

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI**

**PUBERTAL BÜYÜME ATILIMININ FARKLI
EVRELERİNDE BULUNAN BİREYLERDE HORMONAL
DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ**

Dt. Mehmet UĞURLU

**Ortodonti Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İsmail CEYLAN**

**ERZURUM
2017**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PUBERTAL BÜYÜME ATILIMININ FARKLI
EVRELERİNDE BULUNAN BİREYLERDE HORMONAL
DEĞİŞİMLERİN İNCELENMESİ**

Dt. Mehmet UĞURLU

Tez Savunma Tarihi : 23.05.2017

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Sibel BİREN

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Nihat KILIÇ

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Ali KİKİ

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

Uzmanlık Tezi
ERZURUM – 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Büyüme ve Gelişim	4
2.1.1. Büyüme ve Gelişimin Evreleri	6
2.1.1.1. Bebeklik (İnfanıl) Dönemi.....	7
2.1.1.2. Çocukluk (Juvenil) Dönemi.....	7
2.1.1.3. Gençlik (Adolesan) Dönemi	8
2.1.1.4. Yetişkinlik (Adult) Dönemi	10
2.2. Postnatal Büyüme Etkileyen Faktörler	10
2.2.1. Genetik Faktörler	10
2.2.2. Beslenme.....	10
2.2.3. Hormonal Faktörler.....	11
2.2.4. Kronik Hastalıklar.....	13
2.2.5. Psikolojik Faktörler.....	13
2.3. Puberte	13
2.3.1. Puberte Fizyolojisi (Nöro-Endokrinolojisi)	14
2.3.2. Puberte Başlangıcını Etkileyen Faktörler	16
2.3.3. Maturasyonel Gelişimin ve Pubertal Büyüme Atılımının Değerlendirilmesi	16

2.3.3.1. Kronolojik Yaş.....	18
2.3.3.2. Diş Yaşı.....	18
2.3.3.3. Boy ve Ağırlık Artışları	18
2.3.3.4. Cinsiyet Karakterleri ve Menarş Yaşı.....	18
2.3.3.5. Kemik Yaşı	19
2.4. El ve Bilek Kemiklerindeki Ossifikasyon Olayları	20
2.4.1. Sesamoid Kemik	21
2.4.2. Os Hamatum (Çengel Kemik)	21
2.4.3. Os Pisiforme (Nohutsu Kemik)	22
2.5. Büyüme İle İlgili Hormonlar	29
2.5.1. Büyüme Hormonu (GH)	29
2.5.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)	31
2.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3 (IGFBP-3).....	34
3. MATERYAL VE METOT.....	37
3.1. Bireylerin Seçim Kriterleri	37
3.2. Araştırma Materyalleri.....	37
3.3. Maturasyonel Değerlendirme Yöntemleri	38
3.4. Kan Serumu Değerlerinin Ölçümü	40
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	40
3.6. Metot Hatasının Değerlendirilmesi.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR	74
EKLER	93

EK-1. ÖZGEÇMİŞ	93
EK-2. GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMESİ PROTOKOLÜ.....	94
EK 3. ETİK KURUL ONAY FORMU	95



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İsmail CEYLAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimimdeki katkılarından dolayı dekanımız Sayın Prof. Dr. Abdülvahit ERDEM'e, bölüm hocalarımız Sayın Doç. Dr. Nihat KILIÇ' a ve Yrd. Doç. Dr. Ali KİKİ' ye, biyokimyasal çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ebubekir BAKAN' a, istatistiksel analizlerin uygulanmasında ve yorumlanmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ömer AKBULUT' a, tüm mesai arkadaşlarıma, hayatımın her döneminde beni koşulsuz destekleyen sevgili anneme, babama ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dt. Mehmet UĞURLU

ÖZET

Pubertal Büyüme Atılımının Farklı Evrelerinde Bulunan Bireylerde Hormonal Değişimlerin İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, el bilek radyografileri üzerinden belirlenen pubertal büyüme atılımının safhaları ile lateral sefalometrik radyografiler üzerinden belirlenen servikal vertebraların maturasyonel safhaları ile GH, IGF-I, IGFBP-3 hormonlarının serum miktarları arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza kronolojik yaşları 9-16 aralığında olan 45 kız ve 45 erkek toplam 90 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Her bir bireyden el-bilek radyografileri, lateral sefalometrik radyografiler ve kan örnekleri aynı gün içerisinde alınmıştır. Pubertal büyüme atılımı evreleri, el-bilek radyografilerinde Grave-Brown yöntemi, lateral sefalometrik radyografilerde ise Hassel-Farman yöntemi kullanılarak belirlenirken, GH, IGF-I ve IGFBP-3' ün serum değerleri rutin biyokimyasal yöntemler kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 20.0 programı ile Spearman Rank Korelasyon Analizi, Kolmogorov-Smirnov testi, ANOVA, Kruskal-Wallis testi ya da Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: GH, IGF-I ve IGFBP-3' ün serum seviyelerindeki değişimler cinsiyetler arasında önemli farklılık göstermemiştir. Serum GH değerlerinin pubertal atılım safhalarına bağlı olarak önemli bir değişim göstermediği ($0,05 < p$) tespit edilmiştir. IGF-I ve IGFBP-3' ün serum seviyeleri her iki cinste de pubertal büyüme atılımı safhalarına bağlı olarak önemli düzeyde ($p < 0,001$) değişim kaydetmiş ve pubertal büyüme atılımının başlamasından pik yaptığı döneme kadar giderek artma eğilimi göstermiştir.

Sonuç: Serum GH düzeyinin aksine serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin pubertal büyüme atılımı ile önemli bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin pubertal büyüme atılımının safhalarının belirlenebilmesi ve kalan büyüme miktarının öngörülebilmesinde yardımcı bir araç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pubertal büyüme atılımı, Grave-Brown ve Hassel-Farman yöntemleri, Büyüme hormonu, İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3.

ABSTRACT

Assessment of Hormonal Changes in Individuals with Different Pubertal Growth Spurt Stages

Aim: The aim of this study was to determine the relationship between pubertal growth spurt stages determined by hand-wrist radiographs or the maturation phases of cervical vertebrae determined by lateral cephalometric radiographs and serum levels of GH, IGF-1, IGFBP-3 hormones

Material and Method: This study comprised a total of 90 healthy individuals, 45 girls and 45 boys, aged between 9-16 years. Hand-wrist and lateral cephalometric radiographs and blood samples were taken from each individual in same day. Serum levels of GH, IGF-1 and IGFBP-3 were measured using routine biochemical methods. Pubertal growth spurt stages were determined using the Grave-Brown method on hand-wrist radiographs and the Hassel-Farman method on lateral cephalometric radiographs. Statistical analyses of the data were performed using Spearman Rank correlation analysis, Kolmogorov-Smirnov, ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U tests by using SPSS 20.0 version.

Results: Serum levels of GH, IGF-1 and IGFBP-3 did not significantly differ between the genders. Serum GH levels showed insignificant change ($0,05 < p$) during the pubertal spurt stages. Serum levels of IGF-I and IGFBP-3 were changed significantly ($p < 0.001$) in both genders during pubertal growth spurt stages and their levels showed a tendency to increase gradually from onset to peak of pubertal growth spurt.

Conclusion: In contrast to serum GH levels, serum IGF-1 and IGFBP-3 levels showed a significant relation with pubertal growth spurt. This finding indicated that, serum IGF-I and IGFBP-3 levels can be used as an adjunct to determine the stages of pubertal growth spurt.

Key Words: Pubertal growth spurt, Grave-Brown and Hassel-Farman methods, Growth hormone, Insulin-like growth factor-1, Insulin-like growth factor binding protein-3.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALS	: Asit labil sabünit
GH	: Büyüme hormonu
FSH	: Folikül stimülan hormon
GABA	: Gammaamino-butirik asit
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı faktör
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
ICMA	: Kemiluminesans
IGF	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
IGFBP-3	: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
IMEA	: İmmünoenzimometrik
IRMA	: İmmünoradiyometrik
kD	: Kilodalton
kVP	: Kilovolt
LH	: Luteinize edici hormon
mA	: miliamper
mg/mL	: Miligram/mililitre
mmol/L	: Milimol/litre
µIU/mL	: Mikro internasyonal ünite/mililitre
NE	: Nörepinefrin
ng/mL	: Nanogram/mililitre
OC	: Osteokalsin
pmol/L	: Pikomol/litre
PTH	: Paratiroid hormon
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimülan hormon
U/L	: Ünite/litre

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Doğum öncesi ve doğum sonrası baş vücut oranları	5
Şekil 2.2. Dokuların büyüme eğrileri (Scammon).....	6
Şekil 2.3. Boy artışının hızına göre her iki cins için maturasyonel gelişim evreleri	24
Şekil 2.4. GH ve IGF-1' in etki mekanizması	34
Şekil 3.1. Grave-Brown yöntemine göre oluşturulan gruplar	39
Şekil 3.2. Hassel-Farman yöntemine göre a. C2 safhası, b. C3 safhası, c. C4 safhası, d. C5 safhası	39

TABLULAR DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Pubertal atılım safhalarının değerlendirilmesine ilişkin metot hata kontrolü (Spearman Rank Korelasyon Analizi) sonuçları	46
Tablo 4.2. Kronolojik yaş ve kemik yaşına ilişkin verilerin cinslere göre dağılımı	46
Tablo 4.3. Kronolojik yaşa ilişkin verilerin pubertal büyüme atılımı evrelerine göre (Grave-Brown) dağılımı	47
Tablo 4.4. Pubertal Büyüme atılımı evrelerine göre (Grave-Brown) kemik yaşına (Greulich-Pyle) ilişkin verilerin dağılımı	47
Tablo 4.5. Pubertal Büyüme atılımı evrelerine göre (Hassel-Farman) kronolojik yaşa ilişkin verilerin dağılımı	47
Tablo 4.6. Pubertal Büyüme atılımı evrelerine göre (Hassel-Farman) kemik yaşına (Greulich-Pyle) ilişkin verilerin dağılımı	47
Tablo 4.7. Kızlarda her iki yöntemle göre belirlenen pubertal büyüme atılım safhaları arasındaki ilişkiyi gösteren Ki Kare Bağımsızlık Testi sonuçları	48
Tablo 4.8. Erkeklerde her iki yöntemle göre belirlenen pubertal büyüme atılım safhaları arasındaki ilişkiyi gösteren Ki Kare Bağımsızlık Testi sonuçları	48
Tablo 4.9. Serum GH değerlerindeki cinsler arası farklılıkları gösteren Mann Whitney-U testi sonuçları	48
Tablo 4.10. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evreleri için (Grave-Brown) serum GH değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları	49

Tablo 4.11. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evreleri için (Hassel-Farman) serum GH değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları.....	49
Tablo 4.12. Serum IGF-1 değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları (Grave-Brown)	49
Tablo 4.13. Serum IGF-1 değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları (Hassel-Farman)	50
Tablo 4.14. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre (Grave-Brown) serum IGF-1 değerlerinin dağılımı.....	50
Tablo 4.15. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre (Hassel-Farman) serum IGF-1 değerlerinin dağılımı.....	50
Tablo 4.16. Kızlarda farklı puberte safhalarına göre (Grave-Brown) serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları.....	51
Tablo 4.17. Erkeklerde farklı puberte safhalarına göre (Grave-Brown) serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları.....	51
Tablo 4.18. Kızlarda farklı puberte safhalarına göre (Hassel-Farman) serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları.....	51
Tablo 4.19. Erkeklerde farklı puberte safhalarına göre (Hassel-Farman) serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları.....	52
Tablo 4.20. Serum IGFBP-3 değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları (Grave Brown).....	52
Tablo 4.21. Serum IGFBP-3 değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi....	52
Tablo 4.22. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre (Grave-Brown) serum IGFBP-3 değerlerinin dağılımı	53

Tablo 4.23. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre (Hassel-Farman) serum IGFBP-3 değerlerinin dağılımı.....	53
Tablo 4.24. Kızlarda farklı puberte safhalarına göre (Grave-Brown) serum IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları	53
Tablo 4.25. Erkeklerde farklı puberte safhalarına göre (Grave-Brown) serum IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları ..	53
Tablo 4.26. Kızlarda farklı puberte safhalarına göre (Hassel-Farman) serum IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları	54
Tablo 4.27. Erkeklerde farklı puberte safhalarına göre serum (Hassel-Farman) IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları	54

1. GİRİŞ

Diş, çene, yüz sisteminde meydana gelen dental, dento-alveolar ve iskeletsel düzeydeki anomalilerin tedavisinin yanı sıra, daha erken dönemlerde bu anomalilerin oluşmasını ve morfolojik yapıda sonradan tedavi gerektirecek boyutta kalıcı anomalilere dönüşmesini engelleyecek şekilde koruyucu ve önleyici tedaviler yapılması da ortodontinin ilgi alanı içerisine girmektedir. Bu itibarla ortodonti bilimi, tüm bireyleri büyüme gelişim faaliyetleri açısından hemen doğum sonrası dönemden başlayarak, erişkinliğe ulaştığı döneme kadarki süreç boyunca yakından izlemekte ve gerek duyulduğunda uygun müdahaleleri yapmayı hedeflemektedir. Çünkü ortodonti, büyüme ve gelişimin normalden sapmasıyla diş çene yüz sisteminde meydana gelen anomalileri tedavi ederken, büyük ölçüde bireyde var olan aktif büyüme potansiyelinden yararlanmayı amaçlamaktadır.

Çenelerin ve yüzün mevcut büyüme ve gelişim potansiyelinin yönünün, miktarının ve zamanının tespiti, tedavi planlaması ve tedavi başarısı açısından çok büyük önem arz etmektedir. Ortodontik tedaviler için en ideal dönemin, fizyolojik gelişim süreci içerisinde bireyin büyüme atılımına başladığı erken adolesan dönem olduğu tüm ortodontistlerce kabul edilmektedir. Özellikle dento-alveolar ve iskeletsel düzeydeki şiddetli anomalilerin fonksiyonel ve ortopedik tedavilerinde, pubertal büyüme atılımı başlangıcının ve safhalarının tespiti tedavi prognozu ve başarısı açısından önemli bir faktördür.¹⁻⁵

Büyüme-gelişim olayları, genetik yapı yanı sıra hormonlar, dokuya özgü büyüme faktörleri, beslenme, iklim ve coğrafi şartlar gibi iç ve dış ortamla ilişkili birçok faktörün etkileşimi ile gerçekleşen bir süreçtir. Bireyin büyüme gelişiminin değerlendirilmesinde boy ve ağırlık artışları, kemik yaşı, diş yaşı ve kronolojik yaş gibi birçok kriterden yararlanılmaktadır. Kemiksel gelişim, baş ve yüz bölgesi dâhil olmak

üzere tüm vücudun büyüme ve gelişim düzeyinin ve potansiyelinin değerlendirilmesinde kullanılabilir en güvenilir ölçü olarak kabul edilmektedir.⁴ Kemiksel gelişim düzeyi, bireyin pubertal gelişim aşamalarını göstermede de kronolojik yaş ve diğer ölçütlerden daha belirleyicidir.^{3,4,6,7}

Bireyin büyüme ve gelişim aşamalarını değerlendirmek amacıyla, el-bilek bölgesinde bulunan kısa kemiklerin olgunlaşma dönemlerinin ve epifiz-diafiz ilişkilerinin kullanımı günümüzde en geçerli yöntem olarak kabul edilmektedir.¹⁻⁵ Büyüme-gelişim düzeyinin ve potansiyelinin değerlendirildiği çalışmalar, pubertal büyüme atılımı başta olmak üzere kranio-fasiyal komplekste gerçekleşen büyüme miktarı ve zamanlamaları ile el-bilek kemiklerinin kemikleşme zamanları ve epifiz-diafiz ilişkileri arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.⁶⁻¹⁰

İskeletsel olgunluk düzeyinin ve dönemlerinin saptanmasında el ve bilek kemiklerinin yanı sıra, servikal vertebraların da yararlı olabileceği Lamparski¹¹ tarafından ortaya konmuş ve servikal vertebraların olgunluk dönemleri ile ilgili olarak kızlar ve erkekler için birtakım standartlar geliştirilmiştir. Ayrıca Hassel-Farman¹² ve Bacetti ve arkadaşları¹³ gibi araştırmacılar da bireylerin iskeletsel olgunluk dönemlerini servikal vertebralar üzerinden değerlendirerek bu yöntemin geçerliliğini ortaya koymuşlardır.

Pubertal büyüme atılımı, yoğun hormonal aktivitenin gerçekleştiği ve kompleks birtakım mekanizmalar tarafından kontrol edilen fizyolojik bir dönemdir.¹⁴ Bu dönemde etkili olan farklı hormonlar mevcut olmakla birlikte, literatürde bu dönem içerisindeki hormonal değişimlerin değerlendirildiği çalışmalarda ağırlıklı olarak GH (Büyüme hormonu) ve GH ile direkt bağlantılı olan IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) ve IGFBP-3 (İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3) hormonlarından yararlanıldığı gözlenmektedir.¹⁰⁻¹²

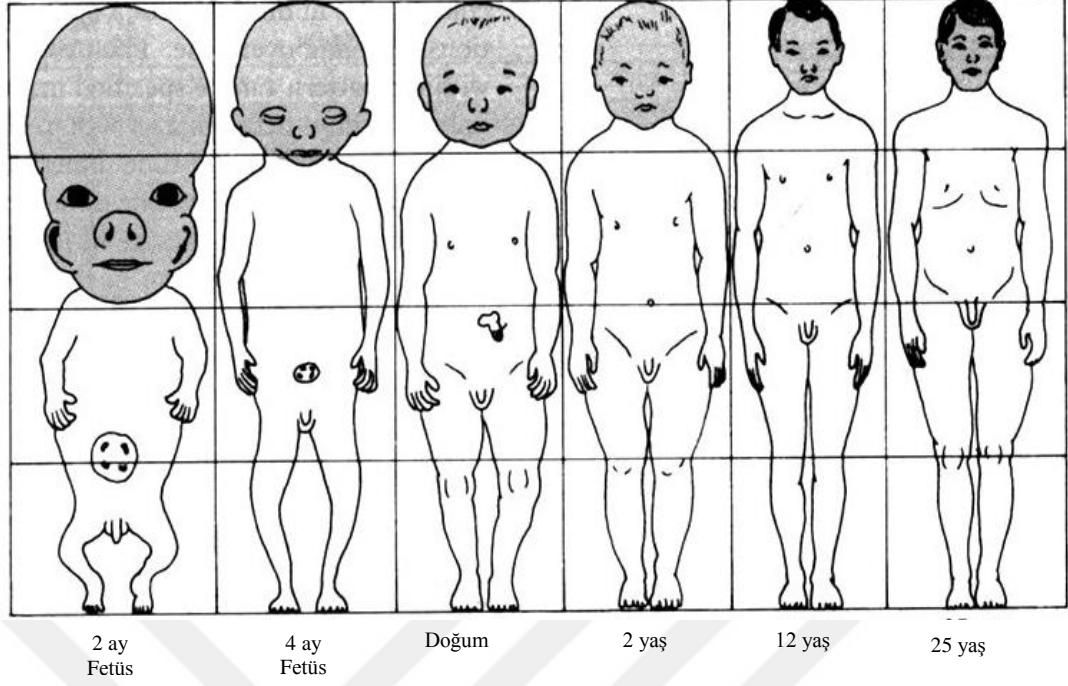
Bu çalışmanın amacı, el-bilek kemiklerindeki kemikleşme olayları ve epifiz-diafiz ilişkileri ile servikal vertebraların maturasyonel safhalarına göre belirlenen pubertal büyüme atılımı evreleri ile bu dönem içerisinde bireyin büyüme ve gelişimi üzerinde etkili olan hormonların serum değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Ayrıca bu incelemeden elde edilecek bilgilerin, özellikle iskeletsel düzeydeki ortodontik anomalilerin tedavisine ilişkin olarak daha gerçekçi tanı ve tedavi planlaması yapılmasında ortodontistlere yardımcı olmasını sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

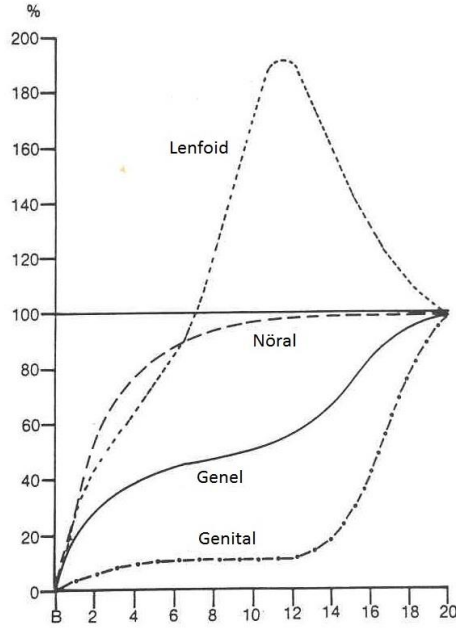
2.1. Büyüme ve Gelişim

Büyüme, canlının tümünün veya herhangi bir bölümünün hücre sayısındaki artışa bağlı olarak daha büyük bir hacme ulaşmasıdır. Diğer bir deyişle büyüme, kütle ve hacim artışıdır.¹⁵ Büyüme yi yalnız boy artışı olarak düşünmek doğru değildir, çünkü büyüme uzayın her üç yönünde gerçekleşen bir olaydır.¹⁶ Büyüme esnasında, organların tümü veya herhangi bir kısmının vücudun bütününe göre oransal olarak farklılaşması, değişmesi ise gelişim olarak adlandırılmaktadır. Gelişim ayrıca, bütün hayat siklusu boyunca organizmanın bütününe veya bu bütünü oluşturan bölümlerin tabi olduğu ve organizmanın boyut, yapı, pozisyon ve ilişkilerini ilgilendiren değişikliklerin tümü olarak da tanımlanmaktadır.¹⁷ Büyüme ve gelişimi birbirinden ayırmak imkânsızdır.¹⁶ Normal şartlar altında insanda büyüme ve gelişim olayları birlikte bir denge içerisinde seyreder. Bir taraftan boyutlarda artış meydana gelirken, diğer taraftan da organizmanın çeşitli kısımları arasındaki oranlarda değişiklikler meydana gelir.¹⁸ Vücudun zaman içerisindeki fiziksel düzenlenmesi ise büyüme modeli olarak adlandırılır.¹⁸ Mesela intrauterin hayatın 3. ayında baş, vücudun %50' sini oluşturmaktadır ve bu aşamada kranyum yüze oranla daha geniştir. Ancak erişkin bir bireyde baş tüm vücudun % 12' lik kısmını oluşturmaktadır (şekil2.1). Vücuttaki tüm doku sistemlerinin aynı hızla büyümemesi normal büyüme modelinin başka bir yönüdür.¹⁶



Şekil 2.1. Doğum öncesi ve doğum sonrası baş vücut oranları

Yumuşak ve sert dokular, santral sinir sistemi ve beyinden daha hızlı bir büyüme gösterirler. Bu arada baş boyutlarında nisbi bir azalma gözlenir. Organizmayı oluşturan çeşitli dokuların büyüme modelleri tüm büyüme modeline yansır. Değişik doku sistemleri içinde bu dokuyu oluşturan bölümler farklı büyüme hızına sahiptir. Vücudun temel doku sistemlerinin büyüme hızlarına ilişkin eğriler Scammon¹⁹ tarafından ortaya konulmuştur (Şekil-2.2). Nöral dokuların büyümesi genelde 6-7 yaşlarında tamamlanır. Genel vücut büyümesi, kemik, kas ve viseral sistemde genellikle 's' şeklinde bir büyüme eğrisi gösterir. Vücut büyümesi çocukluk döneminde düşük bir hız gösterirken, pubertal dönemde yüksek bir hıza ulaşır. Lenfoid doku büyümesi ise erken çocuklukta hızlanma gösterirken, pubertal dönemin sonunda düşük bir seyir gösterir.²⁰



Şekil 2.2. Dokuların büyüme eğrileri (Scammon)

Büyüme süresince baş ve yüzdeki oranların değişimleri de farklılık gösterir. Şöyleki doğumda yüz ve çeneler kranyuma göre oransal olarak daha az gelişmiş şekilde iken, postnatal dönemde fasial yapılar kranial yapılara oranla daha fazla büyüme gösterirler.²¹

Bireyler bazen normal büyüme ve gelişim gösterirken, bazen de normalden sapmalar gösterebilirler. Çocuğun gerek doğum öncesi gerekse doğum sonrası büyüme ve gelişiminin normal ve düzenli olabilmesi için ilk şart, sağlıklı bir genetik yapıya sahip olmasıdır. Genetik faktörün dışında iç ve dış çevresel faktörlerinin de önemli etkileri vardır. Bunlar; intrauterin ortam, cinsiyet, hormonal faktörler (tiroid ve hipofiz hormonları vb.), anne ve bebeğin beslenmesi, kullanılan ilaçlar, virüs enfeksiyonları, mevsimler, fonksiyon gibi iç ve dış ortam koşulları şeklinde sıralanabilir.^{22,23}

