

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN  
ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP  
FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN 0-18 YAŞ  
ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA FSH VE LH DEĞERİNİN REFERANS  
ARALIĞININ BELİRLENMESİ

DR.Kadir KABA

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

**KONYA, 2022**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN  
ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP  
FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN 0-18 YAŞ ARASINDAKİ  
ÇOCUKLARDA FSH VE LH DEĞERİNİN REFERANS ARALIĞININ  
BELİRLENMESİ**

DR.Kadir KABA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET  
GÜRBİLEK

## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde bana yol gösteren ve destek veren  
danışman hocam Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'e,

Asistanlık yıllarım boyunca bana daima destek olan, tezimin istatistiğinde  
bana büyük yardımları dokunan dostum Arş. Gör. Dr. HulisicEM DÖNER'e ,

Numunelerimi toplamamda kolaylık sağlayan Çocuk Endokrinoloji Bilim  
Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu ve Prof. Dr. Emre ATABEK'e ,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki öğretim üyelerine, beraber çalıştığım  
araştırma görevlisi arkadaşlara, laboratuvar çalışanlarımıza,

Üzerimde büyük emeği olan, bana her türlü destek ve fedakarlığı  
gösteren, her koşulda anlayış ve hoşgörüsünü esirgemeyen canım aileme,

İsmi sayamadığım emeği geçen herkese teşekkür ederim.

## ÖZET

### MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN 0-18 YAŞ ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA FSH VE LH DEĞERLERİNİN REFERANS ARALIĞININ BELİRLENMESİ

**Amaç:** Meram tıp fakültesine başvuran 0-18 yaş grubundaki çocukların FSH ve LH referans aralığını bulma ve puberte ve prepuberte çocuklarda LH değerleri açısından farkın var olup olmadığının tespiti için yapılmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamızda 0-18 yaş grubundaki çocukların meram tıp fakültesinde COBAS E 601 sistemleriyle çalışılmış sonuçlarını hastane bilgi sisteminden elde edildi. 0-18 yaş grubundaki çocuklar kız ve erkek ana gruba ayrıldı ve her ana grup 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16 alt yaş gruplarına bölündü. Her alt grupun modifiye z değeri excell programıyla hesaplandı ve  $\pm 3,5$  değerinin dışında olanlar uç değer olarak veri setinden çıkartıldı. Bu işlem her alt grupta uç veri olmayıncaya kadar tekrarlandı. Uç veriler çıkartıldıktan sonra her alt grubun üst %20-alt 20 persentil kısmı veri setinden çıkartıldı. Kız ve erkek her alt gruplar SPSS 22 version programı yardımıyla Kruskal Wallis H testiyle farklı olup olmadığı tespit edildikten sonra hangi alt grupların farklı olduğu Mann Whitney U testiyle tespit edildi. Kız ve erkek alt gruplarında farklı olmayan alt gruplar birleştirildi ve her grubun referans aralığı o grubun %2,5-%97,5 persentili olarak tablo şeklinde gösterildi. Kız ve erkek puberte ve prepuberte grupların LH değerinin farklı olup olmadığı SPSS 22 verison programındaki Mann Whitney U testiyle değerlendirildi ve ROC eğrisi çıkartıldı.

**Bulgular:** Referans aralığındaki en dikkat çekici bulgu erkek 0 yaş grubunun LH referans aralığı değerlerinin erkek 1-8 yaş grubunun LH referans aralığı değerlerinden farklı ve kadın 0-1 yaş grubu FSH referans aralığı değerinin 2-7 yaş grubundan farklı olmasıdır. Kız puberte ve prepuberte gruplarının lh değeri anlamlı derecede farklı ve ROC eğrisinin AUC:0,875 (0,812-0,939) bulundu ( $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızdaki erkek ve kız referans aralığı hem indirekt hem direkt yöntemle veri toplama sistemiyle elde edilen önceki FSH ve LH referans aralığı çalışmalarından farklı bulunmuştur. Kız puberte ve prepuberte gruplarının LH Cut-Off Değeri 0,53 U/L alındığında puberte ve prepuberte %79,6 duyarlılık %80 özgüllük ile puberte ve prepuberte grupları birbirinden ayrılır.

Anahtar kelimeler: Referans Aralığı, FSH ve LH

## ABSTRACT

### DETERMINATION OF THE REFERENCE RANGE OF FSH AND LH VALUES IN CHILDREN BETWEEN 0-18 YEARS APPLIED TO MERAM FACULTY OF MEDICINE HOSPITAL

**Purpose:** It is to find the FSH and LH reference range of children aged 0-18 who applied to Meram medical school and to determine whether there is a difference in terms of LH values in puberty and prepubertal children.

**Materials and Methods:** In our study, the results of the study of children in the 0-18 age group with COBAS E 601 systems in Meram medical faculty were obtained from the hospital information system. Children in the 0-18 age group were divided into male and female main groups, and each main group was divided into 6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16 sub-agegroups. The modified z-value of each sub-group was calculated with the Excel program and those outside the  $\pm 3.5$  value were excluded from the data set as extreme values. This process was repeated until there were no extreme data in each subgroup. After removing the extreme data, the upper 20%-lower 20% percentile portion of each subgroup was removed from the data set. With the help of SPSS 22 version program, each girl and boy sub groups were determined to be different with the Kruskal Wallis H test, than sub groups were evaluated with the Mann Whitney U test. The LH values of the girls and boys puberty and prepubertal groups were evaluated with the Mann Whitney U test in SPSS 22 version program, and the ROC curve was extracted.

**Results:** The most striking finding in the reference range is that the LH reference interval values of the male 0 age group are different from the LH reference interval values of the male 1-8 age group, and the FSH reference interval value for the female 0-1 age group is different from the 2-7 age group. The LH value of the female puberty and prepubertal groups It was found to be significantly different and the ROC CURVE AUC:0.875 (0.812-0.939) ( $p < 0.001$ )

**Conclusion:** The male and female reference intervals in our study were found to be different from previous studies of FSH and LH reference intervals obtained with the data collection system using both indirect and direct methods. With 80% specificity, puberty and prepubertal groups in girls are distinguished from each other when the LH Cut-Off Value of 0.53 U/L of the girl puberty and prepubertal groups is taken 0,53 u/L.

**Keywords:** Reference Interval, FSH ve LH

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
ŞEKİLLER .....	viii
TABLolar .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Hormonların Genel Özellikleri .....	3
2.1.1Hormonların Etki Mekanizmaları .....	4
2.2 FSH, LH Hormonun Yapısı ve Özellikleri .....	8
2.2.1 LH ve FSH Hormonlarının Fizyolojik Aktiviteleri.....	10
2.2.2 FSH ve LH Hormonlarının Ölçümü.....	11
2.3 Puberte .....	11
2.3.1 Puberte Evreleri .....	12
2.3.2 Puberte Prekoks.....	14
2.4 Referans Aralığı.....	16
2.4.1 En Düşük Örneklem Sayısı .....	16
2.4.2 Uç Değerlerin Tespit Edilme Yöntemleri .....	17
2.4.3 Referans Aralığı Bulma Yöntemleri .....	19
3.MATERYAL METOD.....	20
4.BULGULAR .....	22
5.TARTIŞMA.....	30

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Hormonların adenilat siklaz yoluyla sinyal iletimi .....	6
Şekil 2.Nitrik Oksit Sentezi, Düz Kas Hücresinde cGMP(3'-5' guanozin monofosfat) oluşturarak etkisi .....	6
Şekil 3.Hormonal sistemlerin fosfatidilinozitolde oluşturdukları DAG(Diaçil gliserol) ve IP <sub>3</sub> (nozitol trifosfat) sinyal iletim.....	7
Şekil 4.Hücre modeline göre progesteron ve östradiol üretimi .....	10
Şekil 5.Kızlarda Tanner'e göre pubik kıllanma gelişim evreleri .....	12
Şekil 6.Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri .....	13
Şekil 7. Box-Cox formülü .....	17
Şekil 8. Erkek Alt Grupların LH Değerinin Box-Plot Grafiği .....	23
Şekil 9.Kız LH Alt gruplarının Box-Plot grafiği .....	24
Şekil 10.FSH Değerinin Kız Alt gruplarının Box Plot Grafiği .....	25
Şekil 11.FSH Değerinin Erkek Alt Gruplarının Box Plot Grafiği .....	27
Şekil 12.Kız puberte ve prepuberte gruplarının LH değerinin Box-Plot grafisi.....	28
Şekil 13. Kız Prepuberte ve Puberte grubunun LH değerinin ROC Eğrisi .....	29

## TABLULAR

Tablo 1.Hormonların yapılarına göre sınıflandırılması((Gürdöl 2019).....	4
Tablo 2. Hormonların İkincil Habercilerine Göre Sınıflandırılması(Gürdöl 2019).....	5
Tablo 3. Kızlarda Tanner'e göre meme gelişim evreleri (Abacı ve ark 2014).....	12
Tablo 4. Erkeklerde pubertal gelişim evreleri (Abacı ve ark 2014).....	13
Tablo 5.Erkeklerde pubik kıllanma evresi(Abacı ve ark 2014).....	13
Tablo 6.Erken pubertenin olası nedenleri (Abacı ve ark 2014).....	14
Tablo 7.Sentral erken puberte için tanısal kriterler(Abacı ve ark 2014).....	16
Tablo 8. Erkek ve Kız Alt Grupların LH Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistiksel Sonucu.....	22
Tablo 9. LH Kız ve Erkek Alt Grupların Referans Aralığı.....	25
Tablo 10.Kız Ve Erkek Alt Gruplarının FSH Değerinin Tanımlayıcı istatistiksel Sonucu.....	26
Tablo 11.Kız ve erkek alt grupların FSH değerinin %95'lik referans aralığı.....	28
Tablo 12.erkek prepubertepubertegruplarının Mann Whitney U testi sonucu.....	29
Tablo 13.AnshLite LH kiti ve çalışmamızın LH testinin referans aralığı sonuçları.....	32
Tablo 14. FSH Referans aralığı (%10-%90)(Koskas ve ark 2007).....	32
Tablo 15. LH referans Aralığı(%10-%90)(Koskas ve ark 2007).....	33

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**LH :LuteinizanHormon**

**FSH :FoliküleStimüle Hormon**

**TSH:TiroidStimüle Edici Hormon**

**hCG:İnsanKoryonikGonodatrop Hormon**

**GH:Büyüme Hormonu**

**IGF-1:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1**

**ACTH :Adrenokortikotropin hormon**

**cAMP:3'-5' adenozinmonofosfat**

**cGMP:3'-5' guanozin monofosfat**

**PKG:Protein Kinazı G**

**PIP<sub>2</sub>:4,5- bifosfat**

**ANP:Atriyal Natriüretik Peptid**

**IRS:İnsülin Reseptör Substratı**

**STAT:Sinyal İleticiler Ve Transkripsiyon Aktivatörü**

**DNA:Deoksiribo Nükleotik Asit**

**RIA:Radioimmünassay**

**NCCLS: Klinik LaboratuvraStandartları Enstitüsü**

**MAD:Ortanca Mutlak Sapma**

**Apkc:Atipik Protein Kinaz**

**GRB2:Büyüme Faktörü Reseptör Bağlama Protein 2**

**mSOS:Mammalian Son Of Sevenless**

**NO<sub>2</sub>: Nitrik Oksit**

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Luteinizan hormon (LH) ve folikülestimüle hormon (FSH) ikisi de adenohipofiz gonotrop hücrelerinden üretilmekte olup gonadotropin salgılayıcı hormonun (GnRH) pulsatif salınımı sonucu salgılanır (Gürdöl 2019, Perrett ve Mcardle 2013; Rıfaie ark 2018). FSH ve LH alfa ve beta glikoprotein zincirlerinden oluşmaktadır. TSH (tiroid stimüle edici hormon), hCG (İnsan Koryonik Gonadotrop Hormon), LH, FSH hormonlarının alfa glikoprotein zinciri aynı yapıya sahiptir. TSH, hCG, LH, FSH hormonlarının  $\alpha$  (alfa) glikoprotein geni 6q1 kromozom bölgesinde olup a zinciri 13.1 kDa (kilodalton) ağırlığında, 131 aminoasit yapısına sahip, 76 ve 102. Aminoasitleri glikolizasyona uğramakla birlikte 31-55, 34 - 84, 52 -106, 56 - 108, and 83 – 111 aminoasitleri arasında disülfit bağları mevcuttur (Gürdöl 2019, Rıfaie ve ark 2018). LH hormonun beta zincirinin geni 19q13.3 kromozom bölgesindedir, 121 aminoasitten oluşur, 50. Aminoasit glikozilasyona uğramıştır, 5 tane disülfit bağına sahip olup 1-21. aminoasitleri sinyal peptid bölgesidir (Rıfaie ark 2018). 11p1 kromozom bölgesinden kodlanan FSH hormonunun beta zinciri 111 aminoasit şeklinde salgılanır. FSH hormonun tam olarak biyolojik aktivite sergilemesi için alfa ve beta subunitlerinin bir arada olması lazımdır. FSH hormonu ovaryumdaki folikülün olgunlaşmasını ve büyümesini, estradiol sekresyonunun salgılanmasının uyarılması, menstrual döngünün foliküler fazındaki endometriumdaki estradiol aracılığıyla olan değişiklikleri, erkekde spermatogenezin uyarılması sağlar. LH hormonu menstrual döngünün luteal fazının sürdürülmesinin desteklenmesi, erkeklerde Leydig hücrelerinin fonksiyonel aktivitesi ve gelişimi gerçekleştirir.

FSH ve LH hormonu seviyesi yaşa, cinsiyete, bölgeye göre değişmektedir (Choi ve Yoo 2013). Prepubertel çocuklarda FSH ve LH hormonun ölçümü çocukların prepuberteden puberteye geçiş sürecini değerlendirmekte çok değerlidir. Prepubertel çocuklarda özellikle LH hormonu ölçülemeyecek kadar kanda az miktardadır (Rıfaie ark, 2018).

Referans aralığı çalışmalarında numune indirekt yada direkt olarak elde edilebilir. Direkt numune elde etme aşaması çalışmadaki normallik kriterlerine göre hastalar tespit edilir ve numuneler uygun şartlarda ve tüplerde alındıktan sonra analizörde çalışılır. İndirekt numune etme çalışılmış numunlerdeki veriler geriye dönük elde edilir. İndirekt numunlerdeki anormal değerleri uzaklaştırmak için Hoffman yaklaşımı, z skoru, Box-Plot yöntemleri kullanılmaktadır (Horn ve Pesce 2003, Ovla ve Taşdelen 2012, Soldin ve ark 1999). Referans aralığını bulmakta Non- parametrik yöntem, Robust

yöntemi, Trunkal yöntem kullanılmaktadır (Horn ve Pesce, 2003).

