

Erkek adolesanlarda cinsel gelişme evrelerine göre alkalen fosfataz düzeyleri

Alkaline phosphatase levels in male adolescents according to sexual development stages

Tolga Altuğ Şen(*), Orhan Derman(*), Erol Kınık(**)

Özet

Alkalen fosfataz enzimine sıklıkla hastalık durumlarında başvurulmaktadır. Oysa adolesanstaki büyüme atağı döneminde artan kemik dönüşüm hızının bir göstergesi olarak serum alkalen fosfataz enzimi düzeyi de artmaktadır. Çalışmamızda erkek adolesanlarda alkalen fosfataz düzeyleri ile yaş, cinsel gelişme evreleri ve pubertedeki büyüme atağı arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırma için Eylül 1997 - Aralık 1997 tarihleri arasında ünitemize başvuran yaşları 10 ile 17 arasında değişen erkek çocukları arasından, 100 adolesan seçilmiştir. Her cinsel gelişme evresinde 20 çocuk olacak şekilde, Tanner'in cinsel gelişme evrelerine göre gruplandırılmışlardır. Bu çocukların hiçbirinde büyüme geriliği, sistemik veya kronik bir hastalık mevcut değildi. Seçilen erkek çocukların sol el-bilek grafileri alındı. Tüm çocukların takvim yaşlarının kemik yaşlarına eşit olmasına dikkat edildi. Hastanemizin biyokimya laboratuvarında serum alkalen fosfataz düzeyleri ölçüldükten sonra, veriler cinsel gelişme evrelerine göre kaydedildi. Alkalen fosfataz düzeyleri ile cinsel gelişme evreleri arasındaki ilişkileri istatistiksel olarak ifade etmek için "ANOVA (Tek yönlü varyans analizi) + Tukey HSD testi" uygulandı. Çalışmamızda alkalen fosfatazın doruk düzeyine cinsel gelişmenin üçüncü ve dördüncü evrelerinde, takvim yaşı (= kemik yaşı) ortalaması 13.5 iken ulaşılmıştır. Cinsel gelişmenin beşinci evresinde, büyüme hızının yavaşlamasıyla alkalen fosfataz düzeylerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür. Adolesanlarda büyümeyle ilgili parametrelerin değerlendirilmesinde yaştan ziyade, cinsel gelişme evrelerinin dikkate alınması uygun olur kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Pubertedeki cinsel gelişme evreleri, adolesan, alkalen fosfataz.

Summary

Alkaline phosphatase enzyme is mostly used in disease states. However, serum alkaline levels increase during adolescence in the growth spurt period, as an indicator of high bone turnover. In our study, determination of the relationships between serum alkaline phosphatase level and the age, sexual development stages and the pubertal growth spurt of adolescent males was aimed. For this study, 100 male children were selected among the adolescents admitted to our unit, whose ages were between 10 and 17 years. None of those children had growth retardation, and any systemic or chronic illness. Left hand-wrist x-ray of all children were obtained. Their chronological ages were equal to bone ages. Their serum alkaline phosphatase levels were measured and enrolled according to their sexual development levels. In order to determine statistical relationships between sexual development stages and serum alkaline phosphatase levels, we used "ANOVA + Tukey HSD test". In our study, peak alkaline phosphatase levels were reached in at the third and fourth sexual development stages of puberty. At the fifth sexual development stage of puberty, alkaline phosphatase levels were evidently decreased due to the deceleration of growth. In our opinion for evaluation of parameters related to growth during adolescence, it is better to consider sexual development stages rather than age.

Key words: Sexual development stages of puberty, adolescence, alkaline phosphatase

Giriş

Adolesanstaki büyüme atağı döneminde artan ke-

mik dönüşüm hızının bir göstergesi olarak serum alkalen fosfataz enzim düzeyinin arttığı bilinmektedir. Alkalen fosfataz enzimi, osteoblastik bir belirleyici

(*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Adölesan Ünitesi, Yrd.Doç.Dr.