2.1.1. Büyüme ve Gelişimin Evreleri

Yaşamın belirli dönemlerinde, bireyin büyüme ve gelişimi farklı hızlanmalar göstermektedir. Büyümenin belli dönemlerinde hızlanma olurken, belli dönemlerde ise büyüme hızı azalmaktadır. Ortodontik açıdan bireyin büyüme hızı ve potansiyeli son

derece önemlidir. Özellikle çenelerdeki iskeletsel bozuklukları, büyüme atılım dönemlerinde daha hızlı ve etkin biçimde tedavi edebilmek için, bu büyüme atılım dönemini oluşturan safhalar ayrıntılı olarak tespit edilebilmelidir. Bir birey büyüme atılımını tamamlamış ise ileri düzeydeki iskeletsel anomalilerin sırf ortodontik yöntemlerle düzeltilmeye çalışılması sonuçsuz kalacaktır. Bu nedenle bireyin doğumdan başlayıp erişkin oluncaya kadar geçirdiği büyüme evrelerini ve bu evrelerde geçirdiği büyüme atımlarının bilinmesi önemlidir.^{15,16,24}

2.1.1.1. Bebeklik (İnfantil) Dönemi

Doğumla başlayan ve sonraki ilk iki yılı kapsayan dönemdir. Büyüme hızı başlangıçta çok yüksek düzeyde iken, birinci yaşın sonlarına doğru bir yavaşlama gösterir. Aslında bu düşüş intrauterin hayatın son dönemlerinden itibaren devam etmektedir. Doğum sonrası ilk iki yıllık dönemde büyüme ve gelişim hızında önemli bir düşüş olmasına rağmen, yine de diğer büyüme dönemlerinden daha yüksek seviyede bir büyüme ve gelişim hızı söz konusudur.^{15,16}

İnfantil dönem aynı zamanda süt dişlenmenin olduğu dönemdir. Bu dönemde süt dişleri, diş kavisindeki yerlerini alırlar ve süt dişi dizisini oluştururlar. Bu dönemde bebeğin anne memesinden beslenmesi ile dudak ve yanak kaslarının gelişimi açısından emme fonksiyonunun izlenmesi dışında, ortodontik açıdan yapılabilecek fazla bir şey yoktur. Bu dönemde sadece ortodontik anomali oluşturabilecek etkenlerin ortadan kaldırılmasına çalışılır. Zorunlu olduğunda kullanılan biberon ve yalancı emziklerin fizyolojik şartlara uygun olması dikkat edilmesi gereken hususlardan biridir.²⁴

2.1.1.2. Çocukluk (Juvenil) Dönemi

Bebeklik döneminin sonundan, başka bir deyişle ikinci yaşın başından büyüme hızının en aza düştüğü puberte öncesine kadar süren bir dönemdir. Ortalama olarak erkeklerde 11-12 yaşlarında, kızlarda ise 9-10 yaşlarında büyüme hızı en düşük

seviyesine düşer ve çocukluk dönemi son bulur. Büyüme ve gelişim bu dönemde infantil dönemdeki kadar olmamakla birlikte yine de hızlı kabul edilebilir. Fakat infantil dönemdeki düşüş bu dönemde de devam eder. Bir istirahat dönemi gibi büyüme hızı yavaşlar ve çocuğun o yaşa kadar ki en düşük düzeyine iner. Bu dönem içinde büyümeyi etkileyen çevresel etkenler de önemli olmakla birlikte, büyümenin esas belirleyicileri hormonlardır (büyüme hormonu: GH ve tiroid stimulan hormon: TSH).²⁵

Süt dişlerinin yerlerini daimi dişlere bırakması ve daimi diş kavsine geçiş bu dönemde olur. Bu dönemde diş kavislerindeki büyüme de doğumdan sonraki ilk 2,5 yılda meydana gelen büyümeden daha azdır¹⁶, yani diş kavislerindeki büyüme olayı da kısmen istirahat durumuna geçmiştir. Bu yüzden çocukluk dönemi, ortodontik tedavi yönünden özellikle de iskeletsel düzeydeki anomalilerin tedavisi bakımından erken dönem olarak kabul edilir. Bununla birlikte bu dönem boyunca koruyucu önleyici tedaviler ve geç karma dentisyon döneminde fonksiyonel tedaviler rahatlıkla uygulanabilmektedir.²⁴

2.1.1.3. Gençlik (Adolesan) Dönemi

Erkeklerde 11-12 yaşlarında, kızlarda ise 9-10 yaşlarında sona eren çocukluk döneminin ardından, genç erişkinlik dönemi başlar. Bu dönem bazı kaynaklara göre 19-20 yaşlarına kadar devam eder, daha sonra yetişkinlik dönemi başlar.^{24,26} Bazı kaynaklara göre de bu dönem erkeklerde 20 yaşlarında, kızlarda ise 18 yaşlarında sona erer. Normal pubertal büyüme atılım dönemi; hızlı iskeletsel büyüme, cinsel maturasyon ve vücut genelinde kaydedilen büyük değişiklikleri kapsar. Erkeklerde görülen ses kalınlaşması, sakal ve bıyık çıkmaya başlaması gibi belirtilerin yanı sıra, kızlarda da göğüslerin belirmesi, vücuttaki yağ dokusu artışı ve menarşa ulaşılması gibi değişiklikler bu dönem içerisinde gerçekleşir.²⁷

Büyümenin hızlanması pubertal dönemin en önemli özelliklerindedir. Bu büyüme artışına paralel biçimde büyüme hormonu (GH) miktarında da önemli değişiklikler olur. GH, IGF-1 ve IGFBP-3 miktarları puberte döneminde artmaktadır.²⁵ Yine bu dönem içinde normal bir büyüme olabilmesi için tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin de yeterli olması gerekmektedir.^{22,28} Pubertal dönemde büyümenin en üst düzeye çıkmasından, yani pubertal büyüme atılımının tepe noktaya ulaşmasından sonra büyüme hızı tekrar düşmeye başlar. Kızlarda pubertal atılımın tepe noktaya ulaşması takriben menarşın 1,3 yıl öncesinde olmaktadır, yani menarşın başlaması büyüme hızında azalma olduğunu göstermektedir.²⁹ Kızlarda menarşa ulaşıldıktan sonraki dönemde beklenen boy artışı menarş öncesi beklenen boy artışından çok daha azdır.³⁰ Pubertal büyüme atılımı döneminin sonunda kız ve erkekler nihai boylarının yaklaşık %82-83' üne ulaşmışlardır.³¹

Adelosan dönem olarak tanımlanan bu dönem, özellikle iskeletsel düzeyde ve şiddet derecesi fazla olan ortodontik anomalilerin tedavisi açısından son derece önemlidir. Bu dönemin başında koruyucu ve önleyici ortodontik tedavi uygulamaları devam eder. Fakat daimi dişlenme süreci tamamlandıktan sonra, düzeltici ortodontik tedavi dönemi (corrective treatment) başlamış olur. Bu dönemde öncelikle iskeletsel düzeydeki anomaliler değerlendirilmelidir. Çünkü iskeletsel düzeydeki anomalilere uygulanacak tedaviler için en uygun zaman, pubertal büyüme atılımının başladığı veya başlamasının yakın olduğu dönemdir. Pubertal büyüme atılımı tepe noktayı aştıktan veya sona erme dönemi yaklaştıktan sonra büyüme hızı yavaşladığından, şiddetli düzeydeki iskeletsel anomalilerin salt ortodontik yöntemlerle tedavi şansı azalmakta veya tümünden ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle iskeletsel düzeydeki anomalilerin ortodontik olarak tedavi edilebilmesi için bireyin büyüme ve gelişiminin hangi safhasında olduğu hassas bir şekilde belirlenmelidir.²⁴

2.1.1.4. Yetişkinlik (Adult) Dönemi

Takriben 18 ile 22 yaşlarında adolosan dönemin sona ermesiyle birlikte başlayan dönemdir. Büyüme hızı minimuma düşmüş, hatta büyüme tamamen durmuştur. Bu dönemde dişsel düzeyde ortodontik tedaviler yapılabilir. İskeletsel düzeyde ve şiddetli ortodontik anomalilerin tedavisi ise ancak ortognatik cerrahi yöntemlerle gerçekleştirilebilir.^{32,33}

2.2. Postnatal Büyümeyi Etkileyen Faktörler

Büyüme genetik faktörler, hormonlar, dokulara özgü büyüme faktörleri, beslenme ile iç ve dış çevresel faktörler tarafından birlikte düzenlenmektedir.^{23,34} Genetik faktörler hayatın her döneminde etkili olurken, intrauterin hayattan başlayarak hayatın ilk dönemlerinde beslenme etkili olmaktadır. Ergenlik döneminde ise hormonal faktörler ön plana çıkmaktadır. Diğer yandan kronik hastalıklar, radyasyon, travma, ilaçlar ve psiko-sosyal nedenler gibi bazı çevresel faktörler de büyümeyi etkileyebilmektedir.²²

2.2.1. Genetik Faktörler

Pubertal değişikliklerin düzenlenmesinde ve her iki cinsiyette de boy ve kilo gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir.³⁵ Genetik faktörler prenatal dönemde olduğu gibi postnatal dönemde de büyüme üzerine etkilidir.³⁶ Genetik faktörler nihai erişkinlik boyunu etkilemekte, genellikle kısa boylu ailelerin çocukları kısa, uzun boylu ailelerin çocukları ise uzun olmaktadır. Büyüme üzerine olan bu ailesel ve genetik yapısal özelliklerin yanı sıra, genetik patolojiler de büyümeyi etkilemektedir.²³

2.2.2. Beslenme

Normal bir büyüme için yeterli ve dengeli bir beslenme şarttır. Büyümenin hızlı olduğu dönemlerde besinlerle alınan enerjinin %10' undan fazlası büyümeye harcanır.

Ağır beslenme bozukluklarında organizmada bazı endokrin değişiklikler olur³⁴ ve büyüme hormonu reseptörleri ile IGF-1 düzeyinde azalma meydana gelir. Beslenme bozukluklarının en tipik bulgusu artmış büyüme hormonu ve azalmış IGF-1 düzeyleridir.²⁸ Normal hücre büyümesi için yeterli protein alımı önemlidir. Kemik mineralizasyonu için de dengeli bir kalsiyum-fosfor metabolizması gereklidir.³⁴ Bunun yanı sıra A ve D vitaminleri ile çinko ve bakır gibi eser elementler normal büyüme ve cinsel gelişim için gereklidir.^{28,34} Yapı ve enerji maddelerini yeterince sağlayamayan bir organizma, ilk önce büyüme ve gelişimini durdurarak yaşamını devam ettirmeye çalışır.³⁴

Sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak yetersiz beslenme, gelişmiş ülkelere göre geri kalmış ülkelerde pubertenin daha geç başlamasına neden olarak gösterilmektedir.³⁷ Buna karşın, obezite ise özellikle Amerika Birleşik Devletleri' nde puberte başlangıcının erkene kaymasında önemli bir faktör olarak görülmektedir.³⁸

2.2.3. Hormonal Faktörler

Büyümeye çeşitli hormonların etkisi olmakla birlikte, postnatal büyümeyi düzenleyen en önemli hormon büyüme hormonudur. Büyümeyi sağlayan başlıca hormonlar GH ve IGF' ler olmakla birlikte, bunların dışında tiroid hormonu ve seks steroidleri de büyüme olayında etkilidir.³⁹

Ön hipofizden salgılanan GH' un salınımını, hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatıcı faktör (GHRH) ile somatostatin (büyüme hormonu salınımını inhibe edici faktör) düzenler.²⁸ GHRH büyüme hormonu salınımını uyarmakta, somatostatin ise inhibe etmektedir.²³ GH epizodik olarak salınmakta ve pik salınımı uykuda meydana gelmektedir. GH büyümeyi, IGF-1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3 sentezini uyararak sağlar. Beslenmesi normal bir insanda IGF-1' in ana düzenleyicisi GH' dur. Beslenme bozukluğu olan bireylerde IGF-1 düzeyi düşüktür. IGF-1 düzeyine

insülin, tiroid hormonu ve kortizolün de etkisi vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları ise IGF-1 düzeyini arttırmaktadır.^{28,34}

Pubertede görülen büyüme hızlanmasında, cinsiyet hormonları önemli bir etkiye sahiptir. Cins steroidleri büyüme hormonu salgısındaki artıştan ve büyüme hormonu etkisinin modülasyonundan sorumludur. Pubertede büyüme hormonunun gece salınımındaki piklerinin sayı ve amplitüdündeki artışa bağlı olarak, serum IGF-1 düzeyi de artar ve bunların sonucunda pubertal büyümede hızlanma görülür.²⁸

Tiroid hormonu da iskeletin postnatal lineer büyümesi için çok önemlidir. Ancak GH olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamaz. GH ile tiroid hormonu arasında bir sinerji söz konusudur. Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve GH salınımında azalma görülür. Tiroid hormonu doğrudan epifiz kırırdağını etkileyerek ya da dolaylı olarak GH/IGF-1 aksını etkileyerek büyümeyi sağlar.²⁸

Pubertenin başlamasında ve tamamlanmasında, ayrıca iskeletsel maturasyonda cinsiyet hormonlarının etkili olduğuna işaret eden çok sayıda kanıt vardır. Cinsiyet hormon metabolizması ve aktivitesine katılan genler, puberte başlangıcının düzenlenmesinde rol alan genlerdir.³⁷ Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan etkenlerin başında cins steroidleri yer almaktadır. Kızlarda overlerden, erkeklerde ise testislerden salgılanan ve testesteronlardan ekstraplanduler dokularda aromataz enzimlerinin etkisi ile dönüşüme uğrayan estradiol, GH salınımını artırır. Androjenler doğrudan IGF-1 üretimini uyarır. Seks steroidleri, osteoblastları da etkileyerek kemik olgunlaşmasını ve epifiz plağının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerde büyümenin gerçekleşmesine neden olur.²⁸ Bu durumun büyük ihtimalle seks steroidlerinin direkt kemik büyümesini etkilemeleri ve indirekt olarak da steroid uyarısına bağlı GH salınımı artırması ile sağlandığı düşünülmektedir.²³

Glukokortikoidler, fizyolojik düzeyin üzerinde oldukları zaman, büyümeyi durdurabilirler. Glukokortikoidler, GH salınımını hem somatostatini artırarak, hem de doğrudan kondrositlerde büyüme hormonu ve IGF-1 etkisini önleyerek azaltmak suretiyle büyümeyi bozabilirler.²⁸

2.2.4. Kronik Hastalıklar

Postnatal dönemde büyüme ve gelişimin normal seyrinde devamı için en önemli koşullardan biri de sağlık durumunun iyi olmasıdır. Doğumsal veya kazanılmış kronik hastalıklar, hipoksi, beslenme bozukluğu ve enfeksiyon sıklığında artışa neden olduklarından büyüme ve gelişimi durdurur ve/veya bozabilirler.^{28,34} Büyüme geriliği, kronik bir hastalığın önde gelen bulgularındandır. Kronik hastalığı olan bir çocukta besin alımında azalma, besinlerin emiliminde yetersizlik, alınan besinlerin kullanımında bozukluk, asidoz, metabolizmada hızlanma, hipotalamusun baskılanması veya psikolojik nedenler ile büyüme hızı etkilenebilir.³⁴

2.2.5. Psikolojik Faktörler

Normal şartlarda, ruhsal ve psikolojik faktörlerin büyüme üzerine çok ciddi bir etkisi olmamaktadır.²³ Ancak bazı durumlarda aile içi huzursuzluklar, stresler veya psikiyatrik hastalıklar, endokrin fonksiyonlarını bozarak ya da beslenme bozukluğuna neden olarak büyüme düzenini bozabilmektedir.²⁸

2.3. Puberte

Puberte çocukluktan erişkinliğe geçilen hızlı bir büyüme-gelişim süreci olup, bireyin yaşamının ilk bir yıllık dönemi dışında en hızlı büyüme gösterdiği dönemdir. Puberte fiziksel ve nöro-endokrin değişiklikler dışında psikolojik ve sosyal değişimlerin de yaşandığı bir dönemdir. Puberte ikincil cinsiyet karakterleri gelişiminin görüldüğü dönem olarak da tanımlanabilir. Hipotalamus-hipofiz-gonad aksının olgunlaşmasıyla başlayan bu dönem, cinsiyete özgü dış görünüm değişiklikleri, iç genital organların

gelişimi, kemik-kas kütlesinde artış, boy uzaması, vücut yağ dağılımının değişmesi, büyüme ve kemik olgunlaşmasında hızlanma, epifizlerin giderek kapanması ve erişkin boya ulaşarak üreme kapasitesinin kazanılması ile karakterizedir.^{22,24,40,41}

2.3.1. Puberte Fizyolojisi (Nöro-Endokrinolojisi)

Pubertenin başlama yaşı ırka ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Pubertenin başlaması bireyin takvim yaşından daha çok kemik yaşıyla ilişkilidir.⁴² Erkeklerde pubertenin başladığı yaş aralığı 9-14 olmakla birlikte ortalama 11.6 yaşdır. Kızlarda ise 8-13 yaş aralığında başlar ve ortalama başlama yaşı 10' dur.⁴³

Puberte gelişiminin ilk belirtisi kızlarda büyük oranda meme gelişimidir (telarş), daha az kısmında ise ilk bulgu pubik kıllanmadır ve menarşe ulaşarak devam eder. Erkeklerde ilk belirtisi ise testis hacminin artmasıdır.²²

Fetal dönemde olgunlaşan hipotalamus-hipofiz-gonad aksı feed-back mekanizması gonadal aktivitenin kazanılmasını sağlar, yani hipotalamustan ritmik olarak gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılanır ve bunun sonucu olarak hipofiz bezinde gonadotropin üretimi tetiklenir. Bu mekanizma bireyin yaşamının ilk 6 ayında çalışır daha sonra puberte dönemine kadar baskılanır. GnRH üretimi çocukluk döneminde oldukça azdır, buna bağlı olarak gonadotropin seviyesi de düşüktür. Puberte dönemiyle birlikte hipotalamustan ritmik olarak salgılanan GnRH artmaktadır.²² Buna bağlı olarak hipofiz tarafından uyarılan gonadotrop hücrelerden folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salınımı olur.^{22,29,44} Serumda konsantrasyonu artan FSH ve LH over veya testisleri stimule ederek seks steroidi üretimini başlatır.^{28,44} Üretilen bu steroidler vücut yağ dağılımının değişimini, sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkmasını ve kemik yapının gelişmesini etkilemektedir.⁴⁴

Seks steroidlerinin artışı büyüme hormonu sentezini de arttırmaktadır. Artan büyüme hormonu, pubertenin en önemli olaylarından biri olan büyüme hızı artışını

sağlar. En fazla büyüme hormonu artışı kızlarda pubertenin erken döneminde, erkeklerde ise pubertenin geç döneminde olur.³⁴

Büyümeye olan etkilerini büyüme hormonu ve IGF-1 sentezini uyararak gösteren seks steroidleri, bunun yanında kondrositleri stimule ederek büyüme hızlanmasını, osteoblastları etkileyerek de epifiz plaklarındaki kapanmayı (yani uzun kemik büyümesini) sağlarlar.³⁴

Pubertal sürecin tamamı kompleks nöro-hormonal mekanizmalar tarafından kontrol edilir.¹⁴ Hipotalamus-hipofiz-gonad aksında puberte döneminde oluşan aktivasyon, intrauterin hayatın 20. haftasında çalışmaya başlayan bir fonksiyonun tekrar aktive olmasıdır. GnRH sentezi çocukluk döneminde baskılanmasına karşın, puberte döneminden hemen önce bu hormonun hipotalamus nöronlarından salınımı başlar. Gonadal hormonlar-GnRH arasındaki negatif feed-back inhibisyonuna olan duyarlılık pubertal dönemde azalır ve GnRH nöronları üzerindeki bu inhibisyon azalmasıyla uyarıcı sistemler aktive olur.^{45,46}

Santral opiadlar, gama amino-butirik asit (GABA) ve GABA reseptörleri nöroendokrin sistemin başlıca inhibitör nörotransmitterleridir. Nörepinefrin (NE), nöropeptid Y (NPY) ve glutamat ise uyarıcı etkileri olan stimulatörlerdir. Transsinaptik aktivitelerinin yanında astrositler de pubertal dönemde tekrar GnRH sentezinin aktivasyonundan sorumludur.^{14,29,45,47,48} GPR54 reseptörü ve kisseptin de pubertal dönemde etkindir.¹⁴

Sonuçta pubertal dönemin sağlıklı şekilde başlayabilmesi ve devam edebilmesi için hem stimülator ve inhibitör etkisi olan aminoasitlerin hem de kompleks transsnaptik ve astrosital etkenlerin karşılıklı fizyolojik etkileşimi gerekmektedir.⁴⁹

2.3.2. Puberte Başlangıcını Etkileyen Faktörler

Puberte başlama zamanı, periferik ve gonadal sinyallerin yanı sıra hipotalamustan köken alan nörotransmitter ve nöropeptidleri içeren birtakım sinyallerin etkisi altındadır. Ayrıca genetik faktörler⁵⁰, intrauterin ortam⁵¹, beslenme³⁷, stres faktörleri²⁸ ve hormonal faktörler⁵² puberte başlangıç yaşını etkilemektedir.

Bu faktörler içinde çok önemli bir yere sahip olan hormonlar değişik biyokimyasal yapıdaki moleküllerdir. Özelleşmiş hücreli organlar/bezler tarafından üretilen, dolaşıma katılarak hedef organlara giden ve etkisini gösteren hücreler arası mesajcılardır.⁵³

Hormonlar kimyasal yapılarına göre üç ana gruba ayrılırlar:

- 1) Tek amino asitten oluşan hormonlar
- 2) Steroid yapıdaki hormonlar
- 3) Peptid ve protein yapıdaki hormonlar

Hormonların dolaşımdaki konsantrasyonu, salınım şekline bağlı olarak kısa zaman periyotları içinde farklılıklar gösterebilmektedir. Hormonların dolaşımdaki konsantrasyonları oldukça düşük olup, bunları ölçmek için çok hassas yöntemlere ihtiyaç vardır.⁵³ Hormonların konsantrasyonları mg ya da gr yerine; mikromolar, nanomolar ve pikomolar gibi birimlerle ifade edilmektedir.

2.3.3. Maturasyonel Gelişimin ve Pubertal Büyüme Atılımının Değerlendirilmesi

Bireyin fizyolojik gelişim sürecinde pubertal büyüme atılımının gerçekleştiği dönemin ortodontik tedaviler için en uygun dönem olduğu tüm ortodontistler tarafından kabul edilmiştir. Bundan dolayı büyüme ve gelişimin potansiyelini ve pubertal büyüme atılımının safhalarını belirleyebilmek ortodontik tedavi yönünden son derece önemlidir.^{24,26}

İskeletsel anomalilerin tedavisini kapsayan ortodontik tedavi planlamasında bireyin pubertal büyüme atılımının başlama, tepe noktaya ulaşma ve bitiş zamanının belirlenmesi büyük önem arz etmektedir. Bu atılımın başlama zamanının ve süresinin kişiden kişiye değiştiği bildirilmiştir.

El ve bilek bölgesinde bulunan bütün uzun kemiklerin epifizleri ile olan ilişkileri Greulich-Pyle⁵⁴ ve Bowden⁵⁵ tarafından incelenmiş ve bu ilişkilerin pubertal büyüme atılımının safhalarını belirlemekte nasıl kullanılacağı açıklanmıştır. Radius ve ulna epifizleri ile metakarp ve falanks epifizleri bu amaçla kullanılan kemiklerdir. Bilindiği üzere 5 adet metakarpal kemik vardır ve bunlar başparmaktan küçük parmağa doğru I' den V' e kadar Romen rakamlarıyla numaralandırılırlar. Bunlardan başparmağın diğer bir deyişle I. metakarpan epifizini diğer metakarpal kemiklerin epifizleriyle ters yöndedir.

Falankslar (parmak kemikleri), başparmakta 2 boğumlu diğer bütün parmaklarda ise üç boğumludur. Falankslarda metakarpal kemiklerde olduğu gibi başparmaktan itibaren küçük parmağa doğru sırayla numaralandırılır. Uçtaki falankslar distal, ortadakiler medial, içte kalanlar da proksimal falanks olarak isimlendirilmektedir. Başparmakta medial falanks bulunmamaktadır.

Epifiz-diafiz ilişkisinde ilk olarak başparmak sonra sırasıyla diğer parmaklar yine önce distal sonra proksimal son olarak da medial falankslar incelenir. Epifiz-diafiz ilişkisi, epifizin ilk hali, sonra epifizin boyu diafize eşit oluncaya kadar yavaş şekilde büyümesi, diafizi örtmesi, kaynaşmanın başlaması, tamamıyla kaynaşmaları, kaynaşmaya bağlı birleşme çizgisinin oluşması ve son olarak da erişkin döneme erişildiğinde birleşme çizgisinin silinmesi şeklinde izlenebilir.

