

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi
Ağız, Diş-Çene Hastalıkları
ve Cerrahisi Anabilim Dalı
Ref.: Prof.Dr.Aygen Ilıcalı (Sargut)

NORMAL VE DİABETİK SIÇANLARDA
KEMİK TRAVMASINDAN SONRA KAN SERUMUNDA GÖRÜLEN
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

T 59000

İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında
Dişhekimliği Doktoru (Dr.Med.Dent.)
Ünvanını Kazanmak İçin

Dişhekimi
Çetin Kasaboğlu Tarafından Sunulan
DOKTORA TEZİ

İstanbul - 1986

- İ Ç İ N D E K İ L E R -

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL METOD	15
BULGULAR	24
TARTIŞMA	39
SONUÇ	44
ÖZET	46
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	57

G İ R İ Ő

Son yıllarda teknolojiye ve sanayide büyük aşamalar kaydedilmiştir. Bunlara bağlı olarak maksillo-fasial bölgelerde görölen ve bilim dalımızla ilgili olan kemik yaralanmalarının önemi daha da artmıştır.

Günümüzde spor kazalarının yanısıra iş ve trafik kazalarının neden olduğu maksillo-fasial travmalar özellikle çene travmaları ile sonuçlanmaktadır(32).

Estetik konumda ve buna bağlı olarak fonksiyonel işlevlerde meydana gelen bozukluklar kişinin beden ve ruh sağlığını etkilemektedir. Özellikle çenelerde meydana gelen travmaların fazla oluşu travmaya uğrayan kişilerde beslenme bozukluğuna yol açarak sistemik hastalıklara zemin hazırlamaktadır.

Dişhekimliğinde, ağız ve çene cerrahisindeki çalışmalar esnasında gerek kemik dokusunda gerekse yumuşak dokuda çeşitli derecelerde travma oluşabilir.

Fasial travmalar değişik ve yoğun araştırma sahalarının gelişmesine neden olmuştur. Kemik travmalarından sonra kan serumunda iyileşmeye etkili olan parametrelerdeki değişiklikler çok az araştırılmıştır.

Biz bu araştırmamızda normal ve diabetik kişilerde gerek mekanik gerekse operasyon sonucu meydana getirilen kemik travmalarından sonra kan serumundaki parametrelerin herhangi bir değişikliğe uğrayıp uğramadıklarını eksperimental olarak tesbit etmeyi amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Kemik yaralanmaya, endokrin ve nutrisyonel etkilere cevaben yapısal değişiklikler gösteren bir dokudur(43,51).

Kemik, vücudun destek görevini yüklenen ve sertliğini içinde depolanmış minerallerden alan bir bağ dokusudur(42,43, 51).

Kemik, mineraller, hücreler ve kollagen fibrillerin bulunduğu ana maddeden oluşur(42,43,51). Kemik minerallerinin ana yapısı kimyasal formülü $3Ca_3(PO_4)_2Ca(OH)_2$ olan hidroksi apatit kristalleridir(48,68).

İskelet sistemi, vücut kalsiyumunun % 99'nu, fosforunun % 88'ni, magnezyumunun % 50'sini, sodyumunun % 35'ni ve suyunun % 9'nu içine alır(42).

Kemiğin kendini yenilemesi biyolojik bir olaydır. Kemik, zedelenmesi sonucunda yeni kemik dokusu yapımı ile tamir sürecini gerçekleştirir(40).

Kemiğin dört tip hücresi vardır(42,68). Bunlar osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve fibroblastlardır.

OSTEOBLASTLAR: Ossifikasyon olan her yerde görülürler.

Alkalen fosfatazdan zengindirler(22,42,64). Küboid şekle sahip olup 20-30 mikron büyüklükte dirler. Görevleri kemik matriksini salgılamaktır.

OSTEOSİTLER: Osteoblastların farklılaşması sonucu oluşurlar ve kemik dokusunda laküna içinde kalsifiye kemik matriksi ile çevrilidirler(42,64). Fonksiyonları kesinlikle anlaşılammıştır; ancak bunların kemik matriksi arasında hem mineral hem de organik madde alışverişini sağladığı sanılmaktadır(42,64,68).

OSTEOKLASTLAR: Kemikte rezorpsiyonu sağlayan ve 10-20 çekirdek ihtiva eden hücrelerdir(10,23,51,52). Gelişimleri konusunda çeşitli görüşler vardır: Bazı yazarlar osteoblastların birleşmesinden(25,41,60,62), bazıları da retikülo endotelial sistemin (RES) makrofaj ve histiositlerinden geliştiğini bildirmişlerdir(68).

FİBROBLASTLAR: Kemikte periostun fibröz tabakasında bulunurlar(1,3,7,8,9).

Kemik dokusunda makroskopik olarak substantia ossea kompakta ve substantia ossea spongioza diye iki tabaka görülür(20,68).

SUBSTANTİA OSSEA KOMPAKTA: Homojen, sıkı ve kompakt bir yapıdır. Kompakt kemikte, uzun eksene paralel olarak seyreden Havers kanalları vardır. Bu kanallar Wolkman kanalları adı verilen yan kanallarla birbirine bağlanmış olup kemik iliği boşluğu ile periost arasındaki bağlantıyı sağlarlar.

Bu kanallara nutrisyonel kanallar denir(20,68).

SUBSTANTIA OSSEA SPONGIOZA: Kemik trabeküllerinin birbirleriyle anostomozlaşarak oluşturduğu süngerimsi bir yapıdır. Spongiöz kemigin trabekülleri arasında birbirleriyle bağlantılı irili ufaklı kovuklar bulunurki bunların içi de kemik iliği ile doludur. Spongiöz kemik mekanik etkilere karşı kuvvetli değildir ve kolaylıkla kırılır(2,68).

Kemik tuzlarının en önemlileri kalsiyum ve fosfor barsaktan absorbe olur ve kemikte depolanırlar. Kemik rezorbe olduğu zaman yine birlikte vücut sıvıları içine reabsorbe edilirler(15,23,42).

Kalsiyum fosfat zor çözünür bir maddedir ve hidroksi apatit halindedir. Kalsiyum ve fosfat belirli bir seviyeye ulaştıklarında kalsiyumfosfat halinde çökerler(24,42,51). Organik ve inorganik matriksler arasında kohezyonu arttırmaları(67).

DIABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus insülin hormonunun yokluğu, yetmezliği veya etkisizliği sebebiyle kan şekerinin normal düzey üzerine yükselmesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır(26).

Dünya sağlık teşkilatı (1965) şekerli diabeti şöyle tarif etmiştir: İrsi karakterli ve ailevi görünüme sahip olan diabetes mellitus halinde tesbit edilen hiperglisemi, kandaki glikoz ile insülin arasındaki dengenin bozulmasından doğar(26).

Milattan sonra birinci asırda Orta Anadolu'da yaşayan Areteus fazla su içen ve idrar çıkaran hastaların durumuna diabetes yani akıp gitme adını vermiştir(26).

Ortaçağ hekimi İbni Sina, diabetik hastaların idrarı buharlaştırılırsa kahverengi ve tatlı bir kalıntı bıraktığını bildirmiştir(26).

Thavan Willis (1674), diabetik hastaların idrarını tadararak bu hastalığa ilk defa şekerli diyabet yani diabetes mellitus adını vermiştir(26).

Toronto'dan Banting ve Best (1921) de insülini bulmuşlardır(26). İnsülin, Pankreas'ın Langerhans adacıklarındaki 'β' hücreleri tarafından salgılanan, glukozun metabolize edilmesini sağlayan bir hormondur. İnsülin glukozun, amino asitlerin ve bazı ionların (potasyum) hücre içine girişini kolaylaştıran, glukozdan glikojen yapımını (glikojenez), yağların yapımını (lipojenez) ve amino asitlerden protein yapımını aktive eden bir hormondur(68). İnsülin yetersizliğinde organizmanın yağ dokularında yağ yıkımı (lipoliz) artar. Kanda da serbest yağ asitleri düzeyi artar. Karaciğerde keton cisimlerinin (ketojenez) yapımı artarak organizma dokularında keton cisimleri birikime uğrar. Bu olaya ketozis denir(13,26, 53,68). İnsülin azlığında protein metabolizması bozulur, protein yapımı yavaşlar(68). İnsülin eksikliği diabete sebep olur. İnsülin'in etkinliği bazı şartlar ile sınırlanır(26,68). Bunlar:

1- İnsülin'in salgılanma derecesi,

2- İnsülin'in dağılımı,

3- Dokunun özellikleri; kas dokusu hücrelerinin membran reseptörlerine bağlanan insülin glikoza karşı geçirgenliği arttırır. Kas dokusunda insülin özellikle anabolik etki gösterir. İnsülin kas dokusunda yağ asitlerinin oksitlenmesini, glikojenoliz, lipoliz olaylarını azaltır. Karaciğer'ede etki ederek protein sentezi, magnezyum ve potasyum tutulmasını arttırır. Yağ asitleri oksidasyonunu, proteolizi azaltır.

4- İnsülin'in özel reseptörüne bağlanma derecesi; insülin reseptörü bir yüzey glukoproteindir. Karaciğer ve yağ hücreleri membranlarından ekstraksiyonu ile yapılmıştır.

5- Doku içinde veya dışında bulunan maddeler ve iyonlar; potasyum yüksek konsantrasyonda olduğunda glikoz bulunmadan da insülin salgılanmasını uyarır. Kalsiyum'un ekstrasellüler ortamda bulunması glukoz uyarısına karşı insülin cevabı için gereklidir.

6- Diğer hormonların etkinliğidir. Glukagon, karaciğerde glikojenoliz yaparak glisemiye yükseltir ve 'β' hücrelerini uyarır. Büyüme hormonu (growth hormone), enjeksiyonunda 'β' hücrelerinde dejenerans meydana gelmekte ve bir tür meta-hipofizer diabete sebep olmaktadır. Bu hormon 'β' hücrelerini glikoz ve diğer uyarılara karşı duyarlaştırır. ACTH (adrenokortikotrop hormon), in vitro olarak insülin salgılanmasında artmaya sebep olur. Somatostatin, hipotalamik faktör olan, aynı zamanda pankreas adacık 'D' hücrelerinden, sinir uçlarından, duodenumdan salgılanır. İnsülin, glukagon ve büyüme

hormonu olmak üzere her üç hormonun salgılanmasını inhibe eder.

