

611.3
619.93
378.42
B27
2004

T.C.
Dicle Üniversitesi
Dışhekimliği Fakültesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

BİLATERAL ADRENALEKTOMİ YAPILAN SIÇANLARIN MANDİBULAR KONDİLİNİN IŞIK MİKROSKOPİ DÜZEYİNDE İNCELENMESİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0037472
Tasnif No.	617.69
	BAS
	2004

DOKTORA TEZİ

Dishekimi S. Zelal BAŞKAN

Danışman Öğretim Üyesi
Yrd. Doç. Dr. A. İhsan ZENGİNGÜL

0037472

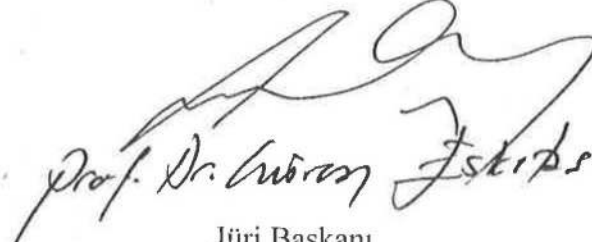
2005/11
617.69
611.3
619.93
378.42
B27
2004

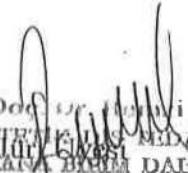
Dicle Üniversitesi Araştırma Proje Koordinatörlüğüne DÜAPK-02-DF-05
no'lu proje tarafından desteklenmiştir.

Diyarbakır 2004

" Bilateral adrenalectomi. yapılan sıçanların mandibular kondilinin
ışık mikroskopü düzeyinde incelenmesi" isimli bu tez

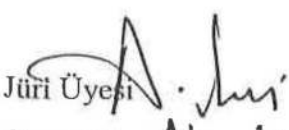
22/ 11/2004 tarihinde değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

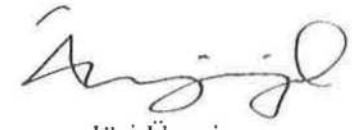

Prof. Dr. Lütfiye İskenderoğlu
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Mehmet NİGİZ
PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ
ANA BİLİM DALI
Dip. No: 6/144


Doç. Dr. Snat ALTUN
Protetik Diş Tedavisi
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi


Jüri Üyesi
Yrd. Doç. Dr. Ahmet DAĞ


Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Ali İhsan
ZENGİNGİL
R- p- r- t- r

ÖNSÖZ

Bilateral adrenalektomi sonucunda oluşan Addison hastalığında temporomandibular eklemde oluşan değişiklikler şimdiye kadar araştırılmamıştır. Bundan sonraki çalışmalara temel oluşturması açısından çalışmamızın önemli olacağı düşüncesindeyiz. Doktora programına başladığım andan beri, beni temporomandibular eklem üzerinde çalışmaya yönlendiren, tez konumla beni tanıştıran ve beni yönlendiren, tezin her aşamasında yanımda olan, hayvan çalışmaları konusunda da çok şey öğrendiğim hocam Yrd. Doç. Dr. Ali İhsan Zengingül'e,

Deneysel çalışmanın yürütülmesi ve histolojik incelemeler sırasında her türlü desteği veren, yine hayvan çalışmaları konusunda çok şey öğrendiğim Yrd. Doç. Dr. Aydın Ketani'ye,

İstatistiksel değerlendirmelerimde katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Ersin Uysal'a, laboratuvar aşamalarında Yrd. Doç. Dr. M. Zahir Düz'e, Yrd. Doç. Dr. Sait Erdoğan'a,

Ve hayatımın her aşamasında bana destek olan Aileme, sonsuz teşekkür ediyorum....

Sabiha Zelal Başkan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
TABLO LİSTESİ.....	6
GRAFİK LİSTESİ.....	7
ŞEKİL LİSTESİ.....	8
RESİM LİSTESİ.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2 GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Böbreküstü Bezi Anatomisi.....	13
2.2. Addison Hastalığı.....	17
2.3. Mandibular Kondil Histolojisi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
4. BÜLGULAR.....	36
4.a. Femur mineral, elementleri.....	36
4.b. Femur boy ve ağırlığı.....	37
4.c. Vücut ağırlığı.....	38
4.d. Su tüketimi.....	39
4.e. Yem tüketimi.....	40
4.f. Femur histolojisi.....	43
4.g. Kondil histolojisi.....	52
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR.....	74

7. KAYNAKLAR.....	77
8. ÖZET.....	83
9. SUMMARY.....	84
10. ÖZGEÇMİŞ.....	85

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 : Femur tabakalarının gruplara göre karşılaştırmalı olarak İncelenmesi.....	51
Tablo-2: Kondil tabakalarının gruplara göre karşılaştırmalı olarak incelemesi.....	63

GRAFİK LİSTESİ

Grafik-1a: Vücut ağırlığı ortalamalarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi.....	38
Grafik-2a: Deney ve kontrol grubundaki dişi sıçanların 21 gün boyunca süren su tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	39
Grafik-2b: Deney ve kontrol grubundaki erkek sıçanların 21 gün boyunca süren su tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	39
Grafik-2c: Deney grubundaki dişi ve erkek sıçanların 21 günlük su tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	40
Grafik-3a: Deney ve kontrol grubundaki dişi sıçanların 21 gün boyunca süren yem tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırmalı dağılımı.....	41
Grafik-3b: Deney ve kontrol grubundaki erkek sıçanların 21 gün boyunca süren yem tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırmalı dağılımı.....	41
Grafik-3c: Deney grubundaki dişi ve erkek sıçanların 21 günlük yem tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Primer adrenal korteks yetersizliğinde etyoloji.....	19
Şekil-2. Primer adrenal korteks yetersizliğinde tanı.....	23

RESİM LİSTESİ

- Resim-1.** Operasyon sırasında bilateral adrenal bezlerin
görünümleri.....33
- Resim-2.** Bezlerin çıkarıldıktan sonraki
görünümü.....33
- Resim-3.** Mandibular kondilin çıkarıldıktan sonraki
görünümü.....34
- Resim-4.** Femurun çıkarıldıktan sonraki
görünümü.....34
- Resim-5a.** Kontrol grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama:hematoksilen eozin Büyütme:×10).....43
- Resim-5b.** Kontrol grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama:toluidine mavisi Büyütme: ×10).....44
- Resim-5c.** Kontrol grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilen van-giëson Büyütme: ×10).....44
- Resim-6a.** Deney grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilen eozin Büyütme: ×10).....45
- Resim-6b.** Deney grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama:toluidine mavisi Büyütme: ×10).....46

Resim-6c. Deney grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama: hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 10$).....	46
Resim-7a. Kontrol grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen eozin Büyütme: $\times 10$).....	47
Resim-7b. Kontrol grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama: toluidine mavisi Büyütme: $\times 10$).....	48
Resim-7c. Kontrol grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama: hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 10$).....	48
Resim-8a. Deney grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen eozin Büyütme: $\times 10$).....	49
Resim-8b. Deney grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama: toluidine mavisi Büyütme: $\times 10$).....	50
Resim-8c. Deney grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama: hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 10$).....	50
Resim-9a. Kontrol grubu dişi sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen eozin Büyütme: $\times 20$).....	53
Resim-9b. Kontrol grubu dişi sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:toluidine mavisi Büyütme: $\times 20$).....	54
Resim-9c. Kontrol grubu dişi sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 20$).....	54

Resim-10a. Deney grubu dişi sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen eozin Büyütme: $\times 20$).....	56
Resim-10b. Deney grubu dişi sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:toluidine mavisi Büyütme: $\times 20$).....	57
Resim-10c. Deney grubu dişi sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 20$).....	57
Resim-11a. Kontrol grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen eozin Büyütme: $\times 20$).....	58
Resim-11b. Kontrol grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:toluidine mavisi Büyütme: $\times 20$).....	59
Resim-11c. Kontrol grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 20$).....	59
Resim-12a. Deney grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen eozin Büyütme: $\times 20$).....	61
Resim-12b. Deney grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:toluidine mavisi Büyütme: $\times 20$).....	62
Resim-12c. Deney grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 20$).....	62

1- GİRİŞ ve AMAÇ

İskelet sistemini oluşturan kemiklerin gelişimiyle, hormonlar arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kemiklerin gelişmesi, büyük ölçüde hipofiz bezinin salgıladığı gelişme hormonlarının etkisi altındadır. Hipofizektomi yapılan hayvanlarda endokondral kemikleşmenin durduğu, hormon verilince tekrar başladığı görülmüştür. Tiroid bezinin de, spesifik olmamakla birlikte, kemiklerin büyümesi üzerinde etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Timus bezi de kemikleşme üzerinde etkilidir. Paratiroid hormonunun da etkili bir hormon olduğu kabul edilir. Gonadlara ait hormonların en önemli rolü ise, iskeletin gelişmesi ile ilgilidir (3,7,21,73).

19. yüzyılın ortalarına kadar adrenal bezin yaşam için temel organ olduğu bilinmekle beraber, metabolizmadaki rollerinin derecesi belirgin değildi. Ancak adrenalectomize hayvanlarda yapılan deneylerin sonuçları ışığında, adrenal bezin metabolizma ile direkt ilişkili olduğu belirlendi (16).

Bilateral adrenalectomi sonucunda oluşan Addison hastalığında; hormonal değişikliklerle beraber kemik gelişiminde de değişiklikler olur. Addison hastalığı olan hastalarda, artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu hakkında bilgi; el falankslarında radyografik subperiosteal rezorpsiyonların gözlenmesiyle edinilmiştir (51). Ayrıca eklemlerde **kalsifikasyon** dikkati çeker. Tüberküloza bağlı Addison hastalığında radyografilerde adrenal kalsifikasyon görülebilir (56,72). Bu veriler ışığında, bilateral adrenal bezleri alınan sıçanların kondillerindeki histolojik bulguları genel sistem bulgularıyla değerlendirmeyi amaç edindik. Kondildeki dolayısıyla temporomandibular eklemdaki değişiklikler, direkt olarak stomatognatik sistemin dengesini bozar ve stomatognatik sistem rahatsızlıkları oluşur.

Amacımız, bilateral adrenalectomi ile adrenal bezleri alınan sıçanlarda adrenalectomi sonrasında oluşan primer mineralokortikoidler ve glukokortikoidlerin eksikliği sonucunda mandibular kondillerinde şekillenecek bulguların değerlendirilmesidir.

2.1. Böbreküstü bezi anatomisi

Böbreküstü bezi korteks ve medullası embriyolojik olarak farklı kökenlidirler. Korteks mezodermiden, medulla ise endodermiden kaynağını alır. Fötal yaşamda böbreküstü bezi çok büyüktür. Doğumdan sonra küçülmeye başlar. Yaşamın üçüncü yılında bildiğimiz son şeklini alır ve 3 bölge birbirinden farklı görünümüne kavuşur (2). Böbreküstü bezleri (adrenal bezler, sürrenal bezler) her iki böbreğin üst kutbunda yerleşmişlerdir ve her birinin ağırlığı yaklaşık 4 gramdır (11,31). Böbreküstü bezi adı verilmesine sebep olan bu anatomik yakınlığın ayrıca önemli bir fonksiyonel anlamı olması beklenirdi. Fakat böbrek ile böbreküstü bezi arasında birbirinden bağımsız iki komşu organ olmaktan daha ileri bir ilişki yoktur (73,75).

Böbreküstü bezi iki farklı bölümden oluşmuştur:

- Böbreküstü bezi medullası (adrenal medulla)
- Böbreküstü bezi korteksi (adrenal korteks).

Bezin merkezinde yer alan ve % 20'sini oluşturan **adrenal medulla**, fonksiyonel olarak sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir. Sempatik üst merkezler tarafından tamamen sinirsel emirlerle uyarılarak çalışır (73). Sempatik uyarıya yanıt olarak *epinefrin* ve *norepinefrin* hormonlarını salgılar. Bu hormonlar tüm vücutta sempatik sinirlerin doğrudan uyanılmasında ortaya çıkan etkilere neden olur. (2,11,31)

Adrenal korteks, epiteliel hücrelerden oluşmuş gerçek bir bez yapısındadır. Embriyolojik gelişme sırasında, yine böbrekle birlikte, mezodermiden kökenini almakta ve bir bez olarak farklılaşmaktadır. Gelişmesi tamamlanmış adrenal korteks, zengin bir kılcal damar ağı taşır (2,73). Adrenal korteks, **kortikosteroidler** olarak adlandırılan tamamen farklı bir grup hormon salgılar. Bu hormonların hepsi steroid kolesterolden sentezlenir ve benzer kimyasal formüle sahiptir. Bununla birlikte, moleküller yapılarındaki küçük farklılıklar birçok farklı ve çok önemli fonksiyonlara neden olur (11,31,75).

Kortikosteroidler; Mineralokortikoidler, Glukokortikoidler ve Androjenlerdir. Adrenal korteksten iki önemli adrenokortikal hormon salgılanır: *mineralokortikoidler* ve *glukokortikoidler*. Bunlara ilaveten, az miktarda seks hormonları özellikle androjenik hormonlar salgılanır ve bunlar vücutta erkek seks hormonu testesteron benzeri etkilere neden olurlar (31). Adrenal kortekste ve gonadlarda yapılan bütün androjen steroidler, dokularda görevlerini yaptıktan sonra kimyasal değişime uğradıkları zaman, bunların çok büyük bir bölümü ortak bir maddeye çevrilirler. 17-keto steroid adı verilen bu madde idrarla atılır. Adrenal bezin dişi organizmada seks hormonları salgısı miktarca az olduğu için normal insanda önemli değildir. Adrenal androjen salgısı daha çok olmakla birlikte, bu da normal olarak erkekte, testislerin salgıladığı daha yüksek miktarlardaki androjen salgısı, kadında ise östrojen salgısı içinde örtülmüştür (73). Normal koşullarda önem taşımamalarına rağmen, böbreküstü bezi korteksinin bazı anomalilerinde aşırı miktarlarda salgılanarak maskülinizan etkilere neden olabilirler (11,31).

Mineralokortikoidler, ekstrasellüler sıvıların elektrolitlerini (mineralleri) –özelikle sodyum ve potasyum- etkilemeleri nedeniyle bu ismi alırlar. *Glukokortikoidler* ise, kan glikoz konsantrasyonunu arttırmada önemli bir etkiye sahip olmaları nedeniyle bu ismi alırlar. Ayrıca protein ve yağ metabolizmasındaki etkileri vücut fonksiyonu açısından karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri kadar önem taşır (11,31,75).

Böbreküstü bezi korteksinde 30'dan fazla steroid izole edilmiştir ancak sadece ikisi insan vücudunun normal endokrin fonksiyonu açısından önemlidir. Bunlar mineralokortikoidlerden başlıca aldosteron ve glukokortikoidlerden kortizoldür.(11,31)

Adrenokortikal hormonların sentezi ve sekresyonu

Adrenal korteks üç farklı tabakaya sahiptir:

- 1- Kapsülün hemen altında yer alan ve ince bir hücre tabakasından oluşan ***zona glomerulosa*** korteksin yaklaşık olarak % 15'ini oluşturur. Bu hücreler adrenal bezde aldosteron salgılayan yegane hücrelerdir; çünkü aldosteron sentezi için gerekli olan aldosteron sentaz enzimi içerirler. Bu hücrelerin sekresyonları esas olarak ekstrasellüler sıvıdaki anjiotensin II ve potasyum konsantrasyonları tarafından kontrol edilir. Her iki durum da aldosteron sekresyonunu uyarır.

- 2- Ortada yer alan ve en geniş tabaka olan *zona fasikülata* adrenal korteksin yaklaşık % 75'ini oluşturur. Bu tabakadan glukokortikoidler olan kortizol ve kortikosteronun yanısıra az miktarda adrenal androjenler ve östrojenler salgılanır. Bu hücrelerin sekresyonları büyük ölçüde adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılığı ile hipotalamus-hipofiz aksı tarafından kontrol edilir.
- 3- Korteksin derin tabakası olan *zona retiküleristen* adrenal androjenler olan dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedionun yanısıra az miktarda östrojenler ve bazı glukokortikoidler salgılanır. Bu hücrelerin sekresyonu da ACTH tarafından kontrol edilir. Ancak, hipofizden salgılanan kortikal androjen-uyarıcı hormon gibi diğer faktörler de kontrolde rol oynar. Adrenal androjen yapımını kontrol eden mekanizmalar, glukokortikoidler ve mineralokortikoidler gibi iyi anlaşılamamıştır. (31,75)

Adrenokortikal hormonlar kolesterolden türeyen steroidlerdir. İnsandaki steroid hormonların adrenal korteksten salgılananlar dahil tümü kolesterolden sentezlenir. Kolesterolün adrenal hücrelere taşınması ise, feedback mekanizmalarla düzenlenmektedir.

Temel mineralokortikoid ve glukokortikoid hormonlar olan aldosteron ve kortizolün yanısıra, bu aktivitelerin birine veya her ikisine sahip diğer steroidler de az miktarlarda böbreküstü bezi korteksinden salgılanır. Ayrıca, normalde adrenal kortekste yapılmayan birçok güçlü steroid hormonlar sentezlenmiştir ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Sentetik olanlar dahil önemli kortikostereoid hormonlar şunlardır:

Mineralokortikoidler

- * *Aldosteron:* Çok güçlü, mineralokortikoid aktivitenin yaklaşık % 90'ından sorumludur.
- * *Dezoksikortikosteron:* Aldosteronun otuzda biri kadar güçlü ancak çok az miktarda salgılanır.
- * *Kortikosteron:* Hafif mineralokortikoid aktiviteye sahiptir.
- * *9 α -Florokortizol:* Sentetiktir, aldosterondan hafifçe daha güçlüdür.
- * *Kortizol:* Mineralokortikoid aktivitesi çok azdır ancak fazla miktarda salgılanır.
- * *Kortizon:* Sentetiktir, hafif mineralokortikoid aktiviteye sahiptir (11,31).

Mineralokortikoid hormonların en önemlisi olan **aldosteronun** en önemli etkileri; hücreler arası vücut sıvılarında ve kanda Na, K ve Cl iyonlarının konsantrasyonlarının değiştirebilmesidir. Başlıca etkisi Na iyonları üzerinedir. Sodyum iyonlarının böbrek ve barsaklardan emilimini arttırırken, ter bezleri yolu ile sodyum kaybını da azaltır. Ancak en önemli etkisi böbrektekidir. Aldosteron yokluğunda idrara geçen sodyum miktarı çok artar. Günde 12 gr'a kadar çıkar ki bu da vücuttaki toplam sodyum miktarının 1/7'sine denktir. İdrarla sodyum kaybı aynı hızda devam ettiği ve dışarıdan besinlerle alınıp yerine konulmadığı takdirde yedi günde vücutta sodyum hemen hemen hiç kalmayacak demektir (73). Diyet ile NaCl alımı arttırılarak bu değişiklikler bir dereceye kadar önlenabilir. Sıçanlar, sadece fazladan tuzla sorunsuz olarak yaşar, fakat, köpek ve insanların birçoğunda, gerekli olan tuz miktarı o kadar fazladır ki; mineralokortikoid tedavisi de sağlanmazsa sonuçta kollapsı ve ölümü engellemek hemen daima olanaksızdır (27).

Aldosteron yokluğu halinde vücut sadece hiponatremi, hipovolemi, hipotansiyon gibi sonuçlara ve bunlarla ölüm tehlikesine sürüklenmiş olmaz. Aynı zamanda hiperpotasemi ve asidoz yönünde de dengesizliğe ve ölüm tehlikesi yaratacak bir zehirlenmeye itilmiş olur. İşte bu gibi durumlarda aldosteron 'hayat kurtarıcı' niteliğini çok iyi belli eden, normal sağlıklı düzenimiz için vazgeçilmez bir maddedir (73).

Glukokortikoidler

- * *Kortizol*: Çok güçlüdür, glukokortikoid aktivitenin yaklaşık % 95'inden sorumludur.
- * *Kortikosteron*: Toplam glukokortikoid aktivitenin yaklaşık % 4'ünden sorumludur ancak, kortizole göre daha az güçlüdür.
- * *Kortizon*: Sentetiktir, hemen hemen kortizol kadar güçlüdür.
- * *Prednizon*: Sentetiktir, kortizolden 4 kat daha güçlüdür.
- * *Metilprednizon*: Sentetiktir, kortizolden 5 kat daha güçlüdür.
- * *Dekzametazon*: Sentetiktir, kortizolden 30 kat daha güçlüdür (11,31).

- Glukokortikoidlerden miktarca en çok ve etkice en önemli olanı **kortizoldür** (73). Kortizol ve diğer glukokortikoidlerin en iyi bilinen metabolik etkisi, karaciğerde glukoneojenezi (proteinler ve diğer bazı maddelerden karbonhidrat oluşumu) uyarma yeteneğidir. Sıklıkla

glukoneojenez hızını 6-10 kat artırırlar (31). Glukoz metabolizmasını etkilemesi dışında; yağ, protein metabolizmasını da önemli şekilde etkilediği bilinmektedir. Kortizol, hemen hemen bütün doku ve hücrelerde metabolik olaylara çok karmaşık ve belki çok yönlü etkileri olan bir hormondur. Kortizol etkisi altında, çeşitli metabolizma olayları o şekilde yönlendirilir ki, sonuçta vücudun korunma fonksiyonları (antikor yapımı, mikroplara direnç, vb.) kolaylaşır, dokularda rejenerasyon olayları hızlanır, fiziksel ve ruhsal stresler karşısında vücudun sağlığını koruyucu metabolik uyum işlemleri güçlenir (73).

Adrenal korteksi çıkarılmış ve aldosteron eksikliği dışardan aldosteron vererek giderilen bir deney hayvanı veya bu duruma düşmüş bir insan yaşamaya devam eder. Fakat, eğer ona dışardan kortizol verilmiyorsa, ufak bir bronşit, bir nezle onun için öldürücü olabilir. Çünkü böyle bir hastalıkta bile gerekli olan metabolik düzenlemelere bu organizmanın gücü yetmez (73).

Tedavi edilmemiş, böbreküstü bezleri çıkarılmış hayvan ve insanlarda glukokortikoid yokluğu nedeniyle, su, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması anormaldir; zarar verici çok küçük bir uyarıda bile kollaps ve ölüm görülür. Az miktarda glukokortikoidler, metabolik anormallikleri kısmen doğrudan ve kısmen de başka tepkimelerin gelişmesine izin vererek düzeltir (27).

2. 2. Addison Hastalığı

Hipofiz bezinden ACTH'nın çıkamaması sonucu böbreküstü bezi çalışamaz hale gelir. Buna sekonder böbreküstü bezi yetmezliği denir. Daha sık görülen durum ise, böbreküstü bezlerinin herhangi bir nedenle tahrip olmasıdır. Buna primer böbreküstü bezi yetmezliği veya *Addison hastalığı* adı verilir (2). Adrenal korteks kendine ait lokal bir patoloji ya da genel bir patolojik olayın bu kesimi tutması sebebiyle destrüksiyona uğramıştır (11,30,78). Vakaların yaklaşık % 80'inde atrofi kortekse karşı gelişen otoimmüniteye bağlıdır. Böbreküstü bezi korteksinin hipofonksiyonu sıklıkla böbreküstü bezinin nüberküloza bağlı hasarı veya kanser dokusunun adrenal kortekse yayılımı sonucu ortaya çıkar (4,8,31,40,76).