(**) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Adölesan Ünitesi, Prof.Dr.

Yazışma adresi: Dr.Tolga Altuğ Şen, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Adölesan Ünitesi, Ankara

olarak bilirse de kemiğe spesifik değildir. Kemiğin dışında karaciğer, böbrek, gastrointestinal kanal, plasenta, bazı tümörler ve bilinmeyen başka kaynaklardan da salgılanır (1). Serum total alkale fosfatazı ile birlikte, kemik ve karaciğer izoenzimleri de bakılarak yapılan bir çalışmada pubertedeki artışın hemen tamamen kemik izoenzimindeki artışla ilgili olduğu gösterilmiştir (2). Osteoblastik aktivite pubertedeki büyüme atağı döneminde hızla artarak, büyüme hızının en fazla olduğu noktada (peak height velocity) maksimum düzeye erişir ki, osteoblastik bir belirleyici olan alkale fosfatazın da, bu dönemde doruk düzeyine çıkması beklenir. Çalışmamızda alkale fosfataz enziminin adolesanlarda fiziksel gelişmenin değerlendirilmesinde ve normal büyümenin veya büyüme geriliğinin takibinde kullanışlı olduğuna dikkat çekilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamız hastanemizin adolesan polikliniğine başvuran ve araştırmaya alınmasını engelleyecek bir hastalığı bulunmayan, yaşları 10 ile 17 arasında değişen 100 erkek çocukta yapıldı. Bu çocukların aşağıdaki kriterlere uygun olmasına dikkat edildi:

- 1- Hiçbirinde büyüme geriliği yoktu.
 - 2- Hiçbiri aktivite yönünden kısıtlı değildi.
 - 3- Hiçbirinde herhangi bir sistemik hastalık yoktu.
 - 4- Hiçbiri kronik hastalık nedeniyle ilaç tedavisi almamaktaydı.
 - 5- Her birinin takvim yaşı ile kemik yaşı eşitti.
- Seçilen erkek çocuklarda cinsel gelişmenin evrelendirilmesi için J.M. Tanner'in 1962'den beri tüm dünyada kabul gören klasifikasyonundan faydalandı (3). Testis volümlerini ölçmek için Prader'in orşidometresi kullanıldı (4). Tüm çocukların sol el bilek grafileri alındı. Kemik yaşlarını değerlendirmek için

Greulich-Pyle tarafından hazırlanmış olan radyografi atlası kullanıldı (5). Alkale fosfataz düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında alkale fosfataz enzimi ve p-nitrofenilfosfat substratının reaksiyonuyla ortaya çıkan ürünlerin spektrofotometri yöntemiyle ölçülmesiyle elde edildi (6). Burada kullanılan birim International Unit/ Litre (IU/L) olarak ifade edildi (BM/Hitachi 917 Systems Pack).

Tanner'in cinsel gelişme evrelerine göre gruplandırma yapılarak her evrede 20 çocuk olması sağlandı. Veriler önce her beş cinsel gelişme evresine göre ayrı ayrı toplandı (Tablo I). Daha sonra, cinsel gelişme evrelerinin birbirine yakın özellikler taşıması ve elde edilen verilerin de buna paralellik göstermesi göz önüne alınarak cinsel gelişme evreleri üç grup olarak düzenlendi. Buna göre:

I. grup : Prepubertal dönem ve erken pubertal dönemden; yani birinci ve ikinci cinsel gelişme evrelerinden,

II. grup : Üçüncü ve dördüncü cinsel gelişme evrelerinden (büyüme atağı dönemi),

III. grup : Beşinci cinsel gelişme evresinden (geç pubertal dönemden) oluştu.

Serum alkale fosfataz düzeyleri ile oluşturulan gruplar arasındaki ilişkileri istatistiksel olarak ifade etmek için "ANOVA (Tek yönlü varyans analizi) + Tukey HSD testi" uygulandı. Alkale fosfataz ile testis hacimleri arasındaki ilişkiyi göstermek için (cinsel gelişmenin beşinci evresi hariç tutularak) "Spearman Korelasyon Analizi" kullanıldı. Bulunan "p" değerinin yüzde beşten büyük olması anlamlı kabul edildi; "r" değeri ise ilişkinin yönünü ve kuvvetini göstermekteydi.

