

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları  
ve Cerrahisi Anabilim Dalı  
Danışman: Prof.Dr.Aygen Ilıcali

MANDİBULAR KONDİLDEKİ FİBRÖZ ALANDA BULUNAN  
HÜCRELERİN MİTOTİK AKTİVİTELERİNİN  
BÜYÜMEYE OLAN ETKİLERİNİN  
EXPERİMENTAL VE HİSTOLOJİK  
OLARAK İNCELENMESİ

REFİA DENİZ FIRAT  
Dişhekimisi

Dişhekimliği Doktoru  
(Dr.Med.Dent.)  
Ünvanını kazanmak için  
İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi'nde sunulan

DOKTORA TEZİ

İstanbul - 1995

*Çalışmamın bütün safhalarında bana yol gösteren ve her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın **Prof.Dr.Aygen Ilıcalı**'ya*

*İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Birimi'ndeki laboratuvar çalışmalarında kıymetli yardımlarını ve desteğini gördüğüm Sayın **Prof.Dr.Namık Soydan**'a,*

*Verilerin yorumlanmasında emeği geçen Sayın **Doç.Dr.Rian Dişçi**'ye,*

*Ve her zaman yardımlarını gördüğüm **aileme** teşekkür ederim.*

**İstanbul, 1995**  
**Refia Deniz FIRAT**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
AMAÇ.....	18
MATERYAL VE METOD.....	20
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	40
SONUÇ.....	49
ÖZET.....	50
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	63

## G İ R İ Ő

Mandibula kondilinin büyümesi, biyolojik, klinik önem taşır(4,15,27,36,66,70).

Mandibula kondili, bir büyüme bölgesi olarak, günümüze kadar çeşitli yönleriyle araştırılmıştır. Pekçok araştırmacı, ışık ve elektron mikroskopu kullanarak, bu konuda morfolojik çalışmalar yapmışlardır(9, 11, 13, 17, 19, 22, 30, 31, 32, 34, 35, 37, 40, 41, 42, 43, 48, 49, 54, 67, 71, 77, 79). Bu çalışmalarda, kondil kırırdağının bir sekonder kırırdak olduğu ve diğer snovyal eklemlerden farklı olarak yüzeyinin hyalin kırırdak yerine fibröz bağ dokusu ile kaplı olduğu saptanmıştır(3,9,10,22,62,64,68).

Bir büyüme odağı olarak mandibula kondili, mitotik aktivite, matris kinetiği ve hipertrofi yönünden de incelenmiştir(46,47,50).

Kondil büyüme odağının genel iskelet büyümesi içerisindeki yeri, tartışma konusu olma özelliğini bugün de sürdürmektedir(27,70).

Biz araştırmamızda kondil gelişimini mitotik aktivite yönünden incelemeyi amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

TME, mandibulanın kondili ile temporal kemiğin squamous kısmı arasında ve baş kemikleri içindeki tek hareketli eklemdir(7,21,56,70). TME'in kompleks bir yapısı vardır. Artiküler disk, eklem aralığını alt ve üst olmak üzere iki kısma ayırır(7,8,56). Bazı yazarlar, sağ ve sol eklemi, bikondiler eklem olarak tarif ederler(7). İnsan TME'si mandibular kondilin konveks, temporal kemiğin konkav yüzeyleri arasında oluşmuş bir Condylarthrosis'dir(8). Bütün memelilerde, anatomik ve histolojik özelliklerinden dolayı, TME bir snovyal eklem türüdür. Her insanda sağ ve sol olmak üzere iki eklem, her eklemden de suprameniskal ve inframeniskal olmak üzere iki artikülasyon bulunur(7,8).

TME'in kemik yapısı üç kısımdan oluşur:

- 1- Kondil başı
- 2- Temporal kemiğin glenoid fossası (mandibular fossa)
- 3- Artiküler tüberkül(33).

Eklem elemanları şunlardır.

- 1- Artikülasyon yüzeyleri
  - a) Mandibular kondil

b) Temporal kemiğin artikülasyon yüzeyleri. (Mandibular fossa ve tuberculum articulare)

- 2- Kapsül
- 3- Disk (Eklem boşluğunu iki bölüme ayırır)
- 4- Snovyal membran
- 5- Ekstrinsik ve intrinsik ligamanlar

Bermejo Fenoll ve ark.(1992), insanlarda TME'in artikülasyon yüzeyi ile ilgili yaptıkları çalışmada, her iki tarafta meniskotemporal ve condylomeniskal eklemlerin varlığını göstermişlerdir(7).

Aynı araştırmacılar, geleneksel tanımlamaların aksine sağ ve sol tarafta bir değil, ikişer artikülasyon bulunduğunu bildirmişlerdir(7).

Pekçok snovyal eklem aksine, TME'in artiküler yüzeyleri hyalin kıkırdaktan meydana gelmemiştir. Damar ve sinir içermeyen fibröz bağ dokusundan oluşmuştur(48,56,70,72).

Pullinger ve ark.(1990), TME'in artiküler yüzeylerini kalsifiye olmamış, artiküler yumuşak dokular olarak tanımlamışlardır(64).

#### **KONDİL:**

Kondil, TME'in kemik elemanlarından biridir. Kondil, frontal planda genelde konveks, parasagittal planda kuvvetli bir konveks yapı gösterir(33,56). Kondilin baş ve boyun olmak üzere iki kısmı vardır. Boyun kısmı öne doğru hafif eğiktir. Kondil başı elips şeklindedir(21,60). Boyunun ön kısmında bulunan fovea pterygoidea'ya m.pterygoideus lateralis yapışır(56,60). Erişkinlerde ön-arka uzunluğu 0,8-1 cm, mediolateral genişliği ise, bunun iki katıdır. Mandibulanın sentrik oklüzyon durumunda kondilin artiküler yüzeyi, mandibular (glenoid) fossa içinde en derin durumdur(56). Kondilin eklem yüzeyi, hyalin kıkırdak yerine özel damarsız fibröz

bir doku ile kaplıdır. Bu dokuya artiküler fibröz alan adı verilir(3,9,10,22,28,33,48,55,56,62,64,68,72). Kondil kırırdağı, gelişim kırırdağı ve eklem kırırdağı olmak üzere iki kısımdan ibarettir(27,39,47).

Lubsen ve ark.(1985), insan otopsi materyalinde yaptıkları çalışmada kondil kırırdağını üç tabakaya ayırmışlardır(44).

- 1- Artiküler fibröz bağ dokusu
- 2- Farklılaşmamış mezenkim hücreleri içeren proliferatif alan
- 3- Kırırdağ tabaka(44)

Proliferatif alan, küçük, yuvarlak, farklılaşmamış mezenkim hücrelerinden meydana gelir ve yüzeydeki fibröz doku ile kırırdağ tabaka arasında yer alır(9,25,28,39,44,45).

Luder(1983), hipertrofik hücre tabakasının altında erozyon alanı olarak isimlendirilen bir tabaka daha bulunduğunu belirtmiştir(46).

Mizuno ve ark.(1990), 3 ve 6 haftalık sıçanlarda yaptıkları çalışmada, artiküler fibröz alanı, morfolojik olarak iki tabakaya ayırmışlardır: F<sub>1</sub> ve F<sub>2</sub> tabakaları. F<sub>1</sub> tabakası, yüzeydeki küçük hücrelerden oluşan tabakadır. Bu tabaka, mandibular kondilin periferinde, snovyal membranla devam eder. F<sub>2</sub> ise bu tabakanın altındadır. F<sub>1</sub> tabakası, 6 haftalık sıçanlarda hemen hemen kaybolmuştur. F<sub>1</sub> tabakası çoğunlukla fibroblastlara benzeyen ovoid hücrelerden meydana gelmiştir. Çoğu, artiküler yüzeye yakındır. Çekirdek/sitoplazma oranları yüksektir. Granüllü Endoplazmik Retikulum, Golgi kompleksi ve çok sayıda mitokondri içerirler. Fibroblast benzeri hücrelerin yanında daha az sayıda makrofaj benzeri hücreler de vardır. F<sub>2</sub> tabakasındaki hücreler, fibroblast benzeri hücrelerdir. Sitoplazmaları dağınık görünümde olup, Endoplazmik Retikulum, Golgi kompleksi ve çok sayıda sitoplazmik elemanlar içermektedir. F<sub>2</sub> tabakası içinde, (periferde) yassılaştırmış az sayıda hücre organeline sahip fibröz bağ dokusu içinde fibro-

sitler bulunur. 6 haftalık sıçanlarda ise, artiküler yüzeye yakın, az sayıda hücre bulunur. Kollajen fibriller arasında hücre artıklarına rastlanır. Artiküler yüzey, düzgün, granüllü fibril yapıdan oluşur(55).

#### **MANDİBULAR FOSSA (GLENOİD FOSSA)**

Mandibular fossa, konkav, medialde dar kemik duvarları ile, önde artiküler tüberkülün posterior kısmı, arkada da postglenoid proçes ile sınırlandırılmıştır. Postglenoid proçes, temporal kemiğin squamosa'sının alt uzantısıdır. Timpanik alan, bu proçesin arkasına kadar uzanır(56). Fissura petrotympanica, eklem çukurunu, ön-arka yönde ikiye böler(60). Fissura petrotympanica içinden chorda tympani, a.tympanica anterior ve v.tympanica anterior geçer(56).

#### **TUBERCULUM ARTICULARE (ARTİKÜLER TÜBERKÜL)**

Tuberculum articulare, zygomatik arkın posteriorundan, eklem medial kısmına oblik bir biçimde uzanır. Antero-posterior alanda konveks, mediolateral planda konkavdır. İnsanlarda kondil eğimi, tuberculum articularenin konveksitesine bağlıdır. Tuberculum articulare, yenidoğanda çok belirgin değildir. Pekçok çocukta hayatın 1. dekadında tam olarak gelişmemiştir(56).

#### **KAPSÜL**

Arkada ve üstte fissura petrotympanica'ya, önde tuberculum articulareye, altta caput mandibulaya tutunur(60). Fibröz artiküler kapsül, kondilin eklem yüzeyini çevreler, mandibula boynunun periostu ile karışır. Temporal kemikte, artiküler kapsül, tuberculum articulareyi tamamen çevreler, lateral planda ona yapışık. Posterior alanda, postglenoid proçesin

ön yüzüne yapışır. Squamotympanik ve petrosquamasol yarıkların ön dudaklarına ulaşır. Medial ataşmanı, sphenosquamasol suture boyunca ilerler(56). Eklem kapsülünün, meniskal circumferenceden temporal kemiğin artikülasyon yüzeyinin periferine ve kondil boyundan meniscal circumferance'ye uzanan kısa bantlardan oluştuğu görülmüştür(7). Bu bantlar iki adet snovyal kompartmanla çevrili, bağımsız ve kesintisiz tüplerden meydana gelmiştir. Diğer taraftan, fibröz yapıdan zengin olan uzun bantlar, temporal kemikten, kondil boynuna geçerler. Uzun bantlar, uniform kesintisiz tüpler oluşturmaz, bazı alanlarda çok net farkedilirler. Anterior ve bilaminar alanda görülmezler(7).

### **EKLEM DİSKİ**

Oval şekilde olan eklem diskinin orta kısmı, kenarlarına göre ince fakat daha yoğundur. Burası en fazla basınca maruz kalan bölgedir. Disk, iç-dış ve yan kenarlarından kondile tutunur, onunla birlikte hareket eder. Arkada damar ve sinirleri bol olan gevşek bağ dokusu ile bağlantılıdır. Bu doku ile eklem kapsülünün arka duvarı kaynaşmıştır. Disk önde eklem kapsülüne tutunur. M.pterygoideus externus'un bazı lifleri kapsül aracılığı ile diskin ön kenarına bağlanırlar(60). Eklem diski, kondilin artiküler yüzeyi ile tuberculum articulare arasında bulunur(56). Eklem diskinin, orta kısmı mandibular kondilin antero-superior kısmı ile, tuberculum articularenin posterior kısmı arasında yer alır(2). Diskin üst yüzeyi, konveks bir yapıya sahip olup, konkav bir yapıya sahip olan, temporal kemik ile artikülasyona girer. Alt yüzeyi ise, konkav bir yapıya sahip olup, kondil ile birleşir(7). Vertikal bir kesitte diskde şu tabakalar görülür:

- 1- Anterior bant
- 2- İntermediate alan

3- Posterior alan

4- Bilaminar alan(7).

Eklem diskinin, intermediate olarak isimlendirilen orta kısmı, periferden daha incedir. Diskin en kalın kısmı, posterior kısımdır(56).

### **SNOVYAL MEMBRAN**

Snovyal sıvı üreterek, eklem kayganlaşmasını sağlar. Snovyal sıvı, polisakarit, protein ve su'dan meydana gelir(23).

### **LİGAMANLAR (BAĞLAR)**

1- Lig.Laterale (Yakın bağı)

2- Lig.Sphenomandibulare (Uzak bağı)

3- Lig.Stylomandibulare (Uzak bağı)

4- Raphe pterygomandibulare (Uzak bağı)

Lig.Laterale: Eklem kapsülünün dış yanında tuberculum articulare ile collum mandibula arasında bulunur.

