

31178

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE  
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ÇENE-YÜZ KIRIKLARINDA FARKLI DERECELERDEKİ EKSTERNAL  
TRAVMANIN VE DEĞİŞİK TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN SERUM  
ALKALEN FOSFATAZ SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN  
KLİNİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

(DOKTORA TEZİ)

Dt. Belgin GÜLSÜN

Doktora Yöneticisi  
Doç. Dr. Behçet EROL

DIYARBAKIR - 1993

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ VE YÖNTEM ..	20
BULGULAR .....	27
TARTIŞMA .....	41
SONUÇ .....	57
ÖZET .....	59
SUMMARY .....	60
KAYNAKLAR .....	61

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kemiğin normal yapısı, osteoblastik hücreler ile osteoklastik hücreler arasındaki aktivitenin dengesi ile değerlendirilir. Kemik diğer vücut dokuları gibi dinamik bir dokudur. Biyokimyasal ve vasküler faktörlerden, beslenme ve endokrinal bozukluk ile enfeksiyon ve travma gibi faktörlerden fazlası ile etkilendir. Diğer yandan, kemik iliği hematopoetik sistemin bir parçası olduğu için, kan yapısı ile kemik dokusu arasında direkt bir ilişki mevcuttur.

Labil bir doku olan kemikte aşırı osteoklastik aktivite osteoporosise yol açar. Aşırı osteoblastik aktivite ise osteosklerosise neden olur. Kemiğe yapılan aşırı baskı, enflamasyon, senilite, kullanılmama ya da yetersiz beslenmeler sonucu atrofiler ortaya çıkabilir. Genel atrofi; yaşlı hastalar ve hiperparatiroidizmde, lokal atrofiler ise; enflamasyon, baskı ve kullanılmama sonucunda görülür.

Kemik fizyolojisinde osteoblast ve osteoklastların yanında minerallerin de rolü vardır. Kan dolaşımının yetersiz kaldığı durumlarda kemiğin fizyolojisi ve yapısı bozulmakta ve nekrozlar oluşmaktadır. Ayrıca hormonal değişiklikler, kalsiyum dengesi, mekanik stresler, diyet, hücresel yaşlanma ve vasküler değişiklikler kemiğin remodelinginde rol oynamakta ve osteoporosisleme neden olmaktadır.

Kemik kalsifikasyonu ve şekillenmesi ile ilgili olarak geçmişte bir çok çalışma yapılmış ve bu durumu etkileyen faktörler açıklanmaya çalışılmıştır. Enzimler ve kemik fizyolojisini de kapsayan bu çalışmalar çok eskilere dayanmaktadır <sup>27, 50</sup>. Literatürde, kemik formasyonu ve kalsifikasyonunda önemli rolü olduğu ileri sürülen ve bu enzimlerden olan alkalen fosfataz ile ilgili çok sayıda çalışmaların yapıldığı dikkati çekmekte olup <sup>11, 22, 27, 35, 39, 50, 61</sup>, serum alkalen fosfataz (ALP) seviyesinin karaciğer ve kemik hastalıkları başta olmak

üzere birçok sistemik hastalıklarda ve kemik fraktürlerinde değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir.

Konu ile ilgili literatürler gözden geçirildiğinde; alkalen fosfatazın yaş, cinsiyet, büyüme-gelişim, hamilelik, beslenme ve ilaç kullanımı ile çeşitli malign ve sistemik hastalıklarda ve travma durumlarında gösterdiği değişiklikleri ve osifikasyondaki rolünü inceleyen çok sayıda çalışmaların yapıldığı görülmektedir.

Bu görüşten hareketle araştırmamızda, herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan maksillofasiyal fraktürlü 30 erişkin hastada, eksternal travmanın ve farklı tedavi yöntemlerinin serum alkalen fosfataz seviyesinde değişiklik yapıp yapmadığı konusunda yeni bir yorum getirmeyi amaçladık.





## GENEL BİLGİLER

Tıpta enzimler, diagnostik bir değeri olan protein katalistleridir <sup>5, 31</sup>. Küçük miktarlarda etkilidirler ve genellikle kimyasal reaksiyonun tipine özgüdürler. İnsan, bitki, hayvan ve mikrobiyal organizimlerde yaklaşık 700 enzim belirlenmiştir <sup>5</sup>.

Bazı herediter hastalıklarda enzim defektlerinin olduğu ve bu defektlerin dokularda da bulunduğu saptanmıştır. Alkalen fosfataz veya transaminaz gibi bazı enzimler, birçok dokudan kaynağını alan karmaşık bir yapı gösteren enzimlerdir<sup>5</sup>.

Alkalen fosfatazın (ALP) sistematik ismi, EC 3.1.3.1.; orthophosphoric acide monoester phosphohydrolase'dır <sup>3, 7, 10, 14, 27, 33, 46, 56</sup>. Bu enzim kemiklerde, karaciğer, böbrek, barsaklar ve plasentada bulunan bir enzimdir <sup>2, 3, 32, 45, 56</sup>.

Yapılan bir çalışmada, insan ve hayvan serumundaki alkalen fosfatazı karaciğer, barsak ve kemik gibi farklı dokulardan farklı izoenzimlerin bir yansıması olarak düşünüldüğü rapor edilmiştir <sup>35</sup>. Bu nedenle alkalen fosfataz, serum alkalen fosfataz (S-ALP) ve doku kökenli (kemik dokusu) nonspesifik alkalen fosfataz olmak üzere iki farklı şekilde düşünülür.

Alkalen fosfataz izoenzimleri optimum aktivitelerini invitro yaklaşık pH 10'da gösterirler <sup>3, 56</sup>. Alkalen fosfataz vücuttaki bütün dokularda vardır ve özellikle ince barsak epitelinde, böbrek tübülüslerinde, kemikte (osteoblastlar), karaciğer ve plasentada yüksek seviyelerde görülür <sup>56</sup>. Bu enzimin metabolik fonksiyonu tam anlaşılacakla birlikte, barsaklarda lipid transportunda ve kemikte kalsifikasyon sürecinde rolü olduğu sanılır <sup>56</sup>. Serumdaki alkalen fosfataz 56°C ısıda hızlı bir şekilde denatüre olur. Fakat daha düşük ısılarda nispeten stabildir <sup>18, 56</sup>. En stabil olanı plasental izoenzimlerdir <sup>18, 56</sup>. Genellikle

oda ısısında saklanan enzimler hafif, fakat 1-6 günlük dönemin üzerinde % 3-6, 6 saatlik bir sürenin üzerinde ise %1'lik bir aktivite artışı gösterirler <sup>56</sup>. Hatta buzdolabı ısısında depolanmış serumlarda aktivite yavaş yavaş artar (günde %2). Dondurulmuş serumlarda aktivitede bir düşme vardır. Serum çözüldükten sonra yavaş yavaş tekrar artmaya başlar <sup>3, 56</sup>.

Kan pıhtılaşmasıyla ilgili enzimler ve intravasküler kan pıhtılarının yok edilmesi dışında, enzimlerin çoğunun plazmada metabolik rolleri yoktur <sup>51</sup>. Plazmadaki bazı enzimlerin aktivitesi anormal durumların saptanmasında faydalı bir göstergedir <sup>51</sup>. Örneğin, akut pankreatitide serum amilaz yükselir. Prostat kanserli olgularda plazma asit fosfataz seviyesi pH 6'da çok yüksektir ve eğer tedavi etkili olursa serum seviyesi düşer. Bir çok kemik hastalıklarında kan alkalin fosfataz aktivitesi belirgin olarak yükselmiştir. Raşitizmin hızlı bir şekilde iyileştiği ve kemik rejenerasyonunun hızlı olduğu diğer durumlarda alkalin fosfataz seviyeleri yüksek bulunur. Bununla birlikte hepatik obstrüksiyon olgularında da alkalin fosfataz yüksektir <sup>17,51,56</sup>.

Yakın geçmişte miyokart hasarı olanlarda, SGOT (Serum glutamate-oxaloacetate aminotransferase), LDH (lactate dehydrogenase) ve diğer enzimlerin kardiyak hasarın tahmininde prognostik ve diagnostik bazı değerleri vardır. Karaciğer hastalığında da bu enzimlerin ve diğer bazı enzimlerin (aldolase gibi) plazma seviyelerinde yükselme olur <sup>51</sup>.

HARRIS <sup>18</sup>, alkalin fosfataz ile ilgili bilgilerin son yıllarda belirgin bir ilerleme kaydettiğini ve kendilerinin 1989'lu yıllardaki bilgilerinin 3-4 yıl öncesine göre daha fazla olduğunu, ancak bu konuda yine de bilinmeyen çok şey bulunduğunu ileri sürmüştür. Bu araştırmacı, alkalin fosfatazla ilgili çalışmaları; çeşitli enzimlerin tayini ve karakterizasyonu, genlerdeki yeri, enzim seviyesinde polimorfizm, DNA ve gen yapıları, membrana bağlanma, hipofosfatazi, malignansilerde alkalin fosfataz ve bu enzimin fonksiyonu gibi başlıklar altında toplamıştır.

Alkalen fosfatazlar glikoproteinlerdir ve en az dört gende bulunurlar

18. Bunlar:

a– Karaciğer/kemik/böbrek lokalizasyonu olarak bilinen nonspesifik doku alkalen fosfatazi. Bu lokalizasyonu esas olarak, osteoblastik hücrelerin plazma membranında lokalize olduğu yerde kemik mineralizasyonunda yüksek aktivite gösterir.

b– Barsak mukozasındaki şekli, barsak lokalizasyonu olarak ifade edilebilir ve epitelial hücrelerin fırçamsı kenarlarında bulunur.

c– Plasental lokalizasyonu, karakteristik olarak gebeliğin 12. haftasından sonra görülür.

d– Plasental benzeri lokalizasyonu. Bu plasental alkalen fosfataza çok benzerdir. Fakat plasental alkalen fosfatazın yapı ve özellikleri ile aynı değildir. Sağlıklı kişilerde ve yalnızca testis ve timusda çok küçük miktarlarda bulunmuştur.

Barsak, plasental ve plasental benzeri lokalizasyonları birbirine yakın bir şekilde bağlanırlar ve 2 nolu kromozomun ( $q^{34} - q^{37}$ ) uzun kolu ucuna yakın lokalize olurlar 18. Karaciğer/kemik/böbrek lokalizasyonları ise aksine, 1 nolu kromozomun ( $p^{36} - p^{34}$ ) kısa kolu ucuna yakın bir şekilde bulunurlar.

Protein seviyesinde ve enzimde, farklı alkalen fosfatazları incelemek ve saptamak için çok farklı biyokimyasal ve immünolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler içinde özellikle faydalı olan üç genel yöntem vardır 18. Bunlar; termostabil çalışmalar, inhibisyon çalışmaları ve immünolojik çalışmalardır.

Plasental ve plasental benzeri alkalen fosfatazlar belirgin olarak termostabildirler. Bunlar 1 saat veya daha fazla süreyle aktivitelerini kaybetmeksizin  $65^{\circ}\text{C}$ 'de ısıtılabilirler. Bunun aksine, barsak ve karaciğer/kemik/böbrek alka-

len fosfatazları aynı şartlarda hızlı bir şekilde inaktive olurlar. Bununla birlikte barsak alkalin fosfatazları, karaciğer/kemik/böbrek alkalin fosfatazlarından daha termostabildir <sup>18</sup>.

Karaciğer alkalin fosfatazi serumda da gösterilmiştir ve kemik alkalin fosfatazından daha termostabil olduğu düşünülür <sup>18</sup>.

Alkalin fosfatazlara etki eden ve yaygın olarak bilinen beş inhibitör vardır <sup>18</sup>. Bu inhibitörlerin her biri farklı alkalin fosfatazları farklı bir şekilde etkiler. Bilinen bu inhibitörler; L-phenylalanine, L-homoarginine, L-Leucine, Levamisole ve L-phenylalanylglycylglycine'dir.

Plasental ve plasental benzeri alkalin fosfatazlar immünolojik olarak çok benzerdirler.

HARRIS (1989), 1960'larda arkadaşları ile birlikte Londra'da enzim seviyesinde polimorfizm ile ilgili uzun süreli bir çalışma yaptıklarını rapor etmiştir <sup>18</sup>.

DNA seviyesinde dört gende yapılan çalışmalarda intestinal, plasental, plasental benzeri ve karaciğer/kemik/böbrek alkalin fosfatazlarının yapısı arasında önemli bir fark olduğu görülmüştür <sup>18</sup>.

HARRIS (1989), SMITH ve arkadaşları (1983) farklı araştırmacıların yaptıkları birçok çalışmada, serum ve bütün dokulardaki karaciğer/kemik/böbrek alkalin fosfatazında büyük bir yetmezlik ve kemik mineralizasyonunda bozukluk ile karakterize olan ve hipofosfatazi olarak bilinen bir metabolik hastalık rapor edildiğini bildirmişlerdir <sup>18, 51</sup>.

İnsan vücudunda intrasellüler olarak sentez edilen yüzlerce enzim vardır <sup>56</sup>. Bunlar; plazma spesifik enzimleri, salgılanan enzimler ve sellüler enzimler (alkalin fosfataz gibi) olmak üzere klasifiye edilirler.

Kan plazmasında dokulardan kaynağını alan veya kan eleman-

larından oluşan çok sayıda enzim vardır. Bu enzimler mitokondrilerde, endoplazmik retikulum (mikrozomal fraksiyon, özellikle ALP yönüyle zengindir), nukleuslar ve hücre yapısının diğer komponentlerinde bulunur <sup>17</sup>. Alkalen fosfataz birçok dokuda ve özellikle kemikte, kalsifiye kıkırdakta, barsak mukozasında, karaciğerde ve böbreklerde yaygın olarak bulunur. Plasental ALP; kemik, karaciğer ve böbrek ALP'dan farklıdır <sup>33</sup>.

Plasental ALP hamile kadınlarda ve hamileliğin 16. ve 20. haftaları arasında saptanabilir <sup>17</sup>. Renal ALP sağlıklı insan serumunda görülmez ve yalnızca böbrek hastalıklarında ve ender olarak görülür. Fakat böbrek transplantasyonlarının reddedildiği bazı olgularda görüldüğü rapor edilmiştir <sup>17</sup>.

Yaklaşık 2 yüzyıl önce kemiğin yaşayan ve aktif olarak metabolize olan bir doku olduğu gösterilmiştir. Bundan sonra kemiğin temel fizyolojisi hakkında nispeten daha az şey keşfedilmiştir. Yeni kemik oluşum mekanizması ve alkalen fosfatazın bu oluşumda oynadığı rol, problemin en karışık yönüdür <sup>50</sup>.

SIFFERT (1950) yaptığı bir çalışmada, osteogenesisin fizyolojisini ve kemik iyileşmesini ve ALP'in bundaki rolünü histokimyasal tekniklerle incelemiştir <sup>50</sup>. Bu araştırmacı, ROBISON'un 1923'te gelişmekte olan kıkırdak ve kemikte organik fosfatlardan inorganik fosfatları ayırma kapasitesi olan bir enzim tanımladığını bildirmiştir. Bu ilk keşif ile, kemiğin kalsifikasyon mekanizmasındaki problem çözülmüş gibi oldu. ROBISON 1934'te kalsifiye olan dokularda kalsiyum tuzlarının temel yapıda depozisyonu ile ilgili ikinci bir mekanizma önermiştir <sup>50</sup>. Araştırmacı bu önerisinde, fosfataz içeren diğer dokuların bu ikinci mekanizmanın eksik olması nedeniyle kalsifiye olamayacaklarını ileri sürmüştür. Fosfataz aktivitesi için substrat rolü gören fosforik esterleri, kalsifikasyon bölgelerindeki dokularda bulunmadığı için, enzime uygun substratın yapılabileceği diğer bir sisteme ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. GUTMAN isimli araştırmacı (1941), glikogenolizis ile ilgili fosforilaz enziminin bu amaç için uygun olduğunu

rapor etmiştir <sup>50</sup>.

ALP'ın kalsifiye olmayan dokularda (karaciğer, fibrosarkomata, raşitik kemik, nonossifiye osteojenik sarkoma gibi) gösterilmesi, fosfatazların yalnızca kalsifikasyonla ilgili olmadığını açıklamaktadır <sup>50</sup>. Alkalen fosfatazın preossöz dokularda, kalsifikasyondan ziyade, matriks depozisyonundaki metabolik olaylarla yakından ilgili olduğu bildirilmiştir. SIFFERT 1950'li yıllarda yaptığı bir çalışmada, fosfatazların rolünün karışık olduğunu, matriks formasyonu ile mi, kemik kalsifikasyonu ile mi, yoksa her ikisiyle mi ilgili olduğunun bilinmediğini rapor etmiştir <sup>50</sup>.

Osteoindüktif potansiyeli olan hücrelerin alkalen fosfataz aktivitesi yönüyle zengin olduğu rapor edilmiştir <sup>61</sup>. Bunun aksine, osteoindüktif aktivitesi olmayan hücrelerde bu enzim aktivitesi düşüktür. Fakat bu iki grup hücre arasında asit fosfataz aktivitesi yönüyle farklılık yoktur. Epitelial kökenli hücreler için yüksek alkalen fosfataz aktivitesi spesifik değildir <sup>61</sup>.

