

**MANDİBULADA OLUŞTURULAN KEMİK DEFEKTİ VE
YUMUŞAK DOKU YARALANMASI SONRASI DALAK VE
KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTENİN
DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

Nadir GÜNGÖR*

Mustafa TÜRKER**

Canlıların yaşam boyu dokularında hücre yapımı ve yıkımı bir denge içindedir.

Bu denge çeşitli faktörlerin kontrolü altında olup, ancak bir çok biyolojik etkenler sonucunda bu dengede değişiklikler olmaktadır.

Özellikle ağız ve çene cerrahisinde gerek kemik dokusunda, gerekse yumuşak dokuda çeşitli derecede travma yapılmaktadır.

Bunlara ek olarak organizmaya uygulanabilecek travmalar hücresel düzeye kadar ulaşarak hücrenin kendi yapısında değişiklikler oluşturabilmektedir.

Bu değişikliklerin bir kısmı morfolojik yönden hücresel çoğalma şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Gelişkin organizmada hücre çoğalması çok seyrek, sinir hücresi gibi. Özellikle hemopoetik ve lenfoid dokular sık olarak bölünme yeteneği gösterirler (5, 8, 22).

Bizlerin yapmış olduğu kemikteki ve yumuşak dokudaki cerrahi girişimlerin yalnızca o bölgeye bağlı kalmıyacağı, vücutta bazı doku ve organlarda da bir takım değişiklikler oluşturabileceği düşüncesinden hareket ettik. Kırmızı kemik iliği

(*) Doç. Dr. G.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Hast. ve Cer. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

(**) Prof. Dr. G.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş ve Çene Hast. ve Cer. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

DALAK VE KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTE

ve özellikle dalağı kapsayan bir araştırmanın yapılmamış olmasınedeniyle dalakta da hücrenel aktivasyon yönünden bir çalışma yapmayı uygun gördük.

Hücrenel çoğalma olarak ele alacağımız mitoz, profaz, metafaz, anafaz ve telofaz olarak bildiğimiz dört fazda olagelmektedir. Çalışmamızdaki mitotik aktiviteyi metafaz döneminde gözliyeceğiz.

Bilindiği gibi kırmızı kemik iliği kan yapımı ile ilgili bir dokudur. Bu dokuda hücrenel çeşitli yönlerde farklılaşma ve mitoz yoluyla çoğalma yeteneğine sahiptir.

Dalak dokusu, parankiması ve bağ dokusunun aralıklarını dolduran serbest hücrelerden yapılmıştır. Lenfositlerin bol bulunduğu beyaz pulpada yer yer ovoid veya yuvarlak folliküler bulunurki, bu germinal merkezlerin durumu yine bazı fizyolojik ve patolojik durumlara ve yaşa göre değişim gösterebilir (4, 5, 8, 22, 23).

Mitotik aktivite ilgili çalışmalar son yıllarda önem kazanmış özellikle bu çalışmalar kemik iliği ve timus ait olmak üzere değişik ve çok yönlü olmuştur.

Buna bağlı olarak Andreasen ve Christensen 1949 yılında, yaşın lenfoid organlarda mitozla olan etkisi üzerinde durmuşlardır (1).

Yine Burke ve Harris, Nowell 1959 yıllarında yaşla ilgili mitotik aktivite üzerinde çalışmışlardır (3,17).

Mitotik aktivite üzerine hormonların etkilerini belirtir çalışmalarda Perris, Whitefield, Rixon, Macmanus, Weiss gibi araştırcıları sayabiliriz (15,19, 20, 21, 24).

Özellikle kalsiyum ve radyasyonun mitotik aktivasyona olan etkileri üzerine oldukça fazla ve değişik çalışmalara girişilmiştir. Yine Perris, Whitefield, Rixon gibi araştırcıları görmekteyiz (19).

1976 - 1979 yılları arasında Hulth ve Johnell kemik iliği ve timus hücrelerinde mitotik aktivite ile ilgili değişik çok sayıda çalışmalar yapmışlardır (10,11,13,14).

Araştırmamızda kullandığımız colchicine antimitotik özelliğinden dolayı birçok çalışmalarda mitotik hareketi metafazda durdurmak amacı ile kullanılmış olup mitotik aktiviteye etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (2, 7,16).

MATERYAL VE METOD

Araştırmamızda 6 aylık, dişi, 400 + 50 gr. ağırlığında 52 adet kobay kullanıldı. Aynı çevre şartları ve aynı besinle beslenmeleri sağlandı.

Çalışmamızda 3 grup oluşturuldu.

1. grup : Kemikte defekt oluşturulan grup,
2. grup : Yumuşak dokuda ensizyon yapılan grup,
3. grup: Kontrol grubu.

Deney grupları kendi aralarında 1, 2, 3, 4, 7, 10 günlük olmak üzere 6 alt gruba ayrıldı. Bu gruplarda da 4 hayvan bulunmaktadır.

Araştırmamız deneysel, histopatolojik, istatistiksel, ayrıca kalsiyum ve hematokrit ölçümleri için de biyokimyasal yöntemleri kullanarak gerçekleştirilmiştir.

Deneysel çalışmamızda sodyum nembutal ile anestezi altına alınan kobayların sol yanak ve çene altı bölgeleri traş edilip dezenfekte edildi.

1. kemik deney grubundaki hayvanların yanak bölgesinde bazis mandibulareye paralel olarak cilde ve fasiyaya ensizyon yapıldı, kas dekole edilerek periost ensizyonla açıldı ve kemik belirlendi. Bu bölgede mandibuler kemiğin alt kenarında 0,5 cm çapında tur ve frezlerle defekt oluşturuldu ve cerrahi disiplinler altında tekrar kapatıldı.

2. yumuşak doku grubundaki deney hayvanları da aynı cerrahi disiplinler altında, yumuşak dokuları içine alacak şekilde kemiğe kadar ensizyon yapıp sütüre edildi.

3. kontrol grubundaki hayvanlara ise sadece anestezi uygulandı. Daha sonra bütün hayvanlar takibe alındılar.