Çalışmada Konya bölgesinde 0-18 yaş aralığı çocuklarda FSH-LH testlerinin referans aralığını tespit etmek amaçlandı. Çalışma hastane bilgi sisteminde hastaya rapor edilmiş FSH ve LH test sonuçları veri olarak kullanıldı. Uç değerleri tespit etmeden önce sonuçların normal dağılıma dönüştürülebilirliğini değerlendirmek için Box-Cox dönüşümü yapıldı ve tekrardan normal dağılım uyumluluğu değerlendirildi. Daha sonra Trunkal (Hoffman) yöntemle referans aralığını belirlendi. Erkek ve kız puberte ve prepuberte LH değerleri arasında farkın olup olmadığı analiz edildi, sonra ROC analizi yapıldı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hormonların Genel Özellikleri

Hormon aminoasit,protein,polipeptid,steroid ve vitamin yapısında, endokrin glandan sentezlenip kan yoluyla uzaktaki membran yada hücreiçiresptörüne bağlanarak etkisini gerçekleştiren kimyasallardır(GürdölL 2019, Rıfai ve ark 2018, Rodwell ve ark 2015). Protein yada polipeptid hormonların yarı ömrü kısa olup etkisini kanda serbest dolaşarak hücre membranında bulunan reseptörüne bağlandıktan sonra hızlı bir şekilde gerçekleştirir.Tiroid hormonu ve katekolaminleri tirozin aminoasidinden türev almış aminoasit yapılı hormonlardır.Tiroid hormonlarının yarılanma ömrü 7-10 gün olup kanda transtretin,tiroid bağlayıcı protein,albuminle taşınıp hücre içindeki reseptörüne bağlanır.Kanda serbestce dolaşan katekolaminlerin reseptörleri hücre membranındadır.östrojen ,testosteron vb hormonlar steroid yapıda olup kolesterolden sentezlenirler.Kanda büyük bir oranda spesifik proteinlere bağlı şekilde taşınırlar.Bu hormonların küçük bir kısmı kanda serbest şekilde dolaşır ve biyolojik etkinlikten sorumlu olan kısımıdır.Yarı ömürleri 30-90 dk arasında değişmektedir.Kanda çok az miktarda bulunan serbest formdaki steroid yapılı hormon hidrofobik olduğu için membranı difüzyonla geçip hücre içi yada çekirdek reseptörüne bağlanır.

Hormonlar büyüme gelişme ,hemostasis kontrolü, enerji dengesi ,üremenin düzenlenmesi olaylarında önemli rolleri vardır.Büyüme gelişmede büyüme hormonu(GH),insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1),tiroksin,gonadal hormonlar ve kortizol etkilidir.Büyüme hormonu somatotrop hücrelerde sentezlenir ve salgılanır.GH karaciğerden IGF-1 salgılanmasını uyarır.IGF-1 kemik ve kıkırdakta büyümeyi uyarır.Tiroid uyarıcı hormon (TSH) tiroid bezinden tiroksin hormonlarının salınmasını uyarır.Tiroid hormonları bazal metabolizmanın belirlenmesinde ana belirleyici hormondur.ACTH(Adrenokortikotropin hormon) adrenal bezi uyararak kortizol ve androjen hormon sentezini uyarır.Kortizol ve androjen hormonlar protein sentezi

üzerinde etkileri vardır.

Tablo 1.Hormonların yapılarına göre sınıflandırılması((Gürdöl 2019)

<b>Peptid, protein ve glikoprotein yapılı hormonlar</b>	
• Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH )	• Oksitosin
• Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)	• Parathormon (PTH)
• Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)	• Kalsitonin
• Somatostatin	• İnsülin
• Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)	• Glukagon
• Folikül stimulan hormon (FSH)	• Pankreatik polipeptid (PP)
• Luteinizan hormon (LH)	• Eritropoietin
• Tiroid stimulan hormon (TSH)	• Kolesistokinin
• Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	• Sekretin
• Melanosit stimulan hormon (MSH)	• Gastrin
• Büyüme hormonu (GH)	• Relaksin
• Prolaktin	• Plasental laktojen (PL)
• Antidiüretik hormon (ADH)	• İnsan koryonik gonadotropini (hCG)
<b>Amino asit türevi hormonlar</b>	
• Tiroksin (T <sub>4</sub> )	• Dopamin
• Triiyodotironin (T <sub>3</sub> )	• Serotonin
• Adrenalin (Epinefrin)	• Melatonin
• Noradrenalin (Norepinefrin)	
<b>Steroid yapılı hormonlar</b>	
• Glikokortikoidler ve kortizol	• Testosteron
• Aldosteron	• Östrojen
• Progesteron	• Kalsitriol
<b>Eikosanoidler (Yağ asidi türevi hormonlar)</b>	
<b>Retinoidler</b>	
<b>Nitrik oksit</b>	

## 2.1.1Hormonların Etki Mekanizmaları

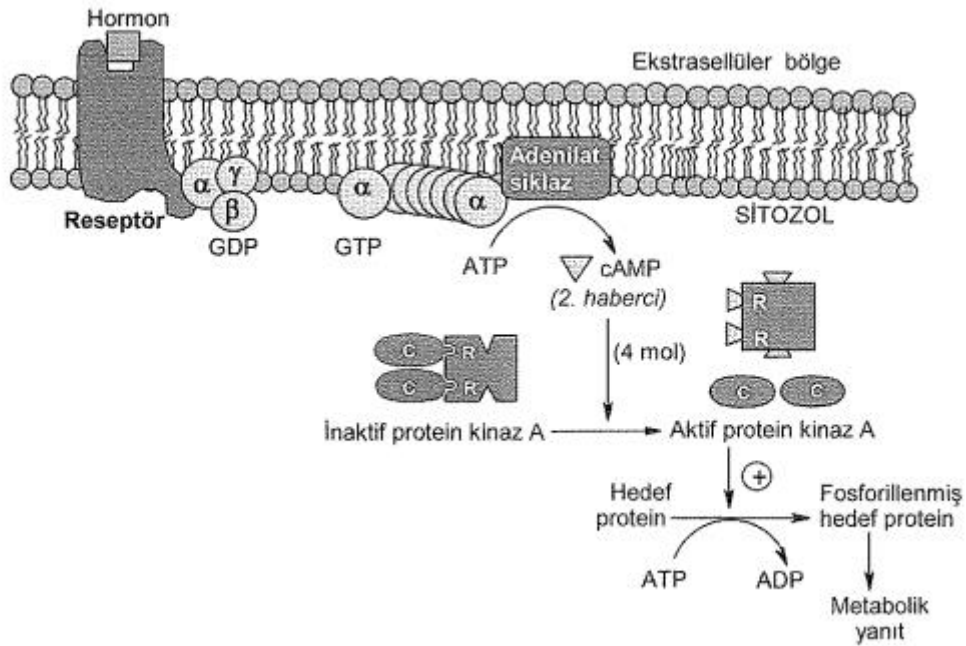
Hormonlar etkilerini hücre membran, hücre içi yada çekirdekdeki reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir.Hücre membranına bağlanarak etkilerini gerçekleştiren hormonlar polipeptid /protein yada aminoasit yapısındaki hormonlardır.Bu hormonlar birinci haberci olarak davranır ve etkileri cAMP(3'-5' adenozinmonofosfat),(3'-5' guanozin monofosfat), Ca<sup>2+</sup>inozitoltrifosfat ,diacylglicerolkinazve ikincilhabercil yollarıyla hormonal etkilerini ortaya çıkar(Gürdöl 2019, Perrett ve Mcardle2013, Rıfai a ve ark 2018,Rodwell ve ark 2015).Hücre içi reseptörlere bağlanarak hormonal etkilerini ortaya çıkan steroid yapılı hormonlar kalsitriol,retinoidler,tiroid hormonlardır(Gürdöl 2019)

Tablo 2.Hormonların İkincil Habercilerine Göre Sınıflandırılması(Gürdöl 2019)

<b>İkinci habercisi cAMP olanlar</b>	
• Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)	• İnsan koryonik gonadotropin (hCG)
• Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	• Antidiüretik hormon (ADH)
• Lipotropin (LPH)	• Paratiroid hormon (PTH)
• Melanosit stimüle edici hormon (MSH)	• Kalsitonin
• Folikül stimüle edici hormon (FSH)	• Glukagon
• Luteinizan hormon (LH)	• $\beta$ -adrenerjik katekolaminler
• Tiroid stimüle edici hormon (TSH)	
<b>İkinci habercisi cGMP olanlar</b>	
• Atrial natriüretik peptid (ANP)	
• Nitrik oksit (NO)	
<b>İkinci habercisi kalsiyum ve/veya fosfatidilinozitol olanlar</b>	
• Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)	• Anjiyotensin II
• Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)	• $\alpha$ 1-Adrenerjik katekolaminler
• Antidiüretik hormon (vazopressin)	• Kolesistokinin
• Oksitosin	• Gastrin
• Asetilkolin (muskarinik)	• Substans P
<b>Tirozin kinaz veya fosfataz kaskadı kullanan hormonlar</b>	
• İnsülin	• Sinir büyüme faktörü (NGF)
• İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I, IGF-II)	• Büyüme hormonu (GH)
• Trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF)	• Prolaktin (PRL)
• Epidermal büyüme faktörü (EGF)	• Koryonik somatomotropin (CS)
• Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	

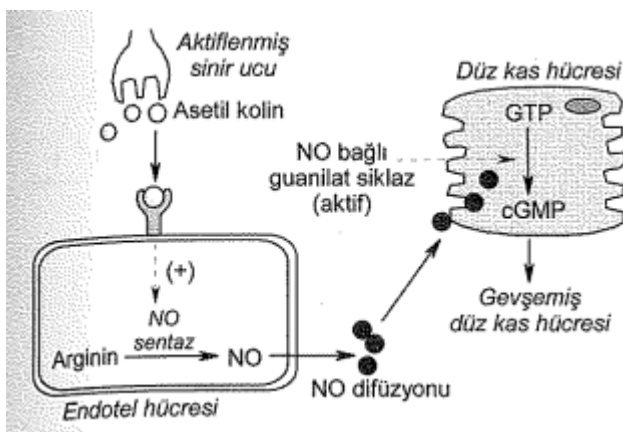
Hücre yüzeyine bağlanan hormonlar adenilat siklaz,guanilat siklaz , tirozin kinaz yollarını kullanırlar.Adenilat siklaz yolunu kullanan hormonlar guanil nükleotidine bağlı membranı yedi kez geçen G-protein reseptörüne bağlanır.Alfa,beta,gama olmak üzere 3 alt birimden oluşan G-proteini üç alt birim bir arada olduğunda inaktiftir ve GTPaz aktivitesine sahip alfa alt birimine GDP(Guanindifosfat)bağlı durumdadır. G-protein ,alfa alt birimine göre çeşidi olmasına rağmen genel olarak  $G_i$ (inhibitör) veya  $G_a$  (aktivatör) $G_q$  olmak üzere 3 alt başlıkta incelenebilir(Perrett ve Mcardle 2013).Adrenalin,noradrenalin gibi uyarıcı hormonlar membranı yedi kez geçen  $G_{sa}$ -proteine bağlı reseptöre bağlandıklarında  $G_{sa}$ ,GDP den ayrılır ve GTP(Guanintrifosfat) bağlanır. $G_{sa}$ -GTP hücre membranının sitoplazmik yüzeyinde bulunan adenilat siklazı uyarır(Şekil1).Anjiotensin2 ,asetikolin,somatostatin vb gibi İnhibitör etikli hormonlar  $G_{ia}$ -GTP kompleksi adenilat siklazı inhibe eder.Adenilat siklaz ATP'den cAMP oluşumu uyarır. cAMP inaktif halde bulunan protein kinaz A enzimini fosfatlar.Protein kinaz A hedef proteini

fosfatlar.Fosfatlanmış protein aktif yada pasif duruma geçer.



Şekil 1.Hormonların adenilat siklaz yoluyla sinyal iletimi(Gürdöl 2019)

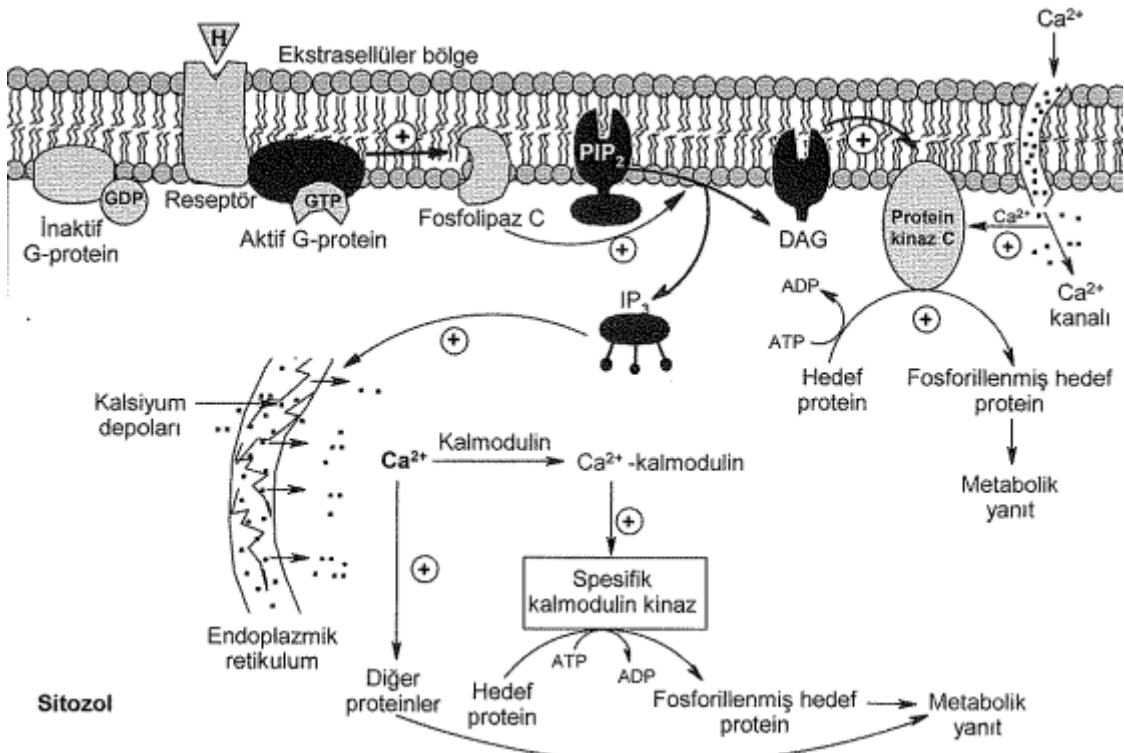
ANP(atriyal natriüretik peptid) ve nitrik oksit Guanilat siklaz enzimi aracılığıyla biyolojik etkilerini gerçekleştirirler.Nitrik oksit nitrik oksit enzimi tarafından argininden oluşturulur.Nitrik oksit sitoplazmadaki guanilat siklazı,ANP membrana bağlı guanilat siklazı uyarır.Guanilat siklaz GTP den cGMP(3'-5' guanozin monofosfat) sentezler ve cGMP de cGMP bağlı protein kinazı G(PKG) aktifler (Rıfatı a ve ark 2018, Gürdöl 2019). Hedef proteindeki serin/treonin kalıntılara fosfat ekler(Şekil 2).



Şekil 2.Nitrik Oksit Sentezi, Düz Kas Hücresinde cGMP(3'-5' gaunozinmonofosfat)oluşturarak etkisi(Gürdöl 2019)

Gastrin,kolesistokolin benzeri hormonlar etkilerini fosfatidilinozitol yoluyla

gerçekleştirirken ikinci haberci olarak diaçilgliserol(DAG),inozitol trifosfat , $Ca^{+2}$  kullanır(Rıfai a ve ark 2018, Gürdöl 2019).Fosfatidilinozitol yolunu kullanan hormon  $G_q$ proteine bağlı hücre membran reseptörlerine bağlandıktan sonra  $G_q$  proteini fosfalipaz C uyarır ve mebranda bulunan kalsiyum kanallarını açar. Fosfalipaz C fosfatidilinozitol 4,5- bifosfatın ( $PIP_2$ ) fosfadiester bağının hidrolize ederek  $PIP_2$  molekülünü trifosfat( $IP_3$ ) ve DAG molekülüne ayırır.Çok kısa ömürlü olan  $IP_3$  endoplazmik retikulumdaki  $Ca^{+2}$  kanalına bağlanarak  $Ca^{+2}$  un sitoplazmaya geçmesini sağlar. $IP_3$  inozitol trifosfataz tarafından parçalanır.DAG ortamda  $Ca^{+2}$  varlığında aktif olan protein kinaz C enzimi uyarır ve protein kinaz C hedef proteindeki serin/treonin aminoasitlerini fosfatlar(Şekil 3).



