

Ağrılı ve Ağrısız İltihabi Dentoalveolar Dokuda Prostaglandin Seviyesi

M. Nazım TÜRKER (*)

Patolojik bir oluşum olan iltihap ağız içerisinde ve çevre dokularda sıklıkla görülen önemli bir olgudur. Son 20-30 yıl içerisinde yapılan bilimsel çalışmalar çeşitli patolojik oluşumlarda önemli rol oynayan bir takım doku hormonlarının varlığını ortaya çıkarmıştır. Bu hormonlardan önemli birisi de prostaglandinlerdir.

20 karbon atomlu doymamış yağ asitlerinden olan PG lerin gerek iltihap teşekkülü, trombosit agregasyonu ve gerekse doku harabiyetindeki iştirakleri hakkında son yıllarda ilginç çalışmalar vardır (3, 4, 5, 6, 7, 21, 31, 32).

Bu otakoid maddelerin hücre membranındaki siklik enzimler tarafından oluşturulan ve sayıları bugün 18 e ulaşan prostanik asit deriveleri olduğu ve bir çok dokuda benzer yapıda bulunduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiş olup bunların tek bir madde olmadığı birbirlerine yakın birleşikte bir grup biyolojik aktif maddeler topluluğu olduğu anlaşılmıştır (8, 19, 33).

İnsan ejakülatında biyolojik etkiye sahip bir maddenin bulun-

(*) A. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş Hastalıkları ve Çene Cerrahisi Kürsüsü Öğretim Üyesi.

duğu, taze ejakulat oketresinin intravenöz olarak köpeğe verilmesinden sonra arter basıncının düşmesi ile gösterilmiştir EULER (11a).

Müellifler bu tesirin aynı yıllarda keşfedilmiş ve aktif olarak araştırılmaya başlanmış histamine bağlı olabileceğini düşünerek tesir mekanizması ve muhtemel sorumlu ajan üzerinde durmamışlardır.

1930 KURZROK ve LEIB (20) insan ejakülatının izole edilmiş insan uterus kasını bazen kastığını, bazen de gevşettiğini göstermişlerdir. Ejakulat sıvısının tam ve başanlı gebelik geçirmiş uterus adalesini gevşettiği sterilite hikâyesi olan uterus kasını kastığı daha sonra dikkati çekmiştir.

Daha sonra GOLDBLAT ve EULER (11b) birbirinden habersiz olarak insan ejakulat sıvısının düz kası kuvvetli uyaran bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. GOLDBLAT ejakulat ekstrelerinin tavşanda arter basıncını düşürdüğünü, izole tavşan bağırsak kasını kastığını, EULER buna benzer etkinin maymun, koyun, keçi ejakulat sıvılarında koyun veziküler gland ekstrelerinde bulunduğunu, diğer bazı cins hayvanlarda mevcut olmadığını göstermişlerdir (11c). EULER bu guddelerin lipid ekstrelerini hazırlıyarak aktif maddenin lipidte eriyen asit fraksiyonda olduğunu tesbit etmiştir. Bu ekstre oldukça saflaştırılmış ve birçok hayvan türünde barsak ve uterus düz kasını uyardığı biyolojik çalışmalarla saptanmıştır. Kloraloz anestezisi altında kediye intravenöz olarak verildiğinde, kan basıncının düştüğu, izole perfüze tavşan akciğeri ve insan plasentasında arter içine zerkedilmesinin kan damarlarında daralmaya sebep olduğu, adrenalin in vazokonstiltor etkisini geçici olarak önlediği gösterilmiştir. Aktif madde prostat sıvısı içerisinde bol miktarda bulunduğundan Prostaglandin ismi EULER tarafından verilmiştir (11abc).

Bunların kadın ve erkek üreme organları, mide, bağırsak, pankreas, karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, timüs, beyin, omurilik, iris, sürrenal bezlerde bolca bulunduğu tesbit edilmiştir (19, 33). Ayrıca sinir sisteminin değişik bölümlerinde düşük konsantrasyonlarda bulunduğu veya buradan açığa çıktığına ait kuvvetli veriler mevcuttur (9, 22, 23).

PROSTAGLANDİNLER VE DIŞ HEKİMLİĞİNDEKİ YERİ

PG lerin oral biyolojide de çeşitli olaylarda direkt etkileri mevcuttur. Aktiviteleri arasında iltihabi olgular son derece mühim olup,

son 10 sene içerisinde üzerinde bilimsel olarak çalışılan ilginç bir konu olmuştur (1, 24).

