

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCUKLARINDA OKSİDAN-  
ANTIOKSİDAN DENGE: VAKA KONTROL ÇALIŞMASI**

**Doç. Dr. Tülin KÖKSAL**

**Sosyal Pediatri Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2021**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCUKLARINDA OKSİDAN-  
ANTIOKSİDAN DENGE: VAKA KONTROL ÇALIŞMASI**

**Doç. Dr. Tülin KÖKSAL**

**Sosyal Pediatri Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Sıddıka Songül YALÇIN**

**ANKARA**

**2021**

**ONAY SAYFASI****HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ****SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ****PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCUKLARINDA OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DENGESİ: VAKA KONTROL ÇALIŞMASI****Dr. Tülin KÖKSAL****Danışman: Prof. Dr. Sıdıka Songül YALÇIN**

Bu tez çalışması 02/02/2021 tarihinde jürimiz tarafından " Sosyal Pediatri Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

<b>Jüri Başkanı:</b>	Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK (H.Ü.Tıp Fak.Çocuk Sağ. Ve Hast.ABD)
<b>Üye:</b>	Prof. Dr. Betül ULUKOL ( Ankara Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağ.ve Hast.ABD,
<b>Üye:</b>	Prof. Dr. Orhan DERMAN (H.Ü.Tıp Fak.Çocuk Sağ. Ve Hast.ABD)
<b>Üye:</b>	Doç. Dr. Tolga İNCE (Dokuz Eylül Üni.Tıp Fak. Çocuk Sağ.ve Has.ABD)
<b>Üye:</b>	Doç. Dr. Hüseyin DEMİRBİLEK (Yüksek İhtisas Üni.Tıp Fak. Çocuk Sağ.ve Hast.ABD)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

10 Şubat 2021

**Prof. Dr. Diclehan ORHAN****Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren .. ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren .. ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

02/02/2021

Dr. Tülin Köksal

1“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.*

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Sıddıka Songül YALÇIN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Doç. Dr. Tülin Köksal

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve bu çalışmamın yürütülme sürecinde bilgisini, vaktini, emeğini, enerjisini benden esirgemeyen, çalışmalarımnda beni cesaretlendiren ve bana her zaman destek olan çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sıddıka Songül Yalçın'a,

Doktora eğitimim süresince bana yol gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim, örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Kadriye Yurdakök'e ve tüm eğitim sürecimde bana destek olan hocalarıma,

Yine doktora eğitimim boyunca ve tez sürecinde bana her zaman kucak açan, destek olan Hacettepe Üniversitesi, Sosyal Pediatri Kliniği hemşire, sekreter ve personellerine,

Çalışma sürecinde bana destek olan hastalarım ve ailelerine,

Hayatımın her aşamasında sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme, çalışma hayatımda her zaman bana güç veren ve destek olan sevgili eşime ve oğullarıma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

## ÖZET

**Köksal T. Puberte prekokslu kız çocuklarında oksidan-antioksidan denge: vaka kontrol çalışması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri Programı Doktora Tezi, Ankara, 2021.** Puberte yaşının son yıllarda erkene kaydığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Puberte prekoksun (PP) genetik, çevresel ve hormonal birden çok nedeni bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, insan vücudunda bulunan oksidan antioksidan dengenin bozulmasının, birçok hastalığın gelişmesinde rol aldığı görülmektedir. Çalışmamızda, PP'lu kız çocuklarında, oksidan antioksidan denge durumunu araştırdık. Bu nedenle Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji, Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrin ve Genel Pediatri Polikliniğine gelen 107 kız çocukta oksidan antioksidan denge çalışıldı. Çalışmaya alınan çocukların 58'i PP vakası, 49 tanesi aynı yaş grubundan kontrol vakasıydı. Hastaların fizik muayeneleri, antropometrik ölçümleri yapıldı. Doğum kilosu ve gebelik haftası, vitamin kullanma durumu, sigara maruziyeti, anne-baba yaşı, boy ve vücut ağırlığı kaydedildi. Hastaların tiroid stimulan hormon (TSH) , tiroksin (T4), Östrojen, follükül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) düzeyleri ile kemik yaşı ve pelvik ultrasonografi (USG) bilgileri dosyalarından alındı. Ailelerinden yazılı onam alınan hastaların, serum örnekleri tamamlanınca oksidan ve antioksidan parametreler çalışıldı. PP vakalarında puberte % 98,3'ünde telarş, % 27,6'sında pubarş ve % 3,4'ünde menarş ile başlamıştı. Olguların% 48,3'ünde pelvik USG'de pubertal değişiklikler tespit edildi. PP vakalarının % 41,4'üne dekapeptil (triptorelin asetat) başlandı. PP vakalarında doğum esnasındaki ortalama anne ve baba yaşları kontrol vakalarına göre daha gençti (sırası ile  $p < 0,001$  ve  $p = 0,007$ ). Ortalama anne ve baba boy değerleri PP olgularında kontrol grubuna göre daha kısaydı (sırası ile  $p = 0,002$  ve  $p = 0,025$ ). Ebeveynlerin beden kitle indeksi (BKI) her iki grupta da benzerdi. Yaşa göre beden kitle indeksi z skoru (BAZ) ve yaşıya göre vücut ağırlığı z skoru (WAZ) değerleri PP'lu çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırası ile  $p = 0,007$  ve  $p = 0,013$ ). Elde ettiğimiz sonuçlarda toplam oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) kontrol vakalarında PP vakalarına göre anlamlı yüksek bulundu ( $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Her iki grup karşılaştırıldığında da toplam antioksidan seviye (TAS), myeloperoksidaz (MPO), katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD), toplam tiyol (TTL), nativ tiyol (NTL), Disülfit, Disülfit/NTL, Disülfit/ TTL, NTL/TTL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ancak TSH, FSH değerleri PP vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,002$ ). Serbest T4 değeri ise PP vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p < 0,001$ ). PP grubunun hemoglobin değerlerinin ortalamasının kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen ( $p = 0,049$ ) anemi oranları benzerdi ( $p = 0,205$ ). Sonuç olarak, TOS ve OSİ'nin PP vakalarındaki düşüklüğü bu hastalardaki östrojen yüksekliği ile ilişkili olabilir. Önümüzdeki yıllarda anne yaşı ve PP ilişkisini gösteren araştırmalar yapılabilir.

**Anahtar kelimeler:** puberte prekoks, oksidan, antioksidan, tiyol



## ABSTRACT

**Köksal T. Oxidant-antioxidant balance in girls with puberty precocious: a case-control study. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Social Pediatrics Program, Doctora Thesis, Ankara, 2021.** It has been shown in studies that the puberty age has shifted earlier in recent years. Precocious puberty (PP) has multiple genetic, environmental and hormonal causes. Studies show that the disruption of the oxidant-antioxidant balance in the human body plays a role in the development of many diseases. In our study, we investigated the oxidant-antioxidant balance status in girls with PP. Therefore, oxidant-antioxidant balance was studied in 107 children who came to Ankara Pediatrics, Hematology, Oncology Training and Research Hospital Endocrine and General Pediatrics outpatient clinic. 58 of the children included in the study were PP cases and 49 were control cases from the same age group. Physical examination and anthropometric measurements of the patients were performed. Birth weight and gestational week, vitamin usage, smoking exposure, parental age, height and body weight were recorded. Thyroid stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4), Estrogen, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels, bone age and pelvic ultrasonography (USG) information of the patients were obtained from their files. Oxidant and antioxidant parameters were studied after the serum samples of the patients who had written consent from their families were completed. Puberty in PP cases started with thelarche in 98.3%, pubarche in 27.6% and menarche in 3.4%. Pubertal changes were detected in pelvic USG in 48.3% of the cases. Decapeptil (triptorelin acetate) was started in 41.4% of PP cases. In PP cases, mean maternal and paternal ages at birth were younger than control cases ( $p < 0.001$  and  $p = 0.007$ , respectively). Mean mother and father height values were shorter in PP cases compared to the control group ( $p = 0.002$  and  $p = 0.025$ , respectively). Body mass index (BMI) of the parents was similar in both groups. Body mass index z score for age (BAZ) and body weight z score (WAZ) for age were significantly higher in children with PP than in the control group ( $p = 0.007$  and  $p = 0.013$ , respectively). In the results we obtained, total oxidant level (TOS) and oxidative stress index (OSI) were found to be significantly higher in control cases than PP cases ( $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). When both groups are compared, total antioxidant level (TAS), myeloperoxidase (MPO), catalase (KAT), superoxide dismutase (SOD), total thiol (TTL), native thiol (NTL), Disulfide, Disulfide / NTL, Disulfide / TTL, There was no statistically significant difference in NTL / TTL values. However, TSH and FSH values were significantly higher in PP cases compared to the control group ( $p = 0.017$ ,  $p = 0.002$ ). Free T4 value was found to be significantly lower in PP cases compared to the control group ( $p < 0.001$ ). Although the mean hemoglobin values of the PP group was lower than the control group ( $p = 0.049$ ), the anemia rates were similar ( $p = 0.205$ ). As a result, low TOS and OSI in PP cases may be related to the high estrogen levels in these patients. Studies showing the relationship between maternal age and PP can be conducted in the coming years.

**Keywords:** puberty precocious, oxidant, antioxidant, thiol

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1. Puberte	2
2.1.1. Puberte Fizyolojisi	2
2.1.2. Anormal Pubertenin Değerlendirilmesi	3
2.2. Puberte Prekoks	3
2.2.1. PP Etiyolojisi	4
2.2.2. PP Tanı	5
2.2.3. Santral PP Tedavisi:	6
2.2.4. Periferik PP Vakalarının Değerlendirilmesi	7
2.2.5. Periferik PP Tedavisi	8
2.2.6. Prematür Telarş, Prematür Pubarş ve Diğer Sınır Durumlar	8
2.3. Antioksidan ve Oksidanlar	9
2.3.1. Serbest Radikaller	10
2.3.2. Serbest Radikal Kaynakları	10
2.3.3. Serbest Radikallerin Yararları	11
2.3.4. Serbest Radikallerin Zararları	12
2.3.5. Reaktif Oksijen türleri	13
2.3.6. Antioksidanlar	14
2.3.7. Miyeloperoksidaz	23
2.3.8. <i>Tiyol-Disülfid</i> Denge	25

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	28
3.1. Çalışma Grubu	28
3.2. Kontrol Grubu	28
3.2.1. TOS ölçümü	29
3.2.2. TAS ölçümü	30
3.2.3. OSİ hesaplaması	30
3.2.4. Tiyol/Disülfid dengesinin ölçümü	30
3.2.5. SOD ölçümü	31
3.2.6. KAT ölçümü	31
3.2.7. MPO ölçümü	31
3.2.8. Hemogram (Vakaların dosyalarından alınan)	32
3.2.9. Hormonlar (vakaların dosyalarından alınan)	32
3.3. Veri Analizi	32
3.4. Etik Kurul Onayı	33
<b>4. BULGULAR</b>	35
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	35
4.2. Ebeveynlerin ve çocukların genel özellikleri;	35
4.3. Çocukların kan parametreleri	36
4.4. Grupların Oksidan-antioksidan durumu;	37
<b>5. TARTIŞMA</b>	40
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	44
<b>7. KAYNAKLAR</b>	45
<b>8. EKLER</b>	
Ek-1. Etik Kurul Onayı	
Ek-2. Orjinallik Ekran Çıktısı	
Ek-3. Dijital Makbuz	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>17OHP</b>	17 Hidroksi Progesteron
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>BAZ</b>	Yaşa göre beden kitle indeksi Z skoru
<b>BHA</b>	Butylated hydroxyanisole
<b>BHT</b>	Butylated hydroxytoluene
<b>BKI</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BPA</b>	Bisfenol A
<b>CH</b>	Karbon atomu
<b>DDT</b>	Dikloro Difenil Trikloroetan
<b>DHEA-S</b>	Dehidroepiandrosteron-sülfat
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>E2</b>	Östradiol
<b>EB</b>	Endokrin Bozucu
<b>FSH</b>	Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>GA</b>	Güven Aralığı
<b>GnRH</b>	Gonodotropin Releasing Hormon
<b>GSH</b>	Glutasyon
<b>GSH-Px</b>	Glutasyon Peroksidaz
<b>GST</b>	Glutasyon S-Transferaz
<b>H</b>	Hidrojen
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen Peroksit
<b>HAZ</b>	Yaşa göre boy Z skoru
<b>HCG</b>	Human Chorionic Gonadotropin
<b>HHG</b>	Hipotalamus/hipofiz/gonad aksı
<b>HOCl</b>	Hipokloröz asit
<b>KAH</b>	Konjenital Adrenal Hiperplazi
<b>KAT</b>	Katalaz
<b>LH</b>	Lüteinize edici Hormon
<b>LOO</b>	Lipit Peroksit Radikali
<b>LOOH</b>	Lipit Hidroperoksit

<b>MPO</b>	Myeloperoksidaz
<b>MRI</b>	Manyetik Rezonans İmaging
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NADPH</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid fosfat
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>NTL</b>	Native Tiyol
<b>O<sub>2</sub></b>	Oksijen
<b>OH</b>	Hidroksil
<b>PCOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>PP</b>	Puberte Prekoks
<b>PVC</b>	Polivinil Klorür
<b>RNS</b>	Reaktif Nitrojen Türleri
<b>ROT</b>	Reaktif Oksijen Türleri
<b>SDS</b>	Standart Deviasyon Skoru
<b>SGA</b>	Small for Gestational Age
<b>SH</b>	Standart Hata
<b>-SH</b>	Sülfidril
<b>SOD</b>	Süperoxide Dismutaz
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>T<sub>4</sub></b>	Tiroksin
<b>TAS</b>	Toplam Antioxidant Seviyesi
<b>TOS</b>	Toplam Oxidant Seviyesi
<b>TSH</b>	Tiroid Stimulan Hormon
<b>TTL</b>	Total Tiyol
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>UV</b>	Ultraviyole
<b>WAZ</b>	Yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b>	Oksijen ya da nitrojen kaynaklı olmalarına göre serbest radikal türleri	10
<b>2.2.</b>	Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonu reaksiyonu	14
<b>2.3.</b>	Enzim olma özelliklerine göre endojen antioksidanlar	15
<b>2.4.</b>	Eksojen antioksidanlar	22
<b>2.5.</b>	Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu	24
<b>2.6.</b>	Antioksidan enzimlerin etkileri	25
<b>2.7.</b>	Bakterilerin fagolizozomda öldürülmesi için oksijen bağımlı MPO sistemi	25
<b>4.1.</b>	PP ve Kontrol gruplarında yüksek TAS (>1,2 mmol Trolox equivalent/L, p=0539) ve düşük TOS (< 12,0 µmol H2O2 equivalent/L, p<0.001) oranları	39

**TABLÖLAR**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>3.1.</b>	Oksidan-antioksidan denge parametrelerinin dağılım özellikleri	34
<b>4.1.</b>	Ebeveyn Özellikleri (Ortalama±SD veya %)	36
<b>4.2.</b>	Çocuk Özellikleri (Ortalama±SD veya %)	36
<b>4.3.</b>	Grupların, kan sayımı ve hormon analizi [% , Ortalama±SD, (%95 GA) ve %]	37
<b>4.4.</b>	Oksidan-antioksidan durumun, PP ve Kontrol vakalarında karşılaştırması (Tahmini marjinal ortalamalar,% 95 GA)	38

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada yapılan araştırmalar puberte yaşının öne alındığını göstermiştir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve endokrin faktörlerin etkileşimiyle olduğu düşünölmektedir (1). Çevrede bulunan ya da tarımda kullanılan pestisitler, bitki koruyucular, bitkilerin hızlı büyümesini arttıran hormonal ilaçlar ve endüstriyel maddeler, hava kirliliği çevresel kirleticileri oluşturmaktadır. Çevresel kirletici olan, pestisitler, organohalojenler, (dioksinler, furanlar, poliklorine bifeniller, heksaklorobenzen, pentaklorofenol), fitoöstrojenler, bisfenol A(BPA), ağır metaller ve fitalatlar, hormon sisteminin dengesini bozmaktadır. Endokrin bozucu (EB) kimyasalların vücuttaki yarılanma ömürleri uzundur. Bu yüzden düşük dozlarda bile vücutta önemli etkiler gösterebilmektedirler (2-6). Bu kimyasalların etkileri geri dönüşsüz olabilir ve ömür boyu kalıcı iz bırakabilmektedir. Literatür tarandığında çevresel kirleticilere maruz kalan bireylerde, serbest radikallerin ortaya çıktığı ve bunun oxidant-antioksidan dengeyi bozarak DNA hasarı yaptığı belirtilmektedir. Bu durum, nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok metabolik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Özellikle çocuklarda obezite ve üreme sistemi ile bu durum ilişkili bulunmuştur (7, 8).