DALAK VE KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTE

İzleme süreleri dolan hayvanlar öldürülmeden 6 saat önce 0,2 mg/100 gr dozunda ve bundan 3 saat sonra yine aynı dozda intraperitoneal Colchicine verildi. İki defa enjeksiyondan amaç, ilk bloktan metafaz safhasından hücrelerin kaçışını önlemek amacıyla yöneliktir. Tüm hayvanlara aynı saatte enjeksiyon yapılmıştır. İlk enjeksiyon sabah 8.00 - 8.30 saatleri arasında hücre sayısı farklılığının oluşmasını önlemek için planlanmıştır.

Öldürme süreleri dolan her hayvanın, öldürüldükten sonra sağ femurları ve dalakları çıkarılmıştır.

Daha sonra kemik iliğinden yayma preparat hazırlanarak tespit edildi ve giemsa ile boyandı, preparatlar daha sonra numaralandı. Ayrıca hayvanların dalaklarından alınan kesitlerin HE ile boyması yapıldı ve numaralandı.

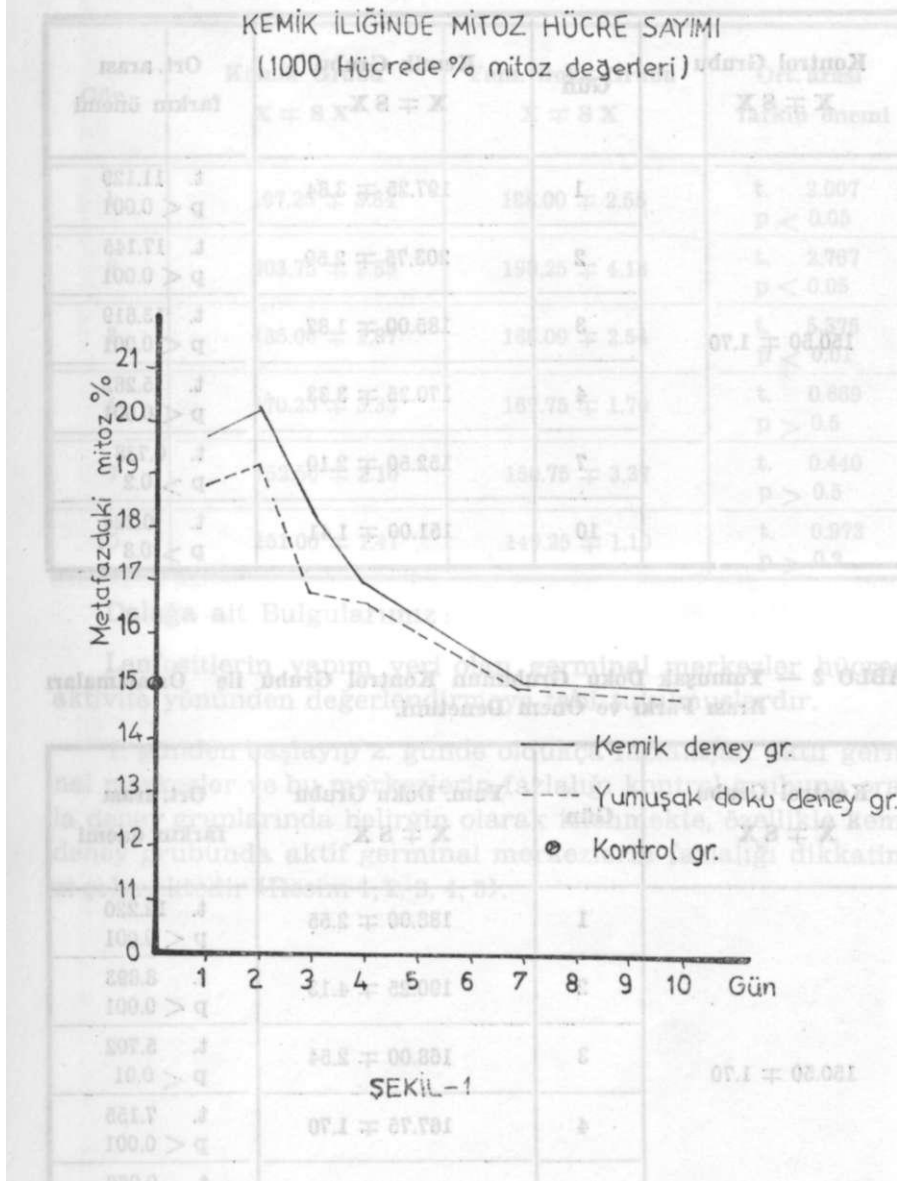
Hazırlanan yayma preparatlarda metafaz döneminde bloke edilen hücrelerin sayımları yapılmıştır. Her preparatta 500, total 1000 hücre sayımı yapılmıştır.

Kalsiyum ve hematokrit ölçümleri için deney ve kontrol gruplarındaki hayvanlardan öldürülmeden önce kalplerinden 2 cc. kan alındı ve hematokrit için değerlendirmeler yapıldı. Daha sonra kalsiyum için elde edilen serum örneklerinden atomik-absorbsion spektrofotometrede değerlendirmeler mg/100 ml olarak belirlendi.

BULGULAR

İki ayrı deney grupları ve kontrol gruplarında kemik iliğine ait elde edilen verilerde ortalamalar arası fark ve önemlilik durumları tablo 1, 2, 3'de gösterilmiştir.

Yine bulgularımıza dayanarak, kemik grubu, yumuşak dokular grubu ve kontrol grubuna mitozla ilgili verilerin ortalaması yüzde olarak gösterilmiştir. Şekil - 1'de grafiksel olarak gösterilmiştir.



DALAK VE KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTE

TABLO 1 — Kemik Grubu ile Kontrol Grubunun Ortalamaları Arası Farkı ve Önem Denetimi.

Kontrol Grubu X ± S X	Gün	Kemik Grubu X ± S X	Ort. arası farkın önemi
150.50 ± 1.70	1	197.25 ± 3.84	t. 11.129 p < 0.001
	2	203.75 ± 2.59	t. 17.145 p < 0.001
	3	185.00 ± 1.87	t. 13.619 p < 0.001
	4	170.25 ± 3.33	t. 5.282 p < 0.001
	7	152.50 ± 2.10	t. 0.738 p > 0.2
	10	151.00 ± 1.41	t. 0.225 p > 0.8

TABLO 2 — Yumuşak Doku Grubunun Kontrol Grubu ile Ortalamaları Arası Farkı ve Önem Denetimi.

