

B₁₂ Vitaminin Ağız Hastalıklarının Tedâvisindeki Rolü (*)

Dr. Füsün Ayabakan (**)

G İ R İ Ő

Vücut hücreleri tarafından yapılamayan fakat organizmanın sağlığı için elzem olan çok az miktarları bile etkili olmakla beraber, eksik alınmaları hâlinde önemli hastalıklar meydana getirebilen maddelere bilindiği gibi vitamin adı verilmektedir (8, 10).

Ağızda meydana gelen çeşitli ülserasyonlar ve aftöz stomatitlerin tedâvilerinde vitaminlerin etkili olup olmadığı bu güne kadar yeterince araştırılmamıştır. Bu sebepten bu çalışmamızda biz recurrent aftöz stomatitli ve gingivitisli hastalarda organizma için gerekli vitaminlerden biri olan B₁₂ vitamininin etkisini incelemek istedik. Yine B₁₂ vitamininden yoksun gıda ile beslenen ve özel surette yetiştirilen sıçanlarda B₁₂ vitamini yüklemesi yaparak ağızda meydana getirilen kesik ve ezik yaralarının iyileşmesinde bu vitaminin rolünü meydana çıkarmaya çalıştık.

(*) 3-8 Ekim 1981 tarihleri arasında İzmirde yapılan Türk Dişhekimliği Kongresinde sunulmuştur.

(**) İst. Üniv. Dişhekimliği Fakültesi Ağız - Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı.

B₁₂ vitamini tabiatta, toprakta, suda, yağda, bağırsak veya midede gelişen bakteri ve mikroorganizmalarda bulunabilir. İnsan diyetinde B₁₂ vitamini ihtiva eden gıdalar özellikle karaciğer, deniz mahsulleri, et, süt, yumurta gibi hayvansal menşelidirler. Vitamin B₁₂ sadece muayyen mikroorganizmalar tarafından sentez edilmektedir ve vitaminler arasında özel bir yeri vardır (4, 6, 7, 9, 13, 17).

MATERYAL ve METOD

Bu amaçla çalışmalarımız klinik ve deneysel olmak üzere iki bölümde yapılmış; klinik çalışmalarımız da iki grup hasta üzerinde uygulanmıştır.

Birinci grupta 20 gingivitisli hasta bulunmaktadır. Bu hastalar İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız Hastalıkları Kürsüsüne başvuran hastalar arasından herhangi bir yaş ve cinsiyet farkı gözetmeden seçilmiştir. Ancak, diş eti iltihabının lokal sebeplerle meydana gelmiş olmasına dikkat edilmiştir. Deneylerin başında bütün hastalarımıza Ultra Sonik bir aparey ile detartraj yapılmış ve lokal etkenler ortadan kaldırılmıştır. Daha sonra bütün hastaların diş etlerinden biopsi materyali alınmıştır.

Hastalar 10'ar kişilik iki alt gruba ayrılmışlardır. Birinci alt gruptaki 10 hastaya gün aşırı 1000 µg B₁₂ vitamini ihtiva eden 1 cc'lik *Cytamen* (Glaxo) ampullerinden i.m. yapılmıştır. Deneylerin sona erdiği 14 üncü günde ise biopsi alınan bölgenin hemen yanından bir biopsi materyali daha alınmıştır. İkinci alt gruptaki 10 hasta kontrol grubu olarak kullanılmışlardır. Bu gruptaki hastalardan da 14 üncü günde aynı şekilde biopsi materyali alınmıştır.

İkinci grupta recurrent aftöz stomatitli 20 hasta bulunmaktadır. Bu hastalar da 10'ar kişilik iki alt gruba ayrılmışlardır. 1 inci alt gruba deneylerin devam ettiği 7 gün boyunca gün aşırı *Cytamen* ampullerinden i.m. olarak yapılmıştır. Kontrol grubu olarak kullanılan ikinci alt gruba ise bir uygulama yapılmamıştır.

