

PERİODONTAL HASTALIKTA PGE'NİN ROLÜ*

Köksal BALOŞ** Kaya EREN*** Coşkun BARAN****
Levent KORALP***** Gönül ŞAHİN*****

GİRİŞ

Kronik periodontitisler sonucu ortaya çıkan kemik rezorbsiyonlarından sorumlu tutulan çeşitli etkenlerden birisininde prostaglandinler olduğu, bugünkü bilgilerimizdendir.

Söz konusu mediatörlerin bu etkiye, bir yandan kemik rezorbsiyonunu stimule ederek, diğer yandan da yeni kemik yapımını inhibe etmek sureti ile gerçekleştirdiğine dair yayınlar vardır (5, 8, 11).

Organizmanın hemen tüm doku ve organlarında yer alan prostaglandinlerin (PG) öncül maddeleri arakidonik asit olup, çeşitli PG türleri bunlardan siklooksijenaz enziminin katalizörlüğü altında sentezlenir (2, 5, 7,10). Hücre membranlarının kimyasal, fiziksel ve bakteriyel kaynaklı çeşitli uyarılarla uyarılması sonucu PG sentezi aktive edilmekle (4, 5, 10, 14) ortaya çıkan PG ler ise depolanmaksızın salıverilmektedir. Bu şekilde anılan mediatörlerin lokal etkileride ortaya çıkmakta ve uyarının devamı halinde de etkilerin giderek artmasına neden olmaktadır (5,14,17).

Bu özellik nedeni ile bazı araştırmacılar iltihabın şiddeti ile PG lerin seviyeleri arasında ilişki aramışlar ve periodontal hastalığın ilerlemesi ile PG sentezinin arttığını belirterek, PG seviyelerinin, periodontal hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kriter olarak ele alınabileceğini rapor etmişlerdir (5, 16, 17).

- (*) GÜ. Dişhek. Fak. 1. Bilimsel Kongresinde tebliğ edilmiştir, Ankara, 1987.
(**) Prof. Dr., G.Ü. Dişhek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı.
(***) Uzm. Dr., G.Ü. Dişhek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı.
(****) Yrd. Doç. Dr. G.Ü. Dişhek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı.
(*****) Dt., G.Ü. Dişhek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı.
(*****) Doç. Dr., Hacettepe Üni. Eczacılık Fak., Farmokoloji Anabilim Dalı.

PGE₂ - PERİODONTAL HASTALIK

Literatürde PG lerin kemik metabolizmasını etkilediğini gösteren çok sayıda yayın vardır. Klein ve Raisz (11), doku kültürü çalışmalarında PG lerin kemik kalsiyum miktarlarında azalmalara yol açtığını bildirmişlerdir.

Tüm PG türlerinin benzer etkiler gösterdiğinin bilinmesiyle birlikte E tip PG lerin özellikle PGE₂ nin kemik rezorbsiyonlarında etkili tür olduğundan bahsedilmiştir (5, 11). İn vitro çalışmaların yanı sıra invivo çalışmalarla da PGE₂ nin alveoler kemik kaybından sorumlu etkenlerden biri olduğu gösterilmiştir (5, 11, 13, 15).

Bütün bu özelliklerin ortaya çıkmasını takiben araştırmacılar bu kezde söz konusu etkinin inhibe edilmesi için çeşitli kimyasal maddeler arayışı içine girmişler ve bunlardan, sistemik olarak verilen indomethacin'in bir ölçüde istenen etkiyi sağlayabileceğine de dikkat çekmişlerdir (13, 15, 16, 19).

Bu nedenlerle, bir yandan indomethacin'in PGE₂ seviyesi üzerindeki etkilerini gözlerken, diğer yandan da bu etkinin periodontal hastalıkla ilişkilerini saptayabilmek amacıyla çalışmamız planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Araştırma, önceden başka bir deneyde kullanılmamış, gerek genel, gerekse ağız için sağlıkları elverişli, yerli melez ırktan ortalama 25 kg. ağırlığında olan 4 adet deney köpeği üzerinde yapılmıştır.