Kontrol Grubu X ± S X	Gün	Yum. Doku Grubu X ± S X	Ort. arası farkın önemi
150.50 ± 1.70	1	188.00 ± 2.55	t. 12.220 p < 0.001
	2	190.25 ± 4.13	t. 8.893 p < 0.001
	3	168.00 ± 2.54	t. 5.702 p < 0.01
	4	167.75 ± 1.70	t. 7.155 p < 0.001
	7	150.75 ± 3.37	t. 0.066 p > 0.8
	10	149.25 ± 1.10	t. 0.613 p > 0.5

TABLO 3 — Kemik Grubu ile Yumuşak Doku Grubunun Ortalamaları Arası Farkı ve Önem Denetimi.

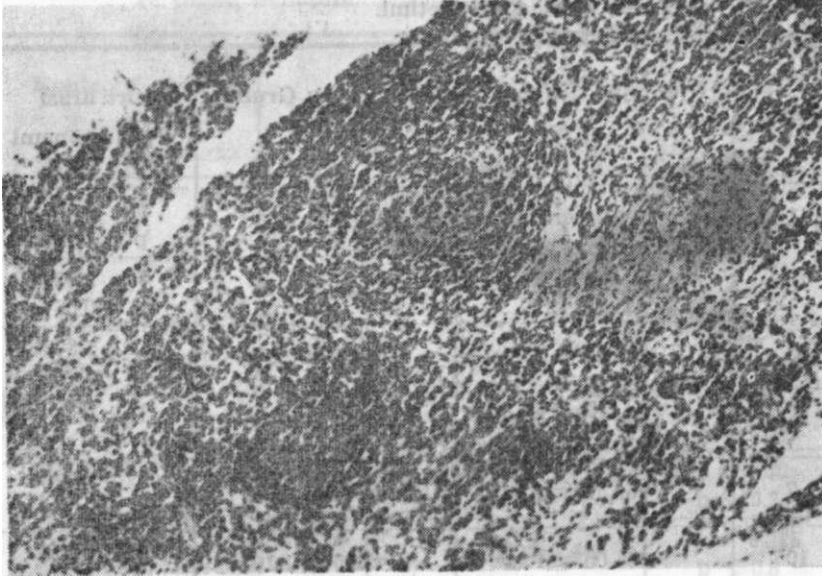
Gün	Kemik Grubu X ± S X	Yum. Doku Grubu X ± S X	Ort. arası farkın önemi
1	197.25 ± 3.84	188.00 ± 2.55	t. 2.007 p < 0.05
2	203.75 ± 2.59	190.25 ± 4.13	t. 2.767 p < 0.05
3	185.00 ± 1.87	168.00 ± 2.54	t. 5.375 p < 0.01
4	170.25 ± 3.33	167.75 ± 1.70	t. 0.669 p > 0.5
7	152.50 ± 2.10	150.75 ± 3.37	t. 0.440 p > 0.5
10	151.00 ± 1.41	149.25 ± 1.10	t. 0.973 p > 0.2

Dalağa ait Bulgularımız:

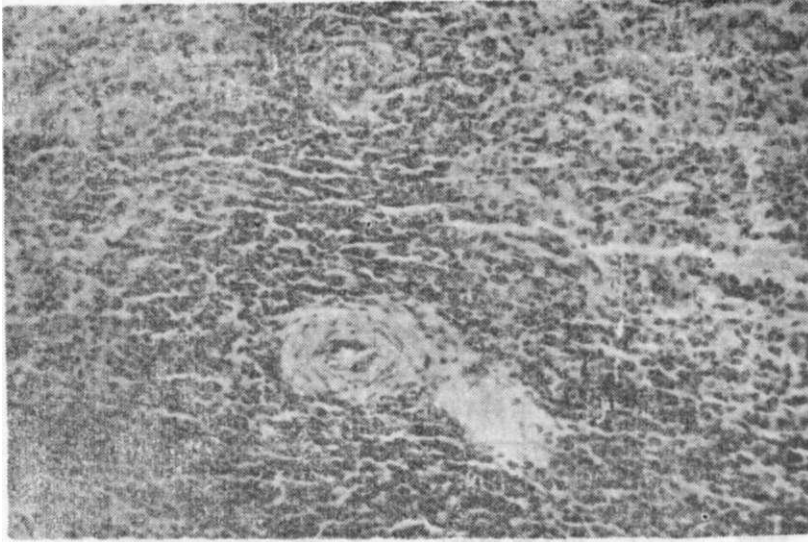
Lenfositlerin yapım yeri olan germinal merkezler hücre sel aktivite yönünden değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır.

1. günden başlayıp 2. günde oldukça fazlalaşan aktif germinal merkezler ve bu merkezlerin fazlalığı kontrol grubuna oranla deney gruplarında belirgin olarak izlenmekte, özellikle kemik deney grubunda aktif germinal merkezlerin fazlalığı dikkatimizi çekmektedir (Resim 1,2, 3, 4, 5).

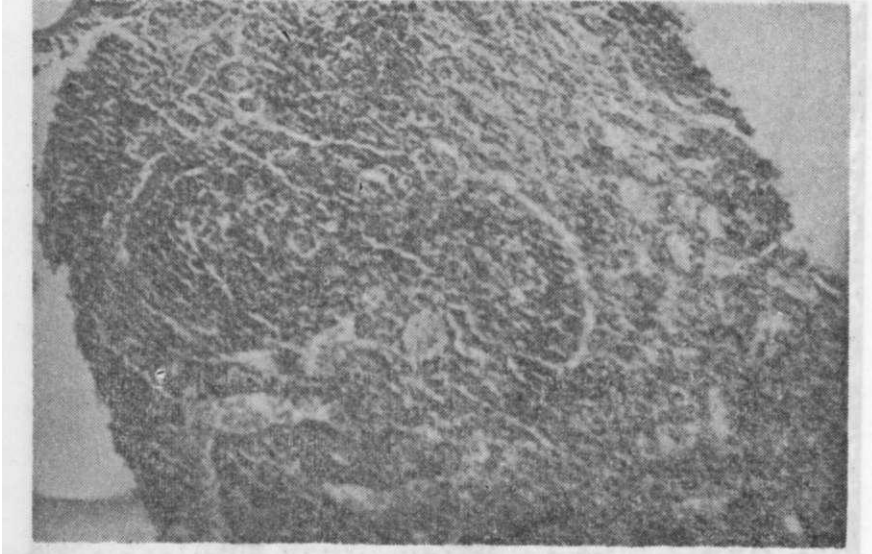
DALAK VE KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTE



Resim 1 : 1. gün kemik grubunda sayıca fazla, aktif germinal merkezler. H-E x 100.