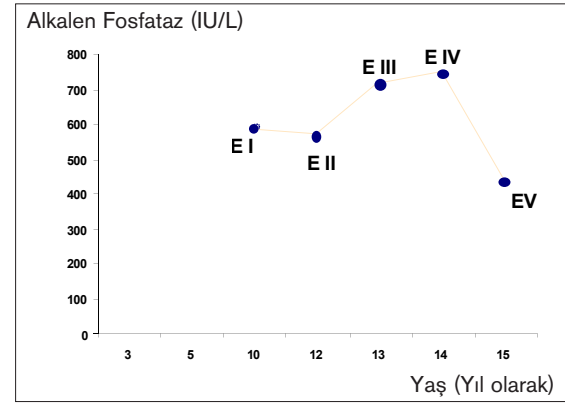
Bulgular

Veriler önce Tanner'in her beş cinsel gelişme evresine göre gruplandırıldı (Tablo 1). Şekil 1'de de

Tablo 1: Alkale fosfataz enziminin cinsel gelişme evrelerine göre ortalama değerleri (Vakaların takvim yaşları kemik yaşlarına eşittir.)

Cinsel Gelişme Evresi (Denek Sayısı)	Evre 1 (20)	Evre 2 (20)	Evre 3 (20)	Evre 4 (20)	Evre 5 (20)
Ortalama Takvim Yaşı	10 yaş 9 ay	11 yaş	12 yaş	13 yaş	14 yaş
Alkale Fosfataz (IU/L)	585.30	562.20	714.70	742.10	435.70
Standart Sapma	155.54	134.18	219.24	251.32	184.79
(F=8.2189, p<0.001)					

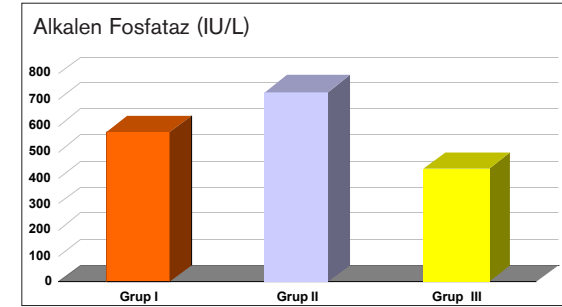
görüldüğü gibi, alkalen fosfatazın doruk düzeyine cinsel gelişmenin dördüncü evresinde, takvim yaşı (=kemik yaşı) 14 iken ulaşılmıştır. Bu sırada ulaşılan ortalama alkalen fosfataz değeri 742.10 IU/L (SD±251.32)'dir. Cinsel gelişmenin beşinci evresinde (çalışmamızda III. grupta) azalan büyüme hızına paralel olarak alkalen fosfataz düzeylerinin belirgin olarak düştüğü, ortalama 435.70 IU/L (SD±184.79) düzeyine indiği gözlenmiştir (Tablo 2). Aradaki fark, büyüme hızının en fazla olduğu 3. ve 4. cinsel gelişme evrelerinin oluşturduğu II. gruba göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Benzer şekilde büyüme hızının daha yavaş olduğu prepubertal ve erken pubertal dönemlerden (birinci ve ikinci cinsel gelişme evrelerinden) oluşan I. grupta alkalen fosfataz düzeyleri, büyümenin en hızlı seyrettiği üçüncü ve dördüncü cinsel gelişme evrelerindeki (çalışmamızda II. gruba) değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Şekil 1'de ve Tablo 1'de de görüldüğü gibi, cinsel gelişmenin ikinci evresinde cinsel geliş-