Organizmada insüline antogonist hormonlar vardır(26, 68). Bunlardan adrenalin ve pankreasın alfa hücrelerinden salgılanan glukagon süratli, somatotrop hormonal, sürrenal korteksin glikokortikoidleri yavaş yavaş kan şekerini yükseltirler ve organizmayı hipoglisemiden korurlar.

Diabetes mellitusu şöyle sınıflandırabiliriz(11,26):

1- PRİMER DİABET: Bu üç şekilde görülür.

A- Genç Tipi Diabet (Jüvenil Tip) (İnsüline Bağımlı Diabet-İDDM): Bu hastalarda insülin salgılanması yoktur. İnsülin tedavisi zorunludur. Keto asidoz görülür.

B- Erişkin Tipi Diabet (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabet-IIDM): Tedavisinde insüline ihtiyaç göstermez. Keto asidoz eğilimi fazladır. Bu tip diabete senil tip diabet de denir.

C- Gençte Erişkin Tip Diabet: Çocukta ya da gençte görülür. Tedavisinde insüline ihtiyaç yoktur.

2- SEKONDER DİABET

Belli bir sebebe bağlı olarak ortaya çıkar. Bu sebepler örneğin: Pankreas kanseri, Cushing sendromu ve Akromegali'dir.

Williams ve Conn gibi yazarlar diabetin gelişimini pre-diabet, potansiyel diabet, latent diabet ve manifest diabet (klinik diabet) diye dört safhada anlatmışlardır(68).

PRE-DİABET: Zigot teşekkülü ile başlar, karbonhidrat metabolizmasında bozukluk başlayıncaya kadar devam eder. Karbonhidrat metabolizmasında bozukluğun görülmesiyle yerini hakiki diabete bırakır. Potansiyel diabet ile pre-diabet safhaları bu yazarlara göre birleştirilmiştir.

LATENT DİABET (Kimyasal Diabet): Açlık kan şekeri değeri normal fakat glikoz tolerans testi normal değildir. Hafif insülin yetmezliği vardır.

MANİFEST DİABET (Klinik Diabet): Diabetin en bilinen safhasıdır. Açlıkta hiperglisemi ve glikozüri görülür. Halsizlik, kilo kaybı, poliüri, polifaji mevcuttur. İleri derecede insülin yetmezliği vardır.

Diabetes mellitus yalnız kan şekeri yüksekliği ile seyretmeyip bazı özel komplikasyonlarada yol açar(26,68).

A- Diabetin Akut Metabolik Komplikasyonları:

- 1- Hipoglisemi koması,
- 2- Keto asidoz koması,
- 3- Hiperglisemi koması,
- 4- Laktik asidoz.

B- Diabet Seyrinde Sık Görülen Durumlar:

- 1- Enfeksiyonlar (cilt enfeksiyonları, akciğer tüber-

külozu, ağızda stomatitis, parodontitis).

2- Arteriosklerotik komplikasyonlar (myokard enfarktüsü, iskemik gangren).

3- Safra taşı, katarakt gibi komplikasyonlar.

C- Diabetin Spesifik Komplikasyonları:

1- Diabetik Mikro-Anjiopatiler:

a) Diabetik retinopati: Retina kapillerlerinde normalde 700-800 A° kalınlığında olan bazal membran 1000-4000 A° kalınlığa ulaşır. Bazal membran lameller halinde tabakalara ayrılır(8).

b) Diabetik inter kapiller glomeruloskleroz (Kimmel Stiel-Wilson sendromu): Glomerul kapillerindeki bazal membran 5000-8000 A° kadar kalınlaşmıştır(5,6,7,29,30).

2- Diabetik Nöropati: Patella refleksi kaybı buna örnek verilebilir.

Diabetiklerde enfeksiyona karşı direnç düşüktür. Deride ve idrarda glikozun bulunması bakteri yerleşmesine zemin hazırlar. Dokularda glukozun fazla bulunmasına hiperglisist denir.

Diabetin polidipsi, poliüri, kilo kaybı, spontan düşük gibi sistemik ve genel komplikasyonlarının yanı sıra ağız mukozası ve gingiva ile periodental dokuda meydana getirdiği değişiklikler şöyle sıralanabilir(4,12,19,61,65).

1- Had seyirli gingivitis, alveoliz ile birlikte sey-

reder. Interdental papillerde kanama mevcuttur.

2- Gingivitisler bazan süratle marjinal stomatitislere dönüşerek paradontitislere sebep olurlar.

3- Dişler çok sallanır hale gelir. Bu sallantıların sebebi alveolde görülen erimelerdi.

4- Diabetik stomatitlerde ağız kuruluğu yanında nefesin aseton kokmasında karakteristiktir.

Diabetin kontrol altına alınmadığı durumlarda yara iyileşmesinde gecikmeler sözkonusudur. Bu nedenle bütün cerrahi işlemlerden önce hasta diabet yönünden hazırlanmalıdır(31,35). Diabetes mellitusa uygulanan tedavi, kan şekerini normal düzeylerde tutmaktır. Bu da diyet, bedensel faaliyetler ve ilaçlarla olur(26,68).

Diyet tedavisi: Karbonhidrat ve yağdan yoksun fakat proteinden zengin olmalıdır.

Bedensel faaliyetler: Hastanın karbonhidrat yıkımını arttırmak için yaptırılır.

İLAÇLAR

1- Oral Antidiabetik İlaçlar:

a) Sülfonil üre grubu: Bu ilaçlar pankreas sekresyonunu arttıırırlar.

b) Biguanidin grubu: Bunlar glukozun utilasyonunu arttıırırlar.

2- İnsülin: Organizmanın ihtiyacına göre günde bir yada birkaç kere verilir.

Bu konudaki literatür incelendiğinde;

Beckers (1857), diabetli hastaların idrardaki normal kalsiyum miktarından daha fazlasını attıklarını bildirmiştir(7).

Mceven (1912), kemiğin endostiumundan veya subperiostiumundan gelen osteoblastların kemik yenilenmesinde katkıları olduğunu saptamıştır(60).

Freudenberg ve Gregory (1921), kalsifikasyonun kalsiyum ve ana madde arasındaki ilişkiyle başladığını açıklamışlardır(14,51).

Havland ve Kramer (1923), Rikkets'li çocuklarda kemik matriksinin kalsifikasyon derecesinin, serumdaki kalsiyum ve fosfor düzeyi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir(14,51).

Robison (1923), kemikte kalsifikasyon sırasında matrikste yüksek aktivitede saptadıkları alkalin fosfatazın organik fosfataz bileşiklerini hidroliz ederek fosfat iyon konsantrasyonunu yükselttiğini, kalsifikasyonu arttırdığını saptamıştır(45).

Key (1934), fraktürler üzerinde yaptığı incelemesinde, lokal kalsiyum depolarının osteogenesis ve kemik iyileşmesine olan olumlu etkilerini tesbit etmiştir(33).

Shohl (1936), fareler üzerinde yaptığı araştırmada, düşük kalsiyum ve düşük fosfor diyetlerinden sonra kemik ya-

pasında bozulmalar olduğunu açıklamıştır(50).

Shands (1937), kemik formasyonu üzerindeki çalışmasında, osteogenesis hadisesinde kalsiyum tuzlarının lokal etkilerini incelemiş ve bunların kemik formasyonunu stimüle edici özelliklerini ortaya çıkarmıştır(49).

Albright ve Refinstain (1949), diabetes mellituslu hastalarda osteoporozisin varlığını bildirmişlerdir(38).

Kemik dokusu üzerine anabolizanların etkisi olduğu sanılmaktadır. Berney ve arkadaşları (1952), diabetes mellitus tedavisinde kalsiyum boşaltımını azaltmak ve protein anabolizmasını kolaylaştırmak için östrojenlere ve testesterona başvurmuşlardır(8).

Lindiquist, Budy, Mclean, Howard (1960), östrojenlerin kemik metabolizmasına etkilerinin, kemik rezorbsiyonunu azaltmak ve kalsiyum retansiyonunu temin etmek olduğunu bildirmişlerdir(39).

Pearce (1960), Williams (1962) ve Parsons (1969), anabolizanların protein sentezinde bir artma, aminoasit katobolizmasında bir azalma meydana getirerek kalsiyum ve fosfor retansiyonunu sağladığını bildirmişlerdir(41,44,68).

Kochanikan (1962), fareler üzerinde yaptığı çalışmasında androjenlerin protein sentezi üzerindeki etkilerini nükleik asit artışı neticesi dokularda meydana gelen büyümeye açıklamıştır(34).

Young, Jasani, Smith, Norden (1968), osteoporotik canlılarda plazma ve idrardaki kalsiyum seviyelerinin düşüklüğünü tesbit etmişlerdir(66).

Thoma (1969), travmaya uğramış vakalarda hastalara protein ve yağdan zengin diyetle birlikte kalsiyum, demir ve fosfor verilmesini önermektedir(60).

Menczel (1972), kalça kırıklı diabetik hastaları normal hastalar ile kıyasladıklarında bunların ufak bir travmada zarara uğradığını tesbit etmiştir(38).

Denisow ve Blopolsky (1980), sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında kemik regenerasyonlarında serum proteinlerinin ve kan mukopolisakkaritlerinin kemik dokusunun proliferasyonunu stimüle ederek eski haline dönüşmesine yardımcı olduğunu bildirmişlerdir(16).