Çevresel kirleticilerin erken ergenlikle ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda çevresel kirleticilerin oksidan-antioksidan dengeyi bozarak birçok hastalığın etyolojisinde rol aldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9). Önceki araştırmalar gözden geçirildiğinde PP vakalarında oksidan antioksidan dengenin çalışılmadığı dikkati çekmiştir.

Biz çalışmamızda, PP'lu kız çocuklarında oksidan-antioksidan denge durumunu görmek için bu vakalarda; TAS, TOS, KAT, SOD, MPO, TTL, NTL, disülfid düzeylerinin araştırılmasını planladık. Çalışmamızın amacı PP tanısı alan kız hastaların kan örneklerinde oksidan-antioksidan denge durumu ve kontrol grubuna göre farklılığının araştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Puberte

Puberte çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak tanımlanabilir. Puberte, seksüel karakterlerin gelişmesiyle birlikte büyümenin hızlanması, üreme yeteneğinin kazanılması ve aynı zamanda psikolojik ve fiziksel değişimlerin olduğu karmaşık bir süreçtir. Pubertenin "gonadarş" ve "adrenarş" olmak üzere iki ayrı bileşeni vardır. Gonodarj kızlarda ve erkeklerde hipotalamus/hipofiz bölgesinden salgılanan Follikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinize hormon (LH) etkisi ile başlar. Bu hormonlar kızlarda over, erkeklerde testis dokusunda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olurlar. Adrenarj ise adrenal korteksin aktivasyonu ve androjenlerin salınması ile genellikle gonodarjdan önce başlar. Androjenler, pubik ve aksiller tüylenme gelişiminin yanı sıra ter bezlerinin olgunlaşması ve buna bağlı olarak erişkin türü ter kokusu ve akne gibi deri bulgularının gelişiminden sorumludur (3, 10,11).

#### 2.1.1. Puberte Fizyolojisi

Hipotalamus/hipofiz/gonad aksı (HHG) fetal yaşamda etkinleşir, yenidoğan ve erken bebeklik döneminde "mini puberte" adı verilen aktif bir dönemden sonra çocukluk dönemi boyunca "uykuya dalar" ve daha sonra puberte ile birlikte yeniden aktive olur, "uyanır". Puberteyi etkileyen nöropeptidler olan kisspeptin, nörokinin B ve dinorfin A hipotalamik KNDy nöronlarında üretilir. Hipotalamik nöronlarda sentezlenen nörokinin B arttığında, dinorfin A'nın inhibisyonu ortadan kalkıp, kisspeptin salınımını artırır. Kisspeptin salınımını arttığında GnRH salınımını artırıp, puberteyi tetikler(12-14).

Puberte ile birlikte hipotalamus düzeyindeki "inhibisyon" kalkmakta ve LH ve FSH düzeyleri artmaktadır(13). Başlangıçta düşük ve uykuda salınım olurken, ergenlik ilerledikçe hormon salınımı 24 saat olmaya başlar.

Ergenlikte klinik değerlendirme Tanner ve Marshall'ın yaptığı evrelemeye göre yapılmaktadır(11,14). Ergenlik kızlarda memelerin tomurcuklanması, erkeklerin testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkması ile başlar. FSH germ hücrelerinin olgunlaşmasını uyarır. LH ise kızlarda estrogen, erkeklerde testosteron üretir. Bu hormonlarda sekonder cinsel karakterlerin oluşmasından sorumludur. Kızlarda meme

gelişimi ile başlayıp, menarj ile tamamlanır. Kızlarda östradiol düzeyi siklusun folliküler fazında yükselip pik yaptıktan sonra kısa süreliğine düşüp luteal fazda tekrar yükselmeye başlar (15). Erkek çocuklarda testesteron çocukluk çağında çok yavaş yükselir. Tanner evre 2'de erişkin düzeylerinde artmaya başlar.

Puberte zamanını genetik, çevresel ve nöroendokrin faktörler etkiler. Bu çevresel faktörler, beslenme durumu, kronik hastalıklar, göç ve kimyasal maruziyet olabilir. Puberte başlangıcının çoğu ülkede erkene kaydığı görülüyor (3,5).

### **2.1.2. Anormal Pubertenin Değerlendirilmesi**

Hastalardan detaylı öykü alınmalı (beslenme durumu, puberte belirtilerinin ne zaman başladığı, ya da santral sinir sistemi bulguları), fizik muayenede (boy, kilo, BKI), Tanner evrelemesi yapılmalıdır (16). Öykü alırken ciltte yağlanma, akne, pubik tüylenme gibi androjen artışı düşündürülen bulguların olup olmadığı, intrakranial patolojiler (beyin tümörü, hidrosefali, epilepsi, serabral palsi), endojen androjen yüksekliğinde konjenital adrenal hiperplazi (KAH) belirtileri sorgulanmalıdır. Örneğin PP belirtileri ile hipertansiyon olması KAH düşündürür. Kafeola lekeleri McCune-Albright Sendromunu düşündürür.

### **2.2. Puberte Prekoks**

Puberte prekoks (PP) sekonder seks karakterlerinin kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaşından önce ya da puberte belirtilerinin ortalama yaşın 2,5 standart deviasyonun altında görülmesidir (13). Kızlardaki erken pubertede psikososyal sorunlar, kısa boy ve erişkinlikte meme kanseri riski artar. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir. Danimarka'da yürütülen bir çalışmaya göre kızlarda %0,2, erkeklerde %0,01-0,02 oranında puberte prekoks görülmektedir (17).

Puberte prekoks gonodotropin bağımlı ve gonodotropin bağımsız olarak ayrılmaktadır (10). Gonodotropin bağımlı pubertede HHG aksının kızlarda 8 yaşından önce aktive olmasıdır. Bu durumda normal pubertede beklenen hormonal ve fiziksel gelişmeler belli bir sırayla meydana gelecektir. Bu durum "Santral (Gerçek) erken puberte" olarak tanımlanır. Santral erken puberte genel olarak kızlarda erkeklere göre 10 kat daha fazla görülmektedir. Gonodotropin bağımsız puberte de ise HHG aksı aktive olmadan gonad ve gonad dışı (adrenal bez gibi) kaynaklardan seks steroidlerinin

salgılanmasına bağılı gelişirse "Periferik (Yalancı) erken puberte" adını alır. Periferik puberte de daha çok erkeklerde görülür ve hemen daima spesifik bir etyolojiye bağılıdır. Diğer bir şekli ise meme gelişimi ve pubik kıllanma gibi pubertenin temel bulgularının tek başlarına ve HHG aksı aktive olmadan görülmesidir. Bu durum "inkomplet erken puberte " veya "puberte varyantları " olarak tanımlanır. Meme gelişiminin tek başına olması "prematür telarj", erken tüylenmenin tek başına olması "prematür pubarj" olarak isimlendirilir (1, 3, 12, 18).

### 2.2.1. PP Etiyolojisi

#### GnRH bağımlı (santral) gerçek erken puberte(19)

- İdiopatik (sporadik veya ailesel) Daha çok kızlarda görülür. Evlat edinilen çocuklarda da sık görülür. Erkeklerde daha çok altta yatan patoloji vardır.
- Santral Sinir Sistemi tümörleri: Hipotalamik hamartomlar, optik glioma, subaraknoid kist, astrositoma, epandimoma, hidrosefali, pineal tümörler
- Santral sistemi travmaları: Kafa travmaları, kranial radyasyon, serebral palsi, enfeksiyonlar (tüberküloz menenjit)
- Genetik: Kiss 1 fonksiyon arttırıcı mutasyonları, MKRN3 (*Makorin ring finger 3*) fonksiyon kaybı mutasyonları.
- Sendromlar: Nörofibromatozis tip 1, Sturge-Weber sendromu, Tüberoskleroz

#### GnRH bağımsız (periferik) PP (19)

- Konjenital adrenal hiperplazi
- McCune-Albright sendromu
- Gonadal tümörler: Leydig hücre tümörleri, sertoli hücre tümörleri, germ hücre tümörleri (disgerminoma, teratoma, embriyonel tümörler), over kistleri, over tümörleri
- Adrenal tümörler
- Ailevi erkek erken ergenliği (testitoksikoz)
- Dışarıdan sex steroidlerine maruz kalma
- Van Wyk ve Grumbach sendromu: Tedavi edilmemiş ağır primer hipotiroidizm vakalarında muhtemelen çok yüksek TSH'nun FSH reseptörlerini uyarmasına

bağlı olarak kızlarda meme gelişimi, vajinal kanama ve over kistleri, erkeklerde testis büyümesi ile PP oluşabilmektedir. Tiroid hormon verilmesinden sonra pubertal bulgular gerilemektedir.

### 2.2.2. PP Tanı

#### Laboratuvar

Hormonal değerlendirme için önce bazal LH, FSH, kızlarda estradiol, erkeklerde testesteron ölçümü, adrenarj bulgusu varsa Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S), menarş başlayan kızlarda 17 OH progesteron ölçümü ve tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır. Bazal estradiol düzeyi ( $>10$  pg/ml) ve testesteron ( $>25$ ng/dl) olması anlamlıdır. Ama prepubertal değerlerde olması PP'ü dışlamaz.

Puberte öncesi bazal LH düzeyi  $<0,2$  IU/L'dir. Sabah saatlerinde ölçülen bazal LH seviyesinin  $>0,3$  IU/L olduğu durumlarda Gonodotropin salıcı hormon (GnRH) testine gerek kalmaksızın santral PP tanısı konulabilirken, bazal LH değerinin belirgin yüksek olmadığı durumlarda tedavi başlamadan önce GnRH stimülasyon testi yapılması gerekir.

GnRH stimülasyon testi için farklı yöntemler uygulanmaktadır. Çoğunlukla GnRH verildikten 30-40 dakika sonra tek LH ölçümü yeterli olmakla beraber bu tek ölçümün 60. dakikada yapılması veya 2 saat süreyle her 30 dakikada bir örnek alınması gibi protokoller de kullanılmaktadır. Pik LH değerinin  $>5$  IU/L üzerinde olması pubertal cevap olarak yorumlanır.

Genel olarak puberte değerlendirilmesinde LH değeri FSH ölçümlerine göre daha fazla bilgi verir. Bununla birlikte stimüle LH/FSH oranının yüksek olması(0,66) ilerleyici santral PP lehine yorumlanır(20). Bazı araştırmacılar estradiol değerinin belirgin yüksek olmasının MSS lezyonları lehine kabul edilebileceğini belirtmişlerdir(21).

#### Görüntüleme

**Kemik yaşı:** İskelet matürasyonunun değerlendirilmesinde önemlidir. Kemik yaşının takvim yaşı ile uyumlu olduğu vakalarda erken ergenlik olma ihtimali çok düşüktür(22).

**Ultrasonografi:** Kızlarda over/uterus boyutları ultrasonografi ile değerlendirilir. Over hacminin 2-3 ml'nin üzerinde olması (uzunlukXgenişlikXyükseklikX0.5233) uterus uzunluğunun 34-40 cm üzerinde olması santral PP lehine kabul edilmelidir. Endometrial eko özgün ama duyarlılığı düşük başka bir göstergedir (23).

### **Santral PP'da MSS Görüntülemesi**

Santral PP olan kızlarda %5-10'unda, erkeklerin ise %40-80'inde organik lezyon saptanmaktadır. Bu çocuklarda en sık tüber cinerium ve inferior hipotalamustan kaynaklanan hamartomlar saptanmaktadır. Genel olarak önerilen bütün erkek çocuklara ve 6 yaşından küçük kız çocuklarına rutin olarak; 6-8 yaş arası kızlarda ise nörolojik bulgu varsa ve ya hızlı klinik seyir varsa manyetik rezonans görüntüleme (MRI) görüntüleme yapılmalıdır (20).

### **2.2.3. Santral PP Tedavisi:**

Tedavi çocuğun yaşına ve ergenliğin ilerlemesine bağlıdır. Puberte hızlı ilerliyor veya kemik yaşı hızlı ilerlemişse tedavi düşünülür. Tedavinin amacı nihai boyu korumak ve psikososyal stresi azaltmaktır(24).

PP tanısı konulan ve yaşı 6 yaşından küçük olan kızlarda ve bütün yaş gruplarında erkeklerde tedavi başlanmalıdır. Karar verilmesi gereken grup 6 yaşından sonra PP tanısı konulan kızlardır. Bu vakaların 3-6 ay izlenmesi ve ilerleyici PP olup olmadığının ayırt edilmesi gerekir (1).

İlerleyici Santral PP bulguları;

- Puberte evresinde ilerleme: 3-6 ayda bir evre atlamak.
- Büyüme hızı: Hızlı (>6cm/yıl)
- Kemik yaşı: Genellikle en az 1 yıl ileri
- Tahmini erişkin boyun hedef boyun altında kalması veya izlemde tahmini erişkin boyda giderek azalma
- Pelvik USG: Over hacminin >2 ml veya uterus uzunluğunun >34 mm olması, armut şeklinde uterus, endometrial eko oluşumu
- Ölçülebilir düzeyde estradiol
- Pubertal düzeyde LH

PP vakaları yukarıdaki bulguları da göz önünde bulundurarak değerlendirilmeli ve baskın LH cevabı olan ve birden fazla puberte bulgusu olan vakalarda tedaviden yana olunmalıdır(25).

Günümüzde Santral PP tedavisinde; GnRH analogları kullanılmaktadır. Bu analoglar, hipofizdeki gonadotropin salgılayan hücrelerin sürekli uyarılması yoluyla bir süre sonra duyarsızlaşmalarına ve dolayısıyla LH ve FSH salgılanmasının baskılanmasını sağlarlar(20).

Genel olarak tedavide 3,75 mg/ay leuprolide ile başlanmaktadır. Yeterli cevap alınmazsa doz arttırılmaktadır. Tedavi etkinliğinin izlenmesi için en önemli yol 3-6 ayda bir büyümenin ve puberte evresinin, 6-12 ayda bir kemik yaşının değerlendirilmesidir. Klinik bulgular tedavinin yeterli olduğunu gösteriyorsa rutin olarak gonadotropin ve seks steroidlerinin ölçümü gerekmemektedir (26).

Günümüzde kullanılan GnRH analogları:

- Goserelin (Zoladex LA)
- Buserelin (Suprefact depo)
- Leuprolide (Lupron depo)
- Triptorelin (Decapeptyl)
- Histrelin(Supprelin LA)

GnRH analogları kısa dönemde baş ağrısı, sıcak basması, bulantı ve kusma gibi yan etkileri vardır. Lokal cilt reaksiyonu (steril abse, yapılan yerde ağrı) yapabilir.

Tedavi kesilmesi için en uygun yaş kızlarda 11 yaş, erkeklerde 12 yaşdır. Tedavi kesildikten sonra aylar içinde puberte bulgularının yeniden oluştuğu ve ortalama 16 ay sonra menstrasyonun başladığı bildirilmektedir (27).

#### **2.2.4. Periferik PP Vakalarının Değerlendirilmesi**

Ayrıntılı öykü alınması, antropometrik ölçümler, puberte bulgularının değerlendirilmesidir. Laboratuvar tetkiklerinde; testosteron, estradiol, FSH, LH, kortizol, DHEAS, 17 OH progesteron, insan koryonik gonodotropini (HCG) (muhtemel mediastinal tümör göstergesi olabilir) istenmelidir. Abdominal ve pelvik USG olası adrenal, gonadal tümörler ve uterus, over büyüklüğünü saptamak için yapılmalıdır.

### 2.2.5. Periferik PP Tedavisi

Periferik PP vakaları GnRH analogları ile tedaviye yanıt vermez. Tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır (28, 29).