Hayvanların gerekli sağlık kontrollerinden sonra, genel anestezi altında ve anestezinin sağlanmasını takibeden 5. dakikada 1, 2, 3, 4 nolu premolar dişler yörelerinden ve her dişin hem lingual, hem de bukkal yüzlerindeki diş etlerinden 1 x1.5 mm boyutlarında dişeti biopsileri alındı. Ardından 2, 3 ve 4 nolu premolar dişler yöresinden tam kalınlık lambolar kaldırıldı ve bu dişler üzerine alveoler kemik tepeleri hizasından refer çentikleri açıldı. Daha sonra bu dişler çevresine subgingival olacak şekilde ipek ligatür bağlandı ve yöre suturelerle kapatıldı.

Bu işlemlerin tamamlanmasından 21 gün sonra, operasyon yörelerinden, önce yine dişeti biopsileri, bunu takibende, histopatolojik değerlendirmeler için blok biopsiler alınarak, hayvanlar 8 haftalık gözletleme perioduna bırakıldı (Tablo I).

TABLO I : Deneysel çalışma planı.

Deneysel Periodontitis Grubu		Deneysel Periodontitis + Sistemik Indomethacin Grubu	
0. Gün		0. Gün	
— Başlangıç Dişeti Biopsisi (PGE ₂)		— Başlangıç Dişeti Biopsisi (PGE ₂)	
— Diş Yüzeyine Refer Çentiği (Histometri)		— Diş Yüzeyine Refer Çentiği (Histometri)	
— Subgingival Ligatür Yerleştirme		— Subgingival Ligatür Yerleştirme	
↓		↓	
8 HAFTA GÖZLEM PERİYODU			
21. Gün		21. Gün	
— Dişeti Biopsisi (PGE ₂)		— Dişeti Biopsisi (PGE ₂)	
— Blok Biopsi (Histometri)		— Blok Biopsi (Histometri)	

Bu dönemin sonunda deney hayvanlarının, bu kezde diğer alt yarım çenelerindeki aynı yörelerde önceki işlemler tekrarlandı, ancak başlangıç dişeti biopsisi ve ligatür bağlanması işlemlerinin bitirilmemesini takip eden 1. günden itibaren hayvanlarda günde 1 kez ve kg. başına 1 mg indomethacin sistemik olarak verildi. 21. gün sonunda da yine anlatılan yöntemle, deney bölgelerinden son dişeti ve blok biopsiler alınarak çalışma tamamlandı.

Elde edilen tüm dişeti biopsi materyalleri yöntem gereği (6, 9, 18), analiz işlemleri başlayana kadar -70°C de saklandı. Daha sonra her biopsi materyali ayrı ayrı hassas terazide tartılarak yağ ağırlıkları saptandı. Takiben yine her materyal ayrı ayrı homojenize edilerek Amberlit-xAD reçinelerini içeren kolonlarda, metanol-etil asetat çözücü karışımı ile ekstre edilip, azot gazı altında kuruluğa kadar uçuruldu ve kit çalışmasına kadar numuneler yine derin soğutucuda saklandı.

PGE₂ - PERİODONİAL HASTALIK

Ardından PGE₂(125¹) RIA kitin, kit protokolüne uygun şekilde çalışılarak E₂ düzeylerinin y sayacında sayımları yapıldı. Ekstraksiyonlarda uygulanan division'lar, biopsi materyali ağırlığına göre yapılan hesaplamalar ve bunların sonucu elde edilen PGE₂ miktarları pg/mg değerleridir.

Öte yandan elde edilen tüm blok biopsi materyalleri % 10'luk formalinde tespit edilerek ilgili yöntem gereği Gülhane Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında takibe alındı ve elde edilen preparatların histometrik değerlendirilmeleri yapıldı.

BULGULAR

Deney başlangıcı ile, deneysel periodontitis oluşturulduğu dönemlere ait dişeti PGE₂ miktarlarının karşılaştırılmasına ilişkin değerler Tablo M'dedir.