Serum kalsiyum, fosfat, alkale fosfataz, albümin ve total protein düzeylerinin gerek sert gerekse yumuşak dokularda meydana gelen travmalara bağlı olarak ne ölçüde değiştiğini göstermek üzere yapılmış bir çalışma araştırdığımız kadarı ile yoktur. Bu nedenle çalışmamızın özünü teşkil eden bu parametrelerin kontrol ve diabetik sıçanlarda travma öncesi ve sonrasındaki 1., 2. ve 5. günlerdeki değerlerini deneysel olarak saptamayı ve travmaya bağlı olarak bu parametrelerde herhangi bir değişikliğin meydana gelip gelmediğini araştırmak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

MATERYAL METOD

Araştırmamızda 200±20 gram ağırlığında 120 adet dört aylık erkek Wistar-Albino sıçanlar kullandık.

DeneySEL çalışmalarımızı İstanbul Üniversitesi DeneySEL Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (DETAM) yaptık. Biyokimyasal çalışmalarımızı İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya laboratuvarında yaptık.

Sıçanlar normal su (çeşme suyu) ve İstanbul yem sanayi tarafından hazırlanan protein içermeyen yemlerle beslendi.

Çalışmalarımızı hayvanları dört gruba ayırarak sürdürdük.

1. GRUP: Normal (nondiabetik)-Travmasız kontrol sıçanları (n=15)
2. GRUP: Normal (nondiabetik)-Travmalı deney sıçanları (n=45)
 - a) Travma sonrası 1. günde öldürülenler (n=15)
 - b) Travma sonrası 2. günde öldürülenler (n=15)
 - c) Travma sonrası 5. günde öldürülenler (n=15)
3. GRUP: Diabetik-Travmasız kontrol sıçanları (n=15)
4. GRUP: Diabetik-Travmalı deney sıçanları (n=45)
 - a) Travma sonrası 1. günde öldürülenler (n=15)

- b) Travma sonrası 2. günde öldürülenler (n=15)
c) Travma sonrası 5. günde öldürülenler (n=15)

Araştırmamızı deneysel, biyokimyasal ve istatistiksel çalışmalarla gerçekleştirdik.

Çalışmamızda hayvanları diabetik yapmak için 'Streptozotosin' isimli bir ilaç kullandık. Streptozotosin 1959 yılında ilk kez *Streptomyces achromogenes*'den fermentasyon yolu ile elde edilen bir antibiyotiktir(17,18,46,47). Bu 1-Metil-1-Nitrozürü'den oluşur(46,47). 1970'de sentezi yapılan streptozotosin diabetojenik etkisi nedeniyle bugün, özellikle deneysel diabet modellerini geliştirmekte kullanılmaktadır(17,46). Molekül ağırlığı 265'dir(17,18,46). Streptozotosin, 115°C de gaz fermentasyonu ile dekompoze olan renksiz, katı ve suda çözünen bir maddedir ve -20°C de muhafaza edilmelidir(17,46,47). Streptozotosin geniş kapsamlı farmakolojik özelliklere sahiptir(17,46,47). Antibiyotik olarak kullanımının yanısıra antitümoral özellikleri de vardır(17,46,47). Streptozotosin tek doz olarak verilmektedir ve bu dozlar 65 mg/kg olarak tek bir intra venöz enjeksiyonun % 100 diabet meydana getirdiği saptanmıştır(17,18,47). Streptozotosin tek doz uygulandığı zaman erişkin tip diabet meydana gelir. Ayrıca streptozotosin multi doz olarak da uygulanabilir ve bu tür bir uygulama yapıldığı zaman da juvenil tip diabet meydana gelir(46,47).

Rerup ve Tarding, sıçanlarda Streptozotosin ile yapılan diabetin reversibl olmadığını tesbit etmişlerdir. Enjeksiyondan 12 dakika sonra hipergliseminin maksimal düzeye

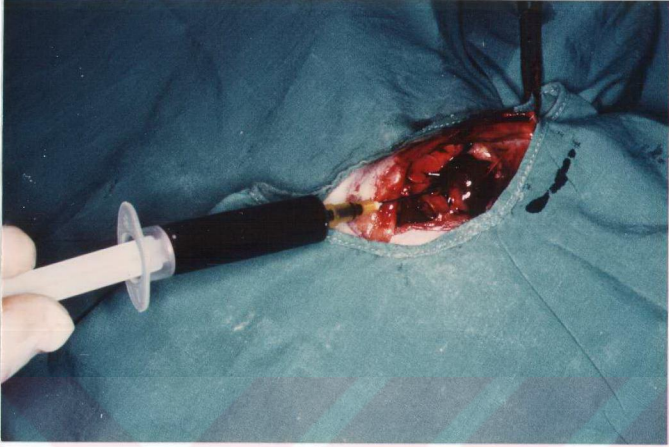
ulaştığını gözlemişlerdir(46,47). Streptozotosin bu dozlarda Langerhans adacıklarındaki ' β ' hücrelerinde hücre nekrozu oluşturarak kalıcı bir hiperglisemi oluşturmaktadır(17,18,21, 63).

Rerup ve Tarding, streptozotosin ile diabetik yapılan sıçanların iyileşmediğini ve vücut ağırlıklarının artmadığını tesbit etmişlerdir(46,47). Streptozotosin uygulamasını takip eden hipoglisemi ' β ' hücrelerindeki insülin sekresyon mekanizmasını zorlayarak önemli miktarda insülinin kana karışmasına sebep olur(18,21,47). Hipoglisemi görüldüğü anda plazma immünoreaktif insülin miktarı yükselir(18,46).

METOD

Bu çalışmalarımızı İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (DETAM) gerçekleştirdik.

1. grup olan normal (nondiabetik) kontrol grubundaki normal-travmasız sıçanları ether anestezisi altında uyuttuktan sonra göğüs bölgesini traş edip dezenfekte ettik ve göğüs kafeslerini açtık. 10 cc'lik steril disposibl enjektör ile kalbe girerek kanlarını aldık ve bu kanları İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya Laboratuvarına götürdük.



RESİM 1

Sıçanların Göğüs Kafesi Açıldıktan sonra steril enjektörle kan alınması.

2. grup olan normal (nondiabetik) deney grubundaki normal-travmalı sıçanları ether anestezisi altında uyuttuktan sonra sol ön bacağıının dirsek altındaki bölgesini traş edip dezenfekte ettik. Dirseğin hemen altından cilt ve cilt altını içine alan yatay bir ensizyonla Ulna kemiğine kadar ulaştık ve çalışma sahasını kemik üzerinde belirledik. 12000 devirli tur motoru, piyasamen, fissür frez yardımıyla ve ısınmayı önlemek için % 0.9'luk NaCl'lü serum fizyolojik sıkılarak tam olmayan bir kırık meydana getirdik, yarayı atravmatik iplik ile diktik. Operasyondan sonra hayvanlar ikişer ikişer kafeslere koyuldular; kendi aralarında a, b, c diye alt gruplara ayrılarak bunların normal su ve yemle beslenmelerine devam edildi. Her grupta 15 adet hayvan vardı. 'a' grubundaki hayvanların travmadan 1 gün sonra, 'b' grubundaki hayvanların

travmadan 2 gün sonra, 'c' grubundaki hayvanların travmadan 5 gün sonra göğüs bölgesini traş edip dezenfekte ettik ve göğüs kafeslerini açtık. 10 cc'lik steril disposibl enjektörler ile kalbe girerek kanlarını aldık ve hayvanları öldürdük. Alınan kanları incelemek üzere İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya Laboratuvarına götürdük.

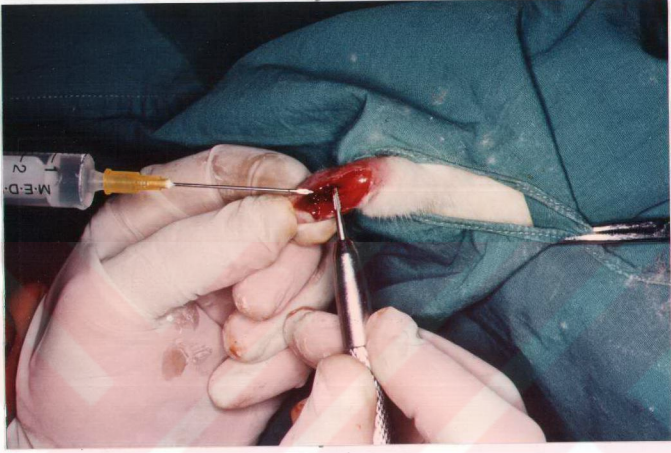


RESİM 2

Sıçanın Sol Ön Bacakının Traş Edilip Dezenfekte Edildikten Sonra
Ensizyon Yapılmış Hali

3. grup olan diabetik kontrol grubundaki diabetik-travmasız sıçanları ilk olarak diabetik yapmak için ether anestezisi altında uyutup 60 mg/kg dozda Streptozotosin'i intra venöz olarak enjekte ettik. 24 saat sonra sıçanların diabetik hale geldikleri saptandıktan sonra tekrar ether anestezisi altında uyutup göğüs bölgesini traş edip dezenfekte ettik ve göğüs kafesini açtık. 10 cc'lik steril disposibl enjektör ile kalbe girerek kanlarını aldık. Bu kanları incelemek üzere İs-

tanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya Laboratuvarına götürdük.



RESİM 3

Sıçanın Sol Ön Bacacağının Dirsek Altındaki Kısımına
Ensizyon Yapıldıktan Sonra Ulna Kemigine Travmanın Uygulanması

4. grup olan diabetik deney grubundaki diabetik-travmalı sıçanlar bir gün önce diabetik yapıldıkları için ether anestezisi altında uyutuldu. Sol ön bacağının dirsek altındaki bölgesini traş edip dezenfekte ettik. Dirseğin hemen altından cilt ve cilt altını içine alan yatay bir ensizyonla Ulna kemigine kadar ulaştık ve çalışma sahasını kemik üzerinde belirledik. 12000 devirli tur motoru, piyasamen, fissür frez yardımıyla ve ısınmayı önlemek amacıyla % 0.9'luk NaCl'li serum fizyolojik sıklılarak tam olmayan bir kırık meydana getirdik, yarayı atravmatik iplik ile diktik. Bu gruptaki

hayvanları da kendi aralarında a, b, c diye üç alt gruba ayırdık. Bu gruplardan 'a' grubundaki hayvanların travmadan 1 gün sonra, 'b' grubundaki hayvanların travmadan 2 gün sonra, 'c' grubundaki hayvanların travmadan 5 gün sonra göğüs bölgesini traş edip, dezenfekte ettik ve göğüs kafeslerini açtık. 10 cc'lik steril disposibl enjektör ile kalbe girerek kanlarını aldık ve hayvanları öldürdük. Alınan kanları incelemek üzere İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya Laboratuvarına götürdük.



