



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİNİPUBERTE ÜZERİNDE YENİDOĞANLARIN VE ANNELERİNİN
METABOLİK DURUMUNUN VE ADİPOKİN DÜZEYLERİNİN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve KOCA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN

GAZİANTEP

ŞUBAT 2024

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

**MINİPUBERTE ÜZERİNDE YENİDOĞANLARIN VE ANNELERİNİN METABOLİK
DURUMUNUN VE ADİPOKİN DÜZEYLERİNİN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve KOCA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN

GAZİANTEP
ŞUBAT 2024

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİNİPUBERTE ÜZERİNDE YENİDOĞANLARINVE ANNELERİNİN METABOLİK
DURUMUNUN VE ADİPOKİN DÜZEYLERİNİN ETKİSİ**

Dr. Merve KOCA

06.02.2024

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

İmza

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

İmza

Prof. Dr. Mehmet KESKİN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

İmza

Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet KESKİN (İmza)
2. Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN (İmza)
3. Doç. Dr. Mehtap AKBALIK KARA (İmza)

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini vermekten kaçınmayan ve tez hazırlama sürecinde desteğini esirgemeyen başta değerli hocam Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN'a,

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet KESKİN başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışması süresince desteklerini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Elif İŞBİLEN'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalından Doç. Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE'ye, Radyoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Mehmet Hamdi ŞAHAN'a ve Arş. Gör. Dr. Umut DİŞİBÜYÜK'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bünyesinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Ve son olarak hayatım boyunca beni her konuda desteklemiş, bana her zaman inanmış ve tüm zorluklarda yanımda olmuş sevgili annem, sevgili babam, canım kardeşlerim ve halalarım sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Şubat-2024

Dr. Merve KOCA

II. ÖZET

KOCA M., Mini puberte Üzerinde Yenidoğanların ve Annelerinin Metabolik Durumunun ve Adipokin Düzeylerinin Etkisi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Gaziantep, 2024.

Amaç: Obezite ile puberte ilişkisini gösteren, adipokinlerin puberte üzerine etkisi ile ilgili daha önce çalışmalar yapılmış ancak mini puberte ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Biz çalışmamızda mini pubertede anne ve yenidoğanların metabolik durumu ile adipokin düzeyleri ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gününde doğan ve ek hastalığı olmayan 40 yenidoğan (20 erkek, 20 kız) ve annelerinin demografik ve antropometrik özellikleri kaydedildi. Anne ve yenidoğanda trigliserit (TG), LDL (low-density lipoprotein), HDL (High-density lipoprotein), total kolesterol (TK), yenidoğanlarda FSH (follikül stimüle edici hormon), LH (luteinizan hormon) ve kız yenidoğanda estradiol; erkek yenidoğanda testosteron düzeyi, annede ve yenidoğanda ölçülen ultrason parametreleri kaydedildi. Yenidoğanlardan ve annelerinden alınan serum örneklerinden adiponektin, leptin ve kisspeptin düzeyleri çalışıldı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Yenidoğanların hormonal profili (FSH LH Estradiol/Testosteron) ile yenidoğanların ve annelerin adipokinleri ve kisspeptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$). Yenidoğanların adipokin değerleri ile annelerin adipokin düzeyleri arasında olumlu yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (leptin $r = 0,523$, $p = 0,001$) (adiponektin $r = 0,417$, $p = 0,007$) (kisspeptin $r = 0,590$, $p < 0,001$). Yenidoğanların TK değerleri ile Annelerinin TK, HDL ve LDL değerleri arasında olumlu yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu (sırasıyla $r = 0,550$, $p < 0,001$, $r = 0,546$, $p < 0,001$ ve $r = 0,534$, $p < 0,001$) tespit edildi. Erkeklerin testosteron değerleri ile annelerin trigliserit düzeyleri arasında olumlu yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r = 0,470$, $p = 0,037$). Erkek hastalarda FSH ve LH değerlerinin, kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,012$). Yenidoğanların triceps kalınlığı ve leptin değerleri arasında, pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = 0,359$, $p = 0,023$).

Sonuç: Biz çalışmamızda, yenidoğanların adipokinleri ile anne adipokinleri arasında ilişki olduğunu ve lipit profilleri arasında ilişki olduğunu tespit ettik. Mini pubertedeki metabolik ve hormonal profil, annenin metabolik durumu ile birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mini puberte, adipokinler, lipit profili, metabolik sendrom

III. ABSTRACT

KOCA M., Effect of Metabolic Status And Adipokine Levels of Newborn and Their Mother On Minipuberty, Specialization Thesis in Medicine, Department of Pediatrics, Gaziantep, 2024.

Purpose: Studies have been conducted on the relationship between obesity and puberty and the effect of adipokines on puberty, but similar studies have not been conducted on mini-puberty before. In our study, we aimed to evaluate the relationship between mini-puberty and the metabolic status and adipokine levels of the mother and baby.

Materials and Methods: In our study, the demographic and anthropometric characteristics of 40 newborns (20 boys, 20 girls) and their mothers who were born at term and had no comorbidities at Gaziantep University Şahinbey Training and Research Hospital were recorded. In our study, the results of the planned laboratory tests and the ultrasound parameters measured in the mother and the baby were recorded. Leptin, adiponectin and kisspeptin levels were studied in serum samples taken from newborns and their mothers. IBM SPSS (Statistical Package Program for Social Sciences) version 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: No statistically significant correlations were detected between the hormonal profile of newborns (FSH LH E2/Testosterone) and the adipokines and kisspeptin levels of newborns and mothers ($p > 0.05$). A positive, moderately strong and statistically significant correlation was detected between the adipokine levels of the newborns and the adipokine levels of the mothers (leptin $r = 0.523$, $p = 0.001$) (adiponectin $r = 0.417$, $p = 0.007$) (kisspeptin $r = 0.590$, $p < 0.001$).). There were positive, moderately strong and statistically significant correlations between TK values of newborns and their mothers' TK, HDL and LDL values ($r = 0.550$, $p < 0.001$, $r = 0.546$, $p < 0.001$ and $r = 0.534$, respectively). $p < 0.001$) was detected. A positive, moderately strong and statistically significant correlation was detected between men's testosterone values and mothers' triglyceride values ($r = 0.470$, $p = 0.037$). FSH and LH values in male patients were found to be statistically significantly higher than in females ($p < 0.001$ and $p = 0.012$, respectively). A positive, moderately strong and statistically significant correlation was detected between triceps thickness and leptin values of newborns ($r = 0.359$, $p = 0.023$).

Conclusion: In our study, we found that there is a relationship between newborn adipokines and maternal adipokines and a relationship between lipid profiles. The metabolic and hormonal profile in mini-puberty should be evaluated together with the metabolic status of the mother.

Key Words: Mini-puberty, adipokines, lipid profile, metabolic syndrome

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	v
IV. İÇİNDEKİLER.....	vi
V. SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
VI. ŞEKİLLER.....	x
VII. TABLOLAR	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mini puberte	3
2.1.1. Doğum Öncesi Yaşamda Hipotalamik-Hipofiz-Gonadal (HPG) Eksenini.....	5
2.1.2. Mini Puberte Sırasında Hormonal Değişiklikler	5
2.1.3. Sağlıklı Term Yenidoğanlarda Mini Puberte	6
2.1.4. Mini Pubertenin Genital Organ Gelişimi ve Fertilite Üzerindeki Etkisi	8
2.1.5. Mini Puberte ve Somatik Gelişime Etkisi	10
2.2. Metabolik Sendrom	10
2.2.1. Metabolik Sendrom Tanımı	10
2.2.2. Metabolik Sendromun Bileşenleri	12
2.2.3. Gebelik ve Metabolik Sendrom.....	13
2.3. Obezite	13
2.3.1. Çocukluk Çağı Obezitesi.....	14
2.3.2. Gestasyonel diyabet.....	16
2.4. Adipokinler ve Kisspeptin	17
2.4.1. Leptin.....	17
2.4.2. Adiponektin	19
2.4.3.Kisseptin	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Olguların Seçimi	23
3.2. Vücut Ağırlığı ve Diğer Ölçümler.....	23
3.3. Triceps Deri Kıvrımı Kalınlığı Ölçümü	24

3.4. Tanner Evrelemeleri	24
3.5. Numunelerin Alınması ve Saklanması	24
3.6. Leptin Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensibi.....	24
3.7. Adiponektin Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensibi	25
3.8. Kisspeptin Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensibi	26
3.9. Ultrason ile Yapılan Ölçümler.....	27
3.10. Çalışmaya Alınma Kriterleri	28
3.11. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	28
3.12. Verilerin Toplanması ve İstatiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	29
4.1.Yenidoğanlara Ait Korelasyonlar	33
4.2.Annelere Ait Korelasyonlar.....	41
4.3. Anne ve Yenidoğanlara Ait Korelasyonlar	44
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR.....	68
8. EKLER	

V. SİMGE VE KISALTMALAR

AMH:	Anti Müllerian Hormon
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
ALT:	Alanin Aminotransferaz
ARC:	Arkuat Çekirdek
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BMI:	Body Mass Index
DM:	Diyabetes Mellitus
DSD:	Disorders Of Sexual Development
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DXA:	Dual Energy X-Ray Absorbptiometry
EIA:	Enzim İmmuno Assay
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ERP:	Event-related potentials
FIA:	Floroimmünoassay
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH:	Growth Hormon
GLUT-4:	Glucose transporter -4
GnRH:	Gonodotropin Releasing Hormon
HDL:	High-density lipoprotein
HFD:	Yüksek Yağlı Diyet
HMW:	Yüksek Molekül Ağırlıklı
HPG:	Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal
ICMA:	İmmünokimilüminometrik Assay
IDF:	International Diyabetes Foundation
IGF-1:	Insulin-Like Growth Factor-1
IL-6:	İnterlökin-6
IUGR:	İntrauterin Gelişme Geriliği
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
LC-MS/MS:	Liquid Chromotography Mass Spectrometry/Mass Spectrometry

LDL:	Low-Density Lipoprotein
LGA:	Large for Gestational Age
LH:	Luteinizing Hormon
LMW:	Düşük Molekül Ağırlıklı
MCI:	Melody Complexity Index
MEIA:	Mikropartikül Enzyme Immünolojik Assay
MMW:	Orta Molekül Ağırlıklı
m-RNA:	Messenger Ribonükleik Asid
NCEP:	National Cholesterol Education Program
OSD:	Otizm Spektrum Bozukluğu
POA:	Preoptik Alan
POMC:	Pro-Opiomelanokortin
PPAR-γ:	Peroksizom Proliferatör-Aktive Edici Reseptör Gamma
RIA:	Radyo Immuno Assay
SGA:	Small For Gestational Age
SHBG-E2:	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin- Estradiol
TG:	Trigliserid
TK:	Total Kolesterol
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TR-IFMA:	Time Related İmmunoflorometrik Assay
TZD:	Tiazolidinedion
USG:	Ultrasonografi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
Q-CHAT:	Yeni Yürümeye Başlayan Çocuklarda Otizm Kantitatif Kontrol Listesi

VI. ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Erkeklerde 3 endokrin ergenlik döneminde LH, FSH ve testosteron paterni	3
Şekil 2.2. Kızlarda 3 endokrin ergenlik döneminde LH, FSH ve östradiol paterni.	4
Şekil 2.3. Sağlıklı erkek çocuklarda yaşamın erken döneminde üreme hormonu değişikliklerinin özeti.....	6
Şekil 2.4. Sağlıklı kızlarda yaşamın erken döneminde üreme hormonu değişikliklerinin özeti.....	7
Şekil 2.5. Metabolik sendrom bileşenleri.....	12
Şekil 3.1. Leptinyoğunluğu eğrisi	25
Şekil 3.2. Adiponektin yoğunluğu eğrisi.....	26
Şekil 3.3. Kisspeptin yoğunluğu eğrisi	27
Şekil 4.1. Leptin düzeyi cinsiyet dağılım grafiği	31
Şekil 4.2. Adiponektin düzeyi cinsiyete göre dağılım grafiği.....	32
Şekil 4.3. Kisspeptin düzeyi cinsiyete göre dağılım grafiği	32
Şekil 4.4. FSH-adiponektin ilişkisi grafiği.....	40
Şekil 4.5. LH- adiponektin ilişkisi grafiği.....	40
Şekil 4.6. Estradiol- adiponektin ilişkisi grafiği.....	40
Şekil 4.7. Testosteron-adiponektin ilişkisi grafiği.....	41
Şekil 4.8. Anne ve yenidoğan leptin düzeyleri grafiği	46
Şekil 4.9. Anne ve yenidoğan adiponektin düzeyleri grafiği	47
Şekil 4.10. Anne ve yenidoğan kisspeptin düzeyleri ilişkisi grafiği	47

VII. TABLOLAR

Tablo 2.1.İnsan gelişimi sırasındaki üç endokrin ergenlik dönemi (Hesse'ye göre)	3
Tablo 2.2. DSÖ' nün MS tanı kriterleri	11
Tablo 2.3. NCEP ATP III MS tanı kriterleri	11
Tablo 2.4. IDF metabolik sendrom kriterleri	12
Tablo 2.5.VKİ'ne göre GDM Görülme Sıklığı	16
Tablo 4.1.Yenidoğanlara ait genel özellikler (n=40)	29
Tablo 4.2.Yenidoğanların biyokimyasal özellikleri	30
Tablo 4.3.Yenidoğanların hormonal profili	30
Tablo 4.4. Annelere ait genel özellikler (n=40)	30
Tablo 4.5. Annelerin biyokimyasal özellikleri (n=40)	31
Tablo 4.6. Yenidoğanların adipokin ve kisspeptin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	31
Tablo 4.7. Annelere ait adipokin ve kisspeptin değerlerinin bebeğin cinsiyetine göre karşılaştırılması	32
Tablo 4.8.Yenidoğanların genel özellikleri ile biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon	33
Tablo 4.9. Bütün yenidoğanların genel özellikleri ile FSH, LH değerleri arasında korelasyon	34
Tablo 4.10. Kız yenidoğanlarda genel özellikler ile hormon profili arasında korelasyon	35
Tablo 4.11. Erkek yenidoğanlarda genel özellikler ile hormon profili arasında korelasyon	36
Tablo 4.12. Kızların genel özellikleri ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon	37
Tablo 4.13. Erkeklerin genel özellikleri ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon	38
Tablo 4.14.Yenidoğanların lipid profili ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon	39
Tablo 4.15. Kızların hormonal profilleri ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon	39

Tablo 4.16. Erkeklerin hormonal profilleri ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon	39
Tablo 4.17. Annelerin genel özellikleri ile biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon	42
Tablo 4.18. Annelerin genel özellikleri ile anne adipokinleri ve kisspeptin düzeyleri arasında korelasyon	43
Tablo 4.19. Annelerin biyokimyasal özellikleri ile anne adipokinleri ve kisspeptin arasında korelasyon	44
Tablo 4.20. Anne ve yenidoğanların biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon ..	45
Tablo 4.21. Anne ve yenidoğanların adipokin, kisspeptin düzeyleri arasında korelasyon	46
Tablo 4.22. Yenidoğanların genel özellikleri ile annelerin biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon	48
Tablo 4.23. Yenidoğanların genel özellikleri ile annelerin adipokin ve kisspeptin düzeyleri arasında korelasyon	49
Tablo 4.24. Yenidoğanların biyokimyasal özellikleri ile annelerin adipokinleri ve kisspeptin arasında korelasyon	50
Tablo 4.25. Yenidoğanların hormon ve annelerin biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon	50
Tablo 4.26. Yenidoğanların hormon profili ve annelerin adipokinleri, kisspeptin düzeyi arasında korelasyon	51
Tablo 4.27. Yenidoğanların adipokin ve kisspeptin düzeyleri ile annelerin biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon	51
Tablo 4.28. Annelerin genel özellikleri ile yenidoğanların adipokin ve kisspeptin düzeyleri arasında korelasyon	52
Tablo 4.29. Annelerin genel özellikleri ile yenidoğanların biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon	53
Tablo 4.30. Annelerin genel özellikleri ile yenidoğanların hormonal profili arasında korelasyon	54
Tablo 4.31. Yenidoğanların hormonal profili ve annelerin biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon	55

Tablo 4.32. Kız yenidoğanların telarş durumuna göre overde kist sayısı ve uzunluğu, hormon düzeyleri, adiposit peptitleri ile yenidoğan ve annelerin biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması..... 56

Tablo 4.33. Kız yenidoğanların overde kist sayısına göre overde kist sayısı ve uzunluğu, hormon düzeyleri ve adiposit peptitleri ile yenidoğan ve annelerin biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 57



1.GİRİŞ

Mini puberte, erkeklerde hayatın ilk 6 ayı boyunca, kızlarda ise ilk 2 yıl boyunca hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) ekseninin cinsiyete özgü geçici aktivasyonunu olarak tanımlamaktadır (1). Hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) aks 2. trimesterde aktiftir fakat plasental hormonların aracılık ettiği negatif feedback nedeniyle terme doğru baskılanır. Bu baskılanma doğumda kaldırılır ve eksenin yeniden etkinleştirilmesine ve gonadotropin seviyelerinde artışa yol açar (2).

Mini pubertede gonadotropinlerin (LH ve FSH) artışı erkek çocuklarda testislerde testosteron üretimini, kızlarda ise yumurtalıklarda estradiol üretimini uyarır (3). Erkek yenidoğanlarda mini puberte döneminde testislerde sertoli hücrelerinin ve germ hücrelerin sayısında artış olur fakat testosterondaki artış spermatogenezi uyarmaz (4-7). Kızlarda mini pubertenin doğurganlık ve genital organ gelişimi üzerindeki etkisini destekleyen daha az bulgu vardır (8).

Farklı konjenital hipogonadotropik hipogonadizm formlarına sahip hastalarla ilgili birkaç veri, mini puberte ve pubertenin, açık benzerlikleri paylaşılar da farklı mekanizmalar tarafından modüle edildiğini öne sürmektedir (9).

Metabolik sendrom, insülin direnciyle beraber gelişen abdominal obezite, glukoz intoleransı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon bulguları ve sistemik hastalıkların eşlik ettiği, mortaliteye sebep olabilen kronik inflamasyon ile karakterize endokrinopatidir (10).

Obezite vücudun yağ kütlelerinin diğer kısma göre fazla artması sonucu vücut ağırlığının, boy uzunluğuna göre hedeflenen düzeyin üstüne çıkmasıdır. Obezitede temel patoloji, yağ kitlesinde artış olması nedeniyle obezitenin değerlendirmesinde ideal olan yağlanma düzeyinin belirlenmesidir (11,12). Bu nedenle vücut yağının belirlenmesinde indirekt yöntemlere başvurulur. En sık kullanılan indirekt değerlendirme yöntemleri arasında vücut kitle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı (13,14), çocuklarda bel çevresi (15), cilt kıvrım kalınlığı ölçümü (16) vardır. Son çalışmalar ile beyaz yağ dokunun tek işlevinin pasif enerji deposu sağlamak olmadığı, tüm vücut metabolizması ve insülin sinyal yolağında önemli olduğu gösterilmiştir. Bir endokrin organ olan adipoz dokudan pek çok sitokin salınmaktadır (17).

Adipositokin veya adipokin de denilen bu sitokinlerin, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında, inflamasyonda ve açlık ve tokluk sinyal yollarında önemli işlevleri vardır. Leptin, adiponektin, visfatin, vaspın, retinol bağlayıcı protein-4, resistin ve apelina dipokinlerin en bilinenleridir (17).

Kisspeptin, üreme sistemi ile vücudun enerji durumu arasındaki etkileşimden sorumlu nörohormonal yapbozun bir ögesidir (18). KISS1 veya KISS1R genlerini inaktive eden mutasyonların hipogonadotropik hipogonadizme neden olduğu, aktive eden mutasyonların ise erken ergenliğe neden olduğu bulunmuştur (19).

Biz çalışmamızda pubertede etkili faktörlerden olan yağ dokusu ve leptin, adiponektin, kisspeptinin mini puberteyle ilişkisini araştırdık. Mini puberte sürecinde hormon düzeylerinin klinik olarak genital organ ve meme dokusu gelişimi üzerinde etkisi olup olmadığını görmek için; erkek yenidoğanlarda testis volümü ve penis boyunu; kız yenidoğanlarda uterus boyutları, telarş evresi, over kisti ölçümlerini yaptık. Ayrıca annenin ve bebeğin metabolik durumlarının ve adipokin ve kisspeptin düzeylerinin de mini puberte üzerinde etkisini göstermeyi amaçladık.

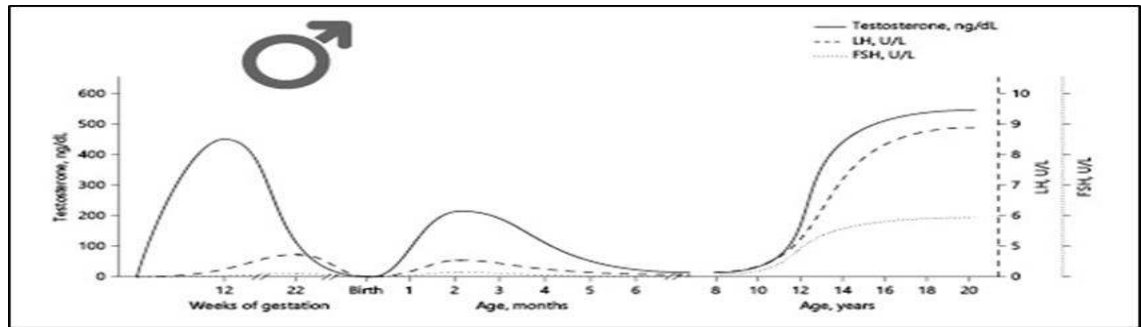
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mini puberte

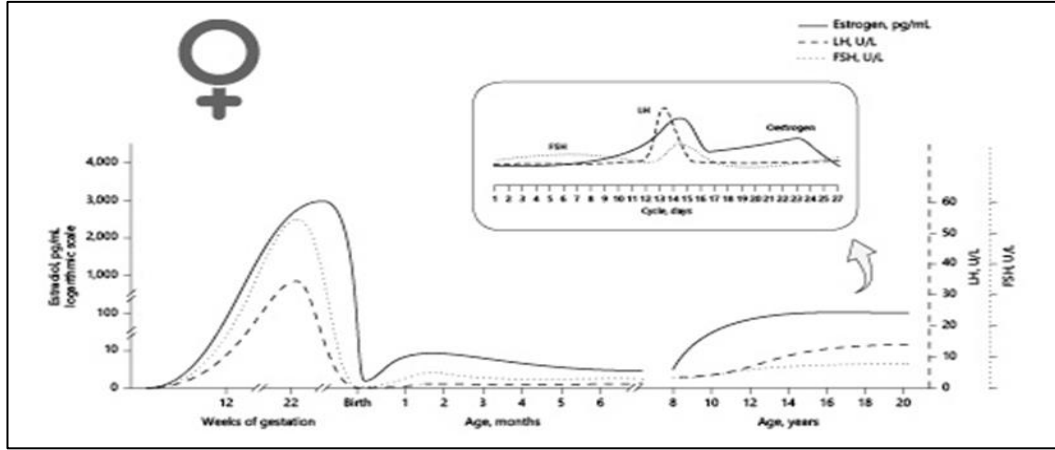
Bir çocuğun vücudunun fiziksel olarak olgunlaşarak üreme yeteneğine sahip yetişkin bir vücuda dönüşmesine ergenlik denir. Hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) ekseninin aktivasyonu ile gonadotropik hormonlarda (luteinizan hormon [LH] ve folikül uyarıcı hormon [FSH]) ve seks steroid hormonlarında (erkeklerde testosteron ve kadınlarda östradiol) artış meydana gelir. Klasik puberte adolesan çağda ortaya çıkar. Fakat HPG eksenini daha önce iki kez aktive olur; birincisi inutero ve ikincisi postnatal ilk aylarındadır. Bu ilk iki aktivasyon fiziksel pubertal değişikliklere ve üreme kapasitesine neden olmaz. Bununla birlikte cinsiyet hormonlarında cinsiyete özgü artış olur. Bu nedenle intrauterin ve postnatal puberte "endokrin puberteler" olarak adlandırılır. İnsanlar hayat boyu üç "endokrin ergenlik" yaşarlar (Tablo 2.1, Şekil 2.1, Şekil 2.2) (1).

Tablo 2.1. İnsan gelişimi sırasındaki üç endokrin ergenlik dönemi (Hesse'ye göre) (1)

	Time period	First description
1. Intrauterine	weeks 10–24 of gestation	Grumbach and Kaplan [3], 1974; Reyes et al. [6], 1974
2. Postnatal	1–6 months	Forest et al. [10], 1973
3. Classic (canonical) puberty	girls: onset at 8–13 years boys: onset at 9–14 years variable duration of 3.5–4.5 years	



Şekil 2.1. Erkeklerde 3 endokrin ergenlik döneminde LH, FSH ve testosteron paterni (2)



Şekil 2.2. Kızlarda 3 endokrin ergenlik döneminde LH, FSH ve östradiol paterni. (2)

İlk (fetal) HPG eksen aktivasyonunun biyolojik önemi net değildir, ancak erkeklerde genital organların gelişiminde önemli rol oynar. Gebeliğin ortasında fetal HPG aktivasyonu pik yapar, doğuma doğru azalır bunun sebebi muhtemelen plasental hormonların, özellikle de östrojenlerin baskılayıcı etkileri olduğu düşünülmüştür. İkinci (postnatal) HPG eksen aktivasyonu postnatal gonadotropin artışı veya mini pubertedir. Hem kız hem erkek yenidoğanda gonadal hormon üretiminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu aktivasyon 3 aylıkken zirve yapar, zamanla azalır ve puberteye kadar çocukluk boyunca düşüktür (3).

