

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

" VASCULAT"IN MANDİBULADAKİ
KEMİK DEFİKTİNİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

Cerrahi (Diş) Programı
DOKTORA TEZİ

Dr. Engin SOYMAN

ANKARA — 1978

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

" VASCULAT"IN MANDİBULADAKİ
KEMİK DEFECTİNİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

Cerrahi (Diş) Programı
DOKTORA TEZİ

Dt. Engin SOYMAN

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ : Doç. Dr. Övün GÜVENER

ANKARA — 1978

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ (Tarihçe ve Genel Bilgiler) _____	1
PROBLEM _____	8
MATERYAL ve METOD _____	9
BULGULAR _____	19
TARTIŞMA _____	42
SONUC _____	53
ÖZET _____	54
KAYNAKLAR _____	55

G İ R İ Ő

TARİHÇE ve GENEL BİLGİLER :

Çağımızda medeniyetin hızla ilerlemesi ile birlikte artan trafik kazaları, sanayileşme ve makinalaşma sonucu çoğalan iş kazaları, ateşli silah yaralanmaları ve ağız içindeki patolojik oluşumlara bağılı olarak ortaya çıkan kemik defektlerinin onarımı gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Kemik defektlerinin; sağılık, estetik, fonksiyonel ve ekonomik nedenlerle biran önce komplikasyonsuz olarak iyileşmesi hem hastalar, hem de hekimler tarafından özellikle üzerinde durulan bir konudur.

Çene kemiklerindeki defektlerin iyileşmesi üzerinde elde ettiğimiz en eski belge hiyelograf ile yazılmış olan Smith Papirus'udur. M.Ö. 2500-3000 yıllarına ait olduğı sanılan bu papirusta, fraktür tedavisinde keten bandaj kullanımının uygun olduğı yazılmaktadır¹⁵. Kemik iyileşmesi hakkındaki ilk bilgiler makroskopik gözlemlere dayanmaktadır. 1900 yıllarında ise kemiğin mikroskopik olarak incelenmesi, kimyasal ve biyokimyasal yapısının araştırılmasıyla bilimselleşmiş ve önem kazanmıştır.

Macewen (1912), kemiğin endostiumundan veya subperiostiumundan gelen

osteoblastların kemik yenilenmesinde katkıları olduğunu saptamıştır⁶⁰. Freudenberg ve Gyorgy (1921) kalsifikasyonun kalsiyum ve ana madde arasındaki ilişkiyle başladığını açıklamıştır¹². Howland ve Kramer (1923) rikets'li çocuklarda kemik matriksinin kalsifikasyon derecesinin, serumdaki total kalsiyum ve fosfor düzeyi ile ilişkisi olabileceğini belirtmiştir¹².

Robison (1923) alkalin fosfataz enziminin kemikteki kalsifikasyonun gözlenmesiyle aynı anda matrikste de yüksek konsantrasyonda görüldüğünü; bu enzimin organik fosfat bileşiklerini bölerek, fosfat iyon konsantrasyonunu yükselttiğini ve kalsifikasyonu arttırdığını ileri sürmüştür⁵⁰. Yine Paget, hiperparatiroidizm gibi kemik formasyon hızının yüksek olduğu vakalarda, serumdaki alkalin fosfataz miktarının yüksek olduğunu göstermiştir¹².

Wassmund (1927) primer kallustan sekonder kallusa geçişte fonksiyon ve kuvvetlerin etkisinin büyük olduğunu, mekanik kuvvetlerin gelmediği bölgelerin rezorbe olduğunu belirtmiştir. Ayrıca kallus oluşumunun periost ve yumuşak dokuların yırtılmasına ve kan birikiminin fazlalığına bağlı olduğunu öne sürmüştür⁶³.

Chievitz ve Hevesy (1935) ilk defa radyoizotoplarla kemik minerallerini incelemişlerdir. Deneysel olarak P^{32} izotopunu kullanarak, bazı kemik fosfatlarının plazma fosfatlarıyla çok çabuk yer değiştirdiğini belirtmişlerdir¹⁰. Daha sonraki araştırmalarla kemiğin büyümesi ve remodelasyonunda Ca^{45} ve P^{32} gibi radyoizotopların plazmadan kemiğe alındığı kanıtlanmıştır.

Urist (1942) fraktürlerde hernekadar kırığa yakın bölgelerde rezorpsiyon artıyorsa da, kallusun kalsiyumu, vücut kalsiyumundan aldığını belirtmiştir⁴⁰.

Bernaschek (1950), Maconi, Clemente (1960), Abadia-Fenoll (1963) Pharmacon isimli preparatın klinik ve farmakolojik olarak kallus oluşumunu hızlandırdığını gözlemişlerdir. Bucher-Weil (1951), Eschler (1953), Hadorn (1963) $Ca_3 (PO_4)_2$, yağ, su, kollagen maddeler ve proteinler içeren Ossopan'ın, kemikte osteogenezisi hızlandırdığını açıklamışlardır²⁶.

Borelli, Moggi, Salvatore (1960) deneysel olarak hayvanlarda tıbya kırığı oluşturduktan sonra, lokal ve genel choline hidroklorid tedavisi uygulamışlardır. Histopatolojik ve histokimyasal bulgular, kolin'in özellikle kırık bölgesiyle direkt ilişkisinde ossifikasyonu hızlandırdığını kanıtlamıştır⁵.

Burger, Sherman, Sobel (1962) ve Moss (1965) kondroitin sülfatı kemik defektlerine koydukları zaman, kemik onarım hızının arttığını hayvanlar üzerinde göstermişlerdir^{7,41}. Robinson (1969) periodontal kemik defektlerinin tedavisinde operasyon sırasında frezle çıkarılan kemik tozlarının kanla birleşerek oluşturduğu koagülümü defekte koymuş ve bazı furkasyon defektlerini bu yöntemle tedavi ettiğini belirtmiştir⁵². Cobb, Howell, Gray (1976) kobaylarda diş çekiminden sonra alveole dekalsifiye sıçan femuru kollageni ile pürifiye sığır elastini koymuşlar ve histopatolojik preparatlarda trabekülleri sayı ve yoğunluk olarak değerlendirerek, kollagenin ossifikasyonu hızlandırdığını göstermişlerdir¹¹.

Kemik onarım hızını arttırmak amacıyla yapılan birçok çalışmanın yanında, bir kısım araştırmacılar deneylerini, vasküler sistemin osteogenezisteki rolü üzerinde yoğunlaştırmışlardır.

Wray ve Lyncil (1959) 159 sıçanın sağ bacağına tıbya kırığı oluşturarak çeşitli süreçlerde radyografileri alınan hayvanları öldürdükten hemen sonra bacak damarlarına plastik madde (metil metakrilat) enjekte

edip dondurmuşlardır. Daha sonra bacağın yumuşak ve sert kemik dokuları ortadan kaldırılarak bacak damarlarının plastik modelleri elde edilmiş ve tartılmıştır. Değerlendirilen bulguların sonucunda, vasküler yatağın 9. günde, osteojenik proliferasyonun ise; 10-12. günde en yüksek seviyeye ulaştığını, bunun da vaskülarizasyon ile kallus oluşumu arasındaki yakın ilişkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir⁶⁷.

Trueta (1962) kemik kapillerleri ve sinüzoidlerinin endotel hücrelerinin osteoblast formasyonunda rol oynadığını, bu hücrelerin direkt veya birkaç ara hücreden sonra osteoblastlara dönüştüğünü belirtmiştir⁶².

Wray (1963) tavşanlarda tibia kırığı oluşturduktan sonra çeşitli süreçlerde öldürerek hemen femoral arter ve venlerden plastik madde enjekte etmiştir. Daha sonra tibyaları KOH de masere ettikten sonra ince kesitler alıp mikroskopta incelemiştir. Sonuçta kemik formasyonunun, kallusun vaskülarize bölgelerinde ve en fazla vaskülarizasyonun da fraktürden 9-12 gün sonra oluştuğunu göstermiştir⁶⁶.

Kemikteki osteogenezisin kanlanmayla olan yakın ilişkisini düşünen araştırmacılar, vasodilatasyon oluşturarak defekt bölgesinde kanlanmayı arttırma yöntemlerini incelemişlerdir.

Leriche (1913) periarteriyel sempatektomi ve Zollinger (1933), Sandri (1939), Boehler (1943) ganglionektomi uygulayarak lokal vasodilatasyon oluşturmuşlar ve deneysel kırıklarda kontrol grubuna göre iyileşmenin hızlandığını gözlemişlerdir⁷⁰. Pratik olmayan bu yöntemden sonra bazı araştırmacılar periferik vasodilatatör etkili ilaçları aynı amaçla kullanmışlardır.

Maconi ve Boselli (1960) ratlarda radyus kırığı oluşturarak periferik vazodilatatör enjekte etmişler, çeşitli süreçlerde radyograflarını

alıp öldürdükten sonra histopatolojik preparatlar hazırlamışlardır. Araştırmacılar arttırılan kanlanmanın iyileşmeyi hızlandırdığını belirtmişlerdir³⁷. Fialkowski (1963) sıçanların radyusundan 3 mm lik parça çıkarıp tekrar yerine implante ederek her gün periferik vazodilatatör enjekte etmiştir. Çeşitli devrelerde alınan radyograf ve histopatolojik preparatlardaki bulgulara göre deney grubundaki parçaların kontrol grubundakilere oranla iki misli daha hızlı kaynadığını ileri sürmüştür¹⁹.

Araştırmamızın amacına geçmeden kemik hakkında bazı genel bilgilere değinmek yerinde olacaktır.

Kemik; sertliğini içinde depolanmış olan minerallerden alan bir bağ dokusudur. Vücut için destek görevini yüklenmekle beraber, birçok metabolik süreçleri de kapsar. Mineraller, hücreler ve kollagen fibrillerin içinde bulunduğu ana maddeden oluşan bir dokudur⁴⁸. Kuru kemik ağırlığının % 30-35 ini organik matriks, % 65-70 ini ise inorganik yapı oluşturur. Kemik minerallerinin ana yapısı, kimya formülü $3 Ca_3 (PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$ olan hidroksiapatit kristalleridir⁵⁶.

Kemiğin üç ana hücresi vardır. Bunlardan biri olan osteositler olgun kemikte bulunurlar. Osteoblastlar, aktif kemik görevi olan bölgelerde bulunurlar (Pritchard 1956). Osteoklastlar ise kemik rezorpsiyonu olan yerlerde görülürler^{8,58}.

Kemik tuzlarının en önemli iki elamanı olan kalsiyum ve fosfat'ın birbirine yaklaşımları vardır. Aynı zamanda barsaktan absorbe olur, kemikte depolanır ve kemik rezorbe olduğunda yine birlikte vücut sıvıları içine reabsorbe edilirler²⁵.

Kemiğin depozisyonunda önce osteoblastlar polimerize olarak, kollagen fibrilleri meydana getiren proteini salgırlar. Protein matriks

oluştuktan sonra kalsiyum tuzları çökeler⁶⁴. Yeni kollagen fibrillerin kalsiyum ve fosfat iyonlarına karşı özel bir yaklaşımı vardır²⁵.

Kemikte osteoblastik aktiviteyle depolanan kalsiyum ve fosfor da bir yandan osteoklastik aktiviteyle reabsorbe olurlar. Normalde osteoblastik depozisyonla osteoklastik reabsorbsiyon arasında bir denge vardır. Bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda bu denge bozulabilir²⁵.

Kemikte bir defekt veya fraktür olduğu an yeni kemik yapımı başlamış olur.

Kruger fraktür iyileşmesini üç ana basamağa ayırmıştır³³ :

- 1- Hematom,
- 2- Kallus formasyonu,
- 3- Kemiğin fonksiyonel rekonstrüksiyonu.

1- Hematom : Fraktür uçlarını saran ve kemik iliğine uzanan hematom, 6-8 saat sonra koagüle olur ve fibrin ağı meydana gelir. 24-48 saat içinde kapillerler proliferasyon olarak pıhtı içine yayılırlar. Organize olan hematom çoğunlukla on gün içinde granülasyon dokusuyla yer değiştirir. Bu arada fibroblastlar, osteoblastlar proliferasyon olurken, kemik iliğindeki osteojenik hücreler de çoğalıp osteoblastlara dönüşürler. Granülasyon dokusu ilk önce fagositik aktiviteyle, nekrotik dokuyu ortadan kaldırır sonra gevşek bağ dokusuna dönüşür. Hiperemik sürenin sonu, beyaz hücrelerin sayısının azalması ve kapillerlerin belirli obliterasyonu ile karakterizedir³⁵.

2- Fraktürden 10-20 gün sonra primer kallus şekillenir. Kalsiyum oranı oldukça düşüktür. Bıçakla kesilebilir ve radyografda görülmez.

Sekonder kallus ise fraktürden sonra 20-60 gün arasında oluşur. Kalsifikasyon radyograflarda izlenebilecek derecededir. Aktif kullanıma dayanabilen ve havers sistemini kapsayan laminalaşmış bir kemik yapısındadır.

3- Kemiğin fonksiyonel rekonstrüksiyonu, fraktürün meydana geldiği yere göre aylarca veya yıllarca sürebilir. Havers sistemi mekanik kuvvetler tarafından düzenlenir ve fazla kemik yok edilir^{13,17,68}.

P R O B L E M

Çene kemiklerinde çeşitli nedenlerle oluşan defektler hastaları fonksiyonel, estetik, sosyal ve ekonomik yönden etkilemektedir. Hastaya yardımcı olabilmek için kemikteki defekt iyileşmesini hızlandırma amacıyla pek çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda greftler ve restorasyon maddeleri uygulandığı gibi, kemiğin kendi osteojenik aktivitesini stimüle eden maddeler de kullanılmıştır. Çeşitli restorasyon maddeleri ile homojen ve heterojen greftler vücutta yabancı cisim reaksiyonlarına neden olabileceği için organizma tarafından reddedilebilmektedir. Ayrıca otojen ve homojen greftlerde ikinci bir operasyona gereksinme duyulmaktadır. Bu nedenle kemiğin kendi osteojenik aktivitesini hızlandırarak kemikteki defekt ve kırıkların iyileşmesini amaçlayan araştırmalar yapılmaktadır.

