

284549

T. C.  
IACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
ĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**DENEYSEL LATİRİZM OLUŞTURULAN FARELERİN  
ALVEOL KEMİĞİ VE KONDİLLERİNDE  
KEMİK METABOLİZMASININ  
KRONOBİYOLOJİK YÖNDEN İNCELENMESİ**

PERİODONTOLOJİ ( DİŞ ) PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Dt. ERKOÇ DUMANLI

ANKARA  
1982

T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

DENEYSEL LATİRİZM OLUŞTURULAN FARELERİN  
ALVEOL KEMİĞİ VE KONDİLLERİNDE  
KEMİK METOBOLİZMASININ  
KRONOBİYOLOJİK YÖNDEN İNCELENMESİ

PERİODONTOLOJİ (DİŞ) PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Rehber Öğretim Üyesi  
Doç.Dr.Muhittin Yenigül

Dt.Erkoç Dumanlı

ANKARA

1982

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ .....	1
GEREÇLER VE YÖNTEM .....	14
BULGULAR .....	16
TARTIŞMA .....	26
SONUÇLAR .....	32
ÖZET .....	33
KAYNAKLAR .....	34

## GİRİŞ

Periodonsiyum dişi çevreleyen ve destekleyen dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden meydana gelmiş bir doku ünitesidir<sup>(33)</sup>. Periodontal hastalık ise dişetinde başlamış olan iltihabi olayın periodonsiyuma geçmesini takiben ortaya çıkan tablodur<sup>(4,30)</sup>. Bakteri plağı ve periodonsiyumda yaralanmaya neden olan okluzal kuvvetler hastalığın en önemli yerel etkenleridir<sup>(30,33)</sup>. İkincil karakterdeki beslenme yetersizlikleri, endokrinolojik ve hematolojik bozukluklar da bu hastalıklarda önemli olabilecek etkenlerdir<sup>(4,11)</sup>. Birçok araştırmacılara göre doku yaralanmasına neden olan okluzal kuvvetler olmasa bile bakteri plağı dişeti iltihabını ve periodontal hastalığı başlatan birincil etken olarak kabul edilmektedir. Gerçekten sağlıklı dişeti kenarında biriken bakteri plağı içeriğindeki mikroorganizmaların artışına bağlı olarak dişeti cebi yoluyla periodontal dokulara sızabilmektedir<sup>(4,11,28,30)</sup>.

Periodonsiyuma sızmış olan mikroorganizmaların çıkarmış olduğu ürünler periodontal lifler ve alveol kemiğinde yıkım meydana getirerek olayın ilerlemesine neden olurlar<sup>(4,30,33)</sup>. Hastalık uzun yıllar kronik olarak seyreder. Tedavi edilmediği takdirde alveol kemiğinde yıkıma bağlı olarak diş veya dişler kaybedilir<sup>(4)</sup>. Kollagen lifler aracılığı ile diş destek olan alveol kemiğinin fonksiyonel ve yapısal açıdan gösterdiği farklılıklar bizim için

büyük önem kazanmıştır. Alveol kemiğini diş kökünü çevreleyen maksiller ve mandibuler çıkıntılar olarak da tarif edebiliriz<sup>(2)</sup>. Fonksiyonel adaptasyonu sonucu bu kemiği iki bölümde inceleyebiliriz. Birinci bölüm; diş kökünü çevreleyen kompakt yapıdaki ince kemik tabakasıdır. Bu bölüme asıl alveol kemiği veya kalbursu kemik tabakası adı verilir. Periodontal ligamentin ana lifleri bir taraftan dişin sementine diğer taraftan bu tabakaya gömülür. İkinci bölüm; destek alveol kemiği olup süngerimsi kemikten oluşmuştur. Bu kemiğin dil, dudak ve yanak taraflarında ince kompakt kemik tabakası mevcuttur<sup>(2,32)</sup>.

Alveol kemiği periodonsiyumun en sert ünitesi olmasına karşın yapısal açıdan en fazla değişim gösteren üyesidir<sup>(4)</sup>. Fizyolojik devamlılığı yerel ve genel etkenlerin etkisindeki çok hassas bir denge olan yeni kemik yapımı ve yıkımı ile yürüyebilmektedir. Periodontal hastalıkta bu hassas denge sebebe bağlı olarak bozulmakta, artan kemik yıkımına karşın yeni kemik yapımı azalmaktadır<sup>(4)</sup>. Böylece kemik fonksiyonel destek görevini yapamaz hale gelmekte ve diş kaybına neden olmaktadır. Ancak fizyolojik sınırlar içerisinde bile tüm yaşam boyunca alveol kemiğinde yapısal değişimler oluşmaktadır<sup>(2)</sup>. Bu değişimler belirttiğimiz gibi fonksiyonel kuvvetlerin sürekli etkisi altında olup bu kuvvetlerin şiddeti, yönü ve süresi ile orantılıdır<sup>(2,4,33)</sup>. Alveol kemiği dişe fonksiyonel desteklik sağlamanın yanı sıra yapısal

değerini de koruyabilmek için sürekli olarak fizyolojik mukavemet kapasitesini aşmayan sitümlasyonlara gerek duymaktadır ki bunlar fonksiyonel kaynaklı okluzal kuvvetlerdir. Bu kuvvetlerin yönü, şiddeti ve süresine bağlı olarak periodontal ligamentin sıkışan tarafında kemik yıkımı, gerilme olan tarafında yeni kemik yapımı oluşmaktadır<sup>(4,33)</sup>. Tüm bu olaylar esnasında kemiğin sağlıklı trabeküler yapısı devam edebilmektedir. O halde dişler üzerine gelen kuvvetler fizyolojik sınırların dışına çıkmadığı takdirde alveol kemiği sağlıklı yapısını sürdürebilmektedir.

Sürekli çiğneme kuvvetlerinin etkisi altında bulunan alveol kemiğinin en önemli yapı elemanı, ara maddesini oluşturan kollagendir. Fibröz yapıda bir protein olan kollagen periodontal ligamentin bütünü oluşturmaktadır<sup>(18,39)</sup>. Gerek aktif kollagen yapımı gerekse periodoniyumun yapım yıkımı alveol kemiği yaşamını çok yakından ilgilendirmektedir. Periodontal ligamentteki kollagen yapım hızı organizmanın bağ dokusu içeren diğer bölgelerindeki yapım hızından oldukça yüksektir<sup>(40)</sup>. Kollagen yıkımının ise kollagenaz enzimi tarafından başlatıldığı düşünülmektedir<sup>(30)</sup>. Bugün alveoler kemik ve sement yapımı yıkımı konusunda çok az bilgiler mevcuttur. Ancak her iki sert dokuda da yeni kemik yapımı diş hareketinden sonra periodontal ligamentte görülen genişlemeyi takiben oluşmaktadır. Bu olay yani alveol kemiğinin devamlılığı di-

şe gelen fonksiyonel kuvvetlerin devamlılığı ile de o-  
rantılıdır<sup>(18)</sup>. Ancak alveol kemiği yapım yıkım hızının  
periodonsiyumdan daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>(18)</sup>.  
Çiğneme fonksiyonu da bu olayda önemli görev yapmaktadır.

Bugün önemli bir bilim dalı haline gelmiş olan kro-  
nobiyojoloji canlılardaki biyolojik olayların zamanla iliş-  
kisini inceleyen yeni bir daldır. Kronobiyojoloji için or-  
ganizmanın zaman saati de diyebiliriz. Canlılardaki bi-  
yolojik olaylar belirli bir ritm takip etmektedir. Yani  
bu olayların maksimumla minimum noktaları vardır. Bu nok-  
taların saptanması sonucu hastalara uygulanan tedavi da-  
ha etkin olabilmektedir. Ancak insan ve deney hayvanla-  
rında biyolojik olayların gösterdiği ritmlere bağlı ola-  
rak ilaçlara verilen cevaplardaki değişikliklerle ilgili  
çalışmalara dishekimliği literatüründe rastlama olasılı-  
ğı oldukça azdır. Yapılan çalışmalar sonucu etkilerinde  
ritmik değişiklikler gösteren ilaçlar arasında lidokain,  
endotoksin, etanol, reserpin, ACTH, kortizon, fenobarbü-  
tal, pentobarbütal, histamin, salisilat ve haloten sayı-  
labılır. Ritmik değişikliklere bağlı olarak etkilerinde  
farklılık gösteren ilaçların bu özellikleri tamamen fark-  
lı tabanlara dayalı olabilir. Bu taban ilaçların biyokim-  
yasal ve morfolojik düzeydeki girişimlerine, eğer varsa  
organizmadaki doğal ritmlerine, çevredeki gece gündüz  
ışık farklarına, beslenmeye, uyku ve uyanıklık gibi bir-  
çok fizyolojik olaylara bağlanabilir<sup>(41)</sup>. Örneğin çocuk-

larda steroid tedavisi gerektiren hastalıklarda bu ilaçların büyüme ve gelişmeyi engelleyici yan tesirlerinden kaçınmak için ilacın verilmesi vücuttaki büyüme ritmini en az engelleyici zamana rastlatılabilir.