Bireyin büyüme ve gelişim düzeyinin belirlenmesinde kemik yaşı, kronolojik yaş, boy ve ağırlık artışları, diş yaşı, menarş, pubertal büyüme atılımının başlaması ve bireyin cinsine özgü seksüel karakterlerin ortaya çıkması önemli kriterlerdir.^{16,24,26}

2.3.3.1. Kronolojik Yaş

Takvim yaşı olarak da tanımlanmaktadır. İçinde bulunulan günün tarihi ile doğum tarihi arasındaki farktır. Bireyin büyüme ve gelişimin düzeyi hakkında belli bir fikir vermekle birlikte tam güvenilir bir kriter değildir.^{24,26}

2.3.3.2. Diş Yaşı

Bireyin yaşamının yalnızca belirli bir dönemini kapsar. Dişin kronunun şekillenmesi ve köklerin oluşması ve kapanması olarak iki temel dönemde incelenir. Hem dişlerin teşekkül dönemleri hem de diş sürme yaşı yaşamın ilk dönemlerini kapsamaması sebebiyle ortodontik açıdan yetersizdir. 12 yaşında bir bireyin daimi dişlenmesi tamamlanırken, puberte süreci bu dönemden sonra başlar.^{16,24,26}

2.3.3.3. Boy ve Ağırlık Artışları

Cinsiyet, ırk, genetik ve çevresel faktörler, beslenme, iklim koşulları, coğrafik etkenler gibi faktörlere bağlı olarak çok fazla değişim göstermesi nedeniyle boy ve kilo artışları büyüme gelişimin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Fakat yine de büyüme ve gelişim hakkında önemli bilgiler verir.^{24,26}

2.3.3.4. Cinsiyet Karakterleri ve Menarş Yaşı

Araştırmacılar iskeletsel maturasyon yönünden kız ve erkek çocuklarda farklılıklar olduğunu belirtmiştir.⁵⁶⁻⁶⁰ Birey buluş çağına ulaştığında cinsiyet özelliklerine bağlı olarak vücudun belirli bölgelerinde kıllanma, vücut yağ dokusunda artış, sakal ve bıyık çıkması, ses kalınlaşması, göğüslerin belirgin hale gelmesi gibi seks karakterleri bireyin fizyolojik gelişim durumunu gösterir.⁴⁴ Ayrıca kızlarda menarşın başlaması da fizyolojik gelişimin durumunu gösteren değişimlerden biridir. Fakat bu değişimler yaşamın belirli bir dönemini kapsar ve yalnızca çocukluktan ergenliğe geçiş dönemi ile ilgili bilgi verir.²⁶

2.3.3.5. Kemik Yaşı

Bir bireyin büyüme ve gelişiminin hangi döneminde olduğunun saptanmasında kemik yaşı, diğer değerlendirme kriterlerinden daha belirleyicidir.^{29,34} Bireyin büyümesi takvim yaşına göre değil kendi zaman ölçüsü içinde gerçekleşir, bu nedenle gelişimin belirlenmesinde kronolojik yaştan ziyade biyolojik yaş önemlidir.²⁶ Bütün vücut gelişim düzeyinde olduğu gibi baş ve yüz gelişim seviyesinin belirlenmesinde de en güvenilir kriterlerden biri olan kemik yaşı, iskeletsel olgunluk seviyesi olarak da tanımlanabilir.²⁴

İskelet sistemi dâhilindeki kemiklerin farklı kemikleşme zamanına sahip olması ve bu kemiklerin patolojik etkenler ortaya çıkmadığı sürece belirli bir sıraya göre kemikleşmesi büyüme ve gelişim safhalarının belirlenmesinde kemik yaşı tayininin önemini göstermektedir.²⁶

Kemik yaşının belirlenmesi yani iskelet sisteminin gelişimini saptayabilmek için vücudun farklı bölgelerinde bulunan yüzden fazla kemikleşme bölgesinden yararlanılabilir.²⁶ Bu amaçla el, el bileği, dirsek, omuz, ayak bileği, ayak, diz ve kalça gibi epifiz-diafiz ilişkilerinin değerlendirilmesine imkân veren birçok bölge kemik yaşı tayininde kullanılabilir.²⁶

El-bilek bölgesinde fazla sayıda kemiğin birlikte bulunması ve bu kemiklerin geniş zaman aralığında kemikleşme göstermesi, parmak kemikleri epifiz ve diafizlerinin farklı zamanlarda kaynaşması gibi nedenlerle kemik yaşının belirlenmesinde el bilek bölgesi tercih edilmektedir.²⁴

El ve bilek kemiklerinde epifiz-diafiz ilişkilerinden ve kemikleşme olaylarından yararlanılarak yapılan kemik yaşı tayininde şu kemik grupları yol gösterici olmaktadır:

- a- **Radius ve ulnanın distal epifizleri:** Bu kemiklerin oluşmaya başlaması, kemiklerin olgun şeklini alması ve epifizler ile radius ve ulna arasında

bulunan kıkırdağın ortadan kalkması ile bu kemiklerde kaynaşmanın olması şeklinde gelişim aşamaları geçirirler.

b- **El bileği kemikleri (karpal kemikler-ossa carpi):** Toplam 8 tane kısa kemikten oluşur. Proksimalde 4 tane, distalde 4 tane olacak şekilde iki sıra halinde bulunurlar. Bu kemiklerin oluşmaya başlaması, kemiklerin olgun şeklini alması yol gösterici olur. Bilek kemikleri genel olarak capitatum, hamatum, triquetrum, lunatum, scaphoideum, trapezium, trapezideum ve pisiform şeklinde bir kemikleşme sırası gösterir.

c- **Metakarp ve metakarp epifizleri (ossa metacarpi):** Toplam 5 adet uzun ve ince kemikten oluşan metakarpal kemikler el sırtının ve avuç içinin iskeletini oluşturmaktadır. Başparmaktan başlayacak şekilde (dıştan içe doğru) Romen rakamları kullanılarak I, II, III, IV, V şeklinde numaralandırılırlar. Metakarpal kemikler doğum anında oluşmaya başlarken, metakarp epifizleri doğum sonrasında oluşmaya başlar ve ergenliğe yaklaşırken de diafizleriyle kaynaşırlar.

d- **Falanks epifizleri:** Proksimal, orta ve distal olmak üzere 3 grupta sıralanan parmak epifizleri de metakarp epifizlerine benzer şekilde doğumdan sonra olgunlaşma, son şeklini alma ve kaynaşma aşamalarını geçirirler.

2.4. El ve Bilek Kemiklerindeki Ossifikasyon Olayları

El-bilek kemiklerinin tümü geçirdikleri gelişim safhaları itibarı ile pubertal büyüme atılımı ve safhalarının değerlendirilmesinde kullanışlı olmakla birlikte, değerlendirmelerin daha pratik olarak yapılabilmesi için bazı kemikler üzerinde özellikle durulmuştur.

2.4.1. Sesamoid Kemik

El-bilek bölgesi radyografilerinde birden fazla sesamoid kemik bulunabilmesine karşın özellikle ulnar ve radial sesamoid kemikler önemlidir. Başparmağın proksimal eklem bölgesinde bulunan bu iki kemikten, önce ulnar sesamoid kemik oluşmaya başlar. Radial sesamoid kemik genellikle birinci metakarpal kemik tarafından gölgelendiğinden pubertal büyüme atılımının değerlendirilmesinde kullanışlı değildir.

Sesamoid kemiğin oluşmaya başlaması, pubertal büyüme atılımının başladığı anlamına gelir. Sesamoid kemik genellikle kızlarda pubertal atılımın pik yapmasından 12±2 ay önce, erkeklerde ise 9±1.5 ay önce oluşmaya başlamaktadır.²⁶

Bowden,⁵⁵ kız ve erkeklere ait radyografilerde addüktör sesamoidin görülmesi ile pubertal büyüme atılımının başlaması arasında önemli bir ilişki olduğunu belirtmiştir.

Björk ve Helm,⁶¹ ulnar sesamoidin kemikleşme dönemi ile kızlarda menarş başlangıcı ve boy uzunluğundaki artışın maksimum düzeye ulaştığı dönem arasında çok yüksek düzeyde bir ilişki belirlemişlerdir. Boy uzunluğundaki maksimum artıştan genel olarak bir yıl kadar önce ulnar sesamoidin görülmeye başladığı gözlenmiş ve bu kemiğin olgunlaşmasını tamamlaması, pubertal büyüme atılımının maksimuma yaklaştığının veya ulaştığını göstergesi kabul edilmiştir.

2.4.2. Os Hamatum (Çengel Kemik)

Bu kemik pubertal büyüme atılımı yönüyle iki safha içerir. Birinci safha hamatum çengelinin oluşmaya başladığı, ikinci safha ise iyice belirginleştiği dönemdir. El bilek radyografilerinde hamatum çengelinin görülmeye başlamasıyla pubertal büyüme atılımının başladığı kabul edilir. İkinci safha ise pubertal büyüme atılımının tepe noktaya erişmek üzere olduğunun veya eriştiğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

2.4.3. Os Pisiforme (Nohutsu Kemik)

Kireçlenmesi en son başlayan bilek kemiğidir. Bu kemik oluşmaya başladığı dönemde os triquetrum tarafından gölgelenmektedir. Pisiform kemiğin oluşmaya başlaması pubertal büyüme atılımının başladığını ya da başlamak üzere olduğunu gösterir. Pubertal büyüme atılımı pik noktaya ulaşmadan önce bu kemik kireçlenmesini tamamlamış durumdadır.

Bireyin el ve bilek bölgesindeki otuzdan fazla kemikten bir kısmı, pubertal büyüme atılımı başlamadan önce oluşmaya başlarken, bir kısmında ise olgunlaşma bir hayli ilerlemiştir.²⁶

El bilek bölgesinden çekilen radyografilerden yararlanılarak kemik yaşını ve pubertal büyüme atılımını değerlendirmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Kireçlenmesi belirli yaşlarda başlayan kemiklerin sayılarak normal gelişim gösteren bireyler için normlar oluşturulması ve bireyin el-bilek grafisinde kireçlenen kemiklerin sayısı ve olgunluk derecelerinin belirlenen normlarla karşılaştırılması bu yöntemlerden biridir. Kireçlenen kemiklerin alan veya boy ölçümlerinin normal bireylerle karşılaştırılması da diğer bir yöntemdir.²⁶

Bu amaçla Greulich-Pyle⁵⁴ tarafından geliştirilen yöntem günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu araştırmacılar tarafından normal büyüme ve gelişim gösteren çok sayıda bireyin doğumundan erişkinliğine kadar belli aralıklarla alınan el-bilek grafileri kullanılarak bir atlas oluşturulmuştur. Bu atlas 3 ana bölümden oluşmakta olup, ilk bölümü erkek çocukları, ikinci bölümü ise kız çocukları için doğumdan erişkinliğe kadar genellikle bir yıllık aralıklarla çekilmiş olan el-bilek radyografilerinden oluşmaktadır. Atlasın üçüncü bölümünde ise doğumdan yetişkinliğe kadar el ve bilekteki her bir kemiğin kendine ait gelişimsel evreleri ile bu evrelerin kız ve erkek standartlarından hangisi ile uyumlu olduğu detaylı biçimde gösterilmiştir.

Kemik yaşı tayin edilmek istenen çocuktan alınan el-bilek radyografisi atlasta bulunan kendi kronolojik yaşına ve cinsiyetine uygun resim ile karşılaştırılır. Çocuğun iskeletsel gelişimi atlasta mevcut olandan geride ise önceki standartlarla, ileride ise sonraki standartlarla karşılaştırılır ve atlastan uygun olan standart seçilir. Seçilen bu standart bireyin kemik yaşını gösterir.

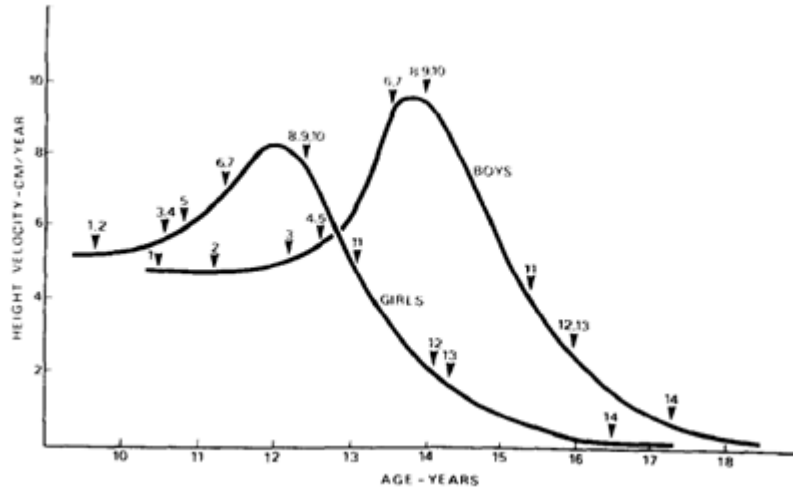
Haavikko,⁶² el-bilek bölgesinden seçilen 6 kemikleşme merkezinden yararlanılarak yapılan kemik yaşı tayininin, aynı bölgede bulunan tüm kemikleşme merkezlerinin değerlendirilmesiyle yapılan kemik yaşı tayinleri ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Bu 6 kemikleşme merkezi os capitatum, radiusun epifizi, III. metakarpın distal, medial ve proksimal falanks epifizleri ile V. metakarpın distal falanks epifizinden oluşmaktadır.⁶³

Marshall ve Tanner,^{64,65} kızlar ve erkekler için ayrı ayrı olacak şekilde pubertenin evrelendirilmesinde meme ve testis gelişimi ile birlikte her iki cins için de kullanılabilen ve pubik kıllanmayı kriter alan bir metot kullanmışlardır. Bu çalışmalarda 192 kız ve 228 erkek bireyde daha önce Tanner⁶⁶ tarafından tanımlanan bir yöntem kullanılarak meme veya testis gelişimi ile pubik kıllanmanın seviyesine göre pubertal gelişim 5 safhaya ayrılmış ve her safhaya ait ortalama kronolojik yaşa ilişkin bilgiler verilmiştir.

Tanner ve arkadaşları,⁶⁷ el-bilek bölgesinde bulunan 20 kemiğin her birine ait sekiz veya dokuz gelişim safhasına 0' dan 100' e kadar puan vererek her bir kemik için ayrı ayrı belirlenen puanları toplamakta ve bu toplama karşılık gelen kemik yaşı değerini belirlemektedir. Bu işlem kız ve erkek çocuklar için ayrı ayrı oluşturulmuş cetveller üzerinde yapılmaktadır. Her kemik için belirlenen puan, 2564 çocuktan elde edilen radyografiler kullanılarak standardize edilmiştir. İki kez revize edilen bu yöntem 1975 yılında Tanner Whitehouse 2 (TW2) yöntemi olarak kabul edilmiş, 2001 yılında

ise Tanner Whitehouse 3 (TW3) yöntemi olarak son şeklini almıştır. TW3 yönteminde kullanılan referans değerler Amerika, Avrupa, Japonya ve Arjantin toplumlarından alınan örneklerle belirlenmiştir.^{63,67,68}

Grave ve Brown,⁴ epifizlerde meydana gelen değişiklikler ve tek kemiklerin ossifikasyonu olmak üzere maturasyonel değerlendirmeleri 2 kategoride incelemiştir. Hamatum çengeline izlenen başlangıç ossifikasyonu ve ilerlemiş ossifikasyon, psiform kemiğin başlangıç ossifikasyonu ve 1. parmaktaki sesamoid kemiğinin ossifikasyonu tek kemik ossifikasyonlarını oluşturur. Epifizlerde meydana gelen değişiklikler ise 1., 2., ve 3. parmaklara ve radiusa göre kaydedilmiştir. Grave ve Brown⁴ yöntemine göre büyümenin hızına bağlı olarak maturasyonel gelişim evreleri şu şekilde sıralanmaktadır (Şekil 2.3) :



Şekil 2.3. Boy artışının hızına göre her iki cins için maturasyonel gelişim evreleri⁴

1. PP2= : 2. parmağın proksimal falanksın epifiz genişliği diafiz genişliğine eşittir.
2. MP3= : 3. parmağın orta falanksın epifiz genişliği diafiz genişliğine eşittir.
3. H1 : Hamatum çengeli görülmeye başlamıştır.
4. Pisi : Psiform kemiğin ossifikasyonu başlamıştır.
5. R= : Radiusun epifiz genişliği diafiz genişliğine eşittir.

6. S : Sesamoid kemiğin ossifikasyonu başlamıştır.
7. H2 : Hamatum çengeli iyice belirgin hale gelmiştir.
8. MP3 cap : Orta parmağın orta falanks epifizi diafizini örtmüştür.
9. PP1 cap : Başparmak proksimal falanks epifizi diafizini örtmüştür.
10. Rcap : Radiusun distal epifizi diafizini örtmüştür.
11. DP3u : Orta parmağın distal falanks epifizi diafiziyle kaynaşmıştır.
12. PP3u : Orta parmağın proksimal falanks epifizi diafiziyle kaynaşmıştır.
13. MP3u : Orta parmağın orta falanks epifizi diafiziyle kaynaşmıştır.
14. Ru : Radiusun distal epifizi diafiziyle kaynaşmıştır.

Fishman^{69,70} tarafından geliştirilen bir yöntemde ise 11 adet iskeletsel maturasyon kriteri (SMI) tanımlanmıştır. Fishman'ın^{69,70} metodunda ilk aşama, başparmak adduktor sesamoidin görülüp görülmediğini belirlemektir. Eğer adduktor sesamoid belirmemişse üçüncü parmağın proksimal ve medial, beşinci parmağında medial falanks epifiz-diafiz ilişkileri incelenir. Sesamoid kemiğin görülmesi durumunda ise üçüncü parmağın distal falanks epifizinin diafizle olan kaynaşma durumu incelenir. Bu kaynaşma olmamış ise üçüncü parmağın distal ve medial, beşinci parmağında medial epifizinin diafizini örtme durumu, kaynaşma var ise üçüncü parmağın proksimal ve medial falanks epifizi ile radius epifizinin diafizleri ile kaynaşma durumu incelenir.

Fishman'ın^{69,70} iskeletsel maturasyon kriterleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Üçüncü parmak proksimal falanks epifizi diafizine eşit
2. Üçüncü parmak medial falanks epifizi diafizine eşit
3. Beşinci parmak medial falanks epifizi diafizine eşit
4. Adduktor sesamoidin kireçlenmeye başlaması
5. Üçüncü parmak distal falanks epifizinin diafizi örtmesi

6. Üçüncü parmak medial falanks epifizinin diafizi örtmesi
7. Beşinci parmak medial falanks epifizinin diafizi örtmesi
8. Üçüncü parmak distal falanks epifizinin diafiziyle kaynaşması
9. Üçüncü parmak proksimal falanks epifizinin diafiziyle kaynaşması
10. Üçüncü parmak medial falanks epifizinin diafiziyle kaynaşması
11. Radius epifizinin diafiziyle kaynaşması

El-bilek kemikleri dışında servikal vertebralarında maturasyonel değerlendirmelerde kullanılması fikri ilk olarak Lamparski¹¹ tarafından ortaya atılmıştır. Lamparski,¹¹ 10-15 yaş arasındaki 500 bireyle yaptığı cross-sectional çalışmanın sonucunda kemik yaşı tayininde servikal vertebraların radyografik görüntülerinin kullanılmasının güvenilir ve geçerli bir yöntem olduğunu öne sürmüştür.

Benzer şekilde çok sayıda araştırmacı^{11,12,71} da iskeletsel olgunluk gelişimi sırasında vertebraların gövde kısmında ortaya çıkan değişikliklerin kemik yaşı tayininde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Mito ve arkadaşları⁷², 7 ile 15 yaş aralığındaki 176 Japon kız bireyin lateral sefalometrik radyografileri üstünde, üçüncü ve dördüncü servikal vertebraların gövdesel boyutlarını ölçerek bunları birbirleri ile oranlamak suretiyle belirli değerler elde etmişlerdir. Araştırmacılar bu değerleri esas alarak servikal vertebralardan iskeletsel yaşı tespit eden bir regresyon formülü oluşturmuşlardır. Bu formül kullanılarak bireylerin iskelet yaşı hesaplanmış ve elde edilen sonuçlarla, el-bilek grafileri üzerinde belirlenen kemik yaşı ve kronolojik yaş arasındaki uyum değerlendirilmiştir.

Servikal vertebraların boyutlarında meydana gelen değişiklikler, Fıratlı ve Öztaş⁷³ tarafından geliştirilen bazı oranlar kullanılarak incelenmiş ve bu oranların kemik yaşı tayininde ne ölçüde kullanılabileceği araştırılmıştır. Araştırmacılar sonuç olarak ile 3. ve 4. servikal vertebra gövdesinin ön kenar yüksekliği ile alt kenar

uzunluğu arasındaki oranının kemik yaşı tespitinde kullanılabilceğini savunmuşlardır. Bu araştırmacılar, servikal vertebra oranlarının hesaplanmasıyla elde edilen iskeletsel yaşın, Türk toplumuna özęü olan bir el bilek atlasının olmaması nedeniyle Greulich-Pyle atlası kullanılarak tespit edilen iskeletsel yaştan 1 yıl sapma gösterebileceğini belirtmişlerdir.

Lamparski¹¹ tarafından geliştirilen ve çocukluk döneminden erişkinlik dönemine kadar olan büyüme ve gelişim sürecini kapsayan servikal vertebraların maturasyonel gelişimi 6 ayrı safhada tanımlanmıştır:

Safha 1 (Başlangıç Safhası): Bu safhada çok önemli bir büyüme hamlesi beklenmektedir. Bütün servikal vertebraların alt sınırları düz olarak görülür. Üst sınırları ise arkadan öne doğru belirgin şekilde azalan bir eğime sahiptir. Servikal vertebralar kabaca bir yamuk şeklini andırmaktadır.

Safha 2 (Hızlanma Safhası): Bu safhada hızlı bir büyüme hamlesi başlamış olup, ikinci servikal vertebranın alt sınırında iç bükeylik oluşmakta ve tüm servikal vertebraların ön dikey yükseklikleri hızlı bir artış göstermektedir.

Safha 3 (Geçiş Safhası): Bu safhada büyüme atılımı hızla devam ederken, üçüncü servikal vertebranın alt sınırında iç bükeylik oluşmaktadır. Diğer vertebraların alt sınırları ise hala düz olup, tüm servikal vertebraların ön dikey yüksekliklerindeki hızlı artış devam etmekte ve vertebralar kare formasyonuna dönüşmektedir.

Safha 4 (Yavaşlama Safhası): Bu safhada orta derece de bir büyüme atılım hızı devam ederken, vertebraların yükseklik artışlarının daha fazla olması nedeniyle şekilleri kare formuna dönüşmeye devam etmektedir. Üçüncü vertebranın alt kenarındaki iç bükeylik artarken, dördüncü vertebranın alt sınırında da iç bükeylik oluşmaktadır. Beşinci ve altıncı vertebraların iç bükeyliği ise başlangıç halindedir.

Safha 5 (Olgunluk Safhası): Bu safhada az bir büyüme atılım potansiyeli kalmış olup, vertebralar neredeyse kare şeklini almıştır. Vertebralar arası mesafe önemli ölçüde azalmıştır. Altıncı vertebranın iç bükeyliği ise sınırlıdır.

Safha 6 (Tamamlanma Safhası): Bu safhada büyüme sona ermiş olup, tüm vertebraların dikey yükseklikleri artmıştır. Vertebraların yükseklikleri genişliklerinden daha fazladır ve bütün iç bükeylikler derinleşmiştir.¹¹

Lamparski¹¹ yöntemi, daha sonra Hassel ve Farman¹² tarafından modifiye edilmiştir. Bu araştırmacılar Fishman⁶⁹ tarafından el bilek bölgesine uygulanan 11 olgunlaşma safhasına göre, 8-18 yaşları arasındaki 220 bireyin 2., 3. ve 4. servikal vertebralarının gövdelerinde ve dişlerde meydana gelen morfolojik değişikliklere göre, iskeletsel büyüme ve gelişimi tanımlayan 6 kategori oluşturmuşlardır:

1. Safha (Başlangıç Safhası):

Fishman' a göre 1. ve 2. iskeletsel olgunluk dönemine rastlar. Adolesan büyüme yeni başlamış olup, % 80-100 oranına varan çok fazla miktarda adolesan büyüme beklenir. İkinci, 3. ve 4. servikal vertebralar takoz şeklinde olup, üst sınırları arkadan öne doğru meyillidir.

2. Safha (Hızlanma Safhası):

Fishman' a göre 3. ve 4. iskeletsel olgunluk dönemine rastlar. Adolesan büyüme hızlanır. % 65-85 oranında önemli adolesan büyüme beklenir. 2. ve 3. servikal vertebraların alt sınırlarında iç bükeylik başlar. Dördüncü servikal vertebranın alt sınırı hala düz olup, 3. ve 4. servikal vertebralar dikdörtgene benzemeye başlamıştır.

3. Safha (Geçiş Safhası):

Fishman' a göre 5. ve 6. iskeletsel olgunluk dönemine rastlar. Adolesan büyüme, tepe noktaya doğru hızla artarken, 2. ve 3. servikal vertebraların alt sınırlarında iç

bükeylikler belirginleşir. Dördüncü servikal vertebranın alt sınırında iç bükeylik görülmeye başlar, 3. ve 4. servikal vertebralar ise dikdörtgen şeklini alır.

4. Safha (Yavaşlama Safhası):

Fishman' a göre 7. ve 8. iskeletsel olgunluk dönemine rastlar. Adolesan büyüme iyice yavaşlar. % 10-25 oranında adolesan büyüme beklenir. İkinci, 3. ve 4. servikal vertebraların alt sınırlarında iç bükeylikler belirginleşirken, 3. ve 4. servikal vertebralar kareye benzemeye başlar.

5. Safha (Olgunluk Safhası):

Fishman göre 9. ve 10. iskeletsel olguluk dönemine rastlar. % 5-10 oranında adolesan büyüme beklenir. İkinci, 3. ve 4. servikal vertebraların alt sınırlarındaki iç bükeylikler daha da belirginleşirken, 3. ve 4. servikal vertebralar kare şeklini alır.