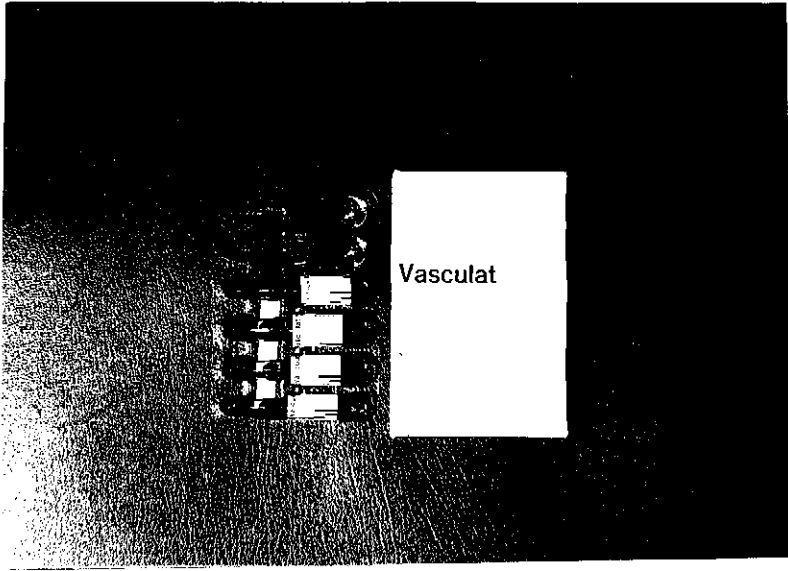
Son yapılan çalışmalar, kemik iyileşmesinde kanlanmanın çok büyük önem taşıdığını ortaya koymaktadır. Bu araştırmaların ışığı altında Vasculat'ın periferdeki kanlanmayı arttırıcı özelliğini dikkate alarak, kobay mandibulalarında oluşturulan defektlerin iyileşmesi üzerine yapacağı etkileri araştırdık.

Kemikteki defektlerin iyileşmesini klinik, histopatolojik, radyolojik, radyokimyasal ve biyokimyasal gözlemlerle saptamaya çalıştık. Elde edilen sonuçları istatistiksel testlerle değerlendirdik.

Kanımızca bu çalışma, daha sonraki çalışmalar için bir ortam hazırlamıştır.

M A T E R Y E L v e M E T O D

Deneylelerimizde her iki cinsten 500-800 gr. ağırlığında toplam 64 erişkin kobay, Batı Alman Boehringer Ingelheim firmasından elde edilen Vasculat ampul ile İngiliz Amersham firması tarafından sağlanan Ca⁴⁵ radyoizotop'u kullanıldı.



Resim - 1 : Araştırmamızda kullanılan Vasculat ampul.

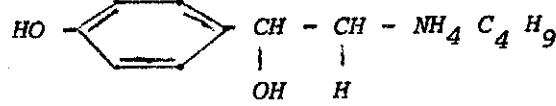
VASCULAT (Bamethan)

Araştırmamızda periferik vasodilatatör etkili bir ilaç olan Vasculat kullanıldı.

Kimyasal Adı :

2-Butylamino-1-(4-hydroxy-phenyl)-ethanol-sulfat

Açık Formülü :



Özellikleri :

- 1- Periferik kan damarlarını genişleterek kan basıncını düşürür^{22,38}.
- 2- Kalp kasına pozitif inotrop etki yapar. Kalbin çalışmasını az miktarda arttırır ve kalbin dakikadaki atım hacmini çoğaltır¹.

Endikasyonları :

- 1- Periferik damar hastalıklarında,
 - a) Claudicatio intermittens'de,
 - b) Thrombangiitis obliterans (Morbus Buerger) da,
- 2- Cilt nekrozu, dekübital kitleler, deri greftlerinde,
- 3- Kan akımının yavaşlamasına bağlı olarak el ve ayakların soğuk olması ve nemli hissedilmesi durumlarında,
- 4- Soğuk ve donmaya bağlı olan ödemlerde,
- 5- Gece kollarda ağrı olması durumlarında,
- 6- Serebral sklerozis ve hipertoniye bağlı olarak kafada ağrı ve basınç hissi bulunması durumunda,
- 7- Daha önce tedavi edilmiş venlerin iltihaplanması ile bacakların yer yer şişmesi ve damar sertlikleri olması durumlarında,
- 8- Trombozisin grup semptomları olan kontrakte venler ve damarların görülmesinde kullanılır¹⁴.

Yan Etkileri :

Taşikardi, titreme, terleme ve anksiyete şeklinde görülebilen yan etkiler dozajın azaltılmasıyla kaybolur.

Vasculat; damla, ampul, tablet ve depotablet şeklindedir. Araştırmamızda kullandığımız Vasculat ampul 50 mgr. Vasculat kapsar ve bir ampul 1 cc dir. Altı ampul bir kutuda paketlenmiştir.

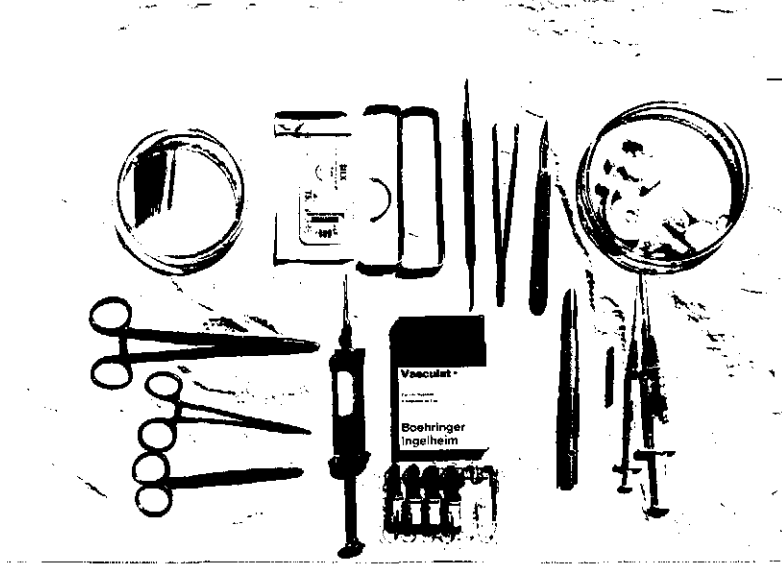
Ca^{45} , kalsiyumun bir radyoizotopudur. Yarı ömrü 165 gün olup β ışınları yayarak parçalanır. $Ca^{45}Cl_2$, kalsiyum 45 klorür solüsyonu şeklinde kullanılır^{9,28}.

M E T O D

Araştırmamızdaki kobayları deney ve kontrol grubu olarak ikiye ayırdık. Deneyle ameliyathane, laboratuvar ve radyoizotop çalışmaları, histopatolojik gözlemler ve röntgen incelemeleri olmak üzere 5 bölümde gerçekleştirildi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi, Patoloji ve Biyokimya Bilim Dalları ile Ankara Nükleer Araştırma Merkezi Sağlık Fiziği Bölümü laboratuvarlarında yapıldı.



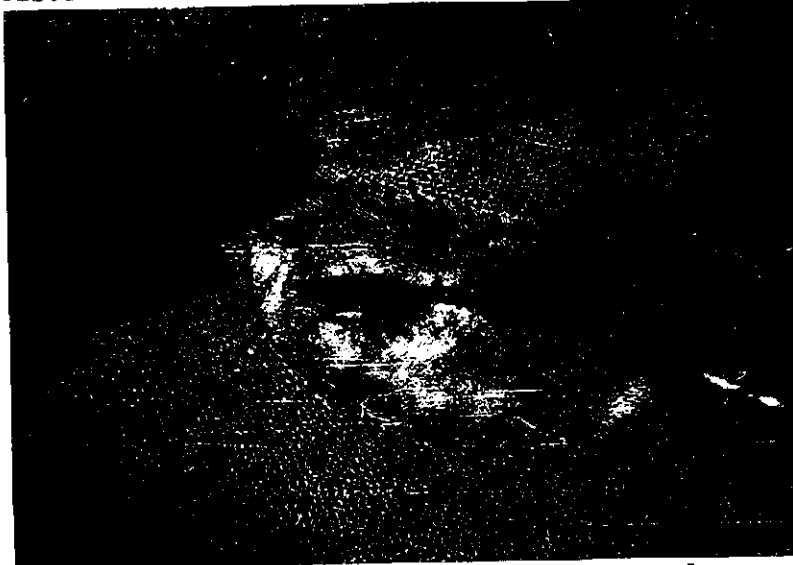
Resim - 2 : Araştırmamızda deney hayvanı olarak kullandığımız, 500-800 gr ağırlığındaki erişkin bir kobay.



Resim - 3 : Deneysel çalışmalarda kullanılan ameliyat seti.

1- Deneysel Çalışmalar :

Deney ve kontrol grubundaki bütün kobaylara aynı operasyon yöntemi uygulandı. 7, 14, 21 ve 28 günlük izleme sürelerinin ^{başında} ~~sonunda~~ 24 saat evvelden aç bırakılan kobaylar sırayla ameliyata alındılar. Intraparitoneal olarak 25 mg/kg Nembutal verilerek uyutuldu. Sol yanakları mandibulanın alt kenarını içine alacak şekilde iyice traş edildi. Ameliyat bölgesi mersolle silinerek üzerleri steril bezlerle örtüldü.



Resim - 4 : Deri üzerinde insizyonun yapılması.



Resim - 5 : Yumuşak dokuların açılması ile ortaya çıkan mandibula.



Resim - 6 : Mandibulada oluşturulan defektin görünüşü.

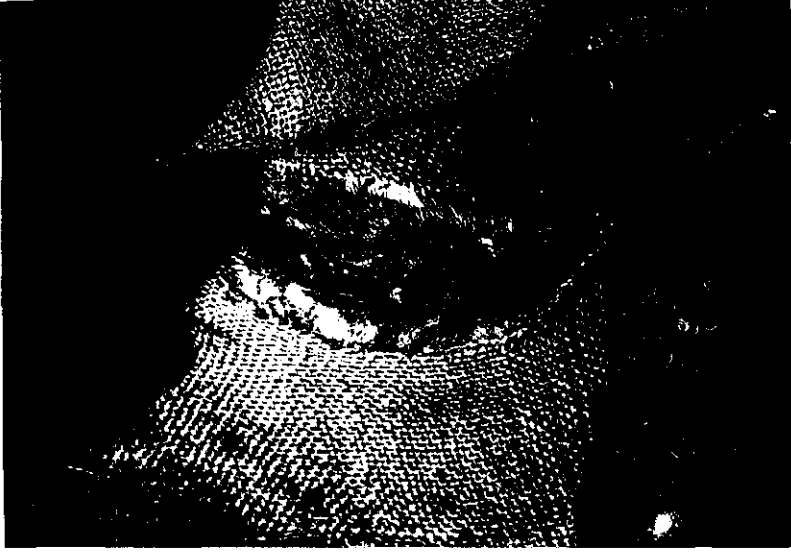
Mandibulanın sol alt kenarına yakın ve paralel olarak bistüri ile 1.5-2 cm lik bir insizyon yapıldı. Deri, fascia, masseter kası ve periost kesildi. Periost elevatörü ile dokular ve periost kaldırılarak mandibulanın alt kenarı açığa çıkarıldı. Daha önceden yapılan bir ön çalışmayla seçilen en uygun yerde, piyasemene takılan 0.5 cm çaplı yuvarlak frezle, motora yavaş devir yaptırarak, yaklaşık 0.5 cm çaplı bir defekt meydana getirildi. Frezle çalışma sırasında ısınmayı önlemek için devamlı olarak bir enjektörle kemiğe serum fizyolojik damlatıldı. Ayrıca komşu dokuların ve özellikle periostun zarar görmemesine dikkat edildi. Bölge serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra kurulandı. Cilt altı 3/0 katgüt, deri ise 3/0 ipek dikişle kapatıldı.

Ameliyattan sonra deney grubundaki koyalara her gün 1 ml.lik özel enjektörle 0.25 ml (12.5 mg) Vasculat i.M. (kas içine) olarak enjekte edildi. Kontrol grubuna ise yine hergün 0.25 ml. serum fizyolojik i.M. olarak enjekte edildi.

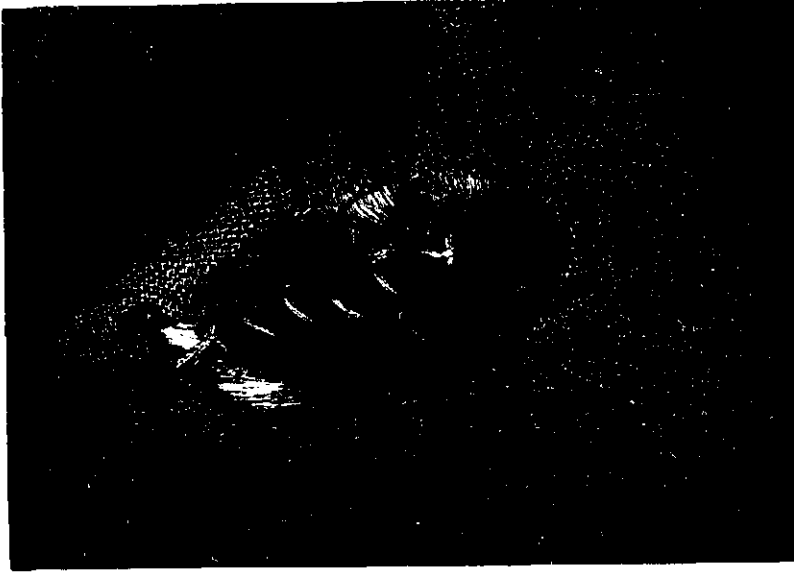
Kobayların hepsi aynı çevre koşullarında ve aynı yemlerle beslenerek, Deney Hayvanları Yetiştirme Bölümündeki özel kafeslerinde bakıma alındılar.



REsim - 7 : Katgüt ile dikilmiş kas dokusu .



Resim - 8 : Cilt altı dokusunun dikilmiş durumu.



Resim - 9 : İpekle dikilen derinin görünümü.

Araştırmamızdaki 64 kobay deney ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldılar :

I- Deney grubundaki 32 kobayın sol mandibulalarında defekt oluşturulup her gün 0.25 ml (12.5 mg) Vasculat i.M. olarak verildi.

II- Kontrol grubundaki 32 kobayda da aynı defekt oluşturulup, her gün 0.25 ml serum fizyolojik i.M. olarak enjekte edildi.

Deney ve kontrol grubundaki 32 kobay ayrıca 7, 14, 21 ve 28 günlük izleme sürelerine göre 8'er kobaylık 4 alt gruba ayrıldı. Bu 8 kobaydan 5'ine Ca^{45} verildi. Diğer 3 kobay histopatolojik inceleme için ayrıldı ve Ca^{45} verilmedi.

Laboratuvar Çalışmaları :

Alkalen Fosfataz saptanması:

7, 14, 21 ve 28 günlük izleme süreleri sonunda kobaylara toksik dozda Nembutal verildikten sonra ölmeden önce kalblerine enjektörle girilerek 5 cc kan alındı. Alkalen fosfataz tayini Bessey Lowry metoduna göre yapıldı. Sonuçlar King Armstrong ünitesine çevrilerek not edildi.