RESİM 4

Travma Yapıldıktan Sonra Yaranın Atravmatik İplik İle Dikilmiş Hali

Bu hayvanlardan alınan kanlardan elde edilen serumlarda; total protein, albümin, alkalen fosfataz, glukoz, kalsiyum ve fosfat miktar belirteimleri yapıldı ve bu parametrelerdeki değişimler incelendi.

BİYOKİMYASAL İŞLEMLER

Alınan kanlar santrifüje edilerek serumları elde edildi ve 12/90 oto analyser de analizlendi. Bu makinada her parametrenin tayin edilebilmesi için hazırlanmış ve önceden makineye ilave edilmiş çözeltiler mevcuttu.

Serumda total protein miktarını tesbit etmek için gerekli olan maddeler: Biüret solüsyonu, total protein blank solüsyonu ve distile sudur. Biüret solüsyonu; 14 gr sodyum potasyum tartrat, 3 gr küprik sülfat, 5 gr potasyum iodür, 8 gr sodyum hidroksit, 1 mlt ARW-7 ve distile sudan ibarettir. Total protein blank solüsyonu ise; 4 gr potasyum iodür, 6.4 gr sodyum hidroksit, 1 mlt. ARW-7 ve distile sudan ibarettir. Bunlar su ile çözülerek 1 lt. çözelti hazırlandı ve alete verildi(59).

Serumda albümin miktarını tesbit etmek için gerekli olan maddeler: BCG maddesi, süksinat tampon ve distile sudur. BCG maddesi; 220 mgr. bromokrezol yeşili, 5.6 gr süksinik asit, 1 gr sodyum hidroksit, 2.5 mlt Brj'in % 30'luk solüsyonu ve distile sudan ibarettir. Süksinat tampon ise, 5.6 gr süksinik asit, 1 gr sodyum hidroksit, 2.5 lt Brj'in % 30'luk solüsyonu ve distile sudan ibarettir. Bunlar su ile çözülerek 1 lt çözelti hazırlandı ve alete verildi(54).

Serumda alkalen fosfataz aktivitesini tesbit etmek için gerekli olan maddeler: AMP tampon ve distile sudur. AMP tampon; 1-nitrofenil-2 amino 2-metil-1 propanoldan ibarettir.

Bunlar su ile çözümlenerek 1 lt çözelti hazırlandı ve makineye ilave edildi(55).

Serumda glukoz miktarını tesbit etmek için gerekli olan maddeler: Hekzokinaz maddesi, distile su + tween 20, ve distile sudur. Bunlar su ile çözümlenerek 1 lt çözelti hazırlandı ve alete verildi(58).

Serumda kalsiyum miktarını tayin etmek için gerekli olan maddeler: Dietil amin, kresoftalamin komplekson, 8-hidroksikinolin ve distile sudur. Bunlar su ile çözümlenerek 1 lt çözelti hazırlandı ve alete verildi(56).

Serumda fosfat miktarını tesbit etmek için gerekli olan maddeler: Amonyum molbdat, sülfirik asit ıslatma maddesi 'A', distile sudur. Bunlar su ile çözümlenerek 1 lt. çözelti hazırlandı ve alete verildi(57).

B U L G U L A R

1., 2. ve 5. günlerde elde ettiğimiz laboratuvar sonuçlarını, normal(nondiabetik)-travmasız, normal(nondiabetik)-travmalı, diabetik-travmasız, diabetik-travmalı gruplara ait bulguları 't' testi ve 'ε' testi uygulayarak istatistiksel olarak değerlendirdik. Bu testlerin formülleri aşağıda görülmektedir.

$$s^2 = \frac{s_1^2(n_1-1) + s_2^2(n_2-1)}{n_1 + n_2 - 2}$$
$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}}$$
$$\epsilon = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_1^2}{n_2}}}$$

Deneyimizde 60 adet normal(nondiabetik) sıçan ve 60 adet Streptozotosin ile diabetik yapılmış sıçan kullandık. Tablo 1'de bu sıçanlara ait serum glukoz değerleri ve aritmetik ortalamaları görülmektedir.

TABLO 1

Normal ve Diabetik Sıçanlarda Serum Glukoz Değerleri

No	Normal Grup % mg	Diabetik Grup % mg
1	112	500
2	116	500
3	127	480
4	115	510
5	100	490
6	110	400
7	112	400
8	115	390
9	115	500
10	120	420
11	101	350
12	110	400
13	90	450
14	110	400
15	100	360
16	94	298
17	100	334
18	110	440
19	100	310
20	90	300
21	100	410
22	95	420
23	90	350
24	110	380
25	95	430
26	95	450
27	100	310
28	93	340
29	100	370
30	94	370
31	100	400
32	99	460
33	95	485
34	100	430
35	110	460
36	92	490
37	98	430
38	90	425
39	100	400
40	110	440
41	95	460
42	95	395
43	97	400
44	91	470
45	90	475
46	85	315
47	90	320

No.	Normal Grup % mg	Diabetik Grup % mg
48	95	230
49	100	250
50	88	310
51	90	350
52	95	230
53	90	300
54	89	290
55	85	280
56	110	350
57	90	380
58	95	390
59	95	300
60	90	220
$\bar{x} \pm SD$	100 ± 11.2	386.6 ± 75.3

Diabetik grubu oluşturan 60 adet sıçanın serum glukoz değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Bu grubun ortalama değeri 386.6 ± 75.3 olup normal(nondiabetik) grubun ortalama değeri olan 100 ± 11.2 'den anlamlı derecede ($p < 0.001$) yüksektir. Diabetik grup sıçanlarının tümünde diabetin metabolik karakteristikleri olan polifaji, polidipsi ve poliüri gözlenmiştir.

Tablo 2'de birinci grubu oluşturan normal(nondiabetik)-travmasız 15 adet Wistar-Albino sıçana ait serum glukoz, kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz, albümin ve total protein değerleri ile aritmetik ortalamaları ' \bar{x} ' ve standart sapmaları 's' verilmektedir.

TABLO 2

Normal(nondiabetik)-Travmasız Kontrol Grubuna Ait Serum Parametre Değerleri, Aritmetik Ortalamaları ve Standard Sapmaları

No	Glukoz (% mg)	Kalsiyum (mmol/l)	Fosfat (% mg)	Alkalen Fosfataz (Bassey-Lowr Ünitesi)	Albümin (% gr)	Total Protein (% gr)
1	112	10.5	5.2	2.6	3.9	8.1
2	116	10.3	6.2	2.0	3.9	8.1
3	127	10.3	6.7	3.3	3.7	7.4
4	115	10.2	8.1	2.6	4.4	7.1
5	100	9.9	8.1	2.5	4.4	7.2
6	110	10.3	5.1	2.5	3.7	7.1
7	112	10.5	5.2	2.6	3.8	7.3
8	115	10.4	7.1	2.5	3.9	8.1
9	115	10.5	5.1	2.4	4.4	7.4
10	120	9.1	5.1	3.5	4.3	7.3
11	101	10.2	6.7	2.8	3.7	6.9
12	110	9.9	6.4	3.2	2.4	7.0
13	90	10.4	6.3	3.1	2.8	7.1
14	110	9.8	6.7	2.0	3.0	7.2
15	100	9.7	6.0	3.3	2.5	6.8
\bar{x}	112.4	10.1	6.2	2.72	3.65	7.34
s	13.4	0.38	1.01	0.46	0.67	0.42

Tablo 3a, 3b, 3c'de ikinci grubu oluşturan normal(non-diabetik)-travmalı 45 adet Wistar-Albino sıçana ait serum glukoz, kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz, albümin ve total protein değerleri ile aritmetik ortalamaları ' \bar{x} ' ve standart sapmaları 's' verilmektedir.

TABLO 3a

Normal(nondiabetik)-Travmalı Deney Grubuna Ait 1.Gün Serum Parametre Değerleri, Aritmetik Ortalamaları ve Standard Sapmaları

No	Glukoz (% mg)	Kalsiyum (mmol/l)	Fosfat (% mg)	Alkalen Fosfataz (Bassey-Lowr Ünitesi)	Albümin (% gr)	Total Protein (% gr)
1	94	11.0	6.1	4.8	3.4	7.3
2	100	10.0	6.0	4.7	2.5	6.2
3	110	10.2	5.9	4.3	3.0	7.3
4	100	10.2	5.8	4.0	2.5	6.2
5	90	9.7	6.0	4.3	2.4	6.0
6	100	9.8	6.1	4.3	2.4	7.4
7	94	9.9	6.1	3.9	2.8	7.8
8	100	10.0	6.0	3.9	2.7	7.6
9	95	9.8	5.9	4.0	2.9	7.6
10	90	8.6	6.1	2.3	2.9	7.5
11	110	8.8	6.2	2.9	3.0	7.0
12	95	8.7	6.1	3.2	2.7	7.0
13	95	9.8	6.1	3.2	2.7	6.8
14	100	8.7	6.0	3.4	2.1	6.3
15	93	9.9	5.9	3.9	2.4	6.4
\bar{x}	97.7	9.67	6.02	3.8	2.69	6.96
s	6.08	0.68	0.1	0.68	0.39	0.6

TABLO 3b

Normal(nondiabetik)-travmalı Deney Grubuna Ait 2. Gün Serum Parametre Değerleri, Aritmetik Ortalamaları ve Standard Sapmaları