Orof biyoloji ile birçok PGE_2 ve PGF_1 serileri ilgilidirler (1, 24). Goodson ve ark. 1972-1974 arasında iltihabi periodontal hastalıklarda PGE_2 seviyesinin çok yüksek olduğunu yapmış oldukları seri çalışmalarla vurgulamışlardır (14, 15, 16). Goldhaber 1973'de iltihabi dişeti parçalarının invitro olarak kemik rezorbsiyonuna sebep olduğunu saptamıştır (13). İsveç'te Bergstrom 1974 de dişetinde oluşturulan herhangi bir cerrahi müdahalenin kemik boyutunda geçici bir kayba sebep olacağını bildirmiştir. Kemiği rezorbe eden faktör PGE_2 olup hem epitelde hem de aşağıdaki bağ dokusunda bulunur. İltihabi dişeti dokusu normal dişetine nazaran çok daha fazla oran PGE_2 içerir (2).

Harris ve ark. 1973'te yapmış oldukları iki seri çalışmada periapikal kistlerin foliküler kistlere nazaran daha fazla PGE_2 ihtiva ettiklerini tesbit etmişler ve her ne kadar bazı kistlerin PGF_1 de sentez ettiklerini de müşahade etmişlerse de PGE_2 nin 100 misli bir oranda sentez edildiğini saptamışlardır (17). Herhangi bir travma esnasında ortaya çıkan histaminin aynı zamanda PG sentezini de hızlandırdığını ve bu ortamda artan PG lerin lökositöze sebep oldukları HORTON ve ark. tarafından yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (18). TÜRKER ve ark. 1973-1975 lerde PGE_2 benzeri maddelerin diş ağrısında periferik mediatör olduğu; bu maddenin direkt olarak ağrıdan sorumlu tutulmayıp bradikinin etkisini potansiye ettiğini bildirmişlerdir (26, 27, 28).

Çalışmamız kliniğimize çeşitli diş, ağız içi dentoalevolar dokuyu içeren patolojik oluşumlarla müracaat eden 3 grup altında toplanan 24 hastadan operasyon sonucu alınan ekstrelerindeki prostaglandin seviyesinin tesbitini amaçlamaktadır.

MATERYEL VE METOD

KLİNİK ÇALIŞMALAR :

Her iki seksten yaşları 16-60 arasında değişen ve polikliğimize değişik sebeplere bağlı diş veya dentoalveolar dokunun ağrısı ile beraber diğer patolojik oluşumlardan şikâyetçi olarak müracaat eden 24 adet hasta üzerinde çalışılmıştır. Hastaların herhangi bir sistemik arazları olmayıp fiziki, genel muayeneleri tamamen normal limitler içerisindeydi.

Hasta adedindeki düşüklük ilk görünüşte belki dikkati çekebilir. Bunun en önemli sebebi analjezik ilâç almadan polikliniğe diş ağrısı veya dentoalveolar dokunun ağrısı ile müracaat eden hasta adedinin son derece az olmasıydı. Bu çalışmada incelenmesi yapılan hastalar iki senelik bir tarama sonucu elde edilebilmiştir. Çok ufak dozlarda dahi olsa analjezik-antipiretiklerin prostaglandinlerin biyosentezini inhibe ettiği bilinmektedir (31). Bu bakımdan hastalar seçilirken özellikle bu ilaçlardan almamış olanlar tercih edilmiştir.

Grup 1 : Bu gruptaki hastalarda yapılan müdahale sonucu alınan materyal -20°C de tüp içerisinde dondurularak muhafaza edilmiştir. Bu grupta alınan materyalin akut iltihabi bir karakterde olmaması, hastalarda ağrı olmaması başka bir deyimle akut ağrının esas semptom olmadığı dikkate alınmıştır.

Grup 2 : On adet, esas şikâyeti diş veya dentoalveolar dokunun ağrısı olan ve bu ağrı esnasında hiç analjezik ilaç almamış hastalar seçilmiştir. Bu grup hastalarda diş ekstraksiyonu veya ilgili cerrahi müdahale yapıldıktan sonra çıkarılan materyal yukarıda bahsedilen şekilde, -20°C de muhafaza edilmiştir.

Grup 3 : Bu grupta 8 hasta tetkik edilmiştir. Ağrı ile müracaat eden hastalara üç gün süre ile 4 gr. aspirin verilmiş ve 4. günde müdahale yapılmış ve alınan materyal -20°C de tüp içinde dondurularak muhafaza edilmiştir.

MÜDAHALE TEKNİKLERİ :

Bütün gruplardaki hastalarda ilgili müdahalelerin hepsi lokal anestezi ile yapılmıştır. Anestezik olarak Novocain % 4 (m) solusyonu \pm % 0.01 corbasil (HOECHST) kullanılmıştır.

Bütün müdahaleler ağız ve diş cerrahisi disiplinlerine riayet edilerek klasik tekniklerle yapılmış ve asepsi ve antisepsiye gereken hassasiyet gösterilmiştir. Operasyon esnasında alınan materyalin bir kısmı daha evvelce -20°C de bekletilen tüpler içerisine alınıp hemen soğutucuya yerleştirilmiştir. Diğer kısmı ise histopatolojik olarak tanımlanmak üzere ayrılmıştır. Daha sonra operasyon tamamlanmıştır.