Deneysel çalışmalarımızda deney hayvanı olarak İ.Ü. Tıp Fak. Tecrübi Araştırma Enstitüsünde yetiştirilen 66 *Rattus norvegicus* var. albino cinsi sıçan kullanılmıştır. Bu sıçanlar şu şekilde seçilmiştir. Doğum yapan sıçanların 21 gün süre ile anne sütü ile beslenen 66 yavru özel kafeslere dişi-erkek ayrımı yapılmadan konulmuştur. Kafeslere konulmuş yavru sıçanlardan 46 adedi B₁₂ vitamininden yoksun, özel diyetle 50 gün müddetle, yavru sıçanların geriye kalan 20 tanesi de standart fabrika gıda pelletleri ile beslenmişlerdir. Özel diyetle beslenen 46 erişkin sıçandan 6 tanesi 50 günlük beslenme

süresi içinde çeşitli sebeplerden ölmüşlerdir. B₁₂ vitamininden yoksun özel diyet % 18 kazein, % 78 nişasta, % 4 tuz, kaynatılmış ve soğutulmuş su ile uygun kıvamda karıştırılarak elde edilmiştir.

Deney grubumuzdaki B₁₂ vitamininden yoksun özel diyetle beslenen 40 erişkin sıçan 20'şer adetlik iki alt gruba ayrılmışlardır. I. gruptaki 20 sıçana deneyler boyunca 14 gün süre ile her gün içinde 20 µg B₁₂ vitamini ihtiva eden solüsyondan 1 cc i.p. olarak verilmiştir. II. gruptaki 20 sıçana B₁₂ vitamini injeksiyonu yapılmamıştır. B₁₂ injeksiyonu yapılan 20 sıçan 10'ar adetlik iki alt gruba ayrılmışlardır. 10 tanesinin sol dudak kommissürünün iç mukozasında özel bir pens ile ezik yarası, 10 tanesine de kesik yarası yapılmıştır. B₁₂ yapılmamış olan 20 erişkin sıçan da 10'ar adetlik iki alt gruba ayrılmışlardır. Bu sıçanlara da aynı şekilde kesik ve ezik yarası yapılmıştır.

Normal gıda ile beslenen 20 genç erişkin sıçan da 10'ar adetlik iki gruba ayrılmıştır. I. gruptaki 10 sıçana 14 gün müddetle hergün aynı miktarda B₁₂ injeksiyonu yapılmıştır. II. alt gruba B₁₂ injeksiyonu uygulanmamıştır. B₁₂ vitamini uygulanan 10 sıçan 5'er adetlik iki alt gruba ayrılmış, I. alt gruba daha önce belirtildiği gibi aynı yer ve şartlarda ezik, II. alt gruba ise kesik yarası yapılmıştır. B₁₂ uygulanmayan kontrol grubu da 5'şer adetlik 2 alt gruba ayrılmışlar, bunlara da aynı şekilde kesik ve ezik yarası yapılmıştır. Bütün hayvanlardan 7 nci ve 14 üncü günlerde biopsiler alınmıştır. İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Patoloji Kürsüsünde hazırlanan kesikler H+E ile boyanmışlardır.

BULGULAR

Bulgularımız klinik, kan ve histopatolojik bulgular olarak üç kısımda değerlendirilmiştir.

B₁₂ vitamini ile tedâvi edilen gingivitisli hastalarda 14 üncü günde şişlik 4 vak'ada, kanama bulgusu ise 8 vak'ada kaybolmuş, diğerlerinde azalarak devam etmiştir. B₁₂ ile tedâvi edilen recurrent aftöz stomatitli hastalarda 7 nci günde ağrı 6, yanma 7, kızartı 7 vak'ada kaybolmuş, diğerlerinde ise azalarak devam etmiştir.

B₁₂ vitamini ile tedâvi edilen ve edilmeyen gingivitisli ve recurrent aftöz stomatitli hastalarda kan bulgularında bariz bir farklılık görülememiştir.

B₁₂ vitamini ile tedâvi edilen ve edilmeyen gingivitisli hastalarımızdan elde edilen histopatolojik bulgular plazma hücresi, nötrofil polimorf ve

lenfosit infiltrasyonu yönünden değerlendirilmiştir. B₁₂ ile tedâvi edilmeyen grupta 14 üncü günde 2 vak'ada hafif, 3 vak'ada ise daha olumlu bir iyileşme görülmüştür. B₁₂ ile tedâvi edilen grupta 14 üncü günde 3 vak'ada hafif, 4 vak'ada ise daha belirgin bir iyileşme müşahade edilmiştir (Tablo : 1); deney grubunda bulunan recurrent aftöz stomatitli hastalarımızda sürenin kısa ve lezyonun küçük olması sebebi ile histopatolojik çalışma yapılmamıştır.

