

ÇEKİM YARALARINDA İNDOMETASİN'İN LOKAL VE SİSTEMİK TATBİKİNDE PROSTAGLANDİN AKTİVİTESİNİN DENEYSEL OLARAK SAPTANMASI

Füsun GÜNGÖR*

Mustafa TÜRKER**

Nadir GÜNGÖR***

Ateş ERİNANÇ****

Trauma, ameliyat ve çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmanın iç ve dış yüzünde, organ ya da dokuların devamlılığının bozulması durumu yara olarak tanımlanır (35).

Çene cerrahisinin en geniş ilgi alanını oluşturan çekim olayı ise yara çeşidi bakımından, hem yumuşak hem de sert dokuyu ilgilendirdiği için basit bir yara tipi olmayıp kompoze bir yara olmaktadır. Çekim yarasında büyük miktarda doku kaybı olması iyileşmeyi daha karışık bir hale getirir. Yani sekonder bir yara iyileşmesi söz konusudur (28).

Yara iyileşmesinin ana prensipleri oluşurken ortaya iltihabi olay şeklinde biyolojik bir reaksiyon çıkmaktadır (28). Son yıllarda iltihabın farmakolojisi ile ilgili yayınlarda organizmanın çeşitli dokularında histamin, serotonin, bradikinin gibi endojen mediatörlere ilaveten son yıllarda prostaglandinlerle ilgili çalışmaların çokluğu dikkat çekmektedir. Değişik araştırmacılar prostaglandinlerin vücuttaki çeşitli iltihabi durumlardaki rollerini ortaya koymuşlardır (10, 14, 33, 34).

Dişhekimliğinde bu saydığımız endojen mediatörlerle, özellikle prostaglandinlerle yapılmış çalışmalar daha çok dişeti ilti-

(*) Dr., G.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı.

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

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

(****) Dr., G.Ü. Dişhek. Fak. Oral Diağnoz ve Radyoloji Bilim Dalı.

ÇEKİM YARALARINDA PROSTAĞLANDIN AKTİVİTESİ

hapları, alveol rezorbsionları, yumuşak doku yara iyileşmesi ve diğer ağız dokuları üzerindeki çalışmalarla sınırlı kalmaktadır.

Ağız cerrahisinde çekim yaralarında prostaglandin aktivite düzeyinin incelenmemiş olması düşüncesinden hareketle çekim yaralarında indometasinin lokal ve sistemik uygulaması ile prostaglandin aktivitesinin deneysel olarak saptanması çalışmamızın amacını oluşturmuştur.

GENEL BİLGİLER

— *Prostaglandinler* :

Prostaglandinler **20** karbon atomlu doymamış yağ asitlerinden türeyen ve güçlü bir biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir (**4**).

1930'lu yıllarda Goldbad ve Euler birbirlerinden habersiz olarak vesicula seminalis sıvısında düz kasları kontrakte edici ve vazodepresör bir aktivitenin bulunduğunu göstermişler. Von Euler prostat salgısı içinde bol miktarda bulunması nedeniyle bu aktif maddeye Prostaglandin (PG) ismini vermiştir (**5**).

Bergström ve arkadaşları tarafından **1960** yıllarında PGE₁ (prostaglandin E₁) ve PGE₁alfa olarak isimlendirilen iki prostaglandin kristal şeklinde izole edildi (**1, 2**).

1978 yılında Monkada ve arkadaşları (**18**) prostasiklini bulmuşlar ve bu maddenin damar içinde trombositlerin damar duvarına yapışmalarını ve kendi aralarında kümeleşmelerini önleyen önemli bir hormon olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra bu madde Johnson ve arkadaşları tarafından prostasiklin (PGI₂) olarak isimlendirilmiştir (**13**).

1970'lerden itibaren Samuelsson ve diğerleri bu konuda çalışmalarını sürdürmüşlerdir. Bergström, Samuelsson ve Vane bu alandaki çalışmalarından dolayı **1982** Nobel Tıp Ödülünü almışlardır (**16**).

