

284052

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PROQUAZON'UN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA DİŞETİNİN KLİNİK ÖLÇÜMLERİ  
İLE PAROTİS SALYASI VE PLAZMA PGBA DÜZEYLERİ ÜZERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**PERİODONTOLOJİ (DİŞ) PROGRAMI**  
**DOKTORA TEZİ**

**Dt. DEMİR TEMUÇİN**

**ANKARA - 1982**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PROQUAZON'UN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA DİŞETİNİN KLİNİK ÖLÇÜMLERİ  
İLE PAROTİS SALYASI VE PLAZMA PGBA DÜZEYLERİ ÜZERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

PERİODONTOLOJİ (DİŞ) PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Dt. DEMİR TEMUÇİN

Rehber Öğretim Üyesi : Prof. Dr. GÜRHAN ÇAĞLAYAN

ANKARA - 1982

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ _____	1
GENEL BİLGİLER _____	3
GEREÇ VE YÖNTEM _____	14
BULGULAR _____	21
TARTIŞMA _____	32
SONUÇLAR _____	40
ÖZET _____	42
KAYNAKLAR _____	44

## G İ R İ Ő

Periodontal hastalıklar, dişin destek dokularını etkileyen, genellikle ileri yaşlarda diş kayıplarının en önemli nedeni olan ve çoğunluğu iltihabi karakterde hastalıklardır. En yaygın görölen periodontal hastalık formu kronik periodontitistir.

Periodontitisin oluőmasında çok çeşitli etkenler rol oynar (15,37), ancak birincil etyolojik neden olarak bakteriyel plak gösterilmektedir (41,56,60). Periodontitis genellikle plağa bağlı olarak dişeti iltihabıyla başlar ve tedavi edilmediği takdirde kemik kaybı, dişlerde sallanma ve neticede diş kaybı oluőur (15,37).

Son yıllarda periodontitisin patogenezisine prostaglandinlerde dahil edilmiőlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalarda prostaglandinlerin iltihapta mediatör olarak rol oynadıkları gösterilmiş ve dişeti iltihaplı olduğunda, sağlıklı durumuna göre çok yüksek düzeylerde prostaglandin içerdiği saptanmıştır (19,35,38,43,49,55,61). Ayrıca prostaglandinlerin doku kÖltÖründe, kemik rezorbsiyonunu uyardıkları da gösterilmiştir (17, 40,53). Yani prostaglandinler periodontitisin esas bulguları olan dişeti iltihabı ve kemik rezorbsiyonunu stimÖle etmeleri nedeniyle, periodontal hastalığın oluşumu veya gelişimi ile ilgili olabilirler.

Gingivitis ve periodontitiste iltihabi reaksiyonun büyük rol oynaması, araştırmacıları anti-inflamatuar ilaçların periodontal hastalığa etkisini incelemeye yöneltmiştir. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların esas etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır, ancak prostaglandin sentezini inhibe ettikleri bilinmektedir (21,22,29,64,87). Prostaglandin sentezinin engellenmesiyle yumuşak dokularda iltihabın dindiği ve kemik kaybının azaldığı gösterilmiştir (18,66). Yine uzun süre steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç alan romatizmalı hastaların dişlerinde plak birikimi ve alveol kemiği rezorbsiyonunun azaldığı saptanmıştır (90). Bu verilerden yola çıkılarak steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların, dişetinde prostaglandin sentezini inhibe ederek, iltihabi periodontal hastalığın gelişmesini durdurabileceği hipoteze edilmiştir.

Çalışmamızın amacı; periodontitisli hastalarda, aktif bir prostaglandin inhibitörü olarak bildirilen proquazon'un etkilerini klinik ölçümlerle incelemektir. Bu arada parotis salyası ve kanda ilaç kullanımı öncesi ve sonrası prostaglandin düzeyleri araştırılacaktır. Böylece proquazon'un dişeti iltihabında etkinlik derecesi ve periodontal hastalıkların kontrolündeki rolü saptanmaya çalışılacaktır.

## GENEL BİLGİLER

İltihap, canlı bir dokuya yönelen mekanik, kimyasal, mikrobial, termal veya allerjen bir uyarının ortadan kaldırılması veya etkisinin sınırlandırılması için organizmanın ortaya koyduğu reaktif bir olaydır. Periodontal dokularda oluşan iltihap da, organizmanın diğer bölgesindeki iltihaba benzer ve vasküler reaksiyon, eksüdasyon, yıkım ve yenilenme gibi olayları içerir.

Günümüzde, dişeti iltihabının, dişeti cebindeki bakteriyal plak veya plak ürünleri tarafından başlatıldığı kabul edilmektedir (41,56,60). Bakteri ve bakteri ürünlerine karşı ilk cevap olarak, dişetindeki venler ve kapillerde dilatasyon ve vasküler permeabilitede artış gözlenir. Damar çevresindeki dokuda, PMN'lerin çoğunluğunu teşkil ettiği kan elemanlarından oluşan akut iltihabi eksüdanın teşekkülü bunu takip eder. Bu olay genellikle, plak toplanmasından 2 - 4 gün sonra meydana gelir ve henüz klinik bir belirti yoktur (70).

Uyarının devam etmesiyle vücudun immün cevabı, olayın daha kronikleşmesi ve sınırlandırılması yönünde gelişir ve tabloya lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlar hakim olma başlar (44,62). Bunun sonucu olarak olay, immün baskı mekanizmaları ve uyarının ortadan kalkmasıyla iyileşebilir veya kronik şekilde uzun süre kalabilir. Ancak bu kronik süreç esnasında iltihap yabancı maddeleri lokalize edip yok ederken, diğer taraftan da konakçının kendi dokuları da bu olay esnasında yıkıma uğrayabilir. Diğer

bir deyişle olaylar zinciri, doku cevabının karakterine göre, konakçı için koruyucu olduğu kadar yıkıcıda olabilir (70).

Olay kronikleşirse, lenfositlerin salgıladığı lenfokinler bir taraftan doku kollagenini harap ederken, diğer taraftan fibroblastlar üzerine sitotoksik etki yaparak yeni kollagen sentezini de azaltırlar. Aynı zamanda aktive edilen makrofaj ve monositlerde kollogenaz salgılayarak doku yıkımını artırırırlar (44).

Lenfosit ve makrofajlardan çeşitli mediatörlerin salgılanması ve serum komplemanı ile antijen antikor kompleksinin etkileşimi, vasküler permabilitenin artması extracellüler ana maddenin yıkımı ve doku ödemi gibi bir seri olayları başlatır. Bağ dokusunun hacmen artması, dişeti ana fibrillerinin ve transseptal ligamentlerin yıkımına neden olur. Bu arada epitelde hiperplazik değişimler başlar, rete-peglerde uzama ve birleşim epitelinin apikale göçü bunu takip eder (4,69).

İltihabın dişetinden, destek periodontal dokulara yayılmasıyla, bağ dokusu ataşmanı ve alveoler kemikteki yıkım neticesi cep formasyonu ve dişlerde mobilite ile karakterize periodontitis tablosu ortaya çıkar.

Bu arada dişetinde, histopatolojik olayları takip eden klinik değişimler gözlenir. İltihabın ilk aşamasında kapillerlerin genişlemesi ve kan akımının artması ile dişeti pembe rengini kaybeder, kırmızılaşır. Kılcal damarların çoğalması, birçok kıvrımların ve arter-ven uçlanmalarının artmasıyla kırmızılık koyulaşır. İltihabın giderek kronik safhaya girmesiyle kan damarları genişler, venöz dönüş bozulur, dolaşım yavaşlar. Böylece doku oksijensiz kalacağından kırmızı olan dişetin üzerine hafifçe mavimsi renk eklenir. Dişeti pürüklüğünü ve matlığını kaybederek parlak hale geçer. Cep epitelindeki ülserasyon dolayısıyla sondla muayenede kanama görülür (4,15,37).

İltihap olgusundaki her olaya değişik endojen maddeler aracılık eder. Bu spesifik endojen maddelere mediatör adı verilir. İltihabın kimyasal mediatörleri olarak aşağıdakiler kabul edilmektedir (37):

1. Vazoaktif aminler : Histamin, 5 H.T. vb.
2. Proteazlar : Plazmin, kallikrein vb.
3. Nükleik asit ve türevleri
4. Polipeptidler : Bradikinin, kallidin vb.
5. Yağda eriyen asitler : Lysolesitin, SRS-A ve PROTAGLANDİNLER
6. Lizozomal enzimler
7. Lenfokinler

Son yıllarda, özellikle kemik rezorbsiyonunu stimüle etmeleri ve iltihapta mediatör olarak rol oynamaları nedeniyle araştırmamızın konusunu oluşturan prostaglandinler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

#### PROTAGLANDİNLER :

Prostaglandinler (PG) memeli dokularının bir çoğunda yerel olarak oluşan, çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan endojen maddelerdir.

Prostat ekstresinin kan basıncı ve düz kaslar üzerine etkili oldukları, içinde bulunduğumuz yüzyılın başından beri bilinmekte idi. 1936 yılında Von Euler insan seminal sıvı ekstresinin düz kasları kasıcı etkisinin, yeni bir maddeden dolayı olduğunu saptamış ve bu maddeleri prostattan salgılandığına inandığı için "Prostaglandin" olarak adlandırmıştır (20,52). Daha sonra PG'lerin kimyasal yapıları aydınlatılarak, çeşitli tiplerinin izolasyonu yapılmış (1,6) ve tıbbın değişik dallarında



bu konuda araştırmalar yoğunlaşmıştır.

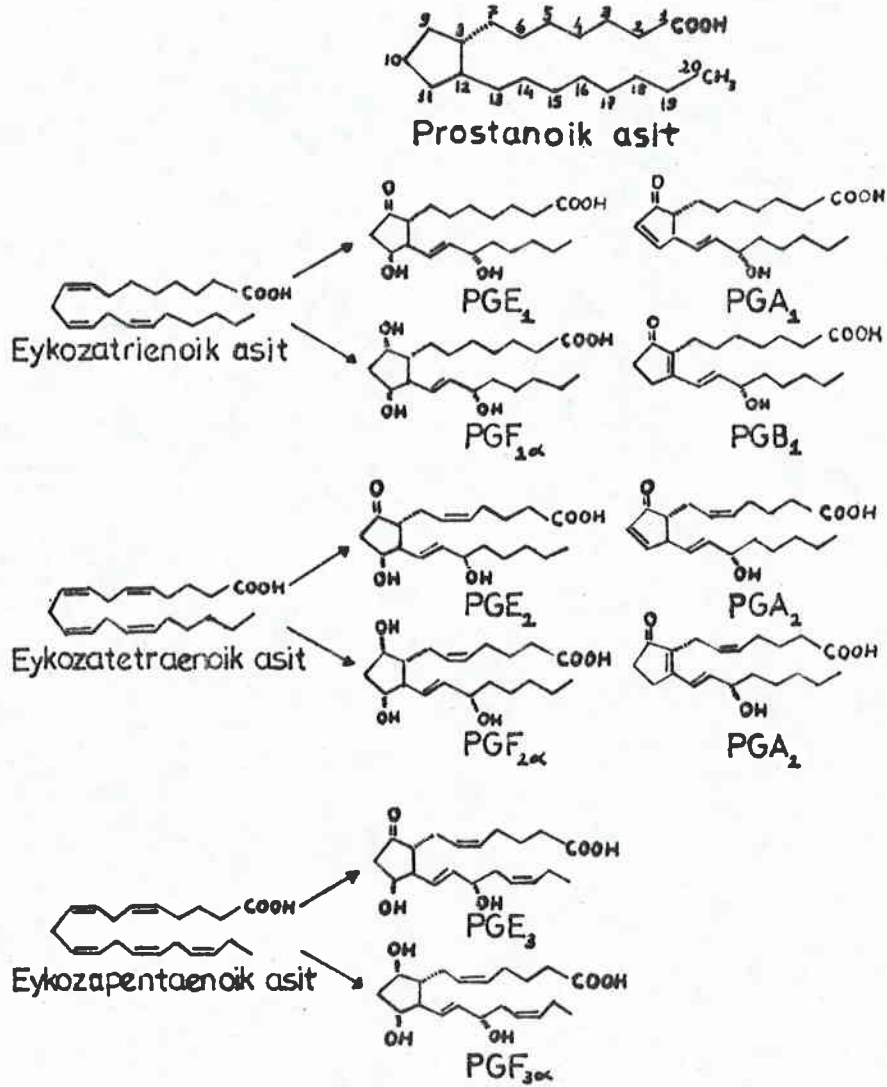
PG'ler 20 karbon atomlu, uzun zincirli yağ asitleri olup, bir siklopentan halkası ve ona bağlı iki alifatik zincirden oluşurlar. Siklopentan halkasındaki değişikliklere göre A,B,C,E,F vb. gruplara ayrılırlar, her grubun da yan zincirdeki doymamış bağ sayısına göre 1,2,3 diye numaralanan alt grupları vardır (şekil 1).