No	Glukoz (% mg)	Kalsiyum (mmol/l)	Fosfat (% mg)	Alkalen Fosfataz (Bassey-Lowr Ünitesi)	Albümin (% gr)	Total Protein (% gr)
1	100	10.0	5.5	2.3	1.3	6.1
2	99	10.5	5.4	5.2	1.1	7.0
3	95	10.1	5.5	5.0	1.0	6.4
4	100	10.4	5.2	4.0	1.8	6.1
5	110	9.7	5.9	5.2	0.5	5.8
6	92	9.9	5.0	5.1	1.5	6.6
7	98	9.8	5.0	5.9	1.9	6.3
8	90	9.5	5.7	5.8	2.0	6.1
9	100	10.0	5.1	6.0	2.1	6.0
10	110	10.5	5.8	6.1	1.7	6.2
11	95	9.7	5.9	6.0	1.5	6.4
12	95	9.5	5.3	5.3	2.3	6.0
13	97	10.0	5.4	6.4	2.0	6.1
14	91	10.2	5.0	6.1	2.1	6.2
15	90	10.3	5.0	5.0	2.3	6.3
\bar{x}	97.4	10.0	5.38	5.29	1.67	6.24
s	6.19	0.33	0.32	1.03	0.52	0.28

TABLO 3c

Normal(nondiabetik)-Travmalı Deney Grubuna Ait 5.Gün Serum Parametre Değerleri, Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları

No	Glukoz (% mg)	Kalsiyum (mmol/l)	Fosfat (% mg)	Alkalen Fosfataz (Bassey-Lowr Ünitesi)	Albümin (% gr)	Total Protein (% gr)
1	85	10.0	6.7	4.8	3.1	7.0
2	90	9.7	6.6	4.0	2.2	6.9
3	95	9.7	6.0	5.0	2.5	6.3
4	100	9.0	6.8	5.2	2.3	6.0
5	88	8.8	6.6	4.6	2.3	7.1
6	90	9.0	6.5	4.1	2.2	6.0
7	95	8.7	6.4	4.0	2.1	7.0
8	90	9.0	6.7	4.3	3.0	6.1
9	89	9.8	6.6	5.0	2.4	6.3
10	85	9.2	6.5	4.6	2.4	6.7
11	110	8.7	6.2	5.0	2.4	6.0
12	90	8.6	6.0	4.6	3.1	6.1
13	95	8.7	5.9	5.0	2.4	7.1
14	95	9.0	6.9	4.7	4.1	6.0
15	90	9.9	6.3	4.3	2.4	6.4
\bar{x}	92.4	9.18	6.44	4.6	2.59	6.46
s	6.34	0.49	0.30	0.39	0.52	0.44

Tablo 4'de birinci grup olan normal(nondiabetik)-travmasız kontrol grubundaki parametreler ile ikinci grup olan normal(nondiabetik)-travmalı deney grubunun travmadan 1., 2. ve 5. gündeki parametrelerinin travma öncesi ile mukayesesinden elde edilen 'p' anlamlılık değerleri, aritmetik ortalamaları(\bar{x}) ve standart sapmaları (s) görülmektedir.

TABLO 4

Normal(nondiabetik) Kontrol Grubunun Travma Öncesinde ve Travma Sonrasında 1., 2. ve 5. Günlerdeki 'p' Anlamlılık Değerleri, Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları

	Travma Öncesi	1. Gün	2. Gün	5. Gün
Total Protein	$\bar{x}=7.34\pm 0.42$	$\bar{x}=6.96\pm 0.6$ P>0.05 -	$\bar{x}=6.24\pm 0.28$ P<0.001 *** Azalma	$\bar{x}=6.46\pm 0.44$ P<0.001 *** Azalma
Albümin	$\bar{x}=3.65\pm 0.67$	$\bar{x}=2.69\pm 0.39$ P<0.01 ** Azalma	$\bar{x}=1.67\pm 0.52$ P<0.001 *** Azalma	$\bar{x}=2.59\pm 0.52$ P<0.01 ** Azalma
Alkale Fosfataz	$\bar{x}=2.72\pm 0.46$	$\bar{x}=3.8\pm 0.68$ P<0.01 ** Artış	$\bar{x}=5.29\pm 1.03$ P<0.001 *** Artış	$\bar{x}=4.6\pm 0.39$ P<0.01 ** Artış
Kalsiyum	$\bar{x}=10.1\pm 0.38$	$\bar{x}=9.67\pm 0.68$ P>0.05 -	$\bar{x}=10.0\pm 0.33$ P>0.05 -	$\bar{x}=9.18\pm 0.49$ P<0.001 *** Azalma
Fosfat	$\bar{x}=6.2\pm 1.01$	$\bar{x}=6.02\pm 0.1$ P>0.05 -	$\bar{x}=5.38\pm 0.32$ P<0.05 * Azalma	$\bar{x}=6.44\pm 0.30$ P>0.05 -

*= Anlamlı

**= İleri derecede anlamlı

***= Çok ileri derecede anlamlı

Tablo 4'de görüldüğü gibi normal(nondiabetik) kontrol grubunun travma öncesinde ve travma sonrasında 1., 2. ve 5. günlerdeki yapılan mukayesesinde;

Total protein seviyesinde 1. günde anlamlı bir fark görülmedi. 2. ve 5. günlerde p<0.001 düzeyinde anlamlı azalmalar tesbit edildi.

Albümin seviyesinde 1. günde p<0.01 düzeyinde, 2. günde P<0.01 düzeyinde anlamlı azalmalar saptadık.

Alkalem fosfataz seviyesinde 1. günde $P < 0.01$ düzeyinde, 2. günde $P < 0.001$ düzeyinde ve 5. günde $P < 0.01$ düzeyinde anlamlı artışlar bulduk.

Kalsiyum seviyesinde sadece 5. günde $P < 0.001$ düzeyinde geçici bir azalma saptadık.

Fosfat seviyesinde sadece 2. günde $P < 0.05$ düzeyinde bir azalma kaydettik.

Tablo 5'de üçüncü grubu oluşturan diabetik-travmasız 15 adet Wistar-Albino sıçana ait serum glukoz, kalsiyum, fosfat, alkalem fosfataz, albümin ve total protein değerleri ile aritmetik ortalamaları ' \bar{x} ' ve standart sapmaları 's' verilmektedir.

TABLO 5

Diabetik-Travmasız Kontrol Grubuna Ait Serum Parametre Değerleri,
Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları

No	Glukoz (% mg)	Kalsiyum (mmol/l)	Fosfat (% mg)	Alkalen Fosfataz (Bassey-Lowr Ünitesi)	Albümin (% gr)	Total Protein (% gr)
1	500	9.5	5.8	7.0	2.5	6.9
2	500	9.7	5.5	7.2	2.4	6.6
3	450	9.6	5.7	7.1	2.4	6.9
4	520	9.8	5.9	7.0	2.3	6.8
5	490	9.5	5.4	7.1	2.5	6.6
6	400	9.4	5.8	7.0	2.6	6.8
7	400	9.9	5.3	6.9	2.4	7.0
8	390	10.0	5.1	7.0	2.3	6.7
9	500	9.6	5.9	7.2	2.5	6.9
10	420	9.8	5.7	6.8	2.4	6.8
11	350	9.7	5.8	7.3	2.3	6.9
12	400	10.1	5.2	7.1	2.1	7.0
13	450	9.7	5.7	7.2	2.5	7.1
14	400	9.8	5.9	7.0	2.2	6.9
15	360	9.9	5.5	7.2	2.3	6.8
\bar{x}	436.6	9.7	5.61	7.07	2.38	6.84
s	55.7	0.19	0.26	0.13	0.13	0.14

Tablo 6a, 6b, 6c de dördüncü grubu oluşturan diabetik-travmalı deney grubuna ait 45 adet Wistar-Albino sıçana ait serum glukoz, kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz, albümin ve total protein değerleri ile aritmetik ortalamaları, ' \bar{x} ' ve standart sapmaları 's' verilmektedir.

TABLO 6a

Diabetik-Travmalı Deney Grubuna Ait 1. Gün Serum Parametre Değerleri, Aritmetik Ortalamaları ve Standard Sapmaları.

No	Glukoz (% mg)	Kalsiyum (mmol/l)	Fosfat (% mg)	Alkalen Fosfataz (Bassey-Lowr Ünitesi)	Albümin (% gr)	Total Protein (% gr)
1	298	8.7	7.8	7.2	1.9	6.4
2	334	8.9	7.5	7.1	2.1	6.1
3	440	8.6	6.6	7.1	2.2	5.8
4	310	8.5	7.5	7.0	2.0	6.0
5	300	8.4	7.1	7.2	2.1	5.9
6	410	8.6	7.3	7.1	1.9	6.0
7	420	8.7	7.0	7.0	1.8	5.8
8	350	9.0	7.0	7.3	2.1	5.6
9	380	8.5	6.5	7.2	2.3	6.1
10	430	9.0	6.9	7.1	2.1	6.2
11	450	9.1	7.9	7.0	2.2	5.9
12	310	8.7	7.7	7.4	2.0	6.1
13	340	8.9	7.6	7.3	2.1	6.2
14	370	8.5	7.5	7.1	2.3	5.8
15	370	8.4	7.4	7.1	2.1	6.3
\bar{x}	367.4	8.7	7.2	7.14	2.08	6.01
s	12.7	0.27	0.42	0.11	0.14	0.21

TABLO 6b

Diabetik-Travmalı Deney Grubuna Ait 2. Gün Serum Parametre Değerleri, Aritmetik Ortalamaları ve Standard Sapmaları

