

278943

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**NANDROLONE PHENYL PROPIONATE'İN KEMİK
DEFEKTİNİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

Doktora Tezi
Cerrahi (Diş) Programı

Dr. Nadir GÜNGÖR

ANKARA, 1978

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

NANDROLONE PHENYL PROPIONATE'IN KEMİK
DEFEKTİNİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DENEYSSEL OLARAK İNCELENMESİ

Doktora Tezi
Cerrahi (DİŞ) Programı

Dt. Nadir Güngör

Rehber Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Övün GÜVENER

ANKARA, 1978

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1 - GİRİŞ	1 - 8
2 - PROBLEM	9
3 - MATERYAL VE METOD	10-21
4 - BULGULAR	22-43
5 - TARTIŞMA	47-56
6 - SONUÇ	57-58
7 - ÖZET	59
8 - KAYNAKLAR	60-65

G İ R İ Ő

Yaşadığımız çevrede gerek iş ve trafik kazaları, gerekse çeşitli patolojik olaylar sonucu yumuşak doku yaralanmaları ile birlikte kemik dokusunda da defekt, kırık ve benzeri durumlarla karşılaşabilmekteyiz.

Kemikte çeşitli nedenlerle oluşan defektlerin onarımı çoğu kez bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır.

Yaralanmanın olduğu yumuşak ve sert dokuda iyileşmenin gecikmesi hastayı fonksiyonel, psikolojik, zaman ve ekonomik yönden etkileyebilmektedir.

Bu nedenle Ağız ve Çene Cerrahisinde, çene kemiklerinde oluşabilecek kırık veya defektlerde istenen iyileşmenin kısa zamanda sağlanabilmesi cerrahi araştırmaların içinde çok önemsenen konulardan birisi olmaktadır.

Kırıkta kemik iyileşmesi ile, bir defekte kemik iyileşmesi aynı paralelde benimsenen kavramlar olduğundan, kemik onarımı hakkında gerekli bazı bilgilere değinmek yerinde olacaktır.

Kemik dokusu özel metabolizması ve özel rejenarasyonu olan canlı bir dokudur.

Kemik iyileşmesi sürecinde üç tip hücreyi görmek mümkündür. Bunlar; osteoblastlar, osteoklastlar ve osteosit'lerdir. Osteoblastların görevi kemik matrix'inin yapımına ve kalsifikasyona yardımcı olmaktadır ⁴⁹.

Crues ve Dumont kemik iyileşmesini :

- 1- İnflamatuar dönem,
- 2- Reparatif dönem,
- 3- Remodelling (yeniden şekillenme) dönemi olarak adlandırmışlardır.

Kemik iyileşmesinde bir dönemde tanımlanan olaylar diğer dönemde de devamlılık göstermektedir. ^{8,17,56} (Tablo 1)

Bazı araştırmacılar ise kemik onarımı dönemlerini,

- 1- Hematom dönemi (yaralanmadan sonra 24-72 saat),
 - 2- Fibröz onarım dönemi (ilk 3 hafta),
 - 3- Son kemik oluşum dönemi,
- olarak ayırmışlardır. ⁵⁸

1- İnflamatuar Dönem :

Kemik bütünlüğünün bozulması ile defekt bölgesini saran periost, kas ve yumuşak doku ile birlikte bu bölgedeki çok sayıda kan damarları da harap olur. Burada meduller kanal içine ve periost altına kanın toplanması ile bir hematoma oluşur. Bu kan koagüle olarak pıhtıyı oluşturur. ^{9,10,17,28,43,44,53}

Ayrıca oluşan nekrotik doku nedeni ile yeni defekt bölgesinde akut iltihabi bir reaksiyon, yaygın vazo dilatasyon ve plazma eksüdasyonuna bağlı bir ödem gelişir. ^{35,53}

Akut inflamatuvar reaksiyon azalmaya başladığında, kemik onarımında ikinci safha olan reparatif dönem başlar. ⁸

2- Reparatif Dönem :

Buradaki onarım olayı diğer dokularda olduğu gibi, daha önce oluşan hematoma organize olması ile başlar. ^{8,28}

Hematoma primer olarak oluşan onarım hücreleri fibrin ağı üzerinde fonksiyonlarını gösterirler ve hematoma bir kalıp görevindedir. ^{39,40}

Bu dönemde defekt çevresinin pH'ı, asittir. Bu asit ortam onarımın erken safhasında hücreler üzerinde stimulan bir etkiyi oluşturabilir. ³⁵

Onarım olayları sırasında pH yavaş yavaş nötrale döner ve sonra az alkalin düzeyde kalır. Kemik onarımı ile ilgisi olan hücreler buldukları çevredeki değişikliklere ve streslere bağlı olarak kollegen kıkırdak ve kemik dokusunu yaparlar. ^{1,5,44}

Bazı hücreler periost'un kambium tabakasından oluşurlar ve en erken kemik dokusunun yapısını sağlarlar. ⁵³

Onarımda yer alan hücrelerin çoğu çevre dokulardan gelen granülasyon dokusu ile birlikte defekt bölgesini doldururlar. ⁵²

Hematoma dolduran hücreler kallüs olarak bilinen dokuyu süratle oluşturmaya başlarlar. Bu kallüs dokusu fibröz doku, kartilaj ve genç olgunlaşmamış kemikten ibaret olup, kemik kenarını sarar. ⁸

Normal şartlar altında kondrogenesis ilkel bağ dokusu hücrelerinin özelliğine bağlıdır ve bu hücrelerin bulunduğu çevrelerin etkisiyle kondroblastlar oluşmaktadır. ³³

Onarımda kıkırdak oluşumu hakimdir ve glikoz aminoglikanlar (mukopolisakkaritler) yüksek konsantrasyondadır. Daha sonra kemik teşekkülü belirgin olmaya başlar.⁸

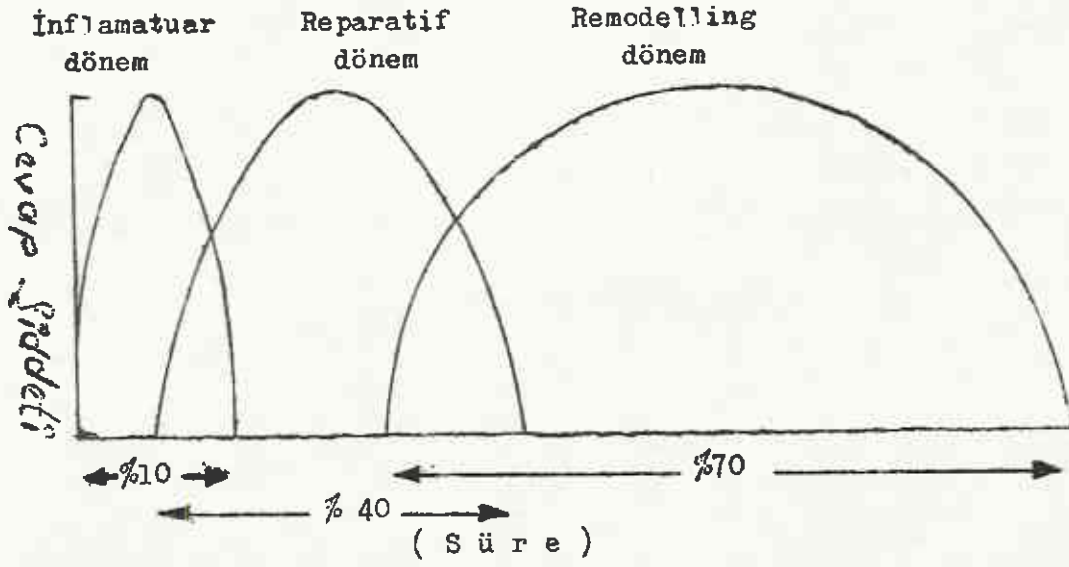
Osteoblastlar'dan tropo - kollejen sentezi başlar, bu bileşim hücre içinden dışarı çıkarak polimerize olur ve kollejen liflerini oluşturur. Kollejen konsantrasyonu gittikçe artar. Bunu kalsiyum hidroksi apatit kristallerinin çökmesi izler. Mineralizasyonun ilk görüldüğü yer kollejen moleküllerinin aralıklarıdır. Bunun nedeni kollejenin yan zincirlerinde bulunan kalsiyum ile temas edince kalsiyum hidroksi apatit kristalleri şeklinde çökmesini sağlayan özel aminoasitlerinden ileri gelmektedir. Daha sonra mineralizasyon bitiminde kollejen miktarı normal düzeye iner.
12,14,15,55,57

Onarım ilerlerken fusiform kallüs dokusu da giderek artar. Bundan sonra fazla olan kallüs dokusu rezorbe edilir.⁸ Bu onarımın ortalarında üçüncü dönem olan Remodelling (yeniden şekillenme) dönemi başlar.

3- Remodelling Dönemi (Yeniden şekillenme) :

Kemik çevresindeki yeniden şekillenme uzun bir süre alır. Bu dönemde fazla oluşmuş veya tam oluşmamış trabekülalar kuvvet çizgisine uygun olarak osteoklastik resorpsiyona uğrarlar ve böylece kemiğin şekillenmesi sağlanır.

T A B L O I



Kemik iyileşmesinde İnflamatuvar, Reparatif ve Remodelling dönemlerinin ortalama süreci

Kemiği yeniden şekillendiren etkinin elektriksel olduğuna inanılmaktadır. Kemik strese uğradığı zaman konveks yüzünde pozitif, konkav yüzünde negatif elektrik yükü oluşur. Bu piezoelektrik etki olarak bilinir. Bu pozitif elektrisite osteoklastik aktiviteyi, negatif elektrisite ise osteoblastik aktiviteyi gösterir. ^{5,6}

Yeniden şekillenmeyi kontrol eden hücresel ünite, osteoblastlar ile osteoklastlardan oluşur. ¹³

Çok eski'lerden bugüne kadar kemik iyileşmesi tedavide büyük sorunlar yaratmış ve birçok deneysel çalışmaların yapılmasına neden olmuştur.

Bu konudaki çalışmalar Hippokrat zamanına kadar iner. U.Nilssonne'un yayınında Hippokrat'a göre kallüs'ü sadece kemik iliği meydana getirmektedir. ³⁶

Galen ise kırıkta, yapısı tam olarak belirlenmemiş sementa benzer bir madde ile kaynama olduğunu, bunun hiçbir zaman hakiki kemiğe dönüşmeyeceğini ileri sürmüştür. ³⁶

Duhamel (1741) de, periostun kambium tabakasının kemik iyileşmesindeki rolünü ortaya koymuştur. ³⁶

Bundan sonraki yıllarda Syme (1835) ve Ollier (1867) de bu fikre katılmışlardır. ³⁶

J.Hunter ise yeni kemik oluşumunun periost tarafından olmayıp, arterlerin etkisiyle olduğunu savunmuştur. ³⁶

Yine periostun rejeneratif etkisi Goodsir (1845) tarafından kabul edilmemiştir. ³⁶ Bundan sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bazı araştırmacılar Goodsir'i haklı görmüşlerdir.

Bunlardan Mac Even (1912), Gallie ve Robertson (1920) ve Ely (1922) periostun yalnız koruyucu tabaka olduğunu, kallüs'un kemik uçlarındaki osteositler tarafından oluşturulduğunu bildirmişlerdir.³⁶

Bancroft (1922), Leriche ve Policard (1926) isimli araştırmacılar, kemiğin harabiyet bölgesinde farklılaşmamış bağ dokusu hücrelerinin bilinmeyen bir tarzda osteoid dokuya dönüştüklerini ileri sürmüşlerdir.³⁶

Diğer histolojik bir araştırma son 20 yıl içinde Mc.Lean ve Urist,³² Pritchard ve Ruzicka³⁸ tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar iyileşmede periostun primer olarak rol oynadığını göstermişlerdir.

Teneff, Wray ve Lyrch damarlaşmanın kemik onarımındaki önemini belirtmişlerdir.^{49,62}

Kemik iyileşmesine etki eden biyolojik faktörler arasında endokrin faktörlerin önemli bir rol oynadığı yeni çalışmalar gelişmesine neden olmuştur.

1945 de Armstrong ve Arkadaşları,yaptıkları çalışmalarda anabolik steroidlerin kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinin değişik olduğunu bildirmişlerdir.³

Koskinen, yaptığı araştırmada anabolik steroidlerin yeni kemiğin erken teşekkülüne ve vaskülarizasyonu ile kallüsün çabuk olarak maturasyonuna yardımcı olduğunu belirtmektedir.²⁴

Wiancko ve Kowalewski, sıçanlarda anabolik steroidlerin kırıktan sonra 1 ve 2. haftalarda kallüsün dayanıklılığını belirgin bir şekilde arttırdığını gözlemiştir. Buna paralel olarak kemik iyileşmesinin histopatolojisinde de benzer değişiklikler görüldüğünü bildirmiştir.⁵⁹

Yine, Hartenbach ve M6ffat, yayınlarında anabolik hormonların olumlu etkilerini bildirmektedirler. 18,34

Shklar ve Arkadaşları, çekim sonucu kemik dokusu ile birlikte yumuşak dokunun iyileşmesini anabolik steroidlerin hızlandırıldığını savunmuşlardır. Ayrıca testosteron'un normal bağ dokusu aktivitesini ve periodonsiumun osteojenik aktivitesini hızlandığını bildirmişlerdir. 45

Hipofizi çıkarılan sıçanlarda kemik ve bağ dokusunda anabolik etkinin görünümü hayli azalmış olmasına rağmen, verilen testosteron aktif osteojenezise ve normal kemik metabolizmasının düzelmesine yol açmıştır. 45

Kowalewski (1966) anabolik steroidlerin kollejen sentezini hızlandırmak suretiyle etkisini gösterdiğini bildirmiştir. 27

Yine Dziewiatkowski ve İdem, anabolik steroidlerin kemik onarımındaki etkisini radyosülfür - 35 ile de incelemişlerdir. 11,19

Kowalewski, sentetik anabolik steroid olan 17-Ethyl - 19 Nortestosteron'un (Nilevar) kemik iyileşmesinde anabolizan özellik gösterdiğini ileri sürmüştür. 25

Anabolik steroidlerin kemik iyileşmesi üzerinde halen sürdürülen deneysel çalışmalarda elde edilen verilen değişiktir.