Mini puberte hakkında ilk araştırmalar 1970'lerde olmasına rağmen önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır (9,5). Doğumda plazma testosteron seviyesi her iki cinsiyette de kordon kanına göre periferik kanda anlamlı derecede yüksektir sonra hızla düşer. Erkek yenidoğanlarda testosteronun ikinci artışı hayatın 2. haftasından 3. ayına kadar oluşur. Yedinci aydan sonra testosteron seviyesi prepubertal erkek çocuklara benzer düzeylere düşer (9). Kızlarda doğumla birlikte testosteron seviyesi düşmeye başlar ve prepubertal kızlardaki düzeyde düşük değerlere yaşamın 2. haftasında ulaşırlar (5). Fetal gonadotropin salgılanması üzerinde maternal östrojen inhibitör bir geri bildirim uygular, doğumda östrojenin azalması ile muhtemelen yenidoğanda gonadotropin salınımını artırır ve bu da testosteron üretimini uyarır. Çalışmaların çoğu erkekte mini puberteyi araştırmıştır. Bu nedenle, kızlarda mini puberte süreci tam olarak anlaşılamamıştır. Kızlarda mini pubertenin yetişkin üreme işlevindeki rolü hala tartışmalıdır (6).

2.1.1. Doğum Öncesi Yaşamda Hipotalamik-Hipofiz-Gonadal (HPG)

Ekseni

HPG eksenini, intrauterin ve postnatal tamamlanmamış işlevsel olgunlaşma, çocukluk döneminde işlevsel sessizlik ve ergenlik döneminde son olgunlaşma gibi spesifik özellikler gösterir. Medial koku plakodunun epitelyumundan gelişen GnRH salgılayan nöronlar, 40 gebelik gününde sinir lifleri boyunca fetal hipotalamusa göç eder (7). Hipofiz bezi gelişir ve gebeliğin 9. haftasında gonadotropin üretimine başlar (8). Fetal kanda 12-14 hafta arasında FSH, LH tespit edilebilir (4). Postnatal yaşamda Kisspeptin ve reseptörü (KISS1R) GnRH nöron aktivitesini modüle eder. Erken LH ve FSH sekresyonu GnRH ve Kisspeptinden bağımsızdır (10). Gebeliğin ortasında pik yapan Gonadotropin seviyeleri, tedrici azalır zamanında doğan yenidoğanda baskılanmıştır (11,12). Bunun muhtemel nedeni gebeliğin sonlarında plasental östrojenlerin artışının fetal HPG ekseninin aktivitesini baskılamasıdır (13). Fetal gonadotropin seviyeleri kadınlarda daha yüksektir (4,14) ve FSH kadınlarda baskındır. LH erkeklerde FSH'den daha yüksektir (15). Yüksek testosteron seviyeleri ve ilk yumurtalık folikülünün veya seminifer tübülün olgunlaşması gestasyonel gonadotropin pikine denk gelir. Yüksek testosteron seviyeleri erkek fetüslerdeki nispeten düşük gonadotropin seviyelerinin muhtemel nedenidir (15,16). Dişi fetüslerde östrojen salgısının analizini ve niceliksel değerlendirmesini anne kaynaklı östrojenlerin yüksek düzeyde olması engellemektedir (6).

2.1.2. Mini Puberte Sırasında Hormonal Değişiklikler

Mini pubertede gonadotropinlerin artışı, erkeklerde testosteron üretimini, kızlarda ise östradiol üretimini uyarır (Şekil 1,2). Plasental steroidlerin yokluğunda HPG eksenini baskılanması ortadan kalkar gonadotropin seviyeleri (Radyoimmunoassay [RIA]) doğumdan yaklaşık 1 hafta sonra yükselir (17).

Mini puberte döneminde LH seviyeleri (RIA) erkeklerde, FSH seviyeleri (RIA) kızlarda erkeklerden daha yüksektir (17,18). LH yaşamın 2. ve 10. haftaları arasında zirve yapar ve daha sonra 4. 6 aylıkken prepubertal seviyelere düşer, FSH kızlarda 3. 4 yaşına kadar yüksek kalır, ancak erkeklerde 6 aylıkken prepubertal değerlere düşüş meydana gelir (17-19).

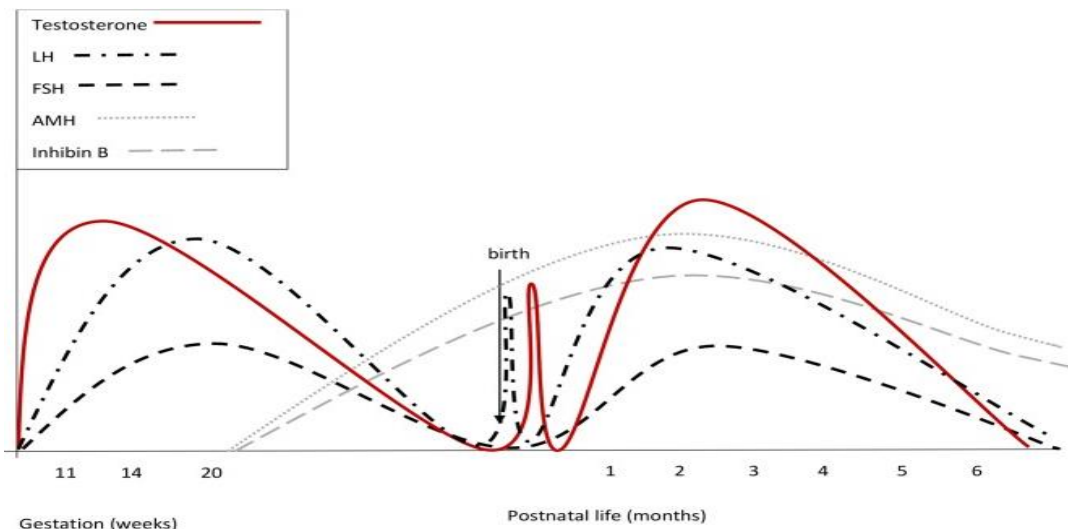
LH, erkek çocukta testosteron üretimini uyarır, böylece testosteron seviyesi (RIA) 2.-3. ayında yetişkin erkeklerinkine ulaşabilir (18,20). Testosteron seviyesi

zamanla azalır ve 6. aydan önce prepubertal çocuk düzeyine geriler (18). Tükürük testosteron ölçümlerine dayanan bir çalışmada, klasik pubertede gözlenen güçlü genetik katkının aksine, mini pubertenin çevresel faktörlerden güçlü bir şekilde etkilendiği sonucuna ulaşılmıştır (21).

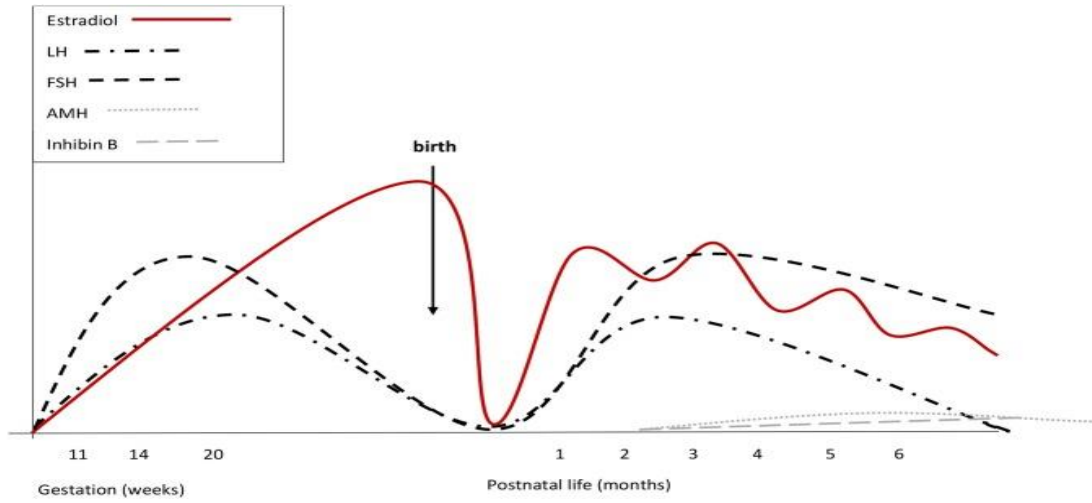
Estradiol kızlarda erkeklere göre yüksektir (18,20), Kızlarda Tanner evre 4 düzeyi Estradiol (RIA) normaldir (22). Ancak, cinsiyetler arasındaki testosteron seviyesi farkı estradiol seviyesine göre daha önemlidir (18,20). İdrar estradiol ölçümlerine (LC-MS/MS ile) dayanan bir çalışma, mini pubertede estradiol konsantrasyonunda dalgalanmalar olduğunu öne sürdü. Seri idrar östradiol ölçümlerinde bireyler arası büyük farklılıklar gözlemlendiler (23).

2.1.3. Sağlıklı Term Yenidoğanlarda Mini Puberte

Maternal östrojen nedeniyle baskılanan LH ve FSH, her iki cinsiyette de düşüktür veya saptanamaz (24). Doğumdan birkaç dakika sonra, erkek çocukta yüksek frekanslı, pulsatil bir salgı paterni gösteren LH, yaklaşık 10 kat artar. LH artışını 12, 24 saat süren bir testosteron piki takip eder (25). Kızlarda LH zirvesi yoktur. Kızlarda testosteron seviyeleri erkeklere göre yaklaşık 10 kat daha düşüktür (25). Şekil 2.4,5 üreme hormonlarının prenatal ve erken postnatal değişikliklerini özetlemektedir. Postnatal ilk birkaç günde gonadotropinler tekrar artar; LH yaşamın 2. ve 10. haftaları arasında pik yapar ve zamanla azalır 6. aydan önce, FSH yaşamın 4. ayında prepubertal seviyeye düşer. İntrauterin ve postnatal puberte döneminde LH, FSH'ye üstün gelir (6).



Şekil 2.3. Sağlıklı erkek çocuklarda yaşamın erken döneminde üreme hormonu değişikliklerinin özeti.



Şekil 2.4. Sağlıklı kızlarda yaşamın erken döneminde üreme hormonu değişikliklerinin özeti.

Doğumdan birkaç gün sonra, plasental östrojenlerin dolaşımından hızla temizlenmesi, yenidoğan HPG eksenini üzerindeki negatif feedback ortadan kalkmasına neden olur ve gonadotropinler yükselmeye başlar (26). Mini pubertedeki FSH ve LH artışı, intrauterin ergenlikte görülen cinsel dimorfizmi tekrarlar (27).

Erkek çocuklarda 3. aya kadar Leydig hücre sayısında anlamlı artış görülür sonra fetal Leydig hücrelerinin ilerleyici apoptozisi sonucu azalır (28). FSH artışı ile Sertoli hücreleri çoğalır. Ancak androjen reseptörler ekspresyonu olmaz, bu nedenle tam olgunlaşamazlar ve germ hücreleri spermatogeneze giremez (29). AMH ve inhibin B Sertoli hücrelerinden salgılanır. AMH 3. ayda en yüksek seviyeleri görür sonra çocukluk dönemindeki görece düşük ve sabit seviyelere düşer, ergenlik döneminde daha da azalır. Yetişkinde AMH seviyesi yenidoğanlık döneminin yaklaşık %3'ü kadardır (30). Postnatal ilk aylarda Sertoli hücrelerinde androjen reseptör ekspresyonunun olmaması, testosteron yüksekliği ile eş zamanlı olarak yüksek AMH değerlerini açıklamaktadır (29). İnhibin B doğumdan sonra hemen artar kordon kanında tespit edilebilir ve 3 ila 6 ay arasında yetişkin seviyesinde pik değerler gösterir (26). Çocukluk boyunca sürececek olan kalıcı düşük değerlere kademeli düşer ve ergenliğin başlangıcında tekrar yükselir.

Klinik açıdan bakıldığında, yaşamın ilk 5 veya 6 ayında testis hacminde ortalama 0,27 ila 0,44 ml arasında hafif bir artış gözlenir bu Sertoli hücre proliferasyonunun bir sonucudur daha sonra 9 aylıkken 0,31 ml'ye düşer (31). Bu

artış ultrasonda tespit edilebilir (32), ancak muayenede palpasyonda belirgin değildir. Dış genital organlarda yüksek testosteron seviyeleri nedeniyle gelişme gözlemlenebilir (32), penis uzunluğunda ilk 3 ayda 3 mm artış, pubik kıllanma ve skrotal hiperpigmentasyon belirgin hale gelebilir (33).

Kadın üreme fonksiyonunda mini pubertenin önemi belirsizdir. Kordon kanındaki östradiol plasenta ve maternal kaynaklıdır ve her iki cinsiyette de yüksektir. Kordon kanı östradiol seviyesini gebelik yaşı, ikizlik, doğum şekli ve gebelikle ilgili komplikasyonlar etkiler, ancak yenidoğanın cinsiyeti etkilemez (34). Doğumdan sonra östradiol seviyesi her iki cinsiyette hızla düşer. Kızlarda ikinci haftadan sonra yeniden artar ve 6. aya kadar yüksek kalır (35). Muhtemelen foliküler olgunlaşma ve atrofi döngüsünü yansıtan geniş dalgalanmalar gözlemlenebilir (35). 3 aylık civarında yüksek FSH seviyeleri follikül gelişimini indükler, granüloza hücrelerini çoğalmaları AMH üretmeleri için uyarır (36,46). Bununla birlikte, çocukluk döneminde kadınlarda dolaşımdaki AMH seviyeleri erkeklerdekinin %1 ila 10'u kadardır ve kalıcı olarak düşüktür (36). Granüloza hücreleri tarafından az da olsa inhibin B de salgılanabilir, fakat dolaşımdaki seviyeleri düşüktür veya tespit edilemez (35).

Östrojen etkisinin ana hedefleri uterus ve meme bezleridir. Zamanında doğan kız ve erkek yenidoğanlarda doğumda, muhtemelen plasental östrojene bağlı meme dokusu ele gelebilir (37). Erkek çocuklarda ilk birkaç ayda meme bezi kademeli olarak küçülür ancak kız çocuklarda endojen östrojen aktivitesinin devam etmesi nedeniyle genellikle meme dokusu ele gelmeye devam eder veya büyür (38). Gebeliğin son dönemlerinde plasental hormonlara bağlı fetal uterusun uzunluğu artar. Miad yenidoğanlarda uterus uzunluğu en yüksek ölçümü yaklaşık 7 günlükken bildirilmiştir, ilk 3 ay boyunca kademeli olarak azalır ve daha sonra 2. yıla kadar sabit kalır (38).

2.1.4. Mini Pubertenin Genital Organ Gelişimi ve Fertilite Üzerindeki Etkisi

Genel olarak, erkeklerde testosteron, kızlarda östradiol geçici yüksekliği klinik olarak görülebilen fiziksel değişikliklere sebep olmamaktadır. Mini pubertede testis hacminin ultrasonla değerlendirilmesi (palpasyonla tespit edilemeyen) geçici bir artışı değerlendirmede etkili olabilir (39). Cinsiyet hormonlarının geçici artışı,

nadiren sağlıklı yenidoğanlarda geçici klinik olarak görünen pubertal belirtilere neden olabilir. Kızlarda vajinal kanama (40) veya erkeklerde pubik kıl gelişimi ile birlikte testislerde palpe edilebilir büyüme (41,42) örnek verilebilir.

Mini pubertenin kalıcı etkileriyle ilgili olarak, hormonal dalgalanma erkek çocuklarda penis büyümesi ve testis gelişimi için önemlidir. Penis büyümesi ve penis büyüme hızı mini pubertedeki testosteron seviyeleri (RIA) ile pozitif korelasyon gösterir (43). Preterm erkek çocuklarda term erkek çocuklara göre, HGP ekseninin aktivasyonu artar, daha yüksek (idrar) LH (TR-IFMA) ve testosteron (LC-MS/MS) seviyeleri daha yüksektir. Bu fark testis ve penis büyümesini önemli ölçüde daha hızlandırır (29). Hipogonadotropik hipogonadizmli erkek yenidoğanlarda, mikropenis için doğum sonrası subkutan gonadotropin tedavisi normal penis büyümesini sağlayabilir (44), ancak tedavinin uzun süreli sonucu hakkında veriler eksiktir. 3 hastada yaşamın ilk 3 ayında intramüsküler testosteron ile birlikte subkutan FSH uygulanmasının uzun vadeli sonuçları değerlendirilen bir çalışma vardır (45). Bu çalışmada, mini pubertede gonadotropinlerle tedavi uygulanan ve uygulanmayan yenidoğanlar arasında pubertal yaşta Sertoli hücre fonksiyonu için bir belirteç olan inhibin β değerleri arasında bir fark olmadığını gösterilmiştir.

Mini puberte döneminde testislerde Sertoli hücrelerinin (4) ve germ hücrelerinin (5) sayısında bir artış gözlenir ancak bu dönemde Sertoli hücreleri androjen reseptörü eksprese etmez ve mini puberte sırasında testosterondaki artış spermatogenezi uyarmaz (6). Fakat HPG ekseninin bu ikinci aktivasyonunun erkek çocuklarda doğurganlıkta önemli rol oynadığı görülmektedir (7).

Kızlarda, mini pubertenin doğurganlık ve genital organların gelişimi üzerindeki etkisini destekleyen daha az kanıt vardır. Bununla birlikte 3 aylıkken meme bezi çapı ile östradiol (RIA) arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (8). Ayrıca, prematür kız yenidoğanlarda idrar östradiol (LC-MS/MS) ile uterus büyümesi ve meme bezi çapı arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir (23). Mini puberte dönemindeki östradiol seviyesinin yetişkin kadınlarda doğurganlık veya meme ve uterus gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkilerine ilişkin hiçbir veri mevcut değildir.

2.1.5. Mini Puberte ve Somatik Gelişime Etkisi

Mini puberte vücut kompozisyonu ve büyümeye etkisini değerlendiren çalışmalar vardır (47-50)

2.1.5.1. Vücut Kompozisyonu

Erkek çocuklarda ilk 6 yıldaki somatik gelişimi mini puberte dönemindeki hormon konsantrasyonları etkiler. Mini pubertedeki Testosteron (RIA) ve LH (mikropartikül enzim immünolojik testi [MEIA] kullanılarak) seviyeleri, 6 yaşına kadar vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon gösterir. Mini puberte dönemindeki östradiol (RIA) düzeyi, ilk 6 yıldaki deri kıvrım kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterir. Kızlarda böyle bir etki gözlenmemiştir (18). Dişi sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yaşamın ilerleyen dönemlerinde yağ dokusunun gelişimi üzerinde, estradiol ve testosteronun enjeksiyonunun programlayıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (47,48).

2.1.5.2. Büyüme

Büyüme hızına mini pubertenin etkisine ilişkin veriler çelişkilidir. Kız ve erkek çocuklarda ilk 6 ayda büyüme hızı üzerinde 84 katılımcının yer aldığı bir çalışma, seri idrar testosteronunun (LC-MS/MS) orantılı olduğu görüldü (49). Mini pubertede testosteron seviyesi (RIA) ile ilk 6 yıl boyunca herhangi bir zaman noktasındaki büyüme hızı arasında 35 yenidoğanda seri serum testosteron ölçümüne dayanan başka bir çalışmada anlamlı bir korelasyon bulamadı (18). Bu farkın farklı örnekleme materyallerinden (idrar ve serum testosteronu) ya da küçük örnek boyutlarından mı kaynaklanabilir daha ileri çalışmalarla açıklığa kavuşturulmalıdır.

Çoklu hipofiz hormonu eksikliği (büyüme hormonu eksikliği dahil) olan yenidoğanlar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, hipogonadizm olmayanlarda erken yaşamın ilk yılından itibaren büyüme hormonu takviyesi altında büyüme iyileşmiştir. Ancak hipogonadizmlilerde bu durum gözlenmemiştir. Dolayısıyla mini pubertenin yaşamın ilk yılında büyüme üzerinde potansiyel bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (50).

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom (MS), kardiyolojik ve metabolik komplikasyonları olan, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir sağlık problemidir.

Dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. MS genelde erişkin hastalarda görülür ancak çocuk ve adölesanlarda da artan oranlarda görülmektedir (51). MS tanısı için pek çok otorite farklı kriterler tanımlamıştır (52). “Sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “Reaven sendromu” gibi yıllar içinde farklı isimlerle anılmıştır ve bu sendromun tanı kriterleri 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (Tablo 2.2), 2001’de National Cholesterol Education Program (NCEP) (Tablo 2.3) tarafından çocuklara modifiye edilerek belirlenmiştir (10,53).

Tablo 2.2. DSÖ’ nün MS tanı kriterleri

DSÖ Yetişkinlerdeki Kriterleri	DSÖ Çocuklardaki Kriterleri
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)110mg/dl veya OGTT 2.saat AKŞ>200mg/dl ile beraber aşağıdakilerden ikisi;	Anormal glukoz dengesi - Açlık hiperglisemisi - Bozulmuş açlık glukozu - Bozulmuş glukoz toleransı
Santral obezite (VKİ>30kg/m2, bel kalça oranı kadın>0,8, erkek>0,9)	- VKİ>95.p
- Lipid metabolizma bozukluğu (TG:150mg/dl veya HDL Kolesterol<35mg/dl (erkek),<39mg/dl (kadın)	- TG>105mg/dl (<10yaş), >136mg/dl (>10yaş) veya HDL-Kolesterol<35mg/dl veya Total Kolesterol>95.p
-Kan basıncı 130/85mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı veya Mikroalbuminüri (20mcg/dk, albümin/kreatinin>30mg/dl)	- Sistolik kan basıncı>95.p (Glukoz metabolizmasındaki bozulmaya ek olarak üç kriterden ikisinin sağlanması)

Tablo 2.3. NCEP ATP III MS tanı kriterleri (53);

NCEP ATP III Yetişkin Kriterleri	NCEP ATP III Çocuk Kriterleri
- AKŞ 100. 125 mg/dl	- AKŞ >100 mg/dl
- Santral obezite >102 cm (erkek), >88 cm (kadın)	- Bel çevresi >75.p
- TG > 150 mg/dl	- TG> 100 mg/dl
- HDL-Kolesterol <40 mg/dl (erkek) < 50mg/dl (kadın)	- HDL-Kolesterol <50 mg/dl (15. 19 Yaş erkek< 45mg/dl)
- Kan basıncı > 130/85 mmHg	- Kan basıncı > 90.p

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), çocuklara modifiye ederek tanımlanmıştır (54,55,56) (Tablo 2.4).

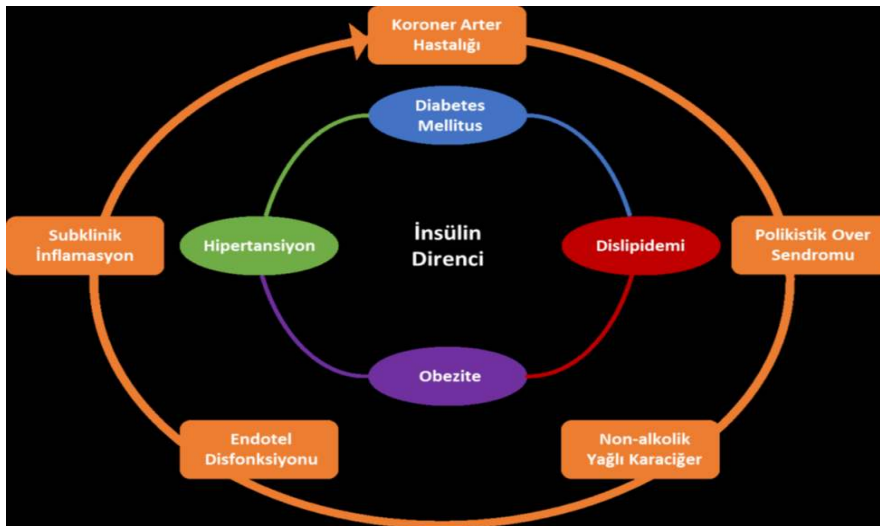
Tablo 2.4. IDF metabolik sendrom kriterleri (54-56);

Yaş (Yıl)	Obezite	TG	HDL Kolesterol	Kan Basıncı	Kan Şekeri
6. 10	Bel çevresi >90p	MS tanısı koyulamaz. Ancak aile öyküsü, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite mevcutsa ileri araştırma yapılmalıdır.			
10. 16	Bel çevresi >90p	>150	<40	Sistolik >130mmHg Diyastolik >85mmHg	>100mg/dl ya da tip 2 DM varlığı
>16	Yetişkin IDF kriterleri kullanılır; bel çevresi 80 cm (kadın), 94 cm (erkek); HDL Kolesterol<40mg/dl (erkek), <50mg/dl (kadın); sistolik kan basıncı 130mmHg, diyastolik kan basıncı 85mmhg üzerinde olması				

Metabolik sendrom tanısı için National Cholesterol Education Program (NCEP) beş kriterden en az üçünü, DSÖ'de bozulmuş açlık glukozu veya DM ve hiperglisemiye ek olarak üç kriterden ikisinin olmasını yeterli olarak değerlendiriyor (57).

2.2.2. Metabolik Sendromun Bileşenleri

MS, insülin direnciyle beraber gelişen abdominal obezite, hipertansiyon, diyabet, glukoz intoleransı, dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalıkların da eklendiği, mortaliteye neden olabilen kronik inflamasyon ile karakterize endokrinopatidir. Bu sendromun bileşenleri Şekil 2.5'da şematik olarak gösterilmiştir (10).

**Şekil 2.5.** Metabolik sendrom bileşenleri

2.2.3. Gebelik ve Metabolik Sendrom

Normal gebelik pro-inflamatuvar, pro-trombotik, yüksek insülin direnci yaratan ve hiperlipidemik bir durumdur (58). Gebelikte metabolik sendrom kriterleri hakkında genel geçer kabul gören görüş yoktur. Çalışmalar gebe olmayan popülasyonda geçerli olan kriterlerin modifikasyonu ile yürütülmektedir.