Tablo : 1 — Gingivitisli hastalarda histopatolojik bulgular.

B ₁₂ vitamini ile tedâvi												
Vak'a No.	Edilmeyenler (kontrol)						Edilenler					
	1. gün			14. gün			1. gün			14. gün		
	Plazma hücresi	Nötrofil polimorf	Lenfosit	Plazma hücresi	Nötrofil polimorf	Lenfosit	Plazma hücresi	Nötrofil polimorf	Lenfosit	Plazma hücresi	Nötrofil polimorf	Lenfosit
1	++	-	+	-	-	+	++	-	++	+	-	++
2	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+	+	+
3	+	-	+	++	+	+	++	+	++	+	+	++
4	+	+	+	+	-	-	+	+	++	+	+	+
5	++	++	+	++	+	++	++	+	+	-	-	+
6	++	-	++	+	-	+	+	+	++	-	-	-
7	++	+	+	+	-	++	+	+	++	+	-	+
8	++	+	+	+	+	++	++	+	+	-	-	-
9	0	0	0	0	0	0	++	+	+	-	-	+
10	+	+	++	+	+	++	0	0	0	0	0	0

++ : Çok

+ : Az

- : Yok

0 : Değerlendirilmeyen

DeneySEL Çalıřmalar :

Normal gıda ile beslenen deney hayvanlarımızın deney süresince sağlıklı ve iyi gelişmiş görünelerine karşı B₁₂ vitamininden yoksun gıda ile beslenen hayvanlarda gelişimde yavaşlama müşahede edilmiştir. Normal gıda ile beslenen deney hayvanlarının tüylerinin sık, yatık ve parlak olmalarına karşı B₁₂ den yoksun gıda ile beslenenlerin tüylerinin dik, fırçamsı şekilde sararmış ve seyrek olduğu görülmüştür.

Eritrosit sayımı standart beslenen hayvanlarda normal değerlerde iken, beslenme yetersizliği olan hayvanlarda 4 milyon erit/mm³ bulunmuştur. Deney hayvanlarında elde edilen histopatolojik bulgular epitelizasyon, granülasyon dokusu ve sikatrizasyon açısından değerlendirilmiştir. B₁₂ vitamin-den yoksun gıda ile beslenen kesik yarası yapılan B₁₂ ile tedâvi edilmeyen sıçanlarda 14 üncü günde iki vak'ada epitelizasyonun tamamlandığı görülmüştür. B₁₂ ile tedâvi edilenlerde 14 üncü günde tüm vak'alarda epitelizasyonun tamamlandığı ve 4 vak'ada granülasyondan sikatrizasyona geçiş, 3 vak'ada ise sikatrizasyon görülmüştür.



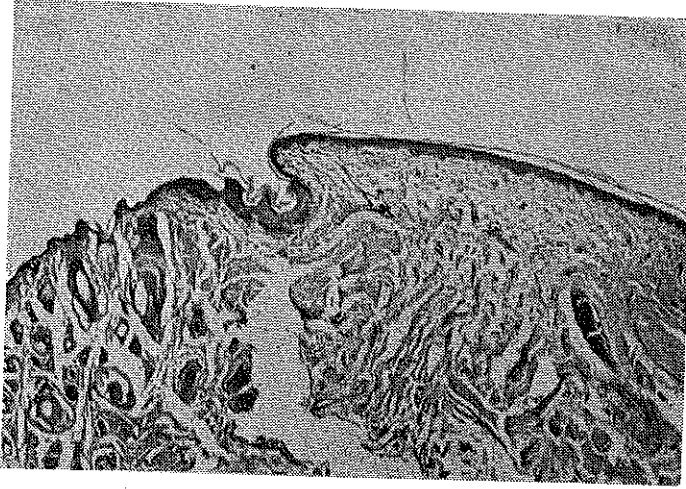
Resim : 1 — Gingivitisli bir hastada iltihabi hücre infiltrasyonu, bağ dokusunda bol lenfosit ve plazma hücresi. H + E, × 100.