Yukarıda bahsettiğimiz şekilde canlılardaki biyolojik ritmlerin maksimum ve minimum noktaları bulunmaktadır. Maksimum ve minimum evrimini 24 saatte tamamlayan ritmlere ise sirkadyan ritimler diyoruz.

Simmons, sıçanlarda yaptığı çalışmalarda kemik hücrelerinin belirli bir günlük ritm takip ettiklerini açıklamıştır<sup>(36,37)</sup>. Dışardan verilecek bir hormon veya ilacın bu dokular üzerine yapacağı etkilerin, bu dokulardaki hücrelerin o sırada gösterdikleri etkinlik derecesine veya çoğunlukta hücrelerin içinde buldukları ritmik faza göre de değişebileceğini belirtmiştir. Kemik ve kıkırdakta matriks sentezinin en hızlı olarak yapıldığı ve hücre içi RNA yoğunluğunun zirvede olduğu zaman, öğleden sonra, ışık süresinin başlamasından 4-6 saat sonradır. Bu kollagen örgüsünün mineralizasyonu ise gece, örgü yapımının bitiminden 9-12 saat sonra olmaktadır<sup>(36)</sup>. Enkondral kemikleşmede doku büyümesi ve değişiminin en hızlı olduğu zaman gündüz süresinin ortalarına rastlamaktadır<sup>(12)</sup>. Bunun yanı sıra insanlarda hidroksprolin atımında gece gündüz arasında bir fark olduğu bilinmektedir<sup>(29)</sup>. Yalnızca kollagende bulunan bu aminoasitin idrardaki yoğunluğu ile kemik rezorpsiyonunun yakından ilişkili olduğu kuvvetle il-



ri sürülmektedir<sup>(38)</sup>. Küçük hayvanlarda yapılan çalışmalarında kemik ve kıkırdak yapım hızının gece ve gündüz arasında farklılıklar gösterdiği de saptanmıştır<sup>(36)</sup>. Bu ritmlerin fizyolojik tabanları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bunları etkileyen olasılıklar, gece gündüz ışık farkları olabileceği gibi iskelet dokusunu etkileyen adrenal, paratiroid, tiroid veya gonadların salgıladıkları hormonlardaki günlük değişikliklerde olabilir.

#### KOLLAGENİN NORMAL YAPISI VE ARA BAĞ OLUŞUMU

Kollagen bağ dokusunun en önemli komponenti olup fibröz yapıda bir proteindir<sup>(21,39)</sup>. Deride, dişetinde, dişte, tendon, kıkırdak ve kemikte bulunur<sup>(15)</sup>.

Kollagenin ana yapı taşlarını aminoasitler oluşturmaktadır. Glisin kollageni oluşturan tüm aminoasitlerin 1/3'ünü teşkil eder. Diğer bir deyimle her üç aminoasitten biri glisindir. Kollagen iki aminoasit daha içerir ki bunlar diğer hayvansal doku proteinlerinde bulunmazlar. Bu iki aminoasitten hidroksiprolin diğerinden daha fazla olup kollagen içindeki tüm aminoasitlerin 1/11'ini teşkil eder. Hidroksiprolin protein yapısında bulunan, bir iminoasit olan prolinden türetilir. İkinci aminoasit kollagende çok az miktarlarda bulunan hidrosilizin olup 1/150 oranında bulunur. Kollagen çok az miktarlarda 16 aminoasit daha içerir ki bunlar diğer birçok proteinlerde de bulunur. Kollagendeki aminoasitlerin mik-

tarı diğer birçok proteiinlere nispetle daha fazladır. Pro-  
lin ve hidroksprolin kollagendeki aminoasitlerin 2/9'unu  
oluştururlar. Dört aminoasit " glisin-alanin-prolin-hid-  
roksiprolin " protein zincirindeki aminoasitlerin 2/3'ünü  
oluşturur<sup>(18)</sup>.

Kollagen fibroblastlar tarafından tropokollagen mo-  
lekülleri şeklinde sentez edilir. Tropokollagen molekü-  
lü 3 peptid zincirinden ibaret olup bu zincirlerin bazısı  
spesifik ara bağları ile bağlıdırlar<sup>(21)</sup>. Ara bağlar ola-  
rak isimlendirilen bu oluşumlar dokunun olgunlaşması es-  
nasında fibrillerde dayanıklılık ve stabiliteyi arttırır.  
Bu mekanizma kollagenin olgunlaşması esnasında oluşan bir  
olaydır. O halde genç veya yeni teşekkül etmiş kollagenle  
olgunlaşmış kollagen arasındaki farkı şöyle izah edebili-  
riz: genç kollagen tuzda eriyebilir karakterdedir ve aynı  
büyüklükte üç altyapıdan oluşmuştur. Bunlara alfa-1, alfa-  
2, alfa-1 a altyapıları diyebiliriz. Genç kollagen ısıyla  
bozunabilir ve karakteristik sertliğini kaybeder. 100.000  
molekül ağırlığındadır. Olgun kollagen ise ancak asit or-  
tamda eriyebilir<sup>(15,16)</sup>. Molekül ağırlığı 200.000 dir<sup>(16)</sup>.  
Kollagen olgunlaşırken alfa zincirleri arasında iki büyük  
komponenti olan  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  bağları oluşumu gözlenir. Bu bağ-  
lar moleküller arası ve içi şeklinde olabilir<sup>(15,16)</sup>.

Bu olayı daha ayrıntılı olarak şöyle izah edebili-  
riz;  $\beta$  ara bağları lizin, hidrokstilizin ve histidin ara-  
sında oluşan kimyasal reaksiyonlardır. Kollagende ara

bağların oluşmasının ilk basamağı lizin veya hidroksilizin uçlarının enzimatik dönüşümleri ile ilgili aldehid gruplarına dönüşmesidir ki bu lizil oksidaz enzimi tarafından sağlanır. İkinci basamak kendiliğinden olur ki bu da lizin veya hidroksilizin aldehidinin enzimatik yardımına ihtiyaç göstermeden ikinci lizin veya hidroksilizin ucuyla reaksiyona girerek Schiff tabanlı veya aldemine tip bir bileşim meydana getirir. Bu aldehidler yine ikinci bir aldehid grup ile de reaksiyona girerek aldol kondansasyon (ACP) ürünlerini oluşturabilirler. Bu ACP bileşimi molekülün NH<sub>2</sub> ucunda molekül içi bağlar, yani bir kollagen molekülünün kendi içinde oluşan bağlar, olarak isimlendirilirler. Buna mukabil Schiff tabanlı tipinde ara bağlar tropokollagen molekülleri arasında oluşur ve moleküller arası bağlar olarak tanımlanır.

İşte bu ara bağlanma olayı Latirus familyasına bağlı bazı bezelye türlerinin yenilmesini takiben durdurulduğu gibi, çeşitli organik asit nitrilleri tarafından da şu şekilde inhibe edilmektedir: lizil oksidaz lizinin aldehid allysine dönüşmesi için gerekli olan enzimdir. Bu olay kollagen ve elastin ara bağlarının oluşmasındaki ilk adımdır. Latiritik maddeler gerek in vivo ve gerekse in vitro olarak bir enzim üzerine irreversible inhibitör olarak etkilidirler. Yakın tarihlerde yapılan çalışmalarda ki bulguların da gösterdiği gibi latiritik maddelerden B-amino propionitrile (BAPN) veya onun metabolik ara ü-

rünü siyanoasetoaldehid enzimatik aktiviteyi durdurmakta ve sonuç olarak kollagen yan zinciri içindeki ara bağ yoğunlaşması da engellenmiş olmaktadır<sup>(25)</sup>.

