 tanesi erkek cinsiyette idi. Kontrol grubu olguların yaşı $21,6 \pm 4,17$ gün (14-28 gün), vücut ağırlığı $3,9 \pm 0,57$ kg (3-5,5 kg), boy $51,5 \pm 1,96$ cm (46-55 cm) idi. Kontrol olgularının demografik verileri Tablo 5.4'te gösterildi.

Tablo 5.4. Kontrol grubunun demografik verileri 1

	n	Minumum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma (SD)
Yaş (gün)	40	3,00	5,50	3,9870	0,57270
Vücut ağırlığı (kg)	40	46,00	55,00	51,5500	1,96051
Boy (cm)	40	14,00	28,00	21,6250	4,17371
Vücut kitle indeksi	40	11,09	19,58	14,9922	1,88960

Kontrol grubu olguların 23 tanesi (%57,5) vajinal ve 17 tanesi (%42,5) sezeryan ile doğmuştu. Hastaların 33 tanesi (%82,5) anne sütü ve 7 tanesi (%17,5) anne sütü ile birlikte mama alıyordu. Sadece mama alan bebek yok idi. Erkek olgularda testis volümü 10 tanesinde (%50) 1 ml ve 10 tanesinde ise (%50) 2 ml olarak ölçüldü. Bu veriler Tablo 5.5’de gösterildi.

Tablo 5.5. Kontrol grubunun demografik verileri 2

		n	Sayı	%	Toplam (%)
Doğum şekli	NSVY olma durumu	40	23	57,5	40 (%100)
	CS olma durumu		17	42,5	
Beslenme	AS alma durumu	40	33	82,5	40 (%100)
	AS+MAMA alma durumu		7	17,5	
Testis volümü	Erkek hastalar için Testis volümü	20	10	50	20 (%100)
	1 ml				
	Erkek hastalar için Testis volümü		10	50	
	2 ml				

Kontrol grubu olguların laboratuvar değerlerinde; FSH $4,6 \pm 4,4$ mIU/mL (0,75-16,2 mIU/mL), LH $3,1 \pm 3,6$ mIU/mL (0,01-15,9 mIU/mL), östrojen $12,05 \pm 9,6$ pg/mL (1-44 pg/mL), testesteron $0,62 \pm 0,42$ ng/mL (0,06-1,47 ng/mL), prolaktin $67,2 \pm 29,2$ ng/dL (27,6-164,1 ng/dL), serbest T4 $1,15 \pm 0,16$ SD ng/dL (0,77-1,4 ng/dL), TSH $3,2 \pm 1,37$ μ IU/mL (1,02-6,8 μ IU/mL) ve kisspeptin $0,48 \pm 0,16$ ng/mL (0,2-0,85 ng/mL) idi. Bu değerler Tablo 5.6’da gösterildi.

Tablo 5.6 Kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	n	Minumum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma (SD)
FSH	40	0,75	16,20	4,6168	4,42352
LH	40	0,01	15,90	3,1673	3,64162
FSH/LH oranı	40	0,11	247,00	31,8221	65,99292
Östrajen	40	1,00	44,00	12,0500	9,63421
Testesteron	40	0,06	1,47	0,6220	0,42768
Prolaktin	40	27,60	164,10	67,2225	29,22884
FT4	40	0,77	1,40	1,1528	0,16300
TSH	40	1,02	6,80	3,2195	1,37929
Kisspeptin	40	0,20	0,85	0,4798	0,16068

Cinsiyet durumuna göre memelerde büyüme olup olmaması açısından olgular kisspeptin açısından kendi aralarında karşılaştırıldı. Kızlarda meme büyüklüğü olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0.130$). Erkeklerde meme büyüklüğü olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P=0,516$). Kız ve erkekler kendi arasında anlamlı farklılıklar saptanmadığı için gruplar cinsiyet ayrımı yapılmadan oluşturuldu. Hastalarımızın cinsiyetlerine ve meme büyüklüklerine göre sınıflandırılarak kisspeptinin minumum, maksimum, ortalama, standart sapma ve P değerleri Tablo 5.7’de gösterildi.

Tablo 5.7. Hastalarımızın cinsiyetlerine ve meme büyüklüklerine sınıflandırılarak kisspeptinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma	P*
Meme büyüklüğü olmayan kızlar	20	0,2	0,7	0,491	0,1511	0,130
Meme büyüklüğü olan kızlar	20	0,31	0,98	0,6135	0,18866	
Meme büyüklüğü olmayan erkekler	20	0,25	0,85	0,4690	0,17402	0,516
Meme büyüklüğü olan erkekler	20	0,30	0,74	0,5000	0,11978	

* Cinsiyetler kendi içinde karşılaştırıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenlerle meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında Kisspeptin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (P=0,039). Meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında Prolaktin ile anlamlı fark vardı (P=0,006). Meme büyümesinin vücut ağırlıklarına göre (P=0,319), boya göre (P=0,228), vücut kitle indeksine göre (P=0,683), yaşa göre (P=0,283), LH (P=0,309), Testesteron (P=0,619), FT4 (P=0,968), TSH (P=0,419), göre anlamlı olmadığı görüldü. Değişkenlerimizin P değerleri ve %95 güven aralıkları Tablo 5.8’de gösterildi.

Tablo 5.8. Meme büyümesi olan bebeklerin normal dağılım gösteren değişkenlerle ilişkisi (independent-sample T test)

Değişkenler	P değeri	%95 güven aralığı	
		Alt	üst
Vücut ağırlığı (kg)	P=0,319	-,38953	,12853
Boy (cm)	P=0,228	-1,31868	,31868
Vücut kitle indeksi	P=0,683	-0,96180	0,63362
Yaş (gün)	P=0,283	-,84014	2,84014
LH	P=0,309	-,69778	2,17728
Testesteron	P=0,619	-,25670	,15370
Prolaktin	P=0,006*	-35,3930	-5,99200
FT4	P=0,968	-,07595	,07295
TSH	P=0,419	-,40804	,97154
Kisspeptin	P=0,039*	-,14942	-,00408

*P<0,05

Meme büyüklüğü olan grup ile kontrol grup arasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerimizden FSH (P=0,453), Östrojen (P=0,817) ve FSH/LH oranı ile anlamlı olmadığı görüldü.