Hastalık önce Bright tarafından işaret edilmiştir ancak bir seri olarak 1855 yılında Thomas Addison tarafından yayınlanmıştır. Sıklığı milyonda 39-60'tır. Her yaşta görülürse de en çok 30-40 yaşlar arasında görülür. (11,24,29,40,72,78)

Addison hastalığı etyolojisi :

1- Otoimmünite

2- Enfeksiyonlar

- Mantar enfeksiyonları
- Sistemik bakteriyel enfeksiyonlar
- Waterhouse-Friderichsen sendromu

3- İnfiltratif hastalıklar

- Sarkoidoz
- Hemokromatoz
- Amiloidoz

4- Yatrojenik

- Bilateral sürrenalektomi
- Cushing sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar

5- Metastazlar

- Akciğer kanseri
- Meme kanseri

6- Doğum travması

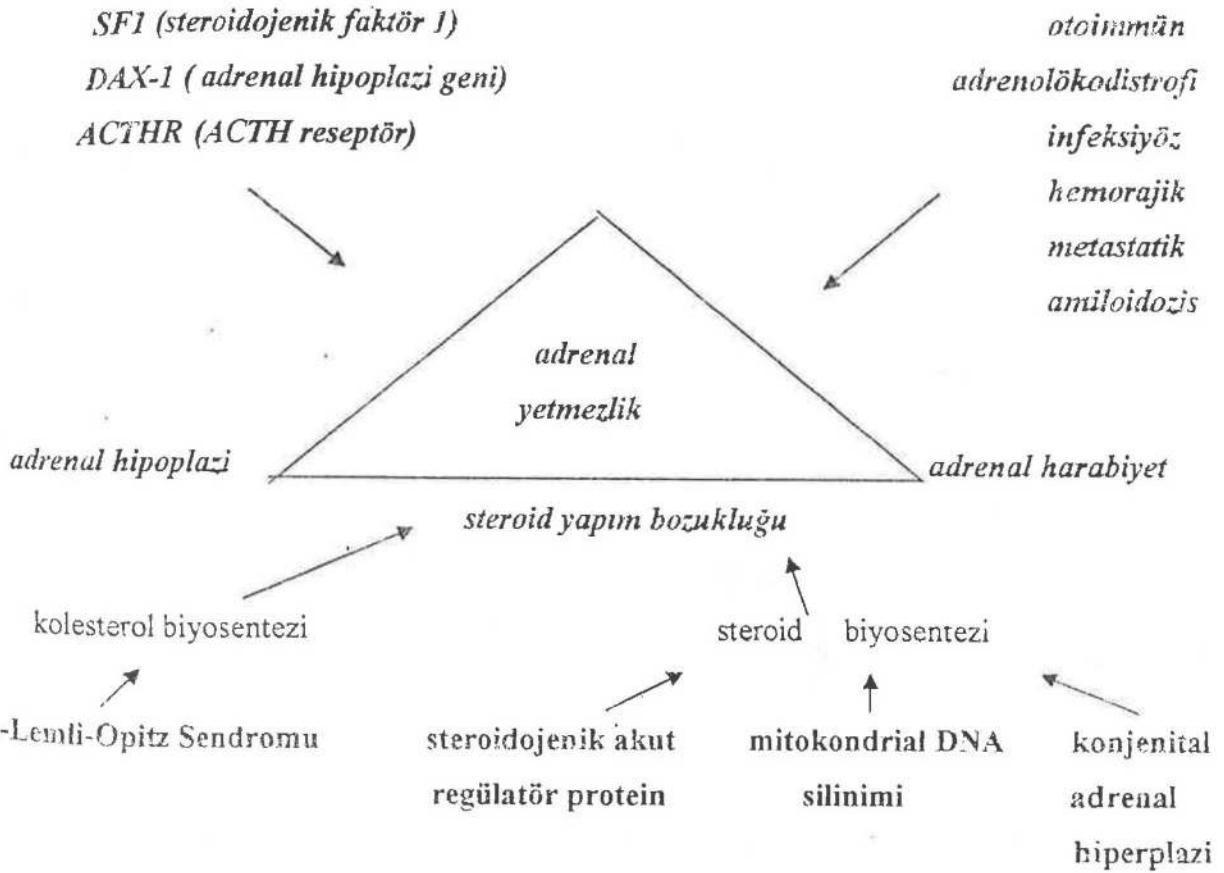
7- Adrenolökodistrofi

8- Fonksiyonel anomaliler

- Konjenital adrenal hiperplazi
- Konjenital adrenal hipoplazi
- ACTH'ye cevapsızlık (2,40)

Bir başka derlemeye göre Addison hastalığı etyolojisi şöyle açıklanmıştır (Şekil-1):

- 1- Adrenal gelişim bozukluğu
- 2- Adrenal harabiyet
- 3- Steroid yapım bozukluğu



Şekil-1: Primer adrenal korteks yetersizliğinde etyoloji (72).

Addison hastalığının en sık rastlanan iki nedeni, *otoimmün adrenalitis* ve *tüberküloz*dur. Bu iki sebebin dışında kalan etiyolojik faktörlerin ancak % 1-2 gibi bir oranda etkin oldukları bilinmektedir (8,11,72). Diğer organa özgü otoimmün hastalıklarda olduğu gibi otoimmün

adrenalitiste de böbreküstü bezine karşı oluşmuş antikorlar kanda saptanabilmektedir. Otoimmün harabiyet sonucunda böbreküstü bezinde lenfosit infiltrasyonu ve fibrozis görülmektedir, ancak medullada değişiklik yoktur (11). Otoimmün adrenalitis diğer organa özgü otoimmün hastalıklarla sıklıkla beraber bulunur: otoimmün tiroid hastalıkları, tip I diabetes mellitus, otoimmün nedeni hipoparatiroidi, pernisiyöz anemi, otoimmün over yetmezliği gibi (2,24,29,78).

Yetersizliğin belirgin hale gelebilmesi için, korteksin % 90' dan fazlasının harap olması gerekmektedir (11,78).

Addison hastalığında en başta mineralokortikoid ve glukokortikoid hormonların yetersizliği dikkati çeker. Adrenal cinsiyet hormonları da azalmış olmakla birlikte bunun etkisi önemsiz olabilir. Çünkü asıl üreme hormonları normal salgısına devam ediyorsa, adrenal korteksin bu hormonları salgılamaması bir boşluk yaratmayabilir (30,73).

Otoimmün etiyojili vakalarda adrenal stoplazmik antikorların artmış olduğu ve diğer otoimmün hastalıklara ait belirti ve bulguların yanı sıra, onların otoimmünite ile ilgili testlerinin pozitif oluşu önemlidir. 25 Addison hastasının 23'ünün serumlarından elde edilen immünglobulin G'nin kobaylarda ACTH'ın etkisini engellediği gösterilmiştir (11,24,29).

Klinik özellikleri:

Kanama ve infarktüs gibi akut olayların dışında Addison hastalığı genellikle uzun süre içinde, sinsi bir seyir takip ederek, gelişir. Bazen akut bir stres hastalığının manifest hale geçmesine neden olabilir. Travma, infeksiyon, cerrahi girişim gibi akut bir etken akut adrenokortikal yetersizlikle hastalığı ortaya çıkarabilir (11,40).

Sinsi seyirli vakalarda hastalığın önemli bulgusu olan **hiperpigmentasyon** henüz belirgin değilken ve hastalığı meydana çıkaran bir etken de gelişmezse tanı gecikebilir (11). Pigmentasyon proopiomelanocorten (POMC)'in artmasına bağlı melanositleri uyaran aktivitenin artan etkisiyle meydana gelmektedir. Böylece melanin pigmenti artmaktadır. Melanositleri uyaran aktivitenin ACTH (adrenokortikotropik hormon) ya da beta-lipotropin (B- LPH) ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Başka bir görüşe göre melanin depolanmasının nedeninin şöyle olduğuna inanılır; kortizol salgısı baskılandığı zaman, hipotalamus ve ön hipofize uygulanan normal negatif feed-back'de baskılanır ve böylece ACTH'ın aşırı salgısı ile eş zamanlı olarak MSH'ın (melano stimule hormon) salgı miktarı da

artar. Pigmentasyona muhtemelen anormal miktarda salınan ACTH neden olur. Çünkü MSH'a benzer şekilde melanositlerden melanin oluşumunu uyarabilir (31,40). Giderek biriken melanin pigmenti ile oldukça uzun bir zaman içinde deride ve mukozalarda hiperpigmentasyon görülmeye başlanır. Hiperpigmentasyon ağız mukozasında noktalar ve plaklar şeklinde, dil, dişetleri ve yanak mukozasında görülür. Ancak, ağız mukozasındaki pigmentasyon bazı ırklarda normal olarak ta görülebilir (2,56). Deride ise yaygın tarzda gelişen hiperpigmentasyon yüz, boyun ve ellerin üstü gibi çok güneş gören bölgelerde, vücut kıvrımları, travmaya maruz kalan bölgeler ile yara nedbelerinde belirgindir. Otoimmün etyolojili vakaların % 10-20'sinde gövde veya ekstremitelerde **vitiligo** görülebilir (11,24,31,56).

Yaygın **miyalji** ve **artralji** yakınmaları yanında fleksiyon kontraktürü meydana gelebilir. Kasların enzimleri dahil tüm tetkikleri normaldir. **Atrofi**, eklemlerde **kalsifikasyon**, diş çürüklerinde artış dikkati çeker (56,72).

Addison hastalığında diğer organlarda görülen başlıca bozukluklar; timus ve lenfoid dokularda görülen hiperplazi, tiroiddeki fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu, adenohipofizdeki bazofil hücre azalması, hiyalinizasyon ve kromofobların artması (4,30).

Ağız, vajina ve tırnaklarda moniliyazis görülebilir (11,68).

Kortizol eksikliği sonucunda; güçsüzlük, iştahsızlık, bulantı, kusma, hipotansiyon, hipoglisemi, kilo kaybı yapar. Mineralokortikoid eksikliğine bağlı hiponatremi, hiperkalemi, asidoz, azotemi oluşur. Tüberküloza bağlı Addison hastalığında grafilerde adrenal kalsifikasyon görülebilir (70). Hipotansiyon, bir yandan mineralokortikoidlerin azlığı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sodyum iyonu eksikliğine bağlı olabilir. Bir yandan da kortizol eksikliğinde katekolaminlere verilen pressör cevabın azalması söz konusu olabilir (2).

Açlık hipoglisemisinin ortaya çıkması, kanda sodyum iyonunun düşmesi, potasyum ve ürenin yükselmesi eskiden çok üstünde durulan bulgulardı. Bugün, bu bulguların ancak çok ağır vakalarda, hatta sürrenal krizine girmek üzere olan hastalarda ortaya çıktığı bilinmektedir (2).

Kulak kıkırdağının sertleşmesi (Thorn işareti), aksilla ve pubis kıllarının seyrelmesi (özellikle kadınlarda), terlemede azalma, vakit vakit kostovertebral hassaslık belirtileri arasındadır (50).

Kronik yetersizlikte, hormon yapımının tamamıyla olmayışından, küçük kısıtlanmalara kadar değişik tablolar görülebilir. Bu nedenle bazen bazal şartlarda hormon salgılanması

normal olabilir ve ancak dinamik testlerle rezerv fonksiyonunun ne kadar olduğu meydana çıkartılabilir (29,56).

Kronik Addison hastalığının gelişmesinde önemli unsur glukokortikoid yetersizliğidir. Bunu hipoaldosteronizm izler. Androjen yetersizliği erkeklerde belirgin hale geçemezken kadınlarda pubik ve aksiller kıllarda kayıp ve libido azalmasına sebep olur (8,11,73).

Fiziksel ve mental stresin farklı tiplerine yanıt olarak büyük miktarlarda glukokortikoid salınır. Addison'lu bir kişide glukokortikoid salgısı strese bağı artma göstermez. Ancak travma, hastalık, ameliyat gibi diğere streslerde, glukokortikoid gereksiniminin akut olarak fazla olduğu durumlarda ölümü önlemek için normal miktardaki glukokortikoidlerin on katı veya daha fazlası verilmelidir. Stres sırasında ortaya çıkan ağır güçsüzlükle birlikte fazladan glukokortikoid gereksinimi duyulan duruma **Addison krizi** adı verilir (30,31,80).

Şiddetli ve uzun süren kronik hastalıklarda çeşitli psikiyatrik değışiklikler görülür. Bunlar arasında hafıza bozukluğu ile başlayıp, konfüzyon, deliryum ve stuporla gelişen organik beyin sendromu vakaların % 5-20'sinde görülür. Vakaların % 20-40'ında depresyon, % 20-40'ında ise psikoz görülebilir (4,11,40).

Çocuklarda zayıflık hariç, klinik tablo hemen hemen aynı şekilde gelişmekte, ayrıca boy kısalığı oluşmaktadır. Bunun yanında çocuklardaki hipoglisemi daha şiddetli olmaktadır (11,24,29,68).

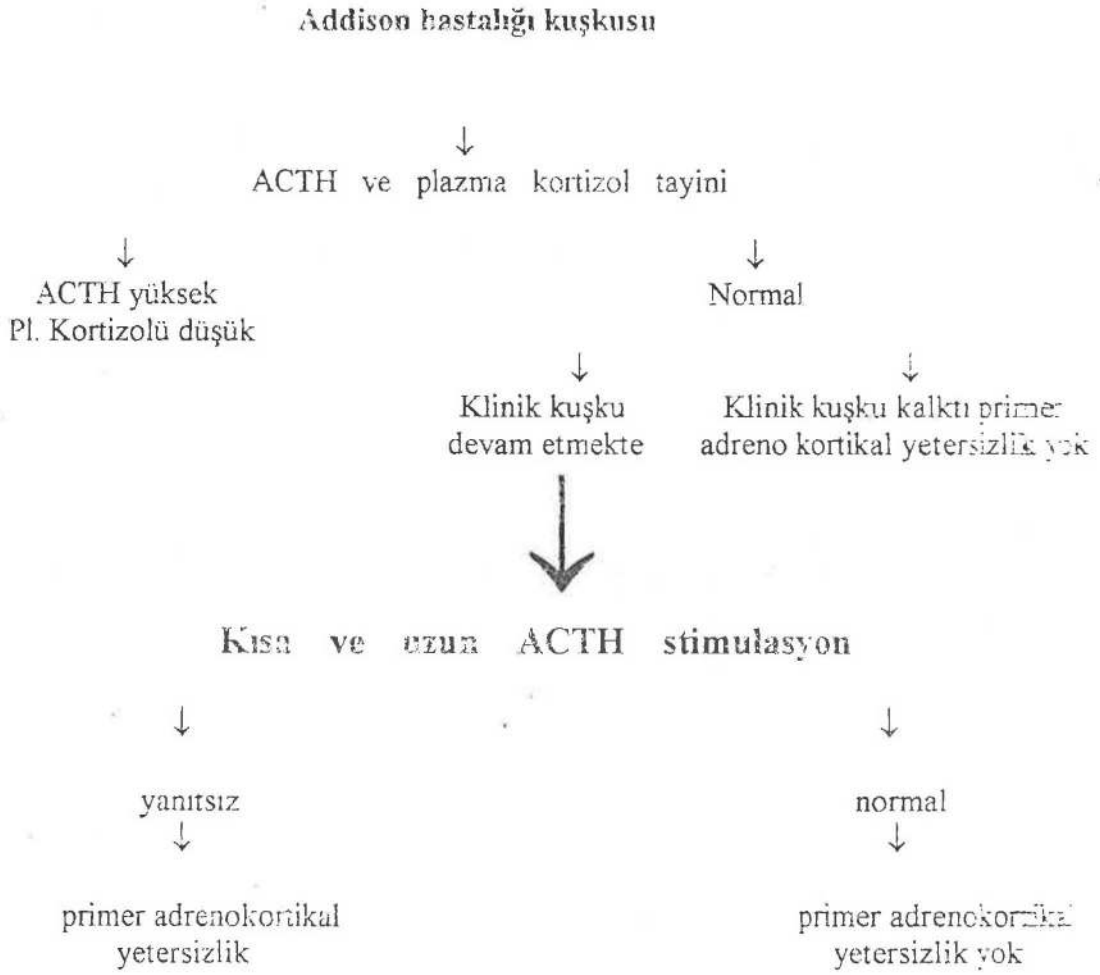
Tanı:

Addison hastalığının tanısında çeşitli güçlükler vardır. Öncelikle yavaş gelişen bir hastalık olduğu için bulgu ve belirtiler hastalığın gelişme durumuna uygundur. Bu sebeple hastalığın silik tablosu ile karşı karşıya gelmek mümkün olabilir. Diğere yandan hipotansiyon ve hiperpigmentasyon gibi kronik Addison hastalığının en önemli bulguları önceki hipertansiyon ve hastalığın hızlı gelişmiş olması sebebiyle saptanamayabilir (11).

Adrenal bezden salgılanan cinsiyet hormonları daha çok androjen hormonlardır ve idrardaki 17-keto steroidlerin miktarı, gonadlardan ve adrenal korteksten salgılanan tüm androjenlerin toplam miktarını belirtir. Bu miktarın azalmış bulunması Addison hastalığında tanı için önem taşır (70,73).

Amerika'da Ulusal Adrenal Hastalıklar Kuruluşu'na üye olan Addison hastası bir grup hasta ile yapılan araştırmada, henüz tam ve gerçek teşhis bile ortaya konmadan, hastaların % 60'ının 2 veya daha fazla hekimden tıbbi yardım aldığı görülmüştür (72).

Aşağıda primer adrenal korteks yetersizliğinde tanı ile ilgili sıralama görülmektedir (Şekil-2) (11).



Şekil-2: Primer adrenal korteks yetersizliğinde tanı

Addison hastalığında laboratuvar tetkikleri rutin ve spesifik testler diye ikiye ayrılır:

Rutin testler:

- 1- Plazma sodyumu ve klorürleri düşmüştür.
- 2- Plazma potasyumu yükselmiştir.
- 3- Hastada açlık hipoglisemisi saptanır.
- 4- Lenfositoz ve eozinofili görülür.
- 5- Hemokonsantrasyon mevcuttur.
- 6- 17 ketosteroid ve 17 hidroksikortikoidlerin idrarla atılımı azalmıştır.
- 7- Hiperkalsemi bulunabilir.
- 8- Röntgende adrenal kalsifikasyona rastlanır.
- 9- EKG'de düşük voltaj, uzamış P-R ve Q-T mesafesi saptanır.
- 10- EEG'de elektrik dalgaları yavaşlamıştır (56).

Spesifik testler:

Plazma kortizol düzeyi: Bugün en sık uygulanan metot RIA metodu ile bağlı ve serbest kortizölü bir arada total kortizol olarak ölçmektir.

En yüksek plazma düzeyi sabah saat 8 civarında ve en alçak düzeyi de gece yarısı sırasındadır ve ilki 8-25 Ug/dl, ikincisi de 5-15 Ug/dl arasında bulunur. Sabah plazma kortizol düzeyinin 5 Ug/dl'nin altında bulunması hipokortisizmini düşündürür. Aynı zamanda circadian ritm bozulur. Bununla beraber kesin tanı için dinamik adrenal fonksiyonlarının tetkiki gerekli olabilir.

Adrenokortikotrofik hormon ile uyarı testleri: ACTH'nın I.M veya I.V verilmesi ile uyarı sağlanabilir. ACTH'nın verilişinden 4 dakika sonra, adrenal kan akımı ve kortizol yapımı artar. ACTH'da 39 aminoasid mevcuttur. Bu peptid zincirindeki 24 aminoasid, insan dahil her tür için aynı diziliştedir ve zincirin geri kalan 16 aminoasidi biyolojik olarak inaktiftir ve hayvan türüne göre değişir.

Tek doz uyarı testi veya devamlı ACTH uyarısı ile ACTH uyarısına cevaba bakılarak yapılır (8,29,56,70,80).

2.3. Mandibular kondil histolojisi

Temporomandibular eklem yapısı

Temporomandibular eklem pek çok yönleri ile diğer eklemlerden ayrılmıştır. Sinoviyal türden bir eklemdir ve diğer eklemlerdeki genel kurallara uymayan hareketler yapar (39).

Mandibulanın ilkel kemikleşmesi, embriyogenik yaştan 6,5 haftasında Meckel kartilajının çevresindeki intramembranöz kemikleşme ile belirir. 8. Haftayla beraber mezenşimal hücreler kondil başında yoğunlaşmaya başlar ve lateral pterygoid kas şekillenmeye başlar. Mezenşimal hücrelerin birleşmesiyle kondil benzeri bir şekil oluşur ve kartilaj 10-12. haftalarda görünmeye başlar. Erken embriyonal dönemde kondilin çoğunluğunu kaplayan kartilaj dokusunun kondil başındaki miktarı, yaştan ilerlemesiyle hızla azalır ve kondil şeklini kazanmaya başlar. Kartilaj kalınlığındaki azalma ayrıca, hamileliğin 7. ayında da hızlanır. Mandibular gelişme intrakartilajinöz kemik şekillenmesiyle karakterizedir, kartilajın yerini kemik alır (34).

Fibröz tabaka altında genç kartilaj şekillenir, proliferasyon tabakası büyüme yönüne doğru hareket eder. Aynı zamanda kemik tarafında kondrositler yavaş yavaş genişler, rezorbe olur ve matrikste kalsifikasyonu oluşur. Kalsifiye kartilaj trabekülü, osteoblast ve osteoklastlar tarafından süngerimsi kemik trabekülüne dönüştürülürler. Lateral ve posteriorda kondil başının kartilaj tabakası, medial ve anteriordakinden daha kalındır. Bu mandibulanın büyüme yönünün lateral ve posterir yönde daha aktif olduğu gerçeğini gösterir. Kondil başının anteromedial sahasında kartilaj tabakası erken dönemlerde ince izlenirken, sonraki dönemlerde kemik trabekülü görülür ki bu; lateral pterygoid kas ataçmanlarının kemik gelişme ve şekillenmesini etkilemesiyle oluşur (34).

Kondil kemik yapısı spongioz kemik trabekülü tarafından oluşturulmuş olup, kortikal kemikle çevrilidir. Dişli mandibulada kondil başında kalın trabekül, düzenli oryantasyon ve yüksek yoğunluk gösterir ancak dişsiz mandibulada yoğunluk ve trabekülün kalınlığında azalma gözlenir ve bu durum kemik devamlılığını bozar. (17,33,34,41)

Artikülasyon ve eklem terimleri, iki ya da daha fazla kemiğin buluştuğu noktada bu kemikleri bağlayan oluşumları tanımlayan aynı anlamlı sözcüklerdir. Eklemler üçe ayrılır:

1. *Junctura fibrosa*
2. *Junctura cartilaginea*
3. *Junctura synovialis*

Hareketsiz veya az hareketli eklemler, kemikleri birbirine bağlayan maddenin tipine göre sınıflandırılır. Örneğin fibröz eklemlerdeki kemikler fibröz doku ile birbirine bağlanır.

1- *Junctura fibrosa*: Bu eklemlerin oluşumu sırasında gelişmekte olan kemiklerin arasındaki interzonal mezenkim, yoğun bir fibröz dokuya dönüşür. Kafatasındaki suturalar fibröz eklemlerdir.

2- *Junctura cartilaginea*: Bu eklemlerin oluşumu sırasında gelişmekte olan kemiklerin arasındaki interzonal mezenkim, hiyalin kıkırdığa veya fibrokartilaginöz dokuya dönüşür. Örneğin, corpus ossis pubis'leri birleştiren eklem olan symphysis pubis bu tip bir eklemdir.

3- *Junctura synovialis*: Temporomandibular eklem bu tip bir eklemdir. Bu eklemden interzonal mezenkimin farklılaşması aşağıdaki gibi olur:

- Periferde kapsül bağlarını ve diğer bağları oluşturur.
- Merkezde mezenkimin kaybı ile ortaya çıkan boşluk *cavitas articularis* adını alır.
- *Facies articularis*'ler ile *capsula fibrosa*'yı döşeyerek, *capsula articularis*'in bir parçası olan *membrana synovialis*'i oluşturur (52,57,64).

Kantomaa eklem; enzim aktivitesi, yüzey kalınlığının konsantrasyonu ile gelişiminin anteroposterior ve lateromedial yönlerde değişiklikler gösterdiğini, multipotansiyel mezenşimal hücrelerin değişimi, kondilar kartilajdaki yeni hücrelerin ana kaynağı olmasına rağmen, kondilin tüm alanlarda eşitlik göstermemesini çevresel çeşitliliğe ve uyarılara bağlı olduğunu bildirmiştir (38).

Kondildeki endokondral kemikleşme sürecinin sırasıyla;

1. Fibröz tabaka
2. Mezenşimal hücrelerden oluşmuş proliferatif tabaka
3. Üst hipertrofik tabaka
4. Alt hipertrofik tabaka
5. Birincil kemikleşme tabakası
6. İkincil kemikleşme tabakası
7. Kollum mandibularisi oluşturan kemik

Olmak üzere ayrı özellikler gösteren bölgelerden oluşmaktadır (39).

Endokondral kemikleşme:

Uzun ve kısa kemikler bu yolla meydana gelirler. Bu kemiklerin oluşacakları yerlerde önce hiyalin kıkırdaktan ufak birer model meydana gelir. Bu modelin şekli, meydana getireceği kemiğin şekline benzer. Endokondral kemikleşme ile sonradan bu kıkırdak modelin yerini kemik dokusu alır. Bu şöyle olur: Kıkırdak modelin diyafiz bölgesinde, kıkırdağı örten perikondriumun iç katında bulunan mezenkim hücreleri, bölünerek osteoprogenitor hücrelere, onlar da osteoblastlara farklılaşırlar. Osteoblastlar, üstüste yerleşen kemik lamelleri oluştururlar; kendileri de, lameller arasına sıkışan osteositlere dönüşürler (intramembranöz kemikleşme). Böylece kıkırdak modelin diyafizinde, periosteum ile (kemik dokusu şekillendiği için, yüzeydeki zar artık periosteum diye isimlendirilir.) kıkırdak dokusu arasında silindirik biçiminde bir kemik manşet ortaya çıkar. Kıkırdak dokularının, perikondriumda bulunan kan damarlarından çıkan besin maddelerinin difüzyonu ile beslenirler. Manşet şekillenince difüzyon engellenir. Bu durum, kemik manşetin çevrelediği kıkırdak dokusundaki kondrositlerin beslenemeyip bozulmaya yüz tutmalarına neden olur. Alkali fosfatazdan zengin olan kondrositler önce irileşirler; peşinden de, diyafizin orta kısmından başlamak üzere, bozulmaya yüz tutarlar. Bozulan hücrelerin aralarında ince septumlar halinde kıkırdak matriksi kalır. Bu sırada periosteumda osteoklastlar belirir ve bu hücreler, kemik manşeti yer yer oyarak delikler (foramen nutritium) açarlar. Periosteumdaki kan damarlarının

bir kısmı bu deliklerden girip, septumların aralarında kalan boşluklara filizlenirler. Bu damarlardan çıkan kalsiyum ve fosfor iyonları, kondrositlerden açığa çıkan alkali fosfatın aracılığı ile birleşerek, septumlar halindeki kıkırdak matriksine oturur ve onu kireçlendirirler. Böylece diyafizde bir kemikleşme merkezi ortaya çıkar (57,64,65,69).