### LATİRİZM VE DENEYSEL LATİRİZM

İnsanlarda ve evcil hayvanlarda görülen latirizm, Latirus familyasına bağlı bazı bezelye türlerinin yenilmesi ni takiben iskelet ve sinir sistemini tutan bir hastalıktır<sup>(4,5,6,7,18,20,31)</sup>.

Ancak bugüne kadar tipik osteolatirizm, latirus odorotus'la beslendirilen deney hayvanlarında gözlenmiştir. Yine bu familyadan olan Latirus Sativus'un aşırı miktarlarda uzun süreli alınımı ile insanlarda ve evcil hayvanlarda epidemik olarak nörolatirizm belirlenmiştir<sup>(31,35)</sup>. Hipokrat zamanından bu zamana kadar görülmüş olan bu hastalığa tarihte Hindistan, Kuzey Afrika, İtalya ve Fransa'nın bazı küçük bölgelerinde ve bazı küçük Güney Avrupa ülkelerinde rastlanmıştır. Yıllar önce tahıl ürünlerinin çok yetersiz olduğu Kuzey Afrika'nın bazı bölgelerinde toplum günlük diyetinin üçte birini hatta ikide birini oluşturan bu bezelye türünü iki üç ay yemek zorunda kalmış ve bu hastalık yaygın olarak görülmeye başlanmıştır<sup>(7,31)</sup>. Ancak az miktarlarda alınımının zararsız olduğu kabul edilmektedir. Latirizmin insanlar üzerindeki en belirgin görüntüsü bacak adelesinde oluşturduğu spazmlar ve sertliklerin hareketleri kısıtladığı hatta yürümeye olanak

vermediğidir. Çok hızlı gelişen bu tablo soğuk algınlığı ve bitkinlikle birlikte görülmektedir. Ölüm yüzdesi düşük olmasına karşın genellikle sürekli topallık kalmaktadır. Bu konuda çeşitli fikirler ortaya atılmasına rağmen görüşler omurilikteki dejeneratif değişiklikler üzerinde toplanmıştır<sup>(7)</sup>.

Asrımızın ilk yarısında bağ dokusu metabolizması ile ilgili araştırmalarda çözümlenmemiş bazı sorunlar araştırmacıları yapay latirizm oluşturmaya yöneltmiştir. Deney hayvanlarına günlük diyet olarak latirus bezelyeleri verilerek latirizm oluşturulmuş ve insanlarda iskelet sistemini tutan birtakım hastalıkların etyolojisi konusunda ışık tutucu bilgiler edinilmesi amaçlanmıştır<sup>(6)</sup>. Aynı hastalık tablosu çeşitli organik asit nitrilleri olan örneğin amino-aseto-nitril (AAN) veya BAPN gibi ajanlarla da oluşturulmaktadır<sup>(3,4,6,8,18)</sup>. Nitril bileşikleri de aynı şekilde bağ dokusunun ana komponenti olan kollagende karakteristik morfolojik değişikliklere sebep olmaktadır. Ancak bu kimyasal ajanların kullanımına 20. yüzyıl ikinci yarısı başlarında geçilmiştir.

DeneySEL latirizmin tarihçesini sistematize edecek olursak bu konudaki ilk önemli çalışmalar 1917 yıllarına rastlamaktadır<sup>(6)</sup>. Bu yılı takip eden 15 yıllık süre içinde birbirini tutmayan çelişkili sonuçlar ortaya atılmıştır. Ancak latiritik farelerdeki kemiksel değişiklikler ilk defa 1933 yılında bildirilmiştir. Latiritik genç fare-

lerin büyümesinde gerileme ile birlikte topallık, spinal ve sternal eğrilik, kostakondral birleşimde genişleme, uzun kemiklerde malformasyonla birlikte kalsifikasyonun engellenmesi diğer belirtiler olarak gösterilmiştir<sup>(7)</sup>.

Schulert ve Lewis latirizm sonucu oluşan osteoporozisi bezelyedeki mevcut organik toksik materyale bağlamışlardır<sup>(34)</sup>. Gardner, ise osteoporozisi hayvanlardaki inaktivasyondan kaynaklanan kullanılmazlık atrofisine bağlamıştır<sup>(6)</sup>. Diğer bir çalışmadaki kemik lezyonları Paget hastalığındaki kemik lezyonlarına benzer bulunmuştur<sup>(27)</sup>. Robinson ve Bast aynı deneylerde uzun kemik yüzeylerinde çok hızlı büyüyen tümör benzeri kemik kitleleri yani ekzostozlar göstermişlerdir. İlerlemiş latirizmde ise kemik iliği yağlı dejenerasyon göstermiştir<sup>(31)</sup>. Fare alt çenelerinde görülen ekzostozlar ise latirizmin en karakteristik belirtilerinden biri olarak gösterilmiştir<sup>(6)</sup>. Bahsedilen tüm kemiksel değişimlerin kollagen metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak meydana geldiği ileri sürülmüştür.

Yirminci yüzyıl ortalarından sonra deneysel latirizm kimyasal ajanlarla oluşturulmaya başlanmıştır. Bu kimyasal ajanların olgunlaşmış kollagene etkileri olmamasına karşın moleküller arası ve içi bağların oluşumunu engelleyerek genç kollagenin oluşmasını inhibe etmektedirler<sup>(18)</sup>. Aynı defektli oluşum elastinde de gösterilmiştir<sup>(26)</sup>. Glickman ve arkadaşları ortalama 100 gr ağırlıktaki Sprague-Dawley

farelerine 20 gün süreyle günde 10 mgr AAN'i subkütanöz olarak enjekte etmişler ve deney sonrası alınan kesitlerde alveol kemiğini incelemişlerdir. Osteoporotik görünümle birlikte incelmış düzensiz trabeküler yapı, genişlemiş kemik iliği boşluğu, kan damarlarında sayısal artış gözlemlenmiştir<sup>(8)</sup>.

Michael ve arkadaşları BAPN verdikleri farelerde tüm dişlerin değişiminin yavaşladığını belirtmişlerdir<sup>(19)</sup>. Borle ve arkadaşları latiritik bağ dokusu elektrolit bileşimindeki belirgin değişimin nötral tuzlarda eriyebilen kollagen ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>(3)</sup>.

Deneyel latirizmde iki değerli katyonlar ile kollagen formasyonu arasındaki ilişki üzerinde de çalışılmıştır. Cıvciv embriyonlarına latiritik maddeden önce verilen kalsiyum embriyonu bu maddeye karşı daha duyarlı hale getirmiştir. O halde bu iki madde arasında metabolik bir ilişki mevcuttur<sup>(20)</sup>.

Rojkind ve Juarez latiritik fare derisi ve cıvciv embriyosunda tropokollagen aldehidinin miktarını ölçmüşlerdir. Kontrol grupları ile karşılaştırdıklarında latiritik fare derisi tropokollagenindeki alfa<sub>1</sub> zinciri aldehid miktarında %50 azalma saptamışlardır. Ancak diğer iki zincirdeki aldehid miktarı aynı bulunmuştur<sup>(32)</sup>. Bildiğimiz gibi aldehidler ara bağların oluşumunda ve kollagen gelişiminde önemli yer tutmaktadır<sup>(26,32)</sup>. Goldhaber ve

arkadaşları latiritik ajanların in vivo ve in vitro olarak aynı etkiyi gösterdiklerini bildirmişlerdir. AAN veya BAPN gerek in vivo gerekse in vitro olarak olgunlaşmamış kemik kollageni miktarında artışa sebep olmuşlar yani ara bağ oluşumunu etkilemişlerdir<sup>(9,10)</sup>.

Son yıllarda latiritik ajanlarla in vitro çalışmalar yoğunlaşmıştır. İşaretlenmiş fibroblastlar latiritik madde ile muamele edildiğinde hidroksiprolin atılımının kontrol grubuna oranla yaklaşık iki kat fazla olduğu saptanmıştır<sup>(1,42)</sup>.

Latirizmin primer ve sekonder yara iyileşmesindeki etkinliği de araştırılmıştır<sup>(13)</sup>. Martin ve arkadaşları molekül içi bağların oluşmamasının fibril stabilitesini bozduğunu bu olayın ise latirizmin en karakteristik belirtisi olduğunu bildirmişlerdir<sup>(17)</sup>. Yakın tarihlerde latiritik maddelerin muhtelif bağ dokularında oluşturduğu patolojik değişiklikler üzerinde daha duyarlı şekilde çalışılmıştır<sup>(22,23,24,25)</sup>.