TABLO II : Sağlıklı ve deneysel periodontitisli dişeti PGE₂ miktarları (pg/mg).

	Deney Başlangıcı	Deney Sonu	Test
\bar{X}	1.425	63.500	
Deneysel Periodontitis			P<0.01
$S\bar{X}$	0.723	3.033	

Tablodan da izlendiği gibi sağlıklı durumda tespit edilen PGE₂ miktarı, deneysel periodontitis oluşmasıyla büyük ölçüde artış göstermiştir. Ayrıca deney başlangıcında dişler üzerine konan refer çentikleri ile mevcut alveoler kemiğin en tepe noktası arasındaki mesafenin histometrik ölçümleri sonucunda, deneysel periodontitise bağlı kemik rezorpsiyonunun ortalama 1.525 mm olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde yine deneysel periodontitis oluşturulduğu, buna ilaveten sistemik olarak indomethacin verildiği grup-

tada çalışma başlangıcı ve deney sonu PGE₂ miktarları Tablo III de gösterilmiştir.

TABLO III : Deneysel periodontitis oluşturulması sırasında, sistemik indomethacin verilen grupta, deney başlangıcı ve deney sonu PGE₂ miktarı (pg/mg.)

	Deney Başlangıcı	Deney Sonu	Test
\bar{X}	1.412	0.170	
Deneysel Periodontitis + Indomethacin			P<0.01
$S\bar{X}$	0.549	0.102	

Tablodan da izlendiği gibi, PGE₂ miktarı deneysel periodontitis oluşmasına rağmen, başlangıç değerinde altında tespit edilmiştir.

Yine bu gruba ait histopatolojik değerlendirmeler sonucunda tespit edilen kemik rezorbsiyon miktarı ortalama 1.125 mm'dir (Tablo IV).

TABLO IV : Gruplara göre ortalama kemik rezorbsiyonu (mm).

Deneysel periodontitis	1.525
Deneysel periodontitis + Indomethacin	1.125
FARK	0.400

Görüldüğü gibi, indomethacin verilen grupta, rezorpsiyon miktarı verilmeyen gruba oranla daha düşük seviyede kalmıştır.

PGE₂ - PERİODONTAL HASTALIK

Tüm örneklerimizin, bağ dokusu enflamasyon indeksine göre değerlendirilmesinde ise, tüm preparatlarda 4 skoru ile karakterize yoğun iltihap gözlenmiş ve bu yönüyle iki grup arasında fark bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda iltihabi yıkıma uğrayan dokulardaki yükselmiş PG seviyeleri, periodontal hastalık gibi kronik enfeksiyonlarda değerli bir indikatör olarak yer almaya başlamıştır (5,16,17).

Nitekim çalışmamızda bulgular kısmında da belirttiğimiz gibi, başlangıçta tespit ettiğimiz PGE₂ seviyeleri deneysel periodontitis oluşması ile birlikte büyük artış göstermiştir.

Periodontal yıkımlar sırasında modülatör olarak etki gösterdiği bildirilen PG türlerinden en çok PGE₂ nin tabloya hakim olduğu, Thromboxane, Prostacycline ve diğer PG türlerinin ise değişik yörelerde ve küçük değerler içerisinde bulunduğu bildirilmiştir (5). Bu nedenle çalışmamızda PGE₂ nin etkinliği gözlenmeye çalışılmıştır. Ülkemizde bu amaca yönelik gerçekleştirilen sınırlı çalışmalarda ise daha çok özel PG türleri değil, PG benzeri aktivite (PGBA) düzeyleri üzerinde durulmuştur (1,2,12). Araştırmada PGE₂ seviyelerinin tespitinde radioimmunassey metoddan faydalanılmış ve bu tespitlerde PGE₂ nin özel kiti ile çalışılmıştır*.

Araştırmacılar kit protokolüne uygun olarak yapılan radioimmunassey ölçümlerle, hassas ve güvenilir sonuçların elde edildiğini gösteren çalışmalar sergilemişlerdir (6, 9,18).