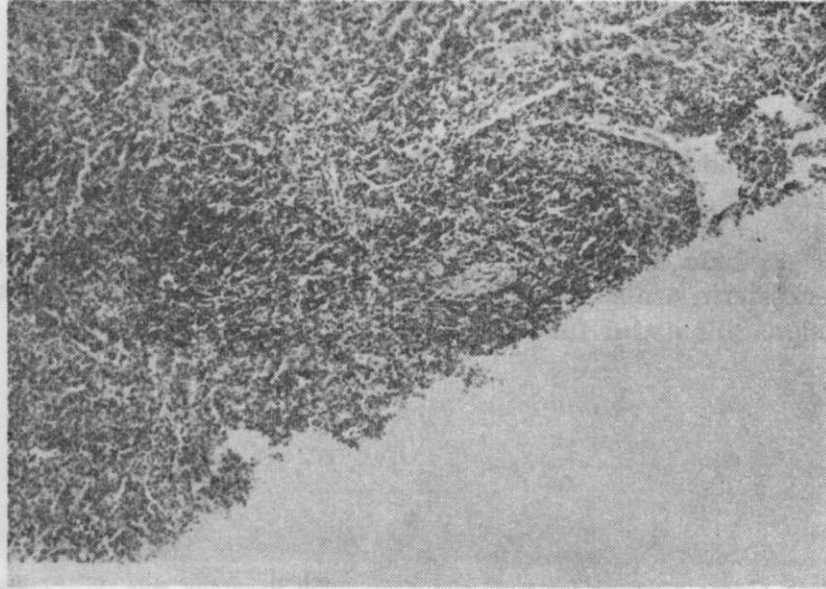


Resim 2 : 1. gün yumuşak doku grubunda aktif germinal merkezler. H-E x100.



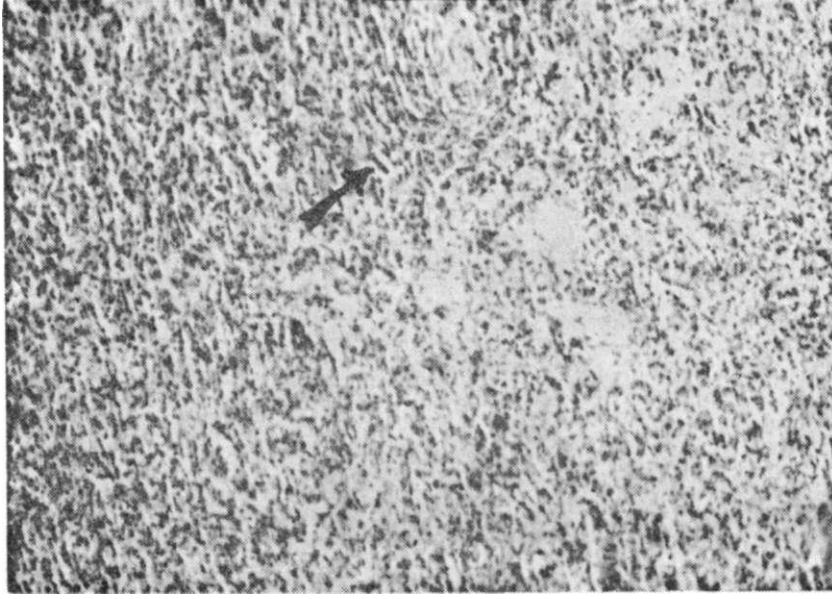
Resim 3 : 2. gün kemik grubunda yoğun aktif germinal merkezler. H-E x 100.

Resim 5 : Kontrol grubunda plazma hücreleri aktivasyonu karşı olmaksızın lenfoid dokuda aktif germinal merkezler. H-E x 100.



Resim 4 : 2. günde yumuşak doku grubunda germinal merkezler. H-E x 100.

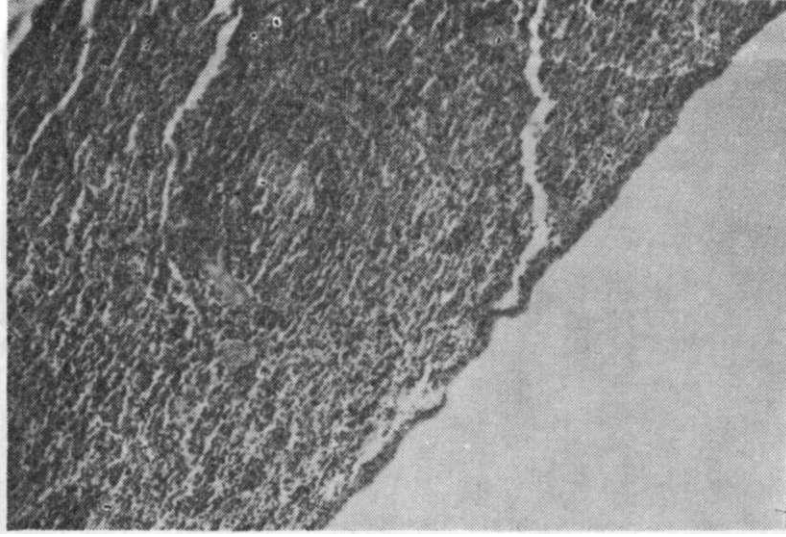
DALAK VE KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTE



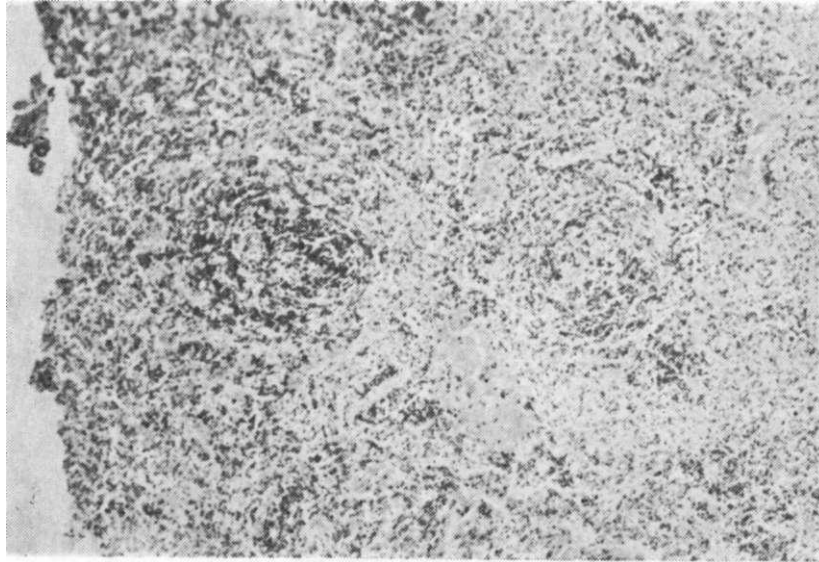
Resim 5 : Kontrol grubunda hücresel aktivitenin zayıf olduğu inaktif germinal merkezler. H-E x 100.

3. günde kontrol grubuna oranla deney gruplarında aktif sayılacak ve sayıca fazla germinal merkezler görülmektedir.

4. günde de kemik ve yumuşak doku grubundaki germinal merkezlerin azalmakta olduğu ancak kontrol grubuna göre kıyaslanabilir az bir farkın olduğu tesbit edilmektedir.

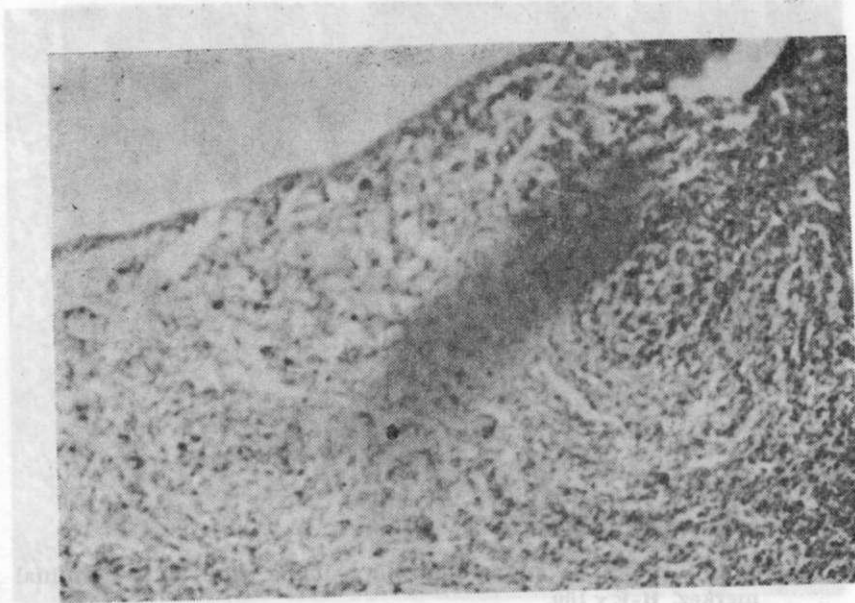


Resim 6 : 3. gün kemik grubunda kontrol grubuna göre aktif germinal merkez. H-E x 100.

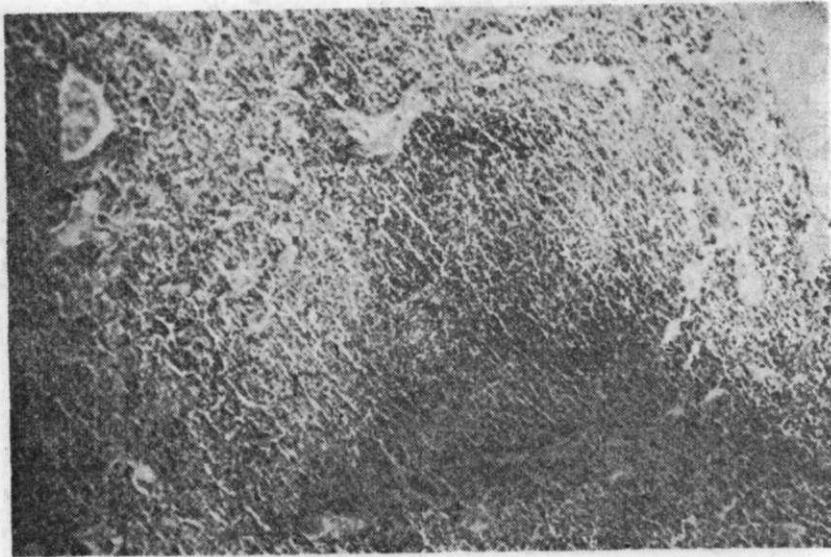


Resim 7 : 3. gün yumuşak doku grubunda, kontrol grubuna oranla aktif germinal merkez. H-E x 100.

DALAK VE KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTE

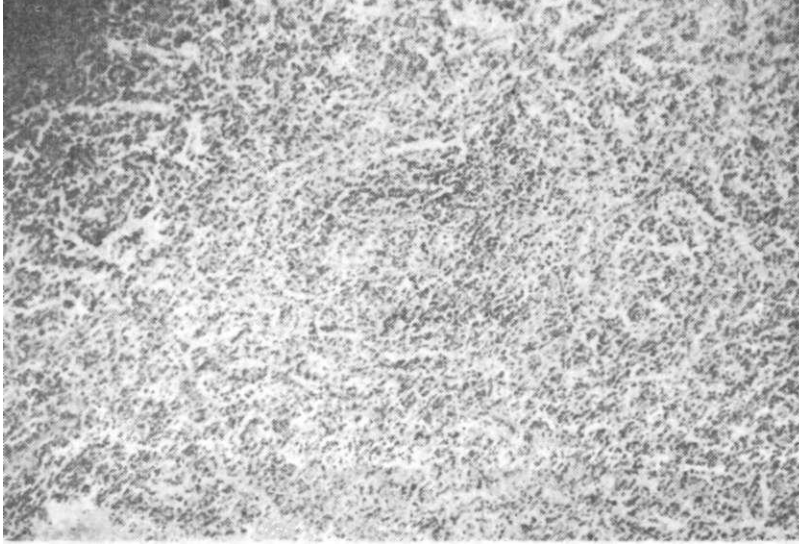


Resim 8 : 4. gün kemik grubunda ilk günlere oranla zayıf germinal merkez. H-E x 100.