Tüm anlattıklarımızın ışığında deney hayvanlarında kemik matriksi matürasyonunu olumsuz yönde etkilediğini bildiğimiz latiritik ajanlardan bir tanesini kullanarak alveol kemiğinde fonksiyon ile kemik yapımı arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.



## GEREÇLER VE YÖNTEM

Araştırmamız için kullanılan 72 Swiss-Albino faresi A ve B olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grupta 25 hayvan deney 11 hayvan ise kontrol olarak kullanıldı.

Deney başlangıcından önce A grubu hayvanlar 14 gün süre ile saat 8.00-20.00 arası aydınlık ortamda, 20.00-8.00 arası karanlık ortamda, B grubundaki hayvanlar ise saat 8.00-20.00 arası karanlık, 20.00-8.00 arası aydınlık ortamda tutuldular. Böylece B grubu hayvanlarındaki bioritmlerin fazı değiştirilmiş oldu. Yani A grubu hayvanlar 12 saat aydınlık fazını yaşarken B grubu hayvanlar aynı zaman aralığında karanlık fazını yaşadılar. Deney başlangıcından itibaren fareler normal diyetle beslendiler. Deney süresince tüm hayvanlar 60 wattlık bir ampulle aydınlatılan küçük bir odada tutuldular. Sabah 8.00 de A grubu hayvanlar aydınlık fazına başlatılırken B grubu hayvanların kafesleri aynı saatte kalın mukavva kutu ile kapatılarak yapay karanlık fazı oluşturuldu. Saat 20.00 de ise B grubu hayvanların kafeslerinin üzeri açılıp aynı kutularla A grubu hayvanların kafesleri kapatıldı. Hayvanların havasız kalmaması için kutulara açılan küçük pencereler ışığı sızdırmayan kalın siyah bezlerle örtüldü. Bu işlemler 34 günlük tüm deney süresince sabah ve akşam tekrarlandı. 14 günlük alıştırma süresinden sonra A grubu hayvanların enjeksiyonları aydınlık fazı başlangıcında yapılırken B grubu hayvanların

ise karanlık fazi başlangıcında yapılmış oldu. Deney gruplarındaki her hayvana 20 gün süreyle her gün aynı saatte latiritik bir madde olan AAN den 200 mg/kg, kontrol grubu hayvanlarına ise serum fizyolojik periton içine verildi. 100 ml saf suda 2 gr AAN eritilip hazırlanan solüsyondan deney gruplarındaki her hayvana 0,3 ml enjekte edilerek gereken doz sağlandı. Kontrol gruplarındaki her hayvana ise 0,3 ml serum fizyolojik verildi. Otopsi sırasında farelerden alınan alt çeneler yumuşak dokuları ile birlikte %10 luk formole kondu. Sonra %5 lik formik asit solüsyonunda dekalsifiye edilen dokular rutin histopatolojik işlemlerden sonra parafin bloklara gömüldü. Çenelerden mesio-distal yönde geçecek şekilde seri kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen-Eosin ve Dahl'ın kemik boyası ile boyandı<sup>(14)</sup>. Dahl boyasının özelliği yeni yapılan kemik ve osteoid dokunun yeşil, kalsifiye kemiğin ise kırmızı boyanması idi. Böylece deney başladıktan sonra yapılan kemik miktarını kalitatif olarak incelenmesi sağlandı. Alınan kesitlerde alveol kemiği, mandibula korteksi ve kondil başı yeni kemik oluşumu açısından incelendi.

## BULGULAR

### Klinik bulgular:

Deney süresinin onuncu gününden sonra latiritik madde enjekte ettiğimiz farelerde öncelikle arka bacak adalelerinde spazma bağlı topallama, fiziksel uyaranlara geç reaksiyon, deney süresinin sonlarına doğru belirgin zayıflama, hareketsizlik, titreme ve tüylenme bozukluğu gözlemlendi. Ancak latiritik maddenin karanlık fazı başlangıcında verildiği farelerde yukarıda saydığımız belirtiler özellikle zayıflama ve tüylenme bozukluğu daha belirgindi. Deney süresince serum fizyolojik enjekte ettiğimiz kontrol grubu farelerde herhangi bir klinik değişiklik gözlenmedi.

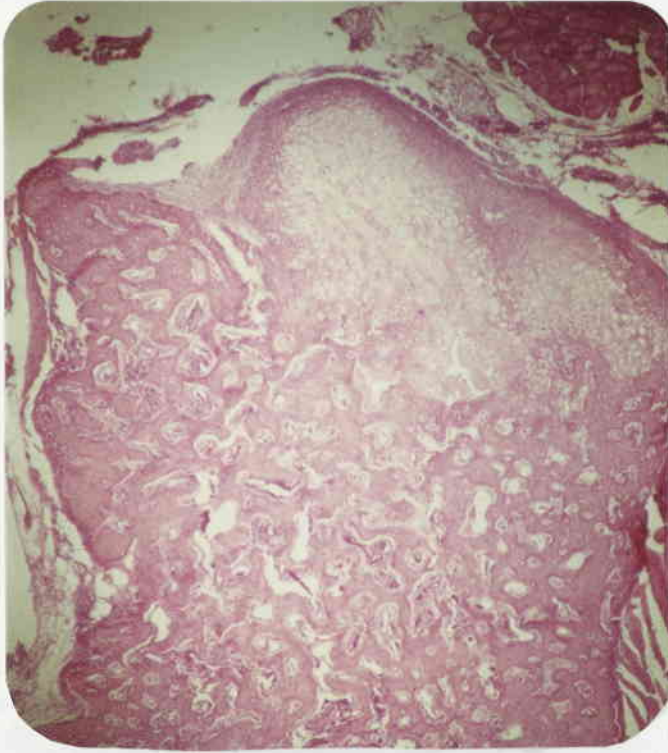
### Otopsi bulguları:

Deney grubunda otopsi esnasında çıkarılan alt çenelerde özellikle kondil başında anormal derecede şekil bozukluğu, büyüme ve kondil boynunun kolaylıkla kırıldığı görüldü. Kontrol grubu fare alt çenelerinde ve kondil başlarında şekil ve büyüme bozukluğuna rastlanmadı.

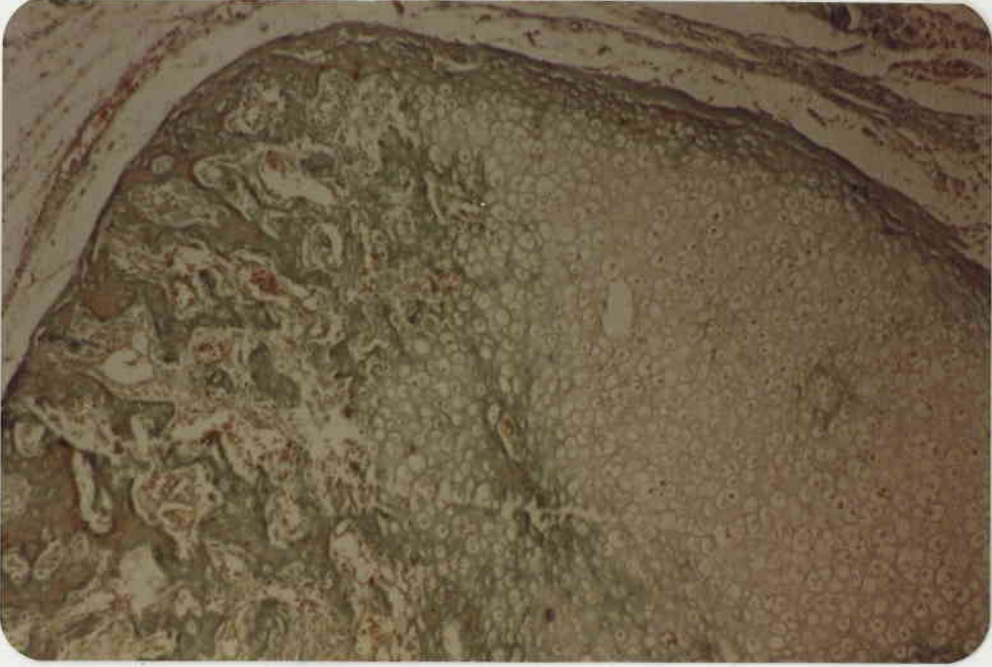
### Histopatolojik bulgular:

Deney süresince ve rutin histopatolojik takip ve kesit alınımı esnasında A grubunda 5 deney 2 kontrol, B grubunda 6 deney 1 kontrol grubu hayvanı fire verildi ve sonuç olarak 14 hayvan kaybedilmiş oldu. Deney ve kontrol grubu fare alt çenelerinden alınan kesitlerde alveol kemiği,

kondil ve diğer bölgeler incelendi. Her iki deney grubu farelerin yedişer kondili kesite alınabildi. Latiritik maddeyi aydınlık fazı başlangıcında verdiğimiz farelerden alınan 7 kondil kesitinin üçünde orta derecede, ikisinde aşırı büyüme, ikisinde de dev kondil gözlemlendi (Resim 1, Tablo 1). Latiritik maddeyi karanlık fazı başlangıcında verdiğimiz farelerden alınan 7 kondil kesitinin üçünde orta derecede büyüme, dördünde ise aşırı büyüme gözlemlendi (Resim 2, Tablo III). Kontrol grubu hayvanların tüm kesitlerinde kondil büyümesi yoktu (Tablo II, IV).