Şekil 1: Cinsel gelişme evrelerine göre alkalen fosfataz düzeyleri

lişmenin birinci evresine göre alkalen fosfataz düzeyleri hafif bir düşüş göstermekteyse de, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Grup I (birinci ve ikinci cinsel gelişme evreleri) için ortalama alkalen fosfataz değeri 573.75 (SD±143.86), grup II (üçüncü ve dördüncü cinsel gelişme evreleri) için 728.40 IU/L (SD±233.19) ve grup III için ise 435.70 IU/L (SD±184.79)'dir (Tablo 2, Şekil 2). Cinsel gelişme evrelerinden oluşturduğumuz grupların ortalama alkalen fosfataz değerlerinin birbiriyle kıyaslanması sonucunda aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($F=16.5502$, $p<0.001$).

Çalışmamıza katılan erkek çocuklarda cinsel gelişmenin birinci evresinde ortalama testis hacmi 3.20 (SD±0.41) ml iken, ikinci evrede 4.95 (SD±0.76) ml, üçüncü evrede 8.85 (SD±1.76) ml, dördüncü evrede 14.30 (SD±3.92) ml ve beşinci evrede de 18.20 (SD±5.84) ml bulundu (Tablo III). Büyüme atağı öncesi grup olarak birleştirdiğimiz birinci ve ikinci cinsel gelişme evrelerinden oluşan I. grupta ortalama testis hacmi 4.07 (SD±1.07) ml iken, cinsel gelişmenin üçüncü ve dördüncü evrelerinden oluşturulan II. grupta yani büyüme atağı döneminde testis hacmi neredeyse



Şekil 2: Cinsel gelişme evrelerinde oluşturulan gruplara göre alkalen fosfataz düzeyleri.

Tablo 2: Alkalen fosfataz enziminin cinsel gelişme evrelerinin oluşturduğu gruplara göre ortalama değerleri (Vakaların takvim yaşları kemik yaşlarına eşittir.)

GRUP (Cinsel Gelişme Evresi)	I (Evre 1 ve 2) (40)	II (Evre 3 ve 4) (40)	III (Evre 5) (20)
Ortalama Takvim Yaşı	11 yaş 4 ay	13 yaş 6 ay	15 yaş 6 ay
Alkalen Fosfataz (IU/L)	573.75	728.40	435.70
Standart Sapma	143.86	233.19	184.79
(F=16.5502, p<0.001)			

üç kat artarak 11.58 (SD±4.08) ml'ye çıkmaktadır (Tablo 4). Bu grupta takvim yaşı 13.5' tur. Cinsel gelişmenin beşinci evresinde testis hacmindeki artış azalarak ta olsa sürmektedir (bu evrede ortalama testis hacmi 18.2±3.35 ml, takvim yaşı=kemik yaşı 15.5'tur). Bu yüzden alkalen fosfataz ile testis hacimleri arasındaki korelasyona cinsel gelişmenin beşinci evresi dahil edilmemiştir. Böylece "Spearman'ın korelasyon analizi" uygulandığında alkalen fosfataz düzeyleri ile testis hacimleri arasında pozitif yönde, kuvvetli ve anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmüştür ($p=0.001$, $r=0.360$).

Tartışma

Marshall ve Tanner'in (7) erkek çocuklarda pubertedeki değişimleri inceledikleri çalışmalarında, büyüme atağının 10.5 ile 17.5 yaşları arasında gerçekleştiği ve atağın başlangıcının üçüncü cinsel gelişme evresiyle çakıştığı, boyca büyüme hızının doruğuna da erkek çocuklarda kız çocuklarından ortalama 2 yıl daha geç, 14 yaşında ulaşıldığı ve bunun da cinsel gelişmenin dördüncü evresi ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Puberte ile birlikte erkek çocuklarda kız çocuklarda olduğu gibi düzenli bir dizi değişiklikler başlar. Bunlardan biri de kemik kitlesinde hızlı artıştır. Organofosfat bağlarının kırılması yoluyla kemik mineralizasyonunda rol oynayan alkalen fosfataz enziminin pubertedeki