6. Safha (Tamamlanma Safhası):

Fishman' a göre 11. iskeletsel olgunluk dönemine rastlar. Adolesan büyüme tamamlanmıştır. İkinci, 3., ve 4. servikal vertebraların alt sınırlarındaki iç bükeylikler iyice derinleşmiştir. Üçüncü ve 4. servikal vertebralar, ya kare seklindedir ya da dikey boyutları yatay boyutlarından daha fazladır.

Bacetti ve arkadaşları¹³ ise servikal vertebraların olgunlaşma sürecini 2, 3 ve 4. servikal vertebraları kullanarak 5 ayrı safhada incelemişlerdir.

2.5. Büyüme İle İlgili Hormonlar

2.5.1. Büyüme Hormonu (GH)

Postnatal büyümenin üzerinde birçok hormonun etkisi olmakla beraber, büyümeyi kontrol eden başlıca hormon büyüme hormonu ve onun kontrolündeki IGF' lerdir. Büyüme hormonu ön hipofizden salgılanan 191 amino asitten oluşan 22-kd (kilo dalton) ağırlığında bir hormon olup, somatotropin veya somatotropik hormon olarak da adlandırılır.^{74,75}

Büyüme hormonunun üretilmesinde ve salınımında bu hormonun kendisinin de dâhil olduğu birçok hormon, nörotansmitter ve metabolik etken tarafından kontrol edilir. Büyüme hormonunun salgılanmasında karakteristik olan pulsatil salgılanma birçok düzenleyicinin etkileşimi ile ilgilidir. Bunlardan en önemlileri büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatinlerdir. GHRH büyüme hormonu salınımını stimüle ederken, somatostatinler de bu hormonun sentezini etkilemeksizin salınım inhibisyonu yaparlar.⁷⁶

Büyüme hormonunun ön hipofizden salınımı yaşlanma ile birlikte azalır.^{76,77} Büyüme hormonu hücre sayısını ve boyutunu artırarak neredeyse tüm vücut dokularının büyümesini sağlar.^{77,78} Kaslar, kemikler, karaciğer ve böbrek olmak üzere birçok doku üzerinde etkisi vardır.⁷⁷

Büyüme hormonu etkisini, pek çok dokuda bulunan özel yüksek affiniteli membranla bağlantılı reseptörler aracılığıyla gösterir. Bu reseptörlerden büyüme üzerinde daha etkin olanlarının, büyüme plaklarında ve karaciğerde bulunduğu düşünülmektedir. Anabolizma olaylarında da etkisi olan büyüme hormonu, postnatal büyümenin dışında karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında da etkilidir.^{77,79} Büyüme hormonu mitozu ve hücrelerin boyutlarını artırır, böylece daha fazla sayıda hücre gelişmesini ve öncül kas hücreleri veya kemik büyüme hücreleri gibi belirli hücrelerin özgül biçimde farklılaşmasını sağlar.⁷⁷

Büyüme hormonu neredeyse vücudun büyüme yeteneğine sahip bütün dokularında büyüme artışına neden olurken, en belirgin etkisini iskelet yapısının büyümesini arttırmakta gösterir. Büyüme hormonu dokunun enerji ihtiyacı için lipid kullanımını ve protein depolamasını artırırken, karbonhidrat kullanımını azaltır.⁷⁷

Kemik yapımını arttırmak için büyüme hormonunun kullandığı iki yol vardır. İlk yol direkt olarak osteoblastların uyarılması, ikinci yol ise karaciğerde IGF-1

(somatomedin-C) sentezinin ve salınmasının arttırılmasıdır.^{75,77,78} IGF-1 salınım miktarı büyüme hormonu tarafından arttırılırken, IGF-1' in bu artışı negatif feed-back yolunu tetikler ve büyüme hormonu üretimini hipofiz ve hipotalamus aşamasında baskılar.⁸⁰

İskeletsel yapılarda meydana gelen kemik remodelingi kemik yapım ve yıkımı arasında oluşan denge ile sağlanır. Büyüme hormonu bu remodeling (rezorbsiyon, apozisyon) olaylarında da etkin rol oynar.^{81,82}

Büyüme hormonunun kemik üzerindeki anabolik etkisi ergenlik döneminde kemiğin kütlesindeki artış açısından, yetişkinlik döneminde de iskeletsel yapıların devamlılığı açısından önemlidir.⁸³

Büyüme hormonunun fazla salgılanması çocukluk çağındaki bireylerde gigantizm, erişkin bireylerde ise akromegali gelişmesine sebep olur. Hormonun yetersizliği çocuklarda büyüme geriliği ve boy kısalığıyla karakterize cüceliğe sebep olurken, erişkinlerde genel olarak güçlkle fark edilen bulgular verir. Ayrıca hiper/hipokortizolizm, hipotiroidizm, obezite, diyabet, beslenme bozukluğu gibi faktörlerin etkisiyle büyüme hormonu salınımında bozukluklar oluşabilir.⁸⁴

2.5.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)

Büyüme hormonu hedef dokular üzerindeki büyüme etkisini, insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) sentezini arttırarak dolaylı şekilde gösterir. IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki çeşit insülin benzeri büyüme faktörü vardır. İnsülin benzeri olarak adlandırılmalarının sebebi, yapısal ve aktivite olarak insüline benzerlik göstermeleridir.⁸⁵ Proinsülin formunda yapıya sahiptirler⁸⁵, ancak dolaşımında IGFBPs olarak bilinen proteinlere bağlı olarak bulunmaları insülininden temel farklarını oluşturur.⁸⁶

IGF-1' in kan dolaşımında bulunan miktarının büyük kısmı büyüme hormonunun etkisiyle karaciğer hepatositleri tarafından sentezlenir.⁸⁷ Ayrıca

kemiklerdeki büyüme plaklarında sayıca artış gösteren kondrositler tarafından da IGF-1 sentezlenir.⁸⁸

Anabolik etkisi bulunan 70 aminoasitten oluşan tek zincirli, 7.5 kD'lık bazik bir peptit olan IGF-1, somatomedin-C olarak da adlandırılmaktadır. IGF-2 ise 67 aminoasit içeren hafif asidik yapıda bir peptittir.⁸⁵

IGF'ler hücre için mitojenik ve metabolik etkisi olan peptitlerdir ve hem prenatal hem de postnatal büyüme-gelişimde rol oynarlar.⁸⁹ IGF-2 embriyonun normal gelişim göstermesinde etkin rol oynar ve genel olarak fetal büyüme faktörü olarak bilinmektedir. IGF-1 ise embriyonel dönemle birlikte postnatal dönemde de büyüme ve gelişim açısından oldukça önemlidir ve etkinlikleri erişkin dönemde de devam etmektedir. Yani IGF-1 büyümenin bütün safhalarında kritik rol oynar.⁸⁹

Her iki IGF'nin de büyümeye olan etkileri prenatal dönemde büyük ölçüde büyüme hormonundan bağımsızdır. Postnatal dönemde ise büyüme hormonu kemik büyümesinde önemli bir düzenleyicidir. IGF-1 ile beraber hipotalamus-hipofiz-büyüme aksının temelini oluştururlar.⁹⁰ Doğum sonrası dönemde IGF-1 sentezi en fazla büyüme hormonuyla kontrol edilmekle birlikte, paratiroid hormon, östrojen ve glukokortikoidler tarafından da kontrol edilir.⁹¹ IGF-1'in dolaşımında bulunan miktarı bireyin yaşı ile ilişkilidir ve pubertede pik düzeylere ulaşmaktadır. Ayrıca beslenme, karaciğer fonksiyonları, pubertal atılım dönemleri gibi faktörlerde IGF-1 salınımını etkilemektedir.⁹²

Pubertal atılım döneminin hemen öncesinde kemik yapımına etkisini büyüme hormonuna bağlı mekanizmalarla gösteren IGF-1, pubertal dönem içinde bu etkisini büyüme hormonuna bağlı olmanın yanında bağımsız olarak da gösterir.⁹⁰

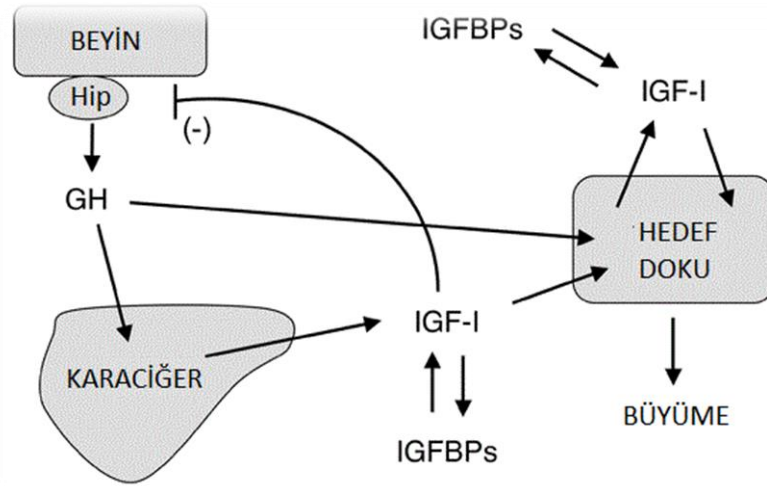
IGF-1 kemik büyüme ve gelişimi üzerinde çok etkin olup, büyüme hormonunun kemik metabolizması üzerine olan birçok etkisi IGF-1 aracılığı ile ortaya çıkmaktadır

(Şekil 2.4). IGF-1 osteoblastları stimüle ederek ve osteoblastların farklılaşmış fonksiyonlarını düzenleyerek, kemik yapımını ve büyüme hormonuyla birlikte kemik remodelasyonunu arttırır. Bunun yanı sıra büyüme kıkırdağı gibi hedef organlara etki ederek de büyümeyi stimüle ederken, hipofizde negatif feed-back etkisi ile büyüme hormonu salgılanmasını baskılayıcı bir etki de oluşturur⁸³.

IGF-1 hedef hücrelere etkisini IGF-1R olarak adlandırılan ve hedef hücrenin membranında bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla gösterir. IGF-1 ve spesifik reseptörü arasındaki etkileşim ise IGFBP olarak adlandırılan proteinler aracılığı ile düzenlenir. Dolaşımdaki IGF-1' in çok büyük bir kısmı (% 99) IGFBP-3' e bağlı bulunur ve asit labil subünit (ALS) olarak isimlendirilen bir proteinle üçlü kompleks oluşturur. IGF-1' in dolaşımda serbest olarak bulunan kısmı toplam miktarının %1' inden daha azdır.⁵³

Yeni doğan bireyde erişkinde bulunan miktarının yarısı kadar bulunan IGF-1, puberte başlayınca hızla artarak en yüksek değerine ulaşır. Puberte döneminde erişkindeki seviyesinin 2-3 katına yani pik seviyesine çıkan IGF-1 miktarı puberte sonrası kademeli olarak azalır ve erişkinde bulunan düzeyine iner.⁹³

Sağlıklı çocuklarda büyüme hormonunun bir günlük endojen salınımını en iyi yansıtan dolaşımdaki IGF-1 miktarıdır. Taşıyıcı proteinlere sıkı şekilde bağlanmasından dolayı kandan dokulara çok yavaş geçer. Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 saattir.⁷⁷ IGF-1 kan düzeyinin oldukça stabil olması ve serum düzeyinin diurnal değişiminin çok az olması sebebiyle klinik açıdan önemli bir parametredir.⁹⁴



Şekil 2.4. GH ve IGF-1' in etki mekanizması

2.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3 (IGFBP-3)

Somatik hücre büyümesinin devamlılığında ve hücrelerin çoğalmasında, IGF'lerin ve IGFBP'lerin yakın ilişkisi in vitro ve in vivo çalışmalarla gösterilmiştir. IGFBP'ler, IGF'lere yüksek düzeyde bağlanma afinitesi ve spesifliği olan peptid yapıda proteinlerdir. Büyüme hormonu büyüme üzerine olan etkisini temel olarak hepatositlerden salgılanan IGF-1 aracılığı ile göstermektedir. IGF'ler kuvvetli mitojenik etkiye sahiptir ve bu etkinlikleri dolaşımda serbest halde bulunan ve spesifik IGF reseptörleri ile bağlantı yapabilecek IGF seviyesi ile ilişkilidir. Dolaşımdaki serbest IGF (s-IGF) düzeyi IGF yapımı, yıkımı ve IGF'nin IGFBP'lere bağlanma düzeyi ile belirlenmektedir.^{95,96}

IGFBP-3 serumda en yüksek düzeyde bulunan IGFBP'dir ve dolaşımda bulunan IGF-1'in ana taşıyıcısıdır. Çoğunlukla üretim yeri karaciğerdir ve toplamda 150 kD'luk kompleks yapıdadır.⁹⁷ IGFBP-3 düzeyi parathormon, östrojen, glikokortikoidler gibi düzenleyiciler tarafından da düzenlenmekle birlikte, IGFBP-3 üretimi esas olarak büyüme hormonu tarafından düzenlenir.⁸⁶

IGFBP'lerin tamamı IGF'lerle ikili kompleks yapar, fakat IGFBP-3 daha farklı olarak IGF-1, IGF-2 ve asit labil subünit (ALS) ile yüksek molekül ağırlıklı üçlü

kompleks oluşturur.⁹⁸ IGF-1+IGFBP-3+ALS şeklinde oluşan üçlü kompleks hem IGF'lerin hem de IGFBP-3'ün yarılanma ömrünü uzatmaktadır.⁹⁹ Dolaşımda en fazla bulunan IGFBP'nin IGFBP-3 olmasının sebebi, üretiminin fazla olması değil yarılanma ömrünün uzun olmasıdır.⁸⁶ Serbest halde dolaşımda bulunan IGFBP-3'ün yarılanma süresi 30-90 dk arası iken, serbest IGF-1'in yarılanma süresi 10 dk'dan azdır. Ancak birlikte oluşturdukları kompleksin yarı ömrü ortalama 12-15 saattir.⁹⁹

Diğer bağlayıcı proteinlerle kıyaslandığında IGFBP-3, 10-20 kat daha fazla bağlanma affinitesi olan bağlayıcı proteindir. Dolaşımda bulunan insülin benzeri büyüme faktörünün en majör taşıyıcısı IGFBP-3'dür.¹⁰⁰

IGF'lerin hedef hücrelerdeki yüzey reseptörleriyle olan etkileşiminin düzenlenmesi, IGFBP'ler tarafından yapılmaktadır. IGF-1'in damar içi ve damar dışı alanlara geçişi, taşınması ve biyoyararlanımının düzenlenmesi IGFBP-3'ün görevleri arasındadır. Ayrıca dolaşımdaki miktarını değiştirerek ve reseptörüyle bağlanmasını engelleyerek IGF-1'i etkiler.¹⁰¹

IGFBP-3 kan dolaşımındaki miktarı, bireyin yaşına bağlı olarak değişiklik gösterir. Doğum anında düşük düzeyde iken, çocukluk döneminde artar ve puberte döneminde pik seviyesine ulaştıktan sonra tekrar düşüğe geçer. IGFBP-3'ün kan serumundaki miktarı, diğer IGFBP'lerin aksine akut değişiklik göstermez ve diurnal değişimi çok azdır.¹⁰²

Kan serumundaki IGFBP-3 miktarı, pubertal evrelerin ilerlemesine paralel şekilde artış göstermektedir. Aynı yaşta kız ve erkekler karşılaştırıldığında, kızlarda IGFBP-3 serum konsantrasyonu daha yüksektir. Ayrıca IGFBP-3 kızlarda en yüksek konsantrasyonuna erkeklerden ortalama bir yıl daha erken ulaşmaktadır.⁸⁶

Puberte evreleri, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak, vücut-kütle indeksi, boy ve serum IGFBP-3 miktarı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Normali 1:1 olan IGF-1

ve IGFBP-3 arasındaki molar oran puberte döneminde yükselmektedir. IGF-1 ve IGFBP-3' ün serum miktarlarının erişkin dönemde düşüşü, büyüme hormonunun yaşa bağlı düşmesiyle ilişkilidir.⁸⁶



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Bireylerin Seçim Kriterleri

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı' na tedavi amacıyla başvuran, pubertal büyüme atılımı dönemindeki kronolojik yaşları 9-16, kemik yaşları ise 10-15 yaş arasında değişen, sağlıklı 45 kız ve 45 erkek toplam 90 birey çalışma kapsamına alınmıştır. Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünden etik kurul onayı (2016/52) alınmıştır. Bu amaçla hazırlanan BAP projesi (2014/159) Atatürk Üniversitesi Rektörlüğünce desteklenmiş ve Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalından hizmet alımı yapılmıştır. Hastalara çalışma konusunda bilgi verilmiş ve katılmayı kabul eden hastalardan gönüllü bilgilendirme ve onam formu alınmıştır. Araştırma kapsamına alınan bireylerde şu özellikler aranmıştır:

- Herhangi bir sistemik hastalığının bulunmaması,
- Kanama bozukluğu ile ilgili bir hastalığının olmaması,
- Düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmıyor olması,
- El bilek bölgesinden daha önce büyük bir travma ya da operasyon geçirmiş olmaması,
- Kemik gelişimini etkileyen herhangi bir hastalığa sahip olmaması,
- Herhangi bir beslenme bozukluğu bulunmaması ve normal büyüme-gelişim göstermesi.

3.2. Araştırma Materyalleri

Araştırma kapsamına alınan bireylerden standart şartlarda lateral ve postero-anterior sefalometrik grafi, ortopantomografi ve el bilek radyografileri yanı sıra aynı gün sabah ve aç karnına olmak üzere kan örnekleri de alınmıştır.

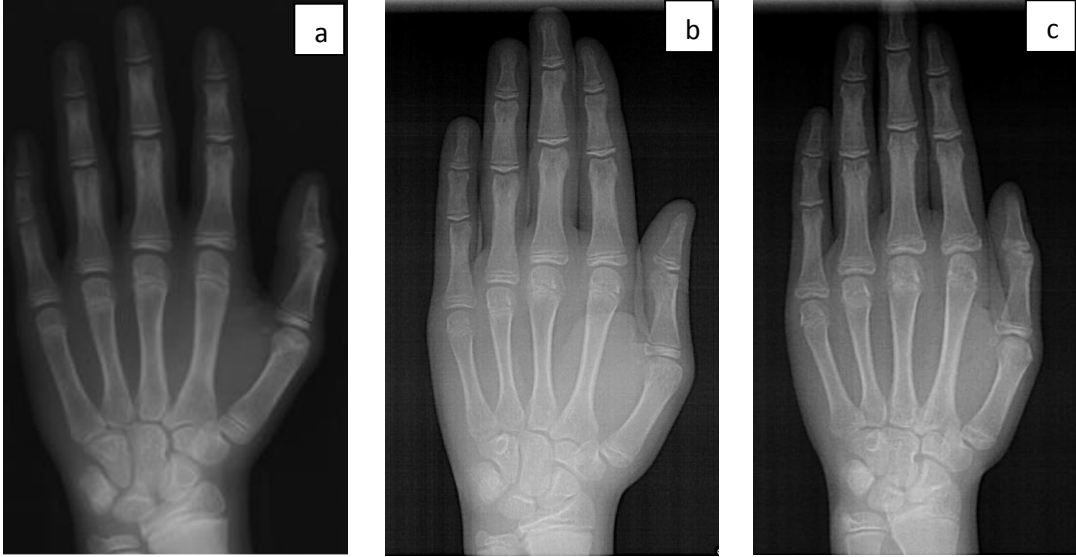
Radyograflerin çekiminde; Siemens Nanodor 2 tipi 70 kVP gücünde 0.2 mA ve 1.2 sn ışınlama yapan röntgen cihazı ve 18x24 cm boyutundaki röntgen filmleri kullanılmış ve tüm radyograflerin standart şartlarda alınmasına dikkat edilmiştir.

3.3. Maturasyonel Değerlendirme Yöntemleri

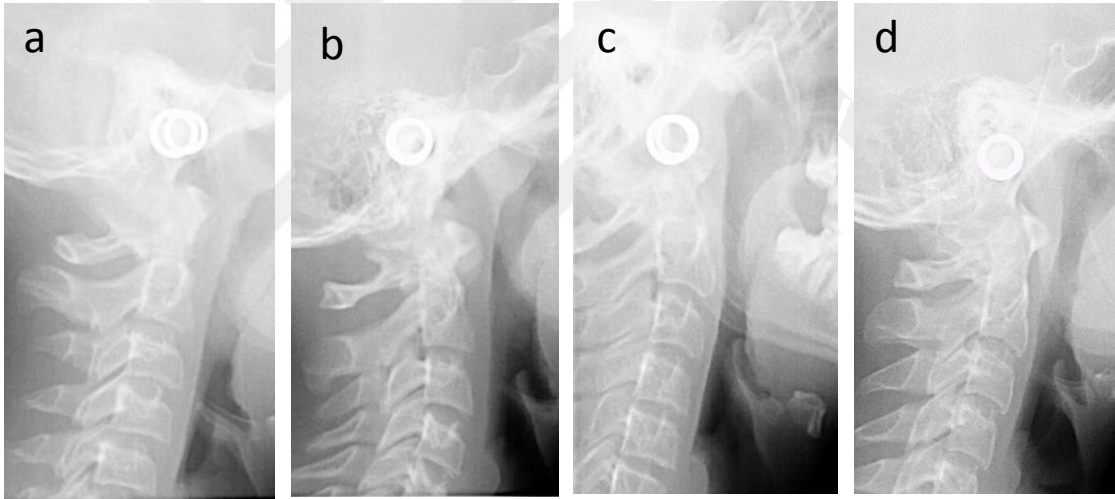
Bireylerin pubertal büyüme atılımı evreleri el-bilek grafleri kullanılarak Grave-Brown⁴ yöntemine göre değerlendirilmiştir. Bireyler pubertal atılım dönemlerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Her bir grup 15' i kız 15' i erkek olmak üzere toplam 30 bireyden oluşmaktadır. Gruplar şu şekilde oluşturulmuştur;

1. Grup: H1, Pisi, R= S safhasında (pubertal büyüme atılımı başlamış) olanlar,
2. Grup: H2, MP3cap, PP1cap, safhasında (pubertal büyüme atılımı tepe noktada) olanlar,
3. Grup: DP3u, PP3u ve Rcap safhasında (pubertal büyüme atılımı tepe noktayı aşmış) olanlar.

Araştırma kapsamına alınan bireylerde Grave-Brown⁴ yöntemi yanı sıra (Şekil 3.1.), Hassel-Farman¹² yöntemi kullanılarak servikal vertebralar üzerinden (Şekil 3.2.) de bu maturasyonel değerlendirmeler yapılmış ve bu yöneme göre de bireyler 4 farklı maturasyonel evreye ayrılmıştır. Ayrıca iki yöneme göre belirlenen maturasyonel gelişim evreleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin kemik yaşının belirlenmesinde ise Greulich-Pyle⁵⁴ yöntemi kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Grave-Brown⁴ yöntemine göre oluşturulan gruplar: a. 1. Grup, b. 2. Grup, c. 3. Grup



Şekil 3.2. Hassel-Farman¹² yöntemine göre a. C2 safhası, b. C3 safhası, c. C4 safhası, d. C5 safhası

Araştırma kapsamına alınan bireylerden sabah 8:30 ile 10:00 saatleri arasında aç karnına ve oturur pozisyonda kan numuneleri alınmıştır. Bu amaçla jelli ve vakumlu BD marka biyokimya tüpleri kullanılarak, hastalardan deneyimli hemşireler tarafından 5 cc kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dk. fibrin oluşumu için bekletildikten sonra, Beckman Coulter Allegra X-22 R centrifuge marka cihazda 3000 rpm’ de 5 dakika santrifüj edilmiş, hemoliz olan numuneler çalışmadan çıkarılarak

yerine yeni numuneler alınmıştır. Elde edilen kan serumları her bir hasta için 2 adet olmak üzere, ependorf tüplerine konularak, Sanyo marka derin dondurucuda numunelerin çalışılacağı güne kadar -80°C de muhafaza edilmiştir. Numunelerin çalışılacağı günden 24 saat önce ependorf tüpleri derin dondurucudan çıkarılmış ve $+4^{\circ}\text{C}$ de çözülmeye bırakılarak hepsi aynı günde ve tek seferde çalışılmıştır.