Diyafizde şekillenen boşluklara, kan damarları ile birlikte mezenkim hücreleri de girer. Bu hücrelerden farklılaşan osteoblastlar kireçleşmiş kıkırdak matriksi (septumlar) üzerine tek sıra halinde dizilerek kemik dokusu (primer spongiyoz kemik dokusu) yapmaya başlarlar. Böylece, ortaları kireçleşmiş kıkırdak matriksinden, yüzeyleri ise kemik dokusundan meydana gelişmiş olan kemik trabekülleri ortaya çıkar. Kemik trabekülleri ile kan damarlarının aralarında kalan boşlukları, mezenkim hücrelerinin bölünüp farklılaşmaları ile meydana gelen retiküler bağ dokusu doldurur. Mezenkim hücrelerinden ayrıca kan hücreleri de farklılaşır ve böylece bu primer kemikleşme merkezlerinde ilk kemikliliği şekillenmiş olur (57,64,65).

Bu olaylar sırasında, kıkırdak modelin epifizleri ile diyafizi arasındaki bölgelerde (yedek kıkırdak kuşağı) bulunan kondrositler hızlı bir mitoz bölünme ile devamlı olarak çoğalıp alt alta dizilerek birbirlerine az çok paralel seyreden izogen gruplar oluştururlar. Bu çoğalmalara bağlı olarak kıkırdak taslağın boyu devamlı olarak uzar (üreme kuşağı). Kemik manşette gelişmesine devam edip epifizlere doğru uzayarak, izogen grupların bulunduğu bölgeleri dıştan sarar ve bu gruplardaki kondrositler irileşip ölmeye başlarlar (rezorpsiyon kuşağı). Aynen ilk kemikleşme merkezinde olduğu gibi, buralarda da önce kıkırdak matriksi, peşinden de kemik trabekülleri meydana gelir. Bu trabeküller, ilk şekillenenlerin devamı halindedirler. Değişik biçim ve kalınlıkta olup anastomozlaşan trabeküllerin yüzeyleri kemik dokusu ile tam olarak kaplanmamıştır; yüzeyde yer yer kireçleşmiş kıkırdak matriksi de bulunur. Kondral kemikleşme, epifizlere doğru ilerler ve bu yölla kemikler uzarlarken, bu uzama sırasında şekillenen trabeküller uç kısımlarından devamlı olarak yıkıma uğrarlar. Böylelikle ilik boşluğu da genişleme olanağı bulur. Trabeküllerin primer spongiyoz kemikten oluşan kısımları osteoklastlar tarafından, kıkırdak matriksinden oluşan kısımları ise kondroklastlar tarafından yıkıma uğrattırılırlar. Kondroklastlar osteoklast yapısındadır ve onlar gibi şekillenirler; ancak, kıkırdak yüzeyinde bulunduklarından böyle isimlendirilirler (57,64,65).

Primer spongiyoz kemik trabekülleri böylece ortadan kaldırılırken, bunların yerlerini, osteoblastlar tarafından yapılan sekonder spongiyoz kemik dokusundan oluşan lamelli trabeküller alır (65,69).

Endokondral kemikleşme epifizlere yaklaşıncaya, bu sefer epifizlerin içlerinde kemikleşme merkezleri (sekonder kemikleşme merkezleri) belirir. Bundan sonra eski ve yeni kemikleşme

bölgeleri arasında sadece kırkırdak bir disk kalır ki buna, epifiz plağı denir. Kemikleşme sona erinceye kadar epifiz plaklarındaki kırkırdak hücreleri diyafiz yönüne doğru bölünüp çoğalarak devamlı şekilde kırkırdak dokusu yaparlar; bu kırkırdak dokusu da, açıklanan yolla devamlı olarak yerini kemik dokusuna bırakır. En sonunda epifiz plakları da kemikleşir (65).

Sekonder kemikleşme merkezlerindeki kemikleşme, diyafizdekinden farklı olarak radyal bir yayılma gösterir- diyafizde longitudinal-; bundan ötürü de epifizler şişkin bir biçim alırlar. Uzun ve kısa kemiklerin epifizlerindeki kemikleşme eklem yüzeylerine kadar devam etmez; bu kısımda kırkırdak bir bölge kalır. Gelişme sırasında bu kırkırdak, epifizlerin büyümelerini sağlar; gelişmenin durmasından sonra ise eklem kırkırdığı olarak varlığını sürdürür. Kısa kemiklerde epifiz plağı yoktur. Bunların boyuna büyümelerini kırkırdak modelin uç kesimleri -eklem kırkırdakları- sağlar (65).

Yassı kemiklerde olduğu gibi, kısa kemiklerde de iç kısımlar tamamen süngerimsi kemik yapısındadır. Uzun kemiklerde ise, kemik yapımı tamamlandıktan sonra, süngerimsi kemik sadece epifizlerde varlığını sürdürür. Kısa ve uzun kemiklerde de, süngerimsi kemik dokusunu oluşturan kemik trabekülleri başlangıçta primer kemik karakterindedirler. Daha sonra bunlar yıkılır ve yerlerine osteoblastlar tarafından sekonder (lamelli) kemik yapısında olan trabeküller yapılır (65).

Kemiklerin, kompakt kemik karakterindeki dış kısımlarında da, kemikleşme sona erinceye kadar yapım ve yıkım olayları devam edip gider. Böylece hem kemikler kalınlaşır hem de ilik boşluğu genişler. Uzun ve kısa kemiklerde bu şöyle olur: Kırkırdak modellerin yüzeylerinde meydana gelen kemik manşetlerinin dış yüzleri düzgün değildir. Bu yüzeylerde, içlerinde birer damar seyreden oluklar bulunur. Periosteumdaki osteoprogenitor hücrelerden türeyen osteoblastlar bu olukların açık uçlarına yeni kemik lamelleri ekleyerek (intramembranöz kemikleşme) bunların birer tünel haline gelmelerini sağlarlar. Tünel içinde kalan osteoblastlar, periferden başlamak üzere, iç içe lameller yaparlar ve böylelikle spesiyal lameller meydana gelir. Tünelin orta kısmı da, Havers kanalını oluşturur. Bu yolla kemik yüzeyinde osteonlar şekillenmesi, kemik belli bir kalınlığa ulaşınca kadar devam eder. Bundan sonra osteoblastlar dış sirkumferensiyal lamelleri yaparlar (36,57,64,65).

Kemikler bu yolla kalınlaşırlarken, iç yüzlerinde de yıkım olayları olur ve böylece kemikleşmenin sonuna kadar ilik boşluğu da genişler. Yıkıma karşın kemiklerin kalınlaşabilmeleri, yüzeydeki yapım temposunun daha yüksek olmasından ileri gelir. Uzun kemiklerde kemikleşme sona ererken içte de bir miktar sirkumferensiyal lamel yapılır.

Olgun kemikleri (kompakt ya da süngerimsi) oluşturan lameller ve bu lamellerin aralarında yerleşik osteositler hayat boyunca kalıcı değildirler; bir süre yaşadıkları sonra ölürler. Kompakt kemiklerde bu ölü dokuyu yıkıp ortadan kaldırmak üzere, havers kanallarındaki köken hücreler osteoklastları oluştururlar. Bu hücreler, spesiyal lamelleri, merkezden başlamak üzere yıkıma uğratırlar. Yıkım havers kanalına göre biraz ekzantrik olduğundan, spesiyal lamellerin bazı parçaları yıkılmadan kalırlar. Osteonların aralarında görülen intersitisiyel lameller bu yolla meydana gelirler. Yıkım sonucu şekillenen ve az çok silindirik biçiminde olan boşluğa, periferden başlamak üzere iç içe spesiyal lameller yapılır ve yeni bir osteon ortaya çıkar. Bu osteonları meydana getiren osteoblastlar, damarların etrafındaki bağ dokusu içinde bulunan osteoprogenitor hücrelerden farklılaşırlar.

Postnatal hayatta kanda kalsiyum ve fosfor miktarının gereken düzeyde tutulmasında, bu kemik yıkımı önemli rol oynar. Bu da kemik dokusunun çok dinamik bir doku olduğunu gösterir (65).

Kafatasının yassı kemikleri, vücudun birçok uzun kemiğinden farklı bir yöntemle gelişir. Kafatası kemiğinin dış ve iç yüzeyleri kompakt kemikten ve spongiyöz kemiği kuşatan bir tabakaya sahiptir (36,65,69).

Kıkırdak hücreleri glikozaminoglikan ve kondrin sülfat sentezlerler. Glikozaminoglikan ve kondrin sülfat, bazik bir boya olan toluidine mavisi ile boyandığında zıt renkler oluşturur. Bu olguya *metakromazi* denir (39).

Fibröz tabaka anterior ve marjinalde ince, santral ve posteriorda daha kalın gözlenmiştir. Fibröz tabakanın altındaki mezenşimal hücreler proliferatif tabakayı oluşturup özellikle santralde olmak üzere, posterior ve santralde kalın olarak saptanırken, anteriorun özellikle başlangıç kısımlarında ince olarak izlenmiştir. Üst hipertrofik tabakanın kalınlığı anteriorun marjinal kısımlarında hemen hemen izlenmemektedir, santralde de en geniş, posteriorda ise geniş olarak gözlenmiştir. Alt hipertrofik tabakada kalınlık açısından yine posterior geniş, santral daha geniş, anterior ise ince olarak izlenirken kondrositlerin büyüklüğü, nüvelerinin belirginliği ve izogen grup gösterebilmeleri açısından bu sıralamayla ilintili olduğu görülmüştür (39).

Toluidine mavisi (Toluidine Blue) ile boyandığında fibröz tabakada metakromazi gözlenmiştir. Mezenşim tabakasındaki intersellüler matriks zayıf bir oranda metakromazi göstermiştir. Bu yapı mezenşim ile üst hipertrofik tabaka arasındaki geçiş bölgesinde metakromazi yönünden incelendiğinde, santralde biraz fazlalaştığı bunu posterior ve anteriorun takip ettiği gözlenmiştir. Üst hipertrofik tabakada intersellüler matriks, toluidine mavisi ile metakromatik boyanmıştır. Alt hipertrofik tabakada intersellüler metakromazinin kartilaj kalınlığının sıralamasıyla ilintili olduğu görülmüştür.

Birincil kemikleşme bölgesinde dejenere olmaya başlamış kondrositlerin matriksi kalsifikasyon göstermiş olup bu bölgeye damar göçü başlar. Henüz kondrojenik karakter göstermekte olan bu hücreler ile kemik hücreleri içiçe olup kemik iliği geniş alanları kaplar. İkincil kemikleşme bölgesinde ise kondrojenik karakter gösteren hücreler iyice azalmış, kemik trabekülleri izlenmeye başlanmış olup, kemik iliği miktarında da belirgin bir azalma gözlenir. Bu tabakanın altında ise trabeküler kemik yapısı içinde osteositler gözlenirken, kondrojenik karakter taşıyan hücreler artık izlenmez.

Birincil tabakadan ikincil kemikleşme tabakasına geçtikçe kemik yüzeylerinde epiteloid tarzda dizilmiş çok sayıda aktif osteoblast gözlenirken, remodelling olayına katılan az sayıda polinükleer osteoklastlara da rastlanır. (36,39)

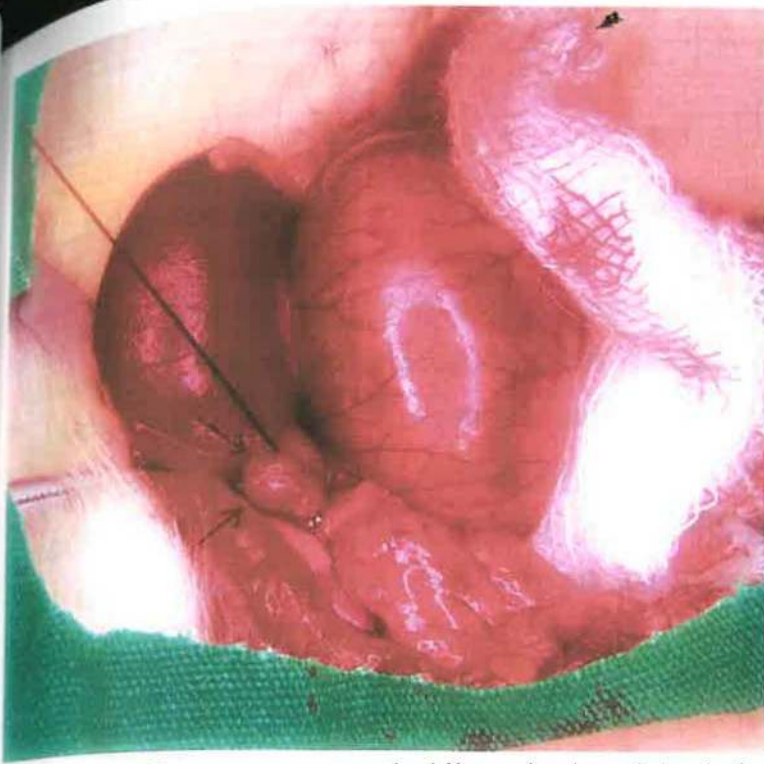
3- GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız; Dicle Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM)'nde yapıldı. Deney süresince deney hayvanları optimal koşul olan 22 °c oda ısısı, % 60 nispi nem, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık aydınlatma ortamında barındırıldılar.

Çalışmamızda 30 adet Sprague-dawley erişkin dişi ve erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rasgele iki gruba ayrıldı:

Grup 1: Kontrol grubu olarak kullanıldı. Grupta 5 erkek, 5 dişi Sprague-dawley sıçan kullanıldı. Gruptaki deney hayvanlarının vücut ağırlıkları kaydedildi. Sıçanlar ad libitum standart pelet yem ve su ile beslendiler. Günlük yem ve su tüketimleri kaydedildi. Gruptaki sıçanlara herhangi bir medikasyon veya operasyon yapılmadı (n:10).

Grup 2: Deney grubu olarak kullanıldı. 10 erkek, 10 dişi Sprague-dawley sıçan kullanıldı. Gruptaki deney hayvanlarının başlangıç vücut ağırlıkları kaydedildi. Ketamin HCl (Ketalar) 25 mg/kg+ Xylazine (Rampun) 0,1 ml intramüsküler enjeksiyonu ile yapılan genel anestezi altında sıçanların bilateral adrenal bezleri çıkarıldı (Resim-1,2). Operasyon sonrası beslenmelerine ilaveten derialtı dekstroze ve izotonik verildi. 3 hafta boyunca beslendiler, günlük yem ve su tüketimleri kaydedildi. 3 hafta sonunda, sıçanlar kurban edildi. Dişi sıçanlardan 2 tanesi operasyon sonrası öldü. Dolayısıyla çalışmaya dahil edilemedi.



Resim-1. Operasyon sırasında bilateral adrenal bezlerin görünümü

Resim-2. Bezlerin çıkarıldıktan sonraki görünümü

1- Sıçanların beslenmesi:

- Kontrol grubu sıçanların beslenmesi:

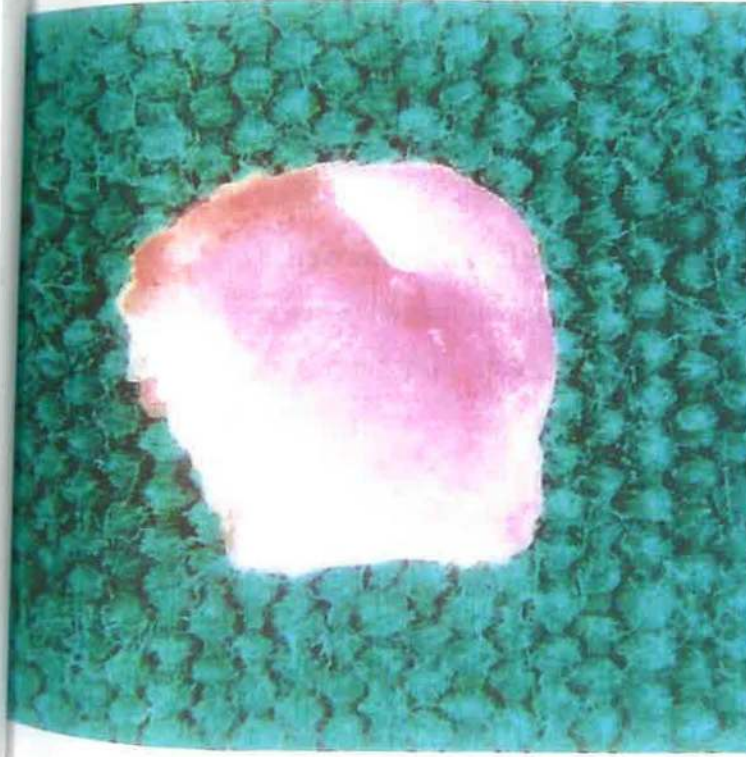
Sıçanların vücut ağırlığı ölçüldü. Sıçanlar ad libitum standart pelet yem ve su ile beslendiler. Günlük yem ve su tüketimleri her gün aynı zaman periyodunda kaydedildi. Haftalık vücut ağırlık değişimleri kaydedildi.

- Deney grubu sıçanların beslenmesi:

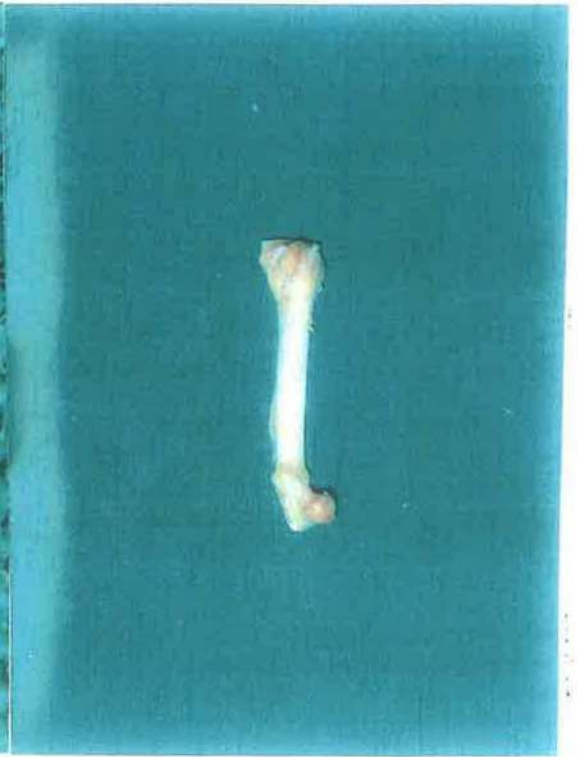
Sıçanların vücut ağırlığı ölçüldü. Sıçanlar ad libitum standart pelet yem ve su ile beslendiler. Sularına adrenalectomi krizini önlemek üzere NaCl (% 0,9)+ Kalsidin Ca (% 1,1)+ Dekstroz ilave edildi. Günlük yem ve su tüketimleri her gün aynı zaman periyodunda kaydedildi. Haftalık vücut ağırlık değişimleri kaydedildi.

2- Sakrifikasyon işlemleri:

Kontrol grubu ve deney grubu sıçanlar, operasyondan sonraki 3 hafta sonunda sodyum pentotal (30 mg/kg) intraperitoneal anestezisi altında sakrifiye edildi. Sıçanların mandibular kondilleri çıkarıldı (Resim-3). Femurları çıkarıldı, ağırlıkları ölçüldü (Resim-4). Mandibular kondillerden yumuşak dokular ayrıldıktan sonra % 10'luk nötral formalinde fiksasyon işlemi yapıldı. Daha sonra % 5'lik formik asitte dekalsifikasyon işlemi yapıldı. Femurdan da yumuşak dokular ayrıldıktan sonra % 10'luk nötral formalinde fiksasyon işlemi yapıldıktan sonra % 5'lik formik asitte dekalsifikasyon işlemi yapıldı. Diğer femurda mineral element düzeyine bakmak üzere işlemlere tabii tutuldu.



Resim-3. Mandibular kondil görünümü



Resim-4. Femur görünümü

Dekalsifikasyon işleminden sonra parafin bloklara alınan kondil ve femurlardan mikrotom cihazında (Leicce Rotary Mikrotom) 4,5 mm kalınlığında parafin kesitler alındı. Parafin kesitler hematoksilin-eozin, toluidine blue, hematoksilin Van-Gieson ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirilmesi yapıldı.

Elde edilen histolojik bulguların mikrofotografıları, Nikon-E400-dijital fotoğraf makine ataçmanlı araştırma mikroskobunda çekildi.

Femurdaki element düzeyi spektrometre (UNICAM 929 AA SPECTROMETER) cihazı ile ve atomik absorpsiyon yöntemi ile saptandı.

Sıçanların haftalık vücut ağırlıkları, femur boy ve ağırlığı, femur mineral, elementleri, günlük yem ve su tüketimleri kaydedilerek, istatistiksel analizleri yapıldı.

** İstatistiksel Analiz:*

Kaydedilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 10.0 bilgisayar istatistik paket programı ile yapıldı.

Faktör ve interaksiyon etkilerinin incelemesinde iki yönlü varyans analizi (two-way analysis of variance) kullanıldı. Deney ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında bağımsız t-testi kullanıldı. Gruplardaki ölçümlerin homojenlik testinin analizinde ise, levene istatistik testi kullanıldı.

4- BULGULAR

4.a. Femur mineral, elementleri:

Femur mineral, element ölçümleri; Dicle Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Deney ve kontrol grubundaki sıçanların femur kemiğindeki mineral, element düzeyi, spektrometre (UNICAM 929 AA SPECTROMETER) cihazıyla ve atomik absorpsiyon yöntemiyle saptandı. Femurların üzerindeki yumuşak doku ayrılıp temizlendi, fırında kurutuldu (85 °C) ve havanda dövülerek toz haline getirildi. Toz haline gelen kemik dokusu 3 ml derişik nitrik asitte çözüldü. Asitte çözünen deney grubu ve kontrol grubu sıçanların kemik dokusu tüplerde saf suyla 11,5 ml'ye seyreltildi. **Kalsiyum, bakır, demir** oranını saptamak için standart çözeltiler, stok çözeltiden hazırlandı. Flame emission tekniğı ile okuma yapıldı. Kalsiyum için 422.7 nm dalga boyu, bakır için 217.9 nm dalga boyu, demir için 248.3 nm dalga boyu kullanıldı. **Fosfat** miktarını saptamak için kalan stok çözelti kullanıldı; kalan çözelti miktarı ölçüldü, 4,5 ml'lik kalan çözelti üzerine 5ml molibdat ve 2ml hidrazinsülfat çözeltisi ilave edilip, standart balonlarda saf suyla seyreltildi. Örnekler iyice çalkalandıktan sonra sıcak su banyosunda mavi renkli çözelti elde edilene kadar ısıtıldı. Standart fosfat çözeltileri hazırlandı. Daha sonra UV Spektrofotometre cihazında (UNICAM UV/Vis SPECTROMETER) 830 nm dalga boyunda okuma yapıldı. Elde edilen veriler kaydedildi ve istatistiksel analizi yapıldı (32).

Element ve minerallerin gram cinsinden değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde, grup faktörünün (deney ve kontrol grubu) önemli bir etken olduğu bulunmuştur (F: 7,642 $p<0,05$). Cinsiyet te önemli bir etkidir (F: 50,287 $p<0,001$). Cinsiyet ve element,minerallerin tipinin de önemli faktörler olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Gruplarla cins faktörü arasında herhangi bir etkileşim söz konusu değilken (F: 0,216 $p>0,05$); gruplarla elementlerin, minerallerin tipi arasında önemli bir etkileşim vardır (F: 8,162 $p<0,001$). Cinsle element, mineral tipleri arasında anlamlı bir ilişki varken (F: 51,57 $p<0,001$), grup, cins, tip arasındaki etkileşim önemli değildir (üçünün aynı anda etkileşimi) (F: 0,23 $p>0,05$).

Bu deneyde mineral, elementlerin gram değerlerinin % 99'unu grup, cins ve element, mineral tipi faktörleri açıklar.

Element ve minerallerin yüzde değerlerinin istatistiksel analizinde, grup faktörü (deney ve kontrol grubu), cinsiyet ve element, minerallerin tipi önemli faktörlerdir ($p<0,001$). Gruplarla cins faktörü arasında herhangi bir etkileşim söz konusu değilken ($p>0,05$), gruplarla element, minerallerin tipi arasında önemli bir etkileşim vardır ($p<0,001$). Cinsle element,mineral tipleri arasında ise anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,001$). Grup, cins, tip arasındaki etkileşim ise önemli değildir (üçünün aynı anda etkileşimi) ($F: 0,033$ $p>0,05$).

Bu deneyde mineral, elementlerin yüzde değerlerinin % 97'sini grup, cins ve element tipi faktörleri açıklar.

4.b. Femur Boy ve Ağırlığı:

Deney grubu ile kontrol grubu sıçanların femurları çıkarıldı ve femurların boyları ile ağırlıkları ölçüldü. İstatistiksel analizleri yapıldı.

Femur ağırlık ortalamalarında, deney dişi ile kontrol dişi grubunun ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($F: 0,008$ $p<0,001$). Aynı şekilde deney erkek ve kontrol erkek grubu ortalamaları arasında da anlamlı bir fark vardır ($F: 0,42$ $p<0,05$). Kontrol grubunda deney grubuna göre ağırlık ortalamaları daha fazla bulunmuştur.

Femur boy ortalamalarında ise, deney dişi ile kontrol dişi grubunun ortalamaları arasındaki fark önemli bulunmamıştır ($F: 0,004$ $p>0,05$). Deney erkek grubu ile kontrol erkek grubu ortalamaları arasındaki farkta anlamlı değildir ($F: 0,939$ $p>0,05$).