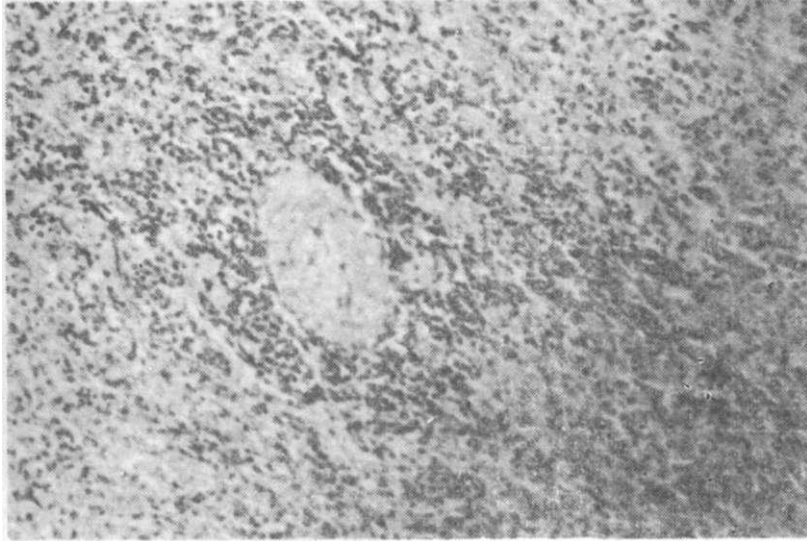


Resim 9 : 4. gün yumuşak doku grubunda azalmış hücresel aktivite. H-E x 100.

7. ve 10. günde ise önceki günlere oranla fazlaca aktif merkezlerin görülmediği, hücre yoğunluğu bakımından zayıf olduğu, kontrol grubu ile kıyaslanamayacak durumda olduğu izlenmektedir.

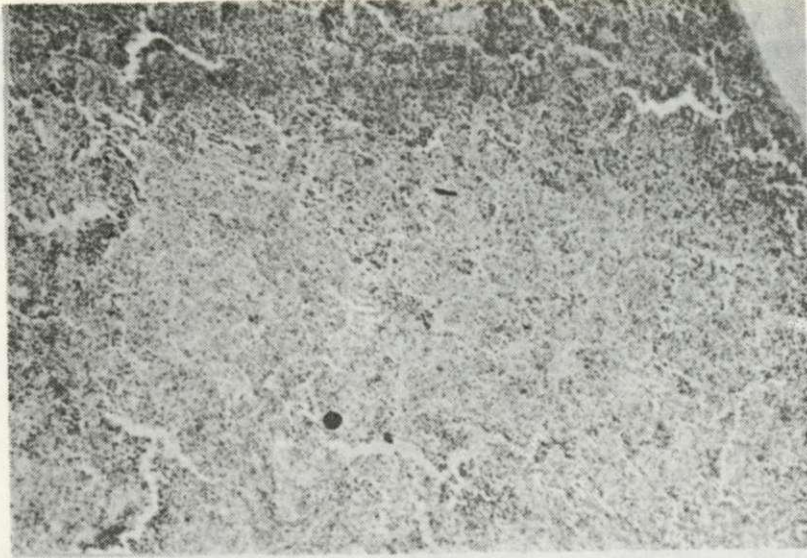


Resim 10 : 7. günde kemik grubunda hücre yoğunluğunun azalması ile birlikte boşalmış ve aktif olmıyan merkezler. H-E x 100.

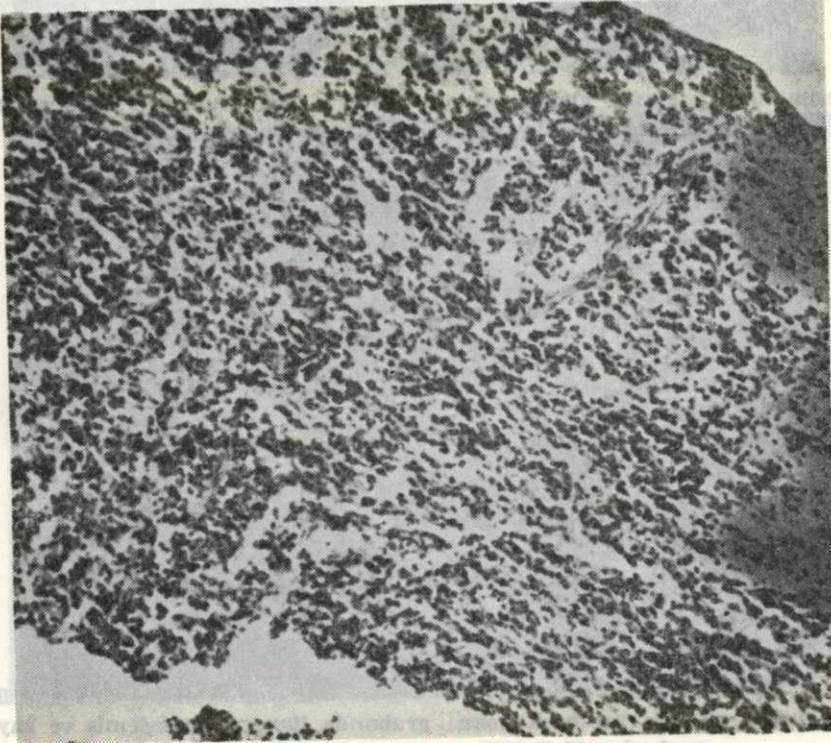


Resim 11 : 7. gün yumuşak doku grubunda lümeni genişlemiş ve zayıf merkezler. H-E x 100.

DALAK VE KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTE



Resim 12 : 10. gün kemik grubunda azalan hücresel aktivite ile aktif olmıyan merkez H-E x 100.



Resim 13 : 10. gün yumuşak doku grubunda yine zayıf ve aktif olmıyan merkez. H-E x 100.

Hematokrit ölçümü, kan kaybı ile mitotik aktivitede artış olabileceğini göz önünde tutarak sonuçlara etkisi açısından değerlendirildi. Deney grupları ile kontrol grubu verilerinin birbirine yakın değerler içinde olmasından dolayı mitotik aktiviteye herhangi bir etkinin olmayacağı kanısına vardık (Tablo 4).