Yapılan çalışmalarda DSÖ ve NCEP-ATP III kriterleri kullanılmaktadır:

DSÖ; İnsülin direnci (Tip 2 Diyabet, AKŞ >105 mg/dL olması veya insülin direncinin herhangi bir yöntemle tespit edilmesi) ile birlikte hipertansiyon (kan basıncı $>140/90$ mg/dL ve/veya antihipertansif kullanımı), TG değerinin gebelik haftasına göre 2SD'den fazla olması, HDL kolesterolün gebelik haftasına göre >2 SD olması, Bel kalça oranının $>0,85$ olması ve/veya VKİ'nin >30 kg/m² olması durumlarından iki veya daha fazlasını karşılamasını gebelikte MS kriterleri olarak tanımlıyor.

NCEP-ATP III; Santral obezite, gebeliğin ilk yarısında bel çevresinin $>2SD$ veya VKİ'nin >30 kg/m² olması, TG ve/veya HDL kolesterol değerinin gebelik haftasına göre $>2SD$ olması, sistolik kan basıncının 130 ve/veya Diastolik kan basıncının 85 mmHg'den yüksek olması, AKŞ >105 mg/dL olmasığıbi kriterlerden 3 veya fazlasının varlığında MS tanısı konur.

2.3. Obezite

Obezite vücudun yağ kütlelerinin diğer kısımların oranının aşırı artması ile boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının hedeflenen düzeyin üstüne çıkmasıdır. Obezitede temel patoloji, artan yağ kitlesidir ve obezitenin değerlendirmesinde yağlanma düzeyinin belirlenmesi idealdir. DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry), manyetik rezonans görüntüleme ve biyoempedans gibi yöntemler vücut yağ miktarının direkt ve objektif ölçümünü sağlar. Fakat bu yöntemler kompleks ve pahalı olup rutin pratikte pek kullanılmazlar. Bu nedenle vücut yağının belirlenmesinde klinik pratikte indirekt yöntemlere başvurulur. Obezite tanısında DSÖ tarafından önerilen ve en sık kullanılan indirekt değerlendirme yöntemi, vücut ağırlığının boyun metrekaresi cinsinden değerine bölünmesiyle elde edilen VKİ'nin ölçülmesidir ($VKİ=kg/m^2$). Vücut kitle indeksi ırk, yaş, cinsiyet ve ergenlik yaşı ile ilişkilidir ve referans değerleri ülkeden ülkeye değişmektedir. Türk çocukları için kız ve erkeklerde ayrı ayrı VKİ persentil eğrileri geliştirilmiştir (11). Pediyatrik Endokrin Topluluğunun

2017 kılavuzunda, VKİ değerlendirmesinin iki yaş altı çocuklar için uygun olmadığı bildirilmiştir. VKİ 85. 95 persentil arasındakiler fazla kilolu, 95 persentilin üzerindekiiler obez olarak tanımlanmaktadır. Boyun ya da vücut ağırlığının normalden ne kadar saptığını Z-skoru/SDS (standart deviasyon skoru), şiddetini gösterir (12).

VKİ vücuttaki yağ oranı ve dağılımını direkt göstermez. Vücut yağ dağılımını göstermede bel/kalça oranı, VKİ'ye göre daha etkin bir yöntemdir. Türk çocuklarının değerlendirilmesinde Hatipoğlu ve ark. tarafından hazırlanan çocuklar için bel çevresi persentilleri (13, 14)sıklıkla kullanılmaktadır. Çocuklarda obezite kaynaklı kardiyometabolik risk faktörleri bel çevresi değeri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15).

Kilo fazlalığını ve obeziteyi değerlendirmede cilt kıvrım kalınlığının ölçülmesi kullanılan bir başka yöntemdir. Bu yöntemde amaç cilt altı yağ dokusunun ölçmektir. Ölçüm, kaliper adlı aletlerle yapılmaktadır. Triseps bölgesi cilt kıvrım kalınlığının ölçülmesinde yaygın olarak kullanılır (16).

Vücuttaki yağın indirekt olarak ölçülebildiği diğer yöntemler boya göre ağırlık ve bel/boy oranı ölçümleridir.

Obezite, genetik ve çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir durumdur (60)

2.3.1. Çocukluk Çağı Obezitesi

Çocukluk çağı obezitesi, bir halk sağlığı sorunudur, dünya çapında önemlidir ve hızla artış gösterir (61). Obezitede vücut yağ oranı artmaktadır (62). VKİ, pediatri de sıklıkla kullanılan vücut yağının kolayca erişilebilir bir ölçüsüdür. Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) de vücut yağını hesaplamada geçerli ve klinik olarak uygulanabilir bir yöntemdir (63,64). Yapılan bir çalışmada VKİ, 198 sağlıklı İtalyan çocuk ve ergende DXA ile ölçülen vücut yağı ile anlamlı korelasyon gösterilmiştir (65). Bununla birlikte, VKİ'nin şişmanlık ölçüsü olarak özgüllüğü düşük (%66) ve spesifikliğı yüksektir (%94), fazla kilolu ve obezitesi olan bireyler yanlış bir şekilde normal kilolu olarak sınıflandırılabilir (66,67). Pediatri de, DXA taramaları obezite değerlendirmesi için ideal olarak kullanılır (68). Vücut yağ dağılımı cinsiyet, yaş ve etnik kökenden etkilenir ve benzer BMI'ye (Body Mass Index) sahip kişilerde önemli ölçüde farklı olabilir (69,70). Santral lipid birikiminde artış, artan lipid konsantrasyonları da dahil birçok metabolik komplikasyonlarla

ilişkilidir (71). Normal kilolu sağlıklı bireylerde, aşırı visceral yağ ve bozulmuş lipid metabolizması, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riskini artırmaktadır (72).

2019 yılında dünyada 5 yaş altı yaklaşık 38,2 milyon çocuk aşırı kilolu veya obezdi. Bir zamanlar yüksek gelirli ülkelerin sorunu olarak görülen kiloluluk ve obezite, düşük ve orta gelirli ülkelerde de artıyor. Son iki yüzyılda ortalama yaşam süresindeki kazanımları obezite nedeni ile kaybetme tehlikesi vardır. 21. Yüzyılda obezite en önemli global sağlık problemlerinden biridir (73).

Çocuklarda obezite riskini gebelikte annenin beslenme durumu (yetersiz beslenme ve obezite), hastalıklar (diyabet ve hipertansiyon), enfeksiyonlar, kimyasal faktörlere maruz kalma (tütün, dioksinler, pestisitler, bisfenol A ve arsenik) ve stres, epigenetik faktörler aracılığıyla etkilemektedir (74).

Gebelikte akut yetersiz beslenmenin, uzun vadede çocukların (çocuklar ve torunlar) sağlığı üzerindeki sonuçlarını Hollanda Açlık Kış Kohortu ile ilgili yayınlar tanımlamaktadır. Gebeliğin başında yetersiz beslenen kadınların çocuklarında kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite ve bazı kanser türlerine yakalanma riski daha yüksektir. Ancak gebeliğin son dönemlerinde yetersiz beslenen kadınların erkek torunlarında özellikle perivisseral tip başta olmak üzere obezite riski daha yüksektir (74).

UPBEAT çalışmasında, gebelikte annenin kan şekerindeki dalgalanmaların, yenidoğanların epigenomunda, müdahale ve kontrol gruplarında farklı şekilde önemli değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu durum çocukların epigenetik belirteçlerini, annenin yaşam tarzı, diyet ve fiziksel aktivitedeki değişikliklerinin etkilediğini düşündürmektedir. Bu bulgular, çocuklarında epigenetik faktörlerin etkilediği kronik hastalıkların prognozunu değiştirilmesinde obez gebeler gibi risk gruplarındaki kadınların eğitim ve yaşam tarzı değişikliklerinin olumlu sonuçlarının olacağını düşündürmüştür (75).

Erişkinlerde obezitenin ölçülmesi için biyoelektrik empedans analizi, dual X-ray absorpsiometre, deri kıvrım kalınlığı ölçümü, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı gibi antropometrik ölçümler de kullanılmaktadır ancak çocuklarda ve adolesanlarda vücut gelişmeye devam ettiği için; obeziteyi ölçmek için henüz altın standart bir yöntem yoktur (76,77).

2.3.2. Gestasyonel diyabet

Gebelikte insülin direnci gelişir ve pankreas fonksiyonları açısından bu durum tolere edilemezse gestasyonel diyabet (GDM) gibi bir metabolik durum ortaya çıkar. Preeklamps riski, LGA fetüs, sezaryen doğum riskinde artış ve hastane kalım süresinde uzama GDM'nin ana komplikasyonları arasındadır (78). GDM Tip 2 Diyabette olduğu gibi ileri yaş, pozitif aile öyküsü ve etnik köken (diyabet insidansının fazla olduğu) gibi değiştirilemez risk faktörleri burada da vardır. Değiştirilebilir risk faktörlerinin başında obezite vardır ve görülme sıklığı giderek artan bir halk sağlığı problemidir (79). Artmış VKİ, tip 2 DM ve GDM görülme sıklığı ile pozitif korelasyon göstermektedir (79).

Tablo 2.5. VKİ'ne göre GDM Görülme Sıklığı (79)

VKİ (kg/m ²)	Kategori	GDM Görülme Sıklığı (%)
13. 18.4	Düşük Vücut Ağırlığı	0,7
18.5. 25	Normal Vücut Ağırlığı	2.3
25. 29.9	Yüksek Kilolu	4.8
30. 34.9	Obez	5.5
35. 64.9	Morbid Obez	11.5

GDM'li gebelerin bebeklerinde makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, omuz distosisi ve doğum travma riski mevcuttur. Kan şekeri disregülasyonu ile ilişkisi net olmamakla birlikte ölü doğum oranlarında artış görülmektedir (80). Annesi GDM'li yenidoğanlarda obezite ve diyabet (çocukluk ve genç erişkin başlangıçlı) sıklığında genetik predispozanlardan bağımsız bir artış gözlenmiştir (81). GDM ve annede obezite varlığı LGA ve fetüste makrozomi gelişimi riskini arttırır; gebelikte fazla kilo alımı (>18 kg) iki kat risk oluşturur (82). Annenin kan şekeri yüksekliği, glukoz ve diğer metabolitlerin plasentadan geçerek fetal hiperinsülinemiye neden olur ve bu durum 20 ila 28. gestasyonel haftada fetüste asimetric büyümeyi başlatır (83). Annesi GDM'li yenidoğanlarda kan şekeri düşüşü veya yükselişi, kalsiyum ve magnezyum düşüklüğü, polistemi, respiratuar stres, kardiyomiyopati gibi morbiditelerde artmış risk söz konusudur (84).

GDM'li gebelerde kan şekeri regülasyonu seviyesi yenidoğanda gelişecek olan solunumsal problemleri azaltabilir (85).

Obezite görülme sıklığının artması ve ileri gebelik yaşı GDM insidansını tüm dünyada arttırmıştır, tarama ve tedavi maliyetleri sağlık sistemi üzerinde bir yük teşkil etmiştir.

2017 yılındaki son araştırmasında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tüm dünyada gebeliklerin yaklaşık %14'ünün GDM'den etkilenmediğini ve yıllık yaklaşık 18 milyon GDM ile komplike olmuş doğum gerçekleştiğini açıklamıştır.

GDM sıklıkla gebeliğin sona ermesi ile ortadan kalkar fakat; annede Tip 2 diyabet (T2DM), kardiovasküler hastalıklar (KVH) gibi kronik sağlık problemlerine neden olabileceği bilinmektedir. GDM için diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve lüzum halinde insülin tedavisi başlanması dışında genel kabul görmüş koruyucu ve tedavi edici stratejiler bulunmamaktadır (86).

2.4. Adipokinler ve Kisspeptin

Adipoz doku endokrin bir organdır; yaklaşık yarısı yağ hücresi ve geri kalan kısım yağ hücresi öncülleri, endotel hücresi, kan hücresi, ve makrofaj içeren stromal vasküler kısımdan oluşur (87). Son yıllarda yapılan çalışmalarda beyaz adipoz dokunun tek işlevinin pasif enerji deposu sağlamak olmadığı gösterilmiştir. Metabolizmada ve insülin sinyal yolağında önemli işlevleri vardır (88). Adipoz doku birçok sitokin salgılayan bir endokrin organdır. Bu sitokinlere adipositokin veya adipokin adı verilir. Adipokinler karbonhidrat ve yağ metabolizmasında, açlık-tokluk sinyal yollarında ve inflamasyonda görev alırlar (87). Bugüne kadar tanımlanan adipokinlerin çoğu proinflamatuardır; leptin, TNFalfa, IL-6, resistin, RBP4, lipokalin 2, IL-18, ANGPTL2 bunlara örnektir. Anti-inflamatuvar adipokinlere ise adiponektin, SFRP5, adipolin, omentin örnek gösterilebilir (89).

Kisspeptin nöronları tarafından üretilen Kisspeptinin uyarıcı etkisi, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde (ARC) ve anteroventral periventriküler çekirdekten GnRH sekresyonu için gereklidir (90). Kisspeptin pulsatilitesinin (ve dolayısıyla GnRH pulsasyonlarının) gelişimi cinsel olgunlaşma için gereklidir (91).

2.4.1. Leptin

Adipokinler beslenme üzerinde etkilidir ve sağlıklı bir beslenme durumu üreme için gereklidir. Leptin sinyal zamanlaması her iki cinsiyette de prepubertal gelişim için önemlidir (92). Leptin geni (Ob veya LEP) ilk olarak 1994'te klonlanmıştır. Lep geninin 167 amino asitlik ürünü olan leptindir, leptin proteininin

yağ hücrelerinden salındığı ve besin alımı ve enerji harcamasını regüle ettiğini gösterilmiştir (93). Ob geni bulunmayan farelerin (ob/ob) sağlıklı farelere göre 3 kat daha fazla vücut ağırlığına sahip olduğu belirtilmiştir (93). Sağlıklı ve ob/ob farelerinde leptin enjeksiyonu ile besin alımında ve vücut ağırlığında azalma ve fiziksel aktivite düzeyinde artma olduğu gösterilmiştir (94).

Leptin beyinde, kisspeptin (Kiss1) nöronlarına sinyal veren ventral premamiller nöronlar üzerinde etkilidir. Hipofizde leptin, haberci ribonükleik asit translasyon düzenleyici proteini inhibe eden yolları aktifleştirerek GnRH reseptörlerinin (GnRHR'ler) ve FSH'ın üretimini uyarır. Kadınlarda, östrojenin yükselmesi, gece LH atımlarıyla eş zamanlı olarak döngü ortasında pik yapan serum leptininde bir artışı uyarır. Over granüloza ve teka hücre fonksiyonlarını ve oosit olgunlaşmasını, gonadotropinler ve büyüme faktörleri ile beraber serum leptin seviyelerinin normal aralıkta olması (10. 20 ng/mL) destekler. Leptin düzeyi erişkin erkeklerde kadınlardakinin %10 ila %50'si kadardır ve yüksek leptin testis fonksiyonunu engeller. Her iki cinsiyette çok fazla leptin kısırlığa neden olur. Obezite salgını, leptin direnci yollarını aydınlatmıştır (92).

Leptinin bilinen ilk rolü, enerji depoları yeterli olduğunda beyne negatif feedback sinyali göndererek gıda alımının azalmasına ve enerji tüketiminin artmasına neden olmasıdır. Leptin, dolaşımdaki seviyeleri yağ kütlesiyle doğru orantılı olduğundan, yağlanmanın bilinen tek biyobelirteci olma özelliğine sahiptir (94-98). Fakat leptin eksikliği olan hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar (99-101) leptinin üremede de aktif bir rolü olduğunu ortaya koymuştur (100,102).

2.4.1.1. Yenidoğan Leptin Artışı, Ergenlik ve Metabolik Sağlık

Yağ depolarındaki prepubertal artış ile puberte arasındaki ilişki, başlangıçta leptin sinyalinin ergenliğin zamanlaması için hayati önem taşıdığı yönündeki bir düşünceyi desteklemiştir. Leptinin puberteyi hızlandırdığına dair raporlar (98,103,104) leptinin birincil metabolik tetikleyici olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmalar, yenidoğanda leptin artışının yağ kütlesindeki artışla denk gelmediğini ve iştah düzenlemesiyle ilgisi olmadığını göstermektedir. Gerçekten de gelişimin bu döneminde leptin gıda alımını engellememektedir (119,120).

Obezitede leptin salınımı artmaktadır ve inflamasyona bağlı olarak leptin direnci gelişmektedir (88). Vücutta besin alımı-enerji dengesini düzenleyen ana

yolaklar insülin ve leptin sinyal yollarıdır (128). Leptin negatif feedbackle insülin salınımını inhibe eder ve insülin salınımı leptin salınımını uyarır (129). Glikoz metabolizmasında leptin, insülin benzeri etkiler gösterir ve anoreksijenik etki göstererek vücut ağırlığı kontrolünü sağlar (89).

2.4.1.2. Leptin ve Ergenlik Zamanlaması İçin Önemi

Leptin enjeksiyonları yapılan dişi farelerde pubertenin erken başlaması, leptin sinyalinin zamanlamasının ergenliğin pozitif bir düzenleyicisi olduğunu düşündürmüştür (98). Erkek maymunlarda puberte başlama zamanında yapılan çalışmalar, gece leptin seviyelerinin ergenlik başlangıcından önce büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinde kademeli bir artışla birlikte önemli ölçüde arttığını göstermiştir (126). Araştırmacılar leptinin GH-IGF-1 eksenini uyardığını, bunun da GnRH ve LH'yi uyardığını öne sürmüşlerdir (127).

Leptinin üreme sistemi üzerindeki etkilerini araştıran araştırmacılar, sıçanlarda doğum sonrası leptin artışının engellenmenin; her iki cinsiyette FSH yı azalttığı, erkek sıçan yavrularında testis büyümesini ve dişilerde yumurtalık büyümesini azalttığını bulmuşlardır (122). Her iki cinsiyette de puberte başlangıcı gecikmiş (122) ve dişilerde overde primordial folikülleri azalmıştır (121). Üremeyi düzenleyen hipotalamik devrelerin (özellikle kisspeptin ağı) gelişimi üzerinde cinsiyete bağlı etkiler vardı (123,125).

2.4.2. Adiponektin

Adipositokinler de denilen adipoz dokudan salgılanan proteinlerin bir üyesidir. Adiponektin ilk olarak 1995 yılında 30 kDa'lık adiposit komplemanla ilişkili protein (Acrp30) olarak tanımlandı (130). Adiponektin, beyaz yağ dokusundaki adipositlerden üretilen 244 amino asitten oluşan (molekül ağırlığı 30,000 Da) bir proteindir (131). Adiponektin, kromozom 3q27'de bulunan APM1 geninin (tip II diyabet ve yağlanmadan sorumlu lokusa yakın bölgesinden), protein ürünüdür (132,133).

Adipokinlerin en çok salgılananlardan biri adiponektindir ve serum proteinlerinin %0,05'ini oluşturur (134). Aslında serum seviyeleri insanlarda 3. 30 µg /mL'dir (135). Düşük moleküler ağırlıklı (LMW) bir trimer formunda, orta moleküler ağırlıklı (MMW) olarak iki trimerin bir kombinasyonu veya yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) bir form olarak altı trimer şeklinde (136) ve bir trimer veya bir

oligomer (137–139) olarak dolaşmaktadır. Adiponektin, hidroksilasyon ve glikozilasyon yoluyla translasyon sonrası modifiye edilir ve memelilerde dolaşımdaki seviyelerin, adiponektinin HMW, MMW ve LMW formlarına karşılık gelen yaklaşık > 250,000, 180,000 ve 90,000 Da'lık moleküler ağırlıklarla farklı şekilde glikosile edildiği gösterilmiştir (139). Leptine benzer şekilde adiponektin seviyeleri erkeklerde (140,141), obez bireylerde, diyabetli bireylerde ve koroner arter hastalığı olanlarda (135,142,143) daha düşüktür. Adiponektin periferdeki etkisine, AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri (144) aracılık eder, ayrıca t-kadherin üçüncü bir reseptör olarak tanımlanmıştır (145).

2.4.2.1. Adiponektin ve Puberte

Adiponektin, HPG eksenini hipotalamus, hipofiz bezi ve gonadlardaki adiponektin reseptörlerinin ekspresyonu ile etkileyebilir (146). Adiponektin, hipotalamusta Kisspeptin ve GnRH salgılanmasını inhibe eder ve hipofiz bezinde GH ve LH salınımını baskılar. Bu inhibisyonla puberte başlangıcının düzenleyicisidir (147). Obezlerde adiponektin seviyeleri genellikle düşük bulunur. Santral puberte prekoksli kızlarda toplam adiponektinin anlamlı derecede düşük olduğunu, HMW adiponektinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi (148). Erkek çocuklarda düşük adiponektin ve yüksek leptin seviyeleri HPG eksenini uyarak pubertenin erken başlamasına neden olabilir (146).

2.4.2.2. Gebelikte Adiponektin

Gebeliğin başlangıcı yağ dokusu artışı, geç gebelik insülin direnci ve kolaylaştırılmış lipoliz açısından önemlidir. Adiponektinin insülin direnci durumlarının patogenezinde rol oynar ve adiponektinin artışı insüline duyarlılığı artırır; bu da adiponektinin gebelikte metabolik bir etkisinin olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir (146).

2.4.2.3. Adiponektin ve Fetus

Kordon adiponektin seviyeleri annedeki adiponektin seviyelerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulundu, bu da adiponektinin fetal bir kaynak olduğunu ortaya koyuyor (149). Yalnızca anne serumu ve anne sütü arasında adiponektin konsantrasyonlarının anlamlı olduğu bulundu (150). Plasenta ağırlığına göre orantısız derecede büyük fetüslerde kordon serumundaki düşük adiponektin seviyeleri görüldü ve bunun tersi de geçerliydi (151). Fetal yaşam sırasında kord adiponektin düzeyleri

düşük olan çocukların takibinde, postnatal ilk 6 ayında kilo alımının belirgin olduğu ve 3 yaşında artan BMI ve merkezi yağlanma artış görüldü (152,153).

2.4.2.4.Adiponektin Obezite, İnsülin Direnci

İnsülin duyarlılığını arttırıcı bir hormon olan adiponektin, plazmada yüksek düzeylerde bulunabilen bir adipositokindir (154). Obezitede yağ dokusu artmasına rağmen adiponektin üretimi azalmaktadır. Bu azalma, adiponektin regülasyonunun obezite sürecinde bozulmuş olabileceğine işaret etmektedir (154). Adiponektin düşüklüğü; tip 2 diyabet, insülin direnci ve dislipidemiye neden olabilir. Zayıflama ile adiponektin arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar, adiponektin düzeyinin ağırlık kaybı ile iyileşmediğini, ama insülin direncinin iyileştiğini göstermiştir (154,155). Adiponektin üretimini TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler baskılar (156). Adiponektin gen ekspresyonu PPAR- γ agonistleri ile uyarabilmektedir (157). Tiazolidinedion (TZD)(PPAR- γ agonisti) tedavisi uygulanan ratlarda ve insanlarda adiponektin salınımının arttığı ve insülin direncinin iyileştiği gösterilmiştir (158). Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda adiponektin direnci geliştirmiştir. Adipokin direnci, insülin sinyal yolağı proteinlerinin fosforilasyon sürecini bozarak GLUT-4 (Glucose Transporter Type-4) translokasyonunu inhibe etmiştir (159). GLUT-4 translokasyonunun ve/veya ekspresyonunun inhibisyonu plazma glikozunun hücre içine girmesini engeller ve hiperglisemiye neden olur. Adiponektin insülin etkisine yardımcı özelliklerinin yanında, pankreasta β -hücre görevlerini de desteklemektedir (160).

2.4.3.Kisseptin

KISS1geni 1996 yılında ilk olarak insan malign melanomunda bir metastaz inhibe edici olarak keşfedilmiş ve tanımlanmıştır (161). KISS1 proteinini kodlayan KISS1 geni kromozom 1q32 üzerindedir ve dört ekzona sahiptir. Gen, 145 amino asitten oluşan bir pre-proteini kodlar ve bu protein post-translasyonel işlemde kırılarak 54 amino asitlik parçalara ayrılır. Bu parça metastin olarak isimlendirilir. Sonraki işlemler ile 14, 13 ve 10 amino asitli peptitler oluşur (162). Metastin ve bu peptitler toplu olarak değişken uzunluklarda kesilmiş bir N-terminal alanını paylaşır, fakat Arg-Phe-NH₂'nin bir C-terminal dizisini korur. Bu protein grubunun hepsi kisseptinler olarak isimlendirilir (163). 2001 yılında KISS1, ilk olarak sıçan beyinde sonra insanlarda tanımlanmıştır. KISS1R olarak isimlendirilen G proteinine

bağlı reseptör 54 (GPR54) proteini için bir ligand olarak tanımlanmıştır (164). KISS1'e bağlandıktan sonra, KISS1R fosfolipaz C'yi aktive eder ve hücre içi ikincil habercilerin, inositol trifosfat ve diaçilgliserolün sentezini uyarır (165).

KISS1 salgılayan nöronlar esas olarak preoptik alanda ve hipotalamusun arkuat çekirdeğinde bulunur (18, 166). KISS1, GnRH salgılanmasını uyararak hipofiz bezinden FSH ve LH salgılanmasını uyarır. KISS1 veya KISS1R genlerini aktive eden mutasyonların ise erken ergenliğe neden olduğu bulunmuştur. Bu genleri inaktive eden mutasyonların hipogonadotropik hipogonadizme neden olduğu bildirilmiştir (19,167).