- Adrenal bez, testis ve over tümörlerinde tedavi genellikle cerrahidir. Bu hastalara radyoterapi, kemoterapi uygulanması da gerekebilir.
- Büyük fonksiyone over kistleri genellikle spontan olarak geriledikleri için konservatif yaklaşım önerilir.
- Ekzojen sex steroidlerine maruz kalan çocuklarda sorumlu ajan uzaklaştırıldıktan sonra puberte bulguları geriler.
- Konjenital adrenal hiperplazi vakaları glukokortikoidlerle tedavi edilmelidir.
- McCune-Albright sendromuna bağlı PP tedavisinde medroksiprogerteron, östrojen reseptör antagonistleri (tamoksifen) ve aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır.
- Bazı McCune-Albright sendromu vakalarında seks steroidlerine uzun süre maruziyet, kemik yaşının ilerlemesine, iskelet matürasyonunun hızlanmasına ve santral PP neden olabilir. Bu durumlarda da tedaviye GnRH analoguda eklenmelidir.

### 2.2.6. Prematür Telarş, Prematür Pubarş ve Diğer Sınır Durumlar

**Prematür Telarş;** Pubertenin diğer bulguları olmadan izole meme gelişimi olarak tanımlanır. Sıklığı iki dönemde artmaktadır. Birincisi ilk 2 yaş, ikincisi ise 6-8 yaş arasıdır. 6-8 yaş arası görüldüğünde santral PP'dan ayırt edilmelidir. İzole meme gelişimi tek veya iki taraflı olabilir. Diğer sekonder seks karakterleri yoktur. Normal büyüme ve kemik yaşı vardır. Prematür telarş vakalarının üçte birinde meme dokusu gerilerken, üçte birinde ya aynı kalmakta ya da ilerlemektedir. Genellikle meme büyüklüğü Tanner Evre III büyüklüğünü aşmamaktadır. Tam nedeni bilinmemekle birlikte mini pubertenin devamı gibi hafif düzeyde HHG aksı aktivitesi ile ilgili ya da gen mutasyonu gibi yorumlar yapılmaktadır. Prematür telarşlı vakaların %18'inin santral PP gelişebileceği için vakaların 3-6 ayda bir izlenmesi önerilmektedir (30).

**Prematür Pubarş;** Kızlarda 8 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce pubik kıllanmanın başlamasıdır. Hafif bir androjen fazlalığı formudur. DHEA ve DHEA-S

gibi adrenal androjenlerin erken salgılanmasına bağlı bu durum, 6-8 yaş arasındaki kızlarda ve daha çok siyah ırk ve obez olanlarda görülmektedir. Bu vakalarda santral PP'un diğer bulguları olan kızlarda meme büyümesi, erkeklerde testis büyümesi görülmez. Ancak akne ve kemik yaşında ilerleme görülebilir. Prematür adrenaj vakalarında bazal 17 OH Progesteron, DHEA-S, testesteron düzeyleri bakılabilir. Normal bulunan vakalar izlenir. Takipte önemli olan ayrıntı, bazen santral PP olgularında nadiren ilk bulgu pubarş olabilir (31).

Ayrıca sık karşılaşılan bir durum olan hipertrikoz tablosunun prematür pubarşdan ayırt edilmesidir. Hipertrikozda genital bölge dışında tüm vücutta yaygın tüylenme vardır. Genellikle ailesel veya metabolik nedenlerden (anoreksiya nevroza, tiroid bozuklukları gibi) ve bazı ilaçlardan (siklosporin, dilantin gibi) kaynaklanır(32).

Puberte ile ilgili sınır durumlardan biri de bebeklerde görülen pubik tüylenmedir. Genellikle 4,5-8 ay arasındaki kızlarda mons pubis üzerinde, erkeklerde ise skrotum üzerindeki ince tüylerle karakterize bu durum mini pubertenin bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve ileri araştırma önerilmemektedir(33).

### **2.3. Antioksidan ve Oksidanlar**

Hayatın devamı için gerekli element olan oksijen, enerji üretiminde, serbest radikaller olarak bilinen hem reaktif oksijen türlerinin (ROT) hem de reaktif nitrojen türlerinin (RNT) oluşumuna sebep olmaktadır. Bu serbest radikaller vücudun her zamanki işleyişi esnasında mitokondride oksijen kullanımını sonucu ortaya çıkar. Bu ortaya çıkan oksidan ürünler lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir. Vücutta bulunan serbest radikallerin mitokondri dışında birçok endojen ve eksojen kaynaktan da üretilmektedir. Vücut içinde üretilen ve ya dışarıdan alınan serbest radikallerin hem yararlı hem de zararlı etkileri görülmektedir.

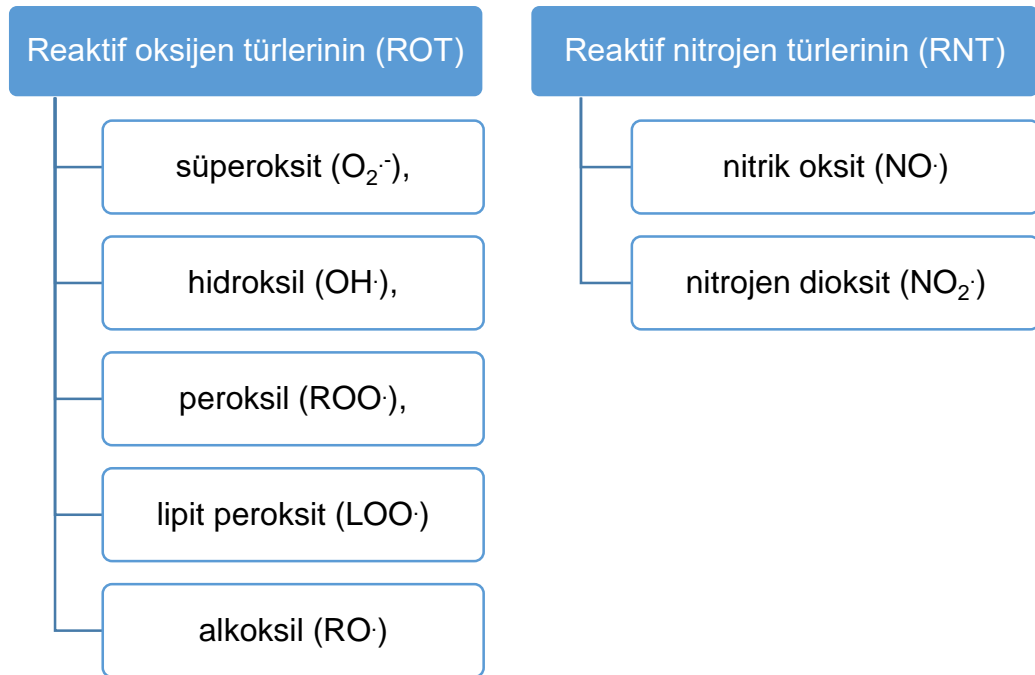
Bu maddelerin yararlı ya da zararlı etkileri ortamda buldukları miktara göre değişir. Serbest radikaller düşük miktarda olduğu zaman yararlı etkilerinden söz edilebilmektedir (34-38).



### 2.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır. Eşlenmemiş elektron bulunduran serbest radikaller diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Serbest radikaller hücrede oksijen ve ya nitrojen kullanımı esnasında ortaya çıkar. Oksijen kaynaklı olanlara ROT ve nitrojen kaynaklı olanlara RNT adı verilir (39). Bu serbest radikaller Şekil 2.1’de gösterilmiştir.

ROT ve RNT diğer nonradikal reaktif türlere kolay bir şekilde dönüşebilir. Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan ancak serbest radikal olarak sayılmayan, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), singlet oksijen ( $^1O_2$ ), hipokloröz asit ( $HOCl$ ), nitrik asit ( $HNO_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ) bulunmaktadır. ROT ve RNT’ler patolojik ve fizyolojik durumlarda canlılar tarafından üretilir ve canlı organizmada kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına neden olurlar(40).



Şekil 2.1. Oksijen ya da nitrojen kaynaklı olmalarına göre serbest radikal türleri

### 2.3.2. Serbest Radikal Kaynakları

Organizmada üretilen serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklı olabilir. (41, 42).

### **Endojen Kaynaklar**

- Vücutta enflamasyon olduğunda sitokinler salınır ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlarda serbest radikaller ortaya çıkar.
- Mitokondride ise aerobik solunum esnasında üretilirler.
- Aynı zamanda yine hüresel raksiyonlarda, lipit peroksidasyonu, otooksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerle, endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde üretilirler .
- İnsan vücudu stresle karşılaştığında kortizol ve katekolaminler salgılanır. Bu stres hormonları da serbest radikal oluşumuna yol açabilir.
- İmmun sistemde patojenlere cevap olarak ROT ve RNT üretebilir.

### **Eksojen Kaynaklar**

- Hava kirliliği, sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,
- Su kirleticiler
- UV ışınlar, X-rays, gamma ışınları, mikrodalga ışınları,
- Pişirilirken organik maddelerin yakılması,
- Orman yangınları, volkanik patlamalar,
- Temizlik ürünleri, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasal kirleticiler.

### **2.3.3. Serbest Radikallerin Yararları**

Serbest oksijen radikalleri düşük miktarda olduklarında faydalı olabilirler. Hücrenin normal işleyişi sırasında gün içerisinde defalarca üretilirler. Serbest oksijen radikallerinin faydaları;

- Kanser hücresi gibi zararlı hücrelerin yok edilmesinde,
- Enfeksiyon durumlarında mikroorganizmaların öldürülmesinde
- Kalsiyumun hücre dışına salınımında
- Hücre büyümesinin uyarılmasında
- Bazı aminoasitlerin fosfatlanmasında ( tirozin gibi)
- Sitokrom p450 sistemi ile toksik ürünlerin detoksikasyonunda

- ATP üretiminde
- Endotel hücrelerinde üretilen NO, lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, anjiogenesis, trombozis ve damar düz kaslarının kan basıncını düzenlemesinde
- Nöronlar tarafından üretilen NO ise transmitter olarak görev yapar ve nöroplastisitede önemli rol oynar
- Makrofajların ürettiği NO ile bağışıklık oluşturmada
- Genlerin transkripsiyonunda rol oynarlar(44).

### 2.3.4. Serbest Radikallerin Zararları

Organizmadaki yoğunluğu artan serbest oksijen radikalleri zararlı hale gelir. Zararları;

- Lipitler, üzerine en önemli etkilerinden biri, hücrenin organellerinin membranlarında bulunan lipitlerle serbest oksijen radikallerinin reaksiyona girmesidir. Lipit peroksidasyonu meydana gelir. Bu olay gerçekleşirken bir sürü toksik ürün ortaya çıkar. Bu ortaya çıkan ürünler bulunduğu yerden uzaktaki alanlarda etkilerini gösterebilir. Hücreleri olumsuz etkileyerek, hücre membranı geçirgenliği bozulur (44).
- Proteinleri aminoasit içeriklerine bağlı olarak, doğrudan etkilerler. Triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitler sülfür içerdiklerinden, serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girer. Radikaller yapısal proteinlerin yapısını bozabilir ve enzimlerin aktivitelerini engelleyerek hasara neden olurlar. Okside hale gelen proteinlerin çoğu doğada inaktif halde bulunur ve ortamdan hemen uzaklaştırılır. Fakat zamanla birikerek yaşlanma ve bazı hastalıklara yol açabilir (44).
- ROT ve RNT, DNA ile etkileşerek oksidatif hasara yol açabilir. Serbest radikal olan, OH<sup>-</sup>iyonu ile DNA çok kolay reaksiyona girebilir ve hasar görebilir. Bu radikaller DNA'dan hidrojen kaybına ve ya eklenmesine neden olur. Bunun sonucunda okside olan pirimidin ürünleri meydana gelir (45).
- Karbonhidratlar ile OH<sup>-</sup> gibi serbest radikaller, reaksiyona girer ve karbon atomlarından hidrojen atomu çıkararak karbon içeren radikal üretirler. Bunlar da hyaluronik asit gibi önemli moleküllerde zincir kırılmalarına yol açar (45).

### 2.3.5. Reaktif Oksijen türleri

İnsan vücudunun en önemli elementlerinden olan oksijenin %90'ı mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında kullanılır. Mitokondrielerde enerji dönüşümünde kullanılan bu oksijenin % 1-3'ü ROT'a dönüştürülür (36,46).

#### Süperoksit Radikali

Oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot -}$ ) meydana gelir. Serbest radikal olduğu halde aşırı derecede reaktif değildir. Oksijen memeli hücrelerinin normal fonksiyonları ve hayatın devamı için gerekli olan mitokondriyal elektron transfer sisteminde ATP'nin ana kaynağıdır. Bu döngüde enerji dönüşümü esnasında  $O_2^{\cdot -}$  radikali oluşur. Hücrelerde oksijenin büyük bölümü suya dönüşürken, % 1-3'ü ise süperoksit radikaline çevrilir. (46).

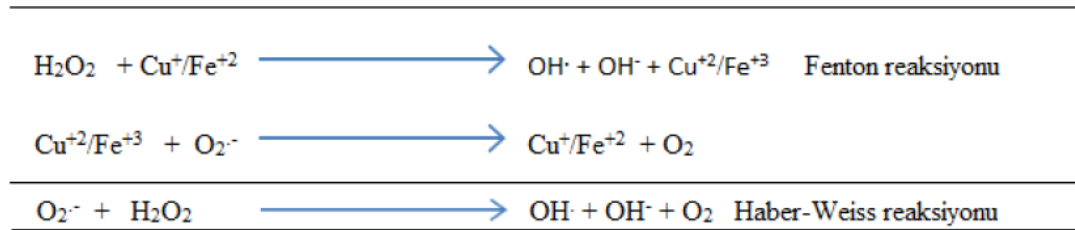
#### Hidrojen Peroksit

Serbest radikal olmayan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) çok önemlidir. Çünkü hücre membranlarından geçebilir. Nötrofillerin fagozomlarında bulunan mieloperoksidaz enzimi tarafından hidrojen peroksit hipokloröz asite (HOCl) dönüştürülür. Ayrıca geçiş metallerinin oksidasyonu yoluyla da  $OH^{\cdot}$  radikali oluşumuna katkıda bulunur. Böylece ROT moleküllerinin üretilmesinde bir aracı olarak rol oynar. Hidrojen peroksidin bir diğer önemli görevi de hücre içi sinyal molekülü olmasıdır. Hidrojen peroksit,  $O_2^{\cdot -}$ 'ye bir elektron ilavesiyle ya da  $O_2$ 'ye iki elektron eklenmesiyle de doğrudan meydana gelir. Hidrojen peroksit molekülünün vücuttan temizlenmesi katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler tarafından yapılır(47).

#### Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali, çok güçlü radikaldir. Hızlı reaksiyona girdiği için hücrelere diğer radikallerden daha fazla zarar verebilir. Hidrojen peroksit,  $Fe^{+2}$  ve  $Cu^{+}$  gibi geçiş elementlerinin varlığında indirgenerek  $OH^{\cdot}$ 'ye dönüştürülür (Şekil 2.2). Bu reaksiyon "fenton reaksiyonu" olarak tanımlanır.

Süperoksit radikali ise fenton reaksiyonunda rol alan metal iyonlarının yeniden kullanılmasını sağlar. Bu iki reaksiyona “Haber-Weiss reaksiyonu” adı verilir. Geçiş metalleri görüldüğü üzere OH<sup>·</sup> radikali oluşumunda önemli bir rol oynarlar(48).



