

## PROSTAGLANDİNLERİN FLOROZİSTEKİ ROLLERİ

Derviş YILMAZ\* Mustafa TÜRKER\*\*  
Sevim ERCAN\*\*\*

İnsan vücudu için gerekli olan elementlerden birisi flor iyonudur. Flor; doğada, bitkilerde, suda, atmosferde ve toprakta ve dolayısıyla vücudumuzun çeşitli dokularında azar miktarda bulunur. Genellikle kalsiyumca zengin kemiklerde ve dişlerde, bir kısım yumuşak dokularda troid ve damar duvarlarında biriktiği araştırmacılar tarafından belirlenmiştir (6, 7).

Uzun süre alınan florun vücut dokuları üzerinde kronik toksik etkisi vardır ve florozis olarak adlandırılır (1,4].

Dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi yurdumuzda da çeşitli yörelerde florozis saptanmış ve bunun önemli bir sağlık sorunu olduğu gösterilmiştir (5).

Son 30 yılda yapılan bilimsel çalışmalarda, çeşitli patolojik oluşum ve sistemik rahatsızlıklarda doku otokoidlerinden olan prostaglandinlerin önemli rol oynadıkları ortaya çıkarılmıştır. Bu doku hormonlarından prostasiklin ve PGEz'nin oral biolojide çeşitli olaylarda direkt etkilerinin olduğu bugün için bilinmektedir (13 -14).

Bunlara karşın florozis olgusunda prostaglandin aktivitelerinin ne denli önemli olduğu üzerinde çalışılmamış olması, ilgimizi bu konuya yöneltmiştir.

Atom ağırlığı 19, atom numarası 9, moleküler ağırlığı 38 ve valans değerliliği 1 olan flor yer kabuğunda 0.0027 % oranında bulunur. İnsan organizmasına içme sularıyla, belirli ilaçlarla, bazı deniz hayvanlarıyla, bazı bölgelerdeki tozlar ve endüstriyel işlemler sonucu oluşan gazlar ile alınır (6, 7).

( \* ) G.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cer. Anabilim Dalı, Araş. Gör., Dr.

( \*\* ) G.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cer. Anabi. Dalı, Öğr. Üye., Prof. Dr.

(\*\*\* ) G.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı, Öğr. Üye., Doç. Dr.

FLOROZİT VE PG

TABLO I : Çeşitli yiyeceklerdeki Flor Miktarı (6)

Cinsi	Flor mik. (ppm)	Cinsi	Flor mik. (ppm)
İnek karaciğeri	5.20	Un	0.9
Piliç	1.40	Soya fasulyesi	4.0
Biftek	2.00	Havuç	0.4 - 6.9
Yumurta	1.0	Lahana	9.34
Sardunya	26.89	Soğan	10.11
Uskumru	16.1	Maya	220.0
Çay	38.0	Şarap	0.07
Mısır	0.58		

İçme suyundaki 4 ppm den yüksek flor iskelet florozisine neden olur. Flor iyonlarının absorpsiyonu esas olarak midede ve ince barsaklarda olur. Alınan miktarın genellikle % 90'ını absorbe olur. Normal plazmadaki seviyesi 0.1 - 0.2 ppm dir.

Florun vücuttan atılımı, idrar, ter ve feçes ile olur (8).

TABLO II : Faz Miktarda Flor Alımına Bağlı Olarak Organizmada Oluşan Değişiklikler :

Suda	1 ppm F :	Diş çürüğü azalır
»	2 ppm F :	Dişlerde lekelenmeler
»	8 ppm F :	İskelet yapısında deformite
»	50 ppm F :	Tiroid bezinde değişiklikler
»	100 ppm F :	Büyümede gerileme
»	125 ppm F :	Böbrek bozuklukları

Flor kemiklerde tutulmaya aşırı eğilimi olan bir elementtir. Vücutta bulunan florun % 96'sı kemikte depolanır. Flor, kemikte doymuş faza ulaştıktan sonrada kalsifiye dokulara birikimi devam eden tek elementtir.

Florozis olarak bilinen flor zehirlenmesi ilk defa 1937 de Hindistan'da Shartt tarafından endemik florozis adıyla tanımlanmış ve daha sonra çeşitli ülkelerde aynı tipteki florozis tarif edilmiştir (9).