TABLO 4 — Hematokrit Değerleri (%)

Kontrol Grubu		Hayvan No.	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	7. Gün	10. Gün
1	50	1	50	48	50.0	50	50	50
2	52	2	52	53	49	57	49	53
3	47	3	50	50	46	48	49	51
4	50	4	50	51	51	48	50	49
Ort.	49.7	Ort.	50.2	50.2	53	50.7	49.7	50.7
Kemik defekti Grubu								
Yumuşak doku Grubu								
1	50	1	51	50	49.5	51	50	48
2	52	2	51	52	50	52	48	49
3	47	3	48	50	51	46	50	
4	50	4	50	49	47	49	54	51
Ort.	49.7	Ort.	50.0	50.2	51	49.5	50.7	49.5

Serum kalsiyum ölçümü, ile elde edilen değerlerin mitotik aktiviteye etki edebileceği göz önünde tutularak deney grubu ile kontrol grubu arasındaki verilerin birbirine yakın değerde olması ile mitotik aktivite üzerine eksik herhangi bir etki göstermeyeceği belirlenmiştir (Tablo 5).

TABLO 5 — Serum Kalsiyum Değerleri (mg/100 ml)

Kontrol Grubu			Hayvan No.	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	7. Gün	10. Gün	
	1	8.5								
Kontrol Grubu	2	9.0	Kemik defekti Grubu	1	9.5	9.0	8.0	9.5	9.0	11.0
	3	10.5		2	8.5	8.5	8.5	8.0	9.5	10.0
	4	8.0		3	8.0	9.0	8.5	9.5	8.0	7.5
	Ort.	9.0		4	10.0	9.0	9.0	10.0	8.5	8.0
				Ort.	9.0	8.87	8.5	9.2	8.75	8.75
Yumuşak doku Grubu			Yumuşak doku Grubu	1	7.5	8.0	9.0	9.5	8.0	8.5
				2	10.0	10.5	8.5	7.5	9.0	9.0
				3	8.5	7.0	10.0	8.0	8.5	9.0
				4	9.0	8.0	7.5	8.5	8.5	9.5
				Ort.	8.75	8.37	8.75	8.37	8.5	9.0

TARTIŞMA

Özellikle ağız ve çene cerrahisinde, kemik dokusunda çeşitli cerrahi girişimlerle defekt oluşturabilmekteyiz.

Hücrel proliferasyon ile ilgili çalışmaların pek çoğu kemik iliği ve timusta yapılmıştır.

Kalsiyum ile ilgili veya kan kaybı ile oluşan mitotik aktivitenin paratiroid bezi tarafından idare edildiği Perris ve arkadaşları (21) tarafından bildirilmesine rağmen yumuşak doku ve kemik dokusundaki travmanın kemik iliğinde ve timusta mitotik aktivitenin artmasına nasıl yol açtığı kesin olarak belirtilmemektedir.

Hult ve Johnell (10) timus ve kemik iliğinde yeni hücrelerin oluşmasında travmaya karşı vücudun cevabı olabileceğini bildirmişlerdir.

Özellikle mitotik aktiviteye etkisi olabileceği bilinen yaş, ağırlık, aynı çevre ve besin ortamının bizim çalışmamızda da standart bir düzeyde kalmasına dikkat edildi. Buda Burke ve Harris (3), Perris ve arkadaşlarının (18,20) çalışmaları ile aynı düşüncede idi.

Çalışmamızda, hematokrit ve serum kalsiyum değerlerinin kontrol ve deney gruplarında normal değerlerde bulunduğu, dolayısıyla mitotik aktiviteye bir tesiri olmadığını saptadık. Bu değerlendirmelerimiz Perris, MacManus, Whitefield, Weiss (21), Hulth ve Johnell'in (9,10) çalışmalarında bildirdiği sonuçlarla daha anlamlı olmaktadır.

Hulth ve Johnell (9, 10,11) kemik iliği aspirasyonu, yumuşak doku travmaları, antijenik madde verilmesi, femurda fraktür gibi kemik iliği ve timusla ilgili çalışmalarındaki mitotik aktivite yüzdelerinin bizim değerlerimizle aynı paralellikte ve birbirini destekleyici niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda 10. gün grubu eklenmiş olup basit fraktüre nazaran tur ve frez yardımı ile kemikte oluşturulan travmanın etkisinin pek az yüksek olduğu görülmüştür.

Hücrel aktivite üzerinde önceden belirttiğimiz gibi çalışmalar timus ve kemik iliğinde toplanmıştır. Yine lenfoid organlardan olan dalağa ait yeterli araştırmanın bulunmayışı nedeniyle kemik iliğinin bu hücrel cevabı yanında dalağın nasıl bir cevapla karşımıza çıkacağı düşüncesinden hareket ederek kemik iliği ile birlikte bu çalışmayı yürüttük.

Dalakta lenfositlerin yapıldığı ve çoğaldığı germinal merkezlerin durum ve sayıları fizyolojik ve patolojik şartlara ve bunlara ek olarak yaşa göre değişir (1,6). Bunların yaşın ilerlemesi ile gittikçe azaldığı ve deney gruplarında kontrol grubuna göre sayılarının fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca lenfositlerin germinal merkez ve çevresinde oldukça yoğun olmasının uygulanan travmaya bağlı olarak ortaya çıktığı saptanmıştır.

Dalakla ilgili benzer çalışmaların olmaması nedeniyle diyoruz ki, dalağa ait elde ettiğimiz bulgularımız, kemik dokusunda ve yumuşak dokuda oluşturulan travmaya bağlı belirgin bir hücrel aktivite göstermektedir. Bu da yukarıda araştırmacıların çalışmaları ile aynı paralelliktedir.

DALAK VE KEMİK İLİĞİ DOKUSUNDA HÜCRESEL AKTİVİTE

Sonuç olarak, ağız cerrahisinde uyguladığımız yumuşak dokuya ait kesiler veya kemikte oluşturduğumuz defekt sonrası, organizmadaki cevabın yerel kalmayacağı, bu bölgeden uzakta kemik iliği ve dalak dokusunda da uyarım oluşturacağı ve belirgin bir şekilde hücresel aktivitenin de gözlenebileceği ortaya konmuştur.