Diğer taraftan yine bulgularımızdan hatırlanabileceği gibi PG sentezinin inhibisyonu için 21 gün süreyle uyguladığımız sistemik indomethacin, PG sentezine imkân vermemiştir. Bu baskılama altında periodontal dokulardaki bulgularımız incelendiğinde, PG sentezinin inhibisyonu yolu ile dişetinde bir fark gözlenmemiştir. Buna karşın alveolar kemik kaybı ile ilgili bulgularımızdan indomethacin verilmesiyle kemik rezorbsiyonunda azalmalar tespit edilmiştir. Indomethacin'i test

D Prostaglandin E₂ (125i) RIA Kit Catalog No. NEK-020 125 Tubes., NEN Research Products. DUPONT comp., U.S.A.

ettiğimiz başka bir çalışmamızda da ilacın osteoklast sayılarında azalmalar sağladığı gösterilmiştir (3).

Bu bulgularımızdan ilacın, dolayısı ile PGE₂ nin yumuşak dokular üzerinde etkisiz olduğu, oysa kemik dokusu üzerine de etkili bulunduğu söylenebilir. Aynı şekilde Vogel'de(19), 22 gün süre ile sistemik olarak uygulanan çeşitli non-steroid anti-enflammatuar (N.S.A.E.) ilaçlardan hiçbirisinin yumuşak dokularda etkin olmadığını, ancak bazılarının kemik rezorpsiyonlarında engellemeler sağladığını rapor etmiştir.

PG sentezinin engellenmesi ile kemik rezorbsiyonlarında gecikme ve azalmaların gözleendiği ortadadır. Ancak yıkımın tamamen ortadan kalkmadığı da bir gerçektir. Bu muhakkak ki kemik yıkımlarından sorumlu tutulan başka faktörlerle de ilgilidir. Örneğin arakidonik asit metabolitlerinden olan prostaglandinler, siklooksijenaz enzimi ile sentezlenirler. Oysa bu asitler başka bir halkada da lipooksijenaz enzimlerinin katalizörlüğü altında lökotrienlere dönüşürler. Bu mediatörlerin periodontal dokular üzerindeki etkilerini gözleyen çalışmalar ise henüz yok denecek seviyededir. Bu yönüyle konunun anılan mediatörlerle ilişkisini gözleyen acil çalışmalara ihtiyaç duyulduğuna inanıyoruz.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın histopatolojik değerlendirmelerinde değerli yardımlarını esirgemeyen Dr. Ömer Günhan'a teşekkür ederiz.

Ö Z E T

Prostaglandinlerin periodontal hastalıklardaki etkinliği ile, N.S.A. enflammatuar ilaçların periodontal tedavideki değerini saptamak amacıyla gerçekleştirilen çalışmamızda; Deneysel periodontitis oluşturulan köpeklerde aynı dönem içinde sistemik olarak da indomethacin verilmiştir. Daha sonra deney hayvanlarından elde edilen dişeti biopsi materyallerindeki PGE₂ miktarları radioimmünassey metodla tespit edilerek, PGE₂ ile periodontal hastalık ilişkileri üzerinde tartışılmıştır.

PGE₂ - PERİODONTAL HASTALIK

SUMMARY

THE ROLE OF PGE₂ ON PERİODONTAL DISEASE

This study is performed in order to determine the value of non-steroidal anti-inflammatory drugs on periodontal therapy and also the effect of prostaglandins on periodontal disease. Therefore indomethacin was given systematically to the dogs while inducing experimental periodontitis.

Then PGE₂ levels of the gingival biopsy materials taken from dogs were analyzed by the method of radioimmunoassay and the relationship between PGE₂ levels and the periodontal disease was discussed.