P R O B L E M

Çeşitli nedenlerle patolojik olaylar veya kazalar sonucu kemikte oluşan defektlerin biran önce iyileşmesi hem hekim, hemde hasta yönünden arzulanmaktadır.

Kemik onarımının gecikmesi, hastayı fonksiyonel, beslenme, psikolojik, zaman ve ekonomik yönden etkileyebilmektedir.

Kemikteki defektin iyileşmesinde kemiğin ya kendi osteojenik aktivitesinden, kemik greftlerinden veya restorasyon maddelerinden faydalanılır.

Defekt bölgesine uygulanacak çeşitli restorasyon maddelerinin veya greftlerin doku uyumsuzluğu sonucu atılımı da göz önünde tutulmalıdır.

Homogreft uygulamalarında hastanın ikinci kez ameliyat olması, doku uyumsuzluğu, immünojik etkenler, greftin antijenitesi yapılan çalışmalarda ayrıca önemli bir sorun olmaktadır.

Bu nedenle kemiğin kendi osteojenik aktivitesini artırmak için anabolik steroid grubu olan Nandrolone phenyl propionate (Durabolin) kullanılarak kemik onarımını hızlandırmayı, bu nedenle kemikte erken iyileşmeyi sağlamayı amaçladık.

Araştırmamız da elde ettiğimiz bulguları makroskopik, histopatolojik, radyolojik, radyodensitometrik ve biyokimyasal olarak değerlendirdik.

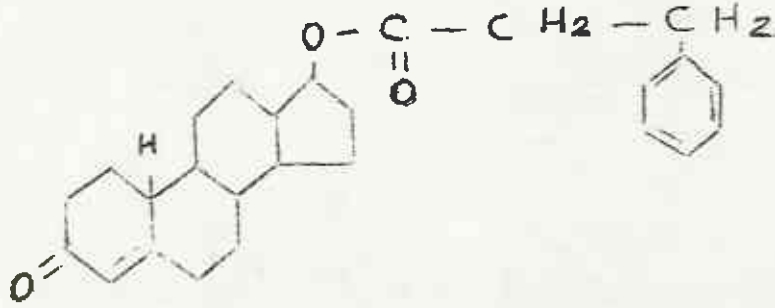
Bu araştırmamız bundan sonraki çalışmalara da olumlu yönden bir katkıyı içerdiğine inanıyorum.

M A T E R Y A L V E M E T O D

Araştırmamızda, kobaylar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda 6 aylık, erkek, 550 ± 75 gram ağırlıklarında 32 adet hayvan kullanıldı.

Bu araştırmamızda, deney grubuna uygulanan Nandrolone phenyl propionate (Durabolin) anabolik steroid grubundan, testosteronun sentetik bir derivativesidir. ¹⁶ (Resim - 1)

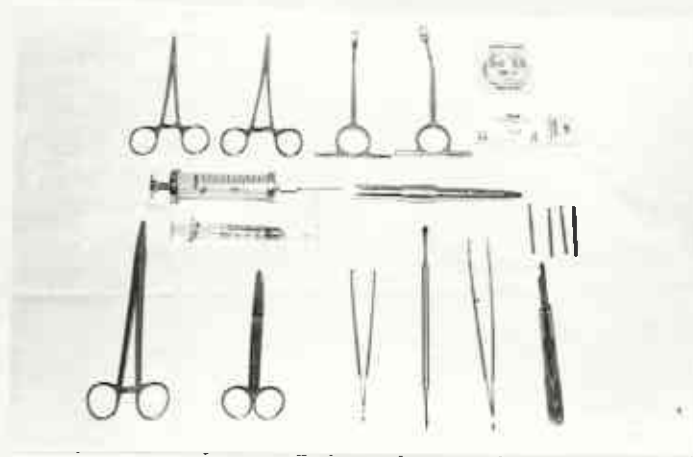
Açık kimyasal formülü ise şöyledir :



Nandrolone phenyl propionate (Durabolin)



Resim - 1 : Araştırmada kullanılan ilacımız
Nandrolone phenyl propionate
(Durabolin)



Resim - 2 : Araştırmamızda kullanılan cerrahi
aletler

Metabolizması : Anabolik steroidler gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olurlar. Fakat karaciğer tarafından çabucak metabolize edilirler. Yağlı preparatların intramusküler zerk yerinden yavaş yavaş absorpsiyonu sonucu tesiri uzar. Parçalanmış ilaç idrarda 17 - Ketosteroid şeklinde görülür. 16,20

Endikasyonları : Protein yapımının arzu edildiği durumlarda, ameliyat öncesi ve sonrası bakımında, yanık, metastatik meme kanseri kontrollerinde, refraktör aneminin tedavisinde, senil ve post menapozal osteoporozda ilave tedavi olarak kullanılır. Ayrıca hipofize bağlı cücelikte anabolik ajanlar, büyüme hormonu mevcut olana kadar dikkatli olarak kullanılır. 4,16,20,51

Kontrendikasyonları :

- 1- Prostat veya meme kanserli erkek hastalarda
- 2- Kadınlarda meme karsinomlarında
- 3- Gebelikte fötusun erkekleştirilmesinde
- 4- Nefroz veya nefritisin nefrotik safhalarında

Dikkat edilecek durumlar :

- 1- Spontan veya yaygın meme kanserlerinde kadında hormonal tedavi sonucu hiperkalsemi meydana gelir. Bu durumda ilaç kesilmelidir.
- 2- Kardiyak, renal, hepatitli hastalara ilaç verilirken dikkat edilmelidir, seyrek olarak ödem meydana gelebilir.
- 3- Eğer amenore ve menstural düzensizlik gelişirse, bu durumun sebebi belirleninceye kadar ilaç verilmemelidir.
- 4- Anabolik steroidler, oral antikoagulanlara olan hassasiyeti artırabilirler. Bu zaman azaltılabilir.

- 5- Anabolik steroidler glikoz tolerans testini değiştirebilirler. Diyabetliler dikkatlice takip edilmeli ve bu hastalarda insülin veya oral hipoglisemik ilaçların dozajı ayarlanmalıdır.
- 6- Anabolik steroidler iyi huylu prestat hipertrofisi olan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır.
- 7- Serum kolesterolü tedavi sırasında artabilir. Bu sebepten miyokard enfarktüsü veya kronik arter hastalığı olanlara verilmesi sırasında dikkat edilmelidir.

Dozaj ve verilif şekli :

Erişkinlerde anabolik etki için ortalama doz haftada 25-50 mg., 2-13 yaş çocuklarda ortalama doz her 2-4 haftada, 12,5-25 mg.dır.

Metastatik meme kanserlerinde, refraktör anemi gibi hastalıklarda daha yüksek dozlar gerekir.(50-100 mg. kadar). İlave tedavi olarak kafi derecede proteinli gıda alınarak maksimal etki sağlanmaktadır.

Takdim şekli :

Intramusküler zerk için steril susam yağındaki solusyonu kullanılır. 1 cm³ te 25 mg., 5 cc.lik flakonlar veya 1 cc.lik ampüller içinde, veya 1 cm³ te 50 mg. ihtiva eden 2 cc.lik flakonlar halinde bulunur. 4

Çalışmamızda bu ilacı kullanmamızın nedeni; androjenik etkinin olmayışı, fakat anabolik etkisinin kuvvetli olması, osteoblastik aktiviteyi hızlandırmasına inanılması, kollejen matriksinin oluşumuna ve hızlanmasına olan olumlu etkisi, ayrıca pozitif bir azot, kalsiyum, fosfor, sodyum dengesini sağlamasıdır. 4,7,29

M E T O D :

Deneyse^l çalışmalarımız H.Ü. Bilimsel Araştırma Bölümü Laboratuvarlarında yapıldı.

Çalışmamızda kullanılan 32 adet kobay kontrol ve deney grubu olmak üzere iki gruba, bu gruplarda birer haftalık aralarla 7 gün, 14 gün, 21 gün, 28 günlük dört alt gruba ayrıldılar. Bu alt grupların her birinde de dörder adet kobay bulunmakta idi. Kullan-
duğımız kobayların aynı çevre şartlarında yaşamı ve aynı besi ile beslenmeleri sağlandı.

Araştırmamız; deneysel, makroskopik, histopatolojik, radyo-
lojik - radyodensitometrik ve biyokimyasal çalışmalarla gerçekleştirildi.

Deneyse^l Çalışma :

Kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlar 4'er adetlik grup-
lar halinde operasyondan 1 gün önce aç bırakıldılar ve operasyona
alınmadan önce her kobayın kilosu saptandı. Ortalama olarak kobayların
ağırlıkları 550 ± 75 gram olarak belirlendi. Operasyona başlanmadan
önce hayvanlara 25 mg./kg. hesabı ile intraperitoneal olarak sodyum
pentobarbital (Nembutal) verilerek uyutuldu.

Kobayların sol yanak ve çene altına kadar olan bölgenin
tüyleri traş edilip, ciltleri Merthiolate ile dezenfekte edildi.

Çalışma sırasında steril şartlar korunmaya çalışıldı.
Ekstra oral olarak cilde ve fasiyaya insizyon yapıldı (Resim-3) .

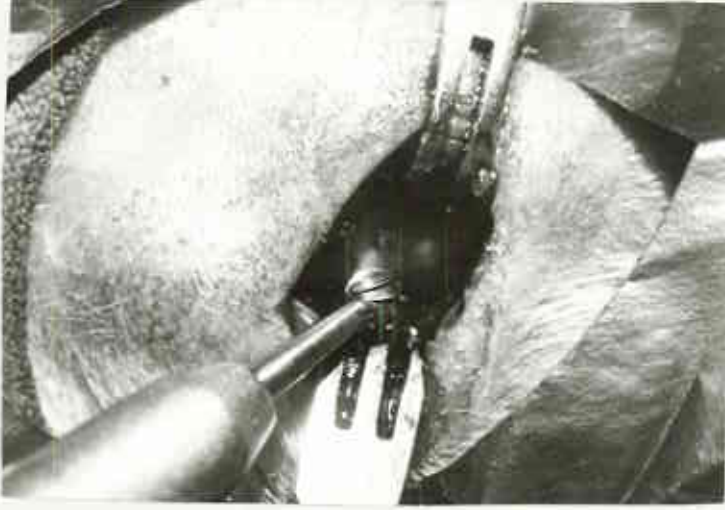
Kas dekolle edilerek kemiğe varıldı, periost sıyrılıp çalışma
sahası kemik üzerinde belirlendi (Resim - 4). Bundan sonra rond frezle
mandibuler kemiğin alt kenarında 0,5 ^{cm} çapında defekt meydana getirildi
(Resim - 5 ve 6).



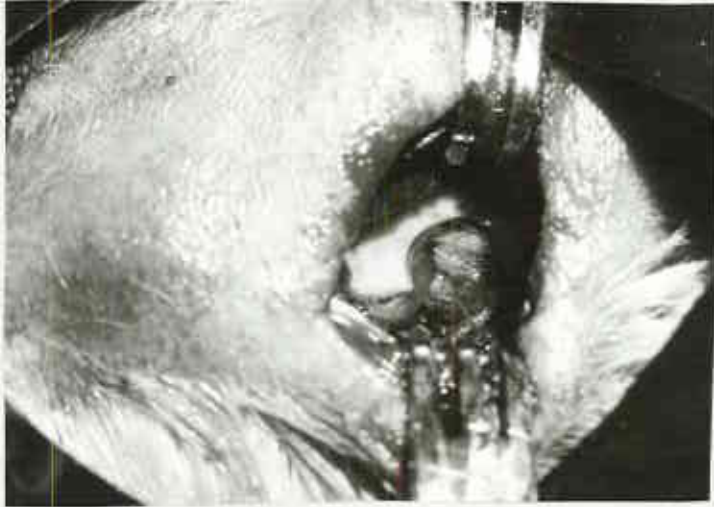
Resim - 3 : Ameliyat öncesi çalışma sahasının görünümü.



Resim - 4 : Aralıanan yumuşak doku altında mandibula'nın alt kenarının görünümü.



Resim - 5 : Rond frezle kemiğe defektin açılışı

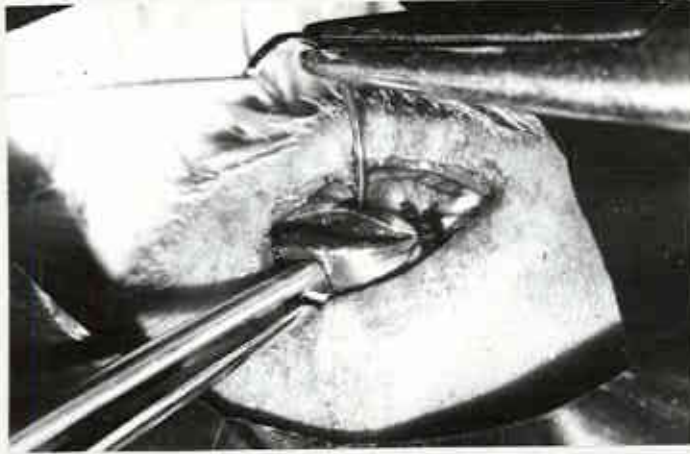


Resim - 6 : Kemikte açılan defektin görünümü

Bu bölge iyice yıkandıktan sonra, tekrar dokular sırası ile kas ve fascia 4/0 cat-gut; cilt ise 3/0 ipek suture ile kapatıldı (Resim - 7,8,9). Bu operasyon işlemi diğer kobaylara da aynı şekilde uygulandı ve her kobay numaralandı.

