

163197

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**EDGE-WİSE TEKNİK VE CHİN-CAP TEDAVİSİNE BAĞLI STRES
HORMONLARINDAKİ DEĞİŞİMİN PERİYODİK ARALIKLARLA
İNCELENMESİ**

Dt. Nurhan DURNA

**Danışmanı
Prof.Dr. Abdulvahit ERDEM**

**Doktora Tezi
Erzurum-2004**

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

ORTODONTİ ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI

**EDGE-WİSE TEKNİK VE CHİN-CAP TEDAVİSİNE BAĞLI STRES
HORMONLARINDAKİ DEĞİŞİMİN PERİYODİK ARALIKLARLA
İNCELENMESİ**

Dt. Nurhan DURNA

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 03.09.2004

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 28.09.2004

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nejat ERVERDİ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hüsamettin OKTAY

Jüri Üyesi : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

Enstitü Müdürü : Doç. Dr. Adnan TEZEL

**Doktora Tezi
Erzurum-2004**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR		II
ÖZET		III
SUMMARY		V
GİRİŞ VE AMAÇ		1
GENEL BİLGİLER		4
MATERYAL VE METOD		30
BULGULAR		45
TARTIŞMA		57
SONUÇLAR		70
KAYNAKLAR		72

TEŞEKKÜR

Tez Danışmanım Sayın Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM'e

Diğer jüri üyeleri Sayın Prof. Dr. Hüsamettin OKTAY'a ve Sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK'a,

Doktora eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. İsmail CEYLAN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bülent BAYDAŞ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim YAVUZ'a

Biyokimya bilimi hakkındaengin bilgilerinden faydalandığım Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr. Hülya AKSOY'a

İstatistiksel yöntem ve analizlerin uygulanmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ömer AKBULUT'a

Tüm mesai arkadaşlarıma,

Doktora çalışmalarım sırasında göstermiş oldukları sonsuz destek ve sabırlarından dolayı sevgili eşim Doğan'a ve aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışma, pubertal büyüme atılımı başlamamış bireylerde chin-cap ve edge-wise tedavi tekniklerinin, stres hormonlarına olan etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Edge-wise mekaniklerinin uygulandığı tedavi grubu, 4 adet premolar dışın çekimi dışında başka bir yöntemle yer ihtiyacının karşılanamayacağı, şiddetli çapraşıklık gösteren bireylerden oluşmaktadır.

Chin-cap ile tedavi edilen bireyler ise, alt çenenin kapanış anında üst çeneye göre daha önde konumlanmasına bağlı, iskeletsel Sınıf III ilişkiye sahip ve kesici dişler bölgesinde genellikle negatif overjeti bulunan, yalancı prognati vakalarıdır.

Bu çalışma; kronolojik yaş ortalamaları 12 yıl 7 ay olan ve sabit ortodontik tedavi gören 19 birey ile kronolojik yaş ortalamaları 10 yıl 4 ay olan ve ortopedik tedavi gören 20 bireyi içermektedir.

Araştırma kapsamına alınan bireylerden, tedaviye başlamadan 1 gün önce, tedaviye başladıktan 1 hafta, 2 hafta, 1 ay, 2 ay, 4 ay ve 6 ay sonra olmak üzere toplam 7 kez kan alınmıştır. Araştırmamızın materyalini, alınan kan örneklerinde kortizol, ACTH, büyüme hormonu ve prolaktin için yapılan, biyokimyasal ölçümler oluşturmaktadır. Kan örneklerinin alınması, taşınması ve saklanması gerekli kurallara uyularak metodla ilgili olabilecek hatalar minimuma indirgenmiştir.

Çalışmamızda, uygulanan ortodontik ve ortopedik kuvvetin vücutta bir strese yol açıp açmayacağı araştırılmak istendiğinden, bu strese karışabilecek psikolojik stresleri ayırt etmek amacıyla, bireyler tedaviden önce ve tedavinin ilk 6 aylık periyodu boyunca psikolojik testlere tabi tutulmuştur.

İstatistiksel analizler sonucunda; gerek ortodontik gerekse ortopedik tedavi gören bireylerin stres hormonlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Her iki grupta da kortizol, ACTH, büyüme hormonu ve prolaktinin 1., 2., 3., 4., 5., 6., ve 7. ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli farklar bulunamamıştır.



**PERIODICAL EXAMINATION OF THE CHANGES IN THE STRESS
HORMONES DEPENDENT UPON EDGE-WISE TECHNIQUE AND
CHIN-CAP TREATMENT**

SUMMARY

This study was carried out to investigate the effects of chin-cap and edge-wise treatment techniques on stress hormones in the individuals whose pubertal growth spurt did not begin.

The Treatment Group, in which edge-wise mechanics were applied, consists of individuals for whom the necessity of space was otherwise met by any method except for extraction of four premolar teeth, and who indicated severe disorderliness.

The individuals who were treated with Chin-cap were false prognathic cases who had the relation of skeletal class III and negative overjet in incisor teeth region due to lower jaw placing more frontally compared to upper jaw in closed position.

This study consists of 19 cases, average age of 12 years and seven months and taking orthodontics treatment, and of 20 cases, average chronologic age 10 years and four months and taking orthopedic treatment.

A day before treatment, and one week, two weeks, one month, two months, four months and six months after the treatment, blood samples were taken seven times from the individuals in this study. The materials of our study account for biochemical tests done for cortisol, ACTH, growth hormone, and prolactin in blood samples. During obtaining blood samples, carrying and preserving of the blood samples, necessary rules were followed, and the faults to appear was minimized.

In the study, the individuals underwent psychological tests during the first six months of the treatment so that we could determine psychological stresses, as we wanted to research whether orthodontic and ortopedic force would cause a stress on the body.

As a result of statistical analysis, statistically significant changes in stress hormones of the individuals having taken orthodontic and ortopedic treatment were not observed. In both groups, statistically no significant differences among the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 6th, and 7th tests of cortizol, growth hormone and ACTH were found.



GİRİŞ VE AMAÇ

Stres terimi; günümüzde biyoloji, sağlık bilimleri, sosyal bilimler gibi değişik alanlarda devamlı ve yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte, önceden beri var olan bir kavramdır.

1914'de Canon,¹ bu terimi psikoendokrin çalışmalarında, psikolojik ve fizyolojik anlamda kullanmıştır. Canon² 1935 yılında yayınladığı makalesinde ise, hem fiziksel hem de psikolojik stimülusun, strese sebep olabildiğini belirtmiştir. Bununla birlikte biyolojik anlamda stres terimi ilk kez 1946 yılında ve Selye³ tarafından kullanılmaya başlanmıştır.

Selye⁴ daha sonraki çalışmalarında fizyolojik stresin 3 komponentini tanımlamıştır.

1. Stresi başlatan eksojen veya endojen (dış çevre veya vücudun kendisinden kaynaklanan) stimulus yani stresör,
2. Stresörün oluşturduğu fiziksel veya kimyasal etkiler,
3. Vücudun strese verdiği cevap

Son 25 yıldır yapılan araştırmalar, hipofiz bezi ve adrenal korteksin emosyonel, psikolojik ve fiziksel streslere önemli derecede hassas olduğunu göstermiştir. Bu streslere karşı cevap, kortikotropin releasing hormonun hipotalamustan salınması ile birlikte, endokrin sistem tarafından başlatılır. Otonom ve sempatik sinir sistemi ile immün sistem de bu cevaba eşlik eder. Adrenal medullanın katekolamin salgılamak için sempatik stimülasyonu ve adrenal korteksin özellikle kortizol üretmek için uyarılması, nöroendokrin cevabın temelini oluşturur.⁵

Hipotalamik stimulan faktörlere cevapta, stresin niteliği, şiddeti ve süresi gibi faktörler önemlidir.⁶ Örneğin anterior hipofiz hormonlarından ACTH, az bir uyararla

kolaylıkla salınabilirken, prolaktin salınması için daha şiddetli bir stres uyarımı gereklidir.⁷ Prolaktinin strese karşı cevabı, uygulanan stresin şiddetine paralel olarak artar. Yani prolaktin, stresin şiddetine duyarlıdır. Bunun aksine büyüme hormonu, luteinizing hormon, tiotropin gibi diğer anterior hipofiz hormonlarının seviyesi, stresin şiddetinden bağımsız olarak değişir.⁸

Ayrıca Selye'nin çok erken dönemlerde yaptığı çalışmalardan, aynı stresin sürekli uygulanmasıyla beraber, organizmanın verdiği cevapta zamanla bir azalmanın meydana geldiğini biliyoruz. Selye³ bu durumu Adaptasyon olarak tanımlamıştır.

Uzun süren psikolojik stresin, fiziksel bir hastalığın oluşmasına katkıda bulunduğu hatta sebep olduğuna dair bilgi, çok eskilere dayanır.⁵ Örneğin, meme kanserinin melankolik kadınlarda, neşeli kadınlardan daha sık görüldüğü ifade edilmiştir.⁹ Yine 1960'lı yıllarda araştırmacılar,⁵ çalışmalarında; savaş filmi seyredirken bireylerin plazma kortizol seviyesinin arttığını, Walt Disney filmi seyreden kişilerde ise plazma kortizolünün azaldığını bulmuşlardır. Görüldüğü gibi bireylerin psikoloji ve fizyolojilerini birbirinden ayırmak ya da ayrı ayrı düşünmek mümkün değildir. Her iki kavramda birbiriyle etkileşir ve ortak etkiler meydana getirir.

Psikolojik faktörler ile ortodontik maloklüzyonların da ilişkili olduğu, yapılan tedavilerin, hastanın özgüvenini arttırdığı bilinmektedir. Gelişimi çocukluktan erişkinliğe kadar devam eden insan psikolojisi üzerine, fasiyal estetik kavramının etkisinin büyük olduğu düşünülmektedir.¹⁰

Yapılan bir çalışmada¹¹ yüz estetiğinin, kişinin kendisi ile barışık olması ve sosyal olarak ilişkilerini pozitif yönde etkilemesi bakımından önemli olduğu bildirilmiştir.

Literatür incelemesinde, ortodontik ve ortopedik tedaviler sonucunda meydana gelen değişiklikleri inceleyen çok sayıda çalışmaya rastlanmıştır,¹²⁻²¹ ancak bu tedavilerin biyokimyasal etkileri ile ilgili olarak yeterli bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Çalışmamızın amacı;

- Maloklüzyon, malpozisyon gibi dişsel düzensizliklerin edge-wise tekniği ile negatif ANB açısı, fonksiyonel Sınıf III anomalisi gibi iskeletsel problemlerin ise chin-cap ile tedavi edildiği, pubertal büyüme atılımı başlamamış bireylerde, stres hormonlarında meydana gelen değişikliği periyodik aralıklarla incelemek,
- Aynı bireylerde, stres hormonlarında meydana gelen değişikliğin tedaviye bağlı olarak mı yoksa hastanın korku ve kaygılarından mı kaynaklandığını tespit etmek.



GENEL BİLGİLER

HİPOFİZ BEZİ

Hipofiz; yaklaşık 500 mg. ağırlığında, 1 cm çapında küçük bir bezdir. Sfenoid sinüs üzerinde, beyin tabanında sella tursica denilen kemik bir oyuk içerisinde^{22,23} Hipofiz bezi; büyüme, gelişim, tiroid fonksiyonu, adrenal fonksiyon, üreme fonksiyonu ve su homeostatis'inden sorumludur.²² Bez; anterior (adenohipofiz) ve posterior (nörohipofiz) olmak üzere farklı embriyolojik orijinli iki loba ayrılmıştır.^{7,22-29}

Anterior hipofiz, farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan Rathke kesesinden, posterior hipofiz ise hipotalamusun bir uzantısından gelişir. Anterior hipofizin farinks epitelinden oluşması, hücrelerinin epitele benzeyen yapısını açıklarken; posterior hipofizin sinir dokusundan kaynaklanması da bu bezde çok sayıda glia tipinde hücrelerin bulunmasını açıklamaktadır.²⁶

Birçok türde, ara lob denilen Rathke kesesinin arka yarısından oluşmuş,⁷ bir üçüncü lob da mevcuttur.^{7,22,24,29} Erişkinde arka hipofize yapışık olan bu lob, ön hipofizden Rathke kesesinin kalıntısı olan rezidüel yarık ile ayrılır.⁷ Fakat insanlarda ve bazı memeli türlerinde, bu lob rudimenterdir.^{7,22,24,29}

Histolojik olarak; hipofiz ön lobu, birbirleri ile bağlantılar gösteren hücre kordonları ya da uzantılarından ve yaygın bir sinüzoidal kapiller ağından oluşmuştur. Hücreler, hormon deposu olan granüllere sahiptir. Arka lobda, kan damarları ile supraoptik ve paraventriküler akson uçlarının yakın ilişkide olduğu dikkati çeker. Arka lobda pitüisitler de vardır. Önceleri, arka lob hormonlarını salgıladıkları sanılan ve yağ damlacıkları içeren yıldız şeklindeki bu hücrelerin, değişime uğramış astroglia hücreleri olduklarına inanılmaktadır.

Ara lobda ise, ön lob hücrelerini andıran, az sayıda bazofilik elemanlar varsa da hücrelerin çoğu granülsüzdür.⁷

Hipotalamus; hipofizin ön ve arka loblarının etkinliğini iki farklı yolla düzenler. Hipotalamusta sentezlenen çeşitli serbest bırakıcı ve inhibe edici nörohormonlar, portal vasküler sistem yoluyla hipofize ulaşırlar ve ön hipofiz hormonlarının genel dolaşıma bırakılmasını uyararak ya da önleyerek bir metabolik basamaklar zinciri başlatırlar.²⁷

Bu işlevi yapan, 6 hipotalamik nörohormon saptanmıştır:^{7,22,24-29}

CRH → Corticotropin releasing hormone

TRH → Tropin releasing hormone

GHRH → GH-releasing hormone

Somatostatin → (GH inhibitory hormone)

GnRH → Gonadotropin releasing hormone

PIF → Prolactin inhibiting factor

Hipotalamus ile ön hipofiz arasında direkt nöral bağlantı yoktur. Buna karşın arka hipofiz, hipotalamusta lokalize nöronal hücre gövdelerinden çıkan aksonlardan oluşur. Bu aksonlar, hipotalamusta sentezlenen ve periferde su dengesini, süt salgısını ve uterus kasılmalarını düzenleyici rol oynayan, iki peptid hormon için depolama yeri olarak hizmet eder.²⁷ Arka hipofizden salınan bu iki hormon; antidiüretik hormon (ADH, vazopressin) ve oksitosin'dir.^{7,22,24-29}

Vazopressin; en önemli etkisi böbrek tübülüslerinden suyun emilimini kontrol etmektir. Yüksek dozlarda vazokonstriksiyona sebep olur.^{7,22,24-29}

Oksitosin; uterus düz kasının kasılmasını sağlayarak, doğum olayını başlatır. Laktasyonda da rol oynayan oksitosin, meme bezi miyoepitelyal hücrelerinin kasılmasına yol açar ve sütün dışarı akmasına yardımcı olur.^{7,22,24-29}

Hipotalamik hormonların kontrolü altında anterior hipofiz, büyümeyi ve diğer endokrin glandların fonksiyonunu düzenleyen veya hedef dokularda metabolik reaksiyonları etkileyen birçok hormon salgılar.²⁸ İnsanlarda, anterior hipofizin salgıladığı bu hormonlardan altısının fonksiyonu açıkça tanımlanmıştır.²³

GH→Growth hormone (Büyüme hormonu)

PRL→Prolactin

TSH→Thyrotropin

ACTH→Adrenocorticotropin

FSH→Follicle-stimulating hormone

LH→Luteinizing hormone

Adenohipofizin altı major hormonundan büyüme hormonu ve prolaktin, yaygın hedef dokuları etkilerken, diğer tropik hormonlar, TSH, ACTH ve gonadotropinler (LH, FSH) ise spesifik hedef endokrin bezleri yani sırasıyla tiroid bezi, adrenal korteks ve gonadları etkiler.²²

TSH, tiroid bezinin yapısını ve işlevini düzenler. Tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını uyarır. TSH sentezi ve sekresyonu, hipotalamik bir hormon olan TRH tarafından kontrol edilir. TRH, hipotalamusun median çıkıntısındaki sinir uçlarından salgılanır ve buradan hipotalamik hipofizer portal sistem içinde ön hipofize taşınır. TSH'nın ön hipofizden salgılanması, periferik dolaşımdaki tiroid hormonları tarafından da kontrol edilir.^{7,22-29}

FSH, kadınlarda östrojen, erkeklerde androjen salgılanmasını uyarır. Erkeklerde, sertoli hücreleri üzerinde rol oynar ve spermatogenez için gereklidir. Eksikliği sterilite ve menstrüasyon bozukluklarına neden olur.^{7,22-29}

LH, testislerin leyding hücreleri üzerinde testosteron biyosentezini uyarıcı rol oynar. Kadınlarda ovülasyon ve ovaryum foliküllerinin gelişimi için gereklidir.^{7,22-29}

Bu hormonların tümü protein veya peptiddir.^{7,22-29} Hipofiz bezi aynı zamanda β -lipotropin (β -LPH), melanosit stimüle edici hormon (MSH) ve β -endorfin gibi önemi belirlenememiş birçok küçük peptidleri de salgılar.^{7,22-24,26-29}

Anterior hipofizin fonksiyon kaybı, tiroid, adrenal korteks ve gonadların atrofisi ile sonuçlanır. Aynı zamanda bu hedef glandlar tarafından salgılanan hormonların yokluğu, çoğu vücut organı ile dokularını ve protein, yağ, karbonhidrat, sıvı-elektrolit, metabolizması gibi birçok genel yapıyı etkiler.²⁸

Hipofiz bezi ve hedef dokular arasındaki fonksiyonel ilişki feed-back mekanizması temeline dayanır. Negatif feed-back'in etkisi, tipik olarak başlangıç stimulus etkisinin karşıtıdır.²²

BÜYÜME HORMONU (GROWTH HORMONE-GH)

Normal büyümede endokrinolojik faktörler önemli bir rol oynar.^{30,31} Tiroid hormonları, androjenler ve östrojenlerin yanısıra, büyüme hormonu (GH) ile İnsülin-like Growth Factor (IGF-I) bütün olarak erken çocukluk ve gençlik döneminde, büyüme için hayati önem taşımaktadır.^{7,30-32}

Büyüme Hormonunun Biyokimyası

Adenohipofiz tarafından en fazla üretilen hormon, büyüme hormonudur. 191 aminoasit ve 2 intramoleküler disülfid köprüsü içerir.^{22,24,28} Tek zincirli bir polipeptiddir.^{22,24,27,28} Büyüme hormonu moleküler yapı olarak hCS (Human Chorionic Somatotropin)'e % 94, prolaktine % 76 oranında benzer.^{22,24,27}

Büyüme hormonu, adenohipofizin somatotropik hücreleri tarafından sentez edilir ve intraselüler granüllerde depolanır.²²

Büyüme hormonunun kandaki ortalama bazal seviyesi yetişkinlerde 2 ng/mL, preadolesent ve adolesentlerde ise 6 ng/mL'dir.²⁴ Büyüme hormonunun salgılanma hızı, çocuklarda ve erişkinlerde gün boyunca dalgalanmalar gösterir. Ancak bazı uyarılar bu salgılanma hızını arttırabilir ya da azaltabilir.