Doğumu takiben 7-8 yaşına kadar vücuda bol miktarda flor alınması halinde lekeli mine meydana gelebilir. Daha yukarı yaşlarda normal flor oranından yüksek flor alınsada dişlerde lekelenmeler görülmemektedir.

Briggs ve arkadaşları, tavşanlarda florun, büyüme geriliğine, kilo kaybına, eklemde sertliğe, dişlerde değişikliğe neden olduğunu bildirdiler (1).

Reddy ve Srikantra, maymunlarda düşük kalsiyum ve vitamin C'li diyetin florozisi alevlendirdiğini bildirmişlerdir (10).

İskelet dokularındaki değişikliklerin patogenezi tam açıklığa kavuşmamıştır. Anormal kemik formasyonu, kortekste kalsifiye kırık adaları, deforme epifiz plağı ve genişlemiş malforme kemik trabekülleri gösterilmiştir (11).

Asrın başından beri doku hormonları sahasında yeni yeni araştırmalar yapılmakta ve maddeler ilave olmaktadır. PGI<sub>1</sub> ve tromboksan A<sub>2</sub> en önemlileridir (16).

Prostaglandinler siklopentan halkası içeren 20 karbonlu doymamış yağ asitlerinden ibarettir. Tüm prostaglandinlerin kimyasal yapılarında prostanoik asit iskeleti bulunur (17).

PG'lerin birçok dokuda benzer yapıda bulunduğu araştırmacılar tarafından gösterilmiş olup bunların tek bir madde olmadığı, birbirlerine yakın bileşik bir grup biyolojik maddeler topluluğu olduğu anlaşılmıştır (13-14).

Hormonal, fiziksel ve kimyasal olarak hücre membranı fosfolipidlerin stimülasyonu PG'lerin teşekkülünde ilk basamağı teşkil eder. Fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi fosfolipidlerden arakidonik asidin teşekkülünde etkindir. Arakidonik asid endoperoksitlerin PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub> oluşumunu sağlar. Bir sonraki basamakta da PGH<sub>2</sub>'den, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> veya TxA<sub>2</sub> gibi prostaglandinlerden birinin oluşumu gözlenir (20).

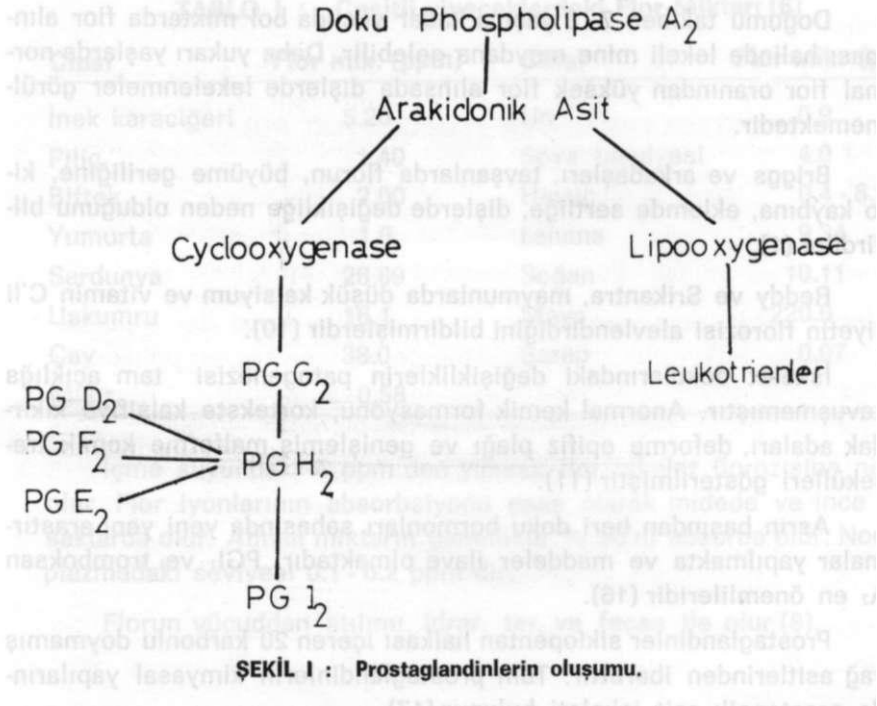
Prostaglandinlerin cins ve konsantrasyonları, doku ve enzime göre değişir. En zengin kaynak insan seminal sıvısıdır.

Kortikosteroidler, protaglandin sentezini inhibe ederler.