4.c. Vücut Ağırlığı:

Deney grubu ve kontrol grubu sıçanların haftalık vücut ağırlık değişimleri kaydedildi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Buna göre; vücut ağırlığında grupların, haftaların (deney ve kontrol grubu) önemli olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Cinsiyet önemli bir faktör olarak bulunmuştur ($F:465,492$ $p<0,001$). Gruplarla (deney ve kontrol grubu) cinsiyet arasında bir etkileşim varken, gruplarla haftalar arasında anlamlı bir ilişki yoktur, cinsle haftalar arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

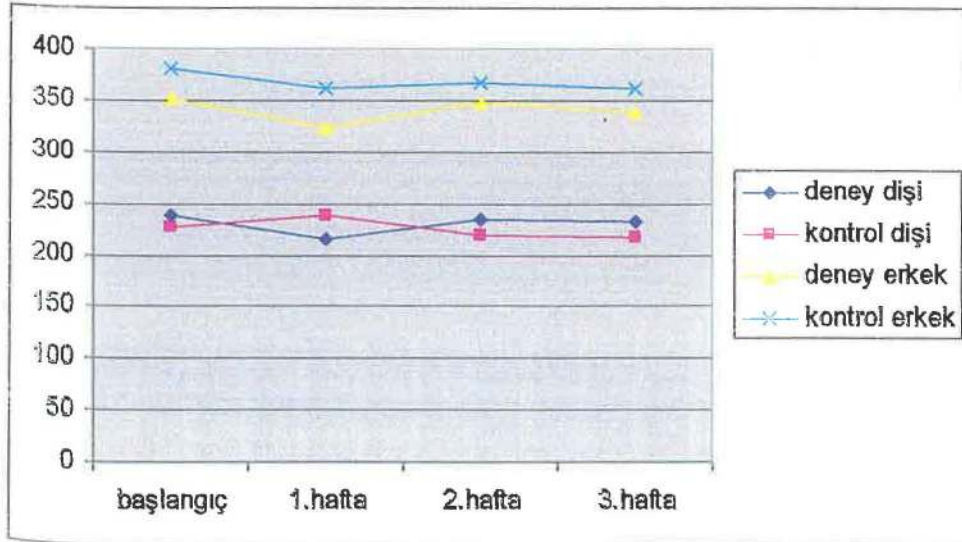
Bu deneyde vücut ağırlığının % 84'ünü grup, cins, hafta faktörleri açıklar.

Deney grubundaki dişi ve deney grubundaki erkek sıçanların vücut ağırlıklarının ortalamalarının haftalara göre dağılımında paralellik vardır ($p<0,001$).

Kontrol grubundaki dişi ve kontrol grubundaki erkek sıçanların vücut ağırlıklarının ortalamalarının haftalara göre dağılımında yine paralellik vardır.

Deney ve kontrol grubundaki dişi sıçanların vücut ağırlıklarının haftalara göre karşılaştırmasında, ortalamalar arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$).

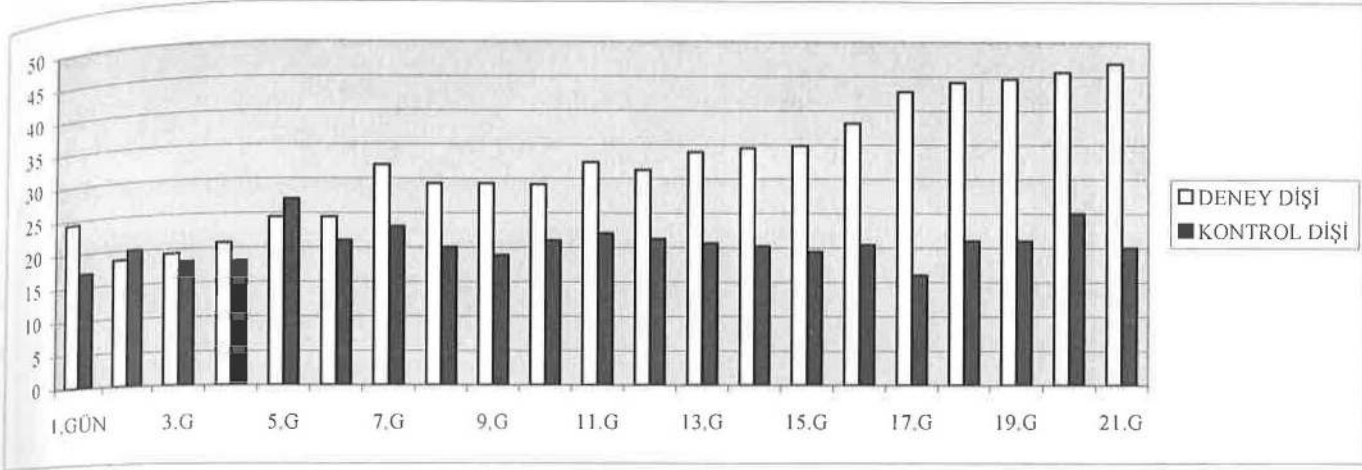
Deney ve kontrol grubundaki erkek sıçanların ağırlıklarının haftalara göre karşılaştırmasında ise, 1.haftada ortalamalar arasında azalma yönünde önemli fark varken ($p<0,05$), diğer zamanlarda ortalamalar arasındaki fark anlamsızdır ($p>0,05$). Grafik-1a'da da izlenmektedir.



Grafik-1a: Vücut ağırlığı ortalamalarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi

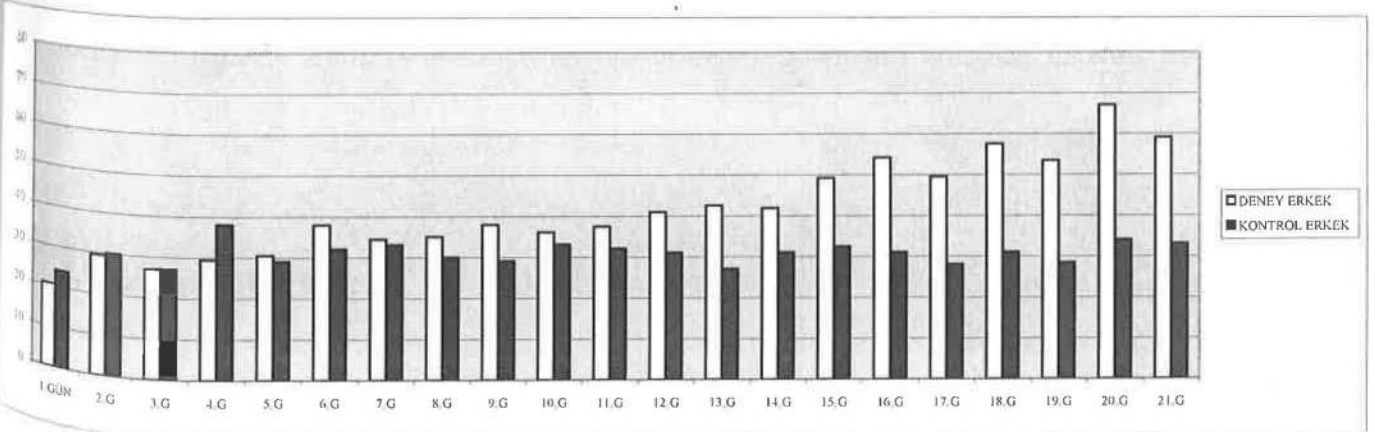
4.d. Su Tüketimi

Her gün aynı zaman periyodunda deney grubu (NaCl+ Kalsidin Ca+ Dekstroz ilaveli) ve kontrol grubu sıçanların günlük su tüketimleri ölçüldü ve kaydedildi. İstatistiksel analizi yapıldı.



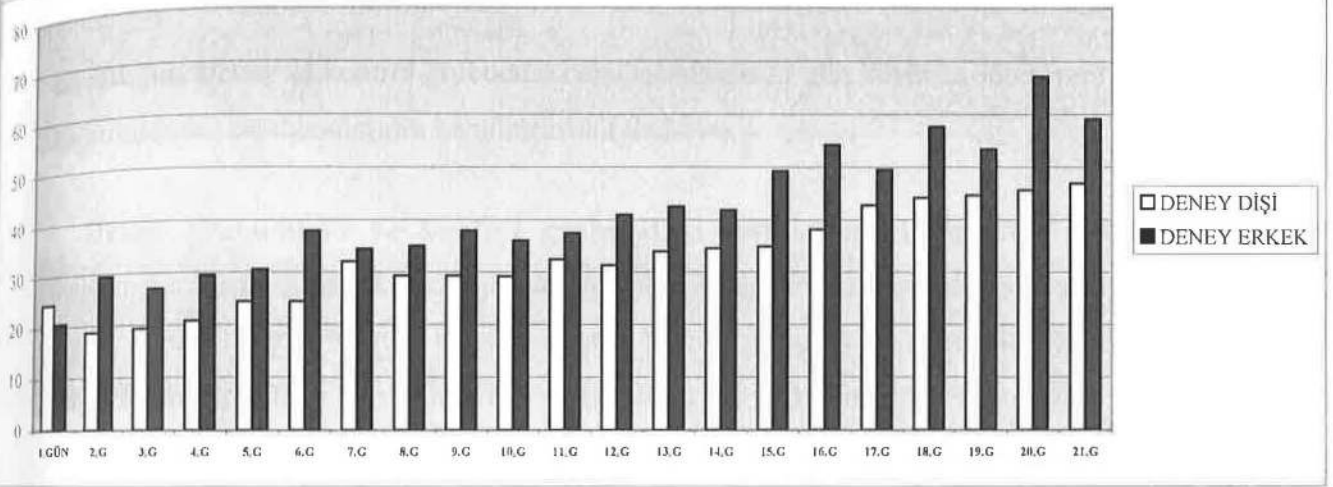
Grafik-2a: Deney ve kontrol grubundaki dişi sıçanların 21 gün boyunca süren su tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Grafik-2a'da görüldüğü gibi, deney grubundaki (NaCl+ Kalsidin Ca+ Dekstroz ilaveli) ve kontrol grubundaki dişi sıçanların günlük su tüketim ortalamaları incelendiğinde; deney grubundaki dişilerde 1.günden 21.güne bir artış gözlenirken, kontrol grubundaki dişilerde ise ortalamalar arasındaki oran normaldir. 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 6.günde ortalamalar arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$).



Grafik-2b: Deney ve kontrol grubundaki erkek sıçanların 21 gün boyunca süren su tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Deney grubundaki (NaCl+ Kalsidin Ca+ Dekstroz ilaveli) ve kontrol grubundaki erkek sıçanların günlük su tüketim ortalamalarında, deney grubundaki erkek sıçanlarda 1.günden 21.güne doğru bir artış izlenirken, kontrol grubundaki erkek sıçanlarda 1.günden 21.güne dengeli bir oran vardır. 1.gün, 2.gün, 3.gün, 5.gün, 7.gün, 8.gün, 10.gün ve 11.günlerde ortalamalar arasındaki fark anlamlı değil iken, diğer günlerde önemlidir.

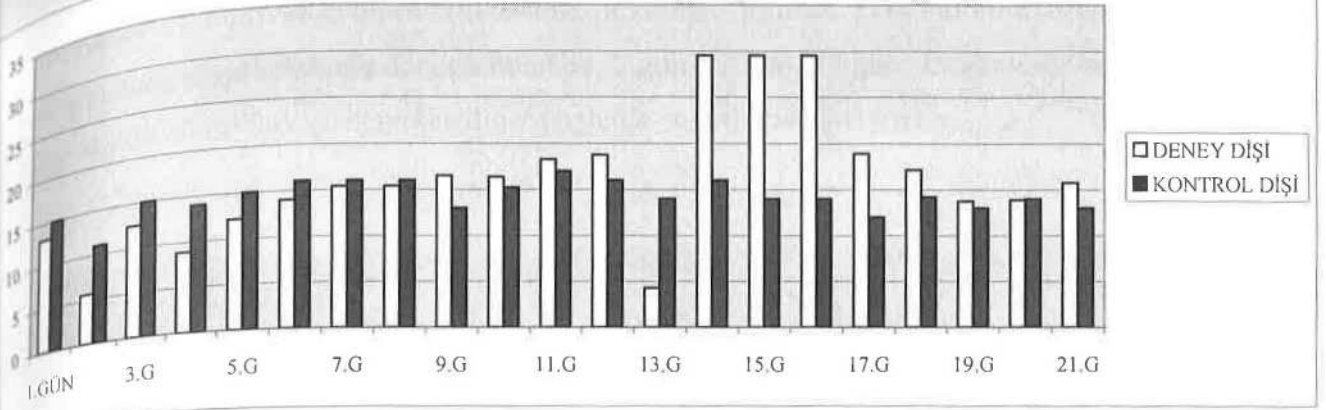


Grafik-2c: Deney grubundaki dişi ve erkek sıçanların 21 günlük su tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

Deney grubundaki dişi ve deney grubundaki erkek sıçanların günlük su (NaCl+ Kalsidin Ca+ Dekstroz ilaveli) tüketim ortalamalarında, 1.günden 21.güne doğru bir artış bulundu. 1.gün, 7.gün, 19.günlerde su tüketimleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, diğer günlerde fark anlamlıdır.

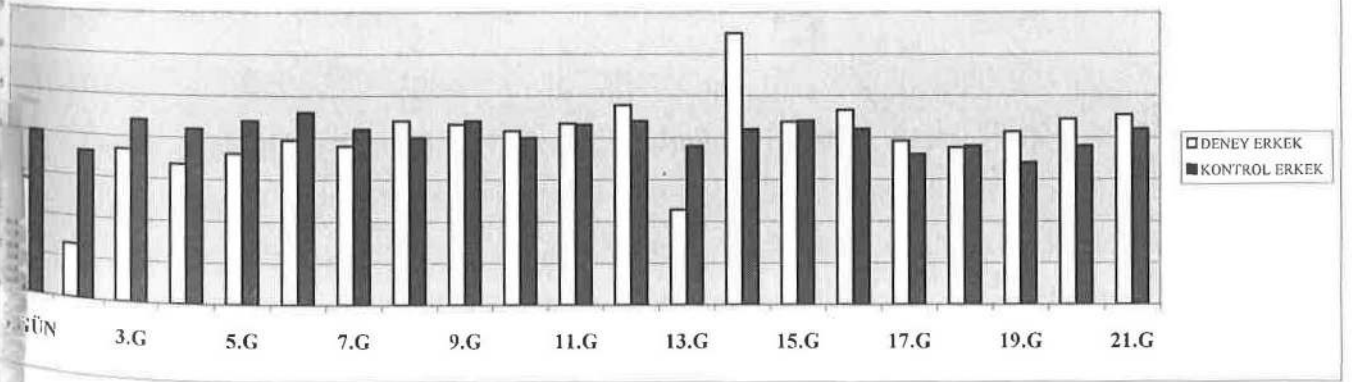
4.e. Yem Tüketimi:

Deney grubu ve kontrol grubu sıçanların her gün aynı saatte günlük yem tüketimleri kaydedildi ve istatistiksel analizi yapıldı.



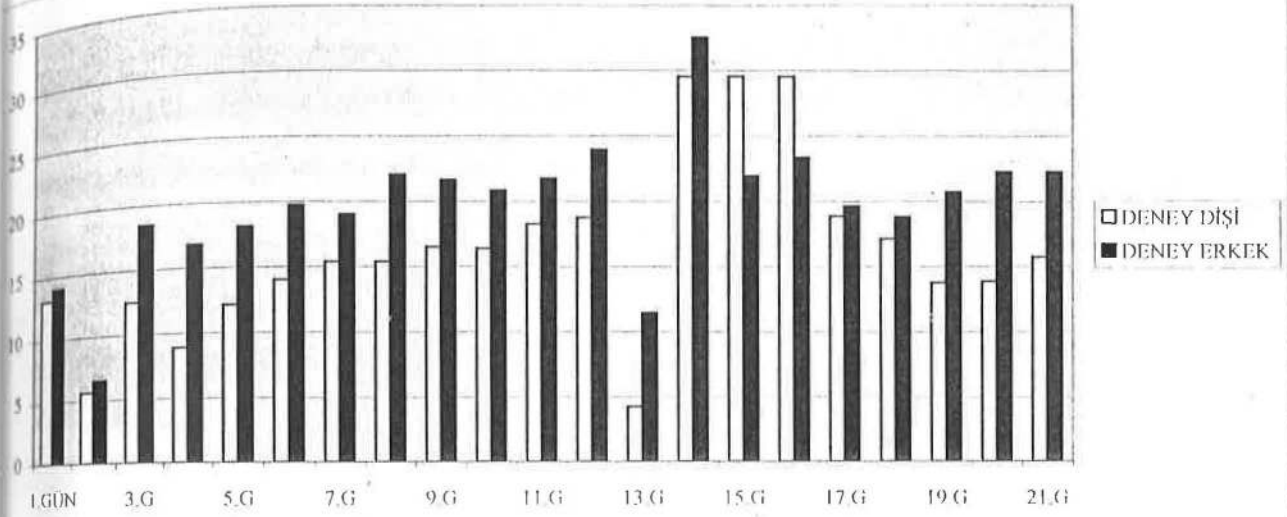
Grafik-3a: Deney ve kontrol grubundaki dişi sıçanların 21 gün boyunca süren yem tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırmalı dağılımı.

Deney grubundaki ve kontrol grubundaki dişi sıçanların günlük yem tüketim ortalamaları üstteki grafikte de görüldüğü gibi, 1.günden 21.güne dengeli şekilde ilerler. 2.gün, 4.gün, 12.gün, 14.gün, 15.gün, 16.gün, 17.gün, 18.günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark var iken diğer günlerdeki fark anlamlı değildir. 13.günde her iki gruptaki sıçanda da ortalamalar arasında belirgin bir düşüş gözlemlendi. Deney grubu dişiler 13.gündeki bu durumdan sonraki bir kaç günde daha çok etkilenmişlerdir.



Grafik-3b: Deney ve kontrol grubundaki erkek sıçanların 21 gün boyunca süren yem tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırmalı dağılımı.

Deney ve kontrol grubundaki erkek sıçanların günlük yem tüketim ortalamaları, 13.gün hariç diğer günlerde dengeli bulundu. 2.gün, 13.gün, 14.gün, 19.günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken diğer günlerde anlamlı bir fark yoktur.



Grafik-3c: Deney grubundaki dişi ve erkek sıçanların 21 günlük yem tüketimlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

Grafik-3c'de de izlendiği gibi, deney grubundaki dişi ve deney grubundaki erkek sıçanların günlük yem tüketimleri ortalamaları 1.günden 21.güne kadar dengeli gözlemlendi. 1.gün, 2.gün, 3.gün, 7.gün, 11.gün, 14.gün, 17.gün, 18.günlerde ortalamalar arasındaki fark anlamlı değildir. 13.günde her iki gruptaki sıçanda da ortalamalar arasında belirgin bir düşüş gözlemlendi.

4.1. Femur Histolojisi:

Femur ve mandibular kondilin histolojik incelemesi; Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma-III laboratuvarında yapıldı.

Dişi Femur Histolojik İncelemesi:

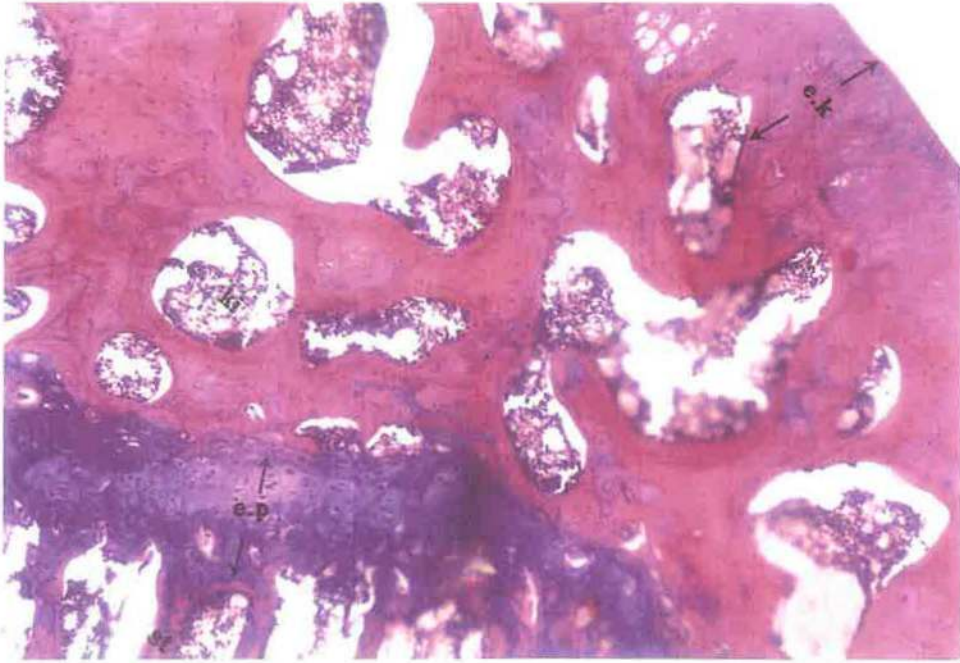
Kontrol grubu dişilerin femurlarının longitudinal parafin kesillerinin incelemesinde:

Kemiklerin eklem kıkırdığı (e.k) görünümünün normal olduğu, kıkırdak hücrelerinin homojen çapta olduğu izlendi (Resim-5a,5b,5c).

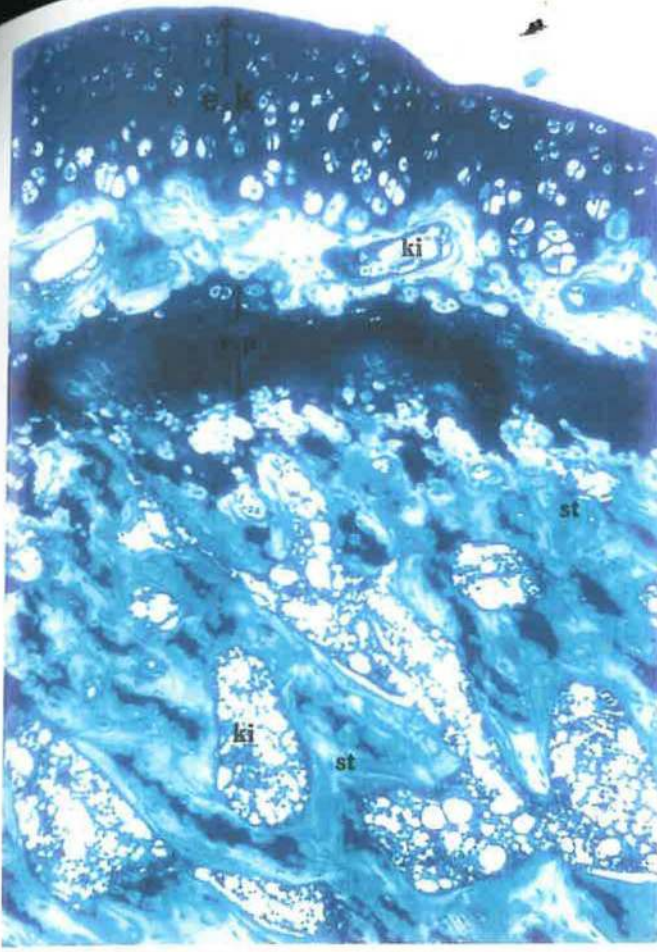
Eklem kıkırdığı ile epifiz plağı (e.p) arasında yer alan spongiyöz tarzdaki trabeküllerin düzenli yapıda olduğu gözlemlendi.

Epifiz plağında normal görüntüyü ve kemikleşmenin normal olgularını gözledik (Resim-5a,5b,5c).

Epifiz plağından spongiyöz trabeküllere (s.t) geçişte düzenli bir yapı izlendi. Trabekül yapıların düzenli oluşu dikkat çekiciydi (Resim-5b).



Resim-5a. Kontrol grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilin eozin Büyütme: $\times 10$)



Resim-5b. Kontrol grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama: toluidine mavisi Büyütme: $\times 10$)



Resim-5c. Kontrol grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm (Boyama: hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 10$)

Adrenalektomiye bağı olarak kondilde oluşan histolojik değişikliklere paralel olarak, uzun bir kemik olan femurda da bazı histolojik değişiklikler izledik:

Özellikle eklem kıkırdığı (e.k) bölgesinin geniş oluşu ve kıkırdak hücrelerinin heterojen çaplara sahip oluşu dikkat çekiciydi (Resim-6a,6b,6c).