KAYNAKLAR

- 1 — Aras, Ş. : Prostaglandin benzeri aktivitenin süt dişi köklerinin fizyolojik rezorbsiyonundaki etkinliğinin araştırılması. Doçentlik Tezi, Ankara, 1982.
- 2 — Aras, Ş., Onur, R.: Periodontal ligamentlerde PGBA düzeyi. (Rezorbe olan süt dişleri ile sürekli dişlerin periodontal ligamentlerinde prostaglandin benzeri aktivite düzeyi). A.Ü. Dişhek. Fak. Derg., 11-1 : 111-121 1984.
- 3 — Baloş, K., Baran, C.C., Eren, K., Koralp, L., Günhan, Ö. : Sistemik olarak uygulanan indomethacin'in kemik rezorbsiyonu üzerine etkisi. 18. T.P.D. Bilimsel Kongresi kongre tebliği, Kemer, Antalya, 1987.
- 4 — Bowman, W.C, Rand, M.J. : Text book of pharmacology. 2nd Edi. Black-well Sci. Publ., Oxford-London, Edinburg. Vol : 12, pp. 31-41, 1980.
- 5 — Dewhirst, F.E., Mass, D.E., Offenbacher, S., Goodson, M.J. : Levels of prostaglandin E₂, thromboxane and prostacyclin in periodontal tissues. J. Periodont. Res., 18 : 156-163, 1983.
- 6 — Duru, S., Şahin, G. : İnsan plazmasından prostaglandin E₁, E₂, F_{1a}, F_{2a} ve D₂ ekstraksiyon ayırım ve saptanması. H.Ü. Ecz. Fak. Bülteni, 1 : 18-25, 1981.
- 7 — El'Attar Tawik, M.A., Lin Hsien, S., Tira Daniel, E.: Arachidonic acid metabolism in inflamed gingiva and its inhibition by antiinflammatory drugs. J. Periodontol., 55(9): 536-539, 1984.

- 8 — Goldhaber, P., Rabadjija, L., Bayer, W.R. : Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease. JADA (special issue), 87: 1027-1033, 1973.
- 9 — Hızlı, N., Şahin, G., Şahin, F., Kansu, E., Duru, S., Karacadağ, Ş., Bakman, F., Dündar, S., Zileli, T. Telatar H.: Plasma prostacyclin levels in Behçet's disease. Lancet II 1454, 1985.
- 10 — Kayaalp, O. : Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 2. baskı, Cilt II, Nüve Matbaası, S : 1420-1422, 1982.
- 11 — Klein, D.C., Raizs, L.G.: Prostaglandins : Stimulation of bone resorption in tissue culture. Endoc, 86 : 1436-1440, 1970.
- 12 — Kutlar, F.: Dişeti ve salyada flap operasyonu öncesi ve sonrası PGBA düzeyleri üzerinde çalışmalar. Doktora Tezi, Ankara, 1981.
- 13 — Lasfarques, J.J., Saffar, J.L.: Effect of indomethacin on bone destruction during experimental periodontal disease in the hamster. J. Periodont. Res., 18 : 110-117, 1983.
- 14 — Moncada, S., Gryglevski, R., Bunting, S., Vane, J.R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin, endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. Nature., 263 : 663-665, 1976.
- 15 — Nyman, S., Schroeder, H.E., Lindhe, J. : Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. J. Periodontol., 50 : 9, 450-461, 1979.
- 16 — Offenbacher, S., Odle, B.M., Gray, R.C., Van Dyke, T.E.: Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. J. Periodont. Res., 19 : 1-13, 1984.
- 17 — Offenbacher, S., Odle, B.M., Van Dyke, T.E.: The use of crevicular fluid prostaglandin E₂ levels as a predictor of periodontal attachment loss. J. Periodont. Res., 21 : 101-112, 1986.
- 18 — Şahin, G., Şahin, F., Gündoğan, M.A., Gündoğan, N., Duru, S. : Akut eklem romatizmalı hastalarda tedaviden önce ve tedaviden sonra plazma total prostaglandin E düzeyleri. GATA Bülteni, 27: 477-484, 1985.
- 19 — Vogel, R.I.: The experimental use of anti-inflammatory drugs in treatment of periodontal disease. (A Review J. Periodontol, (Chemotherapeutics-special issue) 87-92, 1985.