3.4. Kan Serumu Değerlerinin Ölçümü

Serum örneklerinde, serum GH düzeyi solid faz, iki yönlü kemilüminesans immünometrik yöntemi ile 0.05-40 ng/mL ölçüm aralığında analitik sensitivitesi 0.01ng/mL olan Siemens marka Immulite 2000 Growth hormone (hGH) kitlerle çalışılmıştır. Yine serum IGF-1 düzeyi solid faz, enzim-labeled kemilüminesans immünometrik yöntemle 1.600 ng/mL kalibrasyon aralığında ve analitik sensitivitesi 20 ng/mL olan Siemens marka Immulite 2000 IGF-1 kitlerle, serum IGFBP-3 düzeyi ise solid faz, enzim-labeled kemilüminesans immünometrik yöntemle 0-16 mg/mL kalibrasyon aralığında ve analitik sensitivitesi 0.1 Mg/mL olan Siemens marka Immulite 2000 IGFBP-3 kitlerle Siemens Immulite 2000 analizöründe aynı anda çalışılmıştır.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Büyüme hormonu değerleri normal dağılım göstermediği için, bu değerlerin puberte evreleri ile karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, cinsiyetler arası karşılaştırmada ise Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Diğer istatistiksel değerlendirmelerde ise parametrik testler tercih edilmiştir. Puberte evreleri ve hormon değerleri arasındaki karşılaştırma iki yönlü varyans analizi (Two-Way ANOVA) ve Duncan (post-hoc) testleri kullanılarak yapılmıştır. Kız ve erkek bireylerin grup içi

karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde önemlilik düzeyi olarak $p \leq 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

3.6. Metot Hatasının Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dâhil edilen bireylerin iki farklı yöntemle (El-bilek grafileri-Grave-Brown⁴ yöntemi; Lateral sefalometrik filmler-Hassel-Farman¹² yöntemi) belirlenen olgunlaşma evreleri yaklaşık bir ay sonra aynı araştırmacı tarafından tekrar değerlendirilmiş ve her iki değerlendirmeden elde edilen sonuçların birbirleri ile ilişkisi Spearman Rank Korelasyon Analizi ile incelenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilen bireylerin iki farklı yöntemle belirlenen puberte evrelerine ilişkin metot hatasının değerlendirilmesi için uygulanan Spearman Rank Korelasyon Analizi sonuçları Tablo 4.1' de verilmiştir. Bu analiz sonucunda iki farklı yöntemle yaklaşık bir ay ara ile yapılan değerlendirmeler arasında çok önemli düzeyde bir ilişki belirlenmiştir ($p < 0.001$). Bu sonuç aynı araştırmacı tarafından iki farklı zaman diliminde yine iki farklı yöntemle yapılan puberte evrelerine ilişkin değerlendirmelerin herhangi bir metot hatası olmaksızın tekrarlanabildiğini göstermektedir.

Araştırma kapsamına alınan ve farklı puberte evrelerinde olan 45 kız, 45 erkek toplam 90 bireyin serum GH, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine ilişkin verilerin homojenitesini değerlendirmek için uygulanan Kolmogorov-Smirnov analizi sonucunda GH düzeyine ait verilerin düzensiz, diğer verilerin ise düzenli dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle GH değerlerindeki değişimler non-parametrik, diğer parametrelerdeki değişimler ise parametrik testler kullanılarak analiz edilmiştir.

Araştırmamıza dâhil edilen 45 kız, 45 erkek toplam 90 bireyin ay cinsinden kronolojik yaş ve kemik yaşı (Greulich-Pyle) değerlendirmelerine ilişkin dağılımlar Tablo 4.2' de verilmiştir.

El-bilek grafileri üzerinden Grave-Brown⁴ yöntemine göre 3 farklı puberte evresine ayrılan 45 kız, 45 erkek toplam 90 bireyin bu evrelere göre kronolojik yaş ve kemik yaşı (Greulich-Pyle⁵⁴) dağılımları sırası ile Tablo 4.3 ve 4.4' de verilmiştir.

Lateral sefalometrik filmler üzerinden Hassel-Farman¹² yöntemine göre 4 farklı puberte evresine ayrılan 45 kız, 45 erkek toplam 90 bireyin bu evrelere göre kronolojik yaş ve kemik yaşı (Greulich-Pyle⁵⁴) dağılımları ise sırası ile Tablo 4.5 ve 4.6' da verilmiştir.

Grave-Brown⁴ ve Hassel-Farman¹² yöntemlerine göre belirlenen pubertal büyüme atılım safhaları arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan Ki Kare Bağımsızlık Testi sonuçları kızlar için Tablo 4.7, erkekler için de Tablo 4.8’ de gösterilmiştir. Kızlarda; Grave-Brown yöntemine göre safha 1’ de (H1, Pisi, R=, S) olan 9 birey Hassel-Farman¹², a göre C2, 6 birey C3 safhasında, safha 2’ de olan (H2, MP3cap, PP1cap) 9 birey C3, 5 birey C4, 1 birey C5 safhasında bulunurken, safha 3’ de olan 11 birey C4, 4 birey ise C5 safhasında bulunmaktadır (Tablo 4.7).

Erkeklerde; Grave-Brown⁴ yöntemine göre safha 1’ de olan (H1, Pisi, R=, S) 11 birey Hassel-Farman¹², a göre C2, 4 birey C3 safhasında, safha 2’ de olan (H2, MP3cap, PP1cap) 9 birey C3, 6 birey C4, safhasında bulunurken, safha 3’ de olan 10 birey C4, 5 birey ise C5 safhasında bulunmaktadır (Tablo 4.8).

Serum GH değerleri için cinsler arası farklılıkların karşılaştırılmasına ilişkin Mann Whitney-U testi sonuçları Tablo 4.9’ da verilmiştir. Bu analiz sonucunda serum büyüme hormonu değerlerinin önemli bir cinsiyet farklılığı göstermediği belirlenmiştir ($p > 0.05$).

Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evreleri için (Grave-Brown⁴) serum GH düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları Tablo 4.10’ da gösterilmiştir. Gerek kızlar ve erkekler için gerekse de birleşik grup için puberte evreleri arasında serum GH düzeyinde istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte kızlarda GH’ un en düşük değeri safha 3 (Rcap, DP3u, PP3u) de en yüksek değeri safha 2 (H2, MP3cap, PP1cap) de gözlenirken, erkeklerde en düşük değer Safha 3 (Rcap, DP3u, PP3u) de en yüksek değer ise safha 1 (H1, Pisi, R=, S) de gözlenmiştir.

Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evreleri için (Hassel-Farman¹²) serum GH düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi

sonuçları Tablo 4.11' de gösterilmiştir. Bu yöntemle göre de kızlar, erkekler ve birleşik grup için farklı puberte evreleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte kızlarda GH' un en düşük değeri C5' de, en yüksek değeri C2 safhasında belirlenirken, erkeklerde en düşük değer C4, en yüksek değer ise C2 safhasında gözlenmiştir (Tablo 4.11).

Puberte evreleri arasında serum IGF-1 düzeylerindeki değişimin analiz edilmesi için uygulanan varyans analizi sonuçları Grave-Brown⁴ yöntemi için Tablo 4.12, Hassel-Farman¹² yöntemi için de Tablo 4.13' de verilmiştir. Bu analiz sonucunda her iki yöntemle göre de puberte evreleri arasında önemli farklılık ($p < 0.001$) ortaya çıkarken, cinsler arası farklılıkların ve puberte*cinsiyet etkileşiminin önemli olmadığı belirlenmiştir.

Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre serum IGF-1 değerlerinin dağılımı Grave-Brown⁴ yöntemi için Tablo 4.14, Hassel-Farman¹² yöntemi için de Tablo 4.15' de verilmiştir. Tablo 4.14' ün incelenmesi ile de görülebileceği üzere serum IGF-1 düzeyleri kızlarda en düşük safha 1 (H1, Pisi, R=, S), en yüksek safha 2 (H2, MP3cap, PP1cap) de, erkeklerde en düşük safha 1, (H1, Pisi, R=, S) en yüksek ise safha 3 (Rcap, DP3u, PP3u) de kaydedilmiştir. Hassel-Farman¹² yöntemine göre de serum IGF-1 düzeyleri kızlarda ve erkeklerde en düşük C2, en yüksek ise C4 safhalarında kaydedilmiştir (Tablo 4.15).

Varyans analizi sonuçlarına göre serum IGF-1 düzeyleri puberte safhaları arasında önemli bir farklılık gösterdiği için, bu değere ilişkin farklılıkların hangi puberte safhaları arasında önemli olduğu Duncan (post-hoc) testi ile incelenmiştir. Uygulanan varyans analizinde cinsiyet farklılıkları önemli olmamasına rağmen, Duncan testi yine de kızlar ve erkekler için ayrı ayrı uygulanmak suretiyle puberte safhaları arasındaki değişimler daha kapsamlı şekilde incelenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla kızlarda Grave-

Brown⁴ yöntemine göre farklı puberte safhaları arasında serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması için uygulanan Duncan analizi sonucunda safha 1 ile 2, yine safha 1 ile 3 arasında önemli farklılık belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.16). Aynı amaçla erkeklerde uygulanan Duncan analizi sonucunda da kızlarla aynı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.17).

Hassel-Farman¹² yöntemine göre kızlarda farklı puberte evreleri arasında serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması için uygulanan Duncan analizi sonucunda, C2 safhası diğer tüm safhalardan önemli düzeyde farklılık göstermiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.18). Erkeklerde ise C2, C3 ve C4 safhalarından, C3 ayrıca C4 safhasından önemli farklılık gösterirken, C4 tüm safhalardan önemli düzeyde farklılık göstermiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.19).

Puberte evreleri arasında serum IGFBP-3 düzeylerindeki değişimin analiz edilmesi için uygulanan varyans analizi sonuçları Grave-Brown⁴ yöntemi için Tablo 4.20, Hassel-Farman¹² yöntemi için de Tablo 4.21' de verilmiştir. Bu analiz sonucunda her iki yöntemde de puberte evreleri arasında önemli farklılık ($p<0.01$) ortaya çıkarken, cinsler arası farklılıkların ve puberte*cinsiyet etkileşiminin önemli olmadığı bulunmuştur.

Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre serum IGFBP-3 değerlerinin dağılımı Grave-Brown⁴ yöntemi için Tablo 4.22, Hassel-Farman¹² yöntemi için de Tablo 4.23' de verilmiştir. Tablo 4.22' nin incelenmesi ile de görülebileceği üzere serum IGFBP-3 düzeyleri kızlarda ve erkeklerde en düşük safha 1 (H1, Pisi, R=, S), en yüksek ise safha 2 (H2, MP3cap, PP1cap) de kaydedilmiştir. Hassel-Farman¹² yöntemine göre de serum IGFBP-3 düzeyleri kızlarda en düşük C2, en yüksek C4 safhalarında, erkeklerde ise en düşük C2, en yüksek C5 safhalarında bulunmuştur (Tablo 4.23).

Kızlarda Grave-Brown⁴ yöntemine göre farklı puberte safhaları arasında serum IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması için uygulanan Duncan analizi sonucunda safha 1 ile safha 2 arasında ($p<0.05$) (Tablo 4.24), erkeklerde ise safha 1 ile hem safha 2 hem de safha 3 arasında önemli farklılık belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.25).

Hassel-Farman¹² yöntemine göre, farklı puberte evreleri arasında serum IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması için uygulanan Duncan analizi sonucunda; kızlarda safhalar arasındaki değişim önemli bulunmazken (Tablo 4.26), erkeklerde C2 safhası diğer tüm safhalardan önemli düzeyde farklılık göstermiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.4.27).

Tablo 4.1. Pubertal atılım safhalarının değerlendirilmesine ilişkin metot hata kontrolü (Spearman Rank Korelasyon Analizi) sonuçları

Yöntem	rho	p
Grave-Brown	0.860	0.000***
Hassel-Farman	0.860	0.000***

n=90 ***p<0.001

Tablo 4.2. Kronolojik yaş ve kemik yaşına ilişkin verilerin cinslere göre dağılımı

		Cinsiyet	
		Erkek	Kız
Yaş (Ay)	Ortalama	164.27	145.87
	Maksimum	188.00	185.00
	Minimum	124.00	114.00
	S.D.	17.25	17.55
Kemik Yaşı (Ay)	Ortalama	163.07	147.69
	Maksimum	180.00	180.00
	Minimum	132.00	106.00
	S.D.	12.22	18.56

Tablo 4.3. Kronolojik yaşa ilişkin verilerin pubertal büyüme atılımı evrelerine göre (Grave-Brown) dağılımı

Puberte Evreleri	N	Min (Ay)		Maks (Ay)		Ort (Ay)		S.D (Ay)	
		kız	erkek	kız	erkek	kız	erkek	kız	erkek
H1, Pisi, R=,S	30	114	124	142	166	128.60	151.60	7.67	14.56
H2,MP3cap,PP1cap	30	127	142	171	187	150.46	164.40	11.46	16.55
Rcap, DP3u, PP3u	30	138	153	185	188	158.53	176.80	13.24	10.40

Tablo 4.4. Pubertal Büyüme atılımı evrelerine göre (Grave-Brown) kemik yaşına (Greulich-Pyle) ilişkin verilerin dağılımı

Puberte Evreleri	n	Min (Ay)		Maks (Ay)		Ort (Ay)		S.D (Ay)	
		Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek
H1, Pisi, R=,S	30	106	132	132	162	125.46	151.20	8.01	9.40
H2,MP3cap,PP1cap	30	144	150	156	168	150.40	162.80	6.19	5.94
Rcap, DP3u, PP3u	30	162	168	180	180	167.20	175.20	5.94	6.08

Tablo 4.5. Pubertal Büyüme atılımı evrelerine göre (Hassel-Farman) kronolojik yaşa ilişkin verilerin dağılımı

Puberte Evreleri	N	Min (Ay)		Maks (Ay)		Ort (Ay)		S.D (Ay)	
		Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek
C2 Safhası	20	114.00	124.00	142.00	161.00	128.22	150.18	9.1	14.16
C3 Safhası	28	122.00	130.00	171.00	187.00	140.33	162.61	14.2	16.03
C4 Safhası	32	138.00	142.00	177.00	188.00	156.87	171.25	12.04	15.62
C5 Safhası	10	142.00	161.00	185.00	188.00	159.00	177.20	21.13	11.03

Tablo 4.6. Pubertal Büyüme atılımı evrelerine göre (Hassel-Farman) kemik yaşına (Greulich-Pyle) ilişkin verilerin dağılımı

Maturasyonel Evreler	N	Min (Ay)		Maks (Ay)		Ort (Ay)		S.D (Ay)	
		Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek
C2 Safhası	20	120.00	132.00	132.00	162.00	126.66	151.63	6.32	8.52
C3 Safhası	28	106.00	132.00	156.00	168.00	139.06	158.76	15.21	10.28
C4 Safhası	32	144.00	156.00	180.00	180.00	161.62	169.87	9.1	8.11
C5 Safhası	10	156.0	168.00	180.00	180.00	166.80	177.60	8.89	5.36

Tablo 4.7. Kızlarda her iki yönteme göre belirlenen pubertal büyüme atılım safhaları arasındaki ilişkiyi gösteren Ki Kare Bağımsızlık Testi sonuçları

		Pubertal Atılım Safhaları (Grave-Brown)			
		Safha 1	Safha 2	Safha 3	
Pubertal Atılım Safhaları (Hassel-Farman)	C2	Sayı	9	0	0
		Yüzde (%)	60.00	0.00	0.00
	C3	Sayı	6	9	0
		Yüzde (%)	40.00	60.00	0.00
	C4	Sayı	0	5	11
		Yüzde (%)	0.00	33.30	73.30
	C5	Sayı	0	1	4
		Yüzde (%)	0.0	6.70	26.70

Tablo 4.8. Erkeklerde her iki yönteme göre belirlenen pubertal büyüme atılım safhaları arasındaki ilişkiyi gösteren Ki Kare Bağımsızlık Testi sonuçları

		Pubertal Atılım Safhaları (Grave-Brown)			
		Safha 1	Safha 2	Safha 3	
Pubertal Atılım Safhaları (Hassel-Farman)	C2	Sayı	11	0	0
		Yüzde (%)	73.30	0.00	0.00
	C3	Sayı	4	9	0
		Yüzde (%)	26.70	60.00	0.00
	C4	Sayı	0	6	10
		Yüzde (%)	0.00	40.00	66.70
	C5	Sayı	0	0	5
		Yüzde (%)	0.00	0.00	33.30

Tablo 4.9. Serum GH değerlerindeki cinsler arası farklılıkları gösteren Mann Whitney-U testi sonuçları

		Büyüme hormonu (ng/mL)		
Grup	n	Ortalama	Z	p
Kız	45	2.775	1.366	0.991
Erkek	45	2.785		

Tablo 4.10. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evreleri için (Grave-Brown) serum GH değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları

Puberte evreleri (Grave-Brown)	Kız (Ort)	S.D	Erkek (Ort)	S.D	Kız+erkek (Ort)	S.D
H1, Pisi, R=, S	1.68	1.65	2.79	2.12	2.22	1.94
H2, MP3cap, PP1cap	2.71	3.10	1.94	2.71	2.31	3.29
Rcap, DP3u, PP3u	1.39	1.87	1.43	1.69	1.41	1.75
Toplam	1.90	2.40	2.05	2.22	1.97	2.41
P	0.608		0.195		0.418	

Tablo 4.11. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evreleri için (Hassel-Farman) serum GH değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin Kruskal-Wallis testi sonuçları

Puberte evreleri (Hassel-Farman)	Kız (ort)	S.D	Erkek (ort)	S.D	Kız+erkek (ort)	S.D
C2	2.21	1.68	2.44	2.29	2.33	1.97
C3	1.73	2.46	2.66	2.64	2.16	2.53
C4	1.48	1.79	1.28	1.75	1.38	1.74
C5	3.43	6.3	2.15	2.37	2.72	4.27
Toplam	1.90	2.60	2.05	2.22	1.97	2.41
p	0.474		0.707		0.480	

Tablo 4.12. Serum IGF-1 değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları (Grave-Brown)

IGF-1 (ng/mL)				
Varyasyon kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Cinsiyet	1	4129.024	0.360	0.550
Puberte evreleri (Grave-Brown)	2	165057.017	14.397	0.000***
Cinsiyet*Puberte evreleri	2	5741.957	0.426	0.655

*** p<0.001

Tablo 4.13. Serum IGF-1 değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları (Hassel-Farman)

IGF-1 (ng/mL)				
Varyasyon kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Cinsiyet	1	6555.243	0.687	0.409
Puberte evreleri (Hassel-Farman)	3	164159.504	17.217	0.000***
Cinsiyet*Puberte evreleri	3	10161.821	1.066	0.368

*** p<0.001

Tablo 4.14. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre (Grave-Brown) serum IGF-1 değerlerinin dağılımı

Puberte Evreleri (Grave-Brown)	Kız (ort)	S.D	Erkek (ort)	S.D	Kız +erkek (ort)	S.D
H1, Pisi, R=, S	266.46	98.39	266.89	87.31	266.68	91.40
H2,MP3cap,PP1cap	411.73	118.51	368.73	119.88	390.23	119.14
Rcap, DP3u, PP3u	398.60	107.74	400.53	107.02	399.56	105.52

Tablo 4.15. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre (Hassel-Farman) serum IGF-1 değerlerinin dağılımı

Puberte evreleri (Hassel-Farman)	Kız (ort)	S.D	Erkek (ort)	S.D	Kız +erkek (ort)	S.D
C2 Evresi	226.11	63.87	235.40	78.19	231.22	70.41
C3 Evresi	371.40	134.12	331.30	103.02	352.60	120.22
C4 Evresi	416.50	98.78	445.62	85.16	431.06	91.93
C5 Evresi	377.40	102.14	303.20	54.58	340.30	86.54

Tablo 4.16. Kızlarda farklı puberte safhalarına göre (Grave-Brown) serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları

		IGF-1		
Grave-Brown		N	1	2
Duncan	Safha 1 (H1 Pisi R= S)	15	266.4667	
	Safha 3 (Rcap, DP3u, PP3u)	15		398.6000
	Safha 2 (H2,MP3cap,PP1cap)	15		411.7333
	p		1.000	0.742

Tablo 4.17. Erkeklerde farklı puberte safhalarına göre (Grave-Brown) serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları

		IGF-1		
Grave-Brown		N	1	2
Duncan	Safha 1(H1 Pisi R= S)	15	266.8933	
	Safha 2(H2,MP3cap,PP1cap)	15		368.7333
	Safha 3(Rcap, DP3u, PP3u)	15		400.5333
	p		1.000	0.414

Tablo 4.18. Kızlarda farklı puberte safhalarına göre (Hassel-Farman) serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları

		IGF-1		
(Hassel-Farman)			1	2
Duncan	Safha 2	9	226.1111	
	Safha 3	15		371.0667
	Safha 5	5		377.4000
	Safha 4	16		416.5000
	p		1.000	0.402

Tablo 4.19. Erkeklerde farklı puberte safhalarına göre (Hassel-Farman) serum IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları

		IGF-1			
	Hassel-Farman	N	1	2	3
Duncan	Safha 2	11	235.4000		
	Safha 5	5	303.2000	303.2000	
	Safha 3	13		331.3077	
	Safha 4	16			445.6250
	p			0.100	0.489

Tablo 4.20. Serum IGFBP-3 değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları (Grave Brown)

IGFBP-3 (mg/mL)				
Varyasyon kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Cinsiyet	1	0.304	0.278	0.599
Puberte evreleri	2	6.538	5.981	0.004**
Cinsiyet* Puberte evreleri	2	0.766	0.700	0.499

** p<0.005

Tablo 4.21. Serum IGFBP-3 değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin varyans analizi sonuçları (Hassel-Farman)

IGFBP-3 (mg/mL)				
Varyasyon kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Cinsiyet	1	0.105	0.100	0.753
Puberte evreleri (Hassel-Farman)	3	5.046	4.777	0.004**
Cinsiyet*Puberte evreleri	3	1.370	1.297	0.281

** p<0.005

Tablo 4.22. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre (Grave-Brown) serum IGFBP-3 değerlerinin dağılımı

Puberte evresi (Grave-Brown)	Kız (ort)	S.D	Erkek (ort)	S.D	Kız +erkek(ort)	S.D
H1, Pisi, R=,S	4.138	1.004	3.842	1.147	3.990	1.070
H2,MP3cap,PP1cap	5.062	1.381	4.757	0.927	4.909	1.166
Rcap, DP3u, PP3u	4.464	0.642	4.717	1.024	4.591	0.849

Tablo 4.23. Kızlarda, erkeklerde ve birleşik grupta farklı puberte evrelerine göre (Hassel-Farman) serum IGFBP-3 değerlerinin dağılımı

(Hassel-Farman)	Kız (ort)	S.D	Erkek(ort)	S.D	Kız+Erkek (ort)	S.D
C2 Evresi	3.951	0.973	3.522	1.165	3.715	1.077
C3 Evresi	4.616	1.375	4.732	0.792	4.670	1.124
C4 Evresi	4.946	0.911	4.603	1.011	4.775	0.963
C5 Evresi	4.206	0.270	5.164	0.910	4.685	0.809

Tablo 4.24. Kızlarda farklı puberte safhalarına göre (Grave-Brown) serum IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları

IGFBP-3				
Grave-Brown		N	1	2
Duncan	Safha 1 (H1, Pisi, R=,S)	15	4.1387	
	Safha 3 (Rcap, DP3u, PP3u)	15	4.4647	4.4647
	Safha 2 (H2,MP3cap,PP1cap)	15		5.0620
	p		0.402	0.128

Tablo 4.25. Erkeklerde farklı puberte safhalarına göre (Grave-Brown) serum IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları

IGFBP-3				
Grave-Brown		N	1	2
Duncan	Safha 1(H1, Pisi, R=,S)	15	3.8420	
	Safha 3(Rcap, DP3u, PP3u)	15		4.7173
	Safha 2 (H2,MP3cap,PP1cap)	15		4.7573
	p		1.000	0.916

Tablo 4.26. Kızlarda farklı puberte safhalarına göre (Hassel-Farman) serum IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları

IGFBP-3			
	Hassel-Farman	N	1
Duncan	Safha 2	9	3.9511
	Safha 5	5	4.2060
	Safha 3	15	4.6167
	Safha 4	16	4.9463
	p		0.076

Tablo 4.27. Erkeklerde farklı puberte safhalarına göre serum (Hassel-Farman) IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin Duncan testi sonuçları

IGFBP-3				
	Hassel-Farman	N	1	2
Duncan	Safha 2	11	3.5227	
	Safha 4	16		4.6038
	Safha 3	13		4.7323
	Safha 5	5		5.1640
	p		1.000	.255

5. TARTIŞMA

Ortodontik tedavi farklı büyüme dönemlerinde uygulanabilen ve dento-fasiyal yapılar üzerine dental, dento-alveolar ve iskeletsel düzeyde etkileri olan bir tedavi yöntemidir. Büyümekte olan bireylerde dental, dento-alveolar ve iskeletsel etkiler birlikte gözlenirken, bu etkiler erişkin bireylerde daha ziyade dental ve/veya dento-alveolar düzeyde kalmaktadır. Bu itibarla erişkin dönemde özellikle şiddetli iskeletsel anomaliler için, ortodontik tedavi ve ortognatik cerrahi kombinasyonu kaçınılmaz olmaktadır. İskeletsel problemlerin sadece ortodontik yöntemlerle çözülebilmesi için, bireye büyüme ve gelişimin aktif olduğu dönemlerde tedavi uygulanmalıdır.^{16,31,103,104} Bu itibarla özellikle de şiddetli düzeyde iskeletsel anomalisi olan bireylerde; büyümenin kemik yapıların hangi bölgesinde ne miktarda ve nasıl meydana geldiği, genetik faktörlerin etkisinin ne kadar olduğu, büyümenin hangi dönemlerde hızlandığı, en önemlisi de ne kadar büyüme potansiyeli kaldığının bilinmesi uygulanacak tedavinin başarıya ulaşması ve kalıcı olması açısından büyük bir öneme sahiptir.^{20,24,105-110} Bu nedenle yukarıda sözü edilen faktörler ortodontistlerin her zaman ilgisini çekmiştir.