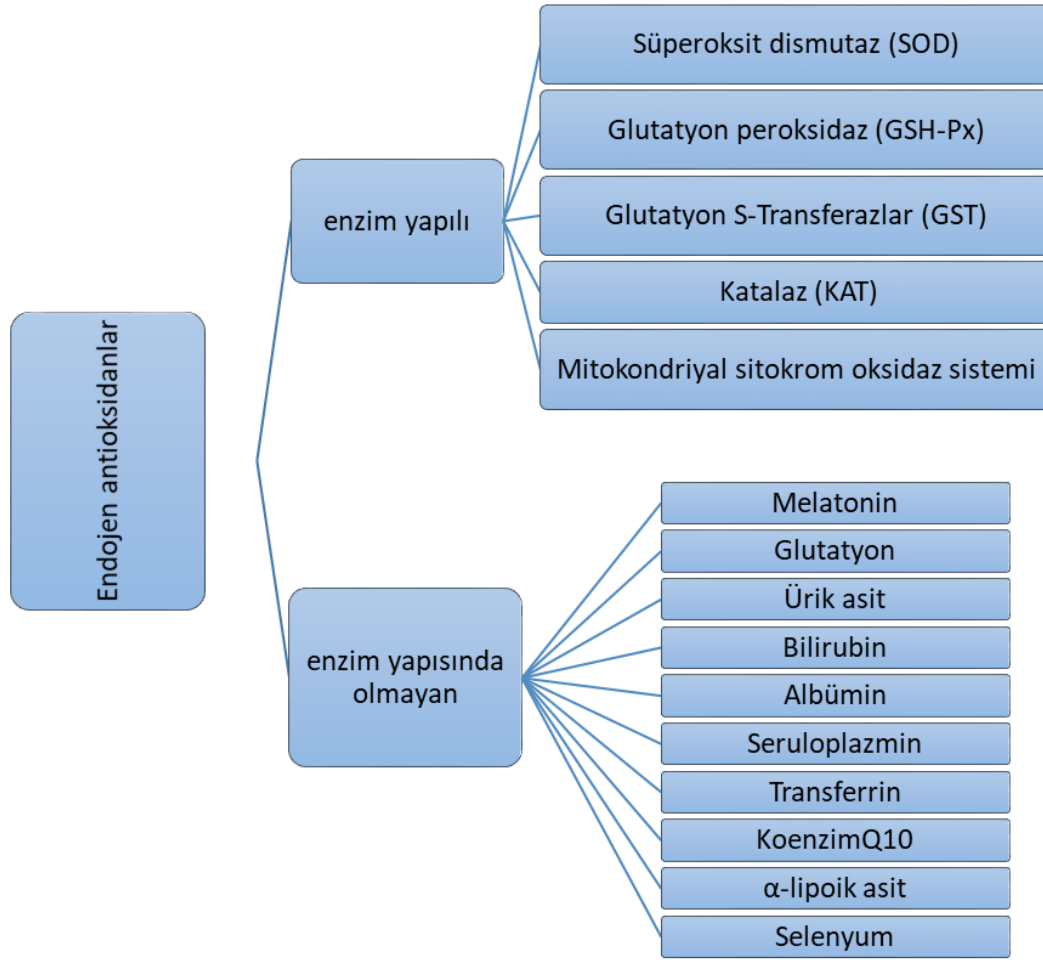
**Şekil 2.2.** Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonu reaksiyonu

### 2.3.6. Antioksidanlar

ROT ve RNT oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücudumuzda birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidanlar" olarak adlandırılır. Antioksidanların etkileri aşağıdaki gibidir;

- Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkisidir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus bu tip etkiye örnek olarak verilebilir.
- Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Örneğin, vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
- Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici rolü zincir kırıcı etkidir. Hemoglobın, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.
- Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması ise onarıcı etkidir.

Antioksidanlar, endojen ya da eksojen kaynaklı olabilirler(49-51). Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar (Şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** Enzim olma özelliklerine göre endojen antioksidanlar

### **Enzim Olan Endojen Antioksidanlar**

#### **Süperoksit Dismutaz**

SOD memeli vücudunda antioksidan bir enzim olarak görev yapar. Bu işlevini süperoksit serbest radikalini, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyerek yerine getirir. İki tip SOD enzimi bulunmaktadır. Bu enzimlerden biri bakır ve çinko içerir ve hücrenin stoplazmasında bulunurken, diğeri mangan içerir ve mitokondride bulunur. Ençok bulunan bakır ve çinko içeren formudur. Bu enzim hücreleri süperoksit radikallerinin lipid peroksidasyonuna karşı korur. SOD aynı zamanda fagosite edilen bakterilerin öldürülmesinde de görevlidir. Bu enzimin aktivitesi oksijenlenmenin arttığı dokularda daha fazladır. Yapılan çalışmalarda yaşlı insanların eritrositlerinde düşük bulunmuştur. (52).

### **Glutasyon peroksidaz**

Glutasyon peroksidaz enzimi de antioksidan olarak görev yapmaktadır. Bu enzim selenyum elementi içermektedir. Stoplazmada bulunan GSH-Px, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Bu enzim de hücre membranını peroksidasyona karşı korur. Aynı zamanda fagosite edilen mikroorganizmaların öldürülmesi esnasında fagosite eden hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korur. Bilindiği üzere eritrositler oksidatif strese en dayanıksız hücrelerdir. Bu hücreleride oksidatif stresden koruyan GSH-Px'dir. Yapılan çalışmalarda yaşlıların ve Down sendromlu hastaların eritrositlerinde GSH-Px aktivitesi yüksek, prematürelde düşük bulunmuştur (53).

### **Glutasyon Redüktaz**

Glutasyon redüktaz, hücrede GSH-Px aracılığıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi basamağında meydana gelen okside glutatayonun tekrar indirgenmesinde rol alır (50).

### **Glutasyon S-Transferazlar**

GST, lipid peroksitlerine karşı koruyucu bir antioksidan olarak görevlidir. Bu enzimler katalizör olarak ve hücre içi taşıyıcı olarakta görevleri vardır. Bu enzimler karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzimi tarafından oksidatif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalize ederler. Serum GST ölçümünün aminotransferazlardan, [ aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) ] daha duyarlı bir hepatosellüler hasar göstergesi olduğu belirtilmektedir (53).

### **Katalaz**

Antioksidan enzim olan KAT, yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. KAT hücre içinde en fazla peroksizomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal yapılarda bulunur. KAT enzimi hidrojen peroksidi suya ve oksijene dönüştürür. Hücrede reaksiyonlar sonucu meydana gelen  $H_2O_2$  molekülünü, hidroksil serbest radikaline dönüşümünü engellemek için yok eder. KAT granulatöz

hücrelerde de bulunur. Buradaki görevi granüloamatöz hücreyi mikroorganizmayı öldürme esnasında reaktif ürünlerden korumaktır (52).

### **Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz**

Bilindiği üzere hücrelerde düzenli işleyen bir solunum zinciri vardır. Bu zincirin en son enzimi mitokondriyal sitokrom oksidaz enzimidir. Solunum zinciri ile ATP üretimi sağlanır. Bu reaksiyon esnasında ortaya çıkan süperoksit radikalini yok etme görevi mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminindir. Eğer bu enzimin kapasitesini aşarsa diğer antioksidan enzimler devreye girer (49).

### **Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar**

#### **Melatonin**

Melatonin, reaktivitesi yüksek olan hidroksil serbest radikalini ortadan kaldırmaya yarayan çok güçlü bir antioksidandır. Aynı zamanda melatonin, diğer bir özelliği de lipofilik olmasıdır. Bu özelliği sayesinde hücrenin hemen bütün organallerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir. Serbest oksijen radikallerinin DNA üzerine hasar oluşturucu olduğunu biliyoruz. Bu etkiyi melatoninin inhibe ettiği gösterilmiştir. Hücre düzeyinde çok etkili olan melatonin kanserin ilerlemesini ve oluşumunu geciktirdiği belirtiliyor. Yaş ile birlikte melatonin üretimi de azalır. Bu durumda yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogenezinde önemli rolü olabileceği gösterilmiştir (53).

#### **Glutasyon**

GSH karaciğerde sentezlenir ve serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı koruyan çok önemli bir antioksidandır. GSH, eritrositlerdeki hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünü engeller, proteinlerde bulunan sülfhidril (-SH) gruplarının redükte olmasını sağlar. Böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu önlemiş olur. GSH yabancı bileşiklerin karaciğerde detoksifikasyonu ve aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlar. Böylelikle GSH eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada önemli bir yere sahiptir (54,55).



### **Ürik Asit**

Ürik asit, yüksek miktarda üretildiğinde kristalize olur. Bu haliyle böbrek taşları ve gut artritinin alevlenmesine sebep olabilir. Kanın toplam antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısından ürik asitin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ürik asit, hidroksil, singlet oksijen, süperoksit, peroksinitrit anyonu, peroksinitrik asiti hücreden temizler ve lipit peroksidasyonu engeller. Ürik asit, güçlü bir antioksidan olmasının yanında demir ve bakır gibi metallerin şelatorları olarak da rol oynar (56).

### **Bilirubin**

Bilirubin, yaşlı eritrositlerin parçalanmasıyla, eritrositlerin içine yer alan hem proteinlerinin yıkımı sonucunda oluşur. Kan dolaşımından karaciğer tarafından alınır, burada suda çözümlü formuna dönüştürülerek safra veya idrarla dışarı atılır. Bilirubin aynı zamanda süperoksit ve hidroksil radikalini toplayarak antioksidan işleve sahiptir. Peroksil radikalleri üzerinde de zincir kırıcı etki gösterir (57).

### **Albümin**

Vücut içerisindeki sıvı dengesini ayarlayarak osmotik dengeyi sağlayan en önemli proteindir. Ayrıca albümin, plazmada bulunan en önemli ve en etkili antioksidanlardan birisidir. Sağlıklı bir insanda, albüminde bulunan sistein 34'ün yaklaşık %70-80'i serbest sülfidril grupları içerir. Geri kalanı sistein, homosistein ya da GSH gibi çeşitli bileşikler ile bir disülfid oluşturur. İndirgenmiş sistein 34 sayesinde albümin OH<sup>-</sup> ni nötralize edebilir. Albümin organizmada oluşan HOCl (hipokloröz asit) oksidanlarını süpürebilir, böylece HOCl'nin öncelikli biyolojik hedefindeki  $\alpha$ -antiproteazın değiştirilmesini engeller (58).

### **Seruloplazmin ve Transferrin**

Seruloplazmin ve transferrin vücudumuzda birçok dokuda sentezlenen önemli bir  $\alpha_2$  serum glikoproteinidir. Seruloplazmin kandaki bakırın yaklaşık % 95'ini taşır ve bakır metabolizmasında rol alır. Transferin ise hücrelere +3 değerlikli demirin taşınmasından sorumlu bir taşıyıcı proteindir. Seruloplazmin, ferroksidaz ve SOD enzimi gibi hareket eder ve eritrosit zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini

ROT'un zararlarından korur. Transferin, serumda daha çok bulunmasına rağmen, diğer vücut sıvılarında da daha düşük yoğunlukta bulunur. Transferinin aynı zamanda önemli bir büyüme faktörüdür. Demir in formu, fenton reaksiyonu tarafından H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin çok fazla derecede toksik olan OH<sup>-</sup>'ye dönüşümünü katalizleyerek oksidatif strese sebep olur. Antioksidan görev yapan transferrin, serbest Fe<sup>+2</sup> yoğunluğunu azaltarak bu etkisini gösterir (59).

### **Koenzim Q10**

Koenzim Q10 İnsan ve hayvan vücudunda sentezlenir. Hücrede solunum zincirinde enerji üretiminde önemli bir role sahiptir. Bütün hayvanlarda ve insanlarda ubikinonlar sentezlenebildiklerinden dolayı vitamin olarak kabul edilmezler. İnsan hücrelerinde tirozinden koenzim Q10 sentezleyebilir. Koenzim Q10, bütün hücre membranlarında bulunmasının yanı sıra lipoproteinlerde de bulunur. Oksidatif fosforilasyonda önemli rol oynayan, mitokondri iç zarında bulunan, en az üç mitokondri enzimi (Kompleks I, II, III) için bir kofaktör görevi görür. Antioksidan işlevini serbest radikalleri süpürerek, lipid ve protein peroksidasyonunu baskılayarak gösterir. İndirgenmiş formu, ubikinol, bir lipofilik antioksidan olarak hareket eder ve elektron taşıma sisteminde elektron ve proton taşınmasına katılır. Ubikinol, oksidanları etkisiz hale getirmek için onlara elektron verir. Böylece serbest radikaller üzerinde güçlü bir antioksidan etki gösterir. Koenzim Q10, vitamin E gibi lipid peroksidasyonunu önler. Aynı zamanda antioksidan vitaminlerden  $\alpha$ -tokoferol ve C vitamini ile sinerjik olarak çalışır (60).

### **$\alpha$ -Lipoik asit**

Güçlü antioksidan olan,  $\alpha$ -Lipoik asit ve  $\alpha$ -lipoik asitin indirgenmiş formu dihidrolipoik asit bileşikleri, serbest radikallerden, hidroksil, hipokloröz asit, peroksinitrit anyonu, singlet oksijeni etkisiz duruma getirir (61).

### **Selenyum**

Aminoasit sentezinde kullanılan selenyum, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici bir element olarak bilinir. İnsan vücudunda yaklaşık yirmibeş adet selenyum içeren protein bulunur. Bu selenyum içeren proteinler, antioksidan enzimler

(glutatyon peroksidaz), antioksidan proteinler (selenoprotein P ve W gibi) ve diğer metabolik enzimlerin fonksiyonuna göre sınıflandırılır. Selenyum, GPx etkinliğini artırarak ROT oluşumunu önler (62).

### **Eksojen Antioksidanlar**

Eksojen antioksidanlar Şekil 2.4.'de görülmektedir.

### **Vitamin Eksojen Antioksidanlar**

#### **Vitamin C**

Vitamin C L-askorbik asit olarak adlandırılır. Antioksidan etkisi çok yüksek bir vitamindir. İnsan vücudunda hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. Örneğin, kollajen sentezinde rol alan, lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir. Safra asitlerinin yapımında, tirozinden epinefrin sentezinde rol alır. Bağışıklık sisteminde ve yara iyileşmesinde önemli bir role sahiptir.

Bu antioksidan etkisini  $O_2^-$ , hidrojen peroksit ve peroksinitrit gibi reaktif oksijen metabolitlerinin üretimini azaltarak ortaya çıkarmaktadır. Bu etkiler, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidadz aktivitesinin engellenmesi, azalmış indüklenebilir nitrik oksit sentaz aktivitesi ve tetrahidrobiyopiterin oksidasyonunu engelleyerek, NO biyoyararlanımını artırma mekanizmalarını kullanarak gerçekleştirir. Bu şekilde vitamin C'nin yaşlanma, katarakt oluşumu, ateroskleroz, kanser ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucudur (63).

#### **Vitamin E**

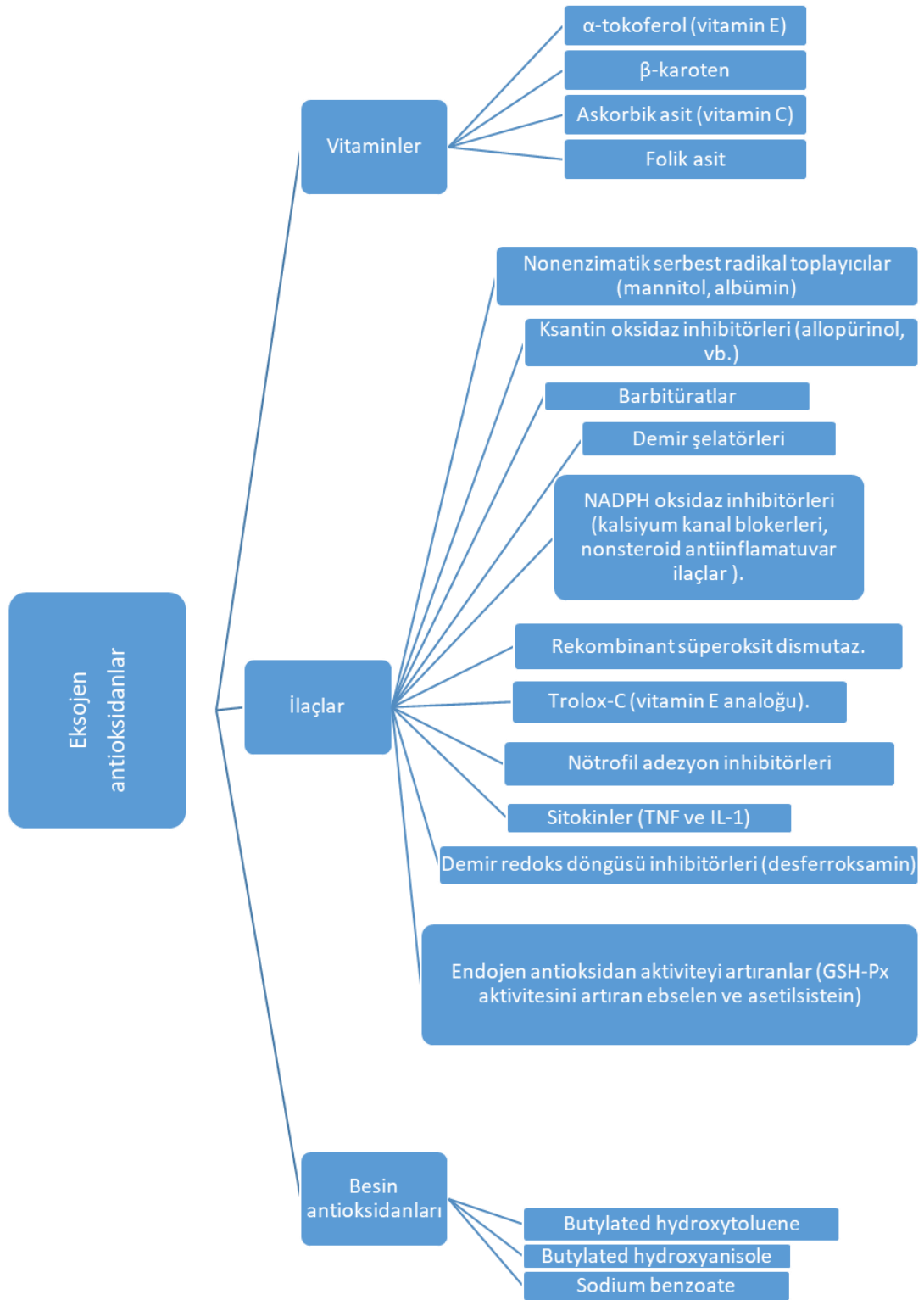
Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol), çok güçlü bir antioksidandır. Büyük çoğunluğu hücre zarlarında bulunur, burada lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin oluşumunu önler askorbik asit gibi diğer antioksidanlar E vitamininin etkisini artırır. Yağların oksidasyonu sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin üretimini durduran yağda eriyen bir antioksidandır.