Prostaglandinlerin hemen hemen bütün vücut dokularında ve sıvılarında buldukları saptanmıştır. İnsan vesicula seminalis'inde çok miktarda bulunmaktadır (**20**).

Bundan başka uterus, santral sinir sistemi, plasenta, glandula thyroidea, yağ dokuları, böbrek, akciğer, timus, dalak, glandula suprarenalis, ovaryumlar, dişeti, gastrointestinal mukoza ve iriste buldukları gibi amnion sıvısı, menstruasyon sıvısı, kan ve eklem sıvılarında da buldukları gösterilmiştir (3, 15, 19, 22, 26).

Fosfolipitlerden oluşan ve prostaglandinlerin öncüsü olan 3 doymamış yağ asidi vardır. Bunlar dihomolinoleik asit, Arakidonik asit ve 5, 8, 11, 14, -7 - Eicosapentaenoic asit.

Hücre membranında arakidonik asidin diğer iki yağ asidine göre çok daha fazla bulunması nedeniyle vücutta en fazla oluşan prostaglandinler dienoik (2 serisi) olanlardır.

Arakidonik asit insan vücudunda ya diyetle bulunan linoleik asitten türetilir veya yiyecek maddeleri ile vücuda alınır. Daha sonra hücre membranlarındaki fosfolipitlerin yapısı olarak esterleştirilir. Prostaglandinlerin esas kaynakları hücre membranlarındaki fosfolipitlerdir.

PGE ve PGF'ler dolaşan kan içinde akciğerler, karaciğer ya da böbrek korteksinde geçerken buradaki ya da sentezlendikleri dokularda bulunan enzimler tarafından hızla inaktive edilirler. PGE2'nin % 95'i akciğer dolaşımından bir kez geçişleri sırasında inaktive olmaktadır (21).

Prostaglandinlerin parçalanmasını katalize eden enzimler vücutta yaygın olarak akciğerler, dalak, böbrek, barsak, yağ dokusu, karaciğer ve testislerde bulunur (23).

1971 yılında yapılan çalışmalarda aspirin ve indometasin'in değişik sistemlerde prostaglandinlerin açığa çıkmasına mani olduğunu gösteren gözlemlere rastlanmaktadır (6,32).

1971 yılında Smith ve Willis (24) insan trombositlerinde prostalandinin ortaya çıkışını indometasin ve aspirinin kuvvetle inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

1974 yılında Goodson ve arkadaşları da insan paradonsiumunda PGE2 düzeyini çok yüksek bulmuşlar ve 3 gün süre ile uyguladıkları aspirin tedavisi ile dentoalveoler materyalde PGE2 benzeri aktivite düzeyini çok anlamlı olarak düşürmüşlerdir.

Türker (26, 27) ise akut dentoalveoler dokuda yaptığı bir çalışmada aspirin kullanarak iltihaplı dokulara oranla PG aktivitesinde anlamlı bir düşüş gözlemiştir.

1973 de Goldhaber ve arkadaşları in vitro olarak alveol kemiğindeki rezorbsiyonda prostaglandinlerin rolü olduğundan bahsetmişlerdir (9)

Yine 1973'de Harris ve arkadaşları prostaglandinlerin kist çevresi kemik dokusunda rezorbsiyon oluşturabileceğini ve kültürlerde indometazin etkisi ile prostaglandin sentezinde bir azalma olacağını belirtmişlerdir (11).

Türker ve arkadaşları 1973 - 75'lerde PGE₂ benzeri maddelerin diş ağrısında periferik mediatör olduğunu, bu maddenin direk olarak ağrıdan sorumlu tutulmayıp bradikinin'in etkisini potansiye ettiğini bildirmişlerdir (25).

— *İndometasin:*

İndometasin narkotik ve steroid yapıda olmayan analjezikler grubundan antiinflamatuvar, antipiretik, ve analjezik bir ilaçtır (17).