REDDI ve HUGGINS (1972) ve JAFFE (1976) alkalen fosfatazın membrana bağlı bir enzim olduğunu ileri sürmüşlerdir <sup>22, 43</sup>. ROBISON (1923), alkalen fosfatazın, kalsiyum fosfatın lokal konsantrasyonunu artırdığını ve hekzomonofosfatı hidrolize ettiğini rapor etmiştir <sup>11, 61</sup>. Bazı araştırmacılar, alkalen fosfatazın kalsifikasyon olayı için önemli olabilmekle birlikte kritik bir faktör olmadığını ileri sürmüşlerdir <sup>61</sup>. Bununla birlikte, STRATES ve arkadaşları da (1971), bu enzimin kalsifikasyondaki rolünü kabul etmezler <sup>54</sup>.

Yapılan bir çalışmada ise, bir kollojen kalsifikasyonu inhibitörü olan inorganik pirofosfatın tahribiyle kemik oluşumunun bulunduğu tarafta alkalen fosfatazın etkileri rapor edilmiştir <sup>12</sup>.

Bazı araştırmacılar kemik ve kalsifiye olan kıkırdağın matriksinde alkalen fosfataz aktivitesi gösterilmesinin, alkalen fosfatazın kalsifikasyondaki rolünde spekülasyonlara neden olduğunu ileri sürmüşlerdir <sup>11</sup>.



Büyüme ve gelişim sırasında çene kemikleri ve uzun kemiklerde alkalen fosfataz ve asit fosfataz aktiviteleri yapılan deneysel çalışmalarla araştırılmıştır<sup>6, 27, 43</sup>. KUFTINEC ve MILLER (1972), uzun kemikler ve mandibulalarda bu iki enzimin aktivitesini saptamak için bir seri longitudinal çalışma yapmışlardır<sup>27</sup>. Yapılan bu çalışmada, iki enzimin optimum pH'sı 5.4 ve 10,2 olarak kaydedilmiş olup, asit fosfataz aktivitesi yükselirken, alkalen fosfataz aktivitesinin düştüğü rapor edilmiştir. Gözlenen bu yükselmelerin, gelişmekte olan kemikte (organik matriks ve mineral formasyonu) fosfataz aktivitesi ve diğer biyokimyasal değişikliklerle ilgili olduğu ileri sürülmüştür<sup>27</sup>.

Kemik gelişiminde biyokimyasal parametreler tam olarak anlaşılacakla beraber son yıllarda bu konuda ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır ve fosfatazların (alkalen fosfataz ve asit fosfataz) bu konudaki rolünün tartışılması bildirilmiştir<sup>27</sup>. 1923'lerde ROBISON, gelişmekte olan kemiğin değişik substratlarda fosfataz aktivitesi içerdiğini rapor etmiştir<sup>27</sup>. Diğer bir çok araştırmacı tarafından da fosfatazların ossifikasyondaki rolü doğrulanmış fakat bu rolün matriks formasyonunda ve ATP'den enerji salınımında olduğu ileri sürülmüştür<sup>27</sup>.

Enzimlerin rolü belirsiz değildir. Ancak, kemik gelişimi sırasında alkalen ve asit fosfataz aktiviteleri tam olarak bilinmemektedir.

Yapılan bir çalışmada osteokalsin olarak bilinen ve K vitaminine bağımlı bir protein izole edilmiştir<sup>39</sup>. Bu proteinin yalnızca kemikten kaynağını aldığı düşünülür. Kanda dolaşan bu proteinin serum seviyesi bugün için ölçülemez. PRICE ve arkadaşları (1981), osteokalsinin osteoblastik aktiviteyi tam olarak yansıttığının sanıldığını rapor etmişlerdir<sup>42</sup>.

Alkalen fosfataz birçok hastalıklarda (primer hiperparatiroidizm, çeşitli malign durumlar, sarkoidosis, kronik böbrek yetmezliği gibi) ya normal sınırlar içindedir veya önemli ölçüde yükselmiştir<sup>56</sup>.

Hipofosfatemili hastalarda plazma alkale fosfataz aktivitesi genellikle normaldir. Bununla birlikte eğer kemik lezyonları gelişmişse ALP'de artma eğilimi vardır ve bazı kemik hastalıklarında normal olabilir<sup>56</sup>. Hipofosfatazi irsi olabilen bir metabolik kemik bozukluğudur<sup>60</sup>. Bu hastalık, alkale fosfataz aktivitesinin normalin altında oluşu, mineralize olmamış aşırı bir matrikste (osteoidosis) defektif bir kemik mineralizasyonu ile sonuçlanan ve hem fosfoetanolamin (phosphoethanolamine) hem de pirofosfatın üriner atılımında artış ile karakterizedir<sup>18, 60</sup>.

Serum alkale fosfataz ölçümleri iki grup hastalığın incelenmesinde özel bir önem taşır<sup>17, 56</sup>. Bunlar hepatobiliyer hastalık ve osteoblastik aktivitenin artması ile birlikte olan kemik hastalığıdır. Yıllarca diğer dokulardan (özellikle kemikten) karaciğere ulaşan alkale fosfatazın safraya salındığı ve hepatobiliyer hastalıkta bulunan yükselmiş serum enzim aktivitesinin, enzimin safra ile atılışındaki yetersizliğin bir sonucu olduğuna inanılmıştır. Bununla birlikte son zamanlardaki çalışmalar, karaciğerin safra kanallarının herhangi bir tıkanma şekline olan cevabı, daha fazla ALP sentez edilmesidir.

Kemik ve karaciğer hastalıklarının tanısı amacıyla KAY, KING, BODANSKI ve ROBERT tarafından, 1920-1930'larda, serumda enzim aktivitelerinin ölçülmesi için alkale fosfataz enziminin incelenmesine başlanmıştır<sup>3</sup>.

Alkale fosfataz ve diğer enzimlerin, birçok kemik patolojilerinde ve malign hastalıklarda tanı açısından önemli olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla rapor edilmiştir<sup>17, 18, 21, 31, 32, 34, 40, 47,50, 51</sup>.

Paget hastalığı, osteojenik sarkoma ve osteitis fibrosa cystica gibi birçok patolojik durumlarda serum alkale fosfataz aktivitesinin arttığı saptanmıştır<sup>17, 21, 31, 32, 34, 51</sup>. Yapılan klinik bir çalışma osteojenik sarkomalı olgularda serum fosfataz seviyelerinin, tümörün aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmiştir<sup>32</sup>.



Kemik hastalıkları içinde serum ALP aktivitesi seviyesinin en yüksek olduğu hastalık, Paget hastalığıdır (osteitis deformans). Bu durum osteoklastların kontrolsüz aktiviteleri ile rezorbe olan kemiğin osteoblastik hücrelerinin etkisi ile yeniden yapımının sonucudur<sup>56</sup>. Paget hastalığında serum ALP aktivitesinin değeri normal üst sınırdan 10-25 defa daha fazladır. Ancak bu değer osteomalazide (osteomalacia) hafif bir yükselme gösterir. D vitamini tedavisinde ise bu değerler yavaş yavaş düşer. Osteoporosiste değerler genellikle normaldir. Raşitizmde (rickets) değerler normalin 2-4 katı olarak görülebilir ve vitamin-D tedavisinde yavaş yavaş normale döner. Fanconi sendromunda hafif veya ılımlı bir yükselme görülür<sup>56</sup>. Primer ve sekonder hiperparatiroidizmde hafif veya ılımlı alkalin fosfataz yükselmeleri vardır. Osteojenik kemik kanserli hastalarda çok yüksek enzim düzeyleri görülür.

Meme kansinomalarının %20'sinde ve gastrointestinal karsinomatoid dokuların %75'inde plasental alkalin fosfataz bulunmuştur<sup>34</sup>.

Benign mide veya meme dokusunda plasental alkalin fosfataz saptanmamıştır<sup>34</sup>.

KAPLAN (1972), serum ALP seviyelerinde devamlı bir yükselmenin birçok organ sistemlerinden birinde ya metabolik fonksiyonu stimüle ettiği veya bir bozukluğu gösterdiğini ileri sürmüştür<sup>23</sup>.

AACH ve KISANE (1973), serum ALP seviyesindeki patolojik yükselmenin en yaygın nedenlerinin hepatik veya iskelet sistemlerindeki anormallikler olduğunu rapor etmişlerdir<sup>1</sup>. Birçok araştırmacı kemik izoenzimindeki yükselmenin genellikle osteoblastik aktivitenin artışı olduğunu bildirmiştir. Nonspesifik serum ALP aktivitesi, serum ALP seviyesindeki yükselişin nedenini açıklamada yardımcı olabilir<sup>45</sup>. Bununla birlikte kemikle ilgili olmayan spesifik izoenzim komponentinin yükselişi, kemik komponentinin yükselişini açıklamaz<sup>45</sup>.

SHARLAND (1974), tarafından yapılan bir çalışmada kemik izoenzim seviyelerinin yükseldiği en yaygın hastalığın Paget hastalığı olduğu saptanmıştır<sup>49</sup>. Bununla birlikte WOLF (1978), multiple myeloma ve osteoporosis-te serum ALP seviyesinin genellikle normal olduğunu bildirmiştir<sup>62</sup>.

Paget hastalığı, osteitis fibrosa (hyperparathyroidism), raşitizm (rickets), osteomalazi, osteosarkoma ve metastatik iskelet karsinoması gibi hastalıklarda osteoblastik aktivitede artma ve osteosarkomada aşırı bir kemik oluşumu vardır<sup>17</sup>.

1940'larda serum alkalin fosfataz ile ilgili araştırmada belirgin aktivite artışının olduğu hastalıklar 2 grupta sınıflandırılmıştır<sup>17</sup>. Bu hastalıklar; osteoblastlar veya kondrositlerin aşırı aktiviteleri ve sayısal artışı ile karakterize iskelet bozuklukları ve hepatobiliyer sistem bozukluklarıdır (ekstrahepatik veya intrahepatik safra sistemi tıkanıklığı).

GUTMAN (1959), safra kanalının ligasyonu ile serum ALP aktivitesinde belirgin ve hızlı bir artış olduğunu gösteren çok sayıda deneysel çalışmaların olduğunu bildirmiştir<sup>17</sup>. Köpeklerde bir veya daha fazla hepatik kanalın ligasyonunu takiben de serum ALP aktivitesinde artma olduğu rapor edilmiştir<sup>17</sup>.

Yapılan klinik bir çalışmada 2884 akut tıbbi sorunla gelen hastada total serum alkalin fosfataz aktiviteleri incelenmiş ve 204 hastada (%7.1) aktivitenin artmış olduğu rapor edilmiştir<sup>40</sup>. Bu hastalarda tanıların klinik, radyolojik ve histopatolojik kriterler ile konduğu vurgulanmıştır.

Normal karaciğer fonksiyon testleri yapılan hastalar için, rutin klinikal ve laboratuvar analizleri sırasında beklenmedik bir serum alkalin fosfataz yükselmesini araştırmak amacıyla sıklıkla kemiğin sintigrafik olarak görüntülenmesi gerekir<sup>45</sup>.

Alkalin fosfataz seviyesindeki yükselmelerin birçok patolojik olaylarla ilgili olup olmadığını saptamak için, 119 hastada sintigrafik bir çalışma ile

(Tc-99m MDP-25 mCi intravenöz enjeksiyonu ile) kemik görüntüleri elde edilmiştir <sup>45</sup>. Alkalen fosfataz yükselmesi olan hastalarda kemik skaninginden önceki yılda iskelet travması, osteomyelitis, hemoglobinopatiler, enflamatuar artropatiler ve malignansiler olduğu görülmüştür. Bu çalışmada alkalen fosfataz seviyeleri ılımlı (111-300 SIU/l) veya belirgin şekilde (>300 SIU/l) yükselmiş olarak bulunmuştur. En yaygın sintigrafik bulgunun artritik değişiklikler olduğu ve bu grupta birçok hastada Paget hastalığı ve travma olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle beklenmedik serum ALP yükselmesi olan durumlarda tanıya gitmek için serum ALP seviyesi ile kemik skaningi bulgularının karşılaştırılmasının yararlı olduğu ileri sürülmüştür <sup>45</sup>. Bu çalışmada 25 hastada normal kemik görüntüleri elde edilmiş ve kontrolsüz diabetes mellitus, ilaç toksisitesi ve kronik hepatitis gibi hastalıkların olduğu bu hastalarda serum ALP seviyesindeki yükselmenin kemik ile ilişkili olmadığı ve 9 hastada böbrek patolojisi olduğu bulunmuştur. Daha önce Paget hastalığı tanısı konmamış 7 hastada Paget hastalığı, 4 hastada şüphelenilmemiş metastatik hastalık ve daha sonra akciğer malignansileri tanısı konan 2 hastada hipertrofik osteoartropati görüldüğü rapor edilmiştir. Kemik anormalitesi saptanan 30 hastanın 20'sinde ilave bir kemik lezyonu olarak dejeneratif eklem hastalığı saptanmıştır.

Yapılan radyoizotopik bir çalışmada serum alkalen fosfataz aktivitesinin düşmesi ile osteogenesisin yavaşladığı saptanmıştır <sup>11</sup>.

GUTMAN (1959), STATLAND ve arkadaşları (1972) ile daha birçok araştırmacılar, serum alkalen fosfatazın kaynağını aldığı dokularda görülen çeşitli hastalıklarda enzim seviyesinin değiştiğini rapor etmişlerdir <sup>17, 52</sup>.

Aynı şekilde iskelet sisteminin travma ile karşı karşıya kalmasını takiben serum alkalen fosfataz seviyesinde değişiklikler olduğu hem deneysel hem de klinik çalışmalarla saptanmıştır <sup>35</sup>.

Travmanın insan vücudunda generalize fizyolojik bir cevap

oluşturduğu bildirilmiştir <sup>28</sup>. LAL ve arkadaşları <sup>28</sup>, birçok araştırmacının bazı proteinlerin yaralanmayı takiben yaralanan dokudaki yıkım ürünleri tarafından hepatik sentezinin stimüle edilebileceğini rapor ettiklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, komplike olmayan kapalı fraktürleri takiben belirli aralıklarla serumdaki çeşitli protein komponentlerinin, minerallerin, enzimlerin ve eritrosit sedimentasyon oranının saptanmasının, normal fizyolojik değişiklikleri göstererek iyileşme sürecinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabileceğini rapor etmişlerdir. Bu komponentlerdeki değişimlerin yaralanmanın ciddiyeti ile ilgili olabileceği ve travmayı takiben görülen anormal değişimlerin, önemli patolojilerin erken saptanmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür <sup>28</sup>.

Travma sonucu plazma komponentlerinde ne gibi değişikliklerin olduğu yapılan çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır <sup>20, 28, 32, 39</sup>. LAL ve arkadaşları <sup>28</sup>, ekstremitte fraktürü olan 25 erişkin hastada, 30 günlük bir sürenin üzerinde plazma komponentlerini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar, her hastadan 4 ayrı zamanda kan örneği almışlardır (redüksiyondan önce 1. günde, fraktürü takiben 5., 10. ve 30. günde). Çalışma sonucunda; serum kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz ve asit fosfatazın fraktürleri takiben önemli bir değişiklik göstermediğini rapor etmişlerdir.

Bazı araştırmacılar fraktürleri takiben total serum ALP seviyesinde ılımlı bir artış rapor etmişlerdir <sup>28,57</sup>. Ancak bu bulgunun, normal kemik iyileşmesi potansiyelini tahmin etmedeki değeri saptanmamıştır.

Serum enzim fosfatazının aktivitesi ve fraktürlerin iyileşmesi arasındaki ilişkiyi ve olası klinik önemi saptamak için, erişkinlerde 75 fraktür olgusundan oluşan bir seride çalışılmıştır <sup>32</sup>. Bu çalışmada, belirgin bir zaman süreci içinde hastanede yatmayı gerektiren fraktürlerin çoğu bu çalışma kapsamı dışında tutularak, fraktürü takiben 1. gün ve haftalık aralıklarla olmak üzere 3 haftalık bir süre için serum fosfor ve fosfatazların seri tayinleri yapılmıştır.

Çeşitli derecelerdeki iskelet travmasından sonra, serum alkale fosfataz seviyelerinin saptanmasına ilişkin birçok klinik çalışma yapılmıştır<sup>32, 35</sup>. Yapılan çalışmalarda doğal olarak, serum alkale fosfataz seviyesinin fraktürden önceki ilk durumu kaydedilmemiştir ve iskelet hasarının da derecesi çok farklıdır<sup>35</sup>. Serum alkale fosfataz seviyesi sabit bir bulgu değildir. Çünkü fraktür sonrası hastaların çoğunda serum ALP seviyesinin düştüğü görülmüştür<sup>20</sup>. MITCHELL (1936), iskeletteki hasar derecesinin bunda rolü olabileceğini fakat bu faktörün hesaplanmasında başarılı olunmadığını bildirmiştir<sup>32</sup>.