Nonsteroidal anti-enflamatuar ajanlarında PG sentezinde inhibe edici özellikleri vardır.

Altın tuzları, PGF<sub>2</sub>'nin sentezini inhibe ederken PGE<sub>2</sub>'nin sentezinde stimüle ederler.

## FLOROZİT VE PG



PGE<sub>2</sub>, RNA ve DNA protein sentezini stimüle ederler. PG'lerin normal ve anormal hücre büyümesinde rol oynadıkları anlaşıldıktan sonra yara iyileşmesinde ve skatris formasyonunda etkin oldukları gösterilmiştir.

PG'lerin iltihabi olgulardaki rolü çok iyi bilinmesine rağmen aksiyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. İltihabi lezyonlarda PG'lerin izole edildiği ve lokal enjeksiyonunda iltihabi cevap oluşturduğu bilinmektedir.

Rheumatoid arthritis gibi kronik enflamatuar rahatsızlığı olan hastalarda, synovial sıvıda yüksek seviyedeki PGE<sub>2</sub>'nin bu hastalardaki periarticular osteoporozisten sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (25).

Anti-enflamatuar ajanların, kronik enflamatuar olgularındaki tedavi edici yeteneklerinin, PG sentezini inhibe edici özelliklerinden kaynaklandığı görülmektedir.

Goodson ve arkadaşları (1972-74), Goldhaber (1973) periodontal hastalıklarda PGE<sub>2</sub> seviyesinin çok yüksek olduğunu yapmış oldukları seri çalışmalarda vurgulamışlardır (13-20-27-28-29-30).

Türker (1974), PGE<sub>2</sub> benzeri maddelerin diş ağrısında periferik mediatör olduğunu, bu maddenin direkt olarak ağrıdan sorumlu tutulmayıp bradikinin etkisini potansiye ettiğini bildirmiştir (21).

Harris, çalışmalarında periapikal kistlerin folliküler kistlere nazaran daha fazla PGE<sub>2</sub> ihtiva ettiğini saptamıştır (18).

Miani ve arkadaşları, kedilerde yaptıkları araştırmada PG'lerin diş sürmesi ve gelişiminde de rolü olduğunu rapor etmişlerdir (22).

Herhangi bir travma esnasında PG sentezinin hızlandığı ve PG'lerin lökositkoza neden olduklarını, Harton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (19).

## MATERYAL VE METOD

Araştırmada, 3 aylık 250-300 gr ağırlığında 15 adet diş kobaylar kullanıldı. Rastgele örnekleme yöntemi ile kontrol ve deney grupları oluşturuldu.

Deney grubunda 9 kobay, iki ay süre ile 100 ppm'lik florlu distile su ve palet yem ile beslendi (12). 100 ppm'lik florlu su, dentiflor tabletleri distile suda eritilerek, hazırlandı. Her tablette 0.533 mg NaF eşdeğer 0.25 mg F vardır.

Kontrol grubunda 6 kobay çift distile su ve standart palet yem ile iki ay beslendi.

2 ay sonra, her iki gruptan kobaylar, intraperitoneal yüksek dozda sodyum pentobarbütal zerk edilerek öldürüldüler. Mandibuladan alınan biopsilerde PG aktivitesi ve flor, kan ve dişetinden alınan örneklerde de PG aktivitesi tayin edildi. Alt çeneden alınan kemik biopsilerdeki flor tayini Maden Tetkik ve Araştırma Enstitüsü'nde yapıldı.

Deney ve kontrol gruplarında, flor ortalamaları ve PG aktiviteleri arasındaki fark student's t-testiyle araştırıldı.