Dentealveolar doku terimi; dişli veya dişsiz çenedeki, diş, paradonsiyum ve çene kemiği ile ilgili dokuların birisini, birkaçını veya hepsini içine almaktadır.

PROSTAGLANDİN BENZERİ MADDELERİN KANTİTATİF TAYİN METODU

A. Ekstraksiyon Metodu : GILMORE, VANE ve WYLLIE (12)

Tüp içerisinde -20°C de dondurulmuş materyal dikkatli bir şekilde hassas elektronik terazi ile (Mettler Model: H54) tartılmıştır. Tartısı yapılmış materyal derhal 1-2 ml. fizyolojik tuzlu su içerisinde homojenize edilmiştir. Materyal dikkatli bir şekilde bir erlenmayer içerisine aktarılmış ve üzerine gram/doku başına 10 ml. etil asetat ilâve edildikten sonra 5 dakika süre ile çalkalanmıştır. Materyal bir tüp içerisine alındıktan sonra etil asetat faz idikkatli bir şekilde ayırt edilmiştir. Geriye kalan materyal iki defa aynı volüme etil asetatla muamele edilmiş ve 5 dakika çalkalandıktan sonra etil asetat fazı ayırt edilmiş ve ilk materyalle birlikte toplanmıştır. Bundan sonra etil asetat 37°C ılık ortamda su trompu ile vakum yapılmış ve tamamen uçurulmuştur. Geriye kalan materyal dikkatli bir şekilde fizyolojik tuzlu su ihtiva eden ve % 5 konsantrasyonda etil alkollü ortamda total volümü 1 cm^3 ü geçmemek şartı ile alınmıştır. Böylece alınan materyal biyolojik determinasyon için hazır duruma gelmiştir.

B. Biyolojik Tayin Metodu :

Prostaglandinlere hassasiyeti daha evvelce bahsedilmiş olan sıçan midesi, fundus adelesi kullanılmıştır (29). Bu preparat ilk defa 1957 senesinde VANE tarafından serotoninin tayini için kullanılmıştır (29). Preparat müellifin tarif ettiği metoda uygun olarak kesilerek hazırlanmıştır. Ancak hayvanların bu kasının prostaglandinlere hassasiyeti daha belirgin olması için midelerinin mutlaka dolu olması, hayvanların midesi çıkarılmadan evvel hiçbir zaman eksite olmamalarına dikkat edilmiş ve ani olarak kafalarına vurulup öldürüldükten sonra midenin fundus kısmı derhal çıkarılmış ve oda hararetinde Krebs solusyonu içerisine aktarılmıştır. Mide boş olduğu zaman veya hayvan öldürülmeden evvel eksite olduğunda fundus kasının prostaglandinlere verdiği cevabın çok düşük olduğu daha evvelce tarif edilmiştir (9, 10). Vane metoduna göre kesilen mide fundusu süperfüzyon sistemine tesbit etmek suretiyle devamlı süperfüzyona tabi tutulmuştur. Süperfüzyon mayii Krebs solusyonudur. Bu solusyon aşağıdaki kompozisyonda hazırlanmıştır. (nM): NaCl 112; NaHCO_3 ; 25; CaCl_2 2.5; NaH_2PO_4 ; MgCl_2 0.5; KCl 5; glikoz 11.5.

Solüsyon izole organ banyosunda 37°C de ısıtılmış ve tecrübe süresince devamlı olarak içerisinde % 95 O₂, ve % 5 CO₂ gazı geçirilmiştir. Perfüzyona takılan fundus kasının izometrik kasılmaları bir Grass kuvvet yazdırıcısı ile devamlı bir şekilde kaydedici üzerine (Grass 79°C) aktarılmıştır. Bu metod 1964 de VANE tarafından tarif edilen dinamik biyolojik determinasyon metodudur (30). Ekstraksiyon materyali içerisinde her defasında atropin, fenoksibenzamin ve mepiramin ilâve olunmuştur. Bu antagonistlerin konsantrasyonu ml. de l u g olacak şekilde hesaplanmıştır. Preparat hazırlandıktan sonra asgari bir saat devamlı olarak normal Krebs solüsyonu ile süperfüze edilmiştir. Süperfüzyon volümü 8 ml/dakika olarak sabit tutulmuştur. Preparasyonda normal standardizasyon sağlandıktan sonra prostaglandin E₂ (PGE₂) alkoldeki % 0.1 lik stok solüsyonundan 0.1 mililitre de 1 ng dan başlamak üzere artan dozlarda ve 5 er dakika ara ile PGE₂ tatbik edilmek üzere fundus kasındaki cevaplar tesbit edilmiştir. Ayrıca her tecrübe sonunda kas üzerine yüksek dozda PGE₂ verilerek kasın verdiği % 100 cevap ölçülmüştür. Bu çalışmalarından sonra aynı kasa ekstraksiyonla elde edilmiş materyel 0.1, 0.2, 0.4 mililitre 5 dakika ara ile verilmek suretiyle cevaplar tesbit edilmiştir. Bu cevaplar ölçüldükten sonra Krebs içerisinde mililitrede 5-10 ug/ml olacak şekilde SC-19220 (dibenzoxapine derivesi, SANNER ve arkadaşları (25) ilâve edilerek gerek ekstraksiyon materyalinin gerekse PGE₂ nin midede husule getirmiş olduğu cevabın spesifitesi araştırılmıştır. Elde edilen ölçüler yarı logaritmik bir kâğıt üzerine PGE₂ nin logaritmik dozu ve cevabın yüzdesi şeklinde işaret edilerek doz-cevap eğrisi elde edilmiştir. Böylece ekstraksiyon materyali ile elde edilen cevaplar ve bu cevaba uyan PGE₂ miktarı kat'i olarak ölçülmüştür. Bundan sonra kullanılan diş veya dentoalveolar doku parçasının ağırlığı dikkate alınarak elde edilen değer 1 gr-dokudaki PGE₂-benzeri materyal olarak ifade edilmiştir. Bu ifade aşağıdaki formüle göre hesap edilmiştir.