MITCHELL (1936), bazı araştırmacıların fraktür tamiri sırasında serum fosfataz aktivitesinde yükselme saptadıklarını rapor etmiştir<sup>32</sup>. Yapılan bu çalışmada, fraktürü takiben fosfor seviyesinde önemli bir değişiklik olmadığı ve serum fosfataz seviyesinin fraktür iyileşmesinin hızı veya iyileşmenin bir göstergesi olmadığı bildirilmiştir.

Yapılan deneysel bir çalışmada da mandibular osteotomi uygulanan ratlarda distal segmenti besleyen ana damarların tahrip edildiği ve bunun da osteotomi sonrası serum ALP seviyesinde azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir<sup>35</sup>. Araştırmacılar, mandibular osteotomi sonrası serum ALP seviyesindeki düşme için olası bir başka açıklamanın, dokudaki yaradan serum içine inhibitörlerin salınabileceği ihtimali ile açıklanabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir. Bu inhibitörün serum içine geçişi, opere edilen deneklerde serum alkale fosfatazın niçin azaldığını da açıklar. Çünkü, serumdaki bütün izoenzimlerin de düşmüş olduğu yapılan bu çalışmada rapor edilmiştir. Bu durum inhibitör veya inhibitörlerin enzim molekülüne bağlandığı görüşünü doğrular görünmektedir. Bununla birlikte, osteotomiden sonra serumdaki mevcut inhibitörün tipi bilinmemektedir<sup>35</sup>. Ancak, ASHTON ve arkadaşları<sup>4</sup>, 1985'te kemik ve kemik iliğinden kaynağını alan yüksek alkale fosfataz aktiviteli hücrelerin tanımlanmasına ilişkin klinik bir çalışmada, alkale fosfataz aktivitesinin 25 mM L-homoarginine veya 5 mM L-phenylalanine ile inhibe edildiğini saptadıklarını

bildirmişlerdir.

Normal insan serumundaki alkalen fosfataz aktivitesi; barsak, kemik, karaciğer ve plasenta kökenli spesifik organ izoenzimlerinin karışımından ibarettir <sup>10</sup>. Hepatik alkalen fosfataz aktivitesini, iskelet alkalen fosfataz aktivitesinden ayırmak zordur <sup>10</sup>.

Serum alkalen fosfataz aktivitesindeki değişikliklerin, kemik oluşumundaki değişiklikleri yansıttığı ve serumdaki total ALP aktivitesinin, iskelet alkalen fosfataz aktivitesinin göstergesi olmadığı rapor edilmiştir <sup>10</sup>.

Serum alkalen fosfatazı için, farklı separasyon teknikleri ile çok sayıda değişik izoenzim bantları saptanmıştır. Ratlarda yapılan mandibular osteotomilerle ilgili çalışmada, hiperbarik oksijen tedavisinin doku hasarını azalttığı rapor edilmiştir <sup>35</sup>. Çok sayıda araştırmacı serum alkalen fosfatazın, mandibular osteotomiden sonra sert doku rezorpsiyonu ve tamirinin, morfolojik belirtileri ile ilişkili olarak değiştiğini ve bunun cerrahi girişimlerden sonra sert doku değişiminin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmiştir <sup>15, 16, 36</sup>.

Büyüme ve gelişim dönemindeki çocuklarda, intravenöz albümin uygulandığı durumlarda, paranteral hiperalimentasyon ve çeşitli ilaçların yaygın olarak kullanıldığı durumlarda alkalen fosfataz seviyesinde görülen yükselmeler, patolojik olmayan yükselmelerdir <sup>45</sup>.

Kemik fraktürlerinin iyileşmesi sırasında geçici yükselmeler görülebilir <sup>56</sup>. Fizyolojik kemik büyümeleri, serum alkalen fosfataz seviyesini yükseltir ve büyümekte olan çocukların serumundaki enzim değerleri, normal erişkinlerin serumundaki enzim aktivitesinin 1.5-2.5 katı bir artış gösterir <sup>56</sup>.

Kadınlarda gebeliğin üçüncü ayında normal değerlerin 2-3 katı kadar bir artış gözlenebilir. Bununla birlikte, bazı olgularda referans değerinin üst sınırını geçmez ve limit çok geniştir. Bu ilave enzimin kaynağı plasentadır. Plasental alkalen fosfatazda yukarı ve aşağı doğru yönelmeler, hipertansiyon veya



preeklampsi gibi hamilelik komplikasyonlarının habercisi olabilir<sup>56</sup>. Bununla birlikte, normal hamilelikte serumda plasental ALP aktivitesinin limiti geniş olduğu için, tek ölçümlerin tanı değeri küçüktür.

Hamilelikte ilk altı ayda ALP aktivitesinde yavaş bir artış vardır<sup>46</sup>. Bunu takiben son üç ayda daha çok artar ve maksimum değere ulaşır. Bu artış esas olarak plasental izoenzim nedeniyledir<sup>46, 56</sup>. Bu değer, total aktivitenin %50'sini oluşturabilir. Plasental kaynaklı aktivitenin plasenta veya fetusun ağırlığı ile ilgili olmadığı görülmüştür<sup>46</sup>.

Hamilelikten sonra 3-4 hafta içinde aktivite normal değerlere döner. Bununla birlikte laktasyon, doğumdan sonra çok uzun bir süre serum alkalen fosfataz aktivitesinde artmaya neden olabilir<sup>46</sup>.

Plazma alkalen fosfataz aktivitesini değiştiren ana faktörler; yaş, cinsiyet, hormonal durum (puberte veya menapoz), boy, vücut ağırlığı veya aşırı kilo gibi morfometrik parametrelerdir<sup>46</sup>. Kemik izoenzimleri esas olarak yaş, cinsiyet, puberte ve menapoz ile ilgili olarak değişir. Karaciğer izoenzimlerinin aktivitesi ise, menapoz ve oral kontraseptifler ve kan-lipid seviyesini düşürücü ajanlar gibi ilaçlar ile ilgilidir<sup>46</sup>.

Kemik izoenzimleri ve total plazma alkalen fosfatazı, adölesan ve çocukluk döneminde değişir. Erkek çocuklarında kemik izoenzimleri 10 yaşında 175 U/L'de ve total aktivite 220 U/L'de sabit kalır. Aktivite 14 veya 15 yaşında yükselir ve 20 yaş civarında erişkin değerine ulaşır<sup>46</sup>. Bu yaştaki değerler, total plazma ALP 51 U/L ve kemik izoenzimi 32 U/L'dir. Kızlar arasında görülen değişiklikler benzerdir. Fakat maksimum aktiviteye 12 yaş civarında ve erişkin değerine ise 17-18 yaş civarında ulaşır.

Günümüzde serum alkalen fosfataz aktivitesini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemler; Bodansky, King-Armstrong, Bessey-Lowry-Brack ve International Unite yöntemleridir<sup>17</sup>. International Unite sistemine göre alkalen fosfa-

taz seviyesinin normal sınırlarını araştırmacılar kesin hatlarla saptamamışlardır. Bu sınırlar erişkinde; 30-90 IU/L, 21-85 IU/L, 18-72 IU/L ve 40-130 IU/L olarak değişik şekillerde yorumlanmıştır <sup>2, 23, 25, 39, 46, 58</sup>. Çocuklardaki değerler ise (3-10 yaş arası) 105-220 IU/L arasında normal kabul edilmiştir <sup>46, 58</sup>.

Plazma alkalen fosfataz aktivitesinin saptanmasına yönelik bir çalışmada <sup>8</sup>, yeni doğanlarda plazma alkalen fosfatazının yüksek olduğu ve 2 yaşından itibaren puberteye kadar olan dönemde düştüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmada, farklı cinsiyetlerde puberte başlangıcından 20 yaşına kadar olan dönemde ALP'in derece derece azaldığı fakat yetişkin dönemde erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Büyüme hormonunun plazma fosfataz aktivitesinde önemli bir artışa neden olduğunun saptandığı da ileri sürülmüştür <sup>8</sup>.

Yapılan çalışmalarda alkalen fosfataz aktivitesinin puberte döneminde cinsiyet farklılığı ile değişiklik gösterdiğini ve puberte döneminde hızlı bir düşme olduğunu, gerçekte erkek çocuklarında 13 yaşlarında ALP aktivitesinde bir yükselme görüldüğü bildirilmiştir <sup>8</sup>. CLARK ve BECK isimli araştırmacılar (1950), kız çocuklarında enzim aktivitesinde bir yükselmenin görülmediğini rapor etmişlerdir <sup>8</sup>. Aynı araştırmacılar, plazma alkalen fosfatazın yeni doğanlarda yüksek olduğunu ve daha sonra 2 yaşından puberte döneminde kadar düştüğünü, kız çocuklarında 9 yaşında ve erkek çocuklarında 11 yaşlarında hızlı bir düşme görüldüğünü ve 17 yaşına kadar bu değerlerin erişkin değerlere ulaştığını bildirmişlerdir.

KOO ve arkadaşları (1989), fraktürlü prematüre bebeklerde serum ALP ve serum çinko konsantrasyonları ile ilgili çalışmalarında, WILKINSON ve arkadaşlarının (1969) kullandığı yöntemle serum ALP değerini ölçmüşlerdir <sup>25</sup>.

Bu araştırmacılar, normal erişkinler için serum alkalen fosfataz değerlerini 30°C'de 18-72 U/L olarak saptamışlardır. Bu çalışmada serum



örnekleri polipropilen kaplarda ve  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de depolanmıştır.

Birçok araştırmacı normal pediatrik popülasyonlarda total serum alkale fosfataz aktivitesinin %80-90'nın kemik orijinli olduğunu rapor etmiştir <sup>25, 46</sup>. KOO ve arkadaşları (1989), çoğu araştırmacının bebeklerde ve adölesanlarda, hızlı büyüme ve gelişim dönemi sırasında ve kemiğin değişiminin arttığı durumlarda, raşitik ve/veya fraktürlü hastalarda serum ALP aktivitelerinin yükseldiğini rapor ettiklerini bildirmişlerdir <sup>25</sup>. Bununla birlikte, raşitik ve fraktürlü bütün bebeklerde serum alkale fosfataz aktivitesi yükselmeyebilir <sup>25, 30, 44</sup>. Aynı araştırmacılar, raşitik ve fraktürlü infantlarda serum ALP aktivitesinin arttığı hipotezini test ettiklerini bildirerek, kemik değişiminin artması ile serum ALP değerindeki artışın sürekli olduğunu savunmuşlardır <sup>25</sup>.

349 raşitik infant ile yapılan bir çalışmada normal ve erken doğan bebeklerde plazma alkale fosfataz aktivitesi arasında önemli farklılıklar saptanmıştır <sup>13</sup>. Aynı konuda prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada, hem raşitizmin hem de yükselmiş plazma alkale fosfataz aktivitesinin yaygın olduğu rapor edilmiştir <sup>26</sup>.

Bir çok araştırmacı alkale fosfataz aktivitesinin normal sınırlarının, 50 yaşın üzerindeki erişkinlerde kademeli olarak ve erkeklerde kadınlardan daha fazla bir artış gösterdiğini rapor etmişlerdir <sup>23, 38, 41, 45, 49, 62</sup>. Erkeklerde 50 yaşından sonra ve kadınlarda da daha sonra ki yaşlarda görülen alkale fosfataz artışı önemlidir. Kadınlarda ALP aktivitesinin artışı en çok menapoz dönemine bağlı olarak görülür <sup>46</sup>. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda ALP aktivitesi, premenapozal dönemdeki kadınlardan daha fazladır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalına başvuran, maksillo-fasiyal fraktürlü erişkin ve sistemik hiç bir rahatsızlığı olmayan 30 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Her hastadan 7 farklı seansta disposable plastik enjektörlerle alınan kan örneklerinin hazırlanmasında steril cam santrifüj tüplerden (Resim 1) ve kanın santrifüje edilerek serum örneklerinin elde edilmesinde Beckman Model TJ-6 santrifüj cihazından yararlanıldı (Resim 2). Serum örneklerinin tüplere aktarılmasında mikropipetler (Socorex swiss 200-1000 µl) kullanıldı (Resim 1).

Alkalen fosfataz ölçümü için; Beckman Synchron Clinical System CX-5 marka otoanalizör (Resim 3) ile farklı konsantrasyonlarda kimyasal madde olarak P-nitrofenil fosfat ve magnezyum, kimyasal madde tampon solüsyon olarak da, 2-Amino-2-metil-1-propanol (AMP) içeren kimsayal reaktiften yararlanıldı (Resim 4).

Hastalar, uygulanan anestezi şekli ve tedavi yöntemlerine göre 10'ar kişilik 3 ayrı gruba ayrılmış olup her gruptaki hastalar için 7 ayrı seansta kan örnekleri alınarak ALP seviyelerinin ölçümleri planlanmıştır. 1. grup; lokal anestezi altında konservatif yaklaşımla intermaksiller fiksasyonu gerektiren 10 hastayı, 2. grup; lokal anestezi ile açık redüksiyon uygulanan 10 hastayı, 3. grup ise genel anestezi altında açık redüksiyon uygulanan 10 hastayı kapsamaktaydı.

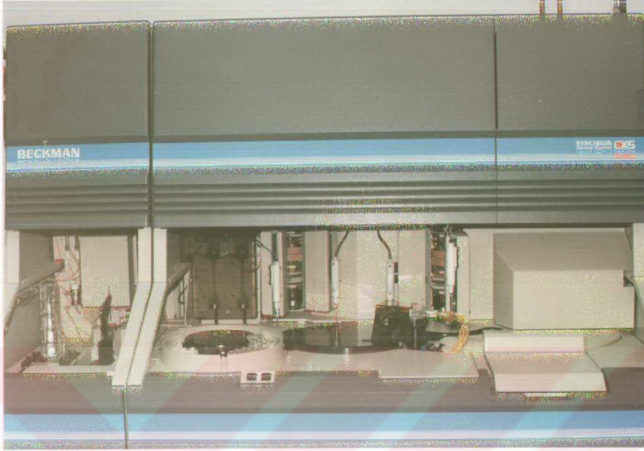
Yaşları 17-59 arasında olan hastaların 4'ü kadın, 26'sı erkekti. Çalışmamızda ilk işlemi, hastalara kliniğimize ilk başvurduğu anda verilen anemnez ve gözlem formunun doldurulması oluşturmaktaydı (Ek-1).



Resim 1: Enjektör, Mikropipet, Cam Santrifüj Tüpleri, Bölmeler



Resim 2: Santrifüj Cihazı



Resim 3: Otoanalizör Cihazı



Resim 4: Kullanılan Kimyasal Reaktif

İkinci basamak işlemde ise, travmanın alkalen fosfataz seviyesi üzerindeki etkisini incelemek için 1. seans kan alımı yapılmaktaydı. Anesteziyi takiben alınan 2. seans kanı, operasyon bitimindeki 3. seans kan alımı izlemekteydi. Daha sonra, postoperatif 1., 7., 20. ve 30. günlerde alınan kan örnekleri, alkalen fosfatazın postoperatif dönemlerdeki değişimlerini ve normal değerine dönüşünü saptamak amacıyla yönelikti.

Kan alımı için 5 cc'lik disposable plastik enjektörler kullanıldı. Alınan 3 cc venöz kan, steril cam santrifüj tüplerine konuldu ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarındaki santrifüj cihazında (Beckman Model TJ-6 Centrifuge) 10 dakika süre ile santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Bu serum örneklerinden mikropipetlerle (socorex swiss 200-1000  $\mu$ l) 0.5 cc kadar alınarak 10'luk bölmelere yerleştirildi. Bu bölmeler de ölçümü yapacak olan otoanalizöre (Beckman Synchron Clinical System CX-5) yerleştirildi.

Ölçüm amacıyla; kimyasal madde tampon solüsyonu olarak 350 mmol/L konsantrasyonunda 2-Amino-2-Metil-1-Propanol (AMP), 15 mmol/L konsantrasyonunda P-nitrofenil fosfat ile 2 mmol/L konsantrasyonda magnezyum içeren kimyasal reaktif kullanıldı.

Internasyonal Ünite sistemine (International Unite-IU) göre elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde, eşleştirilmiş ve bağımlı Student's t testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı.