Bu durumlar Tablo 5.9’de gösterildi.

Tablo 5.9. Meme büyümesi olan bebeklerin normal dağılım göstermeyen değişkenlerle ilişkisi (Mann-Whitney U testi)

FSH	P=0,453	Z=-0,751
Östrojen	P=0,817	Z=-0,231
FSH/LH oranı	P=0,831	Z=-0,237

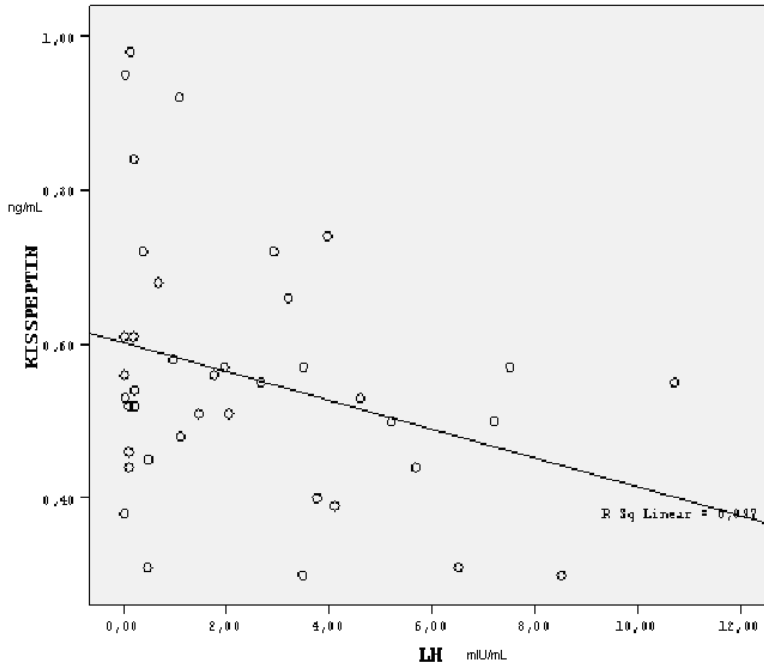
Kategorik verilerin değerlendirilmesinde meme büyümesi olan grup ile kontrol grubu arasında doğum şekli (P=0.16) ve beslenme şekli (P=0.531) ile anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Doğum şekli ve beslenme durumlarının P değerleri Tablo 5.10'da gösterildi.

Tablo 5.10. Kategorik verilerin Meme büyümesi olan bebeklerin değişkenlerle ilişkisi (Ki kare testi)

Doğum Şekli ve Beslenme durumu	P
NSVY ile C/S ile doğum	0,16
Anne sütü ve anne sütü+mama alma	0,531

Meme büyümesi olan olgu grubumuzun (20 kız + 20 erkek) kisspeptin ile diğer parametreler ile korelasyon analizi yapıldığında: Meme büyümesi olan grupta kisspeptin ile LH arasında anlamlı korelasyon var idi ($r=-0,312$, $P=0,05$). Bu grafik 1 de gösterildi.

Grafik 1. Kisspeptin ile LH arasında korelasyon grafiği



Bunun dışında meme büyümesi olan grupta kisspeptin ile vücut ağırlığı ($r=-0,142$, $P=0,381$), kisspeptin ile boy ($r=-0,193$, $P=0,233$), kisspeptin ile bebeklerin yaşı (gün) ($r=0,060$, $P=0,713$), kisspeptin ile FSH arasında idi ($r=0,155$, $P=0,341$), kisspeptin ile Östrojen arasında ($r=-0,230$, $P=0,154$), kisspeptin ile testesteron arasında ($r=-0,262$, $P=0,103$), kisspeptin ile prolaktin arasında ($r=0,044$, $P=0,788$), kisspeptin ile FT4 arasında ($r=0,030$, $P=0,856$), kisspeptin ile TSH arasında ($r=-0,209$, $P=0,195$), kisspeptin ile vücut kitle indeksi arasında ($r=-0,155$, $P=0,340$) ve kisspeptin ile FSH/LH oranı arasında ($r=-0,011$, $P=0,948$) anlamlı korelasyon yok idi. Kontrol grubunda kisspeptin ile bu parametreler için korelasyon analizi yapıldığında: hiçbir verinin kisspeptin ile korele olmadığı görüldü. Bu durumlar Tablo 5.11’de gösterildi.

Tablo 5.11. Meme büyümesi olan grup ve kontrol grubunda kisspeptin ile diğer değişkenler ile korelasyon analizi

Değişkenler	Meme büyümesi olan grup		Kontrol grubu	
	P değeri	r değeri	P değeri	r değeri
Vücut ağırlığı (kg)	P=0,381	r=-0,142	P=0,407	r=-0,135
Boy (cm)	P=0,233	r=-0,193	P=0,443	r=-0,125
Vücut kitle indeksi	P=0,340	r=-0,155	P=0,716	r=-0,059
Yaş (gün)	P=0,713	r=0,060	P=0,928	r=-0,015
FSH	P=0,341	r=0,155	P=0,728	r=0,057
LH	P=0,05*	r=-0,312	P=0,739	r=0,054
FSH/LH oranı	P=0,948	r=-,011	P=0,732	r=0,056
Östrojen	P=0,154	r=-0,230	P=0,969	r=0,006
Testesteron	P=0,103	r=-0,262	P=0,782	r=0,045
Prolaktin	P=0,788	r=0,044	P=0,688	r=-0,066
FT4	P=0,856	r=0,030	P=0,558	r=-0,095
TSH	P=0,195	r=-0,209	P=0,739	r=0,054

*P≤0,05

6. TARTIŞMA

Çocuk ve yetişkinlerde kisspeptinlerin düzeylerini inceleyen değişik çalışmalar mevcuttur. Literatürde yenidoğan dönemi meme büyümesinde plazma kisspeptin düzeylerini araştıran çalışma bulunamadı.