Standart beslenen, kesik yarası yapılmış ve B₁₂ ile tedâvi edilmeyen grupta 14 üncü günde bir sıçanda epitelizasyonun tamamlandığı, 3 vak'ada granülasyondan sikatrizasyona geçiş görülmüştür. B₁₂ ile tedâvi edilen grupta

14 üncü günde 4 sıçanda epitelizasyonun tamamlandığı, 5 sıçanda granülas-yondan sikatrizasyona geçiş ve fibroblastik aktivitede artış dikkati çekmiştir.

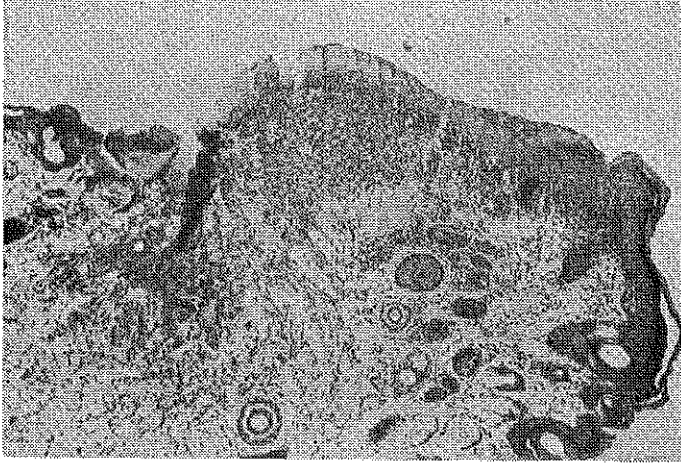


Resim : 2 — Gingivitisli hastanın B₁₂ vitamini ile tedâvi edildikten sonraki mikroskobik görüntüsü. İltihabî infiltrasyon kaybolmuştur. H + E, × 100.



Resim : 3 — B₁₂ den yoksun beslenen kesik yarası yapılmış B₁₂ ile tedâvi edilmiş sıçanda epitelizasyonun tamamlandığı ve sikatrizasyonun başladığı görülmektedir. H + E, × 100.

B₁₂ vitamininden yoksun gıda ile beslenen ezik yarası yapılan ve B₁₂ ile tedâvi edilmeyen sıçanlarda 14 üncü günde 2 sıçanda epitelizasyonun tamamlandığı, 7 sıçanda granülasyondan sikatrizasyona geçiş görülmüştür. B₁₂ ile tedâvi edilen grupta 14 üncü günde 4 vak'ada epitelizasyonun tamamlandığı tüm vak'alarda granülasyondan sikatrizasyona geçiş görülmüştür.



Resim : 4 — B₁₂ den yoksun gıda ile beslenen ezik yarası yapılmış ve B₁₂ ile tedâvi edilmiş sıçanda 7 nci günde epitelizasyonun tamamlandığı ve fibroblastik aktivite görülmektedir. H + E, × 50.

Standart beslenen, ezik yarası yapılan ve B₁₂ ile tedâvi edilmeyen grupta 2 vak'ada epitelizasyonun tamamlandığı, 2 vak'ada granülasyondan sikatrizasyona geçiş görülmüştür. B₁₂ ile tedâvi edilen grupta 14 üncü günde 2 vak'ada epitelizasyonun tamamlandığı, 2 vak'ada granülasyondan sikatrizasyona geçiş görülmüştür. B₁₂ ile tedâvi edilen grupta 14 ncü günde 4 vak'ada epitelizasyonun tamamlandığı, 4 vak'ada da granülasyondan sikatrizasyona geçiş görülmüştür.

TARTIŞMA ve SONUÇ

B₁₂ vitamini ile tedâvi edilen gingivitisli hastalarda kanama bulgusunda kontrol grubuna göre daha olumlu bir iyileşme görülmüştür. Nally ve Blake (12) serum B₁₂ seviyesi yetersiz bulunmuş hastalar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada klinik bulgularda % 77 başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Brunson ve ark. (3) ise B₁₂ ile tedâvi edilen vak'alarda kontrol grubuna oranla % 70 başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir. **Vogel** ve ark. (14) eritrosit matürasyonunda ve DNA sentezinde önemli bir rol oynayan folik asid ve B₁₂ vitamininin iltihabî infiltrasyonu azalttığını ve iyileşme hızını arttırdığını ifade etmişlerdir. **Vogel** (14)'in, **Brunson** (3)'un, **Nally** ve **Blake** (12)'nin bu çalışmaları bizim histopatolojik bulgularımızı destekler mahiyette görülmüştür.