PG'ler eykozatrienoik asit, eykozatetraenoik asit ve eykozapentaeonik asit gibi doymamış uę yağ asitinden, PG sentetaz (siklooksijenaz) aracılığı ile sentez edilirler (70,76,91).

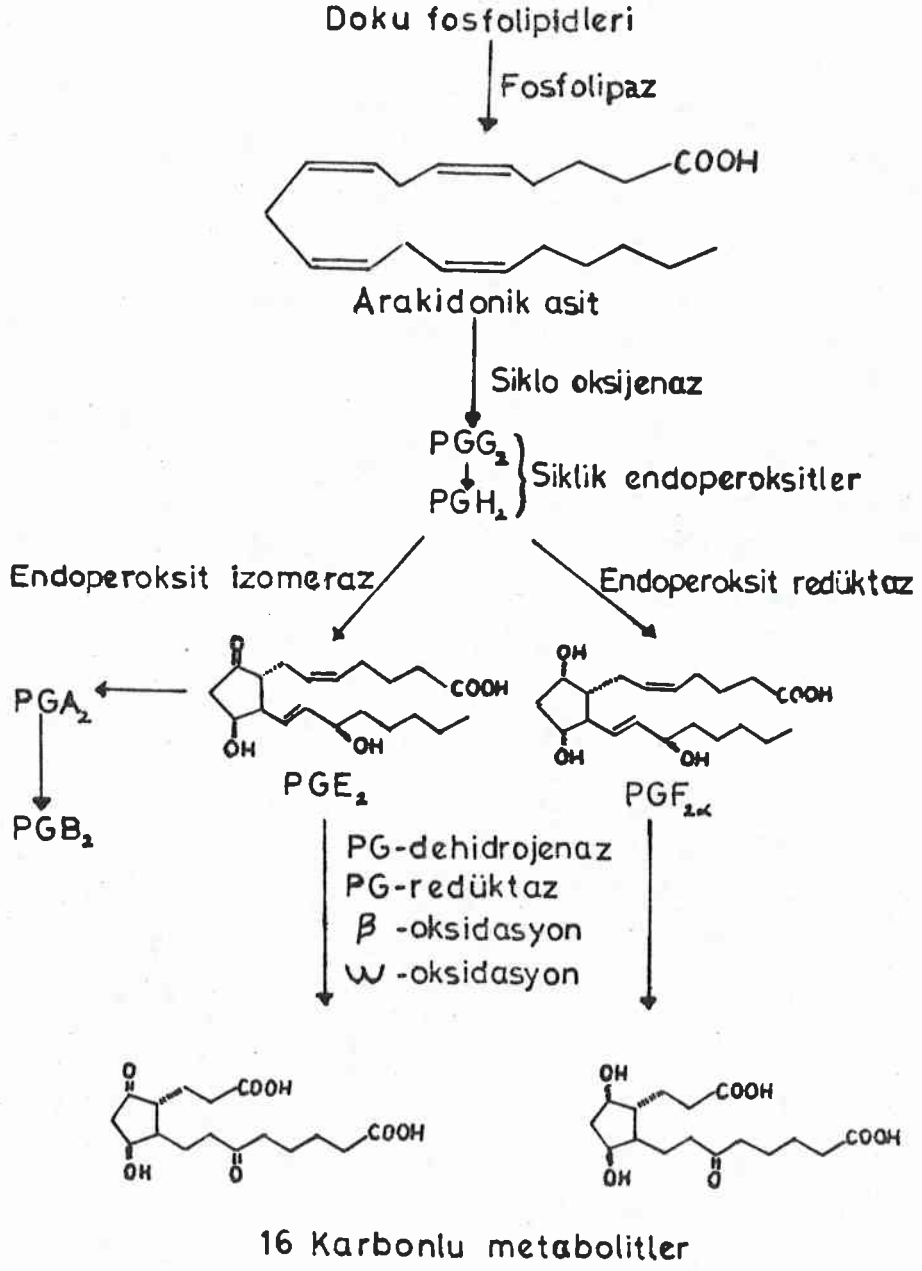
PG sentezinde kullanılan öncül maddeler ve sentezi gerçekleştiren enzimler (şekil 1,2), dokularda yaygın olarak bulunduğundan, organizmada hemen her dokuda, organda, vücut sıvılarında ve çeşitli hücrelerde PG'lerin varlıkları saptanmıştır (42,46,51,54,77).

PG'ler sentez edildikleri an, dokularda depolanmaksızın salıverilirler. PGA dışındaki diğer PG'ler enzimlere dayanıksız olduklarından çeşitli dokularda ve özellikle akciğerlerde hızla yıkılırlar (şekil 2). Bu nedenle daha çok sentez edildikleri dokuda yerel etki oluştururlar ve yerel hormon olarak kabul edilirler (65,72,76).

PG'ler organizmadaki sistemler üzerine çok sayıda ve oldukça değişik biyolojik ve farmakolojik etki oluştururlar. Bu etki PG'nin ve dokunun tipine göre değişebilir (2,7,20,91).



Şekil 1: Yağ asiti yapısındaki öncül maddeler ve bunlardan oluşan prostaglandinlerin kimyasal yapıları



Şekil 2:  $PGE_2$  ve  $PGF_2$ 'nin sentezleri, ara ürünleri, metabolitleri ve bu olayları gerçekleştiren enzimler

PG'lerin hedef hücrelerin membranında bulunan özel reseptörler üzerindeki adenil siklaz enzim sistemini aktive edip böylece adenozin trifosfatın (ATP) siklik adenozin monofosfata dönüşmesini sağlayarak etkili oldukları düşünülmektedir (5,25,48).

PG'ler pek çok fizyolojik ve biyolojik olayda mediatör veya modulatör olarak rol oynarlar. PG'lerin immün reaksiyonlarda önemli bir rol oynadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (24,36,71). Immün hücreler PG'lerin hedef hücreleri oldukları gibi, kendileri de çeşitli uyarılara karşı PG salıverirler. Yüksek konsantrasyonda PG'ler antikor oluşmasını inhibe ederken, düşük konsantrasyonlarda antikor oluşmasını ve salıverilmesini artırır (4,71).

Özellikle E grup PG'ler kemik yapımının inhibisyonunda ve yıkımında önemli rol oynarlar. Klein ve Raisz (53) doku kültüründe PG'lerin kemiklerde kalsiyum miktarında azalmaya neden olduklarını ve paratroid hormonun yaptığı morfolojik değişikliğe benzer bir etki oluşturduğunu saptamışlardır. Ayrıca kollagen sentezini de inhibe ettikleri bildirilmiştir (74). PG'ler alveoler kemik kaybında da rol oynarlar (40,47). Perio-dontal hastalıklarda PGE<sub>2</sub> nin kemik rezorbsiyonunu uyarabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (30,33,47).

#### İltihapta Prostaglandinlerin Rolü :

PG'lerin geniş biyolojik etki alanları içerisinde iltihap da girmiş ve çeşitli çalışmalarda bu maddelerin iltihapla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. PG'lerin iltihaptaki etkileri ile ilgili farklı iki görüş vardır. Bazı araştırmacılar PG'lerin anti-inflamatuar etki göstererek iltihabı inhibe edebileceklerini ileri sürmüşlerdir (3,73,95,96). Buna karşın özellikle PGE'lerin iltihabi yanıtta mediatör olarak rol oynadıklarını

gösteren bir çok bulgu vardır (4), örneğin :

1. Vazodilatasyon ve eritem yaparlar,
2. Kapiller permabiliteyi artırırılar,
3. Trombosit agregasyonunu düzenlerler,
4. Fibroblastlara sitotoksiktirler,
5. Lizozomal enzimleri açığa çıkarırlar,
6. Lökosit ve makrofajlara kemotaktiktirler,
7. Ağrı ve ateşte rol oynarlar.

İltihap patogeneziyle ilgili olarak, özellikle PGE'lerin iltihaplı alanda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Willis (94) iltihabi eksudada, Giroud (27) akut iltihapta kan ve plazmada PG benzeri aktiviteyi saptamışlardır. Kaley (49) sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda PGE<sub>1</sub>'in vazodilatasyon ve permeabilitede artış yaptığını gözlemiş ve iltihabi yanıtın esas bazı belirtilerinin PG'ler tarafından oluşturulabileceğini açıklamıştır.

Vane (88) iltihabi yanıtın ikinci fazında PGE'nin açığa çıktığını belirtmiştir. Greaves (38) deri iltihabında PG'leri göstermiş ve iltihapta mediatör olarak rol alabileceklerini belirtmişlerdir. Goldyne (32) ise PG'lerin diğer iltihap mediatörlerinin fizyolojik etkilerini artırarak, modülatör olarak rol oynadıklarını ileri sürmüştür.

Marx (63) ve Bonta (10) ise PG'lerin düşük konsantrasyonda inflammatuar, yüksek konsantrasyonda anti-inflamatuar olarak etki gösterdiklerini belirtmişlerdir ve ayrıca PG'lerin etkilerinin dokuya, hücreye, PG tipine ve iltihabın akut ve kronik oluşuna göre değişebileceğini vurgulamışlardır.

Son yıllarda, özellikle periodontal hastalıklarda olmak üzere dişhekimliği alanında da PG'lerle ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. 1973 yılında Harris ve arkadaşları (40), dişetinde PG'lerin sentez edilip, salıverildiğini göstermişlerdir. Goodson ve arkadaşları 1972-1974 yılları arasında, iltihabi periodontal hastalıklarda, dişetinde ve eksüdata  $PGE_2$  düzeyinin çok yüksek seviyede olduğuna, yapmış oldukları seri çalışmalarla vurgulamışlardır (34,35). El Attar (19) ve daha sonra Holmes ve El Attar'ın (43) bulguları benzer şekildedir.

Goldhaber (30) insan, Gomes (33) ise maymun dişeti örneklerinin, doku kültüründe PG senteziyle kemik rezorbsiyonunu uyardığını göstermişlerdir.

Bergstorm (8) dişetinde oluşturulan cerrahi bir yaralanmanın, kemik boyutunda geçici kayba neden olacağını bildirmiş, kemiği rezorbe eden faktörün  $PGE_2$  olduğunu bunun hem epitelde, hem de bağ dokusunda bulunduğunu ve dişeti iltihaplı olduğunda sağlıklı durumuna göre daha fazla  $PGE_2$  içerdiğini saptamıştır.

1980 yılında Löning ve arkadaşları (61) immünohistokimyasal teknikle,  $PGE$ 'lerin dişeti epitelinde ve epitelin altında lokalize olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca periodontal hastalıkta dişetinde  $PGE$ 'lerin önemli derecede arttığını ve bunun mast hücreleri makrofaj ve plazma hücrelerindeki artışla ilişkili olduğunu gözlemişlerdir.

Ağıza ait iltihaplı olgularda (85) ve kronik periodontitiste iltihaplı dişetinde  $PGBA$ 'nın artmakta olduğu ve flap operasyonu uygulanmasıyla iltihap ortadan kalktığı zaman  $PGBA$ 'nın azaldığı saptanmıştır (55).

Steroid Olmayan anti-inflamatuar ilaçların PG'ler ve dişeti iltihabı ile ilişkileri :

1971 yılında Vane (87), aspirinin PG sentezini inhibe ettiğini ve aspirin benzeri anti-inflamatuar ilaçların tedavi edici ve yan etkilerinin bu inhibisyon sonucu oluştuğunu saptamıştır. Daha sonra yapılan diğer çalışmalarda bu görüş desteklenmiştir ( 21,22,29,64).

Aspirin benzeri steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, insan vücudunda PG biyosentezinin inhibisyonuyla ateş, ağrı ve iltihabı azaltarak olumlu etki oluştururken, gastrointestinal irritasyon, renal toksite gibi yan etkiler de yaratabilirler (64).

Periodontal hastalıklarda da steroid olmayan anti-inflamatuar ajanların etkinliği araştırılmıştır. 1973 yılında Goldhaber (30) in vitro olarak, iltihaplı gingival örneklerin kemik rezorbsiyonunu uyarıcı aktivitelerini indometazinin inhibe ettiğini göstermiştir. Nyman ve arkadaşları (66) köpeklerde deneysel olarak periodontitis oluşturmuşlar ve günlük uygulanan indometazinin akut iltihap belirtilerini önlediğini ve kemik kaybını azalttığını saptamışlardır.