Lig.Sphenomandibulare: Üstte fissura petrotympanica'ya ve spina ossi sphenoidalis'e altta lingula mandibulaya tutunur.

Lig.Stylomandibulare: Styloid çıkıntı ile angulus mandibula arasında yer alır.

Raphe pterygomandibulare: Hamulus pterigoideus'dan, trigonum retromalareye uzanır(21).

### **EKLEM FONKSİYONLARI**

Hareketlerindeki özellik dolayısıyla TME'yi çift bölümlü bir eklem olarak ele almak gerekir. Çünkü üst bölümde, eklem diski bağımsızca fossa mandibularis (Glenoid fossa) içinde yer değiştirebilmektedir. Alt



bölümde ise eklem başı, eklem diskine göre, bağımsız bir hareketliliğe sahiptir. Alt bölümde eklem başı, eklem diski üzerinde, genel olarak basit menteşe hareketi veya rotation (dönme) adını verdiğimiz bir işlevi yapar. Bu dönme hareketi, çenenin kapanış durumundan, fizyolojik istirahat durumuna geçişinde görülür. Fizyolojik istirahat durumu, dengeli bir konum olduğu için, hem eklem başının disk ile olan ilişkisi hem de alt-üst dişler arası serbest mesafe "free way space" daima aynıdır. Çene fizyolojik istirahat durumundan daha fazla açılacak olursa eklem başının dönme hareketinin yanısıra, eklem diskinin, mandibular fossa içinde, ileriye doğru kaydığı görülür. Bu sırada disk, eklem başına daha yakın fakat glenoid fossanın alt duvarına daha uzaktır. Eklem diskinin öne kaymasında, bazı fibrillerini oraya kadar uzatan, m.pterygoideus externusun kasılmasının da rolü vardır. Ağızın aşırı açıldığı durumlarda, eklem diskini geriye çekecek fibriller olmadığı için disk yerinde kalır, kondil başı geriye gider(61).

Bu ilişki kuralları, diş dizileri, çeneler ve kafa kaidesi arasındaki ilişkilerin normal oldukları vakalarda geçerlidir(61).

Çeneyi kapatan kaslar, m.massetericus, m.pterygoideus internus, m.temporalis'dir. Çeneyi açan kaslar ise, hyoidüstü kaslar olup, m.digastricus, m.geniohyoideus ve m.mylohyoideus'dur. Çenenin öne doğru hareketi, m.pterygoideus lateralis yardımıyla olur. Çenenin arkaya doğru hareketi temporal kasın dorsal demetleri, m.geniohyoideus ve m.digastricus'un kasılmasıyla olur. Yan hareketler, m.pterygoideus lateralisin tek taraflı çalışmasıyla olur(60).

Temperomandibular eklem, vücutta menteşe hareketi ile birlikte kayma hareketi yapan tek eklemdir. Bir taraftaki kondilin öne kayması, öbürünün dikey eksenine etrafında dönmesi, çeneye yan hareketler yapma olanağını sağlar. Eklem yüzeylerini örten artiküler fibröz doku ve kondil

ile birlikte hareket eden eklem diski, fonksiyon sırasında subkondral kemiğe gelen zararlı basınçları karşılar. Fizyolojik yönden eklem hareketleri, aktif, pasif, postural ve koruyucu olarak dörde ayrılır. Aktif hareketler, proprioseptif uyarılar ile, merkezi ve çevresel sinir uyarılarına karşı, kas kasılmalarına bağlı olmakla beraber istemli olarak da yapılabilir. Pasif hareketler, yer çekimi gibi dış kuvvetlerle ilgilidir.

Postural ve koruyucu hareketler ise, reflex yoldan yapılmaktadır. Çiğneme işleminin bütün safhaları, eklemün üç esas hareketi etrafında toplanırlar. Bunlar:

- 1- Açma kapama (menteşe hareketi)
- 2- Eklem başının hareketli kısımla temas halinde olan kayma hareketi
- 3- Eklem başının hareketli kısımla teması olmadan yaptığı hareketler(60).

### ÇIĞNEME HAREKETİNİN NÖROFİZYOLOJİSİ

Çiğneme, düzenli olarak birbirinin peşisıra meydana gelen çene açıp kapama siklusları sonucu oluşan istemli bir harekettir. Çiğneme hareketi üzerine birinci derecede etki eden kaslar, çiğneme kaslarıdır. Bunlar, m.massetericus, m.temporalis, m.pterygoideus ext. ve internusdur. Bu kaslar, motor aktiviteleri için gerekli impulsları N.Trigeminus (5.Kranial sinir)'dan alırlar. Hareketin başlangıcı tamamen istemli düzeydedir. Daha sonra kesilen besinin arka dişler bölgesine götürülmesi, reflektif bir mekanizma ile gerçekleşir. Bilinçli olarak başlatılan çiğneme hareketleri, serebral kortekse değin uzanan bir ark oluşturmakla beraber, reflex düzey, N.Trigeminusun sonlandığı, ponsa kadar uzanır. Kasların içine yerleşmiş halde bulunan kas içcikleri, ponsdan aldıkları emirlere uygun olarak, çiğne-



me kaslarının kasılmasını sağlarlar. Ponsun bu emirleri vermesine neden olan impulslar ise, periodontal ligamentlerin içindeki reseptörlerden kaynaklanır. Basit bir reflex arkı sonucu istemli olarak başlayan çiğneme hareketleri reflex olarak devam eder(60).

Çiğneme siklusu üç safhaya ayrılır:

- 1- Açma safhası. Alt çenenin aşağıya inmesi.
- 2- Kapama safhası. Alt çenenin üst çeneye yaklaşması.
- 3- Oklüzal safha. Dişlerin çiğneyici yüzeylerinin birbirine temas etmeye başlaması(60).

### **KONDİL VE ALTÇENE EKLEMİ GELİŞİMİ**

TME, diğer eklemlerden farklı gelişir. Diz, kalça ve dirsek eklemlerine göre gelişimi geç başlar. İntrauterin hayatın 7. haftasında diz, kalça ve dirsek eklemlerinin şekli ve konumu, hemen hemen erişkin eklemi ile aynı iken, TME henüz gelişmemiştir(70).

Memelilerde çene eklemi, 1. yutak kavşından gelişir. İntrauterin hayatın 6. haftasında Meckel kıkırdağına komşu alanda önce bir mezenkim yoğunlaşması görülür. (Bu bölgenin sonraki gelişimi alt çeneyi oluşturacaktır) 7. haftada, Meckel kıkırdağının çevresinde, her iki yanda membran biçiminde bir kemik plağı gelişir. 10. haftada mandibula seçilebilir biçimde şekillenmiştir ve Meckel kıkırdağı parçalanmaya başlar. Meckel kıkırdağının parçalandığı dönemde, mandibulanın kranial uçlarında kondil bölgeleleri gelişir. İki hafta içinde bunlar belirginleşir ve sekonder kıkırdak gelişmeye başlar. Sekonder büyüme kıkırdağı, mandibulanın prenatal ve postnatal gelişiminde önemli rol oynayacaktır. 14. haftada sekonder kıkırdak, ramus içinde endokondral olarak yukarı doğru kemikleşmeye başlar. 20. haftadan itibaren, hem yeni yapılan kıkırdak, hem de bunun yerini alan kemik birarada görülür(70).

Eklem diski, gelişmekte olan kondil ve Meckel kıkırdağının arasındaki mezenkim dokudan meydana gelir(70).

Eklem temporal parçası özgün (S) harfi şeklini ancak doğumdan sonra kazanır. 8 aylık insan fetusunda, arcus zygomaticus düzdür. Doğumda mandibulanın ramus parçasının boyu oldukça kısadır. Çocukluğun ilk yıllarında, kondildeki büyüme kıkırdağının aktivitesi, ramus yüksekliğini artırır. Doğumdan sonra mandibulanın boyunun büyümesinde, kondildeki endokondral kemikleşme ve ramustaki şekillenme birlikte rol oynarlar(70).

#### **ENDOKONDRAL KEMİKLEŞME**

Fötal kıkırdağın kemik dokusuna dönüşmesi sürecidir. Kondildeki kemikleşme, endokondral kemikleşmedir. Kıkırdak model, mezenkimden oluşur. Arka ucunda apozisyonel ve interstisyel büyümeyle, yukarı, geri ve arkaya doğru büyürken, ön ucunda giderek kemiğe dönüşür. Bu süreçte, kıkırdak hücrelerinde hipertrofi, kıkırdak matrisinde de kalsifikasyon meydana gelir. Buraya damar göçü başlar ve kondroklastlar kalsifiye kıkırdağı parçalarlar. Bunun yerinde ince kemik trabekülleri oluşur(70).

#### **MİTOZ**

Dört evrede meydana gelir:

- 1- Profaz
- 2- Metafaz
- 3- Anafaz
- 4- Telofaz

**Profaz:** İlk morfolojik belirtisi, boyanabilen kromatin yoğunluğunun artmış olmasıdır. İnterfazda serpilmiş kromatin lifleri, helezonlar yapar ve kalınlaşırlar. Bunlar, kısa ve yoğun profaz kromozomlarıdır. Bu

sırada sentrozomda bulunan iki sentriol birbirinden ayrılır ve hücrenin karşıt kutuplarına giderler. Sentioller, karşıt kutuplara yerleştikten sonra, mikrotubuluslar, hücre merkezine doğru uzayarak, mitoz mekiğini yaparlar. Profaz safhasının sonunda, çekirdekçik ve çekirdek membranı, parçalanarak kaybolur(69).

*Metafaz:* Metafaz safhasında, mitoz mekiği gelişimi tamamlanmıştır. Kromozomlar, mitoz mekiğinin ortasında sıralanırlar. Bu evrede her kromozom, iki kromatite ayrılmıştır. Ancak sentromer adı verilen bir noktada bağlı olduklarından, biri diğerinden bütünüyle kopmamıştır. Yine bu noktada kromozom, mitoz mekiğinin bir mikrotubulusuna tutunmuştur(69).

*Anafaz:* Tutundukları sentromerin bölünmesiyle serbest hale geçen iki kromatit, karşıt kutuplardaki sentiollere doğru göç ederler. Göç sırasında her kromatit, sentromerden buraya tutunmuş, mikrotubuluslara çekilir. Çekilmenin, mikrotubulusların, sentriol ile sentromer arasında kasılmaları sonucu gerçekleştiği sanılmaktadır(69).

*Telofaz:* Mitozun son evresidir. Bu safhada bazı kromozomlar, yeniden ışık mikroskobunda gözlenemeyen incelikte, uzun iplikçikler haline dönüşür. Bazıları ise, heterokromatin özelliklerini korurlar. Her iki grup kromozom çevresinde, önce birer çekirdek membranı oluşur. Sonra bir veya daha çok sayıda çekirdekçik belirginleşir ve hücre sitoplazması ortadan ikiye bölünür. Mitoz tamamlanır(69).

### KOLŞİŞİN

Kolşisin, "Colchium autumnale" isimli bitkiden elde edilen bir alkaloiddir(26,29,38,57,80). Kimyasal yapısı: (-)-N-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxobenzo-7-yl-(S) acetomide(29,38,57).

Kolşisin ve türevleri, ışığa karşı hassastırlar. Ultraviyole ışınına tabi tutulduğunda, kolşisin isomerleri karışımına dönüşürler. Bunlar da  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  lumikolşisindir. Bu fotoisomerler, mitozu etkileyemezler(38).

Kolşisin, yüzyıllardan beri gut tedavisinde kullanılan bir ilaçtır(16,26,29,38,57,73). İlk defa 6. yüzyılda gut tedavisinde kullanılmıştır(38).

Nicholas Husson (1780), Colchium autumnale bitkisini gut tedavisinde kullanmıştır(38).

Pelletier ve Caventou (1820), kolşisin alkaloidini, colchium autumnale bitkisinden elde etmişlerdir(26,38,57). Kolşisin, gut hastalığından başka, ailesel Akdeniz ateşi, lösemi, amiloidoz, Behçet hastalığı, psöriazis, skleroderma, Paget, psödogut, malaria, idiyomatik trombositopenik purpurada da kullanılır(16,38,73). Primer karaciğer sirozunda da olumlu sonuçlar alınmıştır(16).

### HÜCRE BÖLÜNMESİNE ETKİLERİ

Kolşisin ve analogları, hücre bölünmesini etkilerler(24,26,29,38,57,63). Kolşisin, normal ve anormal hücre bölünmesi ile hücre fonksiyonu incelemelerinde, experimental bir vasıta olarak kullanılır(26).

Pernice (1889), kolşisinin mitozu etkilediğini belirtmiştir(26). Kolşisin, metafaz safhasında mikrotubuluslara etki ederek, mitoz mekiğinde bozukluk meydana getirir(26,38,63,80). En fazla bölünme yeteneğine

sahip hücreler, en önce etkilenirler(26). İlacın yüksek konsantrasyonu, hücrelerin mitozu girmesini önleyebilir. Hem normal, hem de kanserli hücreler, benzer şekilde etkilenirler(26,63,80).