ÖZET

Birçok biyolojik uyarılar ve travmalar hücresel düzeye kadar inerek hücresel çoğalma şeklinde bir cevap oluşturabilirler.

Araştırmamızda deney ve kontrol gruplarında toplam 52 adet kobay kullanıldı. Deney grupları sol alt çene kemiğine defekt yapılan ve yanak dokusuna kesi uygulanan gruplar olarak ikiye ayrıldı. 1, 2, 3, 4, 7, ve 10.'uncu günleri içeren gruplardaki hayvanlar öldürülmeden 6 ve 3 saat önce colchicine (0,2 mg/100 gr) aldılar. Mitotik aktivite metafazda durduruldu. Kemik iliğinde 1000 hücrede metafazdaki mitoz yüzdesi, dalakta da hücresel aktivite değerlendirildi.

Çalışmamız histopatolojik, biyokimyasal ve istatistiksel yönlerden ele alındı.

Bulgularımız sonucunda yaptığımız travmaya bağlı olarak organizmanın verdiği cevabın yalnızca o bölge ile sınırlı kalmayıp, dalak ve kemik iliği dokusunda da hücresel yönden bir aktivitenin görüldüğü saptanmıştır.

SUMMARY

A variety of biological stimuli and trauma may bring about a response as cellular proliferation by descending in cellular level.

In our study, 52 guinea-pigs were used totally in experimental and control groups. Experimental groups were divided into two groups which were made holes in their left mandibles and those which were made an incision in their cheeks. The animals in groups of 1st., 2nd., 3rd., 4th., 7th. and 10^h. days were administered Colchicine (0,2 mg/100 g) 6 and 3 hours before they were killed.

Thus mitotic activity was stopped at metaphase. The mitotic percentage at metaphase of 1000 cells in bone marrow and also the cellular activity in spleen were evaluated.

Our study was regarded from histological, biochemical and statistical aspects.

Our findings showed that the response of body occurred by the trauma was not restricted only to that area but produced an activity in the cells of spleen and bone marrow.

KAYNAKLAR

1. Andreasen, E. and Christensen, S. : The Rate of Mitotic Activity in the Lymphoid Organs of the Rat. *Anat. Record.* 103 : 401-412, 1949.
2. Borisy, G.G. and Taylor, E.W. : The Mechanism of Action of Colchicine. *The Journal of Cell Biology.*, 34: 525-531, 1967.
3. Burke, W.T. and Harris, C: Total Cell Counts of the Bone Marrow of Normal Albino Rats from 1 to 50 Weeks of Age. *Blood*, 14: 409-414, 1959.
4. Custer, R.P. : An Atlas of the Blood and Bone Marrow. 2nd Edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974.
5. Erkoçak, A.: Genel Histoloji. A.Ü. Basımevi, Ankara, 1980.
6. Erkoçak, A.: Özel Histoloji. A.Ü. Basımevi, Ankara, 1980.
7. Fitzgerald, T.J. : Molecular Features of Colchicine Associated with Antimitotic Activity and Inhibition of Tubulin Polymerization. *Biochem. Pharmacology.*, 25 : 1383-1387, 1976
8. Ham, A.W. and Cormack, D.H. : Histology. 8th Edition. J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Toronto, 1979.
9. Hulth, A. and Johnell, O.: Cell Proliferation in the Bone Marrow and Thymus Following Fractures in Rats. *Clin. Orthop.*, 120: 260-263, 1976 (a).
10. Hulth, A. and Johnell, O. : Cell Proliferation in the Bone Marrow and Thymus Following Partial Bone Marrow Aspiration. *Experientia (Basel).*, 32: 1577-1578, 1976 (b).
11. Hulth, A. and Johnell, O. : Proliferation of Bone Marrow and Thymus Cells and Increased Osteoclasia After Antigenic Challenge in Rats. *Acta. Orthop. Scan.*, 49: 240-243, 1978.

12. Israels, M.C.G. : An Atlas of Bone Marrow Pathology. 4th Ed. William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1971.
13. Johnell, O. : Celi Proliferation in the Bone Marrow and Thymus Following Soft Tissue Damage. *Açta Orthop. Scand.* 48: 433-435, 1977.
14. Johnell, O. and Hulth, A. : The Mitotic Activity of Bone Marrow and and Thymus After Combined Antigenic Challenge and Trauma. *Açta Orthop. Sand.*, 50: 713-715, 1979.
15. MacManus, J.p. and Whitfield, J.F. : The Inhibition by Thyrocalcitonin of the Mitotic Actions of Parathyroid Hormone and Cyclic AMP on Rat Thymocytes. *Endocrinology*, 89: 934-939, 1970.
16. Margolis, R.L., Wilson, L. and Kiefer, I.B. : Mitotic Mechanism Based on Intrinsic Microtubule Behaviour. *Nature*, 272: 450-452, 1978.
17. Nowell, P.C. : Stimulation of Mitosis in Rat Marrow Cultures by Serum from Infected Rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 101: 347-350, 1959.
18. Perris, A.D. and Whitfield, J.F.: Calcium and the Control of Mitosis in the Mammal., *Nature.*, 216: 1350-1351, 1967.
19. Perris, A.D. Whitfield, J.F. and Rixon, R.H. : Stimulation of Mitosis in Bone Marrow and Thymus of Normal and Irradiated Rats by Divalent Cations and Parathyroid Extract. *Radiation Res.*, 32: 550-563, 1967.
20. Perris, A.D. VWhitefield, J.F. and Tölg, P.K. : Role of Calcium in the control Growth and celi Division. *Nature (London)*, 219: 527-529, 1968.
21. Perris, A.D., MacManus, J.P., Whitefield, J.F. and Weiss, L.A. : Parathyroid Gland and Mitotic Stimulation in Rat Bone Marrow After Hemorrhage. *Am. J. Physiol.*, 220: 773-777, 1971.
23. Tavassoli, M. and Crosby, W.H. : Bone Marrow Histogenesis. *Science*, 169: 291-293, 1970.
24. Whitfield, J.F., Perris, A.D. and Youdale, T.: The Calcium Mediated Promotion of Mitotic Activity in Rat Thymocyte Population by Growth Hormone, Neurohormones, Parathyroid Hormone and Prolactin. *J. Celi. Physiol.*, 73: 203-212, 1969.