Radyokimyasal Çalışmalar :

izleme süreleri sonunda her gruptaki 8 kobaydan 5 tanesine öldürülmeden 48 saat önce Ca^{45} verildi. 1 mili curi $Ca^{45}Cl_2$ solüsyonu 40 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak 1 cc'sinde 25 μc Ca^{45} içeren solüsyon hazırlandı. Bu radyoaktif madde Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde özel kuyu içinde saklandı. Solüsyonun hazırlanışı ve kobaylara verilmesi sırasında radyoaktif bulaşmayı önlemek için lastik eldiven giyildi ve titizlikle çalışıldı.

Her kobaya 1 cc (25 µc) $Ca^{45}Cl_2$ solüsyonu intraperitoneal olarak verildi. Ca^{45} verilen kobaylar radyasyon yaydıkları için diğerlerinden ayrı tutuldular. 48 saat sonra nembutal ile öldürülerek defektli olan sol mandibula çıkarıldı. Defekti içine alan kısım kesilerek ayrıldı.

Defekt bölgesinde birikmiş olan Ca^{45} 'in yaydığı radyasyon miktarı "Liquid Scintillation" Counting" yöntemi ile ölçüldü. Örneklerin hazırlanması, sayımda kullanılacak dedektörün cinsine ve parça tarafından yayılan radyasyon enerjisine göre seçildi. Radyoaktivite miktarı ölçülecek örnekler şu yöntemlerle hazırlandı²⁸ :

Alınan kemik parçaları numaralandırılmış cam şişelere konarak 250°C lik etüvde 1 saat bırakılarak kurutuldu. Hassas terazide tartıldıktan sonra tekrar şişelere konarak üzerlerine 1 cc derişik nitrik asit eklendi. Asit içinde 3 gün bırakılarak erimeleri sağlandı. Bu eriyiklerden pipetle 0.1'er cc alınarak numaralandırılmış özel sayım şişelerine kondu. Üzerlerine 0.9 cc su, 1 cc H_2O_2 ve 10 cc Bray sayım solüsyonu konarak sayım karışımı hazırlandı.

Hazırlanan örnekler Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Bilim Dalındaki sayım makinasında sayıldı.

Çıkan değerler örneklerin kuru kemik ağırlıklarına bölünerek, kemik ağırlığının miligramı başına düşen radyasyon miktarı cpm olarak hesaplandı.

Histopatolojik Çalışmalar :

İzleme süreleri sonunda öldürülen kobayların defektli olan sol mandibulaları diseke edilerek çıkarıldı. Yumuşak dokular iyice temizlendikten sonra defektli kemik bölgesi % 10 luk formol içine konuldu. Daha sonra

% 5 lik formik asit ile dekalsifiye edildi. Yumuşayan kemik parafin bloklara gömülerek mikrotomla 5-6 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilin-Eosin ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek resimleri çekildi.

Röntgen Çalışmaları :

Öldürülen kobaylardan çıkarılan defektli mandibulaların, diğer deneyler yapılmadan önce filmleri çekildi. Röntgen filmleri "densitometrik analiz" yöntemi ile değerlendirileceği için eşit şartlarda çekilerek banyo edildi. Filmler 50 KvP ve 7 mA akım şiddetiyle 15 cm uzaklıktan ve 0.2 saniyelik ışınlama ile çekildi. Defekt bölgesinin tüpün tam ortasına gelmesi sağlandı. Dupont firmasının periapikal filmleri kullanıldı. Her film çekimi sırasında bir film "base densite"yi göstermesi için ışınlanmadan ayrıldı. Eşit şartlarda banyo edilerek saklanan filmler, Ankara Nükleer Araştırma Merkezi Sağlık Fiziği Bölümü'nde, Model TD-102 Macbeth densitometer aleti ile okundu. Bütün filmlerde, defektin ortasına gelen bir noktadan okunma yapıldı.

B U L G U L A R

Klinik Bulgular :

Deney süresi boyunca kobayların genel sağlık durumları normal düzeyde kaldı. 64 kobaydan sadece üçünde operasyon bölgesinde apse oluştuğu görüldü. Diğer hayvanlarda postoperatif ödem ve hematom dışında bir komplikasyon görülmedi ve kısa zamanda yara yerinin iyileştiği gözlemlendi.

Kobaylar öldürüldükten sonra defektli bölgenin gözle görünümünde, Vasculat verilen grupta kontrol grubuna oranla daha çabuk iyileşme olduğu görüldü.

Histopatolojik Bulgular :

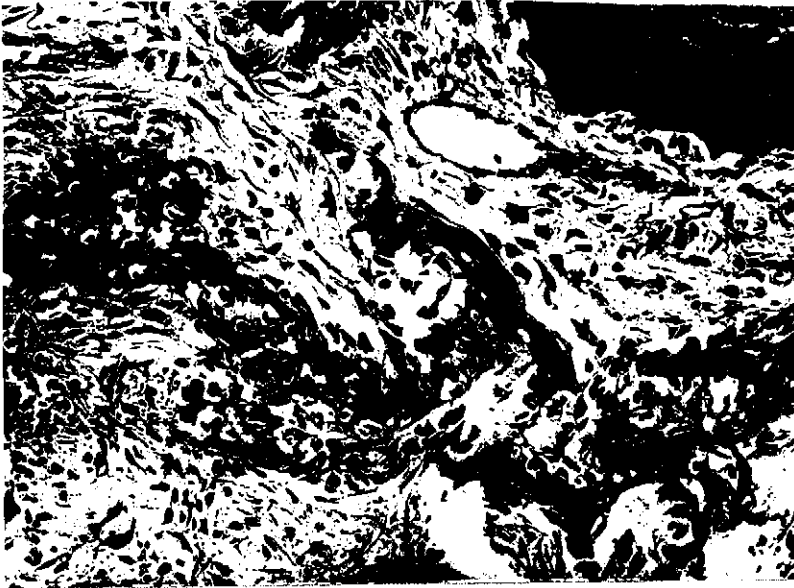
Yaptığımız histopatolojik çalışmalarda kontrol (K) ve Vasculat verilen deney (D) grubundaki kobay mandibulalarında açılan defektli bölgelerden 7, 14, 21 ve 28 günlük süreçlerde alınan biyopsilerden elde edilen histolojik bulgular şöyledir :

K.7. günde : Kavite tabanında oldukça geniş alanlarda fibroblastlardan oluşmuş, aynı zamanda kapillerler içeren granülasyon dokusu görüldü. Bazı bölgelerde yeni oluşmuş osteoid doku ve etrafında tek veya iki sıra halinde osteoblastlar gözlemlendi.

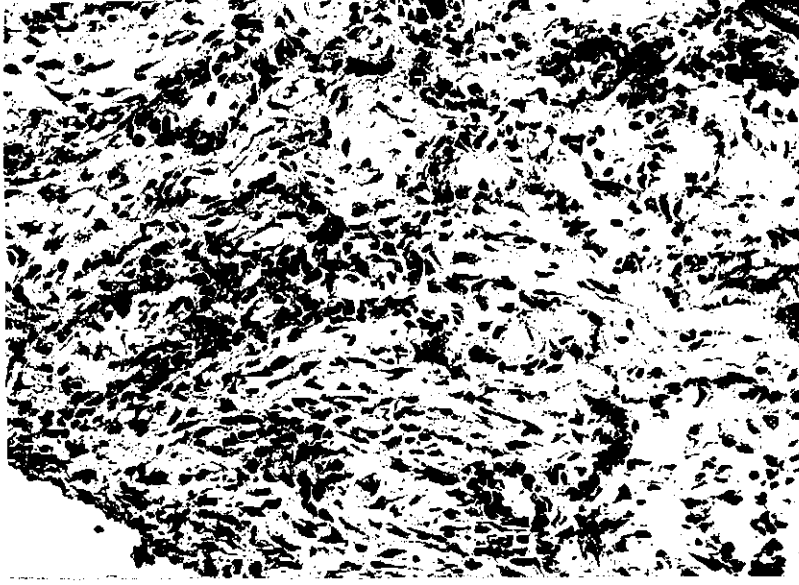
(Resim 10,11,12). Ayrıca şekil 10 da kavite tabanında nekrotik kemik dokusu görülmektedir.



Resim-10: 7.Gün Kontrol : Kavite tabanı, dejeneratif kemik dokusu, fibrozis ve yeni oluşan osteoid doku (H-E, X75).

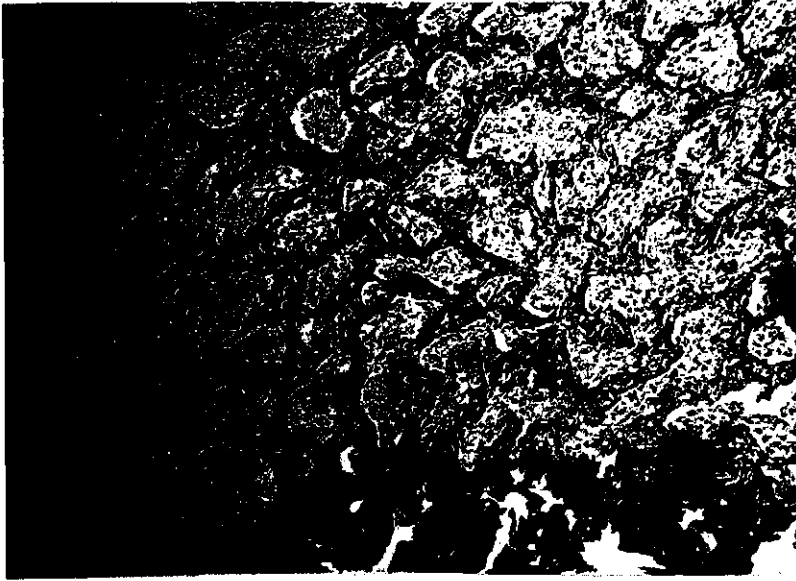


Resim-11: 7.Gün Kontrol : Fibröz doku içindeki az miktarda osteoid doku ve bunun etrafında osteoblastik aktivite (H-E, X190) .



Resim-12: 7.Gün Kontrol : Fibröz doku, osteoid doku ve tek sıra halinde osteoblastlar (H-E, X190).

D.7. günde : Kavite tabanına komşu olan bölgede az miktarda fibröz doku beraberliğinde belirgin osteoid doku organizasyonu (ağlaşması) dik-kati çekti. Osteoid dokunun etrafında, aktivitesi oldukça belirgin oste-oblastlar görüldü. Kavite açzına doğru granülasyon dokusunun devam ettiği gözlendi (Resim 13,14,15).



Resim-13 : 7.Gün Vasculat : Kavite tabanı ve az miktarda fibröz doku içeren çoğunlukla yeni osteoid dokudan oluşan kallus (H-E, X75).

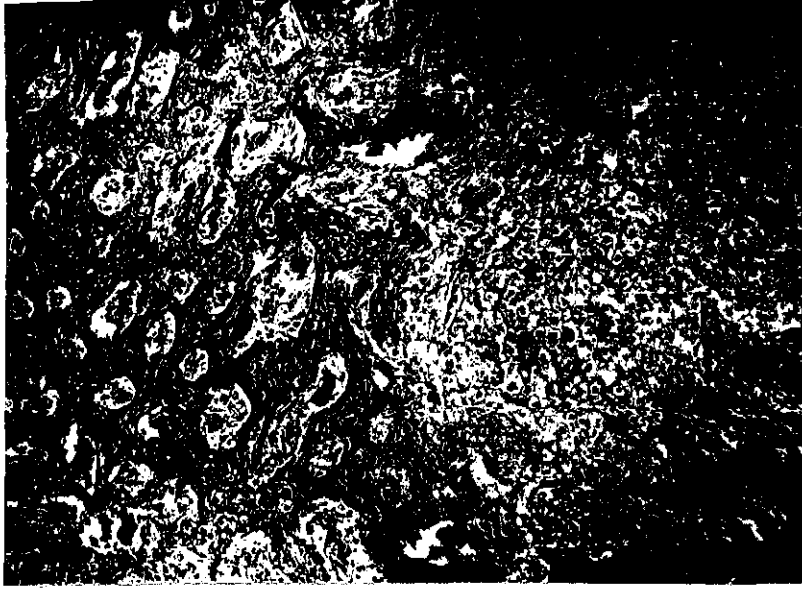


Resim-14 : 7.Gün Vasculat : Kavite boşluğunu dolduran ağımsı osteoid dokunun büyük büyültmeyle görünüşü (H-E, X190).

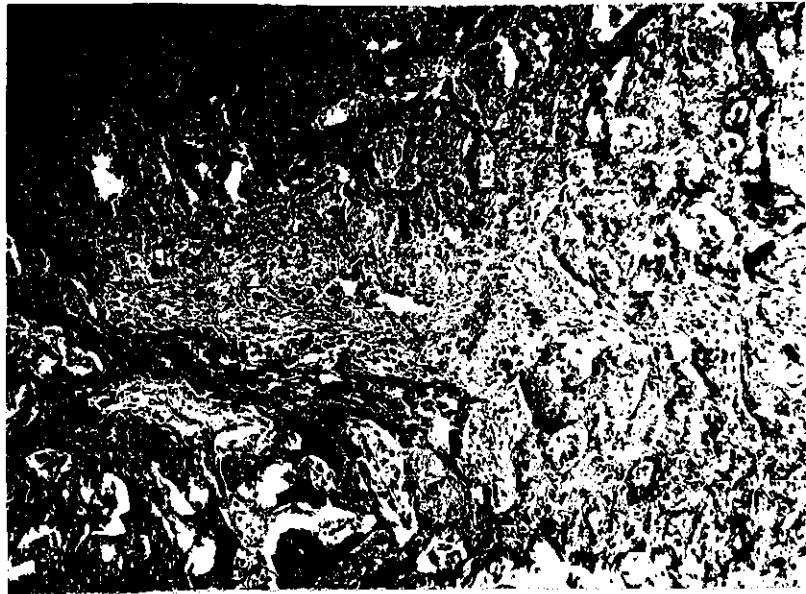


Resim-15 : 7.Gün Vasculat : Kavite tabanındaki kompakt kemik dokusu ile ilişki kuran yeni ağımsı osteoid doku (H-E, X190).

K.14. günde : Kavite tabanında yeni osteoid doku ve aynı zamanda kondroit doku görüldü. Osteoid dokunun 7 günlük kontrol grubuna oranla arttığı ve bunların etrafındaki osteoblastik aktivitenin daha belirginleştiği saptandı (Resim 16,17).

