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

PREMATUR TELARŞLI OLGULARDA OKSİTOSİN HORMONUNUN ROLÜ

Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan DÖNERAY

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Pubertenin Tanımı 3
2.2. Hipotalamo-Hipofizer-Gonad Ekseninin Gelişimi 4
2.3. Hipotalamo-Hipofiz-Gonodal Eksenin Gelişimini Etkileyen Faktörler 5
2.4. Kızlarda Hormonal Gelişim 6
2.5. Kızlarda Fiziksel Gelişim ve Tanner Evrelendirmesi 6
2.6. Puberte Zamanlamasında Normal Varyantlar 8
2.6.1. Prematür Telarş 8
2.6.1.1. Prematür Telarş Tanımı 8
2.6.1.2. Prematür Telarş Tanısı ve Ayırıcı Tanısı 9
2.6.1.2.1. Pelvik Ultrasonlar 10
2.6.1.2.2. Biyokimyasal Testler 11
2.6.1.2.3. Kombine Tanı Yaklaşımı 11
2.6.1.3. Prematür Telarş Klinik Bulguları 12
2.6.1.4. Prematür Telarş Nedenleri 14
2.6.1.5. Prematür Telarş İzlem ve Tedavisi 15
2.7. Oksitosin 16
2.7.1. Oksitosinin Yapısı ve Sentezi 16
2.7.2. Oksitosinin Hipotalamik Düzenlemesi 18
2.7.3. Oksitosin Ölçüm Metodu 19
2.7.4. Kızlarda Oksitosinin Rolü 22
2.8. Kreatinin 25
3. GEREÇ ve YÖNTEM **26**

3.1. Araştırmanın Özelliği 26
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 26
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 26
3.4. Veri Toplama 27
3.5. Oksitosin Düzeylerinin Belirlenmesi 28
3.6. İstatistiksel Analizler 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇLAR 38
KAYNAKLAR 39
EKLER 49
EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMLARI 49
EK-2. ETİK KURUL KARARI 55
EK-3. ÇALIŞMA FORMU 57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Farklı oksitosin miktar tayini yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları 19

Tablo 4.1. Puberte öncesi, prematür telarş, pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi gruplarında takvim yaşı, boy yaşı, kemik yaşı, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SS, boy, boy SS, VKI ve VKI SS'nin ortalama±SS değerleri 30

Tablo 4.2. Prematür telarş ile diğer gruplar arasında vücut ağırlığı SS, boy SS ve VKI SS değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları 31

Tablo 4.3. Prematür telarş grubunda serum bazal FSH, LH, östradiol, uyarılmış FSH ve uyarılmış LH düzeylerinin ortalama±SS değerleri 31

Tablo 4.4. Puberte öncesi, prematür telarş, pubertenin erken evresi ve puberteningeç evresigruplarında serum oksitosin, idrar oksitosin ve idrar kreatinin ölçümlerinin ve idrar oksitosin/kreatinin oranının ortalama±SS değerleri 32

Tablo 4.5. Prematür telarş ile diğer gruplar arasında serum oksitosin, idrar oksitosin ve idrar kreatinin ölçümlerinin ve idrar oksitosin/kreatinin oranının istatistiksel karşılaştırmaları 32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Cinsel gelişimin aşamaları için yaşa bağlı tipik normal gelişim aralıkları 8
Şekil 2.2. Kompetitif oksitosin için enzim bağlı immünosorbent testinin (ELISA) ilkeleri..... 20
Şekil 2.3. Oksitosin ekstraksiyonunun ilkeleri ve zorlukları 21
Şekil 4.1. Prematür telarşlı çocukları erken puberte evredeki çocuklardan ayırt etmede serum oksitosin düzeyinin ROC grafiği 33
Şekil 4.2. Prematür telarşlı çocukları erken puberte evredeki çocuklardan ayırt etmede idrar oksitosin/kreatinin oranının ROC grafiği. 33

KISALTMALAR DİZİNİ

21-OH : 21-hidrolaz
AAP : Adrenal Androjen Öncülerinden
ACTH : Adrenokortikotropik Hormon
AMH : Anti Müllerian Hormon
AVPV : Anteroventral Periventriküler Nükleus
BH : Büyüme Hormonu
BMD : Kemik Mineral Yoğunluğu
BMI : Vücut Kitle İndeksi
DHEA : Dihidroepiandrostenedion
DHEA-S : Dihidroepiandrostenedion Sülfat
DHT : Dihidrotestesteron
E2 : Östradiol
EAP1 : Ökaryotik ribozom biyogenezis protein 1
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GABA : Gama-aminobütirik asit
GAH : Ghrelin Appetite Hormone
GB-KAH : Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi
GFR : Glomerüler filtrasyon hızı
GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GnRHa : GnRH-agonist
GPR54 : G-protein reseptörü
Hcg : İnsan Koryonik Gonadotropin
HHG : Hipotalamo-Hipofizer-Gonad
IGF-I : İnsulin like growth factor-1
IPP : İnkomplet Erken Puberte
MS : Kütle Spektrometresi
LH : Luteinizan Hormon
Oct2 : Oktomer bağımlı promotor 2
PA : Prematür Adrenarş
PCOS : Polikistik Over Sendromu

PE2 : Prostaglandin E2

PT : Prematur Telarş

PVN : Paraventriküler Çekirdek

SDS : Standart Sapma Değeri

SSS : Santral sinir sistemi

SON : Supraoptik Çekirdek

SPP : Santral Erken Puberte

TTF1 : Tiroid transkripsiyon faktörü 1

VIP : Vazoaktif peptit

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak, mesleki gelişimime büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zerrin ORBAK başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakan DÖNERAY'a saygı ve minnetlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca sağladıkları destek ve huzurlu çalışma ortamı için birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen, personel ve sekreterlerimize içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olup, hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan beni bugünlere getiren, hakkını asla ödeyemeyeceğim sevgili anneme, bu yüce mesleği aşkla yapan ve bize sevdiren idolüm rol modelim babama, önderlikleriyle beni motive eden ve gelişmeme yardımcı olan abim ve ablama, onların sevgili eşlerine ve dünyalar tatlısı yeğenlerime, fakülte hayatımda hep yanımda olan yol arkadaşım canım rahmetli Anneanneme, emekleri karşılıksız saygıdeğer kayınvalidem ve kayınpederime, benden sevgisini ve desteğini asla esirgemeyen biricik eşim Furkan'a hayatıma neşe katan varlıklarıyla ruhumu dinginleştiren tez yazım sürecimde onlardan çaldığım zamanları affetmesini dilediğim canım oğlum Alp ve canım kızım Nil'e teşekkür ederim.

Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ

Kasım 2022

Erzurum

ÖZET

Prematur Telarşlı Olgularda Oksitosin Hormonunun Rolü

Giriş ve Amaç: Prematür telarş (PT) kızlarda sekiz yaş öncesinde seksüel kıllanma, lineer büyümede hızlanma ve kemik matürasyonunda artışı içeren pubertal değişiklikler olmaksızın izole meme gelişimi ile karakterize klinik bir durumdur. Prematür telarşlı olgularda hipotalamus-hipofiz-gonadekseninde kısmi bir aktivasyonun ve artmış ovaryan foliküler aktivitenin rol oynadığı düşünülmektedir. Pretamür telarşlı çocukların santral erken puberteden ayırt edilmesi gereklidir.

Oksitosin dokuz aminoasitten oluşan bir memelilere ait peptit bir hormondur.Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden sentezlenir ve beyinde nöromodülatör olarak görev alır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar puberte ile hipotalamustaki oksitosin nöronlarının sayısında artış olduğu ve oksitosinin GnRH uyarısı ile salgılanan LH salgısını güçlendirdiği bulunmuştur. Buna göre oksitosin PT'nin gelişiminde de rol oynayabilir. Literatürde PT'li hastalarda oksitosinin rolünü ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı PT'lı kızlarda serum oksitosin düzeyini ve idrar oksitosin/kreatinin oranını belirlemek ve bu değerleri puberte öncesi dönemde, pubertenin erken evresinde ve pubertenin geç evresinde bulunan çocuklarla karşılaştırarak PT'yi tanımada serum oksitosin düzeyi ve idrar oksitosin/kreatinin oranı için kesme değerler bulmaktır.

Yöntem: Meme dokusundaki büyümenin sekiz yaşından önce başladığı ve erken pubertenin dışlandığı çocuklar PT grubunu oluşturdu. Sağlıklı çocuklar puberte evrelerine göre puberte öncesi, pubertenin erken evresi (Tanner II ve III) ve pubertenin geç evresi (Tanner IV ve V) gruplarına dâhil edildi. Tüm gruplarda antropometrik ölçümler yapıldı. Serum oksitonin ve 24 saatlik idrarda oksitosin ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Prematür telarş grubundaki vücut ağırlığı SS, boy SS ve VKİ SS değerlerinin diğer gruplardaki değerlerden farklı olmadığı bulundu ($p>0.05$). Serum

oksitosin düzeyinin prematür telarş grubunda puberte öncesi ve pubertenin erken evresi gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.001). İdrar oksitosin/kreatinin oranının prematür telarş grubunda puberte öncesi ve pubertenin geç evresi gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, p=0.016 ve p=0.001). ROC analizi ile prematür telarşlı çocukları erken puberte evredeki çocuklardan ayırt etmede serum oksitosin düzeyi ve idrar oksitosin/kreatinin oranı için kesme değerler sırasıyla, 408,84 pg/ml ve 1171,45 pg/mg bulundu (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.05).

Sonuç: Çalışmamız çocuklardaki puberte fizyolojisi üzerinde oksitosinin etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın bulguları PT'li çocukları santral pubertenin başlamış olduğu çocuklardan ayırt etmede öncelikle serum oksitosin ve ardından idrar oksitosin/kreatinin oranlarının kullanılabilir olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: prematür telarş, puberte, oksitosin

ABSTRACT

The Role of Oxytocin Hormone in Premature Thelarche in Girls

Introduction: Premature thelarche (PT) is a clinical condition characterized by isolated breast development in girls before the age of eight years without pubertal changes, including sexual hair growth, acceleration in linear growth, and increased bone maturation.It is thought that a partial activation of the hypothalamus-pituitary-gonad axis and increased ovarian follicular activity play a role in cases with PT. Children with PT need to be differentiated from central precocious puberty. Oxytocin is a mammalian peptide hormone composed of nine amino acids.It is synthesized from the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus and acts as a neuromodulator in the brain.Studies in animals have found that with puberty, there is an increase in the number of oxytocin neurons in the hypothalamus and that oxytocin strengthens the LH secretion secreted by GnRH stimulation.Accordingly, oxytocin may also play a role in the development of PT. There is no study in the literature revealing the role of oxytocin in patients with PT. The aim of this study is to determine serum oxytocin level and urinary oxytocin/creatinine ratio in girls with PT and to compare these markers with children in prepubertal, early and late puberty to find cut-off values for recognizing PT.

Material and Method: The children in whom the growth of the breast tissue started before the age of eight and early puberty was excluded constituted the PT group.Healthy children were included in the prepubertal, early stage of puberty (Tanner II and III) and late stage of puberty (Tanner IV and V) groups according to their puberty stages.Anthropometric measurements were made in all groups. Serum oxytonin and 24-hour urine oxytocin and creatinine levels were measured.

Results: Body weight SD, height SD and BMI SD values in PT group were not different from the values in the other groups ($p>0.05$).Serum oxytocin levels were found to be significantly higher in PT group than in the prepubertal and early stage of puberty groups ($p=0.001$ and $p=0.001$, respectively). Urine oxytocin/creatinine ratio was found to be significantly higher in PT group than in the

prepubertal and late stage of puberty groups (p=0.016 and p=0.001, respectively). Cut-off values for serum oxytocin level and urinary oxytocin/creatinine ratio were found to be 408.84 pg/ml and 1171.45 pg/mg, respectively, in distinguishing children with premature thelarche from children at early puberty.

Conclusion: Our study is the first to examine the effect of oxytocin on pubertal physiology in children.The findings of our study suggest that first of all, serum oxytocin and then urinary oxytocin/creatinine ratios can be used to distinguish children with PT from children with onset of central puberty.

Keywords: premature thelarche, puberty, oxytocin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Telarş "meme gelişiminin başlangıcı" anlamına gelir. Bu nedenle, bir kız erken yaşta (sekiz yaşından önce) meme büyümesi göstermeye başlarsa, buna "prematür telarş (PT)" denir. Erken meme büyümesi vakalarının çoğu zararsızdır ve önemli ölçüde ilerlemezler. Devam eden meme gelişiminin bir başlangıcı da değildirler. Genellikle pubertenin diğer fiziksel belirtilerinin, örneğin tipik davranış değişiklikleri, akne, kasık kılı, ileri kemik matürasyonu, vajinal mukozada östrojenizasyon veya lineer büyümede hızlanma ile de ilişkili değillerdir. Bu nedenle, bu durum için daha net bir tanımlama, yalnızca bir veya iki memenin büyüdüğünü gösteren infantil veya erken "jinekomasti"dir (1,2).

Erken meme büyümesi olan kızlar üzerinde yapılan araştırmalarda, kanda yüksek östrojen seviyeleri veya başka herhangi bir anormallik gösterilmemiştir. Yüksek ihtimalle bu duruma sebep olabilecek Hipotalamo-Hipofizer-Gonad **(**HHG) ekseninde kısmi bir aktivasyon olabilir. Bazı vakalarda ise pelvik ultrasonda saptanan over kisti (veya kistleri) görülebilir, fakat bu durum meme büyümesi olmayan kızlarda da ortaya çıkabilir; bu nedenle kistlerin meme büyümesine neden olacak kadar östrojen salgılayıp salgılamadığı açık değildir (3).

Oksitosin, hipotalamusta sentezlenen ve arka hipofizden salınan bir nöropeptiddir (4,5). Sistin kalıntıları 1 ve 6 arasında bir disülfid köprüsü olan dokuz amino asitten (nonapeptit) oluşur (6). Oksitosin, sadece hipotalamusun magnoselüler nöronlarının hem paraventriküler çekirdekde (PVN) hem de supraoptik çekirdekde (SON) eksprese edilir (7). Oksitosin, aktif oksitosin üretmek için işlenen aktif olmayan bir öncü protein prooksifizin olarak üretilir ve taşıyıcı proteini nörofizin I'in her ikisi de reseptörüne bağlanmak, saklanmak veya salgılanmak üzere nörosekretuar veziküllere paketlenir (8). Oksitosin reseptörü, işlevi birkaç modülatör tarafından düzenlenen yedi transmembran alanına sahip tipik bir sınıf I G-protein kenetli reseptördür. Oksitosin esas olarak merkezi sinir sisteminde nörotransmitter/nöro-modülatör fonksiyonda yer alır ve arka hipofizden bir nöropeptid hormonu olarak kan dolaşımına salınır böylece periferik etkiler gösterir (9). Oksitosin ayrıca uterus, plasenta, amniyon, yumurtalık, korpus luteum ve testis gibi periferik dokularda lokal

olarak üretilir. Genel olarak, çocuk doğumu sırasında uterus kontraktilitesinin indükleyicisi ve emzirme sırasında süt çıkışı, menstrüel siklusun düzenlenmesi gibi memeli dişi üremesindeki önemli rolü ile de bilinir (10).

Oksitosin, peri-pubertal merkezi sinir sistemi sırasında nöral devreyi organize eden, yetişkinlikte üreme ve buna bağlı davranış aktivitelerinde değişikliklere izin veren önemli hormonlardan biri olarak öngörülmektedir. Memeli testislerinde Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH), GnRH-r, GnIH, kisspeptin ve nesfatin-1 gibi çeşitli nöropeptidler üretilir ve bu nöropeptidlerin salgılanması ergenlik döneminde belirgin bir artışa uğrar. Son zamanlarda, bir çalışmada Oksitosinin farede ergenlik gelişiminde rolü olduğunu gösterilmiştir (11). Oksitosinin cinsel olgunlaşmayı kolaylaştırdığını ve olgunlaşmamış dişi sıçanlara 6 gün boyunca oksitosin antagonistinin verilmesinin ex vivo GnRH atım frekansını düşürdüğünü gösteren aynı zamanda dişi memelilerde vajinal açıklık ve ilk östrustaki yaşı geciktirdiğine dair kanıtlar sunan çalışmalar da literatürde yer almaktadır (12). Oksitosının pulsatil GNRH salınımında etkili olduğu ve preovulatuar dönemde kadınlara oksitosin uygulanmasının LH artışına neden olduğu göz önünde bulundurulursa, oksitosinin pubertal gelişimin başlangıcında da rolü olabileceğini öngörülmektedir.