Waite ve arkadaşları (90), uzun süre anti-inflamatuar ilaç alan romatizmalılarda, kontrollere göre, dişeti iltihabı, cep derinliği ve ataşman kaybının daha az olduğunu gözlemişler ve anti-inflamatuar ilaçların PG konsantrasyonunu azaltarak, periodontal dokuların bakteriyel plağa olan yanıtını etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Araştırmamızda uyguladığımız proquazon kimyasal adı 1- isopropyl - 4 - phenyl - 7 - methyl - 2(III) - quinazolinone olan sentetik nonsteroid

analjezik ve antipiretik etkiye sahip anti-inflamatuar bir ilaçtır (16, 39). Diğer steroid olmayan anti-inflamatuar ajanlara üstünlüğü, bünyesinde asit grubu taşıyıp taşımadığıdır (67). Analjezik etkisi indometasinden 3 kez daha güçlüdür. Prostoperatif ağrıların tedavisinde aspirine göre yaklaşık 4 kez etkindir (50). Ağrı dindirme özelliği daha çabuk başlamakta ve analjezi daha uzun sürmektedir (14). Diş çekimlerinden sonra analjezik etkinliği aspirine göre 5 - 6 kat yüksek bulunmuştur (23).

Proquazon'un tek oral dozdan sonra absorpsiyon ve dağılımı çok çabuk olmaktadır. 30 dakika sonra serumda tesbit edilmekte, 1 saat içinde en üst düzeye erişmekte ve 3 saat sonra da etkinliğini hala sürdürmektedir (68).

Proquazon'un anti-piretik ve anti-inflamatuar etkisinin de diğer benzer ilaçlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Minör ve orta dereceli operasyonlardan sonra uygulandığında, spontan ağrı, duyarlılık, kızamıklık ve ödemin giderilmesinde etkin olduğu saptanmıştır (84).

Romatizmal hastalıklarda, üst solunum yolları akut iltihaplarında etkin bir ilaç olduğu ve güvenle kullanılabilceği belirtilmiştir (12,45).

Son çalışmalara göre proquazon tedavi edici özelliği yanında, hastalığın immunolojik olaylarına da etki etmektedir. Bu etki tarzı diğer steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlarda görülmemiştir. Proquazon'la eritrosit sedimentasyon hızı ve serum IgG, IgM ve IgA'ların da belirgin bir düşüş görülmüştür (78).

Çalışmamızda bu verilerden yola çıkılarak, anti-inflamatuar bir ajan olan proquazon'un, dişeti iltihabının klinik belirtileri üzerine etkisinin incelenmesi planlanmıştır.



## G E R E Ç   v e   Y Ö N T E M

Araştırmamız için, Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümüne başvuran, sistemik olarak sağlıklı, hiçbir ilaç kullanmayan 17 periodontitisli hasta seçildi. Deney grubunu oluşturan bu hastaların yanısıra her bakımdan sağlıklı 10 kişi kontrol grubunu oluşturdu.

I- Deney Grubu : Bu gruba, klinik ve radyografik olarak periodontitis tanısı konulan 25 - 45 yaş arasında (ortalama 33,3 yaşında) 9 kadın ve 8 erkek toplam 17 hasta alındı. Bu grubun oluşturulmasında dikkat edilen en önemli kriterler; klinik ve radyografik olarak eşit düzeyde periodontal harabiyete sahip, Russell'in periodontal indeksi (75) 4 civarında olan ve kolay uyum sağlayabilen kişilerin seçilmesiydi.

II- Kontrol Grubu : Bu grup Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinde çalışan 25 - 40 yaş arasında (ortalama 29,4 yaşında) 4 kadın, 6 erkek toplam 10 kişiden oluştu. Gönüllü olan bu kişiler, periodontal ve sistemik yönden tamamen sağlıklı idi.

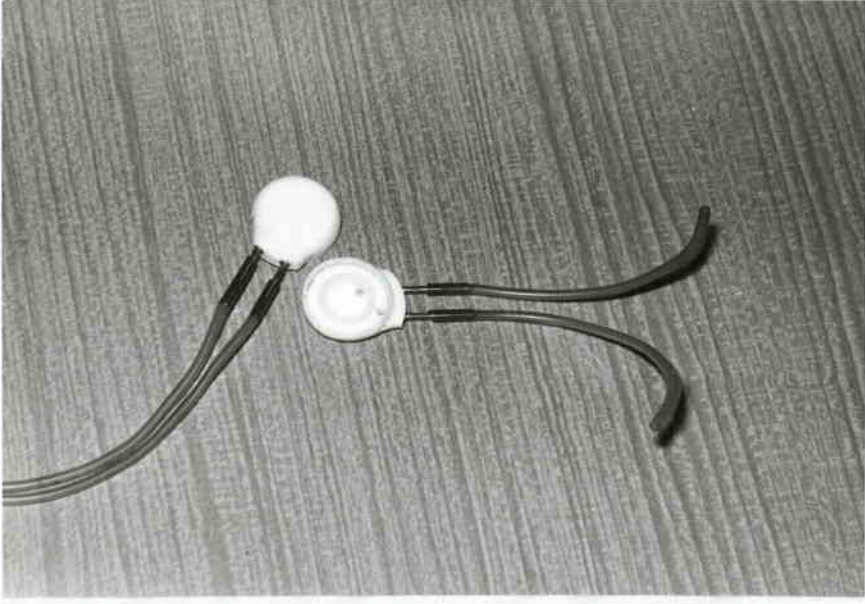
Deney grubundaki hastalara periodontal problemleri anlatılarak, iltihap önleyici bir ilacı belli bir süre kullanacakları söylenip, onayları alındı. Daha sonra cep ölçümleri yapıldı. Her dişin periodontal cep derinlikleri Williams periodontal sondu ile basınç uygulanmaksızın, sondun kendi ağırlığı ile dişlerin distobukkal, bukkal, meziobukkal, distolingual,

lingual ve meziolingualinde dişlerin uzun eksenine paralel olarak 0,5 mm hata sınırları içinde ölçüldü (28). Her diş için alınan 6 ölçümün aritmetik ortalaması o dişin cep derinliği olarak alındı. Ağızdaki tüm dişlerin cep derinliklerinin toplamı, toplam diş sayısına bölünerek o hasta için ortalama cep derinliği bulundu. Loe ve Silness'in (59) gingival indeksine göre dişeti hastalığının şiddeti 0,1,2,3 sayılarıyla ayrı ayrı her diş için tanımlandı, bütün dişlerden elde edilen değerler toplanarak, ağızda bulunan diş sayısına bölündü.

Bu indekste :

- 0 - Sağlıklı dişeti
- 1 - Dişetlerinde hafif iltihap (hafif renk değişikliği, çok az ödem, sondlamada kanama yok)
- 2 - Orta şiddette iltihap (ödemli, dişetleri kırmızı, parlak, sondlamada kanamalı)
- 3 - Şiddetli iltihap (ödem, ülserasyon, kendiliğinden kanama meyli).

Cep ölçümleri ve gingival indeks değerlendirilmesini takiben, hastalardan parotis salyası ve kan örnekleri alındı. Parotis salyası elde edebilmek için modifiye Carlson Critten salya toplayıcıları kullanıldı(82) (Resim 1). Toplaçlar çift taraflı olarak parotis kanalı ağızına yerleştirilerek (Resim 2), aynı tip uyaranla (% 10 luk sitrik asit) salya stimüle edilip, tüm hastalarda eşit süre (3 dakika) ve eşit stimülasyonlarla (dakikada bir, 1 damla dil köküne damlatılarak) toplandı. Daha sonra venöz kan alınarak santrüfüje edildi ve plazma örnekleri elde edildi. Hastalara örnekler alınmadan önceki 2 saat içinde bir şey yememeleri ve sigara içmemeleri öğütlendi.



Resim 1: Modifiye Carlson Crittenden Toplaçları



Resim 2: Modifiye Carlson Crittenden Toplaçları ile Parotis Salyasının Toplanması

İlk örnek alım gününe 0 denilerek, hastalara placebo kapsüller<sup>\*</sup> ağız yoluyla günde 4 kez 15 gün süre ile verildi. 15.günde tekrar cep ölçümleri ve gingival indeks değerlendirilmesi yapıldı, kan ve salya örnekleri toplandı. 15. günden başlayarak 200 mg'lık Praquazon kapsül<sup>\*</sup> placebolarla aynı doz ve aynı süre uygulandı. 30. günün sonunda yine aynı klinik ölçümler saptandı, kan ve salya örnekleri alındı.

Hastalarda ilk örnek alım saati not edilerek daha sonraki örneklerin aynı saatte alınmasına çalışıldı. Deney süresince hastalara herhangi bir periodontal tedavi veya ağız hijyeni motivasyonu yapılmadı. Bu arada plasebo kullanımını esnasında 1 hasta, praquazon kullanımını sırasında da 1 hasta olmak üzere toplam iki hasta çeşitli şikayetlerle ilacı bıraktıklarından araştırma dışı bırakıldı. 15. ve 30. günlerde, hastaların ilaç kullanımını ile ilgili subjektif gözlemleri not edildi. Deney süresi sonunda, deney grubundaki tüm hastalara gerekli periodontal girişim yapıldı.

Kontrol grubunu oluşturan kişilerden bir kez olmak üzere cep ölçümleri ve gingival indeks değerlendirmesi yapıldı ve kan, salya örnekleri toplandı.

Deney ve kontrol grubundan toplanan tüm örnekler, PGBA'nin saptanması için bekletilmeden laboratuvara götürüldü.

#### Örneklerde PG- benzeri aktivitenin (PGBA) tayini :

Biyolojik yöntemle, örneklerden PGBA'nın tayini iki aşamada gerçekleştirildi; önce örnekler ekstre edildi, daha sonra biyolojik tayin yöntemi

---

<sup>\*</sup>Placebo ve Proquazon ihtiva eden kapsüller "Biarison" adı altında Sandoz firması tarafından temin edildi.

miyle PGBA miktarı saptandı.

Parotis salyası ve plazmada PGBA'nın ekstraksiyonu :

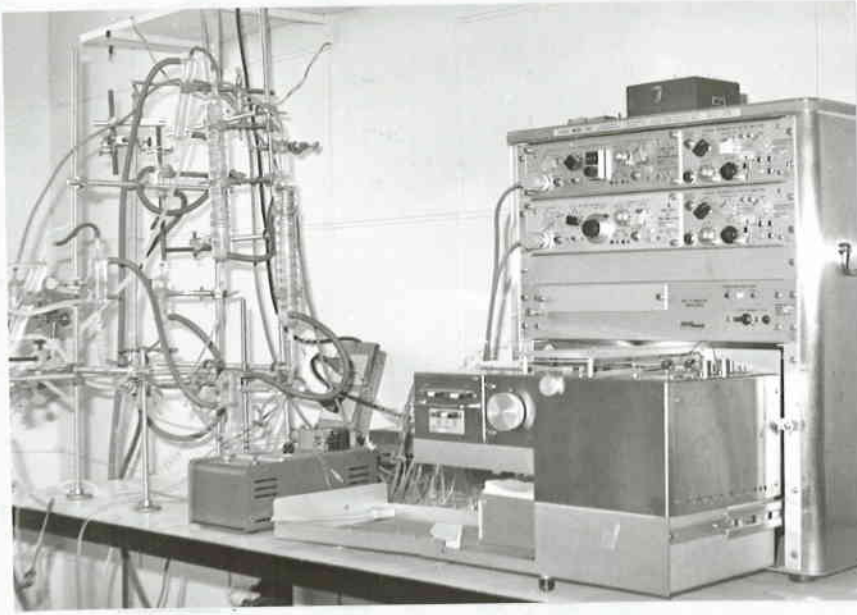
Parotis salyası ve plazmada PGBA'nın ekstraksiyonu için Gilmore (26) tarafından kullanılan yöntem uygulandı. Salya ve plazma örneklerinden 1 ml. alınarak üzerine 1 ml. 1N perklorik asit kondu ve 30 dakika 3000 devirde santrifüje edildi. Çökeltinin üst kısmındaki sıvı başka bir tüpe alınarak, üzerine 2 ml. etil asetat eklendi ve yeniden santrifüje edildi. Üstte oluşan etil asetat fazı başka bir tüpe alındı. Altta kalan faza 2 ml. daha etil asetat katılarak santrifüje edildi. Üstteki faz alınarak tüpe eklendi. Tüpte toplanan etil asetat fazları 37°C deki su banyosunda vakumla tamamen uçuruldu. Tüplerin ağzı iyice kapatılarak -20°C de saklandı.

Biyolojik yöntemle PGBA'nın tayini :

Örneklerde PGBA'nın biyolojik tayini için, PG'lere duyarlılığı fazla olan sıçan mide fundus kası kullanıldı. Kas preparatı Vane (86) tarafından tarif edilen yönteme göre hazırlandı. Sıçanlar kafalarına vurularak öldürüldükten hemen sonra mideleri çıkarıldı ve Tyrode solüsyonu içine alındı. Midenin fundus kısmı şerit şeklinde kesilerek süperfüzyon sistemine (Resim 3) asıldı ve devamlı olarak Tyrode solüsyonu ile süperfüze edildi.