KISS1, üreme sistemi ile vücudun enerji durumu arasındaki etkileşimden sorumlu nörohormonal yapbozun tek bir ögesidir. Hayvan çalışmaları, kalori kısıtlamasının hipotalamusta KISS1 ekspresyonunda azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Koyunlarda uzun süreli enerji kısıtlamasının, normal koyunlara kıyasla hem arkuat çekirdekte (ARC) hem de preoptik alanda (POA) KISS1 mRNA ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (168-170).

Kisspeptin nöronları, çeşitli kanıtlara dayanarak enerji dengesinin kontrolünde aktif bir oyuncu olarak ortaya çıkmıştır. İlk olarak, kisspeptinin merkezi enjeksiyonları farelerde (171), jerboa (172) ve sıçanlarda (173, 174) gıda alımını azaltarak kisspeptinin anoreksijenik bir faktör olarak hareket edebileceğini düşündürmektedir. İkincisi, kisspeptin nöronları LEPR ve insülin reseptörünü birlikte eksprese ederek metabolik sinyaller için bir hedef olduklarını gösterir (175-176). Üçüncüsü, Kiss1r- null (Kiss1r KO) fareler kontrollere kıyasla önemli ölçüde obezite geliştirir (177). Dördüncüsü, kisspeptin nöronları AgRP ve POMC nöronlarından doğrudan girdiler alır, bu da açlık ve/veya tokluk yollarında ara nöronlar olarak hizmet edebileceklerini düşündürür (178,179). Beşinci olarak, kisspeptin nöronları glutamat salınımı yoluyla kisspeptin (180) ve östrodiol varlığında POMC ve AgRP nöronlarının aktivitesini modüle eder (181,182).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş olur formları alındı. Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca onay verilen çalışmanın protokol numarası 2022/251'dir.

3.1. Olguların Seçimi

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma hastanesinde Haziran 2022-Ağustos 2023 tarihlerinde kadın doğum kliniğinde miadında sezaryen ile doğan yenidoğanlar ve anneleri tespit edilmiş; herhangi bir kronik hastalığı olmayan anneler ve bilinen hastalık öyküsü ya da konjenital anomalisi olmayan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmiştir. 20 kız yenidoğan, 20 erkek yenidoğan ve anneleri çalışmaya alınmıştır. Olgular doğum sonrası 1. gününde çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Vücut Ağırlığı ve Diğer Ölçümler

Annelerin ağırlıkları, "Seca" marka 799+220 model boy ölçerli terazi ile ölçüldü, ağırlık ölçümü, ayakkabıları çıkarılarak ve üzerindeki hafif kıyafetler ile yapıldı. Annelerin vücut ağırlığı ölçüm esnasında hastanın hareketsiz durması istenildi ve 0,1 kg hassasiyetle ardışık iki ölçümün ortalaması alındı. Annelerin boy ölçümleri ise yine aynı cihazla ayakta dik pozisyonda topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temas edecek şekilde ve baş Frankfurt düzleminde iken Harpenden Stadiometresi kullanılarak 0,1cm hassasiyetle, ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Yenidoğanların vücut ağırlığı Tess marka BT30 modeli elektronik terazi ile 1 gramlık hassasiyetle ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Yenidoğanların boy ölçümü, baş çevresi ölçümü, bel çevresi ölçümü mezura ile yapıldı. Vücut ağırlığının boyun metrekare cinsinden değerine bölünmesiyle elde edilen VKİ'nin ölçülmesidir ($VKI=kg/m^2$). Yenidoğanların ve annelerinin VKİ'si hesaplanıp kaydedildi. Vücut kitle indeksi, boy, vücut ağırlığı; ırk, yaş, cinsiyet ve ergenlik yaşı ile ilişkilidir ve referans değerleri ülkeden ülkeye değişmektedir. Türk çocukları için kız ve erkeklerde ayrı ayrı VKİ, boy ve vücut ağırlığı persentil eğrileri geliştirilmiştir. VKİ ve SDS hesaplamalarında çevrimiçi ve ücretsiz erişilebilen bilimsel araç seti ÇEDD Çözüm/Child Metrics'de kullanılmıştır. Annelerin bel çevresi ölçümü mezura ile yapıldı. Gebelikte vücut ağırlığındaki artışı; doğumdan

önce ölçülen vücut ağırlığından, hamilelik öncesi annenin bildirdiği kilosundan çıkarılarak hesaplanmıştır. Gebelik yaşı son adet tarihine göre hesaplanmıştır.

3.3. Triceps Deri Kıvrımı Kalınlığı Ölçümü

Ölçüm sırasında annelerde ayakta kollarını kasmadan yanlara serbestçe sarkıtmış ve ölçüyü alan kişi deneğin arkasında ölçümü yapmıştır, yenidoğanda kollar yana serbest şekilde alınıp ölçümü ön kısımdan yapılmıştır. Ölçü, üst kolun arkasındaki triceps kasların üzerinden ve üst kolun tam ortasından alındı. (Acromion ile olecranon noktalarının ortası). Bu iki nokta arası şerit metre ile ölçülerek bulunur. Parmaklar arasında kaldırılan deri yere dik olarak ölçüm yapıldı. Ölçümler her seferinde kalibrasyonu yapılabilen elektronik bir kalipermetre ile yapıldı.

3.4. Tanner Evrelemeleri

Kız çocuklarında meme gelişimi Tanner evrelemesine göre; glandüler doku olmayan: areolanın göğsün cilt çizgilerini takip ettiği grup T1, etrafını çevreleyen glandüler dokunun küçük bir alanı ile oluşturan areolanın genişlemeye başladığı grup T2 olarak belirlendi.

Erkek çocuklarda orşidometri ile kıyaslanan testis volümü bakılarak kaydedildi. Gerili penis boyu cetvel ile ölçülüp kaydedildi.

3.5. Numunelerin Alınması ve Saklanması

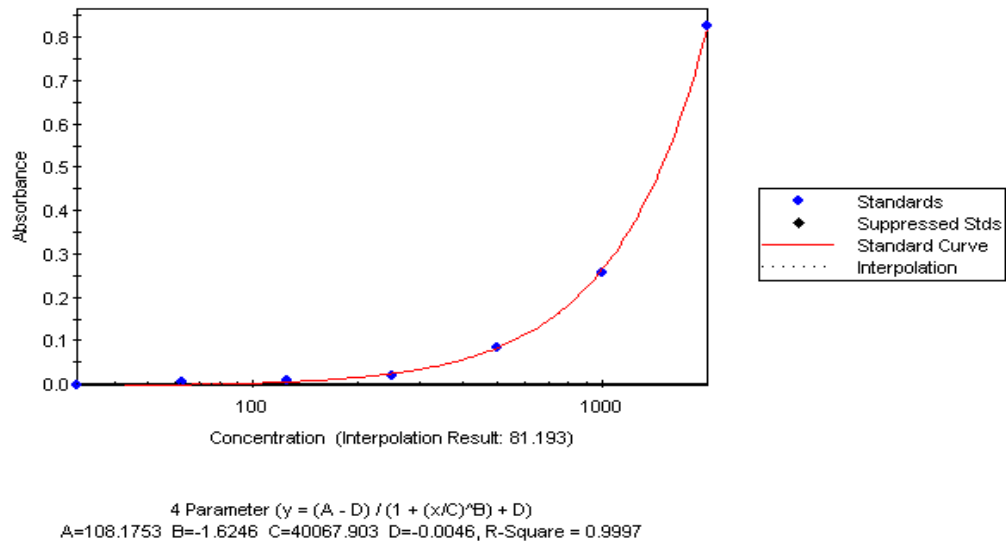
Olgulardan doğum sonrası 1. gününde alınan serum numuneleri hastanemizin tıbbi biyokimya laboratuvarında 4000G'de 10 dakika santrifüj edilerek – 80 °C'de muhafaza edildi. Numuneler hastanemizin tıbbi biyokimya laboratuvarında, temin edilen Human Leptin ELISA kit, Human Adiponektin ELISA kit, Human Kisspeptin ELISA kitleri ile çalışıldı. Bu çalışmada Human Leptin, Human Adiponektin, Human Kisspeptin ELISA yöntemi kullanılarak saptandı.

3.6. Leptin Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensibi

Çalışma günü -80°C'den çıkarılan numuneler oda sıcaklığına gelene kadar bekletildikten sonra Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Enzim bağlı immunosorbent yöntem) yöntemiyle Leptin düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışma için ayrılmış serum örneklerinin ve leptin reaktiflerinin ve mikropolanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örneklerinde leptin (FineTest, Cat. No: EH0216, Çin) düzeyi ELISA yöntemi kullanılarak ticari kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit sandviç ELISA prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

Bu kitle saflaştırılmış insan monoklonal leptin antikor ile önceden kaplanmış mikropalak kullanıldı. Çalışma başlamadan mikropalaka Konjugat yıkama cihazında (Biotek ELx50, ABD) 3 defa yıkandı. Leptin standart (2000;1000; 500; 250; 125; 62,5;31,25; 0 pg/mL) ve numunelerden 100 µL kuyucuklara eklendi. Mikropalaka inkübatörde (Sanyo Sterilizier, Japonya) 90 dakika 37 ° C’de bekletildi. Mikropalaka iki defa yıkanıp 100 µL biyotin işaretli antikor eklendi ve inkübatörde 60 dakika 37 ° C’de bekletildi. İnkübasyon sonunda mikropalaka yıkama solüsyonuyla 3 defa yıkanıp, her kuyucuğa 100 µL HRP-Streptavidin Conjugate eklendi ve inkübatörde 30 dakika 37 ° C’de bekletildi. İnkübasyon sonunda 90 µL TMB substrat eklenip, karanlıkta 15 dakika inkübe edildi. Renk oluşması için karanlıkta bekletilip, asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu. Renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm’de okundu. Leptin düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.



Şekil 3.1. Leptin yoğunluğu eğrisi

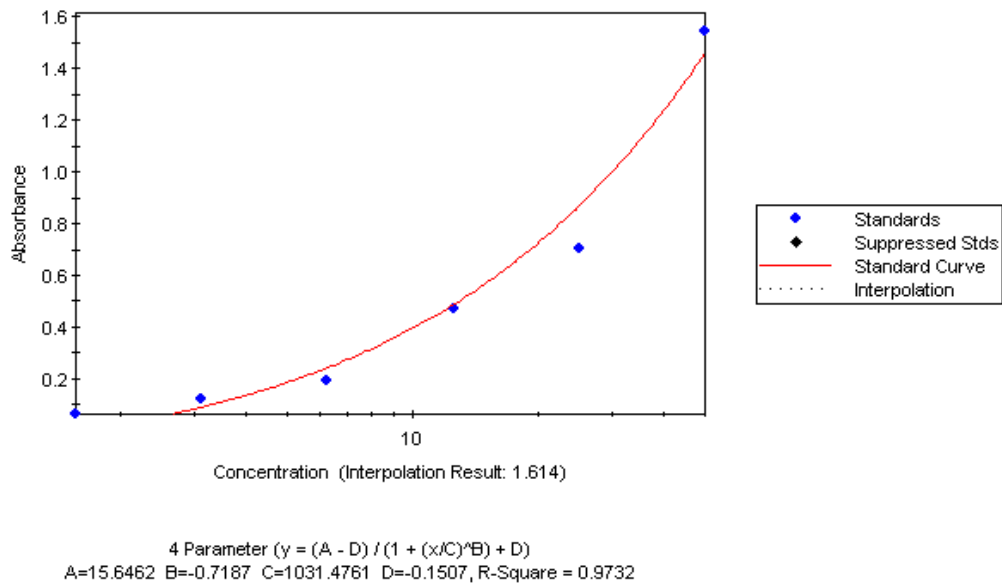
3.7. Adiponektin Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensibi

Çalışma günü -80°C’den çıkarılan numuneler oda sıcaklığına gelene kadar bekletildikten sonra Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Enzim bağlı immunosorbent yöntem) yöntemiyle adiponektin düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışma için ayrılmış serum örneklerinin ve adiponektin reaktiflerinin ve mikropalakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örneklerinde adiponektin

(FineTest, Cat. No: EH2593 Çin) düzeyi ELISA yöntemi kullanılarak ticari kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit sandviç ELISA prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

Bu kitte saflaştırılmış insan monoklonal adiponektin antikor ile önceden kaplanmış mikropalak kullanıldı. Çalışma başlamadan mikropalaka Konjugat yıkama cihazında (Biotek ELx50, ABD) 3 defa yıkandı. adiponektin standart (100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,562; 0 ng/mL) ve numunelerden 100 µL kuyucuklara eklendi. Mikropalaka inkübatörde (Sanyo Sterilizier, Japonya) 90 dakika 37 ° C’de bekletildi. Mikropalaka iki defa yıkanıp 100 µL biyotin işaretli antikor eklendi ve inkübatörde 60 dakika 37 ° C’de bekletildi. İnkübasyon sonunda mikropalaka yıkama solüsyonuyla 3 defa yıkanıp, her kuyucuğa 100 µL HRP-Streptavidin Conjugate eklendi ve inkübatörde 30 dakika 37 ° C’de bekletildi. İnkübasyon sonunda 90 µL TMB substrat eklenip, karanlıkta 15 dakika inkübe edildi. Renk oluşması için karanlıkta bekletilip, asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu. Renk yoğunluğu ELISA okuyucu(Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm’de okundu. Adiponektin düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.



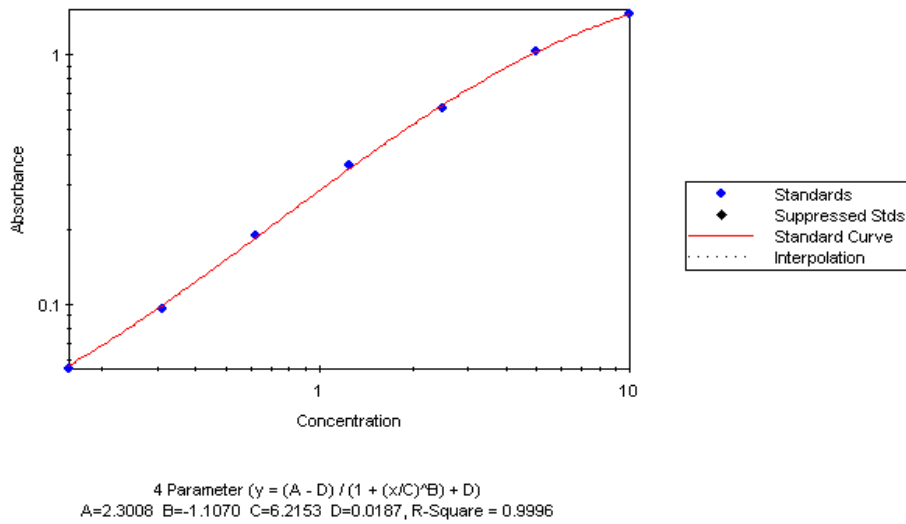
Şekil 3.2. Adiponektin yoğunluğu eğrisi

3.8. Kisspeptin Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensibi

Çalışma günü -80°C den çıkarılan numuneler oda sıcaklığına gelene kadar bekletildikten sonra Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Enzim bağlı immunosorbent yöntem) yöntemiyle kisspeptin düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışma için ayrılmış serum örneklerinin vekisspeptin reaktiflerinin ve mikroplakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örneklerinde kisspeptin (FineTest, Cat. No: EH2126 Çin) düzeyi ELISA yöntemi kullanılarak ticari kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit sandviç ELISA prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

Bu kitte saflaştırılmış insan monoklonal kisspeptin antikor ile önceden kaplanmış mikropalak kullanıldı. Çalışma başlamadan mikropalaka Konjugat yıkama cihazında (Biotek ELx50, ABD) 3 defa yıkandı. Kisspeptin standart (10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156; 0 ng/mL) ve numunelerden 100 µL kuyucuklara eklendi. Mikropalaka inkübatörde (Sanyo Sterilizier, Japonya) 90 dakika 37 ° C’de bekletildi. Mikropalaka iki defa yıkanıp 100 µL biyotin işaretli antikor eklendi ve inkübatörde 60 dakika 37 ° C’de bekletildi. İnkübasyon sonunda mikropalaka yıkama solüsyonuyla 3 defa yıkanıp, her kuyucuğa 100 µL HRP-Streptavidin Conjugate eklendi ve inkübatörde 30 dakika 37 ° C’de bekletildi. İnkübasyon sonunda 90 µL TMB substrat eklenip, karanlıkta 15 dakika inkübe edildi. Renk oluşması için karanlıkta bekletilip, asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu. Renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm’de okundu. Kisspeptin düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.



Şekil 3.3. Kisspeptin yoğunluğu eğrisi

3.9. Ultrason ile Yapılan Ölçümler

GE medical marka Volison S6 model USG cihazı ile kız yenidoğanlarda uzunlamasına kesitte uterusun uzunluğu ölçüldü. Enine kesit boyunca korpusun

maksimum genişliği ölçüldü. Overler uzunlukları ve genişlikleri tek bir uzunlamasına düzlemde ölçüldü, over hacmi uzunluk (mm) x genişlik (mm) x genişlik (mm) x $\pi/6$ olarak hesaplandı. Görünür over folikülleri sayıldı. En büyük kistin uzunluğu ölçülüp kaydedildi.

Triseps kalınlığı Siemens marka Acuson Antares model USG cihazı ile anneden ve yenidoğandan ölçüldü kaydedildi.

3.10. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Miadında doğan sağlıklı yenidoğanlar
- 2.Kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı olmayan anneler
- 3.20 erkek 20 kız yenidoğan dahil edildi.
- 4.Gönüllü olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.11. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Asfiksik doğum öyküsü olanlar
2. Konjenital anomalisi olan hastalar
3. Annenin kronik hastalığı olanlar
- 4.Konjenital metabolik hastalığı ya da şüpheli aile öyküsü olanlar,
5. Konjenital anomalisi olan hastalar
- 6.Sendromik veya kromozom anomalisi olan yenidoğanlar
7. Annenin ilaç kullanması ya da bağımlılık verici madde kullanımı olması
8. Annede kronik hastalık, preeklampsi, eklampsisi olması
9. Çoğul doğumlar

3.12. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve/veya median (min-max), kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizler Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun çıkan iki grup arasındaki analizlerde Student's T testi, uygun çıkmayanlar arasındaki analizlerinde Mann Whitney U Testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Pearson Korelasyon Testi ile test edildi. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Kız ve erkek yenidoğanlar arasında gestasyonel hafta, doğum boyu, doğum ağırlığı, bel çevresi, baş çevresi, VKİ, triceps kalınlığı ve USG triceps kalınlığı bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Cinsiyetlere özgü diğer özellikler (penis boyu, testis volümü, uterus uzunluğu, uterus boyutu, over hacmi, en büyük kist uzunluğu değerleri ile telarş ve overde kist oranları) Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1.Yenidoğanlara ait genel özellikler (n=40)

	Kız N=20	Erkek N=20	Toplam N=40	p
Gestasyonel hafta				
[median (min-maks)]	38 (37. 39)	38 (37. 39)	38 (37. 39)	0,445*
Doğum boyu (m) (Ort±Ss)	48,71±1,29	48,90±1,75	48,81±1,52	0,699**
Doğum ağırlığı (g) (Ort±Ss)	3203,25±275,07	3355,00±512,69	3279,12±413,31	0,251**
Bel çevresi (cm) (Ort±Ss)	32,91±3,15	32,50±2,55	32,70±2,84	0,658**
Baş çevresi (cm) (Ort±Ss)	35,00±1,07	35,12±0,88	35,06±0,97	0,691**
VKİ (kg/m²) (Ort±Ss)	13,28±1,38	13,93±1,66	13,61±1,54	0,189**
Triceps kalınlığı (mm) (Ort±Ss)	4,87±0,44	5,00±0,44	4,94±0,44	0,362*
USG triceps kalınlığı (mm) (Ort±Ss)	7,42±0,98	7,66±1,42	7,54±1,21	0,550**
Penis boyu (cm) (Ort±Ss)	-	2,94±0,45	-	-
Testis volümü (ml) (Ort±Ss)	-	1,55±0,39	-	-
Uterus uzunluğu_1 (Ort±Ss)	24,88±5,42	-	-	-
Uterusboyutu_2 (Ort±Ss)	15,12±2,76	-	-	-
Over hacmi (cm³) (Ort±Ss)	2,32±0,73	-	-	-
En büyük kist uzunluğu (mm) (Ort±Ss)	3,71±2,56	-	-	-
Telarş (n, %)			-	-
Düşük	9 (% 45,0)	-	-	-
Yüksek	11 (% 55,0)	-	-	-
Overde kist (n, %)			-	-
1	8 (% 40,0)	-	-	-
2	7 (% 35,0)	-	-	-
3	5 (% 12,5)	-	-	-

* Mann Whitney U Testi, ** Student’s T Testi

Kızlarda total kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin (sırasıyla 75,25±21,19 ve 32,85±10,24), erkek hastalara göre (sırasıyla 57,10±13,32 ve 24,75±6,53) istatistiksel olarak anlamlı derecede **yüksek** düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla p=0,002 ve p=0,005) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2.Yenidoğanların biyokimyasal özellikleri

	Kız N=20	Erkek N=20	Toplam N=40	p
TK (Ort±Ss)	75,25±21,19	57,10±13,32	66,17±19,74	0,002
TG (Ort±Ss)	30,40±19,84	30,60±15,04	30,50±17,38	0,972*
HDL (Ort±Ss)	32,85±10,24	24,75±6,53	28,80±9,41	0,005*
LDL (Ort±Ss)	40,45±14,29	33,65±17,60	37,05±16,20	0,188*

* Student's T Testi

Erkek hastalarda FSH ve LH değerlerinin (sırasıyla 0,96±0,57 ve 1,37±1,94), kızlara göre (sırasıyla 0,32±0,41 ve 0,15±0,18) istatistiksel olarak anlamlı derecede **yüksek** düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p=0,012) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.Yenidoğanların hormonal profili

	Kız N=20	Erkek N=20	Toplam N=40	p
FSH (Ort±Ss)	0,32±0,41	0,96±0,57	0,64±0,58	<0,001*
LH (Ort±Ss)	0,15±0,18	1,37±1,94	0,76±1,49	0,012*
E2 (Ort±Ss)	1553,13±1390,21	-	-	-
Testosteron (Ort±Ss)	-	187,20±95,29	-	-

* Student's T Testi

Annelere ait bazı genel özellikler Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Annelere ait genel özellikler (n=40)

	Ort±Ss
Anne yaş (yıl)	30,15±5,50
Baba yaş (yıl)	33,20±5,63
Anne boy (m)	161,82±4,54
Anne ağırlık (g)	83,48±13,88
Anne bel çevresi (cm)	111,57±9,60
Anne VKİ (kg/m ²)	31,86±4,86
Anne kan şekeri (mg/dl)	82,30±15,96
Anne triceps kalınlığı (mm)	41,62±8,65
Anne USG triceps kalınlığı (mm)	22,26±4,79

Annelere ait bazı biyokimyasal özellikler Tablo 4.5.'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Annelerin biyokimyasal özellikleri (n=40)

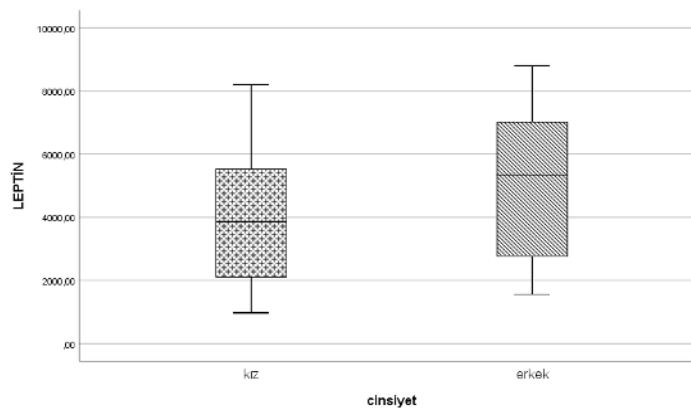
	Ort±Ss
Anne TK	220,52±63,09
Anne TG	239,77±88,54
Anne HDL	61,92±18,08
Anne LDL	130,42±38,32
Anne AST	19,47±7,26
Anne ALT	11,95±5,56
OGTT yapılmayan	26 (% 65,0)
OGTT negatif	12 (% 30,0)
OGTT pozitif	2 (% 5,0)
	40 (% 100,0)

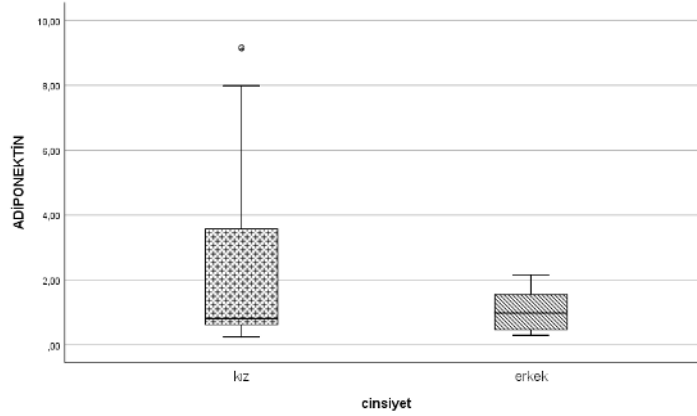
Yenidoğanlara ait leptin, adiponektin ve kisspeptin değerlerinin erkek ve kız hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymadığı belirlendi (sırasıyla $p=0,137$, $p=0,369$ ve $p=0,922$) (Tablo 4.6). Cinsiyete göre dağılımları grafik 4.1, 4.2, 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.6. Yenidoğanların adipokin ve kisspeptin değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

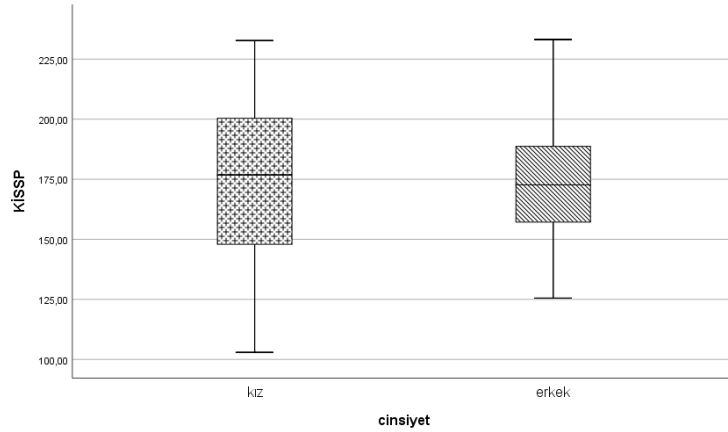
	Kız N=20	Erkek N=20	Toplam N=40	<i>p</i>
LEPTİN (Ort±Ss)	4028,78±2149,42	5109,90±2344,46	4569,34±2286,53	0,137*
ADİPOKİN [median (min-maks)]	0,81 (0,25. 9,15)	0,97 (0,29. 2,16)	0,82 (0,25. 9,15)	0,369*
KİSSPETİN (Ort±Ss)	173,80±34,56	174,73±24,24	174,27±29,47	0,922*

* Student's T Testi, ** Mann Whitney U Testi

**Şekil 4.1.** Leptin düzeyi cinsiyet dağılım grafiği



Şekil 4.2. Adiponektin düzeyi cinsiyete göre dağılım grafiği



Şekil 4.3. Kisspeptin düzeyi cinsiyete göre dağılım grafiği

Annelere ait leptin, adiponektin ve kisspeptin değerlerinin erkek ve kız hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymadığı belirlendi (sırasıyla $p=0,706$, $p=0,640$ ve $p=0,641$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Annelere ait adipokin ve kisspeptin değerlerinin bebeğin cinsiyetine göre karşılaştırılması

	Kız bebeğe sahip anne N=20	Erkek bebeğe sahip anne N=20	Toplam N=40	<i>p</i>
ANNE LEPTİN (Ort±Ss)	5243,29±2245,10	4960,66±2450,64	4569,34±2286,53	0,706*
ANNE ADİPOKİN [median (min-maks)]	1,72 (0,24. 5,91)	1,99 (0,44. 5,85)	1,93 (0,24. 5,91)	0,640**
ANNE KİSSPETİN (Ort±Ss)	194,85±32,90	190,68±22,08	174,27±29,47	0,641*

* Student's T Testi, ** Mann Whitney U Testi

4.1.Yenidoğanlara Ait Korelasyonlar

Yenidoğanlarda bel çevresi ile TG değerleri arasında, negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı ($r=-0,336$, $p=0,034$), VKİ değerleri ile TK ve HDL değerleri arasında negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı (sırasıyla $r=-0,352$, $p=0,026$ ve $r=-0,331$, $p=0,037$).