1 gr. dokudaki PGE₂ (ug/gr) benzeri madde

Ölçülen PGE₂-benzeri madde (ug) x 100

Doku ağırlığı (mg)

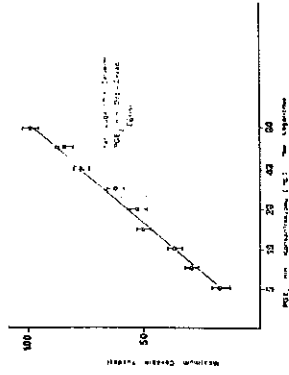
KLİNİK ÇALIŞMALAR AİT BULGULAR :

Değişik klinik teşhisi olan fakat hastalığı süresince kuvvetli analjezik-antipiretik ilaçlarla tedaviye tabi tutulmuş kimselerde ya-

pılan diş çekimi veya dentoalveolar doku operasyonu sonucu elde edilen doku materyelleri metod kısmında etraflıca tarif edildiği gibi kimyasal ekstraksiyona tabi tutulmuş ve bu doku parçalarından prostaglandinler biyolojik miktar tayini için saflaştırılmıştır.

İzole edilip devamlı olarak Krebs solusyonu ile süperfüze edilen sıçan midesi fundus kasının PGE₂ ye verdiği cevaplar artan dozlar kullanılmak suretiyle kaydedilmiş ve her tecrübe için PGE₂ lo- garitmik doz ve cevap eğrileri tayin edilmiştir.

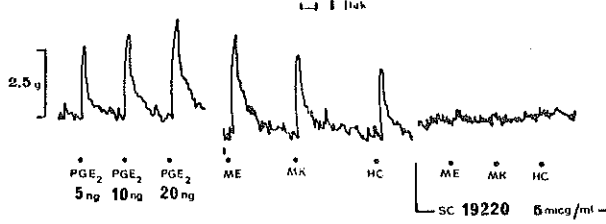
Şekil 1 de bir seri tecrübeye ait doz-cevap eğrisi gösterilmiştir. Bilâhare her hastaya ait materyel test organı üzerinden geçirilmek suretiyle cevaplar tesbit edilmiş ve ortaya çıkan kasılmanın ne kadar PGE₂ ye tekabül ettiği doz-cevap eğrisinden hesab edilmiştir. Her tecrübe sonunda husule gelen kasılmanın hakikaten PGE₂ ye ait olup olmadığı ortama spesifik bloke edicisi olan Sc 19220 ilâve edilerek saptanmıştır.



Şekil 1 : Sıçan midesi fundus kasında Prostaglandin E₂ ile elde edilen doz-cevap eğrisi. Her tecrübe için yapılmış olan bu doz-cevap eğrilerindeki 24 tecrübelerin ortalama değerleri yarı logaritmik kâğıt üzerinde, kullanılan PGE₂'nin logaritmik değeri ve cevabın % si olarak kaydedilmiştir. Her nokta 24 değerin ortalamasını; noktalar üzerindeki vertikal çiziler ise ortalamanın standard hatasını göstermektedir.

Şekil 2 üç vak'anın neticelerini gösterir bir kaydedici trasesidir. Trasenin birinci bölümü PGE₂ nin üç ayrı ve artan dozuna test organının verdiği cevabı göstermektedir. İkinci kısmı ise üç ayrı hastanın (M. E., M. K. ve H. C.) diş ve dentoalveolar doku materyali ekstraksiyonunun verdiği cevapları göstermektedir. Bu vak'alardan M. E. nin materyalinde tespit edilen PGE₂ ye benzer aktivite 4.2 ug/g.