Ameliyat sonrası deney grubundaki kobaylara ertesi gün başlamak üzere gün aşırı 5 mg. Nandrolone phenyl propionate intramuskuler olarak verildi. Kontrol grubundaki hayvanlara ise ilaç uygulanmadı.

Deney ve kontrol grubundaki kobaylar izleme süreleri doluncaya kadar gözlemlendiler.



Resim - 7 : Ameliyat sonrası kasın kapatılması



Resim - 8 : Fasia'nın kapatılması



Resim - 9 : Kapatılan ameliyat bölgesi

İzleme sürelerine göre :

- Grup I : Bu gruptaki kobayların mandibulasına defekt açıldıktan sonra; deney grubundaki 4 adet kobaya ilaç verildi. Kontrol grubundaki 4 adet kobaya ilaç verilmedi. Bu gruptaki hayvanlar 7 gün süre ile izlendiler.
- Grup II : Bu gruptaki kobayların mandibulasına defekt açıldıktan sonra; deney grubundaki 4 adet kobaya ilaç verildi. Kontrol grubundaki 4 adet kobaya ilaç verilmedi. Bu gruptaki hayvanlar 14 gün süre ile izlendiler.
- Grup III : Bu gruptaki kobayların da mandibulasında defekt meydana getirildikten sonra; deney grubundaki 4 adet kobaya ilaç verildi. Kontrol grubundaki 4 adet kobaya ilaç verilmedi ve bu gruptaki hayvanlar da 21 gün süreyle izlendiler.
- Grup IV : Bu gruptaki kobayların yine mandibulasında defekt meydana getirildikten sonra; deney grubundaki 4 adet kobaya ilaç verildi. Kontrol grubundaki 4 adet kobaya ilaç verilmedi. Bu gruptaki hayvanlar da 28 gün süreyle izlendiler.

Makroskopik Gözlem :

Öldürülen kobayların sol mandibulalarındaki defekt bölgeleri makroskopik olarak incelenmiş, kallus dokusunun defekti ne derecede doldurduğu gözlenmiştir.

Kallus dokusunun konsolidasyonu, palpasyon ve bıçakla kesilmesine göre elde edilen bulgulara dayanılarak değerlendirmeler yapılmıştır.²⁴

Defekti dolduran kallus dokusunun konsolidasyonunda Koskinen'in bildirdiği 0,1,2,3 değerleri uygulandı (0 = çok zayıf derecede kallus, 1 = az derecede kallus, 2 = orta derecede kallus, 3 = Kafi derecede kallus).²⁴

Histopatolojik Çalışma :

Defektin açıldığı sol taraftaki mandibulaları yumuşak dokudan ayrılarak çıkarıldı ve %10 luk formol içerisinde bekletildikten sonra dekale alındılar. Daha sonra parafin bloklarına alınan defekt bölgesinden 7-8 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler, hematoksilin - eosin ile boyanıp, preparatlar inceleme için hazırlandılar. Işık mikroskopu ile incelenip, tesbit edilen görüntülerin resimleri çekildi.

Radyolojik - Radyodensitometrik Çalışma :

Kobayların defekt açılmış mandibulalarından hem radyolojik karşılaştırma, hemde densitometrik analiz için rontgen filmleri çekildi.

Bu çekilen rontgen filmlerinde densite değerlerinde değişik etkileri ortadan kaldırabilmek için bütün filmlerin standart şartlarda çekimleri ve banyoları yapılmıştır.

Densite bakımından en iyi röntgen filmini elde etmek için öncelikle sabit doz ve sabit uzaklık saptaması yapıldı. 5,10,15,20 cm. uzaklıkta ve 0,1 - 0.2 - 0.4 - 1 - 2 saniye dozlarda filmler çekildi. Banyoları takiben densite yönünden en iyi olan filmin 5 cm. mesafeden ve 0,2 saniye dozda çekilen röntgen filminin olduğu saptandı.

Filmelerin çekiminde baştan sona kadar 50 kvp ve 7 mA akım şiddeti ile çalışan röntgen makinası kullanıldı.

Kobay mandibularlarının film çekimlerinde Dupont Firmasının super dozahn (3x4) periapikal filmleri kullanıldı. Röntgen çekimi sırasında kullandığımız filmlerden ışın vermediğimiz bir filmi base densite (filmin kendi densitesi) tayini için ayırdık.

İşlemler tamamlandıktan sonra bütün çekilen filmler aynı anda ve aynı sürelerde banyolarda tutuldu. Elde edilen bu filmler daha sonra Ankara Nükleer Araştırma Merkezi Sağlık Fiziki Densitometri Bölümünde Model TD - 102 Macbeth - densitometer aleti ile değerlendirildi.

Biyokimyasal Çalışma :

İzleme süreleri dolan kobayların kalplerine iğne ile girilerek 5 cc. kan alındı. Alkalen fosfotaz tayini için bu kanların santrifüjü yapılarak, serumları ayrıldı. Daha sonra H.Ü. Bilimsel Araştırma Bölümünde, Coleman - model 6/20 spectrophotometer aleti ile alkalen fosfotaz değerleri Bessey - Lowry metoduna göre saptandı.

B U L G U L A R :

1 - Makroskopik Bulgular :

Araştırmamızda kullandığımız kobaylardan sadece bir kobayda çalıştığımız bölgede enfeksiyona rastlandı. Diğer bütün hayvanların genel sağlık durumları normal olup, herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

7 gün izlenen kontrol ve deney grubundaki kobaylarda kemik iyileşmesini gösterecek bariz bir belirtiyeye rastlanmadı.

14 günlük kontrol ve deney grupları içinde fazlaca belirlenecek bir değişiklik gözlenemedi.

21 günlük kontrol ve deney gruplarında kemik iyileşmesi devam etmekte ve defektin kapanma durumu bu günde deney grubunda olumlu farklılık göstermektedir.

28 günlük deney grubundaki hayvanlarda ise, defektin kafi derecede kallus ile dolması, kontrol grubuna göre önemli derecede kıyaslanabilmekte ve belirgin bir farklılık gözlenmektedir (Tablo 2).

Kallus dokusunun durumunu Koskinen'in tasnifine göre :

28 günlük deney grubu : 3 (kafi derecede kallus)

28 " kontrol " : 2 (orta " ")

21 " deney " : 2 (orta " ")

21 " kontrol " : 1 (az " ")

14 " deney " : 1 (az " ")

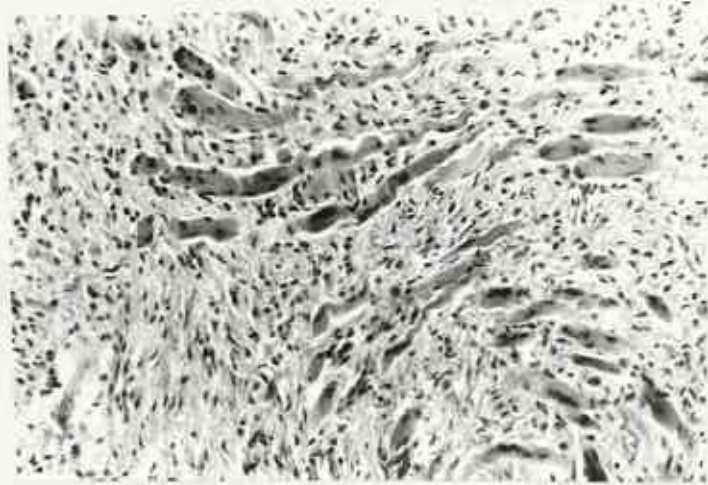
14 " kontrol " : 1 (az " ")

7 " deney ve kontrol grubu : 0 (çok zayıf derecede kallus)

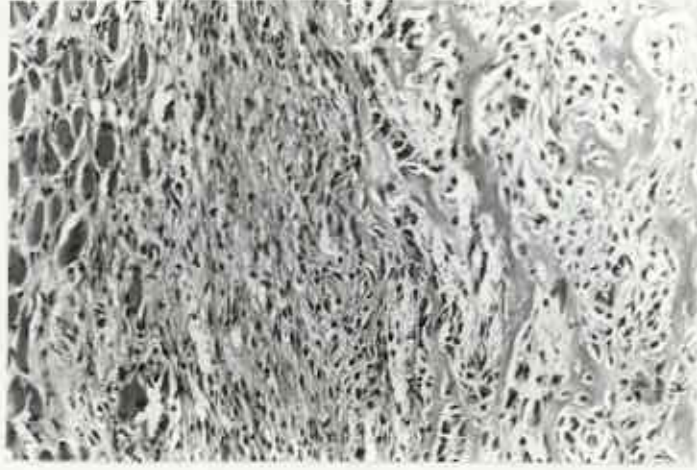
olarak sıralayabiliriz.

2 - Histopatolojik Bulgular :

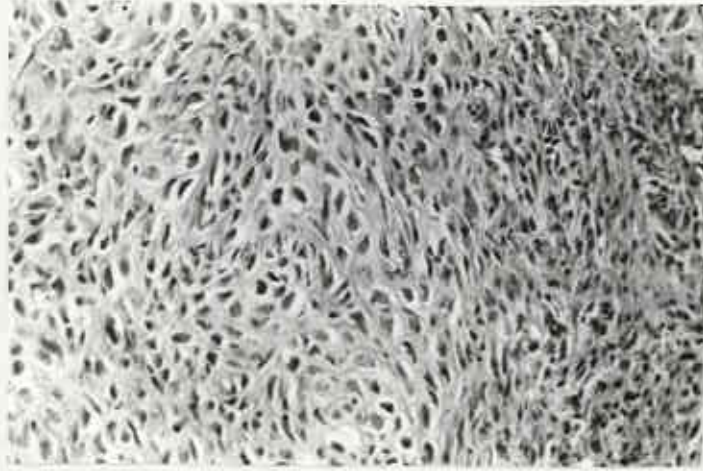
7. gün kontrol grubu : Kavite tabanını hemen hemen tamamı ile dolduran ve fibroblastlardan oluşan organizasyon dokusu histolojik görünümün de esasını meydana getirmektedir (Resim 10). Bu arada yer yer ince spiküller halinde teşekkül eden ve az miktarda osteosit içeren yeni osteoid dokusunun granülasyon dokusu yanında yer aldığı görülmektedir. Bunların etrafında minimal derecede osteoblastik aktivite izlenmektedir (Resim 11). Bazı yerlerde organizasyon dokusu ile komşu ve daha ziyade kondroblastlardan oluşan kondroid dokusunun aktiviteye katıldığı görülmektedir (Resim 12).



Resim - 10 : 7. gün kontrol grubu. Geniş fibrozis. H&E X 200

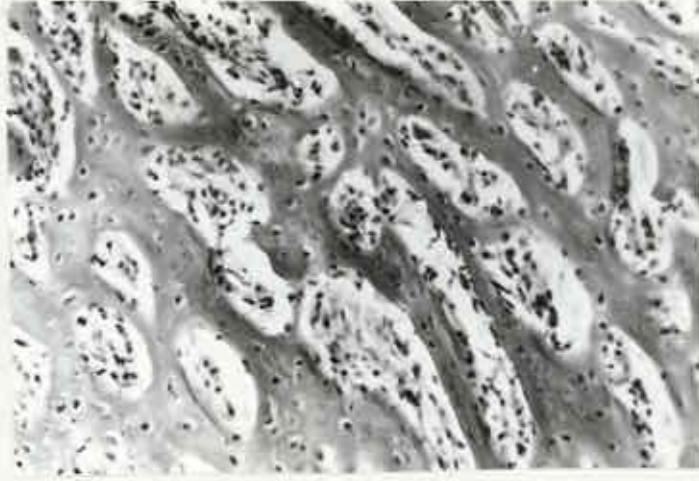


Resim - 11 : 7. gün kontrol grubu. Kas dokusuna komşu bölgede fibrozis ve hemen onun yanında etrafında minimal oranda osteoblastik aktivite gösteren ince osteoid doku. H-E X 200

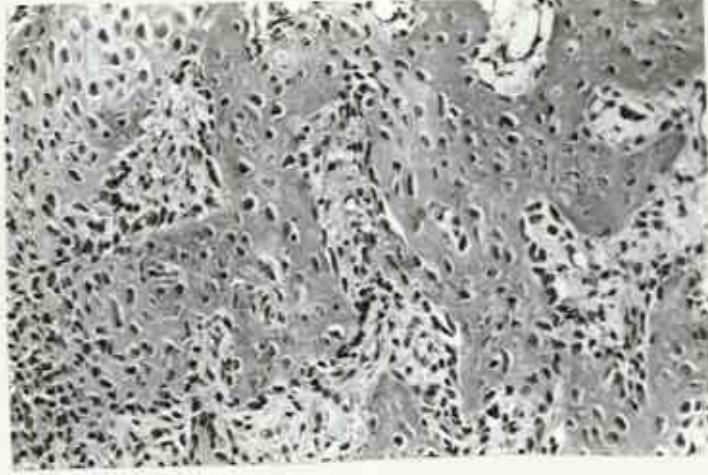


Resim - 12 : 7. gün kontrol grubu. Geniş saha kaplayan kondroblastlar ve aralarında kondroid doku. H-E X 200

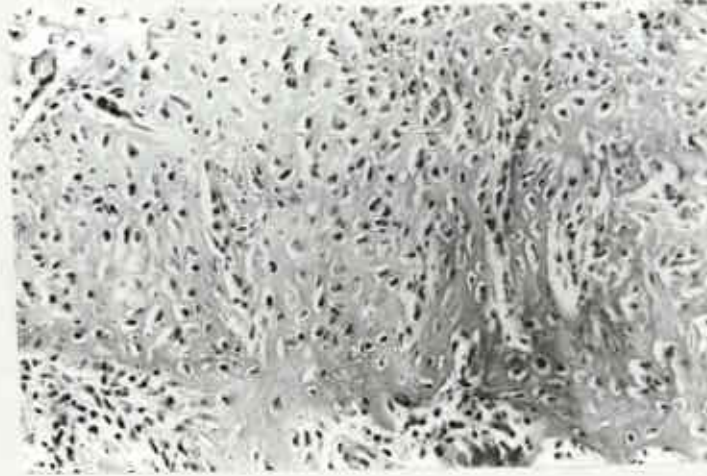
7. gün deney grubu : Bu grupta, kavite tabanında organizasyon dokusu yanında görülen yeni kemik dokusunun daha çok belirgin olduğu gözlenmiştir. Yer yer ağımsı görünüm yapan (Resim-13) ve daha geniş bölgelere yayılan (Resim - 14) yeni kemik dokusunun etrafında belirgin osteoblastik aktivite görülmektedir. Bu arada kavitenin daha dış bölgelerinde kemik dokusuna komşu olan fibröz doku ile birlikte geniş kırkırdak dokusu gözlenmiştir (Resim - 15).