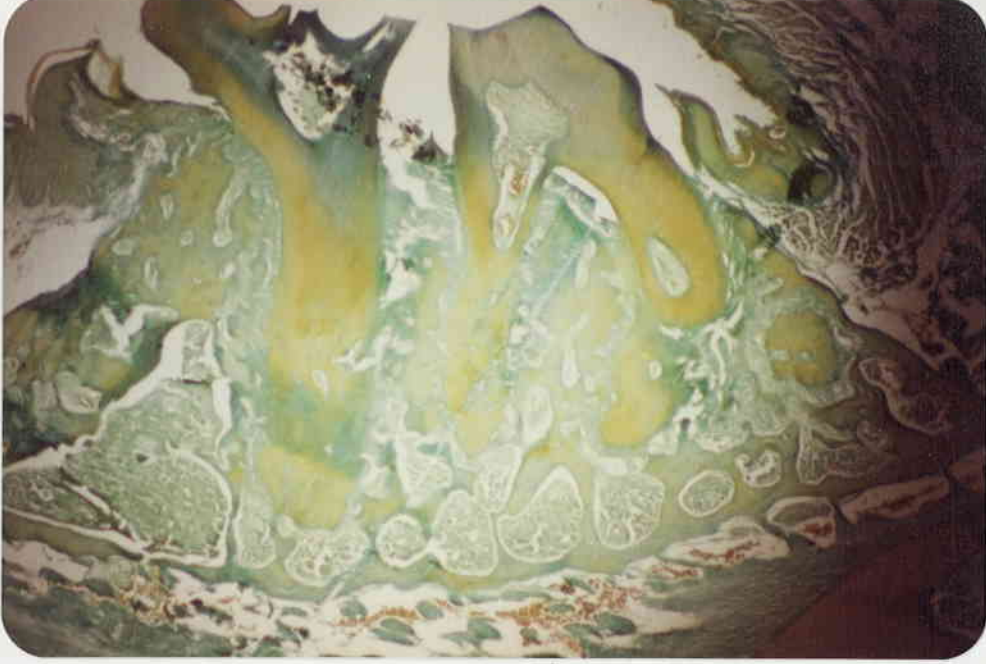


Resim 1. Aydınlık fazı başında AAN verilen bir farenin kondilindeki aşırı büyüme. H.E. 150X

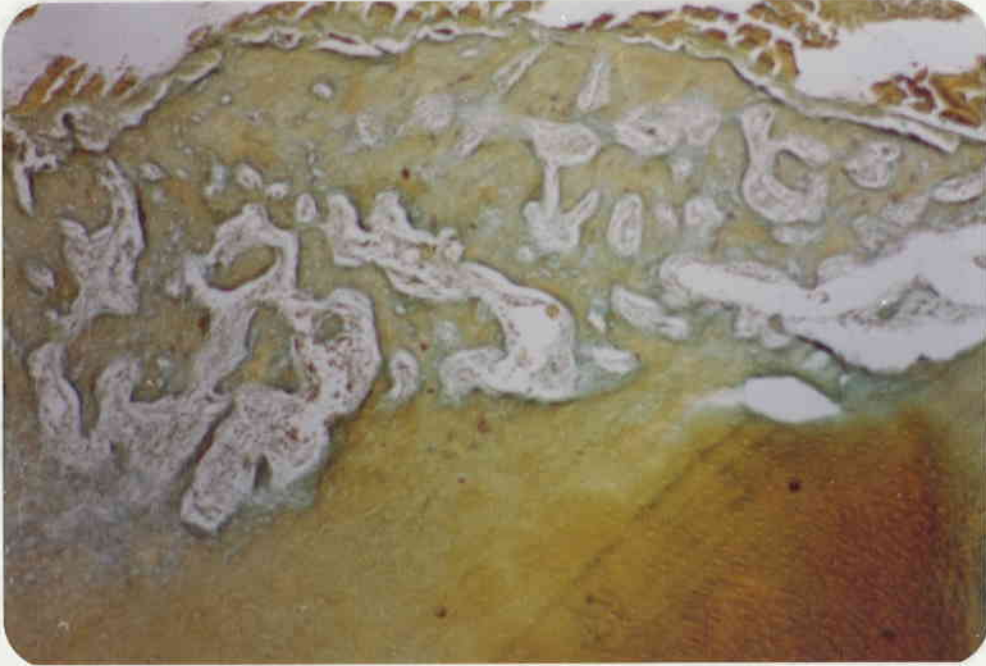


Resim 2. Karanlık fazı başında AAN verilen bir fare-  
nin dev kondili. Dahl. 250X.

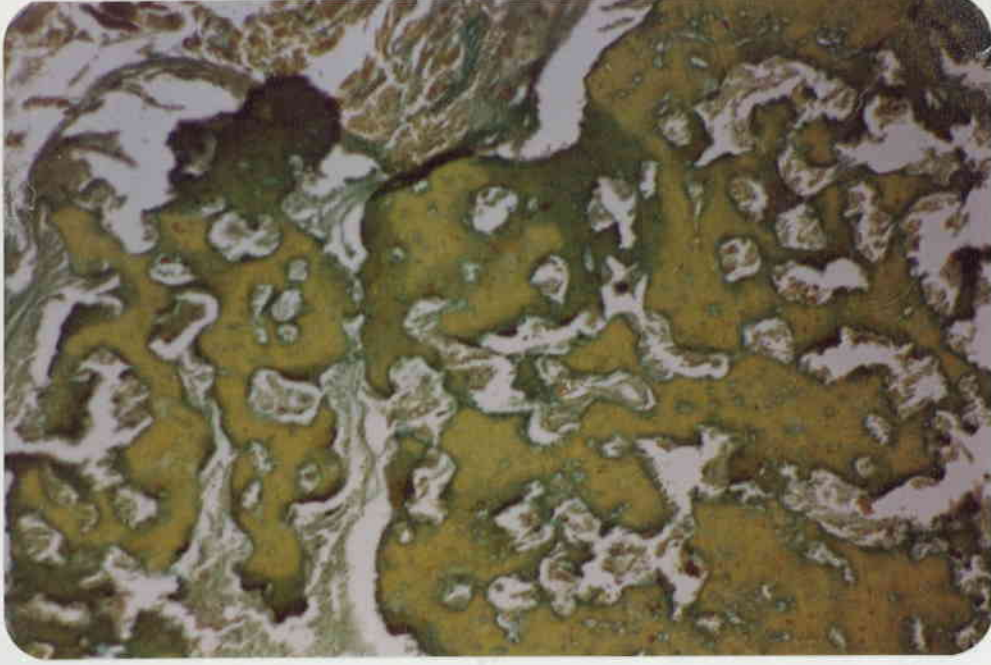
Latiritik maddenin aydınlık fazı başlangıcında ve-  
rildiği farelerin alt çenelerinden alınan kesitlerin ye-  
disinde alveoler kemik yapısı normal bulundu. Kesitlerin  
dördünde trabeküler yapıda hafif artış, sekizinde ise or-  
ta derecede artış gözlenmiştir (Resim 3). Kesitlerin bi-  
rinde subperiostal bölgede ekzostozlar, diğer bir kesitte  
ise hafif kemik yapımı vardı (Resim 4,5). Kontrol grubu  
hayvanların kesitlerinde kemikte yapısal bir değişikliğe  
rastlanmadı (Resim 6). Bir kesitte hafif kalınlaşma gö-  
rüldü. (Tablo I,II).