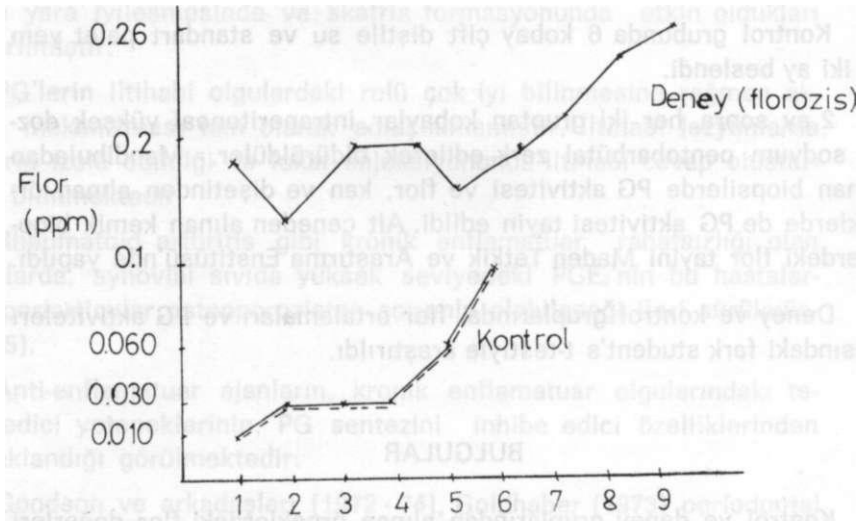
## BULGULAR

Kontrol ve deney gruplarından alınan örneklerdeki flor değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

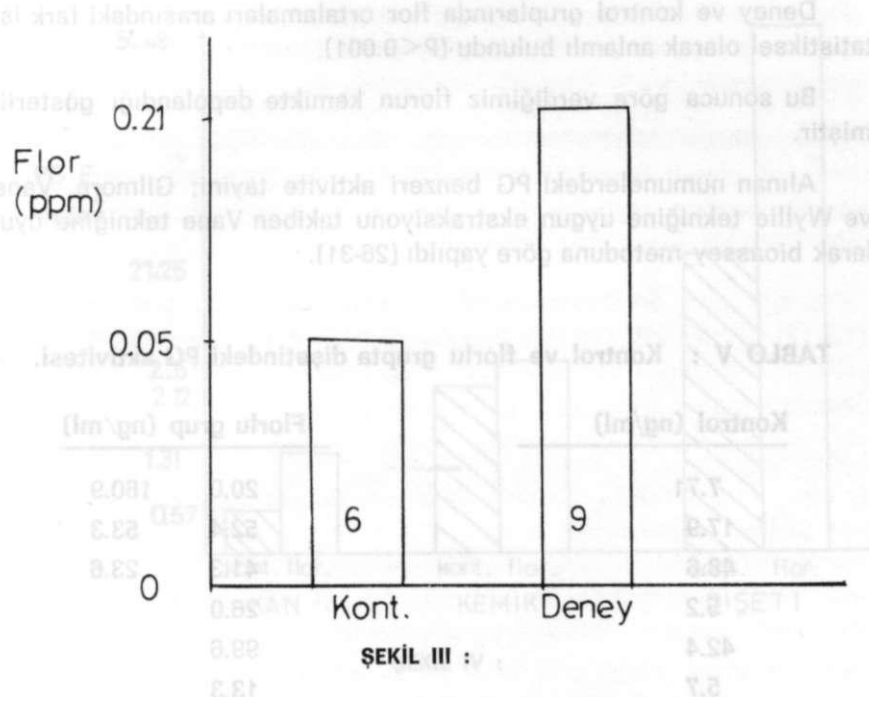
FLOROZİT VE PG

**TABLO III : Kontrol ve florlu grupta flor miktarları.**

<u>Kontrol grubu (% mg)</u>	<u>Florlu grup (% mg)</u>
0.029	0.18
0.028	0.16
0.010	0.24
0.060	0.2
0.030	0.25
0.1	0.23
	0.21
	0.22
	0.2
n=6	n=9
Ort.=0.05	Ort.=0.21
S <sub>x</sub> =0.013	S <sub>x</sub> =0.096
S =0.032	S =0.029



**ŞEKİL II :**



**TABLO IV : Kontrol ve florin grupta, kandaki PG aktivitesi.**

<u>Kontrol grubu (ng/ml)</u>	<u>Florlu grup (ng/ml)</u>
0.44	0.67
0.64	3.0
0.55	1.46
0.8	1.5
0.5	0.89
0.5	1.6
	1.14
	1.46
	0.08
<b>Ort.: 0.57±0.13</b>	<b>Ort. : 1.31±0.8</b>
<b>n = 6</b>	<b>n = 9</b>
<b>P &lt; 0.05</b>	

#### FLOROZİT VE PG

Deney ve kontrol gruplarında flor ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.001$ ).

Bu sonuca göre verdiğimiz florun kemikte depolandığı gösterilmiştir.

Alınan numunelerdeki PG benzeri aktivite tayini; Gilmore, Vane ve Wyllie tekniğine uygun ekstraksiyonu takiben Vane tekniğine uyularak bioassey metoduna göre yapıldı (26-31).