Büyüme hormonu, büyük bir kısmı karaciğerde olmak üzere böbrekte de metabolize olur. İnsanlarda, dolaşımdaki büyüme hormonunun yarılanma ömrü 6-20 dakika'dır.⁷

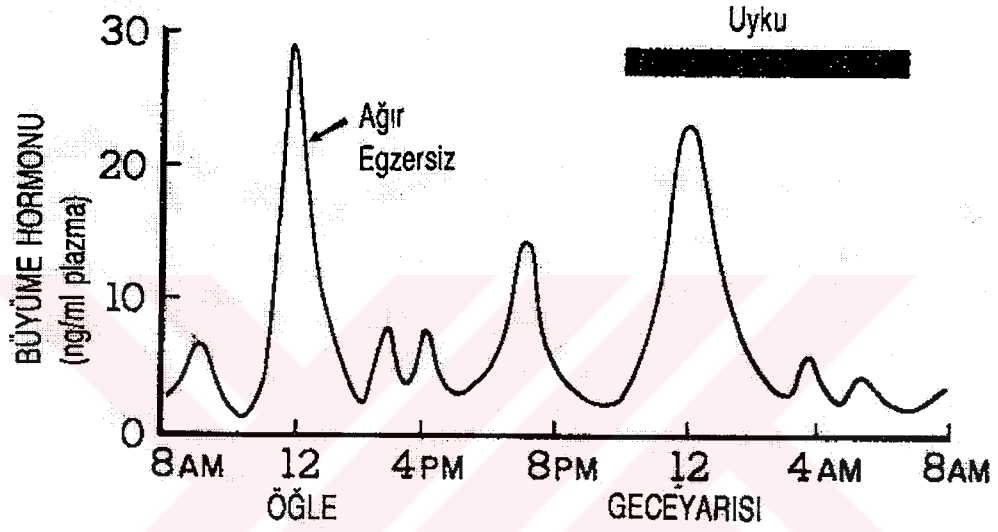
Büyüme Hormonu Sekresyonunun Düzenlenmesi

Büyüme hormonunun salınımı, median eminensde sinir terminallerinden portal sistem sirkülasyonuna salınan, iki hipotalamik faktör tarafından kontrol edilir.¹² Büyüme hormonu sekresyonu, büyüme hormonunu serbestleyen hormon (GHRH) tarafından uyarılır ve somatostatin tarafından inhibe edilir.^{7,22,24-29} GHRH, 44 aminoasitli bir polipeptiddir.²⁴

Açlık,^{7,22,26,33} hipoglisemi, egzersiz gibi enerji substratındaki eksiklik ve proteince zengin yiyeceklerin tüketilmesi ile bazı aminoasitlerin dolaşımdaki düzeylerinin artması büyüme hormonu salgılanmasını etkileyen uyaranlardır.^{7,22,26}

Ayrıca; heyecan, travma,²⁶ fiziksel ve emosyonel stres gibi farklı stimülasyonlar^{22,24} ile testosteron, östrojen, thyroxine gibi hormonlar büyüme hormonu sekresyonunu stimüle eder.^{7,22} İlaveten büyüme hormonu salgılanması, yetişkin ve çocuklarda uykunun başlangıcından yaklaşık 90 dakika sonra belirgin bir artış gösterir²² ve büyüme hormonu konsantrasyonu derin uyku esnasında pik değere ulaşır.^{22,24} Fakat normal REM (Rapid Eye Movement) uykusu sırasında büyüme hormonu salgılanması

inhibe olmakta, REM uykusundan yoksun bırakılan kişilerde ise artma göstermektedir (Şekil 1).⁷



Şekil 1. Büyüme hormonu sekresyonundaki tipik günlük değişimler.

Büyüme Hormonunun Fizyolojik Etkileri

Büyüme hormonu, etkilerini hedef hücrelerin membran reseptörlerine bağlanarak gösterir.^{24,28} Vücutta büyüme yeteneği olan tüm dokuların büyümesine neden olur. Yani büyüme hormonunun tüm etkisi, yumuşak doku, kıkırdak ve kemikte büyümeyi sağlamaktır.^{7,22,24,26-28} Büyüme hormonu postnatal büyüme ile karbonhidrat, lipid, nitrojen, mineral metabolizması ve protein sentezi için temeldir.²⁸ Büyüme hormonunun büyümeye etkisi IGF-I aracılığıyla olur.^{7,22,24,26-28}

Birçok dokuda IGF-I bulunmasına karşın, karaciğer major kaynaktır.^{7,22,24,27} IGF-I salgılanmasının büyüme hormonu tarafından uyarılması, büyüme teşvik edici etkinlik olarak bilinir. IGF-I salgılanması, doğumdan önce büyüme hormonundan bağımsızdır. Ancak plazma derişimi çocukluk çağında yükselir, puberta döneminde doruğa ulaşır ve sonra ileri yaştaki düşük düzeylere iner.⁷ IGF-I, insülin benzeri gen ailesinin bir üyesidir. Yapı olarak proinsülin gibidir. İnsan plazmasında bulunan bir diğer çok ilgili peptid, IGF-II'dir. IGF-I ve IGF-II'nin her ikisi membran reseptörlerine bağlanır. IGF-I 70 aminoasite sahipken, IGF-II 67 aminoasit içerir. IGF-II'nin plazma seviyesi IGF-I'in iki katı kadardır. Buna rağmen IGF-I ile büyüme hormonu etkileri arasında direkt bir korelasyon vardır. IGF-I eksikliği görülen fakat IGF-II'ye sahip bireylerde normal büyüme olmaz.²⁸

Büyüme Hormonunun Protein Sentezi Üzerine Etkileri

Büyüme hormonu aminoasitlerin kas hücrelerine geçişini artırır. Büyüme hormonu ile tedavi olan hayvanlar; protein sentezinde genel bir artış ile aminoasitlerin ve ürenin plazma ve idrar seviyesinde azalmayı yansıtan, pozitif bir nitrojen dengesi gösterirler. Bu duruma bazı dokularda DNA ve RNA sentezinin artışı da eşlik eder. Bu yönü ile büyüme hormonu etkileri, insülinin bazı etkilerine benzemektedir.²⁸

Büyüme Hormonunun Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

Genellikle büyüme hormonunun etkileri insülinin etkilerinin tersidir. Büyüme hormonu verilmesinden sonra oluşan hiperglisemi; glukozun periferik kullanımının azalması ve glukoneogenez yolu ile hepatik üretimin artması sonucudur. Büyüme hormonu, karaciğerde muhtemelen aminoasitlerin glukoneogenezini aktive ederek, karaciğer glikojenini arttırır. Glikolizin bozulması çeşitli basamaklarda oluşabilir ve

trigliserit depolarından yağ asitlerinin mobilizasyonu da kasta glikolizin inhibisyonuna katkıda bulunur. Uzun süre büyüme hormonu verilmesi diabetes melitus ile sonuçlanabilir.²⁸

Büyüme Hormonunun Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri

Büyüme hormonu, yağ dokusundan serbest yağ asitleri ile gliserol salınımını uyarır. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırır ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin artmış oksidasyonuna sebep olur. İnsülin yetersizliği durumunda artmış ketojenez olabilir. Büyüme hormonunun, karbonhidrat ve lipid metabolizmasıyla ilgili etkilerine IGF-I aracılık etmez.²⁸

Büyüme Hormonunun Mineral Metabolizması Üzerine Etkileri

Büyüme hormonu veya daha büyük olasılıkla IGF-I, kalsiyum, magnezyum ve fosfat dengesini düzenler. Bu olay büyüme hormonunun kemikteki etkisi ile ilgilidir. Bu etki ile büyümekte olan çocuklarda, uzun kemiklerin epifizial plaklarında büyüme olur. Bununla beraber çocuklarda kıkırdak formasyonunu artırır. Ayrıca sodyum, potasyum ve klorun retansiyonuna sebep olur.²⁸

Büyüme Hormonunun Prolaktin Benzeri Etkileri

Büyüme hormonu; laktojenik reseptörlere bağlanarak, meme bezlerinin stimülasyonu ve laktojenesis gibi prolaktin benzeri etkiler de gösterebilir.²⁸

Büyüme Hormonu Sekresyonunun Anormallikleri

Büyüme hormonunun fazla salınımı gigantizm veya akromegaliye neden olur.

Akromegali: Hipofiz bezinin, büyüme ve gelişimini tamamlamış kişilerde, aşırı büyüme hormonu salgılaması sonucunda oluşan bir hastalıktır. Hastaların % 90'ında sebep, hipofiz bezindeki tümördür. Çoğunlukla 30-60 yaş arasındaki erişkinlerde

görlür. Hastalığa erkeklerde ve kadınlarda eşit sıklıkta rastlanır. Özellikle el ve ayak gibi ekstremitelerde, burun, alın, alt çene, kranyum ve supraorbital bölgede aşırı bir büyüme olur. Yumuşak dokular büyümeye devam eder. Dildeki genişleme ve dudaklardaki kalınlaşma belirgindir. Fazla salgılanan büyüme hormonu; kalp, solunum sistemi, hormonal sistem başta olmak üzere pekçok organı etkiler ve ölüm riskini 2-4 kat artırır. ^{7,22-28,34,35}

Gigantizm: Büyüme hormonunun ergenlik öncesinde fazla salgılanması oldukça nadirdir ve bu durumda ortaya çıkan hastalığa gigantizm denir. Kemikleri de içine alan tüm vücut dokuları hızla büyür. Uzun kemiklerin epifiz plakları henüz kapanmadığı için şahsın boyu uzamaya devam eder. Tüm vücutta olduğu gibi çene kemikleri ve dişlerde de hacim artışı olur. Diş sürmesi hızlanır. Uzak röntgen resimlerinde, kafa ve yüz kemiklerinde kalınlaşmalar, sella tursicada genişleme görlür. ^{7,22-28,34,35}

Panhipoptüitarizm: Tüm hipofiz ön lob hormonlarının normalden az salgılanmaları durumudur. Bu yetersiz salgılanma, çocukluk çağında olursa cücelik meydana gelir. Bu duruma hipofizer cücelik denir. Konjenital olabildiği gibi, kişinin yaşamının herhangi bir döneminde ani veya yavaş yavaş da ortaya çıkabilir. Genel olarak vücudun çeşitli bölümleri arasındaki oran, normal olmakla birlikte gelişme hızı çok azalmıştır. Ancak mental gerilik görlmez. Öte yandan, panhipoptüitarizme bağlı cücelikte puberte ortaya çıkmaz. Tek başına büyüme hormonundaki yetersizliklere bağlı olarak da cücelik gelişebilir. Çok nadir olarak görülen bu duruma Lorain cüceliği denir. Bu cücelikte büyüme hormonunun sekresyonu, gerçekte normal, hatta normalden fazla olduğu halde, büyüme hormonuna cevap olarak IGF-I oluşumu kalıtsal olarak yetersizdir. Ayrıca bu şahıslar seksüel olarak olgunlaşabilir, hatta çocuk sahibi olabilirler. ^{7,22-28,35}

Büyüme Hormonu Tetkiki İçin Örnek Alınması ve Depolanması

Tercih edilen örnek serumdur. Koagülasyonu önlemek için EDTA'lı veya heparin ilave edilmiş plazmada kullanılabilir. Serum örnekleri 8 saat içerisinde analiz edilmeyecekse 2-8 °C'de saklanmalıdır. Şayet serum örneklerinin uzun süre saklanması gerekiyorsa -20 °C'de dondurulmaları gerekir. Hastalar kan alınmadan 30 dakika öncesine kadar aç ve tam olarak dinlenmiş olmalıdırlar.²²

PROLAKTİN

Prolaktin Hormonunun Biyokimyası

Prolaktin; insan büyüme hormonu ve hCS ile büyük bir yapısal benzerlik gösterir.^{7,22,28} 198 aminoasit içerir ve 3 tane intramoleküler disülfid köprüsüne sahiptir.^{7,22,24,29} Prolaktin bir protein hormonudur.^{7,22-29} Anterior hipofizin asidofilik hücreleri olan laktotroplar tarafından sekrete edilir.^{22,27-29}

Normal plazma prolaktin derişimi, yaklaşık olarak erkeklerde 5 ng/mL, kadınlarda 8 ng/mL'dir.⁷ Buna karşın gebelik ve emzirme dönemlerinde, plazmadaki prolaktin düzeyi 200-300 ng/mL düzeyine yükselir.²⁵

Diğer adenohipofizial hormonlarda olduğu gibi PRL salınımı episodiktir ve gün boyunca değişiklik gösterir. Gün ortasında en düşük seviyededir. Derin uykunun başlangıcından kısa bir süre sonra, en yüksek değere ulaşır.²² Prolaktinin yarılanma ömrü büyüme hormonunki gibi, yaklaşık 20 dakikadır.⁷

Prolaktin Sekresyonunun Düzenlenmesi

Hipotalamus, bütün ön hipofiz hormonlarında olduğu gibi, prolaktin sekresyonunun denetiminde de temel bir rol oynar.²⁶ Anterior hipofiz, stressiz şartlar altında sağlıklı yetişkinlerde çok az PRL salgılar.²⁴ Çünkü hipotalamusun kontrolü altında olan PRL'in, major düzenleyicisi dopamindir. Dopamin ise PRL'nin sentez ve

sekresyonunu inhibe etmektedir. Yani PRL salgısı, hipotalamus tarafından sürekli baskılanmaktadır. Salgılanması, salıverici faktör (PRF) ve inhibe edici faktör (PIF) olmak üzere, iki hipotalamik faktör tarafından kontrol edilmesine rağmen, PRL sekresyonunun asıl düzenleyicisinin PIF olduğu görülmektedir.^{7,22,24-27,29}

Dopamin'in aksine TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), PRF'dir^{22,36-38} ve intravenöz olarak insana enjekte edildiğinde dakikalar içinde prolaktin sekresyonunu stimüle eder. Bununla beraber TRH dışında prolaktini stimüle eden başka faktörler de vardır. Çünkü TRH muhtevası inaktive edildiği veya uzaklaştırıldığı zaman bile, hipotalamik ekstreler prolaktin salınımına sebep olur.²² Vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi faktörlerinde rat'larda prolaktin salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir.³⁸⁻⁴² Bu durumda TRH'ye ilaveten, birçok prolaktin salgılatıcı faktörün varlığı ortaya çıkmaktadır. Ancak bu faktörlerin kimyasal yapısı, henüz belirlenememiştir.^{22,36}

Prolaktin salgısı gebelik boyunca artar.^{7,22,26} Doğumda en yüksek değere ulaşır.^{7,26} Prolaktin salınımı için başlıca stimulus emzirmedir. Çünkü plazma prolaktin seviyesi, emzirmenin başlamasından sonra, dakikalar içinde artar.^{7,22,24,26,28,43} Bu artışın düzeyi, anne 3 ay emzirdikten sonra giderek azalır.⁷

Prolaktin salınımını teşvik edici diğer birçok stimulus, muhtemelen hipotalamusdan dopamini baskılamak aracılığıyla etkisini gösterir. Bunlardan stres önemli bir faktördür.²² Prolaktin salınımı stres ve cinsel aktiviteyle artar.²⁷ İnsanlarda; egzersiz, cerrahi, psikolojik bunalım ve meme başının uyarılması prolaktin salgısını artırır.⁷ Plazma osmolalitesinin azalması, prolaktin konsantrasyonunda düşüşe sebep olurken; plazma osmolalitesinin artması ise prolaktin salınımı için diğer bir stimulusdur.

Boş sella sendromu, Primer hipotiroidizm, östrojenlere ilaveten Dopamin antagonistleri, gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanılan Domperidon ve Haloperidol gibi önemli birçok ilaç, prolaktin seviyesini artıran diğer faktörlerdir.²²

Prolaktinin Fizyolojik Etkileri

Prolaktin; diğer hipofiz hormonları gibi meme, adrenal, overler, testis, prostat, böbrek, karaciğer gibi hedef organlarının, hücre membranındaki spesifik reseptörlere bağlanır. Bununla beraber, prolaktinin intraselüler mekanizması tam olarak bilinmemektedir.^{22,24}

Prolaktin, laktasyonun başlaması ve devamlılığı için gerekli olan bir hormondur. Fizyolojik seviyeleri meme dokusunu etkiler. Meme bezlerinin gelişmesini ve süt salgısını düzenler.^{7,22-29} Meme üzerine etkisi; progesteron, kortikosteroidler, somatotropin ve insülin varlığında ortaya çıkar.^{22,25,28} Prolaktinin normal erkeklerdeki görevi bilinmemekte ise de;⁷ prolaktinin aşırı seviyeleri erkeklerde ve ooferektomi yapılmış bayanlarda meme büyümesini başlatabilir.²⁸

Prolaktin; meme dokusunda duktal büyümeyi, lobular alveolar sistemin gelişimini²² ve kazein, γ -laktalbumin gibi spesifik süt proteinlerinin sentezini stimüle eder.^{22,24} İmmün sistemi etkiler ve osmolalite'nin kontrolü ile karbonhidrat metabolizması, subkutan yağ metabolizması, kalsiyum ve Vitamin D metabolizması, fetal akciğer gelişimi, steroidogenesis gibi çeşitli metabolik olaylarda önemlidir. Aynı zamanda prolaktin, gonadlarda 3- β -ol-dehydrogenaz enzimini stimüle edebilir. Bu da artmış testosteron üretimi ve özellikle progesteron sentezi ile sonuçlanır.²²

Prolaktin Sekresyonunun Anormallikleri

Hiperprolaktinemi: Klinik endokrinolojide karşılaşılan en yaygın hipotalamik hipofizer bozukluktur. Hiperprolaktinemi genel olarak antipsikotik bir ilaç olan fenotiazin gibi dopamin antagonisti ilaçların kullanılmasından sonra ortaya çıkar. Diğer bir neden de hipofizin prolaktin üreten iyi huylu tümörü olan prolaktinoma'dır.

Prolaktinin fazla salınımı GnRH'ı inhibe ederek, hipogonadizme yol açar. Kadınlarda menstrüel düzensizlik ve meme bezlerinden aşırı süt salgılanması, hiperprolaktinemi bulguları arasında bulunmaktadır.^{7,22-29,35}

Hipoprolaktinemi: Gebelik sonrası dönemde görülen ve hipofiz nekrozu sonucu oluşan hipoprolaktinemi, Sheehan sendromu olarak adlandırılır. Prolaktin yetmezliğine bağlı laktasyon inhibisyonu olur.³⁵

Prolaktin Tetkiki İçin Örnek Alınması ve Depolanması

Prolaktin incelemesi için seçilen örnek serumdur. Özel inceleme prosedürleri gerekli değildir. Alınan serum örneği 24 saate kadar 4°C'de saklanabilir. Uzun dönem stabilizasyonu devam ettirmek için serumun dondurulması tercih edilir. Kan alma işlemi hastanın sabah uyanmasından 3-4 saat sonra yapılmalıdır. Çünkü prolaktin seviyesi, uyku esnasında hızla yükselir ve sabahın erken saatlerinde pik yapar. Emosyonel stres, egzersiz ve protein alınması prolaktin seviyesini yükselttiğinden, örnekler, gece boyunca hiçbir şey yemeyen ve tam olarak dinlenmiş hastalardan alınmalıdır.²²

ADRENAL BEZ

Adrenal bezler, her iki böbreğin üst kutuplarında yer alır.^{24,26} Embriyolojik, histolojik ve fonksiyonel olarak iki bölgeden oluşmuştur. Bezin dış tarafındaki kısım, adrenal kortekstir ve bez ağırlığının % 80'nini teşkil eder. İç kısım ise, adrenal medulla olarak adlandırılır.²⁴⁻²⁶

Adrenal bezden salgılanan hormonlar^{7,22,24-26,28,29}

Adrenal Medulla

- Epinefrin
- Norepinefrin
- Dopamin

Adrenal Korteks

Adrenal korteksde çok azı hormonal aktiviteye sahip, birbirinden farklı yapılarda düzinelerce steroid sentez edilmektedir. Yaşamsal önem taşıyan ve hormonal aktivite gösteren steroidler;

- Glukokortikoidler
 - a. Kortizol
 - b. Kortikosteron
- Mineralokortikoidler
 - a. Aldosteron
- Androjenler olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır.

Adrenal korteks 3 farklı tabakadan oluşmuştur. Subkapsüler bölge, Zona Glomerulosa olarak adlandırılır ve mineralokortikoidlerin yapımı ile ilgilidir. Glukortikoidler ve Androjenler ise Zona Fasikülata ile Zona retikülarisde üretilir.^{7,22,24,26,28,29,44}

Glukortikoidler ağır stres durumlarına uyumda vazgeçilmez bileşikleri oluştururken, mineralokortikoidler Na^+ , K^+ dengesi için gerekli olmaktadır.^{7,24,25,28,29,44}

Böbreküstü bezi korteksinden, adrenal androjen adı verilen ve orta derecede aktivite gösteren, birçok seks hormonu sürekli olarak salgılanmaktadır. Ayrıca kadın seks hormonu olan progesteron ve östrojenler de az miktarda olmak üzere salgılanır.

Normal insan fizyolojisinde, adrenal androjenler ve östrojenler hemen hemen önemli bir etkiye sahip değil iken, gonad kaynaklı androjenler ve östrojenler sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda cinsel gelişimi sağlar.