SEP'te kisspeptinin önemini vurgulayan bir çalışma Korede yapılmıştır. Bu çalışmada yaşları 6-9 arasında değişen SEP'lu 30 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kız çocuğu alınmıştır. SEP'li kızların kisspeptin düzeyi 4.61 ± 1.78 pM/L ve kontrol grubun kisspeptin düzeyi 2.15 ± 1.52 pM/L olarak bulunmuştur. Grupların kisspeptin düzeylerini karşılaştırıldığında SEP'li grupta anlamlı artış tespit edilmiştir. Sonuç olarak kisspeptinin puberte başlangıcındaki rolü vurgulanarak kisspeptinin SEP markeri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (10).

De Vries ve ark.'nın (88) yaptıkları çalışmada santral erken püberteli kızların 31'inde plazma kisspeptin düzeyi ortalamasını 14.62 ± 10.2 pmol/L, kontrol grubunu oluşturan prepübertal 14 kızın kisspeptin düzeyi ortalamasını ise 8.35 ± 0.98 pmol/L olarak bulmuşlardır. Kisspeptinin aynı yaştaki prepübertal kontrol grubu hastalarına göre gerçek erken puberteli kızlarda yüksek bulunmasına rağmen bunun basit tanısal araç olarak kullanılması için ileri çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.

Başka bir çalışmada eksitatör-inhibitör aminoasitlerin, leptin ve kisspeptin düzeylerinin uyku profili ile değerlendirilmesi ve püberte prekoks gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya prematür telarşlı 22 kız, püberte prekoks 17 kız ve 19 tane kontrol grubu alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda $8,25 \pm 1,06$ yıl, prematür telarş grubunda $6,99 \pm 1,14$ yıl , püberte prekoks grubunda ise $7,93 \pm 0,77$ yıl olup hastaların kisspeptin düzeyleri püberte prekoks grubunda $1,68 \pm 0,95$ ng/ml, prematür telarş grubunda $2,03 \pm 1,15$ ng/ml ve kontrol grubunda $1,77 \pm 1,26$ ng/ml olarak bulunmuştur. Grupların

kisspeptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca kisspeptinin antropometrik parametreler (boy, boy SDS, kilo, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi SDS, vücut kitle indeksi persentili ve boya uyan ağırlık) ile arasında anlamlı ilişki bulunmadığı çalışmamıza benzer şekilde gösterilmiştir (111).

Kisspeptinin SEP'deki rolü ülkemizde Demirbilek ve ark. (9) tarafından araştırılmış SEP'li 28 kıza pubertal supresyon tedavisi 6 ay boyunca verilmiş. 6 ayın sonunda hasta grubundaki kisspeptin düzeyleri ile 13 yaşındaki prepubertal kontrol grubun değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda kisspeptin başlangıç düzeyleri 10.2 ± 2.6 pg/mL iken 6 aylık supresyon tedavisi sonraki kisspeptin düzeyleri 7.3 ± 1.3 pg/mL olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun kisspeptin düzeyleri 8.6 ± 1.5 pg/mL olup SEP'li kızların 6 aylık tedavi sonucundaki değerlerinden daha yüksek bulunması pubertal inhibisyon tedavisinin etkili olduğunu ve pubertal supresyon tedavisinin kisspeptin düzeylerini düşürdüğünü ve SEP'li kızların tedavi etkinliğinin kisspeptin düzeyleri ile takip edilebileceğini göstermiştir (9).

Akıncı ve ark. (100) prematür telarşlı olgularda kisspeptin düzeyini araştırmışlardır. Bu çalışmada 3-8 yaş arası 20 hasta ve 20 tane sağlıklı kontrol kız çocuk değerlendirilmiş. Prematür telarşlı olan grubun kisspeptin düzeyi 2.96 ± 1.21 ng/dL ve kontrol grubunun kisspeptin düzeyi 1.19 ± 0.41 ng/dL olarak bulunmuştur. Grupların kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılmasında prematür telarşlı olan grupta anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda plasma kisspeptin düzeyleri prematür telarşlı olgularda daha yüksek bulunmuş prematür telarşlı olgularda geçici bir santral stimulasyondan bahsedilebileceği belirtilmiştir (100).

Ülkemizde pubertal jinekomastili 9–18 yaşları arasındaki 40 erkek çocukta yapılan bir çalışmada kisspeptin seviyesi pubertal jinekomasti ve kontrol grubu için sırasıyla 0.77 ng/mL (592.3 pmol/L) ve 0.54 ng/mL (415.3 pmol/L) olarak saptanmıştır. Ancak kisspeptin düzeyi

ile meme evresi de dahil olmak üzere diğer parametreler arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Ancak çalışmada jinekomasti grubunda kisspeptin düzeyi daha yüksek bulunmuş, kisspeptinin pubertal jinekomasti gelişiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Yazarlar bunun nedenini Kisspeptin ya doğrudan meme dokusu üzerine etki ederek veya kisspeptin reseptörlerinin sayısını veya da reseptör duyarlılığını arttırarak yapıyor olabileceğini belirtmişlerdir (8).