büyüme atağı ile ilişkisi yoğun ve kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Kruse ve ark. (8) yaşları 2 ile 13 arasındaki sağlıklı kız-erkek çocuklarda total alkalen fosfataz düzeyinin %77'sinin kemik izoenzimine, %12'sinin barsağa ait fraksiyona, %9'unun ise karaciğer izoenzimine ait olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmayı tamamlayan bir başka araştırmada ise, 13 ile 17 yaşları arasındaki çocuklarda total alkalen fosfataz düzeyinin %87'sinin kemik izoenzimine, %8.5'unun karaciğer izoenzimine, %1.5'nun barsak fraksiyonuna ait olduğu gösterilmiştir (9). Pubertedeki büyüme atağıyla artan kemik dönüşüm hızı, total serum alkalen fosfataz düzeyine yansımakta ve bu artış hemen tamamen kemik izoenzimi sayesinde gerçekleşmektedir.

Schiele ve ark. (2) tarafından pubertal dönemde alkalen fosfataz enziminin erkeklerde kızlardan 2 yıl geç, 14 yaşında doruk düzeyine eriştiği ve bu artışın, enzimin kemik izoenzimi sayesinde gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada erkek çocuklarda 14 yaştan sonra alkalen fosfataz enziminin hızla düşüşe geçerek, 20 yaşında erişkin düzeylere indiği gözlenmiştir. Bu çalışmada cinsel gelişme evreleri dikkate alınmamıştır.

Bennet ve ark. (10), 1976 yılında yaptıkları çalışmalarında alkalen fosfataz düzeyleri cinsel gelişme evrelerine göre incelenmiş, pubertedeki büyüme atağının başlangıcının, büyüme hızındaki değişimin yaştan daha çok cinsel gelişme evreleri ile iliş-

Tablo 3: Cinsel gelişme evrelerine göre ortalama testis hacimleri (Vakaların takvim yaşları kemik yaşlarına eşittir.)

Cinsel Gelişme Evresi (Denek Sayısı)	Evre 1 (20)	Evre 2 (20)	Evre 3 (20)	Evre 4 (20)	Evre 5 (20)
Ortalama Takvim Yaşı	10 yaş 9 ay	12 yaş	13 yaş	14 yaş	14 yaş 6 ay
Ortalama Testis Hacmi (ml)	3.20	4.95	8.85	14.30	18.20
Standart Sapma	0.41	0.76	1.76	3.92	5.84

Tablo 4: Cinsel gelişme evrelerinden oluşturulan gruplara göre ortalama testis hacimleri (Vakaların takvim yaşları kemik yaşlarına eşittir.)

GRUP (Cinsel Gelişme Evresi)	I (Evre 1 ve 2) (40)	II (Evre 3 ve 4) (40)	III (Evre 5) (20)
Ortalama Takvim Yaşı	11 yaş 4 ay	13 yaş 6 ay	15 yaş 6 ay
Ortalama Testis Hacmi (ml)	4.07	11.58	15.03