## Ek-1: Anemnez ve Gözlem Formu.

Adı Soyadı:

Yaşı:

Memleketi:

Adresi:

Telefonu:

Meslek:

Dosya No:

Sistemik rahatsızlığı:

Travmanın olduğu tarih:

Müracaat ettiği tarih:

Travmanın oluş şekli:

Hastanın yakınması:

Hastanın öyküsü:

Klinik Bulgular:

Ekstra-oral:

İntra-oral:

Radyolojik Bulgular:

Tanı:

Daha önce travma öyküsü var mı?:

Yumuşak doku yaralanması:

Operasyonun yapıldığı tarih:

Uygulanan anestezi şekli:

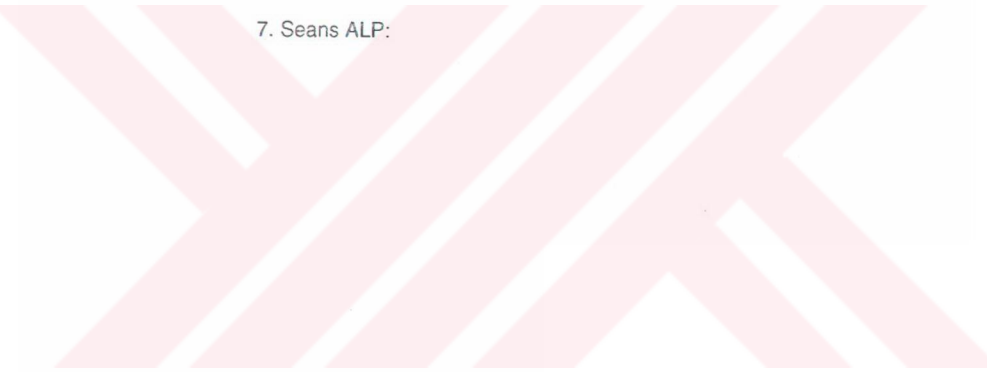
Genel vücut travması:

Yatış tarihi:

Kullanılan ilaçlar:

Konsültasyonlar:

ALP ölçüm sonuçları

1. Seans ALP:
  2. Seans ALP:
  3. Seans ALP:
  4. Seans ALP:
  5. Seans ALP:
  6. Seans ALP:
  7. Seans ALP:
- 



## BULGULAR

Çalışmamıza alınan 30 hastanın 4'ü kadın, 26'sı erkek olup, yaşları 17-59 arasında değişmekteydi (Tablo-1).

Yaş		Cinsiyet		Toplam
X±S.D.	Dağılım	Erkek	Kadın	
33.14±11.52	17-59	26	4	30

Tablo-1: Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları.

Lokal anestezi altında arch-bar uygulanarak konservatif yaklaşım yapılan 10 hastanın; ilk geldiğinde, anestezi sonrası, operasyon bitimi, post-operatif 1. gün, 7. gün, 20. gün ve 30. gün olmak üzere toplam 7 seansta alınan serum örneklerindeki alkalen fosfataz seviyeleri ve her hastanın seans ortalama alkalen fosfataz değerleri ile 10 hastanın seanslar ortalama alkalen fosfataz değerleri Tablo-2'de gösterilmiştir. Bu grupta yaş ortalaması 27.2±5.49 (21-36 yaş) olup, hastaların 3'ü kadın, 7'si erkekti.

Her hastaya ait seans ortalama alkalen fosfataz değerleri 43.00±2.16 IU/L ile 87.42±14.36 IU/L arasında değişmektedir.

Ayrıca seanslar arası serum ALP değerleri de farklılık göstermektedir. Diğer taraftan fraktür iyileşmesi boyunca 10 hastanın seanslar arası serum ortalama ALP seviyesinde de ilk değerlere göre bir artış görülmektedir.



TABLO-2: 1. Grup 10 hastanın serum Alkalen fosfataz seviyeleri  
(Lokal Anestezi Altında Konservatif yaklaşım)

Hastalar	1. Seans (İlk geldiğinde)	2. Seans (Anestezi sonrası)	3. Seans (Operasyon bitimi)	4. Seans (Postop. 1. gün)	5. Seans (Postop. 7. gün)	6. Seans (Postop. 20. gün)	7. Seans (Postop. 30. gün)	Ortalama Değer (U/L)
1. M.D.	56	56	60	50	65	63	72	60.28 ± 7.18
2. S.S.	42	46	50	43	58	71	70	54.28 ± 12.28
3. A.Y.	54	55	52	50	75	75	70	61.57 ± 11.23
4. S.G.	49	50	57	54	95	99	85	69.85 ± 22.19
5. R.Y.	39	38	40	46	52	49	52	45.14 ± 6.12
6. R.Ç.	80	78	78	96	78	72	72	79.14 ± 8.07
7. N.A.	41	45	44	46	43	40	42	43.00 ± 2.16
8. R.K.	64	63	62	65	65	64	60	63.28 ± 1.79
9. M.T.	48	49	48	47	52	74	71	55.57 ± 11.70
10. S.A	97	100	98	92	91	69	65	87.42 ± 14.36
Ortalama Değer (U/L)	57.00 ± 18.67	58.00 ± 18.44	58.90 ± 17.43	58.90 ± 19.49	67.40 ± 17.19	67.60 ± 15.83	65.90 ± 12.01	

Lokal anestezi altında cerrahi müdahale ile açık redüksiyon uygulanan 10 hastanın, 7 seansa ait serum alkalin fosfataz seviyeleri ile her hastanın seans ortalama alkalin fosfataz değerleri ve 10 hastanın seans ortalama alkalin fosfataz değerleri ise Tablo-3'te gösterilmiştir. Bu gruptaki hastaların yaş ortalamaları  $40.5 \pm 14.50$  (17-59 yaş) olup, 1'i kadın, 9'u erkekti. Her hastaya ait seans ortalama ALP değerleri  $27.42 \pm 4.35$  IU/L ile  $99.14 \pm 6.46$  IU/L arasında değişmektedir.

Bu gruptaki hastalarda da postoperatif dönemlerdeki ALP değerlerinde, bir hasta dışında, ilk değerlere göre genellikle bir yükselme olduğu görülmüştür (Tablo-3). Postoperatif 30. günde alınan (7. seans) ALP değerlerinin ise, 2 hasta dışında genellikle ilk değerlere dönme eğilimi taşıdığı görülmektedir.

Genel anestezi altında cerrahi müdahale ile açık redüksiyon uygulanan 10 hastanın 7 seansa ait serum alkalin fosfataz seviyeleri ile her hastanın seans ortalama ALP değerleri ve 10 hastanın seans ortalama ALP değerleri Tablo-4'de görülmektedir. Bu gruptaki hastaların yaş ortalamaları  $32.5 \pm 9.34$  (19-52 yaş) olup, hastaların tamamı erkekti. Her hastanın seans ortalama ALP değerleri ise  $33.14 \pm 5.76$  IU/L ile  $78.28 \pm 4.71$  IU/L arasında değişmektedir.

1. grupta yer alan ve konservatif yaklaşım ile tedavi edilen 10 hastanın 3'ü ateşli silah yaralanması, 2'si trafik kazası, 3'ü düşme, 2'si çarpma sonucu yaralanmışlardı. Bu hastaların 4'ünde bir fraktür hattı, 3'ünde iki fraktür hattı, birinde parçalı fraktür, ikisinde defekt fraktürü mevcuttu.

Ateşli silah yaralanması öyküsü olan 3 hastanın ikisinde (tablo-2/1-2) post-operatif dönemde alkalin fosfataz seviyesinde bir artış görülmüştür. Diğer hastada ise (tablo-2/10), disloke ve defekt fraktürü mevcut olup, travma tarihinden 7 gün sonra opere edilmiştir. Genel durumunun düzelmesini takiben opere edilen bu hastamızda postoperatif 30. gün sonunda ilk değerlere göre bir düşüş

TABLO-3: II. Grup 10 hastanın serum Alkalin Fosfataz seviyeleri  
(Lokal Anestezi Altında Açık Redüksiyon)

Hastalar	1. Scans (İlk geldiğinde)	2. Scans (Anestezi sonrası)	3. Scans (Operasyon bitimi)	4. Scans (Postop. 1. gün)	5. Scans (Postop. 7. gün)	6. Scans (Postop. 20. gün)	7. Scans (Postop. 30. gün)	Ortalama Değer (U/L)
1. I.K.	38	38	38	40	51	45	41	41,57 ± 4,86
2. T.D.	36	28	30	31	40	43	38	35,14 ± 5,61
3. M.B.	38	40	36	37	43	59	41	42,00 ± 7,87
4. A.Ö.	25	25	25	26	37	28	26	27,42 ± 4,35
5. M.K.	66	53	54	66	56	32	27	50,57 ± 15,40
6. S.Ö.	70	66	65	66	73	77	71	69,71 ± 4,38
7. Y.K.	59	60	60	68	87	100	97	75,85 ± 18,27
8. A.A.	97	103	96	110	99	100	89	99,14 ± 6,46
9. S.K.	35	27	32	34	41	45	40	36,28 ± 6,10
10. S.E.	42	44	39	41	49	62	46	46,14 ± 7,73
Ortalama Değer (U/L)	50,60 ± 21,96	48,40 ± 23,73	47,50 ± 21,61	51,90 ± 25,70	57,60 ± 21,50	59,10 ± 25,89	51,60 ± 25,11	

TABLO-4: III. Grup 10 hastanın serum Alkalen fosfataz seviyeleri  
(Genel Anestezi Altında Açık Redüksiyon)

Hastalar	1. Seans (İlk geldiğinde)	2. Seans (Anestezi sonrası)	3. Seans (Operasyon bitim)	4. Seans (Postop. 1. gün)	5. Seans (Postop. 7. gün)	6. Seans (Postop.20. gün)	7. Seans (Postop.30.gün)	Ortalama Değer (IU/L)
1. A.E.	30	28	31	64	32	69	45	42.71 ± 17.22
2. M.P.	39	38	33	38	33	25	26	33.14 ± 5.76
3. M.D.	39	37	41	44	40	35	37	39.00 ± 3.00
4. M.Y.	47	47	43	52	54	62	49	50.57 ± 6.18
5.Ç.C.	59	55	62	48	46	75	89	62.00 ± 15.31
6. H.K.	65	66	70	82	84	70	71	72.57 ± 7.48
7. S.A.	53	49	52	60	52	53	54	53.28 ± 3.35
8. Ş.Y.	76	77	74	84	76	86	75	78.28 ± 4.71
9. A.Ç.	49	59	66	62	78	101	96	73.00 ± 19.49
10. E.C.	44	57	58	52	62	80	85	62.57 ± 14.80
Ortalama Değer (IU/L)	50.10 ± 13.66	51.30 ± 14.64	53.00 ± 15.40	58.60 ± 15.17	55.70 ± 18.81	65.60 ± 22.98	62.70 ± 23.81	

kaydedilmiştir.

Trafik kazası öyküsü olan 2 hastamızda ise (tablo-2/3-9) birinde tek fraktür hattı, diğerinde ise iki fraktür hattı mevcuttu. Bu hastalarımızda da postoperatif 7., 20. ve 30. günlerde belirgin bir artış görülmüştür.

Düşme öyküsü olan 3 hastanın 2'si kadın ve 1'i erkekti. 2 hastanın herbirinde iki fraktür hattı, 1 hastada ise tek fraktür hattı vardı. Tek fraktür hattı olan kadın hastada (tablo-2/7) değerler arasında pek bir farklılık görülmedi. İki fraktür hattı olan kadın hastada (tablo-2/5), postoperatif 7. ve 30. günlerde hafif bir artış olurken, fraktür sayısı aynı olan erkek hastada (tablo-2/4) postoperatif 7., 20. ve 30. günlerde belirgin bir artış görüldü (Tablo-2).

Çarpma öyküsü olan 2 hastamızda da tek fraktür hattı mevcuttu. Bu hastalarda serum alkalin fosfataz seviyeleri, postoperatif 1. günde yükselme, diğer günlerde ilk değerlere göre bir azalma göstermiştir (tablo-2/6-8).

1. grupta konservatif yaklaşım ile tedavi edilen hastaların seansları arasında iki bağımlı örnek için «eşleştirilmiş student's t testi» uygulanarak kıyaslama yapılmış olup, sonuçlar Tablo-5'te görülmektedir. Test sonucuna göre bu grupta daha önce bazı hastalar için seanslar arasında kaydedilen artış farkının önemli olmadığı görülmüştür ( $P>0.05$ ).

Tablo-3'te yer alan ve lokal anestezi altında açık redüksiyon yapılan 10 hastanın 7'si trafik kazası ve 3'ü darp olayı ile yaralanmışlardı. Bu hastaların 5'inde tek fraktür hattı, 5'inde ise iki fraktür hattı mevcuttu.

Trafik kazası öyküsü olan ve tek fraktür hattı olan üç hastanın 1'i kadın, 2'si erkekti. Erkek hastalarda (tablo-3/6-9) postoperatif dönemde iyileşme paralelinde artan bir serum ALP seviyesi, 30. günde ilk değere doğru bir azalma göstermiştir. Gecikmiş ve yanlış kaynaşma sonucu kliniğimize başvuran kadın hastaya ise (tablo-3/8), postoperatif dönemde enfeksiyon başlaması nedeniyle medikal tedavi uygulanmıştır. Trafik kazası sonucu iki fraktür hattı olan 4



hastamızın üçünde (tablo-3/3-7-10) postoperatif 7. ve 20. günlerinde belirgin bir yükselme, 30. günde ise ilk değerlere göre bir azalma kaydedildi. Dördüncü hastada ise (tablo-3/4) görülen hafif artış, postoperatif 30. günde ilk değere dönme eğilimi göstermiştir.

Seanslar	X±SD	X±SD	t	Test
1.-2.	57.00±18.67	58.00±18.44	1.500	*
1.-3.	57.00±18.67	58.90±17.43	1.575	*
1.-4.	57.00±18.67	58.90±19.49	0.902	*
1.-5.	57.00±18.67	67.40±17.19	2.183	*
1.-6.	57.00±18.67	67.60±15.83	1.527	*
1.-7.	57.00±18.67	65.90±12.01	1.406	*
2.-3.	58.00±18.44	58.90±17.43	0.885	*
3.-4.	58.90±17.43	58.90±19.49	0	*
4.-5.	58.90±19.49	67.40±17.19	1.636	*
5.-6.	67.40±17.19	67.60±15.83	0.054	*
6.-7.	67.60±15.83	67.90±12.01	0.890	*

Tablo-5: 1. gruptaki hastalarda seanslar arasındaki farklılığın önem testi.

\*:  $p > 0.05$

Darp olayı ile yaralanan 3 hastanın ikisinde tek, birinde iki fraktür hattı mevcuttu. Tek fraktür hattı olan hastaların birinde (tablo-3/2) postoperatif 7. ve 20. günde artma ve 30. günde ilk değere göre bir azalma görülürken, diğer hastada (tablo-3/5) ise, postoperatif 1. günden sonra 30. güne kadar belirgin bir azalma görülmüştür.

2. grupta lokal anestezi ile açık redüksiyon uygulanan hastaların seansları arasındaki kıyaslama için yine iki bağımlı örnekte «eşleştirilmiş student's t testi» seçilmiş olup, sonuçlar Tablo-6'da görülmektedir. Test sonucuna göre bu grupta hastaların ilk geldiği gündeki serum ortalama alkalin fosfataz seviye-

si ile operasyon bittikten sonraki serum ortalama alkalen fosfataz seviyesi arasında önemli bir fark görülmüştür ( $P<0.05$ ).

Hastaların ilk başvurdukları gündeki serum ortalama alkalen fosfataz değerleri ile postoperatif 7. gündeki serum ortalama alkalen fosfataz değerleri arasında önemli bir farklılık saptanmıştır ( $P<0.05$ ).

Operasyon bittikten sonra alınan kandaki serum ortalama alkalen fosfataz değerleri ile postoperatif 1. gündeki serum ortalama alkalen fosfataz değerleri arasında da kıyaslama için uygulanan testin anlamlı bir sonuç verdiği görülmektedir ( $P<0.05$ ).

Hastaların postoperatif 20. ve 30. günler arasındaki serum ortalama ALP seviyeleri arasında uygulanan test sonucu farklılığın çok önemli olduğu saptanmıştır ( $P<0.001$ ).

Diğer seanslar arasında yapılan test sonuçlarının ise önemli olmadığı görülmektedir ( $P>0.05$ ).

Seanslar	X±SD	X±SD	t	Test
1.-2.	50.60±21.96	48.40±23.73	1.186	*
1.-3.	50.60±21.96	47.50±21.61	2.551	**
1.-4.	50.60±21.96	51.90±25.70	0.734	*
1.-5.	50.60±21.96	57.60±21.50	2.283	**
1.-6.	50.60±21.96	59.10±25.89	1.420	*
1.-7.	50.60±21.96	51.60±25.11	0.170	*
2.-3.	48.40±23.73	47.50±21.61	0.803	*
3.-4.	47.50±21.61	51.90±25.70	2.774	**
4.-5.	51.90±25.70	57.60±21.50	1.938	*
5.-6.	57.60±21.50	59.10±25.89	0.393	*
6.-7.	59.10±25.89	51.60±25.11	4.263	***

Tablo-6: 2. gruptaki hastalarda seanslar arasındaki farklılığın önem testi.

\*:  $p>0.05$     \*\*:  $p<0.05$     \*\*\*:  $p<0.01$

Tablo-4'te görülen ve genel anestezi altında açık redüksiyon yapılan 10 hastanın 6'sı trafik kazası, 4'ü ise ateşli silah yaralanması öyküsü ile kliniğimize başvurmışlardı. Bu hastaların 2'sinde tek fraktür hattı, 2'sinde üç fraktür hattı, 2'sinde parçalı fraktür, 4'ünde ise defekt fraktürü vardı.