B₁₂ vitamini ile tedâvi edilen recurrent aftöz stomatitli hastalarda 7 nci günün sonunda ağrıda % 60, yanma ve kızartıda % 70 bir azalma görülmüştür. **Wray** (16) B₁₂ vitaminin aftöz ülserlerin tedâvisinde başarı ile kullanılabileceğini bildirmiştir. **Nally** ve **Blake** de (12) recurrent aftöz stomatitlerin B₁₂ ile tedâvi edilebileceğini kanıtlamışlardır. **Walker** (15) aftöz stomatit vak'alarında B₁₂ vitamini ile lezyonların küçülmesi ağrı ve yanmanın azalması açısından başarılı sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir.

Aftların süresinin kısa, lezyonların küçük ve sınırlı olması sebebi ile histopatolojik çalışma yoluna gidilmemiştir. B₁₂ nin etkisi sadece klinik gözlemlere dayanarak incelenmiştir. Vak'a adedimizin az olmasına rağmen, klinik bulgularımızdan elde edilen %40'lık bir iyileşme, küçümsenmeyecek bir neticedir. Vak'a adedi artırılarak ve serumda B₁₂ seviyesi tesbit edilerek yapılacak yeni çalışmalarda başarı oranının yükselebileceği söylenebilir.

Aftöz stomatitlerin tedâvisinde antibiyotikler, antibiyotiklerle birlikte veya tek başına kortikosteroidler (1) *Lactobacillus acidophilus* ihtiva eden ilaçlar (5), levamisol (10), immünoterapi (11), akupunktur gibi yöntemler uygulanmış, fakat çok başarılı neticeler alınamamıştır. Bu bakımdan B₁₂ vitamininin fibroblastik aktiviteyi artırarak aftöz stomatitlerin iyileşmesini hızlandırması ve daha sür'atli bir sikatrizasyonun meydana gelmesine katkıda bulunması aft tedâvisinde ümit verici bir gelişme olarak kabul edilebilir.

B₁₂ vitamininden yoksun gıda ile beslenen hayvanların normal gıda ile beslenenlere nazaran gelişimlerinde meydana gelmiş olan yavaşlama bu vitaminin büyüme ve gelişme faktöründe önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Vitamin B₁₂ ve folik asid bir çok metabolik reaksiyonların oluşumunda koenzim olarak da rol oynarlar. B₁₂ eksikliğinde timin sentezi normal olamaz ve bunun sonucunda DNA sentezi bozulmuş olur (2). Normal gıda ile beslenen deney hayvanlarının sağlıklı ve iyi görünmelerine tüylerinin sık, yatık, parlak olmasına karşılık B₁₂ den yoksun diyetle beslenen deney hayvanlarının sağlıklı ve zayıf olmaları, tüylerinin dik ve fırçamsı şekilde sararmış ve seyrek olması, B₁₂ vitaminin organizma için çok lüzumlu bir madde olduğunu kanıtlamaktadır.

Netice olarak: 1 — Gingivitislerin ve etiyojilerin çok çeşitli sebeplere dayanan aftöz stomatitlerin tedâvisinde klinik belirtilerin azalması yönünden B₁₂ vitamini başarı ile kullanılabilir. 2 — B₁₂ vitamininden yoksun gıda ile beslenen deney hayvanlarının normal gıda ile beslenenlere göre daha zayıf ve sağlıksız olmaları tüylerinin seyrek ve kötü vasıflı olması B₁₂ vitamininin büyüme ve gelişme üzerinde etkili bir vitamin olduğunu kanıtlamaktadır. 3 — Deney hayvanlarında B₁₂ vitamini uygulaması ile eritrosit miktarında meydana gelmiş olan artış bu vitaminin hemopoetik faktör üzerine yapmış olduğu müsbet etki ile izah edilebilir. 4 — Kesik yarası yapılan deney hayvanlarında B₁₂ vitamininin epitelizasyonu hızlandırdığı ve fibroblastik aktiviteyi arttırdığı tesbit edilmiştir. 5 — Ezik yarası yapılan deney hayvanlarında ise B₁₂ vitaminin granülasyondan sikatrizasyona geçişi hızlandırdığı tesbit edilmiştir.