Şekil 3.Hormonal sistemlerin fosfatidilinozitolde oluşturdukları DAG(Diaçil gliserol) ve  $IP_3$ (nozitol trifosfat) sinyal iletimi(Gürdöl 2019)

Tirozin kinaz yolu genellikle büyüme kontrolü,farklılaşma gibi fonksiyonların gerçekleştirirken kullanılan sistemdir.Reseptör ve sitoplazmik tirozin kinazaktivitesi olmak üzere 2 ana tirozin kinaz yolu vardır. İnsülin,İnsülin benzeri büyüme hormonu,vasküler endotel büyüme hormonların reseptörlerin hücre içi bölgelerinde tirozin kinaz aktivitesine sahip bölge mevcuttur.Büyüme faktörlerinin reseptörleri monomerik,insüli hormonunun reseptörü dimerik yapıda olup reseptörünün N terminali hücre dışında, otofosforilasyon aktivite bölgesine sahip C terminali hücre içinde yer almaktadır.İnsülin hormonun reseptöre bağlanmasıyla reseptörün ayrık olan alfa ve beta alt birimleri birleşir ve beta

zinciri insülin reseptör substratını(IRS) fosforiller.Fosforile IRS -2 molekülü lipd kinaz ,fosfaditilinozitol3 -kinazı aktive ederek ikinci habercil olarak görev yapan protein kinaz B, protein kinaz C'nin bir izoformu olan aPKC(Atipik Protein Kinaz)'i aktif eder.Fosforile IRS -1 molekülü GRB2(Büyüme Faktörü Reseptör Bağlama Protein 2)/mSOS(Mammalian Son Of Sevenless) üzerinden GTPaz aktivitesi olan p21,RAS proteini aktifler ve hücre büyümesi ve DNA sentezi Raf-1,MEK,p42/p44 MAP(Mitojen Aktivatör Protein) kinaz yollarına aktifler.(Gürdöl 2019).

Sitoplazmik tirozin kinaz aktivitesi yoluyla etkilerini gerçekleştiren Büyüme hormonu,eritropoetin,prolaktin,sitokinler reseptörüne bağlanınca monomerik halde bulunan reseptörleri dimerik hale geçip sitoplazmik kısmında bağlı olan januz kinazın tirozin kısmını fosfatlayarak januz kinaz enzimini aktif hale dönüştürür.Aktif januz kinaz yapılanlarında SH2 domeini bulan STAT(sinyal ileticiler ve transkripsiyon aktivatörü) ve diğer SH2 domain yapısı içeren protienleri fosforlar.Fosforlanmış STAT proteini dimerik yapı oluşturduktan sonra nukleusa geçip DNA cevap elemanına bağlanıp transkripsiyonu tetikler.Diğer SH domeini içeren proteinlerin aktifleşmesi sonucunda PI-3(Fosfatilinozitol Kinaz-3) ,MAP kinaz ,Fosfalipaz C yolunu aktiflenir.Lipofilik özeliğe sahip steroid hormonlar,retinoik asit ve tiroid hormonları hedef dokusuna transport protienle taşandıktan sonra difüzyonla hücre membranını geçer ve sitoplazma yada nukleusta bulunan reseptörüne bağlanıp gen ekspresyon üzerindeki etkilerini gerçekleştirir.Ligand yokluğunda ısı-şok proteinlerine bağlı olan hücre içi reseptörleri karboksi ucunda hormon bağlanma bölgesi,ortası DNA bağlanma bölgesi,gen transkripsiyon aktive edici/inhibe edici bölgesine sahiptir.Hormonun reseptöre bağlanması DNA spesifik bölgesiyle etkileşime girmesine sağlayacak reseptör 3 boyutlu yapısında değişime sebep olur ve DNA bağlanma bölgesinin yakınındaki DNA cevap elementine (HRE) bağlanmasını sağlar.Reseptör-hormon kompleksinin sitoplazmadan DNA geçmesi çinko parmak çıkıntılarında sahip DNA bağlanma bölgesinde nukleus yerleşme dizisi ortaya çıkartır.Reseptörün DNA cevap elementine bağlanması transkripsiyonu baskılayan/uyaran koreseptör/koaktivatörün aktivasyonunu artırır (Rıfaı a ve ark 2018, Gürdöl 2019).

## **2.2 FSH, LH Hormonun Yapısı ve Özellikleri**

Adenohipofizden sentezlenen ve salgılan LH ve FSH hormonları birlikte ovulasyonu destekler ve progesteronsekresyonuyarır.FSH hormonunun etkileri folikülerin gelişimi ve maturasyonunu ,östrojen sekresyonu ,östrojen aracılığılafoliküler evrede endometriumdaki değişiklikleri ve erkekde sperm üretimini sağlamaktır.LH hormonunun görevleri

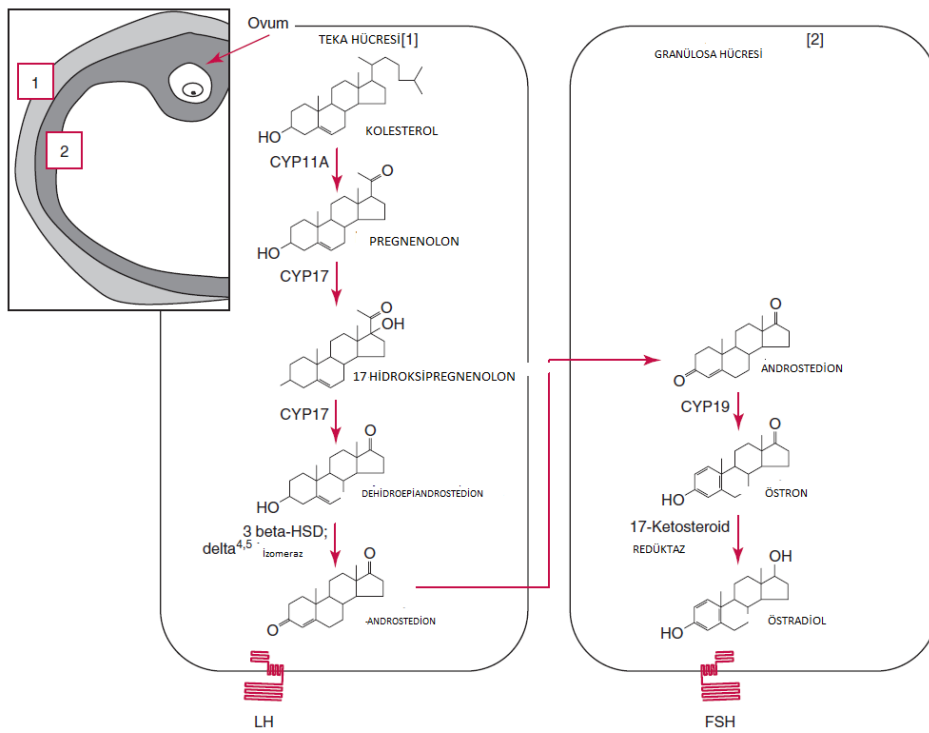
menstruasyon döngüsünün luteal evresinin devamlığı ,testosteron üreten leyding hücrelerin fonksiyonu ve gelişimini sağlamaktır.GnRH hormonun pulsatif salınımı sonucu salgılanan FSH ve LH feedback etkiyle GnRH hormonunu kontrol eder.LH ve FSH hormonunu sırasıyla kadınlarda östrojen ve inhibin; erkeklerde testosteron ve inhibin tarafından feedback olarak düzenlenir.FSH,LH ,TSH,hCG hormonlarının alfa parçası ortak beta parçası farklıdır. TSH, hCG, LH FSH hormonlarının  $\alpha$  (alfa) glikoprotein geni 6q1 kromozom bölgesindedir ve alfa zinciri 13.1 kDa (kilodalton) ağırlığında ,131 aminoasit yapısına sahip ve 76 ve 102. Aminoasitleri glikolizasyona uğramış olup 31-55, 34 - 84, 52 -106, 56 - 108, and 83 – 111 aminoasitleri arasında disülfit bağları mevcuttur.LH hormonun beta zincirinin geni 19q13.3 kromozom bölgesindedir,121 aminoasitten oluşur,50. Aminoasitglikozilasyona uğramıştır, 5 tane disülfit bağına sahip olup 1-21. aminoasitleri sinyal peptid bölgesidir(Rıfaı ve ark 2018).FSH hormonun 11p1 kromozom bölgesinde geni olan beta zinciri 129 aminoasit pre-FSH beta formunda sentezlendikten sonra 18 aminoasitlik sinyal peptidi kısmı ayrılır ve geriye kalan 111 aminoasit FSH- beta formunun 25ve 42 numaralı aminoasitlerine şeker ve 21-69,35-84,38-122,46-100,50-102,105-112 aminoasitleri arasına disülfid bağı eklendikten sonra salgılanır.Biyolojik olarak etkinliğe sahip olmayan alfa ziciri ve hafif biyolojik etkinliğe sahip beta zinciri bir araya geldiğinde tam biyolojik etkinlik ortaya çıkar ve buda biyolojik etkinlikten beta zincirinin sorumlu olduğunu gösterir.

Erkeklerde leyding hücresi kadınlarda teka hücresinde bulunan, kromozom 2p21 bölgesinde geni olan LH reseptörü 669 aminoasit(78,6 kDa) şeklinde pre-LH reseptörü olarak üretildikten sonra sinyal peptidi uzaklaştırılır ve membranı yedi kez geçentransmembran G-protein yapısındaki, ekstraselüler kısmı 337 amimoasit ve sitoplazmik kısmı 72 amimoasit olmak üzere toplamda 673 aminoasitten oluşan LH reseptörü membrana gönderilir. 99,174,195,291,299,313 aminoasitlerineglukoz ;439-514 aminoasitleri arasında disülfitbağı;643,644 aminoasitlerine sistein eklenerek postranslasyon modifikasyonuna uğrayan LH reseptör proteinin tam uzunlukta ve 227-289 aminoasit kısmı eksik olan kısa formu vardır.Ekstrselüler kısmı 349 aminoasit, sitoplazmik kısmı 65 aminoasit ve membranıyedikez geçen transmembran parçasıyla birlikte 678amiinoasitten oluşan FSH reseptörünün 191-199-293-318 aminoasitlerine glukoz ve 18-25 ve 23-32 aminoasitleri arasına disülfit bağı eklenmek suretiyle postranslasyonelmodifikayona uğrar ve sonra erkekte sertoli hücresi kadında granüloza hücresinin membranıyönlendirilir.FSH reseptörünün tam uzunlukta ve 22-285 aminoasit

arası eksik olan kısma formu vardır.

### 2.2.1 LH ve FSH Hormonlarının Fizyolojik Aktiviteleri

Erkeklerde LH hormonu Leydig hüresinden testosteronun sentezini ve salgılamasını uyarırken, FSH hormonu etkisiyle Sertoli hücrelerinin spermatogenez boyunca spermin gelişmesini destekler. Ovum hücresi foliküler evrede dolaşımdan kolesterol erişimine sahip değildir. Kadın ovumunda Şekil 4'de gösterilen 2 hücre modeli göre ilk önce LH hormonu etkisiyle teka hüresinde androstenedion üretilir daha sonra üretilen androstenedion granuloza hüresine geçer ve östradiol, progesteron üretilir (Rıfai a ve ark 2018, Gürdöl 2019).



Şekil 4. Hücre modeline göre progesteron ve östradiol üretimi (Rıfai a ve ark 2018)

Menstrual döngünün foliküler evresinde FSH hormonu granuloza hüresinin gelişimini ve membranında LH hormonu reseptörü ifade edilmesini artırır. Menstrual döngünün ortasında LH pikiyle birlikte folikül yırtılır ve falloptübüne geçer geriye kalan teka ve granuloza hücreleri korpus luteum şekline dönüşürler. LH hormonunun etkisiyle birlikte teka hücreleri tekalutein hücrelerine, LH ve LH hormonun birlikte etkisiyle granuloza hüresine granulozalutein hüresine dönüşür sonra granulozalutein hücreleri damarlanma ve dolaşımdaki kolesterole erişim özeliğine sahip olur. Kolesterolden granulozalutein hücrelerinde üretilen progesteron ve

östradiolproliferatifendometriyumsekretuarendometriumaçevirir.Hamilelik olmazsa hCG olmadığı için korpusluteum yapısı bozulur vekorpusluteumkorpusalbikansa dönüşür sonuç olarak progesteron üretimi düşmesi sonucu adet meydana gelir.Ovum döllendikten sonra uterus duvarına implante olur ve sinsityotropoblast hücrelerinden hCG üretimi olur.hCGkorpusluteumun devamını ve progesteron ve östradiol sentezini sağlarken adet olmasını engeler(Rıfai a ve ark 2018, Gürdöl 2019,(Rodwell Victor W. ve diğerleri, 2015).

### **2.2.2 FSH ve LH Hormonlarının Ölçümü**

TSH,LH ,hCG ,FSH hormonlarının alfa subuniti ortak olduğundan bu hormonların ölçümünde beta subunit yapısına odaklanılmıştır.Enzim ,florofor,radioizotop,kemilüminesans molekülle işaretli İkincil antikor kullanıldığı sandviç metodu ve immünometrikmetodlarotoanalizörlerde en çok kullanılan FSH,LH ölçüm metodudur.Puberte öncesi çocukta ve hipofiz bozukluklarında LH hormonu çok düşük seviyede olduğu için prepubertal çocuk ve hipofiz değerlendirmelerinde LH sensitivitesi çok önemlidir(Rıfai a ve ark 2018).FSH ve LH hormonu posttranslasyonel modifikasyona uğramaktadır.RIA yönteminde kullanılan antikorlar poliklonal,sandviç yönteminde kullanılan antikorlar monoklonaldır.RIA yöntemi poliklonal yapıda olduğunda posttranslasyonel modifikasyon hormon ürünlerinin genelini daha iyi tespit edebilmektedir.İmmünassay yöntemler monoklonal antikor sayesinde daha düşük seviyede gonodotrop hormon saptamaktadır. Özellikle LH hormonunda farklı immünassay yöntemler arasında aynı referans örneğiyle kalibrasyon yapılmasına rağmen önemli derecede fark bulunmaktadır(Rıfai a ve ark 2018).Kullanılan antikorun spesifitesi ve posttranslasyonel modifikasyondan kaynaklı antijenite değişikliğinden kaynaklanmaktadır.Gonodotrop hormon ölçümü için iktirik ,lipemik,hemoliz olmayan serum numuneleri tercih edilir.Serum numuneleri 2-8 °C şartlarında 2 hafta ,oda ısısında 8 gün stabildir.Daha uzun sürede depolamak için -20 °C derecede saklanmalıdır.Epizodik ve pulsatif salındığı için klinik olarak tek FSH ve LH ölçümüyle karar vermek zordur.FSH ve LH referans aralığı en düşük saptama sınırını içermelidir.Prepubertal çocuklarda LH seviyesi ölçülemeyecek kadar düşüktür.