Vitamin E zincir kırıcı antioksidan olarak, lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu sonlandırılabilir. Vitamin E okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir. Vitamin E

selenyum metabolizmasında, selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır. Serbest radikallerin kansere yol açtığı, vitamin E ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (40).

### **Folik Asit**

Folik asit, suda çözünebilen bir B vitaminidir. Folik asit, DNA sentezi ve eritrositlerin üretimi için gereklidir. Kadın ve erkeklerde fertilité için önemlidir. Ayrıca, gebelik ve çocukluk gibi büyüme dönemlerinde, hücre bölünmesi sırasında rol alır. Erkeklerde fertilitédeki rolü spermatogenezis için gerekli olmasıdır. Folik asit ROT'u temizleyen çok güçlü bir antioksidandır. Folik asit plazma homosistein seviyesini düşürmede oldukça etkilidir(64).



Şekil 2.4. Eksojen antioksidanlar

## **Eksojen Antioksidan Flavonoidler**

Bitkilerde bulunan biyoaktif bileşiklerdir. Düzenli tüketilmesi ile kanser kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalık riskini azatabileceği bildirilmiştir. Alt grupları; flavonoller, flavonlar, flavanonlar, antosiyaninler ve izoflavonlardır. Oksidatif stresi, C vitamini ile birlikte azaltır. Kızılcık, portakal, limon, çilek, kırmızı ve siyah üzüm ve yeşil çay gibi bitkilerde bulunur(65).

### **2.3.7. Miyeloperoksidaz**

MPO nötrofil ve monositlerin lizozomları içerisinde lokalize bir protein olup enfeksiyon bölgesinde oluşan pürülan materyalde bulunan ve iltihaba yeşil rengini veren maddedir. Vücudumuzda bulunan nötrofil ve monositler herhangi bir yangı durumunda harekete geçer. Bu hücreler, bakterilerin öldürülmesi için hem oksijen bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmalar içerirler. Bu her iki mekanizma da demire bağımlıdır. Oksijen bağımlı mekanizmalar MPO sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerirler. MPO demir içeren bir hem proteini olup, vücudun savunma sistemlerinde ve inflamatuvar doku hasarında kritik rolle sahiptir.

Oksijenden bağımsız sistem, patojenlerin öldürülmesinde fagolizozomda pH değişikliklerini ve lizozomal enzimleri kullanarak gerçekleştirir. MPO savunma sisteminde hayati bir öneme sahiptir. Çünkü eksikliğinde bakterilerin öldürülmesi daha yavaş olur. Mikroorganizmanın yok edilmesi için patojen fagoside edildikten sonra, lökosit hücre membranında yerleşmiş olan NADPH oksidaz sistemi çevre dokulardaki moleküler oksijeni süperoksida dönüştürür. Süperoksid oluşumuna eşlik eden moleküler oksijenin hızlı tüketimini sağlayarak "respiratuvar patlama" adı verilen reaksiyona sebep olurlar. Daha sonra süperoksid, SOD ile hidrojen peroksida dönüştürülür. Fagolizozomda bulunan lizozomal bir enzim olan MPO'nun varlığında peroksid ve klorür iyonları bakteriyi öldüren HOCl'ye dönüştürülür. Fazla HOCl, peroksid katalaz veya glutatyon peroksidaz ile etkisiz hale getirilir (66).

Nötrofil ve monositlerin aktive olması ile O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşturularak MPO enzimini salgılatır. Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin üretimi şekil 2.5. de gösterilmiştir (68). MPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve klordan hipokloros asit / hipoklorit oluşumunu katalizler. Bu reaksiyon şekil 2.6. da gösterilmiştir (68). MPO için ana substrat klor

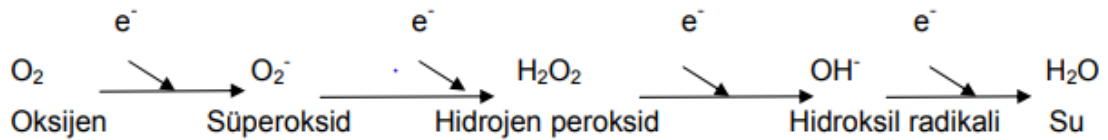
olmakla birlikte plazmada bulunan çeşitli organik ve inorganik bileşiklerin de doğal substrat oldukları ileri sürülmektedir. Bunlardan bazıları östrojenler, katekolaminler, tirozin, nitrit, NADPH, askorbat, NO ve serotoninidir (68).

MPO ayrıca direk olarak fagosite edilmiş bakteriye klor bağlayarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sistemini katalize eder. MPO bakterisidal etkisi yanında mantar, parazit, protozoa ve virüslerin öldürülmesinde tümör hücrelerinin, naturel killer hücrelerinin, kırmızı kan hücrelerinin ve trombositlerin yıkımında da rolü vardır. MPO'nun genetik eksikliğinde tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Eksiklik görülen kişilerin kanlarından elde edilen nötrofillerin zayıf bakterisid kabiliyetleri olduğu saptanmıştır (68).

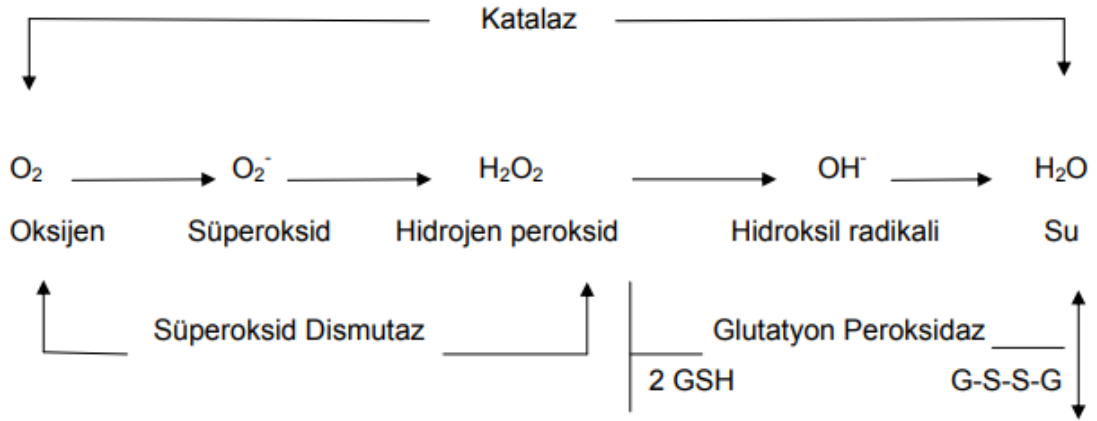
ROT'ların savunmada patojenleri öldürmede önemli koruyucu rolleri olmakla birlikte sitotoksik özellikleri de bulunmaktadır. Nötrofiller, NADPH-oksidadz yoluyla süperoksit ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretir ve bu da MPO ile reaksiyona girerek oksidatif reaksiyonları başlatır. Bu reaksiyon şekil 2.7. de gösterilmiştir (68). Oksidatif süreçte oluşan, ROT ve RNT'lerin inflamatuvar durumlarda zararlı oldukları gösterilmiştir (68).

MPO aynı zamanda tirozin peroksida klor bağlayarak onun aktive olması ve tirozil radikallerinin üretimini sağlar. Tirozin peroksit-klor sistemi integrin vasıtasıyla myeloid hücrelere bağlanır ve serum lipoproteinlerini okside eder.

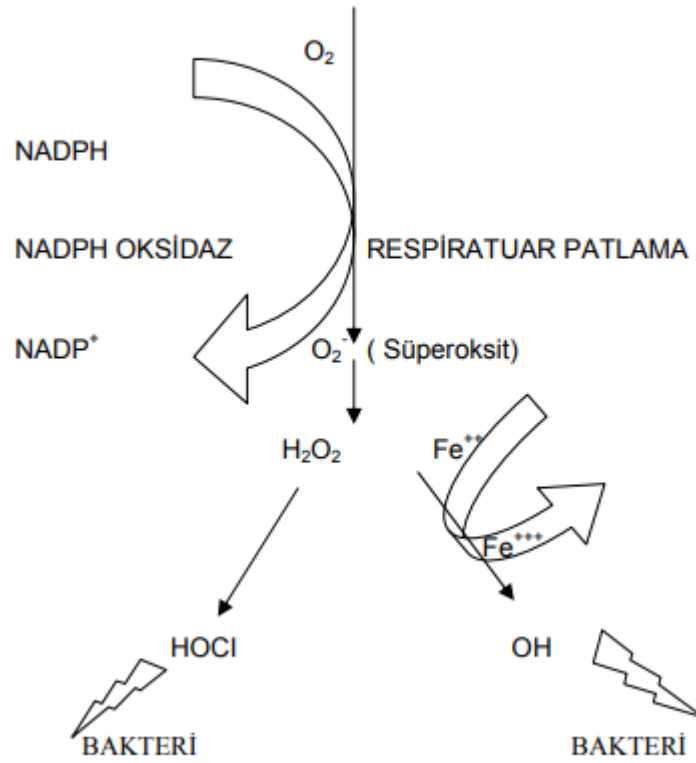
Tüm bu özellikler göz önüne alındığında MPO'nun mikroorganizmaları öldürme etkisi yanında karsinogenezde, aterosklerozda, inflamatuvar hastalıklarda ve diğer dejeneratif nörolojik hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir.



**Şekil 2.5.** Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu



Şekil 2.6. Antioksidan enzimlerin etkileri



Şekil 2.7. Bakterilerin fagolizozomda öldürülmesi için oksijen bağımlı MPO sistemi

### 2.3.8. Tiyol-Disülfid Denge

ROS ve RNT'nin zararlı etkilerinden korunmak için kullanılan savunma mekanizmalardan biri de tiyol-disülfid dengesidir. Tiyoller hücrelerde reaksiyonlar esnasında oluşan herhangi bir oksidatif stres durumunda sülfidril (-SH) grubu içeren



organik bir bileşiklerdir. Proteinlerde bulunan, sistein, metyonin gibi sülfür içeren aminoasitlerin tiyol grupları ROS ve RTN'nin öncelikli hedeflerindedir. Serbest oksijen radikallerinin varlığında ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. ROS proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin tiyol (-SH) gruplarının oksidasyonuna sebep olarak, protein oksidasyonunun en erken görülen belirtisini oluşturur. Sistein aminoasidinde bulunan -SH grubu oksidasyona fazlaca yatkındır. Bu -SH gruplarından değişik mekanizmalarla oluşan tiil radikali (-S. ) proteinlerdeki disülfid bağlarının oluşumuna öncülük eder (69).

Plazmadaki tiyollerin büyük bir kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve  $\gamma$ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden meydana gelmektedir. Ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından, proteinlerin tiyol grupları, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Bu tiyol gruplarının okside olup, disülfid bağlarına dönüşmesi, geri dönüşümlü bir reaksiyondur. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Organizmada böylece dinamik tiyol-disülfid dengesi sağlanmış olur. Dinamik tiyol-disülfid dengesi antioksidan savunma, apoptozis, detoksifikasyon, hücrel sinyal iletiminde ve enzimatik aktivitenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (70).

### **Tiyol ve disülfidlerin oganizmadaki görevleri;**

Enzim fonksiyonlarının düzenlenmesi, proteinlerin fonksiyonlarının düzenlenmesi, proteinlerin yapılarının sağlamlığı, transkripsiyonda, reseptörlerde, Na-K kanalında, ve taşıyıcılarda, görev alırlar (70).

### **Anormal tiyol/ disülfid denge düzeyleri;**

Bu dengenin bozukluğu, birçok hastalığın (kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, malignite, romatoid artrit, konik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, Parkinson, Alzheimer ve Multiple sklerozis gibi) patogenezinde yer almaktadır (71-74).

Tiyol-disülfid denge organizmada hayati bir öneme sahiptir. Bu çift taraflı olan dengenin 1979 yılından beri tek tarafı ölçülürken, Erel ve Neşelioğlu'nun (75)

geliştirdikleri yeni bir yöntemle her iki değişken düzeyi de ayrı ayrı ve bütünsel olarak ölçülebilmektedir. Bu yeni yöntem kullanılarak; NTL, Dinamik Disülfid, TTL ölçümü ile tiyol-disülfid denge değerlendirilmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin polikliniğine gelen, puberte prekoks tanısı alan hastaların ailelerinden yazılı olarak gönüllü onam formu alındıktan sonra hastalar, çalışmaya dâhil edildi.

#### Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- a. Gönüllü olmak
- b. Kız hasta olmak.
- c. Pubertenin 8 yaşından önce başlamış olması
- d. Herhangi bir kronik hastalığının olmaması.

#### Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

Puberte prekoksya yol açabilecek diğer durumlar: Santral sinir sistemi enfeksiyonları ve malformasyonları, hidrosefali, araknoid kistler, kafa travmaları, radyoterapi ve kemoterapi alanlar, McGune Albright Sendromu nedeniyle ortaya çıkan erken puberte olguları çalışma dışında bırakılmıştır.

#### 3.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu seçilirken, benzer yaşta bir kontrol grubu vakası çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol vakaları çocuk sağlığı izlemi ya da akut sağlık sorunu nedeniyle aynı hastanenin genel pediatri polikliniğine başvuran, altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ve akut enfeksiyonu olmayan vakalar arasından seçilmiştir. Kontrol vakaları seçilirken gönüllülük esasına uygun davranılmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin polikliniğine gelen, 58 puberte prekoks tanısı alan hastanın, ebeveynleri ile görüşülüp, ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilip, yazılı onamları alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlere çocuk bilgi formu verildi. Vakaların PP ile ilgili telarjı var ise FSH, LH, östrodiol, tiroid fonksiyon testleri, tam kan testleri, el bilek grafisi, pelvik USG,

Adrenarjla gelenlerden FSH, LH, total testosteron, 17 Hidroksi progesteron, DHEAS, el bilek grafileri hakkındaki bilgiler dosyadan alındı. Daha sonra fizik muayeneleri yapıp, boy ve kilo ölçümü yapıldı. Ek olarak, çocuğun yaşı, cinsiyeti, doğum ağırlığı ve boyu, doğum haftası, anne sütü alma süreleri, vitamin alma durumu, evde sigara içilme durumu, annenin ağırlığı, boyu, babanın ağırlığı, boyu, “çocuk bilgi formu” aileye doktor tarafından sorularak dolduruldu.