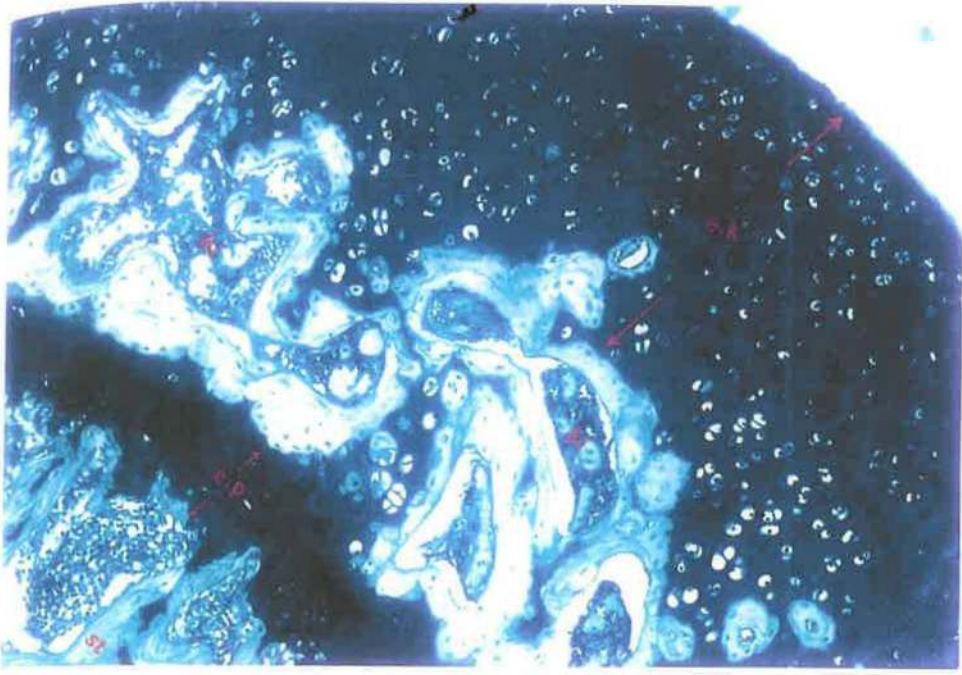
Eklem kıkırdığı altında yer alan spongiyöz trabeküller (s.f), kontrol grubunda homojen boyandığı halde (Resim-5a,5c); adrenalektomize edilmiş sıçanların femurunda bu bölgenin homojen boyanmadığını (Resim-6a,6c) ve kemikleşme odaklarının varlığını gözledik.

Epifizyal plakta (e.p), proliferatif tabakada azalma, buna karşın hipertrofik tabakada bir artış gözledik.

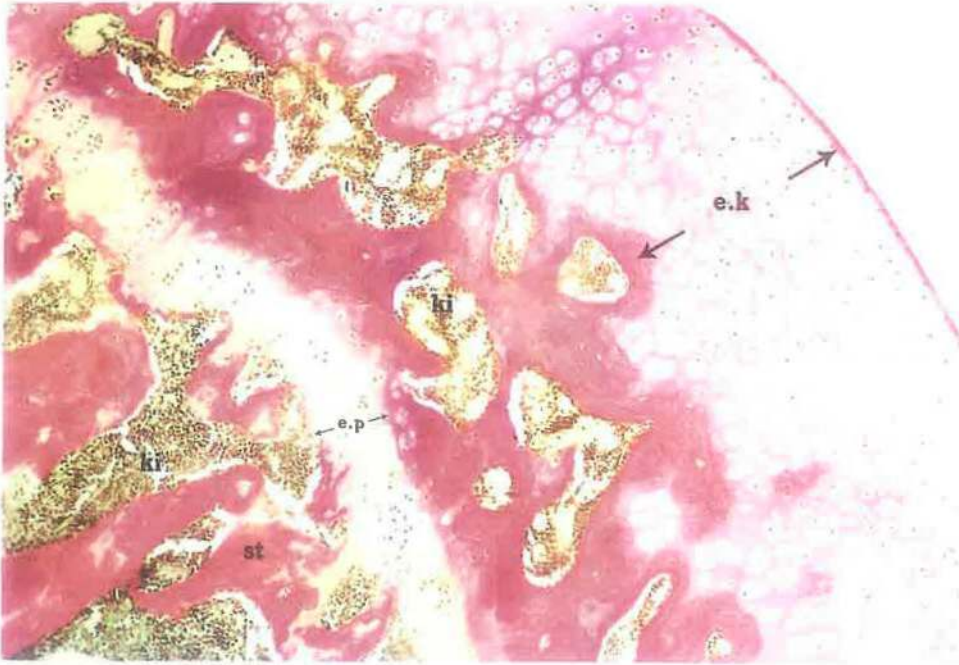
Kemikleşme alanlarında düzensiz yapılar, kalsifikasyonda zayıflamalar ve düzensiz spongiyöz trabeküller gözledik (Resim-6a,6b,6c).



Resim-6a. Deney grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilin eozin Büyütme: $\times 10$)



Resim-6b. Deney grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama:toluidine mavisi Büyütme: $\times 10$)

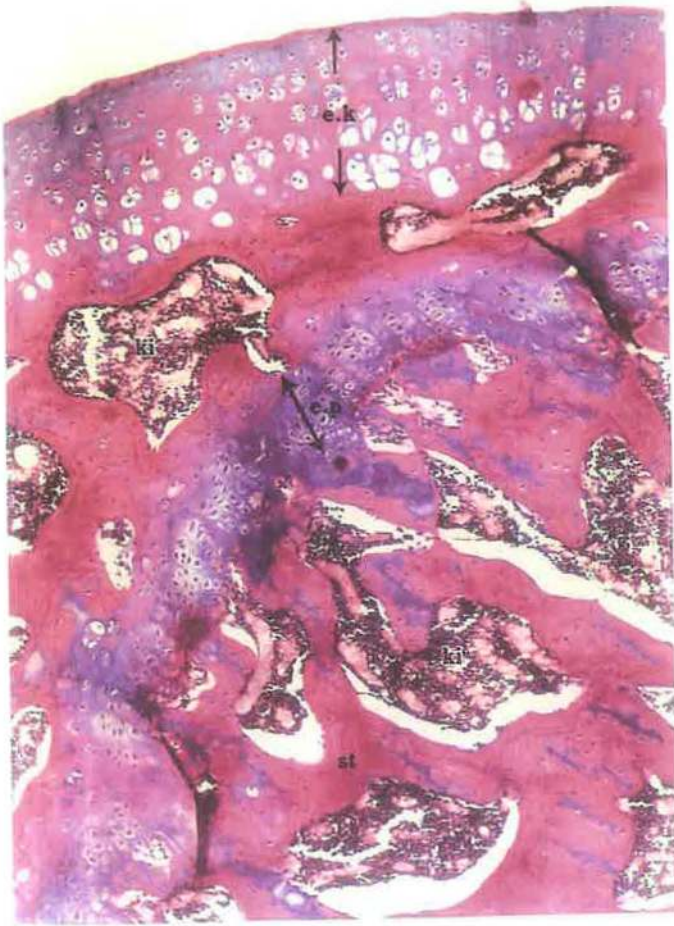


Resim-6c. Deney grubu dişi sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilin van-gieson Büyütme: $\times 10$)

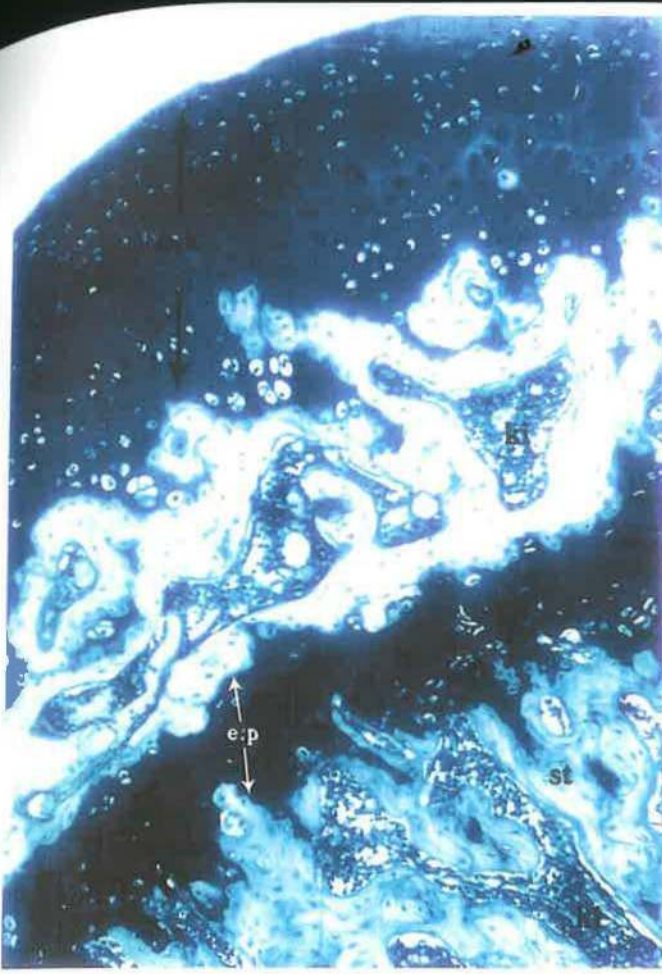
Erkek Femur Histolojik İncelemesi

Kontrol grubu erkek sıçanların femurlarının longitudinal kesitlerinde:

İncelemede normal görünüm izlendi. Kemikleşmede herhangi bir aksama ve düzensizlik gözlenmedi (Resim-7a,7b,7c).



Resim-7a. Kontrol grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama:hematoksilen eozin
Büyütme: $\times 10$)



Resim-7b. Kontrol grubu
erkek sıçanların
femurlarına ait histolojik
görünüm
(Boyama: toluidine mavisi
Büyütme: $\times 10$)



Resim-7c. Kontrol grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilin van-gieson Büyütme: $\times 10$)

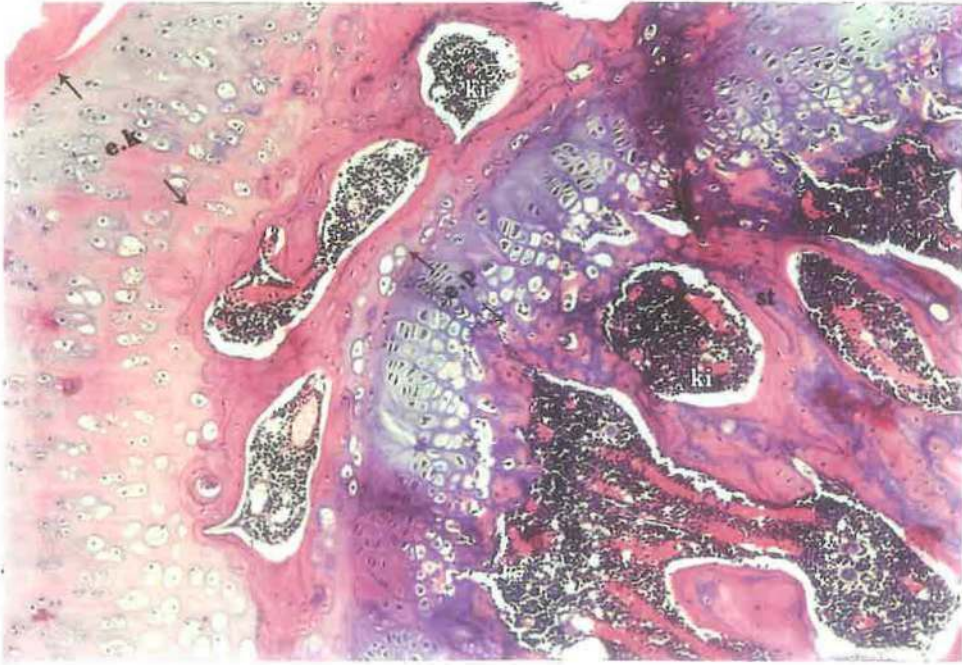
Femurun eklem kıkırdığı (e.k) bölgesinde genişleme ve kıkırdak hücrelerinde sayısal artış izledik (Resim-8a).

Eklem kıkırdığı altında yer alan spongiyöz trabeküllerin (s.t) düzensiz olduğunu gözledik. Zayıf kemikleşme alanları izledik (Resim-8a,8b,8c).

Epifizyal kıkırdak bölgesinde, kontrol grubuna oranla, değişiklikler izledik. Bu tabakanın oldukça genişlemiş olduğunu ve proliferatif tabakada da genişleme olduğunu gözledik (Resim-8a). Kalsifikasyon kuşağının zayıfladığını ve kemikleşme alanlarında zayıflama olduğunu gözledik (Resim-8a,8b,8c).

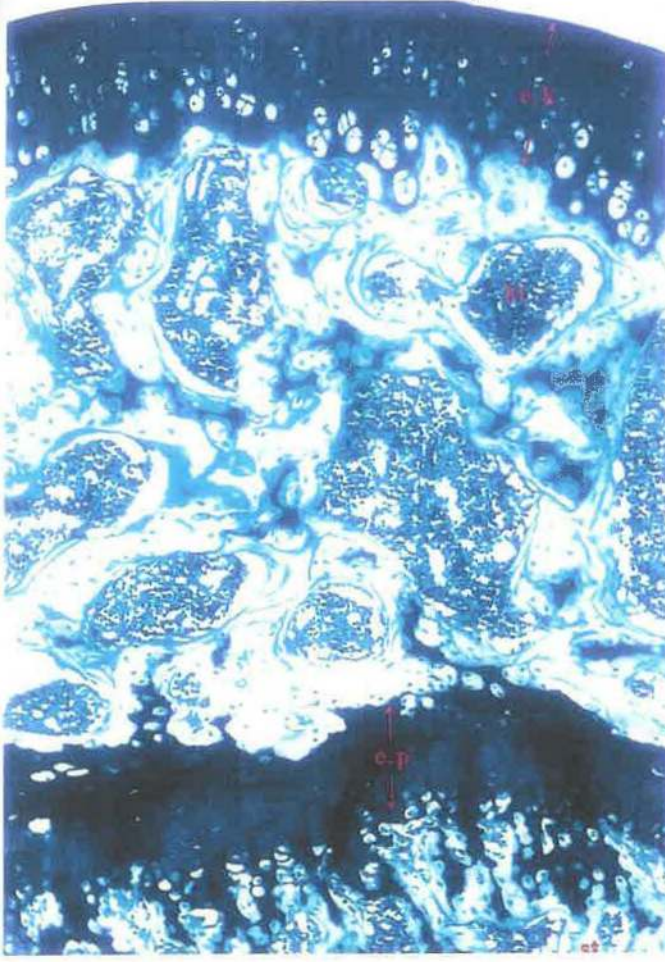
Kontrol grubu sıçanlarda, spongiyöz trabeküllerde kalsifikasyon düzgün olduğu halde; adrenalektomize edilen sıçanlarda bu trabeküllerin düzensiz boyanışı kalsifikasyonun olmamasını vurgulamaktadır (Resim-8a,8c).

Adrenalektomize edilen sıçanların femurlarında belirgin değişiklikler gözlenmesine karşın; en belirgin değişikliği erkeklerin femurlarında tespit ettik (tablo-1)



Resim-8a. Deney grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm

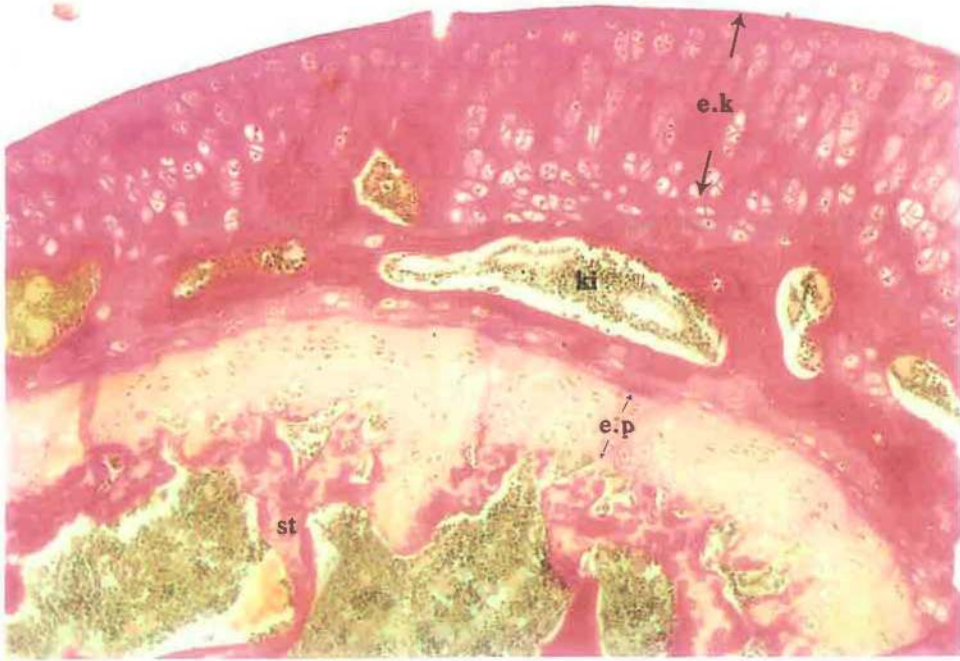
(Boyama:hematoksilen eozin Büyütme: $\times 10$)



Resim-8b. Deney grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm

(Boyama: toluidine mavisi)

Büyütme: $\times 10$)



Resim-8c. Deney grubu erkek sıçanların femurlarına ait histolojik görünüm

(Boyama: hematoksilen van-gieson Büyütme: $\times 10$)

<i>Femur</i> <i>Tabakaları</i>	<i>Kontrol dişiye</i> <i>göre</i> <i>deney dişi</i>	<i>Kontrol erkeğe</i> <i>göre</i> <i>deney erkek</i>	<i>Deney dişiye</i> <i>göre</i> <i>deney erkek</i>
Eklm Kıkırdığı (e.k)	Genişlemiş ↑	Genişlemiş ↑	Gerilemiş ↓
Epifiz Plağı (e.p)	Prolif.tab. ↓ Hipetr.tab. ↑	Prolif.tab. ↓	↑
Spongioz Trabekül (s.t)	Kalsifikasyonda ↓	Kalsifikasyonda ↓	Kalsifikasyonda ↑
Kemik İliğı (k.i)	↔	↔	↔

Tablo-1 : Femur tabakalarının gruplara göre karşılaştırmalı olarak incelenmesi

4.g. Kondil Histolojisi:

Kontrol Dişi Kondil:

1- *Fibröz tabaka (f)*, rutin hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitlerde, belirgin olarak gözlendi (Resim-9a,9b,9c).

2- *Proliferatif tabakada (p)* yer alan hücreler, birbirlerine paralel seyirli, çekirdekleri yassılaşmış hücreler olarak izlendi. Hücrelerarası maddenin az olduğu gözlendi (Resim-9a)

Toluidine mavisi ile boyanmış kesitlerde; proliferatif tabakada yer alan hücrelerin ara maddesinin metakromatik görünümü izlendi (Resim-9b).

Hematoksilen-Van Gieson ile boyanmış kesitlerde; ara maddede az da olsa lifsel unsurlar dikkat çekiciydi (Resim-9c).

3- *Alt-üst hipertrofik tabakada (aüh)*; üst hipertrofik tabakada yer alan hiyalin kıkırdak hücrelerinin seyrek görünümlü olduğu izlendi. Aynı zamanda, hücre çekirdek çaplarının homojen yapısı gözlendi (Resim-9a).

Bu tabakanın toluidine mavisi ile boyanmış kesitlerinde metakromazinin ön plana çıkışı, ara madde artışını göstermekte olup; bu olguda kemikleşmenin düzenli bir şekilde sürdüğünü göstermektedir (Resim-9b).

- *Üst hipertrofik tabakanın*, kollajen lif boyası olan Hematoksilen-Van Gieson ile boyanmış kesitlerinde, ara maddenin kırmızı renkte boyanışı, kollajen lif unsurunun düzenli yapıda olduğunu sergilemektedir (Resim-9c).

- *Alt hipertrofik tabakanın*, kemikleşme alanına doğru genişlediğini gözledik. Hücresel artışı ve hipertrofik durumun belirginleştiğini izledik (Resim-9a,9b,9c)

4- *Kalsifikasyon tabakasında (Kemikleşmenin başlangıcı) (kal)*; hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitlerde bazofili ile kendini karakterize eden yapı izlendi (Resim-9a).

Toluidine mavisi ile boyanmış kesitlerde, bu tabakanın ince uzantısı ve metakromatik yapılar ile kendini gösterdiği izlendi (Resim-9b).

Hematoksilen-Van Gieson ile boyanmış kesitlerde, kalsifikasyon bölgesi koyu olarak gözlemlendi (Resim-9c).

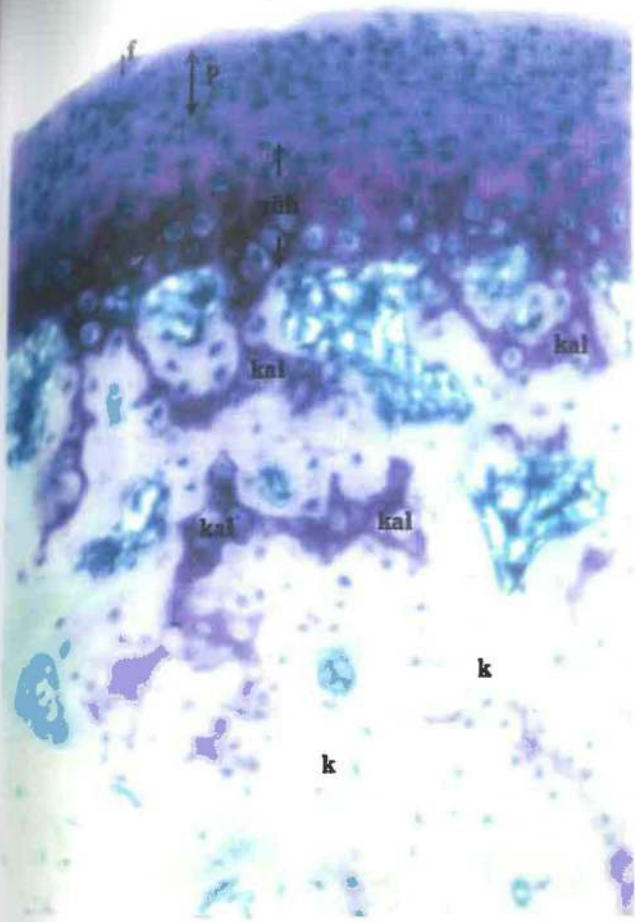
- 5- *Kemik alanında (k)*; rutin hematoksilen-eozin boyamada; bazofilik görüntünün yerini asidofilik bir görüntünün aldığı ve bunun düzenli şekillendiği gözlemlendi (Resim-9a).

Toluidine mavisi ile boyanmış kesitlerde, metakromazinin ortadan kalkmaya başladığı izlendi (Resim-9b).

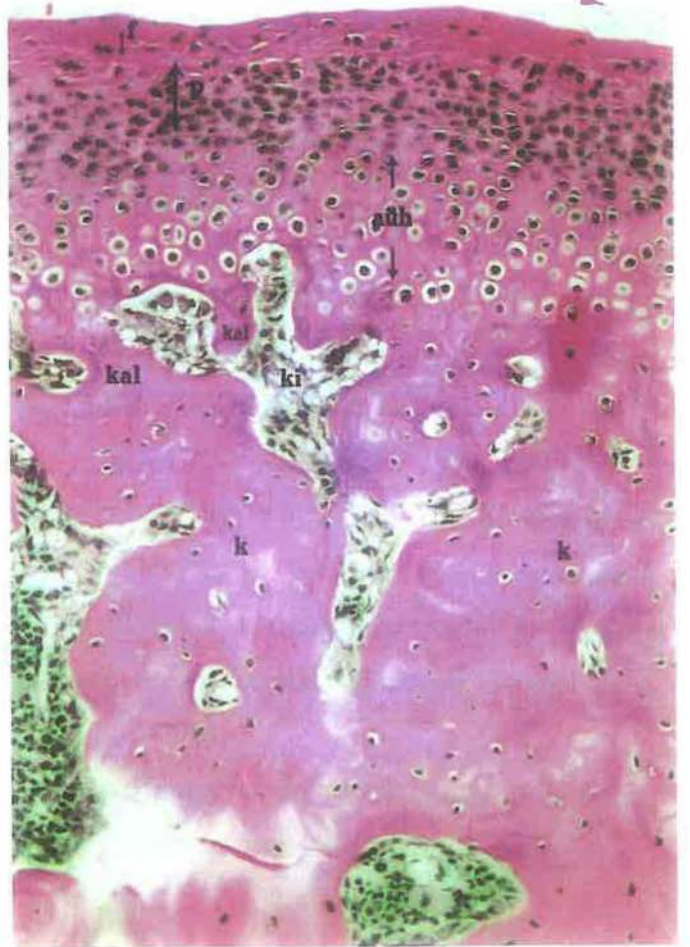
Hematoksilen-Van Gieson ile boyanmış kesitlerde, bu alanın homojen boyandığı, liflerin düzenli bir yapı kazandığı gözlemlendi (Resim-9c).



Resim-9a. Kontrol grubu
dişi sıçanların kondillerine
ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilen
eozin
Büyütme: $\times 20$)



Resim-9b. Kontrol grubu
dişi sıçanların kondillerine
ait histolojik görünüm
(Boyama: toluidine mavisi
Büyütme: $\times 20$)



Resim-9c. Kontrol grubu dişi
sıçanların kondillerine ait
histolojik görünüm
(Boyama: hematoxilen van-gieson
Büyütme: $\times 20$)

Adrenalektomi Dişi Kondil:

1- *Fibröz tabakanın (f)* genel bakışta gerilediğini gözledik (Resim-10a).

2- *Proliferatif tabakada (p)* yer alan hücre sayısında azalma, hücrelerin düzensiz dizilimi ve hücreler arası madde miktarında artma gözledik (Resim-10a).

Toluidine mavisi ile boyanmış kesitlerde kontrol grubuna oranla (Resim-9b) hücrelerin etrafındaki metakromatik durumun ortadan kalktığını izledik (Resim-10b).

Hematoksilen Van-Gieson ile boyanmış kesitte proliferatif tabakanın lifsel unsurlardan yoksunlaştığını gözledik (Resim-10c).