Puberte gelişimi sırasında HHG eksenini düzenlemek için nöral devreleri düzenlemede oksitosinin rolü olup olmadığı net bilinmemektedir. Literatürde de oksitosin ve PT ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma da yoktur.

Bu çalışmada amaç, 8 yaş öncesi meme gelişimi şikâyeti ile başvuran PT'lı kızlarda oksitosin düzeyini incelemek ve oksitosin düzeyi ile PT ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pubertenin Tanımı

Puberte, tüm bireylerin çocukluk döneminden erişkinliğe kadar olan gelişiminde hayati bir süreçtir (13). Tüm çocukların işlevsel yetişkinlere dönüşmesinin bir parçası olan puberte, bir dizi hormonal, fiziksel ve psikososyal değişiklik, üreme kapasitesinin kazanılması, büyümenin tamamlanması ve cinsel olarak olgun yetişkinlerin fiziksel gelişimi ile sonuçlanır. Çocuklar cinsel olgunluğa ek olarak çok hızlı somatik büyüme, beyin gelişimi, saç büyümesi, ses değişiklikleri ve sivilce gibi başka fiziksel ve duygusal değişiklikler de yaşarlar. Çoklu organ sistemlerinin nihai olgunlaşmasına, merkezi sinir sistemindeki ve psikososyal davranıştaki büyük değişiklikler eşlik eder (14). Beyin gelişimindeki dramatik sıçrama, ergenlik döneminde başlar ve kortikal yapıların belirgin gelişimi ile 20'li yaşların ortalarına kadar devam eder (15). Normal puberte gelişimiyle karakterize edilen büyük fiziksel değişiklikler, kızlarda ovulasyonun erkeklerde spermatogenezisin başlamasını içeren cinsel olgunlaşmanın yanı sıra vücut kompozisyonundaki değişiklikler, boy uzamasında sıçrama ve hızlı iskelet büyümesi, epifizlerin giderek kapanmasıdır (16).

Pubertal zamanlama ülkeye göre değişse de ergenlik olaylarının sırası ülkeler ve etnik gruplar arasında dikkate değer ölçüde tutarlıdır. Ergenliğin zamanlaması kısmen genetikten, ancak büyük ölçüde beslenme ve ekonomik gelişmeden etkilenir. Erkeklerde 9, kızlarda 7 yaşından önce pubertal belirtiler görülürse erken puberteden bahsedilir (17,18).

Pubertenin başlama mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır; ancak hipotalamusun GnRH nöronları pubertenin başlamasını kontrol eder. GnRH nöronları olfaktör plakodda gelişir ve daha sonra gebelik döneminde hipotalamus bölgesine göç eder. GnRH'nin bu nöronlar tarafından pulsatil salgılanması puberte değişikliklerine neden olur. GnRH salınımı, santral sinir sistemindeki (SSS) büyüme hormonunun (BH), nörotransmitterlerin genetik faktörlerin, etnik kökenin, adrenal ve tiroid hormonlarının, beslenme ilişkili hormonların kontrolündedir. GnRH, ön

hipofiz bezinin gonadotropik hücrelerinden lüteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımına neden olur. FSH ve LH, erkekte testislerdeki Leydig ve Sertoli hücrelerini ve dişilerde ise yumurtalığın teka ve granüloza hücrelerini etkiler. Böylece testosteron ve östradiol (E2) salınımı uyarılır ve cinsiyete spesifik sekonder karakterler gelişir (19). Adrenal korteksin zona retikülarisi, adrenarştan sorumlu hormonları üretir ve hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenden ayrı olarak işlev görür (19,20).

2.2. Hipotalamo-Hipofizer-Gonad Ekseninin Gelişimi

HHG ekseni, üreme ve bağışıklık sistemleri gibi vücudun bir dizi sisteminin geliştirilmesi ve düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu eksen, gelişme, üreme ve yaşlanmayı kontrol eder. Bu eksendeki dalgalanmalar her bezin ürettiği hormonlarda değişikliklere neden olur ve vücutta çeşitli lokal ve sistemik etkiler yaratır (21).

GnRH, 8. kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanır. 10 aminoasitten oluşan bu dekapeptit hormon, hipotalamus tarafından salgılanır (20,22). Bu salgılama, gebeliğin 20. haftasından itibaren gerçekleşir ve HHG ekseni aktive olur (23). Pulsatil salınan GnRH, hipofiz portal sistemi yoluyla hipofizin ön kısmından aşağı doğru ilerler ve adenohipofizin salgı hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanır. GnRH uyarısına yanıt olarak bu hücreler kan dolaşımına giden LH ve FSH'yi üretirler. Bu iki hormon, gonadlarla iletişimde önemli bir rol oynar. Dişilerde FSH ve LH, öncelikle östrojen ve inhibin üretmek için yumurtalıkları aktive etmek ve mens döngüsünü ve yumurtalık döngüsünü düzenlemek için hareket eder. Östrojen, hipotalamusta GnRH üretimini engelleyerek negatif bir geri besleme döngüsü oluşturur. İnhibin, GnRH üreten hücreleri pozitif olarak uyaran periferik olarak üretilen bir hormon olan aktivini inhibe eder. Tüm vücut dokularında da üretilen follistatin, aktivini inhibe eder ve vücudun geri kalanına eksen üzerinde daha fazla kontrol sağlar. Erkeklerde pulsatil olarak salınan LH, testislerde bulunan interstisyel hücreleri testosteron üretmek için uyarır FSH ise, germ hücre matürasyonu ve spermatogenezde rol oynar. Erkeklerde sadece az miktarda östrojen salgılanır (20,24).

2.3. Hipotalamo-Hipofiz-Gonodal Eksenin Gelişimini Etkileyen Faktörler

Hipotalamik nöronların aktivasyonunu sağlayan veya dinlenmeye sevk eden faktörler net olarak bilinmemektedir. Literatüre bakıldığında pubertal gelişimde, etnik ve genetik faktörlerin, metabolik hız, stres ve çevresel faktörlerin kemik matürasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (25). Bir çalışmada anne-kız, monozigotik ikizler ve kardeşlerde menarş yaşının benzer olduğu raporlanmıştır (26). Çevresel faktörler arasında ise beslenme, sık enfeksiyon, kronik hastalıklar, çevre kirliliği, göç etme, insektisitler, antiandrojenler, östrojen benzeri etki yapan endokrin bozuculara maruziyet sayılabilir. Çoğu çalışmada %50-80 oranında puberte başlangıcının genlerle belirlendiği ortaya koyulmuştur (27, 28).

Çocukluk döneminde GnRH nöronları üzerinde inhibitör etkiler güçlü, aktivatör etkiler zayıftır, negatif feedback mekanizmasına duyarlılık (gonadostat) yüksektir. Fetal ve perinatal dönemde gonadostat seks steroidlerinin negatif feedback mekanizmasına duyarsızdır, bu nedenle nöroendokrin gonadal eksen fonksiyonları pubertal düzeydedir (27).

HHG eksen aktivasyonunda kisspeptin, glutamat, N-metil D-aspartat, adrenalin, noradrenalin, prostaglandin E2 (PE2), büyüme faktörleri etkili iken; GnRH salınımı, gama amino butirik asit (GABA), opioidler, dopamin, serotonin, beta-endorfin, melatonin, vazoaktif peptit (VIP), adrenokortikotropik hormon (ACTH), nöropeptid Y ile baskılanır (27).

Tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1), oktomer bağımlı promotor 2 (Oct2), ökaryotik ribozom biyogenezis protein 1 (EAP1), LIN28B (RNA bağlayıcı proteini kodlayan bir gen), pubertede transkripsiyonel kontrolde rol oynamakta olup GnRH salgılanmasının kontrolünü sağlarlar. Bu transkripsiyon genleri tarafından, puberte döneminde GnRH salgısının nörondan nörona ve gliadan nörona düzenlenmesi için gerekli olan alt genlerin ekspresyonu sağlanır (28). Sinaptik yapılarda ise cinsiyetler arasında fark mevcuttur. Örneğin kadınlarda sinaptik bağlantılar daha fazladır ve böylece HHG ekseni, erkeklere kıyasla daha kolay uyarılır (29).

Kisspeptin hormonu puberte başlangıcında etkili olan hipotalamik nükleustan salınır. Bu hormon, GnRH nöron regülatörüdür (30). Kisspeptin genini inaktive eden gen mutasyona uğrarsa idiopatik hipogonadotropik hipogonadizme meydana gelir (31).

GABA, oldukça karmaşık bir kontrol mekanizmasıdır. GnRH nöronal ağına bağlı nöronlar üzerinde uygulanan etkiler yoluyla GnRH salgılanmasını dolaylı olarak inhibe edebilir (32). Beyinde 3 farklı reseptörü vardır: $GABA_A$, $GABA_B$ ve $GABA_C$. $GABA_A$ reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla doğrudan GnRH nöronlarını uyarabilir (32). Puberteye yakın GABA salınımı azalır ancak beyni etkileyen herhangi bir durumda (tümör, kafa içi basınç artışı vb) GABA inhibisyonu ortadan kalkar. Puberte prekoks gelişir (33).

2.4. Kızlarda Hormonal Gelişim

Puberte, yetişkin fiziksel özellikleri ve üreme kapasitesi ile sonuçlanan fiziksel değişikliklerin meydana geldiği bir olaylar dizisidir. Bu fiziksel değişiklikler, hipofiz bezi tarafından üretilen hormon seviyelerindeki değişikliklerle düzenlenir (LH ve FSH). Doğumda bu hormonların seviyeleri yüksektir, ancak birkaç ay içinde azalır ve puberteye kadar düşük kalır. Pubertenin başlarında, LH ve FSH seviyeleri artarak seks hormonlarının üretimini uyarır. Artan seks hormonları seviyeleri (öncelikle östrojen), memenin, yumurtalıkların, uterusun ve vajinanın olgunlaşması dahil olmak üzere fiziksel değişikliklere neden olur. Normalde, bu değişiklikler puberte döneminde sırayla meydana gelir ve cinsel olgunluk ile sonuçlanır. Pubertenin ne zaman başladığı ve meydana gelen değişikliklerin hızı, birçok faktörden etkilenir (beslenme, kilo, genetik, etnik grup) (34).

2.5. Kızlarda Fiziksel Gelişim ve Tanner Evrelendirmesi

Pubertenin ilk değişikliği genellikle overden salınan östrojen hormonu etkisiyle meme gelişiminin (meme tomurcuklanması/ telarş) başlangıcıdır. Kızlarda bu değişiklik genellikle 8-13 yaşları arasında ortaya çıkar (Şekil 2.1). Kısa bir süre sonra kasık ve koltuk altı kılları çıkmaya başlar (35).

Meme tomurcuklanmasından ilk adet dönemine (menarş) kadar geçen süre genellikle 2 ila 3 yıldır. Kızlar ortalama olarak ilk adetlerini 13 yaşındayken görürler, ancak birçok faktöre bağlı olarak geniş bir yaş aralığı (tipik olarak 10 ila 16 yaş arası) vardır. Adet döngüleri başlangıçta genellikle düzensizdir ve düzenli hale gelmesi 5 yılı bulabilir (36). Cinsel Olgunluk Derecelendirmesi olarak da bilinen Tanner Evrelemesi, puberte döneminde çocukların ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimini, sırasını belgelemek ve izlemek için kullanılan nesnel bir sınıflandırma sistemidir (37).

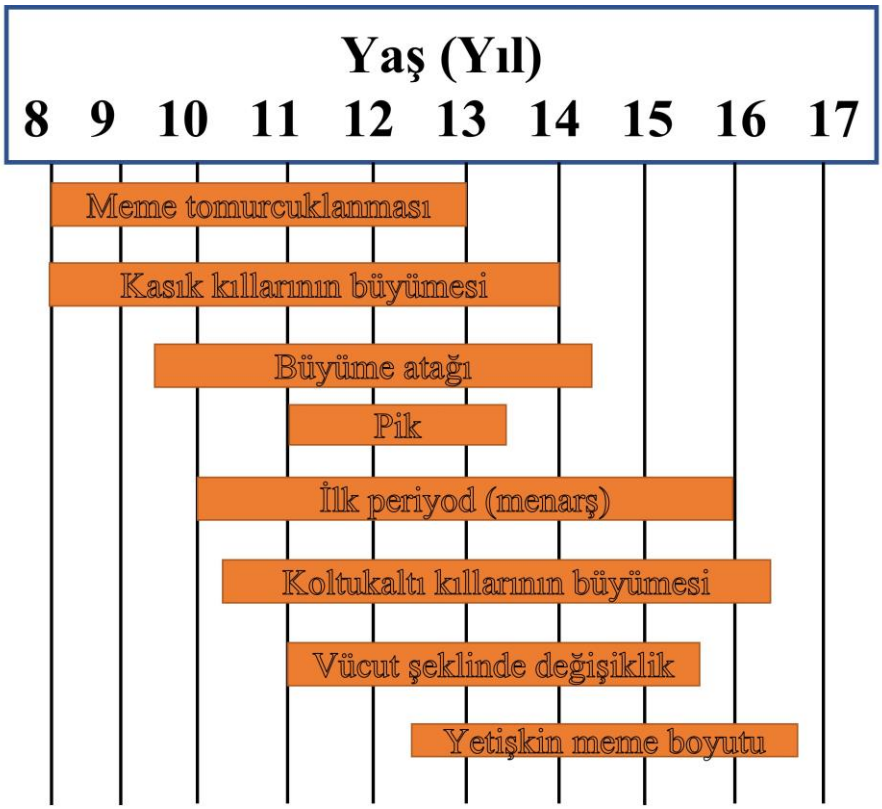
Kadın Meme Gelişim Ölçeği aşağıdaki gibidir:

Evre 1: Belirgin glandüler meme dokusu yoktur.
Evre 2: Meme tomurcuğu, areola altında ele gelir (kadınlarda 1. pubertal işaret).
Evre 3: Meme dokusu areola dışında hissedilir; areolar gelişme yoktur.
Evre 4: Areola meme konturunun üzerinde yükselir ve "çift kepçe" görünümü oluşturur.
Evre 5: Areolar tümsek, areolar hiperpigmentasyon, papilla gelişimi ve meme ucu çıkıntısı ile tek meme konturuna geriler.

Ergenliğe eşlik eden büyüme atağı tipik olarak sürrenal adrojenlerin etkisiyle olan kasık kılları (pubarş) ve koltuk altı kılları büyümeye başladığında başlar. Büyüme nispeten erken ergenlikte (menstrüel dönemler başlamadan önce) en hızlıdır ve yaklaşık 12 yaşında zirveye ulaşır. Daha sonra büyüme önemli ölçüde yavaşlar, genellikle 14 ila 16 yaşları arasında durur (38). Pubik kıllanma için Tanner evrelendirmesi aşağıdaki gibidir (37):

Evre 1: Kıl yoktur.
Evre 2: Pigmentli yumuşak/ tüylü düz kıllar vardır.
Evre 3: Yetersiz terminal pigmentli kıllar kıvrıklaşmaya başlar.
Evre 4: Kasık bölgesini kaplayan tüm üçgeni dolduran terminal kıl vardır.
Evre 5: Kasık kıvrımının ötesine, uyluğa uzanan terminal kıl vardır.

Puberte öncesi uterusun yüksekliği 3,5 cm altındadır. Bu dönemde 3,5cm'den fazla yüksekte uterus saptandığında erken puberteden şüphe edilmelidir. Uterus yüksekliği, puberte ile 5-8 cm' yükselir. Over boyutları ise iki yaşında 1 ml'dir ve folikül kist çapları ≤4 mm, kist sayıları ise 6'dan küçüktür. 12 yaşından sonra volüm 2-2.5 ml olmaktadır (39). Ayrıca ergenlik döneminde, kızların vücut şekli değişir ve vücut yağ yüzdesi artar ve özellikle kalça ve uyluklarda birikir (40).