Tyrode solüsyonu bileşimi (gram/litre) :

NaCl	:	8.0
KCl	:	0.2
MgCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	:	0.194
CaCl <sub>2</sub> , 4H <sub>2</sub> O	:	0.33



Resim 3: Süperfüzyon Sistemi

$\text{NaH}_2\text{PO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$  : 0.065

$\text{NaHCO}_3$  : 1.0

Glikoz : 1.0

Bu solüsyon  $37^\circ\text{C}$  de ısıtıldığı ve içinden aralıksız olarak % 95  $\text{O}_2$  ve % 5  $\text{CO}_2$  gazı geçirildi. Fundus kasının izometrik kasılmaları bir transduser (M: FT03C) aracılığıyla poligraf'a (M: 7B) kaydedildi.

Tyrode solüsyonu içinde serotonin, asetilkolin ve histaminin etkilerini ortadan kaldırmak için, bu maddelerin antagonistleri olan metiserjid (0.5 mg/L), atropin (0,5 mg/l) ve mepiramin (0.5 mg/l) katıldı.

Kas preparatı hazırlandıktan sonra 1 gramlık istirahat gerilimi altında, 1 saat süperfüze edilerek preparatın stabilizasyonu sağlandı. Bu arada herbir ekstraksiyon materyali 1 ml Tyrode solüsyonu ile sulandırıldı.

Preparatın duyarlılığına göre, standart  $PGE_2$  belli miktarlarda uygulanarak kas kontraksiyonları oluşturuldu. Daha sonra sulandırılan her bir ekstraksiyon örneğinden belli bir hacim (0.1 ml veya 0.2 ml) alınarak 5 dakika arayla preparata uygulandı. Standart  $PGE_2$  uygulanarak elde edilen kasılmalar PG doz yanıt eğrilerini oluşturmak üzere milimetrik kağıt üzerinde işaretlendi. Örneklerdeki PGBA'yı gösteren bu değerler, örneğin miktarına göre hesaplanarak, ng/ml olarak belirlendi. Sıçan mide fundus kasında  $PGE$ ,  $PGE_1$  ve  $PGF_{2\alpha}$  gibi çeşitli PG'lerin kasıcı aktivitesi olduğu için bulunan değerler PG- benzeri aktivite (PGBA) olarak nitelendirildi.

Verilerin değerlendirilmesi :

Klinik ölçümlerin ve PGBA değerlerinin ortalamaları ve standart hataları, istatistiksel yöntemlerle belirlendi (83). Ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Student'in "t testi" ne göre saptandı (31). "t" değerinin karşılığı olan "p" değeri ait olduğu serbestlik derecesine göre özel tablodan okunarak "p" nin 0.05 den küçük olduğu değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## B U L G U L A R

### A - Klinik Bulgular :

1. Deney Grubu : Bu grubu oluşturan 17 hastanın tümünde klinik muayenede dişetinın sağlık kriterleri olan matlığın, sertliğin, pürtüklü lü lü ğün kayb oldu ğu ve dişetinın morumsu bir renkte oldu ğu gözlendi. Hastalarda 9 mm ye kadar ulaşan derin dişeti cepleri oldu ğu saptandı ve Russell'in periodontal İndeks ortalaması  $4.35 \pm 0.15$  olarak bulundu. Radyograflarda ileri derecede kemik kaybı gözlendi, fakat dişlerin periapikalinde herhangi bir patolojik olguya rastlanmadı. Hastalarda ortalama cep derinliği  $4.25 \pm .58$  mm, Löe ve Sillness'in gingival indeks ortalaması  $2.20 \pm 0.389$  olarak saptandı (Tablo 1).

15 gün plasebo verilışinden sonra kalan 16 hastada yapılan klinik muayenede cep derinlikleri  $4.09 \pm 0.55$  Löe ve Sillness'in gingival indeksi ise  $2.20 \pm 0.33$  bulundu (Tablo 1). Bu değerler Plasebo verilmeden önceki değerlere göre anlamlı bir fark göstermemiştir (şekil 3,4). Daha sonra Proquazon verilerek takip edilen 15 hastada ilaç kullanımı sonucunda klinik muayenede cep derinlikleri ortalaması  $3.94 \pm 0.68$  mm Löe ve Sillness'in gingival indeksi ise  $1.63 \pm 0.32$  olarak saptandı (Tablo 1).

İstatistiksel olarak cep derinlikleri değerleri ilaç kullanımından önce ve sonra anlamlı bir fark göstermedi. Löe ve Sillness değerleri ise ilaç kullanımından önceki değerlere göre önemli derecede ( $p < 0.001$ ) düşük oldu ğu saptandı (şekil 3,4).



2. Kontrol Grubu : Bu grubu oluşturan 10 kişinin tümünde dişeti sağlıklı görünümündeydi ve hiçbirinde patolojik dişeti cebine rastlanmadı. Yapılan ölçümlerde ortalama cep derinliği  $1.65 \pm 0.32$  mm ve Löe ve Sillness'in gingival indeks ortalaması  $0.41 \pm 0.21$  olarak saptandı (Tablo 2). Bu değerler deney grubunun ilaç kullanımı öncesi değerlerine göre önemli derecede ( $p < 0.001$ ) düşük bulundu (Şekil 3,4). Kontrol grubunun ortalama cep derinliği deney grubunun ilaç kullanım sonrası cep derinliğine göre önemli derecede ( $p < 0.001$ ) düşük bulundu (Şekil 3). Aynı şekilde Löe ve Sillness'in gingival indeksi de önemli derecede ( $p < 0.001$ ) düşük bulundu (Şekil 4).

B - Örneklerdeki PGBA düzeyleri ile ilgili bulgular :

1. Plazma örneklerindeki PGBA düzeyleri : Deney grubundaki hastalardan ilaç kullanımı öncesi alınan plazma örneklerinde PGBA düzeyi ortalama  $86.88 \pm 47.53$  ng/ml olarak saptandı (Tablo 3). Aynı hastalarda plasebo verilmesinden sonra PGBA düzeyi ortalama  $77.12 \pm 30.15$  olarak saptandı (Tablo 3) ve bunlar arasında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 5). Proquazon verilmesinden sonra alınan örneklerde PGBA düzeyi ortalama  $45.26 \pm 25.25$  ng/ml bulundu. Bu değer ilaç kullanmadan önceki değerlere göre önemli derecede ( $p < 0.005$ ) düşük bulundu (Şekil 5).

Kontrol grubundaki olguların plazma örneklerinde PGBA düzeyi ortalama  $83.3 \pm 47.75$  ng/ml olarak saptandı (Tablo 4). Bu değer deney grubunun ilaç alımı öncesi değerine göre anlamlı bir farklılık göstermedi (Şekil 5). İlaç kullanımı sonrası değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede ( $p < 0.005$ ) düşük olarak belirlendi (Şekil 5).

2. Parotis salyası PGBA düzeyi : Deney grubunda ilaç kullanım öncesi parotis salyası PGBA düzeyi ortalama  $132.58 \pm 45.60$  ng/ml olarak saptandı (Tablo 3). Plasebo verilmesinden sonra PGBA düzeyi ortalama  $131.18 \pm 44.45$

ng/ml bulundu. Proquazon verilmesi sonucunda elde edilen PGBA düzeyi ortalaması ise  $124.66 \pm 35.50$  olarak saptandı (Tablo 3). Bu değerler arasında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 5).

Kontrol grubunda PGBA düzeyi parotis salyasında ortalama  $223.9 \pm 68.49$  ng/g olarak saptandı (Tablo 4). Bu değer deney grubunun ilaç kullanımından önceki değerine göre önemli derecede ( $p < 0.001$ ) yüksek olarak bulundu (Şekil 5). Aynı şekilde kontrol grubunun parotis salyası ortalama PGBA düzeyleri deney grubunun ilaç tedavisinden sonraki değerlerine göre önemli oranda yüksek olarak saptandı ( $p < 0.001$ ) (Şekil 5).

Araştırmalarımızdaki bulgulara ait trase örneği (Şekil 6) da gösterilmiştir.

TABLO 1: Deneý grubunun bireysel ve ortalama cep derinliði ile Loe ve Silness'in gingival indeks deęerleri

HASTANIN				CEP DERİNLİĞİ (mm)			Loe ve Silness'in Gingival Index Değerleri		
No	Adı Soyadı	Cinsi	Yaşı	0. gün	15.gün	30.gün	0.gün	15.gün	30.gün
1	M.Ü.	E	32	4.17	4.20	4.28	2.80	2.76	1.80
2	Y.G.	K	26	5.35	5.20	5.12	2.30	2.24	1.98
3	G.T.	K	32	3.80	3.90	3.35	2.45	2.50	2.10
4	M.A.	K	40	4.98	4.50	4.27	2.88	2.55	2.15
5	N.B.	K	36	4.20	-	-	1.65	-	-
6	K.Ü.	K	38	3.37	3.40	3.28	2.08	2.14	1.60
7	N.A.	K	29	4.00	4.16	4.08	2.43	2.30	1.74
8	E.C.	E	40	5.17	5.08	4.90	2.60	2.54	1.60
9	C.E.	E	45	4.80	4.60	4.38	2.14	2.18	1.84
10	S.N.	K	30	4.36	4.20	3.90	2.10	2.04	1.76
11	M.D.	K	29	3.57	3.60	3.35	1.98	1.90	1.40
12	S.G.	E	26	3.98	3.48	3.50	1.80	1.76	1.30
13	D.S.	E	32	4.69	4.20	4.80	2.10	2.14	1.40
14	A.Ş.	E	32	3.80	3.66	2.84	1.56	1.58	1.10
15	Ş.T.	E	34	4.17	4.07	-	2.53	2.60	-
16	H.I.	K	25	4.38	3.95	3.98	2.40	2.30	1.55
17	H.Ö.	E	40	3.56	3.34	3.20	1.74	1.80	1.16
ORTALAMA ± S. H.		9 K 8 E	33.29 ± 1.39	4.25 ± 0.14	4.09 ± 0.13	3.94 ± 0.17	2.20 ± 0.09	2.21 ± 0.08	1.63 ± 0.08

TABLO 2: Kontrol grubunun bireysel ve ortalama cep derinliği ile Loe ve Silness'in gingival indeks değerleri

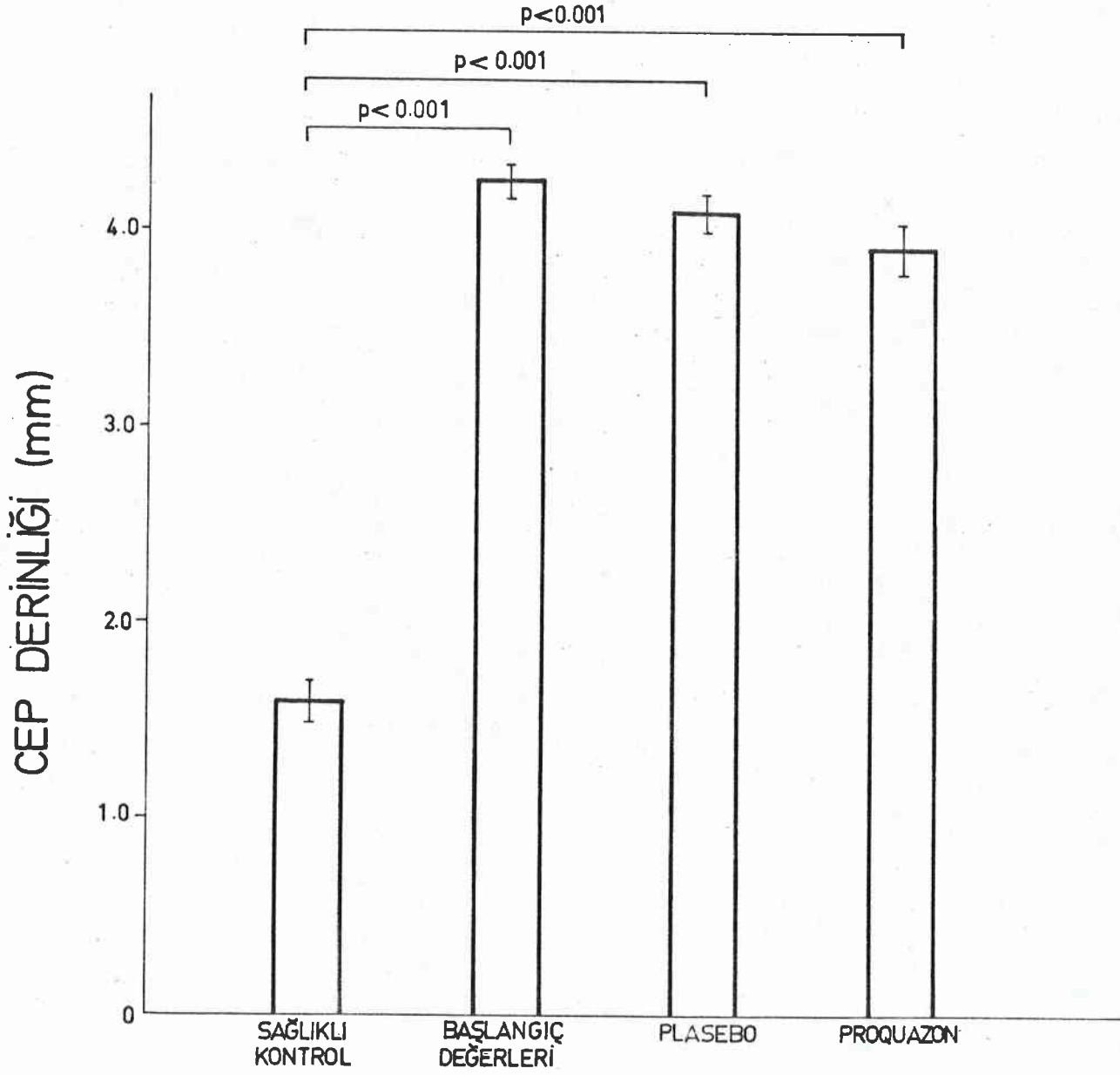
KONTROL				CEP DERİNLİĞİ (mm)	Loe ve Silness'in Gingival Index Değerleri
No	Adı Soyadı	Cinsi	Yaşı		
1	S.E.	E	31	2.09	0.60
2	F.K.	K	28	2.03	0.67
3	İ.Ç	E	28	1.70	0.54
4	A.S	K	30	1.54	0.20
5	E.Y.	K	27	1.52	0.40
6	E.D.	E	29	1.39	0.00
7	G.Ç.	E	40	2.06	0.60
8	G.K.	K	25	1.53	0.30
9	M.U.	E	30	1.08	0.56
10	S.K.	E	26	1.64	0.26
ORTALAMA ± S.H.		4 K 6 E	29.4	1.66 ±0.10	0.41 ±0.06