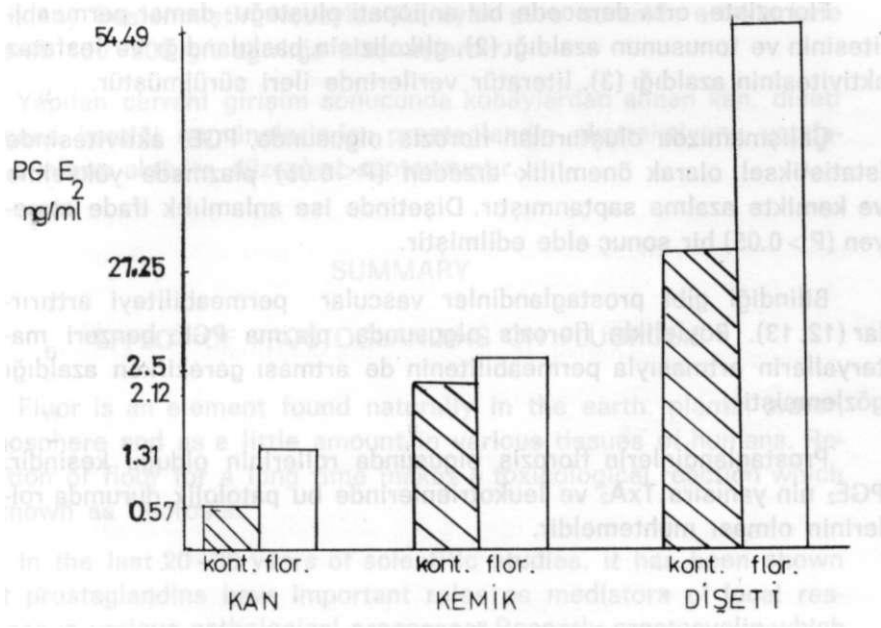
TABLO V : Kontrol ve florlu grupta dişetindeki PG aktivitesi.

Kontrol (ng/ml)	Florlu grup (ng/ml)
7.71	20.0 160.9
17.9	52.4 53.3
48.6	41.3 23.6
5.2	26.0
42.4	99.6
5.7	13.3
n = 6	n = 9
Ort.: 21.25±7.0	Ort. : 54.49±47.6

TABLO VI : Kontrol ve florlu grupta kemikteki PG aktivitesi.

Kontrol (ng/ml)	Florlu grup (ng/ml)
2.63	1.45 1.3
2.3	3.97 1.3
0.5	4.62 0.4
2.5	1.4
5.1	3.2
1.97	1.43
n = 6	n = 9
Ort. : 2.5±1.4	Ort. : 2.12±1.4





ŞEKİL IV :

Floroziste, dişetinde  $PGE_2$  aktivitesinde değişiklik olmadığı bulgularımızda gözlenip kemikte  $PGE_2$  aktivitesinin yükseldiği ve bunun yanı sıra kanda azaldığı çalışmalarımız sonucunda tesbit edilmiştir.

#### TARTIŞMA

Fizyolojik ve patolojik doku yıkılımının çeşitli aşamalarında mediatör ve/veya modülatör olarak rol oynadığı bilinen prostaglandinlerin florozis olgusundaki etkinliğine ilişkin bir literatür bilgisine rastlanılamamıştır. Bu nedenle deneysel olarak florozis oluşturulan kobaylar ile kontrol grubundaki deneklerden alınan dişeti, kan ve kemik örneklerinde  $PGE_2$  ve  $PGb$  aktivitesinin tayinine çalışılmıştır.

Literatürde, florun alınma miktarına, süresine ve deneğin yaşına bağlı olarak kemiklerde çeşitli oranlarda florun depolandığı belirtilmiştir (3). Deneyimizde 100 ppm florlu su ile 2 ay beslenen kobaylarda flor seviyesinin kontrol gruba oranla önemli derecede yüksek olması literatür bilgileriyle desteklenmektedir (12).

Floroziste, orta derecede bir anjiopati oluştuğu, damar permeabilitesinin ve tonusunun azaldığı (2), glikolizisin baskılandığı ve fosfataz aktivitesinin azaldığı (3), literatür verilerinde ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda oluşturulan florozis olgusunda, PGE<sub>2</sub> aktivitesinde istatistiksel olarak önemlilik arzeden (P<0.05) plazmada yükselme ve kemikte azalma saptanmıştır. Dişetinde ise anlamlılık ifade etmeyen (P>0.05) bir sonuç elde edilmiştir.