Şekil 2.1. Cinsel gelişimin aşamaları için yaşa bağlı tipik normal gelişim aralıkları

2.6. Puberte Zamanlamasında Normal Varyantlar

2.6.1. Prematür Telarş

2.6.1.1. Prematür Telarş Tanımı

Prematür telarş (PT), kız çocuklarında 8 yaşından önce diğer klinik bulguları olmaksızın (sekonder cinsiyet bulguları ve genital kıllanma) unilateral veya bilateral izole meme gelişimi ile karakterize tıbbi bir durumdur. PT ilk kez Wilkins tarafından

isimlendirilmiştir (41). PT normal gelişimin bir varyantı olarak görülmekte ve patolojik olarak değerlendirilmemektedir. Hayatın ilk iki yılı içerisinde görülen PT, yenidoğan döneminde anneden geçen hormonlara bağlı olarak doğumdan itibaren görülebilen ve ilk birkaç ay içerisinde kendiliğinden gerileyen neonatal meme büyümesinden ayırt edilmelidir (42).

PT nadir bir durumdur, 0-2 yaş arası kızların %2,2-%4,7'sinde görülür (43). PT'nin birincisi yaşamın ilk 2 yılı içerisinde ve 6-8 yaş aralığındaki çocukluk çağında sıklığı artmaktadır (44). Vakaların çoğunda meme gelişimi bilateraldir ve az kısmında tek taraflı veya asimetrik olabilir (45). PT normalin varyantı puberte olarak kabul edilir, patolojik olarak değerlendirilmez ve genellikle kendini sınırlar, iskelet gelişiminde hızlanmaya ve pubertenin tamamlanma süresinde kısalmaya neden olmaz. PT'nin kesin nedeni hala bilinmemektedir, ancak çeşitli genetik, diyet ve fizyolojik faktörlerle bağlantılı olduğu bilinmektedir (46).

2.6.1.2. Prematür Telarş Tanısı ve Ayırıcı Tanısı

Prematür telarş tipik olarak 2 yaşından önce başlar ve meme gelişimi izoledir. Unilateral olabilir. Somatik gelişim hızlanmaz. Kemik yaşı ileri değildir. Bazal gonadotropin ve östrojen seviyeleri prepubertal düzeydedir. Meme gelişimi kandaki östrojen seviyelerine göre siklik olabilir (47).

Prematür telarş inkomplet erken pubertenin (IPP) bir şeklidir. IPP, bir kız çocuğunda seks hormonu seviyelerinde değişiklik olmaksızın ikincil bir cinsiyet özelliğinin varlığıdır. Santral Erken Puberte (SPP), IPP'den daha ciddi bir durumdur. SPP, HHG eksenin değişmesine bağlı olarak seks hormonlarındaki değişiklik ile ikincil cinsiyet özelliklerinin görülmesidir (43). SPP, hasta için zararlı gelişimsel sonuçları olan agresif bir endokrin bozukluktur. PT semptomları varlığında, erken evre SPP olmadığından emin olmak için ayırıcı tanıya gidilir. SPP, biyokimyasal testler, ultrasonlar ve sürekli gözlem yoluyla PT'den ayırt edilebilir (48).

SPP'li olguların PT'li yaşıtlarından daha uzun boylu oldukları, daha yüksek LH, FSH ve östradiol düzeylerine, daha büyük overe ve uterus volümlerine sahip

oldukları, kemik yaşlarının daha ileri ve kemik yaşı/takvim yaşı oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (49). PT'nin ayırıcı tanıda en önemli parametresinin bazal LH düzeyi olduğunu saptanmıştır. Gonadal eksen aktivasyonunun erken tanınması, SPP ve PT olgularının erken fark edilmesini ve SPP'li olgularda yeterli boy kazancı sağlanabilmesi için tedavinin zamanında başlanmasını sağlayacaktır. PT'nin tedavisi yoktur, ancak SPP'ye ilerlememesini sağlamak için düzenli gözlem önemlidir. Tedavi gerekli olduğu için SPP tanısı önemlidir (43).

PT olgularının idiyopatik gonadotropine bağlı puberte prekoksa ilerleyen varyantları bildirilmiştir. Bunlara prekoks cinsel matürasyonun "telarş varyantı" (50) veya "aşırı/ileri telarş" adları verilmiştir (51).

2.6.1.2.1. Pelvik Ultrasonlar

Pelvik ultrason SPP tanısında önemlidir (48). SPP'li hastalarda yumurtalık ve uterus boyutu artmıştır. SPP hastalarının yumurtalık ve uterus hacmi, ergenlik çağındaki kızlarınkine benzerdir (43). Pelvik ultrasonu, hastanın SPP'si olduğunu gösteren uterus ve over hacimleri için spesifik bir eşik değeri olmadığından tanısal olarak sorunludur. PT'li hastalar, yaşlarına göre normal sınırlar içinde bir uterus ve over hacmine sahip olmalıdır. Pelvik ultrasonlar, non-invaziv oldukları ve sürekli olarak gözden geçirilmesi kolay oldukları için arzu edilen bir tanıdır. Pelvik ultrasonun uterus ve over boyutlarının ölçümlerinin, SPP hastalarını PT'li hastalardan ayırt etmede faydalı olduğu bildirilmiş (52), uterus uzunluğu ve over volümlerinin SPP'li hastalarda artmış olduğu belirlenmiştir (53). Ancak bazı araştırmacılar pelvik ultrasonda artmış uterus ve over boyutunun SPP ve PT ayırıcı tanısında kullanılacak kriterler olarak anlamlı olmadığını fakat tek önemli antropometrik bulgunun büyüme hızı-SDS değeri olduğunu bulmuştur (54). Pelvik ultrason, SPP'nin varlığını belirlemek için biyokimyasal testlerle eşleştirilmelidir (48).

2.6.1.2.2. Biyokimyasal Testler

Biyokimyasal testler

Biyokimyasal testler hastalarda hormon düzeylerini inceler. Bazal ve stimüle LH değerleri, HHG ekseninin aktivasyonunu gösteren yardımcı testlerdendir ve SPP'nin ayırıcı tanısında önem arz eder. SPP hastaları, PT hastalarına kıyasla yüksek LH seviyelerine ve en yüksek LH:FSH oranlarına sahiptir. LH testinin duyarlılığı ve özgüllüğü değişken olduğundan, LH'yi SPP için bir tanı olarak kullanmak zordur (43).

GnRH stimülasyon testi, PT'yi SPP'den ayırt etmek için kullanılan ana tanısal biyokimyasal testtir (48). Bu altın standart test, GnRH'ye hipofiz tepkisini gösterir. GnRH, ön hipofizden LH ve FSH salınımını uyarır. SPP hastalarında en yüksek LH:FSH oranı, pubertal kızların oranına benzer. PT'li kadınlar, pubertal kadınlardan daha düşük bir LH:FSH oranı göstermektedir (55).

GnRH stimülasyon testinin dezavantajları, uygulanmasının uzun zaman alması ve hastadan birden fazla koleksiyon gerektirmesidir, bu da süreci zaman alıcı ve zahmetli hale getirir.

Test oldukça spesifiktir ancak LH hormon yanıtı genellikle SPP'nin sonraki aşamalarında gözlendiğinden duyarlılığı düşüktür (48). SPP ve PT'li bireylerin GnRH test sonuçlarında da beklenen değerde örtüşmeler vardır (43).

2.6.1.2.3. Kombine Tanı Yaklaşımı

SPP'deki tanısal tutarsızlık, PT'nin SPP'ye ilerlemesini önlemek için tüm pelvik ultrason ve biyokimyasal testlerin bir kombinasyonunun gözlemle eşleştirilmesi gerektiği anlamına gelir (43). PT takibinde kullanılan serum biyobelirteç adayları arasında kisspeptin, leptin ve nörokinin B'nin SPP ve PT olan hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiş fakat PT'nin ayırıcı tanısında başarılı olmamıştır (54, 56). Takipler esnasında boy uzaman hızının +1SDS

üzerine çıkması, kemik yaşının belirgin ilerlemesi veya meme dokusunun Tanner evre 3 ve ötesine geçmesi, diğer ergenlik bulgularının eklenmesi SPP'ye geçiş olarak değerlendirilmelidir (57).

2.6.1.3. Prematür Telarş Klinik Bulguları

Prematür telarş, klinik olarak görülen meme hipertrofisi formu, meme dokusunda bir artıştır. PT, 8 yaşın altındaki puberte öncesi kadınlarda görülür ve yaşamın ilk iki yılında zirveye ulaşır (58). Meme gelişimi genellikle iki taraflıdır: her iki meme de gelişme gösterir. Bazı durumlarda gelişim tek taraflı olabilir, bir meme gelişir. PT gelişiminin dört modeli vardır. Çoğu hastada meme dokusunun tamamen kaybı (vakaların %51'i) veya fazla doku kaybının izlediği hipertrofi vardır, ancak bazıları ergenliğe kadar (vakaların %36'sı) kalır. Daha az sıklıkla hastalarda devam eden telarş paternleri vardır: %9,7'si meme dokusunun boyutunun zamanla değiştiği döngüsel bir modelden muzdariptir ve %3,2'si doku boyutunda sürekli bir artış yaşar (43).

Prematür telarşın ana semptomu, kız çocuklarında genişlemiş meme dokusudur. Meme gelişiminin değerlendirilmesinde Tanner evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. PT muayenesinde meme gelişimi vakalarının %80'inde Tanner evre 2 ila 3 arasında olup meme başı ve areola gelişimi belirgin değildir, dokunmakla hassas ve ağrılı olabilir fakat Tanner evre 3'ün ötesine geçmez (45).

Klinik olarak gerekli PT vakalarında hormon profili [LH, FSH, Prolaktin, Östradiol- E-2, Serbest Tiroid Hormonu (FT4), Tiroid Stimülan Hormon (TSH)] incelenebilir, pelvis ve meme USG değerlendirmesi yapılabilir. Uterusun normal boyutu bir yaş için 0.91±0.40 cm3, iki yaş için 1.3±0.68 cm3, overlerin normal boyutları bir yaş için 0.26±0.12 cm3, iki yaş için 0,38±0,11 cm3 olarak kabul edilebilir (59). Overlerdeki kist sayısı değerlendirilirken kist boyutu 10 mm üzerinde olanlar patolojik olarak kabul edilebilir (60).

Yeni doğan bebeklerde elle hissedilen dokunun varlığı, yaygın bir fizyolojik durumdur ve anne karnında veya emzirme yoluyla anne hormonlarına maruz kalma

ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Schmidt ve ark. 3 aylık kızların %84,8'inde elle hissedilen meme dokusunun endojen östradiol seviyeleri ile ilişkili olduğunu ancak vücut ağırlığı veya subkutan yağ dokusu miktarında farklılık olmadığını bildirmiştir (61). Östrojenin PT'deki rolü bazı durumlarda kemik yaşının artmasına ve büyümesine yol açar. PT'de bu ikincil semptomlar minimaldir: kemik yaşı gerçek yaştan sadece birkaç ay değişiklik gösterir ve büyüme hızı normalden çok az farklılık gösterir. Tanı testleri, PT sekonder semptomlarını, erken SPP'de meydana gelen daha şiddetli kemik yaşlanması ve büyümesinden ayırt edecektir (62).

İdiyopatik PT vakalarının çoğu hipofiz-ovaryan ekseninin hafif hiperfonksiyonu ile ilişkilidir. Uterus ve ovaryan boyutunu ve şeklini analiz ederek ve bir ovaryan tümörünü ekarte ederek bir izole PT'yi SPP'den ayırt etmek için bir pelvik ultrason gereklidir (63).

Çocuk endokrin ünitelerinde izole meme gelişimi şikayetiyle başvuran ve takip edilen PT tanılı çocukların %10 ila 20'sinde SPP gelişir. PT teşhisi, hastaların SPP olmadığından emin olmayı amaçlar (43). SPP'yi PT'den kesin olarak ayırt edebilecek bir tanı yöntemi yoktur ancak ayırıcı tanıda antropometrik ölçümler önemli değişkenlerdir. SPP olgularında, kemik yaşında ilerilik, büyüme hızında ve vücut ağırlığında artış cinsiyet hormonlarının etkileri nedeni ile beklenen bulgulardır. Bu çocukların ilk bulgusunun meme gelişimi olması, PT tanısı konulan çocukların 3-6 ay aralıklarla yakın takibinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (64). Meme gelişiminin devam etmesi, sekonder ergenlik bulgularının görülmesi, büyümede hızlanmanın olması durumunda ayırıcı tanı için bazal gonadotropin düzeyleri, kemik yaşı tayini ve pelvik ultrasonografi kullanılabilir (66).

PT'li çocukların kemik yaşı, kronolojik yaşlarıyla uyumludur. Obezitenin kemik yaşını sadece biraz artırabileceği, PT'li çocuklarda belirgin kemik yaşı ilerlemesinin mutlaka araştırılması gerektiği unutulmamalıdır. Klinik bulgular, kemik yaşı ve bazal ve stimüle gonadotropin düzeyleri birlikte değerlendirilmelidir (47).

2.6.1.4. Prematür Telarş Nedenleri

Prematür telarşın etiyolojisi ve patofizyolojisi hala net olarak bilinmemektedir, ancak birçok varsayılan neden vardır ve bunlar aşağıda sıralanmıştır (46).

Östrojen

Prematür telarş bazı prepubertal bireylerde meme dokusunun bir östrojen türevi olan östradiole artan duyarlılığı ile bağlantılıdır (43). Adrenal bezlerde, foliküllerde veya yumurtalık kistlerinde sporadik östrojen veya östradiol üretimi de durumla bağlantılıdır (46,66). Tüketilen gıdaların östrojenle bulaşık olması, zayıf östrojenik ve antiandrojenik etki gösteren ürünlerin kullanımı, 6-8 yaş grubundaki çocuklara genellikle ergenlik başlangıcını hızlandıran periferik östrojen üretimini arttıran veya lipomastiye neden olabilen obezite nedeniyle PT ortaya çıkabilir (57).

Folikül uyarıcı hormon

FSH ön hipofizden salgılanır, gelişme, büyüme ve ergenlikte kilit bir rol oynar, bu nedenle PT'de rol oynadığından şüphe edilir. PT'li bazı hastalarda GnRH stimülasyon testi, FSH'den baskın bir yanıt göstermiştir. Bu yanıt, PT'deki FSH reseptörü ve G proteinin alfa alt birimindeki aktif mutasyonlarla bağlantılıdır. Genetik araştırmalar, bu mutasyonların yalnızca birkaç erken PT vakasını açıkladığını göstermiştir (46, 67). PT, HHG ekseninin geçici kısmi aktivasyonundan da kaynaklanabilir. Kısmi aktivasyon, HHG eksenini daha fazla bozmadan ön hipofizden FSH fazlasını serbest bırakacaktır (66). FSH düzeyini prepubertal normal değerlerin üst sınırı seviyelerinde tutan HHG ekseninin çok da belirgin olmayan aşırı işlevi ile karakterize kız çocuklarında PT görülür. Yenidoğan döneminde aktif olan HHG ekseninin mini puberte olarak isimlendirilen geçici aktivasyonunun baskılanmasında gecikme, ilk iki yaşta görülen PT'nin gelişiminden sorumludur. Ayrıca granulosa hücrelerinden salgılanan inhibin B'nin 2 yaşından önce başlayan PT'deki FSH artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir (3).

Diğer nedenler

Çevresel ajanların yanlış tüketimi veya belirli endokrin bozuculara maruz kalma da PT ile ilişkilendirilmiştir (46).

Rezene, lavanta ve çay ağacı yağları gibi doğal ürünler PT ile ilişkilendirilmiştir. Lavanta ve çay ağacı yağı, zayıf östrojenik aktivitelere sahiptir. Bu östrojenik özellikler, endokrin sinyal yollarında bir dengesizliğe neden olabilir ve bu ürünlerin düzenli kullanıcılarında PT'ye yol açabilir (43). Rezene çayı, PT ile bağlantılı bir endokrin bozucu olarak incelenmiştir. Rezene tohumu yağı, östrojenik etkileri olan bir bileşik olan anetol içerir. Çay, rezene tohumu yağı içerir ve düzenli kullanım, bebekte östradiol düzeylerinin artmasına neden olur. Rezene çayı ile ilgili PT'li bebeklere, çay, huzursuzluk için homeopatik etkisi nedeniyle verilir. Çay, PT semptomlarının ortaya çıkmasından en az dört ay önce tüketilmiştir. Rezene çayından kaynaklanan PT, rezene çayının kullanımı durdurulduktan yaklaşık altı ay sonra azalır (68).