3- *Alt-üst hipertrofik tabakanın (aüh)*, kontrol dişi grubuna oranla oldukça genişlemiş olduğunu gözledik. Kıkırdak hücre sayısının ve çapının artışı dikkat çekiciydi (Resim-10a).

Toluidine mavisiyle boyanmış kesitlerde metakromaziye sadece kıkırdak hücrelerinin etrafındaki bölgelerde izledik, metakromatik durumu hücrelerarası bölgede izlemedik. Bu olgu kalsifikasyona ve kemikleşmenin geciktiğine işaret etmektedir (Resim-10b).

- *Üst hipertrofik tabakada*, kontrol grubunda lifsel unsur zengin olduğu halde; deney grubunda lifsel unsorda zayıflama izlendi (Resim-10c).

- *Alt hipertrofik tabakada* ise, kemikleşme alanına geçişin, kontrol grubuna oranla, düzensiz olduğu izlendi. Hücrelerde belirgin hipertrofi olmasına karşın, bölgedeki kalsifikasyondaki eksiklikler oldukça nettir (Resim-10a,10b,10c).

4- *Kalsifikasyon tabakası (kemikleşmenin başlangıcı) (kal)*; hematoksilen eozin boyamada kalsifikasyonun başlangıcı bazofilik bir görünüm ile kendini belli eder (Resim-9a). ancak deney grubunda bu bazofilik durumun zayıf ve düzensiz seyri dikkat çekicidir.

Toluidine mavisiyle boyanmış kesitlerde metakromatik görünüme sahip ince uzantıların görünümünün azaldığını izledik (Resim-10b).

Hematoksilen-Van Gieson kesitlerinde kalsifikasyon bölgesinin koyu boyanması beklenirken, adrenalektomiye bağlı olarak açık görünüm sergilenmektedir (Resim-10c).

5- *Kemik alanı (k)*; kemikleşme bölgesinin rutin hematoksilin eozin boyamada asidofilik bir yapıya sahip olması gerekirken; adrenaletomi dişi grubunda, bazofilik ve asidofilik yapıların iç içe girdiğini gözledik (Resim-10a).

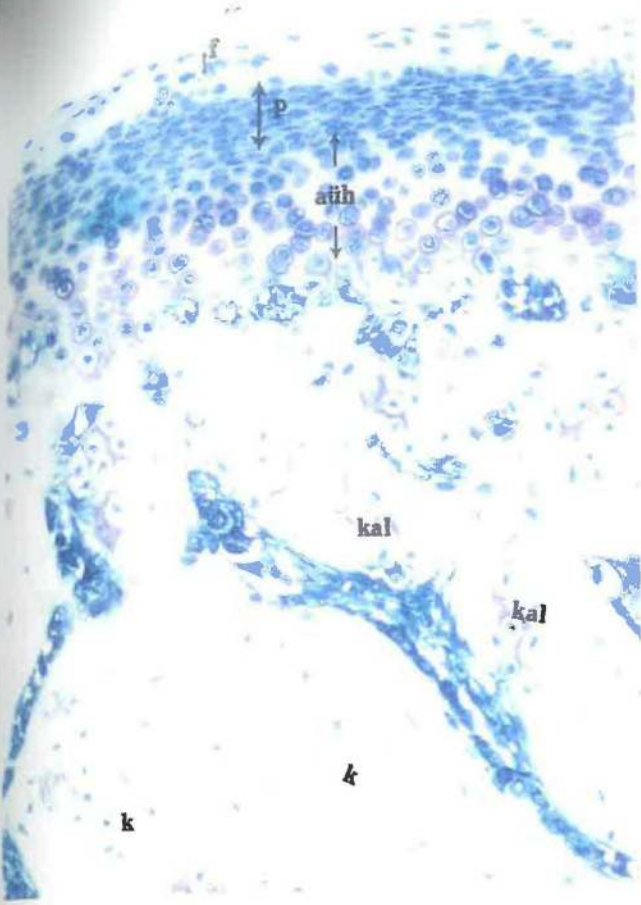
Toluidine mavisiyle boyanan kesitler de, hematoksilin eozin ile boyanan kesitlerin bulgularını doğrulamaktadır (Resim-10b).

Hematoksilen-Van Gieson ile boyanan kesitlerde kemikleşme alanının heterojen boyanması lifsel unsurların düzensiz olduğuna işaret eder (Resim-10c).

Adrenaletomi dişi grubuna ait kondillerin kemik trabekülleri arasında yer alan kırmızı kemik iliğinde, kontrol grubuna oranla bir değişiklik izlenmedi (Resim-10a,10b,10c).

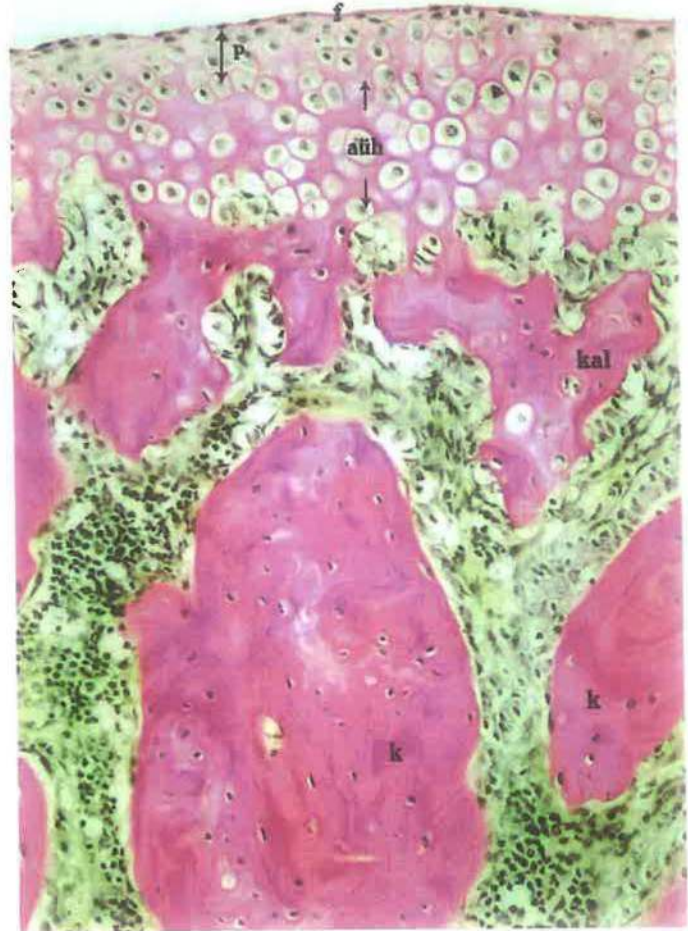


Resim-10a. Deney grubu dişi sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm (Boyama:hematoksilin eozin
Büyütme: ×20)



Resim-10b. Deney grubu
dişi sıçanların kondillerine
ait histolojik görünüm
(Boyama: toluidine mavisi
Büyütme: $\times 20$)

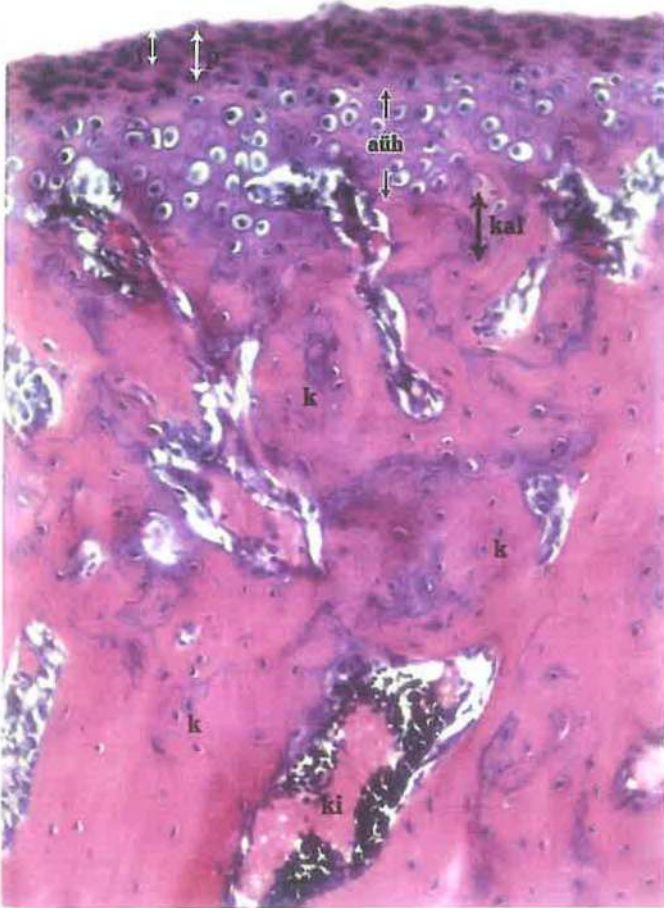
Resim-10c. Deney grubu dişi
sıçanların kondillerine ait
histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilin van-gieson
Büyütme: $\times 20$)



Kontrol Erkek Kondil:

Fibröz tabakanın(f) lifsel unsurlardan ziyade, sadece hücresel unsurlardan yapılı olduğunu gözledik (Resim-11a,11b,11c)

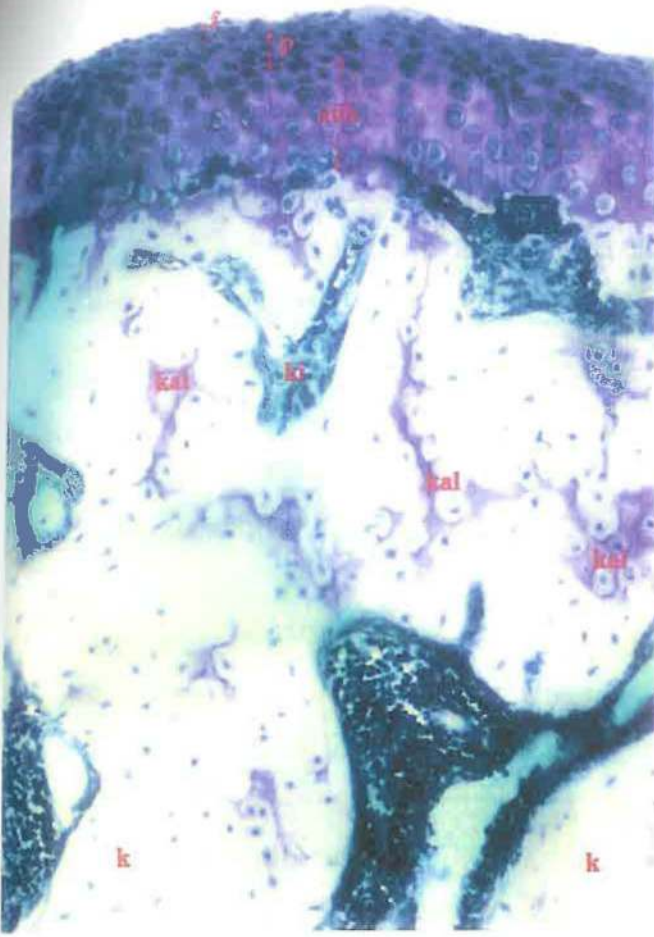
Diğer tabakaların görünümünün, dişilerdeki tabakaların görünümüyle aynı olmasına karşılık, kontrol grubu erkek kondillerinin kalınlık yönünden daha ince olduğunu gözledik. Tabakalardaki hücresel unsurların ve lifsel unsurların dişilerde olduğu gibi yapılandığını izledik (Resim-11a,11b,11c).



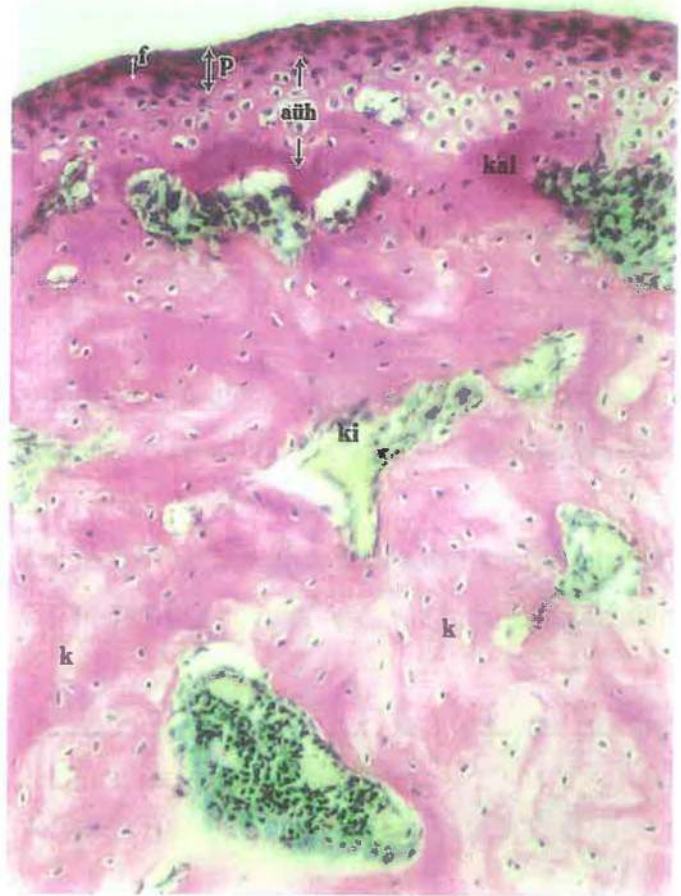
Resim-11a. Kontrol grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm

(Boyama:hematoksilen eozin)

Büyütme: ×20)



Resim-11b. Kontrol grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm
(Boyama: toluidine mavisi
Büyütme: $\times 20$)



Resim-11c. Kontrol grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoksilen van-gieson
Büyütme: $\times 20$).

Adrenalektomi Erkek Kondil:

1- *Fibröz tabakanın (f)*, dişide olduğu gibi gerilediğini izledik (Resim-12a). Dişilerde fibröz tabaka lifsel unsurlara sahip olduğu için, bu gerilemeyi daha rahat izledik.

2- *Proliferatif tabakada (p)* yer alan hücre sayısının azaldığını ve düzensizleştiğini gördük (Resim-12a).

Toluidine mavisiyle boyanmış kesitlerde, kontrol grubuna oranla, metakromatik görünümün hemen hemen ortadan kalktığını gözledik (Resim-12b).

Hematoksilen-Van Gieson ile boyanmış kesitlerde, proliferatif tabakada, kontrol grubuna oranla lifsel unsurların silindiğini izledik. Bu durum proliferasyonun gerilemesi ve buna bağlı olarak lifsel unsurlardaki kaybı açıklar (Resim-12c).

3- *Alt- üst hipertrofik tabakanın (aüh)*, kontrol grubuna oranla genişlediğini ve hücre sayısının artmış olduğunu gözledik (Resim-12a).

Toluidine mavisiyle boyanan kesitlerde, hücrelerde hipertrofik görünüm olmasına karşılık, metakromazinin belirgin olmadığını izledik (Resim-12b). Bu durum dişilerde olduğu gibi kalsifikasyona geçişte bir aksamının olduğunu göstermektedir.

Hematoksilen-Van Gieson ile boyanan kesitlerde de, bu bölgede lifsel unsurlarda gerilemeyi gözledik (Resim-12c).

Alt hipertrofik tabakada, düzensiz bir görünüm izlendi. Bazı hücrelerin hipertrofiye uğramadığını gözledik (Resim-12c).

4- *Kalsifikasyon tabakasında (kal)*, rutin hematoksilen-eozin boyamada, kalsifikasyonun kontrol grubuna oranla daha düzensiz bir yapıda olduğu ve bazofilik görünümün kontrol grubuna oranla daha belirgin olduğunu izledik (Resim-12a).

Toluidine mavisiyle boyanmış kesitlerde, kontrol grubunda kalsifikasyon alanlarının belirgin olmasına karşılık, adrenalektomi erkek grubunda düzensiz kalsifikasyon alanları olduğunu gözledik (Resim-12b).

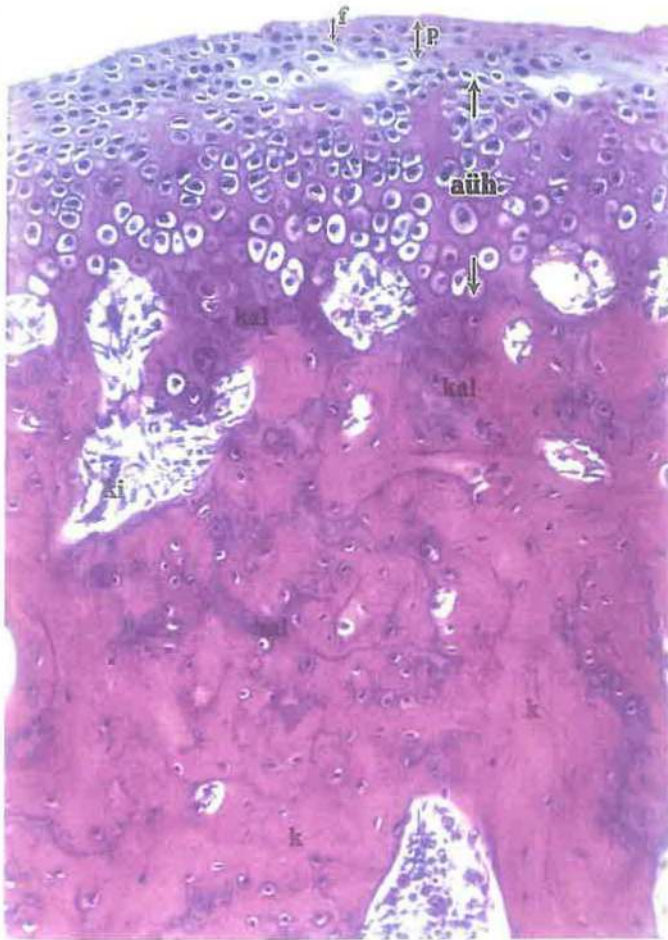
Hematoksilen-Van Gieson ile boyanmış kesitlerde de, kalsifikasyon alanlarının kontrol grubuna oranla daha zayıf olduğunu gözledik (Resim-12c).

3- Kemik alanında(k) asidofilik görünümün yaygın olması beklenirken, deney grubuna ait hematoksilin-eozin kesitlerinde, bazofilik görünümün düzensiz yapısı gözlemlendi (Resim-12a). Bu olgu kemikleşmede gecikmeyi göstermektedir.

Kemikleşmenin düzensiz olduğu, toluidine mavisi ile boyanmış kesitlerde de gözlemlendi (Resim-12b).

Hematoksilin-Van Gieson boyamada, kemikleşme alanında osteoblastların düzensiz görünümü, lifsel yapının zayıf boyanması ve bu bölgede hala yıkıma uğramayan kondrositlerin gözlenmesi, kemikleşmedeki gerilemeye işaret eder (Resim-12c).

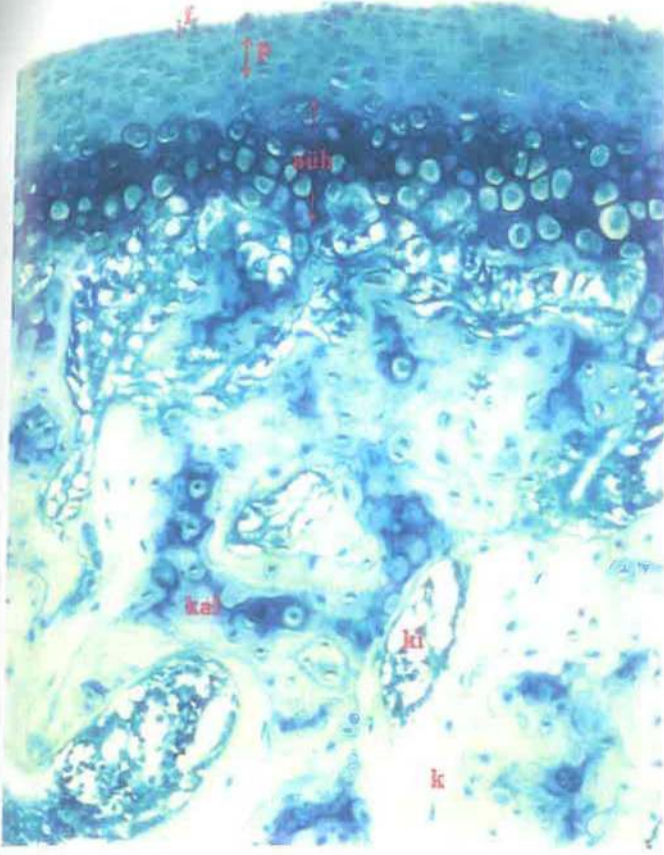
Kondilde şekillenen histolojik değişiklikler Tablo-2'de özetlenmiştir.



Resim-12a. Deney grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm

(Boyama: hematoksilin eozin)

Büyütme: $\times 20$)



Resim-12b. Deney grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm
(Boyama: toluidine mavisi
Büyütme: $\times 20$)



Resim-12c. Deney grubu erkek sıçanların kondillerine ait histolojik görünüm
(Boyama: hematoxilen van-gieson
Büyütme: $\times 20$)

<i>Kondil Tabakaları</i>	<i>Kontrol dişiye göre deney dişi</i>	<i>Kontrol erkeğe göre deney erkek</i>	<i>Deney dişiye göre deney erkek</i>
<i>Fibröz Tabaka (f)</i>	Gerilemiş ↓	Gerilemiş ↓	Gerilemiş ↓
<i>Proliferatif Tabaka (p)</i>	Hücre sayısı Metakromatik görünüm ↓	Hücre sayısı Metakromatik görünüm ↓	Hücre sayısı ↓
<i>Üst Hipertrofik Tabaka (a₁h)</i>	Lifsel unsur ↓	Lifsel unsur ↓	Lifsel unsur ↓
<i>Alt Hipertrofik Tabaka</i>	Kalsifikasyon ↓	Kalsifikasyon ↓	Kalsifikasyon ↑
<i>Kalsifikasyon Tabakası (kal)</i>	Metakromatik görünüm ↓ Bazofilik görünüm ↓	Bazofilik ↑ Görünüm ↓ Kalsifikasyon ↓	Kalsifikasyon ↑
<i>Kemik Alanı (k)</i>	Lifsel unsur ↓	Lifsel unsur ↓	Lifsel unsur ↑
<i>Kemik İliği (ki)</i>	↔	↔	↔

Tablo-2: Kondil tabakalarının gruplara göre karşılaştırmalı olarak incelemesi

TARTIŞMA:

Adrenal bezlerin hastalığı sonucunda bilateral adrenalectomi yapılan hastaların % 30 ile % 50'sinde somatik veya fizyolojik bozukluklar olduğu bildirilmiştir (71). Bilateral adrenalectomi sonucunda oluşan addison hastalığında; hormonal değişikliklerle beraber kemiklerde de değişiklikler olur.

Hormonal faktörlerin kemiklerin büyüme potansiyelini değiştirdiği araştırmalarla desteklenmiştir (3,7,15,21,73). Addison hastalığı olan hastalarda, artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu hakkında bilgi; el falanklarında radyografik subperiostal rezorpsiyonların gözlenmesiyle edinilmiştir (51). Bilateral adrenalectomi sonucunda oluşan addison hastalığında; ayrıca eklemlerde **kalsifikasyon** dikkati çeker. Tüberküloza bağlı Addison hastalığında grafilerde adrenal kalsifikasyon görülebilir (56,72).

Hormonların direkt olarak temporomandibular eklem ve ilgili yumuşak dokulara etki ettiği bildirilmiştir. Örneğin, östrojenlerin eklem laksisitesini arttırdığı bilinmektedir -en azından hamilelik sırasında- temporomandibular eklem laksisitesinin de bazı temporomandibular rahatsızlıkların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (53). Bir diğer ihtimal de, östrojenlerin temporomandibular eklemden bazı spesifik inflammatör yanıtları arttırdığıdır. Bu östrojen reseptörleri dişi primatların temporomandibular eklem dokularında bulunurken, erkek primatlarda yoktur (53).

Bu veriler ışığında, bilateral adrenal bezleri alınan ve Addison hastası olan sıçanların kondillerindeki değişiklikleri histolojik olarak inceledik. Kondildeki dolayısıyla temporomandibular eklemden değişiklikler, direkt olarak stomatognatik sistemin dengesini bozar ve stomatognatik sistem rahatsızlıkları oluşur. Kondildeki kemik kaybı mandibular kondil pozisyonunu etkiler ve mandibular kondil pozisyonu da oklüzal ilişkileri değiştirir. Bununla ilgili çalışmalar oldukça fazladır.

Araştırmamızda, bilateral adrenalectomiden sonra kondilde histolojik olarak bir takım değişiklikler gözlenmiştir. Kondil eklem tabakalarında kalsifikasyonda azalma, kemikleşmede zayıflamalar izlenmiştir. Hücresel elemanlarda azalma ve tabakalarda gerileme gözlenmiştir. Bu değişikliklerin stomatognatik sisteme de olumsuz şekilde yansıtacağı düşünülmektedir.

Pullinger ve Solberg'in yaptıkları bir çalışmada; çeşitli oklüzal ilişkilerle temporomandibular rahatsızlık arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre kondiler pozisyonun, sagittal retralküspal pozisyon (RCP)-interküspal pozisyon (ICP) bölgesinde, dişsel orta hat yönü, örneklerde gözlenen overjet ve overbite mesafesi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, asimetrik RCP-ICP ile sağ sol kondiler pozisyonundaki farklılıklar arasında ilişki bulunmuştur (59).