M. K. ya ait olan 1.07 ug/g H. C. ninki ise 0.98 ug/g olarak bulunmuştur. Her üç hastanın diş veya dentoalveolar dokusunda ileri derecede iltihabi materyal bulunmuştur. Şekilden de anlaşılacağı gibi Sc 19220 her üç hastanın ekstraksiyon materyalindeki kasıcı madenin etkisini ortadan kaldırmaktadır.



Şekil 2 : Üç hastaya ait dentoalveolar materyalde PGE₂-benzeri madde miktarını ölçtüğümüz ve sıçan midesi fundus kasına ait cevapları gösterir tipik bir kaydedici trasesi.

İlk evaplar : PGE₂'ye ait 5, 10, 20 ng. lik dozların cevaplarıdır.

İkinci kısım : ME, MK, HC isimli hastalara ait dentoalveolar ekstraksiyon materyallerinin cevapları.

Üçüncü kısımda ortalama PGE₂'nin antagonisti SC 19220 konulmuş ve her 3 hastanın aynı miktar kullanılan materyallerinin cevabı bloke olmuştur. Bu tecrübeye dayanarak bulunan değerler :

ME için 4.2 ug/g doku,

MK için 1.07 ug/g doku,

HC için 0.98 ug/g doku olarak bulunmuştur.

Grup 1 : Bu gruba ait vak'alar iki erkek ve dört kadından müteşekkildir. Diş ağrısı veya dentoalveolar dokuda ağrı genellikle yoktur. Cerrahi müdahale Tablo 1 de toplu olarak gösterilmiş klinik teşhis sonucu yapılmıştır. Dentoalveolar doku parçasında akut iltihabi bir görünüm mevcut değildir. Bu vak'alarda tayin edilmiş PGE₂-benzeri materyal seviyesi (0.07-0.54 ug/g) olarak değişmektedir ve ortalama değer 0.21 ± 0.07 (SH) ug/g olarak bulunmuştur (Tablo : 1).

VAKA	Yaş	AGRI	KLINİK TEŞHİS	DOKU VASFI	Yanan vaka parçasında kantitatif olarak tayin edilmiş PGE ₂ -benzeri madde (ug/g doku)	
1)	S.A.	K	(-)	Kronik Periapikal Granülom	Granülasyon dokusu	0,16
2)	T.A.	E	(-)	Kronik Pulpos	Pulpa bakiyesi	0,17
3)	K.T.	K	(-)	Rézidual Kist	Kist cidarı	0,2
4)	G.T.	K	(-)	Epulis	Tumoral hüce	0,32
5)	A.T.	E	(-)	Radiküler Kist	Kist cidarı	0,07
6)	F.K.	K	(-)	Foliküler Kist	Kist cidarı	0,54

Ortalama $0,21 \pm 0,07$ (SH)
SH = Standart Hata
u = mikrogram

Tablo 1 : Ağrısız kronik dentoalveolar materyalde tayin edilen PGE₂-benzeri madde miktarı.

Grup 2 : Bu gruba dahil on erkek ve kadın hastanın yapılan cerrahi müdahalelerinde tayin edilmiş bulunan PGE₂-benzeri materyal, alınan dokunun vasfı ve hastalarda ağrı mevcut olup olmadığı dikkate alınarak Tablo 2 de tanzim edilmiştir. Tablonun incelenmesinde, hastalarda spontan veya perküsyonla, palpasyonla ortaya çıkan ağrı mevcudiyeti en belli başlı semptomdur. Ayrıca alınan doku parçasında akut iltihabi durum mevcuttur. Bu grupta tayin edilmiş bulunan PGE₂-benzeri madde aktivitesi 0.85-4.2 ug/g doku arasında bulunmuştur. On vak'adaki ortalama değer 1.93 ± 0.38 ug/g olarak tespit edilmiştir. Bu gruba dahil hastaların hiç birisi yüksek dozda analjezik-antipiretik herhangi bir ilaç almamıştır.

YAKA	CİNSİYET	DOKUNAN YERİ VE LOKALİZASYONU	AĞRI		Alınan dokuda PGE ₂ benzeri madde (ug/g)
			spontan	perkütan / palpasyon	
1. A.D.	K	akut periodontal granülomat / dişabı doku	-	***	0,85
2. M.K.	F	akut periodontal granülomat / dişabı doku	-	***	1,11
3. R.S.	E	stomatitis / dişabı doku	***	*****	2,9
4. H.Y.	K	akut periodontal / dişabı doku	***	*****	2,17
5. C.S.	K	stomatitis / dişabı doku	***	*****	2,3
6. T.A.	K	akut periodontal / dişabı doku	***	*****	1,78
7. M.E.	E	akut periodontal / dişabı doku	***	*****	4,2
8. M.K.	E	stomatitis / dişabı doku	***	***	1,07
9. H.C.	E	stomatitis / dişabı doku	***	***	0,98
10. N.H.	K	akut periodontal granülomat / dişabı doku	**	***	0,85

ORTALAMA ... $1,93 \pm 0,38$ (SEM)
 SD ... Standart Hata
 ug = mikrogram

(-) ağrı
 (*) hafif ağrı
 (***) orta derecede ağrı
 (****) şiddetli ağrı
 (*****) çok şiddetli ağrı

Tablo 2 : Ağrılı akut vak'alarda dentoalveolar materyaldeki PGE₂-benzeri madde miktarı.