Leptin, ergenlik ve seks hormonu salgılanmasında önemli etkileri olan bir adiposit hormonudur. Artan leptin, östrojen ve östradiol sekresyonu ile bağlantılıdır. Leptin, yaşa uygun vücut kompozisyonunu ve istenen kiloyu korumada kilit rollere sahiptir. Leptin reseptörleri meme epitel hücrelerinde de bulunur ve leptin meme dokusunda bir büyüme faktörü olarak gözlenmiştir. Bazı PT vakalarında artmış leptin seviyeleri gözlenmiştir. Leptin düzeylerindeki artış, östradiol düzeylerinin yükselmesine ve meme dokusunun gelişmesine neden olur (66).

Hastalarda dalgalanan hipertrofiye sahip PT formu, uyarıcı G proteininin (Gs) alfa alt birimini kodlayan *GNAS1* genindeki aktive edici mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyon, az sayıda PT vakasını açıklamıştır (62,67).

2.6.1.5. Prematür Telarş İzlem ve Tedavisi

PT tedavi gerektirmez ve zamanla geriler. Meme gelişimi 2 yaşından önce başlayan ve Tanner evre 2 olan kız çocuklarında meme hipertrofisi genellikle

tamamen durur ve hastalar 3 ile 60 ay boyunca meme dokusunda gerileme yaşar. Daha seyrek olarak 2 yaşından sonra başlayan ve belirgin glandüler yapıda meme gelişimi görülen olgularda aynı gerileme görülmez, meme dokusu kalıntısı olarak kalabilir veya meme hipertrofisi ve puberteye kadar gerileme döngüleri boyunca devam edebilir. Bu olgularda primer hipotiroidizm ekarte edilmelidir (43).

Prematür telarş olgularının %13'ü puberte prekoksa ilerleyebilir (69). Telarş varyantı olarak tanımlanan olgularda puberte prekoks takibi gereklidir. 2 yaşından sonra başlayan PT, SPP'ye ilerleyebilir. Borderline olgularda erken telarşlara kemik yaşının ilerlemesi, ovaryan büyüme ve yüksek östrojen seviyeleri eşlik edebilir (47).

2.7. Oksitosin

Nörohipofizyal hormon oksitosin, yapısı belirlenen ilk peptit hormondur ve biyolojik olarak aktif formda kimyasal olarak ilk sentezlenen hormondur (91). Oksitosinin posterior hipofiz bezinin süt salgılatma aktivitesinden sorumlu olduğu bulunmuştur (92). Oksitosin geninin yapısı 1984'te keşfedilmiştir (93).

Oksitosin bolca salgılanan bir nöropeptiddir ve tanımlanan 43 transkript arasında en sık bulunandır (94). Oksitosinin geniş bir merkezi ve çevresel etki yelpazesi olduğu belirlenmiştir. Oksitosinin işlevleri, nöroendokrin reflekslerin modülasyonundan, üreme ve yavruların bakımı ile ilgili karmaşık sosyal ve bağlanma davranışlarının kurulmasına kadar uzanır. Genel olarak, siklik nonapeptit (peptit olmayan) oksitosin ve bunun yapısal peptitleri, tüm omurgalılarda çeşitli seviyelerde üremeyi kolaylaştırır (95).

2.7.1. Oksitosinin Yapısı ve Sentezi

Nörohipofiz ekseninin biyobelirteçleri olarak kullanılan üriner peptitlerden vazopressin ve oksitosin, sadece iki amino asitle değişen benzer sentez ve salgı özelliklerini paylaşır. Hipotalamusun magnoselüler nöronları tarafından sentezlenirler ve işlenmiş peptitler, nörohipofizeal aksonal terminallerden periferik dolaşıma salgılanır. Oksitosinin ve vazopressinin nörosekretuar yanıtı çok hızlıdır, bu

özellik plazma ve hedef dokulardaki peptidazlar ile parçalanmasının yanı sıra salınım süreci ile ilgilidir. Nihai sonuç, metabolize edilmiş ve bozulmamış peptitlerin bir karışımının idrarla atılmasıdır (96).

Oksitosinin de içinde bulunduğu posterior hipofiz hormonları, bir yan zincirde üç amino asit ile bir disülfid köprüsü ile biten altı amino asitli bir halkadan oluşan basit bir yapıya sahip nonapeptitlerdir. Şu anda 600'den fazla farklı sentetik analog mevcuttur ve bunlardan bazıları oksitosin reseptörlerine doğal ligandlarından daha yüksek afiniteye sahiptir (95). Oksitosin molekülünün halka kısmının esas olarak üçüncü pozisyondaki amino asidi aracılığıyla, farklı hedef organlardaki reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir. Bu pozisyonda fenilalanin, peptidin vazopressin reseptörlerine daha iyi afinitesini sağlar ve izolösin, oksitosin reseptörlerine daha iyi bağlanma sağlar. Hem vazopressin hem de oksitosin, her iki tip reseptöre de farklı afinitelerle bağlanabilir. Bu nedenle, halka yapısı hormon-reseptör etkileşimi için esastır, üçüncü pozisyondaki amino asit birimi ise bu etkileşimin spesifik reseptörlerle olan gücünü ve etki spesifisitesini belirler (97).

Oksitosin grubunun tüm hormonları, memelilerde uterus ve meme bezinin kasılmasını indükler. Oksitosin bu anlamda en aktif hormondur. Biyolojik olarak aktif sentetik türevler, üçüncü, dördüncü ve sekizinci pozisyonlardaki amino asit birimlerinin değişmesiyle elde edilirken, beşinci pozisyonda asparajinin veya yedinci pozisyonda prolinin herhangi bir şekilde değişmesi, inaktif bileşiklerle sonuçlanır. Tüm oksitosin türevleri, vazopressin grubunun hormonları gibi bir miktar hipertansif ve antidiüretik etki gösterir, ancak bu etkiler iki kat daha zayıftır (98).

Oksitosin sentezinden sorumlu genin nispeten küçük olduğu ve 20. kromozomda (20r13) lokalize olduğu gösterilmiştir. Kodlama bölgeleri üç ekzon ve iki intron içerir (99). Oksitosin, hipotalamusun PVN'deki uzun bir öncü proteinden sentezlenir ve daha sonra posterior hipofizde depo edilir. Öncü protein 160-170 amino asit biriminden oluşur ve akson boyunca posterior hipofiz terminallerine taşınma sırasında bölünür (100). Oksitosin, alternatif büyük hipotalamik nöron gruplarında ekprese edilir (101).

Oksitosinin metabolizması ve inaktivasyonu esas olarak böbrekler (%40) ve karaciğer (%50) tarafından gerçekleştirilir. Oksitosinin hızlı inaktivasyonu, sistein ve tirozin arasındaki bağı kırarak hormon molekülünü yok eden oksitosinaz enzimi tarafından sağlanır. Tirotropin salgılayan bir hormon, kolesistokinin ve P maddesi, peptidin klirensini uyarır, β endorfin ve enkefalin ise bunu baskılar (98).

2.7.2. Oksitosinin Hipotalamik Düzenlemesi

Hipotalamusta, hormonların yanı sıra disülfid köprülerinden zengin küçük taşıyıcı proteinler (93-95 amino asit birimli) olan nörofizinler de sentezlenir. Nörofizin I oksitosine, nörofizin II ise vazopressine bağlanır. Nörofizinler, bağladıkları hormonlarla aynı öncüllerinden sentezlenir. Nörofizinlerin temel işlevleri oksitosinin kan dolaşımına salınmadan önce granüller içinde bulunması, bağlanması, yer değiştirmesi ve depolanmasıdır. Posterior hipofizin nörosekretuar granüllerinde oksitosin, yüksek konsantrasyonlarda (0,1 M'den fazla) depolanır ve nörofizin I ile 1: 1 oranında bir kompleks oluşturur. Bu komplekslerde, ana fonksiyonel birim kristal yapıda bir oksitosin-nörofizin dimeridir.

Matür oksitosin ve nörofizin I molekülleri, akson terminallerine taşınır ve sinir uyarıları tarafından serbest bırakılıncaya kadar orada saklanır. Granüllerde depolanan oksitosin, mediatörlerin, yani asetilkolin ve katekolaminlerin etkisi altında salınır. Bir miktar oksitosin, nörofizine bağlanmaz ve nörosekretuar terminallerin membranından geçer (100).

İntravenöz oksitosin uygulanan üriner klirens çalışmaları, yetişkin insan erkeklerde (102) ve kemirgenlerde (96) oksitosinin plazmada taşındığını ve üreyle atıldığını göstermiştir. Oksitosin ve vazopressinin insan idrarında bulunduğu ve seviyelerinin plazma konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar (103,104) olduğu gibi hiçbir ilişki bulamayan çalışmalar da vardır (105,106). Ek olarak araştırmalar, oksitosin salınımını uyardığı bilinen koşullara maruz kaldıktan sonra üriner oksitosin düzeylerinin arttığını göstermiştir: Çocukların anneleriyle sosyal temastan sonra üriner oksitosin düzeyleri başlangıçtan itibaren artmıştır (107) ve hatta yetişkinlerde köpekleriyle sosyal etkileşimden sonra (108) ve primatlarda

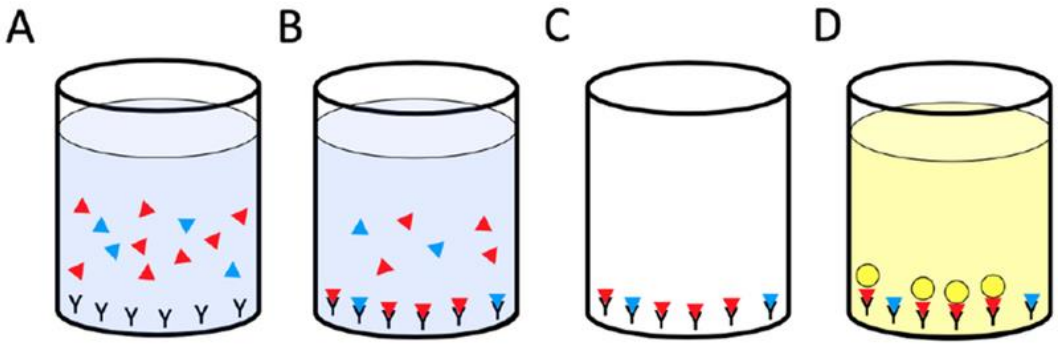
grup etkileşiminden sonra (109) oksitosin seviyeleri artmıştır. Ancak 30 dakika boyunca bebeklerini kucaklayan koruyucu (110) veya masaj yapılan miadında doğan bebeklerde (111) oksitosin seviyelerinin artmadığı tespit edilmiştir.

2.7.3. Oksitosin Ölçüm Metodu

Oksitosini ölçmek için en yaygın yaklaşımlar, immünoassay veya kütle spektrometrisidir. Bu teknikler, analitleri temelde farklı şekillerde tespit eder ve sonuçta farklı güçlü yönlere ve sınırlamalara sahiptir (Tablo 2.1). İmmünoassayler oksitosin ve bir antikor arasındaki bağlanmaya dayanır (Şekil 2.2). Oksitosin antikorları, tanıdıkları epitoplar açısından farklılık gösterir ve bu, immünolojik testler arasında değişken sonuçlara yol açabilir (112). Ek olarak, oksitosin saptanması antikor bağlanmasına dayandığından, yapısal olarak benzer analitlerin antikorla reaksiyonu yoluyla yanlış pozitif sinyal üreten çapraz (cross) reaktiviteden, müdahale eden maddelerin antikor bağlanmasını önlediği ve yine yanlış pozitif sinyal oluşturan heterofilik etkileşime kadar geniş bir aralıkta etkileşim potansiyeli vardır (113).

Tablo 2.1. Farklı oksitosin miktar tayini yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları

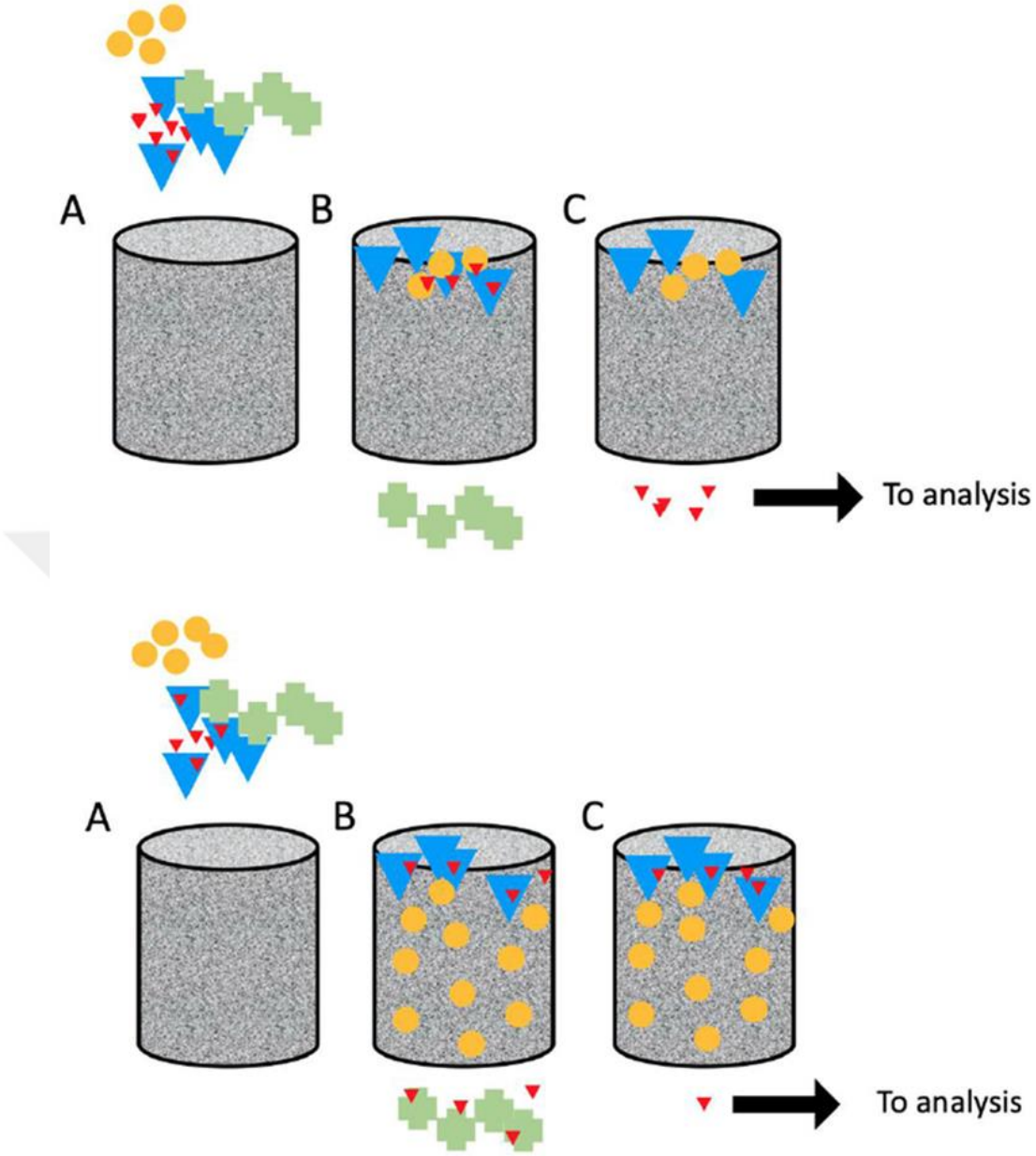
Tayin Yöntemi	Avantaj	Dezavantaj
İmmunoassay (antikor bağlanması)	Bağlı analiti tayin edebilir	Analitin kimliği kesin değildir
	Degrade analiti tayin edebilir	Enterferanslara maruz kalır
	Analitin çoklu formlarını tayin edebilir	Antikorlar arasında değişkenlik vardır
Kütle spektrometresi (kütle-yük oranı)	Fazla spesifik	Analit bağlıysa, degrade ise veya farklı formlarda bulunuyorsa tayin edemez
	Fazlaca hassas	İyon baskılamasına bağlı olarak matriks etkileri vardır
	Çoklu analitlerin aynı zamanda tayini	Benzer moleküler ağırlıktaki analitleri yanlış tayin edebilir



Şekil 2.2. Kompetitif oksitosin için enzim bağlı immünosorbent testinin (ELISA) ilkeleri. A) Bilinmeyen miktarda oksitosin (mavi üçgenler) ve bilinen miktarda enzim etiketli oksitosin (kırmızı üçgenler) içeren bir numune, immobilize oksitosin antikoru ile kaplanmış bir kuyucukta karıştırılır. B) Numunedeki oksitosin ve enzim etiketli oksitosin, antikora bağlanmak için rekabet eder. C) Bağlanmamış maddeler kuyucuktan yıkanarak atılır. D) Enzim etiketli oksitosin ile renk üreten bir reaksiyon oluşturan berrak bir substrat eklenir. Bu reaksiyonun ürettiği renk, numunedeki oksitosin miktarı ile ters orantılıdır (114).