Yenidoğanların diğer genel özellikleri ile biyokimyasal özellikleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8.Yenidoğanların genel özellikleri ile biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon

		TK	TG	HDL	LDL
Gestasyonel hafta	R	-,018	,035	-,155	,068
	P	,915	,831	,339	,676
	N	40	40	40	40
Doğum boyu (m)	R	,087	-,202	,075	,140
	P	,595	,212	,644	,389
	N	40	40	40	40
Doğum ağırlığı (g)	R	-,205	-,149	-,262	-,167
	P	,203	,358	,103	,302
	N	40	40	40	40
Bel çevresi (cm)	R	-,129	-0,336*	,021	-,227
	P	,428	0,034	,898	,159
	N	40	40	40	40
Baş çevresi (cm)	R	-,086	-,227	,033	-,239
	P	,599	,158	,837	,138
	N	40	40	40	40
VKİ (kg/m ²)	R	-,352*	-,164	-,331*	-,281
	P	,026	,312	,037	,079
	N	40	40	40	40
Triceps kalınlığı (mm)	R	-,109	-,113	-,128	-,134
	P	,503	,487	,432	,409
	N	40	40	40	40
USG triceps kalınlığı (mm)	R	-,222	-,218	-,233	-,148
	P	,168	,177	,149	,362
	N	40	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğanların genel özellikleri ile FSH, LH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Bütün yenidoğanların genel özellikleri ile FSH, LH değerleri arasında korelasyon

		FSH	LH
Gestasyonel hafta	r	,235	,148
	p	,145	,362
	N	40	40
Doğum boyu (m)	r	,064	,042
	p	,695	,795
	N	40	40
Doğum ağırlığı (g)	r	,063	-,060
	p	,699	,712
	N	40	40
Bel çevresi (cm)	r	-,205	-,091
	p	,204	,575
	N	40	40
Baş çevresi (cm)	r	-,096	-,038
	p	,557	,817
	N	40	40
VKİ (kg/m²)	r	-,047	-,066
	p	,775	,684
	N	40	40
Triceps kalınlığı (mm)	r	,084	,072
	p	,605	,657
	N	40	40
USG triceps kalınlığı (mm)	r	,045	,052
	p	,783	,751
	N	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Kız yenidoğanlarda bel çevresi ile FSH değerleri arasında, negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=-0,354$, $p=0,011$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kız yenidoğanlarda genel özellikler ile hormon profili arasında korelasyon

		FSH	LH	E2
Gestasyonel hafta	r	,009	,350	,149
	p	,969	,130	,530
	N	20	20	20
Doğum boyu (m)	r	-,428	-,017	,005
	p	,060	,944	,983
	N	20	20	20
Doğum ağırlığı (g)	r	-,191	-,065	-,139
	p	,419	,785	,559
	N	20	20	20
Bel çevresi (cm)	r	-,554*	-,139	-,020
	p	,011	,559	,934
	N	20	20	20
Baş çevresi (cm)	r	-,364	-,252	,148
	p	,115	,284	,534
	N	20	20	20
VKİ (kg/m²)	r	-,301	,007	,011
	p	,197	,977	,963
	N	20	20	20
Triceps kalınlığı (mm)	r	-,027	-,125	-,145
	p	,911	,600	,541
	N	20	20	20
USG triceps kalınlığı (mm)	r	-,065	,096	-,256
	p	,787	,686	,276
	N	20	20	20
Uterus uzunluğu_1	r	-,214	,058	,380
	p	,379	,812	,109
	N	19	19	19
Uterus boyutu_2	r	-,029	,126	,317
	p	,906	,608	,186
	N	19	19	19
Over hacmi (cm3)	r	-,260	-,192	,252
	p	,269	,419	,284
	N	20	20	20
En büyük kist uzunluğu (mm)	r	-,068	-,089	,445*
	p	,775	,710	,050
	N	20	20	20
Overde kist	r	-,126	-,059	-,122
	p	,597	,806	,608
	N	20	20	20
Telars	r	,071	,190	,249
	p	,765	,423	,290
	N	20	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Erkek yenidoğanlarda testis volümü ve testosteron değerleri arasında, pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,481$, $p=0,032$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Erkek yenidoğanlarda genel özellikler ile hormon profili arasında korelasyon

		FSH	LH	Testosteron
Gestasyonel hafta	r	,348	,117	,201
	p	,132	,623	,395
	N	20	20	20
Doğum boyu (m)	r	,281	,024	-,220
	p	,229	,921	,350
	N	20	20	20
Doğum ağırlığı (g)	r	,006	-,171	-,127
	p	,979	,471	,593
	N	20	20	20
Bel çevresi (cm)	r	,104	-,092	-,177
	p	,663	,699	,456
	N	20	20	20
Baş çevresi (cm)	r	,012	-,083	-,158
	p	,961	,728	,507
	N	20	20	20
VKİ (kg/m²)	r	-,142	-,226	-,017
	p	,550	,338	,942
	N	20	20	20
Triceps kalınlığı (mm)	r	,024	,030	-,264
	p	,919	,901	,261
	N	20	20	20
USG triceps kalınlığı (mm)	r	,016	,009	-,275
	p	,947	,969	,240
	N	20	20	20
Penis boyu (cm)	r	,215	,133	,104
	p	,362	,577	,662
	N	20	20	20
Testis volümü (ml)	r	,164	,177	0,481*
	p	,489	,456	0,032
	N	20	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğan kızlarda VKİ ile adiponektin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,485$, $p=0,030$). Yenidoğan kızlarda triceps kalınlığı ve adiponektin değerleri

arasında, pozitif yönde, düşük derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,449$, $p=0,047$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kızların genel özellikleri ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon

		Leptin	Adiponektin	Kisspeptin
Gestasyonel hafta	r	,215	,190	,122
	p	,362	,423	,610
	N	20	20	20
Doğum boyu (m)	r	-,127	-,139	-,299
	p	,595	,56	,201
	N	20	20	20
Doğum ağırlığı (g)	r	,295	,376	,135
	p	,206	,103	,569
	N	20	20	20
Bel çevresi (cm)	r	-,326	,283	-,265
	p	,161	,227	,259
	N	20	20	20
Baş çevresi (cm)	r	-,166	,102	,065
	p	,484	,668	,787
	N	20	20	20
VKİ (kg/m²)	r	,112	,485	,011
	p	,639	,030	,962
	N	20	20	20
Triceps kalınlığı (mm)	r	,328	,449	-,207
	p	,158	,047	,381
	N	20	20	20
USG triceps kalınlığı (mm)	r	,126	,205	-,330
	p	,597	,386	,155
	N	20	20	20
Uterus uzunluğu_1	r	-,032	,092	-,117
	p	-,032	,708	,635
	N	19	19	19
Uterus boyutu_2	r	,136	,139	-,093
	p	,578	,571	,704
	N	19	19	19
Over hacmi (cm³)	r	-,153	,152	-,192
	p	,521	,522	,417
	N	20	20	20
Overde kist	r	,130	,267	,066
	p	,585	,256	,783
	N	20	20	20
En büyük kist uzunluğu (mm)	r	,124	,075	-,291
	p	,602	,753	,213
	N	20	20	20
Telarş	r	,078	-,117	,009
	p	,743	,624	,971
	N	20	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğan erkeklerde gestasyonel hafta ile leptin arasında, negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=-0,548$, $p=0,009$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Erkeklerin genel özellikleri ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon

		Leptin	Adiponektin	Kisspeptin
Gestasyonel hafta	r	-,568	,073	,216
	p	,009	,758	,361
	N	20	20	20
Doğum boyu (m)	r	,040	,041	,185
	p	,866	,864	,434
	N	20	20	20
Doğum ağırlığı (g)	r	,133	-,062	,241
	p	,577	,794	,306
	N	20	20	20
Bel çevresi (cm)	r	,161	-,047	,252
	p	,498	,845	,284
	N	20	20	20
Baş çevresi (cm)	r	-,202	-,025	,418
	p	,393	,918	,067
	N	20	20	20
VKİ (kg/m²)	r	,110	-,089	,173
	p	,645	,709	,465
	N	20	20	20
Triceps kalınlığı (mm)	r	,346	-,005	,225
	p	,135	,983	,340
	N	20	20	20
USG triceps kalınlığı (mm)	r	,126	,205	-,330
	p	,597	,386	,155
	N	20	20	20
Penis boyu (cm)	r	,363	-,306	-,235
	p	,116	,190	,319
	N	20	20	20
Testis volümü (ml)	r	-,010	-,016	-,136
	p	,968	,947	,569
	N	20	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğanların lipid düzeyleri özellikleri ile adipokinler ve kisspeptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14.Yenidoğanların lipid profili ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon

		Leptin	Adiponektin	Kisspeptin
TK	r	-,209	-,014	,186
	p	,195	,932	,252
	N	40	40	40
TG	r	,014	-,022	-,152
	p	,933	,892	,350
	N	40	40	40
HDL	r	-,196	,111	,276
	p	,225	,494	,085
	N	40	40	40
LDL	r	-,132	-,067	,169
	p	,417	,682	,298
	N	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğan kızların hormonal profilleri ile leptin, adiponektin ve kisspeptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kızların hormonal profilleri ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon

		Leptin	Adiponektin	Kisspeptin
FSH	r	,428	-,238	-,184
	p	,060	,312	,437
	N	20	20	20
LH	r	,027	-,127	-,330
	p	,911	,595	,156
	N	20	20	20
E2	r	-,165	-,048	,403
	p	,488	,842	,078
	N	20	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

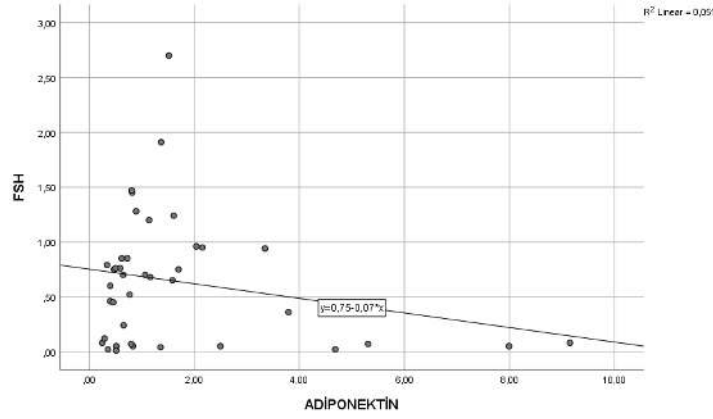
Yenidoğan erkeklerin hormonal profilleri ile adipokin ve kisspeptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Erkeklerin hormonal profilleri ile adipokinler ve kisspeptin arasında korelasyon

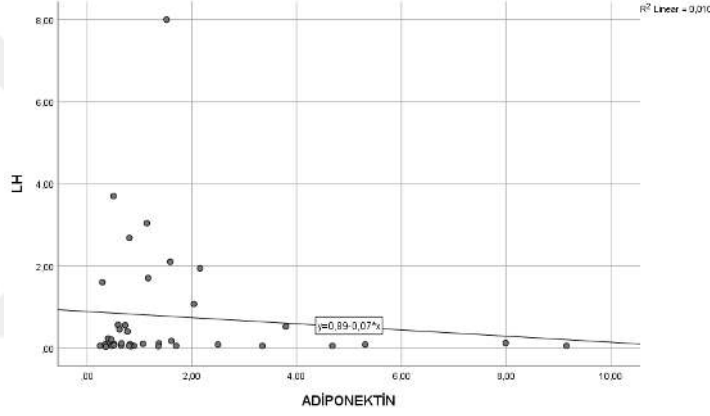
		Leptin	Adiponektin	Kisspeptin
FSH	r	,056	,414	,054
	p	,815	,070	,822
	N	20	20	20
LH	r	,288	,219	-,087
	p	,218	,352	,714
	N	20	20	20
Testosteron	r	,064	,232	-,391
	p	,789	,326	,088
	N	20	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

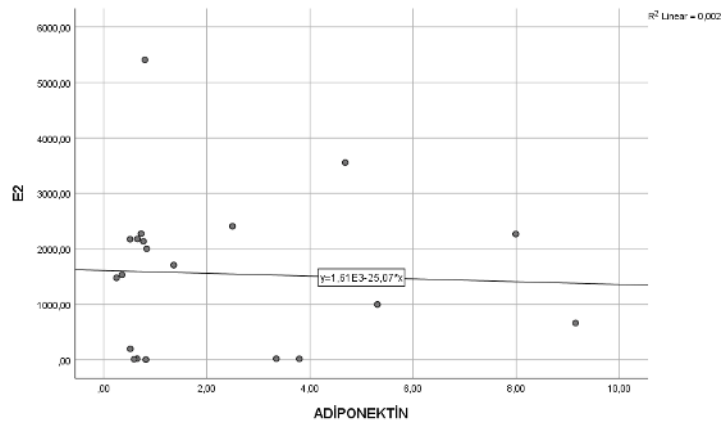
Yenidoğanların hormon profili ile adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Şekil 4.4, 4.5, 4.6, 4.7)



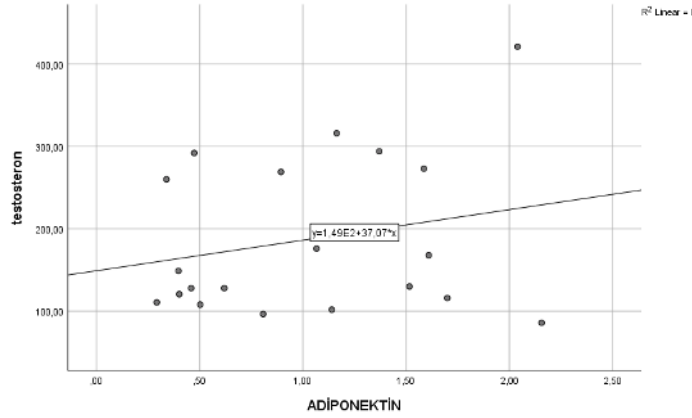
Şekil 4.4. FSH-adiponektin ilişkisi grafiği



Şekil 4.5. LH- adiponektin ilişkisi grafiği



Şekil 4.6. Estradiol- adiponektin ilişkisi grafiği



Şekil 4.7. Testosteron-adiponektin ilişkisi grafiği

4.2. Annelere Ait Korelasyonlar

Annelerde TG değerleri ile anne USG triceps kalınlığı değerleri arasında, pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı ($r=0,329$, $p=0,038$), AST değerleri ile anne triceps kalınlığı ve anne USG triceps kalınlığı değerleri arasında negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanırken ($r=-0,341$, $p=0,031$), ALT değerleri ile anne boy değerleri arasında negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi (sırasıyla $r=-0,373$, $p=0,018$ ve $r=-0,323$, $p=0,042$). Annelerin diğer genel özellikleri ile biyokimyasal özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Annelerin genel özellikleri ile biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon

		TK	TG	HDL	LDL	AST	ALT
Anne yaş (yıl)	<i>r</i>	,080	,234	,010	,073	-,052	,143
	<i>p</i>	,626	,146	,952	,656	,748	,378
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40
Anne boy (m)	<i>r</i>	,096	,039	,009	,079	-,252	-0,341*
	<i>p</i>	,557	,810	,955	,627	,116	0,031
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40
Anne kilo (g)	<i>r</i>	,116	,190	-,011	,108	-,287	-,158
	<i>p</i>	,475	,240	,945	,509	,073	,330
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40
Anne belçevresi (cm)	<i>r</i>	,085	,195	-,035	,082	-,247	-,016
	<i>p</i>	,603	,228	,829	,615	,124	,923
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40
Anne VKİ (kg/m2)	<i>r</i>	,068	,186	-,046	,072	-,222	-,038
	<i>p</i>	,676	,250	,778	,658	,168	,816
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40
Anne kan şekeri (mg/dl)	<i>r</i>	,013	,124	,068	-,016	-,005	,068
	<i>p</i>	,938	,444	,677	,920	,975	,678
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40
Anne triceps kalınlığı (mm)	<i>r</i>	,204	,229	,029	,232	-0,373*	-,228
	<i>p</i>	,208	,154	,861	,150	,018	,156
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40
Anne USG triceps kalınlığı (mm)	<i>r</i>	,174	0,329*	,022	,106	-0,323*	-,226
	<i>p</i>	,282	0,038	,893	,516	0,042	,161
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40
Gebelik boyunca vücut ağırlığındaki artış (kg)	<i>r</i>	,058	,291	-,198	-,002	-,283	-,172
	<i>p</i>	,723	,068	,220	,989	,077	,289
	<i>N</i>	40	40	40	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Annelerde kisspeptin değerleri ile gebelik boyunca vücut ağırlığındaki artış değerleri arasında, negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=-0,435$, $p=0,005$). Annelerin diğer genel özellikleri ile anne adiposit peptitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Annelerin genel özellikleri ile anne adipokinleri ve kisseptin düzeyleri arasında korelasyon

		Anne Leptin	Anne Adiponektin	Anne Kisseptin
	r	-,080	,063	,222
Anne yaş (yıl)	p	,622	,699	,169
	N	40	40	40
	r	-,220	-,132	-,041
Anne boy (m)	p	,173	,415	,801
	N	40	40	40
	r	-,265	-,215	,033
Anne kilo (g)	p	,099	,182	,842
	N	40	40	40
	r	-,214	-,249	-,108
Anne bel çevresi (cm)	p	,185	,121	,506
	N	40	40	40
	r	-,215	-,181	,044
Anne VKİ (kg/m2)	p	,182	,264	,788
	N	40	40	40
	r	,080	-,064	,289
Anne kan şekeri (mg/dl)	p	,622	,696	,070
	N	40	40	40
	r	-,260	-,210	,159
Anne triceps kalınlığı (mm)	p	,105	,194	,326
	N	40	40	40
	r	-,103	,044	-,129
Anne USG triceps kalınlığı (mm)	p	,527	,788	,429
	N	40	40	40
	r	,177	,006	-,435**
Gebelik boyunca vücut ağırlığındaki artış (kg)	p	,275	,970	,005
	N	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Annelerin biyokimyasal özellikleri ile anne adipokinleri ve kisseptin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Annelerin biyokimyasal özellikleri ile anne adipokinleri ve kisspeptin arasında korelasyon

		Anne Leptin	Anne Adiponektin	Anne Kisspeptin
Anne TK	<i>r</i>	,075	-,195	,238
	<i>p</i>	,647	,228	,140
	N	40	40	40
Anne TG	<i>r</i>	,245	-,056	,001
	<i>p</i>	,127	,732	,995
	N	40	40	40
Anne HDL	<i>r</i>	,002	-,202	,228
	<i>p</i>	,992	,211	,157
	N	40	40	40
Anne LDL	<i>r</i>	,105	-,194	,301
	<i>p</i>	,520	,231	,059
	N	40	40	40
Anne AST	<i>r</i>	,266	,142	,107
	<i>p</i>	,097	,383	,511
	N	40	40	40
Anne ALT	<i>r</i>	,216	-,082	,074
	<i>p</i>	,181	,613	,650
	N	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

4.3. Anne ve Yenidoğanlara Ait Korelasyonlar

Yenidoğanların TK değerleri ile Anne TK, Anne HDL ve Anne LDL değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu (sırasıyla $r=0,550$, $p<0,001$, $r=0,546$, $p<0,001$ ve $r=0,534$, $p<0,001$), yenidoğanların HDL değerleri ile Anne TK, Anne HDL ve Anne LDL değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanırken (sırasıyla $r=0,622$, $p<0,001$, $r=0,589$, $p<0,001$ ve $r=0,622$, $p<0,001$), Yenidoğanların LDL değerleri ile anne HDL ve annenin LDL değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi (sırasıyla $r=0,538$, $p<0,001$, $r=0,348$, $p=0,028$). Yenidoğanların TG değeri ile annen LDL ve annenin HDL değerleri arasında negatif

yönde, orta düşük derecede kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu belirlendi (sırasıyla $r=-0,342$, $p=0,31$, $r=-0,348$, $r=0,028$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Anne ve yenidoğanların biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon

		TK	TG	HDL	LDL
Anne TK	r	0,550**	-,303	0,622**	0,381*
	p	<0,001	,058	<0,001	0,015
	N	40	40	40	40
Anne TG	r	-,024	,144	-,011	-,098
	p	,882	,376	,946	,549
	N	40	40	40	40
Anne HDL	r	0,546**	-,348*	0,589**	0,538**
	p	<0,001	,028	<0,001	<0,001
	N	40	40	40	40
Anne LDL	r	0,534**	-,342*	0,622**	,348*
	p	<0,001	,031	<0,001	,028
	N	40	40	40	40
Anne AST	r	-,027	-,148	,041	-,049
	p	,867	,363	,801	,763
	N	40	40	40	40
Anne ALT	r	-,023	-,173	-,025	-,042
	p	,888	,286	,880	,795
	N	40	40	40	40

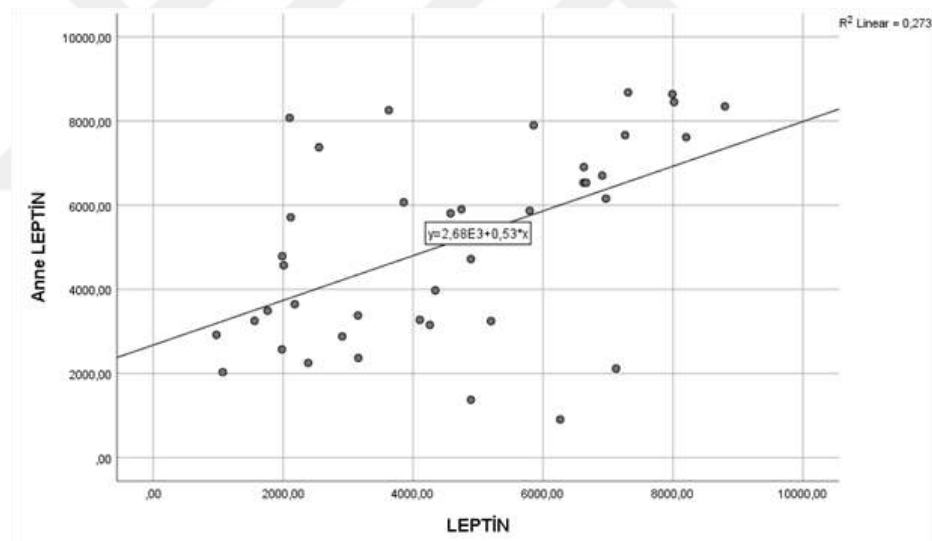
* Pearson Korelasyon Testi

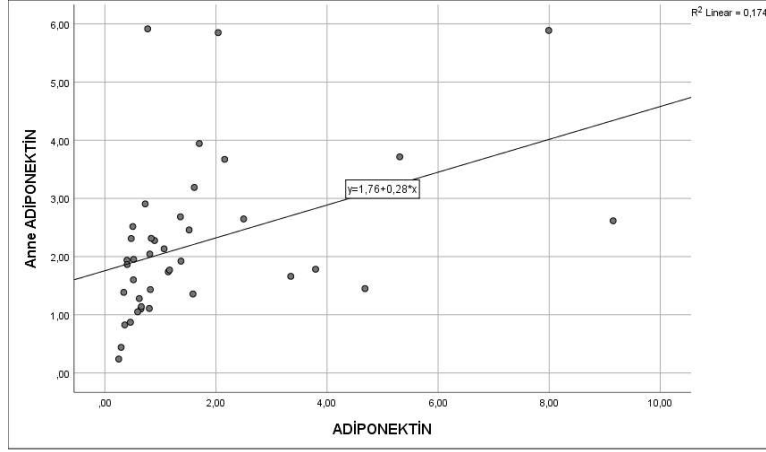
Yenidoğanların leptin değerleri ile anne leptin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ($r=0,523$, $p=0,001$), Yenidoğanların adiponektin değerleri ile anne adiponektin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ($r=0,417$, $p=0,007$) ve Yenidoğanların kisspeptin değerleri ile anne kisspeptin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,590$, $p<0,001$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Anne ve yenidoğanların adipokin, kisspeptin düzeyleri arasında korelasyon