Adrenokortikal hormonların tümü steroid bileşikleridir.^{7,22-29,44} Adrenal kortikal fonksiyon kaybı, eksikliği giderici tedavi uygulanmadıkça ölümle sonuçlanır. İnsanlarda

adrenal eksikliğin, mineralokortikoidlerle tedavisi genellikle yeterli değildir. Bunun için glukokortikoidlerin daha etkili olduğu görülür. Bunun aksine, rat'larda adrenal yetersizlik, mineralokortikoidlerle giderilebilir. Adrenal steroid hormonların herhangi bir grubunun, plazma seviyesindeki eksiklik veya fazlalığı, hastalık veya tedavi edici kullanımlarından dolayı olsun yada olmasın, birçok ciddi hatta hayatı tehdit edici komplikasyonlarla sonuçlanır.²⁸

Böbreküstü bezi hormonları kolesterol türevleridir.^{7,28,44} İnsanlardaki en etkili glukokortikoid olan kortizol, pregnenolondan elde edilmektedir.^{22,29,44} Kortizol adrenal korteksten salgılanan 21 karbonlu glukokortikoiddir.^{7,24,45}

Serum kortizol düzeyleri, gün boyu değişiklik göstermektedir.²⁹ Serum kortizolü sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyededir^{22,24,26,28} ve sabah 8.00-10.00 saatleri arasında alınan örneklerde yaklaşık 5-25 µg/dL arasında seyretmektedir.^{22,29} Akşama doğru ise kortizol değerleri, yaklaşık sabahki seviyenin yarısına kadar düşer²² ve daha sonra da en alt seviyeye iner.^{22,26,28} Kortizolün günlük yapımının yaklaşık % 75'i, sabah 04.00-10.00 saatleri arasında gerçekleşir.⁷ Kan kortizol düzeyi ölçümleri, bu nedenle ölçümün yapıldığı saate göre önem kazanır.²⁶ Plazma kortizol konsantrasyonu, salıverilme ve inaktivasyon hızı ile serbest kortizolün atılım hızına bağlı olarak da değişmektedir.²⁹

Adrenal Steroidlerin Sentezi

Sentez yolları ile ilgili çalışmalar genellikle hayvanlarda yapılmış ve insanlara uyarlanmıştır. Kolesterolün steroid hormonlara dönüşebilmesi için, mitokondri ve endoplazmik retikulumda bir dizi enzimatik modifikasyondan geçmesi gerekir. Bu enzimlerin çoğu sitokrom P450 oksidazlar grubundandır. Steroid hormon sentezi için en

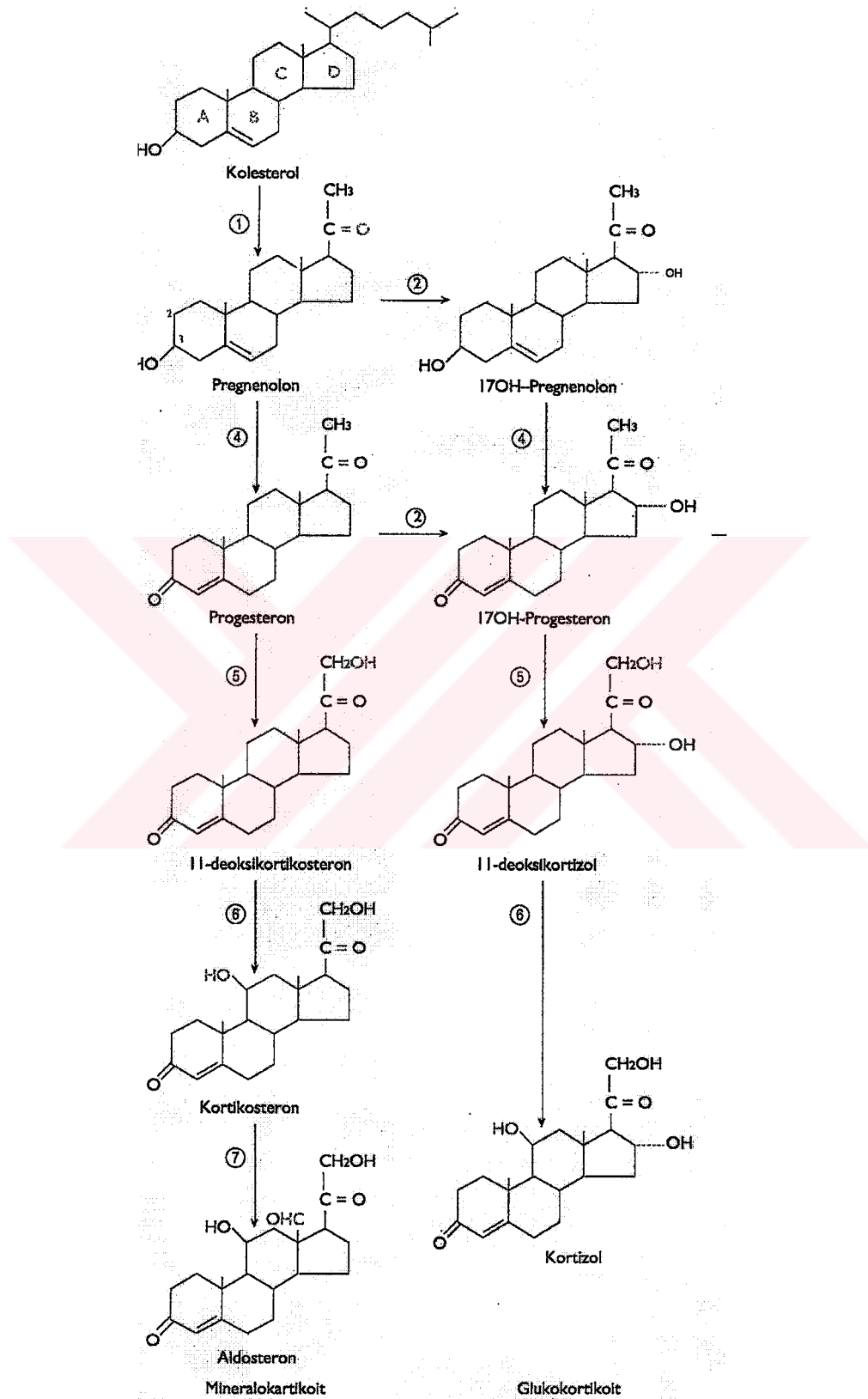
az altı ayrı P450 enzimi gerekmektedir ve bunlardan bazılarının birden fazla enzimatik aktivitesi vardır.

Pregnenolon, memelilerde bütün steroid hormonların öncüsüdür ve steroid hormon sentezinde, kolesterolün pregnenolona dönüştürülmesi hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur.

Pregnenolon, adrenal dokularda progesterona ya da 17 α -hidroksipregnenolona dönüştürülür. Progesterona dönüşümü $\Delta 4$ yolu olarak adlandırılırken, 17 α - hidroksipregnenolona dönüşümü $\Delta 5$ yolu olarak adlandırılır. $\Delta 4$ yolu ile progesteron oluşumu, adrenal korteksin zona glomerulosa tabakasında aldosteron sentezi için, $\Delta 5$ yolu ile 17 α -hidroksipregnenolon oluşumu ise, adrenal korteksin zona fasikulata tabakasında kortizol sentezi için tercih edilen yoldur. 17 α -hidroksipregnenolon sentezinde 17 α -hidroksilaz enzimi rol alır.

Kortizol, endoplazmik retikulumda 21-hidroksilaz ve mitokondride 11 β -hidroksilazın etkileri ile 17 α -hidroksiprogesterondan sentezlenir.

Kortizolün tersine aldosteron, adrenal korteksin zona glomerulosa tabakasında $\Delta 4$ yolu ile progesterondan sentezlenir. Progesterondan 21- ve 11 β -hidroksilazın arka arkaya etkileri ile kortikosteron oluşur. 11-deoksikortikosteronun mineralokortikoid aktivitesi varken, kortikosteron neredeyse inaktiftir. Aldosteronun 18. karbonundaki aldehit grubu, kortikosteron metiloksidaz veya 18-hidroksisteroid dehidrogenaz adı verilen bir mitokondri enzimi tarafından, 18-hidroksilasyon ve 18-oksidasyon basamaklarının katalizi ile oluşur (Şekil 2).⁴⁴



şekil 2. Steroid hormonun setnez yolları.

Adrenal Steroidlerin Taşınması

Steroid hormonlar adrenal veya gonadlar gibi sentez edildikleri organlarda depolanmadan plazmaya salıverilmektedirler. Bu nedenle adrenal veya gonad hücrelerinde çok az steroid hormon deposu vardır.^{28,29} Suda çözünmeyen steroid hormonlar,²⁹ plazmada serbest ve proteine bağlı olmak üzere 2 şekilde bulunmaktadır.^{7,22,24,26,28,29} Bağlı steroidler fizyolojik olarak etkin değildirler.⁷

Kanda en önemli 17-hidroksisteroid olan kortizol, plazmada: ^{7,22,24,26,28,29}

- serbest kortizol,
- proteine bağlı kortizol,
- kortizol metabolitleri olmak üzere 3 şekilde bulunmaktadır.

Biyolojik olarak aktif olan ve dokularda bulunan serbest kortizol, dolaşımdaki total kortizolün yalâşık % 5-8 kadarını oluşturmaktadır.^{26,29} Dolaşımdaki kortizolün yarılanma ömrü 60-90 dakikadır.⁷

Kortizol, proteinlere geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır.²⁹ Bağlı kortizol, serbest kortizol için depo görevi yapar.⁷ Kortizol dolaşımda transkortin veya kortikosteroid bağlayan globulin (CBG) denen bir α -globuline bağlanır. Plazmada bulunan kortizolün yaklaşık % 15-20'si albumine bağlanmaktadır. Albuminin kortizole olan ilgisi, kortikosteroid bağlayan globuline oranla daha azdır. ^{7,22,24,26,28,29,44}

Dolaşımda, plazma proteinleri ile zayıf bağlar oluşturan kortizol metabolitleri, biyolojik olarak inaktiftirler.²⁹

Adrenal Steroidlerin Metabolizması

Karaciğer, steroid hormonların transformasyona uğradığı ve konjugasyonlarının olduğu ana organdır. ^{7,22,24,26,28,29} Kortizolün çoğu dihidrokortizole ve sonra, glukuronik aside konjuge edilen tetrahidrokortizole indirgenir.

Karaciğer ve diğer dokular, 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi içerir. Bu enzimin iki şekli vardır:

Tip 1, kortizolün kortizona çevrilmesinde bir redüktaz olarak işlev görmesine karşın, kortikosterondan kortizol oluşturmak üzere, bunun tersi tepkimeyi katalizler.

Tip 2, daima kortizolün kortizona tek yönlü dönüşümünü katalizler.

Kortizon, etkin bir glukokortikoiddir ve tıpta yaygın kullanımı nedeni ile iyi bilinir. Fakat böbreküstü bezlerinden önemli miktarlarda salınmaz. Karaciğerde yapılan kortizonun küçük bir bölümü dolaşıma geçer. Çünkü bu madde, karaciğerde derhal indirgenmekte ve tetrahidrokortizon glukuronid yapmak için konjuge edilmektedir. Kortizol ve kortikosteronun tetrahidroglukuronid türevleri serbestçe çözünür. Bunlar dolaşıma katılır ve burada proteine bağlanmaz.⁷

İnsanlarda konjuge olmuş steroidlerin, enterohepatik bir dolaşımı vardır. Bu steroidlerin % 70'i idrarla, diğer % 20'si feçesle ve geriye kalan kısım da deri yolu ile dışarı atılır.^{7,26,28}

Steroid hormonların idrarla atılım formları, 17-ketosteroidlerdir. Referans değeri erkeklerde 9-22 mg/24 saat, kadınlarda ise 6-15 mg/24 saat'tir. İdrar 17-ketosteroid düzeyleri, bazı kişilerde çok önemli günlük varyasyonlara uğrar. Örneğin, ciddi stres, gebeliğin 3. trimestiri, adrenal hiperplazi gibi durumlarda artarken, addison hastalığı, hipotroidi ve panhipopituitarizmde azalır.⁴⁶

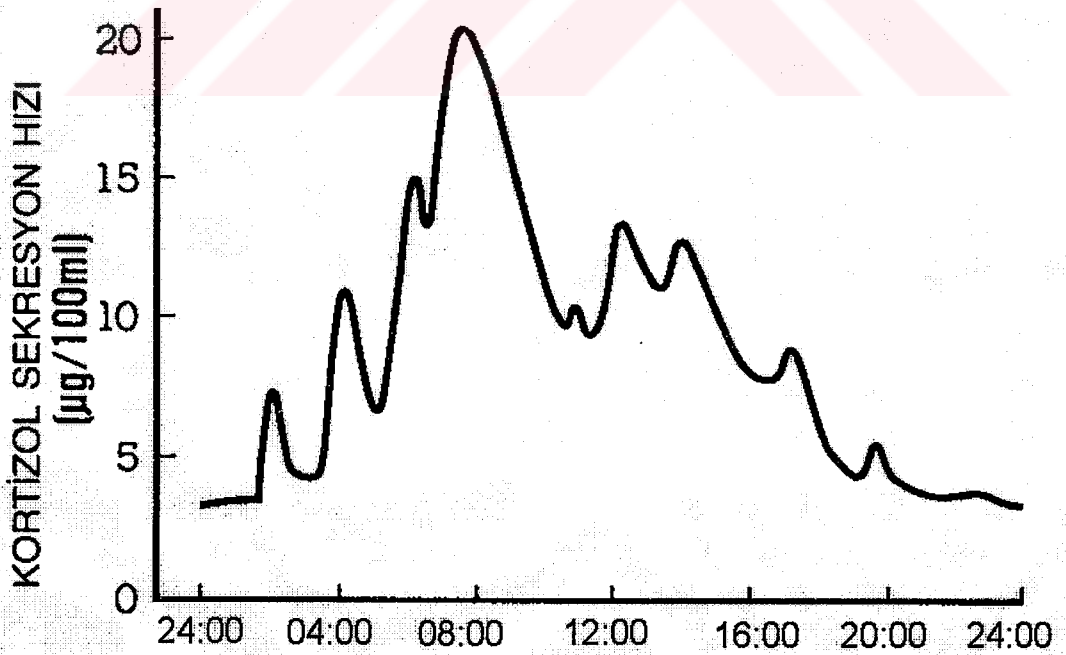
Plazma 17-hidroksikortikoidlerin % 80'nini kortizol ve metabolitleri meydana getirir. Diğer % 20'sini kortizon ve 11-deoksikortizol oluşturur.^{7,28,29}

Adrenal Steroidlerin Sekresyonu

Kortizolün sentez edilmesi ve salgılanması, hipotalamik kortikotropin salıverici faktörün kontrolü altındaki, adrenokortikotropin tarafından düzenlenmektedir. Yani

ACTH, kortizolün adrenal korteks tarafından biyosentez ve salgılanmasını stimüle etmektedir. Kortizol ise ACTH'nin salıverilişini negatif feed-back ile inhibe etmektedir.^{7,22-29} Vazopressin, serotonin, VIP gibi doğal olarak görülen bazı maddelerin büyük dozları da böbreküstünü doğrudan uyarma yeteneğindedir. Fakat bu ajanların, glukokortikoid salgılanmasının fizyolojik düzenlenmesinde herhangi bir rol oynadığına dair kanıt yoktur.^{7,26}

Vücuttaki birçok hormonun salgılanması günlük bir ritme bağlıdır. Bu ritm; günde bir defa olursa sirkadiyen, her 90-120 dakikada bir defa olursa ultradiyen olarak adlandırılır. ACTH sekresyonu da sirkadiyen ritme örnektir.²⁴ Yani, hipotalamusun çeşitli tipte streslerle uyarılmadığı herhangi bir kişide, ACTH sekresyonu sabahları yüksek, akşam geç saatlerde ise düşük düzeyde bulunmaktadır (Şekil 3).⁷



Şekil 3. Bir gün içerisinde kortizol salgılanmasının tipik modeli.

ACTH 39 aminoasit içeren tek zincirli bir polipeptiddir^{7,22,26-29} ve anterior hipofiz bezinde üretilir.^{25,26,45} Adrenal korteksin büyüme ve fonksiyonunu düzenler.²⁸ İnsanlarda dolaşımdaki yarılanma ömrü ortalama 10 dakikadır.⁷ CRH ise 41 aminoasitli bir polipeptiddir,^{22,26,29} median eminensden salınır, ön hipofize portal hipofizer damarlarla taşınır⁷ ve orada ACTH salgılanmasını uyarır.^{7,22,24,26,27,43}

Posterior hipofizden salınan antidiüretik hormon ve angiotensin II, opioidler, somatostatin, interlekin-1 (IL-1) gibi peptidler ile katekolaminlerde adenohipofizden ACTH salınımını uyaran maddelerdir.²²

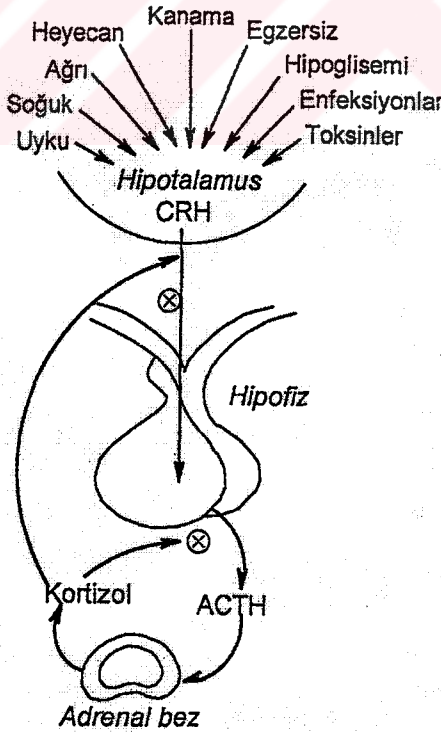
Tüm peptid hormonlar gibi plazma membran reseptörüne bağlanan ACTH, birkaç dakikada cAMP düzeyini artırarak etki etmektedir.^{7,24,26,28} cAMP, ACTH'nın adrenal bezlerdeki bütün etkilerine aracılık eder.⁴⁴ ACTH'nın başlıca etkisi, hücre membranında adenil siklazı aktive etmektir. Aktive olan adenil siklaz da hücre stoplazmasında cAMP yapımına yol açar. cAMP de adrenokortikal hormonların yapımı için gerekli intrasellüler enzimleri aktive eder.

ACTH'nın, adrenokortikal hormon sekresyonunun kontrolünde en önemli stimülasyon aşaması, kolesterolü, pregnenolon'a dönüştüren desmolaz enziminin aktivasyonudur.²⁶

Buna bağlı olarak ACTH, adrenal bezin zona fasikülata tabakasında temel steroidlerden kortizol ve kortikosteron oluşumunu, zona retikularisde ise adrenal androjenlerin sentezini uyarmaktadır. Fizyolojik koşullarda, mineralokortikoid ve androjenlerin sentez ve salıverilmeleri üzerine olan etkisi en az düzeydedir.^{22,24,26,29} CRH-ACTH-Kortizol eksenini strese yanıtın merkezidir.²⁷ ACTH'nın yokluğunda adrenal korteks atrofiye olur. Kortizol sekresyonu neredeyse durur. Plazma ACTH seviyesi yükselir.^{22,26,27} Bu nedenle dolaşımda bulunan kortizol düzeyleri, ACTH salıverilmesini

etkilemektedir.²⁹ Kortizol, serumdaki ACTH'nın artmasından birkaç dakika sonra salgılanır.^{7,22} Artmış kortizol seviyesinden sonra, feed-back inhibisyon ile adrenal steroidler, ACTH ve dolayısıyla CRH salıverilmesini baskılayarak, kortizol salınımını kontrol altına almaktadır.²⁹ Bunun aksine, kandaki azalmış bir kortizol seviyesi, hipotalamusdan CRH salınımını başlatır. Bu da ACTH salınımının artışına sebep olur. ACTH da daha fazla kortizol üretmek için adrenal korteksi stimüle eder (Şekil 4).²²

ACTH, gün boyu herhangi bir stres uyaranına karşı düzensiz dalgalanmalar halinde salınır. Plazma kortizolü bu dalgalanmalara yanıt olarak artma veya azalma eğilimindedir.⁷



Şekil 4. Kortizol sekresyonunun düzenlenişi

İster fiziksel ister nörolojik olsun, hemen her tip strese derhal hipofiz ön lobundan ACTH salgısı belirgin olarak artar. Bunu izleyen birkaç dakika içinde de böbreküstü bezi korteksinden kortizol sekresyonu yükselir.

Diğer bir deyişle, hayvan veya insan zararlı veya potansiyel zararlı çok çeşitli uyaranların herhangi birisine maruz kaldığı zaman, ACTH salgılanmasında bir artış ve sonuç olarak dolaşımdaki glukokortikoid düzeyinde bir yükselme olur. Bu artış çoğu kez normalin 20 katı olabilir ve yaşam için temeldir.^{7,26}

Toksin gibi uyaranlar,²⁹ hemen her tip travma,^{22,26,29} hipoglisemi,^{22,29} cerrahi operasyonlar,^{22,26} alkol alımı, kontrol edilemeyen diabet, anorexia nervosa ile birlikte görülen beslenme bozukluğu gibi fiziksel stresler, plazma kortizol seviyesini yükseltebilir ve sirkadiyen ritmi değiştirebilir.²²

Aşırı sıcak ve soğuk, norepinefrin ve öteki sempatomimetik ilaçların enjeksiyonu, deri altına nekrotizan maddelerin enjeksiyonu, canlıyı hareket edemez duruma getirme, hemen her yıpratıcı hastalık da kortizol sekresyonunu artıran bazı stres tipleridir.²⁶

Major depresyon ve şiddetli anksiyete²² gibi psişik ve duygusal stresler CRH salıverilmesine ve buna bağlı olarak da ACTH'nın açığa çıkmasına yol açmaktadır. Böylece adrenal kortikal steroidlerin salıverilmesiyle organizmanın strese yanıt vermesi sağlanmaktadır.²⁹ Benzer şekilde korku, sıkıntı ve endişe de ACTH salgısında belirgin artışa neden olur.⁷

Ayrıca karaciğer, böbrek ve tiroid hastalıkları, östrojen tedavisi, yaş ve travma veya hastalığın yarattığı akut stres ile ilaçları da içine alan birçok faktör adrenal steroidlerin sekresyonunu ve metabolizmasını etkiler.²²

Adrenal Steroid Hormonların Biyolojik Etkileri

Adrenal steroid hormonlar, spesifik intrasellüler reseptörlerle bir araya gelerek

hedef hücrede etkilerini başlatırlar. Steroid hormonların biyolojik etkileri, hem reseptörlerine bağlanma yeteneklerine hem de plazmadaki serbest hormon konsantrasyonlarına bağlıdır.

