

DİABETİK KOBAYLARDA OLUŞTURULAN ELEKTROKOTER YARALARINDA EGF VE LASER'İN LİPID PEROKSİDASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Derviş YILMAZ*

Ö Z E T

DeneySEL olarak oluşturulan diabetik kobaylardaki elektrokoter yaralarında lipid peroksidasyon düzeyi saptanarak yara iyileşmesi üzerindeki epidermal büyüme faktörü (EGF) ile lazerin etkisi araştırılmıştır. EGF ve lazerin iyileşme üzerinde olumlu etkisinin bulunduğu gösterilmiştir.

GİRİŞ

Ağız ve çevresi bölgelerde görülebilen birçok rahatsızlığın tedavisi konservatif yaklaşımla teşhis edilemediği durumlarda, cerrahi müdahale zorunlu olmaktadır. Bu girişimlerde, hastaların sistemik rahatsızlıkları ve bunlara göre uygulanan tedavi yöntemlerinin ne denli önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalıklarının tedavisi ve uygulanacak yöntemlerin özenle seçilmesi gerekmektedir. Zira oluşabilecek doku hasarlarında lipid peroksidasyonun rolü olduğu ve bunu membran fonksiyon ve yapısındaki bozulmayı hızlandırarak yapabileceği ileri sürülmektedir (31, 54). Dolayısıyla günümüzde, doku harabiyeti ve yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olabilecek epidermal büyüme faktörü (EGF) ve lazer gibi olumlu etkileri olduğu ileri sürülen faktör ve cihazlardan yararlanılmak istenilmektedir (8, 9,10,11, 30).

Diabetes mellitus (diabet), insulin hormonunu yokluğu, yetersizliği veya eksikliği nedeniyle kan şekerinin normal düzey (% 80-120

SUMMARY

The Effects of EGF And Laser On The Lipid Peroxidation Activity On The Electrosurgery Wounds of Diabetic Guinea Pigs

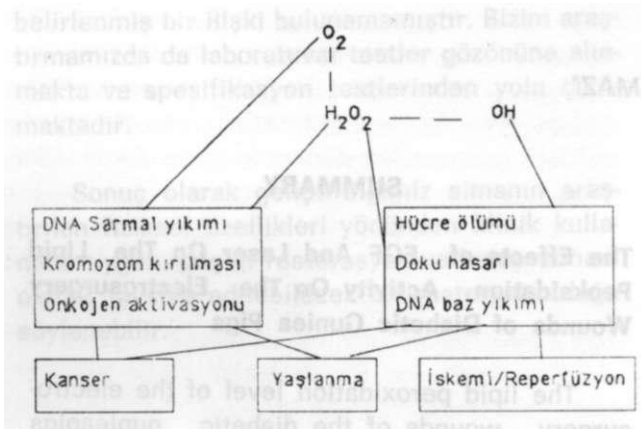
The lipid peroxidation level of the electrosurgery wounds of the diabetic guinea pigs which are formed experimentally is determined, and researches are made into the epidermal growth factor (EGF) and the effect of laser on the healing of the wounds. It has been found out that there is a positive effect of EGF and laser on the healing of the wounds.

mg) üzerine yükselmesiyle teşhis edilebilen özel bir hastalık adıdır (40, 47). Klinik gidişi ve komplikasyonları ile diabetes mellitus bir hastalık tablosu olup sadece kan şekerinin yüksekliğinden ibaret değildir. Birbirinden oldukça farklı patojenez gösteren ve nispeten farklı semptomlar veren çeşitli tipleri vardır (15,40). Bu tiplerin ortak yönleri mutlak veya nisbi insulin eksikliği elmasıdır. Cerrahi girişimlerde infeksiyonun gelişmesi, yara iyileşmesinde gecikme gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilineceği ve popülasyonda % 2 ila % 5 sıklıkta olduğu kabul edilen diabet hakkında her hekimin bilgi sahibi olması gereklidir (15, 47).

Doku hasarı oluşumundaki rolleri ile serbest oksijen radikalleri ilgi odağı haline gelmişlerdir. Hayatın devamlılığı için önemi tartışılmaz olan oksijen, serbest radikallerin oluşumuna yol açtığı içinde toksik olabilmektedir. Zira serbest radikallerin protein, lipid ve nükleik

* G.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

asit gibi makromoleküllerle etkileşmeleri hücre yapı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olabilmektedir (6) (Şekil 1).