Resim 3. Aydınlik fazi başında AAN verilen farenin alveol kemiği trabekülünde artış. Dahl. 150X.



Resim 4. Aydınlik fazi başında AAN verilen bir hayvanda subperiosteal bölgede kemik yapımı. Dahl. 250X.



Resim 5. Aydınlik fazı başında AAN verilen bir hayvanda endosteal kemik yapımı (yeşil bölgeler). Dahl. 250X.



Resim 6. Aydınlik fazı kontrol grubundan bir hayvanın normal alveol kemiği. Dahl. 960X

Latiritik maddenin karanlık fazı başlangıcında ve-  
rildiği farelerin alt çenelerinden alınan kesitlerin be-  
şinde alveoler kemik yapısı normaldi. Diğer kesitlerde i-  
se kemik trabeküllerinde hafif, orta ve ileri derecede ar-  
tış bulundu. İki kesitte kemik yapımında hafif, iki kesit-  
te orta derecede, üç kesitte ise yoğun artış vardı. İki  
kesitte subperiostal bölgede yoğun kemik proliferasyonu,  
bir kesitte de endosteal sahalarda yoğun kemik yapımı sap-  
tandı.(Tablo III).

Karanlık fazı kontrol grubu farelerinin alveol ke-  
miklerinde belirgin bir değişiklik gözlenmedi (Tablo IV).



Tablo : I  
Aydınlık fazı deney gurubu

	Alveol kemiği	Kondil
A <sub>1</sub>	Alveol kemik yapısı normal	-
A <sub>2</sub>	A.K.normal,yer yer kemik trabeküllerinde artış.	Kıkırdak tabakasında kalınlaşma,orta derecede büyüme.
A <sub>3</sub>	A.K.normal,spngioz kemik trabeküllerinde artış.	-
A <sub>4</sub>	Alveol kemiği yapısı normal	-
A <sub>5</sub>	"	-
A <sub>6</sub>	Alveol kemiği trabeküllerinde artış.	Aşırı büyüme
A <sub>7</sub>	-	-
A <sub>8</sub>	Alveol kemik yapısı normal	-
A <sub>9</sub>	Alveol kemiği trabeküllerinde artış.	-
A <sub>10</sub>	"	Büyüme,trabekül yapıda artış.
A <sub>11</sub>	" Subperiostal bölgede ekzostozlar.	Aşırı büyüme
A <sub>12</sub>	Alveol kemiği trabeküllerinde artış.	-
A <sub>13</sub>	Alveol kemiği trabeküllerinde hafif artış.	Dev Kondil
A <sub>14</sub>	Trabeküllerde artış,proliferasyon mevcut.	Büyüme,trabekül yapıda artış,proliferasyon.
A <sub>15</sub>	Kalınlaşma,hafif trabekül yapıda artış.	-
A <sub>16</sub>	"	Dev kondil
A <sub>17</sub>	Normal	-
A <sub>18</sub>	Hafif kalınlaşma	-
A <sub>19</sub>	Hafif kemik yapımı	-
A <sub>20</sub>	Trabeküllerde orta derecede artış ve kalınlaşma	-

Tablo : II

Aydınlık fazı kontrol gurubu

	Alveol Kemiği	Kondil
A <sub>1</sub>	Normal	-
A <sub>2</sub>	"	-
A <sub>3</sub>	Hafif Kalınlaşma	-
A <sub>4</sub>	Normal	-
A <sub>5</sub>	"	-
A <sub>6</sub>	"	-
A <sub>7</sub>	"	-
A <sub>8</sub>	"	-
A <sub>9</sub>	"	-

Tablo : III  
Karanlık fazı deney gurubu

	Alveol Kemigi	Kondil
B <sub>1</sub>	Orta derecede osteoid yapımı	-
B <sub>2</sub>	Cok fazla miktarda osteoid yapımı, diğ er bölgelerde endosteal sahalarında kemik yapımı.	-
B <sub>3</sub>	Yoğun proliferasyon, kemikte artış.	Aşırı büyüme, proliferasyon.
B <sub>4</sub>	Oldukça yoğun kemik proliferasyonu.	-
B <sub>5</sub>	Max.hiperplastik kemik dokusu, subperiostal bölgede aynı olgu.	-
B <sub>6</sub>	Max.kemik proliferasyonu, subperiostal bölgede aynı olgu.	Büyüme
B <sub>7</sub>	Trabekül yapıda yoğun artış.	-
B <sub>8</sub>	Trabekül yapıda hafif artış.	-
B <sub>9</sub>	" " "	Aşırı büyüme
B <sub>10</sub>	Trabekül yapıda orta derecede artış.	-
B <sub>11</sub>	Trabekül yapıda hafif artış.	Aşırı büyüme
B <sub>12</sub>	Hafif kalınlaşma ve trabekül yapıda artış.	" "
B <sub>13</sub>	Normal	-
B <sub>14</sub>	"	Büyüme
B <sub>15</sub>	"	"
B <sub>16</sub>	"	-
B <sub>17</sub>	Hafif kalınlaşma ve yeni kemik yapımı.	-
B <sub>18</sub>	Normal	-
B <sub>19</sub>	Kemik yapımında hafif artış.	-

Tablo : IV

Karanlık fazı kontrol gurubu

	Alveol Kemigi	Kondil
B <sub>1</sub>	Normal	-
B <sub>2</sub>	"	-
B <sub>3</sub>	"	-
B <sub>4</sub>	Hafif kalınlaşma	-
B <sub>5</sub>	Normal	-
B <sub>6</sub>	"	-
B <sub>7</sub>	"	-
B <sub>8</sub>	"	-
B <sub>9</sub>	"	-
B <sub>10</sub>	"	-

## TARTIŞMA

Çalışmamızın amaçlarından birincisi, literatürde deneysel latirizm olarak geçen yapay hastalığı kullanarak alveol kemiği matriks sentezindeki kollagen metabolizmasını yönlendiren etkenlerin incelenmesiydi. Bunun için kollagen sentezinde ara bağ formasyonunu etkileyen latiritik etkiye sahip bir kimyasal madde olan AAN kullanıldı. Kollagen sentezini etkilediği bildirilen kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda aydınlık fazı ortalarında matriks sentezinde maksimum aktivite saptanmıştır<sup>(36)</sup>. Kollagen molekülünde ara bağ formasyonu moleküler sentezi takiben geçen süre içinde olması gerektiğinden latiritik maddelerin bu esnada maksimum etki göstereceği düşünülmüştür. Nitekim çalışmamızda karanlık fazı başında yani sentezden 6 saat sonra verilen latiritik ajanın daha bariz klinik ve histopatolojik bulgular verdiği saptanmıştır. Ayrıca noktrünel hayvanlar olan farelerin beslenme fonksiyonları karanlık fazı başlangıcında gerçekleştiğinde alveol kemiği, alt çene gövdesi ve kondil başındaki kemik ve kıkırdak yapıları fonksiyonel sitümlüslerden daha fazla etkilenmiş olup ekzostozlar, aşırı büyümeler, hipertrofik görünümler kazanmışlardır.

Deneysel latirizm konusundaki ilk çalışmalarda latiritik etki gösteren bezelye türü ile beslendirilen may-

mun, kobay ve sıçanlarda titremeler, adale spazmları, bacaklarda zayıflama gözlenmiştir<sup>(6)</sup>. Bizim çalışmamızda da deney süresinin onuncu gününden itibaren latiritik madde enjekte ettiğimiz farelerde aynı değişiklikler görüldü. Ancak latiritik maddeyi karanlık fazı başlangıcında verdiğimiz farelerde yukarıda saydığımız belirtiler ilacı aydınlık fazı başlangıcında verdiğimiz farelere oranla daha önce başlamış ve daha belirgin şekil almıştır. Gözlemlerimiz ilacın verilmiş saatinin önemini vurgulamaktadır.