Levy ve ark. (1991), kolşisinin invitro ortamda, erken G<sub>1</sub> fazında etkili olduğunu ve DNA sentezini inhibe ettiğini belirtmişlerdir(38).

Yine aynı araştırmacılar, bu ajanın sıçan epidermisine, intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde, 4-6 saat boyunca mitozu durdurduğunu ve ultraviyole ışını altında epidermiste (S) fazındaki bazal hücrelerin sayısının, enjeksiyondan sonraki 16-30. saatlerde belirgin bir biçimde azaldığını bildirmişlerdir(38).

### **DIĞER ETKİLERİ**

Kolşisin, mast hücrelerinden histamin içeren granüllerin salgılanmasını inhibe eder. Santral depresanlar ve semptomimetik ajanlara karşı hassasiyeti artırır. Kan damarlarını büzer, santral vazomotor stimülasyonla, hipertansiyon meydana getirir(26).

#### ***Gastrointestinal Sisteme Olan Yan Etkileri:***

Hastalarda, % 80'e varan yan etkiler görülmüştür. En sık rastlananlar, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyaredir. Bu etkiler, daha çok maksimum dozlarda gelişir. İ.v uygulamalarda yan etkiler azalır. Endojen prostaglandinler, kusma, diyare gibi gastrointestinal reaksiyonlara aracılık ederler. Kolşisin, prostaglandin sentezini stimüle ederek yan etkileri meydana getirir. Bu etkiler, özellikle oral kullanımda görülür(38).

#### ***Hematolojik Yan Etkileri:***

İlaç, akut intoksikasyonla birlikte, kemik iliğindeki hücrelerin fonksiyonunu azaltır. Özellikle akut gut artritindeki i.v. uygulamalardan sonra (yüksek dozu takip eden 3-8. günler arası) hematolojik yan etkiler



görülür. Uzun süreli uygulamalarda, az da olsa agranülositoz riski vardır(38).

Kemik iliği fonksiyonunun durmasıyla, lökopeni, retikülositopeni, trombositopeni, hiposellüler kemik iliği tablosu ortaya çıkar(38).

#### *Cilt Reaksiyonları:*

Alerjik reaksiyonlar nadirdir. (3/1100) Bazı vakalarda, yüksek dozda kullanıldıktan 2-3 hafta sonra saç dökülmelerine rastlanmıştır. İlaç kesildikten 3-12 gün sonra saçlar tekrar çıkar(38).

#### *Emilimi, Dağılımı ve Atılımı:*

Kolşisin, ağız yoluyla alındıktan 0,5-2 saat sonra, hızla absorbe olarak, plasmada en yüksek konsantrasyona ulaşır. Kolşisin ve metabolitleri, safranin intestinal sistemine ve salgılarına geçerek, kolşisin zehirlenmelerine sebep olurlar. İlacın atılımı, büyük ölçüde feçesle olur, % 10-20'lik kısmı idrarla atılır. Karaciğer hastalığı olanlarda, idrarla atılım daha fazladır(26,38). Yapılan hayvan çalışmalarında, i.v. uygulamadan sonra 48. saatte, % 68 oranında feçesle atıldığı saptanmıştır(38).

#### *Doz ve Toksikite:*

Akut gut ataklarında, i.v. olarak 2 mg. günlük doz (10-20 ml, % 0,9 NaCl içinde) yeterlidir. Profilaktik olarak, günlük 0,5-2 mg. oral uygulama yapılır. 7 mg.lık tek dozun öldürücü olduğu bildirilmiştir(26). Yine günde 3 mg., toplam 12-21 mg. i.v. verilen 5 ölüm vakası bildirilmiştir(38). Günde 1,2-1,8 mg. oral yoldan kolşisin verilen 85 hastada, 3 yıl boyunca herhangi bir hematolojik yan etki görülmediği bildirilmiştir(38).

Aşırı kolşisin kullanımında, damarlar üzerine olan etkiden dolayı, hasta şoka girer. Böbreklerde hasar yapar. Hematüri ve oligüri görülür. MSS'de paralizi olur. 1-2 gün içinde solunum durması ile hasta ölür(2).

Ghaskadbi ve ark.(1990), sıçanlarda intraperitoneal olarak, kolşi-

sin ve cystein'i birlikte kullanmışlardır. Cystein'in kolşisin ile birlikte veya 1 saat önce verilmesi sonucu, bu ilacın kolşisinin kemik iliğindeki polikromatik eritrositler üzerindeki etkisini azalttığını saptamışlardır(24).

Terrien ve ark.(1990), sıçanlarda kolşisin ve antikorlu IgG (C) ile ilgili yaptıkları araştırmada kolşisin toksisitesine bağlı ölüm oranının kontrol grubunda % 85 iken, IgG (C) uygulanan deney grubunda % 10 olduğunu saptamışlardır(73).

Emerich ve ark.(1990), sıçanlarda kolşisini, beyin gyrus veya lateral serebro vertiküllere enjekte etmişlerdir. Bunun neticesinde, histopatolojik ve nörokimyasal değişiklikler saptamışlar ve bu ilacın kolinerjik nöronlara direkt toksik etki ettiğini belirtmişlerdir(18).

Oh ve ark.(1990), sıçanlarda kandaki Na miktarının azalması ve buna bağlı olarak gelişen myelinoliz tablosunun önlenmesinde, kolşisinin olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir(58).

Ravindra ve ark.(1991), kolşisinin, sıçanların striatum membranlarındaki etkisini araştırmışlar ve ACh reseptör-G protein bağlanmasını durdurduğunu saptamışlardır(65).

Menino ve ark.(1992) sıçanlarda yaptıkları araştırmada, karaciğer sirozunda artan laktik asit miktarının kolşisin tarafından azaltıldığını belirtmişlerdir(52).

Wardas ve ark.(1992), sıçan karaciğerindeki lezyonlarda, kolşisin etkisini araştırmışlar ve karaciğer lezyonu üzerinde, iyileştirici etkisi olduğunu saptamışlardır(74).

Das (1993), kolşisini insüline bağımlı olmayan diyabet hastalarında kullanılmıştır (Günde 3 kez 0,5 mg). Bu hastalarda, kolşisinin, kan glikoz düzeyini belirgin bir biçimde düşürdüğünü, herhangi bir yan etkiye rastlamadığını ve kolşisinin, anti-diyabetik etkisi olduğunu bildirmiş-

tir(14).

Ben-Chetrit ve ark.(1993), invitro ortamda, kolşisinin sperm hareketliliği üzerinde olan etkilerini araştırmışlardır. İnsan spermleri kullanılarak yapılan bu çalışmada, 10 mikrogram/ml ve 20 mikrogram/ml kolşisin kullanımının, sperm hareketliliğini azalttığını saptamışlardır(5).

Chapppy ve ark.(1993), insanlarda oral yoldan kolşisin uygulayarak (1 mg/gün, tekdoz) yaptıkları araştırmada, ilaç verdikten 1 saat sonra, plasmada maximum konsantrasyona ulaştığını, lökositlerde ise 47. saatte maximum konsantrasyon görüldüğünü bildirmişlerdir(12).

Ohya ve ark.(1993), sıçanlarda kolşisinin, kandaki kalsiyum düzeyine olan etkisini incelemiştir. İ.v. olarak kolşisin (1 mg/kg) verilen sıçanlarda, kandaki kalsiyum düzeyinin süratle azaldığını ve 4. saatte minimum düzeye indiğini, 24 saat sonra da bu oranların normal düzeye çıktığını görmüşlerdir(59).

Mery ve ark. (1994), sıçanlarda kolşisinin kalp üzerine olan etkisini incelemişler, yüksek dozda, intraperitoneal olarak kolşisin verilen sıçanlarda, intrinsik kardiyotoksik etkiler saptamışlardır(53).

Ben-Chetrit ve ark. (1994), Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı olan ve böbrek yetmezliği bulunan hastalar ile, böbreklerinde herhangi bir sorun bulunmayan hastalarda, kolşisin kullanımını incelemiştir. Bu araştırma sonucunda, kolşisin kleransında, böbreklerin önemli bir role sahip olduğunu, bu yüzden de böbrek yetmezliği olan hastalarda, dikkatli kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir(6).



## A M A Ç

---

Mandibula ve çene eklemi gelişiminde rol oynayan özel büyüme yerlerinden önemli bir tanesi de şüphesiz kondil kırırdağıdır(4,15,27,61,70).

Mandibular kondilin, bağımsız bir büyüme odağı olduğu düşüncesi, bugün de egemendir. Bununla beraber, günümüzde kondil kırırdağının fonksiyonel veya başka çok çeşitli etkenlere uyum gösterebildiği, büyüme sırasında çene-yüzle ilgili işlev değişikliklerinin gelişimini etkileyebildiği kabul edilmektedir(70).

Kondil kırırdağının, mandibulanın boyunun büyümesinde rolü olduğu için, gelişim döneminde burada meydana gelecek enfeksiyon, travma, stres mandibulanın gelişimini de etkiler(15,66).

Kondil büyümesi, puberte döneminde farklılık gösteriyorsa, genel sistemin içinde bir büyüme bölgesi olur. Herhangi bir farklılık göstermiyorsa, mandibula kondili genel büyüme sürecinden bağımsız ve stomatognatik sistem değişimlerine bağlı şekillenmelerden etkilenen bir büyüme planıdır.

Biz bu araştırmamızda 3 haftalık, puberte döneminde ve erişkin sıçanlarda, mitotik aktivite açısından kondil büyümesini inceledik.

Amacımız, kondil büyümesinin puberte döneminde, mitotik aktivite açısından herhangi bir farklılık gösterip göstermediğini saptamaktır.



## MATERYAL VE METOD

Araştırmamızı, İ.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM), İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Birimi ve İ.Ü.Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirdik.

Araştırmamızda 3 haftalık ( $50\pm 10$  gr), puberte döneminde ( $50\pm 10$  günlük,  $130\pm 10$  gr.), erişkin (4 aylık,  $200\pm 20$  gr.) erkek, toplam 60 adet Wistar Albino sıçanları kullandık(78).

Sıçanlar normal şehir suyu ve İstanbul Yem Sanayii tarafından hazırlanan % 21 oranında protein içeren yemlerle beslendiler.

Çalışmamızda sıçanları üç ana gruba ayırdık:

1. Grup : 3 haftalık sıçanlardan oluşan grup (10 adet deney, 10 adet kontrol olmak üzere toplam 20 sıçan bulunmaktadır).
2. Grup : Puberte dönemindeki ( $50\pm 10$  günlük) sıçanlardan oluşan grup (10 adet deney, 10 adet kontrol olmak üzere toplam 20 sıçan bulunmaktadır).

3. Grup : Erişkin (4 aylık) sıçanlardan oluşan grup (10 adet deney, 10 adet kontrol olmak üzere toplam 20 sıçan bulunmaktadır).

Araştırmamızda, mitozu metafaz safhasında durduran kolşisin (Fluka AG, Almanya) kullandık(1,20,26,38,63,80). Işık mikroskopunda, metafaz safhasında kromozomlar, ortada kısa ve kalın bazofil iplikler halinde görülürler. Bazik boyalarla (toluidin mavisi) çok yoğun boyanırlar(75) (Resim 1).

Bu özelliği nedeniyle kolşisin, mitozu indexi çalışmalarında kullanılmaktadır(1).

#### METOD

Deney grubundaki hayvanlara intraperitoneal olarak (1 mg/kg, % 0.9 serum fizyolojik içinde) kolşisin verdik. Kolşisini 7.00, 10.00 ve 13.00'de olmak üzere günde üç kez uyguladık. Tüm sıçanları, saat 15.00'de ether anestezisi ile öldürdük. Kondillerini çıkarttık. Kondilleri % 2'lik gluteraldehyde-phosphat buffer'da (Sörensen, pH=7,2) + 4°C'de 2 saat beklettik. Daha sonra 0.5 M EDTA-2Na solüsyonunda bir hafta boyunca demineralize ettik. Son olarak, % 2'lik osmium tetroksid-phosphat buffer'da +4°C'de 1 saat bekleterek postfixasyonu gerçekleştirdik. Kondilleri değişik yüzdelerdeki asetonla dehidrate ettikten sonra, Vestopal (TAAB Lab, Equipment Lt, İngiltere) içine gömdük. Etüvde 60°C'de 12 saat beklettik. Daha sonra frontal planda LKB Ultramikrotom III ile, cam bıçak kullanılarak, 1 mikronluk yarı ince seri kesitler aldık (Resim 2). Bunları % 1'lik toluidin mavisi ile boyayarak, ışık mikroskopunda inceledik.

Örneklerden bazılarını topografik gözlemler için parafin bloklara aldık. Bunlardan hazırladığımız 6-8 mikronluk seri kesitleri toluidin mavisi ile boyayarak, ışık mikroskopunda inceledik.