Şekil 1. Oksijen radikallerinin biyolojik sistemlerdeki etkileri.

Birçok rahatsızlığın patogenezi, inflamasyonun açıklanmasında serbest radikaller görülmektedir (13, 44). (Tablo 1).

Tablo 1. Serbest radikallerle ilgili bazı hastalıklar.

İnflamasyon	İnfeksiyon hastalıkları
İmmünolojik hastalıklar	Diabetik katarakt
Ürolojik hastalıklar	Karsinogenezis
Yaşlanma	Göz hastalıkları
Nörolojik hastalıklar	Deri hastalıkları
Ateroskleroz	Muskuler distrofi
İskemik hasar	Karaciğer hastalıkları

Hücre membranlarında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksijen radikallerinden etkilenmesiyle lipid peroksitler oluşur (2, 27, 39). Bu hücre membran lipitlerinin peroksidasyonu, doku hasarına yol açan mekanizmalardan biri olarak belirtilmektedir (54, 31). Malondialdehit (MDA), bir lipid peroksidasyon ürünüdür (5, 14, 43). MDA'nın proteinlerle, RNA, DNA ve fosfolipidlerle ilişkisi, hem plazma membranları, hem de intrasellüler harabiyete neden olabilir (22, 50, 52). Malondialdehit,

1. Membran formasyonunu bozar.
2. Membran tabakasındaki aminofosfolipid organizasyonunu bozar.
3. Düşük dansiteli lipoproteinleri modifiye eder ve metabolik yolunu değiştirir,
4. Mutajen olarak etki eder.

Organizmada serbest radikallerin toksisitesini önleyen güçlü savunma sistemleri bulunmaktadır (21) (Tablo 2). Savunma mekanizmaları serbest radikal üretim hızı karşısında yetersiz kalınca zararlı etkiler görülmektedir.

Tablo 2. Biyolojik sistemlerde bulunan antioksidanlara örnekler.

Süperoksid dismutaz
Glutasyon peroksidaz
Vit C, A, E ve K
Albumin
Tiyoller
Transferrin

EGF ve lazerin hücre proliferasyonunu artırarak yara iyileşmesinde rol oynadığı bilinmektedir (8, 9, 10, 11, 12, 30, 32). İnsanda fazla sayıdaki dokuda varlığı gösterilen EGF, birçok mezodermal ve ektodermal kökenli hücre için mitojenik özelliktedir. Etkili olduğu hücrelerde iyon alınımını, glikozisi, DNA ve RNA ile protein yapımını artırıcı özellik gösterdiği bilinmektedir (38, 41). Ayrıca EGF'nin intraperitoneal veya topikal uygulamaları ile deri yaralarının iyileşmesini hızlandırdığı deneysel olarak gösterilmiştir (19, 21, 23, 37).

Güçlerine göre soft, mid ve power olarak 3 grupta sınıflandırılan lazerin ise biyolojik etkilerini, immünoestimülasyon, intrasellüler metabolizma enzimlerinin aktivasyonu ve yara iyileşmesinin stimülasyonu şeklinde özetleyebiliriz (11, 26, 30).

Diabet rahatsızlığı olanlarda, yara iyileşmesi normal bireylere nazaran daha uzun sürmek-

tedir (15, 47). Diğer taraftan elektrokoter uygulamalarında da yara iyileşmesinin geciktiği savunulmaktadır (24, 53).

Bu nedenlerle çalışmamızda EGF ve Lazerin, diabetli deneklerde elektrokoter ile oluşturulan yaralardaki iyileşmede, lipid peroksidasyon aktivitesini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda her biri 25 gr ağırlığında 96 adet Balb/c Amerikan türündeki beyaz erkek fareler kullanıldı. Bunlardan 48'i nondiabet grubu, streptozotosin uygulanarak (17) şeker hastalığı oluşturulan 48 fare ise diabet grubunu oluşturdu. Diabet grubuna, streptozotosin uygulamasından 15 gün sonra yapılan kan şekeri tayininde 240 mg/dl değerinin üzerindeki hayvanlar dahil edildi. Her iki gruptaki farelerin sırt bölgelerine «Martin Elektrom 30» elektrokoteri ile 1 cm boyutunda insizyon yapılarak çalışma 6 grupta değerlendirildi.