Resim - 13 : 7. gün deney grubu. Birbiri ile birleşerek ağımsı manzara yapan ve osteosit içeren ince osteoid doku H-E X 200



Resim - 14 : 7. gün deney grubu. Kıkırdak dokusu yanında oldukça geniş ve etrafında belirgin osteoblastik aktivite gösteren kemik dokusu. H-E X 200

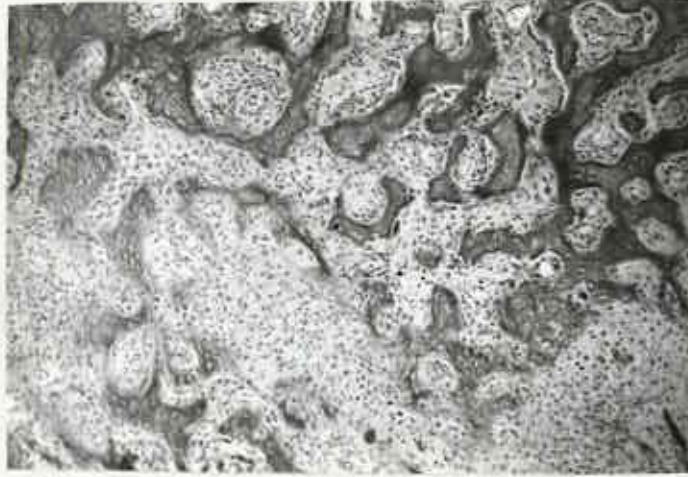


Resim - 15 : 7. gün deney grubu. Geniş sahalardan kapsayan kıkırdak ve kemik dokusu, ayrıca osteoblastik aktivite. H-E X 200

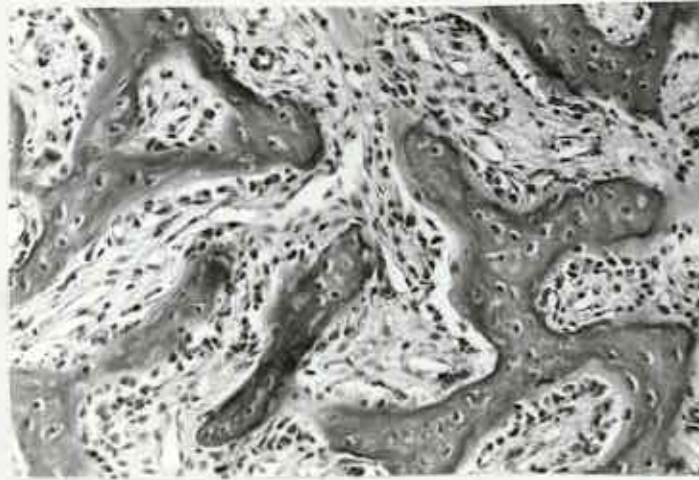
14. gün kontrol grubu : Kavite tabanında yeni oluşan kemik dokusunu geniş bir kıkırdak ve fibröz doku izlemektedir (Resim - 16). Bu gruptaki bütün deney hayvanlarında geniş kıkırdak bölgelerinin etrafında ince spiküller halinde yeni kemik dokusu belirgin bir şekilde izlenmektedir (Resim-17). Bu kemik dokusunun etrafında görülen gevşek fibröz doku ve minimal osteoblastik aktivite bu grubun karakteristik bulgusudur (Resim-18).



Resim - 16 : 14. gün kontrol grubu. Normal kemik kavitesinin tabanına oturmuş yeni kemik ve kıkırdak dokusu, daha dış kısımda fibröz doku görülmektedir. H-E X 75

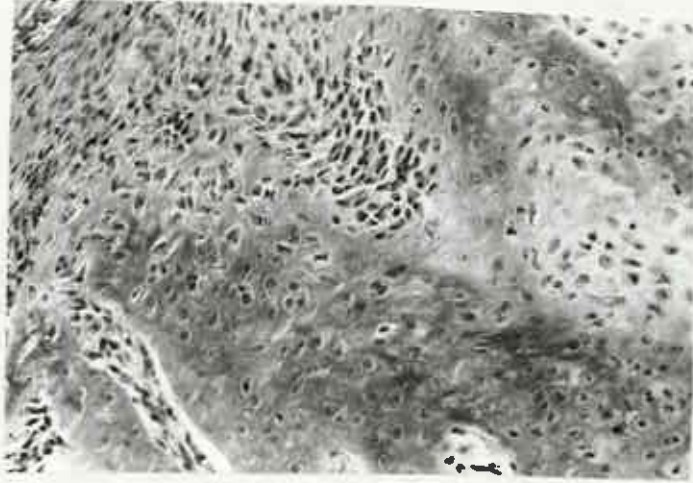


Resim - 17 : 14. gün kontrol grubu. Etrafında osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik spikülleri ve daha alt bölgede kıkırdak dokusu
H-E X 75



Resim - 18 : 14. gün kontrol grubu. Etrafında osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik dokusu. H-E X 200

14. gün deney grubu : Kavite tabanında oldukça geniş bir alanı içeren yeni kemik dokusu gözlenmektedir (Resim-19). Buna komşu olan bölgede belirgin osteoblastik aktivite vardır. Kavitenin dışına doğru gidildikçe kemik dokusunun, birbiri ile birleşmiş ve ağımsı görünümünde, kalın kemik spiküllerinden oluştuğu izlenmektedir (Resim-20). Bu bölgede de kemik dokusu etrafında osteoblastik aktivite izleniyor. Daha dış kısma gidildikçe yeni kemik dokusunun ince spiküller halinde ve birbirinden ayrı olarak bulunduğu göze çarpmaktadır. Bu bölgede görülen osteoblastik aktivite çok belirgindir (Resim - 21).



Resim - 19 : 14. gün deney grubu. Geniş saha-
lar kapsayan yeni kemik dokusu
ve belirgin osteoblastik aktivite
H-E X 200

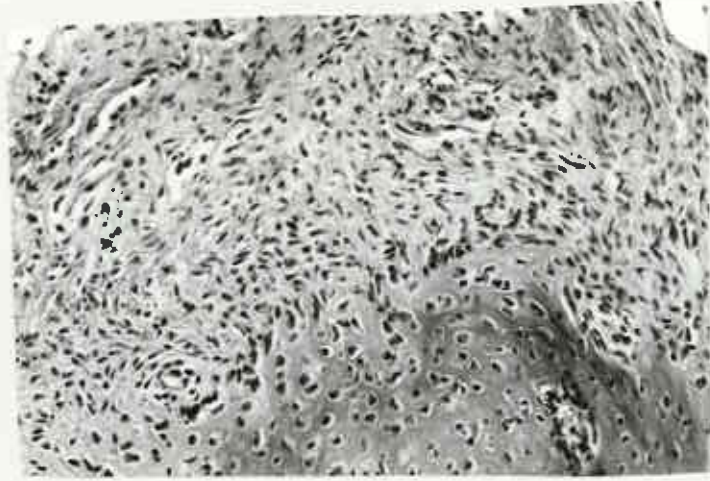


Resim - 20 : 14. gün deney grubu. Kavite tabanında yeni teşekkül eden ve oldukça geniş bölgeleri içeren yeni kemik dokusu. H-E X 75



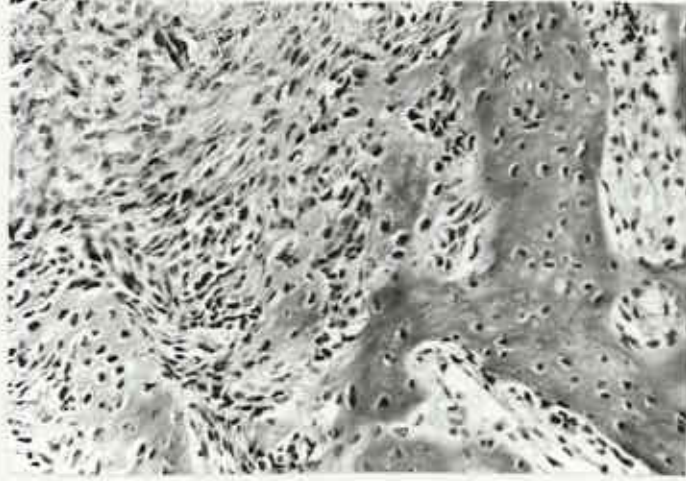
Resim-21 : 14. gün deney grubu. Etrafında belirgin osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik spikülleri. H-E X200

21. gün kontrol grubu : Kavite tabanı geniş, kompakt manzara gösteren kemik dokusu ile dolmuştur. Kemik dokusunun dışında görülen osteoblastik aktivitenin yanında ileriye doğru gelişen granülasyon dokusu dikkati çekmektedir (Resim-22). Bazı bölgelerde yeni kemik dokusu geniş spiküller halindedir (Resim - 23). Yer yer kemik dokusuna komşu olan bölgelerde geniş kıkırdak dokusu gözlenmiştir. (Resim-24). Ayrıca kavite tabanının bir köşesinde osteopörotik değişikliklerin olduğu dikkati çekmektedir.



Resim - 22 : 21 gün kontrol grubu. Kavitenin dış kısmında fibröz doku, onun hemen altında osteoblastik aktivite ve yeni kemik dokusu.

H-E X 200



Resim - 23 : 21. gün kontrol grubu. Yeni kemik dokusu, osteoblastik aktivite ve fibröz doku. H-E X 200

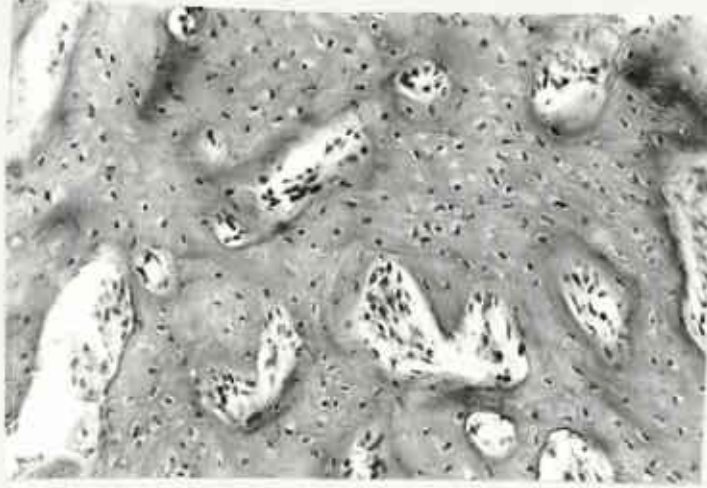


Resim - 24 : 21. gün kontrol grubu. Normal kemikte osteoklastik aktivite ile kendini gösteren osteoporozis . H-E X200

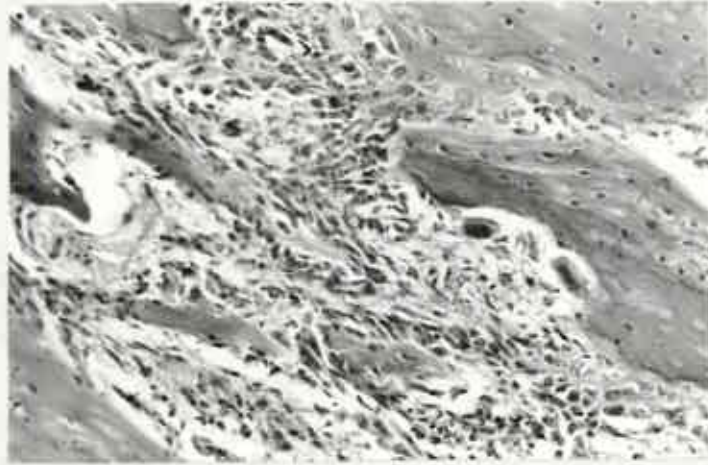
21. gün deney grubu : Kavite hemen hemen kemik dokusu ile dolmuştur (Resim - 25). Oldukça kompakt görünümde olup, yeni kemik dokusu (Resim - 26) kavite dışına çıktıkça daha gevşek görünüm almaktadır (Resim - 27). Kavitenin dış kısmında halâ fibröz doku mevcut olup, yeni kemik parçalar ve geniş spiküller halinde kendini belli etmektedir. Osteoid doku oluşturarak kaviteyi doldurmaya çalışan osteoblastlar çok belirgin aktivite göstermektedirler. Bu arada kallus dokusu tarafından kavite dışına doğru itilen eski kemik parçacığının osteoklastlar rezorbe edildiği gözlenmiştir (Resim-27).