Grup 3 : Bu gruptaki hastalar altı kadın ve iki erkek olmak üzere sekiz kişidir. Hastaların hepsi de şiddetli diş ağrısı veya dentoalveolar ağrı ile müracaat etmişlerdir. Hastalar üç gün, günde 4 g. olmak üzere aspirin tedavisine tabi tutulmuştur. Her üç saatte bir 0.5 g. aspirin muntazam bir şekilde verilmiştir. Hastalar son doz aspirini aldıktan 2 ile 3 saat sonra yeniden müşahadeye alınmış ve ağrının devam edip etmediği tesbit edilmiştir. Bilahare hasta müdahaleye alınmış ve alınan materyaldeki PGE₂-benzeri maddenin aktivitesi ölçülmüştür. Bu gruptaki tatbikler ve bulgular Tablo 3 de özetlenmiştir. Ölçülmüş bulunan PGE₂-benzeri madde seviyesi 0.02-0.31 ug/g doku olarak bulunmuştur. Ortalama değer 0.13 ± 0.04 ug/g olarak hesab edilmiştir.

VAK'A	EDİLMİŞ ASİRİNİN LOKALİZASYONU	ASİRİNİN YERİ	ASİRİNİN YERİ		Ortalama PGE ₂ Benzeri Madde (ng/g dokü)
			Edilmiş	Edilmemiş	
11. LG	K	Akut Perikoronar/İltihabi dokü	+	****	0,07
21. DD	K	Akut Perikoronar/İltihabi dokü	+	***	0,20
31. SC	K	Akut Perikoronar/İltihabi dokü	+	**	0,04
41. EG	K	Akut Perikoronar/İltihabi dokü	+	**	2,31
51. AG	K	Akut Perikoronar/İltihabi dokü	+	***	0,2
61. FP	E	Akut Perikoronar/İltihabi dokü	+	+	0,04
71. NA	K	Akut Perikoronar/İltihabi dokü	+	**	0,17
81. GA	E	Akut Perikoronar/İltihabi dokü	+	***	0,11

(+) ağrı
 (++) hafif ağrı
 (+++) orta derecede ağrı
 (****) şiddetli ağrı
 (****) çok şiddetli ağrı
 (****) güçü hafif ağrı

ORTALAMA: 0,13 ± 0,04 (S.H.)
 S.H. = Standart Hata
 ng = nanogram

Tablo 3 : Aspirinle tedavi edilmiş akut iltihabi dentoalveolar vak'alarda tespit edilmiş PGE₂-benzeri madde değerleri.

Her üç grupta hesaplanmış ve istatistiki değerlendirilmesi yapılmış PGE₂-benzeri aktivitelerin mukayesesi Tablo 4 de toplu olarak özetlenmiştir. Burada görüleceği üzere normal vasıfta, iltihabi ve aspirinle tedavi edilmiş iltihabi dişlerde PGE₂-benzeri madde seviyeleri arasında çok anlamlı farklar elde edilmiştir.

Akrilik Doku Parçasında Kanıtlanarak Tayin Edilmiş PGE ₂ -Benzeri Madde (ng/g dokü) Ortalama ± S.H. (Hata)		
Normal Dentoalveolar Dokü	İltihabi Dentoalveolar Dokü	Aspirinle tedavi edilmiş iltihabi dentoalveolar dokü
0,21 ± 0,07 (*) (n = 6 vak'ada)	1,93 ± 0,38 (***) (n = 10 vak'ada)	0,13 ± 0,04 (****) (n = 8 vak'ada)
Manalitik : (+) - (***) t = 5,63 NF = 14 P < 0,001 (+) - (****) t = 4,75 NF = 12 P < 0,001 (***) - (****) t = 5,42 NF = 16 P < 0,001		

Tablo 4 : Tablo 1, 2, 3, deki ortalama değerlerin istatistiki olarak mukayeseleri. P < 0.05 den küçük olduğu zaman aradaki farkın manalı olduğu kabul edilmiştir Vak'alarımızdaki mukayeselerde bütün gruplar arasındaki fark istatistiki olarak çok manalı bulunmuştur (P < 0.001).