kili olduğu ileri sürülmüştür. Buna neden olarak ta alkalin fosfataz enzimi değerlerinin adolesansta geniş bir dağılım aralığında değişkenlik göstermesi dolayısıyla yorumlanmasının güçlükler yaratması gösterilmiştir. Değerlerin cinsel gelişme evrelerine göre yorumlanmasının bu güçlüğü ortadan kaldırmabileceği söylenmiştir. Aynı çalışmada yaşları 12 ile 19 arasında değişen 286 erkek çocuk yaş gruplarına göre değil, cinsel gelişme evrelerine göre gruplandırılmışlar ve alkalin fosfataz için en yüksek ortalama değerlere cinsel gelişmenin üçüncü evresinde ulaşılmıştır. Çalışmamızda alkalin fosfataz değerlerinin üçüncü cinsel gelişme evresinde belirgin olarak artış gösterdiği, ortalama 714.70 IU/L değerine ulaştığı ve artışın dördüncü cinsel gelişme evresinde de devam ettiği (ortalama 742.10 IU/L) ve Schiele ve ark'nın (2) çalışmaları ile uyumlu olarak takvim yaşı (=kemik yaşı) 14 iken en yüksek değerine ulaştığı görülmüştür (Şekil 1). Üçüncü ve dördüncü cinsel gelişme evrelerindeki ortalama alkalin fosfataz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı için (ANOVA+Tukey HSD testi) bu iki evre bir grup (çalışmamızda II. grup) altında toplanmıştır. Bu grupta ortalama alkalin fosfataz değeri 728.40 IU/L , takvim yaşı (=kemik yaşı) 13.5' tur. Cinsel gelişmenin beşinci evresinde (çalışmamızda III. grupta) alkalin fosfataz enziminde belirgin düşüş olmaktadır (Şekil 1). Bu düşüş ANOVA + Tukey HSD testi uygulanarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu düşüşün nedeni bu dönemde büyüme hızının yavaşlamasıdır. Bennet ve ark. (10) alkalin fosfataz düzeylerinin takvim yaşı ile değil de, cinsel gelişme derecesi ile bağımlı olduğu görüşü ile uyumlu diğer bir araştırma da 1973 yılında Kınık ve ark. (11) tarafından yapılmıştır. Yaşları 11 ve 12 arasında değişen 175 erkek çocuk cinsel gelişme gösteren ve göstermeyen iki gruba ayrılıp alkalin fosfataz değerleri karşılaştırıldığında belirgin fark saptanmıştır ($p<0.001$). Buna karşılık cinsel gelişme dikkate alınmaksızın 11 ve 12 yaşa göre gruplanan öğrencilerin alkalin fosfataz değerleri arasında yaş ile bağımlı bir fark gözlenmemiştir. Bu nedenle büyüme ve büyümeyle ilgili parametreleri incelerken takvim yaşından ziyade cinsel gelişme evrelerinin dikkate alınmasının daha doğru olacağı vurgulanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer bulgular Krabbe ve Christiansen'nin (12,13) yaptıkları iki ayrı çalışmada da karşımıza çıkmaktadır. Bunların ilkinde erkek çocuklarda 10.6 ile 14.6 yaşlar arasında kemik mineral içeriğinin %35, serum alkalin fosfataz düzeyinin ise totalin %55'i oranında arttığı, artışın en hızlı olduğu dönemin 12.8 ile 13.8 yaşlar arasında gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu dönemin büyüme hızının doruğu (peakheight velocity) ile çakışmakta olduğu, cinsel gelişmenin üçüncü ve dördüncü evrelerini kapsadığı ve tıpkı bizim çalışmamızda da gözlediğimiz gibi, 14 yaşından sonra (cinsel gelişmenin dördüncü evresi) alkalin fosfataz düzeylerinin düşüşe geçtiğine dikkat çekilmiştir. İkinci çalışmada ise, yaşları 7 ile 20 arasında değişen kız ve erkeklerden oluşan 230 sağlıklı çocuk , kemik mineral içerikleri ve alkalin fosfataz düzeyleri açısından incelendiklerinde erkeklerde, kemik mineral içeriğinin 7-13 yaş arasında değişmezken, 13 yaştan sonra aniden artış gösterdiği görülmüştür. Ancak bu artışın serum alkalin fosfataz düzeyi ile paralellik göstererek erkeklerde 14 yaşından itibaren inişe geçtiği saptanmış ve erkeklerde 20 yaşında erişkin düzeylerine ulaşıldığı bildirilmiştir. Daha yakın zamanda yapılmış olan benzer bir çalışmada yaşları 11 ile 25 arasında değişen 873 kız ve erkek çocuk alkalin fosfataz enzim düzeyleri ve iskelet matürasyonları aralarındaki ilişkiler yönünden incelenmişlerdir (14). Erkek çocuklarda kemik yaşı 14'e ulaştıktan sonra alkalin fosfataz enzim düzeyinde düşme başladığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada alkalin fosfataz enzimi ile kemik yaşı arasındaki ilişkinin genç yaşlarda daha güçlü olduğu artan yaşla birlikte büyüme hızı azaldıkça, aradaki ilişkinin zayıfladığı görülmüştür. Adolesanlarda cinsiyete bağlı olmaksızın alkalin fosfataz düzeylerindeki artış ile boydaki büyüme hızı arasında takvim yaşı için olduğu gibi, kemik yaşı için de zamanlama açısından çok sıkı bir birliktelik olduğuna değinilmiştir.