Geiger ve arkadaşları da <sup>(7)</sup> latiritik etkiye sahip bezelye türü ile besledikleri yavru farelerde büyümede gecikme, erişkinlerde topallık, spinal eğrilik, uzun kemiklerde malformasyonlar gözlemişlerdir. Fareler noktrünel hayvanlar olduklarından bu çalışmada da besinlerini dolayısıyla latiritik ajanı karanlık fazında almışlardır. Bizim çalışmamızda karanlık fazı başında latiritik madde verdiğimiz farelerdeki belirtiler ile yukarıdaki çalışmanın sonuçları birbirini desteklemektedir. Otopsi esnasında çıkarılan fare alt çenelerinin özellikle kondil başlarında anormal derecede şekil bozukluğu ve büyüme görülmesine karşın kontrol grubu farelerinden çıkarılan alt çeneler ve kondil başlarında bir değişim gözlenmemiştir. Literatürde latiritik maddelerin fare alt çeneleri üzerine olan etkisini içeren araştırma yok denecek kadar azdır. Örneğin Gardner<sup>(6)</sup> latiritik etkiye sahip bezelye türü ile beslediği farelerin alt çenelerinin

de ekzostozlar ve kondil başlarında büyüme gözlemiştir. Önce Geiger ve arkadaşları<sup>(7)</sup> birkaç yıl sonra Robinson ve Bast<sup>(31)</sup> latiritik farelerde uzun kemikleri incelemişler ve femur ile humerusta anormal deformasyonların yanı sıra bu kemiklerde kasların yapışma yerlerinde ekzostozlar görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da her iki deney grubu farelerin alt çenelerinden alınan kesitlerde kondiller histopatolojik olarak incelendiğinde hafif, orta ve yoğun derecede büyüme, trabekül yapıda artış, yoğun kemik proliferasyonu ve kırkırdak tabakasında kalınlaşma saptanmıştı. Ancak latiritik maddeyi aydınlık fazı başlangıcında verdiğimiz farelerden alınan kondil kesitleriyle latiritik maddeyi karanlık fazı başlangıcında verdiğimiz farelerden alınan kesitler arasında belirgin bir histopatolojik farklılık gözleyemedik. Literatürde de latiritik fare kondili ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle kondil başı bulgularımızı latiritik farelerin femur başlarındaki epifiz değişiklikleri ile karşılaştırmaya çalıştık.

Gardner<sup>(6)</sup> latiritik fare femurlarının epifizyel kenarlarının özellikle üst ucunda belirgin kalınlaşma ve raşitizmde olduğu gibi kemikleşmede gecikme gözlemiştir.

Geiger ve arkadaşları<sup>(7)</sup>, Robinson ve Bast<sup>(31)</sup> tendonların yerleşim bölgesinde kalınlaşma bulmuşlardır. Alt çene kondil başı fonksiyonel açıdan devamlı hareket halinde olması nedeniyle vücudun diğer bölgelerindeki tüm

oyunar kemiklerden ayrıcalıklar gösterir. Birçok kas ve tendonların tutunduğu bu kemik bölgesinin histopatolojik açıdan diğer kemiklerden daha belirgin değişim geçirmiş olması bu şekilde izah edilebilir. Çalışmamızda latiritik maddelerin fare alt çenelerindeki alveol kemiği üzerine olan etkisini de inceledik. Latiritik maddenin aydınlık ve karanlık fazı başlangıcında verildiği fare gruplarından alınan kesitler histopatolojik açıdan hemen hemen aynı olmasına karşın kantitatif olarak değerlendirilmesi güç olan önemsiz farklılıklarda mevcuttu. Her iki gruptan alınan kesitlerde de alveol kemiğinde kalınlaşma, trabekül yapıda bir artış gözlemlendi. Ancak latiritik maddenin karanlık fazı başlangıcında verildiği fare grubundan alınan kesitlerde yeni kemik yapımı oldukça yoğundu. Alveoler kemikte ve subperiostal bölgede kemik dokusunda aşırı büyümelere rastlandı.

Literatürde bu konuda alveol kemiği ile ilgili tek çalışmayı Glickman ve arkadaşları<sup>(8)</sup> yapmış ancak bu çalışmalarında latiritik maddeyi veriş saatini bildirmemişlerdir. Bu çalışmanın sonunda alveoler kemikte incelenmiş düzensiz trabeküler yapı, osteoid matriks miktarında artış saptanmıştır. Alt çene kenarında ekzostozlara rastlanmış olup yeni kemik yapılan bölgelerde kalınlaşan trabeküler yapı gözlenmiştir. Bulgularımız aynı olmasına karşın çalışmamızda ayrıca trabeküler yapıda artış saptanmıştır.



Simmons, sıçanlardaki kemik kollagen matriks sentezinin aydınlık fazının başlamasından 4-6 saat sonra maksimuma ulaştığını belirtmiştir<sup>(36)</sup>. Araştırmamızda kemiksel deformasyonların oluşumunda aydınlık ve karanlık gruplar arasında belirgin bir fark olmamasına rağmen karanlık grubunda zayıflama, uyaranlara geç cevap, tüylenme bozukluğu gibi durumların daha fazla görülmesi kemik kollagen sentezi ile vücudun diğer yapısal proteinlerinin sentezinin ritimlerinde bir faz farkı olduğunu ortaya koymuştur. Buradan da verilen ilaçların ritmin maksimum fazında daha etken olduğu gerçeği bir kez daha açıklanmıştır.

Schulert ve Lewis<sup>(34)</sup>, Gardner<sup>(6)</sup> kemikteki osteoporotik değişiklikleri, latiritik ajanların toksik etkilerine, kemiklerde inaktivasyon sonucu kullanılmazlık atrofisine bağlamışlardır. Ancak bu çalışmalarda latiritik ajanın hayvanların besinleri ile verildiği dolayısıyla gece etkin olduğu anlaşılmaktadır. Kullanılmazlık atrofisinin, latiritik ajanların hayvanlarda oluşturduğu nörolatirizm ve diğer fonksiyonel bozuklukların sonucu olabileceği, yani direkt olarak kemikteki bir deformasyondan kaynaklanması gerekmediği çalışmamızda gösterilmiştir.

Robinson ve Bast<sup>(31)</sup> uzun kemik yüzeylerinde ekzostozlar saptamışlar ve Gardner<sup>(6)</sup> da aynı ekzostozları farelerin alt çenelerinde göstermiştir. Araştırmamızda da

Gardner'in bulguları desteklenmiş ancak gece ilaç alan hayvanlarda fonksiyonel sitümülüslerin de işe karışmasıyla alt çenedeki ekzostozların ve kondil başındaki büyümelerin daha yaygın olduğu belirlenmiştir.

Borle ve arkadaşları<sup>(3)</sup> latiritik ajanların genç kollagende ara bağları engellediğini ve matürasyonu durdurduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamızda da latiritik ajanların kollagen sentezini etkilemedikleri, aydınlık fazında ilaç alan hayvanların kemik yapımı ve fonksiyonel açıdan daha az etkilenmeleri ile açıklanmıştır. Ancak sentezden sonra ara bağ oluşumları aydınlık fazın sonunda ve karanlık faz içinde olacağından karanlık faz başında ilaç verilen hayvanlardaki deformasyon ve malformasyonların daha belirgin olması latiritik ajanların etki mekanizmasına daha da açıklık getirmiştir.

Araştırmamızın sonucunda kollagen matriksi ara bağ formasyonunun karanlık fazı başında da devam ettiği ve bu formasyonun durdurulmasıyla matriks olgunlaşmasının engellendiği, dolayısı ile kalsifiye olamayan osteoid dokunun yığıldığı görülmüştür.

## SONUÇLAR

Alveol kemiği ve kondildeki kemik matriksi formasyonunun kronobiyolojik yönden incelenmesi amacıyla latiritik farelerde yapılan çalışmalarda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1) Latiritik bir ajan olan AAN verilen hayvanlarda kondilde büyüme, mandibulada ekzostozlar ve alveol kemiği trabeküllerinde artış gözlenmiştir.

2) Klinik olarak deney hayvanlarında tüylenme bozukluğu, zayıflama, titreme ve hareketsizlik görüldü.

3) Latiritik maddenin karanlık fazı başında verildiği hayvanlarda yukarıda bahsedilen klinik değişiklikler daha erken ve daha belirgin olarak izlendi.

4) Kollagen ara bağları oluşumunu etkilediğini bildiğimiz latiritik ajanın karanlık fazı başında daha etkin olması, dolayısıyla alveol kemiği ve kondilde kollagen matriksi formasyonunun sentezden 4-6 saat sonra hala aktif olarak devam ettiği sonucuna varıldı.