Aynı şekilde 49 kontrol vakasının, ailelerin onamı alındıktan sonra, fizik muayeneleri, boy ve kilo ölçümü yapıp anket formu doldurulduktan sonra, çocuklardan, FSH, LH, östrodiol, tiroid fonksiyon testleri, tam kan testleri, el bilek grafisi, pelvik USG istendi.

Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) ve Z-skorları (ağırlık, boy, boya göre ağırlık ve BKİ için) Dünya sağlık örgütünün kriterleri (76) esas alınarak aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

Z-skor = Bireyin boyu veya ağırlık-yaş ve cinse göre ortalama değer (cm/kg) / Yaş ve cinse göre normal ortalamadan sapma (SS) (cm/kg)

$$BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m)}$$

Hastaların yaşa göre beden kitle indeksi (BKİ) Z skorları (BAZ), yaşa göre vücut ağırlığı Z skorları (WAZ) ve yaşa göre boy Z skorları (HAZ) hesaplandı.

Çocuklardan 5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri 10 dakika 4000 devirle santrifüj edilerek serumları 2 ayrı eppendorf tüpüne ayrılıp -80 derecede saklandı. Saklanan serum örneklerinden TOS, OSİ, KAT, SOD, MPO, TTL, NTL, Disülfid düzeyleri, toplu olarak konu ile ilgili akredite bir laboratuarda çalışıldı.

### 3.2.1. TOS ölçümü

TOS seviyeleri, *Relassay* (Türkiye) marka kitler kullanılarak, Mindray marka BS300 model tam otomatik biyokimya cihazı ile çalışıldı. Ferrik iyonun, asidik bir ortamda ksilenol çözeltisi ile oluşturduğu renkli kompleks, spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu ölçülen renk yoğunluğu numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile alakalıdır. Test hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  eşdeğeri / L) ile ifade edildi. TOS değerinin 5,00-8,00 ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  eşdeğeri / L) arası olması normal, 8,00-12,00 ( $\mu\text{mol}$

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eşdeğeri / L) değerleri arası yüksek, >12,00 (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eşdeğeri / L)'nin üzeri çok yüksek TOS olarak belirtilmektedir (77). (Test Lot No: KM191110)

### 3.2.2. TAS ölçümü

TAS seviyeleri, *Relassay* (Türkiye) marka kitler kullanılarak, Mindray marka BS300 model tam otomatik biyokimya cihazı ile çalışıldı. Serum TAS seviyeleri, Ö. Erel (78) tarafından geliştirilen yeni otomatik yöntemle ölçüldü. Bu yöntem 2,2p-azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonunun farklı renklerinin antioksidanlar ile ağartılması esasına dayanıyordu. Test,% 3'ten daha düşük hassasiyet değerlerine sahiptir. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri / L olarak ifade edildi. TAS değerleri 2,0 (mmol Trolox eşdeğeri / L)'nin üzeri çok iyi, 1,00-1,20 (mmol Trolox eşdeğeri / L) arası değerler düşük TAS, <1,20 (mmol Trolox eşdeğeri / L)'nin altı değerler çok düşük TAS olarak kabul edildi. (Test Lot No: EM19100A)

### 3.2.3. OSİ hesaplaması

TOS'un TAS'a oranı oksidatif stres indeksi (OSI) olarak hesaplandı. Bu hesaplama için, elde edilen TAS birimi µmol / L'ye dönüştürüldü.

OSI değeri formülü:  $OSI = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri / L}) / TAS (\mu\text{mol Trolox eşdeğeri / L})$ 'dir.

### 3.2.4. Tiyol/Disülfid dengesinin ölçümü

Tiyol / disülfür homeostaz değerleri, Erel ve Neselioğlu (75) tarafından geliştirilen ve yeni bir otomatik ve spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü (*Relassay*, Türkiye). Bu yöntemde, numunelerdeki dinamik ve indirgenbilir disülfür bağları sodyum borohidrit kullanılarak, serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgendir. Sodyum borohidritin, ditiyonit-2 nitrobenzoik'e indirgenmesini önlemek için sodyum borohidrit, formaldehit kullanılarak çıkarıldı. Bu reaksiyondan sonra NT ve TT seviyeleri ölçüldü. Doğal tiyol miktarının toplam tiyol içeriğinden çıkarılmasıyla elde edilen sonucun yarısı disülfid seviyesini belirledi.

Doğal tiyoller (-SH) ve toplam tiyoller (-SH + -SS) belirlendikten sonra, disülfid (-SS) miktarları, disülfid / toplam tiyol yüzde oranları (-SS / -SH + -SS), disülfid / doğal tiyol yüzde oranları (-SS / -SH) ve doğal tiyol / toplam tiyol yüzde

oranları ( $-SH / -SH + -SS$ ) hesaplandı ve sonuçlar mmol / L olarak gösterildi. (Toplam Tiyol Test Lot No: TZ1901T) (Native Thiol Test Lot No: TZ1901N)

### 3.2.5. SOD ölçümü

Süperoksit dismutaz enzimi, oksidatif reaksiyonlarda üretilen toksik radikalın hidrojen peroksit ve moleküler oksijene olan ayrışmasını hızlandırmaktadır. Bu yöntemle, kırmızı bir formazan boyası oluşturmak üzere 2- (4-iyodofenil) -3- (4-nitrofenol) -5-feniltetrazolium klorür ile reaksiyona giren süperoksit radikallerini üretmek için ksantin ve ksantin oksidaz kullanılır. Süperoksit dismutaz aktivitesi bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür (79). SOD aktivitesi U / ml olarak belirlendi. (SOD Test Lot No: TZ1901S)

### 3.2.6. KAT ölçümü

Goth (80) tarafından tanımlanan bir metod kullanılarak, KAT aktivitesi ölçüldü. PH 7,4'te, 65 umol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve 60 mmol / L sodyum-potasyum fosfat tamponundan oluşan bir substrat, hazırlandı. Serum örneği 0,2 ml miktarında alınıp, 1.0 ml 32.4mM amonyum molibdat içerisinde inkübe edildi. Enzimatik reaksiyon durduruldu ve molibdatın sarı kompleksi ölçüldü. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 birim (IU) tarafından bir dakika içinde ayrıştırıldı. KAT birimi kU / L olarak gösterildi. (CAT Test Lot No: TZ1901C)

### 3.2.7. MPO ölçümü

MPO birçok katalitik aktiviteye neden olabilir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve Klorür anyonu, Cl<sup>-</sup> (veya halid) 'den hipoklorik asit (HClO) üretimi ile ana katalitik aktiviteyi gösterir. MPO aynı zamanda bir takım substratların H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile oksidasyonunu katalize eden peroksidaz aktivitesini de gösterir. Bu reaksiyonlar MPO'nun faaliyetlerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Relassay Miyeloperoksidaz Klorldama Aktivitesi Tayin Kiti ve Relassay Miyeloperoksidaz Peroksidasyon Aktivite Tayin Kiti, aynı numune içindeki miyeloperoksidaz aktivitesini ölçmek için kullanılan kantitatif ve kolorimetrik tayin kitleridir. Relassay Miyeloperoksidaz Klorldama Aktivitesi Deney Kiti'nde MPO, taurin kloroamini oluşturmak için taurin ile reaksiyona giren hipokloröz asit oluşumunu katalize eder. Taurin kloroamin, kromofor

TNB ile reaksiyona girerek renksiz DTNB (sodium borohydride- dithionite-2 nitrobenzoic) ürününün oluşumuna neden olur. MPO aktivitesinin bir birimi, substratı hidrolize eden ve dakikada 1.0  $\mu$ mol TNB tüketmek için taurin kloramin üreten enzim miktarı olarak tanımlanır. Artan soğurma 412 nm'de izlenir ve aktivite kinetik olarak ölçülür. Bu kit manuel olarak da kullanılabilir. Ayrıca otomatik analizörlere de kolayca uygulanabilir (81). (MPO Test Lot No: TZ1901M).

### **3.2.8. Hemogram (Vakaların dosyalarından alınan)**

Venöz kan örnekleri, K2-EDTA içeren boşaltılmış tüplerde toplanan ve ADVIA 2120 Hematoloji Analizöründe (Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) analiz edilmiştir.

### **3.2.9. Hormonlar (vakaların dosyalarından alınan)**

TSH, LH ve FSH testleri, Atellica Solution Immunoassay Analyzer'da (Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) kemiluminometrik teknoloji kullanılarak iki bölgeci sandviç immünolojik test ile ölçülmüştür.

Serbest T4 ve estradiol testleri, ADVIA Centaur (Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) üzerinde kemiluminometrik teknoloji kullanılarak rekabetçi immünolojik test ile bakılmıştır.

## **3.3. Veri Analizi**

Tüm istatistiksel analizler SPSS IBM for Windows, sürüm 22.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımlarındaki çarpıklık, basıklık ve histogramlar, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi (Tablo 3.1).

Sayısal değişkenler n, %, normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca ve çeyrekler arası genişlik (Q1-Q3) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, uygun olduğu durumlarda Student t-testi veya Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Chi-square testi ile parametrelerdeki farklılıklar analiz edilip, grupların oranları ve yüzdeleri verildi. SOD ve NTL / TTL dışında, diğer oksidan-antioksidan parametreler sağa doğru çarpıklık gösterdi. Gruplar, generalize lineer modeller (SOD ve NTL / TTL lineer, diğerleri log bağlantılı gama) (Model 1) ile her oksidan-antioksidan parametreler karşılaştırıldı.

Daha sonra, genelleştirilmiş lineer modeller yaş, HAZ, BAZ ve hemoglobin değerini kontrol ettikten sonra gruplarda (Model 2) oksidan-antioksidan parametre farklılıkları yeniden analiz edildi. Parametrelerin ortalama ve standart hata değerleri hesaplandı. Analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma (kayıt no:GO 17/533)'lu, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.07.2017 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.



**Tablo 3.1.** Oksidan-antioksidan denge parametrelerinin dağılım özellikleri

	Mean	25	50	75	Çarpıklık	Çarpıklık standart hata	Çarpıklık k/SEM	Basıklık	Basıklık standart hata	Basıklık /SEM	Kolmogorov-Smirnov
TAS	1,38	1,28	1,36	1,48	0,91	0,23	3,90	1,51	0,46	3,26	0,062
TOS	19,5	9,0	15,4	24,2	1,28	0,23	5,47	0,81	0,46	1,76	<0,001
OSI	1,42	0,68	1,06	1,83	1,48	0,23	6,34	1,80	0,46	3,88	<0,001
MPO	89	50	63	110	1,65	0,23	7,06	2,12	0,46	4,57	<0,001
TTL	1075	951	1052	1181	0,57	0,23	2,44	0,45	0,46	0,97	0,035
NTL	618	568	615	671	0,07	0,23	0,28	1,55	0,46	3,36	0,028
Disülfit	227	166	214	272	0,83	0,23	3,56	0,77	0,46	1,65	0,043
KAT	113	34	68	125	3,38	0,24	14,12	12,69	0,47	26,77	<0,001
SOD	219	195	217	246	-0,30	0,23	-1,29	0,72	0,46	1,56	0,200
Disülfit/NTL	0,38	0,25	0,35	0,46	2,16	0,23	9,26	7,56	0,46	16,33	<0,001
Disülfit/TTL	0,21	0,17	0,20	0,24	0,70	0,23	3,00	2,40	0,46	5,19	0,200
NTL/TTL	0,59	0,52	0,59	0,66	-0,06	0,23	-0,25	0,56	0,46	1,21	0,200

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin polikliniğine ve genel pediatri polikliniğine Temmuz 2017-2018 tarihleri arasında başvuran, 5-10 yaş arası 107 kız hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu 107 hastanın 58 tanesi PP, 49 tanesi kontrol grubunu oluşturdu.

### 4.2. Ebeveynlerin ve çocukların genel özellikleri;

PP vakalarında doğum sırasındaki ortalama anne ve baba yaşları kontrol vakalarına göre daha gençti (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,007$ , Tablo 4.1). Ortalama anne ve baba boy değerleri PP olgularında kontrol grubuna göre daha kısaydı (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,019$ ) (Tablo 4.1). Ebeveynlerin BKİ değerleri her iki grupta da benzerdi.

Çocukların yaşı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.2). PP vakalarının pubertal başlangıç yaşı  $7,1\pm 0,9$  yıldır. PP vakalarının % 98,3'ünde telarj, % 27,6'sında pubarj ve % 3,4'ünde menarj ile başlamıştı. Olguların % 48,3'ünde pelvik USG'de pubertal değişiklikler tespit edildi. Vakaların %41,4'üne dekapeptil (triptorelin asetat) başlandı.

BAZ ve WAZ değerleri PP'li çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,003$ ,  $p=0,0013$ ). Gruplar arasında HAZ değeri ile doğum ağırlığı ve gebelik süresi açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.2).

Gruplar arasında vitamin alımı ve sigara maruziyeti açısından farklılık yoktu (Tablo 4.2).

Kemik yaşı karşılaştırıldığında, PP olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Ebeveyn Özellikleri (Ortalama±SD veya %)

	Puberte prekoks	Kontrol	p
n	58	49	
Çocuğun doğumundaki anne yaşı	25,3±5,2	29,2±4,1	<0,001
Çocuğun doğumundaki baba yaşı	29,5±5,6	32,2±4,2	0,007
Annenin çalışma durumu, %	20,7	53,1	<0,001
Anne boyu	160,0±5,5	163,1±4,6	0,002
Baba boyu	173,7±6,5	176,5±6,1	0,025
Anne BKİ	26,3±3,7	25,2±4,2	0,147
Baba BKİ	26,9±3,0	27,3±3,6	0,526

**Tablo 4.2.** Çocuk Özellikleri (Ortalama±SD veya %)

	Puberte prekoks	Kontrol	p
n	58	49	
Yaş, yıl	7,6±0,9	7,2±1,3	0,064
Doğum ağırlığı	3021±678	3139±614	0,351
Doğum ağırlığı<2500, %	17,2	10,2	0,296
Gebelik süresi	38,7±2,7	38,4±3,1	0,667
Gebelik süresi <37 hafta	13,8	10,2	0,571
WAZ	0,88±1,00	0,40±0,96	0,013
HAZ	0,59±1,08	0,40±1,00	0,344
BAZ	0,76±1,00	0,22±1,081	0,007
Çocuğun vitamin alımı, %	31,0	40,8	0,292
Çocuğun çevresel sigara maruziyeti	24,1	14,3	0,201
Kemik yaşı, yıl	8,6±1,4	7,4±1,5	<0,001

### 4.3. Çocukların kan parametreleri

PP grubunun hemoglobin değerlerinin ortalamasının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (p=0,049). Ancak anemi oranları benzerdi (p=0.205). Serbest T4 değeri PP olgularında kontrol grubuna göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). TSH, FSH değerleri ise kontrol grubuna göre PP olgularında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,017, p=0,002). LH değerinde gruplar arasında fark yoktu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Grupların, kan sayımı ve hormon analizi [% , Ortalama±SD, (%95 GA) ve %]

	Puberte prekoks n=58	Control n=49	p
Hemoglobin, g/dL	12,9±0,8	13,2±0,8	0,049
Hb<12 g/dL	19,0	10,2	0,205
Htc, %	38,8±2,5	39,7±2,4	0,066
Mcv, fL	79,2±3,1	79,9±3,1	0,243
Rdw, %	13,4±0,9	13,5±0,9	0,857
Wbc, X10 <sup>3</sup> /μL	7,48±1,54	7,90±1,64	0,186
Plt, X10 <sup>3</sup> /μL	317±55	318±52	0,899
TSH, uIU/mL	2,80±1,04	2,29±1,17	0,017
T4 ng/dl	1,01±0,22	1,43±0,22	<0,001
FSH, mIU/mL	2,41±1,35	1,61± 1,20	0,002
	(2,05-2,73)	(1,35-1,92) <sup>a</sup>	
LH, mIU/mL	0,45±0,62	0,45 ±1,18	0,943
	(0,31-0,55)	(0,37-0,58)	
Östradiol>5pg/ml	17,2	0,0	

#### 4.4. Grupların Oksidan-antioksidan durumu;

TAS, MPO, TTL, NTL, KAT, SOD, Disülfit düzeyleri ile Disülfit/NTL, Disülfit/TTL, NTL/TTL oranlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda serum TOS ve OSI düzeyleri PP'a göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,002, p=0,001) (Model 1, Tablo 4.4). Model 2 ile kontrol edildiğinde sonuç değişmedi (p<0,001, p=0,001) (Model 2, Tablo 4.4).