No	Glukoz (% mg)	Kalsiyum (mmol/l)	Fosfat (% mg)	Alkale n Fosfataz (Bassey-Lowr Ünitesi)	Albümin (% gr)	Total Protein (% gr)
1	400	7.8	5.0	7.0	1.6	5.8
2	460	9.0	5.5	7.0	2.0	6.0
3	485	8.4	5.7	7.0	2.0	6.0
4	430	8.0	5.8	7.1	2.1	6.1
5	460	8.3	5.5	7.2	1.7	5.9
6	490	7.9	5.3	7.0	1.9	5.8
7	430	7.9	5.4	7.1	1.8	5.9
8	425	8.0	5.6	7.2	1.9	6.0
9	400	8.2	5.7	7.0	2.1	6.2
10	440	8.2	5.0	7.0	2.2	6.1
11	460	7.8	5.9	7.0	1.6	6.0
12	395	8.3	5.2	7.0	1.6	5.7
13	400	8.1	5.1	7.2	1.8	5.9
14	470	8.1	5.8	7.1	1.9	5.8
15	475	7.8	5.7	7.3	2.0	6.1
\bar{x}	441.3	8.12	5.48	7.08	1.88	5.95
s	32.9	0.31	0.3	0.1	0.19	0.14

TABLO 6c

Diabetik-Travmalı Deney Grubuna Ait 5. Gün Serum Parametre Değerleri, Aritmetik Ortalamaları ve Standart Sapmaları

No	Glukoz (% mg)	Kalsiyum (mmol/l)	Fosfat (% mg)	Alkalen Fosfataz (Bassey-Lowr Ünitesi)	Albümin (% gr)	Total Protein (% gr)
1	315	9.3	6.7	7.1	2.0	7.3
2	320	9.7	6.6	7.1	2.1	6.4
3	230	10.4	5.3	7.2	2.7	7.5
4	250	10.0	5.3	7.0	2.5	7.0
5	310	9.7	5.2	6.9	2.1	6.1
6	350	9.8	5.1	6.9	2.1	6.8
7	230	10.4	5.2	7.1	2.7	7.5
8	300	10.0	6.0	7.0	2.0	7.1
9	290	10.1	5.4	6.9	2.6	7.0
10	280	9.9	5.1	7.4	2.4	6.4
11	350	9.7	5.2	7.3	2.3	6.3
12	350	10.3	6.4	6.9	2.2	6.9
13	390	9.8	6.1	7.0	2.1	7.1
14	300	9.9	6.0	7.1	2.7	6.7
15	220	10.1	5.3	7.2	2.4	6.2
\bar{x}	301	9.98	5.66	7.07	2.32	6.82
s	53	0.24	0.57	0.15	0.26	0.45

Tablo 7'de üçüncü grup olan diabetik-travmasız kontrol grubundaki parametreler ile dördüncü grup olan diabetik-travmalı deney grubunun travmadan sonra 1. gün, 2. gün ve 5. gün-deki parametrelerinin birbirleriyle mukayesesinden elde edilen 'p' anlamlılık değerleri görülmektedir.

TABLO 7

Diabetik-Travmasız Grup ile Diabetik-Travmalı Grubun 1., 2. ve 5. Günlerde Mukayesesinden Elde Edilen 'p' Anlamlılıkları.

	Travma Öncesi	1. Gün	2. Gün	5. Gün
Total Protein	$\bar{x}=6.84\pm 0.14$	$\bar{x}=6.01\pm 0.21$ P<0.001 *** Azalma	$\bar{x}=5.95\pm 0.14$ P<0.001 *** Azalma	$\bar{x}=6.82\pm 0.45$ P>0.05 -
Albümin	$\bar{x}=2.38\pm 0.13$	$\bar{x}=2.08\pm 0.14$ P<0.001 *** Azalma	$\bar{x}=1.88\pm 0.19$ P<0.001 *** Azalma	$\bar{x}=2.32\pm 0.26$ P>0.05 -
Alkalen Fosfataz	$\bar{x}=7.07\pm 0.13$	$\bar{x}=7.14\pm 0.11$ P<0.05 * Artış	$\bar{x}=7.08\pm 0.1$ P>0.05 -	$\bar{x}=7.08\pm 0.5$ P>0.05 -
Kalsiyum	$\bar{x}=9.7\pm 0.19$	$\bar{x}=8.7\pm 0.27$ P<0.001 *** Azalma	$\bar{x}=8.12\pm 0.31$ P<0.001 *** Azalma	$\bar{x}=9.98\pm 0.24$ P>0.05 -
Fosfat	$\bar{x}=5.61\pm 0.26$	$\bar{x}=7.2\pm 0.42$ P<0.001 *** Artış	$\bar{x}=5.48\pm 0.34$ P>0.05 -	$\bar{x}=5.67\pm 0.57$ P>0.05 -

*: Anlamlı
**: İleri derecede anlamlı
***: Çok ileri derecede anlamlı

Tablo 7'de görüldüğü gibi diabetik travmalı deney grubunun travma öncesinde ve travma sonrasında 1., 2. ve 5. günlerdeki yapılan mukayesesinde;

Total protein seviyesinde 1. günde ve 2. günde P<0.001 düzeyinde anlamlı bir azalma tesbit ettik. 5. günde anlamlı bir fark bulamadık.

Albümin seviyesinde 1. ve 2. günlerde P<0.001 düzeyinde anlamlı azalmalar saptadık. 5. günde bir fark tesbit edemedik.

Alkalen fosfataz seviyesinde sadece 1. günde $P < 0.05$ düzeyinde anlamlı bir artış kaydettik. Diğer günlerde bir fark bulamadık.

Kalsiyum seviyesinde 1. ve 2. günlerde $P < 0.001$ düzeyinde anlamlı azalmalar tesbit ettik. 5. günde bir fark bulamadık.

Fosfat seviyesinde sadece 1. günde $P < 0.001$ düzeyinde bir artış kaydettik. Diğer günlerde anlamlı bir fark bulamadık.



T A R T I Ş M A

Serum total protein, albümin, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfat parametrelerinin normal (nondiabetik) grupta travma sonrasındaki 1., 2. ve 5. günlerde saptadığımız değerler travma öncesinde saptadığımız değerler ile kıyaslandığında (Bkz. Tablo 4);

Total protein ve albümin değerlerinin normal (nondiabetik) olan bu grupta travmaya bağlı olarak 1. günden itibaren anlamlı derecede azaldığı görülmektedir. Travma sonrasında serum total protein konsantrasyonunun azaldığı bilinmektedir(27). Travma ile birlikte salgılanması artan adrenokortikotrop hormon (ACTH) etkisi ile protein katobolizmasının hızlandığı, negatif azot dengesinin oluştuğu bildirilmektedir(28). Bizimde normal (nondiabetik) grupta travmaya bağlı olarak serum total protein ve albümin düzeylerinde saptadığımız anlamlı azalma literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir.

Alkalen fosfataz değerlerinin normal (nondiabetik) olan bu grupta travmaya bağlı olarak 1. günden itibaren anlamlı derecede arttığı görülmektedir. Travma sonrasında artan osteoblastik aktiviteye paralel olarak serum alkalen fosfataz aktivitesinin yükseldiği bilinmektedir(28). Robison (1923),

Latner (1975), alkale fosfataz enziminin kemik formasyonu ve organik matriks oluşumu ile yakın ilişkisi olduğunu ve kemikte kalsifikasyonun görülmesiyle birlikte matrikste de yüksek aktivitede görüldüğünü tesbit etmiştir(36,37,45).

Kalsiyum değerlerinin normal (nondiabetik) olan bu grupta travmaya bağlı olarak 5. günde anlamlı derecede azaldığı görülmektedir. Kanımıza göre serum kalsiyum değerlerinde travma sonrasında saptadığımız anlamlı azalmanın nedenleri şöyle açıklanabilir: Kemikte artan osteoblastik aktivite kalsiyum iyonlarına olan gereksinimini arttırmaktadır. Freudenberg ve Gregory (1921), kalsifikasyonun kalsiyum ve ana madde arasındaki ilişkiyle başladığını tesbit etmişlerdir(14, 51). Shands (1937), kemik formasyonu üzerindeki çalışmasında osteogenezis olayında kalsiyum tuzlarının lokal etkilerini incelemiş ve bunların kemik formasyonunu stimüle edici özelliklerini ortaya çıkarmıştır(49). Travma sonrasında sıçanların beslenmesinde bir değişiklik yapılmadığına göre, bu gereksinimin dolaşımdan karşılanması kanımızca doğaldır. Nitekim Urist (1942), kallus oluşumunda rol alan kalsiyumun çevre kemiklerden değil de dolaşımdaki kalsiyumdan alındığını ve kemik tuzlarının lokal geçişinin mümkün olmadığını ileri sürmüştür(14,51). Ayrıca serumun kalsiyum ve total protein (özellikle albümin fraksiyonunun) konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir(28). Travma sonrasında total protein ve albümin değerlerinde saptadığımız anlamlı azalma kalsiyum değerlerine de yansımaktadır.

Normal (nondiabetik) grupta travmaya bağlı olarak serum fosfat düzeyinde 1. günde geçici bir azalma saptadık. Bu bulgulara göre uyguladığımız travma koşullarından normal (nondiabetik) sıçanların fosfat düzeylerinin etkilenmediğini düşünebiliriz.

Aynı parametreler için diabetik grupta travma sonrasında 1., 2. ve 5. günlerde saptadığımız değerler ile travma öncesi değerler kıyaslandığında (Bkz. Tablo 7).

Total protein ve albümin değerlerinin diabetik olan bu grupta travmaya bağlı olarak 1. ve 2. günlerde geçici olarak azaldığı görülmektedir.

Alkalem fosfataz değerlerinin diabetik olan bu grupta travmaya bağlı olarak sadece 1. günde geçici bir artış gösterdiği görülmektedir. Kanımıza göre travma sonrasında organizma osteoblastik aktivitesini arttırma eğilimindedir. Ancak 1. günden itibaren giderek organizmaya yerleşen diabetes mellitus, kemik regenerasyonunun hızını inhibe edici bir etken rolü oynadığından, diabetik grubun serum alkalem fosfataz aktivitelerinde travma öncesine göre bir yükselme olmamıştır.