Kortizol, kortikosteron ve aldosteron glukokortikoid reseptörlerine yüksek afinite ile tutunur. Fakat kortizol, daha yüksek plazma konsantrasyonundan dolayı, fizyolojik durumlarda dominant glukokortikoiddir. Kortikosteron belli patolojik durumlarda (17 α -hidroksilaz eksikliği) önemli bir glukokortikoiddir. Aldosteron ise glukokortikoid etkilerini göstermek için, yeterli plazma konsantrasyonuna asla ulaşamaz.²⁸

Adrenal steroidler, vücutta yaşamsal önemi olan birçok biyokimyasal ve fizyolojik olayı etkilemektedir.²⁹

Glukokortikoidlerin karbonhidrat, protein, nükleik asit ve lipid metabolizmaları üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır.^{7,22-29}

- Kortizol ve diğer glukokortikoidlerin en iyi bilinen metabolik etkileri, karaciğerde glukoneogenezi stimüle ederek glukoneogenez hızını sıklıkla 6-10 katına çıkarmaktır. Periferal dokularda, insülinin antagonisti olarak etki ederek, kanın glukoz konsantrasyonunu artırır ve diabeti kötüleştirirler.
- Karaciğerde protein sentezini artıran kortizol; kas, bağ dokusu, kemik ve deri gibi periferal dokularda, protein sentezini azaltmaktadır. Yani karaciğer dışındaki tüm vücut hücrelerinde, protein depolarını azaltmaktadır.
- Periferal dokularda, proteinlerin aminoasitlerine kadar yıkılmasına benzer şekilde; yağ dokusundan, yağ asitlerinin mobilizasyonunu sağlar. Böylece serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonları ve enerji için kullanımları artar.
- Birçok dokuda nükleik asit sentezini inhibe eden glukokortikoidler, karaciğerde RNA sentezini uyarmaktadır.

- Kortizol, vazopressin salıverilmesini uyararak ve glomerüler filtrasyon hızını artırarak, vücutta suyun dağılımını ve suyun vücuttan atılımını etkilemektedir.
- Glukokortikoidler, organizmanın strese karşı cevap vermesine izin verirler.
- Anti-enflamatuar ve immünoşüpresif etki göstererek, konakçının hücresel immünitelerini bozmaktadırlar. Ancak anti-enflamatuar etkilerinin temel mekanizması hakkındaki bilgiler çok yetersizdir.
- Glukokortikoidler, dokulardan histamin salınımı nedeniyle oluşan, allerjik hastalıkların bulgularını da baskırlar.

Adrenokortikal Sekresyonun Anormallikleri

ACTH'nın fazla salınımı Cushing sendromuna yol açarken, yetersiz salınımı Addison hastalığına benzer semptomlara yol açar.

Cushing sendromu: Glukokortikoidlerin kronik olarak fazla miktarda üretilmesine sekonder gelişen patolojik durumları kapsar. Klinik ve metabolik anormallikler primer olarak hiperkortizolizm sonucu ortaya çıkar. Hiperkortizolizm genellikle adrenal bezlerdeki fazla üretimden kaynaklanır. Cushing sendromu kadınlarda daha sık görülür.^{7,22-29,35,44}

Klinik bulgular; fazla kortizolün yol açtığı artmış protein katabolizması, karbonhidrat üretimi ve yağ depolanması ile potasyum kaybı sonucu görülür. Erişkinlerde kardinal bulgular: hipertansiyon, gövde ve ensede daha belirgin olan obesite, aydede yüzü, glikoz metabolizma bozukluğu, hırşutizm, osteoporozis, hipogonadizm, kas güçsüzlüğü, enfeksiyon ve ekimozlara eğilimdir.^{7,22-29,35,44}

Progresif obesite tipik olarak ilk semptomdur. Gövdenin üst kısmında ve ensedeki yağ depolanması “Buffalo Hump” denilen görünüme yol açar. Aydede yüz görünümü, çift çene görünümü en sık görülen bulgulardır. Çocuklarda bu bulguların görülme sıklığı değişmekle birlikte, önemi daha azdır.^{7,22-29,35,44}

Hipoadrenalizm-Addison Hastalığı: Adrenal bezin otoimmün hastalık, tümör, enfeksiyon, hemoraji nedeniyle destrüksiyonuna bağlıdır. Sekonder sebepler arasında hipofiz disfonksiyonu, eksojen steroid alımı sonucu supresyon yer alır. Adrenal yetmezlik; güçsüzlük, anoreksi, bulantı, kusma, kilo kaybı, hiperpigmentasyon, hipotansiyon ve hipoglisemi ile karakterizedir. Kadınlarda adrenal androjenlerin kaybı, aksiller ve pubik kılların kaybına yol açar. Glukokortikoidlerin eksikliği kardiak atımda azalmaya, sonuçta şokla sonuçlanabilen Addison krizinin oluşmasına neden olabilir.^{7,22-28,35,44}

Örnek Alınması ve Depolanması

Kan örneğinin alınması, taşınması ve saklanması uygun tedbirler alınmalıdır. ACTH kolayca okside olduğu için, kan örneğinin EDTA ile kaplı plastik tüplere konulması, hemen buz içerisine yerleştirilmesi ve 4°C’de santrifüj edilmesi tavsiye edilir.²²

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmanın materyali, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalına, tedavi amacıyla müracaat eden, 9-13 yaşları arasında değişen sağlıklı 12 kız, 27 erkek, toplam 39 bireyden oluşmaktadır.

Stres hormonlarındaki değişim, ortodontik ve ortopedik olmak üzere 2 farklı kuvvetin uygulandığı, 2 ayrı tedavi grubu üzerinde incelendi.

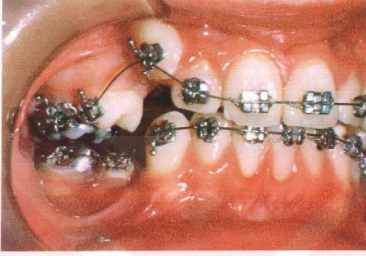
Ortodontik kuvvet, alt ve üst diş dizilerinde, ark boyut sapmalarının 5 mm.den fazla olduğu, şiddetli çapraşıklığa sahip bireylere, edge-wise mekanikleri ile uygulandı (Şekil 5 a,b,c). Yani edge-wise grubuna, diş kavsinin sagittal ya da transversal yönde genişletilmesi veya lee-way boyutu gibi, yer kazanma metodları ile çapraşıklığın giderilemeyeceği vakalar seçildi. Edge-wise tekniği ile 15 erkek, 4 kız, toplam 19 birey üzerinde çalışıldı. Tüm bireylerde, alt ve üst çenedeki, birinci veya ikinci premolarların çekimlerini öngören, tedavi planı yapıldı. Hastaların çoğunda, üst çenede Nance, alt çenede lingual ark ile ankraj kontrolü sağlandı. Araştırmaya dahil edilen bireylerin, oral hijyenleri uygun hale getirilmeden, tedavilerine başlanmadı.

Diş çekimi cerrahi bir işlem olduğundan, oluşturabileceği stres ile diş hareketleriyle meydana geleceğini beklediğimiz stresi ayırt etmek için, hastaların tedavilerine çekimlerin tamamlanmasından yaklaşık 10 gün sonra başlandı.

Tüm hastaların alt ve üst çenedeki 1. büyük azı dişlerine uygun bantlar seçilirken, diğer dişlere 0.018x0.022 slotlu braketler (GAC-KİT 31-551-99) uygulandı. Simantasyondan önce üst altı yaş dişi bantlarına üçlü tüp (GAC- 69-261-07 L / 69-161-07 R), alt altı yaş dişi bantlarına ikili tüp (GAC- 69-461-04 L / 69-361-04 R) puntolandı.

Her iki dental arkta, seviyeleme işlemi tamamlandıktan sonra, geriye kalan çekim

boşlukları, tekniğin daha sonraki aşamaları yardımıyla kapatıldı. Son olarak da bitirme arkları ile dişler arzu edilen pozisyona getirilerek, düzgün diş dizisi ve kapanış ilişkisi sağlandı.



Şekil 5 a. Sağ taraftan ağız içi görünüm



Şekil 5 b. Sol taraftan ağız içi görünüm



Şekil 5 c. Cepheden ağız içi görünüm

Ortopedik kuvvet, chin-cap aracılığı ile yalancı prognati vakalarında uygulandı (Şekil 6). Standardizasyonu sağlamak için tüm hastalar aynı firmaya yönlendirilerek, tek tip çenelik kullanıldı (GAC- 130 HA). Bu tedavi grubunun oluşturulmasında belirlenen kriterler şunlardır:

- *Klinik Olarak:* Kesici dişler bölgesinde ön çapraz veya başbaşa kapanış, azılar bölgesinde ise Angle sınıf III ilişkisinin bulunması, çeneler sentrik ilişkide iken mandibulanın manuel olarak geriye alınabilmesi,

- *Sefalometrik olarak;* ANB açısının en az 1 derecenin altında olması,⁴⁷ çeşitli sebeplerden dolayı (prematür kontaklar, tonsilla hipertrofisi, taklitçilik,... vb.) alt çenenin kapanış anında öne doğru kayarak ileride konumlanmasına bağlı iskeletsel sınıf III ilişkisinin bulunması ve normal sınırlar içerisinde olan korpus uzunluğudur. Sefalometrik olarak istenen şartlara uyabilecek hastaların radyografik tanıları, lateral sefalometrik filmler aracılığı ile yapıldı.



Şekil 6. Chincap uygulanan hastanın cephe ve profilden görünümü

Alt çenenin gelişim yönünün değiştirilmesi hedeflenerek, ağız dışı aygıt ile tedavi edilen bu gruptaki bireyler, mikst dentisyon dönemindeydi. Araştırma kapsamına dahil edilen 8 kız, 12 erkek, toplam 20 vak'ının hepsine oklüzyon yükseltici ilave edildi. Bunun için hazırlanan üst çene plağına, arka dişlerin oklüzal yüzeylerini örtecek şekilde akrilik ilave edildi. İlave edilen akriliğin yüksekliği, ön bölgede dikey yöndeki açıklık 2-3 mm. olacak şekilde ayarlandı. Daha sonraki seanslarda, alt ve üst kesicilerin kapanışa geldiği görüldüğünde, eğer gerekli ise ısırma düzleminin yüksekliği artırıldı. Plak gövde, en son sürmüş olan büyük azı dişin distaline kadar uzatıldı. Aynı apareye vak'ının durumuna göre, üst altı yaş dişlerini distale eden vida veya üst keser dişleri vestibüle iten zemberek gibi ilave elemanlar da koyuldu.

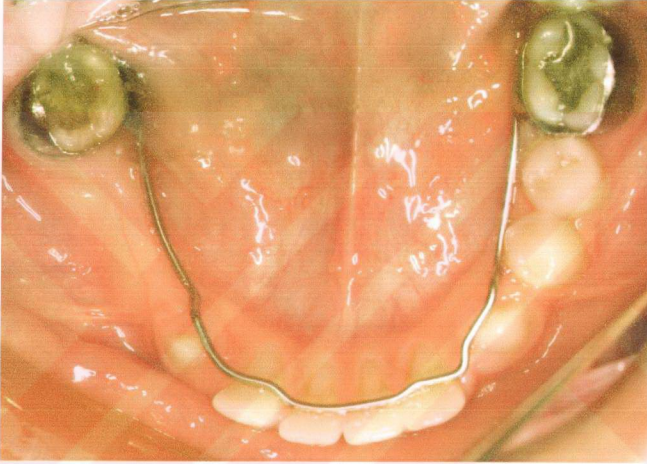
Chin-cap ile, tek taraflı ortalama 500-600 gr. olmak üzere toplam 1000-1200 gr. kuvvet uygulandı. Kuvvetin yönü kondilden geçecek şekilde ayarlandı. Hastaların bu aygıtı bir günlük taşıma sürelerinin en az 16-18 saat olmasına dikkat edildi.

Çeneliğin, çene ucu yumuşak dokuları ve alt dudağa uyguladığı kuvvetin etkisiyle, alt keser dişlerin linguale tipping yapmasını engellemek amacıyla, alt çeneye pasif bir lingual ark yapıldı. 0.9 mm.lik telden bükülen lingual ark, birinci büyük azılardaki bantlara lehimlenerek hazırlandı. Ark, alt kesicilerin lingual yüzeyinde ve 1/3 kesici kenara yakın seyredecek şekilde dizayn edildi (Şekil 7).

Hastalar dört haftada bir kontrol için çağrılarak, rutin muayeneleri yapıldı. Yapılan muayene esnasında, aygıtını yeterince kullanmadığı anlaşılan hastalardan, çeneliklerini takip çıkardıkları saatleri gösteren bir çizelge düzenlemeleri ve her seans hazırladıkları bu çizelgeyi getirmeleri istendi. Bu şekilde kooperasyonu kötü olan hastalar, motive edilmeye çalışıldı. Chin-cap aracılığı ile uygulanan kuvvetin azaldığı durumlarda; başlık ile çenelik arasında uzanan ve kuvvet elemanı olarak görev yapan lastiğin boyu kısaltılarak, aygıtın kuvveti yeniden artırıldı.

Her iki gruba da dahil edilen bireylerin;

- Herhangi bir mental, hormonal ve sistemik problemlerinin bulunmamasına,
- Daha önce ortopedik veya ortodontik tedavi görmemiş olmalarına,
- Pubertal büyüme atılımlarının başlamamış olmasına dikkat edildi.



Şekil 7. Lingual ark

Bireylerden, tedaviye başlamadan önce ve takip edilen 6 aylık sürenin sonunda olmak üzere iki adet el-bilek filmi alındı.

Araştırmamızda kullanılan lateral sefalogramlar ve el-bilek filmleri, Siemens Nanodor 2 tipi, 20mA, 90 kVp gücünde, 2 mm. alüminyum filtreli bir röntgen aygıtı ve buna bağlı Wehmer tipi bir sefalostatdan yararlanılarak elde edildi. Işın kaynağı ile film kaseti arasındaki uzaklık ortalama 150 cm, film kaseti ile bireyin orta oksal düzlemi

arasındaki mesafe 12.5 cm olacak şekilde ayarlandı ve bu değerler tüm bireylerde sabit tutuldu. Bu amaçla, 18x24 cm. boyutlarındaki filmler kullanıldı. Sefalometrik filmlerin çekiminde başa Frankfurt düzlemi yere paralel olacak şekilde konum verildi.

El-bilek filmleri çekilirken, sol el ve bileğin dorsal pozisyonunda film kaseti üzerine yerleştirilmesine, parmak uçları ile radius ve ulna epifizlerinin kaset sınırları içinde bulunmasına çalışıldı. Çekilen filmler bilinen yöntemlerle banyo edildi. Bireylerin pubertal büyüme atılımı düzeyi Greulich –Pyle⁴⁸ atlasına göre değerlendirildi. Büyüme atımlarının başlamış olduğu gözlenen vakaların biyokimyasal kayıtları, çalışmaya dahil edilmedi. Son altı ay içerisinde, akut romatizmal kardit gibi, tedavisinde kortizol türevi ilaçların kullanıldığı, herhangi bir hastalık geçiren bireyler de çalışma dışı bırakıldı.

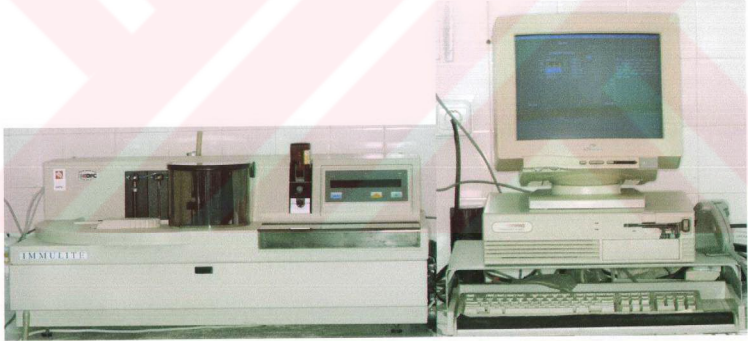
Stres hormonlarındaki değişiklik, kan tablosuna bakılarak değerlendirildi. Öncelikle hastalara, çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı. Hastalardan; tedaviye başlamadan 1 gün önce, tedaviye başladıktan 1 hafta, 2 hafta, 1 ay, 2 ay, 4 ay ve 6 ay sonra olmak üzere toplam 7 defa kan alındı.

Kan alma işlemi, Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniği ile işbirliği içerisinde yürütüldü. Kan örneklerinin her seferinde sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alınmasına özen gösterildi. Hastalara, kan tahlili yaptıracakları günlerde, aç gelmeleri yani akşam saat 20.00'den sonra hiçbir şey yememeleri söylendi. Hastalar oturur pozisyonunda iken kan alma işlemi gerçekleştirildi.

Tüm yedi seans boyunca 10 ml.lik plastik enjektörler kullanılarak yaklaşık 8 ml. kan alındı. Alınan kanın bir kısmı, antikoagülsüz vakumlu bir tüpe aktarıldı. Yarım saat içerisinde 4500 x g'de 5 dk. santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serum örneklerinde prolaktin, büyüme hormonu ve kortizol düzeyleri çalışıldı. Geriye kalan kan ise, içerisinde antikoagülen olarak EDTA (Etilen Diamid Tetra Aseticasit) bulunan,

buzlu bir tüpe aktarılarak hemen soğutmalı bir santrifüj aletinde, 2000 x g'de 10 dk. santrifüj edildi ve plazması ayrıldı. Elde edilen plazma örneğinde ise ACTH düzeyleri çalışıldı. Hemolizli örnekler çalışma dışı bırakıldı.

Serum kortizol ve büyüme hormonu seviyeleri ile plazma ACTH düzeyleri İmmülite (Bio DPC) cihazında, serum prolaktin seviyesi ise Architect (Ermed) cihazında ölçüldü (Şekil 8,9).



Şekil 8. İmmulite cihazı.



Şekil 9. Architect cihazı

Kortizol Ölçüm Prensibi

Serum kortizol konsantrasyonu yarışmalı immunoassay prensibi ile tesbit edildi. Bu ölçümde her bir test ünitesi poliklonal anti kortizol antikorları ile kaplıdır. Ortama hasta serumu ve alkalen fosfatazla bağlı halde bulunan, kortizol içeren reaktif eklenir. Serumda bulunan kortizol molekülleri ile reaktifteki kortizoller, test ünitesindeki antikorlara bağlanmak için yarışır. Alkalen fosfatazla bağlı halde bulunan kortizoller bağlandığında enzim aktive olur. Deney ortamına bu enzimin bir substratı eklenir. Substrat enzim tarafından parçalandığında ortama ışık yayan bir ürün ortaya çıkar. Yayılan ışığın şiddeti bir dedektör ile tesbit edilir. Işık şiddeti serum kortizol konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

GH Ölçüm Prensibi

Plazma GH konsantrasyonu kemiluminesan immunometrik ölçüm prensibi ile tesbit edildi. Bu ölçümde her bir test ünitesi monoklonal anti GH antikorları ile kaplıdır.

Hasta serumu bu test ünitesine eklendiğinde, serumda bulunan GH molekülleri test ünitesine kaplı olan antikorlara bağlanır. Daha sonra içinde alkalen fosfatazla bağlı halde bulunan, poliklonal anti GH antikorları test ortamına eklenir. Bu antikorlar test ünitesine bağlanmış olan GH molekülleri ile birleşir. Bu birleşme sonucu alkalen fosfataz enzimi aktifleşir. Deney ortamına bu enzimin bir substratı eklenir. Substrat enzim tarafından parçalandığında ortama ışık yayan bir ürün ortaya çıkar. Yayılan ışığın şiddeti bir dedektör ile tesbit edilir. Işığın şiddeti serum GH konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

ACTH Ölçüm Prensibi

Plazma ACTH konsantrasyonu kemiluminesan immunometrik ölçüm prensibi ile tesbit edildi. Bu ölçümde her bir test ünitesi monoklonal anti ACTH antikorları ile kaplıdır. Hasta serumu bu test ünitesine eklendiğinde serumda bulunan ACTH molekülleri test ünitesine kaplı olan antikorlara bağlanır. Daha sonra içinde alkalen fosfatazla bağlı halde bulunan, poliklonal anti ACTH antikorları test ortamına eklenir. Bu antikorlar test ünitesine bağlanmış olan ACTH molekülleri ile birleşir. Bu birleşme sonucu alkalen fosfataz enzimi aktifleşir. Deney ortamına bu enzimin bir substratı eklenir. Substrat enzim tarafından parçalandığında ortama ışık yayan bir ürün ortaya çıkar. Yayılan ışığın şiddeti bir dedektör ile tesbit edilir. Işığın şiddeti serum ACTH konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Prolaktin Ölçüm Prensibi

Test ünitesi, insan prolaktinine karşı farelerde oluşturulmuş, prolaktin antikoruyla kaplıdır. Serumda bulunan prolaktin molekülleri bu antikorlara bağlanır. Daha sonra, acridinium ile işaretlenmiş prolaktin antikor, ortama ilave edilir. Test ünitesine

bağlanmış olan prolaktinlerle bu antikorun birleşmesi sonucu chemiluminescent bir reaksiyon oluşur ve ortama ışık yayılır. Yayılan ışığın şiddeti ile serumda bulunan prolaktin konsantrasyonu arasında direkt bir ilişki vardır.