TARTIŞMA

İlk planda tetkike arzedilen hasta sayısının azlığı dikkati çekebilir. Bunun en önemli sebebi dişi veya dentoalveolar dokusu ağrıyan bir hastanın analjezik-antipiretik bir ilaç kullanmama olasılığının na-

dir olmasıdır. Çünkü bu maddeler prostaglandinlerin biyosentezlerini şiddetli inhibe etmektedirler. Bununla beraber bizim tespit edebildiğimiz ve tamamen Çifte-Kör (double-blind) metodu uyguladığımız gruplarımızda diş materyalinde tespit ettiğimiz PGE₂-benzeri madde seviyesi ile bu dişin ağrıma derecesi ve çıkan materyalin patolojik durumu arasındaki ilişki oldukça ilginçtir. Şöyle ki, akut ağrı olan her dişte dentoalveolar dokuda akut iltihabi belirti mevcuttur. Bu materyalde tespit edilen PGE₂-benzeri madde seviyesi yüksek bulunmuştur. İltihabi insan paradonsiumunda PGE₂ seviyesinin çok yüksek olduğu GOODSON ve arkadaşlarının (14, 15, 16) son neşriyatlarıyla da tespit edilmiştir. Bu müellifler PGE₂ seviyesine radyoimmino assayle tayin etmişlerdir. Bu kabil vak'alarda 3 günlük kuvvetli aspirin tedavisi ile iltihabi görünümde belirli bir değişiklik olmamasına rağmen ağrı manalı bir şekilde azalmakta buna paralel olarak dentoalveolar materyalde PGE₂-benzeri madde seviyesi çok manalı bir şekilde düşmektedir. Bu düşüş normal iltihabi olmayan dokuyla yapılmış grupla incelendiğinde yine manalı bir azalma göstermektedir. Demek oluyor ki ister iltihabi bir diş olsun isterse olmasın analjezik-antipiretik ilaçlar prostaglandin seviyesini çok aşikâr olarak düşürmektedir. Aslında sadece diş ve dentoalveolar dokuda değil ve fakat diğer dokularda da bu keyfiyet aynı şekildedir. İltihabın doğmasında bradikinin yanında prostaglandinlerin de önemli bir iştiraki olabileceği daha evvelce pek çok dokuda gösterilmiştir. Analjezik-antipiretik ilaçların Prostaglandin biyosentezini inhibe ederek, ağrıyı azaltmaları aşağıdaki şekilde izah edilebilir :

a) Esas ağrı ajanı bradikininidir. Fakat prostaglandinler, bradikinin etkisini potansiye ederler. Bu potansiyasyon prostaglandinlerin lokal olarak seviyeleri azalınca buna paralel olarak azalmaktadır.

b) Prostaglandinler, iltihabi infiltrasyon, lokal ödem ve trombozise sebebiyet verirler (32, 33). Bu durum lokal sınırların mekanik olarak uyarılmasını temin eder. Prostaglandinler azalınca tabiatıyla bu mekanik etki de ortadan kalkmaktadır.

Analjezik-antipiretik ilaçların prostaglandin seviyesini azaltmalarını lokal bir olaydır. Eskiden beri halkımız arasında çürük diş sahasına aspirin konularak ağrının ortadan kalktığına inanılmış ve fakat ispat edilmiş değildir. Hatta halkın bu gözlemine ampirik bir inanış nazarı ile bakılmıştır. Ancak bugünkü takdim ettiğimiz bu çalışma hadisenin hiç de ampirik olmadığını ve lokal aspirin tatbikinin prostaglandin biyosentezini inhibe etmek suretiyle etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen bulgular gösteriyor ki :

1 — Bir doku hormonu olan PGE₂-benzeri maddeler dışın, dentoalveolar dokunun iltihabi değişikliklerinde önemli birer periferik mediyatörüdürler.

2 — İltihabi ve ağrı ile beraber seyreden bütün dentoalveolar dokuda yüksek seviyede PGE₂-benzeri madde tespit edilmiştir.

3 — PGE₂-benzeri maddeler ağrıdan direkt olarak sorumlu olmayıp bradikinin etkisini potansiye etmektedir.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Anderson, G. : The prostaglandins. Conn. Med Vol 40:663-666. 1976.
- 2 — Bergstrom, Jon : On gingival Topograhly. Karolinska Royal Institute, Stockholm, 1974.
- 3 — Bergström, S. and Sjövall, B. : The isolation of prostaglandin F from sheep prostaglandin., Acta Chem. Scand. 14:1693, 1960.
- 4 — Bergström, S. and Samuelsson, B. : Isolation of prostaglandin E₁ from human seminal plasma. Biol. Chem. 237:3005, 1962.
- 5 — Bergström, S. Dressler, F. Krabisch, L., Ryhage, R. and Sjövall, J. : The isolation and structure of a smooth muscle stimulating factor in normal sheep and pig lungs. Ark. Kemi. 20:63, 1962a.
- 6 — Bergström, S. and Samuelsson, B. : Isolation of prostaglandin E₁ from calf thymus., Acta Chem Scand. 17:282, 1963.
- 7 — Bergström, S. and Samuelsson, B. : Prostaglandins. Ann. Rev. Biochem. 34:101, 1965.
- 8 — Bergström, S., Carlson, L. A. and Weeks, J. R. : The prostaglandins: A family of biologically active lipids. Pharmacol. Rev. 20: 1, 1968.
- 9 — Coceani, E and Wolf, L. S. : Prostaglandin in brain and the release of prostaglandin like compounds from the cat cerebellar cortex. Can. J. Physiol. Pharmacol., 42:673, 1965.
- 10 — Coceani, A. and Wolf, L. S. : On the action of prostaglandin E₁ and prostaglandis from brain on the isolated rad stomach, Can. J. Physiol. Pharmacol., 44:933, 1966.
- 11 — Euler, U. S. von and Eliasson, R. : Prostaglandins, pp 1, Academic Press, New York and London, 1967.
 - a. zikredilmiştir pp 2
 - b. zikredilmiştir pp 3
 - c. zikredilmiştir pp 7