Bilindiği gibi prostaglandinler vascular permeabiliteyi arttırmalar (12, 13). Böylelikle florozis olgusunda, plazma PGE<sub>2</sub> benzeri maddelerin artmasıyla permeabilitenin de artması gerekirken azaldığı gözlenmiştir.

Prostaglandinlerin florozis olgusunda rollerinin olduğu kesindir. PGE<sub>2</sub> nin yanısıra TxA<sub>2</sub> ve leukotrienlerinde bu patolojik durumda rollerinin olması muhtemeldir.

## Ö Z E T

Flor; doğada, bitkilerde, suda, atmosferde, toprakta ve dolayısı ile vücudumuzun çeşitli dokularında eser miktarda bulunan bir elementtir. Uzun süre alınan florun vücut üzerinde kronik toksik etkisi vardır ve florozis denilen zehirlenme açığa çıkar.

Son 20-30 yıl içinde yapılan bilimsel çalışmalarda, çeşitli patolojik oluşumlarda prostaglandinlerin önemli rol oynadıkları ortaya çıkmıştır. Bu doku hormonlarına, aynı etkinlikte olduğu anlaşılan prostasiklinler son zamanlarda ilave edilmiştir. Doku hormonlarının hücre membranındaki siklik enzimler tarafından oluşturulan ve sayıları 20'yi geçen çeşitli deriveleri olduğu ve bir çok dokuda benzer yapıda bulunduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Prostasiklin ve prostaglandinlerin oral biyolojide çeşitli olaylarda direkt etkilerinin mevcut olduğu bugün için bilinmesine karşın aktiviteleri arasında florozis olgusunun ne denli önemli olduğu üzerinde fazla çalışma yapılmamıştır. Araştırmaya üç aylık 250-300 gr. ağırlığında 15 dişi kobay üzerinde başlanılmış ve rastgele örnekleme ile 9 kobay iki ay süre ile 100 ppm'lik florlu distilesu ve standart palet yem ile bakıma alınmışlardır. Kontrol grubunda 6 kobay çift distilesu ve standart palet yem

ile iki ay beslenmiştir. Kobaylar iki aylık süre sonunda erişkin hale gelerek 450-500 gr. ağırlığa ulaşmışlardır.

Yapılan cerrahi girişim sonucunda kobaylardan alınan kan, dişeti ve çene kemiği numunelerinden prostaglandin ekstraksiyonu yapılarak bunların aktivite düzeyleri saptanmıştır.

## SUMMARY

### EFFECT OF PROSTOGLANDINS ON FLUOROSIS

Fluor is an element found naturally in the earth, plants, water, atmosphere and as a little amount in various tissues of humans. Reception of flour for a long time makes a toxicological reaction which is known as fluorosis.

In the last 20 - 30 years of scientific studies, it has been shown that prostaglandins have important roles as mediators of local responses in various pathological processes. Recently prostacyclin which acts similarly to prostaglandin, is included into tissue hormones. Several workers suggest that these tissue hormones have more than 20 substituent which are released from the tissue membrane by the action of the cyclic enzymes. The effect of prostaglandin and prostacyclin on different phenomenon in oral biology are well, known, but there aren't any sufficient investigation to determine the roles of these autoids in fluorosis. The purpose of this study is to investigate the role of prostaglandins in fluorosis.

15 female guinea pigs about 3 month of age and weighing 250-300 gr. were used in this study. These guinea pigs were fed with Standard palette fodder and distilled water with 100 ppm fluor. For the control group, Standard palette fodder and distilled water were used.

After feeding them for 2 months, all guinea pigs became mature and their weights were 450 - 500 gr.

Blood, gingiva and jaw specimens were obtained from 15 guinea pigs. Prostaglandin like activity of the specimens were determined.