İndometasin'in kuvvetli etkisi ve yan etkileri nedeniyle gelişigüzel kullanılmaması ve en düşük dozunun kullanılması gerekir. Özellikle günde 150 - 200 mg.'ı geçen dozlarda yan tesirlerinde artma gözlenir (16).

Son zamanlarda indometasin'in kırık iyileşmesini geç bıraktığına dair çalışmalar yapılmıştır (12, 29).

Huusko ve arkadaşları, sıçanlarda diş çekim yaralarının iyileşmesi üzerine indometasin'in etkisini incelemiş ve indometasin'in epitel ve ona bitişik bağ dokusu üzerine hiç bir etkisinin olmadığını, buna karşın kemik iyileşmesini geciktirdiğine dair rapor hazırlamışlardır (12).

Flower, indometasin ve benzeri ilaçların etkilerini siklooksijenaz enzimini inhibe ederek siklik endoperoksitlerin yapımını engellemek suretiyle gösterdiğini bildirmiştir (7).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda seks ayrımı yapılmaksızın ağırlıkları **160-200** gr. arasında değişim gösteren toplam **90** adet albino cinsi sıçan ve İndometasin (ENDOL - Deva) kullanıldı.

Sıçanlar üç gruba ayrıldılar :

1 — Sistemik olarak indometazin verilen grup (**30** adet)

2 — Kontrol grubu (**30** adet)

3— Lokal olarak indometazin uygulanan grup (**30** adet)

1. Gruptaki **30** adet sıçana % 5'lik karboksimetilsellüloz* süspansiyonu içerisinde günde iki kez mide sondasıyla, per oral olarak, kilogram başına **2** mg. olmak üzere **5** gün süre ile indometazin verildi.

Diş çekiminden **3** saat evvel indometasin verilen bu gruptaki sıçanların hafif eter anestezisi altında üst sağ çenelerindeki bütün molar dişler kök davyesiyle çekildi.

2. Gruptaki **30** adet sıçan da aynı işlemleri gördü, yalnız **1.** gruptan farklı olarak sadece karboksimetilsellüloz verildi.

3. Gruptaki **30** adet sıçanında üst sağ çene molar dişleri çekildikten sonra **25** mg.'lık indometasin bir damla gliserinle pat haline getirilip **50** parçaya bölündü ve bir parçası lokal olarak çekim yerlerine konuldu.

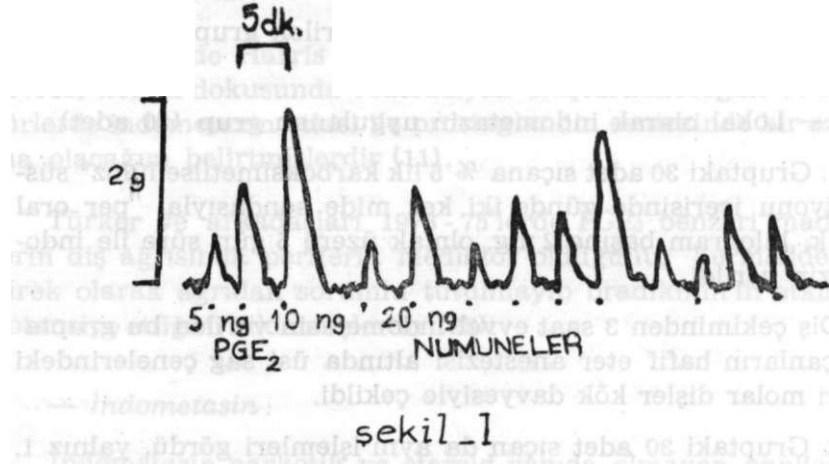
Her üç gruptaki hayvanlar **2, 5, 7, 10, 15** günlük alt gruplara ayrıldı. Herbir grupta **6** adet hayvan bulunduruldu. **2** günlük grubun dışındaki gruplara **5** gün süre ile sabah - akşam indometazin verilmeye devam edildi. Her üç gruptaki hayvanlar **2, 5, 7, 10, 15.** günlerde öldürüldü. Üst sağ çenenin çekim bölgesi yumuşak doku ve kemik dokusu ile birlikte çıkarıldı. Alınan örnekler numaralanmış ve grupları yazılmış tüplere konuldu. —**20**°C'da donduruldu.