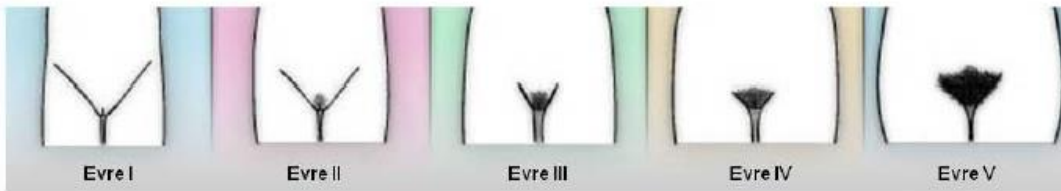
### **2.3 Puberte**

İkincil cinsel özelliklerin ortaya çıktığı ,cinsel üreme ve olgunlaşmanın elde edildiği dönem olan puberte kızlarda 8-13 yaş erkeklerde 9-14 yaşları arasında başlarve

ortalama 4.5 yılda tamamlanır(Bordini ve Rosenfield2011).Bireysel ve genetik farklılıktan dolayı başlama dönemi değişen hipotaloma-hipofizergonadal aksın aktivasyonu ile ortaya çıkan gonadotropinsalgılatıcı hormonun pulsatif salınmasıyla puberte başlar(Choi ve Yoo 2013, Oelkers ve ark 2021).

### 2.3.1 Puberte Evreleri

Tanner-Marshall tarafından puberteyi değerlendirmek için geliştirilen Tanner değerlendirme sisteminde evre 1 prepubertalevre, evre 5 pubertenin son evresi olmak üzere 5 evreden oluşmaktadır(Şekil 5 ve Şekil 6).Kızlardapuberte gelişimin ilk belirtisi meme gelişimidir ve asimetrik olabilir(Bordini ve Rosenfield, 2011). Pubertedeki meme gelişimi ve pubik kıllanma ortalama başlangıç zamanları sırasıyla 11,15±1,10 ve 11,69±1,21'dir.Pubertemenstruasyon başlama yaşı 12-13 yaşlarıdır.Meme gelişimi 4 yıl sürmekte ve 14 yaşında tamamlanmaktadır( Abacı ve ark 2014,Marshall ve Tanner 1969).Türk toplumunda pubertal başlama yaşı 10,1±1,0 yıl,pubik kıllanma 11±1,0 yıl aksiller kıllanma 11,6±1,0 yıl, menarş başlama ortalama 12,2±0,9 yıl olarak tespit edilmiştir( Abacı ve ark 2014,Bundak ve ark 2011).Tannnerevremeleme meme ve pubik gelişim evreleri tablo 3 'de gösterilmiştir.

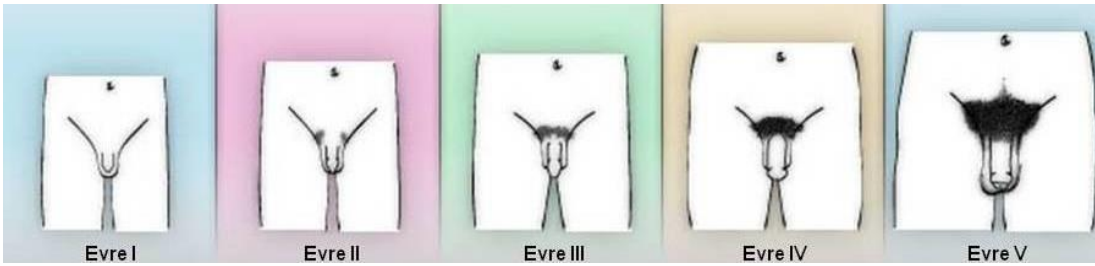


Şekil 5.Kızlarda Tanner'e göre pubik kıllanma gelişim evreleri(Abacı ve ark 2014)

Tablo 3. Kızlarda Tanner'e göre meme gelişim evreleri(Abacı ve ark 2014)

<b>Evre 1:</b> Puberte öncesidir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.
<b>Evre 2:</b> Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.
<b>Evre 3:</b> Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.
<b>Evre 4:</b> Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir.
<b>Evre 5:</b> Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.

Erkeklerde pubertedeki ilk gelişim bulgusu penis uzun aksının  $\geq 2,5$  cm veya testis volümünün  $\geq 4$  ml olmasıdır. Testis boyutunun en çok değerlendirildiği metod praderorşidometrisidir. Testis volüm artışı ortalama 12(9,5-13,5) yaş civarında başlar. Pubik kıllanma testis hacminin artmaya başlamasından 18-24 ay sonra, aksiller kıllanma puberte ortasında başlar. Türk çocuklarında ortalama puberte başlama yaşı  $11,6 \pm 1,2$  yıl pubik kıllanma yaşı  $12,3 \pm 0,9$  yıl, aksiller kıllanma yaşı  $13,1 \pm 1,0$  yıl olarak tesbit edilirken, puberte süresi  $4,9 \pm 0,6$  yıl civarında bulunmuştur. Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri tablo 4-5 ve şekil 6 'da gösterilmiştir. (Abacı ve ark 2014).



Şekil 6. Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri (Abacı ve ark 2014)

Tablo 4. Erkeklerde pubertal gelişim evreleri (Abacı ve ark 2014)

<b>Evre 1:</b> Puberte öncesi dönemdir. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemindeki gibi aynı boyut ve orandadır.
<b>Evre 2:</b> Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır.
<b>Evre 3:</b> Penis de büyümeye başlar. Hem boyu, hem de eninde artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
<b>Evre 4:</b> Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum da iyice büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır.
<b>Evre 5:</b> Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır, daha fazla büyüme olmaz.

Tablo 5. Erkeklerde pubik kıllanma evresi (Abacı ve ark 2014)

<b>Evre 1:</b> Puberte öncesi dönemdir. Pubik kıl yoktur. Pubis üzerinde birkaç ince tüy (vellus) olabilir.
<b>Evre 2:</b> Penis kökünde tek tük koyu renkli kıllar belirmeye başlar.
<b>Evre 3:</b> Kıllar sıklaşır, koyulaşır, pubis üzerine yayılmaya başlar.
<b>Evre 4:</b> Kıllar sık, koyu renkli, kıvrık ve iyice yaygındır. Ancak yine de erişkindeki kadar yaygın değildir.
<b>Evre 5:</b> Kıllar, erişkin şeklinde ve miktarında tüm pubik bölgeyi kaplar. Erişkin erkeklerin çoğunda kıllar uyluk ve göbeğe doğru yayılım gösterir. Yüz ve göğüs kılları da çıkar. Bu evre ırk, etnik ve yapısal özelliklere göre çok farklılık gösterir.

### 2.3.2 PubertePrekoks

Kızlarda meme gelişimin  $<8$  yaşta veya  $<10,5$  yaş önce menarşolması, erkeklerde  $<9$  yaşından önce testis volümünün  $\geq 4\text{mL}$  olmasına puberteprekoksdenilir(Abacı ve ark 2014, Bordini ve Rosenfield 2011).Puberteprekoksun santral ve periferik sebepleri tablo 6 da gösterilmiştir.Normalpubertal varyant formları izole menarş/izole pubarş /izole telarşdurumlarında bulgu sırasıyla sadece adet kanaması , sadece pubik kıllanması ,sadece meme gelişimi olmasıdır.Normalpubertal varyant formlarında büyüme sürecinormal,kemikyaşı ileri değil( $<2\text{SD}$ ), over ve uterus boyutları prepubertal evre ve GnRH testine FSH baskını yanıt alınmaktadır.

Tablo 6.Erken pubertenin olası nedenleri(Abacı ve ark 2014)

Varyant	Nedenler
<b>Santral (GnRH bağımlı) erken puberte</b>	
İdiyopatik gerçek erken puberte	Sporadik veya ailesel
Santral sinir sistemi tümörlerine ikincil	Optik gliom, astrositom, kraniofaringiom, epandimom, gliom, medulloblastom, LH salgılayan adenom, pinealoma
Santral sinir sistemi bozukluklarına ikincil	Hipotalamik hamartom, konjenital anomaliler (araknoid veya suprasellar kist, hidrocefali, meningomyelose, septo-optik displazi, boş sella sendromu)
Adrenal ve gonad kaynaklı cinsiyet steroidlerine uzun süreli maruziyet	Konjenital adrenal hiperplazi McCune Allbright sendromu Ailesel testotoksikozis (LH reseptörünün aktive edici mutasyonu)
Geriyeye dönüşümlü nedenler	Bası (abse, hidrocefali)
<b>Periferik (GnRH bağımsız) erken puberte</b>	
Tümörlere ikincil	Gonadotropin salgılayan tümörler, koryokarsinom, koryoepitelyoma, teratom, disgerminom, hepatom, hepatoblastoma Adrenal sex steroid tümörleri; adenom, karsinom Over tümörleri; granüloza hücreli tümörler, teka hücreli tümörler Testiküler tümörler: leydig hücreli tümörler Konjenital adrenal hiperplazi (erkek) Ailesel testotoksikozis McCune allbright sendromu
Geriyeye dönüşümlü	Kronik primer hipotiroidizm, ekzojen seks steroid alımı, over kistleri
<b>Normal varyant puberte bozuklukları</b>	
Prematür telarş, prematür pubarş, prematür izole menarş	

Hipotalamus -hipofiz aksındaki bozukluktan kaynaklanan santral prepubertalprekoksun tanısal kriterleri tablo 7 de gösterilmiştir. Bazal LH seviyesinin  $>0,1U/l$  ve uyarılmış LH seviyesinin  $>5 U/l$  olması santral prepubertalprekoks lehine bulgudur. LH cut-off değerleri ölçüm yöntemine göre değişmektedir. Kemik yaşı sol el bileğinden değerlendirilir ve kemik yaşı takvim yaşının  $< 2SD$  olması santral pubertalprekoks yönünde bir bulgudur (Abacı ve ark 2014). Rahim uzun aksın  $>36$  mm ve rahim hacmi  $>1,8$  ml olması santral prekoks için % 100 duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir (Abacı ve ark 2014). Rahim hacmi  $>1,2$  ml değer olarak Cut-Off alırsak özgünlüğün %95, duyarlılığın %82 olduğu saptanmıştır (Haber ve ark 1995).

Tablo 7.Santral erken puberte için tanısal kriterler(Abacı ve ark 2014)

Klinik
<ul style="list-style-type: none"><li>• Erkeklerde 9 yaş, kızlarda 8 yaşından ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi</li><li>• Kızlarda meme gelişiminin Tanner'e göre <math>\geq</math>evre 2 ve uterus uzun eksen çapının artmış (<math>\geq 3.6</math> cm) olması</li><li>• Erkeklerde testis volümünün <math>\geq 4</math> mL olması</li><li>• Kemik yaşının takvim yaşına göre <math>&gt;2</math> SD ileri olması</li><li>• Bazal ve uyarılmış LH düzeylerinin yüksek saptanması (Şekil 1)</li><li>• Pelvik ultrasonografide over ve uterus volümleri pubertal boyutlarda olması Kemik yaşı takvim yaşına göre <math>&gt;2</math>SD ileride olması</li><li>• İlave bulgular eşlik ediyor olması (menstruasyon, vajinal akıntı, akne, yağlı cilt, erkeklerde noktürnal emisyon)</li></ul>
Biyokimyasal
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bazal ve uyarılmış LH düzeyinin yüksek saptanması</li></ul>

## 2.4 Referans Aralığı

Referans aralığı çalışmalarda veriler iyi tanımlanmış populasyondan yada geriye dönük hastaneotomasyon verilerinden elde edilir.İyi tanımlanmış populasyondan veriler elde edilirken kriterler başta ayrıntılı tespit edilmeli, literatür iyi araştırılmalı, referans aralığı araştırılan parametreyi etkileyen etmenler iyi saptanmalıdır.İyi tanımlanmış populasyon örnek elde etmenin diğer adı direk örneklemedir(Horowitz ve ark 2010).Direk örnekleme uygun olmayan çocuk gruplarında hastane verilerinden geriye dönük veri elde etmeye indirek örnekleme denir(Horowitz ve ark 2010).İndirek örneklemede hasta kişilerinde değerleri olduğundan uç değerler olma ihtimali yüksektir.Direkt örneklemeyle elde edilen verilerde diyet,açlık ve tokluk durumu,kullanılanilaçlar,biyolojikvaryasyon,stress gibi insan faktörüne ;örnek alınırken çevresel faktörler,zaman ekipman ve teknik,turnike zamanı gibi örnek toplama faktörününe, transport,pıhtılaşma ,serum/plazma ayrımı,analize hazırlık gibi örnek işleme faktörüne bağlı olarak uç değerlere sahip olabilmektedir.

### 2.4.1En Düşük Örneklem Sayısı

Referans aralığı için istenen optimum örneklem sayısı her grup için en az 120 örneklemdir.Her zaman her grup için 120 örneklem elde edilemeyebilir.120 örneklem elde edilmediği durumda  $n=(100/P-1)$  formülüyle gerekli örnekleme sayısı bulunur. Klinik laboratuvar standart ulusal enstitüsüne göre (NCCLS) referans aralığı %90 güven aralığında %2.5-%97.5 persentil aralığının referans aralığı olarak verilmesini öneriliyor(Horn ve Pesce 2003, Horowitz ve ark 2010). $N=(100/P-1)$  formülünde P

referans aralığındaki en düşük persentili temsil etmektedir.P=2.5 olarak alındığında n=39 çıkar. NCCLS' e göre en düşük örneklem sayısı her grup için 39'dur(Horn ve Pesce2003, Horowitz ve ark 2010).

#### 2.4.2 Uç Değerlerin Tespit Edilme Yöntemleri

Direk örneklem ve indirek örneklemede çeşitli sebeplerden dolayı (hasta,analizör... vb) uç değerler olmaktadır. Referans aralığının tespiti için örneklemede uç değerleri saptanması büyük önem arz etmektedir.Tukeyyöntem,Dixon yöntemi ,Chauvenatmetodu,Z değeri metodu,ModifiyeZ,ortalama  $\pm 2/3$  \*standartsapma ,ortanca  $\pm 3MAD$ metodlarıvardır(Boris ve David 1999; Horn ve Pesce 2003, Horowitz ve ark , 2010; Iglewicz ve David, 1993; Soldin ve ark 1999).Tukey yönteminde en düşük ve en yüksek sınırının dışındaki değerler uç değer olarak değerlendirilir(Ovla ve Taşdelen 2012).En düşük sınır= $Q1-1.5*IQR$  ve en yüksek sınır=  $Q3+1.5*IQR$  formülüyle hesaplanır(  $Q1$ =%25 persentil değeri ,  $Q3$ =%75 persentildeki değeri  $IQR= Q3-Q1$ ).Tukeymetodu bir örnekleme uygulamanın ön koşulu normallik dağılımına uyması gerekliliğidir.Eğer örneklem normal dağılıma uymazsa örneklemedeki değerlerin logaritmik ,karekök ve box-cox dönüşümüyle örneklem normal dağılıma dönüştürülmeye çalışılır(Horowitz ve ark 2010).Box-Cox dönüşümünün formülü şekil 7' de gösterilmiştir.

$$x^{(\lambda)} = \begin{cases} \frac{x^\lambda - 1}{\lambda} & \lambda \neq 0 \\ \ln x & \lambda = 0 \end{cases}$$

#### Şekil 7. Box-Cox formülü

Chauvenatmetodundaher referans grubunun  $n$ =grup sayısı olmak üzere  $P=1-1/2n$  formülüyle olasılığı bulunur.P olasılık değerine denk gelen değeri T tablasındaki değeri tablosundan elde edilir(Soldin ve ark 1999).Örneklemedeki her sayısının T karşılık değeri ((ortalama -değer) /ortalama)değerinden elde edilir.Her sayıdan elde edilen T değeri P olasılığın değerine denk gelen T sayısından büyükse uç değer olarak değerlendirilir.Bir örneklemede Chauvenatmetoduyla uç değeri bulmanın ön şartı örneklemin normallik dağılımına uymasındır. Eğer örneklem normallik dağılımına uymazsa logaritmik ,karekök ve Box-Coxdönüşümüyle normalleştirilir.