Resim - 25 : 21. gün deney grubu. Üst kısımda görülen kavite tabanına yerleşmiş yeni kemik dokusu. H-E X 75

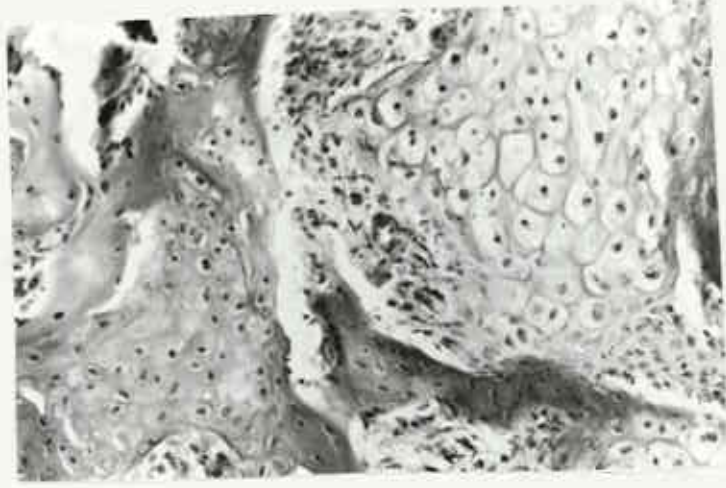


Resim - 26 : 21. gün deney grubu. Kavite tabanında yeni kemik dokusu. H-E X200



Resim - 27 : 21. gün deney grubu. Kavitenin dış kısmında görülen yeni kemik dokusu ve belirgin osteoblastik aktivite. Bu arada kavite içinde kalan küçük,dejenere artık kemik parçacığı etrafında görülen osteoklastlar. H-E X200

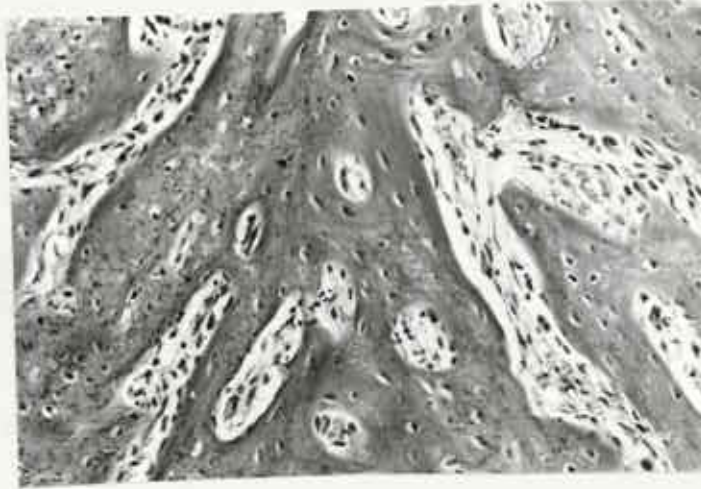
28. gün kontrol grubu : Bu grupta, kavite boşluğunda fibroz dokuya ait herhangi bir bulguya rastlanmamakla beraber, kaviteyi dolduran kompakt kemik dokusu yanında kıkırdak dokusu aracılığı belirlenmektedir (Resim - 28 - 29). Kemik dokusu solit bir şekilde oldukça geniş alanlar kapsamakta ve halâ minimal derecede osteoblastik aktivite göstermektedir (Resim - 30).



Resim - 28 : 28. gün kontrol grubu. Kavite dışında geniş saha'lar içeren ve kondrositlerin bulunduğu kıkırdak dokusu. H-E X200

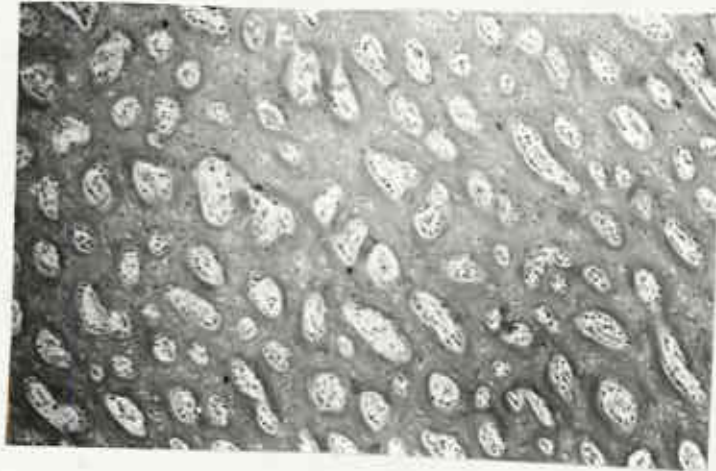


Resim - 29 : 28. gün kontrol grubu. Kavite tabanında yeni teşekkül eden kemik dokusu ve orta bölgede kıkırdak dokusu. H-E X 75

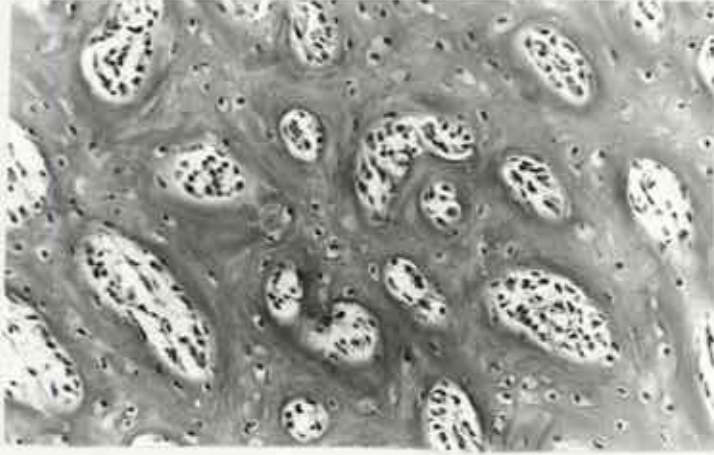


Resim - 30 : 28. gün kontrol grubu. Kavitede oluşan yeni kemik dokusu ve minimal osteoblastik aktivite. H-EX200

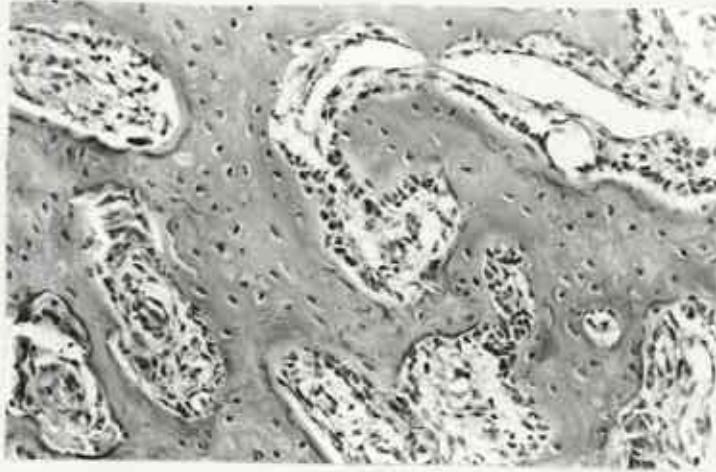
28. gün deney grubu : Bu grupta, kavitedeki doku oldukça sık Havers kanallarını içeren kompakt kemik dokusu haline gelmiştir. Aradaki boşluklar içinde ve kemik dokusu yanında minimal osteoblastik aktivite görülmektedir (Resim - 31,32). Kavitenin dış kısımlarına rastlayan yerlerde kemik dokusu içinde görülen boşlukların kavite tabanına oranla daha geniş olduğunu ve bunları doldurmaya çalışan osteoblastların daha aktif olduğu saptanmıştır (Resim - 33). (Tablo - 2) .



Resim - 31 : 28. gün deney grubu. Kavite tabanında oldukça kompakt bir manzara gösteren yeni kemik dokusu. H-E X 75



Resim - 32 : 28. gün deney grubu. Resim 31'in
büyütülmüş şekliyle görünüşü.
H-E X 200



Resim - 33 : 28. gün deney grubu. Kavitenin
dış kısmına rastlayan bölgede
görülen yeni kemik ve osteo-
blastik aktivite. H-E X 200

Gruplar	Ameli. ve Biyopsi Tarihi	Kobay Sayısı	Uygulanan İşlem	Mikroskopik Görünüm	Mikroskopik Görünüm
7.gün kontrol	5.7.977 12.7.977	4	Mandibuların sol tarafında kemikte defekt açıldı.	Operasyon yeri normal, Kontrol ve Deneysel gruplarında kemik iyileşmesini gösterecek belirgin bir ayırım yapılmıyor.	Fibroblastlardan zengin organizasyon dokusu, çok az kondroit dokusu ve minimal osteoplastik aktivite.
7.gün Deney	8.7.977 15.7.977	4	"	Operasyon yerinde iyileşme bütün hayvanlarda normal. Kontrol ve Deneysel grupları arasında fazlaca belirlenecek bir değişiklik gözlenmedi.	Geniş kırıkta dokusu, ağrısız görünümde yeni kemik dokusu ve etrafında belirgin osteoplastik aktivite.
14.gün kontrol	28.6.977 12.7.977	4	"	Operasyon yerinde iyileşme bütün hayvanlarda normal. Kontrol ve Deneysel grupları arasında fazlaca belirlenecek bir değişiklik gözlenmedi.	Kavite tabanında yeni kemik dokusu, kırıkta ve fibröz doku tarafından sarılmış, çevrede minimal osteoplastik aktivite.
14.gün Deney	28.6.977 12.7.977	4	"	Operasyon yerinde iyileşme bütün hayvanlarda normal. Kontrol ve Deneysel grupları arasında fazlaca belirlenecek bir değişiklik gözlenmedi.	Kavite tabanında geniş yeni kemik dokusu, çevrede belirgin osteoplastik aktivite ile ağrısız görünümde geniş kemik spikülleri izleniyor.
21.gün kontrol	23.6.977 14.7.977	4	"	Operasyon bölgesi kontrol grubuna ait 1 hayvan haricinde normal.	Yer yer yeni kemik dokusuna komşu bölgelerde geniş kırıkta dokusu ve bazı bölgelerde yeni kemik dokusu ince spiküller halinde izleniyor.
21.gün Deney	14.6.977 5.7.977	4	"	Kontrol grubuna karşın Deneysel grubunda defektin kalınlığı ile dolusu daha olumlu.	Kavite geniş yeni kemik dokusu, kavite dışına doğru gevşek görünümde yeni kemik dokusu ve belirgin osteoplastik aktivite izleniyor.
28.gün kontrol	31.5.977 28.6.977	4	"	Operasyon bölgesi iki grupta da normal.	Kavite yeni kemik dokusu yanında kırıkta dokusu aralığı ve osteoplastik aktivite izleniyor.
28.gün Deney	7.6.977 5.7.977	4	"	Deneysel grubunda defekt bölgesi kontrol grubuna göre kalınlık dokusu ile tamamen dolmuş.	Kavite yeni kemik dokusu oldukça sık havers kanallarını içeren kompakt kemik dokusu halinde aktif minimal osteoplastik aktivite izleniyor.

Radyolojik ve Radyodensitometrik Bulgular :

Çalışmalar sonucu deney ve kontrol grubu hayvanlardan alınan rontgen filmlerinin tetkikinde mandibulada açılan defektin deney grubunda daha erken iyileşmesini izlemek, izlenen günler sonunda bize olumlu bir sonuç vermektedir.

7. gün sonunda rontgen filmlerinde defekt bölgesinin sınırı ilk haliyle gözlenmektedir. Deney grubunda defekt boşluğunda çok az da olsa, opasite izlenmektedir.

14. gün sonunda çekilen filmlerde deney grubunda kontrol grubuna karşı defekt bölgesinde radyo-opasitenin daha da belirginleştiği saptanmaktadır.

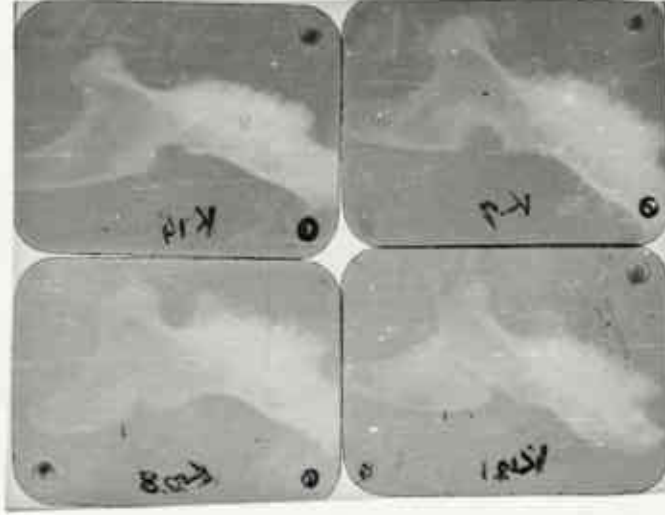
21. günde alınan filmlerde deney grubundaki defekt bölgesinin hemen hemen kapanmakta olduğu ve kontrol grubuna göre opasitenin daha belirgin ve yaygın olduğu izlenmektedir.

28. günde ise, deney grubunda defekt, erken kemik iyileşmesinin seyrine bağlı kapanmanın tam olduğu ve defekt sınırının normal mandibula sınırına uyduğu ayrıca yaygın bir opasitenin olduğu görülmektedir.