Deneyin bundan sonraki aşamasında dokudan PG benzeri maddenin ekstraksiyonu Gilmore, Vane ve Willie'nin tarif ettiği yöntemle yapıldı (8).

(*) Selkim, Sodyum Karboksimetilsellüloz, 2460 cp, % 2.

Deneyin son aşamasında ise Bioassey Yöntemi ile ekstraksiyonu yapılan PG benzeri maddenin ölçümü gerçekleştirildi.

Bunun için PG'lerfe karşı duyarlılığı fazla olan sıçan mide fundus kası kullanıldı. Kas preparatı Vane tarafından tarif edilen yöntemle göre hazırlandı (31).



Devamlı olarak kreps solüsyonu ile perfüze edilen bu kasın standart PGE₂ uygulanarak elde edilen kasılmaları PG doz-cevap eğrilerini oluşturmak üzere milimetrik kâğıt üzerinde işaretlendi (Şekil 2).

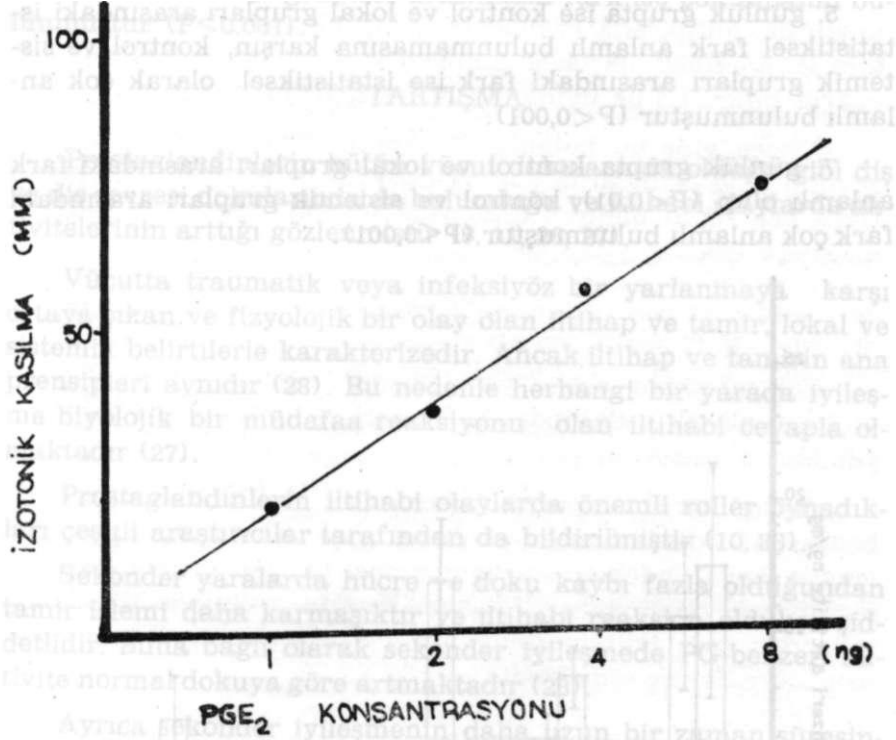
PGBA'nin değerleri ortalamaları ve standart hataları istatistiksel yöntemlerle belirlendi. Değişik grupların ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olup olmadığı Student'in «t» testine göre saptandı.

BULGULAR

Ekstraksiyonları yapılarak biyolojik miktar tayini için saflaştırılan PGB maddenin ölçümü sıçan mide fundus kasını kullanmak suretiyle gerçekleştirilmiştir.