Bu nedenle, immunoassay kullanılarak ölçülen oksitosinin kimliği hiçbir zaman kesin olarak belirlenmez (115). Bu sınırlamalara rağmen, immünoassayler, matrisin diğer bileşenlerine bağlandığında, farklı formlarda mevcut olduğunda veya molekül kısmen degrade olduğunda oksitosinin tanınması avantajını sağlar. Dolayısıyla düşük spesifiklik bazen avantajlı bir durum olabilir (116).

Kütle spektrometrisi (MS) bazen belirli moleküllerin tespiti ve miktar tayini için altın bir standart olarak tanımlanır. Gerçekten de immünolojik testlere göre MS, molekülleri "ağırlaştırdığı" ve molekülün yapısı hakkında bilgi sağladığı için oldukça spesifik olabilir (Şekil 2.3). Bununla birlikte, MS ile ilgili birçok potansiyel sınırlama da vardır. Örneğin, ilgilenilen analitler diğer bileşikler (örneğin fosfolipidler, plastik tüplerdeki polimerler veya antikoagülanlar; 117) tarafından baskılanabilir. Ek olarak, bir oksitosin molekülü, matrisin diğer bileşenlerine (hatta başka bir oksitosin molekülüne) bağlıysa, farklı tipleri saptanamayabilir. Son olarak, düşük rezolüsyonlu yaygın kütle spektrometrelerinin benzer özelliklere sahip bileşikleri (örneğin, neredeyse aynı moleküler ağırlıktaki bileşikleri) karıştırabileceği düşünülmektedir. Bunlar MS platformuna özgü sınırlamalardır ve oksitosinin diğer moleküllere bağlanma afinitesi, MS yoluyla ölçüm için dikkate değer zorluklar getirebilir (114).



Şekil 2.3. Oksitosin ekstraksiyonunun ilkeleri ve zorlukları. Üstteki resim: Oksitosinin katı faz ekstraksiyonu için yaygın ideal bir senaryo. A) Bilinmeyen miktarda oksitosin (kırmızı üçgenler), proteinler (mavi üçgenler), lipitler (sarı daireler) ve diğer tuzlar/polar metabolitler (yeşil artılar) içeren bir biyoörnek (örneğin plazma veya serum) hidrofobik bir yüzeye sahip parçacıklar ile doldurulmuş bir sütuna gönderilir. B) Oksitosin, proteinler ve lipidler korunurken, sulu bir çözücü tuzları/polar metabolitleri dışarı atar. C) İntermediyet polariteye sahip bir çözücü, analiz için hazır olan oksitosini ekstrakte ederken, lipidler ve potansiyel olarak enterferans yapan proteinler, kolonda kalır. Alttaki resim: Diğer biyomoleküllerin süreci etkilediği yerde oksitosinin katı faz ekstraksiyonu. A) Aynı biyoörnek uygulanır. B) Bazı oksitosin proteinlere bağlanır ve lipitler kolonun hidrofobik bölgelerinin çoğunu işgal eder ve bu da serbest oksitosinin zamanından önce ayrıştırılmasıyla sonuçlanır. C) Oksitosin nihayet ayrıştırıldığında, analiz için sadece küçük bir kısım kalır (114).

2.7.4. Kızlarda Oksitosinin Rolü

Oksitosinin doğum ve emzirme ile ilgili fonksiyonları iyi bilinmektedir (99). Kadınlarda oksitosin hem doğum sırasında miyometriyumun kasılmasını hem de emzirme döneminde süt çıkışını uyarır; süt salgılanması, oksitosinin meme bezindeki miyoepitelyal hücreler üzerindeki etkisinden kaynaklanır. Peptitin etkisine yanıt olarak meme miyoepitelyal elemanları kasılır ve bu hücrelerde miyozinin fosforilasyonu gerçekleşir. Düzenli oksitosin üretimi, meme bezinin miyoepitelyal hücrelerinin kontraktilitesini uyarır, böylece bezin aşırı çalışmasını ve gerilmesini azaltır ve karsinojenlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Bu nedenle oksitosin üretimi, menopoz öncesi ve sonrası dönemde meme kanseri gelişimini engelleyen bir faktör olarak hizmet edebilir (118).

Oksitosinin kan plazma seviyeleri hamile olmayan kadınlarda ve doğum öncesi hamile kadınlarda farklılık göstermez. Emzirme oksitosin salgılanmasını uyarıcı faktörlerden biridir; emzirme döneminde kadınların plazma oksitosin seviyeleri daha yüksektir. Doğum sırasında da benzer bir tepki gözlenir (98).

Oksitosin etki mekanizmasına, zorunlu kalsiyum ve magnezyum iyonlarının varlığında adenilat siklaz sistemi aracılık eder. Uterusun oksitosine fizyolojik tepkisinin prostaglandinlerin varlığına bağlı olduğu da bilinmektedir (99). Oksitosin ayrıca emzirme döneminde anne sütü üretimini sağlayan prolaktin, ACTH ve gonadotropinlerin (hipofizin LH ve FSH) salınımını da uyarır (100).

Oksitosinin hafıza, yiyecek ve su tüketimi, solunum fonksiyonu, metabolik süreçler (karbonhidrat ve yağ metabolizmasının düzenlenmesi) ve bağışıklık homeostazının düzenlenmesinde yer aldığı gösterilmiştir. Oksitosin, beyin sapı ve komşu yapılardaki kardiyovasküler merkezlerin nöronlarında saptanmasıyla gösterildiği gibi kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarını da düzenler (119).

Oksitosinin intraventriküler infüzyonuna kan basıncında artış eşlik eder; bu etki muhtemelen oksitosin tarafından P maddesi ön beyin reseptörlerinin uyarılmasıyla ilişkilidir (120). Oksitosinin kan basıncını artırma yeteneği, sadece

vazokonstriktör aktivitesinden değil, aynı zamanda antidiüretik aktivitesinden de kaynaklanır (121).

Vazopressine benzerliği nedeniyle oksitosin idrar atılımını biraz azaltabilir. Oksitosin, böbrekler tarafından sodyum sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynar ve hiperosmotik koşullar altında peptit, sodyum sekresyonunu uyarmak üzere sürekli olarak salınır (ancak emzirmenin uyarılması sırasında olduğu gibi dalgalar halinde değil). Yüksek doz oksitosin hiponatremiye neden olabilir. Oksitosin adrenal bezlere de etki eder ve bu kortizol salınımında azalmaya ve vazopressin-ACTH-kortizol sisteminin strese verdiği yanıtın inhibisyonuna neden olur (122).

Adipositlerde oksitosin insülin benzeri bir etkiye sahiptir, yani glikoz oksidasyonunu ve lipogenezi uyarır, lipolizi inhibe eder, serbest yağ asitlerinin kan seviyesini düşürür ve piruvat dehidrojenaz aktivitesini arttırır. Bu hücreler, oksitosine düşük ve yüksek afiniteleri olan reseptör popülasyonlarına sahiptir. Oksitosin, insan timüsünde büyük miktarlarda bulunmuştur. Bu peptidin, T-lenfositlerin farklılaşma programını aktif olarak modüle edebileceğini göstermiştir (95).

Nitrik oksit, vazopressin ve oksitosin salınımının modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu peptitler için reseptörlerin endotelde mevcut olduğu ve vazodilatasyona aracılık edebileceği varsayılmıştır. Endotel hücrelerinin oksitosin tarafından uyarılması, hücre içi kalsiyum ve nitrik oksit sekresyonunun mobilizasyonuna yol açar. Endotel hücreleri üzerindeki oksitosin reseptörlerinin, meme ve uterustaki oksitosin reseptörleri ile yapısal olarak aynı olduğu gösterilmiştir (123).

Oksitosinin orgazm, sosyal tanınma, bağlanma ve annelik davranışı dahil olmak üzere çeşitli davranışlardaki rolleri araştırılmış ve bu hormon bazen “aşk hormonu” olarak anılmıştır (124). Oksitosin ve reseptörlerinin bağlanma güvenliği, çiftleşme, babalık davranışı ve annelik davranışından otizme ve obsesif-kompulsif bozukluğa kadar çok sayıda sosyal, duygusal, fizyolojik ve patofizyolojik davranışlarda görev aldığı bulunmuştur (125,126). Aşık olduğunu iddia eden kişilerde oksitosinin plazma konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir

(95). İlginç bir şekilde en az iki çalışmada kadınlarda orgazm sırasında plazma oksitosin seviyelerinde artışlar bulunmuştur (127).

Modahl ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada otistik çocukların kan plazmasında önemli ölçüde daha düşük oksitosin seviyeleri bulmuştur (128). Sonrasında Hollander ve arkadaşları intravenöz olarak oksitosin uygulandığında otizm spektrumu tekrarlayan davranışlarında bir düşüş bulmuştur (129). Ayrıca farklı bir çalışmada oksitosinin otistik yetişkinlerin konuşma tonlamasının duygusal önemini değerlendirme yeteneğini korumalarına yardımcı olduğunu bildirmiştir (130).

Oksitosinin merkezi sinir sisteminde ve diğer organlardaki çeşitli patofizyolojik bozukluklarda doğrudan veya dolaylı olarak rolü gösterilmiştir (131, 132). Hipofiz bezinden salgılanan oksitosin, kan-beyin bariyeri nedeniyle beyne tekrar giremez. Bunun yerine, oksitosinin davranışsal etkilerinin, hipofiz bezine uzananlardan farklı olarak, santrale uzanan oksitosin nöronlarından salınımını gösterdiği düşünülmektedir. Oksitosin reseptörleri, amigdala, ventromedial hipotalamus, septum ve beyin sapı dahil olmak üzere beynin ve omuriliğin birçok bölümündeki nöronlar tarafından eksprese edilir. Oksitosinin çevresel, hormonal etkilerine spesifik, yüksek afiniteli oksitosin reseptörleri aracılık eder. Oksitosinin çevresel etkileri esas olarak hipofiz bezinden salgılanmayı yansıtır. Düşme refleksi ve rahim kasılmaları sadece bu şekilde etkilenir (124).

Oksitosin, peri-pubertal merkezi sinir sistemi sırasında nöral devreyi organize eden, yetişkinlikte üreme ve bununla ilgili davranış aktivitelerinde değişikliklere yol açan önemli hormonlardan biridir (133,134). GnRH, GnRH-r, GnIH, Kisspeptin ve nesfatin-1 gibi çeşitli nöropeptidler puberte döneminde belirgin artışlar gösterir (135).

Puberte sonrası düvelerin ovaryan dokularında oksitosin geninin ekspresyonunun arttığı (136) ve puberte sonrası sıçanlarda ovaryan mRNA seviyesinin arttığı da gösterilmiştir (137). Oksitosinin farelerde puberte gelişiminde rolü olduğu ve gonadlarda lokal olarak üretildiği gösterilmiştir (11). Oksitosinin puberte başlangıcındaki davranış değişikliklerindeki rolü henüz bilinmemektedir.

Oksitosinin üreme ve sinir sistemin dışında patolojik süreçlerde de etkili olduğu bulunmuştur. Oksitosin uygulaması ile yara iyileşmesi arasında bağlantılar kurulmuştur (138). Ayrıca oksitosinin, stres hormonu olan kortizolün etkilerine karşı koyduğu da bildirilmiştir (122). Ayrıca oksitosin iştahı azaltır (139) ve sakinleştirici etkiye sahiptir (124).

2.8. Kreatinin

Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) doğrudan ölçümü güç olduğundan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır. Klirens ölçümü için en ideal madde olan ve sıklıkla kullanılan kreatinin dolaşımda serbestçe bulunur, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre edilir, nefron boyunca sekrete edilmez ve geri emilmez, sabit hızda endojen üretilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg, kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. Kreatinin klirensi ile bulunan değer gerçek GFR değerinden %15 daha fazladır. Bunun nedeni kreatininin tübüler sekresyonudur. Böbrek yetmezliğinde ve şiddetli proteinüride kreatininin tübüler sekresyonu artar ve klirens gerçek GFR'den daha yüksek düzeyde tespit edilir. Plazma kreatinini, GFR ile ters orantılı bir değişim gösterir ve böbrek hastalarında böbrek işlevinin izlenmesinde kullanılır (140). Kreatinin, otosanalizörler ile Jaffe yöntemi kullanılarak idrar veya plazmada ölçülebilmektedir. Reaksiyonda kreatinin, belirli bir absorbans ile ölçülebilen bir kreatinin-pikrat kompleksi oluşturmak için bir alkali çözelti içinde pikrat ile birleşir (96).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Özelliği

Bu araştırma, 8 yaş öncesi meme gelişimi şikâyeti ile başvuran PT'lı kızlarda oksitosin düzeyini inceleyen ve oksitosin düzeyi ile PT ilişkisini araştıran kesitsel ve vaka kontrollü bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde 01.11.2020-01.11.2021 tarihleri arasındayürütüldü. 8 yaşından önce meme gelişimi şikâyeti ile başvuran kız çocuklarının muayeneleri yapıldı. Bu çocukların sol el bilek grafisi çekildi. Bazal serum FSH, LH ve östradiol düzeyleri ölçüldü ve GnRH uyarı testi yapıldı. Aksiller veya pubik kıllanması olmayan, kemik yaşı/takvim yaşı oranı <1 olan ve GnRH uyarı testinde pik LH yanıtı < 5 μIU/ml olan çocuklardaki durumPT kabul edildi. Bu çocuklar içinde sistemik muayenesi normal olan, sistemik hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan olgular **"prematür telarş"** grubuna dâhil edildi. Prematür telarş grubundaki çocuklarla benzer yaşta olan sağlıklı kız çocukları arasından puberte evresi Tanner I ile uyumlu çocuklar **"puberte öncesi"** grubuna dâhil edildi. Meme dokusu Tanner II ve III ile uyumlu sağlıklı çocuklar **"pubertenin erken evresi"** grubuna sokulurken, meme dokusu Tanner IV ve V ile uyumlu sağlıklı çocuklar **"pubertenin geç evresi"** grubuna sokuldu. Her gruptaen az 30 kız çocuğunun bulunması planlandı.

Çalışma protokolü, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurulu Onayı Tarihi: 05.11.2020 Karar No: 09/07) (EK-2).

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya yalnızca 1-18 yaş aralığında kız çocukları dâhil edildi. Aşağıdaki kriterlere sahip olan çocuklar çalışma dışında bırakıldı.

1. Kronik bir hastalığa sahip olmak
2. Organik bir beyin hastalığına sahip olmak
3. Herhangi bir endokrinolojik bozukluğa sahip olmak
4. Kraniyal radyoterapi ve/veya kemoterapi almış olmak
6. Eksojen androjen/estrojen maruziyetine sahip olmak
7. Sendromik bulgulara sahip olmak

3.4. Veri Toplama

Araştırmaya dahil edilen tüm çocukların doğum tarihleri muayene sırasında kaydedildi. Buna göre takvim yaşları ay olarak çalışma formuna kaydedildi (EK-3).

Araştırmaya dâhil edilen tüm çocukların vücut ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ölçülüp kaydedildi. Boy değerine göre boy yaşı (ay) bulundu. Vücut kitle indeksi (VKİ),vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile elde edildi. Neyzi ve ark. 2015'nın verilerine göre vücut ağırlığı, boy ve VKİ verilerinin SS değerleri saptandı. Prematür telarş grubundaki tüm çocukların kemik yaşı değerleri sol el bilek grafisi ile belirlendi ve kemik yaşı atlasına göre (94) ay olarak kaydedildi.