**Mitoz (Büyüme) İndeksi:**

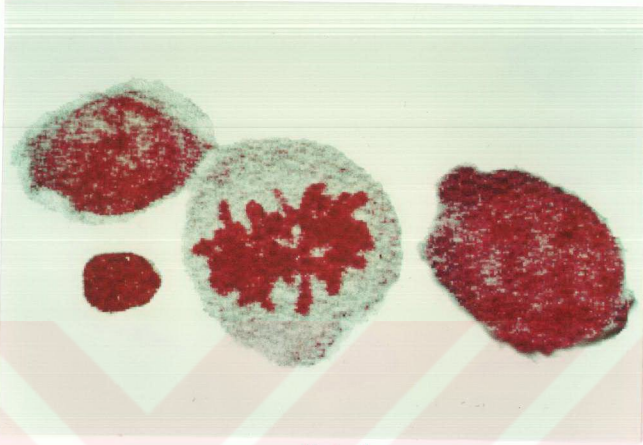
1 mikronluk yarı ince kesitlerde, dıştan kondrosit tabakasına kadar olan bölgedeki, her 1000 hücreden metafaz safhasında olan hücrelerin sayımını yaptık (Işık mikroskobunda)

İstatistiksel değerlendirme için, Mann-Whitney U testini kullandık.

$$U_1 = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

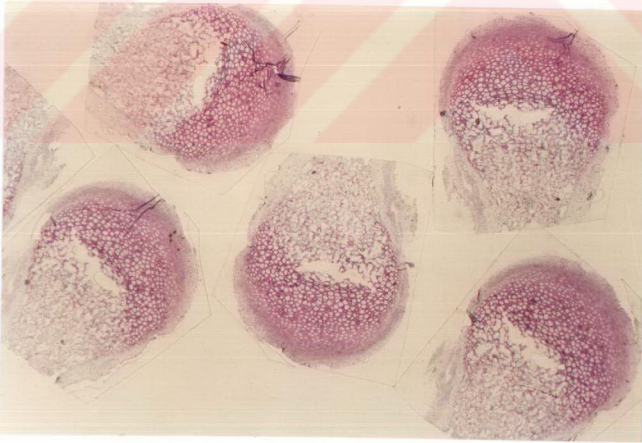
$$U_2 = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2$$

$$U = \min \{U_1 U_2\}$$



Resim I

Functional Histology(75)'den bilgisayarda değiştirilerek alınan resimde, kan smear preparatında metafaz safhasındaki hücre görölmektedir (2000 Büyütme).



Resim 2

Sişan mandibula kondili, frontal seri kesitleri (Vestopal-Yarı ince kesit, toluidin mavisi x30)

## B U L G U L A R

Altçene kondili, puberte döneminde, perikondrial bir kılıfla sarı-  
lı, ortada kalın, kenarlara doğru incelen yay biçiminde kıkırdak doku kitlesi görünümündedir (Resim 3).

Olgunlaşma döneminde, sıçan mandibula kondilinde, yüzeyden itibaren şu tabakalar görülmektedir:

1- Fibröz tabaka: Düz hücrelerden oluşan, hücreler arasında geniş aralıkların bulunduğu bir tabakadır.

2- Kondroprogenitör tabaka: Mitozların sık görüldüğü çoğalma bölgesidir.

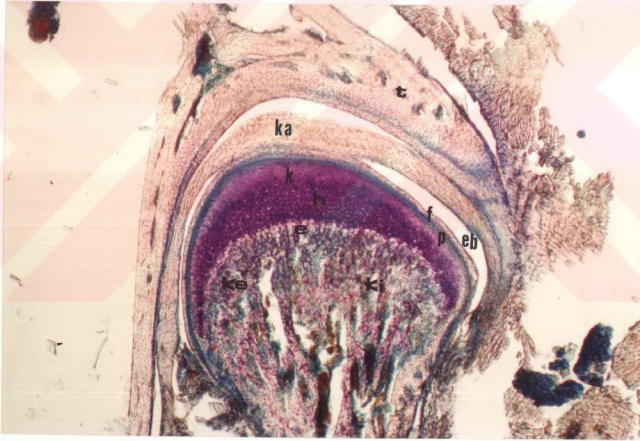
3- Kıkırdaklaşma bölgesi: Kıkırdak matrisin belirginleştiği ve hücrelerin kondroblastlara dönüştüğü bölgedir (Farklılaşma alanı)

4- Hipertrofi tabakası: Bu tabakanın kemik dokusu ile birleşme yerinde, hücreler arası matris, kalsifikasyon, parçalanma (erozyon) ve trabekülleşme gibi endokondral kemikleşme evreleri gösterir.

5- Endokondral kemikleşme bölgesi

Buna göre bu olgunlaşma dönemindeki tüm seri kesitlerde, kalınlıkları kesit yönüne göre değişen fibröz tabaka, kondroprogenitör (çoğalma) tabakası, kıkırdaklaşma (kondrofikasyon) tabakası, hipertrofi tabakası ve endokondral kemikleşme tabakaları gözlemlendi.





Resim 3

Puberte döneminde sıçan mandibula kondili frontal kesiti

t: Temporal kemik

eb: Eklem boşluğu

p: Çoğalma bölgesi

h: Hipertrofi bölgesi

ke: Kemikleşme tabakası

ka: Kapsül

f: Fibröz tabaka

k: Kıkırdak tabaka

e: Erozyon alanı

ki: Kemik iliği

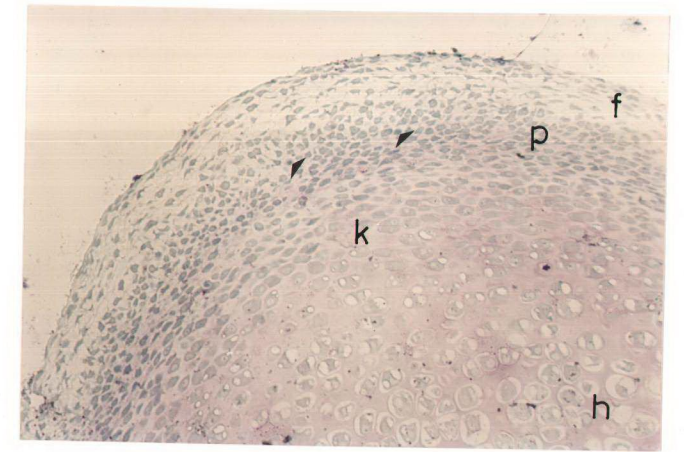
(Parafin kesit, toluidin mavisi x 50)



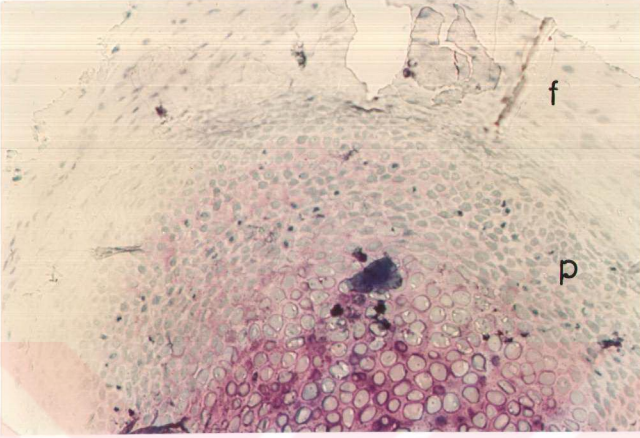
Büyüme hızı yönünden karşılaştırılması amaçlanan üç ayrı yaş grubundaki sıçan mandibula kondili örneklerinin tabaka özellikleri arasında bazı farklılıklar saptandı:

3 haftalık sıçanların kondillerinin frontal kesitlerinde, kondroprogenitör tabakanın, puberte grubuna, bunun da erişkin gruba doğru giderek incelme görüldü (Resim 4,5,6,7). Benzer şekilde de, kıkırdak tabaka kalınlığında dereceli olarak incelme saptandı.

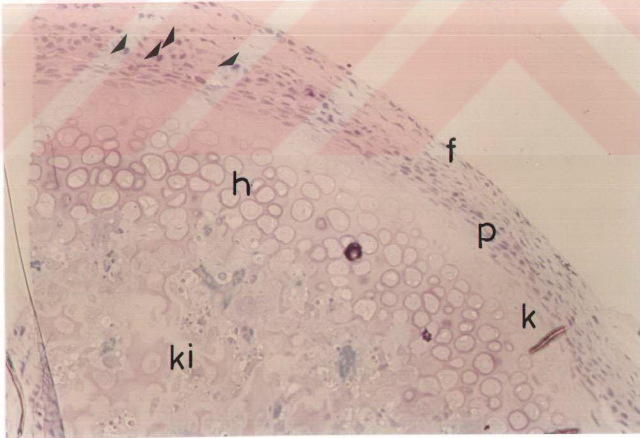
Buna karşılık puberte grubunda hipertrofik kondrosit tabakasının 3 haftalık gruba göre daha kalın olduğu gözlemlendi (Resim 8).



Resim 4: 3 haftalık kontrol grubu  
Çoğalma bölgesinde seyrek mitoz hücreleri görülmektedir (Ok ile işaretli)  
f: Fibröz tabaka, p: Çoğalma bölgesi, k: Kıkırdak tabaka, h: Hipertrofi bölgesi  
(Toluidin mavisi x 200)

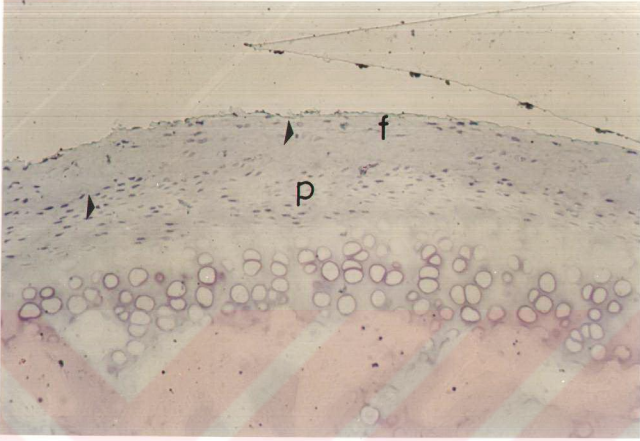


Resim 5 : 3 haftalık deney grubu  
 Çoğalma bölgesinde yoğunlaşmış mitoz hücreleri görülmektedir.  
 f: fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi  
 (Toluidin mavisi x 200)



Resim 6 : Puberte deney grubu  
 Çoğalma bölgesinde mitoz hücreleri görülmektedir (Ok ile işaretli)  
 f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi ki: Kemik iliği k: Kıkırdak tabaka  
 (Toluidin mavisi x 200)

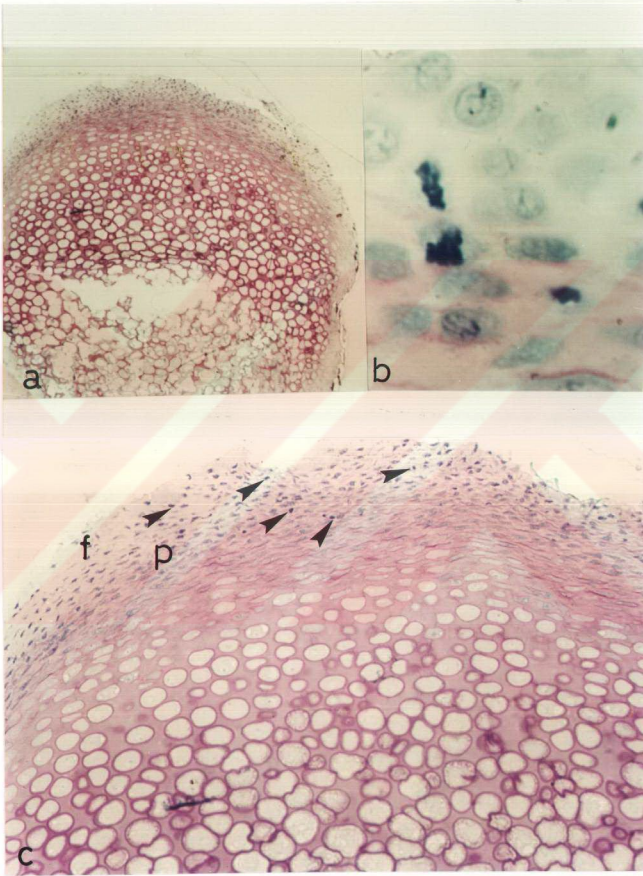




Resim 7 : Erişkin deney grubu  
Ender mitoz hücreleri görülmektedir (Ok ile işaretli)  
f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi  
(Toluidin mavisi x 200)

Erişkinde ise bu tabaka kondil tepesine uyan bölgede, ortada sınırlanmış artık bir doku görünümündeydi. Puberte döneminde hipertrofik bölgenin hücreleri, diğer yaş dönemlerine oranla daha şişkin, hücreler arası matris daha azdı (Resim 8).

Erişkin sıçan kondili frontal kesitlerinde, kondil başının yüzeyde artiküler fibröz, ortada sık hücreli mezenkimal (kondroprogenitör) ve altta kemiğe birleşik artık bir kıkırdak tabakadan oluştuğu gözlemlendi (Resim 9).