Bunun için önce standart PGE₂* ile kasta elde edilen kasılmalar PG doz-cevap eğrisini oluşturmak üzere milimetrik kâğıda işaretlendi (Şekil 2).

(*) Upjon. Cont. Kalamazoo. Michigan, U.S.A.



şekil_2

Her bir hayvana ait 0,5cc'lik materyol test organı üzerinden geçirilmek suretiyle cevaplar tesbit edilmiş ve ortaya çıkan kasılmanın ne kadar PGE₂'ye karşılık geldiği doz-cevap eğrisinde tesbit edilmiştir.

Gruplara ait doku materyalinin ve standart PGE₂ değerlerinin izole sıçan mide fundus kasında oluşturduğu kasılmalara ait trase örneği Şekil 1'de görülmektedir.

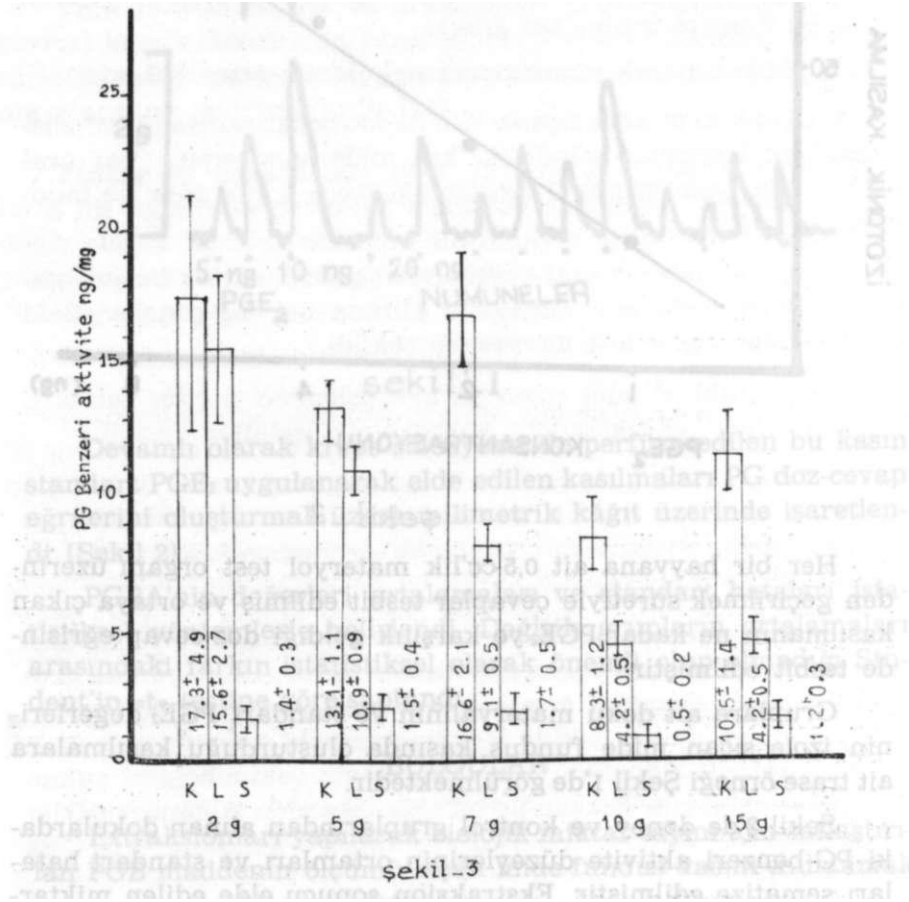
Şekil 3'de deney ve kontrol gruplarından alınan dokulardaki PG-benzeri aktivite düzeylerinin ortamları ve standart hataları şematize edilmiştir. Ekstraksiyon sonucu elde edilen miktarlar dokuda ng/mg. olarak hesaplanmıştır.

2. günlük grupta kontrol ve lokal grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrol ve sistemik gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir değer ifade etmektedir (P<0,01).