Prematür telarş grubundaki çocukların bazal FSH, LH ve östradiol düzeyleri ölçüldü. Bu çocuklara GnRH uyarı testi yapıldı. Teste başlamadan önce damar yoluaçıldı.Test öncesi bir serum örneği ayrıldı. Ardından LHRH Ferring ampül (0,1 mg/ml)'den 2,5 μg/kg dozunda ilaç damar yolundan verildi. İlaç verildikten sonraki 30,60,90 ve 120. dakikalarda serum örnekleri elde edilerek test sonlandırıldı.Ayrılan serum örneklerinde FSH ve LH düzeyleri ölçüldü.

Rutin laboratuvar parametrelerinden FSH, LH ve estradiol düzeyleri Cobas 8000 immün analizöründe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) elektrokemilüminesans yöntemi ile analiz edildi. Rutin parametreler için laboratuvarımızda, iç kalite kontrol günlük ticari olarak üretici firmadan sağlanan en az iki seviye kontrol materyali kullanılarak yapılmakta olup, istenen gün içi ve günler arası analitik varyasyonlar, (between- and within-day analytical variations) Westgard

websitesinde raporlanan denek içi biyolojik varyasyonların (within-subject biological variation: CVI) ½'si olacak şekilde uygulanarak çalışıldı (95).

3.5. Oksitosin Düzeylerinin Belirlenmesi

Tüm gruplardaki çocuklardan 12 saatlik açlıktan sonra sabah 08:00-10:00 saatleri atasında 6 cc venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri jelli serum seperatör tüpüne (Becton-Dickinson Diagnostics, Oxford, England) alındı. Numune alımını takiben 20-30 dk sonra 4 °C'de 4000 devirde 5 dakika santürfüj edildi. Ayrılan serum örneği iki eppendorf tüpüne ayrıldı. Tüpler – 80 °C'de analiz gününe kadar saklandı.

Tüm gruplardaki çocuklardan 24 saatlik idrar numuneleri steril vakumlu kapağında tüpe aktarım pipeti içeren idrar kaplarına toplandı. İdrar toplama sabah saati ile başladı. İlk idrar tuvalete yapıldıktan sonra 24 saat boyunca idrar toplama işlemine başlandı. İşlem ertesi gün sabah ilk idrarın idrar toplama kabına alınması ile tamamlandı. 24 saatlik idrar miktarı belirlenerek ml olarak çalışma formuna kaydedildi. İdrar numuneleri uzun bir çubuk yardımı ile karıştırıldı. Ardından idrar tüplerine alınan numuneler 1000 rpm'de 3 dk santrifüj edildikten sonra alikotlanarak -80 °C'de saklandı.

Serum numunelerindeki oksitosin düzeyleri tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, ABD) ELİSA yöntemi ile Elabscience marka (Cat No: E-EL-0029, Elabscience Biotechnology Inc. Texas, ABD) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre analiz edildi. Kitin ve analizlerimizin intra assay CV'leri < % 8 ve inter assay CV'leri ise<% 10 idi.

İdrar numunelerinde kreatinin düzeyi Cobas 8000 klinik kimya analizöründe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) kinetik kolorimetrik yöntem ile analiz edildi. Elde edilen idrar kreatinin değerleri çalışma formlarına kaydedildi. İdrar oksitosin düzeyi toplu olarak çalışıldı.

3.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 bilgisayar proğramı kullanılarak yapıldı. Öncelikle tüm verilerin dağılım analizi Shapiro-Wilk istatistik proğramı ile test edildi. Normal dağılım gösteren verilerin değeri ortalama±SS olarak sunulurken, normal dağılım göstermeyen verilerin değeri ortanca (minimum değer-maksimum değer) olarak sunulması planlandı. Gruplarda normal dağılım gösteren verilerin istatistiksel karşılaştırmaları için "Independent Sample T" testinin ve normal dağılım göstermeyen verilerin istatistiksel karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testinin kullanılmasına karar verildi. Normal dağılım gösteren veriler arasındaki korelasyonun tespiti için Pearson testinin ve normal dağılım göstermeyen veriler arasındaki korelasyonun tespiti için Spearman testinin kullanılması planlandı. Tüm testlerde elde edilen $p<0,05$ değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma puberte öncesi grupta 34, prematür telarş grubunda 38, pubertenin erken evresi (Tanner II ve Tanner III) grubunda 33 ve pubertenin geç evresi (Tanner IV ve Tanner V) grubunda 37 çocuk olmak üzere toplam 142 çocuk ile tamamlandı.

Puberte öncesi, prematür telarş, pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi gruplarında takvim yaşı, boy yaşı, kemik yaşı, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SS, boy, boy SS, VKİve VKİ SS'nin ortalama±SS değerleri Tablo 4.1'de sunuldu.

Tablo 4.1. Puberte öncesi, prematür telarş, pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi gruplarında takvim yaşı, boy yaşı, kemik yaşı, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SS, boy, boy SS, VKI ve VKI SS'nin ortalama±SS değerleri

Parametre	Puberte öncesi (n=34)	Prematür telarş (n=38)	Pubertenin erken evresi (n=33)	Pubertenin geç evresi (n=37)
Takvim yaşı (ay)	88,56± 16,93	86,37± 10,76	138,09±14,24	192,95±14,53
Boy yaşı (ay)	87,29±15,46	88,37±14,97	137,64±20,66	186,41±27,52
Kemik yaşı (ay)	Bakılmadı	94,71±16,26	Bakılmadı	Bakılmadı
Vücut ağırlığı (kg)	23,94±3,46	25,17±4,58	40,11±8,65	54,17±4,51
Vücut ağırlığı SS	0,00±0,71	0,21±0,73	0,22±0,83	0,21±0,63
Boy (cm)	123,58±7,26	123,83±7,54	147,57±9,29	162,26±3,90
Boy SS	0,02±0,67	0,26±0,84	-0,11±0,71	0,01±0,67
VKİ (kg/m^2)	18,81±1,26	19,16±1,37	18,19±2,06	19,56±1,40
VKİ SS	-0,14±0,71	-0,15±0,69	-0,14±0,68	-0,15±0,56

SS: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi

Prematür telarş ile diğer gruplar arasında vücut ağırlığı SS, boy SS ve VKİ SS değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. Prematür telarş ile diğer gruplar arasında vücut ağırlığı SS, boy SS ve VKI SS değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları

Parametre	*p*		
	Prematür telarş-Puberte öncesi	**Prematür telarş-Pubertenin erken evresi**	**Prematür telarş-Pubertenin geç evresi**
Vücut ağırlığı SS	0,215	0.455	0.658
Boy SS	0,197	0,062	0,164
VK,İI SS	0,268	0,301	0.407

SS: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi

Prematür telarş ile diğer gruplar arasında vücut ağırlığı SS, boy SS ve VKİ SS değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı bulundu.

Prematür telarş grubunda serum bazal FSH, LH, östradiol, uyarılmış FSH ve uyarılmış LH düzeylerinin ortalama±SS değerleri Tablo 4.3'de sunuldu.

Tablo 4.3. Prematür telarş grubunda serum bazal FSH, LH, östradiol, uyarılmış FSH ve uyarılmış LH düzeylerinin ortalama±SS değerleri

Parametre	Ortalama±SS
Bazal FSH (µIU/ml)	2,81±2,12
Bazal LH (µIU/ml)	2,00±0,28
Östradiol (pg/ml)	42,00±12,81
Uyarılmış FSH (µIU/ml)	25,20±13,58
Uyarılmış LH (µIU/ml)	4,90±2,83

FSH: follikül stimülan hormon, LH: luteinizan hormon

Puberte öncesi, prematür telarş, pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi gruplarında serum oksitosin, idrar oksitosin ve idrar kreatinin düzeylerinin ve idrar oksitosin/kreatinin oranının ortalama±SS değerleri Tablo 4.4.'de gösterildi.

Tablo 4.4. Puberte öncesi, prematür telarş, pubertenin erken evresi ve puberteningeç evresigruplarında serum oksitosin, idrar oksitosin ve idrar kreatinin ölçümlerinin ve idrar oksitosin/kreatinin oranının ortalama±SS değerleri

Parametre	Puberte öncesi (n=34)	Prematür telarş (n=38)	Pubertenin erken evresi (n=33)	Pubertenin geç evresi (n=37)
Serum oksitosin (pg/ml)	257,19±21,40	439,90±40,32	277,08±52,26	454,54±27,82
İdrar oksitosin (pg/ml)	129,86±12,44	147,62±51,18	162,38±36,95	163,06±46,75
İdrar kreatinin (mg/dl)	54,64±33,01	39,87±25,38	79,83±67,99	129,33±85,86
İdrar oksitosin/kreatinin (pg/mg)	374,52± 298,69	514,93± 315,68	413,66± 340,23	297,30± 368,83

SS: standart deviasyon

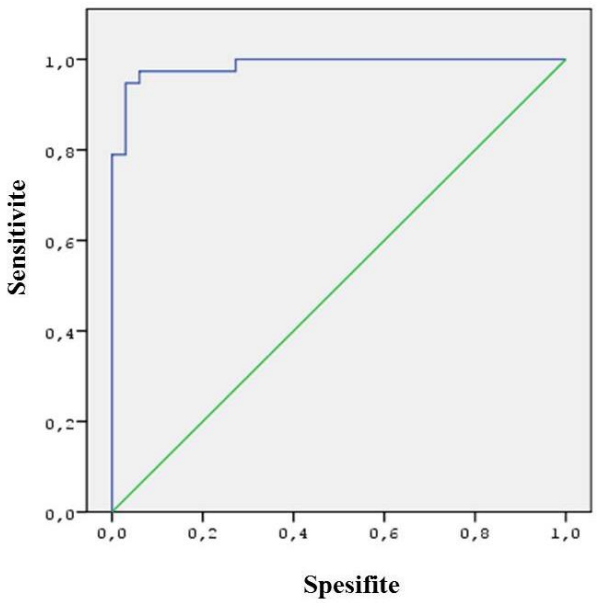
Prematür telarş ile diğer gruplar arasında serum oksitosin, idrar oksitosin ve idrar kreatinin düzeylerinin ve idrar oksitosin/kreatinin oranının istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.5'de gösterildi.

Tablo 4.5. Prematür telarş ile diğer gruplar arasında serum oksitosin, idrar oksitosin ve idrar kreatinin ölçümlerinin ve idrar oksitosin/kreatinin oranının istatistiksel karşılaştırmaları

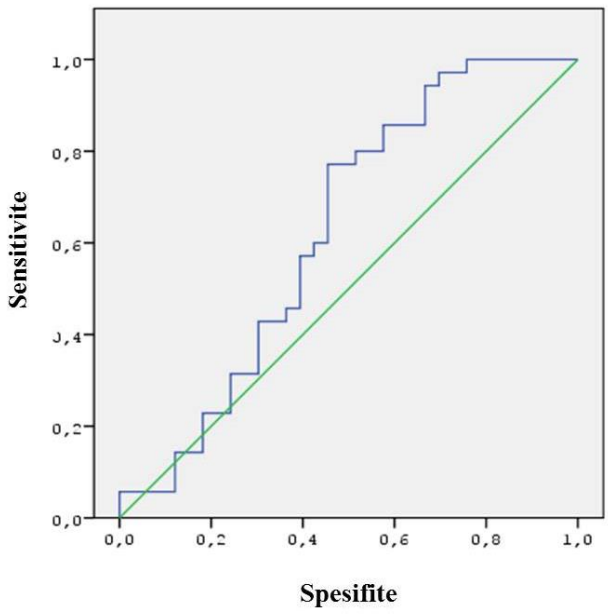
Parametre	*p*		
	Prematür telarş-Puberte öncesi	**Prematür telarş-Pubertenin erken evresi**	**Prematür telarş-Pubertenin geç evresi**
Serum oksitosin (pg/ml)	**0,001**	**0,001**	0,072
İdrar oksitosin (pg/ml)	0,225	**0,015**	0,098
İdrar kreatinin (mg/dl)	0,058	**0,012**	**0,001**
İdrar oksitosin/kreatinin (pg/mg)	**0,016**	0,072	**0,001**

Serum oksitosin düzeyinin prematür telarş grubunda puberte öncesi ve pubertenin erken evresi gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.001). İdrar oksitosin düzeyinin prematür telarş grubunda pubertenin erken evresi grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0.015). İdrar kreatinin düzeyinin prematür telarş grubunda pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi gruplarından anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, p= 0.012 ve p=0.001). İdrar oksitosin/kreatinin oranının prematür telarş grubunda puberte öncesi ve pubertenin geç evresi gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, p=0.016 ve p=0.001).

ROC analizi ile prematür telarşlı çocukları erken puberte evredeki çocuklardan ayırt etmede serum oksitosin düzeyi ve idrar oksitosin/kreatinin oranı için kesme değerler sırasıyla, 408,84 pg/ml ve 1171,45 pg/mg bulundu (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.05) (Şekil 4.1 ve 4.2).



Şekil 4.1. Prematür telarşlı çocukları erken puberte evredeki çocuklardan ayırt etmede serum oksitosin düzeyinin ROC grafiği (p=0.001).



Şekil 4.2. Prematür telarşlı çocukları erken puberte evredeki çocuklardan ayırt etmede idrar oksitosin/kreatinin oranının ROC grafiği (p=0.05).

Prematür telarş grubunda serum oksitosin düzeyi ve idrar oksitosin/kreatinin oranları ile serum bazal FSH, LH, östradiol ve uyarılmış FSH ve LH düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Prematür telarş benign bir durum olmasına rağmen, SEP'den ayırt edilmesi gerekir. Günümüze kadar PT'yi tanımada serum oksitosin ve idrar oksitosin/kreatinin oranı kullanılmamıştır. Çalışmamızın bulguları bu iki biyokimyasal verinin PT'yi tanımak için klinikte kullanılabilir olduğunu düşündürmektedir.

Oksitosin dokuz peptidden oluşan protein yapıda bir hormondur. Hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nöronların çekirdeklerinde üretilir ve bu nöronların aksonları boyunca posterior hipofizde ulaşır ve salgılanır (9). Oksitosinin hipotalamustan elde edilen hücre kültüründe GnRH salgısını uyardığı gösterilmiştir (6). Buna ek olarak, oksitosinin GnRH uyarısı ile salgılanan LH salgısını güçlendirdiği bulunmuştur (9). Geç folliküler fazda eksojen oksitosin verilmesinin LH salgısında artışa yol açtığı tespit edilmiştir (7). Nitrik oksit sentaz inhibitörleri ile yapılan tedavinin GnRH ile indüklenen FSH ve LH yanıtlarını azalttığı ve oksitosin tedavisi ile bu etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (8).

Splicesome ökaryotik hücrelerin hücre çekirdeğinde bulunan büyük bir ribonükleoprotein kompleksidir. Bu yapının etkisi altında tek bir gen üzerinden gerçekleşen post-transkripsiyonal süreç sırasında farklı fonksiyonları olan birden fazla transkript bir araya getirilir. Bu işlem alternatif uç uca ekleme (AUUE) olarak adlandırılır (10). Alternatif uç uca ekleme işlemi genden matür mesenjer RNA oluşturmak için ekzonların korunmasını veya atlanmasını, kısaltılmasını veya uzatılmasını belirler (11). Hipotalamus, hipofiz ve over dokusunun gelişiminde AUUE işleminin önemli rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur (12-14). Domuzlarda yapılan son bir çalışma ile puberte öncesinde, pubertenin başında ve erişkin dönemdeki AUUE'nin hipotalamus, hipofiz ve over dokularındaki profili incelenmiştir. GnRH sinyal yolağında, tiroid hormonu sinyal yolağında, oksitosin sinyal yolağında ve oosit mayoz bölünmesinde rol oynayan genlerin pubertenin başlaması ve sürdürülmesi ile AUUE işlemi bakımından zengin çeşitlilik gösterdiği bulunmuştur (15).

Dişi domuzlarda yapılmış bir çalışmada hipotalamustaki oksitosin içeren nöronların gelişimi immünohistokimyasal yöntem ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada artan yaşın ve cinsel matürasyonun oksitosin içeren nöron sayısında arasında artış ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (3).