Trafik kazası sonucu tek fraktür hattı olan hastaların birinde (tablo-4/4) postoperatif 7. ve 20. günde, diğerinde ise (tablo-4/8) 20. günde belirgin bir ALP seviyesi artışı görülmüştür. Postoperatif 30. günde ise her iki hastada da ilk değerlere dönüş kaydedilmiştir. Üç fraktür hattı olan 2 hastanın birinde (tablo-4/1) postoperatif 1. ve 20. günde bir yükselme, diğer günlerde ise normalde yakın değerler saptanmıştır. Gecikmiş ve yanlış kaynaşma sonucu başvuran diğer hastada ise (tablo-4/7), postoperatif ALP değerlerinde bir değişiklik görülmemiştir.

Parçalı fraktür olan iki hasta, genel durumlarının iyi olmaması nedeniyle yaklaşık 10-14 gün sonra operasyona alınabilmişlerdir. Bu hastaların birinde (tablo-4/6), operasyonu takip eden ilk haftalar içinde ALP seviyesinde bir artış daha sonra bir azalma saptanırken, diğer hastada ise (tablo-4/10) enfeksiyon belirtilerinin olması nedeniyle ALP değerlerinde buna paralel bir artış kaydedilmiştir.

Bu grupta ateşli silah yaralanması nedeniyle defekt fraktürü olan 4 hastanın ikisinde (tablo-4/2-3) ALP seviyelerinde belirgin bir değişiklik görülmemiş ve postoperatif 30. günde ilk kayıtların da altında bir değer elde edilmiştir. 3. hastada ise (tablo-4/5) postoperatif 20. günde belirgin bir artış saptanırken, 30. günde operasyon bölgesinde enfeksiyon başlaması nedeniyle ALP değerlerinin daha da yükseldiği görülmüştür. 4. hastada ise (tablo-4/9) iyileşme normal olup, postoperatif 7., 20. ve 30. günlerde belirgin bir artış saptanmıştır.

Genel anestezi altında açık redüksiyon yapılan 3. grup hastaların seanslar arası serum ortalama alkalin fosfataz seviyeleri arasında uygulanan iki bağımlı örnek için «eşleştirilmiş student's t testi» sonuçları Tablo-7'de görülmektedir. Teste göre hastaların ilk geldiği gündeki serum ortalama alkalin fosfataz seviyesi ile postoperatif 1. gün arasındaki farkın önemli olduğu bulun-



muştur ( $P<0.05$ ).

Yine hastaların ilk başvurduğu gündeki serum ortalama alkalin fosfataz seviyesi ile, postoperatif 20. gündeki serum ortalama alkalin fosfataz seviyesi arasındaki farkın önemli olduğu ( $P<0.05$ ) ve diğer seanslar arasındaki farkın ise önemli olmadığı saptandı ( $P>0.05$ ).

Seanslar	X±SD	X±SD	t	Test
1.-2.	50.10±13.66	51.30±14.64	0.659	*
1.-3.	50.10±13.66	53.00±15.40	1.234	*
1.-4.	50.10±13.66	58.60±15.17	2.289	**
1.-5.	50.10±13.66	55.70±18.81	1.384	*
1.-6.	50.10±13.66	65.60±22.98	2.343	**
1.-7.	50.10±13.66	62.70±23.81	1.980	*
2.-3.	51.30±14.64	53.00±15.40	1.236	*
3.-4.	53.00±15.40	58.60±15.17	1.396	*
4.-5.	58.60±15.17	55.70±18.81	0.715	*
5.-6.	55.70±18.81	65.60±22.98	1.866	*
6.-7.	65.60±22.98	62.70±23.81	0.855	*

Tablo-7: 3. gruptaki hastalarda seanslar arasındaki farklılığın önem testi.

\*:  $P>0.05$     \*\*:  $P<0.05$

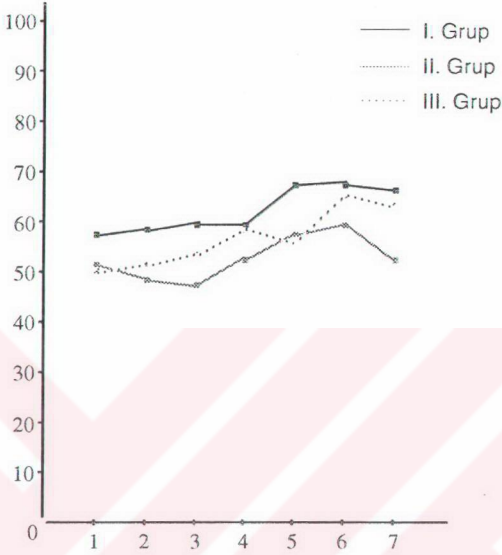
Değişik tedavi yöntemleri uygulanan her 3 grup hastanın seanslar arası ortalama ALP değerleri farklılığının önem testi için, iki bağımsız örnekte «student's t testi» uygulanmış olup, gruplar arası seans ortalama farklılığının önemli olmadığı saptanmıştır ( $P>0.05$ , Tablo-8).

Aynı değerlerin her 3 grupta birbirine yakın seyrettiği Grafik-1'de de görülmektedir.

Seans Ort. ALP Değerleri	Gruplar	X±SD	X±SD	t	Test
1. Seans	1-2	57.00±18.67	50.60±21.96	0.702	*
	1-3	57.00±18.67	50.10±13.66	0.943	*
	2-3	50.60±21.96	50.10±13.66	0.061	*
2. Seans	1-2	58.00±18.44	48.40±23.73	1.010	*
	1-3	58.00±18.44	51.30±14.64	0.900	*
	2-3	48.40±23.73	51.30±14.64	0.329	*
3. Seans	1-2	58.90±17.43	47.50±21.61	1.298	*
	1-3	58.90±17.43	53.00±15.40	0.802	*
	2-3	47.50±21.61	53.00±15.40	0.655	*
4. Seans	1-2	58.90±19.49	51.90±25.70	0.686	*
	1-3	58.90±19.49	58.60±15.17	0.038	*
	2-3	51.90±25.70	58.60±15.17	0.710	*
5. Seans	1-2	67.40±17.19	57.60±21.50	1.126	*
	1-3	67.40±17.19	55.70±18.81	1.452	*
	2-3	57.60±21.50	55.70±18.81	0.210	*
6. Seans	1-2	67.60±15.83	59.10±25.89	0.886	*
	1-3	67.60±15.83	65.60±22.98	0.227	*
	2-3	59.10±25.89	65.60±22.98	0.594	*
7. Seans	1-2	65.90±12.01	51.60±25.11	1.625	*
	1-3	65.90±12.01	62.70±23.81	0.379	*
	2-3	51.60±25.11	62.70±23.81	1.014	*

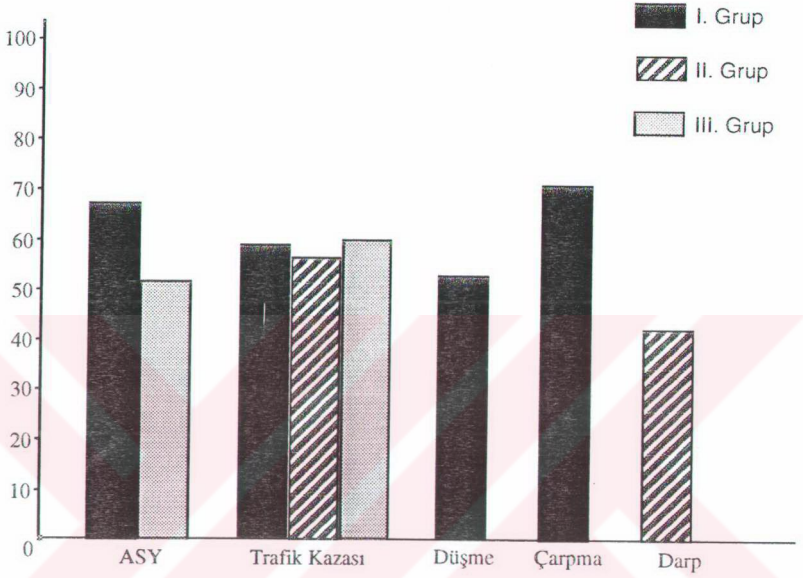
Tablo-8: Farklı tedavi yöntemlerine göre gruplar arası seans farklılığı önem testi

\*:  $p > 0.05$



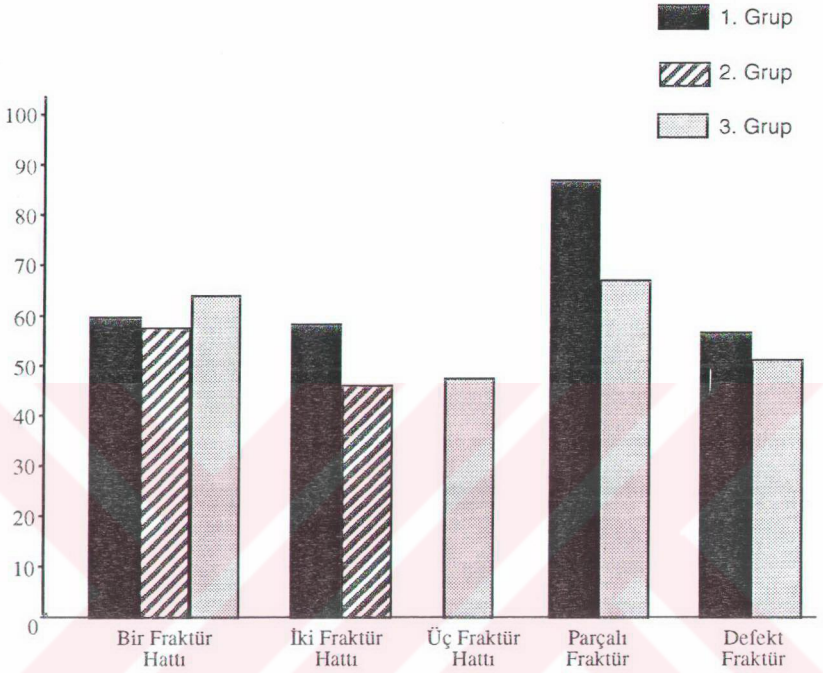
Grafik-1: Her 3 gruptaki hastaların seans ortalama Alkalen Fosfataz seviyeleri.

Etyolojik faktörlere göre, farklı tedavi yöntemleri uygulanan her 3 gruptaki hastaların serum ortalama ALP seviyeleri incelendiğinde; ateşli silah yaralanması öyküsü olan 1. ve 3. grup hastalar arasında farklılık olduğu görülürken, trafik kazası sonucu yaralanan her 3 gruptaki hastaların serum ortalama ALP seviyeleri arasında önemli bir farklılığın olmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı etyolojik faktörlerin (düşme, çarpma, darp), her 3 grupta birden görülmemesi nedeniyle bu yönde bir değerlendirme olanağı olmamıştır (Grafik-2).



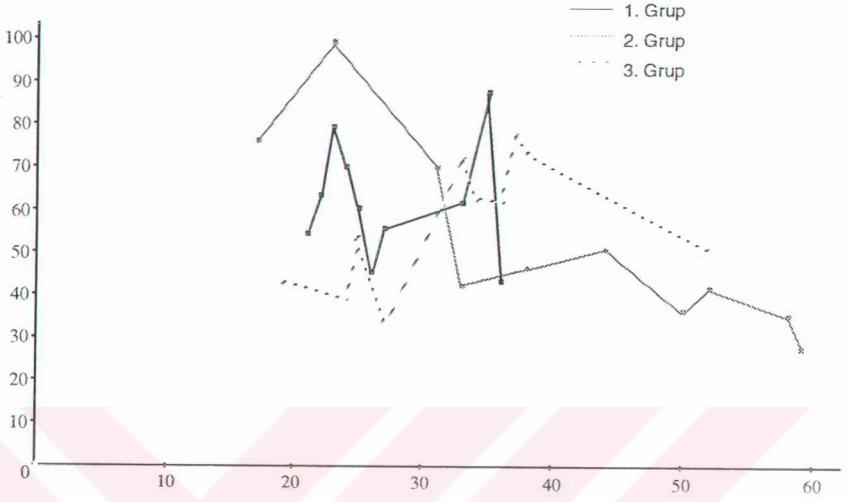
Grafik-2: Etiyolojik faktörlere göre her 3 grubun serum ortalama Alkalen Fosfataz seviyelerinin dağılımı

Fraktür hatlarına göre her 3 gruptaki hastaların serum ortalama ALP seviyeleri incelenirse; bir fraktür hattı ve defekt fraktürlü hastalarda gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmeye karşın, iki fraktür hattı ve parçalı fraktürlü hastalarda gruplar arasında serum ortalama ALP seviyesinde farklılık olduğu izlenmektedir (Grafik-3).



Grafik-3: Fraktür hatlarına göre her 3 grubun serum ortalama Alkalen Fosfataz seviyelerinin dağılımı

Her üç gruptaki hastaların yaşa göre serum ortalama ALP seviyeleri Grafik-4'te görülmektedir. Bu grafikte, özellikle 1. ve 2. grupta 23 yaş civarında serum ortalama ALP seviyesinde belirgin bir yükselmenin olduğu, 2. grubun 1. ve 3. gruba göre en yüksek değeri gösterdiği izlenmektedir. Ayrıca, 1. grupta 35 yaş civarında, diğer gruplara göre daha belirgin bir yükselmenin olduğu dikkati çekmektedir. İkinci grupta ise, 23 yaşlarında en yüksek değere varan serum ortalama ALP seviyesinin yaşlılıkla paralel olarak bir düşüş gösterdiği, 3. grupta ise bu düşüşün 37 yaşından sonra başladığı görülmektedir (Grafik-4).



Grafik-4: Yaşa göre her 3 grubun serum ortalama Alkalen Fosfataz seviyelerinin dağılımı



## TARTIŞMA

Uzun yıllar kemiğin fizyolojisini, özellikle kalsifikasyonunu aydınlatmak için çeşitli araştırmalar yapılmıştır 11, 23, 27, 50.

Bu konuda rolü olduğu bilinen alkalen fosfataz ile ilgili yapılan bir çok araştırmada, enzimin biyolojik varyasyonlardan, sistemik hastalıklardan etkilenmediğini ve dolayısıyla kemik fizyolojisini de etkilediği vurgulanmıştır 6,10,46.

Normal insan serumunda bulunan alkalen fosfataz aktivitesi; plasenta, karaciğer, kemik ve barsaktan kaynağını alan organospesifik izoenzimlerin bir karışımını içerir 10, 11, 31. Bunlardan özellikle kemik kökenli alkalen fosfataz aktivitesinin kemik formasyonundaki değişiklikleri yansıttığını ileri süren çalışmalar yapılmıştır 8, 10, 13. Kemikteki alkalen fosfataz aktivitesi, tanımlanabilen osteoblast miktarı ve kemiğin fizyolojik aktivitesi ile ilişkilidir 23.

Serum alkalen fosfataz ölçümlerinin öneminin 20-30 yıldır hiç azalmadığı ve bu sürede alkalen fosfatazın tanısız enzimolojideki yerinin ve öneminin saptandığı bildirilmiştir 33.

Kemik formasyonunda ALP'ın etkili bir enzim olduğunu ileri süren ROBISON (1923), ALP'ın iskelet hastalıklarındaki etkisini araştıran çalışmaların başlamasına neden olmuştur 17.

GOMORİ (1943), kullandığı mikroteknik bir metodla normal ve patolojik kalsifikasyon olayında kalsiyum tuzları ile fosfataz aktivitesinin oluşumunu göstermiş ve ALP aktivitesinin kalsifikasyonda rol oynadığını ancak asit fosfatazın bir fonksiyonu olmadığını belirlemiştir 14.

SIFFERT (1951), osteogenesisin fizyolojisini ve kemik iyileşmesinde ALP'ın rolünü incelediği çalışmasında, ALP'ın matris depozyasyonundaki metabolik süreçlerle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır 50.

Serum ALP aktivitesindeki azalma osteogenesisin yavaşladığını gösterirken, serum ALP düzeyinin yüksekliği osteoblastların sayı ve aktivitele-  
rindeki artışa bağlanmıştır<sup>3, 11</sup>.

SCHIELE ve arkadaşları (1983), ALP'ın biyolojik varyasyonlarını etki-  
leyen faktörler üzerine yaptıkları 32.329 kişiyi kapsayan bir çalışmada; total  
plazma alkalin fosfatazının 4-14 yaşları arasında maksimum değere ulaştığını  
(225 U/L), 20 yaşlarında da yetişkin düzeyine eriştiğini bildirmişlerdir<sup>46</sup>. Puber-  
te dönemi kız çocuklarında erkek çocuklarına göre alkalin fosfatazın daha  
düşük olduğu ve bu durumun yetişkin dönem için de geçerli olduğu rapor edil-  
miştir. Fakat 50 yaşından sonra erkek ve kadınlarda alkalin fosfataz artışının  
hemen hemen aynı olduğu, kadınlardaki artışın en çok menapoz döneminde  
görüldüğü bildirilmiştir<sup>46</sup>.