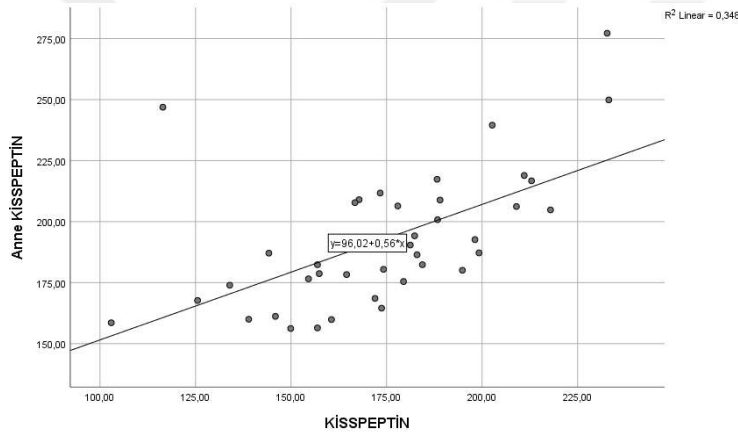
		Leptin	Adiponektin	Kisspeptin
Anne Leptin	r	0,523**	,174	-,045
	p	0,001	,282	,784
	N	40	40	40
Anne Adiponektin	r	,162	0,417**	,249
	p	,317	0,007	,121
	N	40	40	40
Anne Kisspeptin	r	-,145	-,012	0,590**
	p	,372	,943	<0,001
	N	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

**Şekil 4.8.** Anne ve yenidoğan leptin düzeyleri grafiği



Şekil 4.9. Anne ve yenidoğan adiponektin düzeyleri grafiği



Şekil 4.10. Anne ve yenidoğan kisspeptin düzeyleri ilişkisi grafiği

Annelerde TK değerleri ile telarş seviyeleri arasında, negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=-0,467$, $p=0,038$). Yine annelerde TG değerleri ile telarş seviyeleri arasında, negatif yönde, testis volümü ile pozitif yönde olmak üzere orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu (sırasıyla $r=-0,568$, $p=0,009$ ve $r=0,474$, $p=0,035$), HDL ve LDL değerleri ile doğum boyu arasında pozitif yönde, düşük orta dereceli (sırasıyla $r=0,344$, $p=0,030$ ve $r=0,326$, $p=0,040$), LDL değerleri ile Telarş seviyeleri arasında, negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=-0,450$, $p=0,047$). Son olarak annelerde AST değerleri ile overde kist sayısı arasında, pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,515$, $p=0,020$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22.Yenidoğanların genel özellikleri ile annelerin biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon

Yenidoğanların genel özellikleri		Annelerin biyokimyasal özellikleri					
		TK	TG	HDL	LDL	AST	ALT
Gestasyonel hafta	r	-,094	-,136	-,104	-,092	,001	-,239
	p	,565	,404	,523	,573	,995	,138
	N	40	40	40	40	40	40
Doğum boyu (m)	r	,308	,044	0,344*	0,326*	,049	,108
	p	,053	,787	0,030	0,040	,766	,509
	N	40	40	40	40	40	40
Doğum ağırlığı (g)	r	-,024	,041	-,013	-,033	,236	,249
	p	,882	,803	,939	,842	,142	,121
	N	40	40	40	40	40	40
Bel çevresi (cm)	r	,109	,040	,082	,101	,132	,211
	p	,503	,806	,615	,536	,417	,191
	N	40	40	40	40	40	40
Baş çevresi (cm)	r	,133	,098	-,006	,183	,218	,258
	p	,413	,549	,969	,259	,176	,108
	N	40	40	40	40	40	40
VKİ (kg/m ²)	r	-,157	-,015	-,127	-,186	,266	,241
	p	,332	,926	,434	,250	,097	,134
	N	40	40	40	40	40	40
Triceps kalınlığı (mm)	r	,175	,138	,094	,198	,263	,256
	p	,280	,397	,562	,222	,101	,111
	N	40	40	40	40	40	40
USG triceps kalınlığı (mm)	r	,044	,059	-,072	,041	,094	,067
	p	,788	,716	,658	,800	,564	,683
	N	40	40	40	40	40	40
Uterus uzunluğu_1	r	-,074	,009	,008	-,032	-,279	-,103
	p	,762	,971	,975	,896	,248	,675
	N	19	19	19	19	19	19
Uterus boyutu_2	r	-,073	-,389	,007	-,077	,066	,113
	p	,766	,100	,977	,754	,790	,646
	N	19	19	19	19	19	19
Over hacmi (cm3)	r	-,024	-,085	,001	,047	-,076	-,112
	p	,920	,722	,996	,845	,749	,638
	N	20	20	20	20	20	20
En büyük kist uzunluğu (mm)	r	,302	-,018	,304	,240	-,233	-,163
	p	,196	,939	,192	,308	,322	,493
	N	20	20	20	20	20	20
Overde kist sayısı	r	-,173	-,279	-,149	-,073	0,515*	,425
	p	,466	,234	,531	,760	0,020	,062
	N	20	20	20	20	20	20
Telarş	r	-0,467*	-0,568**	-,352	-0,450*	,017	-,063
	p	0,038	0,009	,128	0,047	,944	,790
	N	20	20	20	20	20	20
Penis boyu	r	,106	,279	,132	,103	-,026	,231
	p	,656	,233	,579	,666	,913	,328
	N	20	20	20	20	20	20
Testis volümü	r	,050	0,474*	-,069	,022	,124	,032
	p	,835	0,035	,771	,926	,602	,895
	N	20	20	20	20	20	20

Annelerde adipokin değerleri ile yenidoğanın gestasyonel haftası arasında, pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,335$, $p=0,034$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Yenidoğanların genel özellikleri ile annelerin adipokin ve kisspeptin düzeyleri arasında korelasyon

		Anne Leptin	Anne Adiponektin	Anne Kisspeptin
	<i>r</i>	-,012	0,335*	,002
Gestasyonel hafta	<i>p</i>	,943	0,034	,992
	<i>N</i>	40	40	40
	<i>r</i>	,036	-,216	,101
Doğum boyu (m)	<i>p</i>	,825	,180	,534
	<i>N</i>	40	40	40
	<i>r</i>	-,031	,122	-,120
Doğum ağırlığı (g)	<i>p</i>	,847	,452	,461
	<i>N</i>	40	40	40
	<i>r</i>	-,137	-,051	-,079
Bel evresi (cm)	<i>p</i>	,401	,756	,626
	<i>N</i>	40	40	40
	<i>r</i>	-,020	,090	,004
Baş evresi (cm)	<i>p</i>	,904	,580	,978
	<i>N</i>	40	40	40
	<i>r</i>	-,157	,299	-,161
VKİ (kg/m²)	<i>p</i>	,333	,061	,320
	<i>N</i>	40	40	40
	<i>r</i>	,139	,014	-,163
Triceps kalınlığı (mm)	<i>p</i>	,393	,929	,316
	<i>N</i>	40	40	40
	<i>r</i>	,094	,141	-,254
USG triceps kalınlığı (mm)	<i>p</i>	,566	,384	,114
	<i>N</i>	40	40	40
	<i>r</i>	-,103	,254	-,112
Uterus uzunluğu_1	<i>p</i>	,674	,295	,647
	<i>N</i>	19	19	19
	<i>r</i>	,153	,196	-,106
Uterus boyutu_2	<i>p</i>	,532	,420	,666
	<i>N</i>	19	19	19
	<i>r</i>	,082	-,068	-,137
Over hacmi (cm³)	<i>p</i>	,732	,776	,565
	<i>N</i>	20	20	20
	<i>r</i>	-,391	-,054	-,088
En byk kist uzunluğu (mm)	<i>p</i>	,088	,821	,712
	<i>N</i>	20	20	20
	<i>r</i>	,402	,248	-,104
Overde kist	<i>p</i>	,079	,291	,662
	<i>N</i>	20	20	20
	<i>r</i>	-,053	,161	-,223
Telarş	<i>p</i>	,825	,498	,345
	<i>N</i>	20	20	20
	<i>r</i>	,194	-,344	-,285
Penis boyu	<i>p</i>	,413	,137	,223
	<i>N</i>	20	20	20
	<i>r</i>	-,081	,056	-,049
Testis volm	<i>p</i>	,734	,815	,838
	<i>N</i>	20	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğanların TK seviyeleri ile annelerin adiponektinleri arasında, negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=-0,388$, $p=0,013$). Yenidoğanların HDL seviyeleri ile annelerin kisspeptin değerleri arasında, pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,408$, $p=0,009$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Yenidoğanların biyokimyasal özellikleri ile annelerin adipokinleri ve kisspeptin arasında korelasyon

Yenidoğanların biyokimyasal özellikleri		Anne Leptin	Anne Adiponektin	Anne Kisspeptin
TK	r	-,096	-0,388*	,233
	p	,558	0,013	,148
	N	40	40	40
TG	r	,089	,034	-,235
	p	,585	,837	,144
	N	40	40	40
HDL	r	-,103	-,246	0,408*
	p	,528	,127	0,009
	N	40	40	40
LDL	r	-,072	-,310	,092
	p	,661	,052	,571
	N	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğanların testosteron seviyeleri ile annelerin TG değerleri arasında, pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,470$, $p=0,037$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Yenidoğanların hormon ve annelerin biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon

Annelerin biyokimyasal özellikleri		Yenidoğanların hormon profili			
		FSH	LH	E2	Testosteron
Anne TK	r	-,155	-,007	,139	-,141
	p	,339	,966	,559	,553
	N	40	40	20	20
Anne TG	r	,172	,089	-,153	0,470*
	p	,288	,584	,520	0,037
	N	40	40	20	20
Anne HDL	r	-,125	,021	,163	-,233
	p	,441	,899	,493	,323
	N	40	40	20	20
Anne LDL	r	-,176	,044	,156	-,286
	p	,277	,786	,511	,222
	N	40	40	20	20
Anne AST	r	-,025	-,126	,103	,080
	p	,879	,438	,664	,737
	N	40	40	20	20
Anne ALT	r	-,203	-,117	,041	-,207
	p	,208	,474	,864	,381
	N	40	40	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğanların hormon profili ve annelerin adipokinleri, kisspeptin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Yenidoğanların hormon profili ve annelerin adipokinleri, kisspeptin düzeyi arasında korelasyon

Annelerin adipokinleri		Yenidoğanların hormon profili			
		FSH	LH	E2	Testosteron
Anne Leptin	r	,237	,117	-,284	,215
	p	,141	,473	,226	,363
	N	40	40	20	20
Anne Adiponektin	r	,068	,033	,112	,311
	p	,677	,841	,637	,182
	N	40	40	20	20
Anne Kisspeptin	r	-,139	,010	,338	-,292
	p	,393	,949	,145	,212
	N	40	40	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğanların leptin, adiponektin, kisspeptin düzeyleri ile annelerin biyokimyasal özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Yenidoğanların adipokin ve kisspeptin düzeyleri ile annelerin biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon

		Leptin	Adiponektin	Kisspeptin
Anne TK	r	,022	,160	,185
	p	,895	,324	,253
	N	40	40	40
Anne TG	r	,202	-,024	-,070
	p	,210	,885	,667
	N	40	40	40
Anne HDL	r	,029	,021	,112
	p	,859	,899	,491
	N	40	40	40
Anne LDL	r	,038	,115	,160
	p	,818	,479	,323
	N	40	40	40
Anne AST	r	,048	-,075	,021
	p	,770	,648	,896
	N	40	40	40
Anne ALT	r	,029	-,087	,007
	p	,859	,594	,966
	N	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Annelerin genel özellikleri ile yenidoğanların leptin, adiponektin ve kisspeptin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Annelerin genel özellikleri ile yenidoğanların adipokin ve kisspeptin düzeyleri arasında korelasyon

Annelerin genel özellikleri		Yenidoğanların adipokinleri		
		Leptin	Adiponektin	Kisspeptin
Anne yaş (yıl)	r	-,212	,091	-,028
	p	,189	,576	,866
	N	40	40	40
Anne boy (m)	r	,002	,150	-,102
	p	,989	,356	,530
	N	40	40	40
Anne kilo (g)	r	-,074	,009	,042
	p	,652	,958	,795
	N	40	40	40
Anne bel çevresi (cm)	r	-,082	-,015	-,131
	p	,614	,928	,419
	N	40	40	40
Anne VKİ (kg/m ²)	r	-,067	-,059	,072
	p	,682	,719	,659
	N	40	40	40
Anne kan şekeri (mg/dl)	r	,011	-,176	,271
	p	,946	,277	,091
	N	40	40	40
Anne triceps kalınlığı (mm)	r	-,082	,031	,184
	p	,614	,850	,256
	N	40	40	40
Anne USGtriceps kalınlığı (mm)	r	-,051	-,006	-,047
	p	,754	,970	,776
	N	40	40	40
Gebelik boyunca vücut ağırlığındaki artış (kg)	r	,099	,203	-,026
	p	,544	,210	,874
	N	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Annenin gebelikte vücut ağırlığındaki artış ile yenidoğanların TG değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,514$, $p=0,001$) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Annelerin genel özellikleri ile yenidoğanların biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon

		TK	TG	HDL	LDL
	r	,027	,073	,005	,008
Anne yaş (yıl)	p	,867	,655	,978	,963
	N	40	40	40	40
	r	,176	,052	,201	,046
Anne boy (m)	p	,278	,748	,214	,778
	N	40	40	40	40
	r	,232	,241	,159	,082
Anne kilo (g)	p	,149	,134	,328	,614
	N	40	40	40	40
	r	,110	,229	-,010	,051
Anne bel çevresi (cm)	p	,500	,156	,950	,754
	N	40	40	40	40
	r	,176	,253	,082	,061
Anne VKİ (kg/m2)	p	,277	,115	,614	,708
	N	40	40	40	40
	r	,012	,039	,010	,199
Anne kan şekeri (mg/dl)	p	,944	,812	,950	,218
	N	40	40	40	40
	r	,151	,115	,100	,035
Anne triceps kalınlığı (mm)	p	,353	,479	,538	,832
	N	40	40	40	40
	r	,045	-,021	,016	-,084
Anne USG triceps kalınlığı (mm)	p	,784	,899	,920	,604
	N	40	40	40	40
	r	,176	0,514**	,002	,182
Gebelik boyunca vücut ağırlığındaki artış (kg)	p	,276	0,001	,989	,262
	N	40	40	40	40

* Pearson Korelasyon Testi

Annelerin genel özellikleri ile yenidoğanların hormonal profili arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Annelerin genel özellikleri ile yenidoğanların hormonal profili arasında korelasyon

		FSH	LH	E2	Testosteron
Anne yaş (yıl)	r	-,306	-,204	-,252	,420
	p	,055	,207	,283	,065
	N	40	40	20	20
Anne boy (m)	r	-,023	,042	,299	,244
	p	,886	,798	,200	,300
	N	40	40	20	20
Anne kilo (g)	r	-,108	-,177	-,158	,272
	p	,505	,275	,507	,246
	N	40	40	20	20
Anne bel çevresi (cm)	r	-,079	-,167	-,237	,130
	p	,630	,302	,315	,586
	N	40	40	20	20
Anne VKİ (kg/m²)	r	-,094	-,190	-,283	,172
	p	,565	,240	,227	,467
	N	40	40	20	20
Anne kan şekeri (mg/dl)	r	,164	,176	-,054	-,015
	p	,313	,277	,821	,951
	N	40	40	20	20
Anne triceps kalınlığı (mm)	r	-,084	-,006	-,013	-,056
	p	,605	,971	,958	,816
	N	40	40	20	20
Anne USG triceps kalınlığı (mm)	r	-,306	-,243	-,219	,414
	p	,055	,131	,355	,070
	N	40	40	20	20
Gebelik boyunca vücut ağırlığındaki artış (kg)	r	,043	-,170	-,294	,357
	p	,792	,294	,209	,122
	N	40	40	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Yenidoğanların testosteron değerleri ile annelerin TG değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,470$, $p=0,037$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31.Yenidoğanların hormonal profili ve annelerin biyokimyasal özellikleri arasında korelasyon

		FSH	LH	E2	Testosteron
	r	-,155	-,007	,139	-,141
Anne TK	p	,339	,966	,559	,553
	N	40	40	20	20
	r	,172	,089	-,153	,470*
Anne TG	p	,288	,584	,520	,037
	N	40	40	20	20
	r	-,125	,021	,163	-,233
Anne HDL	p	,441	,899	,493	,323
	N	40	40	20	20
	r	-,176	,044	,156	-,286
Anne LDL	p	,277	,786	,511	,222
	N	40	40	20	20
	r	-,025	-,126	,103	,080
Anne AST	p	,879	,438	,664	,737
	N	40	40	20	20
	r	-,203	-,117	,041	-,207
Anne ALT	p	,208	,474	,864	,381
	N	40	40	20	20

* Pearson Korelasyon Testi

Telârş 2 (yüksek) düzeyinde olan kız yenidoğanlarda TK ve HDL değêrleri ile anne TK, anne TG ve anne LDL değêrlerinin Telârş 1 (düşük) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu belirlendi (sırasıyla, $p=0,027$, $p=0,017$, $p=0,038$, $p=0,009$ ve $p=0,047$). Kız yenidoğanların overde kist sayısı ve uzunluğu, hormon düzeyleri ile adiposit peptitleri ve kisspeptinin telârş durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklar yaratmadığu belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.32. Kız yenidoğanların telarş durumuna göre overde kist sayısı ve uzunluğu, hormon düzeyleri, adiposit peptitleri ile yenidoğan ve annelerin biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Telarş 1 (Düşük) N=9	Telarş2 (Yüksek) N=11	p
FSH (Ort±Ss)	0,28±0,49	0,34±0,35	0,765*
LH (Ort±Ss)	0,11±0,16	0,18±0,20	0,423*
E2 (Ort±Ss)	1180,32±1156,36	1858,15±1541,07	0,290*
Overde kist sayısı [median (min-maks)]	1 (1. 3)	2 (1. 3)	0,152**
En büyük kist uzunluğu (mm) (Ort±Ss)	3,06±2,74	4,24±2,41	0,320*
Leptin (Ort±Ss)	3847,77±2205,45	4176,89±2198,45	0,743*
Adipokin [median (min-maks)]	0,83 (0,25. 9,13)	0,77 (0,36. 7,99)	0,656**
Kisspeptin (Ort±Ss)	173,48±45,97	174,06±24,05	0,971*
Anne Leptin (Ort±Ss)	5370,79±2379,06	5138,97±2241,06	0,825*
Anne Adipokin [median (min-maks)]	1,95 (0,24. 3,71)	1,66 (0,83. 5,91)	0,882**
Anne Kisspeptin (Ort±Ss)	202,75±40,36	188,38±25,51	0,345*
TK (Ort±Ss)	86,55±16,34	66,00±20,75	0,027*
TG (Ort±Ss)	28,55±17,19	31,90±22,49	0,718*
HDL (Ort±Ss)	38,66±6,74	28,09±10,36	0,017*
LDL (Ort±Ss)	44,44±14,73	37,18±13,73	0,270*
Anne TK (Ort±Ss)	267,44±82,69	199,09±53,17	0,038*
Anne TG (Ort±Ss)	254,55±48,35	195,81±41,32	0,009*
Anne HDL (Ort±Ss)	72,22±24,08	58,36±14,43	0,128*
Anne LDL (Ort±Ss)	158,77±49,07	120,18±31,27	0,047*
Anne AST (Ort±Ss)	19,55±7,79	19,81±8,41	0,944*
Anne ALT (Ort±Ss)	12,77±6,77	11,90±7,46	0,790*

* Student's T Testi, ** Mann Whitney U Testi

Kız yenidoğanların overde en büyük kist uzunluğu, hormon düzeyleri, adipokinler, kisspeptin ile yenidoğan ve annelerin biyokimyasal parametrelerinin overde kist sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklar yaratmadığı belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Kız yenidoğanların overde kist sayısına göre overde kist sayısı ve uzunluğu, hormon düzeyleri ve adiposit peptitleri ile yenidoğan ve annelerin biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Overde kist sayısı <2 N=8	Overde kist sayısı ≥2 N=12	p
FSH (Ort±Ss)	0,33±0,51	0,31±0,34	0,927*
LH (Ort±Ss)	0,12±0,17	0,17±0,19	0,592*
E2 (Ort±Ss)	1537,48±1229,15	1563,56±1541,60	0,969*
En büyük kist uzunluğu (mm) (Ort±Ss)	3,68±3,11	3,73±2,28	0,970*
Leptin (Ort±Ss)	3670,77±2006,02	4267,46±2294,31	0,557*
Adipokin [median (min- maks)]	0,82 (0,51. 9,15)	0,78 (0,25. 7,99)	0,792**
Kisspeptin (Ort±Ss)	187,57±30,26	164,62±35,37	0,151*
Anne Leptin (Ort±Ss)	4364,44±2322,70	5829,20±2082,52	0,158*
Anne Adipokin [median (min- maks)]	1,52 (1,05. 2,68)	1,86 (0,24. 5,91)	0,571**
Anne Kisspeptin (Ort±Ss)	203,99±38,63	188,75±28,61	0,323*
TK (Ort±Ss)	83,25±20,63	69,91±20,68	0,174*
TG (Ort±Ss)	28,00±18,40	32,00±21,38	0,671*
HDL (Ort±Ss)	37,12±7,19	30,00±11,22	0,131*
LDL (Ort±Ss)	43,87±16,61	38,16±12,77	0,396*
Anne TK (Ort±Ss)	247,00±91,91	218,41±62,56	0,417*
Anne TG (Ort±Ss)	236,62±53,64	212,66±52,19	0,333*
Anne HDL (Ort±Ss)	67,87±22,70	62,41±18,88	0,566*
Anne LDL (Ort±Ss)	142,12±51,86	134,50±39,67	0,714*
Anne AST (Ort±Ss)	16,00±3,70	22,16±9,12	0,088*
Anne ALT (Ort±Ss)	10,87±4,42	13,25±8,33	0,472*

* Student's T Testi, ** Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Ergenlik, bir çocuğun vücudunun cinsel üreme yeteneğine sahip yetişkin bir vücuda fiziksel olarak olgunlaşmasıdır. Bu olgunlaşma, HPG ekseninin aktivasyonu ile gonadotropik hormonlarda ve seks steroid hormonlarında cinsiyete özgü bir artışla meydana gelir (1). Troisi ve ark. Ve diğer çalışmada Takagi ve ark. LH ve FSH seviyeleri gebeliğin ortasında zirve yapmasını ve sonrasında plasental östrojenin artan konsantrasyonu tarafından doğumda tamamen baskılanıncaya kadar giderek azalmasını göstermişlerdir (12,13). Mini pubertede LH ve FSH'ın artması, erkeklerde testislerde testosteron üretimini, kızlarda ise yumurtalıklarda östradiol üretimini uyarır ve gonadotropin seviyeleri doğumdan yaklaşık 1 hafta sonra yükselir (17). Schmidt ve ark; ve Becker ve ark. Araştırmalarında LH seviyeleri erkeklerde kızlara göre daha yüksektir, yaşamın 2. ve 10. haftaları arasında zirveye ulaşır ve daha sonra 4-6 aylıkken ergenlik öncesi seviyelere düşer. FSH seviyeleri, mini puberte sırasında kızlarda erkeklere göre daha yüksektir (17,18). Bizim çalışmamızda erkek hastalarda FSH ve LH değerlerinin (sırasıyla $0,96 \pm 0,57$ ve $1,37 \pm 1,94$), kızlara göre (sırasıyla $0,32 \pm 0,41$ ve $0,15 \pm 0,18$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu saptandı. Bu veriler erkek yenidoğanlarda LH yüksekliğinin kız yenidoğanlara göre fazla olması ile literatüre uyumlu ancak FSH yüksekliğinin erkek yenidoğanlarda daha yüksek olması literatür ile çelişmektedir. Ancak burada Becker ve ar. Yaptığı çalışmada da FSH düzeyinin kız ve erkeklerde 4., 8. ve 20. postnatal haftalarda karşılaştırılmasında (sırasıyla $p=0,06$, $p=0,0037$, $p<0,0001$); 4. Haftada anlamlı korelasyon yoktu. Bizim çalışmamızda da kızlarda FSH'ın anlamlı yüksek çıkmaması postnatal birinci günde serum örneklerinin alınmasına bağlı olabilir.

Erkek çocuklarda LH, testosteron üretimini uyarır, böylece testosteron düzeyi artar, yaşamın 2.-3. aylarında zirveye ulaşır. Bu süre zarfında testosteron değerleri doğurgan yetişkin erkeklerinkine ulaşabilir (18,20). Mini ergenliğin devam eden etkileri göz önüne alındığında, hormonal dalgalanma erkek çocuklarda penis büyümesi ve testis volüm gelişimi için önemlidir. Mini pubertedeki testosteron seviyeleri, penis büyümesi ve testis volüm ile pozitif korelasyon gösterir (33). Bizim çalışmamızda erkek yenidoğanlarda testis volümü ve testosteron değerleri arasında, pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ve bu veriler literatüre uyumludur.