Uygulamakta olduğumuz tedavi yöntemlerinin incelediğimiz hormonlar üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla, hastalardan kan alındığı her seansta kendileri için düzenlenmiş olan psikolojik anketi doldurmaları istendi (Anket formu 1,2).

İki gruba da araştırma konusunda çok fazla bilgi verilmedi. Bireylerden sadece, anketlerin üst kısmında yer alan ve anketin uygulanması konusunda bilgi veren yönergelerin dikkatle okunması ve kendilerine en uygun düşen ifadenin doğru olarak işaretlenmesi söylendi. Hastalar birkaç kez doğru cevap vermeleri konusunda uyarıldı.

Kaygı düzeylerinde meydana gelen değişimin değerlendirilmesinde “durumluluk ve sürekli kaygı envanteri” (STAI) kullanılmıştır.⁴⁹ STAI;

- Çocuk hastanın korkularının saptanmasında kullanılan metodlardan, davranış derecelendirme skalalarının bir modifikasyonudur.
- Bireyin kendi kendine yanıtlayabileceği uygulanması kolay bir envanterdir.
- Okuduğunu anlayıp cevap verebilecek kadar bilinci yerinde olan hastalara uygulanır.
- Durumluluk ve sürekli kaygı düzeylerini ölçer.
- Zaman sınırlaması yoktur.
- Envanterin, herbiri 20 maddelik iki ayrı ölçeği vardır.

i. *Durumluluk kaygı ölçeği:* Bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler.

ii. *Sürekli kaygı ölçeği:* Bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak, kendini nasıl hissettiğini belirler.

Durumluluk kaygı ölçeği maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar;

- (a) Çok,
- (b) Biraz,
- (c) Hiç,

gibi şıklardan birini işaretlemek suretiyle yanıtlandırılır. Sürekli kaygı ölçeği maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar ise;

- (a) hemen hemen hiç
- (b) bazen
- (c) sık sık, şeklinde işaretlenir.

Her iki ölçekte de yer alan tüm ifadeler 1-3 puan arasında skorlandırılmıştır. Olumlu duyguları dile getiren ifadeler 1, biraz ve bazen seçenekleri 2, olumsuz duyguları dile getiren ifadeler de 3 puan olarak değerlendirilir. Her bir ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20-60 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygı seviyesini, küçük puan ise düşük kaygı seviyesini belirtir.

İstatistiksel Değerlendirme

Kortizol, ACTH, büyüme hormonu ve prolaktine ait verilerde, zamana bağlı olarak oluşan değişimleri inceleyebilmek amacıyla Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi (Repeated Measurements of Variance) tekniği uygulanmıştır.

Gruplar arasında psikolojik açıdan farklılık olup olmadığını belirlemek için Student's t testi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arası önemli bir farklılık bulunmadığından, istatistiksel analiz; edge wise ve chin cap grupları birleştirilerek yapılmıştır. Birleşik grup üzerinde, 6 ay boyunca meydana gelen psikolojik değişiklikleri incelemek için, tedavi öncesi belirlenmiş skorlar ile diğer zamanlarda kaydedilmiş skorlar arasında ayrı ayrı Eşleştirilmiş t testi uygulanmıştır.

Kullanılan istatistik yöntemi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows yazılımı (V.10.0.) programında yapılmıştır.



NASIL HİSSEDİYORUM ANKET FORMU (I)

Kızların ve erkeklerin kendilerini anlattıkları bazı cümleler aşağıda verilmiştir. Her cümleyi dikkatle okuyun ve şu anda nasıl hissettiğinize karar verin. **Daha sonra sizi en doğru anlatan ifadenin önündeki parantezler arasına** (X) işareti koyun. Yanlış veya doğru cevap diye bir şey yok. Herhangi bir cümle üzerinde fazla zaman geçirmeyin. Tam bu anda, bu dakikada nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan ifadeyi seçmeyi unutmayın.

	Çok	Biraz	Hiç
1. Kendimi	() çok sakın hissediyorum	() sakın hissediyorum	() sakın hissetmiyorum.
2. Kendimi	() çok öfkeli hissediyorum	() öfkeli hissediyorum	() öfkeli hissetmiyorum
3. Kendimi	() çok huzurlu hissediyorum	() huzurlu hissediyorum	() huzurlu hissetmiyorum
4. Kendimi	() çok sinirli hissediyorum	() sinirli hissediyorum	() sinirli hissetmiyorum
5. Kendimi	() çok huzursuz hissediyorum	() huzursuz hissediyorum	() huzursuz hissetmiyorum
6. Kendimi	() çok dinlenmiş hissediyorum	() dinlenmiş hissediyorum	() dinlenmiş hissetmiyorum
7. Kendimi	() çok ürkmüş hissediyorum	() ürkmüş hissediyorum	() ürkmüş hissetmiyorum
8. Kendimi	() çok rahatlamış hissediyorum	() rahatlamış hissediyorum	() rahatlamış hissetmiyorum
9. Kendimi	() çok endişeli hissediyorum	() endişeli hissediyorum	() endişeli hissetmiyorum
10. Kendimi	() çok hoşnut hissediyorum	() hoşnut hissediyorum	() hoşnut hissetmiyorum
11. Kendimi	() çok korkmuş hissediyorum	() korkmuş hissediyorum	() korkmuş hissetmiyorum
12. Kendimi	() çok mutlu hissediyorum	() mutlu hissediyorum	() mutlu hissetmiyorum
13. Kendimden	() çok eminim	() eminim	() emin değilim
14. Kendimi	() çok iyi hissediyorum	() iyi hissediyorum	() iyi hissetmiyorum

15. Kendimi ☐ çok başım dertte hissediyorum ☐ başım dertte hissediyorum
☐ başım dertte hissetmiyorum
16. Birşeylerin beni ☐ çok rahatsız ettiğini hissediyorum ☐ rahatsız ettiğini hissediyorum
☐ rahatsız ettiğini hissetmiyorum
17. Kendimi ☐ çok keyifli hissediyorum ☐ keyifli hissediyorum ☐ keyifli hissetmiyorum
18. Kendimi ☐ çok dehşete kapılmış hissediyorum ☐ dehşete kapılmış hissediyorum
☐ dehşete kapılmış hissetmiyorum
19. Kafamda ☐ herşeyi çok karmakarışık hissediyorum ☐ herşeyi karmakarışık hissediyorum
☐ hiçbirşeyi karmakarışık hissetmiyorum
20. Kendimi ☐ çok neşeli hissediyorum ☐ neşeli hissediyorum ☐ neşeli hissetmiyorum



NASIL HİSSEDİYORUM ANKET FORMU (II)

Kızların ve erkeklerin kendilerini anlattıkları bazı cümleler aşağıda verilmiştir. Her cümleyi okuyun ve hangisinin sizin için en doğru olduğuna karar verin. “hemen hemen hiç” mi, “bazen” mi, yoksa “sık sık” mı? Daha sonra **sizi en doğru anlatan ifadenin önündeki parantezler arasına** (X) işareti koyun. Yanlış veya doğru cevap diye bir şey yok. Herhangi bir cümle üzerinde fazla zaman geçirmeyin. Genellikle nasıl hissettiğinizi anlatan ifadeyi seçmeyi unutmayın.

1. Yanlış yapacağım diye

endişelenirim..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

2. Ağlayacak gibi olurum..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

3. Kendimi mutsuz hissederim..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

4. Karar vermekte güçlük çekerim..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

5. Sorunlarımla yüz yüze gelmek

banaya zor gelir..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

6. Çok fazla endişelenirim..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

7. Sinirlerim bozulur..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

8. Utangacım..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

9. Sıkıntılıyım..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

10. Aklımdan engelleyemediğim önemsiz

düşünceler geçer ve beni

rahatsız eder..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

11. Okul beni endişelendirir..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

12. Ne yapacağıma karar vermekte zorluk

çekerim..... () hemen hemen hiç () bazen () sık sık

14. Kalbimin hızlı hızlı çarptığını

farkederim.....() hemen hemen hiç () bazen () sık sık

15. Annem-babam için endişelenirim.....() hemen hemen hiç () bazen () sık sık

16. Ellerim terler.....() hemen hemen hiç () bazen () sık sık

17. Kötü birşeyler olacak diye

endişelenirim.....() hemen hemen hiç () bazen () sık sık

18. Geceleri uykuya dalmakta

güçlük çekerim.....() hemen hemen hiç () bazen () sık sık

19. Karnımda bir rahatsızlık

hissederim.....() hemen hemen hiç () bazen () sık sık

20. Başkalarının benim hakkımda ne düşündükleri

beni endişelendirir.....() hemen hemen hiç () bazen () sık sık

BULGULAR

Tedavi gruplarında cinsiyet farklılığı olup olmadığı, ön analizde cinsiyet farklılığı grup karşılaştırması testi ile araştırılmış ve incelenen parametrelerde önemli bir cinsiyet farklılığı bulunamamıştır. Bu nedenle tüm istatistiksel değerlendirmeler, kız ve erkek gruplar birleştirilerek yapılmıştır.

İncelenen parametrelere ait, periyodik aralıklarla tekrarlanmış ölçümlerin varyans analizi sonuçları Tablo 1-4’de verilmiştir.

Tüm parametrelerde edge-wise ve chin-cap grupları arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar gözlenmemiştir (Tablo 1-4).

Kortizol, büyüme hormonu, ACTH ve prolaktinin, her iki grupta da 1., 2., 3., 4., 5., 6 ve 7. ölçüm zamanları için ortalama ve standart sapma değerleri (Deskriptif istatistik) Tablo 5-8’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, tedavi gruplarındaki hormonların zamana bağlı değişim diyagramları Şekil 10-13’te gösterilmiştir.

Deskriptif istatistik sonuçları şu şekilde açıklanabilir:

Edge-wise grubunda, kortizol seviyesi tedaviden bir hafta sonra azalmaya başlamıştır. Tedavinin 1. ve 2. ayları arasında kortizol seviyesi bir miktar artış gösterse de 2. aydan sonra tekrar azalarak 6. ayın sonuna kadar azalmaya devam etmiştir. Kortizol seviyesinde görülen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kortizolun chin-cap grubundaki seviyesi de tedavi süresince artma ve azalma şeklinde değişiklikler göstermiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

Edge-wise grubunda büyüme hormonu seviyesi zaman zaman pik tarzında artış ve azalma göstermiş olmakla birlikte her dönemde başlangıç seviyesinin üstünde seyretmiştir

Chin-cap grubunda ise büyüme hormonu seviyesi 1. hafta, 4. ve 6. aylarda başlangıç seviyesinin altında; 2. hafta, 1. ve 2. aylarda ise başlangıç seviyesinin üstünde bulunmuştur.

Hem edge-wise hem de chin-cap grubunda tedavi boyunca izlenen büyüme hormonu değişiklikleri istatistiksel olarak anlamsızdır.

ACTH değerleri, edge-wise ile tedavi edilen bireylerde ilk 2 hafta boyunca azalmış, 2. haftadan itibaren artmaya başlamıştır. Dördüncü aydan sonra tekrar azalarak 6. ayda başlangıç seviyesinin altına inmiştir. ACTH seviyesinde genel olarak görülen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Chin-cap ile tedavi edilen bireylerde ise ACTH seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermese de 6 ay boyunca başlangıç seviyesinin üstünde seyretmiştir.

Prolaktin hormonu da her iki grupta tedavi boyunca istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklikler göstermiştir. Edge-wise grubunda tedavi sonunda başlangıç seviyesinin altında iken, chin-cap grubunda başlangıç seviyesinin üstünde tesbit edilmiştir.

Kısaca özetleyecek olursak; edge-wise mekanikleri ile tedavi edilen bireylerde, tedavi öncesi kortizol, ACTH, prolaktin değerleri 6 ay sonunda önemli olmayan düzeyde azalırken, büyüme hormonunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış gözlenmiştir.

Chin-cap uygulanan bireylerde ise, bu durumun tam tersi olarak, takip edilen süre sonunda başlangıç kortizol, ACTH ve prolaktin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülürken, büyüme hormonunda ise yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan seviyede azalma tespit edilmiştir.

Edge-wise ve chin-cap grupları arasındaki psikolojik farklılıkları değerlendirmek amacıyla uygulanan Student's t testi sonuçları Tablo 9'da verilmiştir. Bu analiz

sonucunda; psikolojik yönden gruplar arası önemli bir farklılığa rastlanılmamıştır.

Tedavi öncesi ile tedavinin farklı zaman periyotlarında, hastaların psikolojik durumunda meydana gelen değişiklikleri gösteren Eşleştirilmiş *t* testi sonuçları Tablo 10'da verilmiştir. Bulunan sonuçlara göre; tedavi öncesindeki mevcut psikolojik durumun, tedavi süresi boyunca önemli olarak değişmediği görülmüştür. Başlangıç kaygı hali her bir zaman diliminde genel olarak azalmıştır. Fakat bu azalmanın istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür.

Tablo 1. Kortizol ölçümüne ait varyans tablosu.

Varyasyon Kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	P
Ölçümler arası	6	8,852	0,403	0,876
ÖlçümxGrup interaksiyonu	6	15,857	0,723	0,632
Hata	186	21,939	-	-
Gruplararası	1	45,236	0,318	0,577
Hata	31	142,171	-	-

Tablo 2. Büyüme hormonu ölçümüne ait varyans tablosu

Varyasyon Kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	P
Ölçümler arası	6	55,523	1,292	0,263
ÖlçümxGrup interaksiyonu	6	38,816	0,903	0,494
Hata	180	42,974	-	-
Gruplararası	1	65,447	0,524	0,475
Hata	30	124,858	-	-

Tablo 3. ACTH ölçümüne ait varyans tablosu

Varyasyon Kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	P
Ölçümler arası	6	208,795	1,039	0,404
ÖlçümxGrup interaksiyonu	6	227,566	1,132	0,348
Hata	126	201,023	-	-
Gruplararası	1	286,865	0,354	0,558
Hata	21	810,672	-	-

Tablo 4. Prolaktin ölçümüne ait varyans tablosu

Varyasyon Kaynakları	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	P
Ölçümler arası	6	3,479	0,464	0,834
ÖlçümxGrup interaksiyonu	6	4,208	0,561	0,761
Hata	186	7,496	-	-
Gruplararası	1	96,707	1,343	0,255
Hata	31	72,032	-	-

Tablo 5. Edge-wise ve chin-cap gruplarında kortizolün zamana bağlı değişikliklerini gösteren ortalama ve standard sapma değerleri.

Zaman	Grup	n	Ortalama	Standard sapma
Tedavi	Edge-wise	16	15,45	6,23
öncesi	Chin-cap	17	14,31	6,73
1 hafta	Edge-wise	16	15,75	7,65
	Chin-cap	17	15,11	5,21
2 hafta	Edge-wise	16	13,60	3,83
	Chin-cap	17	16,24	6,56
1 ay	Edge-wise	16	13,20	5,86
	Chin-cap	17	14,83	5,44
2 ay	Edge-wise	16	14,22	6,52
	Chin-cap	17	15,56	5,56
4 ay	Edge-wise	16	13,78	6,42
	Chin-cap	17	14,21	5,67
6 ay	Edge-wise	16	13,77	8,42
	Chin-cap	17	15,70	6,30

Tablo 6. Edge-wise ve chin-cap gruplarında büyüme hormonunun zamana bağlı değişikliklerini gösteren ortalama ve standart sapma değerleri.

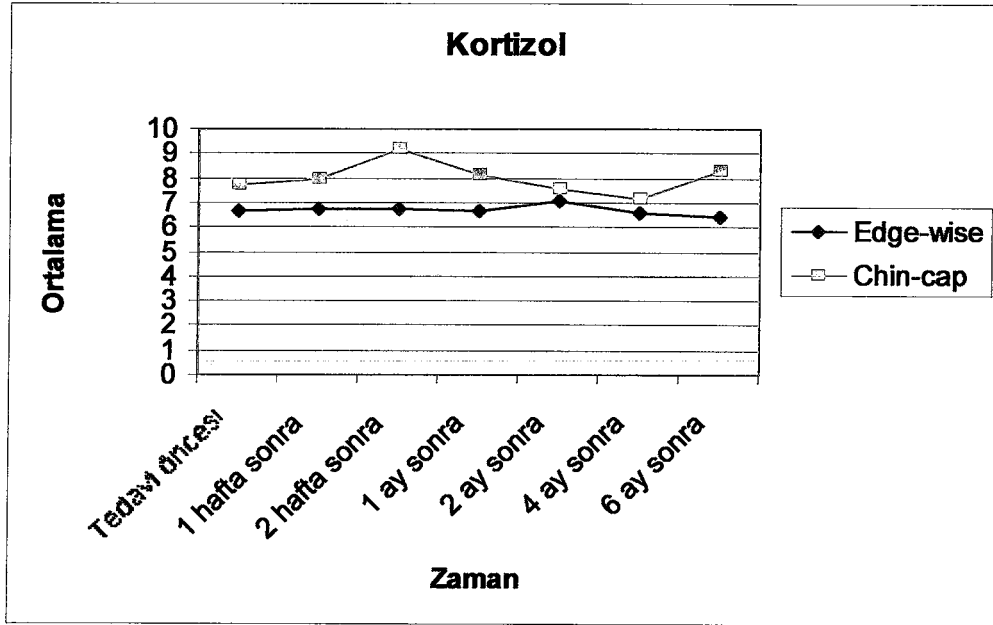
Zaman	Grup	n	Ortalama	Standart sapma
Tedavi	Edge-wise	15	1,38	3,73
öncesi	Chin-cap	17	2,03	6,12
1 hafta	Edge-wise	15	1,53	2,73
	Chin-cap	17	1,78	4,57
2 hafta	Edge-wise	15	7,14	15,42
	Chin-cap	17	2,92	4,49
1 ay	Edge-wise	15	5,73	12,78
	Chin-cap	17	2,80	5,40
2 ay	Edge-wise	15	2,56	4,10
	Chin-cap	17	4,29	10,74
4 ay	Edge-wise	15	4,42	8,12
	Chin-cap	17	1,70	4,90
6 ay	Edge-wise	15	2,14	4,98
	Chin-cap	17	1,79	2,42

Tablo 7. Edge-wise ve chin-cap gruplarında ACTH'nin zamana bağlı değişikliklerini gösteren ortalama ve standart sapma değerleri.

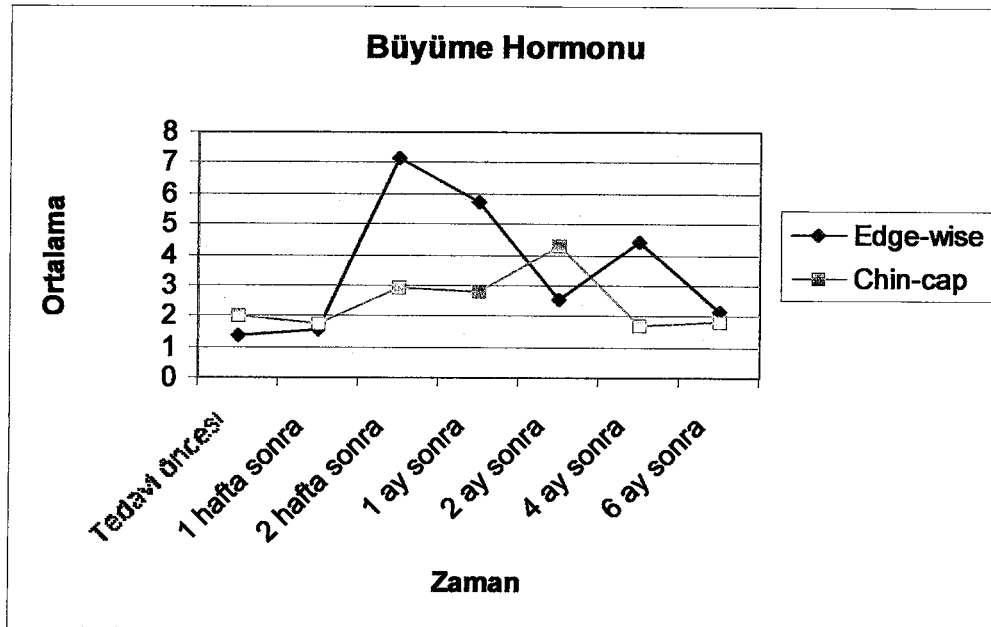
Zaman	Grup	n	Ortalama	Standart sapma
Tedavi	Edge-wise	11	35,34	25,97
öncesi	Chin-cap	12	26,68	10,72
1 hafta	Edge-wise	11	28,47	20,38
	Chin-cap	12	29,45	5,84
2 hafta	Edge-wise	11	23,32	11,10
	Chin-cap	12	27,75	14,15
1 ay	Edge-wise	11	27,94	20,00
	Chin-cap	12	31,62	14,72
2 ay	Edge-wise	11	38,31	25,31
	Chin-cap	12	26,95	14,48
4 ay	Edge-wise	11	38,09	20,39
	Chin-cap	12	31,10	14,38
6 ay	Edge-wise	11	33,36	14,42
	Chin-cap	12	32,58	15,81

Tablo 8. Edge-wise ve chin-cap gruplarında prolaktinin zamana bağlı değişikliklerini gösteren ortalama ve standard sapma değerleri.