Büyümenin incelenmesi için yapılan çalışmalar temel olarak kesitsel, longitudinal veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde gruplandırılmaktadır. Kesitsel çalışmalar büyümeyle ilgili herhangi bir ırk ya da etnik gruba ait, belirli yaş dönemlerine ait norm değerlerini oluşturmak için en uygun verileri sağlarken, longitudinal çalışmalar ise büyüme hızında ve miktarında uzun dönemde meydana gelen değişimleri gösterme de en değerli çalışmalar olarak kabul edilmektedir.¹¹¹

Doğumdan erişkinliğe kadar geçen süre içerisinde tüm vücutta meydana gelen büyüme değişikliklerinin bir göstergesi olarak, el-bilek bölgesindeki değişimlerin longitudinal olarak değerlendirildiği Greulich-Pyle⁵⁴ atlası bu amaçla yapılan çalışmalar arasında önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada kızlar ve erkekler için ayrı ayrı olmak

üzere çok sayıda bireyden doğumdan erişkinliğe kadar büyüme hızına göre 6 ay ve/veya 1 yıl aralıklarla alınan el-bilek grafilerinden birisi, ilgili büyüme-gelişim dönemini temsil etmek üzere seçilerek atlası konulmuştur. Bu atlası gerektiğinde kullanılmak üzere el-bilekte yer alan her bir kemiğin, yine doğumdan erişkinliğe kadar geçirdiği büyüme-gelişim evreleri ayrı bir bölüm olarak yer almıştır.

Büyüme ve gelişiminin servikal vertebralar kullanılarak incelenmesine ilişkin araştırmalarda ise daha ağırlıklı olarak kesitsel çalışma yöntemlerinin kullanıldığı gözlenmektedir.¹¹²

Lamparski¹¹, lateral sefalometrik filmler üzerinde servikal vertebraları kullanarak bireylerin maturasyonel gelişimini 6 farklı evrede kesitsel olarak incelemiştir. Hassel ve arkadaşları¹², Hellsing¹¹³ gibi araştırmacılar da aynı yöntemi kullanarak farklı örnek gruplarında maturasyonel gelişimi değerlendirmişlerdir.

Bireyin maturasyonel gelişiminin değerlendirilmesinde, en etkin ve en sık kullanılan yöntem kemik yaşının belirlenmesidir.^{4,24,28,54,61,114,115} Kronolojik yaş ve diş yaşı büyüme, gelişim ve kemik maturasyonun değerlendirilmesinde kemik yaşı kadar güvenilir kriterler sağlamamaktadır.^{4,24,26,28,54,61,115}

Klinik uygulamada kemik yaşının tayininde, büyüme hızının belirlenmesinde, pubertal büyüme atılımının başlangıç ve aşamalarının değerlendirilmesinde, beklenen ve kalan büyüme potansiyelinin tahmin edilmesinde, el-bilek radyografileri yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Bununla birlikte yukarıda sözü edilen bilgilerin elde edilmesinde el bilek grafileri üzerinden yapılan değerlendirmeler kadar etkin ve güvenilir olmamakla birlikte, servikal vertebraların olgunlaşma safhalarının kullanımı da geçerli bir yöntem olarak ortodonti literatüründeki yerini almıştır.^{11-13,72,116}

Kraniofasial yapılarıdaki büyümenin pik yaptığı dönemin, el-bilek bölgesinde bulunan kemiklerin kemikleşme zamanları ve pubertal atılımın tepe noktaya ulaşma

zamanı ile olan yakın ilişkisi, el-bilek grafileri kullanılarak maturasyonel değerlendirmelerin yapıldığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{4,54,55,59,61} Kranyo-fasiyal yapılarda pubertal büyüme atılım döneminde meydana gelen değişimlerin analiz edilmesinde benzer şekilde servikal vertebraların maturasyon aşamalarının da önemli bilgiler sağladığının gösterildiği birçok çalışma mevcuttur.^{71,117-129}

İskeletsel maturasyonun genetik özelliklerden ve ırksal yapı farklılıklarından etkilendiği, bu nedenle kemik yaşı değerlendirilirken etnik köken farklılıklarının dikkate alınmasının gerektiği birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur.^{112,120,125,130} Bu nedenle ırksal yapı farklılıklarını elimine etmek için çalışmamız, anne ve babası Türk olan bireyler üzerinde yürütülmüştür.

El-bilek grafileri üzerinden maturasyonel değerlendirmeler yapılırken, ortaya çıkan önemli sorunlardan biri de Amerikalı çocuklar üzerinde oluşturulan Greulich-Pyle⁵⁴ atlasının Türk çocuklarına bire bir uygulanmasından doğabilecek sakıncalardır. Yapılan çalışmalar, belirli dönemlerde Türk çocukları ile Amerikalı çocuklar arasında büyüme gelişim yönü ile belirli farklılıkların olabileceğini, bununla birlikte bu farklılıkların Greulich-Pyle atlasının Türk çocukları için kullanımını engelleyecek boyutta olmadığını ortaya koymuştur.¹³¹⁻¹³³ Bu nedenle çalışmamızda el-bilek radyografilerinden kemik yaşının ve pubertal büyüme atılımı ile ilgili aşamalarının değerlendirilmesinde Greulich-Pyle atlası kullanılmıştır.

Büyüme ve gelişim dönemleri açısından bakıldığında infantil dönem boyunca çok fazla öneme haiz olmayan cinsler arası farklılıkların, pubertal dönemin başlamasıyla birlikte önem kazandığı ve kızlar ile erkekler arasında büyüme ve gelişim yönüyle çok önemli bir farklılaşmanın gözlemlendiği bildirilmiştir.^{22,29,54,134-137} Kimura¹³⁸ kız ve erkeklerde 8 yaşına kadar benzer şekilde bir büyüme gerçekleştiğini, bu yaştan sonra ise belirgin bir farklılaşmanın oluşmaya başladığını bildirmiştir. Benzer şekilde

birçok araştırmacı da kız ve erkek bireyler için farklı standartlar oluşturulması gerektiğini belirtmişlerdir.^{6,139,140} Yine puberte dönemine kadar kız ve erkeklerde çok önemli farklılıklar göstermeyen büyüme ve gelişim seyrinin, pubertenin başlamasıyla birlikte cinsiyete bağlı önemli farklılıklar gösterdiği de birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.^{57,58,61,116,140-143} Çalışmamız pubertal büyüme atılımına başlamış olan bireylerde yürütüldüğünden, cinsiyetlere özgü farklılıkları daha net olarak ortaya koyabilmek için değerlendirmeler kızlar ve erkekler üzerinde ayrı ayrı yapılmıştır.

Grave-Brown⁴, Hågg ve Taranger¹⁴⁴, Fishman⁶⁹, Zhang ve arkadaşları¹⁴⁵ kızlarda ve erkeklerde MP3cap döneminin, pubertal büyüme atılımının tepe noktada olduğu evreye denk geldiğini belirtmişlerdir. Grave-Brown⁴, H1 evresinin pubertal büyüme atılımından 1 yıl önce gerçekleştiğini, H2 evresinin ise pubertal büyüme atılımı ile aynı yıl içerisinde gerçekleştiğini, DP3u evresinden sonra ise pubertal büyüme atılımının yavaşladığını belirtmiştir. Çalışmamızda dâhil edilen bireylerin puberte evrelerine göre gruplandırılması yapılırken bu hususlar göz önünde bulundurulmuştur.

Bireyin farklı somatik ve fizyolojik değişikliklere uğradığı, üreme yeteneğini kazandığı ve cinsel olgunluğa eriştiği puberte, çocukluk döneminin sona erdiği yetişkinliğe geçiş dönemi olarak adlandırılmaktadır. Yine her iki cinse özgü adrenarş (böbrek üstü bezlerinden androjen salgılanmasındaki artış), telarş (meme bezlerinin gelişmesi), pubarş (pubik kıllanma), menarş (kızlarda adet kanamalarının görülmeye başlaması) gibi cinsiyet karakterlerinin ortaya çıkması ve büyüme hızının pik noktaya ulaşması da bu dönem içinde gerçekleşmektedir. Büyüme hızında belirgin bir artışla başlayan puberte, büyüme atağının bitmesiyle son bulur.^{22,23,29,34} Puberte döneminde; tiroid hormonları, östrojen, androjen, büyüme hormonu, IGF ve IGFBP gibi hormonal faktörlerle birlikte genetik, beslenme gibi farklı birçok faktör daha etkili olmakta ve bunlar birbirleriyle koordinasyon halinde fonksiyonlarını yerine

getirmektedir.^{22,25,29,34,39} Bu durum çalışmamızda pubertal büyüme atılımı evrelerini değerlendirmede kullanılacak parametrelerin belirlenmesinde yol gösterici olmuştur.

Serumu oluşturan bileşenlerin konsantrasyonları; ilaç kullanımı, bazı kronik hastalıklar, diurnal ritm değişiklikleri (her 24 saatlik devrede tekrarlanan metabolizma ritmi), yemek öğünleri vb. faktörlerden etkilenmektedir.^{22,29,53,80,146-149} Bu sebeplerle standardizasyonu sağlamak ve yapılacak testlerden en doğru sonuçları elde edebilmek için, kan numunelerinin sabah saatlerinde ve aç karnına alınmasına özen gösterilmiş ve herhangi bir ilaç kullanan bireyler araştırma kapsamına alınmamıştır. Bunun yanı sıra çalışmaya dâhil edilecek bireylerden detaylı anamnez alınarak; kan hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, anoreksia nervoza, endokrin bozukluklar ve beslenme bozuklukları gibi araştırmamız kapsamında incelenen parametrelerin serum düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir hastalığı bulunan bireyler araştırma dışı tutulmuştur.

Kan serumundaki büyüme hormonu seviyesini ölçmek için rastgele alınan kan numunelerinden elde edilen sonuçların, teşhis açısından güvenilir olmadığı bildirilmiştir.^{53,150} Bunun sebebi pulsatil olarak salınan büyüme hormonunun, serumdaki miktarının pik yaptığı an ile serumda ölçülemeyecek miktarlara düştüğü zaman aralığının çok kısa olmasıdır. Büyüme hormonunun kandaki miktarı pik yaptığında 30-40 mU/l ve daha fazla değerlere ulaşırken, bundan 10-30 dk. sonra ise ölçülemeyecek kadar küçük değerlere düşebilir.^{150,151} Salınımı esnasında bu şekilde dalgalanmalar gösteren büyüme hormonunun salınım miktarını tespit etmek için, ideal olan 24 saatlik döngüde bireyden 15 dk ile 30 dk' da bir kan numunesi alınmasıdır.^{150,152} Bununla birlikte bu işlem maliyeti yüksek ve çok zaman alan bir işlem olduğundan birçok çalışmada^{150,152} olduğu gibi çalışmamızda da serumdaki büyüme hormonu seviyesini

ölçmek için, sabah saatlerinde ve aç karnına olmak kaydı ile tek seferde alınan kan numuneleri tercih edilmiştir.

Bulgularımız büyüme hormonunun kan serum seviyesinin, cinsiyetten etkilenmediğini göstermiştir. Ho ve arkadaşları' da¹⁶² benzer şekilde büyüme hormonunun serum seviyesinin cinsiyetten bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar¹⁵⁵ büyüme hormonu seviyesinin genelde kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılarından bir kısmı¹⁶¹ yöntemimize benzer şekilde sabah saatlerinde, aç karnına ve tek seferde alınan kan örneklerinde bu bulguya ulaşırken, bir kısmı^{150,152,155,157} da 24 saatlik bir periyotta çok sayıda kan örneği alarak bu sonucu elde etmişlerdir. Daha öncede işaret edildiği gibi büyüme hormonunun kan serum seviyesi, gün içerisinde birçok faktöre bağlı olarak anlık değişimler gösterebilir. Şöyleki gün içerisinde belli bir saatte pik seviyesine ulaşan serum büyüme hormonu düzeyi, çok kısa bir süre sonra en düşük seviyelere inebilir. Bu itibarla büyüme hormonunun kan serum düzeyini belirlerken ideal olan, gün içerisinde belli aralıklarla alınan kan örnekleri üzerinde yapılan analizlere dayalı olarak bir değerlendirme yapmaktır. Ancak bu yöntemin uygulanmasındaki zorluklar nedeniyle bireylerden sabah saatlerinde ve aç karnına alınan tek bir numune üzerinde değerlendirme yapıldığından, çalışmamızdan büyüme hormonunun kan serum düzeyindeki cinsiyet farklılıklarına ilişkin olarak sağlıklı bir bulgunun elde edilmesi pek mümkün gözükmemektedir.

Büyüme hormonunun doğum sonrasında kademeli olarak azaldıktan sonra puberte döneminin başlamasına kadar nisbi olarak stabil kaldığı, puberte dönemi içinde ise belirgin bir seviye artışı göstererek maksimum değere ulaştığı birçok çalışmada ortaya konmuştur.^{53,76,152-157} Pubertenin geç dönemleri ile erişkinliğin başı olan genç erişkinlik dönemine gelindiğinde, büyüme hormonu seviyesi puberte öncesindeki

değerlerle benzerlik gösterecek şekilde ciddi bir düşüş kaydeder ve yetişkin dönemde tekrar en düşük seviyelerine iner.^{53,156}

Büyüme hormonunun puberte döneminde gösterdiği seviye artışının sebebi, büyüme hormonu salınım amplitudünün artmasıdır. Bu hormonun yarılanma ömründe ya da salınım frekansında herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.^{152,158,159}

Yapılan literatür^{160,161} taramasında büyüme hormonu ile ilgili çalışmaların birçoğunda, puberte döneminin hangi safhada olduğunu belirlemek için Tanner^{64,65,66} metodunun kullanıldığı görülmüştür. Bu yöntemde erkeklerde testis, kızlarda meme gelişimi ile her iki cins için ortak olarak pubik kıllanma kriter alınmıştır. Bu yöntemle yapılan değerlendirmeler sonucunda, kızlar ve erkekler için ayrı ayrı olmak üzere her bir değerlendirme kriteri için 5 evre tanımlanmış ve her bir evre için ortalama kronolojik yaş değerleri belirlenmiştir.^{64,65} Türk çocuklarında Tanner yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucu kızlarda Tanner evre 2 ve 3, erkeklerde ise evre 4' ün büyümenin en fazla olduğu dönem olduğu bulunmuştur.

Tanner^{64,65} tarafından ortaya konulan bu evrelerin her biri için belirlenen ortalama kronolojik yaş değerlerinin, her iki cinste de Grave-Brown¹⁰⁷ yöntemiyle oluşturduğumuz grupların ortalama kronolojik yaşları ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Her iki cins içinde Grave-Brown yöntemi ile belirlenen safhalardan; H1, Pisi, R=S safhası Tanner evre 2 ile, H2, MP3cap, PP1cap safhası Tanner evre 3 ile, Rcap, DP3u, PP3u safhası ise Tanner evre 4 ile uyumlu bulunmuştur.

Hassel ve Farman¹², el-bilek radyografileri üzerinde belirlenen MP3cap ve DP3u safhalarının servikal vertebralar kullanılarak belirlenen C3 ve C4 safhaları ile aynı aşamalara denk geldiğini bildirmişlerdir. Çalışmamız sonucunda ise MP3cap dönemindeki kız ve erkeklerin % 60' ının C3 döneminde, DP3u dönemindeki kızların % 73.30' unun, erkeklerin ise % 66.70' inin C4 döneminde olduğu gözlenmiştir. Bu

sonuçlar bulgularımızın Hassel-Farman' nın¹² verileri ile büyük ölçüde uyumlu olduğunu göstermiştir. Yine Hassel-Farman¹² yöntemine göre yaptığımız gruptamanın ortalama kronolojik yaş değerleri ile Tanner⁶⁶ tarafından belirlenen evrelerin ortalama kronolojik yaş değerlerinin çok büyük benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. şöyle ki Hassel-Farman¹² yöntemine göre belirlediğimiz C2, C3, C4, C5 safhalarının ortalama kronolojik yaş değerleri, sırasıyla Tanner^{64,65,66} yöntemine ait evre 2, 3, 4 ve 5' in ortalama kronolojik yaş değerleri ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda büyüme hormonunun kan serum seviyesine ilişkin ortalama değerler, hem Grave-Brown⁴ hem de Hassel-Farman¹² yöntemlerine göre belirlenen pubertal büyüme atılımı safhaları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte büyüme hormonu en yüksek değerine Grave-Brown⁴ metoduna göre kızlarda H2, MP3cap, PP1cap, erkeklerde H1, Pisi, R=, S safhalarında ulaşmakta olup, bu safhalar kronolojik yaş açışından kızlar için Tanner evre 3' le, erkekler için Tanner evre 2 ile uyumludur. Hassel-Farman¹² metoduna göre yaptığımız değerlendirmede ise büyüme hormonun en yüksek düzeyine kızlarda C5 erkekler de ise C3 safhasında ulaştığı tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda,^{31,47,93} büyüme hormonu kan seviyesinin pubertal büyüme atılımı öncesi ve sonrası dönemlerde düşük olduğu, en yüksek düzeyine ise pubertal büyüme atılımı döneminde ulaştığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da, puberte safhaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık göstermemekle birlikte, büyüme hormonunun en yüksek değerlerine pubertal büyüme atılımının tepe noktasında ulaştığının belirlenmiş olması bu çalışmalarla uyumlu kabul edilebilir.

Grave-Brown⁴ metoduyla belirlediği puberte safhalarına göre GH kan serum düzeylerini inceleyen Gökçen,¹⁶³ bu hormonun her iki cins içinde Rcap, DP3u, PP3u safhasında en yüksek düzeyine ulaştığını, en düşük değerlerin ise kızlarda H1, Pisi, R=,

S safhasında, erkeklerde H2, MP3cap, PP1cap safhasında bulunduğunu belirlemiştir. Çalışmamızda ise yine önemli değişim göstermemekle birlikte, bu hormonun kızlarda H2, MP3cap, PP1cap, erkeklerde H1, Pisi, R=, S safhalarında en yüksek düzeye ulaştığı, her iki cins için de aynı olmak üzere Rcap, DP3u, PP3u safhalarında ise en düşük seviyeye indiği bulunmuştur. Araştırmacı ile benzer yöntemleri kullanmış olmamıza rağmen bulgularda ortaya çıkan bu farklılıklar, kan GH seviyesinin birçok faktöre bağlı olarak önemli düzeyde anlık değişkenlikler göstermesi ile izah edilebilir.

Wennink ve arkadaşları,¹⁶⁴ erkeklerde büyüme hormonu kan serum miktarının, Tanner evre 2' den evre 4' e kadar arttığını, evre 5ten itibaren düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Martha ve arkadaşları¹⁵⁸ da yine erkeklerde pubertenin orta ve geç dönemlerinde (Tanner evre 3-4) büyüme hormonu salınım miktarının en üst seviyeye çıktığını belirtmişlerdir. Çalışmamız sonuçlarına göre erkeklerde büyüme hormonu seviyesinin en üst düzeye Tanner evre 2 ile uyumlu olan H1, Pisi, R=, S safhasında ulaştığı, daha sonra ise bir düşüşe geçtiği (Tanner evre 3, 4) ve Tanner evre 4 ile uyumlu olan Rcap, DP3u, PP3u safhasında ise en düşük düzeye indiği bulunmuştur.

Albertsson-Wikland ve arkadaşları,¹⁵⁷ erkeklerde büyüme hormonunun Tanner evre 4' te maksimum düzeye ulaştığını, kızlarda ise bu artışın erkeklere oranla daha erken başladığını ve en yüksek değerine Tanner evre 3 ve 4' te ulaştığını belirtmişlerdir.

Bu araştırmacıların bulguları ile bulgularımız sadece GH düzeyine ilişkin olarak kızlarda Tanner evre 3 ile uyumlu olan H2, MP3cap, PP1cap safhasında elde edilen en yüksek değer açısından paralellik göstermektedir.

Büyüme hormonunun puberte döneminde büyüme hızı artışı ile paralel şekilde arttığı, fakat bu artışın kızlarda pubertenin erken dönemlerinde (Tanner evre 2), erkeklerde ise pubertenin daha geç dönemlerinde (Tanner evre 4) ortaya çıktığı Rogol ve arkadaşları¹⁶⁵ tarafından ortaya konulmuştur. Bulgularımızda ise GH seviyesinin

Rogol ve arkadaşları'nın¹⁶⁵ bulgularının tersine, erkeklerde Tanner evre 2' de, kızlarda Tanner evre 3' de en yüksek düzeyine ulaştığı gözlenmiştir. GH seviyesini belirlemek için özel bir yazılım kullanarak 24 saatlik siklus boyunca bu değişimi değerlendirmiş olan Rogol ve arkadaşları¹⁶⁵, nın bulgularının, bu anlamda daha güvenilir olduğu söylenebilir. Ancak bu aşamada vurgulanması gereken husus, bulgularımızla uyumlu olarak Rogol ve arkadaşları¹⁶⁵, nında GH seviyesi açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde cinsler arası bir farklılık bulamamış olmalarıdır. Yani sözü edilen farklılıklar, istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte, miktar olarak daha fazla ya da daha az olarak belirlenen rakamsal değerlerden ibarettir.

Rose ve arkadaşları¹⁵² GH seviyesinin her iki cinste de puberte dönemi boyunca arttığını ve bu artışın kızlarda erkeklerden daha önce başladığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar¹⁵² GH sekresyon amplitudunun, puberte başlangıcındaki kızlarda daha belirgin olarak arttığını ve kemik yaşı 12 ile 14 arasında olan bireylerde, kemik yaşı 8 veya daha düşük olanlara göre önemli düzeyde daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Bulgularımızda da her iki yöntemle göre belirlenen pubertal büyüme atılımı evrelerine bakıldığında, genel literatür¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ bulgularına uyumlu olarak kızların kemik yaşı açısından erkeklerden daha düşük olduğu, diğer bir ifade ile kızların daha erken pubertal atılıma başladığı belirlenmiştir. Bununla birlikte puberte döneminde kan GH düzeyine ilişkin olarak elde edilen bulgular, kızlarda GH düzeyinin erkeklere göre daha erken dönemde artış gösterdiği şeklindeki genel bulguları tam olarak desteklememiştir.

Büyüme hormonuyla ilgili elde ettiğimiz verilerin, diğer çalışmaların bulgularına göre farklılıklar göstermesinin, çalışmamızda kan örneklerinin sabah saatlerinde ve tek seferde alınmış olmasına mukabil, diğer birçok çalışmada^{150,152,155,157} GH kan düzeylerinin 24 saatlik bir süreçte farklı zaman dilimlerinde elde edilen çok sayıda kan

örneği üzerinde değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir. Zira alışmamızda kullandığımız yöntemle ancak anlık bazal GH kan düzeyi belirlenebilirken, diğer yöntemle ortalama değeri daha doğru olarak temsil eden pulsatil GH düzeyi belirlenmektedir. Diğer bir ifadeyle kullandığımız yöntemle bazı bireylerden büyüme hormonu salınımı en üst seviyedeiken kan örnekleri alınabilirken, bazı bireylerden ise en düşük seviyelerine düştüğü zamanlarda bu örneklerin alınmiş olması muhtemeldir. Büyüme hormonuyla ilgili değerlerin normal dağılım göstermemesi de bu düşünceimizi desteklemektedir. Bu nedenle kan GH düzeyi ile ilgili daha doğru değerlendirme yapabilmek için, bireylerden 24 saatlik bir zaman diliminde 15-30 dk zaman aralıkları ile kan örnekleri alınması ve gerekirse büyüme hormonu uyarı testlerinin yapılması daha gerçekçi bir yaklaşım olacaktır.

Büyüme hormonunun aksine IGF-1 ve IGFBP-3' ün kandaki seviyelerinin birçok faktöre bağlı olarak fazla değişkenlik göstermemesi ve serum değerlerinin diurnal değişimden fazla etkilenmemesi, gerek puberte döneminde gerekse de diğer dönemlerde yapılan büyüme ile ilgili hormonal değişimlerin incelendiği çalışmalarda bu iki hormonun klinik olarak önemini arttırmıştır.^{94,102}

Birçok arařtırmacının¹⁷⁰⁻¹⁷⁴, puberte başta olmak üzere büyüme ve gelişimin bazı dönemlerinde IGF-1ve IGFBP-3 değerlerinin cinsiyetler arasında önemli farklılık gösterdiği şeklindeki bulgularının aksine, çalışmamızda söz konusu parametrelere ilişkin olarak puberte döneminde önemli bir cinsiyet farklılığı bulunamamıştır.

Birçok arařtırmacı¹⁷⁰⁻¹⁷⁸ puberte öncesi dönemde düşük seviyelerde olan kan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin, puberte döneminde hızlı şekilde artarak maksimum değerlerine ulaştığını, daha sonra tekrar azalma eğilimine girerek puberte öncesi seviyelere kadar düştüğünü göstermişlerdir. Çalışmamız sadece puberte dönemini kapsamakla birlikte, bu dönemin başında kan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düşük

seviyelerde olması, tepe noktaya erişilme aşamalarında yüksek düzeylere ulaşması, pubertenin sonlarına doğru da kızlarda azalma eğilimi gösterirken, erkeklerde bu seviyeyi koruması bu araştırmacıların bulguları ile kısmen uyumlu kabul edilebilir.