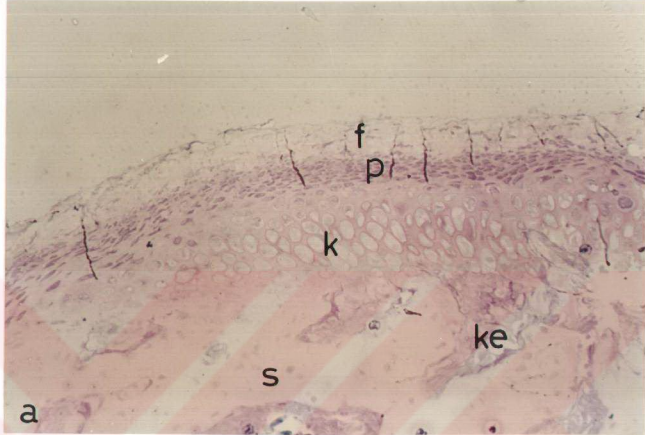


Resim 8 : Puberte deney grubu

Fibröz tabaka ve çoğalma bölgelerinde çok sayıda mitoz görülmektedir (Ok ile işaretli)

f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi

(a: Toludin mavisi x 80) (b: Toludin mavisi x 1000) (c: Toludin mavisi x 200)



Resim 9

Erişkin kontrol grubu

Bu kesitte mitoz hücreye rastlanmamıştır.

f: Fibröz tabaka

p: Çoğalma bölgesi

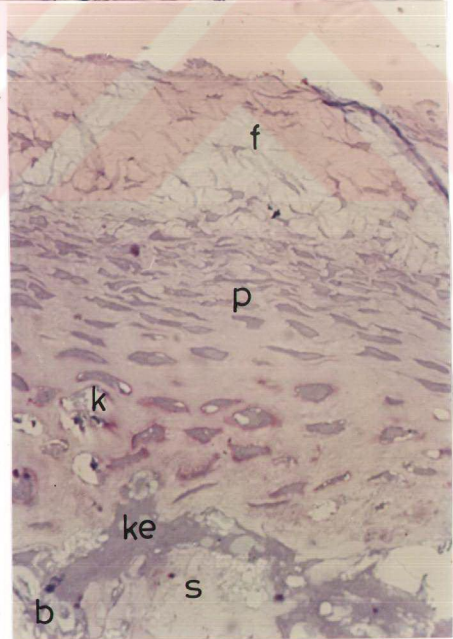
k: Kıkırdak tabaka

ke: Kemik trabekülü

s: Süngersi kemik

(a: Toludin mavisi x 200)

(b: Toludin mavisi x 500)



Kolşisin enjekte edilmeyen kontrol grubundaki hayvanların frontal kesitlerinde, sayıları 3 haftalıktan, puberteye ve erişkine doğru giderek azalan ender mitotik hücreler gözlemlendi (Resim 9,10,11,12) (Tablo 1,2,3).

Bu hücrelerin kolşisinle yaklaşık 8 saatlik süre içinde metafaz evresinde durdurularak, aynı süre içerisinde daha çok mitotik hücrenin sayılabilmesi amacı ile hazırlanan "deney grubu" örneklerinde saptanan mitoz sayıları Tablo 1,2,3'de gösterilmiştir.

Mitotik hücrelerin, çoğalma tabakasında yoğunlaşmış olduğu, bunun yanında fibröz ve kıkırdak tabakada daha seyrek oldukları görüldü.

*Tablo 1*  
3 haftalık sıçanlardan oluşan 1. gruptaki 1000 hücredeki mitoz sayıları:

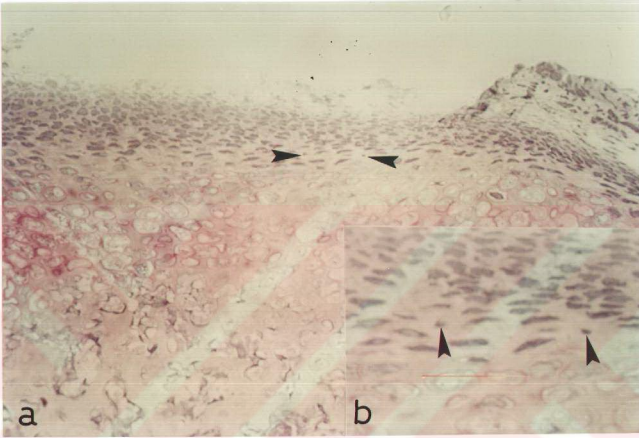
<i>Deney (n=10)</i>	<i>Kontrol (n=10)</i>
41	1
26	3
24	2
27	1
25	1
31	2
35	1
31	3
30	2
32	1

*Tablo 2*  
*Puberte dönemindeki sıçanlardan oluşan 2. gruptaki 1000 hücredeki mitoz sayıları*

<i>Deney (n=10)</i>	<i>Kontrol (n=10)</i>
12	2
18	1
15	1
13	1
13	0
14	1
10	0
14	1
14	2
13	2

*Tablo 3*  
*Erişkin sıçanlardan oluşan 3. gruptaki 1000 hücredeki mitoz sayıları*

<i>Deney (n=10)</i>	<i>Kontrol (n=10)</i>
3	0
4	1
3	1
2	0
5	1
3	0
2	2
3	0
2	2
3	1



Resim 10

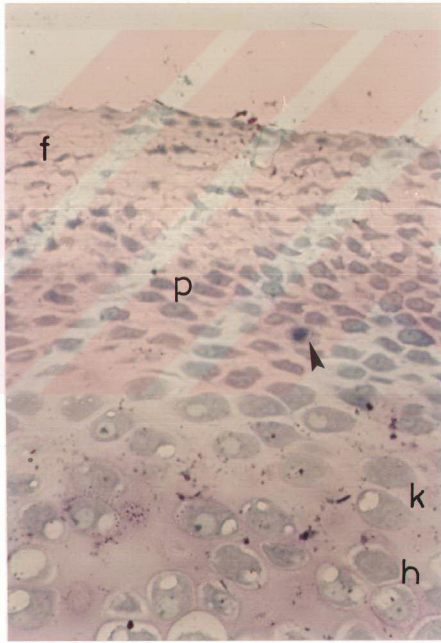
3 haftalık kontrol grubu

Çoğalma bölgesinde, ok ile işaretli ender mitoz hücreleri görülmektedir

(a: Toluidin mavisi x 200)

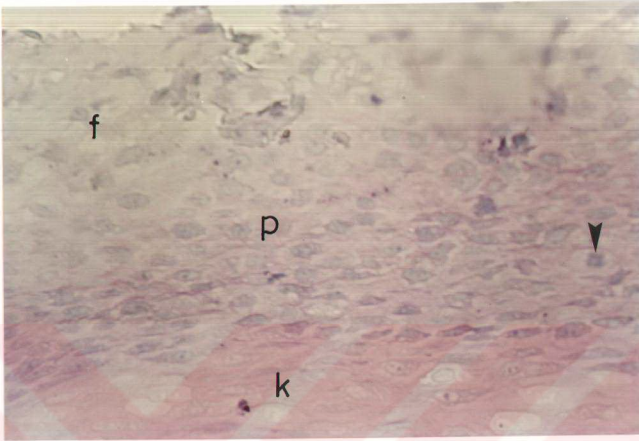
(b: Toluidin mavisi x 500)





Resim 11

3 haftalık kontrol grubu. Ok ile işaretli mitoz hücresi görülmektedir.  
f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi k: Kıkırdak h: hipertrofi bölgesi  
(Toluidin mavisi x 400)

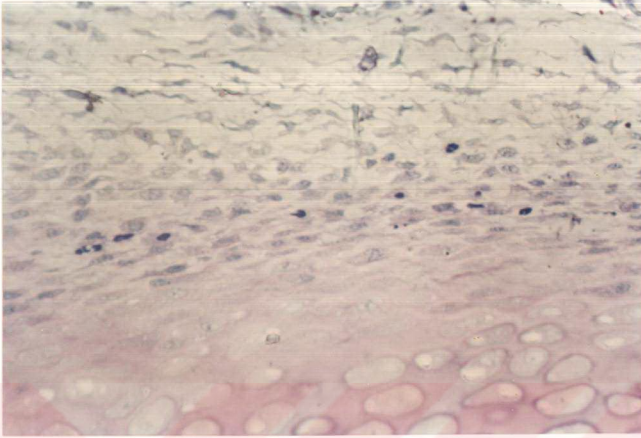


Resim 12 : Puberte kontrol grubu  
Ender mitoz hücrelerine rastlandı (Ok ile işaretli)  
f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi k: Kıkırdak tabaka  
(Toluidin mavisi x 500)

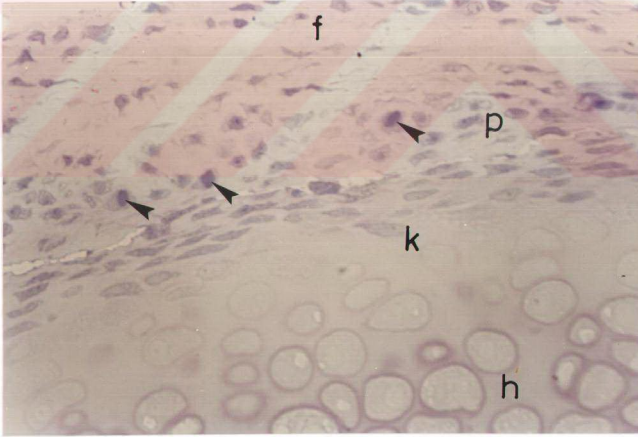
İntraperitoneal kolşisin verilmiş, 3 haftalık sıçan mandibula kondilinde, çoğalma bölgesinde yoğunlaşmış, sık mitotik hücreler saptandı (Resim 5).

Mitoz hücrelerinin diğer çok kenarlı mezenkim hücrelere göre daha iri, homojen ve yuvarlak sitoplazmalı oldukları saptandı. Bu hücrelerin koyu mavi kromozom yumağıyla, kesit yönüne göre farklı şekil ve büyüklüklerde oldukları görüldü.

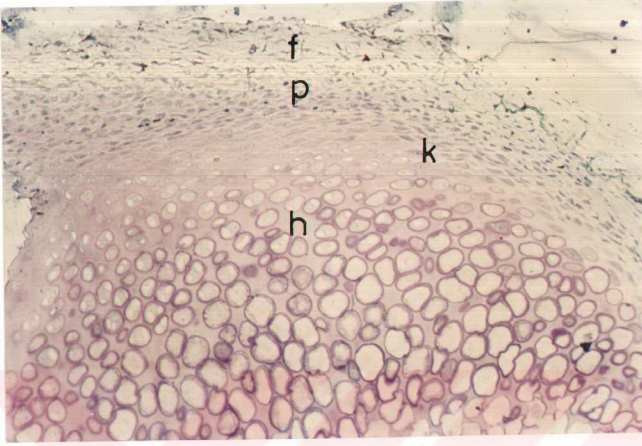
Puberte dönemindeki örneklerde, kondroprogenitör bölgede, 3 haftalık örneklere kıyasla daha seyrek, erişkin gruba oranla daha sık mitotik hücreye rastlandı (Resim 13,14,15,16,17).



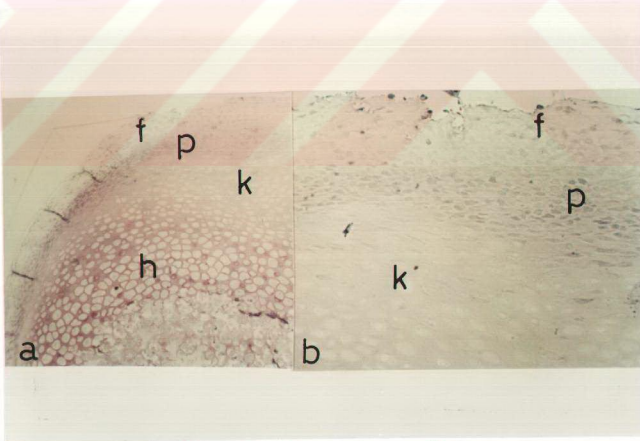
Resim 13 : Puberte deney grubu  
 Çoğalma bölgesinde mitoz hücreleri görülmektedir  
 (Toluidin mavisi x 500)



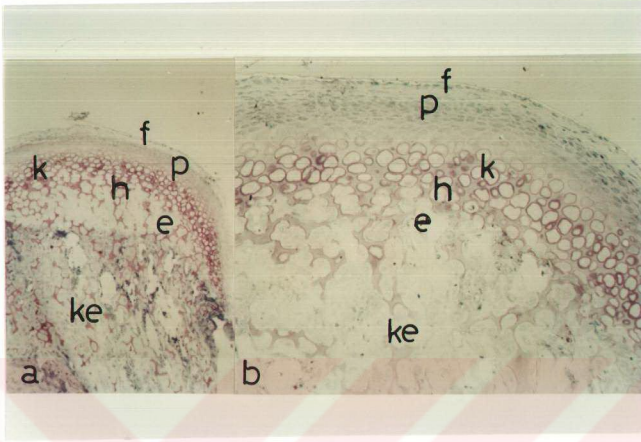
Resim 14 : Puberte deney grubu  
 Çoğalma bölgesinde mitoz hücreleri görülmektedir (Ok ile işaretli)  
 f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi k: Kıkırdak tabaka h: Hipertrofi bölgesi  
 (Toluidin mavisi x 500)



Resim 15 : Puberte deney grubu  
 Çoğalma bölgesinde çok sayıda mitoz görülmektedir  
 f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi k: Kıkırdak tabaka h: Hipertrofi bölgesi  
 (Toluidin mavisi x 200)



Resim 16 : Puberte deney grubu  
 Çoğalma bölgesinde yoğunlaşmış mitozlar görülmektedir  
 f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi k: Kıkırdak tabaka h: Hipertrofi bölgesi  
 (a: Toluidin mavisi x 80 b: Toluidin mavisi x 200)



Resim 17 : Puberte deney grubu

f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi h: Hipertrofi tabakası  
 k: Kıkırdak tabaka e: Erozyon bölgesi ke: Kemik trabekülü  
 (a: Toluidin mavisi x 80 b: Toluidin mavisi x 200)

Puberte örneklerinde daha genç dönemlere oranla sistemik ya da hormonal bir atılımı çağrıştırılabilecek mitotik aktivite farkına rastlanmadı.