ÇEKİM YARALARINDA PROSTAGLANDİN AKTİVİTESİ

5. günlük grupta ise kontrol ve lokal grupları arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmamasına karşın, kontrol ve sistemik grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur ($P<0,001$).

7. günlük grupta kontrol ve lokal grupları arasındaki fark anlamlı olup ($P<0,01$), kontrol ve sistemik grupları arasındaki fark çok anlamlı bulunmuştur ($P<0,001$).



Yine 10. gün grubunda lokal ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlı olarak gözlenmekte ($P<0,02$), kontrol ve sistemik grupları arasında ise fark yine çok anlamlı olmaktadır ($P<0,001$).

15. gün grubunda kontrol ve lokal grupları arasındaki fark anlamlılık göstermekte ($P<0,005$)'dir. Yine 15 günlük grubun

sistemik ve kontrol grupları arasındaki fark ise çok anlamlı bulunmuştur ($P < 0,001$).

TARTIŞMA

Prostaglandinlerin bütün vücut dokularında olduğu gibi diş ve diş çevresi dokularında da bulunduğu ve iltihabi olaylarda aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir (9, 11, 26, 27).

Vücutta travmatik veya infeksiyöz bir yaralanmaya karşı ortaya çıkan ve fizyolojik bir olay olan iltihap ve tamir, lokal ve sistemik belirtilerle karakterizedir. Ancak iltihap ve tamirin ana prensipleri aynıdır (28). Bu nedenle herhangi bir yarada iyileşme biyolojik bir müdafaa reaksiyonu olan iltihabi cevapla olmaktadır (27).

Prostaglandinlerin iltihabi olaylarda önemli roller oynadıkları çeşitli araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (10, 33).

Sekonder yaralarda hücre ve doku kaybı fazla olduğundan tamir işlemi daha karmaşıktır ve iltihabi reaksiyon oldukça şiddetlidir. Buna bağlı olarak sekonder iyileşmede PG-benzeri aktivite normal dokuya göre artmaktadır (28).

Ayrıca sekonder iyileşmenin daha uzun bir zaman süresinde gerçekleşmesine paralel olarak PG aktivite düzeyi de anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır (30).

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular, sekonder iyileşmede iltihabi reaksiyonun uzun sürmesine bağlı olarak PG-benzeri aktivitenin uzun süre yüksek kaldığını doğrulamaktadır.

Prostaglandin biyosentezi analjezik-antiinflamatuvar maddelerle kuvvetle inhibe edilirler (32).

Harris ve arkadaşları da prostaglandinlerin diş dokularında oluşturdukları rezorpsionu araştırdıkları çalışmalarında indometasin ilavesi ile prostaglandinlerin sentezinde bir azalma olduğunu gözlemişlerdir (11).

Türker de yaptığı bir çalışmada akut dentoalveoler iltihaplı dokuda aspirin kullanılmasının kullanılmayanlara oranla PG iktivitesinde anlamlı bir düşüş ortaya çıkardığını göstermiştir (26, 27).

Bizim elde ettiğimiz bulgular da prostaglandin sentezinin, analjezik, antipiretik özelliklere sahip indometasin, aspirin gibi anti-inflamatuar ilaçlarla inhibe edildiğini bildiren araştırmacıların bulguları ile uyum göstermektedir (9,10, 32).

Ayrıca yine bu bulgular Türker'in PG-benzeri aktivite düzeyinin akut safhalarda yüksek düzeyde olduğu, yara kronikleştikçe azaldığını bildiren araştırmalarındaki bulguları doğrulamaktadır (26, 27).

ÖZET

Çalışmamızda çekim yaralarında indometasin'in sistemik ve lokal olarak tatbikinde PG-benzeri aktivite düzeyinin tayini yapıldı.

Sonuç olarak, sistemik indometasin verilen gruptaki PG - benzeri aktivitede kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş gözlenmiş, Lokal indometasin uygulaması yapılan grupta ise böyle bir gözlem yapılmamıştır. Ayrıca kontrol grubunda izlediğimiz sekonder yara iyileşmesinde PG-benzeri aktivite yüksek olup uzun süre devam etmektedir.