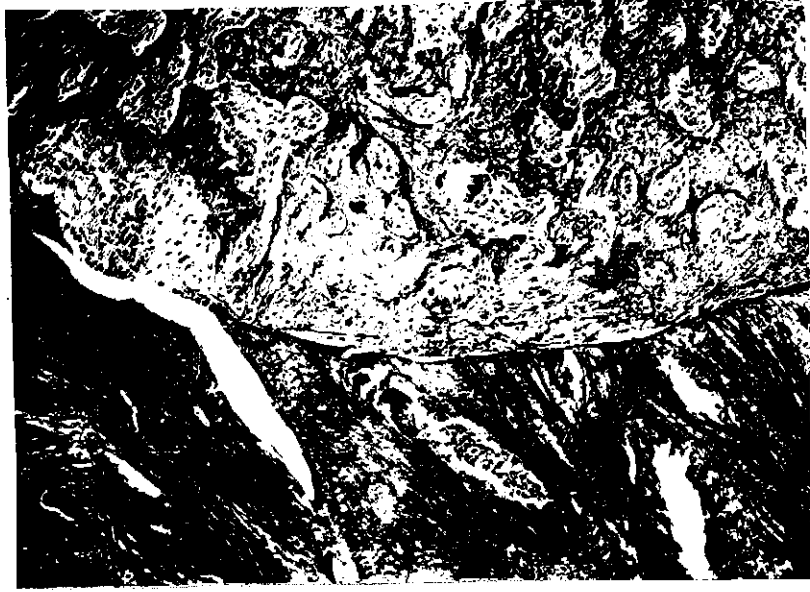


Resim-16 : 14.gün Kontrol : Kavite boşluğunu dolduran yeni osteoid doku ve kavite ağzına yakın bölgedeki kondroid doku (H-E, X75).



Resim-17 : 14.gün Kontrol : Kaviteyi dolduran osteoid doku ve orta kısımda kondroid doku (H-E, X75).

D.14. günde : Kavite tabanında belirgin ve 7.güne oranla oldukça fazla miktarda osteoid doku ve onun etrafındaki osteoblastik aktivite görüldü (Resim 18,19). 14 günlük deney hayvanlarının bazılarında arada, osteoid dokuyla beraber kallus oluşumunda aracı vazife gören az miktarda kondroid doku saptandı (Resim 20).



Resim-18 : 14.gün Vasculat : Kavite tabanında oldukça geniş saha kaplıyan yeni osteoid doku (H-E, X75).



Resim-19 : 14.gün Vasculat : Genişliyen osteoid dokunun etrafındaki belirgin osteoblastik aktivite ve az miktarda fibröz doku (H-E, X190).

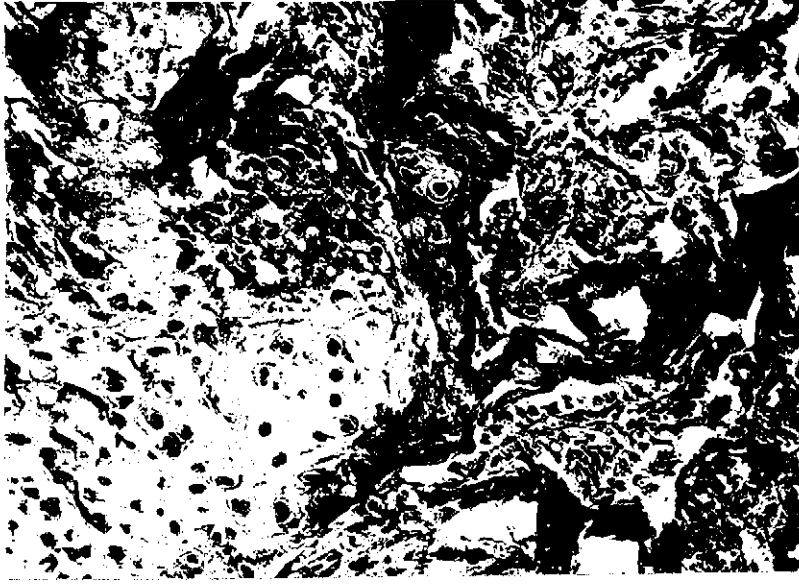


Resim-20 : 14.gün Vasculat : Kaviteyi dolduran geniş osteoid doku ve bunun üst kısmında bir kısmı kemiğe dönüşmüş kondroid (H-E, X75).

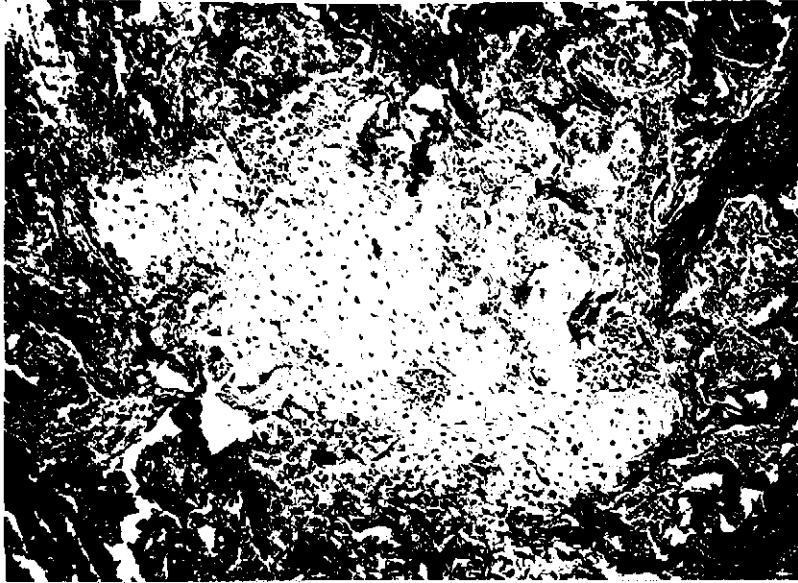
K.21. günde : Bu grupta oluşan osteoid dokunun biraz daha arttığı ve diğer kontrol gruplarında olduğu gibi kemik teşekkülünde aracı olan kondroid dokuyla birlikte kaviteyi doldurduğu görüldü (Resim 21,22,23).



Resim-21 : 21.gün Kontrol : Kaviteyi dolduran oldukça geniş osteoid doku ve arada fibrozis (H-E, X75).



Resim-22 : 21.gün Kontrol : Kavite boşluğunun üst kısmında yeni kemik dokusuna bitişik kondroid doku ve osteoblastik aktivite (H-E, X190).

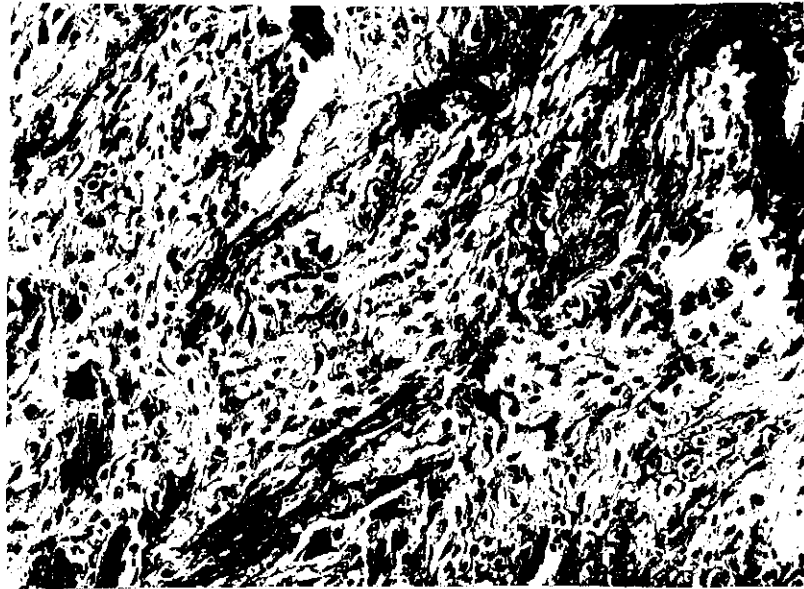


Resim-23 : 21.gün Kontrol : Kavite boşluğunu dolduran yeni kallusun ortasında henüz mineralize olmayan kondroid doku (H-E, X75).

D.21 günde : Kavite boşluğunda diğer gruplara oranla belirgin bir şekilde artan osteoid doku (Resim 24) ve yer yer belirgin osteoblastik aktivite göze çarpmaktadır (Resim 25). Bu arada bazı kesitlerde çok az miktarda kondroid doku görüldü (Resim 26).



Resim-24 : 21.gün Vasculat : Kompakt kemiğe komşu kavite boşluğunu tamamiyle dolduran kallus (H-E, X75).



Resim-25 : 21.gün Vasculat : Kavite ağzındaki osteoid dokuyla beraber görülen belirgin osteoblastik aktivite (H-E, X190) .

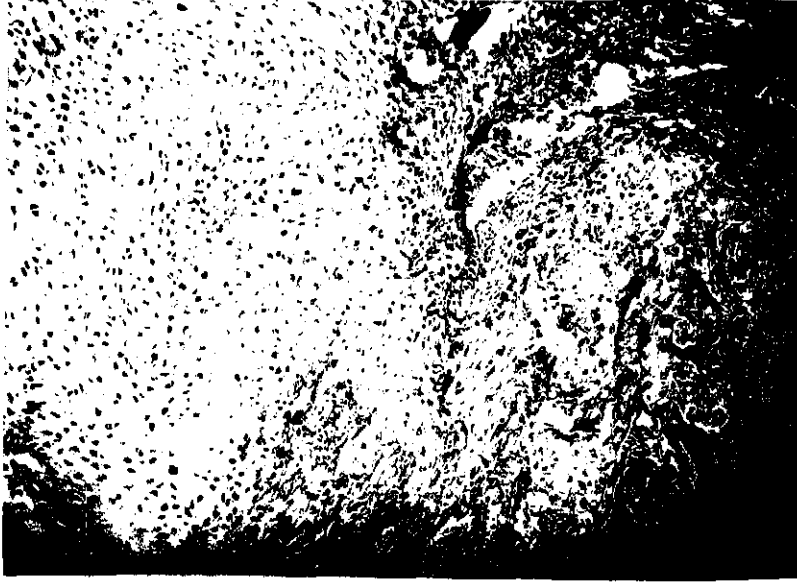


Resim-26 : 21.gün Vasculat : Kaviteyi dolduran kemik dokusu ve daha dış kısımda kondroid (H-E, X190).

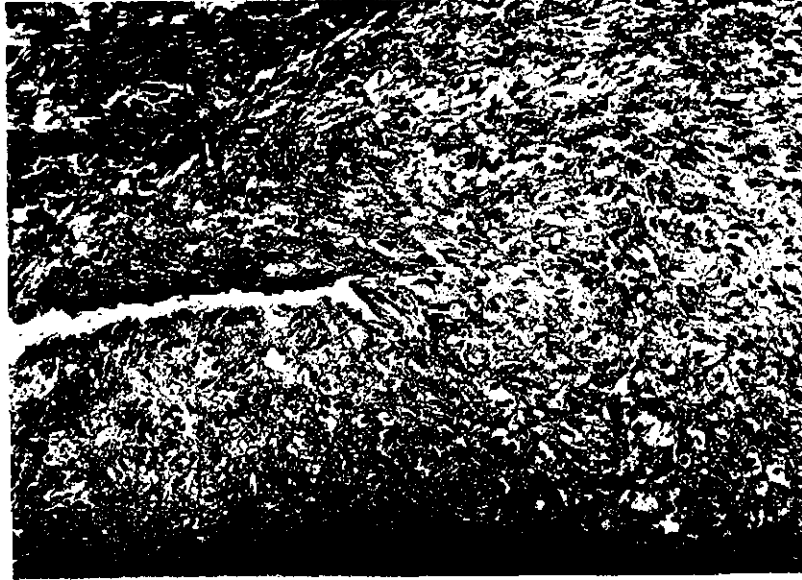
K.28. günde : Osteoid dokunun artarak kavite boşluğunu doldurduğu fakat henüz kompakt görünüm kazanmadığı saptandı. Yeni oluşan osteoid dokunun etrafında hala osteoblastik aktivite vardı (Resim 27). Bazı hayvanlarda, kondroid dokunun geniş alanları kapsadığı izlendi (Resim 28) ve kavitenin dışa bakan bölgesinde ise fibröz dokunun varlığı gözlemlendi (Resim 29).



Resim-27 : 28.gün Kontrol : Henüz kompakt kemik görünümünde olmayıp belirgin osteoblastik aktivite gösteren ve gelişen kemik dokusu (H-E, X190).

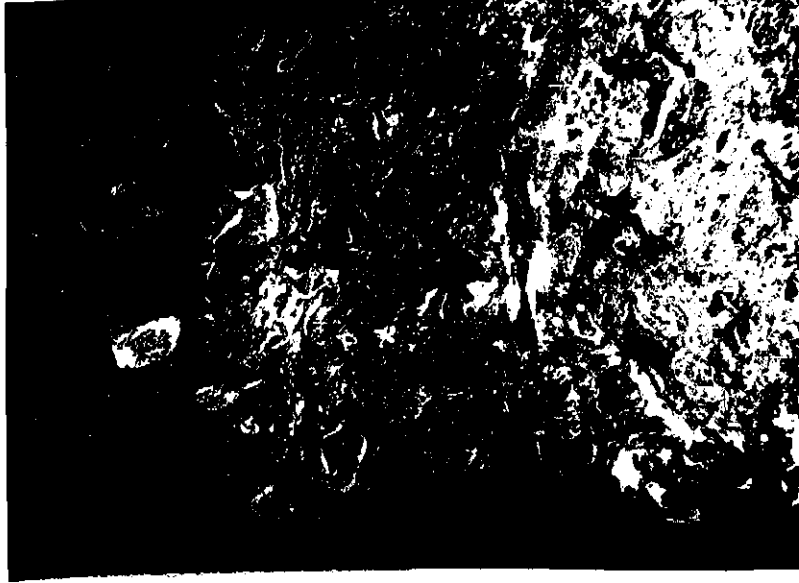


Resim-28 : 28.gün Kontrol : Kavite boşluğundaki henüz kompakt görümlü olmayan osteoid dokuya eşlik eden kondroid doku (H-E, X75).



Resim-29 : 28.gün Kontrol : Kavitenin dış bölgesini dolduran ve osteoid eleman kapsama-yan granülasyon dokusu (H-E, X190) .

D.28. günde : Kavite boşluğunu dolduran yeni kemik dokusu, hemen hemen normal kemik dokusuna benzer bir histolojik görünümde olup (Resim 30,31), ince bant halindeki fibröz dokunun kavitenin üst yüzündeki yumuşak doku ile aracılık yaptığı gözlemlendi (Resim 32).



Resim-30 : 28.gün Vasculat : Tamamen kompakt kemik görünümü olan kallus ve az belirgin sınırla devam eden esas kemik dokusu (H-E, X75).



Resim-31 : 28.gün Vasculat : Kavite tabanı ve kaviteyi dolduran yeni kemik dokusu (H-E, X75).



Resim-32 : 28.gün Vasculat : Kaviteyi dolduran kemiğin yumuşak doku (kas dokusu) ile yaptığı sınır. Arada bant halinde fibroz doku (H-E, X190).