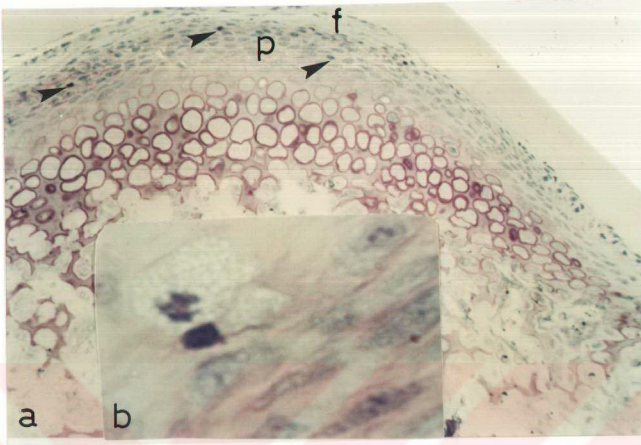
Puberte örneklerindeki mitotik hücrelerin 3 haftalık grupla benzer şekil ve konum özellikleri gösterdikleri saptandı (Resim 13,14,18). Yine bu örneklerde kıkırdak tabakanın 3 haftalıklara göre daha ince, kondroblast benzeri hücrelerin daha yassı oldukları görüldü.

Öte yandan hipertrofik bölgede kondrositlerin daha şişkin, çoğunun birbiriyle kaynaşmış durumda olduğu, matrisin azaldığı saptandı.

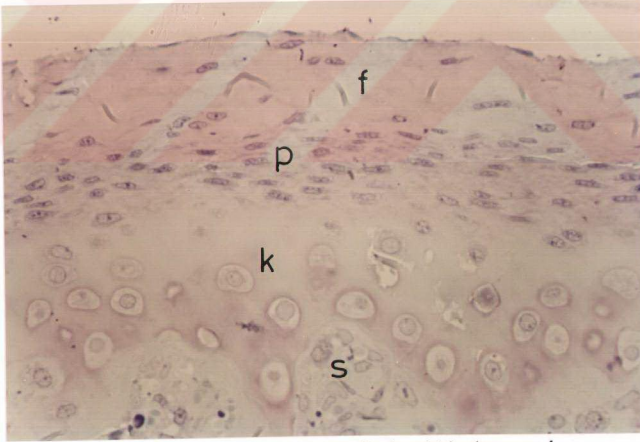
Kolşisin enjekte edilen erişkin deney grubunda, kontroprogenitör tabakada bazı kesitlerde ender, bazılarında hiçbir mitoz rastlanmadı (Resim 19).

Sonuç olarak, büyüme kinetiği yönünden karşılaştırılan üç ayrı yaş grubu arasında, 3 haftalıktan puberteye, oradan da erişkine, mitoz indexinin azaldığı gözlemlendi.





Resim 18 : Puberte deney grubu  
 Çoğalma tabakasında yoğunlaşmış mitoz hücreleri görülmektedir. (Ok ile işaretli)  
 f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi  
 (a: Toluidin mavisi x 200) (b: Toluidin mavisi x 1000)



Resim 19 :Kolşisin enjekte edilmiş erişkin deney grubu  
 Bu kesitte mitoz rastlanmamıştır  
 f: Fibröz tabaka p: Çoğalma bölgesi k: Kıkırdak tabaka s: Süngersi kemik  
 (Toluidin mavisi x 400)



## TARTIŞMA

Araştırmamızda elde ettiğimiz mitoz sayılarını ve histolojik bulguları, önce kolşisin enjekte edilmeyen kontrol grupları ile, daha sonra da kendi aralarında kıyasladık.

I. Grup: 3 haftalık sıçanlardan oluşan bu grupta, 10 adet kolşisin enjekte edilen deney, 10 adet kontrol olmak üzere toplam 20 sıçan bulunmaktaydı.

Kolşisin enjekte edilen deney grubu ile ilaç verilmeyen kontrol grubu arasında 1000 hücredeki mitoz sayılarının, istatistiksel analizi (Mann Whitney U testi) yapıldığında, ileri derecede anlamlı fark olduğunu saptadık ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4).

3 haftalık sıçanlardan oluşan bu grubun histolojik kesitlerinde, kondil beş tabakadan oluşmaktadır:

- a) Fibröz tabaka
- b) Kondroprogenitör tabaka
- c) Kıkırdaklaşma bölgesi
- d) Hipertrofi bölgesi
- e) Endokondral kemikleşme bölgesi

**Tablo 4**  
*Deney ve Kontrol Gruplarının Kendi Aralarında Karşılaştırılması*  
*(Mann-Whitney U Testi)*

	<i>DENEY</i>	<i>KONTROL</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm SD(n)$ , <i>Ortanca</i>	$\bar{x} \pm SD(n)$ , <i>Ortanca</i>		
1.Grup (3.Hafta)	30.2±5.13(10),31	1.7±0.82(10),1,5	U=0	p<0.001
2.Grup (Puberte)	13.6±2.06(10),13.5	1.1±0.73(10),1	U=0	p<0.001
3. Grup (Erişkin)	3±0.94(10),3	0.8±0.78(10),1	U=3	p<0.001

Puberde dönemindeki sıçanlardan oluşan 2. grup, erişkin sıçanlardan oluşan 3. grup ile kıyaslandığında, 3 haftalık sıçanlardaki kondroprogenitör tabakanın ve kıkırdaklaşma bölgesinin daha kalın olduğunu saptadık.

3 haftalık sıçanlardan oluşan 1. grupta, fibröz tabaka ve kıkırdaklaşma bölgesinde seyrek mitozla rağmen, kondroprogenitör tabakada, oldukça yoğun mitotik hücre gördük.

1.Gruptaki deney hayvanlarında saptadığımız mitoz sayılarını, 2. ve 3. grup deney hayvanlarındaki mitoz sayıları ile kıyasladığımızda, (Mann Whitney U testi) ileri derecede anlamlı fark olduğunu gördük ( $p < 0.001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5**  
*Deney gruplarının birbirleriyle karşılaştırılması*  
*(Mann Whitney U testi)*

<i>Deney Grupları</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
1.Grup-2.Grup (3 Hafta-Puberte)	U=0	p<0.001
1. Grup-3.Grup (3 Hafta-Erişkin)	U=0	p<0.001
2. Grup-3.Grup (Puberte-Erişkin)	U=0	p<0.001

Puberte dönemindeki sıçanlardan oluşan 2.grupta kolşisin enjekte edilen deney grubu ile ilaç verilmeyen kontrol grubu arasında 1000 hücredeki mitoz sayılarının, istatistiksel analizi (Mann Whitney U testi) sonucu ileri derecede anlamlı fark olduğunu saptadık ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4).

Bu gruptaki örneklerin histolojik kesitlerinde, mandibula kondilinin,

- a) Fibröz tabaka
- b) Kondroprogenitör tabaka
- c) Kıkırdaklaşma bölgesi
- d) Hipertrofi bölgesi
- e) Endokondral kemikleşme bölgesi olmak üzere 5 tabakadan oluştuğunu saptadık.

Kondroprogenitör tabaka ve kıkırdaklaşma bölgesinin, erişkin gruba oranla daha kalın olduklarını gözlemledik. Puberte grubundaki hipertrofik bölgenin, 3 haftalık ve erişkin gruplara oranla, daha az hücrelerarası matrise sahip olduğunu ve şişkin hücrelerden meydana geldiğini saptadık.

2. Grup deney havyanlarının mandibula kondillerinin frontal kesitlerinde, kondroprogenitör bölgede, 3 haftalık gruba oranla daha ender, erişkin gruba oranla daha sık mitotik hücreye rastladık.

Bu gruptaki kolşisin enjekte edilen deney hayvanlarının 1000 hücredeki mitoz sayılarını, erişkin deney grubu ile kıyasladığımızda, istatistiksel analiz (Mann Whitney U testi) sonucu, ileri derecede anlamlı fark olduğunu saptadık ( $p < 0.001$ ) (Tablo 5).

Erişkin (4 aylık) sıçanlardan oluşan 3. grupta, kolşisin enjekte edilen deney grubu ile ilaç verilmeyen kontrol grubu arasında, 1000 hücredeki mitoz sayılarının istatistiksel analizi (Mann Whitney U testi) sonucu,

ileri derecede anlamlı fark olduğunu gördük ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4).

Bu gruptaki sıçan mandibula kondili frontal kesitlerinde, kondil başının yüzeyde düz hücrelerden oluşan artiküler fibröz, ortada kondroprogenitör ve en altta artık bir kıkırdak tabaka olmak üzere toplam 3 tabakadan oluştuğunu gözlemledik.

Bu gruptaki sıçanların kondillerindeki kondroprogenitör ve kıkırdak tabakaların, 1. ve 2. gruba oranla belirgin bir biçimde incelmış olduğunu gördük.

3.Grupta kondoprogenitör tabakada, oldukça az sayıda mitoz hücresine rastladık.

Her üç grupta da, mitoz hücrelerinin homojen yapıda ve yuvarlık sitoplazmalı olduklarını saptadık.

Tüm gruplarda kolşisin enjekte edilen deney grupları ile ilaç verilmeyen kontrol grupları arasında, istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark olması ( $p < 0.001$ ), uyguladığımız kolşisin mitozu metafaz safhasında bloke etmesi açısından başarılı olduğunu göstermektedir.

Bu şekilde çoğalma siklusu, 8 saatlik bir süre için kontrol altında tutularak mitoz figür sayısı yapay olarak çoğaltılabilmiş ve daha sağlıklı bir sayısal değerlendirme yapılabilmektedir.

Kolşisin uyguladığımız deney gruplarının histolojik kesitlerinde aşırı doza bağlı hücrelerde dejenerasyon ya da yetersiz doza bağlı anafaz veya telofaz safhasında hücrelere rastlamadık.

Mandibula kondillerindeki tabakalar, değişik araştırmacılar tarafından farklı şekillerde isimlendirilmiştir:

Luder (1983), maymunlarda yaptığı araştırmada, kondili beş tabakaya ayırmıştır:

- a) Fibröz tabaka
- b) İntermediate tabaka
- c) Değişim tabakası
- d) Hipertrofik tabaka
- e) Erozyon alanı(46)

Campos ve ark, (1985), sıçanlarda yaptıkları çalışmada kondili dört tabakaya ayırmışlardır:

- a) Fibröz tabaka
- b) Embriyojenik tabaka
- c) Kıkırdak tabaka
- d) Hipertrofik tabaka(11)

Luder ve ark. (1988), sıçan mandibula kondilini beş tabakaya ayırarak incelemişlerdir:

- a) Fibröz tabaka
- b) Polimorfik hücre tabakası
- c) Yassılaştırmış hücre tabakası
- d) Üst hipertrofik hücre tabakası
- e) Alt hipertrofik hücre tabakası(47).

Matsumoto ve ark.(1991), sıçan mandibula kondilinin:

- a) Fibröz
- b) Proliferatif
- c) Olgunlaşma
- d) Hipertrofi

tabakaları olmak üzere dört tabakadan oluştuğunu belirtmişlerdir(51).

Mizuno ve ark.(1990), 3 ve 6 haftalık sıçanlarda yaptıkları çalışmada artiküler fibröz tabakayı, kendi içinde F<sub>1</sub> ve F<sub>2</sub> tabakaları olmak üzere iki kısımda incelemişlerdir. F<sub>1</sub> tabakasını, yüzeyde çok sayıda hücre içe-



ren, yukarıda snovyal membranla birleşen F<sub>2</sub> tabakasını ise, çoğalma tabakasına birleşik, daha az sayıda hücre içeren tabakalar olarak tanımlamışlardır(55).

Çalışmamızda fibröz tabakanın, fibroblast benzeri düz hücrelerden oluşan, hücreler arasında geniş aralıkların bulunduğu bir alan olduğunu gözlemledik. Burada saptadığımız mitotik hücreler, kondroprogenitör tabakaya oranla çok daha az sayıdaydı ve tabaka yenilenmesi ile ilgili olabileceği izlenimini vermekteydi. Mitoz, kondroprogenitör tabakada yoğunlaşmıştı.

Kondil büyümesi, üç parametrelili bir süreçtir:

- 1- Mitotik aktivite
- 2- Hipertrofi
- 3- Matris sentezi(46,47,66).