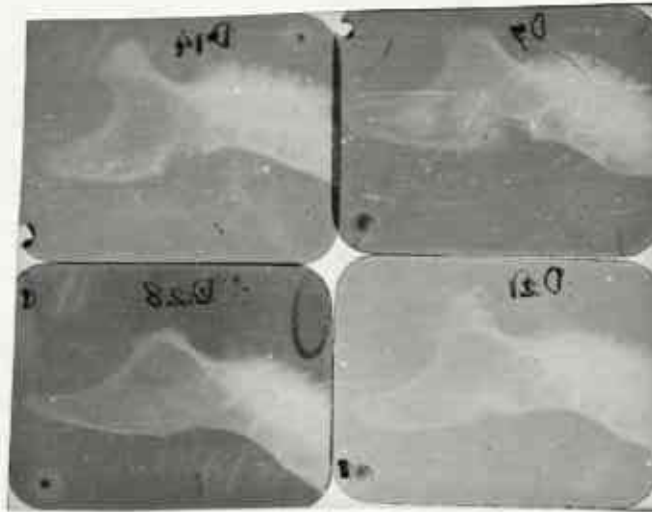
Kontrol grubunda ise, opasitenin deney grubuna göre belirgin bir şekilde daha az olduğu gözlemlendi (Resim - 34,35).

Densitometri aleti ile rontgen filmlerinden sayısal densite değerleri ölçüldü. Elde ettiğimiz bulguları şu şekilde belirleyebiliriz.

Densite ölçümleri sonucunda, ilk haftada deney ve kontrol grupları arasında bir fark belirlenemedi. Fakat diğer haftalardaki ölçümlerde deney ve kontrol grubundaki değerlerde belirgin bir fark izlendi. Bu fark istatistiki olarak anlamlı idi ($P < 0,001$) (Tablo 3-4).



Resim - 34 : 7,14,21,28. günlerde kontrol grubundan alınan röntgen filmleri.



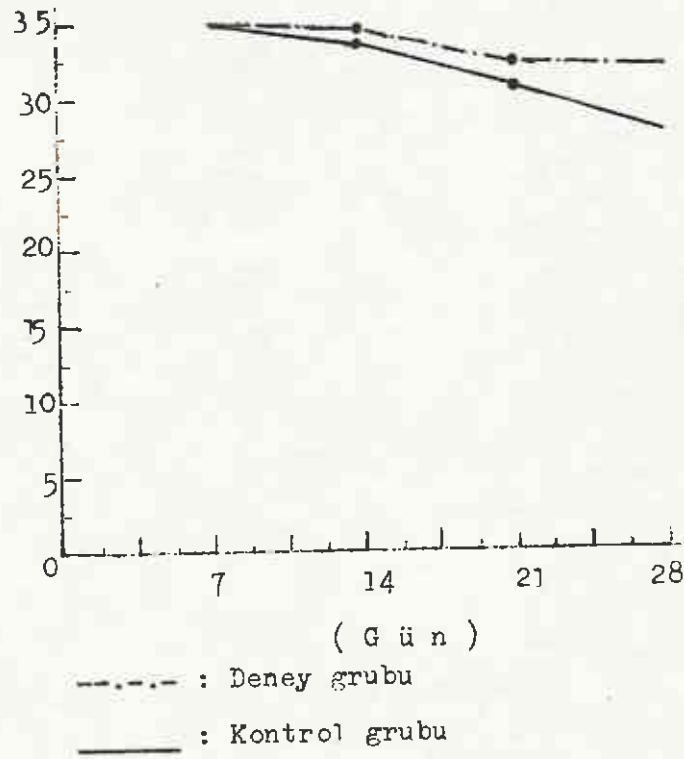
Resim - 35 : 7,14,21,28. günlerde deney grubundan alınan röntgen filmleri.

T A B L O - 3

DENSİTOMETRİK ÖLÇÜM DEĞERLERİ

Sıra No.	7. gün Kontrol	7. gün Deney	14.gün Kontrol	14.gün Deney	21. gün Kontrol	21. gün Deney	28. gün Kontrol	28. gün Deney
1	35.0	35.0	33.0	34.0	31.0	29.0	30.0	27.0
2	35.0	35.0	34.0	34.0	33.0	31.0	30.0	27.0
3	34.0	34.0	34.0	34.0	32.0	31.0	31.0	27.0
4	33.0	35.0	35.0	35.0	32.0	30.0	32.0	27.0
5	35.0	35.0	35.0	35.0	32.0	31.0	32.0	27.0
6	34.0	35.0	34.0	33.0	32.0	31.0	32.0	27.0
7	35.0	35.0	34.0	34.0	32.0	31.0	32.0	27.0
8	35.0	35.0	34.0	34.0	32.0	30.0	33.0	27.0
9	36.0	34.0	35.0	34.0	33.0	30.0	32.0	28.0
10	35.0	34.0	35.0	34.0	33.0	31.0	32.0	28.0
11	36.0	36.0	36.0	31.0	35.0	30.0	31.0	29.0
12	36.0	36.0	35.0	32.0	34.0	31.0	32.0	28.0
13	35.0	35.0	35.0	33.0	33.0	32.0	32.0	27.0
14	35.0	34.0	34.0	33.0	33.0	32.0	32.0	27.0
15	34.0	35.0	34.0	33.0	32.0	31.0	32.0	27.0
16	35.0	35.0	34.0	33.0	31.0	30.0	32.0	28.0
17	36.0	35.0	35.0	33.0	31.0	30.0	32.0	27.0
18	36.0	34.0	34.0	33.0	32.0	30.0	32.0	28.0
19	35.0	36.0	34.0	32.0	31.0	33.0	32.0	28.0
20	35.0	35.0	33.0	32.0	31.0	31.0	32.0	29.0
Ortalama	35.0	34.9	34.3	33.3	32.2	30.6	31.7	27.5
St. sapma	0.794	0.640	0.745	1.031	1.069	0.753	0.716	0.688
St. hata	0.177	0.143	0.166	0.230	0.239	0.168	0.160	0.153
Önemlilik	P > 0.500		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001	

Tablo - 4



Kontrol ve deney gruplarından elde edilen densitometrik değerlerin sayısal grafiği.

Biyokimyasal Bulgular :

Araştırmada kullandığımız kobaylardan alkalen fosfataz tayini için yalnız bir defa kan alabilme olanağı bulunmakta idi. Bunun için her gruptaki hayvanların öldürölmesinden sonra alkalen fosfataz değerleri saptanmıştır.

Bu çalışmada ölçümler, Bessey-Lowry metoduna göre değerlendirilmiştir.

Deney grubu ile kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında, deney grubu değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir. (Tablo - 5, 6).

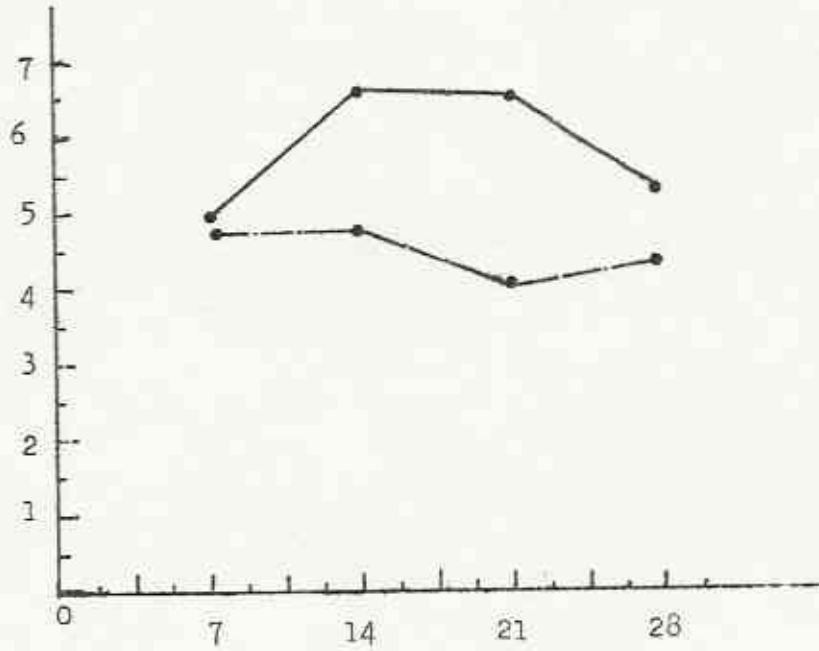
T A B L O - 4

Alkalen Fosfataz Değerleri (mM - U)

(Bessey - Lowry metodu.)

Sıra No.	7.gün	7. gün	14.gün	14.gün	21.gün	21.gün	28.gün	28.gün
	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney
1	5.860	4.430	4.820	4.300	3.780	4.950	4.170	5.860
2	3.910	4.170	4.430	5.600	4.950	5.600	3.780	4.900
3	4.950	5.860	5.520	11.210	3.000	5.110	5.340	4.430
4	4.120	5.340	4.340	5.340	4.300	10.440	4.170	6.910

T A B I O - 6



(G ü n)

----- : Deney grubu
————— : Kontrol grubu

Kontrol ve Deney gruplarından elde edilen alkalen fosfataz değerlerinin (mM - U) cinsinden grafiği.

T A R T I Ş M A

Günümüzde artan iş ve trafik kazaları sonucu yumuşak doku yaralanmaları ile birlikte kemik dokusunda da harabiyetin oluşması sıklıkla görülen durumlardır. Ayrıca bunlara ek olarak çeşitli patolojik durumlara bağlı ve harpte yaralanmalar sonucu, kemikte kırıklar veya defektler de oluşmaktadır.

Kemikte çeşitli nedenlerle oluşan defektlerin iyileşmesi çoğunlukla fonksiyonel, beslenme, psikolojik, zaman ve ekonomik yönden sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu nedenle Ağız ve Çene Cerrahisinde çene kemiklerinde oluşabilecek kırık ve defektlerde erken iyileşmenin sağlanması, hem hekim hem de hasta için istenen durumdur.

Kayıp kemik dokusu ya kendi osteojenik aktivitesi ile yenilenir veya diğer restorasyon maddelerinin uygulanması ile sağlanır. Bu uygulamalarda Gel, Bone-Cement, Homo veya Hetero-greftlerden faydalanılır.

Defekt bölgesine konulacak Homo-greftler için ikinci bir operasyonun uygulanması gerekmektedir. Ayrıca ameliyat sonrası uygulanan greftin organizma tarafından kabul edilmeme gibi durumları göz önünde tutulmalıdır. ²

Homo ve Heterogreftlerde atılıma sıklıkla rastlanır. Bilhassa Heterogreftlerdeki allerjik faktörlerin ve doku uyumsuzluğunun olması, immünolojik etkenler ve greftin antijenitesi de önemli rol oynar. ^{2,21}

Vücudumuzun en karışık ve önemli destek dokularından biri olan kemik dokusunun kendine özgü bir rejenerasyonu vardır. ⁴⁹

Kemik onarımı, hücrelerin metabolik fonksiyonlarına etki eden çok çeşitli endojen ve eksojen faktörlerin etkisi altındadır. Bu faktörlerin bazıları kemik onarımını geciktirir, bir kısmıda hızlandırır. ³⁷

Kemik onarımını yavaşlatan faktörler arasında; Kortikosteroidler, Alloksan diabeti, Kastrasyon, Raşitizm, Anemi, Yüksek dozda A ve D vitaminleri, Amino aseto nitrik, Bone-wax, Sinir kesilmesi, Röntgen irradiasyonu, Hiperbarik oksijen, Çinko eksikliğini sayabiliriz. ³⁷

Kemik onarımını hızlandıran faktörler ise; A ve D vitaminleri, Kondroitin sülfat, Dehyalüronidase, Antikoagulan ilaçlar, Ultrason, Elektrik akımı, Hiperbarik oksijen, Fizik egzersizleri, Calcitonin, İnsülin, Thyrotropin, Karđilaj ekstreleri'dir. ³⁷

Bu faktörler, bugün büyüme hormonlarının ve anabolizmaların katıldığı ileri sürülmektedir.

Kemik kaybının az olduğu defektlerde kemiğin kendi osteojenik aktivitesini hızlandırarak onarımını sağlamak ilk düşünülecek konudur.

Araştırmamızda anabolik steroid hormon kullanmamıza neden, ameliyat öncesi ve sonrası bakımında, androjenik etkisinin olmayışı, osteojenik aktiviteyi arttırdığına inanılması, osteopöroz tedavisinde, öncelikle büyüme hormonu mevcut olana kadar kullanılmalıdır.

4,7,29,48 -

Çalışmamızda, kobaylarda yeni bir anabolik steroid olan Nandrolone phenyl propionate (Durabolin)'in kemikteki defektin iyileşmesi üzerine etkisini araştırdık.

Araştırmamızda izlediğimiz makroskopik, histopatolojik, radyolojik, radyodensitometrik ve biyokimyasal safhaları ele alacağız.

Witteck ve Arkadaşları, sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda Testosteron'un kemik metabolizmasında rol oynayabileceğini savunmuşlardır. ⁶⁰

Kowalewski, anabolik steroid olan Metylttestosteron (Metandren) ve Testosteron propionate'in (Oneton) uygulanması ile kemiğin histolojik görünümünde pek az bir etkisi olduğunu bildirmiştir. ²⁶

Shklar ve Arkadaşları, sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda periodonsium'un osteojenik ve bağ dokusu aktivitesinin Testosteron tarafından hızlandırıldığını bildirmişlerdir. ⁴⁵

Koskinen, yaptığı deneysel çalışmalarda anabolik steroidlerin kallusun çabuk matürasyonunu sağladığı, ²⁴ yine Wiancko ve Kowalewski, Methandrostenolone (Dianabol) ve Metylttestosterone (Metandren) kullanılması ile kallus gücünde bir artma olduğunu ileri sürmüşlerdir. ⁵⁹

Kochakian, doku kültürlerinde tavuk embriyosu frontal kemiğinde osteoid doku teşekkülü ve kalsifikasyonun Dehydroepiandrosteron (Psicosterone) tarafından hızlandırıldığını bildirmiştir. ²²

Kowalewski, Testosteron derivelerinin kollajen teşekkülüne olumlu yönde bir etkisi olduğunu ileri sürmektedir. ²⁷

Stern, doku kültürlerine Testosteron katılmasıyla hipofiz hormonu ile oluşturulan kemik rezorbsiyonunun inhibe edildiğini göstermiştir. ⁴⁶

Koskinen ²⁴, androjen hormon vererek farelerin tibia kemiklerinde kırık oluşturarak yaptığı çalışmada, 7. günde bariz bir şekilde kırıldak dokusu oluşumu, yeni kemik dokusunun derinden yüze doğru geliştiği, belirgin bir vaskülarizasyon olduğunu ve fibröz doku, fibröz kırıkdağa az rastlandığını bildirmiştir.