Biyokimyasal Bulgular :

Kontrol ve deney grubu kobay serumlarındaki alkalin fosfataz miktarları bir tablo ve grafik halinde gösterildi (Tablo I, Grafik I). 7, 14, 21 ve 28. günlerde deney grubundaki değerlerin ortalamalarının, kontrol grubundaki değer ortalamalarına oranla arttığı görüldü. İstatistiksel olarak değerlendirme sonucunda, bütün kontrol ve deney grupları arasındaki anlamlılık farklarının "çok ileri derecede anlamlı" olduğu bulundu (Tablo II-a). Deney gruplarının arasındaki farkların ise "anlamsız" olduğu belirlendi (Tablo II-b).

Radyokimyasal Bulgular :

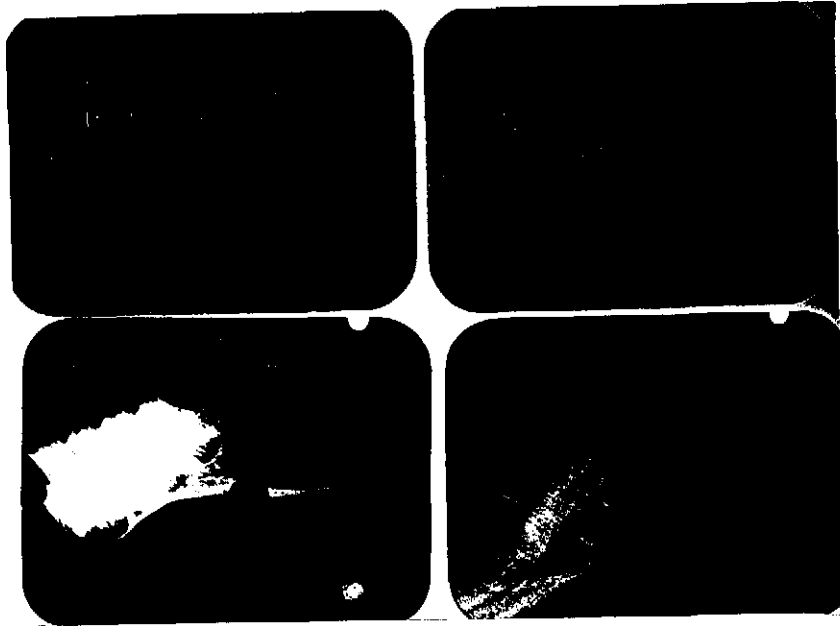
Kontrol ve deney grubu hayvanlarında defektli kemik tarafından tutulan Ca^{45} miktarının ölçüm sonuçları bir tablo ve grafik halinde gösterildi (Tablo III, Grafik II). 7, 14, 21 ve 28. günlerde yapılan sayım-

ların istatistiksel değerlendirilmelerinde 7. günde ki kontrol ve deney grupları arasındaki anlamlılık farkı "ileri derecede anlamlı", 14, 21 ve 28. günlerde ki kontrol ve deney grupları arasındaki fark ise "çok ileri derecede anlamlı" bulundu (Tablo IV).

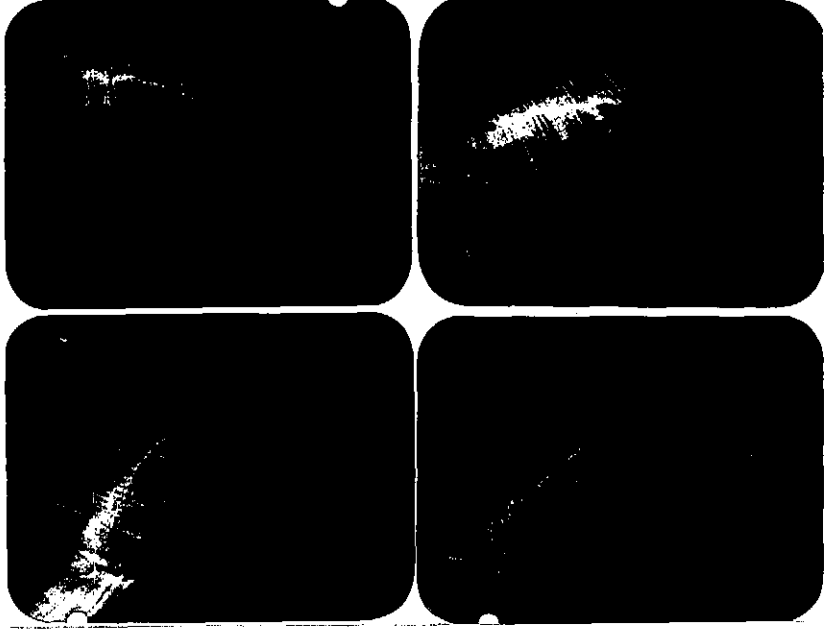
Radyolojik Bulgular :

Kontrol ve deney grubundaki kobaylardan 7, 14, 21 ve 28. günlerde alınan radyografların defekt bölgelerinin dansitometrik analiz ölçüm sonuçları bir tablo ve grafik halinde gösterildi (Tablo V, Grafik III). Ölçümlerin istatistiksel değerlendirilmelerinde 7. günde ki kontrol ve deney grupları arasındaki anlamlılık farkı "anlamsız", 14 ve 21. günde ki anlamlılık farkı "anlamlı" ve 28. günde ki fark ise "çok ileri derecede anlamlı" bulundu (Tablo VI).

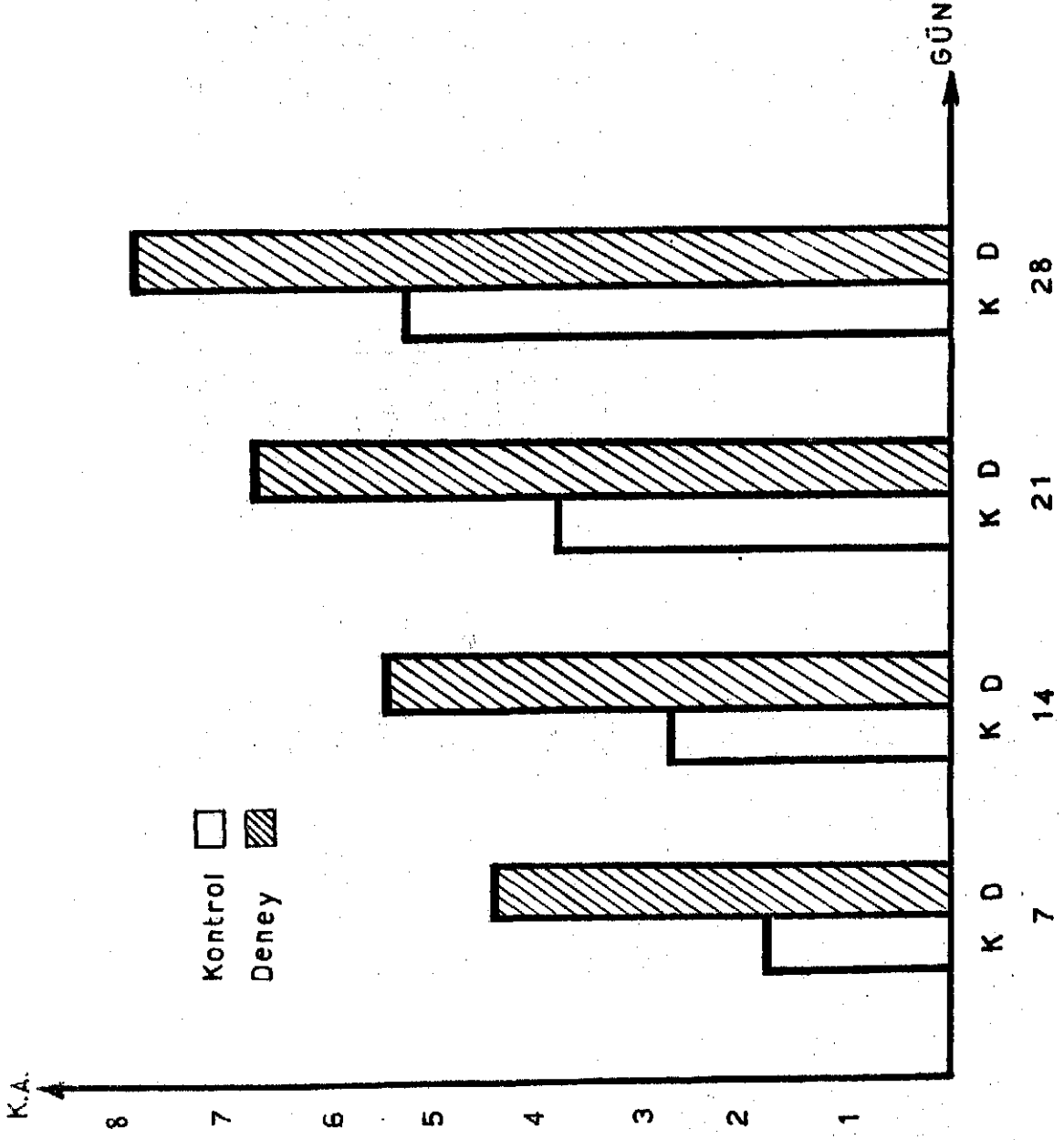
Aşağıda kontrol ve deney grubundaki defektli bölgelerden belirli sürelerde alınan radyograflar görülmektedir.



Resim-33 : 7, 14, 21 ve 28. günlerde ki kontrol gruplarından alınan radyografiler (Alt sol, sağ, üst sol, sağ sırası ile).



Resim-34 : 7, 14, 21 ve 28. günlerdeki deney gruplarından alınan radyografiler (Alt sol, sağ; üst sol, sağ sırası ile).



SERUM ALKALEN FOSFATAZ ÖLÇÜMLERİ GRAFİĞİ
 GRAFİK - I

KOBAY Nº	KONTROL GURUBU				DENEY GURUBU			
	7 gün	14 gün	21 gün	28 gün	7 gün	14 gün	21 gün	28 gün
1	1.72	2.70	4.52	6.00	5.21	6.28	6.80	7.50
2	2.32	2.71	2.74	6.85	6.82	4.52	5.26	8.00
3	1.71	2.85	2.45	5.71	3.42	3.85	9.30	7.42
4	1.14	3.20	4.57	4.47	2.70	6.00	4.64	10.26
5	2.71	3.28	4.00	4.50	4.70	6.85	6.30	6.32
6	2.85	2.42	4.10	4.85	5.35	5.40	9.10	7.60
7	1.36	2.10	5.71	4.95	3.10	6.85	6.22	7.24
8	0.68	2.90	2.36	4.20	4.00	4.37	6.20	9.00
M	1.8113	2.7700	3.8062	5.1913	4.4125	5.4813	6.7275	7.9175
S	0,7651	0.3870	1.1898	0.9126	1,3734	1,1221	1,6683	1,2071

Tablo I : Kontrol ve deney gurubu hayvanlarının serum alkalesen fosfataz değerleri .

karşılaştırılan guruplar	"t" değerleri	(p) anlamlılık değerleri	anlamlılık farkları
K ₇ - D ₇	4,650	p < 0,001	çok ileri derecede anlamlı
K ₁₄ - D ₁₄	6,459	p < 0,001	"
K ₂₁ - D ₂₁	4,032	p < 0,001	"
K ₂₈ - D ₂₈	4,217	p < 0,001	"

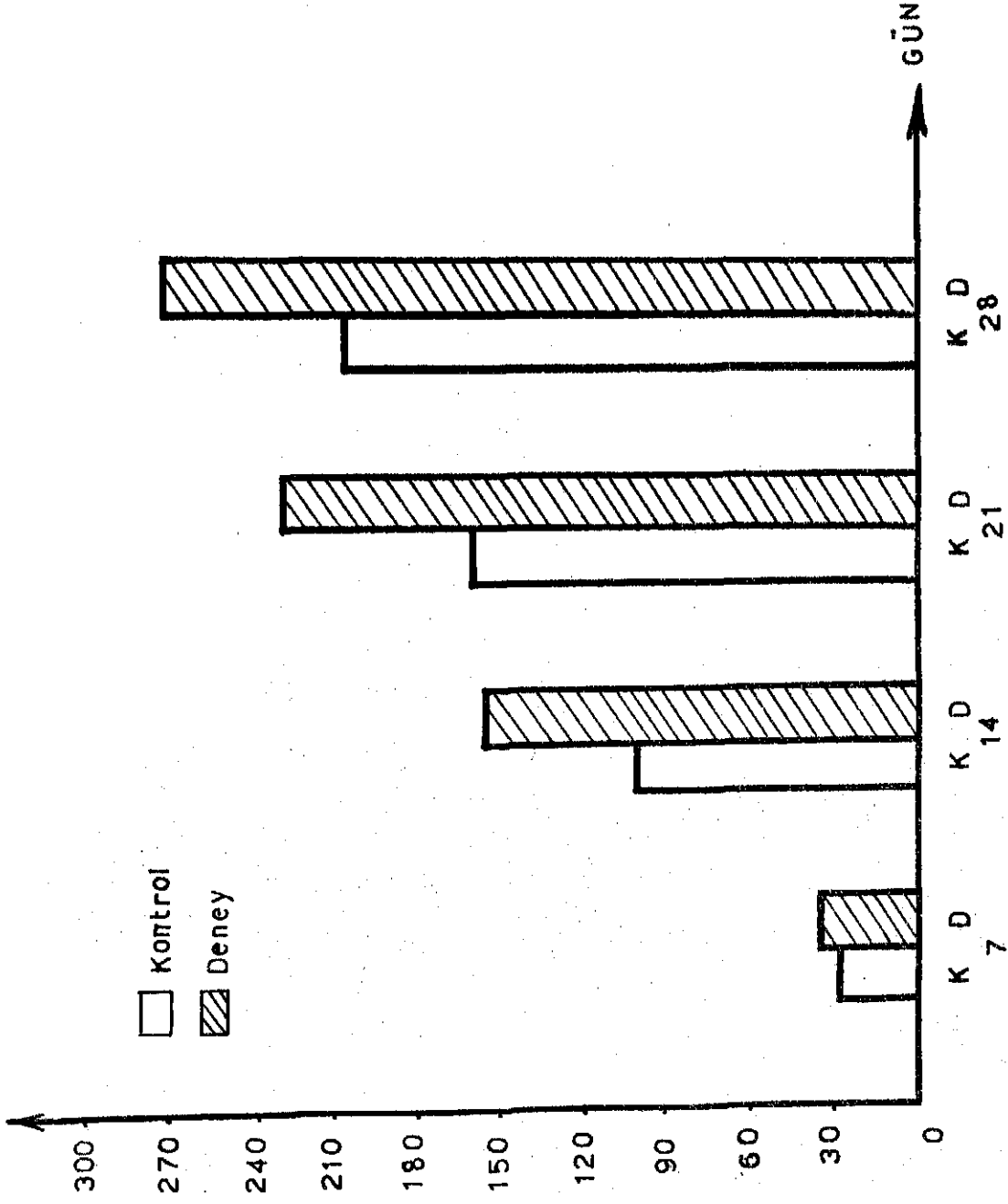
Tablo II a) Alkalen fosfataz tayininde kontrol ve deney gurupları arasındaki anlamlılık farkları.

karşılaştırılan guruplar	"t" değerleri	(p) anlamlılık değerleri	anlamlılık farkları
D ₇ - D ₁₄	1,704	0,10 < p < 0,20	anlamsız
D ₁₄ - D ₂₁	1,753	0,10 < p < 0,20	"
D ₂₁ - D ₂₈	1,634	0,10 < p < 0,20	"

Tablo II b) Alkalen fosfataz tayininde deney gurupları arasındaki anlamlılık farkları.