1. Gurup Diabet (16 Denek)
2. Gurup Nondiabet (16 Denek)
3. Gurup Diabet + Lazer (16 Denek)
4. Gurup Nondiabet + Lazer (16 Denek)

Bu 3. ve 4. guruplarda insizyonu takiben hergün 3 dakika «OraLaser 1010» cihazı (Resim 1) ile soft lazer, insizyon bölgesinde gezdirilmek suretiyle tatbik edildi.

5. Gurup Diabet + EGF (16 Denek)
6. Gurup Nondiabet + EGF (16 Denek)

Bu 5. ve 6. guruplarda insizyon uygulamadan 24 saat önce intraperitoneal (İ.P.) olarak EGF 10 ngr/kg/gün dozunda (3) verilerek biopsi alınacağı güne kadar günde bir kez olmak üzere devam edildi.

Her 6 gurubu oluşturan denekler 1., 3., 5. ve 7. gün alt guruplarına ayrılarak bu günler sonunda insizyon bölgelerinden alınan biopsiler alüminyum folyoları içinde sıvı azot içeren tanklarda derin dondurucuda muhafaza edildi.

Alınan biopsi materyallerinde MDA Uchiyama ve Mihara metoduna göre yapıldı (49). % 1.15'lik KCL'deki % 10'luk doku homojenatlarından 0.5 ml alınıp üzerine 3 ml % 1 fosforik asit ve 1 ml % 0.6 thiobarbiturik asit (TBA) ilave edildi. Karışım 95°C sıcaklıkta 45 dakika kaynatıldı. Üzerine 4 ml n-butanol konuldu. 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra, tüpün üst kısmındaki n-butanol fazı 535 ve 520 nm'de spektrofotometrede okundu. 1,1, 3,3-tetrahydropropane standart olarak kullanıldı. Sonuçlar nanomol MDA gr/doku olarak ifade edildi.

Bulguların istatistiki değerlendirilmelerinde, tesadüf bloklarında faktoriyel deneme tekniğine uygun olarak varyans analizleri hesaplanmış, her bir uygulama şekli (diabet, nondiabet, EGF, lazer) ile bunların birbirleri ile olan interaksiyonları % 5, % 1 seviyesinde anlamlı olup olmadıkları kontrol edilmiştir. Değerlendirmeye en yüksek interaksiyon seviyesinde önemli olanlar alınmıştır. Anlamlı bulunanlar için asgari önemli fark hesaplanarak gerekli karşılaştırmalar buna göre yapılmıştır (7).

BULGULAR

Tablo 3 :

1. Gurup (Diabet)

1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün
0.040	0.046	0.046	0.036
0.048	0.146	0.095	0.052
0.034	0.183	0.042	0.035
0.041	0.159	0.053	0.081

Tablo 4 :

2. Gurup (Nondiabet)

1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün
0.031	0.045	0.042	0.038
0.025	0.051	0.029	0.043
0.034	0.068	0.043	0.024
0.014	0.033	0.093	0.036

Tablo 5 :

3. Gurup (Diabet + Lazer)

	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün
	0.056	0.064	0.029	0.143
	0.290	0.031	0.030	0.039
	0.145	0.017	0.011	0.042
	0.165	0.035	0.056	0.126

Tablo 6 :

4. Gurup (Nondiabet + Lazer)

	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün
	0.456	0.160	0.026	0.046
	0.250	0.700	0.027	0.048
	0.180	0.200	0.045	0.036
	0.240	0.615	0.032	0.043

Tablo 7 :

5. Gurup (Diabet + EGF)

	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün
	0.060	0.101	0.057	0.062
	0.060	0.068	0.037	0.090
	0.052	0.083	0.056	0.074
	0.061	0.051	0.103	0.029