Gerek Grave-Brown,⁴ gerekse Hassel-Farman¹² yöntemlerine göre oluşturduğumuz farklı puberte evreleri arasında kan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin, istatistiksel olarak önemli farklılık gösterdiği ve bu konu ile ilgili çalışmaların¹⁷⁰⁻¹⁷⁸ sonuçları ile uyumlu olarak, pubertal büyüme atılımı döneminde giderek artma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, serum IGF-1 değerleri kız ve erkek bireylerde her iki yöntemle oluşturulan (Grave-Brown⁴; Hassel-Farman¹²) farklı puberte evreleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık göstermiştir. IGF-1 düzeyi puberte başlangıcında en düşük değerlerde iken, pubertal büyüme atılımı tepe noktaya yaklaşırken önemli düzeyde artış göstermiştir (Grave-Brown⁴). Bununla birlikte kızlarda H2, MP3cap, PP1cap döneminde maksimum düzeye ulaşan IGF-1 miktarı, erkeklerde en yüksek değerine Rcap, DP3u, PP3u döneminde ulaşmıştır. Ayrıca her iki cinsiyet içinde önemli düzeyde olmamakla birlikte kızlarda H2, MP3cap, PP1cap safhası ile Rcap, DP3u, PP3u safhası arasında serum IGF-1 değeri azalma gösterirken, erkeklerde artış eğilimi devam etmiştir. Hassel-Farman¹² yöntemine göre oluşturulan puberte grupları açısından da benzer değişimler gözlenmiştir. Şöyleki her iki cins için de C2 aşamasında en düşük düzeyinde olan IGF-1, C3 aşamasında önemli bir artış göstermiş ve bu artış C4 aşamasında da devam etmiştir. C4 aşamasından sonra ise bu hormon düzeyinde erkeklerde önemli olmak kaydı ile her iki cinste de azalma olmuştur.

Fishman⁶⁹ ile Masoud ve arkadaşları³³ puberte öncesi dönemde IGF-1' in kandaki seviyesinin 200 mg/L' nin altında olduğunu, ikinci dönem olan hızlanma safhasında bu seviyenin hızlı bir artış gösterdiğini, pubertal atılımın pik yaptığı MP3cap

döneminde maksimum seviyesine ulaştığını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar yavaşlama safhası olarak tanımladıkları PP3u ve MP3u dönemlerinde IGF-1' in kandaki seviyesinin azalma gösterdiğini, puberte sonrası dönemde ise en alt seviyelere düştüğünü bildirmişlerdir. Grave-Brown⁴ yöntemine göre oluşturulan puberte safhaları açısından bulgularımıza bakıldığında; pubertenin başlangıç aşamasında IGF-1' in kandaki seviyesinin H1, Pisi, R=, S safhasında 266 mg/L düzeyinde olduğu, H2, MP3cap, PP1cap safhasında önemli bir artış göstererek 390 mg/L düzeyine çıktığı, Rcap, DP3u, PP3u safhasında ise 399 mg/L seviyesine ulaşarak önemli olmamakla birlikte artışını devam ettirdiği gözlenmiştir. Hassel-Farman¹² yöntemine göre oluşturulan puberte safhalarında ise; C2 aşamasında 231 mg/L olarak ölçülen IGF1 seviyesinin önemli artış göstererek C3 aşamasında 352 mg/L, C4 aşamasında yine önemli artış göstererek 431 mg/L seviyesine ulaştığı, C5 aşamasında ise önemli bir azalma göstererek 340 mg/L düzeyine indiği bulunmuştur. Bulgularımızın bu yönü ile Fishman⁶⁹ ile Masoud ve arkadaşları' nın³³ bulguları ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Gökçen' in¹⁶³ IGF-1' in serum seviyesinin her iki cinste de pubertal büyüme atılımının başladığı H1, Pisi, R=, S aşamasında diğer evrelere göre daha düşük olduğu, tepe noktaya ulaştığı H2, MP3cap, PP1cap safhasında önemli bir artış göstererek en yüksek düzeyine ulaştığı ve pubertal atılımın yavaşladığı Rcap, DP3u, PP3u safhasında ise önemli olmayan bir azalma gösterdiği şeklindeki bulguları da bulgularımızla aynı paraleldedir.

Servikal vertebraların maturasyon aşamalarına göre serum IGF-1 düzeyindeki değişimleri inceleyen Masoud ve arkadaşları¹⁷⁹, puberte öncesi dönemde IGF-1 seviyesinin düşük olduğunu, geçiş döneminde (C3) bu seviyenin hızlı bir şekilde arttığını, olgunlaşma döneminde (C5) pik seviyelerine ulaştığını, olgunlaşmanın tamamlandığı dönemde (C6) ise tekrar azaldığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmada

yavaşlama (C4) dönemi ve olgunlaşma dönemi (C5) içinde, IGF-1 seviyesinin diğer dönemlerden önemli düzeyde yüksek olduğu, C1, C2 ve C6 dönemlerindeki IGF-1 seviyeleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bulgularımız da ise IGF-1 miktarının her iki cinsten de C4 aşamasında en yüksek düzeyine ulaştığı, C5 aşamasında ise bir azalma eğilimine girdiği gözlenmiştir.

Benzer bir çalışmada Ishaq ve arkadaşları³², bulgularımızla uyumlu şekilde IGF-1' in C1 ve C2 dönemlerinde düşük seviyede olduğunu, maksimum değerlerine C4 döneminde yükseldiğini, C5 ve C6 dönemlerinde bu seviyenin kademeli olarak düştüğünü ve post-pubertal dönemde bu düşüşün devam ettiğini belirtmişlerdir. IGF-1 düzeyindeki cinsler arası farklılıkların da incelendiği çalışmada, bu seviyenin sadece C3 ve C5 dönemleri arasında önemli düzeyde cinsler arası farklılık gösterdiği, IGF-1' in kan seviyesinin en yüksek değerine kızlarda 14 erkeklerde ise 14.5 yaşında ulaştığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda IGF-1 kan seviyesinin en yüksek değerlerine ulaştığı kronolojik yaşlar, Ishaq ve arkadaşları³² tarafından belirlenenlerden farklı olarak kızlar için 13.83 erkekler için de 15.33 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın IGFBP-3' ün kan serumu düzeyleri ile ilgili verilerine Grave-Brown⁴ yöntemiyle oluşturulan gruplar üzerinden bakıldığında; kızlarda ve erkeklerde en düşük değerler safha 1 (H1, Pisi, R=, S), en yüksek değerler ise safha 2 (H2, MP3cap, PP1cap) de kaydedilmiş olup, bu iki safha arasındaki fark önemlidir. IGFBP-3 düzeyinde safha 2 ile 3 arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde olmayan bir azalma kaydedilmiştir. Aynı şekilde IGFBP-3 düzeyleri açısından, her iki cinsten de safha 1 ile 2 arasındaki farklılık önemli iken, safha 2 ile 3 arasındaki fark önemli değildir. Bunun yanı sıra 3. safhada azalma eğilimine giren IGFBP-3 değerleri, kızlarda başlangıç değerleri ile önemli farklılık göstermeyen bir düzeye inerken, erkeklerde safha 1 deki değerlerden hala önemli düzeyde yüksek seviyesini korumuştur.

Çalışmamızda Hassel-Farman¹² yöntemine göre oluşturulan gruplara göre, serum IGFBP-3 düzeyleri incelendiğinde; en düşük değerler her iki cins içinde C2 safhasında, en yüksek değerler ise kızlarda C4, erkeklerde C5 safhasında belirlenmiştir. Bununla birlikte IGFBP-3 düzeyinde puberte boyunca yaşanan değişim, kızlarda önemli düzeyde değilken erkeklerde önemli düzeydedir.

Gökçen' in¹⁶³ IGFBP-3 serum seviyesinin her iki cinste de pubertal büyüme atılımının başladığı H1, Pisi, R=, S aşamasında diğer evrelere göre daha düşük olduğu şeklindeki bulguları çalışmamızla aynı paraleldedir. Araştırmacının sadece kızlarda belirlediği IGFBP-3' ün pubertal atılımın tepe noktaya ulaştığı H2, MP3cap, PP1cap safhasında artış göstererek en yüksek değerine ulaştığı ve pubertal atılımın yavaşladığı Rcap, DP3u, PP3u safhasında ise önemli olmayan bir azalma gösterdiği şeklindeki bulguları, çalışmamızda her iki cins için de elde edilen bulgularla aynı paraleldedir. Araştırmacı bulgularımızdan farklı olarak, serum IGFBP-3 miktarının erkeklerde en yüksek değerine Rcap, DP3u, PP3u aşamasında ulaştığını belirlemiştir. Bununla birlikte ulaştığı bu en yüksek değer H2, MP3cap, PP1cap aşamasındaki değerinden önemli düzeyde fark göstermemiştir.

Shansan ve arkadaşları¹⁷⁰, IGF-1' in maksimum değerine ulaştığı yaşları kızlarda 12 erkeklerde 13, IGFBP-3' ün maksimum değerine ulaştığı yaşları ise kızlarda 11 erkeklerde 14 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca IGF-1 değerinin aynı yaşlarda bulunan erkeklerde kızlardan daha yüksek seviyede iken, IGFBP-3 düzeyinin ise yine aynı yaşlarda bulunan kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamız sonuçlarına IGF-1 düzeyleri açısından bakıldığında; en yüksek değerlere kızlarda yaklaşık 13 yaş, erkeklerde 14.5 yaş civarında ulaşılırken, IGFBP-3 düzeyleri açısından bu değerler kızlarda yaklaşık 13, erkeklerde 14 yıl şeklinde oluşmuştur. IGF-1 ve IGFBP-3' ün en yüksek düzeyleri açısından bulgularımız, Shansan ve arkadaşları'

nin¹⁷⁰ bulguları ile karşılaştırıldığında, çalışma grubumuzda en yüksek değerlere takriben 1 yıl daha geç ulaşıldığı gözlenmiştir. Ayrıca aynı yaştaki bireylerde IGF-1 ve IGFBP-3' ün en yüksek düzeyleri açısından karşılaştırıldığında Shansan ve arkadaşları'nın¹⁷⁰ bulgularının aksine bazı dönemlerde bu değerlerin kızlarda, bazı dönemlerde ise erkeklerde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Kanbur ve arkadaşları¹⁷⁵ IGF-1 seviyesinin maksimum değerine kızlarda Tanner evre 3 ve 4 de, erkeklerde Tanner evre 4 de, IGFBP-3' ün maksimum değerlerine ise kızlarda Tanner evre 3 ve 4' te, erkeklerde Tanner evre 4 ve 5' te ulaştığını bildirmişlerdir. IGF-1' in düzeyleri açısından bulgularımıza bakıldığında; Grave-Brown gruplamasına göre kızlarda Tanner evre 3' e tekabül eden safha 2' de (H2, MP3cap, PP1cap), erkeklerde Tanner evre 4' e tekabül eden safha 3' de (Rcap, DP3u, PP3u) en yüksek değerlere ulaşılırken, Hassel-Farman¹² gruplamasına göre her iki cinste de Tanner evre 4' e uyan C4 safhasında bu değerlere ulaşılmıştır. IGFBP-3 düzeylerine bakıldığında kızlarda ve erkeklerde Tanner evre 3' le uyumlu safha 2' de (Grave-Brown), yine kızlarda Tanner evre 4' le uyumlu C4, erkeklerde Tanner evre 5 ile uyumlu C5 evresinde (Hassel-Farman¹²) en yüksek değerlere ulaşılmıştır. Bu yönü ile karşılaştırıldığında Grave-Brown⁴ gruplamasına göre erkeklerde en yüksek düzeyine Tanner evre 3 ile uyumlu safha 2 de ulaşan IGFBP-3 düzeyi dışında, bulgularımızın Kanbur ve arkadaşları'nın¹⁷⁵ bulguları ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Kong ve arkadaşları¹⁷¹, IGF-1 seviyesinin maksimum değerlerine kızlarda 12, erkeklerde 13-14 yaşında ulaştıktan sonra giderek azaldığını, pubertal dönem içinde yaşla uyumlu bir şekilde artış gösteren IGFBP-3 düzeyinin ise her iki cinste de 15-16 yaşından itibaren azalmaya başladığını, ayrıca hem IGF-1 hem de IGFBP-3 seviyelerinin kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bulgularımızda ise IGF-1 kızlarda 12.5, erkeklerde yaklaşık 15 yaşında en yüksek düzeyine ulaşarak, bu

yaşlardan sonra azalma eğilimine girerken, IGFBP-3 ise kızlarda yaklaşık 13, erkeklerde 15 yaşından sonra azalma eğilimi göstermiştir. Kong ve arkadaşları¹⁷¹, maksimum IGF-1 değerine kızlarda 1 yıl veya 1 pubertal evre daha önce ulaşıldığını, IGFBP-3 değerinin ise her iki cinsten de 13 yaşında ve Tanner evre 4' te maksimum değerlere ulaştığını bildirmişlerdir. Bu araştırmacıların, maksimum IGF-1 değerine kızların erkeklerden 1 pubertal evre daha erken ulaştığı şeklindeki bulguları bulgularımızla uyumlu iken, araştırmamız sonuçlarına göre IGFBP-3' ün en yüksek değerine kızlarda 12.5, erkeklerde 13.6 yaşında ve her iki cinsten de Tanner evre 3 ile uyumlu olan H2, MP3cap, PP1cap safhasında ulaşması bu araştırmacıların bulguları ile paralellik göstermemektedir.

Bereket ve arkadaşları¹⁸⁰, aynı yaş içerisinde bulunan kızlarda, erkeklere göre IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin daha yüksek olduğunu, fakat istatistiksel olarak önemli farklılıkların IGF-1 için 9-14 yaş ve IGFBP-3 için 6-8 yaş aralıklarında görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca bulgularımızla büyük ölçüde uyumlu olarak, IGF-1' in maksimum seviyesine kızlarda erkeklerden 1 yıl ya da 1 pubertal evre daha önce ulaştığını, IGFBP-3' ün her iki cinsiyet içinde maksimum seviyesine 13 yaşında ve Tanner evre 4' te eriştiğini bildirmişlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Serum GH, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri hem Grave-Brown hem de Hassel-Farman yöntemine göre cinsiyetten bağımsız olarak değişim göstermiştir.
2. Her iki cins için de geçerli olmak üzere pubertal evreler açısından Grave-Brown yöntemine göre yapılan grupta safha 1' de yer alan bireylerin büyük çoğunluğu, Hassel-Farman' a göre yapılan grupta C2 evresinde, safha 2' deki bireylerin büyük çoğunluğu C3 evresinde, safha 3' deki bireylerin büyük çoğunluğu ise C4 evresinde yer almıştır.
3. Serum GH değerleri, gerek Grave-Brown gerekse de Hassel-Farman yöntemine göre oluşturulan pubertal büyüme atılımı safhaları arasında, istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermemiştir. Bununla birlikte GH en yüksek düzeyine Grave-Brown ve Hassel-Farman yöntemlerine göre sırasıyla; kızlarda H2, MP3cap, PP1cap ve C5 safhalarında, erkeklerde H1, Pisi, R=, S ve C3 safhalarında ulaşmıştır.
4. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri, gerek Grave-Brown gerekse de Hassel-Farman yöntemine göre oluşturulan pubertal büyüme atılımı safhaları arasında istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermiştir.
5. Serum IGF-1 düzeyi kızlarda H2, MP3cap, PP1cap aşamasında en yüksek değerine ulaşmış ve daha sonra azalma eğilimine girerken, erkeklerde Rcap, DP3u, PP3u safhasında en yüksek değerine ulaşmış ve incelediğimiz süreç boyunca herhangi bir azalma eğilimi göstermemiştir (Grave-Brown).
6. Hassel-Farman yöntemine göre oluşturulan grupta her iki cinsten de serum IGF-1 düzeyi C4 safhasında en yüksek değerine ulaşmış ve daha sonra azalma eğilimine girmiştir.

7. Serum IGFBP-3 değerleri her iki cinste de Grave-Brown gruplamasında pubertal büyüme atılımın başladığı safhada (H1, Pisi, R=, S) düşük seviyedeysen, büyüme atılımının tepe noktaya ulaştığı safhada (H2, MP3cap, PP1cap) önemli düzeyde bir artış göstermekte, daha sonra önemli düzeyde olmayan bir azalma kaydetmektedir.
8. Hassel-Farman' a göre yapılan gruplamada serum IGFBP-3 değeri kızlarda C4. (Yavaşlama safhası), erkeklerde C5. safhasında (Tamamlanma safhası) önemli artışlar kaydederek en yüksek değerlerine ulaşırken, kızlarda C5 safhasında önemli olmayan bir azalma göstermiştir.
9. Kan serumundaki büyüme hormonunun gerçek değerinin ölçülebilmesi için 24 saatlik döngüde periyodik olarak alınan çok sayıdaki kan örnekleri üzerinde çalışılması gerekmektedir. Bu klinik olarak uygulanması çok zor olan bir durumdur. Bununla birlikte bireylerden tek seferde alınan kan örneklerinden elde edilen bazal GH değerlerinin, birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterdiğinden, büyüme ve gelişimin değerlendirilmesinde ve kalan büyüme potansiyelinin tahmin edilmesinde güvenilir bir parametre olmadığı söylenebilir.
10. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri, serum GH düzeyine göre daha az değişkenlik gösterdiklerinden, büyüme ve gelişimin düzeyinin, pubertal büyüme atılımının başlangıç ve safhalarının değerlendirilmesinde ve kalan büyüme miktarının öngörülmesinde daha güvenilir olduğu söylenebilir.
11. Bununla birlikte bu hormon düzeylerinin yukarıda belirtilen hususlarda güvenilirliğinin tam olarak kanıtlanabilmesi için geniş örnek grupları üzerinde yapılmış uzun dönem araştırmalara ihtiyaç olduğu hatırd tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chapman SM. Ossification of the adductor sesamoid and the adolescent growth spurt. *Angle Orthod*, 1972, 42: 236-244.
2. Demirjian A, Buschang PH, Tanguay R, Patterson DK. Interrelationships among measures of somatic, skeletal, dental, and sexual maturity. *Am. J. Orthod*, 1985, 88: 433-438.
3. Grave KC. Timing of facial growth: a study of relations with stature and ossification in the hand around puberty. *Aust. Orthod. J*, 1973, 3: 117.
4. Grave KC, Brown T. Skeletal ossification and the adolescent growth spurt. *Am. J. Orthod*, 1976, 69: 611-619.
5. Singer J. Physiologic timing of orthodontic treatment. *Angle Orthod*, 1980, 50: 322-333.
6. Hunter CJ. The Correlation Of Facial Growth With Body Height And Skeletal Maturation At Adolescence. *Angle Orthod*, 1966, 36: 44-54.
7. Johnston FE, Hufham Jr P, Moreschi AF, Terry GP. Skeletal Maturation And Cephalofacial Development 1. *Angle Orthod*, 1965, 35: 1-11.
8. Pileski RCA, Woodside DG, James GA. Relationship of the ulnar sesamoid bone and maximum mandibular growth velocity. *Angle Orthod*, 1973, 43: 162-170.
9. Acheson RMA. Method of assessing skeletal maturity from radiographs: a report from the Oxford Child Health Survey. *J Anat*, 1954, 88: 498.
10. Canovas F, Banegas F, Cyteval C, Jaeger M, DiMéglio A, Bonnel F, Sultan C. Carpal bone maturation assessment by image analysis from computed tomography scans. *Horm. Res. Paediatr*, 2000, 54: 6-13.
11. Lamparski DG. Skeletal age assessment utilizing cervical vertebrae. *Am. J. Orthod*, 1975, 67: 458-459.

12. Hassel B, Farman G. Skeletal maturation evaluation using cervical vertebrae. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop*, 1995, 107: 58-66.
13. Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. The cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics. *Seminars in Orthodontics*, 2005, 11: 119-129.
14. Navarro VM, Castellano JM, García-Galiano D, Tena-Sempere M. Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin. *Rev. Endocr. Metab. Disord*, 2007, 8: 11-20.
15. Perkün F. *Çene ortopedisi (Ortodonti)*, 2. Baskı. İstanbul, Ar Basım Yayım, 1973.
16. Ülgen M. *Ortodontik Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı*, 2. Baskı, İstanbul, Yeditepe Üniversitesi Yayınları, 2000.
17. Baume LJ. Patterns of cephalofacial growth and development. A comparative study of the basicranial growth centers in rat and man. *Int. Dent. J*, 1968, 18: 489-513.
18. Gürsoy N. *Ortodontinin biyolojik temelleri*, 1. Baskı. İstanbul, Yenilik Basimevi, 1972:144-145
19. Scammon RE, Jackson CM, Paterson DG, Harris JA. *The measurement of man*. University of Minnesota Press, 1930.
20. Proffit WR. *Contemporary Orthodontics*, 5th ed. Canada, Elsevier 2013: 25-95
21. Graber, T. M. *Craniofacial and dentitional development*. Hum. Dev. (Falkner F, ed). Philadelphia WB Saunders Co. 1966: 510-581.
22. Lifshitz F, Grimberg A. *Pediatric Endocrinology*, 5th ed. Informa Healthcare Newyork, 2007.
23. Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazıt KA. *Pediyatrik Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar*, 2. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitapevi, 2007: 1103-1108

24. Gülyurt M. *Ortodonti Yönünden Büyüme ve Gelişim*, 1. Baskı. Erzurum, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, 1989: 144-151
25. Murray PG, Clayton PE. *Endocrine control of growth*. Am. Journ. of Medic. Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, Wiley Online Library, 2013, 163: 76-85.
26. Gazilerli Ü. *Radyografi Teknikleri, Röntgenografik Sefalometri, El-bilek Grafileri, Atatürk Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Yayınları*, 1987.
27. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, 1991, 20: 1-14.
28. Cinaz P, Obezite BA, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji*, 1. Basım, *Pediatr. Endokrinol. ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 2003, 12:487-505
29. Günöz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji*, 1. Baskı. İstanbul, *Pediatr. Endokrinol. ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 2003:747-779.
30. Chang S, Tzeng SJ, Cheng JY, Chie WC. Height and weight change across menarche of schoolgirls with early menarche. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*, 2000, 154:880-884.
31. Abbassi V. Growth and normal puberty. *American Academy of Pediatrics*, 1998, 102:507-511.
32. Ishaq RAR, Soliman SAZ, Foda MY, Fayed MMS. Insulin-like growth factor I: A biologic maturation indicator. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2012, 142: 654-661.
33. Masoud MI, Masoud I, Kent Jr RL, Gowharji N, Hassan AH, Cohene LE. Relationship between blood-spot insulin-like growth factor 1 levels and hand-

- wrist assessment of skeletal maturity. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2009, 136: 59-64.
34. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*, 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
35. Sharma JC. The genetic contribution to pubertal growth and development studied by longitudinal growth data on twins. *Ann. Hum. Biol*, 1983, 10:163-171.
36. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2008, 1:8-14.
37. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr. Rev*, 2003, 24: 668-693.
38. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*, 2002, 110: 903-910.
39. Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson OG, Lindahl A, Isgaard J. Hormonal regulation of longitudinal bone growth. *Eur. J. Clin. Nutr*, 1994, 48: 150-158.
40. Gönç EN. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2009, 40: 164-168.
41. Partsch C, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin. Endocrinol Oxf*, 2002, 56: 129-148.
42. Hatipoğlu N. Pubertal dönem ve sorunları. *Türkiye Aile Hekim Derg*, 2012, 16: 1-13.
43. Sarı E, Yeşilkaya E. Puberte Fizyolojisi. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1558.pdf>.

44. Ercan G. Puberte Fizyolojisi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 2005, 43: 9-16.
45. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm. Res. Paediatr*, 2002, 57: 2-14.
46. Waal DV, Henriette A. Regulation of puberty. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*, 2002, 16: 1-12.
47. Styne DM. The regulation of pubertal growth. *Horm. Res. Paediatr*, 2004, 60: 22-26.
48. Pau KY, Spies HG. Neuroendocrine signals in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Chin. J. Physiol*, 1997, 40: 181-196.
49. Jung H, Carmel P, Schwartz MS, Withkin JW, Bentele KHP, Westphal M, Piatt JH, Costa ME, Cornea A, Ma YJ, Ojeda SR. Some Hypothalamic Hamartomas Contain Transforming Growth Factor α , a Puberty-Inducing Growth Factor, But Not Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Neurons 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1999, 84: 4695-4701.
50. Fischbein S. Intra-pair similarity in physical growth of monozygotic and of dizygotic twins during puberty. *Ann. Hum. Biol*, 1977, 4: 417-430.
51. Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1998, 83: 3558-3562.
52. DiVall SA. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*, 2013, 20: 50-55.
53. Yordam N, Alikasifoglu A, Bideci A. Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. *Pediatr. Endokrinol. ve Oksoloji Dern. Yayınları II*, 2006.

54. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. *Am. J. Med. Sci*, 1959, 238:393.
55. Bowden BD. Epiphysial changes in the hand/wrist area as indicators of adolescent stage. *Aust. Orthod. J*, 1976, 4: 87-104.
56. Bilaloğlu N, Sümer H. Adolesan periyottaki kız çocuklarında sosyo-ekonomik durumun menarşa ve iskelet yaşı üzerine etkileri. *Çocuk Hastan. Derg*, 1970, 2: 1-12.
57. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann. Hum. Biol*, 1975, 2: 49-59.
58. Neyzi O, Alp H, Yalcindag A, Yakacikli S, Orphon A. Sexual maturation in Turkish boys. *Ann. Hum. Biol*, 1975, 2: 251-259.
59. Hägg U, Taranger J. Maturation indicators and the pubertal growth spurt. *Am. J. Orthod*, 1982, 82: 299-309.
60. Hagg U, Tarenger J. Menarche and voice change as indicators of the pubertal growth spurt. *Acta Odontol Escand*, 1980, 38: 179-186.
61. Björk A, Helm S. Prediction of the age of maximum puberal growth in body height. *Angle Orthod*, 1967, 37: 134-143.
62. Haavikko K. Skeletal age estimated in a few selected ossification centres of the hand wrist. A simple method for clinical use. *Proc. Finn. Dent. Soc*, 1974, 70: 7.
63. Akkan N. Kemik Yaşı Saptanmasında Kullanılan Greulich-Pyle ve Tanner-Whitehouse Metodlarının Karşılaştırılması. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 1982, 16: 1-9.
64. Marshall WA. & Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child*, 1969, 44: 291.

65. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Dis. Child*, 1970, 45: 13-23.
66. Tanner JM. *Growth at adolescence*, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1962.
67. Tanner J, Oshman D, Bahhage F, Healy M. Tanner-Whitehouse bone age reference values for North American children. *J. Pediatr*, 1997, 131: 34-40.
68. Taylor JR. Growth of human intervertebral discs and vertebral bodies. *J. Anat*, 1975, 120: 49.
69. Fishman LS. Radiographic evaluation of skeletal maturation: a clinically oriented method based on hand-wrist films. *Angle Orthod*, 1982, 52: 88-112.
70. Fishman LS. Maturational patterns and prediction during adolescence. *Angle Orthod*, 1987, 57: 178-193.
71. Baccetti T, Franchi L, McNamara Jr JA. An improved version of the cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of mandibular growth. *Angle Orthod*, 2002, 72: 316-323.
72. Mito T, Sato K, Mitani H. Cervical vertebral bone age in girls. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2002, 122: 380-385.
73. Firatli S, Oztas E. The evaluation of the cervical vertebral dimensions in normal and high angle cases. *Journal of Dental Research*, 2000, 79: 498.
74. Cooke NE, Ray J, Watson MA, Estes PA, Kuo BA, Liebhaber SA. Human growth hormone gene and the highly homologous growth hormone variant gene display different splicing patterns. *J. Clin. Invest*, 1988, 82: 270.
75. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OGP, Andreassen TT, Sloatweg MC. Growth Hormone and Bone 1. *Endocr. Rev*, 1998, 19: 55-79.
76. Toogood AA, Shalet SM. Ageing and growth hormone status. *Baillieres. Clin. Endocrinol. Metab*, 1998, 12: 281-296.

77. Çakar L, Şahin G, Yermen N. Solunum. İçinde: Tıbbi Fizyoloji, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 469-533.
78. Liu JL, LeRoith D. Insulin-like growth factor I is essential for postnatal growth in response to growth hormone. *Endocrinology*, 1999, 140: 5178-5184.
79. Chapman IM, Bach MA, Van Cauter E, Farmer M, Krupa D, Taylor AM, Schilling LM, Cole KY, Skiles EH, Pezzoli SS, Hartman ML, Veldhuis JD, Gormley GJ, Thorner MO. Stimulation of the growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis by daily oral administration of a GH secretagogue (MK-677) in healthy elderly subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1996, 81: 4249-4257.
80. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human 1. *Endocr. Rev.* 1998, 19: 717-797.
81. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*, 2011, 21: 5-11.
82. Eriksen EF, Kassem M, Langdahl B. Growth hormone, insulin-like growth factors and bone remodelling. *Eur. J. Clin. Invest*, 1996, 26: 525-534.
83. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr. Rev*, 2008, 29: 535-559.
84. Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol. Rev*, 1994, 46: 1-34.
85. D' Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, 1996, 25: 573-590.
86. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins in Serum and Other Biological Fluids: Regulation and Functions. *Endocr. Rev*, 1997, 18: 801-831.

87. Bajpai A, Menon PSN. Insulin like growth factors axis and growth disorders. *Indian J. Pediatr*, 2006, 73: 67-71.
88. Van Wyk JJ, Smith EP. Insulin-like growth factors and skeletal growth: possibilities for therapeutic interventions. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1999, 84: 4349-4354.
89. Tahimic CGT, Wang Y, Bikle DD. Anabolic effects of IGF-1 signaling on the skeleton. *Front. Endocrinol*, 2013, 4: 6.
90. Van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr. Rev*, 2003, 24: 782-801.
91. Collett-Solberg PF, Cohen P. Genetics, chemistry, and function of the IGF/IGFBP system. *Endocrine*, 2000, 12: 121-136.
92. Monzavi R, Cohen P. IGFs and IGFBPs: role in health and disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*, 2002, 16: 433-447.
93. Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm. IGF Res*, 2001, 11: 137-165.
94. Jørgensen JOL, Blum WF, Møller N, Ranke MB, Christiansen JS. Circadian patterns of serum insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding protein 3 in growth hormone-deficient patients and age-and sex-matched normal subjects. *Acta Endocrinol*, 1990, 123: 257-262.
95. Wetterau LA, Moore MG, Lee KW, Shim ML, Cohen P. Novel aspects of the insulin-like growth factor binding proteins. *Mol. Genet. Metab*, 1999, 68: 161-181.

96. Collett-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, 1996, 25: 591-614.
97. Rosenfeld RG, Pham H, Cohen P, Fielder P, Gargosky SE, Muller H, Nonoshita L, Oh Y. Insulin- like growth factor binding proteins and their regulation. *Acta Paediatr*, 1994, 83: 154-158.
98. Baxter RC. Circulating Levels and Molecular Distribution of the Acid-Labile (α) Subunit of the High Molecular Weight Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein Complex. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1990, 70: 1347-1353.
99. Guler HP, Zapf J, Schmi C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. *Acta Endocrinol*, 1989, 121: 753-758.
100. Clemmons DR. Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1997, 8: 45-62.
101. Govoni KE, Baylink DJ, Mohan S. The multi-functional role of insulin-like growth factor binding proteins in bone. *Pediatr. Nephrol*, 2005, 20: 261-268.
102. Katz LEL, Rosenfeld RG, Cohen SP. Clinical Significance of Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs). *Endocrinologist*, 1995, 5: 36-43.
103. Rübendüz M, Kanık A. 10-15 yaş arası kız ve erkek çocuklarda retardasyon, ortalama gelişim ve gelişim ileriliğinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. *Turkish J. Orthod*, 1997, 10: 31-37.
104. Akkan N. Kapanış Bozuklukları İle Kemik Olgunluğu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *J. Istanbul Univ. Fac. Dent*, 1981, 15: 376-386.
105. Bishara SE, Peterson LC, Bishara EC. Changes in facial dimensions and relationships between the ages of 5 and 25 years. *Am. J. Orthod*, 1984, 85: 238-252.

106. Sassouni V. Dentofacial orthopedics: a critical review. *Am. J. Orthod*, 1972, 61: 255-269.
107. Grave KC, Brown T. Carpal radiographs in orthodontic treatment. *Am. J. Orthod*, 1979, 75: 27-45.
108. Roth RH, Graber TM, Swain BF. *Orthodontics: Current principles and techniques*. Louis CV Mosby Co, 1985: 678.
109. Leite HR, O' Reilly MT, Close JM. Skeletal age assessment using the first, second, and third fingers of the hand. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 1987 92: 492-498.
110. Pyle I, Sontag LW. Variability in onset of ossification in epiphyses and short bones of the extremities. *Am J Roentgenol*, 1943, 49: 795-798.
111. Bishara SE. *Textbook of Orthodontics*, 2nd ed. Philadelphia; London: Saunders, 2001.
112. Ramoglu SI, Basciftci FA, Sari Z. Chronologic age and skeletal maturation of the cervical vertebrae and hand-wrist: is there a relationship? *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2006, 130: 622-628.
113. Hellsing E. Cervical vertebral dimensions in 8, 11, and 15-year-old children. *Acta Odontol. Scand*, 1991, 49: 207-213.
114. Cioffi M, Gazzero P, Vietri MT, Magnetta R, Durantey A, D' auria A, Puca GA, Molinari AM Serum Concentration of Free T3, Free T4, and TSH In Healthy Children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*, 2001, 14: 1635-1640.
115. Flores-Mir C, Nebbe B, Major PW. Use of skeletal maturation based on hand-wrist radiographic analysis as a predictor of facial growth: A systematic review. *Angle Orthod*, 2004, 74: 118-124.

116. San Roman P, Palma JC, Oteo MD, Nevado E. Skeletal maturation determined by cervical vertebrae development. *Eur. J. Orthod*, 2002, 24: 303-311.
117. García-Fernandez P, Torre H, Flores L, Rea, J. The cervical vertebrae as maturational indicators. *J. Clin. Orthod*, 1998, 32: 221-225.
118. Rajagopal R, Kansal SA. Comparison of modified MP3 stages and the cervical vertebrae as growth indicators. *J. Clin. Orthod*, 2002, 36: 398.
119. Gandini P, Mancini M, Andreani F. A comparison of hand-wrist bone and cervical vertebral analyses in measuring skeletal maturation. *Angle Orthod*, 2006, 76: 984-989.
120. Ceylan İ, Erdem A, Gülyurt M. Servikal vertebraların olgunlaşma safhaları ile pubertal büyüme atılım safhaları ve kemik yaşı arasındaki ilişkilerin incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 1995.
121. Kucukkeles N, Acar A, Biren S, Arun T. Comparisons between cervical vertebrae and hand-wrist maturation for the assessment of skeletal maturity. *J. Clin. Pediatr. Dent*, 1998, 24: 47-52.
122. Flores-Mir C, Burgess CA, Champney MA, Jensen RJ, Pitcher MR, Major PW. Correlation of skeletal maturation stages determined by cervical vertebrae and hand-wrist evaluations. *Angle Orthod*, 2006, 76: 1-5.
123. Mito T, Sato K, Mitani H. Predicting mandibular growth potential with cervical vertebral bone age. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2003, 124:173–177.
124. Kama JD, Aslan SGD, Darı O, Özer T. Erkek Bireylerde Servikal Vertebra Kemik Yaşının Kronolojik ve İskelet Yaş ile Karşılaştırılması. *Dicle Tıp Derg*, 2006, 33: 36-41.
125. Özer T, Kama JD, Özer SYA. Practical method for determining pubertal growth spurt. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2006, 130: 131.

126. Grave K, Townsend G. Cervical vertebral maturation as a predictor of the adolescent growth spurt. *Aust. Orthod. J*, 2003, 19: 25.
127. Chang HP, Liao CH, Yang YH, Chang HF, Chen KC. Correlation of cervical vertebra maturation with hand-wrist maturation in children. *Kaohsiung J. Med. Sci*, 2001, 17: 29-35.
128. Franchi L, Baccetti T, McNamara JA. Mandibular growth as related to cervical vertebral maturation and body height. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2000, 118: 335–340.
129. Wong RWK, Alkhal HA, Rabie ABM. Use of cervical vertebral maturation to determine skeletal age. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2009, 136:484.
130. Ontell FK, Ivanovic M, Ablin DS, Barlow TW. Bone age in children of diverse ethnicity. *AJR. Am. J. Roentgenol*, 1996, 167: 1395-1398.
131. Büken B, Şafak AA, Yazıcı B, Büken E, Mayda AS. Is the assessment of bone age by the Greulich–Pyle method reliable at forensic age estimation for Turkish children? *Forensic Sci. Int*, 2007, 173: 146-153.
132. Cantekin K, Celikoglu M, Miloglu O, Dane A, Erdem A. Bone Age Assessment: The Applicability of the Greulich–Pyle Method in Eastern Turkish Children. *J. Forensic Sci*, 2012, 57: 679-682.
133. Koc A, Karaoglanoglu M, Erdogan M, Kosecik M, Cesur Y. Assessment of bone ages: Is the Greulich- Pyle method sufficient for Turkish boys? *Pediatr. Int*, 2001, 43: 662-665.
134. Wells JCK. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*, 2007, 21: 415-430.
135. Greil H, Lange E. Sexual dimorphism from birth to age 60 in relation to the type of body shape. *Anthropol. Anzeiger*, 2007: 61-73.

136. Gasser T, Sheehy A, Molinari L, Largo RH. Sex dimorphism in growth. *Ann. Hum. Biol.*, 2000, 27: 187-197.
137. Sebastian-Gambaro MA, Liron-Hernandez FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra-and inter-individual biological variability data bank. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997, 35: 845-852.
138. Kimura K. Skeletal maturity of the hand and wrist in Japanese children by the TW2 method. *Ann. Hum. Biol.*, 1977, 4: 353-356.
139. Santoro V, Roca R, De Donna A, Fiandaca C, Pinto G, Tafuri S, Introna F. Applicability of Greulich and Pyle and Demirjian aging methods to a sample of Italian population. *Forensic Sci. Int.*, 2012, 221: 153.
140. Günay N. 6–18 yaşlar arasındaki kız ve erkek çocuklarda kronolojik yaş-kemik yaşı ilişkileri. *Ankara Üni. Diş Hekim. Fakültesi Bülteni*, 1973, 1: 3-16.
141. Pryor JW. The hereditary nature of variation in the ossification of bones. *Anat. Rec.*, 1907, 1: 84-88.
142. Roche AF. Associations between the rates of maturation of the bones of the hand- wrist. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1970, 33: 341-348.
143. Mul D, Fredriks AM, Van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in the Netherlands 1965–1997. *Pediatr. Res.*, 2001, 50: 479-486.
144. Hägg U, Taranger J. Skeletal stages of the hand and wrist as indicators of the pubertal growth spurt. *Acta Odontol. Scand.*, 1980, 38: 187-200.
145. Zhang SY, Liu G, Liu LJ, Ma ZG, Han YS, Shen XZ, Xu RL. Relationship of certain skeletal maturity indicators of hand and wrist with adolescent growth spurt. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88: 2198-2200.

146. Burtis CA, Ashwood ER. *Klinik Kimyada Temel İlkeler*, 5. Baskı, Ankara, Palme yayıncılık, 2005.
147. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. 5th ed. Washington, AACCC Press, 1999.
148. Cinaz, P. Pubertal Sorunlar. *Güncel Pediatri*, 2007, 5: 140-143.
149. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 5th ed. Elsevier Health Sciences, 2012.
150. Duncan E, Wass JAH. Investigation protocol: acromegaly and its investigation. *Clin. Endocrinol*, 1999, 50: 285-293.
151. Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. *J. Clin. Invest*, 1968, 47: 2079.
152. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte MM, Ross JL, Cutler JR. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1991, 73: 428-435.
153. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PCR, Carter BS. Relative importance of growth hormone and sex steroids for the growth at puberty of trunk length, limb length, and muscle width in growth hormone-deficient children. *J. Pediatr*, 1976, 89: 1000-1008.
154. Caprio S. Insulin: the other anabolic hormone of puberty. *Acta Paediatr*, 1999, 88: 84-87.
155. Roemmich JN, Clark PA, Lusk M, Friel A, Weltmen A, Epstein LH, Rogol AD. Alterations in Growth and Body Composition During Puberty: III. Influence of Maturation, Gender, Body Composition, Fat Distribution, Aerobic Fitness, and Energy Expenditure on Nocturnal Growth Hormone Release 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1998, 83: 1440-1447.

156. Cuttler L. The regulation of growth hormone secretion. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, 1996, 25: 541-571.
157. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Karlberg J, Groth T. Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1994, 78: 1195-1201.
158. Martha Jr PM, Gorman KM, Blizzard RM, Rogol AD, Veldhuis JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1992, 74: 336-344.
159. Veldhuis JD, Johnson ML. Deconvolution analysis of hormone data. *Methods Enzymol*, 1992, 210: 539-575.
160. Tomás CL, Irigoyen MO, Cepas EC, Salvi LV, Garcia-Perez LE. Safety and efficacy of growth hormone treatment: GeNeSIS study in Spain. *Anales de Pediatría* (English Edition), 2016, 84: 139-147.
161. Fjellestad-Paulsen A, Bargiacchi A, Doyen C, Raverdy C, Carel JC, Marie-France Leheuzey, Leger J. Successful GH Treatment for Severe Growth Failure in Paediatric Patients with Anorexia Nervosa. *Hormone Research in Pediatrics*, 2014: 82
162. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Thomer MO. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1987, 64: 51-58.
163. Gökçen F. Adolesan Bireylerde, Pubertal Büyüme Atılımı ile Büyüme ve Kemik Metabolizma Hormonları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri

- Enstitüsü, Ortodonti Anablım Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2013.
164. Wennink JMB, Delemare-Van de Waal HA, Schoemaker R, Blaauw G, van den Braken C, Schoemaker J. Growth hormone secretion patterns in relation to LH and estradiol secretion throughout normal female puberty. *Acta Endocrinol.* 1991, 124: 129-135.
165. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72: 521-528.
166. Matar M, Al-Shaar L, Maalouf J, Nabulsi M, Arabi A, Choucair M, Tamim H, Fuleihan GEH. The Relationship Between Calcitropic Hormones, IGF-1, and Bone Mass Across Pubertal Stages. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, 101: 4860-4870.
167. Cole TJ, Ahmed ML, Preece MA, Hindmarsh P, Dunger DB. The relationship between Insulin-like Growth Factor 1, sex steroids and timing of the pubertal growth spurt. *Clin. Endocrinol.*, 2015, 82: 862-869.
168. Friedrich N, Wolthers OD, Arafat AM, Emeny RT, Spranger J, Roswall, Kratzsch J, Grabe HJ, Hübener C, Pfeiffer AFH, Döring A, Bielohuby M, Dahlgren J, Frystyk J, Wallaschofski H, Bidlingmaier M. Age and sex-specific reference intervals across life span for insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) and the IGF-I to IGFBP-3 ratio measured by new automated chemiluminescence assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, 99: 1675-1686.
169. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R, Bedair S. Advances in pubertal growth and factors influencing it: Can we increase pubertal growth? *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2014, 18: 53.

170. Shansan XU, Gu X, Pan H, Zhu H, Gong F, Li Y, Xing Y. Reference ranges for serum IGF-1 and IGFBP-3 levels in Chinese children during childhood and adolescence. *Endocr. J*, 2010, 57: 221-228.
171. Kong APS, Wong GWK, Choi KC, Ho CS, Chan MHM, Christopher WKL, Tong PCY, Ozaki R, So WY, Ma RCW, Lau JTF, Chan JCN. Reference values for serum levels of insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) and their ratio in Chinese adolescents. *Clin. Biochem*, 2007, 40: 1093-1099.
172. Yu H, Mistry J, Nicar MJ, Khosravi MJ, Diamandis A, Van Doorn J, Juul A. Insulin-like growth factors (IGF- I, free IGF- I, and IGF- II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP- 2, IGFBP- 3, IGFBP- 6, and ALS) in blood circulation. *J. Clin. Lab. Anal*, 1999, 13: 166-172.
173. Guven B, Can M, Mungan G, Acikgoz S. Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black Sea region of Turkey. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*, 2013, 73: 135-140.
174. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, Haklar G et al. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm. Res. Paediatr*, 2006, 65: 96-105.
175. Kanbur ON, Derman O, Kink E. Correlation of sex steroids with IGF-1 and IGFBP-3 during different pubertal stages. *Turk. J. Pediatr*, 2004, 46: 315-321.
176. Oksuz NK, Derman O, Kink E The relationships between pubertal development, IGF-1 axis, and bone formation in healthy adolescents. *J. Bone Miner. Metab*, 2005, 23: 76-83.

177. Alberti C, Chevenne D, Mercat I, Josserand E, Armoogum-Boizeau P, Tichet J, Léger J. Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-1/IGFBP-3 ratio, and markers of bone turnover: reference values for French children and adolescents and z-score comparability with other references. *Clin. Chem*, 2011, 57: 1424-1435.
178. Léger J, Mercat I, Alberti C, Chevenne D, Armoogum-Boizeau P, Tichet J, Czernichow P. The relationship between the GH/IGF-I axis and serum markers of bone turnover metabolism in healthy children. *Eur. J. Endocrinol*, 2007, 157: 685-692.
179. Masoud M, Masoud I, Kent RL, Gowharji N, Cohen LE. Assessing skeletal maturity by using blood spot insulin-like growth factor I (IGF-I) testing. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*, 2008, 134: 209-216.
180. Bereket A, Turan S, Guran T, Furman A, Atay Z. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: end of the secular trend? *Pediatrics*, 2011, 128: 40-45.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Mehmet UĞURLU
Doğum tarihi:	16.07.1985
Doğum Yeri:	Ereğli/KONYA
Medeni Hali:	Bekar
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel:	0442 236 09 44
Faks:	0449 236 13 75
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	Meram Anadolu Lisesi (2003)
Lisans:	Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2005-2010)
Yüksek Lisans:	Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2005-2010)
Doktora:	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İngilizce
Almanca:	
Rusça:	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
	Türk Ortodonti Derneği - American Association of Orthodontists
İlgi Alanları ve Hobiler	
	Müzik, Sivil Havacılık

EK-2. GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMESİ PROTOKOLÜ

Kliniğimizde teşhis ve tedavi planlaması amacıyla rutin olarak lateral sefalometrik radyografi, posterior-anterior radyografi, panoramik radyografi ve el bilek radyografisi istenmektedir. Bunların yanı sıra ağız içi ve ağız dışı fotoğrafları ve ortodontik modelleri hazırlanmaktadır. Bütün bu materyallerin değerlendirilmesi sonucu çocuğunuzun dişsel ve iskeletsel problemlerinin neler olduğu, şiddeti, nereden kaynaklandığı, tedavi için yaşının uygun olup olmadığı, tedaviden beklentilerimiz hakkında bizlere bilgi vermektedir.

Ortodonti bireyin büyüme ve gelişim potansiyelinden yararlanarak çene yüz sisteminde oluşmuş dişsel ve iskeletsel gelişim problemlerini çözmeyi hedefleyen bir diş hekimliği dalıdır. İskeletsel gelişim problemlerinin çözümünde bireyin aktif büyümenin gerçekleştiği pubertal büyüme atılımı döneminde olması gerekir. Tedavi etkinliği nedeniyle, bireyin pubertal büyüme atılımına başlayıp başlamadığının belirlenmesi, başladıysa hangi aşamada olduğunun bilinmesi biz doktorlar için büyük önem taşımaktadır.

Siz hasta yakınlarının çoğunlukla akıllarına takılan bir soru vardır. Neden el bilek filmi çekildiği? El bilek bölgesindeki kemiklerin kemikleşme sıralarının vücudumuzun diğer kemiklerinin gelişim zamanı ile paralellik göstermesidir. Sizlerin en büyük endişesi olan çocuğunuzun tedavi olmak için yaşı geçti mi sorusunun cevabını el bilek filmlerine bakarak bulmaya çalışırız. Radyografik inceleme ile çok fazla detaylı bilgi elde edemezken çocuklarınızdan tek seferde el bilek filmi ile aynı gün alınacak ve üniversitemiz Biyokimya Anabilim Dalı'nda incelenecek olan kan örnekleri ile büyümesi ile ilgili birçok detaylı bilgiye ulaşmayı hedeflemekteyiz. Kan örneklerinde büyüme ile ilgili hormon düzeylerine bakılacak olup başka bir amaç için kullanılmayacaktır. Kan alma işleminin verdiği temel rahatsızlık o anda cildin iğne zedelenmesine bağlı lokal rahatsızlık hissidir. Bu numuneler toplam 90 hastadan alınacak olup yalnızca bir sefere mahsustur.

Bu metin sizi bilgilendirmek ve bu araştırmaya katılmanız hususunda onay almak için düzenlenmiştir.

EK 3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Sayı : 52

16 / 06 / 2016

ORTODONTİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

15.06.2016 tarih ve 40 sayılı yazınız ekinde gönderilen Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM'in danışmanlığında Arş. Gör. Dt. Mehmet UĞURLU'nun yürüteceği **“Pubertal büyüme atılımının farklı evrelerinde bulunan bireylerde el-bilek kemikleri ve servikal vertebralar ile yapılan maturasyonel değerlendirmelerle hormonal değişiklikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi”** konulu uzmanlık tezi çalışması ile ilgili etik kurul başvurusu kurumumuz tarafından incelenmiş olup, konu ile ilgili alınan karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz ve rica ederim.

Prof. Dr. Abubekir HARORLI
Etik Kurul Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı ERZURUM

Tel : (442) 2360942



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Oturum Tarihi: 15.06.2016

Oturum Sayısı: 08/2016

KARAR

SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM
Araştırmanın Açık Adı	Pubertal büyüme atılımının farklı evrelerinde bulunan bireylerde el-bilek kemikleri ve servikal vertebralar ile yapılan maturasyonel değerlendirmelerle hormonal değişiklikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
Karar No	52.
Alınan Karar	Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM'in danışmanlığında Arş. Gör. Dt. Mehmet UĞURLU'nun yürüteceği "Pubertal büyüme atılımının farklı evrelerinde bulunan bireylerde el-bilek kemikleri ve servikal vertebralar ile yapılan maturasyonel değerlendirmelerle hormonal değişiklikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" konulu uzmanlık tezi çalışmasının, Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" hükümlerine bağlı kalınarak yapılmak şartıyla kabul edilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oybirliği ile karar verildi.

Prof. Dr. Abubekir HARORLI

Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Nuran YANIKOĞLU

Prof. Dr. Yusuf Ziya BAYINDIR

Prof. Dr. Kezban Meltem ÇOLAK TOPÇU

Yrd. Doç. Dr. Ali KİKİ