KOBAY No	KONTROL GURUBU				DENEY GURUBU			
	7 gün	14 gün	21 gün	28 gün	7 gün	14 gün	21 gün	28 gün
1	22.6	32.1	238.8	191.4	44.7	159.9	167.0	358.7
2	34.7	86.4	124.0	253.0	28.5	153.4	166.8	383.9
3	31.8	61.6	106.9	173.5	23.7	171.0	326.6	303.0
4	23.4	152.4	182.7	187.4	32.6	130.5	137.5	122.8
5	28.8	161.4	153.2	206.3	47.0	170.0	388.8	184.4
M	28.26	98.78	161.12	202.32	35.3	156.96	237.34	270.56
S	5.24	56.52	52.16	30.65	10.17	16.5	112.7	112.83

Tablo III : Defektli kemik tarafından tutulan Ca⁴⁵ sayımları (cpm/mgr kuru kemik)



DEFEKT BÖLGESİNDE KEMİK TARAFINDAN TUTULAN Ca^{45} SAYIMLARI

GRAFİĞİ

GRAFİK - II

karşılaştırılan guruplar	"t" değerleri	(p) anlamlılık değerleri	anlamlılık farkları
K ₇ - D ₇	4.01	0,001 < p < 0,01	ileri derecede anlamlı
K ₁₄ - D ₁₄	15,22	p < 0,001	çok ileri derecede anlamlı
K ₂₁ - D ₂₁	13,27	p < 0,001	"
K ₂₈ - D ₂₈	12,74	p < 0,001	"

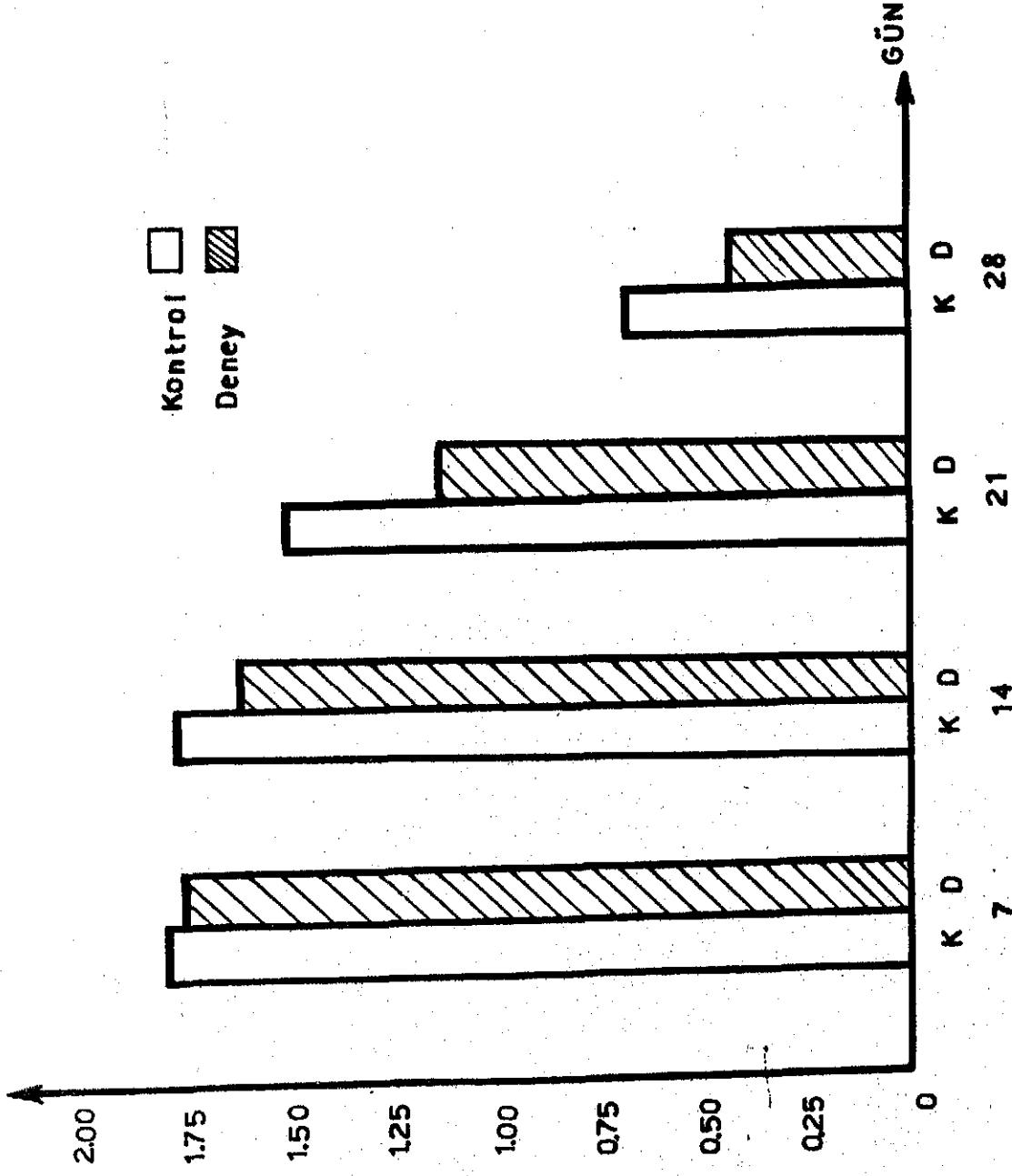
Tablo IV Defekt bölgesi tarafından tutulan Ca⁴⁵ miktarı ölçümünde kontrol ve deney gurupları arasındaki anlamlılık farkları.

karşılaştırılan guruplar	"t" değerleri	(p) anlamlılık değerleri	anlamlılık farkları
K ₇ - D ₇	1,258	p > 0,20	anlamsız
K ₁₄ - D ₁₄	2,225	0,02 < p < 0,05	anlamlı
K ₂₁ - D ₂₁	2,80	0,01 < p < 0,02	"
K ₂₈ - D ₂₈	6,33	p < 0,001	çok ileri derecede anlamlı

Tablo VI : Dansitometrik analiz ölçümlerinin değerlendirilmesinde kontrol ve deney gurupları arasındaki anlamlılık farkları.

KOBAY Nº	KONTROL GURUBU				DENEY GURUBU			
	7 gün	14 gün	21 gün	28 gün	7 gün	14 gün	21 gün	28 gün
1	1,850	1,900	1,080	0,740	1,620	1,490	0,780	0,360
2	1,880	1,790	1,540	0,920	1,680	1,620	1,260	0,380
3	1,800	1,850	1,410	0,580	1,840	1,820	0,820	0,380
4	1,810	1,780	1,800	0,740	1,790	1,650	1,280	0,400
5	1,750	1,550	1,490	0,620	1,770	1,840	0,870	0,350
6	1,900	1,840	1,320	0,850	1,850	1,650	1,380	0,390
7	1,770	1,750	1,740	0,660	1,810	1,500	1,320	0,480
8	1,780	1,800	1,810	0,620	1,830	1,650	1,480	0,540
m	1,8175	1,7825	1,52375	0,71625	1,77375	1,6525	1,14875	0,4100
s	0,5392	0,1050	0,2557	0,1110	0,8228	0,1276	0,2787	0,0568

Tablo V : Defekt bölgesinden alınan radyografların, dansitometrik analiz metodu ile ölçülen değerleri.



DANSİTOMETRİK ANALİZ ÖLÇÜMLERİ GRAFİĞİ

T A R T I Ő M A

Kemikte gerek kazalar sonucu meydana gelen fraktürlerle, gerekse patolojik durumlar nedeniyle oluşan defektler hastaları birçok yönlerden etkilemektedir. Çağımızın modern insanının çevresiyle olan yakın ilişkileri düşünülürse, bu defektlerin biran önce iyileşmesinin ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Kemikte meydana gelen defektlerin tamiri karmaşık bir olaydır. Kemiğin gelişmesini ve ossifikasyonunu etkileyen faktörler, tamir işleminde de aynı etkenliği gösterirler.

Hormonları bu faktörlerin başında sayabiliriz. Bilindiği gibi paratiroid hormonu kemik mineral metabolizmasını düzenler. Tiroid hormonu, hipofizin ön lobundan salgılanan büyüme hormonları, esterojenler, androjenler ve anabolizanlar kemik metabolizmasını stimüle ederler. Adrenokortikosteroidler ise negatif yönde etki gösterirler. Ayrıca insülin'in de büyüme hormonu gibi rol oynadığı belirlenmiştir^{12,40}.

Son yıllarda parotin ve calcitonin üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaştırılmaktadır. Konukman (1976), sıçanlarda bir tükürük bezi hormonu olan parotin'in kallus oluşumuna etkisini durobolin ile karşılaştırarak incelemiş ve olumlu sonuçlar almıştır³². Baban ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada parotin'in serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz sevi-

yelerini yükselttiği saptanmıştır⁴. Araz (1977), Calcitonin'in greftli ve greftsiz olarak kemik defektlerinin iyileşmesindeki etkilerini incelemiştir³. Oktay (1977) da calcitonin'in kallus oluşumunda pozitif etkisi olduğunu dansitometrik analiz yöntemini uygulayarak yaptığı çalışmayla saptamıştır⁴⁵.

Diyet ve alınan mineraller de kemik metabolizmasını etkileyen faktörlerdir. Bauer (1929) ve Sherman (1947) 'a göre iskelet, beslenmedeki kalsiyum ve fosfor miktarı ile ilgili olarak durumunu ayarlar¹². Thoma (1969) kırık vakalarında hastaya protein ve yağdan zengin diyetle birlikte kalsiyum, demir, fosfor ve vitamin verilmesini önermektedir⁶⁰.

Osteogenezisi etkileyen vitaminlerin başında D, C ve A vitaminleri gelir. D vitamini kalsiyum ve fosfatın absorpsiyonu için gereklidir^{27,40}. C vitamininin kemik oluşumu ve tamirinde önemli yeri vardır⁴⁶. Askorbik asit; fibroblastlar ve osteoblastların normal çalışabilmesi, bağ dokusu kollagen liflerinin ve mukopolisakkaritlerin, kemik, dentin ve hücreler arası maddenin normal olarak şekillenmesi için gereklidir. Ayrıca alkalen fosfatazın etkisi askorbik asidin varlığına bağlıdır^{18,59,69}.

Sıçanlarda yapılan incelemelere göre, kemikte kalsiyum birikme oranı yaşa bağlı olarak azalır. İnsanlarda ise bu oran çocuklarda ve erişkinlerde aynı, yaşlılarda düşüktür¹².

Güneş ışığı ve ultraviyole ışınlar deride D vitamini oluşturarak ossifikasyona dolaylı olarak yardım eder.

Mekanik ve bioelektrik faktörlerin kemik üzerindeki etkileri ise şu şekilde olmaktadır; kemik mekanik olarak deforme olurken elektrik akımı yaratır. Elektrik akımındaki azalma osteoblastik aktiviteye ve

rezorpsiyona neden olur. Frost (1963)'a göre basınç, osteoklastik aktiviteyi düşürür, osteoblastik aktiviteyi arttırır. Ayrıca istirahat ve genel sağlık şartlarının hepsi uygun bir kemik formasyonuna yardım ederler⁶, 23,40,42.

Genel etkilerin yanı sıra bazı lokal etkenler de kemik iyileşmesinde önem taşırlar; fraktür bölgesinin enfekte olması veya fraktür uçlarının sabitleştirilememesi durumlarında osteoblastlardan çok fibroblastlar gelişerek olgun fibröz doku oluştururlar³¹.

Greune'ye göre bir kırık vakasının çabuk iyileşmesi, metabolizma artıklarının temizlenmesine ve hematoma miktarına bağlıdır. Katabolitlerin çabuk yer değiştirmesi ve kırık çevresindeki lokal olayların dağılması ve kallus oluşumunda gerekli maddelerin sağlanması kırık iyileşmesinde rol oynar³⁷. Defekt bölgesindeki kanlanma ne kadar iyi olursa iyileşme de o kadar başarılı ve çabuk olur.

Kemikte meydana gelen defektlerin çoğunda bölgedeki damarlar zarara uğramakta ve kanlanma azalmakta veya yok olmaktadır. Buna bağlı olarak defektin iyileşmesi gecikmekte ve pekçok komplikasyon çakabilmektedir³⁹. Bu durumlarda bazı araştırmacılar kanlanmayı arttırmak ve kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla, kırık bölgesi ile ilgili sempatik ganglionların veya arterlerin çevresindeki sempatik zincirlerin çıkarılması ile vasodilatasyon sağlamayı düşünmüşlerdir.

İlk olarak Leriche (1913), periarteriyel sempatektomiye uygulamıştır. Daha sonra Stropeni, Fontaine ve Colb ile Maze bacak kırıklarında femoral arterin sempatik zincirlerini çıkarmışlar ve iyileşmenin hızlandığını izlemişlerdir. Zollinger (1933) ise köpekler üzerinde yaptığı çalışmalara göre ganglionektominin kırık iyileşmesinde olumlu rol oynadığını ileri sürmektedir⁷⁰.

Periarteriyel sempatektomi ve ganglionektomi ile vasodilatasyon sağlama yöntemleri, uygulanışları çok zor ve faydaları tartışmalı olduğu için terkedilmiştir. Araştırmacılar daha kolay ve etkili yöntemler üzerinde çalışmışlar ve periferik vasodilatatörleri kullanmayı düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda kullandığımız Vasculat, sentetik bir sempatomimetik amindir. Bu terim, temel yapısı amin olan bir grup ilacı belirler. Etkileri sempatik veya torakolumber sinirlerin uyarılması ile organlar üzerinde oluşan etkilere benzerdir.

Sempatik sinirlerin uyarılması sonucu sinir uçlarında açığa çıkan adrenalin ve noradrenalin (tabii kaynaklı sempatomimetikler), efektör organda uygun reseptörlere (alfa ve beta) bağlanarak etkilerini gösterirler. Yeni sentetik bileşiklerin yapımında daha çok, belirli organlar üzerinde etkili olabilecek adrenerjik ilaçlar elde edilmesi amacı güdülmüştür. Sempatomimetik ilaçların ana bileşiği, beta feniletilamindir. Bu yapı eklemlere elverişli olup, bu eklemeler sonucu çeşitli sentetik sempatomimetik aktivitede ilaçlar oluşur^{30,47,49,53,57}.