Çocuklarda kemik yaşına ve ossifikasyon sürecine bağlı olarak ALP  
seviyesi ve kemik izoenzimlerinin boy ile ilişkisinin istatistiksel olarak önemli  
olduğu rapor edilmiştir. Oral kontraseptifler ve hipolipemik ajanların ALP seviye-  
sini düşürdüğü, antiepileptik ilaçların ise kuvvetli bir şekilde yükselttiği ve hami-  
leliğin son 3 ayında plasental izoenzimlerin etkisiyle ALP seviyelerinin maksı-  
mum değerlere ulaştığı belirlenmiştir<sup>46</sup>.

CLARK ve BECK (1950) isimli araştırmacılar, büyüme ve gelişim  
dönemindeki çocuklara yönelik yaptıkları bir çalışma ile plazma alkalin fosfa-  
tazının normal değerini ve bu değer in değişmesine neden olan parametreleri  
tanımlayarak, regüle edici faktörleri ortaya çıkarmaya çalışmışlardır<sup>8</sup>. 0-27 yaş  
grupları arasında yapılan bu çalışmada, ALP değerinin 18-20 yaşları arasında  
erişkin değerine ulaştığı, puberte dönemine kadar olan yükselmenin puberte  
sonrasında azalmaya başladığı saptanmıştır.

Kemik gelişiminin 17-18 yaşlarına kadar aktif olarak devam edeceği  
dikkate alındığında, 0-27 yaşları arasında yapılan bu çalışmada elde edilen

sonuçların yüksekliği beklenen bir gelişmedir. Bu tür çalışmalarda yaş gruplarına göre yapılacak incelemelerin daha sağlıklı sonuçlar verebileceği kanısındayız.

Yapılan birçok çalışmada, puberte sonrası ve erişkin dönemde kadınlardaki plazma ALP seviyelerinin erkeklerden daha düşük olduğu rapor edilmiştir 8, 23, 38, 41, 49, 62.

Çalışmamızda, serum alkalin fosfatazında değerlerinde travmanın yarattığı değişmeyi ve iyileşme dönemindeki düzeylerini araştırmayı planladığımızdan; büyüme ve gelişim dönemindeki fizyolojik enzim yüksekliğinin bizi yanıltabileceği düşünülerek, hastaların bu dönemi tamamlamış ve erişkin döneme geçmiş olmalarına özen gösterdik.

ALP enziminin seviyesi çeşitli patolojik olgularda özellikle iskeletsel ve hepatobiliyer sistem hastalıklarında değiştiğinden 2, 17, 21, 25, 51, 56, çalışmamız herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hastaların serum alkalin fosfataz seviyelerindeki değişiklikleri belirtilen yaş, travmanın oluş şekli, fraktür hattı sayısı, iyileşme zamanının başlangıcı, normal veya komplike bir iyileşmenin olması, enfeksiyon olasılığı, cerrahi operasyon veya konservatif yaklaşım şekli, anestezi şeklinin lokal veya genel olması gibi faktörlerin de etkileyecebileceğini düşünmekteyiz.

Günümüzde ALP seviyesinin ölçümü için değişik metodlar kullanılmaktadır (Bodansky, King-Armstrong, Bessey-Lowry-Brack, International Unite gibi). Çalışmamızda en fazla güvenilirlik limiti olan International Unite metodunu kullandık 23.

BOLLEN ve arkadaşları (1989), 93 adet ratta gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada, fonksiyonel protruziyondan sonra mandibulanın değişik bölgelerinde kollagenolitik ile asit ve alkalin fosfataz seviyelerini ölçmüşler ve

fonksiyonel protruzyonu takiben kemikte yıkım olayı gerçekleştiğini ve buna bağlı olarak ALP seviyesinde düşüş gözlediklerini açıklamışlardır. Bu araştırmacılar, azalan ALP seviyesinin kemik formasyonunun azalmasını da ifade ettiğini birdirmişlerdir<sup>6</sup>.

HIMES (1990), organ seviyesindeki kemik mineralizasyonunda total serum alkalen fosfatazının önemli rol oynadığını ve bu olayı hızlandığını ileri sürmüştür<sup>19</sup>.

WERGEDAL ve BAYLINK (1969), ratların tibialarında yaptıkları deneysel bir çalışmada alkalen fosfataz aktivitesini incelemişler ve alkalen fosfatazların oluşan kemik yüzeyindeki osteoblastlarla ve diğer mezenşimal hücrelerle ilişkili olduğunu saptamışlardır<sup>59</sup>.

FLEISCH ve NEUMAN ise (1969), alkalen fosfatazın kemik formasyon alanlarında rol oynadığını rapor etmişlerdir<sup>12</sup>.

WLODARSKI ve REDDI (1986), osteoindüktif özelliği olan hücrelerde alkalen fosfatazın yüksek seviyede olduğunu bildirdikleri invitro çalışmalarında, alkalen fosfatazın bu tip hücreler için faydalı bir belirleyici olduğunu ve enzimin kemik formasyonunda ve kalsifikasyonunda rol oynadığını vurgulamışlardır<sup>61</sup>.

KUFTINEC ve MILLER (1972), gelişim mekanizmasının farklı olduğu 2 kemik dokusunda (tibia ve femur ile mandibula), asit ve alkalen fosfataz aktivitesini saptamak için spektrofotometrik metodla yaptıkları deneysel çalışmada; mandibuladaki alkalen fosfataz değişikliklerinin uzun kemiklerinkinden 2-3 gün sonra gözlemlendiğini belirlemişlerdir<sup>27</sup>. Adı geçen araştırmacılar, bu enzim aktivitesindeki değişikliklerin kemik gelişiminin organik matris ve mineral formasyonunda önemli bir regülasyon ve başlatıcı fonksiyonu olabileceği görüşünü savunmuşlardır.

REDDI ve HUGGINS (1972), demineralize kemik tozunu ratlara subkutanöz olarak yerleştirdikleri deneysel bir çalışmada, fibroblast oluşumunu taki-



ben ölçülen alkalin fosfataz aktivitesinin kartilaja göre kemikte daha yüksek seviyede olduğunu saptamışlardır <sup>43</sup>.

ASHTON ve arkadaşları da (1985), insan kemik ve kemik iliğinden kaynağını alan hücre tabakalarında osteoblast benzeri hücrelerin ALP aktivasyonunu incelemişler ve bu tip hücrelerin yüksek ALP seviyesine sahip olduklarını bildirmişlerdir <sup>4</sup>.

HUNSBERGER ve FERGUSON (1932), inorganik fosfor ile fosfatazlar arasındaki ilişkiyi ve fraktürlerin iyileşme dönemindeki fosfataz aktivitesini saptamak için, yaş ve cinsiyet ayrımı yapmadıkları çalışmalarında; fosfataz aktivitesinin fraktürlerden sonra çeşitli aralıklarla yükseldiğini, iyileşmenin ileriki dönemlerinde normal seviyelerine ulaştığını rapor etmişlerdir <sup>20</sup>. Aktif fraktür tamiri esnasında kan fosfatazlarının artmasını, fraktür alanlarındaki artmış osteoblastik aktiviteye bağlayan bu araştırmacılar, fosfatazdaki artışın fraktür tamirinde önemli bir faktör olduğunu savunmuşlardır.

Fraktür kaynaşması sırasında kandaki enzimin, hasar görmüş kemikten veya yumuşak dokudan serbestlenmesi, ya da sürecin tamiri sırasında kemik hücrelerinin aktivitesinin artmasını takiben yükselmesi, HUNSBERGER ve FERGUSON'un düşündüğü hipotezler arasındadır <sup>20</sup>.

MITCHELL (1936), 1., 7., 14. ve 21. günlerde serum fosfor ve fosfataz tayinlerini Bodansky metoduyla yaptığı bir çalışmada; 75 erişkin fraktür olgusunda anlamlı bir bulguya rastlamadığını rapor etmiştir <sup>32</sup>.

Fraktürü takib eden dönemde serum fosfatazındaki artışın, ya diğer depolardaki aktivasyondan ya da fraktür alanlarında enzimin aşırı üretimine bağlı olarak yükseldiği görüşü birçok araştırmacı tarafından bildirilmiş ve serum fosfatazının fraktür iyileşmesinin hızı veya iyileşmenin bir göstergesi olamayacağı ileri sürülmüştür <sup>32</sup>.

LAL ve arkadaşları (1976), komplike olmayan uzun kemik fraktürlü,

sağlıklı 25 erişkin bireyde normal fizyolojik değişiklikleri göstermek amacıyla yaptıkları kliniksel çalışmada 1., 5., 10. ve 30. günlerde aldıkları kan örneklerinde serum ALP seviyelerinin anlamlı bir değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir 28.

ONI ve arkadaşları (1989), serum ALP ve osteokalsin seviyelerini ölçtükleri unilateral tibial shaft fraktürlü 50 olgudan 15 günde bir ve 20 hafta süreyle aldıkları kan örneklerinde; serum alkalin fosfataz seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar meydana geldiğini, bu değişikliklerin de ölçüm hatalarına veya karaciğer gibi ALP üreten diğer dokuların artmış aktivite-lerine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir <sup>39</sup>. Ayrıca bu araştırmacılar, fraktürü takiben serum ALP ölçümlerinin yararlı bir prognostik indikatör olmadığını vurgulamışlardır.

Çalışmamızda lokal anestezi altında konservatif yaklaşımla tedavi edilen 1. grup hastaların ALP seviyelerindeki değişiklikleri incelersek:

Ateşli silah yaralanması öyküsü olan 3 hastanın ikisinde (tablo-2/1-2) postoperatif dönemde alkalin fosfataz seviyesinde bir artış görülmüştür. 21 ve 25 yaşlarında olan bu hastalardaki artışı, travmanın oluş şekline, genç yaşta olmalarına ve osteogenesisin aktif olarak sürmesine bağlayabiliriz. Aynı etyolojik faktörle gelen disloke defekt fraktürü olan ve geç dönemde opere edilen 3. hastada (tablo-2/10), postoperatif 30. günde azalma kaydedilmiştir. Bu azalmanın nedeni yaşa, etyolojik faktörün şiddetine, fraktür hattı şekline veya kallus oluşumunun tamamlanması sonucu enzim seviyesinin normale dönmesine bağlanabilir.

Trafik kazası öyküsü ile tedavi altına alınan 2 hastada (tablo-2/3-9), postoperatif dönemde meydana gelen artışlar yaş, fraktür sayısı ve kallus oluşumunun henüz tamamlanmaması gibi nedenlerle açıklanabilir.

Yine çarpma öyküsü olan 2 hastada (tablo-2/6-8) postoperatif 1.



günde kaydedilen belirgin yükselmeyi ise uygulanan tedavi yöntemindeki travmanın etkisine ve hastanın ağrı olayını bu dönemde fazla hissetmesine bağlayabiliriz.

Bu sonuçlarımız; HUNSBERGER ve FERGUSON'un<sup>20</sup>, MITCHELL'in<sup>32</sup>, LAL ve arkadaşlarının<sup>28</sup>, ONI ve arkadaşlarının<sup>39</sup> sonuçları ile uygunluk göstermektedir.

NILSSON ve GRANSTRÖM (1987), ratlar üzerinde 3 farklı cerrahi işlemin serum ALP seviyesine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada; uygulanan osteotomi işleminin 1. gün öncesinde, osteotomi anında ve osteotomi sonrası 1., 3., 5., 10., 20. ve 30. günlerinde Bessey metoduyla inceledikleri kan örneklerinde, osteotomi sonrası serum ALP seviyesinde düşme eğilimi görülmesine karşın, her 3 cerrahi tekniğin serum ALP aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını rapor etmişlerdir<sup>35</sup>.

Osteotomi sonrası serum ALP düşmesini, yaralı dokudan seruma inhibitörlerin serbestleşmesine bağlayan birçok araştırmacı, ALP'daki değişikliğin osteotomi sonrası sert dokuların rezorbsiyon ve onarımının morfolojik işaretleri ile kıyaslanarak, bu değişikliklerin cerrahi işlemlerden sonra sert doku dönüşümünde bir işaret olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir<sup>15, 16, 35, 36</sup>.

NILSSON ve GRANSTRÖM, STRUCK ve arkadaşlarının (1969) çalışmalarında köpeklerde tibial fraktürden sonra serum ALP aktivitesinin başlangıçta düştüğünü ve ilk seviyesine ancak 3 hafta sonra döndüğünü rapor ettiklerini bildirmişlerdir<sup>35</sup>.

SEMB ve arkadaşları (1971), tibia fraktürü oluşturdukları ratlarda yaptıkları çalışmada, fraktür sonrası 4 saat içinde serum ALP aktivitesinin önemli ölçüde arttığını saptamışlardır<sup>48</sup>.

NYMAN ve arkadaşları (1991), serum osteokalsin konsantrasyonunu ve ALP aktivitesini ölçtükleri, bacak fraktürü olan 15 hastada; iyileşme fazı 6

haftada olanlar (1. grup) ile 12 haftada olanların (2. grup) değerlerini, ilk geldikleri gündeki değerlerle kıyasladıklarında 2 grupta da 6. haftada belirgin bir yükselme görüldüğünü ancak gruplar arasında 6. ve 12. haftalarda bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir <sup>37</sup>.

Serum alkalin fosfatazın ilk günlerde düşük olmasını, travma anında osteoblastik aktivitenin deprese olmasına başlayan bu araştırmacılar, 6. haftadaki yükselmeyi de kemik formasyonu ve artmış osteoblastik aktivitenin yansımaları olarak açıklamışlardır. ALP aktivitesinin fraktür günlerinde ve takip eden zamanlarda tamir için faydalı bir prognostik indikatör olduğu, geç iyileşme, iyileşmeyen fraktür, normal iyileşme ve pseudoartroz gibi kemik tamirinin farklı sonuçları için de diagnostik bir indikatör olarak anlam taşıdığı savunulmuştur <sup>37</sup>.

KASABOĞLU (1986), travmalara bağlı olarak normal ve diabetik sıçanlarda serum kalsiyum, fosfat, alkalin fosfataz, albumin ve protein düzeylerinin ne derece değiştiğini saptamak amacıyla yaptığı çalışmada, travma öncesi ve sonrası 1., 2. ve 5. günlerde ölçülen bu parametrelerden ALP'nin diabetik grupta travmadan sonra yalnızca 1. günde artış gösterdiğini, normal grupta (nondiabetik) ise 1. günden başlayıp 2. ve 5. güne kadar devam eden anlamlı bir artış meydana geldiğini ve bu yükselmenin osteoblastik aktivitenin artmasına bağlanabileceğini bildirmiştir <sup>24</sup>.

STRUCK ve arkadaşlarının (1969) çalışma sonuçları, elde ettiğimiz bulgularla benzerlik göstermektedir <sup>35</sup>. Bu çalışmada tibia fraktürü sonrası serum ALP seviyesinin ilk değerine 3 hafta sonra dönmesine karşın, bizim bulgularımızda maksillofasiyal fraktür sonrası ilk değere ulaşma zamanı daha uzundu. Bulgulardaki bu değişikliğin, materyal farklılığına ve tamir mekanizması farklı 2 ayrı sert doku faktörüne bağlı olabileceği kanısındayız.

NILSSON ve GRANSTRÖM <sup>35</sup>, serum alkalin fosfataz aktivitesinde

ne anestezi prosedüründen ne de analjezinin etkisinden dolayı bir farklılık meydana gelmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da anestezi öncesi ve sonrasında serum ALP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $P>0.05$ ). Fakat operasyon bitimindeki serum ALP yükselmesinin cerrahi travmanın etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Fraktürü takiben serum ALP seviyesinin artışını deneysel olarak inceleyen SEMB ve arkadaşları<sup>48</sup> ve KASABOĞLU<sup>24</sup>, bunun nedenini travma sonunda osteoblastik aktivitenin artmasına bağlamışlardır. Kliniksel olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızdan elde edilen bulgulara dayanarak benzeri bir yorum yapılabileceği kanısındayız.

Çalışmamızda lokal anestezi altında açık redüksiyon uygulanan 2. grup hastalardaki alkalin fosfataz seviyelerini incelediğimizde:

Trafik kazası öyküsü olan 5 hastada (tablo-3/3-6-7-9-10), postoperatif dönemde iyileşme paralelinde artan bir serum ALP seviyesi, 30. günde ilk değere doğru bir azalma eğilimi göstermiştir. Postoperatif dönemin ilk 20 günündeki yükselme; yaş, etyolojik faktörün şiddeti, uygulanan anestezi ve tedavi şekli, cerrahi travma, fraktür hatlarının şekli ve osteogenesis döneminde osteoblastik aktivitenin artmasına bağlı olarak enzim üretiminin yükselmesine, 7. seanstaki ilk değere doğru azalma ise osteoblastik aktivitenin normale dönüşüne bağlanabilir.