Pullinger ve Seligman'ın yaptıkları otopsi çalışmalarında, temporomandibular eklemdaki morfolojik değişiklikler ile maloklüzyonlar arasında ilişki bulunmuştur (60).

Kahn, Tallents ve Katzberg'in yaptıkları bir çalışmada da, normal ekleme sahip hastalarla disk deplasmanı semptomlarına sahip hastaların çalışmayan taraf kontakları karşılaştırılmış ve fark bulunamamıştır (37).

Raustio, Pirttinen, Pyhtinen'in yaptığı kondil pozisyon asimetrisi ile ilgili çalışmada; kondil pozisyon asimetrisi ve oklüzal faktörlerle temporomandibular rahatsızlıklar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kondilin asimetrik pozisyonlarının dolayısıyla kemik kayıplarının temporomandibular rahatsızlıklarda predispozan bir faktör olduğunu bulmuşlardır (63).

Seligman ve Pullinger'in yaptığı çalışmada, azalan overbite değerinin genellikle temporomandibular eklemdaki osseoz değişikliğin nedeni değil sonucu olduğu söylenmiştir (67).

Miyauchi ve Kuwahara'nın yaptığı çalışmada, mandibular kondildeki atrofinin etkileri incelenmiştir. Buna göre, 146 hastadan disfonksiyonlu 37 hastanın kondilinde atrofi gözlenmiştir. Cinsiyetle kondilde atrofi gözlenme arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır. Daha yaşlı olan grupta atrofi miktarı daha anlamlı bulunmuştur. Kondilinde atrofi gözlenen hastaların temporomandibular eklem komponentlerinde de organik değişiklikler gözlenmiştir (49).

Pullinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, primer osteoartrozisin kısmen de olsa artrozisin etyolojisinin bir parçası olması yerine sekonder kondiler osseoz değişikliklerin sonucu olduğu savunulmaktadır (61).

Kafatası çalışmalarında ve temporomandibular eklemlerinde osteoartritik değişiklikler olan hastalarda yapılan çalışmalarda, kemik yapısı üzerindeki değişiklikler ile diş kaybı arasında bir ilişki saptanmıştır (42).

McNeill'in bir derlemesine göre, temporomandibular eklemdaki osteoartrik hastalık ve bozuklukların stomatognatik sistemde bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir (48).

Bir başka çalışmada, kondil-disk kompleksindeki yapı bozukluklarının kraniyomandibular rahatsızlıklara neden olduğu bildirilmiştir (14).

Pirttimäe ve Kantomaa'nın bir çalışmasında, artiküler fonksiyonların azalmasıyla sıçanların mandibular kondilar kartilajlarındaki değişiklikler arasında ilişki bulunmuştur (58).

Kondildeki değişiklikler sonucunda stomatognatik sistemin dengesinin bozulduğunu gösteren çalışma sayısı oldukça fazladır. Bir çalışmada, in-vitro deneyler sonucunda kondilar kartilajın büyümesinin uyumlandırılabilir olduğu, diş ilişkilerinin uzaysal düzlemde değişmesiyle kartilaj tabakalarının da değişebildiği belirtilmiştir (22). Hinton'un bir çalışmasında, diş aşınması ve molar diş kaybıyla fossa derinliğinin ve eğiminin değiştiği gözlenmiştir (33). Bir başka çalışmada, mikroskopik ve histomorfometrik çalışmalar sonucunda kartilaj yapısındaki değişikliklerle artmış dorsokraniyal kaymanın ve dolayısıyla artmış basıncın ilişkisi açıklanmıştır (41).

Sato ve arkadaşlarının bir çalışmasında da, temporomandibular eklemdaki değişikliklerle oklüzal temas alanı değişimi ilişkisinden bahsedilmiştir (66). Widmalm ve arkadaşlarının çalışmasında ise, temporomandibular eklemdaki morfolojik değişikliklerin dentisyonu etkilediği belirtilmiştir (77).

Sıçanlarda su ve yem tüketimiyle ilgili tartışabileceğimiz verileri çalışmalarda bulamadık. Çalışmamızda yem tüketimi, operasyondan sonraki 1.günden 21.güne dengeli bir şekilde gözlenmiştir. Su tüketimi ortalamalarında ise 1.günden 21.güne doğru bir artış gözlenmiştir. Yem tüketiminde, her iki deney grubunda da 13.günde çok belirgin bir düşüş görülmüştür. Bunun da adrenaektomi krizinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Su tüketimi ve yem tüketimi kontrol grubu sıçanlara göre deney grubunda artarken; vücut ağırlığında gruplar arasında anlamlı bir derecede değişiklik gözlenmemesi, adrenaektomi sonrasında sıçanların yaşamak için dengeli bir oran kurduklarını gösterir.

Bizim çalışmamızda yaptığımız gibi, sıçanların beslenmesi sırasında sularına NaCl katılmasını destekleyen çalışmalar vardır. Adrenaektomi sonrası sıçanların en iyi şartlarda yaşamaları için *LeBlondel G. ve Allain P.*, çalışmalarında sıçanların sularına binde 4,5 oranında NaCl katmıştır (44).

LeBlondel ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, yine operasyon sonrası en iyi şartlarda hayatta kalabilmeleri için, adrenaektomize edilen sıçanların sularına binde 4,5 oranında NaCl katılmıştır (43). *Demir ve arkadaşlarının* yaptığı bir çalışmada da aynı yöntem

kullanılmıştır. Adrenalektomi sonrası mineralokortikoid eksikliğini karşılamak için sularına NaCl katkılarını belirtmişlerdir (18). Adrenalektominin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada da sıçanların sularına % 0,9 oranında NaCl katılmıştır (24,25).

Durbridge ve Morris yaptıkları çalışmada, adrenalektomi ve ooforektomiden sonra sıçanların sularına % 0,9 oranında NaCl katılmıştır bunun adrenalektomize sıçanlarda gerekli olduğunu belirtmişlerdir (20).

Tordoff yaptığı çalışmada, sıçanlarda veya diğer hayvanlarda yapılan adrenalektominin sodyum için kronik bir iştaha sebep olduğunu ve adrenalektominin düşük kalsiyumlu diyetlerle beslenen sıçanlarda NaCl alımını azalttığını savunmuştur (74). Çalışmamızda sıçanların sularına NaCl alımını azaltmasın diye kalsiyum da katılmıştır. Araştırmamızda bilateral adrenalektomiden sonra deney grubundaki sıçanların su tüketimlerinde gözlenen 1.günden 21.güne olan artış, Na için oluşan kronik iştahı da açıklamaktadır.

Vücut ağırlığı değişikliği ile ilgili olarak çalışmalarda değişik bulgular vardır. *Fujita ve Kawata'nın* yaptıkları çalışmada, ovariyektomi ve orşidektomi yapılan farelerin, kontrol grubundaki farelerle eşit büyüme sergiledikleri, cerrahi işlemin vücut ağırlığı değişimine ve genel büyümeye etkisinin önemsiz olduğu bulunmuştur (26). Bu bizim yaptığımız çalışmayla paralel sonuçtadır. Bizim çalışmamızda da adrenalektomi işleminin vücut ağırlığını etkilemediği bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, adrenalektomiden sonra sıçanların büyümesinin, kontrol grubundan daha az olduğu bulunmuştur. Ancak, bu azalmanın mineralokortikoid yerine koyma tedavisine ve/veya beslenmelerinde Na almalarına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Glukokortikoid yerine koyma tedavisinde bu azalmanın olmadığı görülmüştür. Bu etkinin ise, glukokortikoidlerin protein metabolizmasına etkisinin sonucu olduğu düşünülmektedir (44).

LeBlondel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, adrenalektomi ve kısırlaştırmadan sonra sıçanların ağırlıklarının kontrol grubuyla farklı olmadığı bulunmuştur (43). Bu da bizim sonucumuzla aynı doğrultudadır.

Bir başka çalışmada, pelvik ağırlık adrenalektomize edilmiş sıçanlarda, kontrol grubuna oranla önemli derecede düşük bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda da femur ağırlığında deney grubu ortalamaları kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Bazı mineral, elementlerin düzenleme mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu düzenlemede hormonların, özellikle adrenal hormonların önemli bir rol oynadığı savunulur (44).

Adrenalektomi ve adrenal hormonların kemikteki mineral, element değerlerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, toplam Ca seviyesinin adrenalektomiden çok az etkilendiği gözlenmiştir. Cu'nun ise adrenalektomize sıçanlarda arttığı bulunmuştur. Fe'nin değerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. P ve PO_4^{-3} değerlerinde de anlamlı derecede değişiklikler olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, adrenalektomi sonucunda Ca'un kemikteki eksikliği sonucunun önceki çalışmalarla çatıştığı bulunmuştur (44). Bu da bizim çalışmayla paraleldir. Bizim çalışmamızda adrenalektomiden sonra femur Ca seviyesinde, deney ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmuştur. Cu'nun değeri ise adrenalektomize edilen erkek sıçanlarda kontrol grubuna oranla artmıştır, bu da bu çalışmayla paraleldir. Çalışmamızda, Fe, P ve PO_4^{-3} 'ün değerlerinde de anlamlı değişiklikler bulunmamıştır. Mineral, element düzeyine bakılan femurun ağırlık ortalamalarında, deney dişi ile kontrol dişi arasında anlamlı bir fark varken, deney erkek ile kontrol erkek grubu arasında da ağırlık ortalamalarında anlamlı bir fark vardır. Buna karşılık; element, mineral düzeyi arasında deney grubunda kontrol grubuna oranla önemli bir fark bulunmamıştır. Sadece Ca ve Cu ortalamaları kontrol grubunda artmıştır.

LeBlondel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, adrenalektomiden sonra Ca seviyesinde küçük modifikasyonlar olduğu bulunmuştur. Fe, P ve PO_4^{-3} , Cu'nun kemikteki değerlerinde de anlamlı bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (43).

Çalışmamızı sıçanlar üzerinde yaptık. Mandibulayı inceleyen deneysel çalışmaların genellikle sıçan, mouse, guinea pig ve maymun gibi memeli hayvanlarda yapıldığını bildiren çok sayıda çalışma vardır (6,15,17,18,20,24,25,38,43,44,46,47,62,71,80).

Biyokimyasal parametreler günümüzde kullanılan laboratuvar metodlarıyla analiz edilmiştir. Sıçanların femur kemiğindeki mineral, element düzeyi, spektrometre cihazı ile ve atomik absorpsiyon yöntemi ile saptandı. Kullandığımız yöntem diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (5,12,13,19,51,79). Kullandığımız yöntem, diğer yöntemlere göre daha kolay uygulanabilir olması ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle seçilmiştir.

Addison hastalığında kemik mineral yoğunluğunun azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Bu hastalarda kortikosteroidlerin yer değişimine ve/veya adrenal androjenlerin üretiminin azalmasına bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunun azaldığı savunulur (12,19).

Erkeklerde serum testesteron konsantrasyonu ile kemik mineral yoğunluğu arasında bir ilişki bulunmazken, Addison hastası postmenopozal kadınlarda azalmış kemik mineral yoğunluğunun ilk nedeni olarak bu hastalardaki adrenal androjenlerin azalması gösterilmiştir (12). Biz çalışmamızda da, femur mineral, elementlerinin değerlerinde cinsiyeti önemli bir faktör olarak bulduk. Araştırmamızda, deney grubundaki dişi sıçanlara göre erkek sıçanların kemiklerindeki bazı minerallerin yoğunlukları daha yüksek bulunmuştur, bu da araştırıcının sonuçlarıyla paraleldir.

Devogelaer ve arkadaşları, 12 primer adrenokortikal yetersizlik gösteren erkek ve 7 premenopozal primer adrenokortikal yetersizlik gösteren kadında kemik mineral yoğunluğunu normal bulurken, 16 primer adrenokortikal yetersizlik gösteren postmenopozal kadında düşük bulunmuştur (19). Bu da bilateral adrenalectomi sonucunda oluşan Addison hastalığında gelişen hormonal değişikliklerin kemik mineral yoğunluğuna etkisinin cinsiyetle ilişkisini açıklamaktadır.

14 Addison hastasında yapılan bir araştırmada, kadınlarda lumbur omurgada kontrol grubundan farklı bir kemik mineral yoğunluğu bulunamazken; femurda da değerler normal bulunmuştur. 5 erkek hastada da değerler normal bulunmuştur (23).

Bikle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kemik formasyonunun sadece iskeletsel yıkım tarafından inhibe edilmediği hormon seviyelerinin kemik formasyonunu etkilediği bulunmuştur (6). Bilateral adrenalectomiden sonra sıçanların femurlarında gözlediğimiz mineral, element değişikliklerinin, deney ve kontrol grubu arasındaki önemli farkı bu hormonal değişikliği açıklamaktadır. Deney grubunda kontrol grubuna oranla, incelediğimiz mineral, elementlerden Ca ve Cu oranları daha düşük bulunmuştur.

Durbridge ve Morris'in yaptıkları çalışma da, araştırmamızdaki deney ile kontrol grubu arasındaki anlamlı farkı açıklar. Durbridge ve Morris, femur trabeküler kemik hacmini adrenalectomili ve ooforektomili hastalarda önemli derecede düşük bulmuşlardır (20).

Zelissen ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı çalışmada, Addison hastası, glukokortikoid yerine koyma tedavisi gören 31 erkekten 10'unda azalmış kemik mineral yoğunluğu bulunmuştur. Addison hastası, glukokortikoid yerine koyma tedavisi gören 60 kadından da 4'ünde kemik kaybı bulunmuştur. Sadece 5 erkekte ve 1 kadında, lumbur omurga ve femurdaki kemik mineral yoğunluğu düşük bulunmuştur. Glukokortikoid tedavisinin Addison hastası erkeklerde kemik kaybına sebep olduğunu bulmuşlardır (79). Glukokortikoid eksikliği kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda daha etkin olarak kendini gösterirken, glukokortikoid tedavisi ise hasta erkeklerde kemik kaybına sebep olur.

Adrenal korteksten en çok salgılanan hormon, glukokortikoid hormonlardan kortizoldür. Aynı zamanda tanıda da yardımcıdır (56). Kortizol seviyesinin ölçümünü çalışmamıza dahil etmedik, çünkü; kortizol seviyesi normal veya düşükse kortizolü belirlemek zordur. Adrenal hipoplazi, Addison hastalığında kortizol düzeyi düşüktür (31,56). Aynı zamanda kortizol plazma seviyesi sabah en yüksekken, gece yarısı en düşük düzeydedir, zaman diliminin değişimiyle değişmektedir. Sıçanların sakrifikasyon işlemi, operasyon zamanının her sıçanda aynı zaman diliminde olamaması nedeniyle de bir standart sağlanamayacağı düşünüldüğünden, kortizol plazma seviyesi ölçümü çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Cinsiyet faktörü de önemlidir. Kondil başının büyüklüğünün dişi ve erkeklerde farklı olduğu belirtilmiştir. Japon dişi ve erkeklerde 20.6 ve 18.8 mm ortalama arasında bulunmuştur (26). Bu farklılık gibi kondildeki diğer farklılıklar da cinsiyetle değişir.

Ovariyektomi ve orşidektomi yapılan farelerde seks hormonlarının mandibula genişliğine etkisinin araştırıldığı *Fujita ve arkadaşlarının* yaptığı bir çalışmada, kondilar kartilaj tabakasının kalınlığının ovariyektomize edilen dişi grupta kontrol grubuna göre daha kalın olduğu gözlenmiştir. Özellikle proliferatif ve hipertrofik tabakaların kalınlıklarının bu farelerde önemli bir artış gösterdiği bulunmuştur. Erkek farelerde bu farkın önemli ya da büyük olmadığı bulunmuştur. Aynı şekilde kondil başının genişliği de ovariyektomize dişi farelerde kontrol grubundan önemli derecede daha geniş bulunmuştur. Sonuçların cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (26). Bizim araştırmamızda da, özellikle hipertrofik tabakanın deney grubu dişilerde kontrol grubuna göre önemli bir genişleme gösterdiği izlenmiştir. Deney grubu erkeklerde de kontrol grubuna göre hipertrofik tabakada bir genişleme gözlenmiştir ancak bu dişilerdeki kadar belirgin değildir. Bunun cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, cinsiyet faktörünün adrenaletomi yapılan sıçanlarda farklılıklar oluşturduğu sonucunu göstermektedir.

Bir başka çalışmada, kemiğin iskeletsel kütledeki azalışın yani osteoporozun, dişilerde östrojen aktivitesinin azalması sonucunda yani özellikle menopoza sonrasında erkeklerle göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Genel bilgilerde de belirtildiği gibi, androjen yetersizliği erkeklerde belirgin hale geçemeyebilir, bu yüzden kadınlarda fark daha fazladır. *Jahangiri*, overleri alındıktan sonra hormon tedavisi görmeyen dişilerde, profilaktik tedavi gören dişilere göre daha fazla mandibular rezorpsiyon olduğunu tespit etmiştir (35). Bu araştırma, adrenaletomidan sonra deney dişilerde daha yoğun olarak izlediğimiz kalsifikasyon,

kemikleşme azlığının, androjen hormonların azalmasına bağlı olarak açıklanabileceğine yardımcı olur.

Menapoz sonrasında dişilerin, metabolik değişiklikler sonucunda her yıl tam kemik kütlelerinin % 1'ini kaybettikleri bulunmuştur (55).

Inoue ve Ajisaka'nın yaptıkları deneysel hayvan çalışmalarında, büyüme dönemindeki vitamin D, kalsiyum ve kalsitonin seviyelerindeki değişikliklerin yetişkinlikteki kemik yapısını büyük ölçüde belirlediğini ifade etmişlerdir (5). Yaptığımız bilateral adrenalectomi işleminin sonucunda oluşan primer adrenokortikal hastalıkla beraber şekillenen hormonal değişikliklerin, mandibular kondil yapısına etkisi olabileceği de gözlenmiştir.

Nishimura ve Hosokawa'nın yaptıkları bir hayvan çalışmasında, östrojen seviyesi ile mandibular rezorpsiyon arasında önemli bir ilişki olduğu bulunmuştur. Ishida ise farelerde yaptığı çalışmada, hormonal azalma ile birlikte vertebralarda kemik yapan hücrelerin sayısında çok azalma olduğunu, hormon verilmesi ile bu hücrelerin sayısının arttığını tespit etmiştir (54). Bu bulgular; çalışmamızda adrenalectomiden sonra, dişi ve erkeklerde kondilin ve femurun proliferatif tabakasındaki hücre sayısının kontrol grubuna oranla önemli derecede azalmasını da destekler.

Postmenopozal kadınlarda dramatik kemik erimesi görüldüğünü açıklayan bir çalışmada, adrenal korteks tarafından salgılanan androjenlerin az bir miktarının dahi normal postmenopozal kadınların kemik ağırlığının korunmasında önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir (19). Yaptığımız bilateral adrenalectomi işlemiyle adrenal androjenlerin salgılanması baskılandığından, kemik ağırlığının korunması da tehlikeye girecektir. Biz bilateral adrenalectomi işleminden sonra sakrifikasyon için 21 günlük bir zaman dilimi kullandık. Bu zamanın artmasıyla değişikliklerin de artacağı, kemik ağırlığının korunmasının da tehlikeye gireceği düşüncesindeyiz.

Histolojik çalışmalarda, deneysel hayvanlarda mandibula büyümesindeki gecikmenin işareti olarak, kondiler kırırdağın genişliğinde azalma gözlenmiştir (81).

Kliniksel olarak temporomandibular rahatsızlık yaygınlığının dişilerde erkeklerden daha çok olduğu araştırmalarda açıklanmıştır (26,53). Geçmiş veya şu anda tanımlı temporomandibular rahatsızlık hikayesi olan genel popülasyonun yaklaşık %20-40'ındaki kişilerde dişilerdeki oran 10'da 8 daha yüksektir. Bu yüksek oranda; cinsiyet hormonlarının, dişilerde de kısmen östrojenin etkili olduğu savunulmaktadır (26).

Bir başka derlemeye göre, endojen üreme hormonlarının temporomandibular rahatsızlıkların gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur, eksojen üreme hormonlarının kullanımının da bu etkileri hafifletebileceği açıklanmaktadır. Bunun yanında yüksek dozda hormon tedavisi görenlerde de riskin yaklaşık % 20 arttığı sonucu da bulunmuştur (53). Adrenal korteksten salgılanan adrenal androjenlerin salınımındaki değişikliklerin temporomandibular rahatsızlıklarda etkili olduğu sonucu çıkarılabilir.

Bilateral adrenalectomi işleminden sonra sıçanlarda izlenen genel durum, davranışlarda deney grubu sıçanlarda kontrol grubu sıçanlara göre hareketlerde azalma ve ajitasyon hali gözlenmiştir. Bunun da Addison hastalığında görülen myalji, artralji yakınmaları sonucunda olduğu düşüncesindeyiz.

Preparatların histolojik boyamasını hematoksilen eozin, toluidine mavisi ve hematoksilen van-gieson boyama ile yaptık. Bu diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (38,39).

Glikozaminoglikan ve kondrin sülfat sentezleyen kondrojenik hücreler toluidine mavisi ile boyandıklarında metakromazi gösterirler. Bir çok araştırmacı kartilajın kondrojenik özellikler taşıyan bölgelerini saptamak için bizim çalışmamızda yaptığımız gibi toluidine mavisi ile boyamayı seçmişlerdir (39,51,62).

Karadede çalışmasında, toluidine mavisi ile boyamada kondilar kartilajın eklem başını örten fibröz ve onun altında yer alan proliferatif tabakanın kondrojenik karakterler taşımadığını belirlerken, proliferatif tabakanın üst hipertrofik tabakaya komşu kısımlarının kondrojenik açıdan transisyonel özellik taşıdığını saptamıştır. Alt üst hipertrofik tabakanın ise, metakromazi göstererek tamamen kondrojenik özellikler gösterdiğini belirtmiştir (39). Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlarla aynı doğrultudadır.

Bir başka çalışmada da, fibröz ve proliferatif tabakanın kondrojenik karakterler taşımadığı, buna karşılık hipertrofik tabakanın kondrojenik karakter gösterdiği belirtilmiştir (28). Bu çalışmada sonuçlarımızla uyumludur.

Kantoma ise, fibröz tabakanın hafif ortokromatik olduğunu belirlemiştir. Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucuyla paralellik göstermez. Proliferatif tabakanın ortokromatik ve hücrelerarası maddenin az bir şekilde metakromatik olduğunu bulmuştur. Hipertrofik tabakanın ise, yoğun metakromatik boyanma gösterdiği bildirilmiştir. Bu da bizim sonuçlarla aynı doğrultudadır (38).

Hematoksilen van-gieson boyamanın kollajeni gösterdiği belirtilmiştir. Çok miktarda kollajen üretiminin de kondrojenik hücrelerin osteojenik aktiviteleriyle ve glikozaminoglikan senteziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (38). Çalışmamızda hematoksilen van-gieson ile boyanan histolojik kesitlerde kemikleşmeyi ve hücre aktivasyonunu daha belirgin izledik.

Mandibular kondildeki endokondral kemikleşme sürecini biz 7 tabakaya ayırarak inceleyen, Karadede'de aynı şekilde incelemiştir (39). Girdler 4 tabakaya ayırırken (28), diğer araştırmacılar 5 tabakaya ayırmıştır (9,10,45).

Bilateral adrenalectominin somatik, nöral ve endokrin büyümenin etkilerini kestiği Abraham ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (1). Adrenalectominin ACTH salınımının hızlı bir şekilde artmasına yol açtığı ve glukokortikoid reseptörlerinin ilerleyen bir şekilde kaybına neden olduğu bulunmuştur (24). Adrenal bezlerin hastalığı sonucunda bilateral adrenalectomi yapılan hastaların % 30 ile % 50'sinde somatik veya fizyolojik bozukluklar olduğu bildirilmiştir (71).

Bilateral adrenalectomi sonucunda kondilde oluşan değişikliklerle ilgili çalışma yoktur. Mandibular gelişme sırasında mandibular kondilin major büyüme yeri olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (17,45,62).

Fujita ve arkadaşları, ovariyektomi ve orşidektomi yapılan farelerde yaptığı çalışmada, bu yapılan operasyonların mandibular kondilin şekillenmesini etkilediğini bulmuşlardır. Bunun cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (26). Bizim yaptığımız adrenalectomi işleminde de, oluşan hormonal değişikliklerle beraber mandibular kondilin şekillenmesinin de değiştiği gözlenmiştir.

Buna karşılık *Montoli ve arkadaşlarının* yaptığı bir araştırmada, Addison hastalarında yaptıkları kemik biyopsilerinde artmış osteoklastik aktivite ile ilgili bir delil bulamadıklarını belirtmişlerdir. Bunun yanında trabeküler yüzeydeki tüm hücre aktivitelerinin (osteoblastik ve osteoklastik) oldukça baskılandığının görüldüğü bildirilmiştir (51). Biz çalışmamızda da mandibular kondilde histolojik olarak tabakalarda kalsifikasyon bölgelerinin kaybolduğunu ve kemikleşmenin azaldığını gözledik.

SONUÇLAR:

1. Femur boy ve ağırlığının değerlendirilmesinde; deney ve kontrol grubunda femur ağırlıklarının karşılaştırılmasında, deney dişi ile kontrol dişi grubunun ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Aynı şekilde deney erkek ve kontrol erkek grubu ortalamaları arasında da anlamlı bir fark vardır. Kontrol grubunda deney grubuna göre ağırlık ortalamaları daha fazla bulunmuştur. Femur mineral, element düzeyinin ortalamalarında ise, deney ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sadece Ca ve Cu deney grubunda kontrol grubuna oranla azalmıştır.