TABLO 3: Deneý grubunun parotis salyasý ve plazma örneklerindeki bireysel ve ortalama PGBA deęerleri

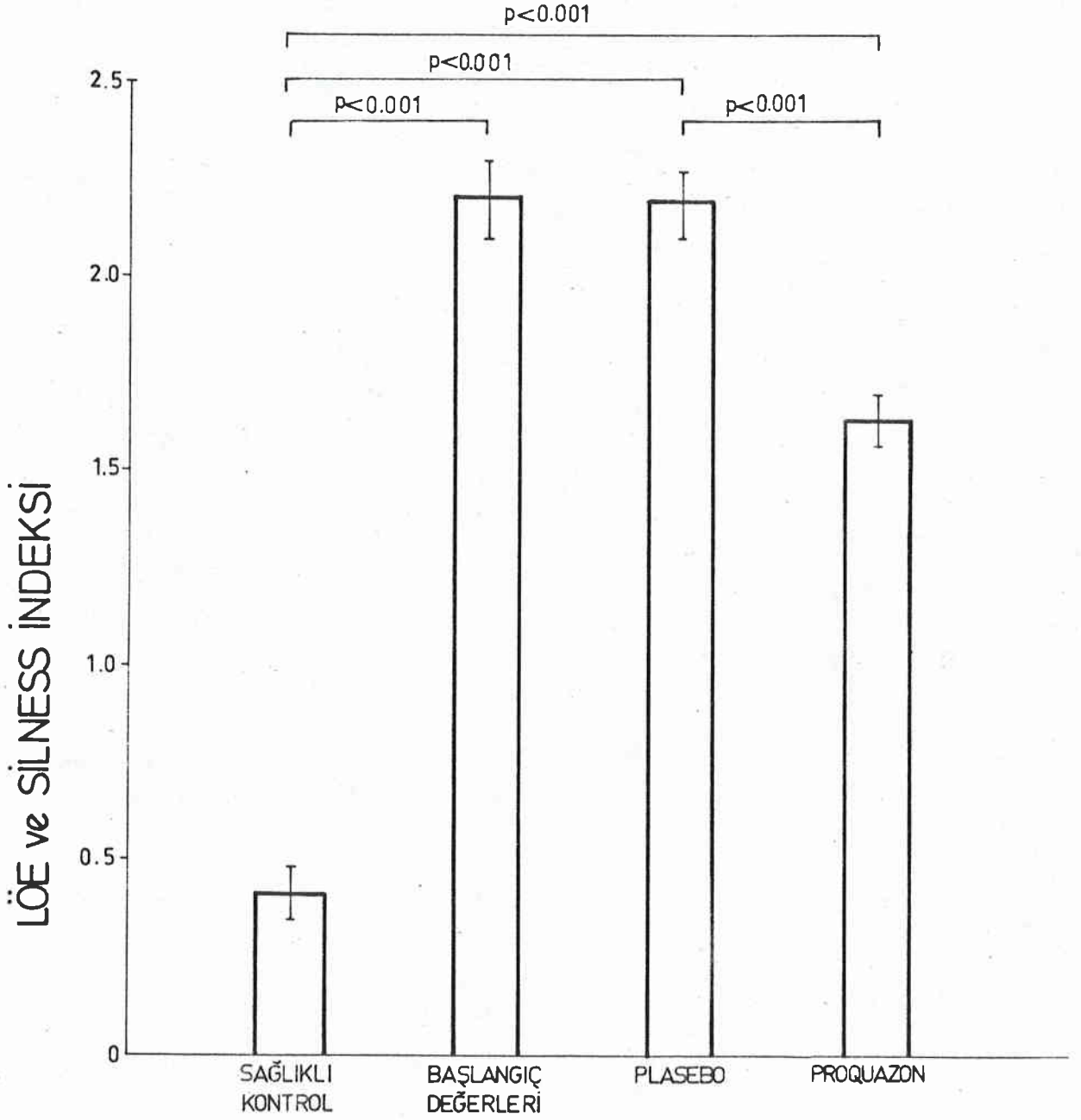
HASTA		PGBA (ng/ml)					
		PAROTİS SALYASI			PLAZMA		
		0.gün	15.gün	30.gün	0.gün	15.gün	30.gün
1	Y.G.	108	120	90	60	52	24
2	G.T.	87	84	110	55	48	30
3	M.A.	140	120	156	40	50	27
4	N.B.	120	-	-	220	-	-
5	K.Ü.	112	160	90	55	60	30
6	N.A.	130	114	105	112	104	70
7	E.C.	200	175	183	100	96	80
8	C.E.	104	108	129	44	50	40
9	S.N.	180	160	164	68	70	50
10	M.D.	260	245	189	160	148	103
11	S.G.	136	155	120	70	60	46
12	D.Ş.	160	180	140	54	60	14
13	A.S.	104	98	95	140	130	73
14	Ş.T.	80	76	-	85	94	-
15	H.I.	124	105	112	60	56	23
16	H.Ö.	97	102	70	74	70	34
17	M.Ü.	112	97	108	80	86	35
Ortalama ± S.H.		132.58 ±11.06	131.18 ±11.11	124.06 ± 9.16	86.88 ±11.52	77.12 ±7.53	45.26 ±6.52

TABLO 4: Kontrol grubunun parotis salyası ve plazma örneklerindeki bireysel ve ortalama PGBA değerleri

KONTROL		PGBA ( ng/ml)	
		Parotis Salyası	Plazma
1	S.E.	330	50
2	F.K.	340	75
3	İ.C.	210	200
4	A.Ş.	160	58
5	E.Y.	260	60
6	E.D.	245	90
7	G.Ç.	200	82
8	G.K.	154	68
9	M.U.	160	80
10	S.K.	180	70
ORTALAMA ± S.H.		223.9 ± 21.66	83.3 ± 13.51

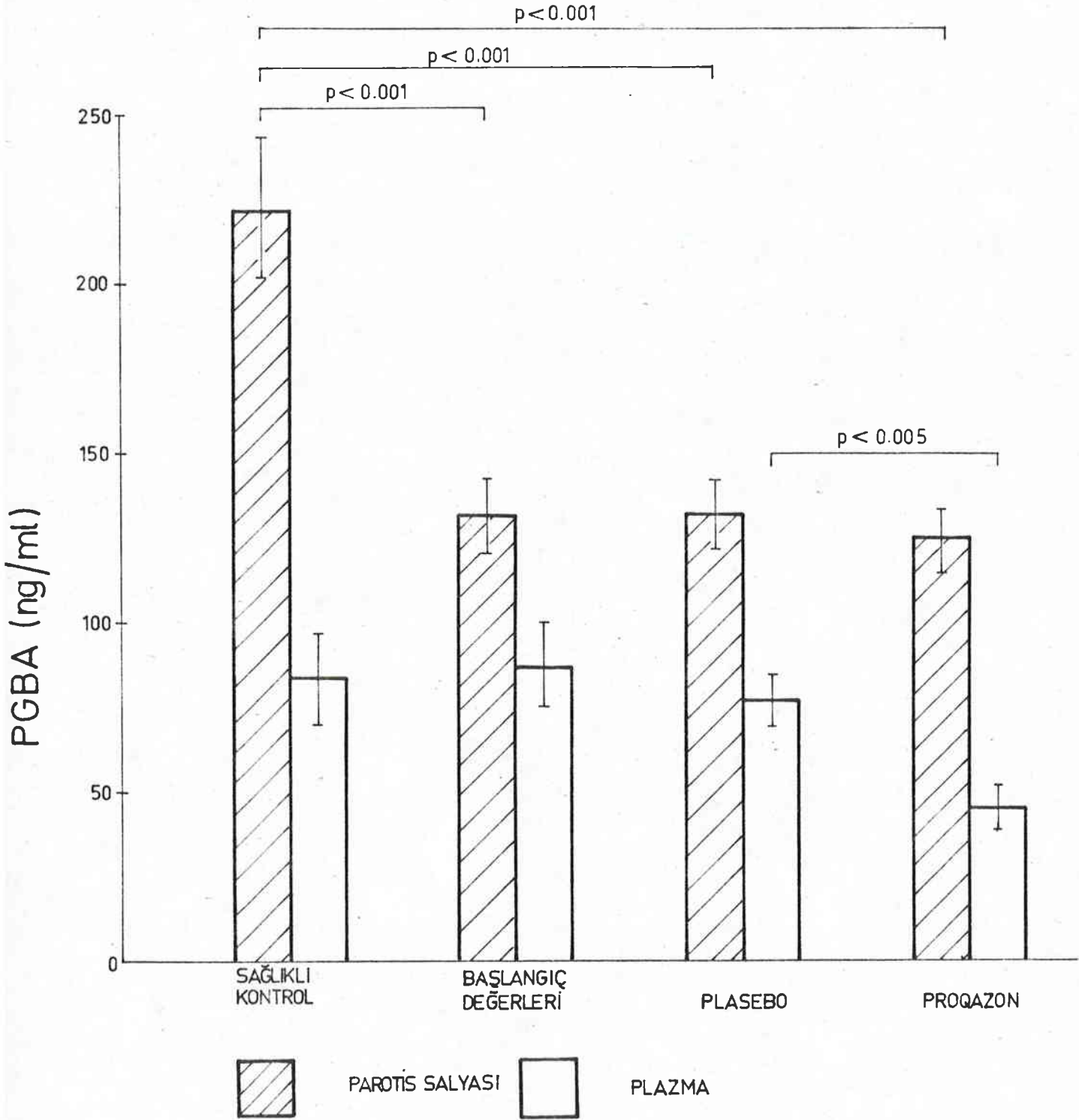


Şekil 3: Deney ve kontrol grubuna ait cep derinliği ortalama değerleri

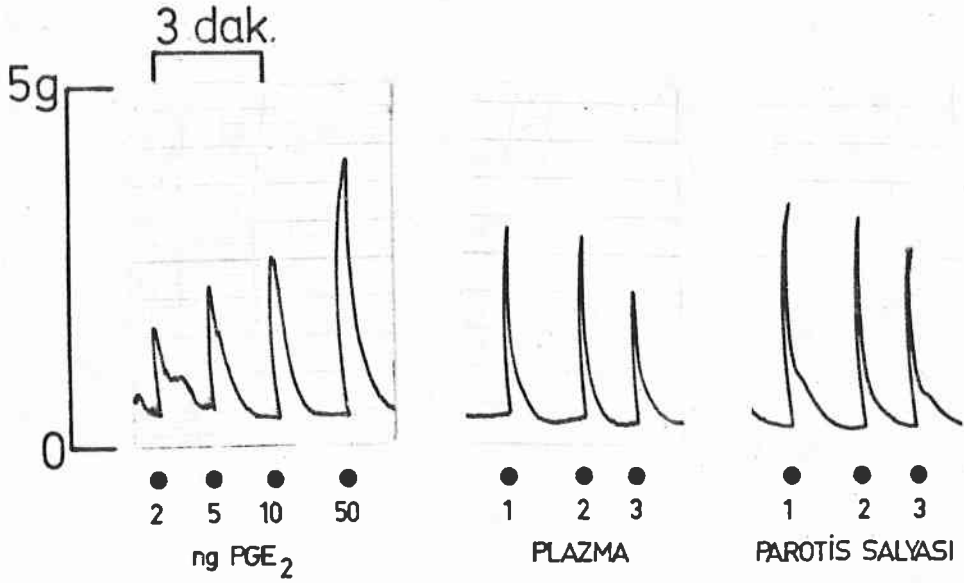


Şekil 4: Deney ve kontrol grubunda Löe ve Silness'in ortalama gingival indeks değerleri