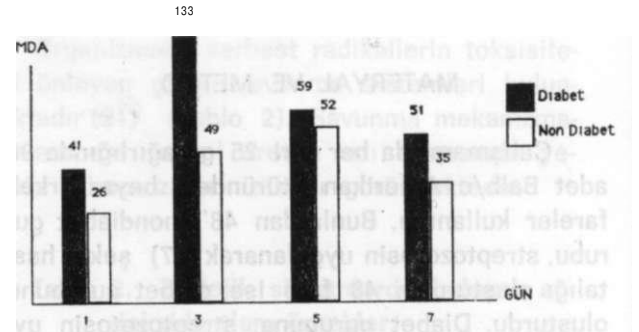
Tablo 8 :

6. Gurup (Nondiabet + EGF)

	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün
	0.059	0.038	0.023	0.044
	0.028	0.029	0.030	0.039
	0.026	0.059	0.033	0.029
	0.084	0.088	0.040	0.106

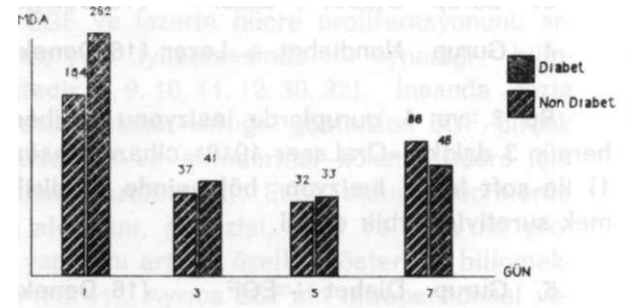
Elektrokoter uygulanan diabet ve nondiabet guruplarında 3. günden kaynaklanan anlamlı bir

farklılık tesbit edilmiştir ($P < 0.05$, LSD % 5 = 0.064) 3. gün anlamlı olarak diabet gurubunda yükseldiği belirlenen MDA aktivitesi 1., 5. ve 7. günlerde de anlamlı olmasa bile diabet gurubunda arttığı gözlenmiştir.



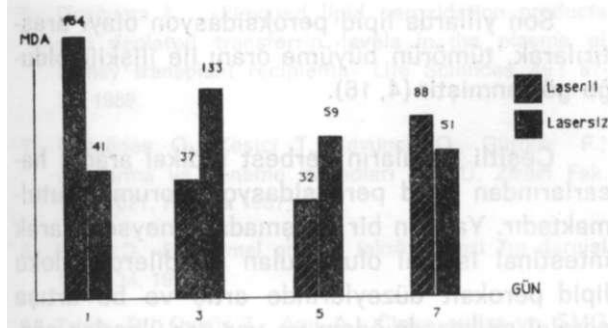
Grafik 1. Diabet ve Nondiabet Gurupların Karşılaştırılması.

Lazer uygulanan diabetik ve nondiabetik guruplar arasında MDA düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.



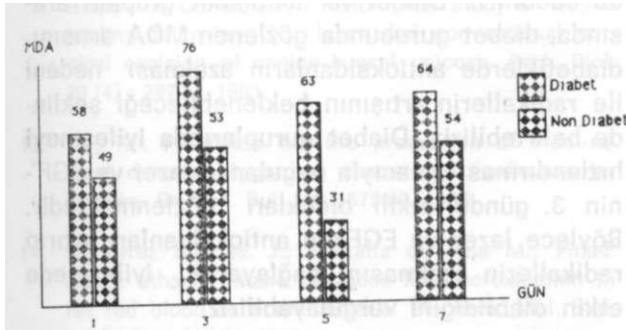
Grafik 2. Lazer'in, Diabet ve Non Diabet Guruplara olan etkisinin karşılaştırılması.

Lazer uygulanan diabetik gurup ile lazer uygulanmayan diabetik gurup arasında, MDA düzeyleri 1. günde, lazer uygulanan gurupta anlamlı bir şekilde artarken ($P < 0.05$) (LSD % 5 = 0.06369), 3. günde lazer uygulanmayan gurupta bu artış gözlenmemiştir ($P < 0.05$). 5. ve 7. günlerdeki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.