PP ve Kontrol gruplarında TAS>1,2 (mmol Trolox equivalent/L) üzerinde yüksek olma oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,539).

Ancak TOS< 12,0 (μmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equivalent/L) den düşük olma oranlarına bakıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0,001) (Şekil 4.1).

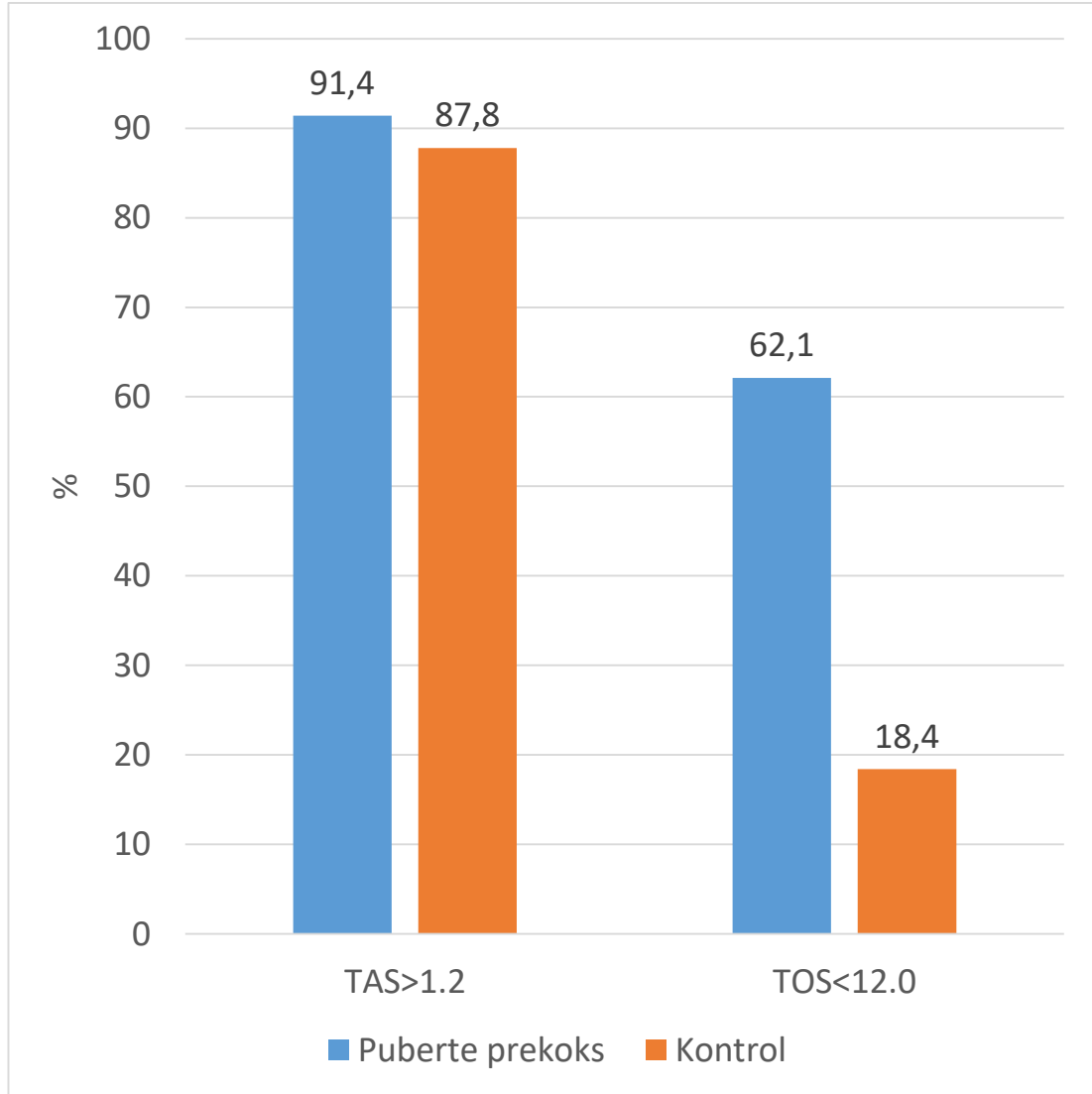
**Tablo 4.4.** Oksidan-antioksidan durumun, PP ve Kontrol vakalarında karşılaştırması  
(Tahmini marjinal ortalamalar,% 95 GA)

		Puberte prekoks n=58	Kontrol n=49	PP vs. kontrol p*	p**
TAS	mmol Trolox equivalent/L	1,38 (1,33-1,42)	1,40 (1,35-1,45)	0,569	0,490
TOS	$\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equivalent/L	15,9 (13,5-18,7)	23,9 (20,0-28,5)	0,002	0,001
OSI	Oran	1,14 (0,97-1,34)	1,78 (1,50-2,11)	0,001	<0,001
MPO	U/L	91,2 (78,7-105,7)	85,7 (73,0- 100,6)	0,572	0,553
TTL	mmol/L	1070 1033-1126	1081 1032-1133	0,939	0,928
NTL	mmol/L	613 581-648	613 578-651	0,971	0,756
Disülfit	mmol/L	231 208-256	228 203-255	0,861	0,838
KAT	kU/L	97 74-128	121 90-161	0,303	0,253
SOD	U/ml	214 204-225	224 212-236	0,240	0,173
Disülfit/ntl	Oran	0,41 0,35-0,48	0,46 0,39-0,55	0,283	0,371
Disülfit/ttl	Oran	0,21 0,19-0,22	0,21 0,19-0,22	0,973	0,685
NTL/TTL	Oran	0,58 0,55-0,62	0,58 0,54-0,62	0,793	0,624

Tahmini ortalama marjinal değer (%95 GA)

\*Model 1: tek değişkenli generalize doğrusal modeller

\*\*Model 2: yaşa, HAZ, BAZ, Hb değerine göre kontrol edilen generalize doğrusal model



**Şekil 4.1.** PP ve Kontrol gruplarında yüksek TAS (>1,2 mmol Trolox equivalent/L, p=0539) ve düşük TOS (< 12,0 µmol H2O2 equivalent/L, p<0.001) oranları

## 5. TARTIŞMA

Daha önceki çalışmalar gözden geçirildiğinde, PP vakalarının arttığı ve buna çevresel, genetik, hormonal pek çok etkenin neden olduğu görülmektedir. Son zamanlarda oksidan antioksidan dengenin de pek çok hastalıkta çalışıldığı ve ilişkili bulunduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte PP vakalarında oksidan antioksidan denge ilişkisine şimdiye kadar bakılmadığı dikkati çekmektedir. Bu çalışmada oksidan-antioksidan dengenin PP'lu kız çocuklarındaki durumunu görmek istedik.

Bizim çalışmamızda beklenenin aksine oksidan parametreler olan TOS ve OSİ değerleri kontrol grubunda PP vakalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. PP vakalarındaki düşük oksidan TOS ve OSI değerleri, PP vakalarındaki yüksek östrojen seviyelerine bağlandı. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada; ratlara overektomi yapıp, operasyon sonrası ratların bir grubuna hiçbir şey verilmemiş, bir grubuna östrojen, bir grubuna östrojen ve progesteron ve bir grubuna da Genistein verilip 8 hafta takip edilmiştir. Bu sürenin sonunda TAS, TOS, OSİ, NO düzeylerine bakılmıştır. Hiçbir ilaç verilmeyenlerde oksidan parametrelerin arttığı, östrojen verilenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Östrojen ve progesteronu birlikte alanların TOS ve OSİ değerlerinin daha da düşük olduğu, Genistein alanların en düşük olduğu saptanmıştır (82). Bu hayvan çalışması da östrojenin antioksidan etkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, menopoz döneminde kadınlarda yapılan çalışmalarda östrojendeki azalmanın dejeneratif süreci hızlandırdığı ve östrojen verilenlerde dejenerasyonu yavaşlattığı gözlemlenmiştir (84, 85). Bu durum östrojenin antioksidan etkisine bağlanmaktadır.

Tiyol/disülfür dengesini değerlendirmek için TTL, NTL, disülfür değerleri ve disülfid/NTL, disülfid/TTL, NTL/TTL oranlarını incelendiğinde, PP ve kontrol grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tiyol/disülfür dengesi detoksifikasyon, apoptozis, hücre içi enzimatik reaksiyonlar ve oksidan-antioksidan dengede önemli bir role sahiptir (74,85). Makaleler gözden geçirildiğinde tiyol/disülfid dengesi nazal polipozis (81), hipertansiyon (74), kardiyovasküler hastalıklar (71), diabetes mellitus (87), preeklampsi (88) gibi birçok hastalıkta incelenmiştir. Bu hastalıkların hepsinde tiyol değeri düşük ancak disülfid, disülfid/NTL, disülfid/TTL artmış olarak bulunmuştur. Özler ve ark.(89)'nın normal kilolu PCOS (polikistik over sendromu) tanısı alan adölesanlarla ve PCOS'lu aşırı

kilolu adölesan ve sağlıklı adölesan grubun tiyol hemostazını değerlendirdikleri çalışmada, NTL ve TTL değerleri aşırı kilolu PCOS'lu adölesanlarda diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu da obezitenin oxidan denge lehine bir eğilime neden olduğunu göstermektedir.

#### Grupları antropometrik özellikleri

Bizim PP vakalarının pubertesi, % 98.3'ünde telarş, % 27.6'sında pubarş ve % 3.4'ünde menarş ile başlamıştı. Bu durum pubertenin seyri ile uyumludur. Çünkü pubertenin başlangıcı, kızlarda çoğunlukla meme gelişimi, ikinci sıklıkla pubik tüylenme ve daha az sıklıkla görülen vaginal kanama ile meydana gelmektedir. (19).

Bizim PP vakalarının BAZ ve WAZ değerlerinin kontrol vakalarından daha yüksek olmasının nedeni, gonodotropinlerin etkisiyle PP'deki büyümenin hızlanmasına bağlanabilir. HAZ değerinde anlamlı fark görülmemesi henüz boylarının etkilemediğini düşündürülebilir. Aynı zamanda kontrol grubunun anne ve baba boyu PP grubundan kısa olduğu için büyüme hızlandığı halde boyda anlamlı fark bulunmamış olabilir. Bilindiği gibi ergenlikte hipofiz-hipotalamus eksenini aktif hale gelir ve GnRH salınımına neden olur. GnRH seks steroidlerinin salınmasına neden olarak büyümeyi hızlandırır. Büyüme hızlandığında kilo artışı da görülmektedir (10).

Bizim çalışmamızda erken ergenlik ve fazla kilo arasında ilişki olduğu görüldü. BAZ değeri, kontrol grubuna göre PP'de anlamlı derecede yüksek bulundu. Yapılan çalışmalarda erken ergenlik ve obezite ilişkili gösterilmiştir (90). Chang Chen ve ark. (91)'nin yaptıkları çalışmada da obezite ile erken ergenlik ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda obezite ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi destekleyen birçok çalışma vardır (92). Rowicka G. ve ark. (93)'nin, 2-10 yaş arası 83 sağlıklı çocuk (62 obez ve 21 obez olmayan kontrol) ile yaptığı çalışmada, obez olanlarda obez olmayanlara göre anlamlı olarak TOS ve OSI seviyeleri yüksek bulunmuş olup, TAS değerinin ise düşük olduğu görülmüştür. PP vakalarımız fazla kilolu olmasına rağmen, oksidan parametreler, hem obez olmadıkları hem de östrojen düzeyleri arttığı için yükselmemiş olabilir.

#### Ebeveyn özellikleri

Literatür gözden geçirildiğinde, PP vakalarının annelerin yaşlarının kontrol grubunun annelerinden daha genç olmasının, anne ve babaların boylarının daha kısa olmasının PP vakalarıyla ilişkisine rastlanmadı. Ayrıca her iki grubun anne ve



babalarının kiloları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. Çalışmanın kısıtlılığı olarak annelerin puberte yaşları sorgulanmadı.

Kontrol grubunda annelerin çalışma durumları PP olgularından anlamlı derecede fazla bulundu. Kontrol grubundaki annelerin mesleklerine baktığımızda eğitim düzeylerinin daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Eğitim düzeyleri yüksek olduğu için çocuklarını dengeli ve sağlıklı besledikleri düşünülebilir. Bu durumla ilişkili olarak kontrol grubundaki çocukların aşırı kilolu olmamaları ve erken ergenliğe girmemiş olmaları açıklanabilir. Harris ve ark. (94) Alman GINplus kohort çalışmasında takip edilen, 10-15 yaş arası ergenlere 17 besin grubu alımı (makro besin, antioksidan vitaminler, meyveler, sebzeler, et, kalori alımı gibi) sorulmuş. Diyetle sağlıklı besinlerin alımları, ebeveyn eğitimi, çocuğun eğitimi ve çocuğun BKİ ile ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı beslenme ile eğitim düzeyinin yüksekliği arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

PP vakalarının, doğum ağırlıkları ve 2500 gr'ın altındaki doğum oranı, yine 37. gebelik haftasından önce doğanların yüzdesi kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Önceki çalışmaların çoğunda erken doğum ve düşük doğum ağırlığı erken ergenlikle ilişkilendirilmiştir. Neville ve Walker (95), Aralık 1988 ve Mayıs 2001 tarihleri arasında Sydney Çocuk Hastanesi Endokrin Bölümüne kabul edilen PP hastalarını geriye dönük olarak incelemişler. Tanı anında çocukların % 65'i fazla kilolu/obez, % 35'i gebelik yaşına göre küçük (SGA), % 24'ü prematüre, % 91'inin ise doğumdan tanıya kadar kilo SDS'sinin arttığı görülmüştür. Hem SGA hem de prematüritenin erken ergenlik ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada doğumdaki kiloya ve haftaya bakılmaksızın aşırı kilolu/obez hastalarda da erken ergenlik ile ilişki görülmüştür (95).

Çalışmamızda PP olgularının kemik yaşı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni PP olgularında seks steroidlerinin etkisiyle büyüme hızlandıkça kemik olgunlaşmasının artmasıdır(1).

Her iki grupta da vitamin kullanma oranları benzer çıktı. Ancak Zhao ve ark. (96) yaptığı çalışmada 280 santral PP ve 188 aynı yaş grubunda kız vakada 25 OH D vitamini bakmışlar. D vitamini eksikliği hem BKİ'nin artması ile hemde erken ergenlikle ilişkili bulunmuştur. Biz vitamin kullanıp kullanmadıklarını sorduk ama serum düzeylerine bakmadık.

Çevresel sigara maruziyeti sorgulandığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Literatürde PP ve çevresel sigara maruziyetinin arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Bir metaanaliz çalışmasında 2004-2017 tarihleri arasında 14 kohort çalışmanın verileri analiz edilmiştir. Bu metaanaliz; Amerika, Avrupa, Asya ve Okyanusyadan yapılan çalışmaları içermektedir. Bu kohort çalışmaların 7 tanesinde sigara maruziyeti ve erken menarj ile ilişki bulunmuş olup, diğerlerinde ilişki bulunmamıştır (97).

Anemi oranları her iki grupta benzer olmasına rağmen, PP vakalarında Hb değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ergen kızların % 2'sinde demir eksikliği anemisi görülebilir. Bu durum, çoğunlukla büyüme hızını karşılayacak kadar makro ve mikro besinlerin yeterli alınmaması ve adetle kan kaybı ile ilişkilendirilir (98, 99).

Çalışmamızda PP vakaları kontrol grubuna göre yüksek TSH değeri ve daha düşük T4 düzeylerine sahipti. Bizim PP olgularının % 41.4'ünde GnRH tedavisi (triptorelin asetat) başlanmıştı. Literatür incelendiğinde Nadari ve ark. (100) tarafından yapılan çalışmada GnRH tedavisi alan PP vakalarının %66'sında subklinik, %6 klinik hipotiroidizm saptanmış olduğu görüldü. GnRH tedavisi alan PP vakalarının TSH ve T4 değerlerinin 6 ayda bir kontrol edilmesini önermişlerdir. Bizim çalışmamızda GnRH tedavisinin başlanması, PP vakalarımızdaki T4-TSH değişikliklerini açıklayabilir.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Kesitsel bir çalışma olduğu için neden sonuç ilişkisi veremez. Bununla birlikte sekiz oksidan-antioksidan parametre ve Disülfid/TTL, Disülfid/NTL, NTL/TTL oranlarına bakıldı. Ayrıca sigara maruziyeti, vitamin alımı ve anemi durumu da dikkate alındı. Çalışmamızda vitamin düzeyi bakmamış olmamız kısıtlılıklarımızdan biridir.