ŞEKİL 5: Deney ve kontrol grubunda parotis salyası ve plazma örneklerindeki ortalama PGBA değerleri



- 1 - BAŞLANGIÇ
- 2 - PLASEBO
- 3 - PROQUAZON

ŞEKİL 6: Deney grubunda çeşitli konsantrasyonlarda standart PGE<sub>2</sub>'nin sıçan mide fundus kasına uygulanmasıyla elde edilen kasılmalar ve plazma ve parotis salyası örneklerinden ekstrakte edilen matelyalden 0.1 ml verilmesi ile oluşan yanıtlar

## T A R T I Ő M A

Periodontitis dişeti iltihabı, patolojik cep oluŐunu ve kemik kaybıyla karakterize iltihabi bir hastalıktır. Bu nedenle, bugüne kadar periodontitisin önlenmesi ve tedavisinde uygulanan tüm yöntemler, iltihabın oluşmasını engellemek veya oluŐmuş bir iltihabı ortadan kaldırmaya yönelmiştir. Plak kontrolünden, flap operasyonunu da kapsıyan cerrahi işlemlere kadar tüm tedavi yöntemlerinin esas amacı budur (70,80,81,89). Asıl amacın iltihabın kontrol edilmesi olması nedeniyle, birçok araŐtırıcı, iltihap olgusuna aracılık eden mediatörleri incelemeye ve bunlar aracılığı ile tedavi edici yöntemler geliŐtirmeye çalışmaktadırlar.

Bugüne kadar çeşitli yönleriyle incelenen iltihapta, son zamanlarda yapılan araŐtırmalarla PG'lerin önemli rolü olduğu kanıtlanmıştır. PG'ler iltihap olgusundaki olaylar zincirinin birçok basamağında etkinlik göstermektedir. Örneğın özellikle E grup PG'ler vazodilatasyon ve eritem yapmakta, kapiller geçirgenliğı arttırmakta ve mast hücrelerinden histamin salıverilmesini kolaylaŐtırmaktadır (4,27,96). Ayrıca, organizmada çeşitli iltihaplı dokularda PG'lerin varlıkları gösterilmiş ve mediatör veya modüller olarak iltihap patogenezisine dahil edilebilecekleri belirtilmiştir (27,32,38,49,94). Benzer şekilde iltihaplı dişetinde, eksudada ve ağıza ait iltihaplı olgularda PG'lerin sağılıklı diŐetine göre yüksek düzeyde olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8,19,34,35,55,61,85,94). PG'ler kemik yapımının inhibisyonunda, yıkımında ve immünolojik olaylarda da önemli rol oynarlar (4,30,33,40,47,53,71,74).

İltihabı yanıtındaki rolleri, immünolojik olayları etkilemeleri ve kemik rezorbsiyonunu sitimüle etmeleri nedeniyle PG'ler periodontal hastalığın oluşumu ve gelişimi ile ilgili olabilirler (4,77). Bu verilerden yola çıkarak, dişetinde PG sentezinin inhibe edilmesiyle, iltihabi periodontal hastalığın kontrol altına alabileceği ve kemik rezorbsiyonunun önlenebileceği hipoteze edilmiştir (30,33,35).

Aspirin ve berzeri steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların PG biyosentezini önlediği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (22,29,64). Aspirin uygulanan kişilerin trombositlerinde, kısa süre içinde PG sentezinin önlendiği hücre düzeyinde gösterilmiştir (79). Vane steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlarla yaptığı çalışmalarda, anti-inflamatuar etkinin; ilaçların PG sentezini inhibe etmeleriyle oluştuğunu açıklamıştır (87,88). Bonta ve arkadaşları (9), anti-inflamatuar ilaçların PG sentezini önlemlerinde mekanizmanın; sentezin inhibisyonu veya salıverilmenin önlenmesi şeklinde olabileceğini belirtmiş ve steroid yapılı anti-inflamatuar ilaçların PG sentezini etkilemediklerini göstermişlerdir.

Steroid olmayan anti-inflamatuar bir ilacın, dişeti iltihabındaki etkinlik derecesi ve periodontal hastalıkların kontrolündeki rolünün saptanması planlanan araştırmamızda, oldukça yeni olan ve diğer benzer ilaçlara göre bazı üstünlükleri bildirilen (14,16,23,39,45,50,84) proquazon seçildi.

Araştırmamızın homojenliğini sağlamak için klinik ve radyografik olarak mümkün olduğu kadar eşit düzeyde periodontal harabiyete sahip ve kolay uyum sağlanabilen kişilerin seçilmesine çalışıldığından, hasta sayısı 17 olarak sınırlandı. Çalışmanın özü epidemiyolojik sonuçlara gitmekten ziyade, deneysel nitelikte olduğundan bu sayı yeterli görüldü. Nitekim literatürde bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda hasta veya denek

sayısı 3 - 22 arasında değişmekteydi (12,45,66,90).

İlacın tek başına etkisini klinik olarak gözlemek için, hastalara deney başlangıcında herhangi bir periodontal tedavi veya ağız hijyeni motivasyonu yapılmadı. Çünkü günümüzde, diş plağı oluşumu ile dişetindeki iltihabın artışı arasında direkt bir ilginin olduğu ve plağın azalması ile iltihabın da azaldığı bilinmektedir (70,80).

Bu arada olabilecek bir psikolojik etkinin araştırmamızı etkilemesi için, proquazon verilmeden önce plasebo kapsüller proquazonla aynı süre ve aynı dozda uygulandı. İlaç uygulanma süresi hastaların uzun süre ilaç almaları ve takip edilmelerindeki günlük gözönüne alınarak 15 gün olarak belirlendi. Ayrıca benzer bir çalışmada Nyman ve arkadaşları (66), indometazin uygulamasından bir hafta sonra dişeti iltihabının klinik belirtilerinde önemli derecede azalma saptamışlardır. Bu nedenle 15 günlük süre yeterli görüldü.

İlacın etkisini klinik olarak saptamak için cep ölçümleri ve Löe ve Sillness'in gingival indeksi (59) kullanıldı. Radyograflar sadece hasta grubunda deney başlangıcında klinik tanıyı doğrulamak ve dişlerin periapikalini gözlemek amacıyla alındı. Aynı şekilde Russell'in periodontal indeksi de (75) periodontitisin şiddetini saptamak için değerlendirildi ve deney sürecinde herhangi bir karşılaştırma yapılmadı.

Araştırmamızda deney ve kontrol grubunda cep derinlikleri sondun kendi ağırlığı ile basınç uygulamaksızın ölçüldü. Listgarten ve arkadaşları (58) periodontal sondla cep ölçümü yapılırken sondun bağ dokusuna girebileceğini gösterdiklerinden, cep ölçümlerinde basınçtan tamamen sakınıldı. Deney grubunun cep derinliğinde plasebo ve ilaç kullanımından sonra başlangıç değerlerine göre anlamlı bir fark görülmedi. Waite ve

ve arkadaşları (90) steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç alan romatizmalı hastalarda yaptıkları çalışmalarda, cep derinliğini kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulmuşlardır. Waite ve arkadaşlarının en az 1 yıl süreyle ilaç alan hastalarda çalışmalarına karşın, araştırmamızda ilaç kullanımının 15 gün gibi kısa bir süre olması bizim herhangi bir azalma bulmamamızın nedeni olabilir. Nitekim Nyman ve arkadaşları (66) köpeklerde yaptıkları araştırmada, deneysel olarak periodontitis oluşturmuşlar ve 4 haftalık süreyle indometazin uygulamışlardır. 4 haftalık süre sonunda deney ve kontrol grubu arasında, kemik yüksekliğinde herhangi bir fark görmemişlerdir.

Araştırmamızda dişeti iltihabının niteliğini, şiddetini ve lokasyonunu saptamak için Löe ve Silness'in gingival indeksi (59) deney ve kontrol grubunun değerlendirilmesinde kullanıldı. Plasebo verilmesinden sonra başlangıç değerlerine göre anlamlı fark görülmezken, proquazon kullanımından sonra önemli derecede azalma saptandı. Dişeti iltihabının en belirgin özellikleri olan ödem, kırmızılık, gingival eksüdasyon ve kanamada azalma görüldü. Bu bulgu benzer diğer çalışmalarla uyum göstermektedir. Waite ve arkadaşları (90), steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç alan hastalarda, Löe ve Silness'in gingival indeks değerlerini kontrollere göre daha düşük bulmuşlar ve bunu anti-inflamatuar ilaçların PG konsantrasyonunu azaltarak, periodontal dokuların bakteriyel plaka olan yanıtını etkilemesine bağlamışlardır.

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların iltihap olgusunda, PG sentezini önleyerek vazodilatasyon, şiş, ödem ve nötrofil birikimini inhibe ettikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11,66,93).

Araştırmamızda kullandığımız proquazonun anti-inflamatuar etkisinin benzer diğer ilaçlardan fazla olduğu bildirilmiştir (84). Kısa bir süre

uygulamamıza rağmen, iltihapla ilgili klinik belirtilerde önemli derecede azalma görmemiz, ilacın bu özelliğini kanıtlar niteliktedir.

Deney sürecinde, 1 hasta plasebo, 1 hastada proquazon kullanımı esnasında çeşitli şikayetlerle ilacı bıraktı. Nedeni tam olarak bilinmemle birlikte, plasebo kullanımı esnasında, baş dönmesi, baş ağrısı, sinirlilik, bulantı ve gastrointestinal bozukluk olabileceği bildirilmiştir (92). Bizim hastamızın şikayeti de benzer şekilde baş dönmesi, baş ağrısı ve bulantı idi. Proquazon kullanımı esnasında ilacı bırakan hastanın şikayeti ise mide ağrısı şeklindeydi. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların, insan vücudunda PG biyosentezinin inhibisyonuyla ateş, ağrı ve iltihabı azaltarak olumlu etki oluştururken; gastrointestinal irrtasyon, renal toksisitede gibi yan etkiler de yaratabilecekleri bildirilmiştir (64).

Diğer hastalar, proquazon kullanımı esnasında herhangi bir şikayette bulunmadıkları gibi, fırçalama sırasında kanamada azalma, ağızlarında rahatlama hissi gibi olumlu subjektif gözlemlerini belirttiler.

Araştırmamızın diğer bir yönünü parotis salyası ve plazma PGBA düzeylerinin saptanması oluşturmuştur. Araştırmamızda hernekadar, proquazon'un dişeti iltihabı üzerinde klinik etkilerini gözlemek amaçlandı ise de, dişetinde oluşabilecek değişikliklerin ve ilacın etki mekanizmasını açıklayabilmek için kan ve parotis salyasında PGBA düzeyleri incelendi. PGBA düzeylerini incelemek için parotis salyasını seçmemizdeki amaç; ağız dokuları ile yakın ilişkisi olması ve toplanabilirliğindeki kolaylık idi. Kanı seçmemizdeki amaç ise; ilacın sistemik olarak etkisini gözlemek ve periodontal hastalıkla ilişkili olarak kan PGBA düzeyinin değişip, değişmediğini saptamaktı.

Araştırmamızda, kontrol grubundaki olguların plazma örneklerinde PCBA düzeyi ortalama 83.30 ng/ml olarak bulundu. Bu değer hasta grubunun başlangıç değerlerine (ortalama 86.88 ng/ml) göre anlamlı bir fark göstermedi. Bu veri bize periodontitisin plazma PCBA düzeyini etkilemediğini göstermektedir. PG'lerin enzimlere dayanıksız olduklarından dokularda ve özellikle akciğerlerde hızla yıkıldıkları ve bu nedenle oluştukları dokuda yerel etki gösterdikleri bilinmektedir (65,72,76). Bu nedenle çeşitli çalışmalarda iltihaplı dişetinde PG'lerin artmış olduğu gösterilmiş olmasına rağmen (19,35,40,43,55,61), araştırmamızda dişeti iltihabından plazma PCBA düzeyinin etkilenmemiş olması olağan görülmektedir. Deney grubunda plasebo kullanımından sonra plazma PCBA düzeyinde önemli fark görülmedi, proquazon kullanımından sonra ise, anlamlı derecede düşme gözlemlendi. Bu bulgu bize proquazonun güçlü bir prostaglandin inhibitörü olduğunu gösterir. Birçok çalışmada steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların PG sentezini inhibe ederek etkili oldukları bildirilmiştir (21,22,29,64,87). Çalışmamızın sonuçları da bu görüşü desteklemektedir.