Gecikmiş ve yanlış kaynaşma sonucu geç dönemde gelen hastaya (tablo-3/8) tedavisi sırasında enfeksiyon görülmesi nedeniyle medikal tedavi uygulanmış olup, bu dönemde serum ALP seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

PARKER ve arkadaşları da (1987), serum alkalin fosfataz aktivitesinin yüksek olduğu 204 hastanın 66'sında akut bir enfeksiyona bağlı olarak ALP artışı saptamışlardır<sup>40</sup>. Osteogenesisin aktif olduğu dönemde enfeksiyona

karşı vücut savunmasının artmasına bağlı olarak enzim seviyesinin de yükseldiği bildirilmiştir<sup>8</sup>.

Darp sonucu gelen hastada (tablo-3/2) postoperatif 20. gündeki artış ve 30. gündeki ilk değere yönelme yine yukarıda belirtilen nedenlere bağlanabilir. Darp öykülü diğer hastada (tablo-3/5) postoperatif 1. gündeki yükselme cerrahi travmanın ve lokal anestezinin yarattığı irritasyon ile açıklanabilir. Fakat diğer seanslarda olan azalma her ne kadar hastanın ileri yaşta olmasına, etyolojik faktörün şiddetine, yaşa bağlı olarak osteogenesisin geç başlayıp yavaş ilerlemesi nedenine bağlanmışsa da, değerlerin ilk düzeylerin de altına düşmesi, hastanın bilinmeyen bir sistemik problemi olabileceğini düşündürmektedir.

2. grupta yapılan seanslar arası kıyaslamada hastanın ilk geldiği gündeki serum ortalama ALP seviyesi ile operasyon bittikten sonraki serum ortalama ALP seviyesi arasında istatistiksel yönden elde edilen anlamlı sonuç ( $P<0.05$ ); cerrahi travma ve irritasyona bağlanabilir.

İlk gündeki serum ortalama ALP ile postoperatif 7. gündeki serum ortalama ALP seviyesi arasındaki istatistiksel yönden anlamlı sonuç ( $P<0.05$ ); osteogenesisin başlaması ve osteoblastlardan hızlı bir enzim üretiminin yapılması şeklinde yorumlanabilir.

Anestezi sonrası serum ortalama ALP seviyesi ile postoperatif 1. gündeki serum ortalama ALP seviyesi arasındaki anlamlı sonuç ( $P<0.05$ ), operasyonun yarattığı cerrahi travmaya bağlı olabilir.

Postoperatif 20. ve 30. günler arasında serum ortalama ALP seviyeleri arasındaki görülen anlamlı farklılık ise ( $P<0.01$ ), osteoblastik aktivitenin azalmasına bağlı olarak enzim üretiminin düşmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda genel anestezi altında açık redüksiyon yapılan 3. grup hastalardaki ALP seviyelerindeki değişikliği incelediğimizde;

Trafik kazası öyküsü olan 3 hastada (tablo-4/4-6-8) postoperatif 7. ve 20.günlerde başlayan bir artış, 30. günde ise bir azalma kaydedilmiştir. Bu durum, osteoblastik aktivitenin ilk haftadan başlayarak 20. güne kadar artan bir şekilde devam ettiği ve 30. güne doğru osteoblastik aktivitenin azalmasına bağlı olarak alkalen fosfataz seviyesinin de ilk değere dönme eğilimi gösterdiği izlenimini vermektedir.

Defekt ve parçalı fraktürü olan 2 hastada ise (tablo-4/5-10) enfeksiyon belirtilerinin görülmesi nedeniyle, alkalen fosfataz seviyeleri de diğerlerinden farklı olarak artan bir şekilde devam etmiştir.

Ateşli silah yaralanması öyküsü olan hastadaki (tablo-4/9) yükselme, iyileşme periyodunun aktif olarak sürdüğünü ve kallus oluşumunun devam ettiğini düşündürmüştü de bunda diğer birçok faktörün etkili olabileceği kanısındayız.

Kemik hasarı derecesinin farklı olması ve fraktür tamir mekanizmasında varyasyonların etkisinin, tüm vakalarda tek tip bir cevap alınımını engellediğini düşünmekteyiz.

3. grup hastalarımızda ilk geldiği gündeki serum ortalama ALP seviyesi ile postoperatif 1. gündeki serum ortalama ALP seviyesi arasındaki anlamlı farklılık ( $P<0.05$ ); fraktürü oluşturan travmanın şiddetine ve hastanın postoperatif ilk gündeki ağrısına bağlanabilir.

Hastaların ilk geldiği gündeki serum ortalama ALP seviyeleri ile postoperatif 20. gündeki serum ortalama ALP seviyeleri arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $P<0.05$ ); osteogenesisin aktif olarak sürmesi ve osteoblastik aktivitenin artması sonucu enzim üretiminin yükselmesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda tedavi şekillerine göre her 3 grupta seanslar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu sonuçların, NILSSON ve GRANSTRÖM'ün (1987) <sup>35</sup> sonuçları ile uyumluluk gösterdiği



söylenbilir. 2. çalışma grubumuzda diğerlerinden farklı olarak, cerrahi işlem bitince alınan kandaki serum ALP seviyesi, ilk değere göre anlamlı bir farklılık göstermiştir ( $P<0.05$ ). 3. grupta ise böyle bir artış farkının olmaması, lokal anestezi altında uygulanan cerrahi travmanın etkisine bağlanabilir.

Alınan gıdaların serum ALP enzimine etkisini araştıran CHAUDHRY ve arkadaşları (1986), barsak ALP ile organik ve inorganik substratların hidrolizlerindeki etkilerini saptamak için, çinko içeren ve az çinko içeren 2 farklı diyet uyguladıkları ratlarda böbrek ve submandibuler bezdeki enzimlerde fazla değişiklik meydana gelmezken, barsak enziminde farklılıklar oluştuğunu bildirmişlerdir <sup>7</sup>.

HUNSBERGER ve FERGUSON (1932), yaptıkları kliniksel çalışmada serum fosfataz aktivitesindeki farklılıkları diyetin de etkileyebileceğini vurgulamışlar ve yeşil sebze, yumurta, süt içeren diyetin uygulandığı 8 olguda, fosfataz aktivitesinde artış gördüklerini rapor etmişlerdir <sup>20</sup>.

Deneysel ve klinik çalışmalar, barsak alkalen fosfataz aktivitesinin yemeklerden etkilendiğini ve özellikle yağlı yemeklerden sonra torasik kanal limfinde ve serumda belirgin derecede yükseldiğini bildirmiştir <sup>23</sup>.

Gerçekleştirdiğimiz kliniksel çalışmada hastalara standart bir diyet uygulanamamasına karşın, çoğunda intermaksiller fiksasyon uygulanmış olması sıvı gıda alımını zorunlu kıldığı için, diyetin alkalen fosfataz seviyesindeki etkisi dikkate alınmamıştır.

İnsanlardaki serum ALP aktivitesi; kemik, barsak, karaciğer ve plasentadan kaynağını alan izoenzimlerden oluşmaktadır. Bunların metabolizmasındaki herhangi bir değişiklik, serum ALP aktivitesini değiştirir. Bu izoenzimleri saptamak için birçok araştırma yapılmıştır.

FARLEY ve arkadaşları (1981), insan serumunda iskeletsel (kemik kökenli) alkalen fosfatazı laboratuvar yöntemleri ile saptamak için yaptıkları bir



çalışmada, serumdaki alkalen fosfatazın kemik formasyonunu yansıtabileceğini öne sürmüşlerdir <sup>10</sup>. Plasental ve intestinal ALP, L-fenilalanine karşı inhibisyonda duyarlı iken, iskeletsel ve hepatik ALP ise ısıyla inaktivasyona gösterdikleri duyarlılık ile birbirinden ayırt edilir. Araştırmacılar iskeletsel ALP aktivitesinin röntgenogramlarla veya foton absorpsiyonuyla kemik dansitesinin ölçülmesinde faydalı bir yöntem olabileceğini de vurgulamışlardır <sup>10</sup>.

MÖSSNER ve PFLEIDERER (1984), yaptıkları bir çalışmada immüno kimyasal tekniklerle gastrointestinal bölge ve meme karsinomalarında plasental ALP izoenziminin yüksek seviyede bulunduğunu ve bunun genel bir belirleyici olarak zayıf bir tümör işareti olabileceğini bildirmişlerdir <sup>34</sup>.

MOSS (1982), zon elektroforesis analitik metodunu kullanarak insan serumundaki alkalen fosfatazın multiple formlarını göstermiş ve bu formların doğasını ve oluşumunu öğrenmenin hem hastalıklarda serum ALP düzeyi değişikliklerinin kavranmasına, hem de teşhiste ALP ölçümlerini kullanmaya önemli katkıları olduğunu savunmuştur <sup>33</sup>.

TASWELL VE JEFFERS (1963), serumda alkalen fosfatazın artması ile karakterize rahatsızlığı bulunan hastalardan ve normal hastane personelinin toplanan 202 serum örneğini, vertical strach gel elektroforesisi ve direkt histokimyasal teknikler kullanarak, multiple ALP izoenzimlerini ayırtmışlar ve King-Armstrong metoduyla ölçtükleri izoenzimlerin: obstruktif, metastatik veya hepatobiliyer hastalıklara uygun 1. bölge, parankimal hepatik hastalıklara uyan 2. bölge ve artmış osteoblastik aktiviteye uyan 3. bölgede lokalize olduğunu bildirmişlerdir <sup>55</sup>.

STINSON ve SEARGEANT (1981) ise, ALP izoenziminin 5 formunu (karaciğer, kemik, böbrek, barsak, plasenta) kemikte Paget hastalığı olan bir hastanın serumunda; elektroforez, izoelektrik fokus, ısı stabilitesi ve inhibisyon çalışmaları ile saflaştırmışlardır <sup>53</sup>. Plasental ve intestinal saflaştırılmış enzimler

L-fenilalanin inhibitörüne karşı duyarlıyken, L-homoarginine'ye duyarlı olmadığı, fakat diğer tüm ALP'ların L-homoarginine'ye duyarlı olup L-fenilalanine'ye duyarlı olmaması, bu dokularda alkalin fosfatazların tipik bir özelliğini kanıtlamaktadır.

Bilinen 5 alkalin fosfataz izoenziminin yanısıra 1960'larda dissemine akciğer kanserli bir hastada «Regan» izoenziminin saptanması, malignitelere ALP'nin miktarları hakkında ilk bilgileri sağladı. Sonraları, plasenta benzeri alkalin fosfataza karşılık gelen «Nagao» izoenzimi ve intestinal alkalin fosfataza karşılık gelen «Kasahara» izoenzimi bulundu <sup>10, 18</sup>.

FAURAN-CLAVEL ve OUSTRIN (1986) isimli araştırmacılar radyoizotopik bir metodla *invivo* olarak rat kemiklerinde kadmiyumun alkalin fosfatazı inhibe edici etkisinden faydalanarak enzim ile kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi tanımlamaya yönelik bir çalışmada, serum ALP aktivitesi ile yüzeyel kalsiyum değişimi ve dolaylı olarak kristalize kemik parametreleri arasında yakın bir ilişki ( $P < 0.01$ ) olduğunu bildirmişlerdir <sup>11</sup>.

LEHMANN ve MIMOUNI (1989), serum fosfataz konsantrasyonu ile pH'nın, serum kalsiyum konsantrasyonu üzerine etkilerini incelemek için *invitro* olarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada, iyonize formdaki kalsiyum konsantrasyonunun, fosfataz konsantrasyonu ve pH ile ters ilişkili olduğunu saptamışlardır <sup>29</sup>. Serum fosfataz konsantrasyonu yükseldiği zaman, serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunun düşmesi, aralarında kalitatif bir ilişki olduğunu göstermektedir (iyonize kalsiyum konsantrasyonu düştüğü zaman bunu kompanse etmek için bir takım mekanizmalar devreye girer, örneğin: kalsitonin üretimi, yükselmiş paratiroid hormonu sekresyonu gibi).

Pediyatrik popülasyonda da ALP seviyeleri ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve özellikle bu seviyenin raşitizm hastalığında anlamı araştırılmıştır. Bu konuda araştırma yapan GLASS ve arkadaşları (1982), 349 bebekte 5. ve

10. günlerde ve farklı hamilelik yaşlarında plazma ALP aktivitesini ölçmüşlerdir <sup>13</sup>. Normal ve erken doğan bebekler arasında anlamlı fark gözlenirken, yüksek ALP aktivitesiyle osteoporoza ait radyolojik değişiklikler, metafiziel değişiklikler ve periosteal reaksiyon arasında da önemli bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılar plazma alkalin fosfatazının, görüldüğü kadarıyla pre-matürelde raşitizm hastalığını inceleme ve izlemede faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

KOO ve arkadaşları (1989), erken doğan 72 bebekte raşitizm ve/veya fraktür saptanan 24 bebekte serum ALP aktivitesinin özellikle 3. ayda önemli derecede yükseldiğini saptamışlar ve bunu da artmış kemik sirkülasyonuna bağlamışlardır <sup>25</sup>.

KOVAR ve arkadaşları da (1982) aynı doğrultuda yaptıkları benzer bir çalışmada, erken doğan bebeklerde ALP seviyesinin, normal erişkin plazma seviyesine göre üst sınırın 5 katı yüksekliğe ulaşabildiğini saptamışlar ve seri plazma alkalin fosfataz tesbitlerinin erken doğan bebeklerde raşitizm hastalığına karşı faydalı bir indikatör olabileceğini bildirmişlerdir <sup>26</sup>.

GUTMAN (1959), isimli araştırmacı da raşitizmde serum ALP enziminin artmasını, hastalığın aktifleşmesinin ilk göstergesi olarak sayılabileceğini rapor etmiştir <sup>17</sup>.

Alkalin fosfataz seviyesinin tespiti için kullanılan metodlardan birisi de, sintigrafik çalışma ile radyonuklid kemik görüntülerini elde ederek ALP seviyesindeki yükselmelerin patolojik iskeletsel süreçlerle ilgili olup olmadığını saptamaktır.

Bu amaca yönelik olarak, SALOMON ve arkadaşlarının (1989) yaptıkları sintigrafik çalışma 119 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş ve serum ALP yükselmesi ile kemik skaninge bulguları karşılaştırılmıştır <sup>45</sup>. Patolojik olarak yükselen serum ALP'nin hepatik veya iskeletsel sistem anormalitesinin bir sonucu olduğuna inanan araştırmacılar, devamlı yükselmiş serum ALP seviyesi-

nin ya bir rahatsızlığı ya da birkaç organ sisteminden birinin metabolik fonksiyonunun stimülasyonunu gösterdiğini savunmuşlardır<sup>45</sup>.

COWAN ve YOUNG (1973), metastatik hastalığı olan 100 hastada serum ALP tespiti için benzer yöntemi kullanmış ve malignitesi olduğu bilinen 38 hastanın serum ALP tespiti, kemik skaninginde normal değerlerde bulununca, bu yöntemin malignansilerde güvenilir bir yol olmadığını, sadece artmış kemik yoğunluğunun ilk göstericisi olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır. Araştırmacılar, fraktür veya enflamasyon gibi benign süreçlerde anormal radyonuklid yığılımlar olabileceğine de dikkat çekmektedirler<sup>9</sup>.



## SONUÇLAR

Kemik fizyolojisi, kalsifikasyonu ve formasyonunda önemli rolü olduğu ileri sürülen alkalen fosfataz enziminin, bu karmaşık rolünü ortaya çıkarmak için geçmiş yıllarda başlatılan klinik ve deneysel çalışmalar, günümüzde de yoğun bir şekilde devam etmektedir. Alkalen fosfataz seviyesi, osteoblastik aktivitenin arttığı osteogenesis döneminde yükselmektedir.

Kliniksel olarak gerçekleştirdiğimiz araştırmamızdan elde edilen sonuçlar aşağıda görüldüğü gibidir:

1- 1. Gruptaki hastalara ait seanslar arası artışın önemsiz olduğu ( $P>0.05$ ), postoperatif 7. ve 20. günlerde primer kal oluşumu nedeniyle belirgin bir yükselme olduğu ve 30. günde ALP seviyesinin ilk değere döndüğü görüldü.

2- Lokal anestezi altında cerrahi girişim yapılan grupta, hastaların ilk geldiği gündeki serum ortalama ALP seviyeleri ile, operasyon bitimi, postoperatif 7. gün ve operasyon bitimi ile postoperatif 1. gündeki serum ortalama ALP seviyeleri arasındaki farklılığın önemli olduğu ( $P<0.05$ ), postoperatif 20. ve 30. günlerdeki farklılığın ise çok önemli olduğu ( $P<0.001$ ) saptandı.

Söz konusu farklılıkların cerrahi travma, postoperatif ağrı ve ilk haftada başlayan osteogenesisine bağlı olduğu ve aktif osteogenesisin 4. hafta sonunda yavaşladığı kanısına varıldı.