Çalışmalardaki Kisspeptin değerlerinin birbirinden farklı olması (bazı çalışmalarda çok daha yüksek olması) kisspeptin kitinden ve çalışma yöntemlerinden (Radio immün assay ve ELISA) ve hastaların vücut kitlelerinden kaynaklanmış olabilir. Bu tür çalışmalarda santral erken puberteli kızlarda, jinekomastili erkeklerde, kontrollere göre kisspeptin düzeylerinin yüksek olması her iki durumda da HHG aksının aktive olduğunu ve pubertenin başladığını göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızın birinci kısmı daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmaya kadar 14-28 günlük yenidoğanlarda kisspeptin normalleri olarak kabul edilebilir. Meme büyüklüğü olmayan 14-28 günlük yenidoğanlarda kisspeptin normalleri kızlarda $0,491 \pm 0,1511$ ng/mL, erkeklerde $0,4690 \pm 0,17402$ ng/mL olarak bulundu. Meme büyüklüğü olan 14-28 günlük yenidoğanlarda kisspeptin normalleri kızlarda $0,6135 \pm 0,18866$ ng/mL, erkeklerde $0,5000 \pm 0,11978$ ng/mL olarak tespit edildi. Meme büyüklüğü dikkate alınmaksızın 14-28 günlük tüm yenidoğanlarda kisspeptinin normal değerleri kızlar için $0,552 \pm 0,1798$ ng/mL, erkekler için $0,4845 \pm 0,14829$ ng/mL olarak bulundu. Cinsiyet ayrımı olmadan 14-28 günlük yenidoğanlarda kisspeptin normalleri meme büyüklüğü olmayanlar için $0,48 \pm 0,16$ ng/mL iken meme büyüklüğü olanlar için $0,55 \pm 0,16$ ng/mL olarak bulundu. Meme büyüklüğü durumu gözönünde bulundurulmadan 14-28 günlük tüm bebekler için genel olarak kisspeptin normalleri $0,51 \pm 0,16$ ng/mL olarak bulundu.

Birbiriyle ilişkili olmayan popülasyondan pubertal dönemdeki sağlıklı kızlarda; kendilerinden ortalama bir yaş daha büyük olan aynı Tanner evresindeki sağlıklı erkek çocuklarına kıyasla serum kisspeptin düzeylerinin anlamlı şekilde yükselmiş olduğu bildirilmiştir (82). Literatürde dolaşımdaki kisspeptin düzeylerinin insanlarda cinsel dimorfik olduğu bildirilmiş olup; kadınlarda kisspeptin düzeyleri erkeklere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksektir (6,31,52,82,92). İstatiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen çalışmamızda literatüre benzer şekilde kızların tüm gruplarında kisspeptin düzeyleri erkeklere oranla yüksek bulundu. Meme büyüklüğü olmayan kızlarda kisspeptin normalleri $0,491 \pm 0,1511$ ng/mL iken erkeklerde kisspeptin normalleri $0,4690 \pm 0,17402$ ng/mL olarak bulundu. Meme büyüklüğü olan kızlarda kisspeptin normalleri $0,6135 \pm 0,18866$ ng/mL iken erkeklerde kisspeptin normalleri $0,5000 \pm 0,11978$ ng/mL olarak bulundu. Meme büyüklüğü dikkate alınmadan tüm kızlarda kisspeptin normalleri $0,552 \pm 0,1798$ ng/mL iken tüm erkeklerde kisspeptin normalleri $0,4845 \pm 0,14829$ ng/mL olarak bulundu. Kız cinsiyette kisspeptin düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen bu durum istatiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,070$) (Veriler normal dağıldığı için independent-sample T test kullanıldı).

Çalışmamızın ikinci kısmında meme büyüklüğünün normal dağılım gösteren değişkenlerle ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında Kisspeptin düzeyleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardı ($P=0,039$). Meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında prolaktin ($P=0,006$) ile ilişkili bulundu. Meme büyümesinin vücut ağırlıklarına göre ($P=0,319$), vakaların boyları ($P=0,228$), vakaların yaşları ($P=0,283$), LH ($P=0,309$), testesteron ($P=0,619$), FT4 ($P=0,968$), TSH ($P=0,419$) göre anlamlı olmadığı görüldü. Normal dağılım gösteren değişkenlerle meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında FSH ($P=0,453$) ve östrojen ($P=0,817$) ile anlamlı olmadığı görüldü. Kategorik verilerin meme büyümesi olan grup ile olmayan grup arasında doğum şekli ($P=0,16$) ve beslenme şekli ($P=0,531$) ile anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Kisspeptinin kuvvetli bir LH sekresyonu stimülatörü olduğu da kanıtlanmıştır (35). Erkeklerde ve kadınlarda kisppeptinin LH düzeylerini arttırdığı bulunmuştur (3,71,74). Sağlıklı erkek çocuklarında, serum kisspeptinin pubertenin tüm aşamalarında LH ve testosteronda artışlarla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (81). Benzer şekilde; puberte dönemindeki kızlarda serum kisspeptinin kemik yaşı, LH ve LH/FSH oranları ile pozitif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (10). Ayrıca başka bir çalışmada Kisspeptinin FSH salımına kıyasla LH'yi yedi kat daha fazla artırdığı gösterilmiştir (71). Bir çalışmada da FSH'de anlamlı bir artış sağlamak için LH'ı arttırmak için 100 kat daha yüksek doz gerektiği bulunmuştur (39). Çalışmamızda plazma kisspeptin ile LH arasında korelasyon bulunması da literatürle örtüşmektedir.

Diğer çalışmalara bakıldığında 3-8 yaş arası kızlarda 2.96 ± 1.21 ng/dL (100), 5-9 yaş arası çocuklarda $1,68 \pm 0,95$ ng/ml (111), 9-18 yaş arası erkeklerde 0.77 ng/mL (8) ve 18-40 yaş arası erişkinlerde $6,24 \pm 2,042$ ng/mL (112) ile bizim değerlerimiz diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum hastalarımızın yenidoğan döneminde olması ve vücut kitlesinin küçüklüğü ile açıklanabilir.

Hem kızlar grubu ve hem erkekler grubunda meme büyüklüğü olan grup meme büyüklüğü olmayan gruba göre daha ağırdı. Plazma kisppeptin düzeyleri olgularımızın vücut ağırlığına göre bakıldığında; meme büyüklüğü olmayan kızlarda vücut ağırlığı $3,874 \pm 0,5449$ kg ve kisppeptin düzeyleri $0,491 \pm 0,1511$ ng/mL idi. Meme büyüklüğü olan kızlarda vücut ağırlığı $3,96 \pm 0,387$ kg ve kisppeptin düzeyleri $0,6135 \pm 0,18866$ ng/mL idi. Meme büyüklüğü olmayan erkeklerde vücut ağırlığı $4,100 \pm 0,5912$ kg ve kisppeptin düzeyleri $0,4690 \pm 0,17402$ ng/mL idi. Meme büyüklüğü olan erkeklerde vücut ağırlığı $4,28 \pm 0,717$ kg ve kisppeptin düzeyleri $0,5000 \pm 0,11978$ ng/mL idi. Bu veriler sonucunda çalışmamızda

vücut ağırlığı yüksek olanlarda kisspeptin düzeylerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak matematiksel olarak vücut ağırlığı daha fazla olanlarda kisspeptin düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen ne ağırlık nede vücut kitle indeksi ile kisspeptin arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı.