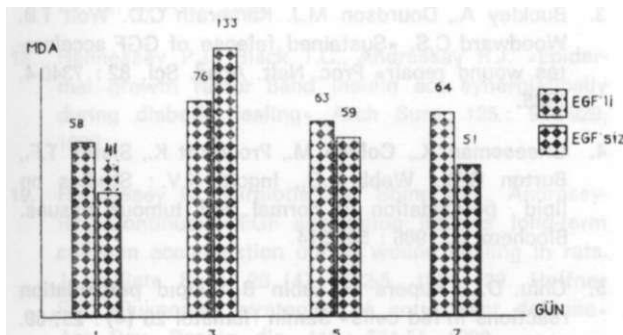
Grafik 3. Diabet Guruplarında Laserin Etkisi.

EGF uygulanan guruplar 5 ve 6 arasında MDA aktivitesi açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmez iken diabet gurubundaki MDA değerlerinin fazlalığı dikkat çekmiştir.



Grafik 4. EGF'in, Diabet ve Non Diabet Guruplara olan etkisinin karşılaştırılması.

Diabetli guruplarda EGF'nin etkisi araştırıldığında, 3. günden kaynaklanan anlamlı bir farklılık ($P < 0.05$) ($LSD \% 5 = 0.04504$) gözlenirken EGF uygulanmayan gurupta MDA düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Diğer günlerde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.



Grafik 5. Diabet Guruplarında EGF'nin Etkisi.

TARTIŞMA

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, periodontoloji ve restoratif dişhekimliğinde elektrokoterin kullanımı ile ilgili endikasyonlar bulunmaktadır (24, 53). Histolojik değerlendirmeler sonrasında bazı araştırmacılar elektrokoter uygulamaları nedeni ile iyileşmenin geciktiğini savunurken bir diğer grup araştırmacı ise bisturi yaraları ile aralarında çok önemli farklılığın olmadığını rapor etmişlerdir (28, 53). Elektrokoter uygulamalarında genellikle kabul edilen iyileşme prosedüründeki değişiklikler, bölgedeki ısı toplanmasına bağlı doku denaturasyonu sonucu olduğu kabul edilmektedir. Elektrokoter uygulaması sırasında oluşan ısı, elektrik akımının dalga boyuna, aktif elektrodun gücüne, boyutlarına, uygulama süresine ve elektrodun penetrasyon derinliğine bağlıdır (53). Elektrokoterin yara iyileşmesindeki gecikmeden, dokuda oluşturduğu hasar neticesinde ortaya çıkabilecek serbest radikaller sorumlu tutulabilir. Bu konudaki çalışmalara gereksinim vardır.

Diabette infeksiyon gelişme riski yüksek olduğundan cerrahi girişimlerde, rahatsızlığın kontrol altında tutulması şartı aranır. Periferik sirkülasyon, periferik damarlar içinde kolesterolün depozisyonunun bir sonucu azalma göstermesinin yanısıra vücut sıvılarındaki yüksek şeker oranı bakteriyel büyümeye yardımcı olabilir (15).

Deneyimizde diabetik grup ile nondiabetik grup arasında genel bir karşılaştırma yapıldığı zaman diabetik gurupta istatistik olarak anlamlı olmasa bile MDA düzeylerinde bir artış görülmüştür. Bunu, diabette ileri sürülen yara iyileşmesindeki gecikme nedenlerinden biri olarak yorum yapabiliriz.

Araştırmamızdaki bulgularla paralellik gösteren bir çalışmada, Vajdovich ve arkadaşları, alloxan ile köpeklerde oluşturulan diabette, lipid peroksidasyon parametrelerinin ve kırmızı kan hücrelerinde MDA düzeyinin kontrol gurubuna göre yükseldiğini rapor etmişlerdir (51).

Lazer ışınının biyolojik etkileri bugün hala tartışılmaktadır. Mid lazerin biostimülasyon etkisinden dolayı dokularda iyileşmeyi hızlandırdığı

bildirilirken (36), Singh ve Vatsala, lazerin eritrositlere zarar verdiğini iddia etmişlerdir (46).

Organizmadaki çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda, mediatör veya modülatör olarak bilinen prostaglandinlerin, lazerin biyolojik etkinliği ve tedavisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (25).

Mester ve arkadaşları, soft lazerin deri ülserlerindeki yara iyileşmesinde hızlandırıcı etkisi olduğunu rapor etmişlerdir (34, 35). Roynesdal ise soft lazerin, 20 yaş dış çekimleri sonrasında oluşan ödem, ağrı ve trismus bir etkisinin olmadığını vurgulamıştır (42).