Araştırmamızda kontrol grubuna ait parotis salyası örneklerinde PCBA düzeyi ortalama 223,9 ng/ml, deney grubunda ise başlangıçta 132.58 ng/ml olarak saptandı ve aradaki fark anlamlı bulundu. Peridontal yönden sağlıklı kişilerdeki yüksek değer PG'lerin parotis salyasında anti-inflamatuar bir özellik gösterebileceklerini düşündürmektedir. Bölümümüzde yapılan bir diğer çalışmanın neticesi de benzer şekildedir (55). Marx (63) PG'lerin yüksek konsantrasyonlarda anti-inflamatuar, düşük konsantrasyonlarda ise mediatör olarak rol oynadıklarını ileri sürmüştür. Bonta (10) iltihabın akut döneminde mediatör, kronik döneminde ise anti-inflamatuar olabileceklerini açıklamıştır. Aspinal (3) ve Zurier (96) PG'lerin model poliartiritiste anti-inflamatuar bir etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Zurier'e göre bu etki, Lizozomal enzimlerin salıverilmesinin önlenmesiyle oluşmaktadır. Araştırmamızda periodontal yönden sağlıklı kişilerin parotis



salyasında, periodontitisli hastalara oranla yüksek düzeyde PGBA saptanması, bu maddelerin salyada dişeti iltihabını önleyici bir faktör olarak rol alabileceklerini düşündürmektedir. Periodontitisli hastalarda parotis salyasında PGBA düzeyinin düşük olması, parotis salyasında PG sentezinin azalması veya yıkımın artmasıyla ilgili olabilir. Buna karşın ağız içindedi iltihabi bir olayın, parotis dokusundaki PG sentezini etkilememesi beklenebilir. Ancak yapılan çalışmalarda mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, periodontal hastalıktan parotis salyası immünoglobulinlerinin etkilendiği gösterilmiştir (13,57). Periodontal hastalık benzer şekilde parotiste PG metabolizmasını da etkileyebilir. Araştırmamızda plasebo ve proquazon kullanımından sonra parotis salyası PGBA düzeyinde önemli bir değişiklik görülmedi. Bunun nedeni, ilaç kullanımı sonucu klinik olarak dişeti iltihabında bir iyileşme gözleendiği halde, iltihabın tam olarak ortadan kalkması söz konusu olmadığından parotiste PG metabolizmasının normale dönmemesi olabilir. Nitekim flap operasyonu öncesi ve sonrası parotis salyası PGBA düzeyleri incelendiğinde, operasyon sonrası iltihap tamamen ortadan kalktığı için PGBA düzeyinde anlamlı derecede yükselme saptanmıştır (55). Ayrıca araştırmamızda PG'lerin tip tayini yapılmadı. PG'lerin etkilerinin ise dokuya ve PG tipine göre değiştiği bilinmektedir (10,63). Bu nedenle parotis salyasındaki PG tipi proquazondan etkilenmemiş olabilir.

İltihap canlı bir dokunun zararlı bir uyarını ortadan kaldırmak veya etkisini sınırlamak için organizmanın ortaya koyduğu bir korunma mekanizmasıdır. Başka bir deyişle iltihap olgusu örneğin yara iyileşmesi esnasında, yabancı maddeleri yok etmeye yönelik faydalı bir olaydır. Ancak olaylar zinciri esnasında konakçının kendi dokuları da zarar görebilir (70). İltihabı ortadan kaldırmaya yönelik tüm yöntemler, esasında bu zararlı etkileri ortadan kaldırmayı amaçlar. İltihap olgusunda çeşitli çalışmalarla artmış olduğu kanıtlanan PG'ler bizim açımızdan özellikle kemik rezorbsiyonunu stimüle etmeleri nedeniyle önem kazanmaktadır. Çünkü perio-

dontal hastalıklardan dişin bütün destek dokuları etkilenirse de dişin çekilmesine neden olan en önemli etken alveoler kemik kaybıdır (15,37). Bu nedenle dişetinde PG düzeyinin düşmesiyle kemik erimesine neden olan faktörlerden birisi ortadan kaldırılabilir.

Araştırmamızın sonuçlarına göre kısa bir süre kullanılmasına ve herhangi bir periodontal tedavi yapılmamış olmasına rağmen dişeti iltihabının klinik belirtilerinde önemli derecede azalma görülmüştür. Periodontitis tedavisinde cerrahi yöntemlerin ve özellikle flap operasyonunun yeri günümüzde tartışılmaz olarak kabul edilmektedir (81,89). Operasyondan önce detartraj ve plak kontrolü yapılarak dişetin operasyona hazırlanması da rutin bir klinik işlemdir. Bunlara ilaveten uygulanacak bir anti-inflamatuar ilaç tedavisi operasyon esnasında ödemi ve kapiller permeabiliteyi etkileyerek kanamanın azalmasını, daha iyi bir dişeti formu kazandırarak insizyonun kolaylaşmasını sağlayabilir. Çalışmamızın neticelerine göre proquazon bu amaçla kullanılabilir faydalı ve emniyetli bir ilaçtır.

Diğer cerrahi işlemlerde olduğu gibi periodontal cerrahiden sonra da analjezik, anti-inflamatuar bir ilaç kullanma gereksinimi duyulmaktadır. Böylece ağrı dindirilir, dokularda aseptik iltihabı reaksiyon minimize edilir. Çalışmamızda incelenmemesine rağmen, birçok araştırmada proquazonun analjezik özelliğinin de benzer ilaçlardan fazla olduğu gösterilmiştir (14,23,50).

Buna göre proquazon periodontolojide periodontal tedavinin bir parçası olarak ve çeşitli cerrahi işlemlerden sonra kullanılabilir kuvvetli bir anti-inflamatuar ilaçtır.

## S O N U Ç L A R

Streoid olmayan anti-inflamatuar proquazon'un dişeti iltihabı klinik belirtileri, plazma ve parotis salyasında PGBA düzeyleri üzerine olan etkileri araştırıldı. Araştırmamızdaki klinik ve PGBA'ye ait verilerin irdelenmesi ve karşılaştırılması sonucu:

1. Proquazon kullanımı sonucunda, dişeti iltihabının en belirgin özellikleri olan ödem, kırmızılık, gingival eksüdasyon ve kanamada azalma saptandı. Löe ve Silness'in gingival indeks değerleri önemli derecede düştü.
2. İlaç kullanımına bağlı olarak cep derinliğinde, deney sürecinde önemli bir farklılık görülmedi.
3. Plazma PGBA düzeyinde periodontitise bağlı olarak bir değişiklik gözlenmedi, sağlıklı kontrollerle anlamlı bir fark yoktu. Proquazon kullanımından sonra önemli derecede düşme saptandı ve ilacın güçlü bir PG sentez inhibitörü olduğu kanısına varıldı.
4. Periodontal yönden sağlıklı kişilerde parotis salyası PGBA düzeyi periodontitisli hastalara göre daha yüksek oranda bulundu. Proquazon kullanımına bağlı olarak parotis salyası PGBA düzeyinde önemli bir değişiklik görülmedi.

5. Proquazon'un dişeti iltihabı klinik belirtilerinin azaltılmasındaki olumlu etkileri gözönüne alınarak, periodontitisli hastalara cerrahi girişimden önce ve sonra, plak kontrolü ile birlikte etkin dozlarda steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların verilmesinin, iltihaplı olayın gerilemesini hızlandırmak açısından faydalı olduğu görüşüne varıldı.

## Ö Z E T

Periodontitis dişeti iltihabı ve kemik kaybıyla karakterize iltihabi bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla PG'lerin periodontitisin bu esas bulgularında önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların PG sentezini inhibe ettikleri de bilinmektedir.

Çalışmamızda; periodontitisli hastalarda steroid olmayan anti-inflamatuar bir ajan olan proquazonun dişeti iltihabı klinik belirtileri üzerindeki etkileri ve plazma ve parotis salyasında PGBA düzeyleri araştırılmış, periodontal yönden sağlıklı kişilerle karşılaştırılmıştır.

Araştırmamız 17 periodontitisli ve 10 sağlıklı olmak üzere toplam 27 olgu üzerinde yürütüldü. Hastalara 15 gün plasebo, bunu takiben 15 günde proquazon verildi. 0,15 ve 30 uncu günlerde hasta grubunda ve bir kezde kontrol grubunda Löe ve Silness'in gingival indeksi değerlendirildi, cep ölçümleri yapıldı ve kan, parotis salyası örnekleri alındı. Örneklerde biyolojik tayin yöntemiyle PGBA düzeyleri saptandı.

Proquazon kullanımı sonunda dişeti iltihabının klinik belirtilerinde azalma görülürken, cep derinliğinde önemli bir farklılık saptanmadı.

Plazma PGBA düzeyinde periodontitise bağlı olarak bir değişiklik gözlenmedi, buna karşın proquazon kullanımından sonra önemli derecede düş-

me saptandı ve ilacın güçlü bir PG sentez inhibitörü olduğu kanısına varıldı.

Periodontal yönden sağlıklı kişilerde parotis salyası PGBA düzeyi, periodontitisli hastalara göre daha yüksek oranda bulundu, ancak proquazon kullanımına bağlı olarak deney grubunda önemli bir değişiklik görülmedi.

## K A Y N A K L A R

1. Ambache, N.: Biological characterization of and structure action studies on smooth-muscle-contracting hydroxy-acids. Mem.Soc. Endocr. 14:19, 1966.
2. Anderson, G., Cordero, L., Hobbins, J., Speroff, L.: Clinical use of prostaglandins as oxytocin substances. Ann. N.Y. Acad. Sci. 180:499, 1977.
3. Aspinall, R., Cammarata, P.S.: Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on adjuvant arthritis. Nature, 224:1320, 1969.
4. Baer, P.N., Morris, M.L.: Textbook of Periodontics. p: 56-63, 108-110, J.E. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto, 1977.
5. Bergquist, J.J., Organ, R.J., Ratliff, M.S.: Biologic regulation and periodontal disease. J. Periodontol. 50:134, 1979.
6. Bergström, S., et.al.: The structures of prostaglandin E<sub>1</sub>, F<sub>1α</sub> and F<sub>1β</sub>. J.Biol.Chem. 238:3555, 1963.
7. Bergström, S., Carlson, L.A., Weeks, J.R.: The prostaglandins: A family of biologically active lipids. Pharmacol. Rev. 20:1, 1968.
8. Bergström, S.: On gingival topography, Karolinska Royal Inst., Stockholm, 1974.
9. Bonta, I.L., et.al.: Acute anti-inflammatory effects of aspirin and dexamethasone in rats deprived of endogenous prostaglandin precursors. J. of Pharm. and Pharmacol., 29:1, 1977.
10. Bonta, I.L., Parnham, M.J.: Prostaglandins and chronic inflammation. Biochem. Pharmacol. 27:1611, 1978.

11. Borel, J.F., Feurer, C.: In-vivo effects of anti-inflammatory and other drugs on granulocyte emigration in the rabbit skin collection chamber. *J. Pathol.* 124:85, 1978.
12. Bragstad, A.: A comparative double-blind trial with proquazone and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatology, Suppl.* 21:33, 1978.
13. Brandtzaeg, P.: Immunology of giflammatory periodontal lesions. *Internatiol.dent. Journal.* 23:438, 1973.
14. Breen, J., Giullani, R., Cooper, S.A.: Relative efficiacy of indoprofen compared with opioid/analgesic combinations. *Clin. Pharmacol. Therap.* 23:110, 1978.
15. Carranza, F.A.: Glickman's Clinical Periodontology. p: 81-90, 194-208, 354-545. W.B.Saunders Company Philadelphia. London. Toronto, 1979.
16. Coombs, R.V., et.al.: Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-alkyl-4-aryl-2(IH)-quinazolinones and quinazolinethiones *J.Med.Chem.* 16:1237, 1973.
17. Dietrich, J.W., Goodson, J.M., Raisz, L.G.: Stimulation of bone resorption by various prostaglandins in organ culture. *Prostaglandins*, 10:231, 1975.
18. Dowsett, M., Eastg, G.C., Powles. T.S., Easty, D.M. & Neville, A.: Human breast tumour-induced osteolysis and prostaglandins. *Prostaglandins* 11:447-460, 1976.
19. El Attar, T.M.A.: Prostaglandin E<sub>2</sub> in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins*, 11:331, 1976.
20. Euler, U.S., Eliasson, R.: Prostaglandins. Medicinal Chemistry. 8:1-5, 41-59, 61-137. Academic Press, New York and London, 1967.
21. Ferreira, S.H.: Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature New Biology*, 240:200, 1972.
22. Flower, R., Cryglewski, R., Herbacynska-Cedro K., Vane, J.R.: Effects of Anti-inflammatory Drugs on prostaglandin Biosynthesis. *Nature New Biology*, 238:104, 1972.