## ÖZET

Deney hayvanlarında kemik matriksi olgunlaşmasının arabağ formasyonu safhasını kronobiyolojik açıdan incelemek amacıyla planlanan bu çalışmada 72 Swiss-Albino faresi kullanıldı. Matriks arabağ formasyonunun kronobiyolojik yönünü incelemek amacıyla hayvanlar aydınlık ve karanlık olmak üzere iki guruba ayrıldı. Ayrıca her gurubun kontrol gurubu oluşturuldu. Araç olarak kollagen arabağları formasyonunu etkilediğini bildiğimiz latiritik bir madde olan AAN kullanıldı. 34 günlük deney süresinin sonunda öldürülerek histopatolojik kesitler alındı. Kemik formasyonu yönünden incelendiğinde ilacın karanlık fazı başında verilmesiyle osteoid doku yığılımının daha fazla olduğu dolayısı ile matriks olgunlaşmasının geciktiği gözlemlendi. Ayrıca klinik olarakda karanlık fazı başında ilaç alan hayvanlarda zayıflama, tüy dökülmesi ve motor bozuklukların daha belirgin olduğu saptandı. Araştırmamızın sonunda alveol kemiği ve kondilde matriks arabağ formasyonunun sentezden 4-6 saat sonrada aktif şekilde devam ettiği saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Aleo, J.J.: Collagen Synthesis in Cultured Cells: The Influence of Beta-Aminopropionitrile. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130:451-454, 1969.
2. Bhaskar, S.N.: Orban's Oral Histology and Embryology. C.V. Mosby Co. Saint Louis, p:239-240, 1976.
3. Borle, A.B., Karnovsky, M.J., Nichols, G.: Changes in inorganic composition of tissues in experimental osteolathyrism. The American Journal of Physiology. 197:1224-1228, 1959.
4. Carranza, F.A.: Glickman's Clinical Periodontology. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, p:244-245, 455-541, 1979.
5. Dasler, W.: Indications of a disturbance in collagen metabolism in experimental lathyrism. Federation Proceeding, 13:519, 1954.
6. Gardner, A.F.: Experimental lathyrism. Review of the literature, Am. Jour. Clin. Nut. 7:213-223, 1959.
7. Geiger, B.J., Steenbock, H., Parsons, H.H.T.: Lathyrism in the rat. J. Nutrition, 6:427-442, 1933.
8. Glickman, I., Selye, H., Smulow, B.J.: Systemic factors that influence the manifestations of osteolathyrism in the periodontium. J. Dent. Res.

42:835-841, 1963.

9. Golub, L., Stern, B., Glimcher, M., Goldhaber, F.: The inhibition of the maturation of newly synthesized bone collagen by  $\beta$ -Aminopropionitrile in tissue culture. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 129:465-469, 1968.
10. Golub, L., Stern, B., Glimcher, M., Goldhaber, P.: The effect of a lathyrogenic agent on the synthesis and degradation of mouse bone collagen in tissue culture. Archs. Oral Biol. 13:1395-1398, 1968.
11. Grant, D.A., Stern, I.B., Everett, F.G.: Orban's Periodontics. C.V. Mosby Co. Fifth Ed. St. Louis, p:109-117, 1979.
12. Hansson, L.I., Stenstrom, A., Thorngren, K.G.: Diurnal variation of longitudinal bone growth in the rabbit. Acta Orthop. Scand. 45:499-507, 1974.
13. Leonard, J.R., Madden, J.W., Peacock, E.E.: The use of lathyrisms to study secondary wound healing. Surg. Gynecol. and Obstet, 133:247, 1971.
14. Luna, L.G.: Manual of Histologic Staining Methods of Armed Forces Institute of Pathology. American Registry of Pathology. McGraw Hill. New York 1968.
15. Martin, G.R., Gross, J., Piez, K.A., Lewis, M.S.: Preliminary notes on the intramolecular cross-

- linking of collagen in lathyrctic rats. *Biochem. Biophys. Acta*, 53:599-601, 1961.
16. Martin, G.R., Mecca, C.E., Piez, K.A.: Factors Influencing crosslinks in collagen: Lathyrism and proteolytic enzymes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95:155-170, 1966.
  17. Martin, G.R., Piez, K.A., Lewis, M.S.: The incorporation of glycine into the subunits of collagens from normal and lathyrctic animals. *Biochim. Biophys. Acta*, 69:472-479, 1963.
  18. Melcher, A.H., Bowen, W.H.: *Biology of the Periodontium* Academic Press London, New York, p:79,251, 1969.
  19. Michaeli, Y., Pitaru, S., Zajicek, G., Weinreb, M.M.: Role of attrition and occlusal contact in the physiology of the rat incisor. *J. Dent. Res.* 54:891, 1975.
  20. Naber, E.C., Scott, K., Johnson, R.M.: Relationships of divalent cations to experimental lathyrism and collagen formation. *Federation Proceedings*, 26:121-127, 1967.
  21. Öbrink, B.: Non-aggregated tropocollagen at physiological pH and ionic strength. *Eur. J. Biochem.* 25:563-572, 1972.
  22. Page, R.C., Benditt, E.P.: Molecular disease of connective and vascular tissue I. *Lab. Invest.* 15:1643, 1966.

23. Page, R.C., Benditt, E.P.: Molecular disease of connective and vascular tissue II. Amine oxidase inhibition by the lathyrogen, BAPN. *Biochemistry*, 6:1142, 1967.
24. Page, R.C., Benditt, E.P.: Molecular disease of connective and vascular tissue III. The aldehyde content of normal and lathyrictic soluble collagen. *Lab. Invest.* 18:124, 1968.
25. Page, R.C., Benditt, E.P.: Molecular disease of connective and vascular tissue IV. Molecular basis for lathyrism. *Lab. Invest.* 26:22, 1972.
26. Page, R.C., Benditt, E.P.: A molecular defect in lathyrictic collagen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 124:459, 1967.
27. Ponseti, I.: Lesions of the skeleton and of other mesodermal tissue in rats fed sweet-pea seeds. *The Journal of Bone and Joint Surg.* 36-A:1031, 1954.
28. Frichard, J.F.: *The Diagnosis and Treatment of Periodontal Disease in General Dental Practice.* W.B. Saunders Co. Philadelphia, p:12, 1979.
29. Radom, S., Zulawski, M., Dahlig, E.: Circadian rhythm of total urinary hydroxyproline excretion and <sup>3</sup>H-hydroxyproline test. *Clin. Chem. Acta*, 39:277-278, 1972.



30. Ranney, R.R.: Pathogenesis of Periodontal Disease: International Conference on Research in the Biology of Periodontal Disease. Chicago, Illinois. p:266, 1977.
31. Robinson, J.J., Bast, T.H.: Bone changes due to lathyrism in rats. The Anatomical Record. 59:283-295, 1934.
32. Rojkind, M., Juarez, H.: The nature of the collagen defect in lathyrism. Biochem. Biophys. Res. Com. 25:481-486, 1966.
33. Sandallı, P.: Periodontoloji. Cilt I. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları. s:149-150, 1975.
34. Schulert, A.R., Lewis, H.B.: Experimental lathyrism. Pro. Soc. Exp. Bio. Med. 81:86-89, 1952.
35. Selye, H.: Lathyrism. Revue Canadienne de Biologie. 16:1-82, 1957.
36. Simmons, D.J., Lesker, P.A.: Circadian metabolic profiles in the rat skeleton. Trans. Orthop. Res. Soc. 1:20, 1976.
37. Simmons, D.J., Nichols, G. Jr.: Diurnal periodicity in the metabolic activity of bone tissue. Am. J. Physiol. 210:411-418, 1966.
38. Smiley, J.D., Ziff, M.: Urinary hydroxyproline

excretion and growth. *Physiologic Reviews*,  
44:30-44, 1962.

39. Sthal, S.: *Periodontal Surgery, Biologic Basis and Technique*. Charles c. Thomas. Springfield, Illinois, p:61, 1976.
40. Ten Cate Ar, Deporter, D.A.: The degradative role of the fibroblast in the remodeling and turnover of collagen in soft connective tissue. *Anat. Rec.* 182:1-14, 1975.
41. Velayudhan, N.: Circadian rhythm in drug action: A pharmacologic and electronmicroscopic study. *Chronobiology*, p:182, Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1974.
42. Verlag, B.: Experimental lathyrism: In vitro model systems. *Separatum Experientia*, 25:724, 1969.