Deneyimizde, lazerin ilk günlerde olumlu etkisi gözlenmez iken 3. günden itibaren MDA düzeylerinde gösterdiği düşüş nedeniyle etkili olduğunu ifade edebiliriz.

EGF'nin deri yaralarının iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu birçok araştırmada rapor edilmiştir (17,19, 23, 37). Diabetik hayvanlarda insulin ve EGF'nin sinerjik etki gösterdiği ve kollejenaz aktiviteyi arttırdıkları deneysel olarak gösterilmiştir (18). Sitoprotektif etkisi olduğu ve DNA sentezini stimüle ettiği vurgulanmaktadır (8, 21).

Çalışmamızda EGF'nin 3. günden itibaren, yara bölgesindeki MDA düzeylerini ve dolayısıyla lipid peroksidasyon aktivitesini düşürdüğünün belirlenmesi neticesinde, EGF'nin 3. günden itibaren yara iyileşmesinde olumlu etki gösterdiğini ifade edebiliriz.

Serbest radikallerin hücreler en önemli toksik etkilerinden biri olan lipid peroksidasyon, bir çok hastalıkta meydana gelen doku hasarının sonucu olarak da karşımıza çıkar ve doku hasarının dahada şiddetlenmesine neden olur (13, 44). MDA, alkanlar, hidroperoksitler gibi ürünlerin ölçümü lipid peroksidasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır (14). Çalışmamızda diabetik deneklerde oluşturulan elektrokoter yaralarının lipid peroksidasyon aktivitesi açısından değerlendirilmesinde doku MDA düzeyleri ölçülerek değerlendirme yapılmıştır.

Son yıllarda lipid peroksidasyon olayı araştırılarak, tümörün büyüme oranı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (4, 16).

Çeşitli dokuların serbest radikal aracılı hasarlarından lipid peroksidasyon sorumlu tutulmaktadır. Yapılan bir çalışmada deneysel olarak intestinal iskemi oluşturulan kedilerde, doku lipid peroksit düzeylerinde artış ve bu artışa paralel mukozada ödem ve yer yer ülserler gözlenmiştir (20). Başka bir çalışmada uzun süreli hiperoksit şartlarını takiben akciğerde doku hasarı ve buna bağlı solunum yetersizliklerinden serbestoksijen radikalleri sorumlu tutulmuş ve hücre bütünlüğünün bozulması lipid peroksidasyon ile açıklanmıştır (1).

Sonuç olarak ,lipid peroksidasyonun çalışma guruplarımızda da önemli rol oynadığına ifade edebiliriz. Diabet ve nondiabet gurupları arasında, diabet gurubunda gözlenen MDA artışını, diabetiklerde antioksidanların azalması nedeni ile radikallerin artışının beklenebileceği şeklinde belirtebiliriz. Diabet guruplarında iyileşmeyi hızlandırması amacıyla uygulanan lazer ve EGF'nin 3. günde etkili oldukları gözlenmektedir. Böylece lazer ve EGF'nin antioksidanları artırıp radikallerin azalmasını sağlayarak iyileşmede etkin olabildiğini vurgulayabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Aust D.S. : «Iron redox reaction and lipid peroxidation» Oxygen radicals in biology and medicine. Plenum Press, New York 937-990, 1988.
2. Basage H.S. «Biochemical aspects of free radicals» Biochem. Cell Biol. 68 : 989-98, 1990.
3. Buckley A., Dourdsen M.J. Kamerath C.D. Wolt T.B. Woodward C.S. «Sustained release of GGF accelerates wound repair» Proc. Natl. Acad. Sci. 82 : 7340-4. 1985.
4. Cheeseman K., Collins M., Proudfoot K, Srates T.F., Burton G.W., Webb A.C., Ingold K.V.: Studies on lipid peroxidation in normal and tumour tissues. Biochem. J. 1986 : 507-514.
5. Cfiu, D.L., Kupers F, Lubin B., «Lipid peroxidation reactions in fed cells» Semin Hematol 26 (4): 257-69. 1989.