Dixon teste uçtaki değer bir önceki değer ve ilk değerden çıkartılır. Uçtaki değer bir önceki değerden farkı uçtaki değerden ilk sayı arasındaki farka bölünür(Ovla ve Taşdelen 2012).Elde edilen değer  $>0,33$  değerden yüksekse uç değer olarak değerlendirilir.Dixon testi küçük örneklemelere uygulanabilir ve normallik ön şartı yoktur.Dixon formülü aşağıda gösterilmiştir.

$$Q = (X_n - X_{n-1}) / (X_n - X_1)$$

Z değeri metodunu uygulamak örneklemin normal dağılıma uyması gereklidir. Z değeri metodunda her sayısı ilk önce ortalamadan çıkartılır ve çıkan sonuç standart sapmaya bölünür.Her sayının z değeri bulunur.Z değeri  $\pm 3$  dışında olanlar uç değer olarak tespit edilir.Z değeri formülü aşağıdaki verilmiştir(Ovla ve Taşdelen 2012).

$$Z \text{ değeri} = (X - \mu) / \sigma$$

(X = Standardize Rasgele Değişken,  $\mu$  = Örnek Ortalama,  $\sigma$  = Standart Sapma Örnek)

Modifiye Z değeri metodu normal dağılıma uymayan yada küçük örneklemelerde uç değeri tespit etmek için uygundur(Boris ve David 1999).İlk önce medianabsolutedeviation(Ortanca Mutlak Sapma) değeri hesaplanır.Medianabsolutedeviation(Ortanca Mutlak Sapma) değerini bulmak için her sayı ortancadan çıkartılır ve çıkan sonuçların ortanca değeri grubun ortanca mutlak sapmasıdır.Her sayının Modifiye z değeri bulmak için her sayı ortancadan çıkartılır ve 0.674 sayısıyla çarpılıpçıkan sonuç medianabsolutedeviationa bölünür. Modifiye z değeri  $\pm 3$  dışında olan sayılar uç değer olarak nitelendirilir.Modifiye Z değeri formülü aşağıda verilmiştir.

$$\text{Modified z-skor} = 0.6745(x_i - \bar{x}) / \text{MAD}$$

$x_i$ :örneklemdaki rasgele değişken

$\bar{x}$ : örneklemin ortancası

**MAD**: örneklemin ortanca mutlak sapma değeri

Ortalama  $\pm 2SD/\pm 3SD$  metodu normal dağılım örneklemelerde uç değer tespit etmek için kullanılır. $\pm 2$  standart sapma örneklemin %95 değerini kapsar.  $\pm 3$  standart sapma örneklemin %99 değerini kapsar.Terciğe göre uç değeri tespit etmek için  $\pm 2SD$  (Standart sapma) yada  $\pm 3SD$  (Standart sapma) sınır değeri alınır.Örneklemdaki sayı ortalama  $\pm 2SD/\pm 3SD$  değerinin dışında olursa uç değer olarak ifade edilir.

Median(ortanca )  $\pm 3MAD$ (ortanca mutlak sapma) yöntemi normal dağılıma

uymayan örnekleme uç değeri tespit etmek için uygulanabilir.Örneklemedeki sayı median(ortanca )  $\pm 3MAD$ (ortanca mutlak sapma) dışındaysa uç değer olarak düşünülür(Meler ve Zünd 2000).

### 2.4.3 Referans Aralığı Bulma Yöntemleri

Referans aralığı bulmak için Non-Parametrikmetod,Trunkalmetod,Robustmetod olmak üzere 3 tane metodvardır(Horn ve Pesce, 2003).Örneklemedeki gruptaki sayısı ve gauss dağılımına uyumluluğu gibi faktörlere bağlı olarak seçilecek referans aralığıyöntemi farklılık göstermektedir.

Nonparametrik yöntemde örneklem normal dağılım uymaması ve her grubun en az 120'den fazla olma şartı vardır.Non-parametrik yöntem uç değerlerden etkilendiğinden uç değerler outlier(uç) yöntemiyle tespit edilir ve geri kalan örneklemedeki veriler küçükten büyüğe sıralanır.Örneklemin%2,5-%97,5 percentilaralığı örneklemin referans aralığı olarak tespit edilir.(Horrowitz ve ark 2010)

Trunkalmetoddaörneklem en düşük %10-%20 ve en yüksek %10-20perSentil kısmı örneklem verisinden uzaklaştırılır.Örneklemden geri kalan verinin %2,5-%97,5 percentil aralığı örneklemin referans aralığı olarak tespit edilir(Horn ve Pesce, 2003).

Robustmetod normal dağılıma uyan ve grup sayısı 120'den az olan örneklemlerde referans aralığı tespit etmek kullanılıranyöntemdir.İlk başta örneklem normalliğe uymaysa box-cox,logaritmikvb dönüşüm yöntemiyle normalliğe dönüştürülür.Robustmetod uç değerlere duyarlı olduğundan uç değerler çıkartılmalıdır.

Örneklemede alt gruplarda referans aralığının fark olup olmadığını bulmak için ilk önce z değeri hesaplanır.z değeri hesaplama formülü aşağıda verilmiştir(Horn ve Pesce 2003, Horrowitz ve ark 2010).

$$z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\left[ \left( \frac{s_1^2}{n_1} \right) + \left( \frac{s_2^2}{n_2} \right) \right]^{1/2}}$$

Hesaplanan z değeri kritik z değeriyle karşılaştırılır.Hesaplanan z değeri kritik z değerinden büyük olursa alt grubun referans aralığı ayrı olarak verilmelidir.Kritik z değerinin formülü aşağıda gösterilmiştir(Horrowitz ve diğerleri, 2010).

$$z^* = 3(n_{\text{average}}/120)^{1/2} = 3[(n_1 + n_2)/240]^{1/2}$$

Eğer örneklem normaldağılıma uymuyorsaKruskal Wallis H testiyle gruplar arası farkı olduğunu değerlendirmek yapılır.Gruplar arası fark varsa hangi iki grup arasında farkolduğunu anlamak için post -hoc Dunn testi veya MannWhitney U Testi yapılır.Mann Whitney U Testinin yeni anlamlılık derecesi için bonferroni düzeltmesi yapılır(Hayran Murat Hayran Mutlu, 2020).

### 3.MATERYAL METOD

Meram tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında Cobas E 601 cihazında çalışılan0-18 yaşlarındaki çocuk hastaların 5745FSH ve 4621 LH test sonuçları hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir.Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/2801 sayılı etik kurul onayı alındı.Çocukların FSH ve LH testlerinin çalışıldığı dönemde internal ve external kalite kontrol sonuçları normal aralıktadır. Çocukların kan örnekleri Serum tüpüne alındıktan sonra Meram tıpFakültesi biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve Cobas E601 immünokimyasal analizöründe çalışıldı.

LH kiti serum ve plazma numunelerindeLH testini çalışmak için uygundur.LH testi elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışmaktadır.LH testi için numune stabilitesüreleri 20-25°de 5 gün,2-8°de 14 gün,-20°de 6 ay kadar stabildir.LHkitinin ölçüm aralığı 0,3-200mUI/mL, boşokuma 0,1 sınır mUI/mL,saptama sınır 0,3 mUI/mL,ölçüm sınırı 1 mUI/mL'dir. Hemoglobün <1000 mg/dl, bilirubin<66 mg/dl,biotin<50 ng/ml,romatoid faktör <1200 IU/ml'e kadar LH testini etkilememektedir.LH kitinde 1150 mUI/mL 'e kadar LH testinde hook etkisi gözükmez. LH kiti geniş ölçüm yönteminden dolayı dilüsyona gerek yoktur.

FSH kiti serum ve plazma numunelerindeFSH testini çalışmak için uygundur.LH testi elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışmaktadır.FSH testi için numune stabilitesüreleri 20-25°de 5 gün,2-8°de 14 gün ,-20°de 6 ay kadar stabildir.LH kitinin ölçüm aralığı 0,3-2 mUI/mL,boş okuma 0,1 sınır mUI/mL,saptama sınır 0,3 mUI/mL,ölçüm sınırı 1 mUI/m'dir. Hemoglobün < 1000 mg/dl ,bilirubin<65 mg/dl ,biotin<60 ng/ml,romatoid faktör <1200 IU/ml'e kadar LH testini etkilememektedir.LH kiti geniş ölçüm yönteminden dolayı dilüsyona gerek yoktur.

LH testinin referans aralığını belirlerken ilk önce örneklem kız ve erkek olarak ikiye ayrıldı.Kadın ve erkek grupları 0 yaş ,1 yaş,2 yaş,3 yaş ,4 yaş ,5 yaş, 6 yaş,7 yaş, 8

yaş,9 yaş, 10 yaş,11 yaş 12 yaş ,13 yaş 14 yaş, 15 yaş ,16 yaş olarak alt gruplara ayrıldı.Her alt grubun normalik dağılıma uygunluğu MİNİTAB 19 version programıyla Box-Coxdönüşümü yapıldı.Her alt grubun Box-Coxdönüşümü normal dağılıma uymadı.Excell 365 programı yardımıyla her alt gruptaki değerlerin modifiye z değeri hesaplandı.ModifiyeZ değeri  $\pm 3,5$  dışında olanlar uç değer olarak tespit edildi ve örneklemden çıkartıldı.Bu döngü her alt grupta Modifiye Z değeri  $\pm 3,5$  dışında kalmayana kadar tekrarlandı.Her alt grubun alt %10-üst %10 ve alt %20-üst %20 persentil kısımları örneklemden çıkartıldı. Her alt grubun alt %10-üst %10 ve alt %20-üst %20 kısmı çıkardıktan sonraki gerikalan örneklemin %2,5 ve %97,5 persentil kısımları her alt grubun referans aralığı olarak verildi.

FSH testinin referans aralığını belirlerken ilk önce örneklem kız ve erkek olarak ikiye ayrıldı.Kadın ve erkek 0 yaş ,1 yaş,2 yaş,3 yaş ,4 yaş ,5 yaş, 6 yaş,7 yaş, 8 yaş,9 yaş, 10 yaş,11 yaş 12 yaş ,13 yaş 14 yaş, 15 yaş ,16 yaş olarak alt gruplara ayrıldı.Her alt grubun normalik dağılıma uygunluğu MİNİTAB 19 Version programıyla Box-Coxdönüşümü yapıldı.Her alt grubun box-cox dönüşümü normal dağılıma uymadı.Her alt gruptaki değerlerin modifiye z değeri hesaplandı.ModifiyeZ değeri  $\pm 3,5$  dışında olanlar uç değer olarak tespit edildi ve örneklemden çıkartıldı.Bu döngü her alt grupta modifiye z değeri  $\pm 3,5$  dışında kalmayana kadar tekrarlandı.Her alt grubun alt %10-üst %10 ve alt %20-üst %20 persentil kısımları örneklemden çıkartıldı. Her alt grubun alt %10-üst %10 ve alt %20-üst %20 kısmı çıkardıktan sonraki gerikalan örneklemin %2,5 ve %97,5 persentil kısımları alt grubun referans aralığı olarak verildi.

Kız ve erkek grubu fizik muayane ve LH, FSH test sonuçları olduğu endokrin poliklinik Word dosyasındaki verilerle puberte ve prepuberte alt gruplarına ayrıldı.Prematurizole menarş,prematürtelaş,prematürpubaşprepuberte olarak sınıflandı.SPSS 22version programında ROC testi yapılarak Cut-Offdeğeri elde edildi.

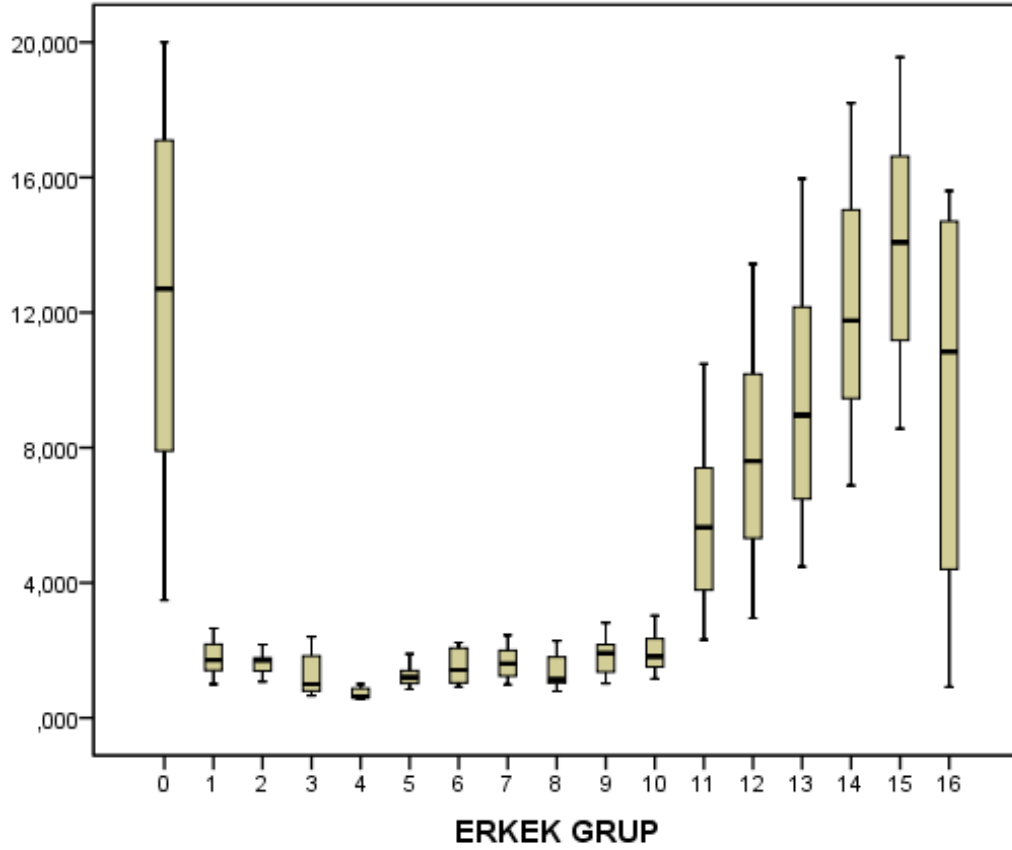
#### 4.BULGULAR

LH testinin referans aralığı bulmak için ilk önce kız ve erkek olarak iki ana gruba ayrıldı. Ana grup 0 yaş ,1 yaş,2 yaş,3 yaş ,4 yaş ,5 yaş, 6 yaş,7 yaş, 8 yaş,9 yaş, 10 yaş,11 yaş 12 yaş ,13 yaş 14 yaş, 15 yaş ,16 yaş alt gruplara ayrıldı. Alt grupların hepsi normal dağılımına uymadığı için her alt grıptaki verinin modifiye z değeri hesaplandı. Modifiye z değeri +-3,5 değerinin dışında olan veriler veri setinden uzaklaştırıldı. Her grupta uç değer kalmayınca kadar bu döngü tekrarlandı ve geri kalan verideki her alt grubun alt %20 üst %20 verisi çıkartıldı. LH testinin alt gruplarının istatistik özeti tablo 8’de verilmiştir. Tabloda her grubun sayısı(N),ortanca(X),ortalama(M),standart sapma(Sd), %2,5-%5-%95-%97,5 persentil değeri ve normaliktest sonuçları vardır.