Bugüne kadar Vasculat, kanlanmayı arttırıcı özelliklerinden dolayı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır^{38,61}. Rausch (1973), içinde Bamethan (vasculat) bulunan Bayro-Vas ve Bayro-vas gel preparatlarını, doğum sırasında meydana gelen venöz kanamalar sonucu oluşan hematom ve ödemin giderilmesi için postoperatif ve postpartal olarak uygulamıştır. Ödemin, hematomun ve akut iltihabın 36-48 saat içinde kaybolduğunu ve yan etkilerin görülmediğini bildirmiştir⁵¹. Wolf, Bayerl ve Nedjabat (1975) venöz hastalığı olan 60 hastadan 30 una Bayro-vas, 30'una da plasebo vererek bir araştırma yapmışlardır. Tedaviden 14 gün sonra tedavinin başarısı için öngörülen objektif kriterlerin (kızarıklık, şişlik, ven sertliğinin uzunluğu, ağrılı arterler) gerilediği görülmüştür. Sonuç olarak

semptomatik venöz hastalıkların tedavisinde Bayro-vas'ın çok etkili olduğu saptanmıştır⁶⁵. Tronnier (1975) Bamethan içeren ve deri hastalıklarında kullanılan Medigel adlı ilaçla klinik ve farmakolojik çalışmalar yapmıştır. Medigel'in, içindeki Bamethan ile damarları etkileyerek anti-ödematöz ve hematoma çözücü olarak rol oynadığını ileri sürmektedir⁶¹.

Araştırmamızda periferik vasodilatatör olan Vasculat'ı mandibula defektlerinin tedavisinde ilk defa değişik yöntemlerle deneysel olarak uyguladık. Klinik gözlemlere göre deney grubundaki kobayların yanaklarındaki operasyon bölgelerinin çok çabuk iyileştiği ve ödemin iki gün içinde kaybolduğu izlendi. Bunun nedenini Vasculat'ın periferik damarları genişleterek oluşturduğu hiperemi ile ödemi daha çabuk çözmesine bağladık. Bu bulgularımız Rausch (1973), Wolf, Bayerl, Nedjabat (1975) ve Tronnier (1975)'in klinik bulgularıyla uygunluk göstermektedir.

Nobbe (1974) ile Rusconi ve Orlando (1975) arteriyosklerotik dolaşım bozukluklarına bağlı olan damar hastalıklarında Vasculat kullanmışlardır. Nobbe, Vasculat'ın diğer ilaçlara oranla kaslar ve derideki kan akım hacmini çoğalttığını ve pozitif inotrop etkiye bağlı olarak kalp zaman ve vuruş hacminin arttığını gözlemiştir⁴⁴. Orlando ise bazı hastalarda ergometrik kapasite ve digital pletismogram amplitütünde belirli yükselmeler görmüş ve Vasculat'ın ciddi kalb hastalığı olan kimselerde yan etkisi olabileceğini bildirmiştir⁵⁴.

Fialkowski (1963) sıçanlarda radiustan bir parça çıkararak tekrar aynı yere implante etmiştir. Deney grubundaki sıçanlara gün aşırı 25 mg Vasculat, kontrol grubuna da serum fizyolojik vererek aktif hipereminin otogreftlerin iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmıştır. Deney grubundaki sıçanların deri ısısı vasculat'ın oluşturduğu aktif hiperemiden dolayı normalin üstünde ölçülmüştür. Sonuçta deney grubundaki greftlerin

kontrol grubuna oranla iki misli daha hızlı kaynadiğı görülmüştür¹⁹.

Lukasik (1963) klinik araştırmalarıyla Vasculat'ın artan kan miktarı ve vasküler dilatasyon nedeniyle deri, kas ve kemiğın travmatik lezyonlarının iyileşmesinde faydalı etkileri olduğunu saptamıştır. Yaralanmanın cinsi ve genişliğine göre komplikasyon beklenen durumlarda, komplike kırıklar, açık kırıklar, parçala kırıklar, yaralanma veya hastalıktan dolayı vasküler değışikliklerin olduğı bacaklarda kemik iyileşmesinin meydana geldiğı görülmüştür³⁶.

Lukasik'in belirttiğı gibi özellikle travmalar nedeniyle vasküler yaralanma olan vakalarda çok iyi sonuçlar alınmıştır. Çalışmamızda klinik olarak deney grubundaki kemik defektlerinde kontrol grubuna göre çok daha hızlı bir kemik iyileşmesi gözlenmiştir. Bu bulgularımız Fialkowski ve Lukasik'in bulguları ile uyumludur.

Maconi ve Boselli (1960) sıçanlarda radius kırığı oluşturduktan sonra her gün 5 mg Vasculat'ı i.M. olarak enjekte etmişlerdir. Deney grubundaki hayvanların 10, 20, 30 ve 40. günlerde radyograflarını alıp öldürmüşler ve histopatolojik preparatlar hazırlamışlardır. 10 günlük kontrol ve deney grupları arasında önemli bir fark görülmemiş, her ikisinde de fibroblast ve kondroblastlardan oluşan dokunun var olduğı fakat deney grubunda kondroit dokunun biraz daha fazla görüldüğü saptanmıştır³⁷.

Araştırmamızda 7 günlük izleme devresinde kontrol grubunda görülen granülasyon dokusu yanındaki ince osteoid dokunun deney grubunda belirgin bir ağlaşma oluşturduğunu ve osteoblastik aktivitenin çok belirginleştiğini izledik.

14 günlük devrede kontrol grubunda kondroit ve osteoid dokunun 7. güne oranla arttığını gördük. Deney grubunda osteoid dokunun 7. günde kin-

den oldukça fazla bulunduğunu, kondroit dokunun ise bazı preparatlarda görüldüğünü saptadık.

7. ve 14. gündeki bulgularımız Moconi ve Boselli'nin 10. gün bulgularına uyum göstermekle beraber deney gruplarında iyileşmenin kondroit doku aracılığından çok osteoid doku üzerinden geliştiğini belirledik.

Her iki çalışmada 21. gündeki bulgular aynıdır. Kontrol grubunda kondroit doku yaygınken, deney grubunda osteoid dokunun geliştiğini ve kaviteyi doldurduğunu izledik.

28. günlük kontrol grubunda osteoid dokunun arttığını fakat henüz kompakt görünüm olmadığını, yeni oluşan osteoid doku etrafında hala osteoblastik aktivite varlığını, bazı hayvanlarda kondroit dokunun geniş alanlar kapladığını ve kavite ağzında hala fibröz dokunun bulunduğunu gözledik. Deney grubunda ise kavite boşluğunu tamamen dolduran yeni kemik dokusunun hemen hemen normal kemik dokusuna benzer histolojik görünüm verdiğini izledik.

Moconi ve Boselli'nin 30 günlük histopatolojik bulguları da bizim 28. gündeki bulgularımızdan bir farklılık göstermemektedir.

Histopatolojik bulgularımızda dikkati çeken bir durum, kontrol grubunda kemik iyileşmesi daha çok kondroit doku aracılığı ile olurken, deney grubunda kondroit doku bazı hayvanlarda çok az miktarda bulunmaktadır.

Bilindiği gibi kemik iyileşmesinin ilk devrelerinde bağ dokusu hücrelerinin osteoblast haline geçişi ve farklılaşması, kapillerlerin zengin olduğu bölgelerde olur. Damarlaşmanın az olduğu bölgelerde hücreler daha çok kondroblast halinde gelişir. Bu hücreler, sonradan kemikleşecek olan kıkırdak dokusunu oluştururlar¹⁷. Araştırmamızda vasculat verilen gruptaki

iyileşmenin kontrol grubuna oranla daha çabuk ve osteoid doku üzerinden oluşu, Vasculat'ın kanlanmayı arttırarak sağladığı olumlu sonuçtan ileri gelmesine bağlanmıştır.

Czerwinski ve arkadaşları (1974) kobayların çenelerinde defekt oluşturduktan sonra deney grubundaki hayvanlara her gün 12.5 mg Vasculat, kontrol grubundakilere ise serum fizyolojik enjekte etmişlerdir. 6, 14, 21 ve 28. günlerde alınan radyografları ve serum alkale fosfataz değerlerini inceleyerek vasculat'ın kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar serum alkale fosfataz değerlerini 7, 14, 21 ve 28. günlerde kontrol grubunda 1.54, 2.63, 3.57 ve 4.95 K.A. üniteleri, deney grubunda ise 5.05, 5.25, 6.16, 5.28 K.A. üniteleri bulmuşlardır¹⁴.

Çalışmamızda serum alkale fosfataz değerlerinin 7, 14, 21 ve 28. günlerde gittikçe arttığını (Tablo I) ve kontrol ile deney grupları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkların "ileri derecede anlamlı" olduğunu bulduk (Tablo IIa). Bu da vasculat'lı grupta alkale fosfataz aktivitesinin ileri derecede arttığını kanıtlamaktadır.

Her iki çalışmadaki bulguları karşılaştırdığımızda 28. güne kadar olan serum alkale fosfataz değerleri benzerlik göstermektedir. Ancak Czerwinski ve arkadaşları 28. günde deney grubu serum alkale fosfataz değerinin 21. güne oranla düştüğünü ileri sürerken, biz artışın devam ettiğini saptadık.

Hızlı kemik gelişmesi sırasında serum alkale fosfataz aktivitesinin artması, bunun organik matriks oluşumu ve kemik mineralizasyonu ile yakın ilişkisi olduğunu ve ossifikasyonda önemli rol oynadığını gösterir^{2,34}. Mineralizasyon, inhibitör faktör pirofosfat'ın kaldırılmasıyla

başlar. Bu da alkalen fosfatazın, inorganik pirofosfataz aktivitesine etkisiyle oluşur^{20,21,55}.

Deney gruplarındaki alkalen fosfataz değerlerini kendi aralarında karşılaştırdığımız zaman D_7-D_{14} , $D_{14}-D_{21}$, $D_{21}-D_{28}$ grupları arasındaki farkları "anlamsız" olarak değerlendirdik. Bu bulgular alkalen fosfataz miktarının Vasculat verilmesiyle önemli derecede arttığını, fakat 7. günden itibaren 14, 21 ve 28. günler arasındaki farkın önemsiz olduğunu göstermektedir.

Ikuta (1965) 105 tavşan tibyasında çentik meydana getirerek serum alkalen fosfataz miktarlarını ölçmüştür. Ikuta, kemik yaralanmasından sonra beşinci günde hücrelerin proliferasyonu ve hipertrofisi sırasında kuvvetli alkalen fosfataz reaksiyonu olduğunu, ondokuz gün süren deney müddetince aktivitenin beşinci gündeki değere yakın bulunduğunu söylemiştir. Iwa (1955), Richany, Bast ve Angevine (1959), alkalen fosfataz'ın sellüler differensiasyon ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir²⁹. Bulgularımızda Ikuta ve diğer araştırmacıların bulgularını desteklemektedir.

Urist (1942) fraktürlerde, kallus oluşumunda rol oynayan kalsiyumun, çevre kemiklerden değil de dolaşımdaki kalsiyumdan alındığını, kemik tuzlarının lokal geçişinin mümkün olmadığını öne sürmüştür. Bauer (1954), Bauer ve Carlsson (1955), Cohen (1957)'in yaptığı radyoizotop çalışmalarını bunu kanıtlamaktadır¹².

Norris ve Kisielski (1948) olgun sıçanlara Ca^{45} 'i i.v. (damar içi) olarak enjekte ettikten sonra kandaki aktivitesinin hızla azalıp kemikteki aktivitesinin ise hızla yükseldiğini açıklamışlardır. Kemikteki aktivitenin yaklaşık iki saat içinde maksimum düzeye erişip, bundan sonraki on gün içinde de düşmediğini göstermişlerdir. Bu da kemikte biriken

kemik tuzlarının kan akımıyla olan yakın ilişkisini belirtir¹². Ayrıca Ray ve arkadaşları'nın (1962) Ca^{45} ile yaptıkları araştırma sonucunda, devitöl olan kemiğin canlı kemiğe oranla çok az izotop tuttuğu saptanmıştır¹⁶.

Çalışmamızda henüz mineralizasyonun başlamadığı yedi günlük ölçümlerde belli bir miktar Ca^{45} aktivitesi bulmamızın nedenini, defekt bölgesiyle birlikte bir miktar sağlam kemiğin örnek olarak alınmasına bağladık. Enjekte edilen Ca^{45} bu kemik tarafından tutulmuştur.

Fizyolojik sınırlar içinde kemiklerin tamponlayıcı etkileri vardır ve kandaki Ca^{++} , $HPO_4^{=}$, H_3O^+ , CO_2 konsantrasyonlarının ani değişmelerini önler. Yüksek miktarda kalsiyum dolaşımdan alınsa veya ani olarak enjekte edilse bile dolaşımdaki kalsiyum miktarı normal ölçülür. Bu pasif yardım, dolaşımla ilişkide bulunan kemik kristalleri yüzeylerinin kan ile sabit bir dinamik dengede bulunmalarından ileri gelir⁴³.

Çalışmamızda 7 günlük kontrol ve deney grubu arasındaki anlamlılık farkının $0.001 < p < 0.01$ = "ileri derecede anlamlı" ve 14, 21 ve 28 günlük gruplar arasındaki farkların ise $p < 0.001$ "çok ileri derecede anlamlı" bulunması Vasculat'ın kanlanmayı arttırarak daha fazla kalsiyumu taşımaya bağlıdır. Ca^{45} 'in tutunması kalsifikasyonun artmasına paralel olarak çoğalmaktadır.

Radyografların ölçülmesinde kullandığımız Densitometer, optik dansiteleri "0-4" birimli skalası ile ölçer²⁴. Sayıların küçülmesi optik yoğunluğun arttığını gösterir. Filmde en opak kısım 0.25, en radyolüsent kısım ise 2.0 ölçüm verir. Dansitometrik ölçümlerimizde radyograflarda defekt bölgesindeki yoğunluğun gittikçe arttığını görüyoruz (Tablo V). Bulgularımızda 7 günlük gruplar arasındaki farkı "anlamsız" bulduk.

Çünkü henüz kalsifikasyon söz konusu değildir. 14 ve 21. gündeki farklar "anlamlı" çıkmıştır (Tablo VI). Burada mineralizasyonun başladığını görüyoruz. 28. günde ise fark "çok ileri derecede anlamlı" çıkmıştır. 28. günde Vasculat'lı grupta mineralizasyonun kontrol grubuna oranla çok ilerlediğini, bu gruptaki ortalamanın 0.41 gibi bir değer gösterdiğini bulduk.