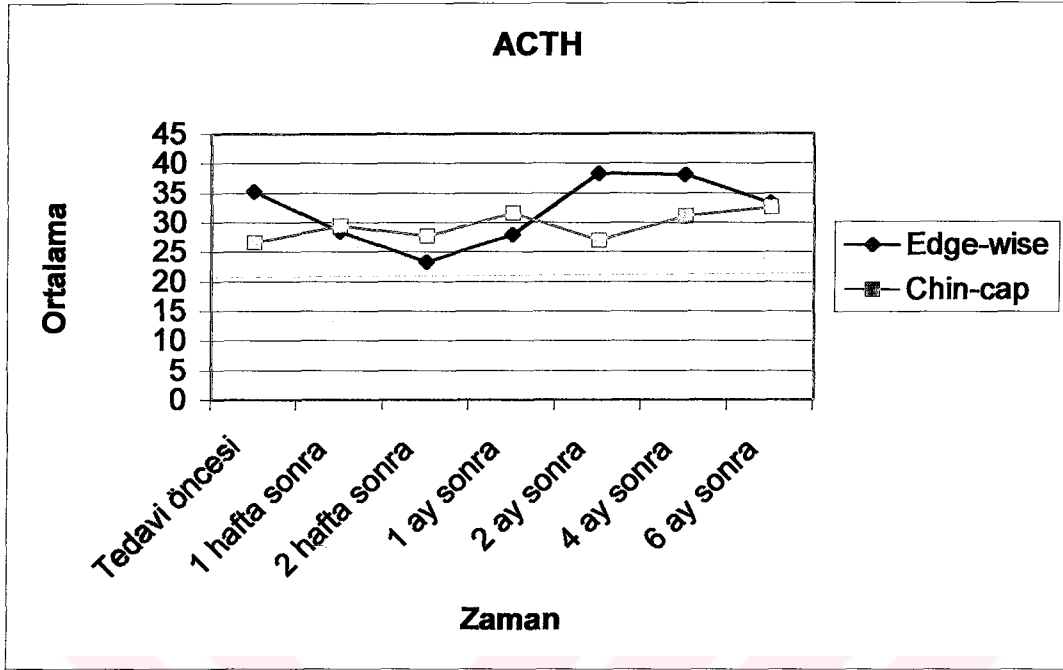
Zaman	Grup	n	Ortalama	Standart sapma
Tedavi	Edge-wise	16	6,63	3,99
öncesi	Chin-cap	17	7,72	3,63
1 hafta	Edge-wise	16	6,71	4,89
	Chin-cap	17	7,94	3,77
2 hafta	Edge-wise	16	6,74	2,63
	Chin-cap	17	9,20	6,13
1 ay	Edge-wise	16	6,68	5,77
	Chin-cap	17	8,12	4,27
2 ay	Edge-wise	16	7,10	2,61
	Chin-cap	17	7,54	3,93
4 ay	Edge-wise	16	6,62	3,09
	Chin-cap	17	7,15	3,95
6 ay	Edge-wise	16	6,43	1,92
	Chin-cap	17	8,30	4,26



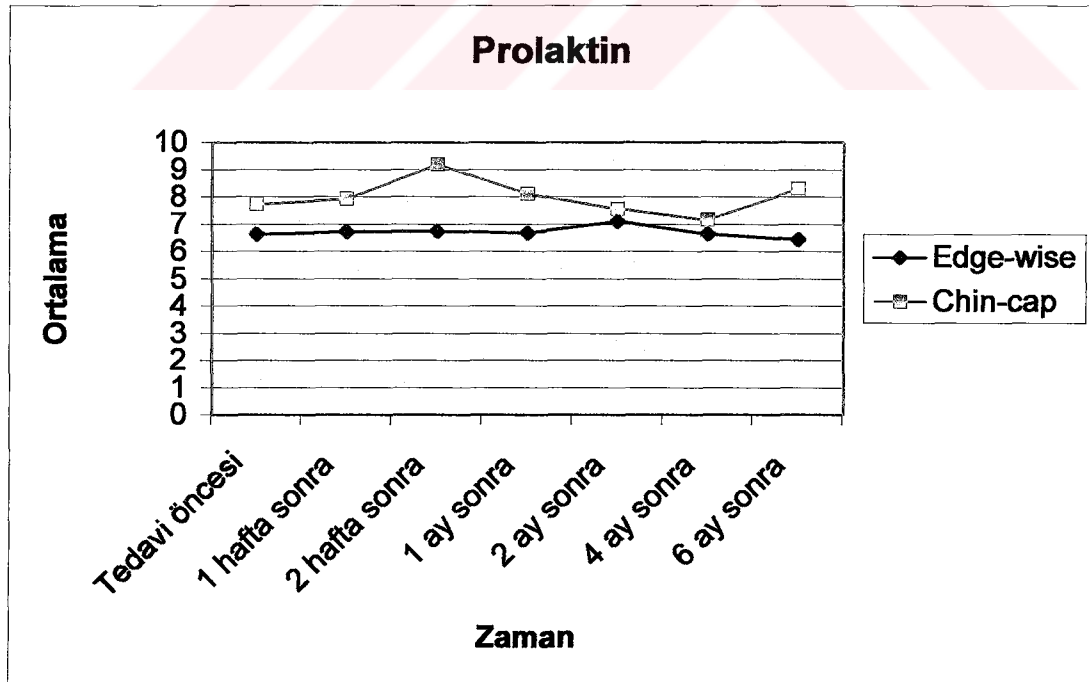
Şekil 10. Kortizolün zamana bağlı değişimini gösteren diyagram.



Şekil 11. Büyüme hormonunun zamana bağlı değişimini gösteren diyagram



Şekil 12. ACTH'nın zamana bağlı değişimini gösteren diyagram.



Şekil 13. Prolaktinin zamana bağlı değişimini gösteren diyagram.

Tablo 9. Edge-wise ve chin-cap gruplarında uygulanan durumluluk kaygı ölçeği sonuçlarının zamana bağlı değişimi ile sürekli kaygı ölçeğinin ortalama, standart sapma değerleri ve Student's t testi sonuçları.

Zaman	Grup	n	Ortalama	Standart sapma	t	p
Tedavi öncesi	Edge-wise	17	30,94	2,81	0,357	0,723
	Chin-cap	19	30,57	3,22		
1 hafta	Edge-wise	15	28,46	5,01	- 0,643	0,525
	Chin-cap	17	29,58	4,84		
2 hafta	Edge-wise	15	30,06	4,04	0,007	0,994
	Chin-cap	18	30,05	4,63		
1 ay	Edge-wise	18	29,22	5,13	- 0,665	0,511
	Chin-cap	16	30,31	4,31		
2 ay	Edge-wise	18	30,50	4,28	0,843	0,406
	Chin-cap	16	29,31	3,87		
4 ay	Edge-wise	18	28,72	5,06	- 1,119	0,272
	Chin-cap	15	30,73	5,22		
6 ay	Edge-wise	16	30,18	4,91	0,673	0,506
	Chin-cap	14	29,00	4,70		
Sürekli	Edge-wise	16	34,62	5,94	0,429	0,671
	Chin-cap	19	33,84	4,86		

Tablo 10. Birleştirilmiş grupta başlangıç psikolojik değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren Eşleştirilmiş t testi sonuçları.

	n	Ortalama	Standart sapma	Fark	t	p
Tedavi öncesi		30,36	2,93			
1 hafta	30	29,16	5,01	1,200	1,379	0,178
Tedavi öncesi		31,00	2,97			
2 hafta	31	30,16	4,42	0,839	1,024	0,314
Tedavi öncesi		30,77	3,08			
1 ay	31	29,80	4,94	0,968	1,190	0,243
Tedavi öncesi		30,40	2,89			
2 ay	32	29,90	4,20	0,500	0,660	0,514
Tedavi öncesi		30,93	2,99			
4 ay	30	29,30	5,05	1,63	1,763	0,088
Tedavi öncesi		30,55	3,01			
6 ay	29	29,62	4,85	0,931	1,042	0,306

TARTIŞMA

Otonom sinir sistemini uyaran herhangi bir stimulus, stres olarak adlandırılır.⁷

Yüksek ve düşük ısı, atmosfer basıncındaki değişiklikler, radyasyon, ışık, mekanik faktörler, gürültü ve uzun süreli vibrasyon fiziksel stres olarak sayılabilir.⁵⁰

Stresin organizmada ölçülebilir değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Nabız artışı, terleme,^{51,52} elektroensefalogram (EEG) ve elektrokardiyogramda (EKG) değişikliklerin yanısıra, stres hormonlarının artışı da saptanabilmektedir.⁵¹ Ayrıca kalp atışının artması, kan basıncının yükselmesi,⁵³⁻⁵⁵ tükürük salgısının azalması da stresle ilgili durumlardır.^{53,55,56} Strese bağlı olarak kekeleme, kesik konuşma ve gerçek konuşma kaybı gibi konuşma bozuklukları da ortaya çıkabilir.⁵⁶

Fiziksel veya psikolojik travmanın stres ortamı yaratarak hipotalamusun uyarılmasına, böylece stres hormonlarının salınımına neden olduğu gösterilmiştir.⁵¹

Dental tedaviyle ilişkili fiziksel ve emosyonel travma, öncelikle hipotalamo-hipofizer aktiviteyi etkiler. Travma özellikle kortikotropin salınımını başlatır. Böylece, ACTH'nın hipofiz ön lobundan kana salınımı artar ve kortizol üretmek için adrenal korteksi stimüle eder.^{53,54} Otonom sinir sistemi adrenal medullayı uyatarak; katekolamin, adrenalin ve noradrenalin üretilir. Katekolaminlerin daha yüksek plazma konsantrasyonları kalp hızını ve kardiyak volümü artırır. Vazokonstriksiyona sebep olur. Bütün bunlar da sistolik ve diastolik kan basıncını artırır.⁵⁴

Strese karşı oluşan fizyolojik cevaplar; kan, tükürük^{33,45,51,53,54,56,57} ve idrar^{54,56,57} analizleri gibi çeşitli parametreler aracılığı ile incelenebilir.

Kan örneğinin alınması invaziv, ağrılı ve pratik olmayan bir yöntemdir.^{33,45,51,53,54,56,57} Buna rağmen, stres hormonu da denilen serum kortizolü, stresi değerlendirme çalışmalarında iyi bir parametre olarak görülmektedir.^{54,58}

Dental çevre popülasyonda strese sebep olan faktörler arasında en büyük role sahiptir.^{53,55,58} Dental hastalar emosyonel nedenler ve/veya ağrıya bağlı olarak stresle karşı karşıya kalırlar ve bu streslere verdikleri fizyolojik cevaplar; kan basıncı ve kortizol konsantrasyonundaki önemli artışlar şeklindedir.⁵⁴ Gerçektende diş hekimliğindeki uygulamalar ile organizmada stres yaratan faktörler olan ağrı ve korku arasında yakın bir ilişki mevcuttur.^{51,59}

Amerika ve Alman popülasyonunun % 80'inin diş hekiminden korktuğu ve sadece zorunlu olduğu sürece diş hekimine gittikleri ifade edilmektedir.^{55,58}

Stres hormonlarını değerlendirebilmek için, kan örneğinin alınması da çocuk hastalarda korkuyu provake ederek stres kaynağı olabilir.^{51,53,57}

Tükürüğün incelenmesi; dişhekimliği, endokrinoloji, pediatri, immünoloji, klinik patoloji, fizyoloji gibi birçok bilim dallarında gittikçe ilgi çeken sahalardan biri olmaktadır.³³ Tükürük yoluyla ilaç ve hormonları incelemek son 20 yıldır hızla gelişmektedir.⁶⁰

Tükürüğün kompleks yapısını; kandan tükürüğe geçen elektrolitler, vitaminler, ilaçlar, hormonlar ve su oluşturur. İlaç ve hormonların plazma ve tükürük seviyelerinin birbirleriyle orantılı olduğu da bilinmektedir.^{51,53,60,61} Tükürük kortizol ölçümleri, kan kortizolünün gözlenmesinde mükemmel bir yansıma sağlar.

Kortizol tükürükten alınan örnekte de incelenebilir. Bu yöntemin hasta için, daha kolay, stressiz ve noninvasiv olması gibi avantajları vardır. Ayrıca tükürük örneğinin alınması kompleks ve ağırlı prosedürler gerektirmez.^{33,45,51,53,56,57} Tükürük kortizol konsantrasyonu tükürük akıcılığından bağımsızdır.^{53,54} Pekçok araştırmada, çeşitli psikolojik ve fizyolojik stresler kullanılarak, Hypothalamo - Pituitary - Adrenocortical Axis (HPA) fonksiyonunun belirlenmesinde tükürük kortizolünün rolü gösterilmiştir.⁶²

Bunun yanısıra bazı dezavantajları da vardır. Kortizol tükürükte düşük konsantrasyonda bulunduğundan, biyokimyasal analizlerinin hassas yöntemlerle yapılması gerekir. Bazı dental işlemler sırasında tükürüğe kan bulaşabilir. Kontamine olmuş tükürük numunesinde, kortizol değeri hatalı olarak yüksek çıkabilir.⁴⁵ Stres ve dinlenme sırasındaki değişiklikler henüz sistemli olarak analiz edilememektedir.⁵⁶

Şu anki bilgilerimize göre, büyüme hormonun insan tükürüğünden analiz edildiğine dair tespit edilmiş bir literatür yoktur.³³

İnsan tükürüğünde prolaktin seviyesi muhtemelen 0.2 µg/L'den daha azdır. Günümüzde tükürük prolaktinini tespit edebilecek bir metod, halen mevcut değildir.^{63,64}

Stressiz ve noninvaziv olarak kolayca toplanabilen bir diğer yöntem, idrardır. Ancak idrardaki kortizol konsantrasyonu, strese karşı uzun dönem cevabı yansıtır. Serum kortizolünün ani değişikliklerini göstermez.⁵⁷

Bu sebeplerden dolayı, uyguladığımız tedavi yöntemlerinin stres hormonlarına olan etkilerini incelemek için kan örnekleri üzerinde çalışıldı. Stres hormonu olarak; serum kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin seviyeleri ile plazma ACTH düzeyleri analiz edildi.

Büyümekte olan prognatik bireylerin tedavisinde chin-cap çok eskiden beri kullanılan bir aygıttır.⁶⁵⁻⁶⁷ Mandibular büyüme kaynağının kondil kırırdağı olduğu, invivo ve invitro çalışmalarla gösterilmiştir.⁶⁸⁻⁷³ Chin-cap uygulaması ile kondiler büyümenin kontrol altına alındığı bilinmektedir. Kondilin mekanik streslere cevap verme özelliğinden yararlanılarak, mandibuler büyüme yönünün değiştirildiği ifade edilmiştir.⁷⁴⁻⁷⁸

Bu çalışmada uygun zaman, uygun şiddet ve yönde uygulanarak, dentofasial yapılar ve TME (Temporo Mandibular Eklem)'de değişiklik meydana getiren ortopedik kuvvet, fiziksel stres olarak adlandırıldı.

Ortodontik tedavi sırasında, diş hareketinin oluşabilmesi için uygulanan kuvvetle, alveol kemiğinde basınç ve gerilim sahaları meydana gelir. Basınç sahalarında kemik rezorbsiyonu, gerilim sahalarında ise kemik depozisyonu meydana gelmekte ve bu olaylar ortodontik diş hareketi olduğu müddetçe devam etmektedir.⁷⁹⁻⁸³ Bir başka deyişle ortodontik tedavi, ortopedik tedavide olduğu gibi kemiğin değişik kuvvetler karşısında değişebilme, yenilenebilme özelliğine dayanır.⁸⁴

Ayrıca dişe uygulanan kuvvetler, destek periodontal dokularda stres ve bu stresin sebep olduğu fiziksel değişikliklerle sonuçlanır. Bununla beraber mekanik stimuluslar, hücre metabolizmasını etkileyerek destek periodontal dokuların remodeling sürecinden sorumlu, biyolojik hücresel cevap uyandırır.⁸⁵

Çalışmamızda edge-wise mekanikleri aracılığı ile alveol kemiğinin basınç sahalarında rezorbsiyon, gerilim sahalarında depozisyon oluşturan ortodontik kuvvet, fiziksel stres olarak değerlendirildi.

Yapılan literatür incelemesinde; dental işlemlere bağlı vücudun fizyolojik ve endokrinolojik cevabını inceleyen çok az sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, pubertal büyüme atılımı başlamamış bireylerde, hem ağız içi hem de ağız dışı mekaniklerin, stres hormonlarının salınımına yol açıp açmayacağını incelemek ve ortodontik tedavi adı altında yaptığımız uygulamaların vücut için bir stres kaynağı olup olmadığını belirlemektir.

Ağız içi mekanik olarak kullanılan ark telleri aracılığı ile, ortodontik kuvvet, dişlere devamlı olarak uygulandı. Devamlı kuvvetler; biyolojik etki derecesine göre, kapiller damar basıncının (15-20 gr/cm²) altında olan hafif kuvvetlerdir. Klinik olarak diş hareketi, histolojik yönden de patolojik olmayan doku değişiklikleri meydana getirirler. Bu kuvvetler, eğer devamlı ise ya da sık sık aynı yönde uygulanmakta ise

etkili olurlar.^{84,86} Devamlı ortodontik kuvvetlerin şiddeti, başlangıçta yüksek olup zamanla azalmaktadır.⁸⁷

Bu nedenle hastalar 3 haftada bir kontrol edilerek, ya ark telinin değiştirilmesi ya da mevcut ark telinin aktive edilmesi ile optimal kuvvet yeniden sağlanmıştır.

Ortodontik tedaviyle dişlere kuvvet uygulandıktan 3-5 gün sonra, basınç bölgelerinde rezorbsiyon ve 7-14 gün sonra gerilim bölgelerinde depozisyon olmaktadır.^{82,88} Yani alveol kemiğinde remodeling olayları meydana gelmektedir. Bu yüzden hastalardan, ortodontik tedaviye başlamadan önce ve diş hareketinin ilk işaretlerinin oluşmaya başladığı 1. haftadan itibaren kan alınmaya başlanmıştır. Ayrıca tedavi öncesi ölçümler; 1. hafta, 2. hafta, 1., 2., 4. ve 6. ay ölçümleri için kontrol grubunu teşkil etmiştir.

Puberta ile birlikte cinsiyete bağlı olarak meydana gelebilecek hormonal değişiklikleri ekarte etmek için, bireylerin büyüme atılımlarının başlamamış olmasına dikkat edilmiştir.²⁹

Genel olarak hormonların kandaki seviyeleri, günün belli saatlerinde değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda da bu durum dikkate alınarak kan örnekleri günün aynı saatinde toplanmıştır.^{7,22-29}

1960'lı yıllardan günümüze kadar geçen süre içerisinde, strese karşı organizmanın cevabını inceleyen çalışmalarda; araştırmacılar materyal olarak deney hayvanlarını kullanmışlar, metod olarak da soğuk, immobilizasyon, eter, gürültü, vibrasyon gibi streslerin etkilerini incelemişlerdir.

Deneysel çalışma sonuçları, klinik uygulamalara büyük ölçüde ışık tutmaktadır. Ancak şu da unutulmamalıdır ki, deney hayvanları ile insanlar arasında gerek anatomik gerekse fonksiyon ve alışkanlıklar bakımından birçok fark bulunmaktadır. Bu nedenle deneysel çalışma sonuçlarıyla, insanlardan elde edilecek sonuçların tamamen uymasını

beklemek hatalı olabilir. Örneğin rat'larda, insan ve diğer memelilerin aksine strese maruz kalma, büyüme hormonunun hızlı bir düşüşü ile sonuçlanır.