Bizim çalışmamızda anne yaşı PP vakalarında düşük bulundu. Ancak annelere puberteye giriş yaşı sorulmadı. Bu da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Aynı zamanda anne boyu ve baba boyu da PP vakalarında kontrol grubuna göre düşük saptandı. Önceki çalışmalar tarandığında bununla ilgili bir bilgiye rastlanmadı. Önümüzdeki yıllarda anne yaşı ve PP ilişkisini gösteren araştırmalar yapılabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-Çalışmaya toplam 107 kız olmak üzere 58 PP vakası ve 49 sağlıklı puberte öncesi kız alındı.

2- PP vakalarının pubertal başlangıç yaşı  $7,1 \pm 0,9$  yıldır.

3-Anne yaşı, baba yaşı, anne boyu, baba boyu PP vakalarında kontrol grubuna göre daha düşüktü.

4-PP hastaların BAZ ve WAZ değerleri kontrol grubundan daha yüksekti. PP vakalarının kemik yaşı da kontrol grubundan daha ileride bulundu.

5- PP grubunun hemoglobin değerlerinin ortalamasının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ( $p=0,049$ ). Ancak anemi oranları benzerdi ( $p=0,205$ ). Serbest T4 değeri PP olgularında kontrol grubuna göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). TSH, FSH değerleri ise kontrol grubuna göre PP olgularında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,017$ ,  $p=0,002$ ). LH değerinde gruplar arasında fark yoktu.

6- TAS, MPO, TTL, NTL, CAT, SOD, Disülfit, Disülfit / NTL, Disülfit / TTL, NTL / TTL düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Serum TOS ve OSİ, kontrol grubunda PP'a göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$  Model 1). Model 2 ile kontrol edildiğinde sonuç değişmedi ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$  Model 2).

7-TOS ve OSİ yani oksidan değerler kontrol grubunda PP grubuna göre daha yüksek bulundu.

8- PP vakalarındaki oksidan değerlerin kontrol grubundan düşük olması PP vakalarında artan Östrojenin antioksidan etkisiyle açıklanabilir. Bu ilişkiyi göstermek için daha fazla sayıda vaka ile çalışma yapılabilir.

9- PP'lu erkeklerdeki oksidan-antioksidan durumu görmek için çalışmalar yapılabilir.

10- TSH ve T4 değerlerindeki değişiklik, başlanan GnRH tedavisi ile ilişkili olabilir. Ancak bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

11- Anne yaşı, baba yaşı, anne boyu, baba boyu PP vakalarında kontrol grubuna göre düşük bulunması ile ilgili literatür bulunamamıştır. PP ve anne ve baba yaşı, boyu ve ergenliğe giriş zamanı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yapılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Carel J-C, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
2. Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TASS. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):153-61.
3. Özen S, Darcan. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(1):1-6.
4. Jayshree A, Vasudevan N. Air Pollution and Endocrine-Disrupting Chemicals. Capello F, Gaddi AV, editors. *Clinical Handbook of Air Pollution-Related Diseases.* Switzerland: Springer; 2018.
5. Lyche JL, Gutleb AC, Bergman Å, Eriksen GS, Murk AJ, Ropstad E, et al. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12(4):225-49.
6. Yeşilkaya E. Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri.* 2008;6(4):76-82.
7. Lawson M, Jomova K, Poprac P, Kuča K, Musílek K, Valko M. Free radicals and antioxidants in human disease. Gubory KHA, Laher I, editors. *Nutritional Antioxidant Therapies: Treatments and Perspectives.* Switzerland: Springer; 2017.
8. Morita M, Ishida N, Uchiyama K, Yamaguchi K, Itoh Y, Shichiri M, et al. Fatty liver induced by free radicals and lipid peroxidation. *Free Radic Res.* 2012;46(6):758-65.
9. Annamalai J, Namasivayam V. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: their effects on humans and wildlife. *Environ Int.* 2015;76:78-97.
10. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45(239):13-23.
12. Ozen S, Goksen D, Darcan S. Agricultural pesticides and precocious puberty. *Vitam Horm.* 2014;94:27-40.
13. Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda Kİ. KNDy neuron as a gatekeeper of puberty onset. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1518-26.
14. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):170-9.
15. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73-80.

16. Wei C, Davis N, Honour J, Crowne E. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. *Ann Clin Biochem.* 2017;54(1):20-32.
17. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005;116(6):1323-8.
18. Codner E, Roman R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;5(3):760-5.
19. Kota AS, Ejaz S. Precocious Puberty [Internet]. StatPearls Publishing. 2020.
20. Carel J, Eugster E, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M, Antoniazzi F, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):752-62.
21. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics.* 2002;109(1):61-7.
22. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(3):137-45.
23. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):891-8.
24. Aguirre RS, Eugster EA. Metabolism. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):343-54.
25. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB. Metabolism. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):474-9.
26. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1862-7.
27. Thornton P, Silverman LA, Geffner ME, Neely EK, Gould E, Danoff TM. Review of outcomes after cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;11(3):306-17.
28. Sims EK, Garnett S, Guzman F, Paris F, Sultan C, Eugster EA. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):26.
29. Leschek EW, Jones J, Barnes KM, Hill SC, Cutler GB. Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious

- puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):175-8.
30. Zhu S-Y, Du M-L, Huang T-T. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(6):533-8.
  31. Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2007;37(2):50.
  32. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21(4):363-92.
  33. Nebesio TD, Eugster EA. Pubic hair of infancy: endocrinopathy or enigma? *Pediatrics.* 2006;117(3):951-4.
  34. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006;52(4):601-23.
  35. Darché RL, Ruder EH, Blumberg J, Hartman TJ, Goldman MB. Antioxidants in Reproductive Health and Fertility. Gubory KHA, Laher I, editors. *Nutritional Antioxidant Therapies: Treatments and Perspectives.* Switzerland: Springer; 2017.
  36. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016. Doi:10.1155/2016/1245049.
  37. Chiavaroli V, Giannini C, De Marco S, Chiarelli F, Mohn A. Unbalanced oxidant-antioxidant status and its effects in pediatric diseases. *Redox Rep.* 2011;16(3):101-7.
  38. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.* 2016;4(1):50-59.
  39. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
  40. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
  41. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy Y, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytochemicals: current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Review and Research.* 2010;3(1):91-100.
  42. Nagendrappa G. An appreciation of free radical chemistry 3. Free radicals in diseases and health. *Resonance.* 2005;10(4):65-74.
  43. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82(1):47-95.
  44. Devasagayam T, Boloor K, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian J Biochem Biophys.* 2003;40(5):300-8.

45. Devasagayam T, Tilak J, Boloor K, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele R. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India*. 2004;52(4):794-804.
46. Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem*. 2004;279(47):49064-73.
47. Flora SJS. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2007;53(1):1-2.
48. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 2000;49(2):3-8.
49. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. *J Dent Allied Sci*. 2012;1(2):63.
50. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. Andreescu S, Hepel M, editors. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*. New York: ACS Publications; 2011.
51. Suleman M, Khan A, Baqi A, Kakar MS, Samiullah, Ayub M. A. 2. Antioxidants, its role in preventing free radicals and infectious diseases in human body. *Pure and Applied Biology*. 2019;8(1):380-8.
52. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):176-86.
53. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage: mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;939(1):200-15.
54. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother*. 2003;57(3-4):145-55.
55. Cnubben NH, Rietjens IM, Wortelboer H, van Zanden J, van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2001;10(4):141-52.
56. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK. Review of concepts and controversies of uric acid as antioxidant and pro-oxidant. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2015;24(1):19-40.
57. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995;41(12):1819-28.
58. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008;582(13):1783-7.
59. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. *Life Sci*. 2004;75(21):2539-49.
60. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropeso-Avila M, Vega AF, de la Mata M, Pavon AD, et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19(1):619-33.

61. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 2001;17(10):888-95.
62. Kim Y, Kim DC, Cho E-S, Ko S-O, Kwon WY, Suh GJ, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. *Inflamm (Lond)*. 2014;11(1):36.
63. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr*. 2007;137(10):2171-84.
64. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):758-65.
65. Kozłowska A, Szostak-Wegierek D. Flavonoids-food sources and health benefits. *Rocz Pabstw Zakł Hig*. 2014;65(2):79-85.
66. Koller DY. Sampling methods: urine/blood analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(supplement\_1):S31-S3.
67. Champe PC, Harvey RA, Ferrier D. Lippincott's illustrated reviews. *J Biochemistry*. 1994;2:78-85.
68. Jassal B, Matthews L, Viteri G, Gong C, Lorente P, Fabregat A, et al. The reactome pathway knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D498-D503.
69. Kayalı R, Çakatay U. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. 2004;35(2):83-9.
70. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):653S-69S.
71. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1567-71.
72. Ates I, Kaplan M, Inan B, Alısık M, Erel O, Yilmaz N, et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(2):166-71.
73. McBean GJ, Aslan M, Griffiths HR, Torrão RC. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biol*. 2015;5:186-94.
74. Ateş İ, Ozkayar N, Altay M, Yilmaz FM, Topçuoğlu C, Alısık M, et al. Is disulphide/thiol ratio related to blood pressure in masked hypertension? *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):150-4.
75. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.
76. World Health Organization. WHO AnthroPlus software: software for assessing growth and development of the world's children. Geneva. Switzerland;WHO;2007.



77. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
78. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.
79. Arthur J, Boyne R. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in neutrophils from selenium deficient and copper deficient cattle. *Life Sci.* 1985;36(16):1569-75.
80. Goth L A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta.* 1991;196(2-3):143-51.
81. Krueger A, Yang J, Roy T, Robbins D, Mackerer C. An automated myeloperoxidase assay. *Clin Chem.* 1990;36(1):158.
82. Evsen M, Ozler A, Gocmez C, Varol S, Tunc S, Akil E, et al. Effects of estrogen, estrogen/progesteron combination and genistein treatments on oxidant/antioxidant status in the brain of ovariectomized rats. *Eur Med Pharmacol Sci.* 2013;17(14):1869-73.
83. Cervellati C, Bergamini CM. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(5):739-53.
84. Dikker O, Şahin M, Atar S, Bekpınar S. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda oksidatif stres belirteçlerinin incelenmesi. *Türk Osteoporoz Dergisi.* 2018;24(1):15-20.
85. Yuksel M, Ates I, Kaplan M, Alışık M, Erel Ö, Saygılı F, et al. The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(6):1229-31.
86. Şimşek E, Erel O, Bicer CK, Çarlıoğlu A. A novel method for determining the relation between nasal polyposis and oxidative stress: the thiol/disulphide homeostasis. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(11):1180-3.
87. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine.* 2016;51(1):47-51.
88. Ozler S, Erel O, Oztas E, Ersoy AO, Ergin M, Sucak A, et al. Serum thiol/disulphide homeostasis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2015;34(4):474-85.
89. Ozler S, Oztas E, Tokmak A, Ergin M, Isci E, Eren F, et al. The association of thiol/disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(4):516-23.
90. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics.* 2002;110(5):903-10.

91. Chen C, Zhang Y, Sun W, Chen Y, Jiang Y, Song Y, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014004.
92. Codoner-Franch P, Boix-Garcia L, Simo-Jorda R, Del Castillo-Villaescusa C, Maset-Maldonado J, Valls-Belles V. Is obesity associated with oxidative stress in children? *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(1):56-63.
93. Rowicka G, Dylağ H, Ambroszkiewicz J, Riahi A, Weker H, Chelchowska M. Total oxidant and antioxidant status in prepubertal children with obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:5621989. Doi:10.1155/2017/5621989.
94. Harris C, Flexeder C, Thiering E, Buyken A, Berdel D, Koletzko S, et al. Changes in dietary intake during puberty and their determinants: results from the GINIplus birth cohort study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):841.
95. Neville K, Walker J. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(3):258-61.
96. Zhao Y, Long W, Du C, Yang H, Wu S, Ning Q, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in girls with idiopathic central precocious puberty. *Front Med*. 2018;12(2):174-81.
97. Chen Y, Liu Q, Li W, Deng X, Yang B, Huang X. Association of prenatal and childhood environment smoking exposure with puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Prev Med*. 2018;23(1):33.
98. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatr Arc*. 2015;50(1):11-9.
99. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(Suppl 1):S39-47.
100. Naderi F, Soheilrad Z, Haghshenas Z. The Influence of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment on Thyroid Function Tests in Children with Central Idiopathic Precocious Puberty. *Med Arch*. 2019;73(2):101-103.

## 8. EKLER

### Ek-1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16966557-36

Konu :

07.01.2020

Prof. Dr. Sultka Songül VALÇIN  
Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Sayın Prof. Dr. VALÇIN,

Kurulumuzun 26.07.2017 tarihli toplantısında GO 17/533 kayıt numarası ile onaylanmış olan ve Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Sultka Songül VALÇIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Dr. S. Ahmet UÇAKTÜRK, Arş. Gör. Kalender ARIKAN, Prof. Dr. S. Levent TURAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Tulin KÖKSAL'ın doktora tezi olan "*Puberte Prekoks Vakalarında Pestisit Teması Durumu ve Oksidan-Antioksidan Denge: Vaka Kontrol Çalışması*" başlıklı projeniz için vermiş olduğumuz 06.01.2020 tarihli dilekçemiz Kurulumuzun 07.01.2020 tarihli toplantısında değerlendirilmiştir. Dr. Tulin KÖKSAL'ın doktora tezinin GO 17/533 nolu projenin protokollünde yer alan iş paketlerinin bir bölümünden üretildiği anlaşılmıştır. Dr. Tulin KÖKSAL'ın tez başlığının "*Puberte Prekoks Vakalarında Oksidan-Antioksidan Denge Vaka Kontrol çalışması*" olarak yeniden düzenlenmesi uygun bulunmuştur. Çalışma tamamlandığında sonuçlarına içeren bir rapor formunun Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN  
Başkan

EK:  
Toplantı Katılım Tutanağı

**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**  
**07/01/2020 tarih ve 2020/01 no'lu toplantı**  
**KATILIM LİSTESİ**

Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Başkan)	
Prof. Dr. Sevda MÜFTÜOĞLU	
Prof. Dr. Yıldırım SARA	
Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	İZİNLI
Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	
Prof. Dr. Neezet SAĞLAM	
Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	
Doç. Dr. Gözde GİRGİN	
Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	
Doç. Dr. Can Ebru KURT	
Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL	
Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	
Dr. Öğr. Üyesi Özyay GÖKÖZ	
Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	
Av. Meltem ONURLU	

## Ek-2. Orjinallik Ekran Çıktısı

### PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCUKLARINDA OKSİDAN-ANTİOKSİDAN DENGESİ: VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>19</b> BENZERLİK ENDEKSİ	% <b>16</b> İNTERNET KAYNAKLARI	% <b>3</b> YAYINLAR	% <b>11</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	------------------------	---------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://dergipark.gov.tr">dergipark.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
<b>2</b>	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>3</b>	<a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">www.istanbulsaglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>4</b>	<a href="http://tkb.dergisi.org">tkb.dergisi.org</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://paperity.org">paperity.org</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>7</b>	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>8</b>	Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>

### Ek-3. Dijital Makbuz

**turnitin**

## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Tulin Koksal  
 Ödev başlığı: PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCU...  
 Gönderi Başlığı: PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCU...  
 Dosya adı: T\_linTez1502\_21.docx  
 Dosya boyutu: 484.26K  
 Sayfa sayısı: 47  
 Kelime sayısı: 8,949  
 Karakter sayısı: 62,592  
 Gönderim Tarihi: 15-Şub-2021 10:37AM (UTC+0300)  
 Gönderim Numarası: 1509888698

İC  
 İNCELEME ÇALIŞTIRMA  
 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PUBERTE PREKOKSLU KIZ ÇOCUKLARINDA OSMERİN-  
 ANTIÖZÖRMAN DENGE-VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

Doç. Dr. Tulin KOKSAL

İncelenebilir Program  
 DOKTORA TEZİ