Tablo 8. Erkek ve Kız Alt Grupların LH Değerlerinin Tanımlayıcı İstatistiksel Sonucu

CİNSİYET	YAŞ	N	M	X	Sd	IOR	2,50%	5%	95%	97,50%	P
KIZ	0	32	0,39	0,38	0,10	0,20	0,24	0,26	0,56	0,57	<0,05
	1	28	0,37	0,37	0,09	0,16	0,26	0,26	0,52	0,54	>0,05
	2	27	0,32	0,30	0,11	0,18	0,23	0,24	0,56	0,56	>0,05
	3	16	0,29	0,35	0,10	0,12	0,19	0,20	0,48	0,49	>0,05
	4	12	0,37	0,35	0,07	0,10	0,22	0,22	0,43	0,44	>0,05
	5	30	0,37	0,36	0,13	0,19	0,15	0,16	0,56	0,57	>0,05
	6	74	0,32	0,38	0,13	0,18	0,18	0,19	0,57	0,58	<0,05
	7	133	0,36	0,43	0,11	0,18	0,22	0,23	0,59	0,59	<0,05
	8	232	0,44	0,53	0,13	0,24	0,23	0,24	0,65	0,68	<0,05
	9	193	0,53	0,76	0,16	0,22	0,29	0,30	0,81	0,84	<0,05
	10	116	0,62	2,90	0,37	0,50	0,32	0,33	1,49	1,56	<0,05
	11	126	2,62	4,08	1,62	2,73	0,63	0,66	5,76	5,98	<0,05
	12	95	3,98	5,48	1,26	1,71	2,09	2,17	6,47	6,60	<0,05
	13	128	5,27	7,02	1,59	2,71	3,20	3,27	8,21	8,62	<0,05
	14	146	6,70	8,68	2,44	4,08	3,30	3,48	11,11	11,69	<0,05
	15	121	7,95	11,47	2,87	4,76	4,80	5,19	13,95	14,09	<0,05
	16	33	11,76	0,40	4,28	7,14	4,99	5,11	18,00	18,63	<0,05
ERKEK	0	52	3,18	0,43	1,23	2,28	0,90	0,97	4,83	4,92	>0,05
	1	13	0,43	0,41	0,12	0,19	0,25	0,26	0,61	0,63	>0,05
	2	13	0,43	0,31	0,09	0,10	0,27	0,28	0,54	0,54	>0,05
	3	10	0,25	0,18	0,14	0,21	0,17	0,17	0,55	0,57	<0,05
	4	5	0,16	0,32	0,04	0,07	0,14	0,14	0,24	0,25	>0,05
	5	11	0,30	0,38	0,08	0,09	0,22	0,23	0,47	0,47	<0,05
	6	12	0,36	0,41	0,13	0,24	0,23	0,23	0,56	0,56	>0,05
	7	22	0,40	0,34	0,12	0,19	0,27	0,29	0,61	0,61	>0,05
	8	29	0,29	0,46	0,11	0,19	0,21	0,22	0,54	0,56	<0,05
	9	45	0,48	0,49	0,13	0,20	0,27	0,27	0,68	0,69	>0,05
	10	64	0,45	1,45	0,13	0,20	0,30	0,30	0,74	0,75	>0,05
	11	132	1,41	1,95	0,56	0,90	0,60	0,66	2,42	2,49	>0,05
	12	132	1,90	2,32	0,72	1,21	0,81	0,88	3,20	3,33	>0,05
	13	138	2,24	3,05	0,80	1,41	1,15	1,18	3,69	3,86	<0,05
	14	99	2,94	3,48	0,85	1,40	1,76	1,78	4,42	4,46	>0,05
	15	51	3,52	2,39	0,80	1,36	2,16	2,25	4,67	4,77	>0,05
	16	4	2,71	3,08	1,44	2,03	0,36	0,49	3,83	3,87	>0,05

LH değeri KruskalWallis H testi sonucuna göre erkek altgrupları arasında istatistiksel derecede anlamlı olduğu tespit edilmiştir( $P<0,001$ ).Şekil 8’de da erkek LH değerinin Box-Plot grafiği gösterilmiştir.

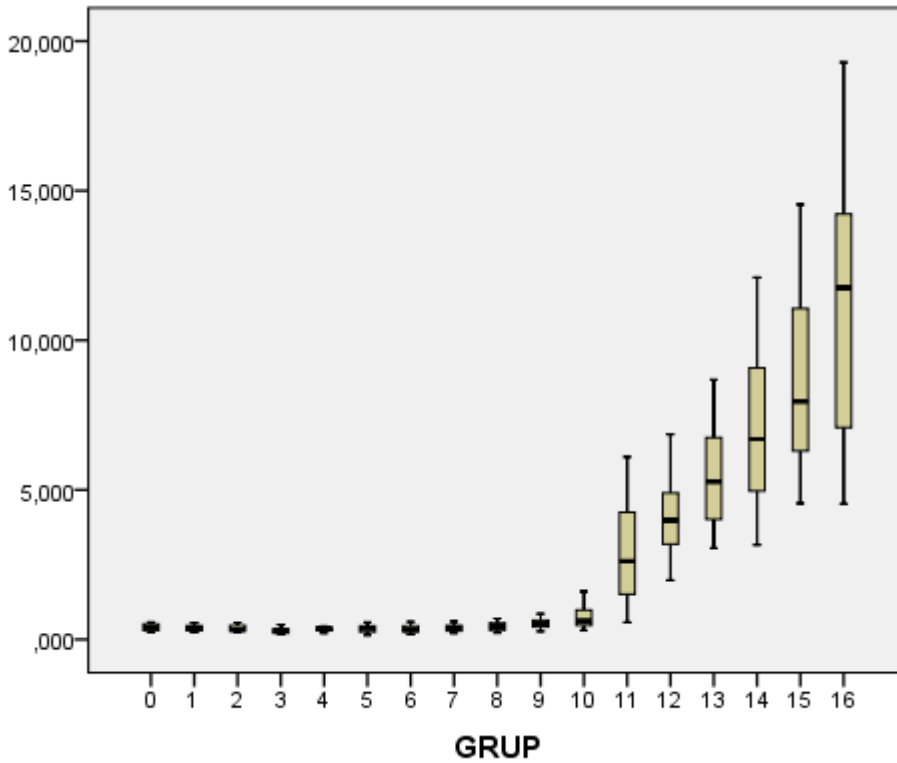


Şekil 8. Erkek Alt Grupların LH Değerinin Box-Plot Grafiği

LH değerinin hangi erkek alt grubunda farklı olduğunu bulmak için erkek alt gruplar arasında Mann Whitney U Testi yapıldı. Mann Whitney U testinin anlamlılık derecesi bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra  $p=0,05/136=0,00036$  elde edilir. Erkek 0 yaş grubuyla 1 yaş grubu arasında anlamlı derecede fark bulundu ( $P<0,00036$ ). Erkek 1-2/2-3/3-4/4-5/5-6/6-7/7-8 yaş grupları arasında LH değeri açısından anlamlı derecede fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Erkek 8 yaş grubuyla 9 yaş grubu arasında LH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0,00036$ ). Erkek 9-10 yaş grupları arasında LH değeri açısından anlamlı derecede fark bulunmadı ( $p>0,00036$ ). Erkek 10 yaş grubuyla 11 yaş grubu arasında LH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P<0,00036$ ). Erkek 11 yaş grubuyla 12 yaş grubu arasında LH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,00036$ ). Erkek 12 yaş grubuyla 13 yaş grubu arasında LH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır

( $P < 0,00036$ ). Erkek 13 yaş grubuyla 14 yaş grubu arasında LH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P < 0,00036$ ). Erkek 14-15 yaş grupları arasında LH değeri açısından anlamlı derecede fark bulunmadı ( $p > 0,00036$ ). Erkek 15-16 yaş grupları arasında LH değeri açısından anlamlı derecede fark bulunmadı ( $p > 0,00036$ ). İstatistiksel olarak LH değeri açısından anlamlı bir fark olmayan erkek 1-2-3-4-5-6-7-8 yaş grubu, 9-10 yaş grubu, 11-12 yaş grubu ve 14-15-16 yaş grubu birleştirildi.

LH değeri açısından kız alt grupları arasında Kruskal Wallis H testine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ( $p < 0,00001$ ). Şekil 9'de Kız LH alt gruplarının Box-Plot grafiği verilmiştir. LH değerinin hangi kız alt grubunda farklı olduğunu bulmak için gruplar arasında Mann Whitney U Testi yapıldı. Mann Whitney U testinin anlamlılık derecesi bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra  $p = 0,05/136 = 0,00036$  elde edilir. Kız 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9 yaş grupları arasında LH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark tespit edilmemiştir ( $p > 0,00036$ ). Kız 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15 yaş grupları arasında LH değeri açısından anlamlı derecede bir fark bulundu ( $p < 0,00036$ ). Kız 15-16 yaş grupları arasında LH değeri açısından anlamlı derecede bir fark bulunmadı ( $p > 0,00036$ ). Kız 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9 yaş grupları ve 15-16 yaş grupları arasında LH değeri açısından anlamlı bir fark olmadığından bu gruplar birleştirildi.

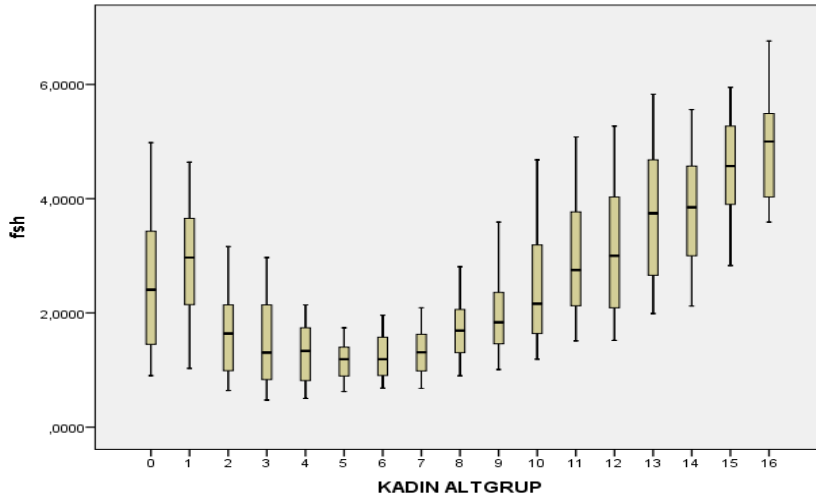


Şekil 9. Kız LH alt gruplarının Box-Plot grafiği

Tablo 9. LH Kız ve Erkek Alt Grupların Referans Aralığı

CİNSİYET	GRUP	N	2,50%	50%	97,50%
ERKEK	0 YAŞ	52	0,9	3,175	4,91725
	1-8 YAŞ	115	0,164	0,327	0,6025
	9-10 YAŞ	109	0,275	0,464	0,7437
	11-12 YAŞ	264	0,661	1,64	3,2
	13 YAŞ	138	1,15	2,24	3,85575
	14-16 YAŞ	154	1,76	3,215	4,55525
KIZ	0-9 YAŞ	777	0,21	0,42	0,7648
	10 YAŞ	116	0,319	0,624	1,56375
	11 YAŞ	126	0,629	2,615	5,98125
	12 YAŞ	95	2,09	3,98	6,595
	13 YAŞ	128	3,195	5,27	8,622
	14 YAŞ	146	3,296	6,7	11,69375
	15-16 YAŞ	154	4,779	8,79	17,256

Tablo 9’de %95 referans aralığı %2,5-%97,5 şeklinde olacak şekilde erkek ve kız altgrup LH referans aralığı verilmiştir. Tablo 10’de kız ve erkek FSH altgruplarının sayısı(N) ,ortanca(X),ortalama(M),standart sapma(Sd),çeyrekler farkı(IQR), %2,5-%5-%95-%97,5 persentil değeri ve normalik test sonuçları gösterilmiştir. FSH değeri açısından kadın alt grupları arasında KruskalWallis Htestine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur( $p < 0,0001$ ). Şekil 10’de kadın alt gruplarının FSH değerinin Box-Plot grafiği gösterilmiştir.