6. Dasçupta A. : «Elevated lipid peroxidation products and depleted transferrin levels in the plasma of kidney transplant recipients» *Life Sciences*. 46 : 67-72. 1989.
7. Düzgüneş O., Kesici T., Kavuncu O., Gürbüz F.; Araştırma ve deneme metodları II. A.Ü. Ziraat Fak. Yay. 1021. Ankara 1987.
8. Erbaş D. «Epidermal growth faktör», *Gazi Tıp dergisi* 1 : 30-34, 1990.
9. Erbaş D., Oygür T., Anıl A., Çinko sülfat ve SMG ekstreinin yara iyileşmesi üzerine etkisi» *G.Ü. Tıp Fak. Der.* 4 (2) : 207-20, 1988.
10. Falanga V. «Growth factors» *Derm. CL.* 11 (4) : 667-75, 1993.
11. Fin. S., Klein E., Farber, S., Scott R.E., Roy A., Seed R., «In vivo effects of laser radiation on the chin of the syrian hamster» *The J. of In ves Derm.* 26 : 123-4, 1962.
12. Fisher. S. E., Frame. J.W. Browne R.M. and Tranter R.M.D., A Comparative histological study of wound healing following CO₂ laser and conventional surgical excision of canine buccal mucosa. *Arch. Biol.* 28 (4) : 287-91, 1983.
13. Gey KF. Prospects for the prevention of free radical disease. Regarding cancer and cardiovascular disease. *Br Med. Bull.* 49 : 679-99, 1993.
14. Gutierrez Salinas. J.; Zentella de Pina M.; Pina-E Acute ethanol intake produces lipid peroxidation in rat red blood cells membranes. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 29 (2) : 263-70, 1993.
15. Güven O., «Ağız hastalıkları ve Çene cerrahisinde immünoloji», A.Ü. Dişhek. Fak. Yay. 14, Ankara, 1989.
16. Hammad H., Higashi T., Tateishi N., Hanatani M., Sakamoto Y. : Lipid peroxidation in the liver of carcinogenresistant rast. *Biochimica et Biophysica Acta* 1045 : 99-106, 1990.
17. Hennessey P.J., Black C.T., Andrassy R.J. «EGF increases short-term type I collagen accumulation during wound healing diabetic rats», «*J. Pediatr. Surg.* 25 (8); 893-897, 1990.
18. Hennessey P.J., Black T.C., Andrassy R.J. «Epidermal growth factor Band insulin act synergistically during diabetic healing», *Arch Surg.* 125: 926-929, 1990.
19. Hennessey P.J., Nirgiotis J.G., Shinn M.N., Andrassy R.J., Continuous EGF application impairs long-term collagen accumulation during wound healing in rats. *J. Pediatr. Surg.* 26 (4): 362-5, 1991. 20. Heffner S.E. «Pulmonary strategies of antioxidant defense» *Am. Rev. Respir. dis.* 118: 531-51, 1989.
21. Herndon, D.N., Nguyen T.T., Gilpin D.A., «Growth Factors» *Arch. Surg.* 128: 1127-33, 1993.
22. Hruszkewycz AM. Lipid peroxidation and Mt DNA degeneration. A hypothesis *Mutation Res*, 275 : 243-8, 1992.
23. Jijon A.J., Gallup D.G., Behzadian M.A., Metheny W.P., Assessment of epidermal growth factor in the healing process of clean full-thickness skin wounds. *Am. J. Obstet Gynecol.* 161 : 1658-62, 1989.
24. Kalkwarf K.L., Krejc R.F., Wentz F.M., Edison A.R. «Epithelial and connective tissue healing following electrosurgical incisions in human gingiva», *J. Oral Maxillofac Surg.* 41 : 80-35; 1983.
25. Katzung B.G., «Basic and clinical pharmacology», Lange Med. Pub., California, 1987.
26. Kert J., Rose L, Clinical Laser therapy low level laser therapy. *Scand Med. Las. Tech.* Denmark 1989.
27. Krinsky N.I. : Membrane antioxidants. *Annals New York Academy of Sciences.* 551 : 17-31, 1988.
28. Kılıç Y. Elektrobistürü ve normal bistürü kullanımında yara iyileşmesinin mukayesesi ve bazı iyileştirici maddelerin, özellikle çinko türevi maddelerin etkilerinin histopatolojik tetkiki», *Doktora tezi*, Ankara 1980.
29. Koz M., Erbaş D., Bilgehan A., Arıcıoğlu A. Arıcıoğlu A. Effects of acute swimming exercise on muscle and erythrocyte MDA serum myoglobin and plasma ascorbic acid concentrations» *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70 : 1392-5, 1992.
30. Lim R., Kenney C.L., «Precaution and Safety in CO₂ Laser Surgery» *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 95 : 239-41, 1986.
31. Kappus H. «A survey of chemicals inducing peroxidation in biological systems», *Chem Phys. Lipid*, 45 : 105-15, 1987.
32. Marita L. and Meurman H. Laser-induced alterations in rat oral mucosa. *Scand J. Dent. Res.* 94 : 452-60, 1986.
33. Masotti L, Casali E, Gesmundo N., Sartor G., Galeotti T., Borello HS., Piretti M.V., «Lipid peroxidation in cancer: Chemical and physical studies. *Ann. NY. Acad. Scie.* 551 : 47-57, 1988.
34. Mester E, «Laser stimulation of wound healing», *Acta Chirur. Acad. Scien. Hung.* 17 (11) : 49-55, 1976.
35. Mester E, Spiry T., Szende B., Tota J. «Effect of laser rays on wound healing», *The Americ J. Surg.*, 122, 532, 1971.
36. Miranda R., «La biostimolazione laser in medicina». *Spece electronics engineering*, Modena, 1981.