Kontrollere göre meme büyüklüğü olan bebeklerde kisspeptin düzeylerinin yüksek olması bu bebeklerdeki HHG aksının daha aktif olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, literatürde yenidoğanlarda meme büyümesi ile kisspeptin arasında bir ilişkinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışma ile yenidoğanlardaki kisspeptin düzeylerinin normalleri tanımlandı. Kisspeptinin yenidoğanlarda meme büyümesi olan olgularda yüksek bulunması, yenidoğanlarda meme büyümesinin fizyopatolojisinde kisspeptinin de rol oynadığını göstermektedir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Meme büyüklüğü olmayan 14-28 günlük kızlarda plazma kisspeptin normalleri $0,491 \pm 0,1511$ ng/mL olarak bulundu.
2. Meme büyüklüğü olan 14-28 günlük kızlarda plazma kisspeptin normalleri $0,6135 \pm 0,18866$ ng/mL olarak bulundu.
3. Meme büyüklüğü baz alınmadan 14-28 günlük tüm kızlarda plazma kisspeptin normalleri $0,552 \pm 0,1798$ ng/mL olarak bulundu.
4. Meme büyüklüğü olmayan 14-28 günlük erkeklerde plazma kisspeptin normalleri $0,4690 \pm 0,17402$ ng/mL olarak bulundu.
5. Meme büyüklüğü olan 14-28 günlük erkeklerde plazma kisspeptin normalleri $0,5000 \pm 0,11978$ ng/mL olarak bulundu.
6. Meme büyüklüğü baz alınmadan 14-28 günlük tüm erkeklerde plazma kisspeptin normalleri $0,4845 \pm 0,14829$ ng/mL olarak bulundu.
7. Cinsiyet ayrımı olmadan 14-28 günlük meme büyüklüğü olmayan 14-28 günlük bebeklerde plazma kisspeptin normalleri $0,48 \pm 0,16$ ng/mL olarak bulundu.
8. Cinsiyet ayrımı olmadan 14-28 günlük meme büyüklüğü olan 14-28 günlük bebeklerde plazma kisspeptin normalleri $0,55 \pm 0,16$ ng/mL olarak bulundu.

9. Meme büyüklüğü durumu gözönünde bulundurulmadan genel olarak 14-28 günlük tüm bebeklerde plazma kisspeptin normalleri $0,51 \pm 0,16$ ng/mL olarak bulundu.

10. Meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında plazma kisspeptin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (P=0,039).

11. Meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında Prolaktin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (P=0,006).

12. Kisspeptin ve Prolaktin hormon değerlerinin yenidoğanlardaki meme büyümesinde etkili olduğu sonucuna varıldı.

13. Meme büyüklüğü olan grup ile olmayan grup arasında FSH (P=0,453), LH (P=0,309), Östrojen (P=0,817), Testesteron (P=0,619), FT4 (P=0,968), TSH (P=0,419) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

14. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen kızların tüm gruplarında kisspeptin düzeyleri erkeklere oranla yüksek bulundu.

15. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen matematiksel olarak vücut ağırlığı daha fazla olanlarda kisspeptin düzeyleri daha yüksek bulundu.

8. KAYNAKLAR

1. Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: Its features, and when and how to treat it. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2004; 71: 511-517.
2. Mikkelsen JD, Bentsen AH, Ansel L, Simonneaux V, Juul A. Comparison of the effects of peripherally administered kisspeptins. *Regul Pept.* 2009;152:95-100.
3. Dhillo WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6609-6615.
4. Dungan, H.M., Clifton, D. K., Steiner, R.A. Minireview: Kisspeptin Neurons as Central Processors in the Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion. *Endocrinology.* 2006; 147(3): 1154–8.
5. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human Reproduction Update* 2006; 12: 631-639
6. Kauffman AS, Navarro VM, Kim J, Clifton DK, Steiner RA. Sex differences in the regulation of Kiss1/NKB neurons in juvenile mice: implications for the timing of puberty. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Nov;297(5):E1212-21.

7. Bakker J, Pierman S, González-Martínez D. Effects of aromatase mutation (ArKO) on the sexual differentiation of kisspeptin neuronal numbers and their activation by same versus opposite sex urinary pheromones. *Horm Behav.* 2010 Apr;57(4-5):390-5.
8. Mustafa Arif Aluçlu. Tez. Pübertal jinekomasti olgularında plazma kisspeptin düzeyi. Elazığ 2011
9. Demirbilek H, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Evaluation of serum kisspeptin levels in girls in the diagnosis of central precocious puberty and in the assessment of pubertal suppression. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(3-4):313-6.
10. Rhie YJ, Lee KH, Eun SH, Choi BM, Chae HW, Kwon AR, Lee WJ, Kim JH, Kim HS. Serum kisspeptin levels in Korean girls with central precocious puberty. *J Korean Med Sci.* 2011 Jul;26(7):927-31.
11. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Dec 4;88(23):1731-7.
12. West A, Vojta PJ, Welch DR, Weissman BE. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics.* 1998 Nov 15;54(1):145-8.
13. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C,

Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):613-7.

14. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *PNAS* 2005; 102: 1761-1766.

15. Roseweir AK, Kauffman AS, Smith JT, Guerriero KA, Morgan K, Pielecka-Fortuna J, Pineda R, Gottsch ML, Tena-Sempere M, Moenter SM, Terasawa E, Clarke IJ, Steiner RA, Millar RP. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation. *J Neurosci*. 2009 Mar 25;29(12):3920-9.

16. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brézillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem*. 2001 Sep 14;276(37):34631-6.

17. Castellano JM, Gaytan M, Roa J, Vigo E, Navarro VM, Bellido C, Dieguez C, Aguilar E, Sánchez-Criado JE, Pellicer A, Pinilla L, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? *2006 Oct*;147(10):4852-62.

18. Clements MK, McDonald TP, Wang R, Xie G, O'Dowd BF, George SR, Austin CP, Liu Q. FMRamide-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jun 29;284(5):1189-93.
19. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, Szekeres PG, Sarau HM, Chambers JK, Murdock P, Steplewski K, Shabon U, Miller JE, Middleton SE, Darker JG, Larminie CG, Wilson S, Bergsma DJ, Emson P, Faull R, Philpott KL, Harrison DC. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem*. 2001 Aug 3;276(31):28969-75.
20. Colledge WH. Kisspeptins and GnRH neuronal signalling. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 115-121.
21. Liu X, Lee K, Herbison AE. Kisspeptin excites gonadotropin-releasing hormone neurons through a phospholipase C/calcium-dependent pathway regulating multiple ion channels. *Endocrinology* 2008; 149: 4605-4614.
22. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: Role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 257-263.
23. Navenot JM, Wang Z, Chopin M, Fujii N, Peiper SC. Kisspeptin-10-induced signaling of GPR54 negatively regulates chemotactic responses mediated by CXCR4: a potential mechanism for the metastasis suppressor activity of kisspeptins. *Cancer Res* 2005; 65: 10450-10456.

24. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 16;100(19):10972-6.
25. Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, Herding EM, Nieschlag E, Simoni M. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2005 Dec;153(6):845-52.
26. Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, O'rahilly S, Aparicio SA. Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1849-55.
27. Pallais JC, Bo-Abbas Y, Pitteloud N, Crowley WF Jr, Seminara SB. Neuroendocrine, gonadal, placental, and obstetric phenotypes in patients with IHH and mutations in the G-protein coupled receptor, GPR54. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 Jul 25;254-255:70-7.
28. Tenenbaum-Rakover Y, Commenges-Ducos M, Iovane A, Aumas C, Admoni O, de Roux N. Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):1137-44.
29. Teles MG, Trarbach EB, Noel SD, Guerra-Junior G, Jorge A, Beneduzzi D, Bianco SD, Mukherjee A, Baptista MT, Costa EM, De Castro M, Mendonça BB, Kaiser UB, Latronico AC. A novel homozygous splice acceptor site mutation of KISS1R in two siblings with

normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jul;163(1):29-34.

30. Nimri R, Lebenthal Y, Lazar L, Chevrier L, Phillip M, Bar M, Hernandez-Mora E, de Roux N, Gat-Yablonski G. A novel loss-of-function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):E536-45. doi: 10.1210/jc.2010-1676.

31. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, Horvath MC, Keller E, Caraty A, Bloom SR, Ghatei MA, Dhillon WS, Liposits Z, Kallo I. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci*. 2010 Jun;31(11):1984-98.

32. Krey LC, Butler WR, Knobil E. Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey. I. Gonadotropin secretion. *Endocrinology*. 1975 May;96(5):1073-87.

33. Plant TM, Krey LC, Moossy J, McCormack JT, Hess DL, Knobil E. The arcuate nucleus and the control of gonadotropin and prolactin secretion in the female rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology*. 1978 Jan;102(1):52-62.

34. Herbison AE, de Tassigny Xd, Doran J, Colledge WH. Distribution and postnatal development of Gpr54 gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*. 2010 Jan;151(1):312-21.

35. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology*. 2004 Oct;145(10):4565-74.
36. Navarro VM, Fernández-Fernández R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol*. 2004 Dec 1;561(Pt 2):379-86.
37. Mohamed JS, Benninghoff AD, Holt GJ, Khan IA. Developmental expression of the G protein-coupled receptor 54 and three GnRH mRNAs in the teleost fish cobia. *J Mol Endocrinol*. 2007 Feb;38(1-2):235-44.
38. Pheng V, Uenoyama Y, Homma T, Inamoto Y, Takase K, Yoshizawa-Kumagaye K, et al. Potencies of centrally- or peripherally-injected full-length kisspeptin or its C -terminal decapeptide on LH release in intact male rats. *J Reprod Dev* 2009; 55:4: 378-382
39. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, Tovar S, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54, on follicle-stimulating hormone secretion in the rat. *Endocrinology*. 2005 Apr;146(4):1689-97.

40. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004 Sep;145(9):4073-7.
41. Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Popa SM, Cunningham MJ, Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*. 2004;80(4):264-72.
42. Chan YM, Broder-Fingert S, Wong KM, Seminara SB. Kisspeptin/Gpr54-independent gonadotrophin-releasing hormone activity in Kiss1 and Gpr54 mutant mice. *J Neuroendocrinol*. 2009 Dec;21(12):1015-23.
43. Lapatto R, Pallais JC, Zhang D, Chan YM, Mahan A, Cerrato F, Le WW, Hoffman GE, Seminara SB. Kiss1^{-/-} mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54^{-/-} mice. *Endocrinology*. 2007 Oct;148(10):4927-36.
44. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. *PNAS* 2005; 102: 2129-2134
45. Plant TM, Ramaswamy S, Dipietro MJ. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. *Endocrinology* 2006; 147: 1007-1013

46. Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Jul 23;320(2):383-8.
47. Lents CA, Heidorn NL, Barb CR, Ford JJ. Central and peripheral administration of kisspeptin activates gonadotropin but not somatotropin secretion in prepubertal gilts. *Reproduction.* 2008 Jun;135(6):879-87.
48. Hrabovszky E, Vida B, Horvath MC, Keller E, Caraty A, Clive CW, et al. Distribution of kisspeptin-like immunoreactivity in the human hypothalamus: demonstration of neuronal contacts with type-I gonadotropin-releasing hormone neurons in Proceedings of the First World Conference on Kisspeptin Signaling in the Brain (Cordoba, Spain), 2008: 73
49. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Hum Reprod Update.* 2004;10:67-77.
50. Millar RP, Roseweir AK, Tello JA, Anderson RA, George JT, Morgan K, Pawson AJ. Kisspeptin antagonists: unraveling the role of kisspeptin in reproductive physiology. *Brain Res.* 2010 Dec 10;1364:81-9.
51. Guerriero KA, Keen KL, Millar RP, Terasawa E. Developmental changes in GnRH release in response to kisspeptin agonist and antagonist in female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): implication for the mechanism of puberty. *Endocrinology.* 2012 Feb;153(2):825-36.