Kalsiyum değerinin diabetik olan grupta travmaya bağlı olarak 1. ve 2. günlerde geçici olarak azaldığı saptanmıştır. Aynı geçici azalma serum total protein ve albümin değerlerinde de görülmektedir. Serum protein ve kalsiyum miktarları arasındaki doğru orantılı olduğu yukarıda belirtilen aynı ilişki nedeni ile her iki fraksiyonda da aynı dönemde görülen

geçici azalmalar birbirini doğrulamaktadır.

Fosfat değerlerinin diabetik olan grupta travmaya bağlı olarak sadece 1. günde geçici olarak arttığı görülmektedir.

Travmanın normal (nondiabetik) ve diabetik gruplarda incelediğimiz serum parametreleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak incelenme sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur. Tabloda verilen ' ϵ ' değerleri, her iki grupta meydana gelen değişimlerin istatistiksel karşılaştırma sonuçlarını ifade etmektedir.

TABLO 8

Normal (Nondiabetik) ve Diabetik Serum Parametrelerinin Travma Sonrasındaki Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırma Sonuçları

Total Protein	$\epsilon = 4.14$	$P < 0.01$ ***
Albümin	$\epsilon = 5.75$	$P < 0.001$ ***
Alkale Fosfataz	$\epsilon = 18.07$	$P < 0.001$ ***
Kalsiyum	$\epsilon = 4.6$	$P < 0.001$ ***
Fosfat	$\epsilon = 1.3$	$P > 0.05$

*: Anlamlı

** : İleri derecede anlamlı

***: Çok ileri derecede anlamlı

Travma sonrasında total protein, albümin ve kalsiyum değerlerinin normal (nondiabetik) grupta daha düşük, alkale fosfataz değerlerinin ise normal (nondiabetik) grupta daha yüksek olduğu görülmektedir. İki grubun fosfat değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bulgularımızı, bu konuda ilgili yayına rastlayamamız nedeni ile literatür bulguları ile karşılaştırma olanağına sahip değiliz. Ancak bu bulgular bize, normal (nondiabetik) grupta travmadan sonra kemik regenerasyonunun olabildiğini, yeni kemik oluşumu için gerekli kalsiyumun dolaşımdan sağlandığını, diabetik grupta ise bu regenerasyonun olsa bile serum alkali fosfataz ve kalsiyum düzeylerine yansımayacak kadar düşük oranda gerçekleştiğini gösterir. Normal (nondiabetik) grupta travmanın organizmayı alarm durumuna geçirmesi ile birlikte artan adrenokortikotrop hormon (ACTH) salgılanmasına paralel olarak protein katobolizmasının hızlandığı, buna karşılık diabetik grupta travmaya karşı organizmanın alarm durumuna geçebilme yeteneğinin azaldığı düşünülebilir.

S O N U Ç

Bu çalışma ile elde ettiğimiz sonuçları aşağıdaki şekilde özetliyebiliriz.

Normal (nondiabetik) grupta travmadan sonra,

1- Serum total protein seviyesinde 2. günde başlayan ve 5. günde de devam eden anlamlı bir azalma tesbit ettik ($P<0.001$, $P<0.001$).

2- Albümin seviyesinde 1. günden itibaren başlayan 2. ve 5. günlerde de devam eden anlamlı azalmalar saptadık ($P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.01$).

3- Alkalin fosfataz seviyesinde 1. günden itibaren başlayan 2. ve 5. günlerde de devam eden anlamlı artış bulduk ($P<0.05$, $P<0.001$, $P<0.01$).

4- Fosfat seviyesinde 2. günde geçici bir azalma tesbit ettik ($P<0.05$).

5- Kalsiyum seviyesinde de bir azalma tesbit ettik ($P<0.001$).

Diabetik grupta travmadan sonra,

1- Total protein ve albümin seviyelerinde 1. ve 2.

günlerde anlamlı azalma tesbit ettik ($P<0.001$).

2- Alkalen fosfataz seviyesinde sadece 1. günde bir artış saptadık ($P<0.05$)

3- Fosfat seviyesinde sadece 1. günde geçici bir artış kaydettik ($P<0.001$)

4- Kalsiyum seviyesinde 1. ve 2. günlerde azalma tesbit ettik ($P<0.001$).

Travma sonrasında normal (nondiabetik) ve diabetik grup bulgularının istatistiksel karşılaştırılması sonucunda;

1- Serum total protein ve albümin değerinin normal (nondiabetik) grupta daha düşük olduğunu tesbit ettik ($P<0.001$)

2- Alkalen fosfataz değerinin normal (nondiabetik) grupta daha düşük olduğunu bulduk ($P<0.001$).

3- Fosfat değerinde gruplar arasında bir fark bulamadık ($P>0.05$).

4- Kalsiyum değerinde normal (nondiabetik) grupta daha düşük bir sonuç saptadık ($P<0.001$).

Ö Z E T

Çalışmamızda hem normal hem de diabetik kişilerde gerek mekanik gerekse operasyon sonucu meydana getirilen kemik travmalarından sonra kan serumunda etkili parametrelerin herhangi bir değişikliğe uğrayıp uğramadıklarını deneysel olarak inceledik.

Deneysel çalışmalarımızı İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde (DETAM), 120 adet erkek, Wistar-Albino sıçanlar üzerinde gerçekleştirdik.

Araştırmamızda deney ve kontrol grupları olmak üzere dört grup oluşturduk. Sıçanları diabetik yapmak için diabetojenik etkisi olan Streptozotosin adlı bir maddeyi kilogram başına 65 mg olmak üzere intra venöz olarak enjekte ettik. Deney hayvanlarımızda tam olmayan bir kırık meydana getirdik. Travmadan sonraki 1. gün, 2. gün ve 5. günde bu hayvanlardan steril 10 cc'lik disposibl enjektörler ile kan alarak serumlarını elde ettik. Biyokimyasal çalışmalarımızı İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirdik. Serumdan elde ettiğimiz kalsiyum, fosfat, glukoz, alkalen fosfataz, total protein ve albümin parametrelerinin laboratuvar sonuçlarını istatistiksel olarak de-

gerlendirdik.

Bulgularımız sonucunda, travma sonrasında total protein ve albümin değerlerinin nondiyabetik grupta daha düşük olduğunu bulduk. Bunu travma ile birlikte salgılanması artan adrenokortikotrop hormon (ACTH) etkisi ile protein katobolizmasının hızlanmasına bağladık.

Alkalin fosfataz değerinde travma sonrasında nondiyabetik grupta daha yüksek olduğunu tesbit ettik. Bunu travma sonrasında osteoblastik aktivitenin artmasına bağladık.

Kalsiyum değerinde travma sonrasında nondiyabetik grupta bir düşme bulduk. Bunu da organizmanın yeni kemik oluşumu için gerekli kalsiyumu dolaşımdan almasına bağladık.

Fosfat değerinde her iki grupta da travma sonrasında bir fark bulamadık.

S U M M A R Y

In our study we examined experimentally, if there is any difference in the parameters effecting blood serum, produced either by mechanical or postoperative bone injury in normal and diabetic patients.

We made our experimental studies in University of Istanbul, at Experimental Medical Research Department (DETAM) on 120 male Wistar-Albino rats.

In our research we used four groups including experimental and control groups. To produce diabet in rats we injected a substance named streptozotosin 65 mg/kg intravenously. We produced an incomplete fracture in our experiment animals. On the first, second and fifth days we took 10 cc blood by disposable syringes from these animals and obtained their serum.

We made our biochemical studies at the Biochemistry Laboratory of Internal Diseases Section University of Istanbul.

We evaluated the laboratory results of the parameters as Calcium, Phosphate, Glucose, Alkalene Phosphate, total

protein and albumine we obtained from serum statistically.

As a result of the data, we found that the value of total protein and albumine was low in the nondiabetic group after injury.

We considered this as a result of ACTH secretion which is higher in the presence of injury.

We found that the value of alkalene phosphate was higher in the nondiabetic group after injury. We considered this as a result of the osteoblastic activity that is seen after injury.

We found a decrease in the nondiabetic group after injury. We thought that this was because of the organisms Calcium transfer from the circulation for new bone formation.

We didn't find any difference in the phosphate values of both groups after injury.

K A Y N A K L A R

- 1- AREY,L.B.: Human histiology. Fourth edition. Page: 96-97. Philadelphia, W.B.Saunders Comp., 1974.
- 2- ARTAN,M.E.: Histoloji 1. İ.Ü.Vet.Fak. Histoloji ve Embriyoloji kürsüsü yayınları, s.75, 1981.
- 3- BASSET,L.A.: Current concepts of bone formation. The journal of bone and joint surg. Vol.44-A, No.6, 1217-1240, 1962.
- 4- BENVANISTE,R.Y., BIXLER,D., CONNEOLY,P.M.: Periodontal disease in diabetics. J.Periodont., 38:271-279, 1967.
- 5- BERGSTAND,A., BUCHT,H.: The glomerular lesions of diabetes mellitus and their electron microscope appearances. J.Path.Bact. Vol.77, 231-242, 1959.
- 6- BERGSTAND,A.: Functional and structural variations in the glomerular capillary wall an electron microscopik investigation. Acta.Path.Scan.Suppl. 154:60, 1962.
- 7- BERNEY,W.P.: Osteoporosis and diabetes mellitus. Journal of Iowa state medical society. Vol.42:10-12, 1952.
- 8- BLOODWORTH,J.M.B.: Diabetic mikroangiopathy. Diabetes, 12:99-114, 1963.
- 9- BLOOM,W., FAWCET,D.W.: A text book of Histology. Eight edition. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1964.