Mini puberte hedef alan çalışmalar, farklı matrislerde (kan, tükürük ve idrar) ve farklı zaman noktalarında yapılan hormon ölçümlerine dayanmaktadır. Tükürük ve idrarda hormon örnekleme yöntemlerinin güvenilirliğinin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Son veriler, doğrudan immünoanalizlerin, özellikle kız yenidoğanlarda testosteron konsantrasyonlarını olduğundan fazla tahmin ettiğini ve sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ile ölçümün daha güvenilir olduğunu göstermektedir (1). Bu nedenle minipuberte ile ilgili çalışmaları değerlendirirken örnekleme materyali ve analitik yöntem dikkate alınmalıdır.

Kızlarda, erkek çocuklara göre mini pubertenin doğurganlık ve genital organların gelişimi üzerindeki etkisini destekleyen daha az çalışma vardır. Schmidt ve ark. 3 aylıkken meme bezi çapı ile östradiol (RIA) arasında pozitif bir korelasyon tanımlamıştır (46). Ayrıca, Kuiri-Hänninen ve ark. preterm kızlarda, idrar östradiolü (LC-MS/MS) ile uterus büyümesi ve meme bezi çapı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (183). Ancak bizim çalışmamızda kız yenidoğanlarda FSH, LH, E2 düzeyleri ile uterus boyutları, over hacmi, overde kist sayısı ve telarş evresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamış olup literatür ile çelişmektedir. Bunun olası nedenleri arasında bizim çalışmamızdaki yenidoğanlardan postnatal birinci günlerinde serum örneklerinin alınması olabileceği gibi diğer çalışmaların örnekleme materyallerinin ve örneklerin çalışılma yöntemlerinin farklı olması da olabilir. Bu soruyu yanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Araştırmacılar, glukozun, lipidlerin veya gebelikte aşırı kilo alımının annenin obezitesinde aşırı fetal büyüme riskini tetikleyip tetiklemediğini belirlemeye çalışmışlardır (108).

Yağ depolarındaki pre-pubertal artış ile ergenliğin başlangıcı arasındaki ilişki, başlangıçta leptin sinyalinin ergenliğin zamanlaması için hayati önem taşıdığı yönündeki bir düşünceyi desteklemiştir. Leptin artışını değiştirmenin üreme sistemi üzerindeki etkilerini araştıran araştırmacılar, doğum sonrası leptin artışının engellenmesinin veya değiştirilmesinin erkek sıçan yavrularında testis büyümesini ve FSH'yi azalttığını ve dişilerde yumurtalık büyümesini ve FSH'yi azalttığını bulmuşlardır (122). Ergenlik başlangıcı her iki cinsiyette de gecikmiş (122) ve dişilerde yumurtalık primordial folikülleri azalmıştır (121). Üremeyi düzenleyen

hipotalamik devrelerin (özellikle kisspeptin ağı) gelişimi üzerinde cinsiyete bağlı etkiler vardı (123, 124, 125). Leptin sinyalinin zamanlaması başlangıçta ergenliğin pozitif bir düzenleyicisi olarak ima edilmiştir, çünkü süttten kesilmiş dişi farelere leptin enjeksiyonları ergenliğin erken başlamasına neden olmuştur (98). Leptinin puberteyi hızlandırdığına dair raporlar (98,103,104), leptinin birincil metabolik tetikleyici olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, normal kemirgenlerde (105, 106, 107) veya primatlarda (108- 111) pre-pubertal serum leptin düzeyleri ile ergenlik zamanlaması arasında bu hipoteze karşı çıkan bir korelasyon bulunmamıştır. Bununla birlikte, insan fetüsünde üçüncü trimesterde (112,113) veya kemirgenlerde postnatal olarak (106,107,114,115) leptinde bir artış olduğuna dair kanıtlar vardır, erkek sıçanlardan (116) veya cinsiyetleri birleştiren sıçanlardan (117) veya farelerden (118) elde edilen veriler rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda yenidoğanlarda triceps kalınlığı ve leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). EA Hamed ve ark. çalışmalarının sonucuna göre obezite, dolaşımdaki serbest leptin konsantrasyonunun artmasıyla ilişkilidir (184). Bu artış BMI ve yağ kütlesi ile pozitif olarak ilişkilidir (185). Bizim çalışmamızda hem annelerde hem yenidoğanlarda VKİ (BMI) ile serum leptin konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$) bu sonuç literatür ile çelişmektedir. Bunda çalışılan yaş gruplarının farklı olması etkili olabilir. Maternal leptin serum seviyeleri birinci ve ikinci trimesterde istikrarlı bir şekilde artar ve ikinci trimesterin sonlarında veya üçüncü trimesterin başlarında zirveye ulaşır (185, 186). Bu yüksek seviyeler gebeliğin geri kalanı boyunca korunur ve doğum sonrası büyük ölçüde azalır. Bizim bulduğumuz sonuçlarda yenidoğanların leptin değerleri ile anne leptin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0,523$, $p=0,001$).

Mazaki-Tovi ve ark. çalışmasında kordon adiponektin seviyelerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve annedeki adiponektin seviyeleriyle ilişkili olmadığı bulundu, bu da adiponektinin fetal bir kaynak olduğunu ortaya koyuyor (149). Weyermann ve ark. Adiponektin konsantrasyonlarının yalnızca anne serumu ve anne sütü arasında anlamlı olduğu bulunurken (150), Kadowaki ve ark. kordon serumundaki düşük adiponektin seviyeleri, plasenta ağırlığına göre orantısız

derecede büyük fetüslerde ortaya çıkma eğilimindeydi ve bunun tersi de geçerliydi (151). Bizim sonuçlarımızda da yenidoğanların adiponektin değerleri ile anne adiponektin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0,417$, $p=0,007$) bu bulgu literatür ile çelişmektedir. Daha anlamlı net sonuçlar için detaylı ve büyük kapsamda çalışmalar gerekmektedir. Maternal ve fetal leptin ve adiponektin düzeylerinin korele olup olmadığı konusunda tutarsız veriler mevcuttur (191-196). Bu tür tutarsızlıklar kısmen örneklem büyüklüğünün küçük olması (çoğu çalışmada $n < 100$), numune toplama zamanlamasındaki farklılıklar (doğum öncesi ve doğum sonrası) ve biyokimyasal analizler (aynı anne-yenidoğan çiftinden alınan numunelerin aynı deneyde test edilip edilmediği) ile açıklanabilir.

Víctor Navarro ve ark., çalışmalarında Kisspeptin ekspresyonunun metabolik faktörler tarafından düzenlendiği ve bu düzenlemenin üreme yeteneklerini etkilediği belirtmektedir (187,188). Metabolik değişikliklerin kisspeptin nöronlarında epigenetik etkileşimlere neden olabilir fakat nasıl etkilediğine dair spesifik çalışmalar henüz yapılmamıştır. (189). Yapılan çalışmalar, fare modellerinde Kiss1 geninin epigenetik değişikliklerinin, ergenlik başlangıcının zamanlamasında değişikliklere sebep olabileceğini göstermektedir. Fakat, daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. (190). Ziliang Wang ve ark 2022 çalışmasında, gebe kadınlarda hem de çocuklarında değişen kisspeptin konsantrasyonları ile ilişkili olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar sağladılar (197). Clarke ve Dhillon, Kisspeptinin üreme sağlığının önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilebileceği ve üreme döneminde, özellikle gebelik ve puberte başlangıcında değişen roller oynadığı ileri sürülmüştür (198). Çalışmamızda kız yenidoğanlarda Kisspeptin düzeyi ile uterus boyutları, over hacmi, overde kist sayısı, over kist çapı ve telarş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Yine çalışmamızda erkek yenidoğanlarda Kisspeptin düzeyi ile penis boyu ve testis volümü arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bulgularımızda yenidoğanlarda serum Kisspeptin seviyeleri ile gonadotropin düzeyleri ve kız yenidoğanlarda estradiol, erkek yenidoğanlarda testosteron düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı, bu sonuçlar ışığında literatür ile çelişmektedir. Horikoshi ve ark., dolaşımdaki Kisspeptin seviyeleri gebelik boyunca yükseldiğini, üçüncü trimesterde zirveye ulaşp ve postnatal 5. günde dramatik bir şekilde

azaldığını bu durumun da plasental kökenli olduğunu gösterdiğini ifade etti (199). Bizim çalışmamızda yenidoğanların kisspeptin değerleri ile anne kisspeptin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi. Reynolds ve ark, çalışmalar, Kisspeptinin trofoblast istilasını sınırlamada ve implantasyonu ve sonraki gelişimi düzenlemedeki rolünü öne sürdü (200). Hu ve ark, Biriken kanıtlar, gebelik sırasında düşük dolaşımdaki Kisspeptin düzeylerini düşük yapma, preeklampsi, SGA ve düşük doğum ağırlığı riskinin artmasıyla ilişkilendirdi (201). Javed ve ark, göre çocuklardaki Kisspeptinin bir başka açıdan önemi de beslenme ve metabolik sinyallere göre işlev görmesidir. Enerji depolarıyla ilgili bilgileri gonadotropin nöronlarına iletir ve metabolik durum ile üreme arasında bir bağlantı görevi görür (202,203). Bizim çalışmamızda annelerin Kisspeptin düzeyleri ile yenidoğanların doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kisspeptin ve üzerindeki etkilerinin potansiyel mekanizmalarını veya yollarını aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hamid ve ark. anne ve yenidoğan serumunda lipid profili ve doğum ağırlığına etkisi isimli çalışmasında; anne ve yenidoğandan bakılan TG seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (204). Rodie ve ark. annenin TK ve LDL düzeylerinin yenidoğan HDL düzeyleriyle pozitif yönde ilişkili olduğunu tespit etti (205). Ortega ve ark. maternal TK düzeyi ile yenidoğan TK, LDL ve HDL düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulmuştur (206). Bizim çalışmamızda yenidoğanların TK değerleri ile anne TK, HDL, LDL değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu belirlendi (sırasıyla $r=0.550$, $p<0.001$, $r=0.546$, $p<0.001$ ve $r=0.534$, $p<0.001$). Yenidoğanların HDL değerleri ile anne TK, HDL, LDL değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı (sırasıyla $r=0.622$, $p<0.001$, $r=0.589$, $p<0.001$ ve $r=0.622$, $p<0.001$). Yenidoğanların LDL değerleri ile anne HDL değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiş ($r=0.538$, $p<0.001$) olup bu veriler literatüre uygundur.

Bastida ve ark. kordon kanı lipid ve lipoproteinlerindeki yaşa ve cinsiyete göre farklılıkları araştırdıkları bir çalışmada; kordon kanı total kolesterol ve LDL düzeyleri, kızlarda erkeklere göre ciddi anlamda daha yüksek ($p<0,001$), kızlarda 37.

gebelik haftasında doğanlarda daha yüksek HDL düzeyleri ($p < 0.05$), 39. ve 40. gebelik haftalarında doğanlarda daha yüksek total kolesterol ve LDL (her ikisi de $p < 0.05$) gösterdi (216). Bizim çalışmamızda kızlarda total kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin (sırasıyla $75,25 \pm 21,19$ ve $32,85 \pm 10,24$), erkeklere göre (sırasıyla $57,10 \pm 13,32$ ve $24,75 \pm 6,53$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu saptandı bu da literatüre uygundur.

Maternal leptin ile neonatal antropometrik ölçümler arasındaki ilişkileri araştıran çalışmaların çoğu doğum ağırlığına odaklanmıştır. Ancak bu raporların sonuçları çelişkilidir; Shroff ve ark. annenin leptini ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkilerin pozitif korelasyonlu olduğunu (207), Mise ve ark. negatif korelasyonlu olduğu (208), ve bazı çalışmalar hiçbir ilişki olmadığı veya anlamsız olduğunu raporlamıştır (209,210). Valsamak ve ark. 3. trimesterdeki yüksek anne leptinin, daha küçük neonatal bel çevresi ile ilişkili olduğunu gösterdiler, ancak triceps kalınlığı (skinfold ile ölçülen) ile tahmin edilen neonatal vücut yağ yüzdesi ile hiçbir ilişki bulamadılar. Bizim çalışmamızda anne adipokin düzeyleri ile yenidoğanların VKİ, doğum ağırlığı, bel çevresi, baş çevresi, triceps kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını tespit ettik ($p > 0,05$). Annelerin VKİ ile yenidoğanların adiposit peptitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edilmedi ($p > 0,05$)

Olutekunbi ve ark. triceps deri kıvrımı kalınlığının, cinsiyet ve gebelik haftasıyla karşılaştırdığı bir çalışmada; genel ortalama triceps deri kıvrımı kalınlığı her gebelik haftasında kızlarda daha yüksekti; en belirgin olanı 39. haftada ($p = 0.021$) ve 40. haftada (< 0.001) idi. 37. Ve 38. haftalarda yine triceps deri kıvrımı kalınlığı kızlarda fazla olmasına rağmen anlamlı bir fark görülmemiştir (sırasıyla $p = 0,10$, $p = 0,18$) (211). Bir dizi çalışma (212,213) bu bulguları doğrulamıştır. Ancak bunun tersine, bazı çalışmalarda (214) iki cinsiyet arasında bir fark olmadığını, bazı çalışmalar da erkek yenidoğanlarda daha yüksek deri kıvrımı ölçümü bildirmiştir (215). Bizim çalışmamızda yenidoğan kız ve erkeklerde triceps deri kıvrımı kalınlığı bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,362$). Bizim çalışmamızda yenidoğan kız ve erkeklerin ortalama gestasyonel haftası 37.9 idi literatürdeki çalışmada da bu haftalarda anlamlı fark görülmemiştir.

Fazeli ve ark.'nın çalışmasında kord kanı adiponektini ($p=0,44$), anne adiponektinin ($p=0,86$) cinsiyet ve antropometrik ölçümler ile arasında da anlamlı bir korelasyon yoktu (217). Sivan ve ark. yaptığı çalışmada kız ve erkek yenidoğanlar arasında adiponektin seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (218). Diyabetik olan ve olmayan annelerden doğan yenidoğanlardan kord kanında bakılan leptin düzeyi cinsiyet arası ilişkiye bakılan bir çalışmada; kız bebeklerin serum leptin düzeylerinin aynı grupların erkek bebeklerine göre daha yüksek olduğu bulundu (219). Puberte ve kisspeptin düzeyi üzerinde yapılan çalışmalar; kisspeptin düzeylerinin cinsel açıdan dimorfik olduğunu, kadınlarda kisspeptin düzeylerinin erkeklere göre anlamlı oranda yüksek olduğunu bildirmiştir (220,221) ancak Kaya ve ar. Yapıtığı 'Meme Büyümesi Olan Yenidoğan Bebeklerde Plazma Kisspeptin Düzeyleri' isimli çalışmada meme büyümesi olmayan bebeklerde ortalama kisspeptin düzeyleri kızlarda biraz daha yüksek bulmakla birlikte istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (222). Bizim çalışmamızda yenidoğanlara ait leptin, adiponektin ve kisspeptin değerlerinin erkek ve kız hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymadığı belirlendi (sırasıyla $p=0,137$, $p=0,369$ ve $p=0,922$). Bu durum adiponektin için literatür ile uyumludur. Leptin seviyelerinin cinsiyet dağılımı farkı gözetmemesi literatür ile çelişmektedir, bu durum numune alınma zamanı, örneklerin çalışılma prensibi ile örneklem büyüklüğüne bağlı olabilir. Kisspeptin ile ilgili çalışmalar pubertal döneme ait olup; mini puberte de çalışan Kaya ve ark.'nın çalışmasında kızlarda kisspeptin düzeyi erkeklere göre biraz fazla ama istatistiksel anlamda anlamlı değildir.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yanları vardır. Birincisi, metabolik sendrom ya da diyabet/ gestasyonel diyabet tanılı anne sayısının az olması mini-puberte metabolik sendrom korelasyonunu kısıtlamıştır. İkincisi, yenidoğanlardan postnatal birinci gününde serum örneklerinin alınması annenin serum düzeyi ile benzer çıkan parametrelerde korelasyonun doğruluğunu kısıtlamıştır.

Çalışmamızın güçlü yönü; yenidoğanların ve annelerinin biyokimyasal tetkikleri, antropometrik ölçümleri ve ultrasonografik ölçümleri ile değerlendirilip birçok parametrenin korelasyonu değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma hastanesinde Haziran 2022-Ağustos 2023 tarihlerinde kadın doğum kliniğinde miadında sezaryen ile doğan yenidoğanlar ve anneleri tespit edilmiş; herhangi bir kronik hastalığı olmayan anneler ve bilinen hastalık öyküsü ya da konjenital anomalisi olmayan. 20'si erkek 40 yenidoğan ve anneleri ile yapılmıştır.

- 1.Kız ve erkek hastalar arasında gestasyonel hafta, doğum boyu, doğum ağırlığı, bel çevresi, baş çevresi, VKİ, triceps kalınlığı ve USG triceps kalınlığı bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
- 2.Erkeklerde FSH ve LH değerlerinin (sırasıyla $0,96\pm0,57$ ve $1,37\pm1,94$), kızlara göre (sırasıyla $0,32\pm0,41$ ve $0,15\pm0,18$) istatistiksel olarak anlamlı derecede **yüksek** düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,012$).
- 3.Yenidoğanlara ait Leptin, Adiponektin ve Kisspeptin değerlerinin erkek ve kız hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymadığı belirlendi (sırasıyla $p=0,137$, $p=0,369$ ve $p=0,922$).
- 4.Annelere ait Leptin, Adiponektin ve Kisspeptin değerlerinin erkek ve kızlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymadığı belirlendi (sırasıyla $p=0,706$, $p=0,640$ ve $p=0,641$).
- 5.Yenidoğanlarda bel çevresi ile TG değerleri arasında, negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı ($r=-0,336$, $p=0,034$), VKİ değerleri ile TK ve HDL değerleri arasında negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı (sırasıyla $r=-0,352$, $p=0,026$ ve $r=-0,331$, $p=0,037$).
- 6.Yenidoğanların genel özellikleri ile FSH, LH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı belirlendi ($p>0,05$).
- 7.Erkek yenidoğanlarda testis volümü ve testosteron değerleri arasında, pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,481$, $p=0,032$).
- 8.Yenidoğanlarda triceps kalınlığı ve leptin değerleri arasında, pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,359$, $p=0,023$).

9. Yenidoğanların lipid düzeyleri özellikleri ile adipokinler ve kisspeptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı belirlendi ($p>0,05$)
10. Yenidoğanların hormonal profilleri ile adipokin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı belirlendi ($p>0,05$).
11. Annelerde Kisspeptin değerleri ile gebelik boyunca vücut ağırlığındaki artış değerleri arasında, negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=-0,435$, $p=0,005$). Annelerin diğer genel özellikleri ve biyokimyasal parametreleri ile anne adiposit peptitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmadı ($p>0,05$).
12. Yenidoğanların TK değerleri ile Anne TK, Anne HDL ve Anne LDL değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu (sırasıyla $r=0,550$, $p<0,001$, $r=0,546$, $p<0,001$ ve $r=0,534$, $p<0,001$), yenidoğanların HDL değerleri ile Anne TK, Anne HDL ve Anne LDL değerleri arasında pozitif yönde, iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanırken (sırasıyla $r=0,622$, $p<0,001$, $r=0,589$, $p<0,001$ ve $r=0,622$, $p<0,001$), Yenidoğanların LDL değerleri ile anne HDL değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,538$, $p<0,001$).
13. Annelerde adipokin değerleri ile bebeğin gestasyonel haftası arasında, pozitif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,335$, $p=0,034$).
14. Yenidoğanların leptin değerleri ile anne leptin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ($r=0,523$, $p=0,001$), Yenidoğanların adiponektin değerleri ile anne adiponektin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ($r=0,417$, $p=0,007$) ve Yenidoğanların kisspeptin değerleri ile anne kisspeptin değerleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,590$, $p<0,001$).
15. Yenidoğanların hormon profili ve annelerin adiposit peptitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edilmedi ($p>0,05$).

Bu çalışmanın sonucunda, literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları da göz önünde alındığında, mini pubertede; annenin ve bebeğin vücut yağ oranları ve adipokin düzeylerinin arasında anlamlı ilişki görülmesi de bu etkilerin tam olarak aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir. Mini pubertedeki metabolik ve hormonal profil, annenin metabolik durumu ile değerlendirilmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Hesse V. The surge of sexual hormones in the first 6 months of life and its consequences: minipuberty. *Kinder- und Jugendarzt*. 2019; 49:790–6.
2. Schmidt H, Schwarz H. Serum concentrations of LH and FSH in the healthy newborn. *European journal of endocrinology*. 2000;143:213-5.
3. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Hormone research in paediatrics*, 2014;82,73-80.
4. Cortes D, Müller J, Skakkebaek NE. Proliferation of Sertoli cells during development of the human testis assessed by stereological methods. *Int J Androl*. 1987;10:589-96. doi: 10.1111/j.1365-2605.1987.tb00358.x.
5. Müller J, Skakkebaek NE. Fluctuations in the number of germ cells during the late foetal and early postnatal periods in boys. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;105(2):271-4. doi: 10.1530/acta.0.1050271.
6. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, et al. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4408-12. doi: 10.1210/jc.2008-0915.
7. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*. 2001;358(9288):1156-7. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06274-2.
8. Schmidt IM, Chellakooty M, Haavisto AM, et al. Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol. *Pediatr Res*. 2002;52(5):682-6. doi: 10.1203/00006450-200211000-00012.
9. Forest MG, Cathiard AM. Pattern of plasma testosterone and delta 4-androstenedione in normal newborns: Evidence for testicular activity at birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41(5):977-80. doi: 10.1210/jcem-41-5-977.
10. Onat A, Ceyhan K, Basar O, et al. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002;165:285-92.
11. Neyzi O, Günöz H, Furman A, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2008;51(1):1-14.

12. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
13. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, et al. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. *European journal of pediatrics.* 2013;172 (1):59-69.
14. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, et al. Waist circumference percentiles for 7-to 17-year-old Turkish children and adolescents. *European journal of pediatrics.* 2008;167 (4):383-389.
15. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews.* 2012;13(3):275-286.
16. Alikasıfoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2000;21 (4):475-481.
17. Göктаş Z, Besler HT. Obezite, İnsülin Direnci ve Bazı Adipokinler. *Bes Diy Derg [Internet].* 2015;43(3):251-7.
18. Hrabovszky E: Neuroanatomy of the human hypothalamic kisspeptin system. *Neuroendocrinology* 2014, 99:33–48, [https:// doi.org/10.1159/000356903](https://doi.org/10.1159/000356903).
19. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(7):709-15. doi: 10.1056/NEJMoa073443.
20. Winter JS, Hughes IA, Reyes FI, et al. Pituitary-gonadal relations in infancy: 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 1976;42,679-686.
21. Xia K, Yu Y, Ahn M, et al. Environmental and genetic contributors to salivary testosterone levels in infants. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:187.
22. Bidlingmaier F. [Sex differences in the secretion of gonadotropins and sex hormones in newborns and infants]. *Fortschr Med.* 1980;98:235–8.
23. Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, et al. Postnatal ovarian activation has effects in estrogen target tissues in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 ;98:4709–16.
24. Corbier P, Dehennin L, Castanier M, et al. Sex differences in serum luteinizing hormone and testosterone in the human neonate during the first few hours after birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:1344–8.

25. de Zegher F, Devlieger H, Veldhuis JD. Pulsatile and sexually dimorphic secretion of luteinizing hormone in the human infant on the day of birth. *Pediatr Res.* 1992;32:605–7.
26. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4092–8.
27. Winter JSD, Faiman C, Hobson WC, et al. Pituitary-gonadal relations in infancy. I. patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:545–51.
28. Lejeune H, Habert R, Saez JM. Origin, proliferation and differentiation of Leydig cells. *J Mol Endocrinol.* 1998;20:1–25
29. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, et al. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4408–12.
30. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, et al. Changes in anti-müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:5357–64.
31. Kuijper EA, van Kooten J, Verbeke JJ, et al. Ultrasonographically measured testicular volumes in 0. to 6. year-old boys. *Hum Reprod.* 2008; 23:792–6.
32. Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, et al. Increased activity of the hypothalamic-pituitary testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:98–105
33. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, et al. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:125–9.
34. Hickey M, Hart R, Keelan JA. The relationship between umbilical cord estrogens and perinatal characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:946–52.
35. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:3515–20.
36. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:5003–10.

37. Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, et al. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:305–11.
38. Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U. Postnatal ovarian activation has effects in estrogen target tissues in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:4709–16.
39. Kuijper EA, van Kooten J, Verbeke JJ, et al. Ultrasonographically measured testicular volumes in 0- to 6-year-old boys. *Hum Reprod*. 2008 Apr;23(4):792-6. doi: 10.1093/humrep/den021
40. de Lange AH, Bocca G. Vaginal bleeding in a 4-month-old preterm girl: extreme minipuberty mimicking central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(5-6):595-7. doi: 10.1515/jpem.2011.363.
41. Becker M, Hesse V. Prämatüre Pubarche bei einem Säugling. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2018;166 (7):556–9. <https://doi.org/10.1007/s00112>.
42. Bourayou R, Giabicani E, Pouillot M, et al. Premature pubarche before one year of age: distinguishing between mini-puberty variants and precocious puberty. *Med Sci Monit*. 2015;21:955-63. doi: 10.12659/MSM.893139.
43. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, et al. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(1):125-9. doi: 10.1530/eje.1.02066.
44. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, et al. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(1):75-9. doi: 10.1530/eje.0.1460075.
45. Kohva E, Huopio H, Hietamäki J, et al. Treatment of gonadotropin deficiency during the first year of life: long-term observation and outcome in five boys. *Hum Reprod*. 2019;34(5):863-871. doi: 10.1093/humrep/dez040.
46. Schmidt IM, Chellakooty M, Haavisto AM, et al. Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol. *Pediatr Res*. 2002;52(5):682-6. doi: 10.1203/00006450-200211000-00012.
47. Nilsson C, Niklasson M, Eriksson E, et al. Imprinting of female offspring with testosterone results in insulin resistance and changes in body fat distribution at adult age in rats. *J Clin Invest*. 1998;101(1):74-8. doi: 10.1172/JCI1353.
48. Alexanderson C, Stener-Victorin E, Kullberg J, et al. A single early postnatal estradiol injection affects morphology and gene expression of the ovary and parametrial adipose tissue in adult female rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;122(1-3):82-90. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.10.006.