Bu parametreleri incelemeyi amaçlayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır(37,41,46,47).

Mitotik aktivite, sistemik ya da hormonal etkilenmelerle veya extresek (dış faktörlerle) uyarılabilir. Büyüme üzerinde rolü olan hipertrofinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır(47).

Luder (1983), yaşları 1.6 ve 3.6 arasında değişen 4 maymunda, H-thymidine ve H-proline kullanarak yaptığı çalışmada progenitör hücrelerin, kırıldak tabakaya doğru çoğalma ve farklılaşma dinamiğini incelemiştir. En fazla mitotik aktiviteyi intermediate (kondroprogenitör) tabakanın santral ve posterior kısımlarında gördüğünü belirtmiştir(46).

Campos ve ark. (1985), 21 adet erkek wistar sıçanı kullanarak, mandibula kondilinde morfometrik bir çalışma yapmışlardır. Sıçanlar, yeni doğmuş, 10,15,20,30,60 ve 120 günlük olmak üzere yedi gruba ayrılmışlardır. Embriyojenik (kondroprogenitör) tabaka kalınlığının 20 günlük sıçan-

larda en üst düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir. Kondilin yapısının 30. günde belirginleştiğini ve 60. günden itibaren bütün tabakalarda bir stabilizasyon saptadıklarını belirtmişlerdir(11).

Luder ve ark.(1988), 20 günlük sıçanlarda H-thymidine kullanarak, ışık mikroskobu ile yaptıkları çalışmada mitozun % 85 oranında polimorfik hücre tabakasında olduğunu belirtmişlerdir(47).

Copray ve ark. (1989), yeni doğmuş, 4,10,16,21,28,60,90 ve 180 günlük sıçanlarda ışık ve elektron mikroskobu kullanarak mandibula kondilini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar, kondrojenik alanın kalınlığının, postnatal gelişim esnasında azalma gösterdiğini, 90. günde sadece birkaç hücre ihtiva ettiğini, 180. günde ise bu alanın net bir biçimde ayırdedilemediğini belirtmişlerdir(13).

Hinton (1989), sıçanlarda yaptığı çalışmada, kondilektomi sonrasında matris sentezi ve mineralizasyonu araştırmıştır. Araştırmacı, çalışmasında, 29 günlük sıçanları üç gruba ayırmıştır:

- a) Kontrol grubu
- b) Kondilektomi yapılan grup
- c) Kondil bölgesinin açılıp, kondilektomi yapılmayan grup,

Araştırmasında ışık mikroskobu kullanmış ve matris sentezi incelemeleri için sülfat alımı miktarını tespit etmiştir. Sıçanlar, cerrahi girişimi takiben 18. saatte 2., 7., 14. günlerde öldürülmüşlerdir. Kıkırdak matrisindeki proteoglikan sentezinin bir göstergesi olan sülfat miktarının, kondilektomi yapılan grupta 7. ve 14. günlerde belirgin bir biçimde azaldığını saptamıştır. Araştırmacı, artiküler (aralıklı) kuvvetlerin, kondil kıkırdağından uzaklaşması ile matris sentezinde azalma olduğunu belirtmiştir(30).

Livne ve ark. (1990), yeni doğmuş ICR farelerinde ışık ve elektron mikroskobu ile, H-thymidine kullanarak, kondilin DNA sentezi ve diğer matris komponentlerini araştırmışlardır. Kondilde iki ana hücre grubu tespit etmişlerdir: Bunlardan birincisi, kondroprogenitör tabakada bulunan, çoğalma ve farklılaşma özelliği gösteren hücreler, ikincisi ise değişik olgunlaşma dönemindeki kıkırdak hücreleridir. Kondil büyümesinin, çoğalma ve farklılaşma özelliği olan hücrelerden meydana geldiğini saptamışlardır(41).

Yamada ve ark. (1991), 21 günlük sıçanlarda sert ve yumuşak diyetin kondil kıkırdığına olan etkisini incelemişlerdir. Yumuşak diyetle beslenen grupta, 4. haftada proliferatif alanda, 8. haftada ise hipertrofik alanda diğer gruba oranla inceltme olduğunu saptamışlardır. Önce yumuşak diyetle, daha sonra sert diyetle beslenen grupta ise, 4. haftada kıkırdağın normale döndüğünü belirtmişlerdir(76).

Matsumoto ve ark.(1991), ışık ve elektron mikroskobu kullanarak, düşük Ca oranlı diyetin, sıçan mandibula kondilindeki etkisini araştırmışlardır. Düşük oranlı Ca verilen deney grubunda, kontrol grubuna oranla kondrosit olgunlaşması ve hücre organelleri gelişiminin inhibe olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hipertrofik alanda, extrasellüler matrisde kalsifikasyonun azaldığını saptamışlardır(51).

Marchi ve ark. (1991), 20 günlük sıçanlarda elektron mikroskobu kullanarak yaptıkları morfometrik çalışmada, kondilin kıkırdak yapısı gösteren yassı hücre tabakası, üst ve alt hipertrofik hücre tabakaları ile kıkırdak yapısı göstermeyen artiküler tabaka ve proliferatif alan olmak üzere, başlıca iki kısımda incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. İmmunperoksidaz metodu ile kıkırdağa özgü bir kollajen olan tip II kollajenin varlığını, artiküler ve proliferatif tabakalarda tespit etmediklerini bildirmişlerdir(50).

Hinton (1993), sıçanlar üzerinde yaptığı araştırmada, besinlerin mandibula kondilindeki matris sentezinde meydana getirdiği değişiklikleri incelemiştir. Bu çalışmada 16 sıçan kullanılmış, bunların 8'i yumuşak diyetle, 8'i de normal diyetle beslenmişlerdir (21 günlük süre için). Matris sentezinde meydana meydana gelen değişiklikler sülfat alımı ile llmştr. Bu çalışmanın sonucunda, yumuşak diyetle beslenen sıçanlarda, kondil kırırdağının belirgin bir biçimde incelendiğini, sülfat alımı ve buna bağlı olarak matris sentezinin azaldığını bildirmiştir. Tekrar normal diyete dönen sıçanlarda ise, normal kırırdağ kalınlığı ve matris sentezinin tekrar oluştugunu gözlemlemiştir(32).

Biz bu çalışmada, esas olarak postnatal dönemde, kondil büyümesinin puberte dönemine rastlayan hormonal değişimlerden etkilenip etkilenmediğini ve dolaylı olarak iskelet büyümesi paternini izleyip izlemediğini araştırdık.

Kolşisinle mitoz sayımı yöntemini, salt daha sağlıklı ve sayısal sonuçlar vermesi bakımından morfometrik yönteme tercih ettik.

Mitoz sayılarının 3 haftalıktan puberteye, oradan erişkine doğru, istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olacak şekilde azalması, sıçan mandibula kondilinin büyüme kırırdağının mitotik aktivite açısından puberte değişiminden etkilenmediğini göstermektedir.

Araştırmamızda saptadığımız puberte döneminde hipertrofik bölgedeki genişlemenin bir başka parametre olarak kondilin büyümesi içindeki rolü veya bu dönem için spesifik olup olmadığı bilinmemektedir(47).

## SONUÇ

---

Araştırmamızın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

1- Postnatal dönemde, sıçan mandibula kondilinde, yüzeyden itibaren şu tabakalar izlenmektedir:

- a) Fibröz tabaka
- b) Kondroprogenitör tabaka
- c) Kıkırdaklaşma bölgesi
- d) Hipertrofi tabakası
- e) Endokondral kemikleşme bölgesi

2- Kondroprogenitör tabaka, 3 haftalıktan erişkine doğru giderek incelmektedir.

3- Mitotik hücreler, kondroprogenitör tabakada yoğun, fibröz tabaka ve kıkırdaklaşma bölgesinde daha seyrek.

4- Mitotik aktivite en yoğun olarak 3 haftalık sıçanlarda izlenmektedir. Puberte ve erişkin gruba doğru giderek azalmaktadır ( $p < 0.001$ ).

Sonuç olarak; mandibula kondili büyüme kıkırdağının bir büyüme atılımı faktörü olan puberte değişiminden etkilenmediği görülmektedir.



## Ö Z E T

---

Çalışmamızda kondil büyümesinin puberte döneminde mitotik aktivite açısından herhangi bir farklılık gösterip göstermediğini inceledik.

Araştırmamızı, İ.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM), İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Birimi ve İ.Ü.Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirdik.

Çalışmamızda, 3 haftalık, puberte döneminde ( $50\pm 10$ ) günlük ve erişkin (4 aylık) toplam 60 adet erkek Wistar Albino sıçanı kullandık. Sıçanları üç gruba ayırdık:

1. Grup : 3 haftalık sıçanlardan oluşan bu grupta, 10 adet deney, 10 adet kontrol olmak üzere, toplam 20 sıçan bulunmaktadır.
2. Grup : Puberte dönemindeki ( $50\pm 10$ ) günlük sıçanlardan oluşan bu grupta, 10 adet deney, 10 adet kontrol olmak üzere toplam 20 sıçan bulunmaktadır.
3. Grup : Erişkin (4 aylık) sıçanlardan oluşan bu grupta, 10 adet deney, 10 adet kontrol olmak üzere toplam 20 sıçan bulunmaktadır.

Deney gruplarındaki hayvanlara, mitozu metafaz safhasında durduran kolşisini, saat 7.00'de 10.00'da ve 13.00'de olmak üzere 3 kez (1mg/kg, % 0.9 serum fizyolojik içinde) verdik.

Tüm hayvanları, son ilaç verilmesinden 2 saat sonra, ether anestezi ile öldürdük. Mandibula kondillerini çıkartarak, 1 mikronluk yarı ince kesitler hazırladık. Işık mikroskopunda, 1000 hücredeki mitoz sayılarını tespit ettik.

Araştırmamızda, mitoz sayılarının 3 haftalıktan başlayarak, puberte ve erişkin gruba doğru, ileri derecede anlamlı olacak şekilde azaldığını saptadık ( $p < 0.001$ ).

Sonuç olarak, mandibula kondilinin puberte döneminden, mitotik aktivite açısından etkilenmediğini gördük.

## SUMMARY

---

Attempts were made in our study to investigate whether condylar growth manifested any diversity in respect of mitotic activity during puberty.

We carried out our research at the Center of Experimental Medicine of the Istanbul Medical Faculty of the Istanbul University, at the Branch Department of Histology and Embryology of the Istanbul School of Dentistry of the Istanbul University and again at the Department of Histology and Embryology of Morphological Science section of the Istanbul Medical Faculty of Istanbul University.

In our study we employed totally 60 male Wistar Albino rats of 3 weeks,  $50 \pm 10$  days of pubertal age and at adult age (4 months). We divided the rats into three groups as follows:

1.Group: In this group which was comprised of rats of 3 weeks, there were 10 experimental and 10 controls, totally 20 rats.

2.Group: In this group which was comprised of rats at pubertal stage ( $50 \pm 10$  days) there were 10 experimental and 10 controls, totally 20 rats.

3.Group: In this group which was comprised of adult rats (4

months), there were 10 experimental and 10 controls, totally 20 rats.

We administered to the experimental rats colchicine, which ceased mitosis at metaphase stage; at 7.00, 10.00 and 13.00 hours, totally 3 times (1 mg/kg, in 0.9% physiological saline). We sacrificed all animals with ether anesthesia 2 hours after the last administration of the drug. Removing their mandibular condyles, we prepared semithin sections of 1 micron each. We counted the cells in mitotic stage in 1000 cells under the light microscope. In our study we detected that mitotic rates severely decreased significantly, starting from three weeks and progressing to the pubertal and adult group ( $p < 0.001$ ).

In conclusion, we revealed that mandibular condyle was not affected at pubertal period in respect of mitotic activity.

## KAYNAKLAR

---

- 1- Aherne WA, Camlejohn RS, Wright NA. An introduction of Cell Population Kinetics. London: Edward Arnold Publishers Ltd, 1977:17-26.
- 2- Akerman S, Kopp S, Rohlin M. Histological changes in temporomandibular joints from elderly individuals. Acta Odontol Scand 1986;44:231-239.
- 3- Appleton J. The fine structure of a surface layer over the fibrous articular tissue of the rat mandibular condyle. Arch Oral Biol 1978;23:719-23.
- 4- Ben-Ami Y, Mark H von der, Franzen A, Bernard B, Lunazzi GC, Silbermann M. Transformation of fetal secondary cartilage into embryonic bone in organ cultures of human mandibular condyles. Cell Tissue Res 1993;271:317-22.
- 5- Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E, Nitzan R, Ron M. Colchicine inhibits spermatozoal motility in vitro. Int J Fertil Menopausal Stud 1993;38:301-4.