Ancak, bu Araştırmacı çalışmasında histopatolojik ve makroskopik bulgularla yetinmiştir.

Çalışmamızın 7. gün deney gurubunda ise, kavite tabanında organizasyon dokusu yanında yeni kemik dokusunun çok daha belirgin olduğu, kemik dokusuna komşu olarak geniş kırıldak dokusu da ayrıca görülmüştür. Halbuki biz, Koskinen'in histopatoloji bulgularına ek olarak yer yer ağımsı görünümde geniş bölgelere yayılan yeni kemik dokusu, çevresinde çok zengin ve belirgin osteoblastik aktivitenin bulunduğunu izledik.

Araştırmacı, 14. günde periosttan oluşan yeni kemik dokusunun görüldüğünü, bunun da osteoblastik aktivite ile olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda, 14. günde kontrol grubuna göre deney grubunda defekt tabanında oldukça geniş bir alanı içeren yeni kemik dokusu ve çevresinde belirgin osteoblastik aktivite, dış kısma doğru kemik dokusunun ağımsı görünümde kalın kemik spiküllerinden oluştuğu izlenmektedir.

Buradan da Koskinen'in 14. günde hızlı veya erken kemik iyileşmesini gösterir histopatolojik bulgularının, bizim bulgularımıza göre yetersiz olduğu kanısındayız.

Yine Araştırmacı, 21. günde trabeküler kallus ve yeni kemik dokusunun geliştiğini belirtmektedir.

21. gün deney grubu bulgularımızda, kavite hemen hemen kompakt kemik dokusu ile dolmuş, kompakt kemik dokusu dışına doğru kalın, gevşek spiküler kemik görünümü izlenmekte ve çok belirgin osteoblastik aktiviteye rastlanmaktadır.

28. günde Koskinen, periostal ve endosteal kemik teşekkülünün belirgin olduğunu söylemektedir.

Deney grubumuzun 28. gününde kavitedeki kemik dokusunun tamamıyla Havers kanallarını içeren kompakt kemik dokusu ile dolmuş olduğu, aradaki boşluklar içinde kemik dokusu yanında minimal osteoblastik aktivite görülmektedir.

Yukardaki histopatolojik verilerden anlaşılacağı üzere, Araştırmacının hızlı bir kemik iyileşmesini gösteren bulgularının yeterli olmayışı, kıyaslama yönünden bize kesin bir bilgi vermemektedir.

Tennenbaum ve Shklar'ın⁵⁰ yaptıkları araştırmada sıçanlarda deney olarak çekim yarası üzerine anabolik steroidlerin etkisini 21. güne kadar izlemişler ve sadece histopatolojik ve radyolojik çalışmalar yapmışlardır.

Bu araştırmacıların yaptıkları çalışmanın 7. gününde, alveol çukurlarının hormon alan grupta iltihabi infiltrasyonun az olduğu, kontrol grubuna göre alveol boşluğunun apikal bölgesinin osseöz olarak dolması, daha ilerlemiş şekilde bulunmuştur. Ayrıca osteoid doku yapan osteoblastların çok sayıda olduğu da belirtilmektedir.

Bizde, 7 günlük kontrol grubuna göre deney grubunda fazlaca osteoid dokunun oluştuğunu izledik. Bu da, Tennenbaum ve Shklar'ın bulguları ile uyum göstermektedir.

Bu Araştışıcılar, yine 14 günlük çekim yarasında osteoid doku miktarının fazla olduğunu bildirmektedirler.

Çalışmamızda 14. gün deney grubunda, kontrol grubuna göre bu Araştışıcıların aynı süre içinde belirttikleri gibi, biz de yeni osteoid doku miktarının fazla oluşu yanında ayrıca kalın kemik spikülleri ve çevresinde osteoblastik aktivitenin çok belirgin olduğunu saptadık. Bu bulgularımız kemik iyileşmesindeki hızlı bir tempoyu göstermektedir.

Tennenbaum ve Shklar, araştışmalarında 21 günlük hormon alan grupta alveol boşluğunun yeni oluşan kemikle hemen hemen dolmakta olduğunu, kontrol grubunda ise alveol boşluğundaki yeni kemik ve osteoid dokunun giderek bağ dokusu yerine geçtiği grlmştir.

Çalışmamızın 21. gününde deney grubunda defekt boşluğunun hemen hemen yeni kemik dokusu ile dolmuş olduğunu izledik. Ayrıca Tennenbaum ve Shklar'ın bulguları dışında, bizim bulgularımıza ek olarak defektin dış kısmına doğru spiküller halinde yeni kemik dokusu ve çevresinde çok zengin osteoblastik aktivite görülmektedir.

Bu Araştışmacılar çalışmalarını 21. güne kadar sürdürmüşlerdir. Biz, izleme süresini 28. güne kadar devam ettirdik.

28. günde de deney grubunda oldukça düzenli bir şekilde teşekkül eden yeni kemik dokusu, bükün defekt bölgesini doldurmaktadır. Kontrol grubunda ise, defekt bölgesi yeni kemik dokusu ile tam do'lamamakla beraber, defektin dış kısımlarında geniş alanlar kapsayan, henüz kemikleşme göstermeyen kıkırdak dokusu dikkatimizi çekmektedir. Bu da bizi deney grubunda kemik iyileşmesinin hızlandığını gösterir güvenilir bir sonuca vardırmaktadır.

Serum alkaleen fosfataz değerleri bize osteoblastların aktivitesini yansıtmaktadır. Dolayısıyla serumda alkaleen fosfataz değerlerini ölçerek, osteoblastik aktivite üzerine anabolik steroidlerin etkilerini saptamak mümkün olmaktadır. ²²

Anabolizanların uygulanmasıyla hayvanlarda bu enzimin serum seviyesindeki değişiklikleri konusunda pek az bilgi mevcuttur. Çalışmamızda, hayvanlardan yalnız bir defa kan alınabildiğinden ve kan alındıktan sonra hayvan öldüğünden, elde edilen verilerin az olması nedeniyle, alkaleen fosfataz seviyelerine istatistiki işlem uygulanmamıştır.

Tanabe ve Wilcox, civcivlerde Testosteron propionate'in verilmesi ile bu enzim seviyelerinde bir değişiklik görülmediğini bildirmektedirler. ⁴⁷

Kochakian, tavuk embryo frontal kemiğinden hazırlanan doku kültürlerinde ortama Dehidroepiandrosteron (Psicosterone) ilave edilmesiyle kültürde mineralizasyonun hızlandırıldığını, alkaleen fosfataz aktivitesinde herhangi bir değişikliğin görülmediğini bildirmiştir.

Tanabe ve Wilcox, Kochakian'ın yapmış oldukları çalışmalarının bulguları, bizim bulgularımızla uyum göstermemekle beraber, diğer Araştırmacıların bulguları bizi desteklemektedir.

Ronning ve Arkadaşları, sıçanlarda Testosteron Propionate ve Nandrolone phenyl propionate'nin verilmesiyle serum alkaleen fosfataz seviyelerinde bir artma olduğunu ileri sürmüşlerdir. ⁴²

Çalışmamızda deney grubunda elde edilen alkaleen fosfataz verilerindeki artma Ronning ve Arkadaşlarının bulguları ile doğrulanmaktadır.

Serum fosfataz enzimi seviyesi, anabolik tedaviye uygun cevap veren metastatik kemik tümörü olan hastalarda belirgin bir artma göstermiştir. ^{30,61}

Anabolik steroid verilmiş ve defekt meydana getirilmiş deney grubunda, kontrol grubuna oranla kemik iyileşmesi daha çabuk olmakta ve kemikteki defektin daha erken dolduğu görülmektedir.

Tennenbaum ve Shklar⁵⁰, anabolik steroid verilen hayvanlarda çekim yarasından 3 gün sonra alınan radyogramların tetkiklerinde sezilebilir bir farkın olmadığı, kök bölgesinin radyolüsent olduğu ve lamina dura ile çevrelendiğini belirtmektedirler.

Aynı araştırmada bir hafta sonra çekilen filmlerde kök bölgesinin hudutlarının belirgin olarak görülmediği ve yeni teşekkül eden kemikle radyolüsent görünümün azaldığı tesbit edilmiştir.

Nandrolone phenyl propionate (Durabolin) verilerek kobay mandibulasında meydana getirdiğimiz kemik defektinin bir hafta sonra alınan rontgen filmlerinde radyolüsent görünümde pek az bir azalmaya olduğu görülmüştür. Bu bulgularımız Tennenbaum ve Shklar'ın bulgularına uymaktadır.

14 gün sonraki rontgen filmlerimizde deney grubunda defekt tabanında radyolüsent görünümün kaybolduğu ve gözle izlenebilecek derecede radyoasitenin belirlendiği ve deney grubuna göre kontrol grubunda defektin bariz olarak gözleendiği saptanmaktadır.

Tennenbaum ve Shklar'da, 14. günde çekim yerinin güçlüğüle fark edildiğini, halbuki kontrol grubunda bariz olarak alveol boşluğunun gözleendiğini bildirmektedirler. Aynı Araştırmacılar, 21. gün sonunda alınan rontgen filmlerinde kontrol grubunda çekim yerindeki boşluğun halâ mevcut olmasına karşın, deney grubunda

radyoopak görünümün hayli ilerlediği ve çekim yerinin zorlukla belirlendiğini tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızda 21. gün sonunda alınan rontgen filmlerinde deney grubunda defektin hemen hemen kapanmakta olduğunu, defekt bölgesinde çok az bir radyoüsent alanın defektin dış kısmında olduğunu görmekteyiz. Diğer bölgelerde de radyoposite izlenmektedir. Kontrol grubunda ise defekt bölgesinde daha kapanma söz konusu olmayıp, geniş radyoüsent ve radyoopasite görünümler izlenmektedir.

Bu bulgularımız Araştırmacıların bulguları ile uyum göstermektedir. Yalnız bu Araştırmacılar deney izleme süresini 21 gün olarak bildirmektedirler.

Çalışmamızda 28. güne kadar izlenen hayvanlardan alınan rontgen filmlerinde deney grubunda defektin sınırı normal mandibula sınırına uymakta, radyoopasite normal olup, kemik defektin tamamen dolduğu, halbuki kontrol grubunda ise defektin tamamen dolmadığı kesinlikle izlenmektedir.

Koskinen'in,²⁴ deneysel kırık yaptığı sıçanlarda anabolik steroid alan grupta ikinci haftada belirgin ölçüde kallusun görüldüğü ve konsolidasyon değerlerinin 0 - 3 olarak değerlendirilmesine göre, 1,5 tan daha iyi olduğu ve bunun kontrol grubuna göre takriben bir hafta kadar ileri olduğu tesbit edilmiştir.

28. günde ise iyileşme derecesi üçüncü dereceye varmıştır.

Çalışmamızda, 7 günlük kontrol ve deney gruplarında kemik iyileşmesini gösterecek bariz bir belirtiyeye rastlanmayışının nedeni, kemik yumuşak dokulardan diseke edilirken organize durumda bulunan, henüz yumuşak olan dokunun da kaldırılmasına bağlıdır.

Bunu izleyen günlerdeki bulgularımızda, deney grubundaki iyileşme dereceleri 14. günden sonra ikinci dereceye çıkmakta, 28. günde ise üçüncü dereceye varmaktadır. Kontrol grubunda ise 28. günde ikinci dereceye kadar ulaşabilen bir iyileşme saptanmıştır. Bu da Koskinen'in çalışmalarını destekleyici nitelikte bulunmaktadır.

Deney ve kontrol grubundaki hayvanlardan birbirini izleyen dört haftanın sonunda alınan rontgen filmlerinin radyodensitometrik tetkiklerinde ölçülen sayısal değerlerde, ilk haftalarda iki grup arasında belirgin bir farkın görülmemesine rağmen, 2,3 ve 4. haftalarda belirlenen radyodensitometrik sayısal değerlerin deney grubunda, kontrol grubuna göre düşük olduğu, yani radyopak görünümünün arttığı ve bu değerlerin istatistiki yönden bir anlam taşıdığı saptanmıştır.

Turgut ve Kansu, densitometri aleti ile alınan rontgen filmlerinde okunan sayısal densite değerlerindeki azalma/ⁿⁱⁿkemik teşekkülünü, buna karşın densite değerlerindeki sayısal yükselmeler ise, kemik kaybını gösterdiğini bildirmişlerdir. 54

Buna göre elde ettiğimiz değerler, Araştırmacıların değerlerine uyum göstermektedir.

Yukarda gözlediğimiz Araştırmacılardan bazıları 21 gün izleme süresi saptamış, histolojik ve radyolojik çalışmalar yapmışlar, bazıları da araştırmalarında histolojik ve makroskopik çalışmalara yer vermişlerdir. Bu çalışmaların yeteri kadar geniş bir gözlem içinde olmadığı ve eksik kaldığı görüşündeyiz.

Bizim araştırmamızda hem histopatolojik, radyolojik, radyodensitometrik, hem de biyokimyasal çalışmalar uygulanarak çok yönlü incelemeler yapılmış, anabolik steroid grubu olan Nandrolone phenyl propionate (Darabolin) 'in osteojenik aktiviteyi arttırdığı kanısına varılmıştır.