Zachman ve Prader (15) testis büyümesinin pubertenin diğer belirtilerinden önce 11-12 yaşlarında başladığını, 13-14 yaşlarında en hızlı döneme girdiğini ve büyüme hızının doruğunda (peak height velocity) testis hacminin 10.5 ± 4.7 ml olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda büyüme atağı döneminde, cinsel gelişmenin üçüncü ve dördüncü evrelerinden oluşan II. grupta ortalama testis

hacminin 11.58 ± 4.08 ml ve takvim yaşının 13.5 bulunması bu araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Tüm bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın ortak noktası, adolesanstaki büyüme hızının değişimine paralel olarak artan veya azalan alkalen fosfataz düzeylerinin cinsel gelişme evreleriyle anlamlı bir korelasyon gösterdiği ve kemik metabolizması için, kemiğe spesifik olmasa da oldukça hassas ve güvenilir bir belirleyici olduğudur.

Kaynaklar

- 1- Robey PG, Temina JD. Biochemical markers of bone turnover In Avioli LV, Krane SM (eds). Metabolic Bone Disease, Philadelphia Saunders Comp. 1990; 8, 245-263
- 2- Schiele F, Henny J, Hitz J, Petitclerc C, Geuguen R, Siest G. Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma: Biological Variations and Reference Limits. Clin Chem 1983; 29: 634-41.
- 3- Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford, England Blackwell Scientific Publications. (2nd ed.), 1962: 29-39.
- 4- Prader A. Testicular size assesment and clinical importance. Triangle 1966; 7: 240-3.
- 5- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford CA, Stanford University Press (2nd ed) 1959.
- 6- Mathieu M. et al. L'Information Scientific du Biologiste 1980: 45.
- 7- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970; 45: 13-23.
- 8- Kruse K, Bartels H, Günter H. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in childhood. Eur J Pediatr 1977; 126: 53-9.
- 9- Statland BE, Nishi HH, Young DS. Serum alkaline phosphatase: Total activity and isoenzyme determinations made by centrifuge fast analyzer. Clin Chem 1972; 18: 1468-76.
- 10- Bennet DL, Ward MS, Daniel WA. The relationship of serum alkaline phosphatase concentrations to sex maturity ratings in adolescents. J Pediatr 1976; 88: 633-6.
- 11- Kınık E. Ergenlik çağındaki erkek öğrencilerde cinsel gelişme ile antropometrik ölçümler ve kan alkalen fosfataz düzeyleri arasındaki ilişkiler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1977; 20: 99-109.
- 12- Krabbe S, Christiansen C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty: Bone mineral content and serum levels of alkaline phosphatase, phosphate and calcium. Acta Paediatr Scand 1984; 73: 745-9.
- 13- Krabbe S, Christiansen C, Rodbro P, Transbol I. Pubertal growth as reflected by simultaneous changes in bone mineral content and serum alkaline phosphatase. Acta Paediatr Scand 1980; 69: 49-52.
- 14- Himes JH, Huang Z, Haas JD, Rivera E, Pineda O. Serum alkaline phosphatase activity and skeletal maturation in Guetemalan adolescents. Ann Hum Biol 1993; 20: 39-46.
- 15- Zachman M, Prader A, Kind HP, Hafliker H, Budliger H. Testicular volumes during adolescence. Helv Pediatr Acta 1974; 29: 61-72.