Kokka ve arkadaşları,⁸⁹ rat'larda plazma büyüme hormonu ve kortikosteron konsantrasyonları arasında ters bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Çünkü ACTH sekresyonunun fizyolojik, psikolojik ve farmakolojik stimülasyonu, büyüme hormonu salınımının inhibisyonu ile sonuçlanır. Bu bulgular, stresin rat'larda büyüme hormonu sekresyonunu inhibe ettiği görüşünü doğrulamaktadır. Bunun aksine insanlarda ve maymunlarda, hem büyüme hormonu hem de ACTH sekresyonunu uyardığı bilinen birçok stimulus vardır.

Dental işlemlere bağlı fizyolojik stres, sadece birkaç çalışmada incelenmiştir.^{45,62} Fakat oral uygulamaların, emosyonel strese etkisini inceleyen çok fazla sayıda çalışma mevcuttur.^{51,53,56-58,90,91}

Armario ve Jolin,⁸ erişkin Sprague-Dawley türü erkek rat'larda gürültü, plastik tüpte sınırlı kalma ve immobilizasyon gibi stres şekillerini kullanmışlar ve bu streslerin şiddeti ile uygulama sürelerinin, serumdaki ACTH, somatotropin ve tirotropin konsantrasyonlarına olan etkilerini incelemişlerdir. ACTH salınımı en fazla immobilize rat'larda, en az gürültüye maruz kalmış rat'larda görülmüştür. Büyüme hormonu sekresyonunun inhibisyonu, ACTH salınımının şiddeti ile ilişkilidir ki, maksimum büyüme hormonu inhibisyonu da yine immobilize rat'larda gözlenmiştir.

Gibbs,⁹² 1984 yılında yaptığı bir çalışmada, erkek rat'lara hareketsizlik, soğuk ve eter streslerini uygulayarak periferik plazmada oksitosin, vazopressin ve ACTH hormonlarının seviyelerini ölçmüştür. ACTH seviyesinin; hareketsizlik, soğuk ve eter stresine maruz kalan rat'larda kontrol grubuna göre, sırasıyla yaklaşık 8.5 ve 10 katı olarak arttığını bulmuştur.

Noel ve arkadaşları,⁹³ cerrahi, egzersiz, gastroskopi gibi birçok stres durumunda, insan plazma prolaktinindeki önemli artışları incelemişlerdir. Başlangıç prolaktininin yaklaşık 5 katı olarak gözlenen en büyük artışın, genel anestezi altında cerrahi operasyon geçirmiş bireylerde olduğunu belirlemişler ve plazma prolaktininin, kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla artış gösterdiğini bulmuşlardır.

Vongsavan ve arkadaşları,⁹⁴ yaptıkları bir çalışmada, cerrahi çekim gerektiren, gömük alt 3. molar dişlere sahip 11 hastaya, oral cerrahi uygulayarak plazma β -endorfin, ACTH ve kortizol seviyelerini, bireylerin başlangıç endokrin kayıtları ile karşılaştırmışlardır. Cerrahi sırasında β -endorfin, ACTH ve kortizol seviyelerinin önemli derecede arttığı fakat operasyonun tamamlanmasından 30 dakika sonra tekrar başlangıç seviyelerine indikleri görülmüştür.

Vongsavan ve arkadaşları⁹⁵ bir başka çalışmalarında, 3. molar dişin çekim stresine bağlı, prolaktin ve luteinizing hormon seviyelerindeki değişimi incelemişlerdir. Yapılan biyokimyasal analizlere göre, bu iki hormonun başlangıç değerlerinin operasyon esnasında önemli derecede arttığını bulmuşlardır.

Miller ve arkadaşları,⁴⁵ muayene, profilaksi, restorasyon, kök kanal tedavisi ve çekim olmak üzere 5 tip rutin dental tedavi uygulanan, 50 erkek bireydeki fizyolojik stresi, tükürük kortizolü aracılığıyla ölçmüşlerdir. Tükürük örnekleri, dental işlemlerin başlamasından 10 dk. önce, hasta oturduktan 15 dk. sonra, dental işlemlerin sonunda ve işlemler tamamlandıktan 1 saat sonra alınmıştır.

Kortizol seviyesi; muayene, kanal tedavisi ve restoratif işlem yapılan hastalarda, işlemin başından sonuna kadar geçen sürede % 15 oranında azalmıştır. Profilaksi yapılan hastalarda % 55, diş çekimi yapılan hastalarda ise % 148 oranında, kortizol seviyesinde artış belirlenmiştir. Sonuç olarak; diş çekimine karşı oluşan adrenal stres cevabı, diğer rutin dental işlemlerle ilgili cevaplardan daha büyük bulunmuştur.

Kanal tedavisi yapılan hastaların, başlangıçta yüksek olan kortizol seviyelerinin tedavi boyunca azaldığına dair bulgu, Morse ve arkadaşlarının⁵⁶ bulgularıyla benzerdir. Castejon-Casado ve arkadaşlarının,⁹⁶ yaş ortalamaları 10 yıl olan 78 çocuğun cerrahi öncesi ve sonrası ACTH, kortizol ve β -endorfin konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışma, postoperatif hormonal cevabın; incelenen hormon seviyelerinin cerrahiden 1 saat sonra artışı ile karakterize olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ACTH ve kortizol değerleri, cerrahiden 24 saat sonra normale dönerken, β -endorfin seviyesi artmış olarak kalmıştır.

Shannon ve arkadaşlarının⁹⁷⁻⁹⁹ öncülük ettiği çalışmalarda, dental işlemler sırasında serum 17 hidroksikortikosteroid konsantrasyonundaki değişiklikler incelenmiştir. Yapılacak dental işlemler hakkında kendilerine bilgi verilen hastalar, hiçbir açıklama yapılmayan hastalardan daha yüksek 17 hidroksikortikosteroid seviyesi göstermiştir.⁹⁷ Molar diş çekimine bağlı 17 hidroksikortikosteroid konsantrasyonundaki artış, bilgi verilen veya verilmeyen hastalarda aynı boyutta olmuştur.⁹⁹ 17 hidroksikortikosteroid konsantrasyonundaki en fazla artış çekimden 15 dakika sonra ölçülmüştür.^{98,99}

İnsan ve hayvanlarda plazma kortikosteronun akut strese verdiği cevaplar, yaygın olarak incelenmesine rağmen, tekrarlayan ve kronik olarak uygulanan streslere verdiği cevaplar daha az dikkat çekmiştir.¹⁰⁰

Stres kaynağına akut olarak maruz kalmanın, aşırı sempato-adrenomedullar ve hipofizer-adrenokortikal aktivite sonucu, plazma kortikosteron konsantrasyonunu artırdığı tesbit edilmiştir.¹⁰¹⁻¹⁰³ Bunun aksine aynı stres uyaranının, kronik ve tekrar tekrar uygulanması ile nöroendokrin sistemlerin verdikleri cevaplarda azalma olabilmekte ve bu durum adaptasyon olarak adlandırılmaktadır.¹⁰⁰⁻¹⁰⁶ Adaptasyon psikolojik veya biyokimyasal değişikliklerle beraberdir. Nöroendokrin sistemdeki

biyosentez, depolama, negatif feed-back gibi mekanizmaların etkileri bu biyolojik ve psikolojik değişikliklerin temelini oluşturur.¹⁰³

Hashiguchi ve arkadaşları,¹⁰⁷ rat'larda yaptıkları bir çalışmada, plazma oksitosin, kortikosteron, norepinefrin ve epinefrin değerlerini, 2 haftalık peryod boyunca 1 veya 10 kez uygulanan yani tek ya da tekrar eden sarsıntı stresinden önce ve sonra ölçmüşler. Tekrarlı sarsıntı stresine tam adaptasyon gösteren tek hormonun, oksitosin olduğu sonucuna varmışlardır.

Antonio ve arkadaşları,¹⁰⁴ adult wistar ratlarında akut ve kronik gürültü stresinin anterior hipofiz hormonlarına olan etkilerini incelemişler ve akut stresin kortikosteron, prolaktin, luteinizing hormon ve tirotropin sekresyonunu artırırken, büyüme hormonu sekresyonunu inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Aynı stresin kronik uygulanması durumunda, adı geçen hormonların verdiği cevapta azalma yani strese adaptasyon meydana gelmiştir.

Vogel ve Jensh,¹⁰⁰ rat'lara immobilizasyon, ışık ve gürültü streslerini tekrar tekrar uygulayarak 3 haftalık stres periyodunun sonuna doğru, kortikosteronun plazma seviyesinin oldukça önemli derecede arttığını, 3 haftalık iyileşme periyodu ve uyarana yeniden maruz kalma ile kortikosteron seviyesinde, daha az bir artış olduğunu göstermişlerdir. Bu durum kortikosteronun kronik strese adaptasyon gösterdiğini açıklamaktadır.

Çalışmamızda da, 6 ay boyunca sürekli olarak uygulanan ortodontik kuvvete karşı stres hormonlarının adaptasyon göstererek, başlangıç seviyelerinin minimal düzeyde azalması, bazı araştırmacıların bulgularıyla uyumludur.^{100,104,107,108}

Yapılan çalışmalarda,^{101,102,105,106} kronik ve tekrarlayan strese maruz kalışı takiben görülen adaptasyonun; stresin şiddeti, süresi ve stimuluslar arası aralığın değişkenliğine bağlı olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmalarda;

- Şiddetli bir stimulusa karşı olan adaptasyonun, daha az şiddetli stimulusa göre daha yavaş geliştiği,
- Stimulusun sık sık uygulandığı durumda adaptasyonun, aynı stimulusun daha az sıklıkta uygulanmasına göre daha hızlı olduğu,
- Stimuluslar arasındaki aralığın kısa olduğu veya stresin düzenli aralıklarla uygulanmasını takiben yine adaptasyonun daha hızlı olduğu belirlenmiştir.

Literatürde çalışmamıza benzer tek çalışma olan Takimoto ve arkadaşlarının¹⁰⁹ çalışmasında, ortodontik tedavinin 17 ketosteroidlerin miktarında yaptığı değişiklikler incelenmiştir. Seçtikleri 40 adet wistar rat'larından 8 grup oluşturup, elde ettikleri bu deney gruplarına sırası ile 2, 4, 12, 24, 48, 72, 96, 168 saatlik ortodontik tedavi uygulamışlardır. Uygulamalar üst santral dişlere yapılmış ve her bir dişe 25 gr.lık kuvvet olmak üzere toplam 50 gr kuvvet olacak şekilde ayarlanmıştır.

İşlem sonrası alınan kan örneklerinde yapılan laboratuvar incelemesinde; ortodontik tedavinin 4, 12 ve 24 saat uygulandığı gruplarda, 17 ketosteroid düzeyindeki artışın 2 kat olduğu, 96 ve 168 saat kuvvet uygulanan gruplarda ise kontrol grubuna benzer oranlar elde edildiği görülmüştür.

Çalışmamızda da ortodontik tedaviden 1 hafta sonra, kortizol düzeyinde önemli bir değişiklik olmaması, Takimoto ve arkadaşlarının¹⁰⁹ 168 saat yani 7 gün boyunca kuvvet uyguladıkları grupta, kontrol grubuna benzer bulgular elde etmeleriyle paralellik göstermektedir.

Her iki çalışmanın kan alma dönemlerindeki farklılıktan dolayı, başka bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Bu çalışmada deney süresi toplam 7 gündür. Çalışmamızda ise stresin kronik dönem etkilerinin incelenmesi amaçlandığı için, deney süresi 6 ay sürmüştür.

Ortognatik bir aygıt olan çeneliğin, stres hormonlarına olan etkilerini inceleyen

herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Bu sebepten bulgularımız, literatür bulgularıyla karşılaştırılamamıştır.

Ortodonti literatüründe, tedavileri farklı yöntemlerle gerçekleştirilmiş hastaların, psikolojik yapılarında meydana gelen değişimlerin konu edildiği çeşitli makaleler yayınlanmıştır.^{11,110-115}

Spielberger¹¹⁶ yapılacak psikoloji araştırmalarında, yaş taban sınırı olarak 14 yaş ve üzerinin kullanılması gerektiğini bildirmiştir. Çünkü araştırmacıya göre, davranış bilimlerinde kişinin psikolojik karakterinin oturmuş olarak kabul edildiği yaş sınırı, 14'dür.

Ancak pubertal büyüme atılımı kızlarda 10, erkeklerde 12 yaş civarında başlamaktadır.¹¹⁷ Araştırmamızı da pubertal büyüme atılımı başlamamış bireyler üzerinde yürüttüğümüz için, durumluluk ve sürekli kaygı envanteri 9-13 yaşları arasındaki çocuklara uygulanmıştır.

Literatürde, ortognatik cerrahi hastalarının korku, kaygı gibi temel psikolojik durumunu tanımlayan parametrelerin sorgulandığı, uzun dönem takip çalışmaları mevcuttur.¹¹⁰⁻¹¹³ Ancak konvansiyonel sabit tedavi gören hastaların, psikolojik karakterini belirlemeye yönelik yapılan araştırmaların az olduğu görülmüştür.^{11,115}

Philips ve Elizabeth,¹¹⁸ iskeletsel uyumsuzluğa sahip hastalarda, tedaviden önce depresyon, yüksek kaygı, kişilik problemleri gibi negatif emosyonel durumların mevcut olduğunu ve tedavi isteklerinin bundan dolayı arttığını belirtmişlerdir.

Kiyak ve arkadaşları,¹¹⁵ konvansiyonel ortodontik tedavi gören hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, ortodontik tedavinin zamanla moral skorlarında önemli değişiklikler meydana getirdiğini ve stresli bir olay haline dönüştüğünü bildirmişlerdir. Ancak tedavinin tamamlanması ile tüm emosyonel değerlerin normal seviyeye döndüğü rapor edilmiştir.

Uysal ve arkadaşları,¹⁰ ortodontik tedavisine yeni başlanmış ve tedavisi 1 yıldır devam eden hastaların, temel psikolojik durumlarında meydana gelen değişimleri incelemişler ve tedavi başındaki hastaların durumluluk ve sürekli kaygılarının yüksek olduğunu ancak 1 yıldır tedavisi devam eden hastalarda bu değerlerin normale döndüğünü tespit etmişlerdir. Ortodonti hastalarında da tedavinin başında bilinmeyenlere karşı duyulan korkunun, kaygı seviyelerinin yükselmesine neden olduğu düşünülmektedir. Daha sonra yüksek kaygı seviyeleri gerek kurulan iletişim gerekse uygulanan işlemlerin öğrenilmesiyle normale dönmektedir.

Laskin,¹¹⁹ ortodontik tedaviler süresince hasta psikolojisinin değiştiğini ve etkili bir iletişimle, hastanın psikolojik yapısının temelini oluşturan korku, kaygı, stres gibi faktörlerin azaltılabileceğini vurgulamıştır. Araştırmacı, kötü iletişimin ise hasta psikolojisini bozacağını, ilgi ve alakasını azaltacağını ve bununla birlikte tedavi başarısını olumsuz etkileyeceğini ifade etmiştir.

Vorela ve Garcia Camba,¹¹⁰ cerrahi hastalarında psikolojik parametrelerin kısa bir süre içinde, büyük oranda değişebildiğini ifade etmişlerdir. Çünkü ortognatik tedaviler sonunda fasiyal görünümün hemen değiştiği, değişen yüz yapısıyla ilişkili olarak da psikolojik yapının kısa zamanda farklılaştığı ifade edilmiştir. Aynı araştırmada, konvansiyonel ortodontide değişikliklerin daha yavaş olduğu ve bu yöntemle tedavi edilen vak'aların, psikolojik parametrelerindeki farklılaşmanın daha uzun sürede meydana geldiği belirlenmiştir. Dolayısıyla ortodontik tedaviler sırasında daha uzun süreli psikolojik incelemelerin yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Tayer ve Burek,¹²⁰ istenmeyen psikolojik etkilerin, erişkin ortodontisinde bir problem oluşturmayacağını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, 18-58 yaşları arasında 33 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmalarında, başlangıçta hastaların % 74'ünde yüksek

seviyede bulunan korku seviyelerinin tedaviden sonra normale döndüğünü tespit etmişlerdir. Benzer bulgular Baum¹²¹ tarafından da rapor edilmiştir.

Ağız, diş ve çene yapılarında bozukluk bulunan bireyler, görünüşleri ile ilgili konularda alay edilmeye ve eleştirilmeye karşı çok hassastırlar. Bu nedenle ortodontik tedavilerin hasta üzerindeki psikolojik baskısı ve ortodontik tedaviler sırasında hastaların içinde bulunduğu psikolojik durum, dikkat edilmesi gereken bir konudur.

Çalışmamız kapsamındaki hasta gruplarında da; tedaviye başlamadan önce ve takip edilen 6 ay boyunca psikolojik değerlendirme yapılmıştır. Sonuç olarak; başlangıçtaki mevcut emosyonel durumun, tedavinin seyriyle beraber değişmediği belirlenmiştir.

Elde ettiğimiz bu sonuca göre; çocuk hastanın sempatisini kazandığımız ya da en azından antipati oluşturmadığımız ve onun beklentilerini karşıladığımız düşüncesindeyiz. Hastalarımızda, tedavi öncesinde bulunan endişe ve kaygıların tedavi süresince daha da artmamasını, kendilerine yapılacak işlemlerle ilgili olarak bilgi verilmesi ve hasta-hekim arasındaki ilişkilerin üst seviyede tutulmasına bağlamaktayız.

Ayrıca, ortodontik anomalilerle yaşamak, başlı başına bir stres kaynağıdır. Dolayısı ile hastanın tedaviye alınması, onun bu stresini ortadan kaldırmaya yönelik bir hareket olarak değerlendirilebilir. Belki de ortodontik tedaviye bağlı olarak, stres hormonlarındaki beklenen artışın olmayışının nedeni bu olabilir.

SONUÇLAR

Genel tıp dallarında olduğu gibi ortodontide de, düzensizliklerin iyileştirilmesi sırasında organizmaya zarar vermemek veya muhtemel biyolojik zararları kontrol altına almak amaçlanmaktadır. Bu görüşlerin ışığı altında çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hormonal faaliyetler; vücudun gerek büyüme ve gelişiminin normal olarak devam etmesi, gerekse fonksiyonların fizyolojik ve dengeli olması açısından önemlidir. Çalışmamızın da stres hormonlarında önemli bir değişikliğe yol açmaması, uyguladığımız tedavi tekniklerinin hormonal dengeyi bozmadığını göstermektedir.
2. Başarılı tedavilerin hasta üzerinde psikolojik ve fiziksel travma oluşturmadan tamamlanan tedaviler olduğu unutulmamalıdır.
3. Bir tane molar diş çekiminin dahi stres hormonlarını artırmasına rağmen, çalışmamızda dişsel ve iskeletsel seviyede yapılan düzeltmelerin böyle bir değişikliğe sebep olmaması; ortodontik ve ortopedik tedavilerin vücut için zararlı etkilerinin olmadığını göstermektedir.
4. Her iki gruptaki bireylerin psikolojik durumları değerlendirildiğinde, hastaların tedavi öncesi ve sonrasında verdikleri cevaplarda önemli farklar gözlenmemiştir. Bu nedenle, tedavinin başında umut ve heyecan dolu olan birçok bireyin, tedavinin ilerlemesiyle beraber uygulanan mekaniklerin çıkarılmasını isteyen, sabırsız bireyler haline gelmesi; ortodontik tedavi süresinin uzun olması ve yeme-içme ile ilgili bir takım alışkanlıkların terk edilmesi ile ilişkilendirilebilir.
5. Bireylerin başlangıç psikolojik parametrelerinin tedavinin seyriyle beraber azalması, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu çalışma; ortodontinin, bireylerin güzellik ve estetiğine katkıda bulunduğunu bir kez daha kanıtlamıştır.

6. Çalışmamız; ortodonti, biyokimya ve pediatri olmak üzere 3 farklı branşın ortaklaşa yürüttüğü, multidisipliner bir çalışmadır. Literatür incelemesinde, ortodontinin biyokimyasal etkilerine yönelik çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir. Dolayısıyla bu konu ile ilgili elde ettiğimiz bulguları yorumlayabilecek, daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Cannon WB, Bringer CAL, Fritz R. Experimental hyperthyroidism. American Journal of Physiology, 1914; 36: 363. "Alınmıştır" Mc Cance KL, Huether SE, eds. Pathophysiology The biologic basis for disease in adults and children. Second edition. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1990: 299-317.
2. Cannon WB. Stresses and strains of homeostasis. Am J Med Sci. 1935; (189): 1-14.
3. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J Clin Endoc, 1946 ; (6): 117-230.
4. Selye HP. Perspectives in stress research. Perspectives in Biology and Medicine, 1959; 2(4): 403-416. "Alınmıştır" Mc Cance KL, Huether SE, eds. Pathophysiology The biologic basis for disease in adults and children. Second edition. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1990: 299-317.
5. Mc Cance KL, Shelby J. Stress and disease. In: Mc Cance KL, Huether SE, eds. Pathophysiology The biologic basis for disease in adults and children. Second edition. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1990: 299-317.
6. Marti O, Armario A. Anterior pituitary response to stress: Time-related changes and adaptation. Int J Devl Neuroscience, 1998; 16(3-4): 241-260.
7. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. 20. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2002: 383-410.
8. Armario A, Jolin T. Influence of intensity and duration of exposure to various stressors on serum TSH and GH levels in adult male rats. Life Sci, 1988; 44: 215-221.