23. Forbes, J.A., White, R.W., White, E.H., Huches, M.K.: An evaluation of the analgesic efficacy of proquazone and aspirin in post-operative dental pain. *J.Clin. Pharmacol.* 20:465, 1980.
24. Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, J.V.: *Basic and Clinical Immunology.* p:215, Lange Medical Publications. Los Altos, 1976.
25. Gemsa, D., Steggemann, L., Menzel, J., Till, G.: Release of cyclic AMP from macrophages by stimulation with prostaglandins. *J. Immunol.* 144:1422, 1975.
26. Gilmore, N.J., Vane, J.R., Wyllie, J.H.: Prostaglandins released by the spleen. *Nature*, 218:1135, 1968.
27. Giroud, J.P., Willoughby, D.A.: The interrelations of complement and a prostaglandin-like substance in acute inflammation. *J. Pathology*, 101:241, 1970.
28. Glavind, L., Løe, H.: Errors in the clinical assesment of peric-dontal destruction. *J. Periodont. Res.* 2:180, 1967.
29. Glenn, E.M., Wilks. J., Bowman, B.J.: Platelets, Prostaglandins, Red Cells, sedimentation Rates, serum and tissue proteins and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp.*, 141:879, 1972.
30. Goldhaber, P., Rabadjija, L., Beyer, W.R., Kornhauser, A.: Bone rescription in tissue culture and its relevance to periodontal disease *J. Amer. Dent.Ass. (Special Issue)* 87:1027, 1973.
31. Goldstein, A.: *Biostatistics and Introductory Text.* The McMillan Co. New York, 1971.
32. Goldyne, M.E.: Prostaglandins and cutaneous inflammation. *J.Invest. Dermatol.*, 64:377, 1975.
33. Gomes, B.C., Hausmann, E., Weinfeld, N., Deluca, C.: Prostaglandins: Bone resorption stimulating factors released from monkey gingiva. *Calcif.Tiss.Res.* 19: 285, 1976.
34. Goodson, J.M.: A potential role of prostaglandins in the etiology of periodontal disease. *Prostaglandins and Cyclic AMP*, Ed. by Raymond, H.Kahn, William, E.M.Lands. Academic Press Inc., New York and London, p:215, 1973.

35. Goodson, J.M., Dewhirst, F.E., Brunetti, A.: Prostaglandin E<sub>2</sub> levels and human periodontal disease. *Prostaglandins*, 6:81, 1974.
36. Gordon, D., Bray, M.A., Morley, J.: Control of lymphokine secretion by prostaglandins. *Nature*, 262:401, 1976.
37. Grant, D.A., Stern, I.B., Everett, F.G.: *Orban's Periodontics*. p:107-241  
The C.V. Mosby Company St.Louis-Toronto-London, 1979.
38. Greaves, M.W., Sondergaard, J., Gibson, W.M.: Recovery of prostaglandins in human cutaneous inflammation. *Brit.Med.J.* 2:258, 1971.
39. Gubler, H.U., Baggiolini, M.: Pharmacological properties of proquazone. *Scand. J.Rheumatol. Suppl.* 21:8, 1978.
40. Harris, M., Jenkins, M.V., Bennett, A., Wills, M.R.: Prostaglandin production and bone resorption by dental cysts. *Nature*, 245:213, 1973.
41. Hausmann, E., Weinfeld, N.: Human dental plaque: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Arch. Oral Biol.* 18:1509, 1973.
42. Hinman, J.W.: Prostaglandins. *Ann.Rev. Biochemistry.* 41:161, 1972.
43. Holmes, L.G., ElAttar, T.M.A.: Gingival inflammation assessed by histology, <sup>3</sup>H-estrone metabolism and prostaglandin E<sub>2</sub> levels. *J. Periodont. Res.* 12:500, 1977.
44. Horton, J.E., Oppenheim, J.J., Mergenhagen, S.E.: A role for cell-mediated immunity in the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontol.* 45:351, 1974.
45. Ito, K., et.al.: Results of clinical trial by doubleblind test on proquazone, an analgetic anti-inflammatory agent for acute upper respiratory inflammation. *Shinryo-to-Shinyaku* 15:649, 1978.
46. Jonsson, C.E., Anggård, E.: Biosynthesis and metabolism of prostaglandin E<sub>2</sub> in human skin. *Scand. J.Clin. Lab.Invest.* 29:289, 1972.

47. Kafrawy, A.H., Mitchell, D.F.: Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on the periodontium of rats.  
J.Dent.Res. 56:1132, 1977.
48. Kahn, R.H., Lands, W.E.M.: Prostaglandins on CAMP-biological Actions and Clinical Applications.  
Academic Press Inc. New York, 1973.
49. Kaley, G., Weiner, R.: Prostaglandin E<sub>1</sub>: A potential mediator of the inflammatory response. Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:138, 1971.
50. Kantor, T.G., Stroom, A., Laska, E.: Estimates of doses of anti-inflammatory drugs in man by testing for analgesic potency. Arthritis Rheum. 20:1381, 1977.
51. Karim, S.M.M., Sandler, M., Williams, E.D.: Distribution of prostaglandins in human tissues.  
Br.J.Pharmac.Chemother. 31:340, 1967.
52. Karim, S.M.M., Rao, B.: Prostaglandins and Reproduction. Ed. by S.M.M. Karim p:1, Lancaster, 1975.
53. Klein, D.C., Raisz, L.G.: Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. Endocrinology, 86:1436, 1970.
54. Kurland, J.I., Bockman, R.: Prostaglandin E production by human blood monocytes and mouse peritoneal macrophages.  
J. Experiment.Med. 147:952, 1978.
55. Kutlar, Feriha: Dişeti ve Salyada flap operasyonu öncesi ve sonrası prostaglandin benzeri aktivite düzeyleri üzerinde çalışmalar.  
Doktora Tezi, Ank., 1981.
56. Lindhe, J., Hamp, S.E., Löe, H.: Plaque induced periodontal disease in beagle dogs.  
J. Periodont.Res. 10:243, 1975.
57. Lindström, F.D., Folke, L.E.A.: Salivary IgA in periodontal disease.  
Acta Odont.Scand. 31:31, 1973.
58. Listgarten, M.A., Mao, R., Robinson, P.J.: Periodontal probing and the relationship of the probe tip to periodontal tissues.  
J. Periodontal. 47:511, 1976.

59. Löe, H., Silness, J.: Periodontal disease in pregnancy. Acta Odontol.Scand., 21:533, 1963. (Kaynak: Grant, D.A., Stern, I.B., Everett, F.G.: Orban's Periodontics p: The C.V.Mosby. Co. St.Louis-Toronto-London, 1979).
60. Löe, H., Theilade, E. & Jensen, S.B.: Experimental gingivitis in man. Journal of Periodontology 36:177-187, 1965.
61. Löning, T.H., et.al.: Prostaglandin E and the local immune response in chronic periodontal disease. J. Periodont.Res. 15:525, 1980.
62. Mackler, B.F., Frostod, K.B., Robertson, P.B., Levy, B.M.: Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cell in human periodontal disease. J. Periodont.Res. 12:37, 1977.
63. Marx, J.L.: Prostaglandins: Mediators of inflammation. Science, 177:780, 1972.
64. Moncada, S., Vane, J.R.: Mode of Action of Aspirin-like Drugs. Advances in Internal Medicine. 24:1. Ed. Gene H.Stollerman Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago.London, 1979.
65. Nakano, J., Prancan, A.V.: Metabolic degradation of prostaglandin E<sub>1</sub> in the rat plasma and in rat brain, heart, lung, kidney and testicle homogenates. J. Pharm.Pharmac. 23:231, 1971.
66. Nyman, S., Schroeder, H.E. & Lindhe, J.: Suppression of inflammation and bone resorption by indo methacin during experimental periodontitis in dogs. Journal of Periodontology 50:450-461, 1979.
67. Ott, H.: 2(IH)-Quinazolinones as novel non-acidic anti-inflammatory agents. Scand.J. Rheum.Suppl. 21:5, 1978.
68. Ott, H., Meier, J.: Pharmacokinetics of proquazone in plazma and synovial fluid. Scand. J. Rheumatology.Suppl. 21:12, 1978.
69. Page, R.C., et.al.: Host tissue response in chronic periodontal disease III.Clinical histopathologic and ultrastructural features of advanced disease in a colony-maintained marmoset. J.Periodont.Res. 7:283, 1972.

70. Page, R.C., Schroeder, H.E.: The pathogenesis of inflammatory periodontal diseases.  
Lab.Invest. 33:235, 1976.
71. Pelus, L.M., Strausser, H.R.: Prostaglandins and the immune response. Life.Sci. 20:903, 1977.
72. Piper, P.J., Vone, J.R., Wyllie, J.H.: Inactivation of prostaglandins by the lungs. Nature, 225:600, 1970.
73. Quagliata, F., Lawrence, V.J.W., Phillips-Quagliata, J.M.: Prostaglandin E<sub>1</sub> as a regulation of lymphocyte function, selective action on B lymphocyte and synergy with procarbozine in depression of immune responses. Cell.Immunol. 6:457, 1973.
74. Raisz, L.G., Koolemans-Beynen, A.R.: Inhibition of bone collagen synthesis by prostaglandin E<sub>2</sub> in organ culture.  
Prostaglandins, 8:377, 1974.
75. Russell, A.L.: A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. J.Dent.Res. 35:350, 1956.  
(Kaynak: Carranza, F.A.: Glickman's Clinical Periodontology p:321, W.B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto, 1979).
76. Samuelsson, B., Granström, E., Green, K., Hamberg, M.: Metabolism of prostaglandins Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:138, 1971.
77. Schluger, S., Yuodelis, R.A., Page, R.C.: Periodontal Disease p:219, Lea and Febiger. Philadelphia, 1977.
78. Skrifvars, B., Nissila, M.: Immunological effects of Biarison in the treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. A preliminary report.  
Scand.J.Rheumatology, 9:33, 1980.
79. Smith, J.B., Willis, A.L.: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature. New Biol. 231:235, 1971.
80. Socransky, S.S.: Relationship of bacteria to the etiology of etiology of periodontal disease.  
J.Dent.Res.Suppl. 49:203, 1970.
81. Stahl, S.S.: Periodontal surgery, Biologic Basis and Technique, p:339-357 Charles Thomas, Springfield, 1976.

82. Stephen, K.W., Speirs, C.F.: Methods for collecting individual components of mixed saliva. The relevance to clinical pharmacology.  
Br.J.Clin.Pharmac., 3:315, 1976.
83. Sümbüloğlu, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Matis Yayınları, Ankara, 1978.
84. Takesue, E.I., Perrine, J.W., Trapold, J.H.: The anti-inflammatory profile of praquazone Arch.Int.Pharmacodyn. 221:122, 1976.
85. Taşar, F.: Ağıza ait iltihaplı olgularda prostaglandin benzeri aktivite düzeyleri ile ilgili değişikliklerin incelenmesi. Doçentlik Tezi, Ankara, 1979.
86. Vane, J.R.: A sensitive method for assay of 5-hydroxy-triptamine.  
Br.J.Pharmacol. 12:344, 1957.
87. Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol., 231:232, 1971.
88. Vane, J.R.: Inflammation mechanisms and control. Ed. by Irwin H. Lepow, Peter A. Ward. Academic Press New York and London, p:261, 1972.
89. Wade, A.B.: The flap operation  
J.Periodont. 37:95, 1966.
90. Waite, D.: Textbook of Practical Oral Surgery. Lea and Febiger, Philadelphia, p:51, 1972.
91. Weeks, J.R.: Prostaglandins  
Ann.Rev.Pharmacol. 12:317, 1972.
92. Werthelmer, A.I.: The placebo effect. Pharmacy international, 1:12, 1980.
93. Williams, T.J., Peck, M.J.: Role of prostaglandin-mediated vasodilation in inflammation.  
Nature 270:530, 1977.

94. Willis, A.L.: Identification of prostaglandin E<sub>2</sub> in rat inflammatory exudate. *Pharmacological Research. Communications*, 2:297, 1970.
95. Willoughby, D.A.: Effect of prostaglandin PGF<sub>2</sub> , PGE<sub>1</sub> on vascular permeability.  
*J.Path.Bac.* 96:381, 1968.
96. Zurier, R., Hoffstein, S., Weissmann, G.: Mechanism of lysosomal enzyme release from human leucocytes. I. effect of cyclic nucleotides and colchicine. *J.Cell.Biol.* 58:27, 1973.

АЛЕКСАНДРЪ СЪНОВЪ