Domuzlarda yapılmış başka bir çalışmada postnatal birinci günde hipotalamusta saptanan vasopressin ve oksitosin nöron sayılarının puberte öncesi dönemde nerede ise yarı yarıya azaldığı ve puberte döneminde dramatik bir artışla postnatal birinci gündeki nöron sayısının üzerine çıktığı saptanmıştır (4, 5).

Prader-Willi sendromlu hastalarda oksitosin nöronlarını içeren hipotalamustaki paraventriküler çekirdeğin hacmi sağlıklı kontrollere göre oldukça azdır (16). Oksitosin yetersizliği bu hastalarda sıklıkla saptanan hipogonadotropik hipogonadizmden sorumlu olabilir.

Yukarıdaki açıklamaların ışığında, oksitosin nöronlarının GnRH puls jeneratörünün düzenlenmesinde önemli role sahip olduğu söylenebilir. Buna göre oksitosin PT'nin gelişiminde de rol oynayabilir. Literatürde PT'li hastalarda oksitosinin rolünü ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda puberte öncesi dönem, PT, pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi olmak üzere dört grup oluşturduk. Vücut kompozisyonunun puberte üzerine olası etkilerini ortadan kaldırmak için PT grubundaki çocukların boy SS, vücut ağırlığı SS ve VKİ SS değerlerinin diğer gruplardaki çocukların değerlerinden farklı olmamasına dikkat ettik. Serum oksitosin düzeyinin pubertenin erken evresinde puberte öncesine göre arttığını ve bu artışın pubertenin geç evresinde de devam ettiğini bulduk. Prematür telarş grubunda serum oksitosin düzeyinin puberte öncesi ve pubertenin erken evresi gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğunu ancak pubertenin geç evresi grubundan farklı olmadığını bulduk. Bu bulgu PT'li çocuklarda serum oksitosin düzeyinin pubertenin geç evresi ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda idrar oksitosin ve kreatinin düzeylerinin puberte öncesi, pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi gruplarında progresif bir şekilde arttığını bulduk. Prematür telarş grubunda idrar oksitosin/kreatinin oranının puberte

öncesi ve pubertenin geç evresi gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ancak pubertenin erken evresi grubundan farklı olmadığını saptadık. Prematür telarş grubundaki çocukların vücut ağırlığı SS, boy SS ve VKİ SS değerleri diğer gruplardaki değerlerden farklı olmamasına rağmen, kas kitlesi, egzersiz, proteinli gıdalarla beslenme gibi etmenler idrarla kreatinin atılımını ve idrar oksitosin/kreatinin oranını etkileyebilir. Bu yüzden biz serum oksitosin düzeyinin idrar oksitosin/kreatinin oranından daha güvenilir bir belirteç olduğunu düşünüyoruz.

Prematür telarşlı çocuklarda meme dokusunun büyüklüğü genellikle Tanner II veya III ile uyumludur. Bu yüzden bu çocukların, santral pubertenin başlamış olduğu pubertenin erken evresindeki (Tanner II-Tanner III) çocuklardan ayırt edilmesi oldukça önemlidir. Serum oksitosin ve idrar oksitosin/kreatinin oranı için yapılan ROC analizinde PT'li çocukları pubertenin erken evresindeki çocuklardan ayırt etmede serum oksitosin düzeyi için kesme değer 408,84 pg/ml ve idrar oksitosin/kreatinin oranı için kesme 1171,45 pg/mg olarak bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamız çocuklardaki puberte fizyolojisi üzerinde oksitosinin etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın bulguları PT'li çocukları santral pubertenin başlamış olduğu çocuklardan ayırt etmede öncelikle serum oksitosin ve ardından idrar oksitosin/kreatinin oranlarının kullanılabilir olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Prematür telarş grubu ile puberte öncesi, pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi grupları arasında vücut ağırlığı SS, boy SS ve VKI SS değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı bulundu.
2. Serum oksitosin düzeyinin prematür telarş grubunda puberte öncesi ve pubertenin erken evresi gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.001).
3. İdrar oksitosin düzeyinin prematür telarş grubunda pubertenin erken evresi grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0.015).
4. İdrar kreatinin düzeyinin prematür telarş grubunda pubertenin erken evresi ve pubertenin geç evresi gruplarından anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, p= 0.012 ve p=0.001).
5. İdrar oksitosin/kreatinin oranının prematür telarş grubunda puberte öncesi ve pubertenin geç evresi gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, p=0.016 ve p=0.001).
6. ROC analizi ile PT'li çocukları pubertenin erken evresindeki çocuklardan ayırt etmede serum oksitosin düzeyi ve idrar oksitosin/kreatinin oranı için kesme değerler sırasıyla, 408,84 pg/ml ve 1171,45 pg/mg bulundu (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.05).
7. Prematür telarş grubunda serum oksitosin düzeyi ve idrar oksitosin/kreatinin oranları ile serum bazal FSH, LH, östradiol ve uyarılmış FSH ve LH düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Diamantopoulos S, Bao Y. Gynecomastia and premature thelarche: a guide for practitioners. Pediatr Rev. 2007;28(9):e57-68.
2. Nebesio TD, Eugster EA. Current concepts in normal and abnormal puberty. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2007;37(2):50-72.
3. Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJ. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62(2):205-9.
4. Celik O, Aydin S, Celik N, Yilmaz M. Peptides: Basic determinants of reproductive functions. Peptides. 2015;72:34-43.
5. Raymond AD, Kucherepa NNA, Fisher KRS, Halina WG, Partlow GD. Neurogenesis of oxytocin-containing neurons in the paraventricular nucleus (PVN) of the female pig in 3 reproductive states: puberty gilts, adult gilts and lactating sows. Brain Res . 2006;1102(1):44-51.
6. Van Eerdenburg FJ, Poot P, Molenaar GJ, Van Leeuwen FW, Swaab DF. A vasopressin and oxytocin containing nucleus in the pig hypothalamus that shows neuronal changes during puberty. J Comp Neurol. 1990;301(1):138-146.
7. Van Eerdenburg F.J.C.M, Swaab DF. Increasing neuron numbers in the vasopressin and oxytocin-containing nucleus of the adult female pig hypothalamus. Neurosci Lett. 1991;132(1):85-88.
8. Selvage D, Johnston CA. Central stimulatory influence of oxytocin on pre-ovulatory gonadotropin-releasing hormone requires more than the medianeminence. Neuroendocrinology 2001;74:129–134.
9. Hull ML, Reid RA, Evans JJ, Benny PS, Aickin DR. Pre-ovulatory oxytocin admin-istration promotes the onset of the luteinizing hormone surge in humanfemales. Hum Reprod. 1995;10:2266–2269.
10. Chiodera P, Volpi R, Manfredi G, Bortesi ML, Capretti L, Magotti MG, et al. Effect of oxytocin on nitric oxide activity controlling gonadotropin secretionin humans. Eur J Clin Invest. 2003;33:402–405.
11. Anjum, S., Anuradha, A. and Krishna, A. (2018). A possible direct action of oxytocin on spermatogenesis and steroidogenesis in pre-pubertal mouse. Adrologia.,50:4.
12. Parent AS, Rasier G, Matagne V, Lomniczi A, Lebrethon MC, Gérard A, et al. Oxytocin facilitates female sexual maturation through a glia-to-neuron signaling pathway. Endocrinology. 2008;149(3):1358-65.
13. Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. [Updated 2021 Apr 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/
14. Patton G C, Viner R. 2007. “Pubertal Transitions in Health.” The Lancet 369 (9567): 1130–39.

15. Goddings, A. L., Burnett Heyes, S., Bird, G., Viner, R. M., & Blakemore, S. J. (2012). The relationship between puberty and social emotion processing. Developmental science, 15(6), 801-811.
16. Öcal G. Çocuk Endokrinolojisi. 2014:151-168; Nobel kitabevi.
17. Tato L, Savage MO, Antoniazzi F et al. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:985-95.
18. Hughes IA. The Testes: Disorders of sexuel differantation and puberty in male. In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology* (3rd Ed). W.B. Saunders, 2008:662-85.
19. Roa J. et al. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. Mol Cell Endocrinol 2010;324:87-94
20. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. Frontiers in neuroendocrinology. 2015;38:73-88.
21. Vadakkadath Meethal S, Atwood CS (February 2005). "The role of hypothalamic-pituitary-gonadal hormones in the normal structure and functioning of the brain". Cell. Mol. Life Sci. 62 (3): 257–70. doi:10.1007/s00018-004-4381-3.
22. Charlton H (June 2008). "Hypothalamic control of anterior pituitary function: a history". J. Neuroendocrinol. 20 (6): 641–6. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01718.x.
23. Gan EH, Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. Progress in brain research. 2010;181:111-26.
24. Meethal SV, Liu T, Chan HW, Ginsburg E, Wilson AC, Gray DN, Bowen RL, Vonderhaar BK, Atwood CS (August 2009). "Identification of a regulatory loop for the synthesis of neurosteroids: a steroidogenic acute regulatory protein-dependent mechanism involving hypothalamic-pituitary-gonadal axis receptors". J. Neurochem. 110 (3): 1014–27.
25. Williams W HJ. Intrauterine Growth Restriction. Perinatal Nutrition 2005;111-139.
26. Worley G, Houlihan CM, Herman-Giddens ME, O'Donnell ME, Conaway M, Stallings VA, et al. Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: a cross-sectional survey. Pediatrics. 2002;110:897-902.
27. Menon PS, Vijayakumar M. Precocious puberty-perspectives on diagnosis and management. Indian Journal of Pediatrics. 2014;81:76-83.
28. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, Dissen GA. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. Mol Cell Endocrinol. 2010 Aug 5; 324(1-2):3-11.
29. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. Human reproduction update. 2004;10:135-47.

30. Prashar V, Arora T, Singh R, Sharma A, Parkash J. Hypothalamic Kisspeptin Neurons: Integral Elements of the GnRH System. Reprod Sci. 2022 Jul 7. doi: 10.1007/s43032-022-01027-5.

31. Xie Q, Kang Y, Zhang C, Xie Y, Wang C, Liu J, Yu C, Zhao H, Huang D. The Role of Kisspeptin in the Control of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Reproduction. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 28;13:925206.

32. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001;22:111–151.

33. Moenter SM, DeFazio RA. Endogenous gamma-aminobutyric acid can excite gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology.* 2005;146:5374–5379.

34. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Mar;4(3):254-264.

35. Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. Horm Res. 2008;70:257-67.

36. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, Juul A. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2020 Apr 1;174(4):e195881. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.5881.

37. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. [Updated 2021 Dec 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/

38. Knight JA, Kehm RD, Schwartz L, Frost CJ, Chung WK, Colonna S, Keegan THM, Goldberg M, Houghton LC, Hanna D, Glendon G, Daly MB, Buys SS, Andrulis IL, John EM, Bradbury AR, Terry MB. Prepubertal Internalizing Symptoms and Timing of Puberty Onset in Girls. Am J Epidemiol. 2021 Feb 1;190(3):431-438. doi: 10.1093/aje/kwaa223.

39. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta paediatrica 1998;87:1138-45.

40. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner E, Støvring H, Olsen J, Henriksen TB, Ramlau-Hansen CH. Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2019 Jan;33(1):70-78. doi: 10.1111/ppe.12507.

41. Wilkins L. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders of Childhood and Adolescence. Arch Dis Child 1958;33(168):184.

42. Radovick S and Misra M (2022) Editorial: Insights in pediatric Endocrinology: 2021. Front. Endocrinol. 13:977912. doi: 10.3389/fendo.2022.977912

43. Khokar A, Mojia A (2018). "Premature Thelarche". Pediatric Annals. 47 (1): 12–15.

44. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. J Pediatr. 2010 Mar;156(3):466-71.

45. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Apr;48:62-89.

46. Rezkalla J, Von Wald T, Hansen KA (June 2017). "Premature Thelarche and the PURA Syndrome". Obstetrics and Gynecology. 129 (6): 1037–1039.

47. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1(4):164-74.

48. Lee SH, Joo EY, Lee JE, Jun YH, Kim MY. The Diagnostic Value of Pelvic Ultrasound in Girls with Central Precocious Puberty. Chonnam Med J. 2016 Jan;52(1):70-4.

49. Peltek Kendirci HN, Kaba İ. Evaluation of Clinical, Laboratory and Radiological Findings in the Differential Diagnosis of Premature Telarche and Central Puberty Precocious. J Acad Res Med 2022;12(1):10-4.

50. Verrotti A, Ferrari M, Morgese G, Chiarelli F. Premature thelarche: a long term follow up. Gynecol Endocrinol. 1996; 10:241-7.

51. Garibaldi LR, Aceto T Jr, Weber C. The pattern of gonadotropin and estradiol secretions in exaggerated thelarche. Acta Endocrinol. 1993; 126:345-50.

52. Williams RM, Ward CE, Hughes IA: Premature adrenarche. Arch Dis Child 2012;97:250-254.

53. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):787-96.

54. de Vries L, Shtaif B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Oct;71(4):524-8.

55. Zevenhuijzen H, Kelnar CJ, Crofton PM (2004). "Diagnostic utility of a low-dose gonadotropin-releasing hormone test in the context of puberty disorders". Hormone Research. 62 (4): 168–76. doi:10.1159/000080324.

56. Abacı A, Çatlı G, Anık A, Küme T, Çalan ÖG, Dündar BN, Böber E. Significance of serum neurokinin B and kisspeptin levels in the differential diagnosis of premature thelarche and idiopathic central precocious puberty. Peptides. 2015 Feb;64:29-33.

57. Özhan B. Puberte varyantları, prematür telarş ve prematür adrenarş. Ersoy B, editor. Puberte Bozuklukları. 1. Baskı, Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021: p 71-75.

58. Sømod ME, Vestergaard ET, Kristensen K, Birkebæk NH (2016-02-22). "Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark - Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice". International Journal of Pediatric Endocrinology. 2016 (1): 4.

59. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Becker E Jr, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healty girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. Am J Roentgenol 2002;178:1531-36.

60. Cohen HL, Shapiro MA, Mandel FS, Shapiro ML. Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. Am J Roentgenol 1993;160: 583-6.

61. Schmidt IM, Chellakooty M, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Steendahl U, et al. Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol. Pediatr Res 2002;52:682-6.

62. Codner E, Román R (March 2008). "Premature thelarche from phenotype to genotype". Pediatric Endocrinology Reviews. 5 (3): 760–5.

63. Haouimi, A. Premature thelarche (bilateral and asymmetrical). Case study, Radiopaedia.org. https://doi.org/10.53347/rID-61594 (Erişim tarihi: 10.08.2022)

64. Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21:533.

65. Eksioglu, A. S., Yilmaz, S., Cetinkaya, S., Cinar, G., Yildiz, Y. T., & Aycan, Z. (2013). Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. Journal of Clinical Ultrasound, 41(2), 84-93.

66. Dundar B, Pirgon O, Sangun O, Doguc DK (2013). "Elevated leptin levels in nonobese girls with premature thelarche". Journal of Investigative Medicine. 61 (6): 984–8.

67. Román R, Johnson MC, Codner E, Boric MA, áVila A, Cassorla F (2004). "Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche". The Journal of Pediatrics. 145 (2): 218–22.

68. Okdemir D, Hatipoglu N, Kurtoglu S, Akın L, Kendirci M (January 2014). "Premature thelarche related to fennel tea consumption?". Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 27 (1–2): 175–9. doi:10.1515/jpem-2013-0308.

69. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician›s guide to central precocious puberty. Clin Pediatr (Phila) 2015; 54: 414-24.

70. Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. Journal of Biological Chemistry. 1953;205(2):949-57.

71. Ott I, Scott JC. The galactagogue action of the thymus and corpus luteum. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1910 Dec;8(2):49-.

72. Ivell R, Richter D. Structure and comparison of the oxytocin and vasopressin genes from rat. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1984 Apr;81(7):2006-10.

73. Gautvik KM, De Lecea L, Gautvik VT, Danielson PE, Tranque P, Dopazo AN, Bloom FE, Sutcliffe JG. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific

mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996 ;93(16):8733-8.

74. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiological reviews. 2001;81(2):629-83.
75. Polito AB 3rd, Goldstein DL, Sanchez L, Cool DR, Morris M. Urinary oxytocin as a non-invasive biomarker for neurohypophyseal hormone secretion. Peptides. 2006 Nov;27(11):2877-84.
76. Barberis C, Mouillac B, Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. J Endocrinol. 1998 Feb;156(2):223-9.
77. Grigor'eva ME, Golubeva MG. Oxytocin: Structure, synthesis, receptors, and basic effects. Neurochemical Journal. 2010 Jun;4(2):75-83.
78. Leikok, D.F. and Vais, P.G., Osnovy endokrinologii (Basic Endocrinology), Moscow: Meditsina, 2000.
79. Smirnov AN. Elementy endokrinnoi regulyatsii. Ele ments of Endocrine Regulation), Moscow: Geotar Media. 2006:169.
80. Telleria-Diaz A, Grinevich VV, Jirikowski GF. Colocalization of vasopressin and oxytocin in hypothalamic magnocellular neurons in water-deprived rats. Neuropeptides. 2001 Jun 1;35(3-4):162-7.
81. Amico, J. A., Ulbrecht, J. S., & Robinson, A. G. (1987). Clearance studies of oxytocin in humans using radioimmunoassay measurements of the hormone in plasma and urine. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 64, 340–345.
82. Joo KW, Jeon US, Kim GH, Park J, Oh YK, Kim YS, Ahn C, Kim S, Kim SY, Lee JS, Han JS. Antidiuretic action of oxytocin is associated with increased urinary excretion of aquaporin-2. Nephrol Dial Transplant. 2004 Oct;19(10):2480-6.
83. Francis, S. M., Kirkpatrick, M. G., de Wit, H., & Jacob, S. (2016). Urinary and plasma oxytocin changes in response to MDMA or intranasal oxytocin administration. Psychoneuroendocrinology, 74, 92–100.
84. Feldman, R., Gordon, I., & Zagoory-Sharon, O. (2011). Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent-infant synchrony: Considering stress and affiliation components of human bonding. Developmental Science, 14, 752–761.
85. Hoffman, E. R., Brownley, K. A., Hamer, R. M., & Bulik, C. M. (2012). Plasma, salivary, and urinary oxytocin in anorexia nervosa: A pilot study. Eating Behaviors, 13, 256–259.
86. Wismer Fries, A. B., Ziegler, T. E., Kurian, J. R., Jacoris, S., & Pollak, S. D. (2005). Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102, 17237–17240.

87. Nagasawa, M., Kikusui, T., Onaka, T., & Ohta, M. (2009). Dog's gaze at its owner increases owner's urinary oxytocin during social interaction. Hormones and Behavior, 55, 434–441.

88. Seltzer, L. J., & Ziegler, T. E. (2007). Non-invasive measurement of small peptides in the common marmoset (Callithrix jacchus): A radiolabeled clearance study and endogenous excretion under varying social conditions. Hormones and Behavior, 51, 436–442.

89. Bick, J., Dozier, M., Bernard, K., Grasso, D., & Simons, R. (2013). Foster mother-infant bonding: Associations between foster mothers' oxytocin production, electrophysiological brain activity, feelings of commitment, and caregiving quality. Child Development, 84, 826–840.

90. White-Traut, R., Powlesland, J., Gelhar, D., Chatterton, R., & Morris, M. (1998). Methodologic issues in the measurement of oxytocin in human neonates. Journal of Nursing Measurement, 6, 155–174.

91. Lefevre A, Mottolese R, Dirheimer M, Mottolese C, Duhamel J-R, & Sirigu A (2017). A comparison of methods to measure central and peripheral oxytocin concentrations in human and non-human primates. Scientific Reports, 7(1), 17222.

92. Tate J, & Ward G (2004). Interferences in immunoassay. The clinical biochemist reviews, 25(2), 105.

93. MacLean EL, Wilson SR, Martin WL, Davis JM, Nazarloo HP, Carter CS. Challenges for measuring oxytocin: The blind men and the elephant? Psychoneuroendocrinology. 2019 Sep;107:225-231.

94. Park JY, & Kricka LJ (2013). Interferences in immunoassay The immunoassay handbook (fourth edition) (pp. 403–416): Elsevier.

95. Galeandro L, Sieber-Ruckstuhl N, Riond B, Hartnack S, Hofmann-Lehmann R, Reusch C, et al. (2014). Urinary corticoid concentrations measured by 5 different immunoassays and gas chromatography-mass spectrometry in healthy dogs and dogs with hypercortisolism at home and in the hospital. Journal of Veterinary Internal Medicine, 28(5), 1433–1441.

96. Mei H, Hsieh Y, Nardo C, Xu X, Wang S, Ng K, et al. (2003). Investigation of matrix effects in bioanalytical high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometric assays: Application to drug discovery. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 17(1), 97–103.

97. Murrell TG. The potential for oxytocin (OT) to prevent breast cancer: a hypothesis. Breast Cancer Res Treat. 1995 Aug;35(2):225-9.

98. Svanström M. C., Biber B., Hanes M., Johansson G., Näslund U., Bålfors E. M. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section, BJA: British Journal of Anaesthesia, 2008;100(5): 683–689.

99. Maier, T., Dai, W. J., Csikós, T., Jirikowski, G. F., Unger, T., & Culman, J. (1998). Oxytocin pathways mediate the cardiovascular and behavioral responses to substance P in the rat brain. Hypertension, 31(1), 480-486.

100. Holst, S., Uvnäs-Moberg, K., & Petersson, M. (2002). Postnatal oxytocin treatment and postnatal stroking of rats reduce blood pressure in adulthood. Autonomic Neuroscience, 99(2), 85-90.

101. Legros, J. J. (2001). Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying–yang neurohormones?. Psychoneuroendocrinology, 26(7), 649-655.

102. Reis, W. L., Giusti-Paiva, A., Ventura, R. R., Margatho, L. O., Gomes, D. A., Elias, L. L. K., & Antunes-Rodrigues, J. (2007). Central nitric oxide blocks vasopressin, oxytocin and atrial natriuretic peptide release and antidiuretic and natriuretic responses induced by central angiotensin II in conscious rats. Experimental Physiology, 92(5), 903-911.

103. Magon N, Kalra S. The orgasmic history of oxytocin: Love, lust, and labor. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Sep;15 Suppl 3(Suppl3):S156-61.

104. Neumann ID. The advantage of social living: Brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. Front Neuroendocrinol. 2009;30:483–96.

105. Yamasue H, Kuwabara H, Kawakubo Y, Kasai K. Oxytocin, sexually dimorphic features of the social brain, and autism. Psychiatry Clin Neurosci. 2009;63:129–40.

106. Carmichael MS, Warburton VL, Dixen J, Davidson JM. Relationship among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity" Arch Sex Behav. 1994;23:59–79.

107. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. Biol Psychiatry. 1998;43:270–7. [PubMed] [Google Scholar]

108. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. Neuropsychopharmacology. 2003;28:193–8.

109. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. Biol Psychiatry. 2007;61:498–503.

110. Zak P, Stanton A, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. PLoS One. 2007;2:e1128.

111. Lee H, Macbeth A, Pagani J, Young WR. Oxytocin: The great facilitator of life. Prog Neurobiol. 2009;88:127–51.

112. Bales, K. L., Abdelnabi, M., Cushing, B. S., Ottinger, M. A. and Carter, C.S. (2004). Effects of neonatal oxytocin manipulations on male reproductive potential in prairie voles. Physiol Behav.,81:519–26.

113. Mogi, K., Ooyama, R., Nagasawa, M. and Kikusui, T. (2014). Effects of neonatal oxytocin manipulation on development of social behaviors in mice. PhysiolBehav.,133:68-75.

114. Hatef, A. and Unniappan, S. (2017). Gonadotropin-releasing hormone, kisspeptin, and gonadal steroids directly modulate nucleobindin-2/nesfatin-1 in murine hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons and gonadotropes. BiolReprod.,96(3):635-51 .

115. Cánovas, A., Reverter, A., DeAtley, K. L., Ashley, R. L., Colgrave, M. L.,et al.(2014). Multi-tissue omics analyses reveal molecular regulatorynetworks for puberty in composite beef cattle. PLoS One.,9, e102551.

116. Nguyen, L. T., Reverter, A.,Cánovas, A.,Venus, B.,Islas-Trejo, A., et al.(2017). Global differential gene expression in the pituitary gland andthe ovaries of pre- and postpubertal Brahman heifers. Fortes Journal ofAnimal Science.,95: 599–615.

117. Vitalo A, Fricchione J, Casali M, Berdichevsky Y, Hoge EA, Rauch SL, et al. Nest making and oxytocin comparably promote wound healing in isolation reared rats. PLoS One. 2009;4:e5523.

118. Kovacs GL, Sarnyai Z, Szabo G. Oxytocin and addiction: A review. Psychoneuroendocrinology. 1998;23:945–62.

119. Set T, Şahin M. Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. STED. 2003(12);9;344-348.

120. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7(4):280-93.

121. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Pres. 1959.

122. Westgard QC. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biological variation. Available at: https://www.westgard.com

123. Morel G, Chabot JG, Dubois PM. Ultrastructural evidence for oxytocin in the rat anterior pituitary gland. Acta Endocrinol (Copenh). 1988;117:307–314.

124. Lee Y, Rio DC. Mechanisms and Regulation of Alternative Pre-mRNA Splicing. Annu Rev Biochem. 2015;84:291-323.

125. Carazo F, Romero JP, Rubio A. Upstream analysis of alternative splicing: a review of computational approaches to predict context-dependent splicing factors. Brief Bioinform. 2019;20(4):1358-1375.

126. Hasin-Brumshtein Y, Khan AH, Hormozdiari F, Pan C, Parks BW, Petyuk VA, et al. Hypothalamic transcriptomes of 99 mouse strains reveal trans eQTL hotspots, splicing QTLs and novel non-coding genes. Elife. 2016;13;5:e15614.

127. Vázquez-Borrego MC, Fuentes-Fayos AC, Venegas-Moreno E, Rivero-Cortés E, Dios E, Moreno-Moreno P, et al. Splicing machinery is dysregulated in pituitary neuroendocrine tumors and is associated with aggressiveness features. Cancers (Basel). 2019;11(10):1439.

128. Wang F, Pan J, Liu Y, Meng Q, Lv P, Qu F, et al. Alternative splicing of the androgen receptor in polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(15):4743-4748.

129. Pan X, Li Q, Chen D, Gong W, Li N, Jiang Y, et al. Alternative splicing dynamics of the hypothalamus-pituitary-ovary axis during pubertal transition in gilts. Front Genet. 2021;12:592669.

130. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. J Clin Endocrinol Metab 1995;80: 573-579.

EKLER

EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMLARI

OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK "ÇOCUKLAR" İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Prematur Telarjlı Olgularda Oksitosin Hormonunun Rolü
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Hakan DÖNERAY
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Ece Kurtul ŞENGÖZ
Destekleyici (varsa): Atatürk Üniversitesi (BAP)

Sevgili
Benim adım Dr. Ece Kurtul Şengöz, senin şu andaki hastalığın olan, erken meme gelişimi konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın teşhisinin konulmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve etkili bir tedavisini bulabilmek ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Prof. Dr. Hakan Döneray ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavin sırasında zaten senden alınacak olan kanda/sana yapılacak olan oksitosin hormonu tetkikinde bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:
Çocuğun imzası: Tarih:
Velisinin adı- soyadı:
Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, Unvanı: Arş. Gör. Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ
Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Genel Pediatri Servisi
Tel: İmza:

ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
ARAŞTIRMALAR İÇİN
"EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Prematur Telarjlı Olgularda Oksitosin Hormonunun Rolü
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Hakan DÖNERAY
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ
Destekleyici (varsa): Atatürk Üniversitesi (BAP)

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan "**Prematur Telarjlı Olgularda Oksitosin Hormonunun Rolü**" isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda **erken meme gelişimi** hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
Bu araştırmada 8 yaşından önce erken meme gelişimine oksitosin isimli hormonun neden olabileceğini düşünüldüğünden araştırma sonunda çıkacak sonuçlarla bu hastalığın önlenmesi, erken tanısı ve tedavisine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.
Çalışmaya hasta ve kontrol grubu olmak üzere toplam 120 çocuk katılacaktır.
Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, tedavisi sırasında zaten ondan alınacak olan kan ve idrartetkikinde yürütülecektir. Çocuğunuzun erken meme gelişimi hastalığı nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında ondan alınan kanında (5 ml) oksitosin isimli maddenin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi 1 gün olarak düşünülmüştür.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

1) Çalışmanın numune alımı sırasında (kan alımı ve idrar alımı) yaşanabilecek riskler dışında herhangi bir riski bulunmamaktadır.

2) Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Bu çalışma sayesinde çıkabilecek sonuçlarla bu hastalığın tanısı ve tedavisine katkıda bulunulacaktır.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Ece KURTUL ŞENGÖZ
GÖREVİ : DOKTOR
TELEFON : 2

AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr.Ece Kurtul Şengöz tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ'ü numaralı telefon numarasından arayabileceğimi ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri Servisi adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.
Tarih:
Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:
Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı
Adres:
Tel:
İmza:

OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
"SAĞLIKLI ÇOCUKLAR" İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Prematur Telarjlı Olgularda Oksitosin Hormonunun Rolü
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Hakan DÖNERAY
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ
Destekleyici (varsa): Atatürk Üniversitesi(BAP)

Sevgili
Benim adım Dr.Ece Kurtul Şengöz, Senin yaşlarında olup da erken meme gelişimi hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın teşhisinin konulmasında yeni bir yöntem geliştirmekve etkili bir tedavisini bulabilmek ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Prof. Dr. Hakan Döneray ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen yapılacak olan işlem senden zaten tedavin için alınacak kandan ve idrardan oksitosin adlı hormonu çalışmak.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:
Çocuğun imzası: Tarih:
Velisinin adı- soyadı:
Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ
Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri Servisi
Tel: İmza:

ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN
"SAĞLIKLI ÇOCUĞUN EBEVEYNİNE" YÖNELİK
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Prematur Telarjlı Olgularda Oksitosin Hormonunun Rolü
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Hakan DÖNERAY
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ
Destekleyici (varsa): Atatürk Üniversitesi(BAP)

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ Sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da erken meme gelişimi hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın teşhisinin konulmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve etkili bir tedavisini bulabilmek ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben, Prof. Dr. Hakan DÖNERAY ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını isterseniz çocuğunuzdan istenen tek şey çocuğunuzun tedavisi için alınacak kandan ve idrardan oksitosin adlı hormonu çalışmak.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz erken meme gelişimi isimli hastalığa sahip olan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.
Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:
Çocuğun imzası: Tarih:
Velisinin adı- soyadı:
Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ
Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri Servisi
Tel: İmza:

EK-2. ETİK KURUL KARARI

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/
Konu : Etik Kurul Kararı

05.11.2020

Sayın: Prof. Dr.Hakan DÖNERAY
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Prematur Telarjlı Olgularda Oksitosin Hormonunun Rolü"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Prof. Dr. Hakan DÖNERAY

Yardımcı Araştırmacı :
1. Arş.Gör.Dr. Ece KURTUL ŞENGÖZ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Prof. Dr. Hakan DÖNERAY**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Prematur Telarjlı Olgularda Oksitosin Hormonunun Rolü**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 09 Karar No: 07**	**Tarih:** 05.11.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-3. ÇALIŞMA FORMU

Çalışmaya Alınan Çocuğun				
Adı-Soyadı				
Dosya Numarası				
Çalışmaya Alındığı Tarih				
Doğum Tarihi				
AŞAĞIDAKİ PUBERTAL DURUMLARDAN BİRİNİ İŞARETLEYİNİZ				
	Prepubertal	**Prematür Telarş**	**Normal Başlangıçlı puberte (II-III)**	**Normal Başlangıçlı puberte (IV-V)**
Takvim yaşı (TY) (Ay)				
Boy yaşı (BY) (Ay)				
Kemik yaşı (KY) (Ay)				
KY-TY (Ay)				
KY/TY (Ay)				
VA (kg)				
Boy (cm)				
Boy SD skoru				
BMI (kg/m^2)				
BMI SD skoru				
SERUM				
Bazal FSH (µIU/ml)				
Bazal LH (µIU/ml)				
Bazal E2 (pg/ml)				
Pik FSH (µIU/ml)				
Pik LH				

(µIU/ml)				
Oksitosin				
24 SAATLIK İDRAR				
İdrar miktarı (ml)				
Oksitosin				
Kreatinin				