- 12 — **Gilmore, N., Vane, J. R., Wyllie, S. H.** : Prostaglandin release by the spleen. *Nature*, 218:1135, 1968.
- 13 — **Goldhaber, P. Rabadjija, Et Al** : Bone resorption intissue culture and its relevance to periodontal disease *JADA* 87:1027 Oct. 1973.
- 14 — **Goodson, J. M** : Prostaglandins; Potential mediators of periodontal disease. *Journal of dental research* 1 ADR abs 1972.
- 15 — **Goodson, J. M. Dewhirst, F. E.; Brunetti. A.** : Prostaglandin E₂ Levels and human periodontal disease prostaglandins 6:81-85, 1974a.
- 16 — **Goodson, J. M., Dewhirst, F. E. and Brunetti, A.** : Prostaglandin E₂ levels and human peridontal disease, prostaglandins, 10:811, 1974.
- 17 — **Harris, M. J. ET AL** : Prostaglandin production and bone resorption by the benign dental cyst *Nature* 245:213-215 sept 28, 1973.
- 18 — **Horton, R.** : Leukocyter and bone resorption *Sci.* 177, 1935.
- 19 — **Horton, E. W.** : Prostaglandins. Walker, J. M. (derleyen). *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics. Pharmacology of naturally occurring polypeptides and lipid soluble acids. I.* Baskı. Pergamon Press. Oxford, New York, 1:72, 1971.
- 20 — **Kurzrok, R. and Leib, C. C.** : Biochemical studies on human semen. II. Action of semen on human uterus. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 28:268, 1930.
- 21 — **Levis, C. P.** : Prostaglandins in inflammation. 1. *Red End. Soc.* 22:389-402, 1977.
- 22 — **Ramwell, P. W. and Shaw, J. E.** : The spontaneous and evoked release of nonchol inergic substances from the cerebral cortex of cats, *life Sci.* 2:419, 1963.
- 23 — **Ramwell, P. W., Shaw, J. E., Douglas, W. W. and Poisner, A. M.** : Efflux of prostaglandin from adrenal glands stimulated with acetylcholine, *Nature (London)*, 210:273, 1966.
- 24 — **Raucher, F.** : Prostaglandins in clinical dentistry. *N.Y.D.J.* 47:267-270 1977.
- 25 — **Sanner, J. H., Müller, R. A and Schulze, R. H.** : Structure-activity relationships of somaolibenxoxazepine derivatives as prostaglandin antagonists, *Advances in the Biosciences (g), International Conference on Prostaglandins*, Pergamon Press, 139, 1973.
- 26 — **Türker, M. N.** : A method for studying the peripheral metiators of the dental pain induced by electrical stimulation. *Arch. Int. Physiol. Biocim.* 83:553, 1975.
- 27 — **Türker, M. N. ve Türker, R. K.,** : Diş ağrısı husulünde bradykinin ve prostaglandinlerin muhtemel iştiraki, I. *Türk Farmakoloji Kongresi, Ankara, 28-29 Eylül 1973 (abstract)*

- 28 — **Türker, M. N. and Türker, R. K.,** : A study on the peripheral mediators of dental pain, *Experientia*, 30:932, 1974.
- 29 — **Vane, J. R.** : A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine, *Brit. J. Pharmacol.*, 12:344, 1957.
- 30 — **Vane, J. R.** : The release and fate of vaso-active hormones in the circulation *Brit. J. Pharmacol.* 35:209, 1969.
- 31 — **Vane, J. R.** : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, *Nature, New Biol.*, 231:232-35, 1971a.
- 32 — **Vane, J. R.** : Inhibition of prostaglandin biosynthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs, *Advances in the Biosciences (g), International Conference on Prostaglandins*, Pergamon Press, Vieweg, pp. 395-441 (1972).
- 33 — **Weeks, J. R.** : Prostaglandins, *Ann. Rev. Pharmacol.* 12:317, 1972.