Şekil 10. FSH Değerinin Kız Alt gruplarının Box Plot Grafiği

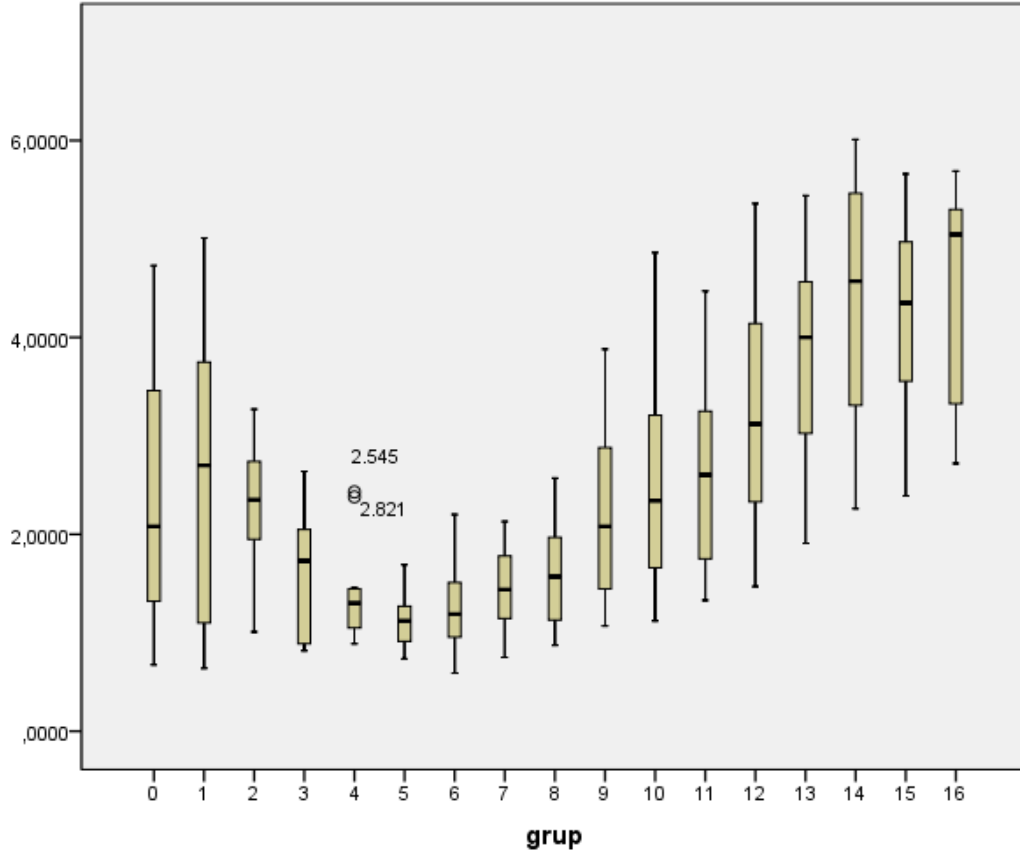
CİNSİYET	YAŞ	N	X	ORTANCA	Sd	IOR	:%2,5	5%	95%	97,50%	P
KIZ	0	72	2,54	2,41	1,21	1,97	0,99	1,02	4,81	4,96	<0,05
	1	39	2,87	2,97	0,97	1,51	1,09	1,35	4,27	4,52	>0,05
	2	37	1,64	1,64	0,71	1,15	0,69	0,76	3,04	3,07	>0,05
	3	28	1,45	1,31	0,72	1,26	0,51	0,55	2,64	2,78	>0,05
	4	22	1,29	1,34	0,50	0,90	0,54	0,58	1,97	2,05	>0,05
	5	44	1,16	1,19	0,32	0,49	0,63	0,66	1,63	1,66	>0,05
	6	99	1,24	1,19	0,36	0,67	0,71	0,73	1,81	1,88	<0,05
	7	188	1,32	1,31	0,40	0,64	0,70	0,73	2,62	2,06	<0,05
	8	284	1,72	1,69	0,50	0,75	0,94	0,98	3,32	2,73	<0,05
	9	286	1,96	1,84	0,67	0,90	1,07	1,09	4,48	3,45	<0,05
	10	214	2,47	2,16	1,00	1,54	1,22	1,25	4,79	4,58	<0,05
	11	191	2,97	2,75	1,03	1,65	1,57	1,61	5,02	4,88	<0,05
	12	169	3,11	3,00	1,12	1,94	1,57	1,64	5,53	5,18	<0,05
	13	198	3,70	3,75	1,13	2,02	2,05	2,12	5,41	5,76	<0,05
	14	173	3,83	3,85	0,95	1,57	2,19	2,39	5,80	5,47	>0,05
	15	117	4,53	4,57	0,87	1,37	2,96	3,10	6,55	5,88	>0,05
16	23	4,93	5,00	0,99	1,46	3,65	3,70	4,26	6,64	>0,05	
ERKEK	0	41	2,34	2,08	1,18	2,14	0,73	0,84	4,87	4,31	>0,05
	1	26	2,60	2,70	1,38	2,48	0,65	0,67	3,25	4,94	>0,05
	2	22	2,28	2,35	0,62	0,74	1,06	1,12	2,51	3,26	>0,05
	3	13	1,56	1,73	0,62	1,16	0,82	0,82	2,41	2,57	>0,05
	4	11	1,41	1,30	0,50	0,40	0,90	0,92	1,54	2,42	<0,05
	5	29	1,11	1,12	0,26	0,36	0,75	0,76	2,01	1,59	>0,05
	6	49	1,25	1,19	0,41	0,55	0,60	0,61	2,07	2,06	>0,05
	7	84	1,44	1,44	0,38	0,63	0,77	0,81	2,47	2,08	>0,05
	8	133	1,61	1,57	0,50	0,84	0,90	0,92	3,66	2,50	<0,05
	9	108	2,22	2,08	0,82	1,43	1,12	1,15	4,68	3,74	<0,05
	10	94	2,56	2,34	1,07	1,53	1,16	1,19	4,21	4,80	<0,05
	11	102	2,59	2,61	0,91	1,48	1,37	1,39	4,99	4,26	<0,05
	12	77	3,23	3,12	1,13	1,81	1,61	1,65	5,10	5,24	<0,05
	13	87	3,81	4,00	0,95	1,54	1,97	2,01	5,86	5,20	>0,05
	14	83	4,39	4,57	1,13	2,16	2,34	2,48	5,63	5,97	<0,05
	15	52	4,21	4,35	0,96	1,41	2,54	2,60	5,56	5,63	>0,05
16	8	4,47	5,05	1,08	1,93	2,81	2,91	2,91	5,63	>0,05	

Tablo 10.Kız Ve Erkek Alt Gruplarının FSH Değerinin Tanımlayıcı İstatistiksel Sonucu

FSH değerinin hangi kız alt grubunda farklı olduğunu bulmak için gruplar arasında Mann Whitney U Testi yapıldı. Mann Whitney U testinin anlamlılık derecesi bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra  $p=0,05/136=0,00036$  bulundu. Kız 0-1 yaş grubu arasında FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,00036$ ). Kız 1-2 yaş grupları arasında FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,00001$ ). Kız 2-3/3-4/4-5/5-6/6-7 yaş grupları arasında FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,00036$ ). Kız 7-8 yaş, 8-9 yaş, 9-10 yaş, 10-11 yaş grupları arasında FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,00001$ ). Kız 11-12 yaş grupları arasında FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,00036$ ). Kız 12-13 yaş grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu( $p<0,00001$ ). Kız 13-14yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı( $p>0,00036$ ). Kız 14-15 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu( $p<0,00001$ ). Kız 15-16yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı( $p>0,00036$ ).

FSH değerinin erkek alt grupları arasında KruskalWallis H testine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur( $p<0,0001$ ). Şekil 11’de erkek alt gruplarının FSH değerinin box-plot grafiği gösterilmiştir



Şekil 11.FSH Değerinin Erkek Alt Gruplarının Box Plot Grafiği

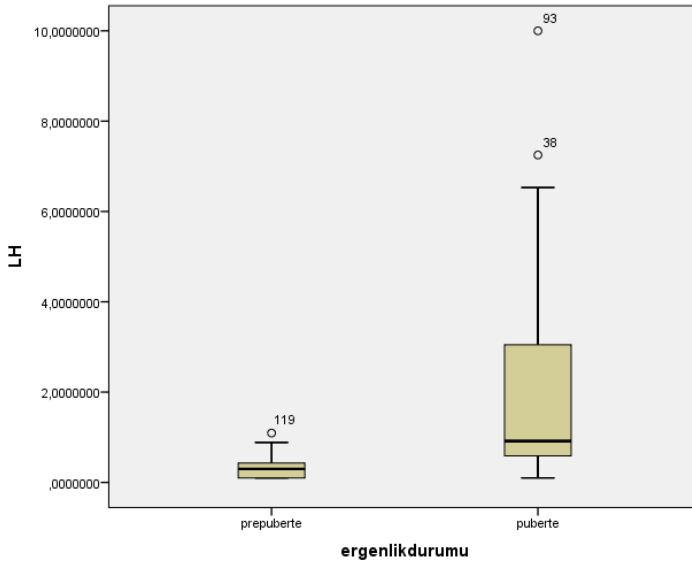
FSH değerinin hangi erkek alt grubunda farklı olduğunu bulmak için gruplar arasında Mann Whitney U testi yapıldı. Mann Whitney U testinin anlamlılık derecesi bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra  $p=0,05/136=0,00036$  bulundu. Erkek 0-1 yaş,1-2 yaş,2-3 yaş,3-4 yaş,4-5 yaş,5-6 yaş,6-7 yaş,7-8 yaş grupları arasında FSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı( $p>0,00036$ ).Erkek 8-9 yaşgrupları arasında FSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,00036$ ). Erkek9-10 yaşve 10-11 yaş grupları arasında FSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı( $p>0,00036$ ). Erkek 11-12 yaş grupları arasındaFSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,00036$ ).Erkek 12-13 yaş,13-14 yaş,14-15

yaş 15-16 yaş arasında FSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu( $p<0,0,00036$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan gruplar birleştirildi.Kız ve erkek alt grupların FSH değerinin %95'lik referans aralığı %2,5-%97,5 persentil şeklinde tablo 15' de gösterilmiştir.

Tablo 11.Kız ve erkek alt grupların FSH değerinin %95'lik referans aralığı

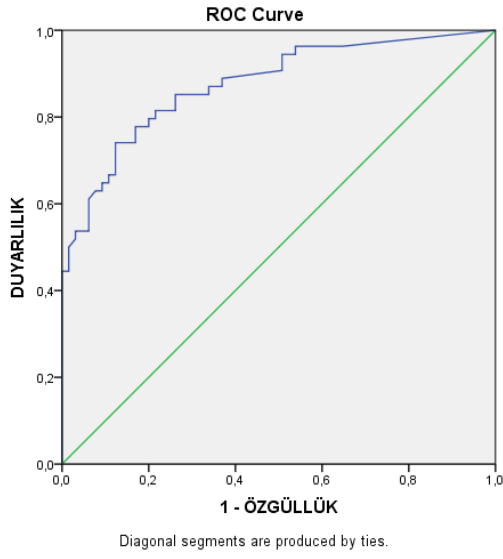
CİNSİYET	YAŞ	N	2,50%	50%	97,50%
ERKEK	0-8 YAŞ	408	1,08	1,47	3,96
	9-11 YAŞ	304	1,65	2,30	4,50
	12-16 YAŞ	307	2,96	4,02	5,74
KIZ	0-1 YAŞ	111	1,02	2,64	4,95
	2-7 YAŞ	418	0,66	1,28	2,39
	8 YAŞ	284	0,94	1,69	2,73
	9 YAŞ	286	1,07	1,84	3,45
	10 YAŞ	214	1,22	2,16	4,58
	11-12 YAŞ	360	1,57	2,86	5,04
	13-14 YAŞ	371	2,12	3,80	5,57
	15-16 YAŞ	140	2,97	4,61	6,17

Mann whitney U testine göre LH değeri kızprepuberte ve puberte grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu( $p<0,0001$ ).



Şekil 12.Kızpuberte ve prepuberte gruplarının LH değerininBox-Plotgrafisi

ROC analizisine göre LH değerinin kız prepuberte ve puberte durumunu tespit etmede yüksek derecede tanısal değeri olduğu tespit edildi (AUC:87,5(0,812-0,939)  $p<0,0001$ ). LH cut-offdeğerini duyarlılığın ve özgüllüğün birbirine en yakın olduğu değer olan 0,5355 alınmasının uygun olduğu tespit edildi (pozitif olasılık oranı:3,98 negatif olasılık oranı:0,255).LH Cut -Off1,09 değeri seçilirse özgüllük %100 çıkıyor ama duyarlılık %44 iniyor.



Şekil 13. Kız Prepuberte ve Puberte grubunun LH değerinin ROC Eğrisi

LH değeri Erkek puberte ve prepuberte grupları arasında Mann Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı( $p=0,055$ ) Erkek puberte ve prepuberte gruplarının ROC eğrisi altında kalan alan AUC:0,875(0,65-1) olmasına rağmen klinik olarak tanısal açıdan anlamlı bir değer bulunmadı( $p>0,05$ ).

Tablo 12. erkek prepubertepubertegruplarının Mann Whitney U testi sonucu

	ERGENLİK DURUMU	N	SIRA ORTALAMASI	SIRA TOPLAMI	U	p
LH	prepuberte	6	4	24	3	>0,05
	puberte	4	7,75	31		
	TOPLAM	10				

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızı Meram tıp fakültesine başvuran 0-18 yaş grubundaki erkek ve kız çocukların LH ve FSH değerlerinin referans aralığı, erkek ve kız çocukların prepuberte ve puberte dönemlerinde LH değerlerinde fark olup olmadığını tespit etmek ve fark varsa LH değeri bakımından bir cut-off çıkartmak amacıyla yaptık.P.Soldin ve ark (2005) tarafından gerçekleştirilen çalışmada uç değerler veri setinden Hoffmann yöntemi kullanılarak çıkartılmıştır.J.Soldin ve ark(1999) tarafından yapılan çalışmada ilk önce her gruptaki örneklem için z değeri ve her grup için örneklem sayısı büyüklüğüne göre hesaplanan olasılık oranına karşılık gelen kritik z değeri hesaplandıktan sonra kritik z değerinin dışında olan örneklemdeki veriler uç değer olarak veri setinden uzaklaştırılmıştır.Bu işlemler veri setinde uç değer kalmayınca kadar tekrarlandı.J.Soldin ve ark (1999)'ın çalışmasında z değerinin hesaplamadan önce verinin normal dağılıma getirilmesi tavsiye ediliyor.Bizim çalışmamızda veri setimizdeki değerler normal dağılıma uymadı ve box-cox dönüşümüyle normal dağılıma dönüştürülemedi.Çalışmamızda uç değerler ortanca ve ortanca mutlak sapma değerleri kullanılarak hesaplanan modifiye z değeri dikkat alınarak tespit edildi.Yukarıdaki iki çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi hasta ve sağlıklı kişilerden oluşmaktadır.Hasta kişilerin değerlerinden dolayı uç değerlerinin olması kaçınılmazdır.Ortanca ve ortanca mutlak sapması verilerinden hesaplanan modifiye z skoru anormal değerlerin fazla olduğu veri setinde uç değerleri daha iyi saptadığını düşünmekteyiz.Kritik modifiye z değerini de önerildiği gibi  $\pm 3,5$  alındı(Iglewicz Boris ve C.Hoaglin David, 1993).Her üç çalışmada da referans aralığı bulmak için Hoffmann'ın tanımladığı trunkal metod kullanılmıştır (P.Soldin ve ark 2005,J.Soldin ve ark 1999).

P.Soldin ve ark( 2005)'ın çalışmasında LH ve FSH Testleri IMMULITE 1000 immünokimyasal yöntemle ölçülmüştür ve iki testinde duyalılığı 0,1 U/L'dir.LH referansını tespit etmek için ana grup ilk önce kadın ve erkek diye sonrasında kadın grubu 0-5 ,6-10.11-14,15-19 yaş alt gruplarına ayrılırken erkek grubu 0-12 ,13-19 yaş alt grubuna bölünmüştür.(P.Soldin ve ark, 2005).Çalışmamızda erkek LH alt grup sayısı ve grup sayısı P.Soldin ve ark( 2005) çalışmasına göre daha fazladır ve LH test ölçümlerimiz COBAS E 601 immünokimyasal cihazla ölçülmüştür.Çalışmamızda erkek 0 yaş grubu LH referans aralığı değerleri erkek 1-8 yaş grubunun LH referans aralığına göre oldukça büyüktür.P.Soldin ve ark( 2005) çalışmasındaki erkek lh grup referans aralığı çalışmamızdaki erkek LH referans aralığından bütün gruplarda daha geniştir.Bunun

sebebinin P.Soldin ve ark( 2005) çalışmasında LH referans aralığı tespit etmeden önce sadece üst %20-alt %20 persentilik kısmı çıkartması ve testlerin farklı cihazda ve farklı yöntemle çalışılması olduğu düşünöldü.Çalışmamızda ilk önce modifiye z değerine göre uç değerleri çıkarttıktan sonra üst %20-alt %20 persentilik kısmını uzaklaştırıldı ve böylece anormal değerler veri setinden P.Soldin ve ark( 2005)'nın çalışmasına göre daha özgöl şekilde uzaklaştırıldı.P.Soldin ve ark(2005) 'ın buldukları FSH referans aralığı hem erkek hem kız grubunda çalışmamızdakine göre daha geniştir ama alt grup sayısı ve grup örneklem büyüklüğü açısından daha azdır.Bunun sebebinin P.Soldin ve ark( 2005) çalışmasında FSH referans aralığı tespit etmeden önce sadece üst %20-alt %20 persentilik kısmı çıkartması ve testlerin farklı cihazda çalışılması olduğu düşünöldü

Mayoklinik laboratuvarlarının çocuklar için kullandığı kemilüminesansyönetimle çalışana AnshLite LH kitinin referans aralığında erkek ve kız çocuk grupları 0,1-8 yaş,9-10 yaş,11-13 yaş ,14-17 yaş şeklinde ayrılmıştır(Mayo Clinic Laboratories, 2022).Mayoklinik LH testi erkek 0 yaş grubu referans aralığı <5 U/L ,erkek 1-8 yaş grubu <0,5 U/L , erkek 9-10 yaş <3,6 U/L, erkek 11-13 yaş <5,7 ,erkek 14-17 yaş 0,8-8,7 U/L iken ;bizim çalışmamızda erkek 0 yaş 0,9-4,9 U/L,erkek 1-8 yaş <0,6 U/L,erkek 9-10 yaş 0,27-0,74U/L ,erkek 11-12 yaş 0,66-3,2 U/L, erkek 13 yaş 1,15-3,85 U/L ,erkek 14-16 yaş 1,76-4,55 U/L'dir..MayoklinikAnshLite LH testi kız 0 yaş grubu referans aralığı <18,3 U/L kız 1-8 yaş grubu <0,3 U/L , kız 9-10 yaş <4,8 U/L, kız 11-13 yaş <11,7 ,kız 14-17 yaş < 16,7U/L iken ;çalışmamızda kız 0-9 yaş referans aralığı 0,21-0,76 U/L, kız 10 yaş 0,32-1,56 U/L,kız 11 yaş 0,63 -5,98 U/L,kız 12 yaş 2,09-6,6 U/L, kız 13 yaş 3,20-8,62 U/L, kız 14 yaş 3,3-11,69 U/L,kız 15-16 yaş 4,78 -17,26 U/L'dır(Mayo Clinic Laboratories, 2022).Çalışmamızda erkek 0 yaş grubu referans aralığını erkek 1-8 yaş grubu referans aralığından AnshLite LHkitininreferans aralığında olduğu gibi farklı bulmasına rağmen kız 0 yaş referans aralığını 1-9 yaş grubundan AnshLite LH kitinin refrans aralığının referans aralığının tersi bir şekilde farklı bulunmadı.İkinci dikkat çekici nokta erkek 1-8 yaş grubumuz 0,16-0,60 U/L iken AnshLite LH kitinin erkek 1-8 yaş grubu referans aralığı <0,5U/L'dir.Kızlarda 9 yaş grubumuzun referans aralığı 8 yaş grubundan farklı değilkenAnshLite LH kitinin refrans aralığında farklı olarak verilmiştir.Kız 1-9 yaş grubumuzda referans aralığı 0,21-0,76 U/L iken AnshLite LH kitinin kız 1-8 yaş grubu referans aralığı <0,3U/L'dir(Tablo 13).