SUMMARY

«Experimental determination of prostaglandin activity in extraction wounds in local and parenteral administration of Indomethacin.»

In this study, the prostaglandin-like activity was determined in extraction wounds in which indomethacin was administered locally and generally.

Results showed that there was a significant decrease in PG - like activity in parenteral administration when compared with the control group. No such finding was present in the group of local application. In addition, PG-like activity was high and long lasting in seconder wound healing in control group.

KAYNAKLAR

1. BERGSTRÖM, S. and SJÖVALL, J. : Isolation of Prostaglandin F from Sheep Prostate Glands. *Açta Chem. Scand.*, 14 : 1693-1700, 1960.
2. BERGSTRÖM, S. and SAMUELSSON, B. : The Prostaglandins. *Endeavour*, 27 : 109-113, 1968.
3. ELATTAR, T.M.A. : Prostaglandin E₂ in Human Gingiva in Health and Disease and its Stimulation by Female Sex Steroids. *Prostaglandins*, 11 : 331-341, 1976.
4. ELATTAR, T.M.A. : Prostaglandins2: Physiology, Biochemistry, Pharmacology and Clinical Applications. *J. Oral Pathol.*, 7 : 175-207, 1978.
5. EULER, U.S. von : On the Specific Vasodilating and Plain Muscle Stimulating Substance from Accessory Genital Glands in Man and Certain Animals (Prostaglandin and Vesiglandin). *J. Physiol (Lond)*. 88 : 213-234, 1936.
6. FERREIRE, S.H., MONCADA, S. and VANE, J.R. : Indomethacin and Aspirin Abolish. Prostaglandin Release from the Spleen. *Nature, New Biol.*, 231 : 237-239, 1971.
7. FLOWER, R.J. : Steroidal Anti-inflammatory Drug as Inhibitors of Phospholipase A₂. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, 3 : 105-112, 1978.
8. GILMORE, N., VANE, J.R., WYLLIE, S.H. : Prostaglandine Release by the Spleen. *Nature*, 218 : 1135-1140, 1968.
9. GOLDHABER, P., RABADJIJA, L., BEYER, W.R. and KORNHAUSER, A. : Bone Resorption in Tissue Culture and its Relevance to Periodontal Disease. *J.A.D.A.*, 87 : 1027-1033, 1973.
10. GREAVES, M.W., SONDERGAARD, J. and Mc DONALD-GIBSON, W. : Recovery of Prostaglandins in Human Cutaneous Inflammation. *Brit. Med. J.*, 2 : 258-260, 1971.
11. HARRIS, M., JENKINS, M.V., BENNETT, A. and WILLS, M.R. : Prostaglandin Production and Bone Resorption by Dental Cysts. *Nature*, 254 : 213-215, 1973.
12. HUUSKO, P.J., NIEMINEN, L.H.E. and NIEMTNER, L.S. : The Effect of Indomethacin on Tooth Extraction Wound Healing in Rats. *Experientia (Basel)*. 31 : 1056-1058, 1975.
13. JOHNSON, R.A., MORTON, D.R., KINNER, J.H., GORMAN, R.R., Mc GUIRE, J.C., SUN, F.F., WITTAKER, N., BUNTING, S., SALMON, J., MONCADA, S. and VANE, J.R. : The Chemical Structure of Prostaglandin x (Prostacyclin). *Prostaglandins*. 12 : 915-928, 1976.
14. KALEY, G. and WEINER, R. : Prostaglandin E₂ : Potential Mediator of the Inflammatory Response. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 180 : 338-350, 1971.
15. KARIM, S.M.M. : Identification of Prostaglandins in Human Amniotic Fluid. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 73 : 903-908, 1966.
16. KAYAALP, S.O. : (Rasyonel Tedavi Yönünden) Tıbbi Farmakoloji. 2. Baskı. 3 Cilt, Nüve Mat., Ankara, 1983.
17. LIM, R.K.S. : Salicylate Analgesia. In : *The Salicylates. A Critical Bibliographic Review*, Ed.by Smith, M.J.H. and Smith, P.K. Wiley, Newyork, 1966 b.