49. Kiviranta P, Kuiri-Hänninen T, Saari A, et al. Transient Postnatal Gonadal Activation and Growth Velocity in Infancy. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20153561. doi: 10.1542/peds.2015-3561.
50. Çetinkaya S, Poyrazoğlu Ş, Baş F, et al. Response to growth hormone treatment in very young patients with growth hormone deficiencies and mini-puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(2):175-184. doi: 10.1515/jpem-2017-0123.
51. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6.
52. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Dislipidemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2018. ISBN:978. 605. 4011. 30. 8. 5. Baskı: 2018.
53. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolicsyndrome a newworldwidedefinition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469. 480.
54. Baranova A, Tran T.P, Biredinc A, et al. Systematicreview: association of polycysticovary syndrome with metabolics syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:801. 814.
55. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S9-30. doi: 10.1210/jc.2008-1595.
56. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
57. Hatun Ş, Çizmecioglu F. Metabolics syndrome in childhood. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48:257. 265.
58. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):482.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.032.
59. Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2008;51 (1):1. 14.
60. Speakman JR. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:289-317. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150711.

61. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25. doi: 10.1080/17477160600586747.
62. Chan RS, Woo J. Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(3):765-83. doi: 10.3390/ijerph7030765.
63. Frisard MI, Greenway FL, Delany JP. Comparison of methods to assess body composition changes during a period of weight loss. *Obes Res*. 2005;13(5):845-54. doi: 10.1038/oby.2005.97.
64. Pødenphant J, Gotfredsen A, Engelhart M, et al. Comparison of body composition by dual energy X-ray absorptiometry to other estimates of body composition during weight loss in obese patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996;56(7):615-25. doi: 10.3109/00365519609090596.
65. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, et al. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr*. 1998;132(2):204-10. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70433-0.
66. Warner JT, Cowan FJ, Dunstan FD, et al. The validity of body mass index for the assessment of adiposity in children with disease states. *Ann Hum Biol*. 1997;24(3):209-15. doi: 10.1080/03014469700004942.
67. Kennedy AP, Shea JL, Sun G. Comparison of the classification of obesity by BMI vs. dual-energy X-ray absorptiometry in the Newfoundland population. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2094-9. doi: 10.1038/oby.2009.101.
68. Lausten-Thomsen U, Nielsen TR, Thagaard IN, et al. Neonatal anthropometrics and body composition in obese children investigated by dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Pediatr*. 2014;173(5):623-7. doi: 10.1007/s00431-013-2226-x.
69. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, et al. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996;143(3):228-39. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008733.
70. Shaw NJ, Crabtree NJ, Kibirige MS, et al. Ethnic and gender differences in body fat in British schoolchildren as measured by DXA. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):872-5. doi: 10.1136/adc.2007.117911.
71. Karlsson AK, Kullberg J, Stokland E, et al. Measurements of total and regional body composition in preschool children: A comparison of MRI, DXA, and anthropometric data. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):1018-24. doi: 10.1002/oby.20205.
72. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, et al. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(8):513-23. doi: 10.1016/j.numecd.2005.10.010.

73. Sarni ROS, Kochi C, Suano-Souza FI. Childhood obesity: an ecological perspective. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98 Suppl 1(Suppl 1):S38-S46. doi: 10.1016/j.jped.2021.10.002.
74. Bleker LS, de Rooij SR, Painter RC, et al. Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)- a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2021;11(3):e042078. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042078.
75. Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, et al. UPBEAT Consortium. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. *PLoS Med*. 2020;17(11):e1003229. doi: 10.1371/journal.pmed.1003229.
76. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997;337(13):869-73. doi: 10.1056/NEJM199709253371301.
77. Siavash M, Sadeghi M, Salarifar F, et al. Comparison of body mass index and waist/height ratio in predicting definite coronary artery disease. *Ann Nutr Metab*. 2008;53(3-4):162-6. doi: 10.1159/000172977.
78. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-644. doi: 10.1007/s00125-017-4206-6.
79. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2070-6. doi: 10.2337/dc06-2559a.
80. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:25-9. doi: 10.2337/diab.40.2.s25.
81. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med*. 2000;9(1):83-8. doi: 10.1002/(SICI)1520-6661(200001/02)9:1<83::AID-MFM17>3.0.CO;2-O.
82. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1007-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818a9779.
83. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes Care*. 2016;39(6):982-7. doi: 10.2337/dc16-0160.

84. Blank A, Grave GD, Metzger BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. *Diabetes Care*. 1995;18(1):127-9. doi: 10.2337/diacare.18.1.127.
85. Werner EF, Romano ME, Rouse DJ, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU)*. Association of Gestational Diabetes Mellitus With Neonatal Respiratory Morbidity. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):349-353. doi: 10.1097/AOG.0000000000003053.
86. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8. doi: 10.1038/nature10777.
87. Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, et al. The Importance of Leptin to Reproduction. *Endocrinology*. 2021;162(2):bqaa204. doi: 10.1210/endocr/bqaa204.
88. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-6. doi: 10.1126/science.
89. Wang MY, Chen L, Clark GO, et al. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(11):4813-9. doi: 10.1073/pnas.0909422107.
90. Hamilton GD, Bronson FH. Food restriction and reproductive development: male and female mice and male rats. *Am J Physiol*. 1986;250(3 Pt 2):R370-6. doi: 10.1152/ajpregu.1986.250.3.R370.
91. Foster DL, Nagatani S. Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. *Biol Reprod*. 1999;60(2):205-15. doi: 10.1095/biolreprod60.2.205.
92. Kennedy GC, Mitra J. Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J Physiol*. 1963;166(2):408-18. doi: 10.1113/jphysiol.1963.sp007112.
93. Foster DL, Olster DH. Effect of restricted nutrition on puberty in the lamb: patterns of tonic luteinizing hormone (LH) secretion and competency of the LH surge system. *Endocrinology*. 1985;116(1):375-81. doi: 10.1210/endo-116-1-375.
94. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503.

95. Ruhl CE, Harris TB, Ding J, et al. Body mass index and serum leptin concentration independently estimate percentage body fat in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):1121-6. doi: 10.1093/ajcn/85.4.1121.
96. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*. 2004;304 (5667):108. 110
97. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32. doi: 10.1038/372425a0. Erratum in: *Nature* 1995;374(6521):479.
98. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, et al. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*. 1997;99(3):391-5. doi: 10.1172/JCI119172.
99. Foster DL, Nagatani S. Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. *Biol Reprod*. 1999;60(2):205-15. doi: 10.1095/biolreprod60.2.205.
100. Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(1):26-9. doi: 10.1530/eje.0.1380026.
101. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413-37. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.413.
102. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy. *Obes Rev*. 2011;12(5):e315-23. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00840.x.
103. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, et al. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*. 1997;275(5296):88-90. doi: 10.1126/science.275.5296.88.
104. Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, et al. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology*. 1997;138(2):855-8. doi: 10.1210/endo.138.2.5054.
105. Bronson FH. Food-restricted, prepubertal, female rats: rapid recovery of luteinizing hormone pulsing with excess food, and full recovery of pubertal development with gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology*. 1986;118(6):2483-7. doi: 10.1210/endo-118-6-2483.
106. Bronson FH. Puberty in female mice is not associated with increases in either body fat or leptin. *Endocrinology*. 2001;142 (11):4758. 4761.
107. Cheung CC, Thornton JE, Nurani SD, et al. A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse. *Neuroendocrinology*. 2001;74 (1):12. 21.

108. Mann DR, Akinbami MA, Gould KG, et al. Leptin and thyroxine during sexual development in male monkeys: effect of neonatal gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment and delayed puberty on the developmental pattern of leptin and thyroxine secretion. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(6):891-8. doi: 10.1530/eje.0.
109. Mann DR, Bhat GK, Ramaswamy S, et al. Regulation of circulating leptin and its soluble receptor during pubertal development in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrine.* 2007;31(2):125-9. doi: 10.1007/s12020-007-0020-0.
110. Plant TM, Durrant AR. Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology.* 1997;138 (10):4505. 4508.
111. Urbanski HF, Pau KY. A biphasic developmental pattern of circulating leptin in the male rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Endocrinology.* 1998;139 (5):2284. 2286
112. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, et al. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1243-6. doi: 10.1210/jcem.83.4.4731.
113. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, et al. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res.* 2000;48(5):646-51. doi: 10.1203/00006450-200011000-00016.
114. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest.* 1998;101(5):1020-7. doi: 10.1172/JCI1176.
115. Devaskar SU, Ollesch C, Rajakumar RA, Rajakumar PA. Developmental changes in ob gene expression and circulating leptin peptide concentrations. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;238 (1):44. 47.
116. Delahaye F, Breton C, Risold PY, et al. Maternal perinatal undernutrition drastically reduces postnatal leptin surge and affects the development of arcuate nucleus proopiomelanocortin neurons in neonatal male rat pups. *Endocrinology.* 2008;149(2):470-5. doi: 10.1210/en.2007-1263.
117. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 2005;146(10):4211-6. doi: 10.1210/en.2005-0581.
118. Yura S, Itoh H, Sagawa N, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab.* 2005;1(6):371-8. doi: 10.1016/j.cmet.2005.05.005.

119. Mistry AM, Swick A, Romsos DR. Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am J Physiol.* 1999;277(3):R742-7. doi: 10.1152/ajpregu.1999.277.3.R742.
120. Proulx K, Richard D, Walker CD. Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. *Endocrinology.* 2002;143 (12):4683. 4692.
121. Attig L, Larcher T, Gertler A, et al. Postnatal leptin is necessary for maturation of numerous organs in newborn rats. *Organogenesis.* 2011;7 (2):88. 94.
122. Léonhardt M, Lesage J, Croix D, et al. Effects of perinatal maternal food restriction on pituitary-gonadal axis and plasma leptin level in rat pup at birth and weaning and on timing of puberty. *Biol Reprod.* 2003;68(2):390-400. doi: 10.1095/biolreprod.102.003269.
123. Mela V, Díaz F, Lopez-Rodriguez AB, et al. Blockage of the neonatal leptin surge affects the gene expression of growth factors, glial proteins, and neuropeptides involved in the control of metabolism and reproduction in peripubertal male and female rats. *Endocrinology.* 2015;156 (7):2571. 2581.
124. Castellano JM, Bentsen AH, Sánchez-Garrido MA, et al. Early metabolic programming of puberty onset: impact of changes in postnatal feeding and rearing conditions on the timing of puberty and development of the hypothalamic kisspeptin system. *Endocrinology.* 2011;152 (9):3396. 3408.
125. Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, et al. Sensitivities of mRNA expression levels of Kiss1 and its receptor, Kiss1r, to nutritional status are changed during the developmental period in female rats. *J Endocrinol.* 2010;207 (2):195. 202.
126. Suter KJ, Pohl CR, Plant TM. The pattern and tempo of the pubertal reaugmentation of open-loop pulsatile gonadotropin-releasing hormone release assessed indirectly in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology.* 1998;139 (6):2774. 2783.
127. Nagatani S, Guthikonda P, Foster DL. Appearance of a nocturnal peak of leptin secretion in the pubertal rat. *Horm Behav.* 2000;37 (4):345. 352
128. Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, et al. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology.* 1997;138(10):4463-72. doi: 10.1210/endo.138.10.5451.
129. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(1):E1-E14. doi: 10.1152/ajpendo.2000.278.1.E1.
130. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746-9. doi: 10.1074/jbc.270.45.26746.

131. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, et al. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1563-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.065.
132. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:14478–83.
133. Vionnet N, Hani EH, Dupont S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes–susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27. qter and independent replication of a type 2–diabetes locus on chromosome 1q21. q24. *Am J Hum Genet* 2000;67:1470–80,
134. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatine-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996;120:803–12.
135. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.
136. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/ adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84–9.
137. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;221(2):286-9. doi: 10.1006/bbrc.1996.0587.
138. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762–9.
139. Wang Y, Lam KSL, Chan L, et al. Post-translational modifications of the four conserved lysine residues within the collagenous domain of adiponectin are required for formation of its high molecular weight oligomeric complex. *J Biol Chem* 2006;281:16391–400,
140. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2004;53(9):2473-8. doi: 10.2337/diabetes.53.9.2473.
141. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442–50.
142. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734–41.

143. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–9.
144. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilisation and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288–95.
145. Hug C, Wang J, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10308-13. doi: 10.1073/pnas.0403382101.
146. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(1):44-54. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30306-7.
147. Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, et al. Adiponectin: A New Regulator of Female Reproductive System. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:7965071. doi: 10.1155/2018/7965071.
148. Sitticharoon C, Sukharomana M, Likitmaskul S, et al. Corrigendum to: Increased high molecular weight adiponectin, but decreased total adiponectin and kisspeptin, in central precocious puberty compared with aged-matched prepubertal girls. *Reprod Fertil Dev*. 2017;29(12):2506. doi: 10.1071/RD16282_CO.
149. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, et al. Determining the source of fetal adiponectin. *J Reprod Med*. 2007;52(9):774-8.
150. Weyermann M, Beermann C, Brenner H, et al. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem*. 2006;52(11):2095-102. doi: 10.1373/clinchem.2006.071019.
151. Kadowaki K, Waguri M, Nakanishi I, et al. Adiponectin concentration in umbilical cord serum is positively associated with the weight ratio of fetus to placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):5090-4. doi: 10.1210/jc.2005-2846.
152. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, et al. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(2):682-9. doi: 10.1542/peds.2008-0343.
153. Pinar H, Basu S, Hotmire K, et al. High molecular mass multimer complexes and vascular expression contribute to high adiponectin in the fetus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2885-90. doi: 10.1210/jc.2008-0009.

154. Combs TP, Wagner JA, Berger J, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*. 2002;143(3):998-1007. doi: 10.1210/endo.143.3.8662.
155. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(3):E527-33. doi: 10.1152/ajpendo.00110.2003.
156. Liu Y, Turdi S, Park T, et al. Adiponectin corrects high-fat diet-induced disturbances in muscle metabolomic profile and whole-body glucose homeostasis. *Diabetes*. 2013;62(3):743-52. doi: 10.2337/db12-0687.
157. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab*. 2016;23(5):770-84. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.011.
158. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2006;281(5):2654-60. doi: 10.1074/jbc.M505311200.
159. Mullen KL, Pritchard J, Ritchie I, et al. Adiponectin resistance precedes the accumulation of skeletal muscle lipids and insulin resistance in high-fat-fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(2):R243-51. doi: 10.1152/ajpregu.90774.2008.
160. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med*. 2011;17(1):55-63. doi: 10.1038/nm.2277.
161. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(23):1731-7. doi: 10.1093/jnci/88.23.1731.
162. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001;411(6837):613-7. doi: 10.1038/35079135.
163. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem*. 2001;276(37):34631-6. doi: 10.1074/jbc.M104847200.
164. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. From KISS1 to kisspeptins: An historical perspective and suggested nomenclature. *Peptides*. 2009;30(1):4-9. doi: 10.1016/j.peptides.2008.06.016.

165. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):485-500. doi: 10.1093/humupd/dmu009.
166. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci*. 2010;31(11):1984-98. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x.
167. de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(19):10972-6. doi: 10.1073/pnas.1834399100.
168. Backholer K, Smith JT, Rao A, et al. Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide Y and proopiomelanocortin cells. *Endocrinology*. 2010;151(5):2233-43. doi: 10.1210/en.2009-1190.
169. Wolfe A, Hussain MA. The Emerging Role(s) for Kisspeptin in Metabolism in Mammals. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:184. doi: 10.3389/fendo.2018.00184.
170. Dudek M, Ziarniak K, Sliwowska JH. Kisspeptin and Metabolism: The Brain and Beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:145. doi: 10.3389/fendo.2018.00145.
171. Stengel A, Wang L, Goebel-Stengel M, et al. Centrally injected kisspeptin reduces food intake by increasing meal intervals in mice. *Neuroreport*. 2011;22(5):253-7. doi: 10.1097/WNR.0b013e32834558df.
172. Talbi R, Laran-Chich MP, Magoul R, et al. Kisspeptin and RFRP-3 differentially regulate food intake and metabolic neuropeptides in the female desert jerboa. *Sci Rep*. 2016;6:36057. doi: 10.1038/srep36057.
173. Saito R, Tanaka K, Nishimura H, et al. Centrally administered kisspeptin suppresses feeding via nesfatin-1 and oxytocin in male rats. *Peptides*. 2019;112:114-124. doi: 10.1016/j.peptides.2018.12.003.
174. Sahin Z, Canpolat S, Ozcan M, et al. Kisspeptin antagonist prevents RF9-induced reproductive changes in female rats. *Reproduction*. 2015;149(5):465-73. doi: 10.1530/REP-14-0683.
175. Qiu X, Dao H, Wang M, et al. Insulin and Leptin Signaling Interact in the Mouse Kiss1 Neuron during the Peripubertal Period. *PLoS One*. 2015;10(5):e0121974. doi: 10.1371/journal.pone.0121974.
176. Backholer K, Smith JT, Rao A, et al. Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide Y and proopiomelanocortin cells. *Endocrinology*. 2010;151(5):2233-43. doi: 10.1210/en.2009-1190.

177. Tolson KP, Garcia C, Yen S, et al. Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity. *J Clin Invest.* 2014;124(7):3075-9. doi: 10.1172/JCI71075.
178. Padilla SL, Qiu J, Nestor CC, et al. AgRP to Kiss1 neuron signaling links nutritional state and fertility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(9):2413-2418. doi: 10.1073/pnas.1621065114.
179. Cravo RM, Margatho LO, Osborne-Lawrence S, et al. Characterization of Kiss1 neurons using transgenic mouse models. *Neuroscience.* 2011;173:37-56. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.022.
180. Fu LY, van den Pol AN. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J Neurosci.* 2010;30(30):10205-19. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2098-10.2010.
181. Nestor CC, Qiu J, Padilla SL, et al. Optogenetic Stimulation of Arcuate Nucleus Kiss1 Neurons Reveals a Steroid-Dependent Glutamatergic Input to POMC and AgRP Neurons in Male Mice. *Mol Endocrinol.* 2016;30(6):630-44. doi: 10.1210/me.2016-1026.
182. Qiu J, Rivera HM, Bosch MA, et al. Estrogenic-dependent glutamatergic neurotransmission from kisspeptin neurons governs feeding circuits in females. *Elife.* 2018;7:e35656. doi: 10.7554/eLife.35656.
183. Kuiri-Hänninen T, Dunkel L, Sankilampi U. Sexual dimorphism in postnatal gonadotrophin levels in infancy reflects diverse maturation of the ovarian and testicular hormone synthesis. *Clin Endocrinol (Oxf).* (2018) 89:85–92. doi: 10.1111/cen.13716
184. Hamed EA, Zakary MM, Ahmed NS, et al. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: relation to ghrelin and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):434-41. doi: 10.1016/j.diabres.2011.08.023.
185. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, et al. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1):101-6. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2441017.x.
186. Schubring C, Englaro P, Siebler T, et al. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res.* 1998;50(5):276-83. doi: 10.1159/000023290.
187. Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the

- metabolic control of puberty and fertility. *Front Neuroendocrinol.* 2018;48:37-49. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.07.008.
188. Navarro VM, Tena-Sempere M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(1):40-53. doi: 10.1038/nrendo.2011.147.
 189. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2276-80. doi: 10.1210/jc.2009-2421.
 190. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin - the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):407-420. doi: 10.1038/s41574-020-0363-7. Epub 2020 May 19.
 191. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, et al. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics.* 1998;101(3):E12. doi: 10.1542/peds.101.3.e12.
 192. Schubring C, Kiess W, Englaro P, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1480-3. doi: 10.1210/jcem.82.5.3935.
 193. Weyermann M, Beermann C, Brenner H, et al. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem* 2006; 52: 2095. 2102.
 194. McCarthy JF, Misra DN, Roberts JM. Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 731. 736.
 195. Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, et al. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(3):343-8. doi: 10.1530/EJE-07-0692.
 196. Oktem O, Dedeoglu N, Oymak Y et al. Maternal serum, amniotic fluid and cord leptin levels at term: their correlations with fetal weight. *J Perinat Med* 2004; 32: 266. 271.
 197. Wang Z, Miao M, Xu J, et al. Gestational exposure to bisphenol analogues and kisspeptin levels in pregnant women and their children: A pregnancy-birth cohort study. *Sci Total Environ.* 2022;848:157720. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.157720.
 198. Clarke SA, Dhillon WS. Kisspeptin across the human lifespan: evidence from animal studies and beyond. *J Endocrinol.* 2016;229(3):R83-98. doi: 10.1530/JOE-15-0538.

199. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, et al. Dramatic elevation of plasma metastatin concentrations in human pregnancy: metastatin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):914-9. doi: 10.1210/jc.2002-021235.
200. Reynolds RM, Logie JJ, Roseweir AK, et al. A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations. *Reproduction*. 2009;138(1):1-7. doi: 10.1530/REP-09-0026.
201. Hu KL, Zhao H, Yu Y, et al. Kisspeptin as a potential biomarker throughout pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:261-266. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.016.
202. Javed Z, Qamar U, Sathyapalan T. The role of kisspeptin signalling in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis--current perspective. *Endokrynol Pol*. 2015;66(6):534-47. doi: 10.5603/EP.2015.0066.
203. Pelch K, Wignall JA, Goldstone AE, et al. A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives. *Toxicology*. 2019;424:152235. doi: 10.1016/j.tox.2019.06.006.
204. Abdel-Hamid TA, AbdelLatif D, Ahmed E, et al. Relation between Maternal and Neonatal Serum Lipid Profile and Their Impact on Birth Weight. *Am J Perinatol*. 2022;39(10):1112-1116. doi: 10.1055/s-0040-1721690.
205. Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, et al. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis*. 2004;176(1):181-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.026.
206. Ortega RM, Gaspar MJ, Cantero M. Influence of maternal serum lipids and maternal diet during the third trimester of pregnancy on umbilical cord blood lipids in two populations of Spanish newborns. *Int J Vitam Nutr Res*. 1996;66(3):250-7. PMID: 8899460.
207. Mise H, Yura S, Itoh H, et al: The relationship between maternal plasma leptin levels and fetal growth restriction. *Endocr J* 2007;54:945–951.
208. Verhaeghe J, van Bree R, Van Herck E. Maternal body size and birth weight: can insulin or adipokines do better? *Metabolism*. 2006;55(3):339-44. doi: 10.1016/j.metabol.2005.09.007.
209. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, et al. Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(3):350-6. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.005.
210. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, et al. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1998;91(3):389-95. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00670-4.

211. Olutekunbi OA, Solarin AU, Senbanjo IO, et al. Skinfold Thickness Measurement in Term Nigerian Neonates: Establishing Reference Values. *Int J Pediatr*. 2018;2018:3624548. doi: 10.1155/2018/3624548.
212. Rodríguez G., Samper M., Ventura P., et al. Gender differences in newborn subcutaneous fat distribution. *European Journal of Pediatrics*. 2004;**163**(8):457–461. doi: 10.1007/s00431-004-1468-z.
213. Guihard-Costa A., Grangé G., Larroche J., et al. Sexual differences in anthropometric measurements in French newborns. *Neonatology*. 2004;**72**(3):156–164. doi: 10.1159/000244479.
214. Farr V. Skinfold thickness as an indication of maturity of the newborn. *Archives of Disease in Childhood*. 1966;**41**(217):301–308. doi: 10.1136/adc.41.217.301.
215. Enzi G., Zanardo V., Caretta F., et al. Intrauterine growth and adipose tissue development. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;**34**:1785–1790.
216. Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Cuesta C, et al. Male and female cord blood lipoprotein profile differences throughout the term-period. *J Perinat Med*. 1997;**25**(2):184-91. doi: 10.1515/jpme.1997.25.2.184.
217. Fazeli Daryasari SR, Tehranian N, Kazemnejad A, et al. Adiponectin levels in maternal serum and umbilical cord blood at birth by mode of delivery: relationship to anthropometric measurements and fetal sex. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;**19**(1):344. doi: 10.1186/s12884-019-2460-y.
218. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, et al. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;**88**(12):5656-60. doi: 10.1210/jc.2003-031174.
219. Jahan S, Zinnat R, Hassan Z, et al. Gender differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood of newborn infants born to nondiabetic, gestational diabetic and type-2 diabetic mothers. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009;**29**(4):155-8. doi: 10.4103/0973-3930.57346.
220. Kauffman AS, Navarro VM, Kim J, Clifton DK, et al. Sex differences in the regulation of Kiss1/NKB neurons in juvenile mice: implications for the timing of puberty. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;**297**(5):E1212-21. doi: 10.1152/ajpendo.00461.2009.
221. Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci*. 2010;**31**(11):1984-98. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x.
222. Kaya A, Orbak Z, Polat H, et al. Plasma Kisspeptin Levels in Newborn Infants with Breast Enlargement. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;**7**(3):192-6. doi: 10.4274/jcrpe.1994.