Epitelizasyon ve granülasyon dokusu teşekkülünü hızlandırdığından, granülasyondan sikatrizasyona geçişi sür'atlendirdiğinden gingivisler ve aftlarda klinik belirtileri büyük ölçüde hafiflettiğinden dolayı B₁₂ vitamini çeşitli ağız hastalıklarının tedâvisinde başarı ile kullanılabilir.

Ö Z E T

B₁₂ vitamininin çeşitli ağız hastalıklarının tedâvisindeki rolünü meydana çıkarabilmek için çok yönlü bir araştırma plânlanmıştır. Epitelizasyon ve granülasyon dokusu teşekkülünü hızlandırdığından granülasyondan sikatrizasyona geçişi süratlendirdiğinden gingivitisler ve aftlarda klinik belirtileri büyük ölçüde hafiflettiğinden dolayı B₁₂ vitamininin çeşitli ağız hastalıklarının tedâvisinde başarı ile kullanılabilceği söylenebilir.

SUMMARY

We planned to make a multi-directional investigation to elucidate the role of vitamin B₁₂ in the treatment of diverse oral diseases. Vitamin B₁₂ can be used successfully in the treatment of diverse oral diseases because it accelerates the formation of epithelial and granulation tissue, enhances a rapid cicatrix after granulation and diminishes the clinical symptoms vastly in gingivitis and aphtous stomatitis cases.

K A Y N A K L A R

- 1 — Al-Akhbari, S. : Ağız hastalıklarının tedavisinde kortikosteroidlerin rolü. Doktora tezi, İ.Ü. Diş. Fak., İstanbul, 1980.
- 2 — Berkarda, B., Müftüoğlu, A.Ü., Ulutin, O. : Kan Hastalıkları Kitabı. Nâzım Terzioğlu Matematik Araştırma Enst. Baskı Atölyesi, İstanbul, 1977.
- 3 — Brunson, E., Smith, J., Dixon, R. : An aid to oral mucous membrane healing, *Oral Surg.*, 24 : 102, 1967.
- 4 — Dipahna, J.R. : Drill's Pharmacology in Medicine. 4th ed. McGraw-Hill Book Co. London, 1971.
- 5 — Ercan, M. : Ağız Hastalıklarının tedavisinde *Lactobacillus acidophilus*'ların, Rolü, Doktora Tezi, İ.Ü. Diş. Fak., İstanbul, 1978.
- 6 — Goldsmith, G.A. : Vitamin B complex thiamine, riboflavin, niacin, folic acid, vitamin B₁₂, biotin, *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1 : 559, 1975.
- 7 — Goodman, L., Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. Macmillan Publ. Co., Newyork, 1980.
- 8 — Goth, A. : Tıbbî Farmakoloji Prensipler ve Kavramlar. A.Ü. Basımevi, Ankara, 1971.
- 9 — Kerr, D.A., Ash, M.M., : Oral Pathology. 4th ed., Lea-Febiger Co., Philadelphia, 1978.
- 10 — Konukman, E. : Ağız Hastalıkları. Duran Ofset Matb., İstanbul, 1978.
- 11 — Kumkumoğlu, O. : Tekrar eden aftöz stomatitlerde immünoterapinin rolü. Doktora Tezi, İ.Ü. Dişhekimliği Fak. İstanbul, 1976.
- 12 — Nally, F.F., Blake, G.C. : Recurrent Aphthae : treatment with B₁₂, folic acid and iron, *Br. Med. J.*, 3 : 308, 1975.
- 13 — Tangün, Y., Aksoy, M., Erdem, Ş., İnceman, Ş. : Kan Hastalıkları, Klinik Ders Kitabı, Sermet Matb., İstanbul, 1974.
- 14 — Vogel, R., Fink, R.A., Schneider, L.C., Frank, O., Baker, H. : The effect of olic acid on gingival health. *J. Periodontol.*, 47 : 667, 1976.
- 15 — Walker, J.E.G. : Aphtous ulceration and vitamin B₁₂ deficiency, *Br. J. Oral. Surg.*, 11 : 165, 1973.
- 16 — Wray, D., Ferguson, M.M., Mason, D.K., Hutchon, A.W., Dagg, I.H. : Recurrent aphtae: Treatment with vitamin B₁₂, folic acid and iron, *Br. Med. J.*, 2: 490, 1975.
- 17 — Yenson, M. : Genel İnsan Biyokimyası Dersleri. İsmail Akgün Matb. İstanbul, 1965.