3- Genel anestezi altında açık redüksiyon yapılan hastaların ilk geldiği gündeki serum ortalama ALP değerleri ile postoperatif 1. ve 20. günlerdeki serum ortalama ALP değerleri arasındaki farkın önemli olduğu ( $P<0.05$ ) bulundu.

Sonuç olarak; 2. gruptaki hastalarda operasyon bitimi ile postoperatif 1. gün ve 3. gruptaki hastalarda ilk seans ile postoperatif 1. günlerdeki serum

ortalama ALP seviyeleri arasında görülen anlamlı farklılığın, cerrahi travma ve postoperatif ilk gündeki ağrıdan kaynaklanabileceği düşünüldü.

4- Farklı tedavi yöntemleri uygulanan 3 gruba ait hastaların gruplar arası seans ortalama ALP değerlerinde anlamlı olmayan farklılıklar görülmüştür ( $P>0.05$ ).

Bu bulguların ışığı altında farklı tedavi yöntemlerinin, lokal ve genel anestezi uygulamalarının serum alkalin fosfataz seviyesinde anlamlı sayılabilecek değişikliklere yol açmayacağı kanısına varıldı.

5- Her grupta da postoperatif ilk 3 haftalık dönemde, serum ortalama ALP seviyelerinde anlamlı bir yükselmenin olduğu ve 30. günde ise ilk değerlere dönme eğiliminin ortak bir bulgu olduğu görüldü.

Bu bulguların sonucunda da aktif osteogenesisin postoperatif ilk 3 haftalık dönemde olduğu ve bu dönemin sonunda osteogenesisin yavaşlamış olabileceği düşünüldü.

6- Ateşli silah yaralanmalarının serum ALP seviyesi üzerinde diğer etyolojik faktörlerden daha etkili olabileceği ve bunun da muhtemelen kemikte ve yumuşak dokuda oluşan hasarın derecesi ile (parçalı fraktürler ve avulziv yaralanmalar) yakından ilgili olabileceği

7- Fraktür sayısının serum ALP seviyesini etkileyebileceği

8- Serum ALP seviyesinin yaşa bağlı olarak bir düşüş gösterebileceği

9- Fraktür iyileşmesi sırasında enfeksiyon ve iyileşmedeki gecikmenin serum ALP seviyesini yükselteceği kanısına varıldı.



## ÖZET

Çalışmamızın amacı, herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan maksillofasiyal fraktürlü 30 erişkin hastada, eksternal travma, farklı tedavi yöntemleri ve anestezi şeklinin serum ALP seviyesi üzerine olan etkilerini klinik olarak araştırmaktır. 10'ar kişilik 3 ayrı grup hastadan yedi farklı seansta alınan kan örneklerinde, Uluslararası Ünite sistemine göre serum ALP değerlerinin ölçümleri yapılmıştır. Her hastanın seanslar ortalama ALP değerleri ile her gruptaki 10 hastanın seanslar ortalama ALP değerleri saptanarak, grup içi ve gruplar arası seansların farklılıkları "eşleştirilmiş ve bağımlı student's t" testi ile değerlendirilmiştir.

Yapılan değerlendirme sonucunda, hastaların serum ALP seviyelerindeki değişikliklerinde; travmanın şiddeti ile ilgili etyolojik farklılık (trafik kazası, ateşli silah yaralanması, düşme ve çarpma), kemik hasarı (fraktür sayısı, defekt ve parçalı fraktür), yaş, iyileşme zamanının başlangıcı, enfeksiyon, tedavi ve anestezi şekli ile, cerrahi travma gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünüldü. Ancak farklı tedavi ve anestezi yöntemlerinin, gruplar arası seansların ortalama ALP farklılığında önemli olmadığı sonucuna varıldı.

## **SUMMARY**

The aim of our study is to examine by clinical the effects of the type of anesthesia, different therapy methods and external trauma on serum ALP levels of 30 adult patients with maxillofacial fractures but not having any systemic disease. Serum ALP level measurements based on International Unit system have been made in 3 separate groups of patients, each of them consist of 10 patients, whose blood sample taken at 7 different sessions. Sessions means of ALP values of each patient and sessions means of ALP values of ten patient in each groups were found, and the differences of between and within groups sessions were analysed with the "matched and dependent student's t" tests.

According to the obtained results it was thought that such factors as etiologic differences in trauma's intensity (traffic accident, wounds of gun-shot, falling and striking), bone damage (number of fracture, defect and multiple fracture), age, beginning of recovery period, infection, type of therapy and anesthesia and surgical trauma may be effective on the differences of patients serum ALP levels. However, it was concluded that, different therapy and anesthesia methods were not important in the differences of between groups session means of ALP values.

## KAYNAKLAR

- 1- AACH, R., KISANE, J.: Hypercalcemia and an elevated alkaline phosphatase level. *Am. J. Med.*, 54: 751, 1973.
- 2- AKYÜZ, N.: Kanın yapısı, kan elemanları ve dişhekimliği açısından önemi. *Pepo Matbaacılık A.Ş.*, İstanbul, s: 46-47, 1989.
- 3- ARAS, K., ERŞEN, G.: Tıbbi Biyokimya. Teorik ve klinik enzimoloji. Ankara Üni. Basımevi, Ankara, s:3-5, 119-126, 171-174, 1988.
- 4- ASHTON, B.A., ABDULLAH, F., CAVE, J., WILLIAMSON, M., SYKES, B.C., COUCH, M., POSER, J.W.: Characterization of cells with high alkaline phosphatase activity derived from human bone and marrow: Preliminary assessment of their osteogenicity. *Bone*, 6: 313-319, 1985.
- 5- BODANSKY, O.: Diagnostic applications of enzymes in medicine. General enzymological aspects. *Am. J. Med.*, 27: 861-874, 1959.
- 6- BOLLEN, A.M., MAKINEN, K.K., MAKINEN, P.L., CARLSON, D.S.: Collagenolytic and phosphatase activity in the rat mandible after functional protrusion. *Archs Oral Biol.*, 34 (4): 267-273, 1989.
- 7- CHAUDHRY, I.M., MEYER, J., GANDOR, D.: Effect of nutritional changes on alkaline phosphatase and pyrophosphatase. *J. of Dental Res.*, 65: 324, 1986.
- 8- CLARK, L.C., BECK, E.: Plasma "Alkaline" phosphatase activity. *The J. Pediatr.*, 36: 335-341, 1950.
- 9- COWAN, R.J., YOUNG, K.A.: Evaluation of serum alkaline phosphatase determination in patients with positive bone scans. *Cancer*, 32: 887-889, 1973.

- 10-FARLEY, J.R., CHESNUT, C.H., BAYLINK, D.J.: Improved method for quantitative determination in serum of alkaline phosphatase of skeletal origin. *Clin. Chem.*, 27 (12): 2002-2007, 1981.
- 11-FAURAN-CLAVEL, M.J., OUSTRIN, J.: Alkaline phosphatase and bone calcium parameters. *Bone*, 7: 95-99, 1986.
- 12-FLEISCH, H., NEUMAN, W.F.: Mechanism of calcification: Role of collagen, polyphosphates and phosphatase. *Am. J. Physiol.*, 200: 1296-1300, 1961.
- 13-GLASS, E.J., HUME, R., HENDRY, G.M.A., STRANGE, R.C., FORFAR, J.O.: Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch. of Dis. in Child.*, 57: 373-376, 1982.
- 14-GOMORI, G.: Calcification and phosphatase. *The Am. J. of Path.*, 19 (2): 197-207, 1943.
- 15-GRANSTRÖM, G., NILSSON, P., RÖCKERT, H.O.E.: Early tissue reactions after circulatory and skeletal damage to the mandible of the rat. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 16: 187-197, 1982.
- 16-GRANSTRÖM, G., NILSSON, P., RÖCKERT, H.O.E., ÖRTENDAHL, T.: Studies on protracted tissue reactions and repair after circulatory and skeletal damage to the rat mandible. *Int. J. Oral Surg.*, 13: 151-159, 1984.
- 17-GUTMAN, A.B.: Serum alkaline phosphatase activity in disease of the skeletal and hepatobiliary systems: A consideration of the current status. *Am. J. Med.*, 27: 875-901, 1959.
- 18-HARRIS, H.: The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin. Chim. Acta*, 186: 133-150, 1989.
- 19-HIMES, J.H.: Correlations of serum phosphatases and bone mineralization rate. *Calcif. Tissue Int.*, 46: 346-347, 1990.

- 20-HUNSBERGER, A., FERGUSON, L.K.: Variations in phosphatase and inorganic phosphorus in serum during fracture repair. Arch. Surg., 24: 1052-1060, 1932.
- 21-İMREN, A.H., TURAN, O.: Klinik tanıda laboratuvar, metodlar, bulguların değerlendirilmesi, fonksiyon testleri, Yenilenmiş 3. baskı, Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş., İstanbul, s:247-249, 1985.
- 22-JAFFE, N.R.: Alkaline phosphatase activity, characterization, and subcellular distribution during initial skeletogenesis in the prenatal rat limb. Calcif. Tissue Res., 21: 153-162, 1976.
- 23-KAPLAN, M.M.: Alkaline phosphatase. Gastroenterology, 62 (3): 452-468, 1972.
- 24-KASABOĞLU, Ç.: Normal ve diabetik sıçanlarda kemik travmasından sonra kan serumunda görülen değişikliklerin incelenmesi. Doktora tezi, İstanbul, 1986.
- 25-KOO, W.W.K., SUCCOP, P., HAMBIDGE, M.: Serum alkaline phosphatase and serum zinc concentrations in preterm infants with rickets and fractures. AJDC, 143 (11): 1342-1345, 1989.
- 26-KOVAR, I., MAYNE, P., BARLTROP, D.: Plasma alkaline phosphatase activity: A screening test for rickets in preterm neonates. The Lancet, 6: 308-310, 1982.
- 27-KUFTINEC, M.M., MILLER, S.A.: Alkaline and acid phosphatase activities during growth of long bones and mandibles. Calcif. Tiss. Res., 9: 173-178, 1972.
- 28-LAL, S.K., JACOB, K.C., NAGI, O.N., ANNAMALAI, A.L., NAIR, C.R.: Variations of some plasma components after closed fractures. The J. of Trauma, 16 (3): 206-211, 1976.

- 29-LEHMANN, M., MIMOUNI, F.: Serum phosphate concentration: Effect on serum ionized calcium concentration in vitro. *AJDC*, 143: 1340-1341, 1989.
- 30-LYON, A.J.: McINTOSH, N., WHEELER, K., WILLIAMS, J.E.: Radiological rickets in extremely low birth weight infants. *Pediatr. Radiol.*, 17: 56-58, 1987.
- 31-MENTEŞ, N.K., MENTEŞ, G.: Harper'in Biyokimyaya bakışı. E.Ü. Basımevi, İzmir, 19. Baskı, 1986.
- 32-MITCHELL, C.L.: Serum phosphatase in fracture repair. *Ann. Surg.*, 104: 304-311, 1936.
- 33-MOSS, D.W.: Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin. Chem.*, 28 (10): 2007-2016, 1982.
- 34-MÖSSNER, E., PFLEIDERER, G.: Placental alkaline phosphatase in tumour tissue and serum. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 22 (7): 467-471, 1984.
- 35-NILSSON, L.P., GRANSTRÖM, G.: Changes of serum alkaline phosphatase following mandibular osteotomy in the rat. *J. Dent. Res.*, 66 (6): 1195-1198, 1987.
- 36-NILSSON, L.P., MAGNUSSON, B.C., GRANSTRÖM, G.: Enzyme histochemical analysis of tissue changes after mandibular osteotomy in an experimental system. *J. Anat.*, 142: 117-127, 1985.
- 37-NYMAN, M.T., PAAVOLAINEN, P., FORSIUS, S., LAMBERG-ALLARDT, C.: Clinical evaluation of fracture healing by serum osteocalcin and alkaline phosphatase. *Ann. Chirur. et Gynaecol.*, 80: 289-293, 1991.
- 38-OHLAN, J., PAUSE, H., RICHTER, J.: Alkaline phosphatase: diagnostic value of isoenzyme determination. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1: 445, 1971.



- 39-ONI, O.O.A., MAHABIR, J.P., IQBAL, S.J., GREGG, P.J.: Serum osteocalcin and total alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in tibial shaft fractures. *Injury*, 20 (1): 37-38, 1989.
- 40-PARKER, S.G., CAREY, S.A., SKILLEN, A.W., SIMPSON, J.M.: Serum alkaline phosphatase isoenzymes. *J. Clin. Pathol.*, 40 (4): 471-473, 1987.
- 41-POSEN, S.: Alkaline phosphatase, a review. *Ann. Intern. Med.*, 67: 183, 1967.
- 42-PRICE P.A., WILLIAMSON, M.K., LOTHINGER, J.W.: Origin of the vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J. Biol. Chem.*, 256: 127-160, 1981.
- 43-REDDI, A.H., HUGGINS, C.: Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 69 (6): 1601-1605, 1972.
- 44-REDDY, V., SRIKANTIA, S.G.: Serum alkaline phosphatase in malnourished children with rickets. *J. Pediatr.*, 71: 595-597, 1987.
- 45-SALOMON, C.G., ALI, A., FORDHAM, E.W.: Bone imaging in patients with unexpected elevation of serum alkaline phosphatase. *Clin. Nuclear Med.*, 14: 567-570, 1989.
- 46-SCHIELE, F., HENNY, J., HITZ, J., PETITCLERC, C., GUEGUEN, R., SIEST, G.: Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma: Biological variations and reference limits. *Clin. Chem.*, 29 (4): 634-641, 1983.
- 47-SCHREIBER, W.E., GORECKI, T., BERNSTEIN, V.: A Unique Bone-like variant of alkaline phosphatase. *Am. J. Clin. Pathol.*, 95 (5): 749-753, 1991.
- 48-SEMB, T.H., GUDMUNDSON, C.R., WESTLIN, N.E., HALLANDER, L.B.: Alkaline phosphatase activity and isoenzymes in experimental fractures. *Clin. Chim. Acta*, 31: 375-380, 1971.

- 49-SHARLAND, E.: Alkaline phosphatase: the isoenzyme pattern in the elderly and changes in total serum level with age. *Clin. Chim. Acta*, 56: 187, 1974.
- 50-SIFFERT, R.S.: The Role of Alkaline phosphatase in osteogenesis. *J. Exp. Med.*, 93: 415-419, 1951.
- 51-SMITH, E.L., HILL, R.L., LEHMAN, I.R., LEFKOWITZ, R.J., HANDLER, P., WHITE, A.: *Principles of Biochemistry (Mammalian biochemistry)*. Seventh edition, McGraw-Hill Book Comp., Singapore, s: 17, 318, 321, 467, 472, 1983.
- 52-STATLAND, B.E., NISHI, H.H., YOUNG, D.S.: Serum alkaline phosphatase: Total activity and isoenzyme determinations made by use of the centrifugal fast analyzer. *Clin. Chem.*, 18: 1468-1474, 1972.
- 53-STINSON, R.A., SEARGEANT, L.E.: Comparative studies of pure alkaline phosphatases from five human tissues. *Clin. Chim. Acta*, 110: 261-272, 1981.
- 54- STRATES, B.S., FIRSCHEIN, H.E., URIST, M.R.: Alkaline phosphatase and failure of calcification under the influence of diphosphonate. *Biochem. Biophys. Acta*, 244: 121-124, 1971.
- 55-TASWELL, H.F., JEFFERS, D.M.: Isoenzymes of serum alkaline phosphatase in hepatobiliary and skeletal disease. *The Am. J. of Clin. Path.*, 40 (4): 349-356, 1963.
- 56-TIETZ, N.W.: *Textbook of clinical chemistry*. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1. Baski, s: 657, 666-668, 704-706, 1326-1327, 1986.
- 57-URIST, M.R., MAZET, R., McLEAN, F.C.: Pathogenesis and treatment of delayed union and non-union. *J. Bone Joint Surg.*, 36-A(5): 931-968, 1954.

- 58-VURAL, S., ÇETİN, E.T., TUZLACI, U., TAĞ, T.: Klinik teşhiste laboratuvar. Nurettin Uycan cilt ve Basım San. A.Ş., İstanbul, s: 4-5, 1986.
- 59-WERGEDAL, J.E., BAYLINK, D.J.: Distribution of acid and alkaline phosphatase activity in undemineralized sections of the rat tibial diaphysis. The J. of Histochem. and cytochem., 17 (12): 799-806, 1969.
- 60-WHYTE, M.P., TEITELBAUM, S.L., MURPHY, W.A., BERGFELD, M.A., AVIOLI, L.V.: Adult hypophosphatasia: Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. Medicine, 58 (5): 329-347, 1979.
- 61-WLODARSKI, K.H., REDDI, A.H.: Alkaline phosphatase as a marker of osteoinductive cells. Calcif. Tissue Int., 39: 382-385, 1986.
- 62-WOLF, P.L.: Clinical significance of an increased or decreased serum alkaline phosphatase level. Arch. Pathol. Lab. Med., 102: 497, 1978.