## FLOROZİT VE PG

### KAYNAKLAR

- 1 — Briggs, G.M., Phillips, P.M.: Development of fluorine toxicosis in the rabbit. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 8 : 30, 1952.
- 2 — Baylink, D., Bernstein, D.S. : The effect of fluorine therapy on metabolic bone disease. Clin. Orthop., 55: 51, 1967.
- 7 — Weidman, S.M., Weatherell, J.A. : The uptake and distribution of Fluorine in bones. J. Path. Bact., 78 : 243, 1959.
- 4 — Epker, N.B.: A quantitative microscopic study of bone remodelling and balance in a human skeletal fluorosis. Clin. Orthop., 55 : 87, 1967.
- 5 — Ata, P. : İsparta'da endemik fluoroz ve diş çürüğü, ist. 1955.
- 6 — World Health Organization Monograph Series No : 59 Fluoride and human Health, Geneva, 1970.
- 7 — Rosenquist, J. : Effect of supply and withdrawal of fluoride. Apta Path. Microbiol. Scand., 5 : 630, 1973.
- 8 — Anausya, A., Narasinga, B.S. : Hydroxyproline peptides of urine in fluorosis, Clin. Chem. Apta., 56 : 121, 1974.
- 9 — Teotia, M., Teatia, J.P.S. Kunwar, K.B. : Endemic skeletal fluorosis Arch. Dis. Child., 46 : 686, 1971.
- 10 — Miller, E.J., Martin, G.R. : The collagen of bone. Clin. Orthop., 59 : 195, 1968.
- 11 — Belanger, L.F., Visek, W.J., Lotz, W.E., Comar, C.L : The effect of fluoride feeding on the organic matrix of bones and teeth of pigs as observed by autoradiography after in vitro uptake of Ca and S. J. Biophys. Biochem. Cytol., 3(4) : 559, 1957.
- 12 — Roberts, G.J.: Fluoride tablets. A potential household hazard. J. Dent., 2 : 183, 1974.
- 13 — Anderson, G. : The prostaglandins, Conn. Med., 40 : 663, 1976.
- 14 — Weeks, J.R. : Prostaglandins, Ann. Rev. Pharmacol., 12 : 312, 1972.
- 15 — Levis, J.P. : PG's in inflammation, Red. End. Soc, 22 : 389, 1977.
- 16 — Türker, R.K.: Prostaglandinler sahasında yeni gelişmeler, TÜBİTAK Sempozyum, 1979.
- 17 — Bergstrom, S., Carlson, LA. and Weeks, J.R. : The PG's : A family of biologically active lipids, Pharmacol. Rev., 20 : 1, 1968.
- 18 — Harris, M.J. et al. : Pg production and bone resorption by the benign dental cyst, Nature, 245 : 213-235, 1973.
- 19 — Harton, R. : Leukocytes and bone resorption, Sci., 177, 1975.
- 20 — Raucher, F. : PG's in clinical dentistry, NYDJ, 47 : 267-270, 1977.
- 21 — Türker, M.N.: Ağrılı ve ağrısız iltihabi dentoalveoler dokuda prostaglandin seviyesi, A.Ü. Dişhek. Fak Der., 14 (31 : 234, 1980.

- 22 — Miani, C. et al. : PGE<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> in tooth germ. J. Dent. Res., 57 : 702, 1978.
- 23 — Kaley, G. and Weiner, R.: PGE<sub>2</sub> : A potential mediator of the inflammatory response, Ann. N.Y. Acad. Sci., 180 : 338-350, 1971.
- 24 — Moncada, S. and Vane, J.R. : Interaction between anti-inflammatory drugs and inflammatory mediators. Reference to products of arachidonic acid metabolism, Agents actions, 3 : 141, 1977.
- 25 — Biochem. Pharm., 27 : 1611-1623, 1978.
- 26 — Vane, R.J.: The case of isolated organs for detecting active substances in the circulating blood, Br. J. Pharmacol., 23 : 366-373, 1964.
- 27 — Goldhaber, P. Rabadjji, et al.: Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease, JADA, 87 : 1027, 1973.
- 28 — Goodson, J.M. : PG's : Potential mediators of periodontal disease J. of Dent. Research 1 ADR abs 1972.
- 29 — Goodson, J.M., Dewhirst, F.E. and Brunetti, A. : PGE<sub>2</sub> levels and human periodontal disease, Prostaglandins, 6 : 81-85, 1974.
- 30 — Goodson, J.M., Dewhirst, F.E. and Brunetti, A : PGE<sub>2</sub> levels and human periodontal disease, Prostaglandins, 10: 811, 1974.
- 31 — Gilmore, N., Vane, J.R., Wyllie, S.H. : Prostaglandin release by the spleen; Nature, 218 : 1135, 1968.