- 6- Ben-Chetrit E, Schermann JM, Zylber E, Levy M. Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J. Rheumatol* 1994;21:710-3.
- 7- Bermejo Fenoll A, Gonzalez Sequeros O, Gonzalez Gonzalez JM. Histological study of the temporomandibular joint capsule: Theory of the articular complex. *Acta Anat* 1992;145:24-28.
- 8- Bermejo Fenoll A, Gonzalez O, Gonzalez JM. The pig as an animal model for experimentation on the temporomandibular articular complex. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:18-23.
- 9- Bibb CA, Pullinger AG, Baldioceda F. Serial variation in histological character of articular soft tissue in young human adult temporomandibular joint condyles. *Arch Oral Biol* 1993;38:343-52.
- 10- Bouvier M, Zimny ML. Effects of mechanical loads on surface morphology of the condylar cartilage of the mandible in rats. *Acta Anat* 1987;129-293-300.
- 11- Campos MNM, Cruz AR. Morphometric study of the mandibular condyle of the rat during postnatal development. *Acta Anat* 1985;123:1989-94.
- 12- Chappey ON, Niel E, Wautier JL, Hung PP, Dervichian M, Cattan D, Schermann JM. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:360-7.
- 13- Copray JCVM, Liem RSB. Ultrastructural changes associated with weaning in the mandibular condyle of the rat. *Acta Anat* 1989;134:35-47.
- 14- Das UN. Colchicine in diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 1993;41:213.



- 15- Du Brul EL. Sicher's Oral Anatomy. Seventh edn. St.Louis: Mosby, 1980:141.
- 16- Edmond Rouan SK, Otterness IG, Cunningham AC, Holden HE, Rhodes CT. Reversal of colchicine-induced mitotic arrest in Chinese hamster cells with a colchicine-specific monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1990;137:779-787.
- 17- Ellis E, Hinton RJ. Histologic examination of the temporomandibular joint after mandibular advancement with and without rigid fixation: An experimental investigation in adult macaca mulatta. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:1316-1327.
- 18- Emerich DF, Walsh TJ. Cholinergic cell loss and cognitive impairments following intraventricular or intradentate injection of colchicine. *Brain Res* 1990;517:157-67.
- 19- Engelsma SO, Jansen HWB, Duterloo HS. An invivo transplantation study of growth of the mandibular condyle in a functional position in the rat. *Arch Oral Biol* 1980;25:305-11.
- 20- Erbenli T. Biyoloji Ders Notları. 2. Baskı İstanbul: Taş Matbaası, 1983:89-90.
- 21- Erimoğlu C. İnsan Anatomisi. İstanbul: İ.Ü.Basımevi ve Film Merkezi, 1990:65-68.
- 22- Flygare L, Klinge B, Rohlin M, Akerman S, Lanke J. Calcified cartilage zone and its dimensional relationship to the articular cartilage in the human TMJ of elderly individuals. *Acta Odontol Scand* 1993;51-183:191.
- 23- Gerber A, Steinhardt G, Carmichael RP. Dental Occlusion and Temporomandibular Joint. Chicago London: Quintessence Publishing, 1990:26.

- 24- Ghaskadbi S, Vaidya VG. Studies on modulation of the effects of colchicine by L-cysteine using bone marrow of Swiss mice. *Mutation Res* 1991;260:181-85.
- 25- Girdler NM. The behaviour of mandibular condylar cartilage in cell culture. *J Oral Maxillofac. Surg* 1993;22:178-184.
- 26- Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth edn. Macmillan Publishing, 1980:718-20.
- 27- Gürsoy N. Ortodontinin Biyolojik Temelleri. İstanbul: Doyuran Matbaası, 1988:71-75.
- 28- Hansson TL. Current concepts about the temporomandibular joint. *J Prosthet Dent* 1986;55:370-71.
- 29- Hastie SB. Interactions of colchicine with tubulin. *Pharmac Ther* 1991;51:377-401.
- 30- Hinton RJ. Effect of condylotomy on matrix synthesis and mineralization in the rat mandibular condylar cartilage. *Arch Oral Biol* 1989;34:1003-1009.
- 31- Hinton RJ. Jaw protruder muscles and condylar cartilage growth in the rat. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991;100:436-42.
- 32- Hinton RJ. Effect of dietary consistency on matrix synthesis and composition in the rat condylar cartilage. *Acta Anat* 1993;147:97-104.
- 33- Ide Y, Nakazawa K. Anatomical Atlas of the Temporomandibular Joint. Tokyo: Quintessence Publishing, 1991:22-25.
- 34- İsoțupa KP, Makinen KK, Carlsson DS. Proteinase, phosphatase and glucuronidase activities in the growing mandible and temporomandibular joint of the guinea pig. *Ann Anat* 1992;174:441-46.

- 35- Kantomaa T, Hall BK. Mechanism of adaptation in the mandibular condyle of the mouse. *Acta Anat* 1988;132:114-119.
- 36- Kantomaa T, Hall BK. On the importance of cAMP and Ca in mandibular condylar growth and adaptation. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991;99:418-26.
- 37- Kantomaa T, Tuominen M, Pirttiniemi P, Rönning O. Weaning and the histology of the mandibular condyle in the rat. *Acta Anat* 1992;144:311-15.
- 38- Levy M, Spino M, Read SE. Colchicine: A state of the art review. *Pharmacotherapy* 1991;11:196-211.
- 39- Livne E, Oliver C, Leapmen RD, Rosenberg LC, Poole AR, Silbermann M. Age related changes in the role of matrix vesicles in the mandibular condylar cartilage. *J Anat* 1987;150:61-74.
- 40- Livne E, Oliver C, Silbermann M. Further characterization of the chondroprogenitor zone in mandibular condyles of suckling mice. *Acta Anat* 1987;129:231-37.
- 41- Livne E, Lewinson D, Dickson G, Silberman M. Histochemical study of matrical components in the mandibular condyle of the neonatal mouse. *Acta Anat* 1990;138:32-41.
- 42- Livne E, Weiss A, Silbermann M. Changes in growth patterns in mouse condylar cartilage associated with skeletal maturation and senescence. *Growth Dev Aging* 1990;54:183-93.
- 43- Livne E. Diarthrosis in the mouse: From different cellular structure to similar joint appearance. *Anat Rec* 1993;236:351-54.
- 44- Lubsen C, Hansson TL, Nordstrom BB, Solberg WK. Histomorphometric analysis of cartilage and subchondral bone in mandibular condyles of young human adults at autopsy. *Arch Oral Biol* 1985;2:129-136.

- 45- Lubsen C, Hansson TL, Nordstrom BB, Solberg WK. Histomorphometry of age and sex changes in mandibular condyles of young human adults. Arch Oral Biol 1987;10:729-733.
- 46- Luder HU. Structure and growth activities of the mandibular condyle in monkeys (*macaca fascicularis*) Intracondyler variations. Am J Anat 1983;166:223-35.
- 47- Luder HU, Leblond CP, Mark von der K. Cellular stages in cartilage formation as revealed by morphometry, radiography and type 2 collagen immunostaining of the mandibular condyle from weanling rats. Am J Anat 1988;182:197-214.
- 48- Luder HU, Schroeder HE. Light and electron microscopic morphology of the temporomandibular joint in growing and mature crab-eating monkeys: (*macaca fascicularis*): The condylar articular layer. Anat Embryol 1990;181:499-511.
- 49- Maor G, Silbermann M, von der Mark K, Heingard D, Laron Zvi. Insulin enhances the growth of cartilage in organ and tissue cultures of mouse neonatal mandibular condyle. Calcif Tissue Int 1993;52:291-99.
- 50- Marchi F, Luder HU, Leblond CP. Changes in cells secretory organelles and extracellular matrix during endochondral ossification in the mandibular condyle of the growing rat. Am J Anat 1991;190:41-73.
- 51- Matsumoto F, Miyamoto Y, Nagayama M. Light and electrom microscopic observations on the mandibular condylar cartilages in growing rats on a low-calcium diet. Acta Anat 1991;142:41-48.
- 52- Menino MJ, Cutrin C, Vieira R, Barrio E, Parafita MA. Colchicine alters lactate utilization in isolated hepatocytes of rats treated with CCl<sub>4</sub> and ethanol. Life Sci 1993;52:13-18.

- 53- Mery P, Riou B, Chemla D, Lecarpentier Y. Cardiotoxicity of colchicine in the rat. *Intensive Care Med* 1994;20:119-23.
- 54- Mizoguchi I, Nakamura M, Takahashi I, Sasano Y, Kagayama M, Mitani H. Presence of chondroid bone on rat mandibular condylar cartilage. *Anat Embryol* 1993;187:9-13.
- 55- Mizuno I, Saburi N, Taguchi N, Kaneda T, Hoshino T. The fine structure of the fibrous zone of articular cartilage in the rat mandibular condyle. *Jpn J Oral Biol* 1990;32:69-79.
- 56- Mohl ND, Zarb GA, Carlsson GE, Rugh JD. *A Textbook of Occlusion*. Chicago Illinois: Quintessence Publishing Inc., 1988:81-90.
- 57- Muzaffar A, Brossi A. Chemistry of colchicine. *Pharmac Ther* 1991;49:105-109.
- 58- Oh MS, Choi KC, Uribarri J, Sher J, Rao C, Carrol HJ. Prevention of myelinolysis in rats by dexamethasone or colchicine. *Am J Nephrol* 1990;10:158-61.
- 59- Ohya K, Ogura G. The effects of colchicine or vinblastine on the blood calcium level in rats. *Eur J Pharmacol* 1993;248:111-9.
- 60- Öztürk G. *Gnatoloji*. İstanbul: Ar Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş., 1982:14-22.
- 61- Perkün F. *Çene Ortopedisi*. 2. Baskı. İstanbul: Ar Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş., 1973:256-57.
- 62- Piette E. Anatomy of the human TMJ. An updated comprehensive review. *Acta Stomatologica Belgica* 1993;90:103-127.
- 63- Pratt WB, Ruddon RW. *The Anticancer Drugs*. New York Oxford: Oxford University Press, 1979:221-233.

- 64- Pullinger AG, Baldioceda F, Bibb CA. Relationship of TMJ articular soft tissue to underlying bone in young adult condyles. *J Dent Res* 1990;69:1512-18.
- 65- Ravindra R, Aronstam RS. Colchicine inhibits acetylcholine receptor stimulation of G protein GTPase activity in rat striatum. *Pharmacology & Toxicology* 1991;69:259-62.
- 66- Rønning O, Peltomaki T. Growth potential of the rat mandibular condyle as an isogenic transplant traversing the interparietal suture. *Arch Oral Biol.* 1991;36:203-10.
- 67- Shibata S, Baba O, Sakamoto Y, Ohsako M, Yamashita Y, Ichijo T. An ultrastructural study of the mitotic preosteoblasts in the primary spongiosa of the rat mandibular condyle. *Bone* 1993;14:35-40.
- 68- Silberman M, Hari Reddi A, Hand AR, Leapman RD, Mark von der K, Franzen A. Further characterisation of the extracellular matrix in the mandibular condyle in neonatal mice. *J Anat* 1987;151:169-88.
- 69- Soydan N. Genel Histoloji. İstanbul: Taş Matbaası, 1985:44-45.
- 70- Soydan N. Gelişim ve Büyüme. İstanbul: Doyuran Matbaası, 1993:68-85.
- 71- Tajima Y, Yokose S, Takenoya M, Kanda K, Utsumi N. Immunocytochemical detection of S-100 protein in rat mandibular condylar cartilage. *Arch Oral Biol* 1991;12:875-79.
- 72- Ten Cate AR. Oral Histology. Fourth edn. St.Louis: Mosby, 1994:432-43.
- 73- Terrien N, Urtizberea M, Schermann JM. Reversal of advanced colchicine toxicity in mice with goat colchicine-specific antibodies. *Toxicol Appl Pharmacol (United States)* 1990;104:504-10.



- 74- Wardas M, Drozd M, Wichary M, Radwanska-Wala B. The fate of collagen during experimental liver lesion with carbon tetrachloride in the presence and absence of colchicine. *Exp Toxicol Pathol (Germany)* 1992;44:15-6.
- 75- Wheeler PR, Burkitt HG, Daniels VG. *Functional Histology*. Edinburgh London New York: Churchill Livingstone, 1979:22.
- 76- Yamada K, Kimmel DB. The effect of dietary consistency on bone mass and turnover in the growing rat mandible. *Arch Oral Biol* 1991;36:129-38.
- 77- Yasue K, Kobayashi M, Hattori H, Teramoto T, Senga K, Mizutani H, Ueda M, Kaneda T, Hoshino T. An ultrastructural study of extracellular fibrillar components of developing mouse mandibular condyle with special reference to type VI collagen. *Arch Oral Biol* 1994;39:689-94.
- 78- Yasuoka T, Oka N. Histomorphometric study of trabecular bone remodeling during condylar process fracture healing in the growing period. Experimental study. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:981-88.
- 79- Yokose S, Tajima Y, Ohno J, Seki T, Utsumi N. Light and electron microscopic demonstration of wheat germ agglutinin binding in the pericellular matrix of rat mandibular condylar cartilage. *Arch Oral Biol* 1991;36:401-404.
- 80- Zimmerman AM, Padilla GM, Cameron IL. *Drugs and the Cell Cycle*. New York London: Academic Press, 1973:13-17.

## ÖZGEÇMİŞ

---

1968 yılında İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul'da tamamladıktan sonra, 1985 yılında İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi'ne girdim. 1990 yılında mezun olup, aynı fakültenin Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olarak göreve başladım. Bekarım.