37. Nanney L.B., Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair J. Invest Dermatol 94 (5). 624-9, 1990.
38. Neye K.A., Probstmeier R., Chachner M., «EGF does not Crosssthe blood brain barien» Celi and Tissue Res. 241 : 453-7, 1985.
39. Niki E. : Antioxidants in relation to lipid peroxidation. Chemistry and Physics of Lipids. 44 : 227-253¹ 1987.
40. Öbek A. «iç hastalıkları» Karar Matbaası İstanbul. 1990.
41. Pratt R.M. «Role of EGF in Embryonic development» Current Topics in Dev. Biol. 22 : 175-93, 1987.
42. Roynesdal AK, Bjornland T. et al. The effect of soft-laser application on postoperative pain and svelling. Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 22 (4) : 242-5, 1993.
43. Saltman P. Oxidative Stress : a radical view» Semin Hematol. 26 : 249-56, 1989.
44. Sawada M, Carlson JC. Changes in superoxide radical and lipid peroxide formation in the brain, heart and liver during the lifetime of the rat. Mech Ageing Dev. 41 : 125-37, 1987.
45. Schoenberg M.H., Beger H.G. «Oxygen radicals in intestinal ischemia and reperfusion», Chem. Biol. Interact. 76 : 141-61, 1990.
46. Singh M., Vatsala T.M., «He-Ne laser induced changes in erythrocytes. Current Scien. 48 (16) : 720-22, 1979.
47. Sonis S.T., Fazio R.C., Fang L, «Principles and practice of oral medicine» W.B. Saunders Comp. Tokyo 1984.
48. Symons A.M. «Lipid peroxidation, free radicals and experimental inflammation. Oxygen radicals in biology and medicine» Plenum Press, Newyork, 1988.
49. Uchiyama M., Mihara M., «Determination of malondialdehde precursor in tissue by thiobarbituric acid test». Analytical Biochem. 86 : 271-279 : 1978.
50. Vaca CE, Wilhelm J. Harms-Ringdahl M. Interaction of lipid peroxidation products with DNA. A review Mutation Res. 195 : 137-49, 1988.
51. Vajdovich P., Gaal T., Szilagyi A,, «Changes of lipid peroxidation parameters in dogs with alloxan diabetes», Açta. Physiol. Hung. 81 (4) : 317-26, 1993.
52. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. Açta Physiol Scand 1986; 548 (Suppl) : 9-37.
53. Young A.T., «Healing of mucoperiosteal Incisions made by electrosurgery», Quintessence Int. 10 ; 973-79, 1983.
54. Yagi K. «Lipid peroxides and human diseases», Chem. Phys. Lipid. 45: 337-51, 1987.