2. Vücut ağırlığının ölçümünde; deney ve kontrol grubunu önemli olmadığı, cinsiyetin ise önemli bir etken olduğu gözlenmiştir. Bu da adrenalectomi işleminin vücut ağırlığını önemli bir düzeyde değiştirmedığını göstermektedir.

Cinsiyet farkı da erkek sıçanlarda gözlenmiştir. Deney ve kontrol grubu sıçanların ağırlıkları arasında bir paralellik bulunmuştur ancak erkek sıçanların vücut ağırlıkları daha fazla tespit edilmiştir.

Deney ve kontrol grubundaki erkek sıçanların vücut ağırlıklarının haftalara göre karşılaştırılmasında, 1.haftada ortalamalar arasında, azalma yönünde anlamlı bir fark gözlenmiştir. Diğer zamanlarda ise fark anlamlı değildir. Bu veriden, adrenalectomi işleminden sonra erkek sıçanların ilk haftada fazla etkilendikleri sonucu çıkarılmıştır. Su tüketimi ve yem tüketimi kontrol grubu sıçanlara göre deney grubunda artarken; vücut ağırlığında gruplar arasında anlamlı bir derecede değişiklik gözlenmemesi, adrenalectomi sonrasında oluşan hormonal eksikliklerin karşılanamadığını düşündürmektedir.

3. Su tüketiminin değerlendirilmesinde; her iki deney grubunda da 1.günden 21.güne tüketimde bir artış gözlenmiştir. Kontrol dişi ve erkek grubunda ise, su tüketimi 1.günden 21.güne kadar dengeli bir seyirde kaydedilmiştir. Su tüketiminde cinsiyetin önemli bir faktör olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde grupların da önemli bir etken olduğu bulunmuştur. Deney grubu erkek sıçanların su tüketimlerinin deney grubu dişi sıçanlara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunun yanında; deney grubu erkek sıçanların su

tüketimlerinin kontrol grubu erkek sıçanlara göre, deney grubu dişi sıçanların su tüketimlerinin ise kontrol grubu dişi sıçanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu da yine adrenalectomi işleminin etkisini göstermektedir. Araştırmamızda bilateral adrenalectomiden sonra deney grubundaki sıçanların su tüketimlerinde gözlenen 1.günden 21.güne olan artışın, Na için oluşan kronik iştahı açıkladığı düşünülmektedir.

4. Yem tüketiminin değerlendirilmesinde; cinsiyet önemli bir etken olarak gözlenmişken, gruplar önemli bir etken olarak gözlenmemiştir. Deney grubundaki dişi ve erkek sıçanların yem tüketimlerinde 1.günden 21.güne dengeli bir gidiş gözlenirken, her iki deney grubunda da sadece 13.günde çok belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 1.günden 21.güne dengeli bir oran gözlenmiştir. 13.gündeki belirgin düşüş ise, adrenalectomi sonrası primer Addison hastası olan sıçanlardaki Addison krizi olarak değerlendirilmiştir.

5. Femur mineral, elementlerinin değerlerinde; deney ve kontrol grubunun önemli bir faktör olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda cinsiyetin, mineral elementlerin tipinin de önemli bir etken olduğu bulunmuştur. Deney grubu sıçanlarda kontrol grubuna oranla bazı mineral, elementler daha düşük bulunmuştur. Mineral, element düzeyine bakılan femurun ağırlık ortalamalarında, deney grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark vardır. Buna karşılık; element, mineral düzeyi ortalamaları arasında deney grubunda kontrol grubuna oranla önemli bir fark bulunmamıştır; sadece bazı mineral, elementlerde fark vardır. Araştırmamızda, deney grubundaki dişi sıçanlara göre erkek sıçanların kemiklerindeki bazı minerallerin yoğunlukları daha yüksek bulunmuştur. Bu da bilateral adrenalectomi sonucunda oluşan Addison hastalığında gelişen hormonal değişikliklerin kemik mineral yoğunluğuna etkisinin cinsiyetle ilişkisini açıklamaktadır.

6. Femurun histolojik incelemesinde; deney grubu dişi ve deney grubu erkek sıçanlarda, kontrol grubu dişi ve erkek sıçanlara oranla, femur tabakalarında kemikleşme, kalsifikasyonda azalma bulunmuştur. Bu da adrenalectominin diğer iskelet elemanlarına olan etkisini göstermektedir. Bu farkın deney erkek grubunda daha belirgin olduğu belirlenmiştir.

7. Kondilin histolojik incelemesinde; kondil eklem tabakalarında kalsifikasyonda azalma, kemikleşmede zayıflamalar izlenmiştir. Hücresel elemanlarda azalma ve tabakalarda gerileme gözlenmiştir. Bu değişikliklerin stomatognatik sisteme de olumsuz şekilde yansıyacağı düşünülmektedir.

Deney grubu dişi ve deney grubu erkek sıçanlarda, kontrol grubu dişi ve erkek sıçanlara göre kondil tabakalarında gerileme, hücresel elemanlarda ve kalsifikasyonda, kemikleşme alanlarında azalma gözlenmiştir. Bu azalmanın deney grubu dişi sıçanlarda, deney grubu erkek sıçanlara göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bunun da gonad hormonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Deney grubu dişi ve erkek sıçanlarda kontrol grubuna oranla hipertrofik tabakada da genişleme gözlenmiştir. Hipertrofik tabakanın özellikle deney grubu dişilerde kontrol grubuna göre önemli bir genişleme gösterdiği izlenmiştir. Bunun cinsiyet hormonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, cinsiyet faktörünün adrenaletomi yapılan sıçanlarda farklılıklar oluşturduğu sonucunu göstermektedir.

Kontrol grubu sıçanlara oranla, deney grubu sıçanlarda görülen gerileme, azalmaların da adrenaletominin etkisiyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda bilateral adrenaletomiden sonra, dişi ve erkeklerde kondilin ve femurun proliferatif tabakasındaki hücre sayısının kontrol grubuna oranla önemli derecede azaldığı gözlenmiştir. Hormonal azalma ile birlikte, vertebralarda kemik yapan hücrelerin sayısında azalma olduğu gibi, bizim adrenaletomi işleminden sonra oluşan hormonal azalma ile birlikte de hücre sayısı azalmıştır. Hormon verilmesi ile bu hücrelerin sayısının artacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, kartilajın kondrojenik özellikler taşıyan bölgelerini saptamak için toluidine mavisi ile boyama yaptık. Hematoksilen van-gieson ile boyanan histolojik kesitlerde kemikleşmeyi ve hücre aktivasyonunu daha belirgin izledik.

Mandibular kondildeki endokondral kemikleşme sürecini biz 7 tabakaya ayırarak inceledik.

Sonuç olarak, Addison hastalığında eklem şikayetleri varlığına karşın, hastalar her ne kadar birincil ağrı merkezi olarak temporomandibular eklemi göstermeseler de, adrenaletomi yapılan sıçanlarda büyüme merkezi kondilde oluşan 21 gün sonundaki hücresel değişikliklerin ileriki dönemlerde daha da artabileceği, dolayısıyla çiğneme sisteminin daha fazla etkileneceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Abraham M, Shakari S, Monteiro F, Varde M. Effects of adrenalectomy on brain weight, body weight and weight of certain endocrine organs in rat. *Indian J Physiol Pharmac* 1991, 35, 266-268.
- 2- Alp H, Molvalılar S. Endokrin hastalıklar. İstanbul 1987 :101-116.
- 3- Aytekin Y, Erbeni T, Canberk Y, Erdiç F. Histoloji. 1992 Ankara: 89-113.
- 4- Baker S. Addison's disease. *BMJ* 2001 Vol 322:494
- 5- Bellaz İ, Çankır Z, Günay Y, Danacı M, Haskan H. Mandibular rezorbsiyon ve osteoporoz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *İ. Ü. Diş Hek. Fak. Der.* 1998; 32: 22-27.
- 6- Bikle D, Halloran P, Cone C, Globus R. The effects of simulated weightlessness on bone maturation. *Endocrinology* 1987, Vol.120, No.2: 678-684.
- 7- Bilge M. Fizyolojide hormonlar bilgisi. Ankara 1979. 139-145, 189-235.
- 8- Bloodworth J.M.B. Endocrine pathology general and surgical. Second edition: 463-466.
- 9- Bloom W, Fawcett D. A textbook of histology. Tenth edition. Saunder Intern. Edition: 244-287
- 10- Bosshardt-Luehrs C.P, Luder H.U. Cartilage mat-rix production and chondrocyte enlargement as contributors to mandibular condylar growth in monkeys (macaca fascicularis). *Am J Orthod. Dentofc. Orthop.* 1991, 100 (4):362-369.
- 11- Boyd W. A textbook of pathology structure and function in disease. Eighth edition: 1048-1056.
- 12- Braatvedt G.D., Joyce M., Evans M, Clearwater J, Reid I.R. Bone mineral density in patients with treated Addison's disease. *Osteoporos Int.* 1999; 10:435-440.
- 13- Burtis C.A, Ashwood E.R. Tietz textbook of clinical chemistry. Third edition. W. B. Saunders Company. 101-1446.
- 14- Catterina AS, Paoli M, Peretta R. A comparison between horizontal splint an repositioning splint in the treatment of disc dislocation with reduction. *J Oral Rehab.* 1998 25: 81-88.
- 15- Copray JC, Jansen H, Duterloo H. Growth and growth pressure of mandibular condylar and some primary cartilages of the rat in vitro. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1986, 90: 19-28.

- 16- Cotterrell M, Balazs R, Johnson A.L. Effects of corticosteroid on biochemical maturation of rat brain: postnatal cell formation. *J Neurochemistry* 1972, 19: 2151-2167.
- 17- Delatte M, Hoff J, Rheden R. Primary and secondary cartilages of the neonatal rat: the femoral head and the mandibular condyle. *Eur. J Oral Sci* 2004; 112: 156-162.
- 18- Demir N, Demir R. Effects of maternal bilateral adrenalectomy on fetal rat cerebral cortex. *Intern. J. Neuroscience*, 2001, 111: 21-38.
- 19- Devogelaer JP, Crabbe J. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *British Medical Journal* 1987; Vol 294: 789-800.
- 20- Durbridge TC, Morris HA, Parsons A, Parkinson IH. Progressive cancellous bone loss in rats after adrenalectomy and oophorectomy. *Calcif Tissue Int* 1990, 47(6): 383-387.
- 21- Erençin Z. Genel histoloji. A. Ü. Vet. Fak. Yayınları 147-181.
- 22- Fanghanel J, Miehe B. The influence of altered occlusion on the condylar cartilage of the mandible and on the growth of the entire skull. *Anat Anz* 1994, 176(1): 61-5.
- 23- Florkowski CM, Holmes SJ, Elliot JR, et al. Bone mineral density is reduced in female but not male subjects with Addison's disease. *NZ Med J* Feb 23; 1994, 107(972): 52-3.
- 24- Foligne B, Aissaoui S, Balas F. Changes in cell proliferation and differentiation of adult rat small intestine epithelium after adrenalectomy. *Dig. Dis. Sci.* June 2001, Vol. 46, No.6: 1236-1246.
- 25- Freudenrich C, Borle A. The effects of adrenalectomy on the α -adrenergic regulation of cytosolic free calcium. *The Journal of Biol. Chem.* 1988, Vol. 263, No.18: 8604-8610.
- 26- Fujita T, Kawata T, Tokimasa C, Kohno S, Kaku M, Tanne K. Breadth of the mandibular condyle affected by disturbances of the sex hormones in ovariectomized and orchietomized mice. *Clin. Orthod. Res.* 4. 2001; 172-176.
- 27- Ganong W. F. Tibbi fizyoloji. 2002 Nobel tıp kitabevleri, 20. Baskı: 344-368.
- 28- Girdler N.M. The behaviour of mandibular condylar cartilage in cell culture. *J Oral Maxillofac. Surg.* 1993.22: 178-184.
- 29- Greenspan F, Strewler G. Basic & clinical endocrinology. 1997, Fifth edition: 334-343.
- 30- Guyton and Hall. Human physiology and mechanisms of disease. Sixth edition. W. B. Saunders company: 622-623.
- 31- Guyton and Hall. Textbook of medical physiology 2001: 869-883.

- 32- Gündüz T. İnstrümental analiz kitabı. A.Ü. Fen-Fak. Kimya bölümü. Ankara 1990 2. Baskı: 307-316.
- 33- Hinton RJ. Changes in articular eminence morphology with dental function. *Am J Phys Anthropol* 1981, 54(4): 439-55.
- 34- Ide Y, Nakazawa K, Hongo T, Tateishi J. Anatomical atlas of the temporomandibular joint. Quintessence Publishing Co., Ltd. 1991: 24-26.
- 35- Jahangiri L, Kim A, Hishimura I. Effect of ovariectomy on the local residual ridge remodelling. *J Prosthet Dent* 1997, 77:435-443.
- 36- Junqueira L.C, Carneiro J, Kelley R. Basic histology. 1997, Eight edition: 132-149.
- 37- Kahn J, Tallents H, Katzberg. Prevalence of dental occlusal variables and intraarticular TMD: molar relationship, lateral guidance, and nonworking side contacts. *J Prosthet Dent* 1999, 82(4): 410-415.
- 38- Kantomaa T. New aspects of the histology of the mandibular condyle in the rat. *Acta Anat.* 1986; 126: 218-222
- 39- Karadede M. İ. Mandibular kondil histo-anatomisinin ratlarda incelenmesi. *D. Ü. Dişhek. Fak Der.* 1995, 6 (1,2,3):1-6.
- 40- Koloğlu S. Endokrinoloji temel ve klinik. Medikal network nobel kitabevi: 545-553.
- 41- Kruse-Losler B, Meyer U, Floren C. Influence of distraction rates on the temporomandibular joint position and cartilage morphology in a rabbit model of mandibular lengthening. *J Oral Maxillofac Surg* 2001, 59(12):1452-9.
- 42- Kursoğlu P. Genç popülasyonda TMR'ın sıklığı ve dağılımı: Doktora tezi, İ. Ü. 1999, 2-10: 12-14.
- 43- LeBlondel G, Ducouret C., Allain P. Distribution of 14 elements in various rat tissues following hypophysectomy, thyroparathyroidectomy, adrenalectomy, and castration. *Biological Trace Element Research.* 1988; Vol 16: 115-127.
- 44- LeBlondel G, Allain P. Effects of adrenalectomy and of adrenal hormones on the tissue distribution of 14 elements in the rat. *Biological Trace Element Research.* 1988; Vol 16: 27-42
- 45- Luder HU. Structure and growth activities of the mandibular condyle in monkeys: I. Intracondylar variations. *The American Journal of Anat.* 1983, 166: 223-235.

- 46- Machwate M, Zerath E, Holy X, Hott M. Skeletal unloading in rat decreases proliferation of rat bone marrow-derived osteoblastic cells. *Am J. Physiol.* 1993, 264: E790-E799.
- 47- Matsomoto F, Miyamoto Y, Nagayama M. Light- and electron- microscopic observations on the mandibular condylar cartilages in growing rats on a low-calcium diet. *Acta Anat* 1991, 142:41-48.
- 48- McNeill C. Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. *J Prosthet Dent* 1997, 77:510-22.
- 49- Miyauchi S, Kuwahara T. Relationship between condylar atrophy and tooth loss in stomatognathic dysfunction. *Nippon* 1999, 33(4): 899-910.
- 50- Montgomery D.A.D, Welbourn R. B. Medical and surgical endocrinology: 86-123.
- 51- Montoli A, Colussi G. Hypercalcaemia in Addison's disease: calciotropic hormone profile and bone histology. *Journal of Internal Med* 1992; 232:535-540.
- 52- Moore K.L., Persaud T. V. N. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. 6.ingilizce baskıdan çeviri 2002: 408-413.
- 53- Nekora-Azak A. Temporomandibular disorders in relation to female reproductive hormones: a literature review. *J Prosthet Dent* May 2004, Vol 91, No:5: 491-493.
- 54- Nishimura I, Hosokawa R, Kaplan ML, Atwood DA. Animal model for evaluating the effect of systemic estrogen deficiency on residual ridge resorption. *J Prosthet Dent* 1995, 73: 304-310.
- 55- Nordin B, Need AG, Hartley TF, Philcow JC. Improved method for calculating calcium fractions in plasma: reference values and effect of menopause. *Clin Chem* 1989, 35:14-17.
- 56- Öbek A. İç hastalıkları. 1990: 37-41.
- 57- Paker Ş. Histoloji. Uludağ Üniv. 1993: 144-169.
- 58- Pirttiniemi P, Kantomaa T, Salo L, Tuominen M. Effect of reduced articular function on deposition of type I and type II collagens in the mandibular condylar cartilage of the rat. *Arch Oral Biol* 1996, 41(1): 127-31.
- 59- Pullinger A, Solberg. Relationship of mandibular condylar position to dental occlusion factors in an asymptomatic population. *Am J Ortho Dentofac Orthop.* 1997: 91(3): 200-206.

- 60- Pullinger A, Seligman D. Temporomandibular disorders. Part II. J Prosthet Dent 1988, 59(3): 363-7.
- 61- Pullinger A, Seligman D, Gornbein D. A multiple logistic regression analysis of the risk and relative odds of temporomandibular disorders as a function of common occlusal features. J Dent Res.1993.June Vol 72: 968-979.
- 62- Rabie AB, Wong L, Hagg U. Correlation of replicating cells and osteogenesis in the glenoid fossa during stepwise advancement. Am. J. Ortho. Dentofac. Orthopedics May 2003, Vol. 123 No. 5: 521-526.
- 63- Raustio, Pirinniemi, Pyhtinen. Condylar position and TMD. 1995, 345-9
- 64- Ross M, Kaye G, Pawlina W. Histology text and atlas. Fourth edition: 181-200.
- 65- Sağlam M, Aştı R. N., Özer A. Genel histoloji. Ankara 2001, yorum matbaacılık: 201-206.
- 66- Sato S, Ohta M, Sawatari M, Kawamura M, Motegi K. Occlusal contact area, occlusal pressure, bite force, and masticatory efficiency in patients with anterior disc displacement of the temporomandibular joint. J Oral Rehabil 1999, 26(11):906-11.
- 67- Seligman D, Pullinger A. The role of intercuspal occlusal relationships inTMD. A review J Craniomand Disord 1991, 5 (2): 96-105.
- 68- Siegler D. Idiopathic addison's disease presenting with hypercalcaemia. BMJ 1970,2: 522.
- 69- Soydan N. Genel histoloji. İ. Ü. Dişhek. Fak. Yayınları 1985: 111-117.
- 70- Tamer N. İç hastalıkları el kitabı, hekimler yayın birliği. 1998: 260-2.
- 71- Teebken O, Scheumann GF. Differentiated corticosteroid production and regeneration after selective transplantation of cultured and noncultured adrenocortical cells in the adrenalectomized rat. Transplantation 2000, Vol 70, No. 5: 836-843.
- 72- Ten S, New M, Maclaren N. Clinical Review Addison's disease 2001. The Journal of Clinical Endocr & M 2001, Vol. 86, No 7 : 2909-2922.
- 73- Textbook of endocrinology. W. B. Saunders Company 1968: 315-333.
- 74- Tordoff M. Adrenalectomy decreases NaCl intake of rats fed low-calcium diets. Am J Physiol 1996, R11-R21.
- 75- Ülker S. Patoloji. Marmara Üniv. Tıp fak. 1991 inkılap kitabevi: 262-265.
- 76- Walter and Israel. General pathology. Seventh edition, Churchill livingstone: 414-418.

- 77- Widmalm S, Westesson PL, Kim Ik. Temporomandibular joint pathosis related to sex, age, and dentition in autopsymaterial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 78(4):416-25.
- 78- Zargar AH, Laway BA, Masoodi SR, Bashir MI. A critical evaluation of signs and symptoms in the diagnosis of Addison's disease. *JAPI*, 2001, Vol. 49:523-526.
- 79- Zelissen P, Croughs R, Rijk P. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison Disease. *Ann Intern Med*. 1994; 120:207-210.
- 80- Zerath E, Holy X, Roberts S, Andre C. Spaceflight inhibits bone formation independent of corticosteroid status in growing rats. *J Bone Miner. Res.* 2000, Vol. 15, No. 7:1310-1320.
- 81- Ziylan T, Murshid K, Çiçekbaşı A, Büyükmumcu M. Laktasyon dönemi protein-enerji malnütrüsyonlu ratlarda mandibula ve diş gelişimi üzerine morfometrik bir çalışma. *Genel Tıp Derg* 2002; 12 (1): 25-29.

ÖZET

19. yüzyılın ortalarına kadar adrenal bezin yaşam için temel organ olduğu bilinmekle beraber, metabolizmadaki rollerinin derecesi belirgin değildi. Ancak adenalektomize hayvanlarda yapılan deneylerin sonuçları ışığında, adrenal bezin metabolizma ile direkt ilişkili olduğu belirlendi.(A)

İskelet sistemini oluşturan kemiklerin gelişimiyle, hormonlar arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bilateral adenalektomi sonucunda oluşan Addison hastalığında; hormonal değişikliklerle beraber kemik gelişiminde de değişiklikler olur. Bu veriler ışığında, bilateral adrenal bezleri alınan sıçanların kondillerindeki histolojik bulguları genel sistem bulgularıyla değerlendirmeyi amaç edindik.

Çalışmamızda 30 adet Sprague-dawley erişkin dişi ve erkek sıçan kullanıldı. Bunların 10 tanesi kontrol grubu, 20 tanesi deney grubu olarak kullanıldı. Bilateral adrenal bezleri alınan sıçanlar üç hafta sonunda sakrifiye edildi ve kondillerinin histolojik incelemesi yapıldı.

Sıçanların haftalık vücut ağırlıkları, femur boy ve ağırlığı, femur mineral, elementleri, günlük yem ve su tüketimleri kaydedilerek, istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 10.0 bilgisayar istatistik paket programı ile yapıldı. Faktör ve interaksiyon etkilerinin incelemesinde iki yönlü varyans analizi (two-way analysis of variance) kullanıldı. Deney ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında bağımsız t-testi kullanıldı. Gruplardaki ölçümlerin homojenlik testinin analizinde ise, levene istatistik testi kullanıldı.

Femurun histolojik incelemesinde; deney grubu dişi ve deney grubu erkek sıçanlarda, adenalektomiye bağlı olarak kontrol grubu dişi ve erkek sıçanlara oranla, femur tabakalarında kemikleşme, kalsifikasyonda azalma bulunmuştur.

Kondilin histolojik incelemesinde ise, deney grubu dişi ve deney grubu erkek sıçanlarda, kontrol grubu dişi ve erkek sıçanlara göre kondil tabakalarında gerileme, hücresel elemanlarda ve kalsifikasyonda, kemikleşme alanlarında azalma gözlenmiştir. Bu azalmanın deney grubu dişi sıçanlarda, deney grubu erkek sıçanlara göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bunun da gonad hormonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

SUMMARY

Although adrenal gland has been known as the vital organ until the mid of 19. century, its role in metabolism was not clear. However, within the light of the experiments with the animals which had adrenalectomy, it was found there was a strong relationship between adrenal gland and metabolism.

It is known that the development of the bones in the skeleton system is related to hormones. During the Addison's disease which occurred by the bilateral adrenalectomy, there are some hormonal changes which result in the development of the bones. Within the light of these results, in the present study we aim to compare the histologic findings from the condyles of rats with the general system findings.

In our study we used 30 Sprague-dawley adult male/female rats. 10 of them were included in the control group and 20 of them were consisted in the experimental group. The rats which received adrenalectomy were sacrificed and their condyles were examined histologically.

The rats' weight were observed weekly, their femoral height and weight, femoral mineral elements, and their daily food and water consumes were recorded. The results were analysed statistically by using SPSS (10.0). Two-way analysis of variance was used to investigate the influence of factors and interaction. An independent t-test was used to compare the control and experimental groups. And finally levene statistical test was used to analyse the homogenic test of group scores.

During the histologic examination of femur, the osteogenesis and calcification of the femur layers of the male/female rats in the experimental group were found to be lower than those of the ones in the control group.

In addition to that, during the histological examination of condyle the level of thickness of condyle layers, the number of cellular elements, the osteogenesis and calcification seemed to be decreased for the male/female rats in the experimental group than for those in the control group. The decrease was found to be more significant for the female rats than the male rats in experimental group and it is thought that this is related to the gonad hormones.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Diyarbakır'da tamamladım. 1999 yılında Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden mezun oldum. Mezun olduktan sonra Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım. Yaklaşık 3,5 yıllık gönüllü asistanlık döneminden sonra 2003 yılında anılan göreve atandım. Hala aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Hastanesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
ETİK KURUL

SAYI : B.30.2.DİC.Ü.70.00.02.188

14.03./2003.

KONU : Deneysel Çalışma.

D.Ü.TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Yrd.Doç.Dr.Ali İhsan ZENGİNGÜL proje kapsamın'da talep ettiği.Dişi ve Erkek ratların verilmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.Adem ARSLAN
Etik Kurul Başkanı.

A. Arslan

Deneyelisi
14 MART 2003

Dicle Üniversitesi	
Tıp Fakültesi Dekanlığı	
Tarih	14 MART 2003
Sayı No.	
Çevre Eki	1/11