S O N U Ğ

Araştırmamızda kullandığımız kobayların sol mandibulalaşında defekt meydana getirildi. Deney grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Deney grubuna Nandrolone phenyl propionate (Durobolin) uygulandı. Gruplar 7,14,21,28 izleme günlerini içeren 4 alt gruba ayrıldılar.

Araştırmamızda, makroskopik, histopatolojik, radyodensitometrik ve biyokimyasal çalışmalarla bulgularımızı oluşturduk.

Histopatolojik olarak deney grubundaki osteoblastik aktivitenin kontrol grubuna oranla fazla olduğu, 28. gün sonunda defektin deney grubunda erken kapandığı, kontrol grubunda ise defektin daha kapanmadığı kesin olarak saptanmıştır.

Röntgen filmlerinin radyolojik tetkiklerinde kontrol grubuna oranla, deney grubunda defektin erken kapanmasına bağlı olarak bu alanın belirgin ve yaygın bir radyoepasite gösterdiği izlenmektedir.

Yine röntgen filmlerinin radyodensitometrik ölçümlerinde elde edilen veriler, deney grubunda daha olumlu bulunarak, erken kemik iyileşmesi doğrulanmaktadır.

Serum alkalin fosfataz değerleri deney grubunda, kontrol grubuna oranla yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır.

Elde edilen bu bulgulara göre :

- 1 - Patolojik durumlara bağlı çene kemiklerinde oluşabilecek defektlerin cerrahi tedavisinde erken kemik onarımının sağlanması için,
- 2 - Çeşitli kazalar sonucu çene kemiklerinde görülen kırıklarda kallus oluşumunu, dolayısıyla kemik iyileşiminin hızlandırılması için,

- 3 - Ağız içinde kemiğe uygulanan implantlarda kemiğin daha erken iyileşmesini sağlamak için,
- 4 - İleri yaşlarda çeşitli nedenlerle oluşmuş çene kemiği defektlerinde,geç seyreden iyileşmelerde kemik onarımını hızlandırmak gayesiyle,Nandrolone phenyl propionate (Durabolin)'in kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Ö Z E T

Araştırmamızda, deney ve kontrol grupları olarak ayrılan 32 kobayın mandibulalarının sol tarafında defekt meydana getirilerek, anabolizan bir ilaç olan Nandrolone phenyl propionate (Durabolin)'in kemik iyileşmesi üzerine etkisi incelendi.

Elde edilen bulgular makroskopik, histopatolojik, radyolojik, radyodensitometrik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi.

Elde ettiğimiz sonuca göre, çene kemiklerinde meydana gelebilecek defekt ve kırıklarda veya kemik bütünlüğünün bozulduğu durumlarda Durabolin' in kemik iyileşmesinde arzu edilen erken onarımı gerçekleştireceği inancına vardık.

Kanımızca, çalışmamız bu konuda diğer araştırmalara olumlu katkıda bulunacak niteliktedir.

K A Y N A K L A R

- 1 - Aegerter, E. and Kirkpatrick, A.J. : Orthopaedic Physiology, Pathology, Radiology. 4th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. London - Toronto, 1975
- 2 - Archer, H.W. : Oral and Maxillofacial Surgery. 5th ed. Vol.II, W.B. Saunders Co. Philadelphia. London - Toronto, 1975
- 3 - Armstrong, W.D.; Knowlton, M.; and Couze, M. : Influence of Estradiol Testosterone Propionate on Skeletal Atrophy from Disease and on Normal Bones of Mature Rats. Endoc. 36 : 313 - 322, 1945
- 4 - Baker, C.E. : Physicians Desk Reference. 30th ed. Medical Economics. Oradell, N.J., 1977
- 5 - Basset, C.A.L. : Current Concepts of Bone Formation. J. Bone and Joint Surg., 44-A: 1217 - 1244, 1962
- 6 - Basset, C.A.L. and Becker, R.O. : Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress. Science., 137: 1063-1064, 1962
- 7 - Briggs, H.M. and Brotherton, J. : Steroid Biochemistry and Pharmacology. Academic Press; London and New York, 1970
- 8 - Cruess, L.R. and Dumont, J. : Fractures. Edited by Rockwood A.C. and Green. P.D., Vol.I, J.B. Lippincott Co. Philadelphia-Toronto, 1975
- 9 - Çakırgil, S.G. : Ortopedi ve Travmatoloji. A.Ü.Tıp Fakültesi Yayınlarından, Sayı: 341, A.Ü. Basımevi, Ankara 1977
- 10 - De Palma, F.A. : The Management of Fractures and Dislocations. Vol. I, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1959

- 11 - Dziewiatkowski, D.D. : Isolation of Chondroitin Sulphate-S³⁵
from Articular Cartilage of Rats. J. Biol. Chem., 56:
187-189, 1951
- 12- Fitton-Jackson, S. : The Fine Structure of Developing Bone in the
Embryonic Fowl. Proc. Roy. Soc. Biol., 146:270-280, 1956
- 13- Frost, H.M. : Laws of Bone Structure. Charles C. Thomas, Spring-
field, III, 1964
- 14 -Glimcher, M.J. : A Basic Architectural Principle in the Organiza-
tion of Mineralized Tissues. Clin. Orthop., 61:16-36, 1968
- 15- Grant, M.E. and Prochop, D.J. : The Biosynthesis of Collagen. New
Eng. J. Med., 286: 291 - 300, 1972
- 16- Goth, A. : Farmakoloji, Frensipler ve Kavramlar (Tercüme: Kaymak-
çalan, Ş., Kayaalp, O.S., Kiran, K.B.,) Ankara Üniversitesi
Basımevi, Ankara, 1971
- 17- Ham, A.W. : Histology. 7th ed. J.B. Lippincott Co. Philadelphia,
1974
- 18- Hardenbach, W. : Experimentelle and Klinische Erfahrungen über den
Einfluss Von Hormonen auf die Knochenbruchheilung. Münch.
Med. Wochenschr., 100 : 1357, 1958
- 19- Idem : Radioautographic Visualization of Disposition in the
Articular Cartilage and Bone of Suckling Rats Following
Injection of Labelled Sodium Sulphate. J.Exp.M., 93: 451
1951
- 20- Kandemir, İ. : Farmakoloji, Tedavinin Esası. Ayyıldız Matbaası,
Ankara, 1975
- 21- Kazanjian - Converse : Surgical Treatment of Facial Injuries.
3rd. Ed. Vol. I. The Williams and Wilkins Co. Baltimore,
1974

- 22- Kochakian, D.C. : Anabolic Androgenic Steroids. Springer-Verlag.
Berlin-Heidelberg-New York. 1976
- 23- Koskinen, S.V.E. : The Effect of Growth Hormone and Thyrotropin
on Human Fracture Healing. Acta Orthop. Scan. Suppl. 62,
1963
- 24- Koskinen, S.V.E. : The Influence of Hormonal Treatment and Orchiectomy, Oophorectomy and Thyroidectomy on Experimental Fractures. Acta Orthop. Scan. Suppl. 80, 1965
- 25- Kowalewski, K. and Gouws, F. : The Effect of 17-Ethyl-19-Nortestosterone (Nilevar) on the Uptake of Radio Sulfur in the Fractured Humerus in the Rat. Surg. Gynecol. and Obst., 105: 1-4, 1957
- 26- Kowalewski, K. : Uptake of Radio Sulfate in Growing Bones of Cocherels Treated with Cortisone and Certain Anabolic-Androgenic Steroids. Endoc., 63: 759-764, 1958
- 27- Kowalewski, K. and Yong, S. : Bone and Urinary Hydroxyproline in Normal and Hypotroid Rat with a Long Bone Fracture. Acta Endoc., 56: 547-553, 1967
- 28- Kruger, O.G. : Textbook of Oral Surgery 4th ed. C.V. Mosby Co. St. Louis, 1974
- 29- Krüskemper, L.H. : Anabolic Steroids. Akademik Press, New York London, 1968
- 30- Iazsic, J. and Schilling, A.; Bellin, J., Gottesman, E.D., Schulman, G.A. : Effect of Testosterone on Patients with Bone Metastases, J. Amer. Med. Ass., 148: 1502-1507, 1952
- 31- Martini, L., and Pecile, A.: Hormonal Steroids. Biochemistry, Pharmacology and Therapeutics. Vol. I. Academic Press. New York and London, 1964
- 32- McLean, F.C., and Urist, M.R.: Bone; Fundamentals of the Physiology of Skeletal Tissue. 3rd Ed. rev. and emb. Chicago Univ. of Chicago. Pr. 1968

- 33- Mindell, R.E., Rodbard, S., Kwasman, G.B. : Chondrogenesis in Bone repair. Clin. Orthop. related. Reserch 79 : 187-197, 1971
- 34- Moffot, W.L., Francis, W.C. : Estrogen in Bone Repair. Surg. Gynec. and obsted. 101 : 331, 1955.
- 35- Murray, R.C. : The Timing of the Fracture Healing process. J. Bone and Joint Surg. 23: 598-603, 1941
- 36- Nilsonne, U. : Biophysical investigations of the mineral phase in Healing Fractures. Acta Orthop. Scand. Suppl. 37: 1957
- 37- Penttinen, R. : Biochemical Studies of Fractures Healing in the Rat. Acta Chir. Scand. Suppl. 432, 1972
- 38- Pritchard, J.J. and Ruzicka, A.J. : Comparison of Fracture repair in the frog lizard and Rat. J. Anatomy 84: 236, 1950
- 39- Potts, J.W. : The role of the hematoma in Fracture Healing. Surg. gynec. and obst. 57: 318-324, 1933
- 41- Rhielander, F.W. and Baragaray R.W. : Microangiography in Bone Healing. J. Bone and Joint Surg. 44-A : 1273-1298, 1962
- 40- Rabhan, N.W. and Haas, M.I. : The role of the Fracture Hematoma in the Union of Long Bones. J. Bone and Joint Surg. 51-A 1036, 1969
- 42- Ronning, O., Makinen, E., Lahtinen, K., Faljola, E. : Effect of Nandrolone Phenyl Propionate on the Bone of young Rats. Endoc. 75 : 477-484, 1964
- 43- Shafer, G.W., Hine, K.M., Levy, M.B. : A Textbook of Oral Pathology. 3th ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London-Toronto, 1974
- 44- Shands, R.A., Raney, B.R., Brashear, R.H. : Handbook of Orthopedic Surg. C.V. Mosby Co. Saint Louis, 1967
- 45- Shklar, G., Chauncey, H.H., Shapiro, S. : The effect of Testosterone on the Periodontium of Normal and Hypophysectomized rats. J. Periodont. 38: 203 - 210, 1967

- 46 - Stern, P.H. : Inhibition by steroids of parathyroid hormone induced Ca^{45} release from Embryonic Rat Bone invitro. J.Pharmacol. exp. Ther. 168: 211 - 217, 1969
- 47- Tanabe,Y. and Wilcox,F.H. : Endocrine Control of Serum Alkaline Phosphatase activity. Poultry Sci. 49 : 411-416, 1961
- 48- Tavat,S., Garan,R., Artunkal,S., Akçasu,A. : Farmakoloji ve Tedavide Tatbiki. Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1961
- 49- Teneff,S. : Experimental Studies on Vascularization of Bone Calluses. The J. of the inter. Coll of Surg. 13: 186-188 1950
- 50- Tennenbaum,R. and Shklar,G. : The Effect of and Anabolik Steroid on the Healing of experimental Extraction wound. Oral Surg. 30: 824-834, 1970
- 51- Thomas,P. : Guide to Steroid Therapy. Lloyd-Luke Ltd. London 1968
- 52- Trueta,J. : The Role of the Vessels in Osteogenesis. J. Bone and Joint Surg. 45-B : 402 - 418, 1963
- 53- Turek,L.S. : Orthopaedics. Principles and their applications. 2nd ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia-Toronto, 1967
- 54- Turgut,E., Kansu,H. : Flap Operasyonu Takiben Standardize edilen paralel teknikle alınan seri radyografların Mikrodensitometrik Analizleriyle kemik rejenerasyonunun Takibi. Hacettepe Diş Hek. Fak. Der. 1 : 48-57, 1977
- 55- Udupa,K.N. and Parsad,J.C. : Chemical and Histochemical Studies in the Organic Constituents in Fracture Repair, in Rats. J. Bone and Joint Surg., 35-B : 770 - 779, 1963

- 56- Urist, M.R. and Johnson, R.W. : The Healing of Fractures in Man Underclinical Conditions. J. Bone and Joint Surg. 25: 375 - 426, 1943
- 57- Uslu, B. : Osteoblastların Kollagen Sentezindeki Rolünün Otoradyolojik İncelenmesi. Acta Orthop et Traum. Turcica X1-2: 79-83, 1977
- 58- Waite, E.D. : Textbook of practical Oral Surgery. Lea and Febiger, Philadelphia 1972
- 59- Wiancko, K.B. and Kowalewski, K. : Strength of Callus in Fractured Humans of Rat Treated with antianabolic and anabolic Compounds. Acta Endoc. 36 : 310-318, 1961
- 60- Wittek, J., Altman, K., Gordon, G.G., Southren, L.A. : The Metabolism of the 7α - 3 H - Testosterone by Rat Mandibular Bone. Endoc. 94 : 325-329, 1974
- 61- Woodard, H.Q., Escher, G.C., Farrow, J.H. : Changes in the blood Chemistry of Patients with disseminated Carcinoma of the Breast During Endocrine Therapy Cancer. 7 : 744-757, 1954
- 62- Wray, B.J., and Lyrich, J.C. : The Vascular Response to Fracture of the Tibia in the Rat. J. Bone and Joint Surg. 41-A : 1143 - 1148, 1959