Tablo 13.AnshLite LH kiti ve çalışmamızın LH testinin referans aralığı sonuçları

CİNSİYET	GRUP	ÇALIŞMAMIZIN REFEREANS ARALIĞI			MAYOKLİNİK AnshLite LH KİTİ REFERANS ARALIĞI		
		N	0,025	0,975	GRUP		
ERKEK	0 YAŞ	52	0,90	4,92	0 YAŞ	<0.02-5.0 IU/L	
	1-8 YAŞ	115	0,16	0,60	1-8 YAŞ	<0.02-0.5 IU/L	
	9-10 YAŞ	109	0,27	0,74	9-10 YAŞ	<0.02-3.6 IU/L	
	11-12 YAŞ	264	0,66	3,20	11-13 YAŞ	0.1-5.7 IU/L	
	13 YAŞ	138	1,15	3,86	14-17 YAŞ	0.8-8.7 IU/L	
	14-16 YAŞ	154	1,76	4,56			
KIZ	0-9 YAŞ	777	0,21	0,76	0 YAŞ	<0.02-18.3 IU/L	
	10 YAŞ	116	0,32	1,56	1-8 YAŞ	<0.02-0.3 IU/L	
	11 YAŞ	126	0,63	5,98	9-10 YAŞ	<0.02-4.8 IU/L	
	12 YAŞ	95	2,09	6,60	11-13 YAŞ	<0.02-11.7 IU/L	
	13 YAŞ	128	3,20	8,62	14-17 YAŞ	<0.02-16.7 IU/L	
	14 YAŞ	146	3,30	11,69			
	15-16 YAŞ	154	4,78	17,26			

Koskas ve ark ( 2007)'ın LH ve FSH referans aralığı çalışmasında katılan erkek ve kız çocuklarının izole büyüme hormonu eksikliği dışında bir problemleri yokturduyarlılığı 0,1 U/L olan kemilüminesansyönetmleçalışanbioMerieuxüreticisinin MiniWidas sistemlerindeki LH ve FSH kitlerini kullanmışlardır.Koskas ve ark ( 2007) erkek ve kız olarak iki ana gruba ayırdıktan sonra her ana grubu 1-3 yaş,4-8 yaş,9-19 yaş olarak alt grupları ayırmıştır. 9-19 yaş gruplar Taner evresine göre 5 alt gruba bölünmüştür.Bu ayırma işlemini yaparken Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testlerini kullanmışlardır.Referans aralığı olarak %10-%90 persentilerivermişlerdir.Tablo 14 ve 15' de Koskas ve ark ( 2007)'larının yaptığı çalışmanın FSH referans aralığı gösterilmiştir.

Tablo 14.FSH Referans aralığı (%10-%90)(Koskas ve ark 2007)

	FSH, IU/L			
	n	KIZ	n	ERKEK
1-3 YAŞ	19	3.5 (1.2-5.7)	18	0.6(0.2-1.5)
4-8 YAŞ	22	1.5 (0.8-3.0)	26	0.9 (0.5-1.6)
9-19 YAŞ				
TANNER EVRE 1	19	2.1(0.6-5.1)	34	1.3(0.7-3.1)
TANNER EVRE 2	16	5.1 (2.4-8.7)	19	2.4 (1.1-6.9)
TANNER EVRE 3	19	6.3 (3.8-8.1)	15	3.4 (1.8-6.2)
TANNER EVRE 4	14	5.0 (1.1-9.6)	14	3.2 (1.8-4.8)
TANNER EVRE 5	30	5.0 (2.0-7.6)	30	3.3 (1.4-6.8)

Tablo 15. LH referans Aralığı (%10-%90) (Koskas ve ark 2007)

	LH, IU/L			
	n	KIZ	n	ERKEK
1-3 YAŞ	19	0.2 (0.1-1.3)	17	0.2 (0.1-0.4)
4-8 YAŞ	22	0.1 (0.1-0.9)	24	0.1 (0.1-0.6)
9-19 YAŞ				
TANNER EVRE 1	17	0.1(0.1-0.6)	32	0.2 (0.1-1.4)
TANNER EVRE 2	15	1.2 (0.1-4.1)	18	1.4 (0.2-2.8)
TANNER EVRE 3	19	1.7 (0.2-9.2)	15	2.1(1.2-3.9)
TANNER EVRE 4	12	3.0(0.7-8.6)	14	2.6 (0.9-4.4)
TANNER EVRE 5	27	3.8 (0.5-7.3)	28	3.0 (1.8-5.3)

Koskas ve ark ( 2007) çalışmasının çalışmamızdan üstün tarafı seçilen popülasyonda daha az uç değer sahip örneklem içerme olasılığının olması ve 9-19 yaş gruplarının tanner evresine göre ayrılması olmasına rağmen bizim çalışmamızın artı tarafı grup sayısı olarak fazla olmamız ,uç değerlerin modifiye z skoruna göre çıkartılması ve referans aralığının %2,5-%97,5 persentil şeklinde verilmesidir.

Neely ve ark(1995)'larının 375 normal çocukta 0,01 U/L duyarlılıkta ,kelimüninesans yöntemle çalıştıkları FSH ve LH test referans aralığında hem FSH hem LH erkek ve kız 0 yaş grubu referans aralığı erkek ve kız 1-9 yaş referans aralığından yüksek bulmuşlar ve erkek ve kız 1-9 yaş LH referans aralığını <0,15 U/L olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda sadece erkek 0 yaş grubunun LH değerini, erkek 1-8 yaş grubunun referans değerinden yüksek bulundu ve erkek 1-8 yaş LH referans aralığı değerini <0,60 U/L, kız 0-9 yaş grubu LH referans aralığı değerini <0,72 U/L elde edildi..

Çalışmamızda kız puberte ve prepuberte grupların LH değerleri aralarında yüksek derecede anlamlı bir fark bulundu ve ROC eğrisinde AUC:87,5(0,812-0,939) tespit edildi(p<0,0001).Erkekpuberte ve prepuberte grupların LH değerleri aralarında küçük bir farkla istatistiksel derecede anlamlı bir fark bulunmadı.Eğer erkek örneklem sayısını artılırsa erkek puberte ve prepuberte grupların LH değerleri aralarında anlamlı bir fark olacağını düşünüyoruz.Erkek puberte ve prepuberte grupların LH değerlerinin roc eğrisinde AUC:87,5 olarak elde edilmesine rağmen klinik olarak kullanılması uygun olmadığı tespit edildi(p>0,05).Oelkers ve ark ( 2021) COBAS E sistemiyle ölçülen FSH ve LH testlerini puberte evrelerine göre değerledirmişler ve erkek tanner evre 1 ile tanner evre 2

arasında LH değerinin Cut-Off noktası olarak 0,56 U/L seçilirse %86 duyarlılık %88 özgüllükle taner 1 ile taner 2 evresi ayrıldııkları bulmuşlardır( AUC:0.906 (0.892–0.921) ama kız taner 1 ile taner 2 evresi arasında LH değeri açısından fark bulamayışlar( $p>0,05$ ).çalışmamızda kız ve erkek taner evresine göre değil puberteyepuberte durumuna göre ayrıldığından Oelkers ve ark ( 2021) alışmasına göre farklı bulunmuştur.

Sonuç olarak erkek ve kız LH referans aralığı tablo 9’da gösterilmiştir.En dikkat çekici bulgu erkek 0 yaş grubununLH referans aralığının,erkek 1 yaş grubun LH referans aralığından farklı olurken kız 0 yaş grubunun LH referans aralığının,kız 1 yaş grubu LH referans aralığından farklı olmamasıdır.Kız ve erkek FSH referans aralığı tablo 11’de gösterilmiştir.En dikkat çekici bulgu kız 0-1 yaş grubunun FSH referans aralığının ,kız 2 yaş grubun FSH referans aralığından farklı olurken erkek 0-1 yaş grubunun FSH referans aralığının,erkek 2 yaş grubu FSH referans aralığından farklı olmamasıdır.Kız puberte ve prepuberte grupları arasında LH değeri açısından klinik açıdan anlamlı derecede fark tespit edildi. LH cut-off (kesim noktası) değerini 0,53 U/L alırsak %79 duyarlılık ,%80 özgüllükle kızlarda puberte ve prepuberte durumu klinik olarak ayırt edilmektedir.Erkek puberte ve prepuberte gruplarının LH değeri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığından cut-off değeri ıkartılamamıştır.

İlk 1 ay hem FSH ve LH referans aralığını elimizde yeterli veri olmadığı için elde edilememiştir.Literatürde FSH ve LH değerlerinin ilk bir ayda farklı olduğuna dahil yayınlar vardır(Schmidt ve Schwarz, 2000).Erkek puberte ve prepuberte grupları arasında LH değeri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.örneklem sayısı artılılırsa arada anlamlı derecede fark olacağını düşünmekteyiz.

## 6.KAYNAKLAR

- Bordini, B. ve Rosenfield, R. L. (2011). Normal pubertal development: Part II: Clinical aspects of puberty. *Pediatrics in Review*. doi:10.1542/pir.32-7-281
- Boris, Iglewicz; ve David, C. H. (1999). *How to Detect and Handle Outliers* (C. 16).
- Bundak, R., Darendeliler, F., Günöz, H., Baş, F., Saka, N. ve Neyzi, O. (2011). Puberty and Pubertal Growth in Healthy Turkish Girls: No evidence for secular trend. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 1(1), 8–14. doi:10.4008/jcrpe.v1i1.16
- Choi, J. H. ve Yoo, H. W. (2013, Şubat). Control of puberty: Genetics, endocrinology, and environment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. doi:10.1097/MED.0b013e32835b7ec7
- Gürdöl Figen. (2019). *Tıbbi BİYOKİMYA* (4. bs.). İstanbul: Nobel Tıp Kütüphanesi.
- Haber, H. R., Wollmann, H. A., Ranke, M. B., Haber, H. P. ve Wollmann, E.-H. A. (1995). Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr*, 154, 182–186.
- Hayran Murat Hayran Mutlu. (2020). *Sağlık araştırmaları için temel istatistik* (3. bs.). Ankara : Omega Araştırma .
- Horn, P. S. ve Pesce, A. J. (2003). Reference intervals: An update. *Clinica Chimica Acta*, 334(1–2), 5–23. doi:10.1016/S0009-8981(03)00133-5
- Horowitz, G. L., Altaei Sousan, Boyd James C., Ceriotti Ferruccio ve Horn Paul. (2010). Defining, Establishing, and Verifying Reference interval in the Clinical Laboratory. *Clinical and Laboratory Standart Institute (CLSI)*, 28(30), 1–40.
- Koskas, T., Souaré, K., Ouahabi, T., Porquet, D. ve Chevenne, D. (2007). Reference intervals for follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and prolactin in children and young adults on the bioMérieux Mini-Vidas system. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(4), 541–545. doi:10.1515/CCLM.2007.086
- Iglewicz Boris ve C. Hoaglin David. (1993). *How to Detect and Handle Outliers* (C. 16).
- Marshall, W. A. ve Tanner, J. M. (1969). *Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls*. *Arch. Dis. Childh.*
- Mayo Clinic Laboratories. (2022, 1 Nisan). Luteinizing Hormone (LH), Pediatrics, Serum.
- Meler Peter C. ve Zünd Richard E. (2000). *Statistical Methods in Analytical Chemistry Second Edition* (2. bs., C. 2). New York: A WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION.
- Neely, E. K., Hintz, R. L., Wilson, D. M., Lee, P. A., Gautier, T., Argente, J. ve Stene, M. (1995). Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *The journal of pediatrics*, 127, 40–46.
- Oelkers, L., Vogel, M., Kalenda, A., Surup, H. C., Korner, A., Kratzsch, J. ve Kiess, W. (2021). Socioeconomic Status Is Related to Pubertal Development in a German Cohort. *Hormone Research in Paediatrics*, 93(9–10), 548–557. doi:10.1159/000513787
- Ovla Havva Didem ve Taşdelen Bahar. (2012). Aykırı Değer Yönetimi. *Mersin Üniv*

*Sağlık Bilim Derg*, 5(3), 1–8.

P.Soldin Offie, G.Hoffman, E., Waring, M. A. ve Soldin, S. J. (2005). Pediatric reference intervals for FSH, LH, estradiol, T3, free T3, cortisol, and growth hormone on the DPC IMMULITE 1000. *Clinica Chimica Acta*, 355(1–2). doi:10.1016/j.cccn.2005.01.006

Perrett, R. M. ve Mcardle, C. A. (2013). Molecular mechanisms of gonadotropin-releasing hormone signaling: Integrating cyclic nucleotides into the network. *Frontiers in Endocrinology*, 4(NOV). doi:10.3389/fendo.2013.00180

Rıfai Nader, Horvath Andrea Rita ve . WITTWER Carl T. (2018). *TIETZ TEXTBOOK OF CLINICAL CHEMISTRY and MOLECULAR DIAGNOSTIC* (6. bs., C. 6). | St. Louis, Missouri: Elsevier,.

Rodwell Victor W., Bender David A., BothamKathleen M., Kennely Peter J., Weil ve Anthony, P. (2015). *HARPER'S ILLUSTRATED BIOCHEMISTRY 30th* (C. 30).

Schmidt, H. ve Schwarz, H. P. (2000). Serum concentrations of LH and FSH in the healthy newborn. *European Journal of Endocrinology*, 143, 213–215. www.eje.org adresinden erişildi.

Soldin, S. J., Murthy, J. N., Agarwalla, P. K., Ojeifo, O. ve Chea, J. (1999). Pediatric reference ranges for creatine kinase, CKMB, troponin I, iron, and cortisol. *Clinical Biochemistry*, 32(1). doi:10.1016/S0009-9120(98)00084-8