52. Wray S, Gainer H. Effect of neonatal gonadectomy on the postnatal development of LHRH cell subtypes in male and female rats. *Neuroendocrinology*. 1987 May;45(5):413-9.
53. Mayer C, Acosta-Martinez M, Dubois SL, Wolfe A, Radovick S, Boehm U, Levine JE. Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor alpha-signaling in kisspeptin neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Dec 28;107(52):22693-8.
54. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*. 2005 Sep;146(9):3686-92.
55. Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*. 2006 Apr;131(4):623-30.
56. Herbison AE, Theodosis DT. Localization of oestrogen receptors in preoptic neurons containing neurotensin but not tyrosine hydroxylase, cholecystokinin or luteinizing hormone-releasing hormone in the male and female rat. *Neuroscience*. 1992 Sep;50(2):283-98.
57. Huang X, Harlan RE. Absence of androgen receptors in LHRH immunoreactive neurons. *Brain Res*. 1993 Oct 8;624(1-2):309-11.
58. Franceschini I, Lomet D, Cateau M, Delsol G, Tillet Y, Caraty A. Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett*. 2006 Jul 3;401(3):225-30.

59. Smith JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ. KiSS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. *Endocrinology*. 2007 Mar;148(3):1150-7.
60. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, Clifton DK, Steiner RA. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 2005 Jul;146(7):2976-84.
61. Takumi K, Iijima N, Ozawa H. Developmental changes in the expression of kisspeptin mRNA in rat hypothalamus. *J Mol Neurosci*. 2011 Feb;43(2):138-45.
62. Li XF, Kinsey-Jones JS, Cheng Y, Knox AM, Lin Y, Petrou NA, Roseweir A, Lightman SL, Milligan SR, Millar RP, O'Byrne KT. Kisspeptin signalling in the hypothalamic arcuate nucleus regulates GnRH pulse generator frequency in the rat. *PLoS One*. 2009 Dec 16;4(12):e8334.
63. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, Tovar S, Roa J, Mayen A, Nogueiras R, Vazquez MJ, Barreiro ML, Magni P, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54. *Endocrinology*. 2005 Jan;146(1):156-63.
64. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci*. 2005 Dec 7;25(49):11349-56.

65. Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; Sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 2006;147:5817–5825.
66. Ramaswamy S, Seminara SB, Pohl CR, DiPietro MJ, Crowley WF Jr, Plant TM. Effect of continuous intravenous administration of human metastin 45-54 on the neuroendocrine activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology*. 2007 Jul;148(7):3364-70.
67. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51
68. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, ve ark. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003; 349:1614–27.
69. Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Bewick GA, Stamp GW, Curtis AE, Cooke JH, Jethwa PH, Todd JF, Ghatei MA, Bloom SR. Chronic subcutaneous administration of kisspeptin-54 causes testicular degeneration in adult male rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291: E1074–E1082
70. Nilüfer Ulaş. Tez. Erişkin erkek sıçanlarda kisspeptinin spermatogenezis ve apoptozise etkisinin immünohistokimyasal, ışık ve elektron mikroskopik olarak incelenmesi. Bolu, 2011
71. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, Nijher GK, Amber V, Kokkinos A, Donaldson M, Ghatei MA, Bloom SR. Kisspeptin-54

stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Oct;92(10):3958-66.

72. Jayasena CN, Dhillon WS, Bloom SR. Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in humans. *Peptides.* 2009 Jan;30(1):76-82.

73. Jayasena CN, Nijher GM, Abbara A, Murphy KG, Lim A, Patel D, Mehta A, Todd C, Donaldson M, Trew GH, Ghatei MA, Bloom SR, Dhillon WS. Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Dec;88(6):840-7.

74. Caraty A, Smith JT, Lomet D, Ben Saïd S, Morrissey A, Cognie J, Doughton B, Baril G, Briant C, Clarke IJ. Kisspeptin synchronizes preovulatory surges in cyclical ewes and causes ovulation in seasonally acyclic ewes. *Endocrinology.* 2007 Nov;148(11):5258-67.

75. Bianco SD. A potential mechanism for the sexual dimorphism in the onset of puberty and incidence of idiopathic central precocious puberty in children: sex-specific kisspeptin as an integrator of puberty signals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012 Dec 13;3:149.

76. d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Dixon JP, Day K, Leitch HG, Hendrick AG, Zahn D, Franceschini I, Caraty A, Carlton MB, Aparicio SA, Colledge WH. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional *Kiss1* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jun 19;104(25):10714-9.

77. Shaw RW. Control of hypothalamic-pituitary ovarian function. *Gynaecology*, ed. Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL, Churchill Livingstone, Harcourt Publishers Ltd. 1999, Section one, Chapter 12, pp. 171–183.
78. Roa J, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Front Neuroendocrinol*. 2008 Jan;29(1):48-69.
79. Dhillon WS. Kisspeptin: A novel regulator of reproductive function. *J Neuroendocrinol* 2008;20:963–970.
80. Plant TM. Neurobiological bases underlying the control of the onset of puberty in the rhesus monkey: a representative higher primate. *Front Neuroendocrinol* 2011; 22:107–139.
81. Bano R, Wahab FF, Riaz T, Jabeen S, Irfan S, Arslan M, et al. “Peripheral metastin (kisspeptin 54) level change during progression of puberty in boys” in The 91th Endocrine Society Meeting (Washington, DC), 2009; 287, P3.
82. Pita J, Barrios V, Gavela-Pérez T, Martos-Moreno GÁ, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Rovira A, Argente J, Soriano-Guillén L. Circulating kisspeptin levels exhibit sexual dimorphism in adults, are increased in obese prepubertal girls and do not suffer modifications in girls with idiopathic central precocious puberty. *Peptides*. 2011 Sep;32(9):1781-6.

83. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):709-15.
84. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, Gurbuz F, Temiz F, Millar RP, Yuksel B. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):629-35.
85. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, Yang S, Monsma FJ, Gustafson EL. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Dec 26;312(4):1357-63.
86. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK, Clifton DK, Steiner RA. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *J Neurosci*. 2007 Oct 31;27(44):12088-95.
87. Kauffman AS, Park JH, McPhie-Lalmansingh AA, Gottsch ML, Bodo C, Hohmann JG, Pavlova MN, Rohde AD, Clifton DK, Steiner RA, Rissman EF. The kisspeptin receptor GPR54 is required for sexual differentiation of the brain and behavior. *J Neurosci*. 2007 Aug 15;27(33):8826-35.
88. De Vries L, Shtaf B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol*. 2009;71(4):524-8.

89. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):709-15.
90. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, Bianco SD, Kuohung W, Xu S, Gryngarten M, Escobar ME, Arnhold IJ, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May;95(5):2276-80.
91. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR. Why kisspeptin is such important for reproduction? *Gynecological Endocrinology* 2010; 1: 1-6.
92. Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA, Tena-Sempere M. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology*. 2007 Apr;148(4):1774-83.
93. Bakker J, Baum MJ. Role for estradiol in female-typical brain and behavioral sexual differentiation. *Front Neuroendocrinol*. 2008 Jan;29(1):1-16.
94. Jayasena CN, Nijher GM, Comminos AN, Abbara A, Januszewski A, Vaal ML, Sriskandarajah L, Murphy KG, Farzad Z, Ghatei MA, Bloom SR, Dhillo WS. The effects of kisspeptin-10 on reproductive hormone release show sexual dimorphism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):E1963-72. doi: 10.1210/jc.2011-1408.

95. González-Martínez D1, De Mees C, Douhard Q, Szpirer C, Bakker J. Absence of gonadotropin-releasing hormone 1 and Kiss1 activation in alpha-fetoprotein knockout mice: prenatal estrogens defeminize the potential to show preovulatory luteinizing hormone surges. *Endocrinology*. 2008 May;149(5):2333-40.
96. Schwanzel-Fukuda M, Robinson JA, Silverman AJ. The fetal development of the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neuronal systems of the guinea pig brain. *Brain Res Bull*. 1981 Sep;7(3):293-315.
97. Cheng G, Coolen LM, Padmanabhan V, Goodman RL, Lehman MN. The kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cell population of the arcuate nucleus: sex differences and effects of prenatal testosterone in sheep. *Endocrinology*. 2010 Jan;151(1):301-11.
98. Silveira LF, Trarbach EB, Latronico AC. Genetics basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Aug 5;324(1-2):30-8.
99. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Oct;5(10):569-76.
100. Akinci A, Akinci A, Cetin D, Ilhan N. Plasma kisspeptin levels in girls with premature thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012 Jun;4(2):61-5.

101. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T, Shintani Y. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta* 2004;1678:102–110.
102. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Fujino M. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 914–919.,
103. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, Malli R, Sharabi A, Hiden U, Graier W, Knöfler M, Andreae F, Wagner O, Quaranta V, Desoye G. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci.* 2004 Mar 15;117(Pt 8):1319-28.
104. Dhillon WS, Savage P, Murphy KG, Chaudhri OB, Patterson M, Nijher GM, Foggo VM, Dancey GS, Mitchell H, Seckl MJ, Ghatei MA, Bloom SR. Plasma kisspeptin is raised in patients with gestational trophoblastic neoplasia and falls during treatment. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Nov;291(5):E878-84.
105. Chen X, Mo Y, Li L, Chen Y, Li Y, Yang D. Increased plasma metastin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Mar;149(1):72-6.
106. Delemarre EM, Felius B, Delemarre-van de Waal HA. Inducing puberty. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec;159 Suppl 1:S9-15.

107. Curtis AE, Cooke JH, Baxter JE, Parkinson JR, Bataveljic A, Ghatel MA, Bloom SR, Murphy KG. A kisspeptin-10 analog with greater in vivo bioactivity than kisspeptin-10. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Feb;298(2):E296-303.
108. Pineda R, Garcia-Galiano D, Roseweir A, Romero M, Sanchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Morgan K, Pinilla L, Millar RP, Tena-Sempere M. Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist. *Endocrinology.* 2010 Feb;151(2):722-30.
109. Dedes I. Kisspeptins and the control of gonadotrophin secretion. *Systems Biology in Reproductive Medicine,* 2012, 58: 121–128
110. Önal H, Adal H, Ercan O. Çocuk Endokrinolojisinde Normaller ve referanslar. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T (Eds). Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitavevleri İstanbul 2013. Bölüm 31. pp 833-946.
111. Pınar Yazıcı. Tez. Eksitatör-İnhibitör Aminoasitlerin, Leptin Ve Kisspeptin Düzeylerinin Uyku Profili İle Değerlendirilmesi Ve Püberte Prekoks Gelişimi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Manisa. 2011
112. Kavvasoglu S, Ozkan ZS, Kumbak B, Sımsek M, İlhan N. Association of kisspeptin-10 levels with abortus imminens: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Mar;285(3):649-53.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE MEME BÜYÜMESİ OLAN BEBEKLERDE PLAZMA
KİSSPEPTİN DÜZEYLERİ

Uzm.Dr. Avni KAYA

Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi : 15.04.2011

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 14.05.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 14.05.2014

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Celalettin KOŞAN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Jüri üyesi : Doç. Dr. Habib BİLEN

Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS-2014
ERZURUM