ÇEKİM YARALARINDA PROSTAGLANDİN AKTİVİTESİ

18. MONCADA, S., GRYGLEWSKI, R., BUNTING, S. and VANE, J.R. : An Enzyme Isolated From Arteries Transforms Prostaglandin Endo-Peroxides to an Unstable Substance that Inhibits Platelet Aggregation. *Nature*, 263 : 663-665, 1976.
19. PICKLES, V.R., HALL, W.R., BEST, P.A. and SMITH, G.N. : Prostaglandins in Endometrium and Menstrual Fluid from Normal and Dysmenorrhoeic Subjects. *J. Obstet. Gynaec. Britk. Cwith.*, 72 : 185-192, 1965.
20. PICKLES, V.R. : The Prostaglandins. *Bio. Rev.*, 42 : 614-652, 1967.
21. PIPER, R.J., VANE, J.R. and WYLLIE, J.H. : Inactivation of Prostaglandins by the Lungs. *Nature*, 225 : 600-604, 1970.
22. PIPER, P. and VANE, J.R. : The Release of Prostaglandins from Lung and Other Tissues. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 180 : 363-385, 1971.
23. SAMUELSSON, B., GRANSTROM, E., GREEN, K., HAMBERG, M. and HAMMARSTROM, S. : Prostaglandins. *Annu. Rev. Biochem.*, 44 : 669-694, 1975.
24. SMITH, J.B. and WILLIS, A.L. : Aspirin Selectively Inhibits Prostaglandin Production in Human Platelets *Nature (New Biol)*, 231 : 235-237, 1971.
25. TÜRKLER, M.N. and TÜRKER, R.K. : A Study on the Peripheral Mediators of Dental Pain. *Experienta*, 30 : 932-933, 1974.
26. TÜRKER, M.N. : Diş ve Dento-alveolar Ağrı Patogeneğinde Rol oynayan Periferik Mediatörler Hakkında Deneysel ve Klinik Çalışmalar. Doçentlik Tezi, Ankara 1976.
27. TÜRKER, M.N. : Ağrılı ve Ağrısız İltihabi Dentoalveolar Dokuda Prostaglandin Seviyesi. *I.Ü.D.H. Pak. Der.*, 14 : 234-247, 1980.
28. TÜRKER, M.N. : Primer ve Sekonder yara iyileşmesinde Prostaglandin Düzeyi. *Supp. 4*, 1981.
29. RQ, J., SUDMANN, E. and MARTON, F.P. : Effect of Indomethacin on Fracture Healing in Rats. *Açta Orthop. Scand.* 47 : 588-599, 1976.
30. ROBBINS, S.L. : Inflammation and Repair. *Pathologic Basis of Disease*, W.B. Saunders Co., Philadelphia. London, Toronto, 1974.
31. VANE, J.R. : A Sensitivi Method for Assay of 5-Hydroxytryptamine. *Br. J. Pharmacol.*, 12 : 344-351, 1957.
32. VANE, J.R. : Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs. *Nature (New Biol.)*, 231 : 232-235, 1971.
33. VELO, G.P., DUNN, C.J., GIROUD, J.P., TIMSIT, J. and WILLOUGHBY, D.A. : Distribution of Prostaglandins in Inflammatory Exadute. *J. Path.*, 111 : 149-158, 1973.
34. WILLIS, A.L. : Parellel Assay of Prostaglandin-Like Activity in Rat. Inflammatory Exudate by Means of Cascade Superfusion. *J. Pharm. Pharmac.*, 21 : 126-128, 1969.
35. WAITE, E.L. : *Textbook of Practical Oral Surgery*. Lea and Febiger. Philadelphia, 1972.