Sonuç olarak araştırma maddemiz Vasculat'ın damar genişletici etkisi ile kemik iyileşmesi üzerinde pozitif bir tesire sahip olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca yan etkileri olmayan Vasculat; kemik iyileşmesini hızlandırmak ve kısa zamanda iyileşmeye yardımcı olmak amacıyla, kemik defektlerini içeren vakalarda rahatlıkla kullanılabilir.

S O N U Ç

Vasculat'ın kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerini araştıran çalışmamızda; deney grubundaki kobaylarda postoperatif ödem ve hematomun kontrol grubuna oranla daha çabuk dağıldığını, 28 günlük histopatolojik preparatlarda defektin kompakt kemik dokusu ile doldurulduğunu, ayrıca serum alkalin fosfataz'ın yükseldiğini, kemik tarafından tutulan Ca^{45} miktarının ve radyograflardaki yoğunluğun kontrol grubuna oranla önemli derecede arttığını saptadık. Elde edilen bu bulgulara göre :

- 1- Kazalar sonucu çene kemiklerinde oluşan fraktürlerin iyileşmesini hızlandırmak amacıyla,
- 2- Çenelerde meydana gelen patolojik oluşumların (kistler, tümörler, epulisler, ameloblastoma v.b. gibi) cerrahi yolla tedavileri sonucu oluşan defektlerin iyileşmesinde,
- 3- Çene kemiklerine çeşitli nedenlerle uygulanan implantlarda ve greftlerde kemiğin daha erken iyileşmesini sağlamak amacıyla,
- 4- Çeşitli nedenlerle ve yaşlılıktan dolayı kemikteki iyileşmenin yavaşladığı durumlarda osteogenezisi uyarmak amacıyla Vasculat'tan faydalanılabileceği kanısına vardık.

Ö Z E T

Kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla yaptığımız çalışmalarda 64 kobayın sol mandibulalarında defekt oluşturup, deney grubundaki 32 kobaya her gün i.v. (damar içi) 12.5 mg (0.25 ml) Vasculat, kontrol grubundaki diğer 32 kobaya ise aynı miktarda serum fizyolojik vererek Vasculat'ın kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırdık.

Klinik, histopatolojik, biyokimyasal, radyokimyasal ve radyolojik incelemeler sonucunda elde ettiğimiz bulgular değerlendirildiğinde ;

1- Deney grubundaki kobaylarda postoperatif ödem ve hematoma kontrol grubuna oranla daha çabuk dağıldığını,

2- Histopatolojik olarak osteoblastik aktivitenin arttığını ve kemikleşmenin kontrol grubunda daha çok kondroit doku üzerinden olurken deney grubunda osteoid dokunun geliştiğini ve 28. günde defektin tamamıyla kompakt kemik tarafından doldurulduğunu,

3- Serum alkalin fosfataz miktarının deney grubunda kontrol grubuna oranla yükseldiğini,

4- Kemik tarafından tutulan Ca^{45} miktarının, kemikteki iyileşmeye paralel olarak deney grubunda önemli derecede arttığını,

5- Deney grubuna ait radyograflarda defekt bölgesindeki yoğunluğun, kemikteki kompaktlaşmaya bağlı olarak kontrol grubuna oranla çok arttığını saptadık.

Son yıllarda daha çok damarların tıkanması ve daralmasına bağlı olan hastalıklarla, deri hastalıklarının tedavisinde kullanılan Vasculat'ın, kemik devamlılığının bozulduğu bütün defektlerde iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılabileceği inancındayız.

K A Y N A K L A R

1. Altav, H., Geimer, R. : *Über die interne Zusatztherapie des Morbus Perthes mit dem Angiolytikum Vasculat. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete, 104(1): 68-74, 1967.*
2. Aras, K., Ersen, G. : *Klinik biokimya. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Yayınları. 1970.*
3. Araz, K. : *Calcitonin'in kemik defekti iyileşmesine ve otojen kemik grefti üzerine etkilerinin deneysel incelenmesi. Doçentlik Tezi (yayınlanmamış) 1977.*
4. Baban, N., Konukman, E., Demirhindi, O., Oğan, M. : *Parotin'in çeşitli etkileri. İst. Univ. Diş Hek. Fak. Dergisi, 10: 3, 201-5, 1976.*
5. Borelli, D., Moggi, L., Salvatore, L. : *Ulteriori ricerche istomorfo-logiche ed istochimiche sull'influenza esercitata dal cloridrato di colina nel processo di ossificazione. Acta. Chir. Italica, 16: 683-98, 1960.*
6. Boros, J., Glauber, A., Lénárt, G.Y., Pinter, J. : *Physical phenomena at the compression of bones. Acta. Chir. Aced. Scient. Hung., 6: 413-416, 1965.*

7. Burger, M., Sherman, S., Sobel, A. : Observations of the influence of chondroitin sulphate on the rate of bone repair. *The Jour. of Bone and Joint Surg.*, 44(3): 675-687, 1962.
8. Cameron, D.A. : The fine structure of bone and calcified cartilage. *Clin. Orthop.*, 26: 199-228, 1963.
9. Chase, G.D., Rabinowitz, J.L. : Principles of radioisotope methodology, Burgess Publishing Comp., Minnesota, 1967.
10. Chiewitz, O., Hevesy, G. : Radioactive indicators in the study of phosphorus metabolism in rats. *Nature*, 136: 754-755, 1935.
11. Cobb, M.C., Howell, B.E., Gray, R.C. : Potential of elastin and collagen as initiators of in vivo calcification. *Oral Surg.*, 41(1): 24-31, 1976.
12. Comar, C.L., Bronner, F. : Mineral metabolism. I-B. Acad. Press, New York - London, 1961.
13. Compere, L.E. : Pictorial hand book of fracture treatment. Chicago, Year Book, IV.Edition, 1958.
14. Czerwinski, F., Malinowski, J. : Gojenie ubytkow kostnych zuchwy V. Swinek Morskich pod wplywem preparatu vasculat w swiele Badan radiologicznych biochemicznych. *Czas. Stomat.* 27: 3, 1974.
15. Dingman, R.O., Natvig, P. : Surgery of facial fractures. W.B.Saunders Comp. Philadelphia-London, 1964.
16. Duthie, R.B. : An appraisal of calcium radioisotopes in bone and body measurement. *Brit. Jour. Radiology*, 48: 565-72, 1975.

17. Ege, R., Palm, A. : Kırık ve çıkıkların tedavisi. Ankara Univ. Tıp Fakültesi Yayınları. 1966-67.
18. Ekin, İ. : Klinik vitaminoloji. Karınca Matbaası, Ankara 1955.
19. Fialkowski, S. : Badania doświadczalne nad wgajaniem sie wszczepow własnych przy zastosowaniu farmakologicznego przekrwienia Czynnego. Chir. Narz. Ruchu, 7: 851-53, 1963.
20. Fleisch, H., Russell, R.G.G., Straumann, F. : Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. Nature (Lond.), 212,5065: 901-904, 1966.
21. Fleisch, H., Straumann, F., Schenk, R., Bisaz, S., Allgower, M. : Effect of condensed phosphates on calcification of chick embryo femurs in tissue culture. Am. J. Physiol., 211(3): 821-825, 1966.
22. Genée, E., Geissendörfer, T. : Blutdruckändernde medikamente und augeninnendruck im tierversuch. Albrecht v. Graefes Arch. Klin. exp. Ophthal., 195: 187-194, 1975.
23. Gillison, M. : Histology of body tissues. Livingstone L.T.D. Edinburg-London, 1962.
24. Gök, N., Kanneci, G. : İyonlaştırıcı radyasyonların fotografik etkisi ve fotografik emülsiyonların film dozimetresi olarak kullanılması. A.Ü.F.F. Fizik Yüksek Mühendisliği Tezi. A.N.A.E.M. Sağlık Fiziği Laboratuvarı Ankara 1975.
25. Guyton : Function of the human body. IV. Edition, Philadelphia, Saunders 1974.
26. Hadorn, M. : Action d'un extrait osseux sur la cicatrisation alvéolaire

- à la suite d'avulsions dentaires : recherche expérimentale chez le rat. SMFZ/RMSO, 73CD: 43-61, 1963.
27. Harper, A.H. : Review of physiological chemistry. 12.Edition, Lange Medical Publications, 1969.
28. Hendee, W.R. : Radioactive isotopes in biological research. A Wiley Interscience Publication, New York, 1973.
29. Ikuta, H. : Histochemical study on the experimental callus. The Krume Medical, Journal 12(2): 92-107, 1965.
30. İliçin, G., Arıoğul, S., Karamehmetoğlu, A. : Adrenerjik reseptörler ve etkili ilaçların klinik kullanımı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ank. 1976.
31. Kazanjian, V.H., Converse, J.M. : The surgical treatment of facial injuries. The Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1974.
32. Konukman, E. : Parotin'in kırıklarda kallüs teşekkülüne etkisi. İstanbul Üniv. Diş Hek. Fak. Dergisi, 10(1): 44-53, 1976.
33. Kruger, G.O. : Textbook of oral surgery, 4.Edit. St.Luis, Mosby, 1974.
34. Kuftinec, M.M., Miller, S.A. : Alkaline and acid phosphatase activities during growth of long bones and mandibles. Calcif Tissue Res., 9(3): 173-8, 1972.
35. Li-Li, L., Hsin-Hsü, T., Pen-Fu, C. : The repair of experimentale fractures, A histologic and histochemical study. Chinese Med. Jour., 81: 813-824, 1962.

36. *Lukasik, S. : Vasculat-zastosowanie i wyniki w leczeniu zlaman i powiklan zrostu. Chirc. Narz. Ruchu., 7: 855-859, 1963.*
37. *Maconi, F., Boselli, P.L. : Influenza della vasodilatazione sul processo di guarigione delle fratture. Chir. e Pat. Sper, 9(8): 975-89, 1960.*
38. *Magaard, F., Ekeström, S. : The influence of arm ischaemia and arm hyperaemia on subclavian and vertebral artery blood flow in patients with occlusive disease of the subclavian artery and the brachiocephalic trunk. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 9(3): 240-9, 1975.*
39. *Major, G. : Fractures of the jaws and other facial bones. St.Louis, The C.V. Mosby Company, 1943.*
40. *Mc Lean, S.C., Urist, M.R.: Bone. The Univ. of Chicago Press, Chicago-London, 1968.*
41. *Moss, M. : The effect of chondroitin sulfate on bone healing. Oral Surg; Oral Med; Oral Path; 20(6): 795-801, 1965.*
42. *Najjar, T.A., Kahn, D. : Comparative study of healing and remodeling in various bones. Journ. of Oral Surgery, 35(5): 375-379, 1977.*
43. *Neuman, W.F., Neuman, M.W. : The nature of the mineral phase of bone. Chem. Revs., 53: 1-45, 1953.*
44. *Nobbe, V.F. : Medikamentöse therapie der arteriosklerotischen Durchblutungsstörungen Zeitschrift für Allgemeinmedizen, 21: 957-964, 1974.*

45. Oktay, C. : Porcine Thyrocalcitonin'in kalsiyum ve D vitamini ile yapılan kombinasyonlarının kallus üzerindeki etkilerinin foto-dansitometrik yöntem ile saptanması, experimental bir çalışma (yayınlanmamış) 1977.
46. Oktay, C., Kaya, Ö. : Anabolizan ve C vitamininin primer kallus devresindeki etkisinin in vitro olarak tetkiki. Diş Hek. Fak. Derg., 8:3, 199-214, 1974.
47. Osal, P. : The United States Dispensatory, 27 th edit. Philadelphia, Lippincott 1967.
- 48 Paul, F. : Calcium metabolism and the bone. 2 th. edit. Blackwell Scientific, Oxford, Edinburgh, 1968.
49. Physicians' Disk Reference 28 th edit. 1974.
50. Potts, W.J. : The role of the haematoma in fracture healing. Surgery Gynecology and Obstetrics, 57: 318-324, 1933.
51. Rausch, K.D. : Allgemeine und lokale postoperative und postpartale Therapie mit Bayro Vas und Bayro Vas Gel. Therapeutische Erfahrungen, 290-291, 1974.
52. Robinson, E.R. : Osseous coagulum for bone induction. J. of Periodontology, 40: 503-510, 1969.
53. Root, W.S., Whelan, R.R. : Physiological pharmacology. Academic Press, New York-London, 1967.
54. Rusconi, C., Orlando, G. : Il Bamethan nella terapia delle arteriopatie aterosclerotiche degli arti inferiori. Min. Cardioang., 23: 561-564, 1975.

55. Russell, R.G.G. : Excretion of inorganik pyrophosphate in hypophosphatasia. *Lancet*, 4: 461-464, 1965.
56. Shütte, E. : Mineralisation des knochens als Stoffwechselprozess. *Verh. d. Deutschen. Ges. f. Path.*, 47: 31-35, 1963
57. Sunam, G. : Genel farmakoloji. *Kutulmuş Matbaası*, 1972.
58. Syzmendera, J. : Bone mineral metabolism in cancer. *Springer-Verlag*, Berlin; Heidelberg, N.Y., 1970.
59. Tavat, S., Gazan, R. : Farmakoloji ve tedavide tatbiki. *Milli Eğitim Basımevi*, 1961.
60. Thoma, K.H. : Oral surgery. Vol 2. *Mosby Company*, Saint Louis 1960
61. Tronnier, H. : Klinisch-pharmakologische Untersuchung eines Hautgels. *Therapeutische Erfahrungs berichte*, 26: 1463-1465, 1975.
62. Trueta, A.J. : A theory of bone formation. *Acta. Orthop. Scand.*, 32: 190-198, 1962.
63. Wassmund, M. : Fracturen und Luxationem des Gesichtsschädels. *Berlin Verlag Von Hermann Meusser*, 1927.
64. Watanabe, H. : Electron microscopic studies on the ossification in chick tibia. *Kumamoto Medical J.* 18(3): 156-168, 1965.
65. Wolf, W., Bayerl, W., Nedjabat, T. : Venöse Erkrankungen Eine kontrollierte Studie mit dem Antivarikosum Bayro-Vas. *Med Welt, Therapeutische Erfahrungsberichte*. 26(17): 831-834, 1975.
66. Wray, J.B. : Vascular regeneration in the healing fracture. *Angiology*, 14(3): 134-139, 1963.

67. Wray, J.B., Lyncil, C.J. : *The vascular response to fracture of the tibia in the rat. J.B.J.S., 41(6): 1113-1149, 1959.*
68. Yarkut, E. : *Ağız ve çene hastalıkları cerrahisi ders klavuzu. Hacettepe Univ. Tıp Fak. Diş Hek. Yük. Ok. 1970.*
69. Yenson, M. : *İnsan biokimyası. Sulhi Garan Matbaası, İstanbul, 1973.*
70. Zollinger, R. : *Effect of lumbar ganglionectomy upon repair of bone (experimental study). American Journal of Surgery, 20(1): 70-76, 1933.*

CONFIDENTIAL - SECURITY INFORMATION

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...

... [faded text] ...