9. Bieliauskas LA. Stress and its relationship to health and illness. Boulder, Co: Westview Press. 1982 “alınmıştır” Mc Cance KL, Huether SE, eds. Pathophysiology The biologic basis for disease in adults and children. Second edition. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1990: 299-317.
10. Uysal T, Karaman Aİ, Sarı Z, Sargın N. Ortodontik tedavilerin hasta psikolojisine etkisi. Türk Ortodonti Derg. 2003; 16(1): 1-8
11. Tung AW, Kiyak HA. Psychological influences on the timing of orthodontic treatment. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1998; 113(1): 29-39.
12. Baydaş B, Erdem A, Yavuz İ. Sınıf III maloklüzyonlu bireylerde Wunderer aktivatörünün etkisinin incelenmesi. Türk Ortodonti Derneğinin Uluslar arası 8.Bilimsel Kongresinde sözlü bildiri olarak tebliğ edilmiştir. 27-30 Mayıs 2002, Antalya.
13. Wisth PJ, Tritrapunt A, Rygh P, Bqe OE, Norderval K. The effect of maxillary protraction on front occlusion and facial morphology. Acta Odontol Scand 1987; 45: 227-37.
14. Sugawara J, Asano T, Endo N, Mitani H. Long-term effects of chincap therapy on skeletal profile in mandibular prognathism. Am J Orthod Dentofac Orthop, 1990; 98(2): 127-133.
15. Ishii H, Morita S, Takeuchi Y, Nakamura S. Treatment effect of combined maxillary protraction and chincap appliance in severe skeletal Class III cases. Am J Orthod Dentofac Orthop 1987; 92(4): 304-312.
16. Nanda R. Biomechanical and clinical considerations of a modified protraction headgear. Am J Orthod, 1980; 78(2): 125-139.
17. Bond JA. Orthopedic/orthodontic treatment of a Class I malocclusion with a Class III skeletal pattern and maxillary deficiency . Am J Orthod Dentofac Orthop, 1987; 91(5): 429-437.

18. Roberts CA, Subtelny JD. Use of the face mask in the treatment of maxillary skeletal retrusion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1988; 93(5): 388-394.
19. Ülgen M, Fıratlı S. The effects of the Fränkel's function regulator on the Class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1994; 105(6): 561-567.
20. Forsberg CM, Odenrick L. Skeletal and soft tissue response to activator treatment. *Eur J Orthod*, 1981; 3: 247-253.
21. Wieslander L, Lagerström L. The effect of activator treatment on Class II malocclusions. *Am J Orthod*, 1979; 75(1): 20-26.
22. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: 3th edition, WB Saunders Co, 1999: 1471-1546.
23. Çorapçıoğlu D, Cesur V, eds. Endokrinoloji, Ankara: 2.Cilt, 1.Baskı, Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992: 1092-1108. In: Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic physiology mechanisms of disease. Philadelphia: 7th edition, WB Saunders Co.1985.
24. Bhagavan NV. Medical biochemistry. 4th edition. San Diego: Harcourt Academic Press, 2002: 729-747, 749-767.
25. Özalp Dural EA. Farmakoloji: Hipofiz Hormonları. İstanbul: Genişletilmiş 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 522-551.
26. Guyton AC. Textbook of medical physiology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1986: 1275-1291, 1311-1331.
27. Keklikoğlu M, Tuzcu M. The Merck manual: Tanı-Tedavi El Kitabı. İstanbul: Onaltıncı Baskı, Cilt 1, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 1995: 1055-1059.
28. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 25th edition. Stamford, Connecticut: Appleton Lange, 2000: 550-560. 575-587.

29. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2002: 481-507.
30. Krekmanova L, Carlstedt-Duke J, Marcus C, Dahllöf G. Dental maturity in children of short stature-a two-year longitudinal study of growth hormone substitution. *Acta Odontol Scand*, 1999; 57: 93-96.
31. Pirinen S. Endocrine regulation of craniofacial growth. *Acta Odontol Scand*, 1995; 53: 179-185.
32. Vallejo-Bolaños E, España-López AJ, Muñoz-Hoyos A, Fernandez-Garcia JM. The relationship between bone age, chronological age and dental age in children with isolated growth hormone deficiency. *Int J Pediatr Dent*, 1999; 9: 201-206.
33. Rantonen PJF, Penttilä I, Meurman JH, Savolainen K, Närvänen S, Helenius T. Growth hormone and cortisol in serum and saliva. *Acta Odontol Scand*, 2000; 58: 299-303.
34. Gülyurt M. Ortodontik anomaliler. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Ders Notu, 1985:
35. Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC. Clinical chemistry, Fourth edition, Mosby Co., 1996: 809-826.
36. Shin SH. Thyrotropin releasing hormone (TRH) is not the physiological prolactin releasing factor (PRF) in the male rat. *Life Sci*, 1978; 23(17-18): 1813-1818.
37. Harris AR, Christianson D, Simith MS, Fang SL, Braverman LE, Vagenakis AG. The physiological role of thyrotropin-releasing hormone in the regulation of thyroid-stimulating hormone and prolactin secretion in the rat. *J Clin Investigation*, 1978; 61: 441-448.

38. Gala RR. Minireview: The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat. *Life Sci*, 1990; 46: 1407-1420.

39. Mezey E, Kiss JZ. Vasoactive intestinal peptide-containing neurons in the paraventricular nucleus may participate in regulating prolactin secretion. *Proc Natl Acad Sci*, 1985; 82: 245-247.

40. Ohta H, Kato Y, Shimatsu A, Tojo K, Kabayama Y, Inoue T, Yanaihara N, Imura H. Inhibition by antiserum to vasoactive intestinal polypeptide (VIP) of prolactin secretion induced by serotonin in the rat. *Eur J Pharmacol*, 1985; 109: 409-412.

41. Matsushita N, Kato Y, Shimatsu A, Katakami H, Yanaihara N, Imura H. Effects of VIP, TRH, GABA and Dopamine on prolactin release from superfused rat anterior pituitary cells. *Life Sci*, 1983; 32 (11): 1263-1269.

42. Hökfelt T, Fahrenkrug J, Tatemoto K, Mutt V, Werner S, Hulting AL, Terenius L, Chang KJ. The PHI (PHI-27)/ corticotropin-releasing factor/enkephalin immunoreactive hypothalamic neuron: Possible morphological basis for integrated control of prolactin, corticotropin, and growth hormone secretion. *Proc Natl Acad Sci*. 1983; 80: 895-898.

43. Harms PG, Langlier P, McCann SM. Modification of stress-induced prolactin release by dexamethasone or adrenalectomy. *Endocrinology*, 1975; 96(2): 475-478.

44. Altan N, ed. *Biyokimya: Olgu sunumlu yaklaşım*. 6th Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2000: 596-607.

45. Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. *Oral Surg Oral Med Oral Patholog*, 1995; 79(4): 436-441.

46. Bakan E. *Klinik Biyokimya Laboratuvar El Kitabı*. İstanbul: Aktif Yayınevi, 2001: 182, 263.

47. Deniz E, Gazilerli Ü. Çocukların ve erişkin bireylerin sefalometrik ölçümlerinin karşılaştırılması. *Türk Ortodonti Dergisi*, 1990; 3(2): 21-32.
48. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist (Second edition). California London: Oxford University Press, 1959: 230-321.
49. Aydemir Ö, Köroğlu E, eds. Durumluluk-Sürekli Kaygı Envanteri (STAI). In: Öner N, Le Compte A. Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, Medico Graphics Ajans ve Matbaacılık Hizmetleri, 2000: 153-163.
50. Mc Cance KL. Altered cellular and tissue biology. In: Mc Cance KL, Huether SE, eds. Pathophysiology the biologic base in adults and children. Second edition. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1990: 68.
51. Pinçe S, Akyüz S, Hekim N. Koruyucu rezin restorasyonu uygulamasının değişik aşamalarında çocuk hastanın yaşadığı stresin tükürük kortizol seviyesi ile saptanması. *Pedodonti Klinik / Araştırma*, 1996; 3(1): 29-33.
52. Gülhan A. Pedodonti, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi ve Film Merkezi, 1994: 5-12.
53. Akyüz S, Pince S, Hekim N. Children's stress during a restorative dental treatment: assessment using salivary cortisol measurements. *J Clin Pediatr Dent* 1996; 20(3): 219-223.
54. Brand HS, Gortzak RA, Palmer-Bouva CCR, Abraham RE, Abraham-Inpjin L. Cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress induced by different types of dental treatment. *Int Dent J*, 1995; 45(1): 45-48.
55. Rubin JG, Slovin M, Krochak M. The psychodynamics of dental anxiety and dental phobia. *Dent Clin North Am*, 1988; 32(4): 647-656.

56. Morse DR, Schacterle GR, Furst ML, Krishnokoli Bose, BS. Stress relaxation, and saliva: A pilot study involving endodontic patients. *Oral Surg*, 1981; 52(3): 308-313.
57. Brand HS. Anxiety and cortisol excretion correlate prior to dental treatment. *Int Dent J*, 1999; 49(6): 330-336.
58. Kandemir S, Okşan T, Alpöz AR, Ergezer G, Kabalak T. Salivary cortisol levels in children during dental treatment. *J Marmara University Dental Faculty*, 1997; 2(4): 639-642.
59. Milgrom P, Weinstein P. Dental fears in general practice: New guidelines for assessment and treatment. *Int Dent J*, 1993; 43(3): 288-293.
60. Mandel ID. Salivary diagnosis: More than a lick and a promise. *JADA*, 1993; 124: 85-87.
61. FDI Working Group 10, Core. Saliva: Its role in health and disease. *Int Dent J*, 1992; 42 (4): 291-304.
62. Walker R, Fernando SA, Barker GR, Walker RF. Salivary cortisol levels before and after dental treatment. *J Dent Res*, 1992; 71: 741.
63. Thijssen JHH, Van Goozen SHM, Van Engeland H, Matute LMP, Blankenstein MA. None of four commercially available assays detects prolactin in human saliva. *Clinical Chemistry*, 2000; 46(9): 1409-1410.
64. Thijssen JHH, Matute LMP. No detectable prolactin in human saliva. *Biol Psychiatry*, 2001; 50(10): 817.
65. Mitani H, Fukazawa H. Effects of chinap force on the timing and amount of manibular growth associated with anterior reversed occlusion (Class III malocclusion) during puberty. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1986; 90(6): 454-463.

66. Asano T. The effects of mandibular retractive force on the growing rat mandible. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1986; 90(6): 464-474.
67. Graber TM, Vanarsdall RL. *Orthodontics current principles and techniques*. St Louis: CV Mosby, 2000; 545.
68. Copray JCVM, Jansen HWB, Duterloo HS. Growth of the mandibular condylar cartilage of the rat in serum-free organ culture. *Archs Oral Biol*, 1983; 28(10): 967-974.
69. Copray JCVM, Jansen HWB, Duterloo HS. An in-vitro system for studying the effect of variable compressive forces on the mandibular condylar cartilage of the rat. *Archs Oral Biol*, 1985; 30(4): 305-311.
70. Copray JCVM, Jansen HWB. Cyclic nucleotides and growth regulation of the mandibular condylar cartilage of the rat in vitro. *Archs Oral Biol*, 1985; 30(10): 749-752.
71. Copray JCVM, Jansen HWB, Duterloo HS. Effects of compressive forces on proliferation and matrix synthesis in mandibular condylar cartilage of the rat in vitro. *Archs Oral Biol*, 1985; 30(4): 299-304.
72. Carano A, Siciliani G. Effects of continuous and intermittent forces on human fibroblasts in vitro. *Eur J Orthod* 1996; 18: 19-26.
73. Tuominen M, Kantomaa T, Pirttiniemi P, Poikela A. Growth and type-II collagen expression in the glenoid fossa of the temporomandibular joint during altered loading: a study in the rat. *Eur J Orthod*, 1996; 18: 3-9.
74. Graber LW. Chin cup therapy for mandibular prognathism. *Am J Orthod*, 1977; 72(1): 23-41.

75. Sakamoto T, Iwase I, Uka A, Nakamura S. A roentgenocephalometric study of skeletal changes during and after chin cup treatment. *Am J Orthod*, 1984; 85(4): 341-350.
76. Wendell PD, Nanda R, Sakamoto T, Nakamura S. The effects of chin cup therapy on the mandible: a longitudinal study. *Am J Orthod*, 1985; 87(4): 265-274.
77. Ritucci R, Nanda R. The effect of chin cup therapy on the growth and development of the cranial base and midface. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1986; 90(6): 475-483.
78. Mimura H, Deguchi T. Morphologic adaptation of temporomandibular joint after chincup therapy. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1996; 110(5): 541-546.
79. Roberts WE, Goodwin WC, Heiner SR. Cellular response to orthodontic force. *Dent Clin North Am*, 1981; 25(1): 3-17.
80. Shanfeld J, Jones J, Laster L, Davidovitch Z. Biochemical aspects of orthodontic tooth movement I. Cyclic nucleotide and prostaglandin concentrations in tissues surrounding orthodontically treated teeth in vivo. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1986; 90(2): 139-148.
81. Southard KA, Forbes DP. The effects of force magnitude on a sutural model: A quantitative approach. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1988; 93(6): 460-466.
82. Engström C, Granström G, Thilander B. Effect of orthodontic force on periodontal tissue metabolism: A histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1988; 93(6): 486-494.
83. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*, 1988; 32(3): 411-435.

84. Gülyurt M. Ortodontik Tedavi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Ders Notları, 1985.

85. Yoshikawa DK. Biomechanical principles of tooth movement. Dent Clin North Am, 1981; 25(1): 19-26.

86. Erdem A. Hareketli aygıtlarla tedavi (Tek çeneyle ilgili). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Ders Notu, 1993: 4.

87. Ülgen M. Ortodontik Tedavi prensipleri. 4. Baskı, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, 1993: 424-426.

88. Storey E. The nature of tooth movement. Am J Orthod, 1973; 63(3): 292-314.

89. Kokka N, Garcia JF, George R, Elliott HW. Growth hormone and ACTH secretion: Evidence for an inverse relationship in rats. Endocrinology, 1972; 90(3): 735-743.

90. Sheskin RB, Klein H, Lowental U. Assessment of children's anxiety throughout dental treatment by their drawings. J Dent Child, 1982; March-April: 99-106.

91. Sullivan C, Schneider PE, Musselman RJ, Dummett CO, Gardiner D. The effect of virtual reality during dental treatment on child anxiety and behavior. J Dent Child 2000; May-June: 193-196.

92. Gibbs DM. Dissociation of oxytocin, vasopressin and corticotropin secretion during different types of stress. Life Sci, 1984; 35(5): 487-491.

93. Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frantz AG. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. J Clin Endocrinol Metab, 1972; 35(6): 840-851.

94. Vongsavan N, Pavasuthipaisit K, Rakprasitkul S, Kitiyanant Y. β -endorphin, ACTH, and cortisol secretion in man during standardized oral surgical stress and effect of diazepam. *J Med Assoc Thai*, 1990; 73(8): 443-449.

95. Vongsavan N, Rakprasitkul S, Pavasuthipaisit K. Luteinizing hormone and prolactin secretion during stress from surgery of the third molar in man. *J Med Assoc Thai*, 1988; 71(3): 119-123.

96. Castejón-Casado J, Moreno-Prieto M, Valladares-Mendias JC, Alaminos-Mingorance M, López-Candel E, Ramirez-Navarro A. Hormonal response to surgical stress in schoolchildren. *Eur J Pediatr Surg*, 2001; 11: 44-47.

97. Shannon IL, Prigmore JR, Hester WR, McCall CM, Isbell GM. Stress patterns in dental patients: I. serum free 17-hydroxycorticosteroids, sodium and potassium in subjects undergoing local anesthesia and simple exodontic procedures. *J Oral Surg Anesth&Hosp D Serv*, 1961; 19: 486-491.

98. Shannon IL, Isbell GM, Prigmore JR, Hester, WR. Stress in dental patients. II. The serum free 17-hydroxycorticosteroid response in routinely appointed patients undergoing simple exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1962; 15(9): 1142-1146.

99. Shannon IL, Isbell GM. Stress in dental patients. IV. Effect of local anesthetic administration on serum free 17-hydroxycorticosteroid patterns. *J Oral Surg Anesth& Hosp D Serv*, 1963; 21: 50-54.

100. Vogel WH, Jensh R. Chronic stress and plasma catecholamine and corticosterone levels in male rats. *Neuroscience Letters*, 1988; 87: 183-188.

101. De Boer SF, Koopmans SJ, Slangen JL, Gugten JV. Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. *Physiology & Behavior*, 1990; 47: 1117-1124.

102. De Boer SF, Gugten JV, Slangen JL. Plasma catecholamine and corticosterone responses to predictable and unpredictable noise stress in rats. *Physiology & Behavior*, 1989; 45: 789-795.
103. De Boer SF, Slangen JL, Gugten JV. Adaptation of plasma catecholamine and corticosterone responses to short-term repeated noise stress in rats. *Physiology & Behavior*, 1988; 44: 273-280.
104. Antonio A, Lopez-Calderon A, Jolin T, Balasch J. Response of anterior pituitary hormones to chronic stress: The specificity of adaptation. *Neuroscience&Biobehavioral Reviews*, 1986; 10(3): 245
105. Pitman DL, Ottenweller JE, Natelson BH. Plasma corticosterone levels during repeated presentation of two intensities of restraint stress: chronic stress and habituation. *Physiology & Behavior*, 1988; 43: 47-55.
106. Natelson BH, Ottenweller JE, Cook JA, Pitman D, McCarty R, Tapp WN. Effect of stressor intensity on habituation of the adrenocortical stress response. *Physiology & Behavior*, 1988; 43: 41-46.
107. Hashiguchi H, Ye SH, Morris M, Alexander N. Single and repeated environmental stress: Effect on plasma oxytocin, corticosterone, catecholamines, and behavior. *Physiology & Behavior*, 1997; 61(5): 731-736.
108. Muir JL, Pfister HP. Corticosterone and prolaction responses to predictable and unpredictable novelty stress in rats. *Physiology & Behavior*, 1986; 37: 285-288.
109. Takimoto K, Kwata T, Nakagawa H, Fuji M, Onishi K. Changes in 17-ketosteroids level in the blood during experimental tooth movement induced by an orthodontic procedure. *Nippon Kyosei Shika Gakkai Zasshi* 1966; 25(1): 67-69.

110. Varela M, Garcia-Camba JE. Impact of orthodontics on the psychologic profile of adult patients: A prospective study. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1995; 108(2): 142-148.

111. Kiyak HA, West RA, Hohl T, McNeill RW. The psychological impact of orthognathic surgery: A 9-month follow-up. *Am J Orthod* , 1982; 81(5): 404-412.

112. Kiyak HA, Hohl T, West RA, McNeill RW. Psychologic changes in orthognathic surgery patients: A 24-month follow up. *J Oral Maxillofac Surg*, 1984; 42: 506-512.

113. Flanary CM, Barnwell GM, VanSickels JE, Littlefield JH, Rugh AL. Impact of orthognathic surgery on normal and abnormal personality dimensions: A 2-year follow-up study of 61 patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1990; 98(4): 313-322.

114. Güray E. Orhan M, Ertaş E. Ülkemizdeki hasta kooperasyonunun değerlendirilmesi. *Türk Ortodonti Derg*, 1994; 7(2): 177-186.

115. Kiyak HA, McNeill RW, West RA, Hohl T, Heaton PJ. Personality characteristics as predictors and sequelae of surgical and conventional orthodontics. *Am J Orthod*, 1986; 89(5): 383-392.

116. Spielberger G. Haber. *Psikoloji Dergisi*, 1978; 3: 45 “Alınmıştır” Uysal T, Karaman Aİ, Sarı Z, Sargın N. Ortodontik tedavilerin hasta psikolojisine etkisi. *Türk Ortodonti Derg*. 2003; 16(1): 1-8

117. Gazilerli Ü. Radyografi Teknikleri Röntgenografik Sefalometri El-Bilek Grafileri. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Ders Notları, 1987: 64.

118. Phillips C, Bennett ME, Broder HL. Dentofacial disharmony: psychological status of patients seeking treatment consultation. *Angle Orthod* , 1998; 68 (6): 547-556.

119. Laskin DM. The doctor-Patient Relationship: A Potential Communication Gap. *J Oral Surg*, 1979; 37: 786.
120. Tayer BH, Burek MJ. A survey of adults' attitudes toward orthodontic therapy. *Am J Orthod* 1981; 79(3): 305-315.
121. Baum AT. The rationale for esthetic orthodontic treatment in the adult patient. *Am J Orthod* 1975; 67(3): 304-315.