- 10- CAMERON,D.A.: The fine structure of bone and calcified cartilage. Clin.Orthop. 26:199-228, 1963.
- 11- CAWSON,R.A.: Essential of dental surgery and pathology. Fourth edition. Page: 375. Churchill livingstone. Edinburgh, London, Melbourne and Newyork, 1984.
- 12- CHAMBELL,M.J.: Salivary glucose in normal and diabetic patients. J.Dent.Res. Vol.43, No: 5, 977, 1964.
- 13- CLARK,J.R.: Practical oral surgery. Third edition. Lea and Febiger Comp. Philadelphia, Page: 75, 1959.
- 14- COMAR,C.L., BRONNER,F.: Mineral metabolism. 1-B.Acad. Pres. Newyork, London, 1961 (Lit. 51'den naklen).
- 15- CONNOLY,J.F., McPHALL,J.: Effect of electrical stimulation on biophysical properties of healing canin fractures. The Journal of Bone and Joint Surg. 56-a, 4:853, 1974.
- 16- DENİSOW,A.B., BELOPOLSKY.A.A.: Biochemicall and immunological characteristics of serum proteins following bone injuries in Rats.Biull.Exsp.Biol.Med. 89(4):478-479, 1980.
- 17- DEVRİM,S., ALTUĞ,T.: Multipl ve subdiyabetojenik streptozotocin dozları ile sıçanlarda geliştirilen diyabet modelinin biyokimyasal ve histopatolojik yöntemlerle incelenmesi. İst.Tıp.Fak.Mecmuası 45:13-20, 1982.
- 18- DULIN,W.E., LUND,G.H., GERRITZEN,G.L.: Streptozotocin-induced diabetes in the rat. Diabetes, Vol.16 No:7, 512, 1967.
- 19- DEVOTO,F.C.H., BORGHELLI,F.R.: Dental caries in diabetic and prediabetics rats. J.Dent.Res. 45:1105-10, 1966.

- 20- ERKOÇAK,A.: Genel histioloji. A.Ü.Basımevi, Ankara, s. 245, 1975.
- 21- GANDA,P.O., ROSSINI,A.A.: Studies on streptozotocin diabetes. Diabetes, Vol. 25, No. 7, 595-603, 1976.
- 22- GAUTVİK,M.K., TASHJIAN,H.A.: Effects of Ca and Mg on secretion and synthesis of growth hormone and prolactin by clonal strains of pituitary cells in culture. Endocrinology, 92:573, 1973.
- 23- GOMORI,M.D.: Calcification and phosphatase. Amer.J.Path. 19:197, 1943.
- 24- GUYTON: Function of the human body. Fourth edition, Philadelphia. W.B.Saunders Co., 1974 (Lit. 51'den naklen).
- 25- HANCOX,N.M.: The osteoclast. In the biochemistry and physiology of bone. Second edition. Newyork academic press. Vol.1 structure, page: 45-49, 1975.
- 26- HATEMİ,H., BİYAL,F., KORUGAN,Ü.: Diabetes mellitus. Birinci baskı. Dergâh Tıp Yayınları, 1983.
- 27- HENRY,J.B., DAVIDSOHN,I.: Clinical diagnosis by laboratory methods. Page: 580-85. 15th edition. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1974.
- 28- HOFFMAN,W.S.: The biochemistry of clinical medicine. Page: 26, 41, 556-72. Fourth edition. Year book medical publishers. Inc. Chicago, 1970.
- 29- HORSFIELD,G.I., LANNIGAN,R.: Exudative lesions in diabetes mellitus. J.Clin.Path. 18:47-53, 1965.

- 30- IRVINE,E., RINEHART,J.F.: The ultrastructure of the renal glomerulus in intercapillary glomerulosclerosis. Amer.J. Path. 92:647-48, 1956.
- 31- ITOI,S.: Experimental studies of alveolar bone metabolism after dental extraction. Bull.Stom. Kyoto Univ. 6:3, 251-275, 1966 (Lit. 35'den naklen).
- 32- KAZANJIAN,V.H.: Surgical treatment of facial injuries. Third edition. The Williams and Wilkins Comp. Baltimore. Vol.1, 86-90, 1974.
- 33- KEY,A.J.: The effect of a local calcium depot on osteogenesis and healing of fractures. The journal of bone and joint surgery. 16:176-184, 1934.
- 34- KOCHAKIAN,D.C., HARRISON,G.D.: Regulation of nucleic acid synthesis by Androgens. Endocrinology, 70:99, 1962.
- 35- KONUKMAN,E.: Pankreas ve parotis ilişkileri yönünden diabetes mellitusda, parotiste tesbit edilen kliniko patolojik değişiklikler. Doçentlik tezi, İstanbul, 1970.
- 36- KUFTINEC,M.M., MILLER,S.A.: Alkaline and acid phosphatase activities during growth of long bones and mandibles. Calcif.Tissue.Res. 9(3):173-178, 1972.
- 37- LATNER,L.A.: Clinical Biochemistry. Seventh edition. W. B.Saunders Comph. Philadelphia, London, Toronto, 1975.
- 38- LEVIN,M.E., BOISSEAU,C.V.: Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. The new England journal of medicine. Vol.294 (5); 241-245, 1976.
- 39- LINDQUIST,B., BUDDY,A.M.: Skeletal metabolism in estrogen-treated rats studied by means of Ca⁴⁵. Endocrinology, 66: 100-111, 1960.

- 40- MINDELL,R.E., RODBARD,S.: Chondrogenesis in bone repair. A study of healing fracture callus in the rat. Clin.Orthop. 79:187-95, 1971.
- 41- PARSON,A.J.: Calcium ion requirement for prolactin secretion by rat adenohypophyses in vitro. Amer.J.Phys. 217 (6):1599-1603, 1969.
- 42- PATERSON,C.R.: Metabolic disorders of bone. Blackwell scientific publication, 1974.
- 43- PAUL,F.: Calcium metabolism of bone. Second edition. Blackwell scientific, Oxford, Edinburgh, 1968 (Lit. 51'-den naklen).
- 44- PEARCE,C.W., FOOT,C.N., JOARDON,G.C.: The effect and interrelation of testosterone, cortisone and protein nutrition on wound healing. Surgery, gynecology and obstetrics. 111:274-284, 1960.
- 45- POTTS,J.W.: The role of the hematoma in fracture healing. Surgery, gynecology and obstetrics. 57:318-324, 1933.
- 46- RERUP,C.C.: Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. Pharmacological reviews. 22 (4):485-515, 1970.
- 47- RERUP,C.C., TARDING,F.: Streptozotocin and alloxan diabetes in mice. Europone Journal of Pharmacology. 7:89-96, 1969.
- 48- SCHUTTE-E.: Mineralisation des knochens als stoffwechselprozel. Verh.d.Tsch.Ges.f.path. 47:31-35, 1963.
- 49- SHANDS,A.R.: Studies in bone formation: The effect of the local presence of calcium salts on osteogenesis. J.Bone and Joint Surg. 19:1065-76, 1937.

- 50- SHOHL,T.A.: Rickets in rats. The Journal of Nutrition. 11(3):275-291, 1936.
- 51- SOYMAN,E.: Vasculat'ın mandibuladaki kemik defektinin iyileşmesi üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi. Doktora tezi, Ankara, 1978.
- 52- SYZMENDARA,J.: Bone mineral metabolism in cancer. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, N.Y., 1970. (Lit. 51'den naklen).
- 53- TAVAT,S., ARTUNKAL,S., GARAN,R.: Farmakoloji ve tedavide tatbiki. Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1961.
- 54- TECHINICON: Technicon multilayzer. Catalogue. Clinical method for invitro diagnostic use Albümin. Technicon Instruments Comp. Ltd., 1982.
- 55- TECHNICON: Technicon multilayzer. Catalogue. Clinical method for invitro diagnostic use alkaline phosphatase. Technicon Instruments Comp. Ltd., 1982.
- 56- TECHNICON: Catalogue: Technicon multilayzer. Clinical method for invitro diagnostic use calcium. Technicon Instruments Comp. Ltd., 1982.
- 57- TECHNICON: Technicon multilayzer. Catalogue. Clinical method for invitro diagnostic use inorganic phosphour. Technicon Instruments Comp. Ltd., 1982.
- 58- TECHNICON: Catalogue. Technicon multilayzer. Clinical method for invitro diagnostic use glucose. Technicon Instruments Comp., 1982.
- 59- TECHNICON: Technicon multilayzer. Catalogue. Clinical method for invitro diagnostic use total protein. Technicon Instruments Comp., 1982.

- 60- THOMA,K.H.: Oral surgery. Volume 2. Fifth edition. The C.V.Mosby Comp. Saint Lois, 1969.
- 61- THOMAS,C.G.: Oral pathology. Mosby Comp. Page: 540, 1964.
- 62- TONNA,E.A.: Osteoclast and the aging skelation. A cytological, cytochemical and autoradiographic study. Anotomical record. 137:251-260, 1960.
- 63- VALEMINSKY,J., BURR,I.M., STAUFFOCHER,I.W.: Comparative study of early metabolic events resulting from the administration of the two diabetogenic agents alloxan and streptozotocin. Europ.J.Clin.Invest. 1:104-108, 1970.
- 64- VAUGHAN,J.M.: The physiology of bone. Clarendon press. Oxford. Page: 23-60, 1970.
- 65- VIZCARRANDO,R.G.: Despistaje de diabetes mellitus Y pre-diabetes en pacientes con enfermedades periodonticas. Acta.Odonto.Venez. 4:192-201, 1966.
- 66- YOUNG,M.M., JASANI,C., SMITH,D.A.: Some effects of ethinyl oestradiol on calcium and phosphours metabolism in osteoporosis. Clin.Sci. 34:411-17, 1968.
- 67- WEISS,R., ICKOWICZ,M.: The influence of cortisone on the healing of experimental fractures in Rats.Acta.Anot. 59: 163-81, 1964.
- 68- WILLIAMS,R.: Text book of endocrinology. Fifth edition. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1974.

Ö Z G E Ç M İ Ş

1958 yılında Antalya'da doğmuşum. İlk, Orta ve Lise tahsilimi Antalya'da tamamladım. 1976 yılında İ.İ.T.İ.A. Nişantaşı Dişhekimliği yüksek okuluna girdim. 1981 yılında buradan mezun oldum. Aynı yıl İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı bilim dalında görevime devam etmekteyim. Evliyim.