

284053

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

DİŞETİ VE SALYADA
FLAP OPERASYONU ÖNCESİ VE SONRASI
PROSTAGLANDİN BENZERİ AKTİVİTE DÜZEYLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

PERIODONTOLOJİ (DİŞ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Dt. Feriha KUTLAR

ANKARA
1981

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

DİŞETİ VE SALYADA
FLAP OPERASYONU ÖNCESİ VE SONRASI
PROSTAGLANDİN BENZERİ AKTİVİTE DÜZEYLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

PERİODONTOLOJİ (DİŞ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Dt. FERİHA KUTLAR

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ: DOÇ. Dr. GÜRHAN ÇAĞLAYAN

ANKARA

1981

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	15
BULGULAR	24
TABLO VE ŞEKİLLER	27
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	45
ÖZET	46
KAYNAKLAR	47

GİRİŞ

Periodontal hastalıklar dişin destek dokularını etkileyen, ileri devrelerinde kemik kaybı sonucu diş çekimlerine neden olan, çok yaygın bir hastalık grubudur. Günümüzde bu konudaki çalışmaların hedefi, oluşan bir hastalığın tedavisinin yanısıra, etyolojisinin tam olarak aydınlatılmasıyla daha iyi koruyucu ve tedavi edici yöntemlerin geliştirilmesine yöneliktir. Periodontal hastalıkların bakteriyal plakla yakın bir ilişkisi olduğu bilinmektedir^(43,63), ancak bu ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanmamıştır.

Periodontal hastalıklar genellikle dişeti iltihabıyla başlar ve iltihabın dişin destek dokularına yayılması ile periodontitise dönüşür. Periodontal hastalıktan dişin bütün destek dokuları etkilenirse de, dişin çekilmesine neden olan en önemli etken alveoler kemik kaybıdır⁽¹⁴⁾.

Periodontal hastalığa neden olarak birçok lokal ve sistemik etyolojik etken ileri sürülmüştür. Bakteriler ve ürünleri, dişler üzerindeki sert ve yumuşak eklentiler, diş diziliş bozuklukları, kötü ağız alışkanlıkları, hatalı diş fırçalama, kötü restorasyonlar ve oklüzal travma gibi etkenler lokal faktörleri oluştururken, endokrin bozuklukları, metabolik ve genetik hastalıklar, psikosomatik bozukluklar, ilaç ve metal zehirlenmeleri, beslenme

bozuklukları gibi bazı hastalıklar ise sistemik etkenler olarak, periodontal hastalık etyolojisinde rol oynarlar^(14,40,82).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla prostaglandinler (PG) de iltihaplı dişetinde yüksek oranda bulunmaları ve özellikle doku kültüründe kemik rezorbsiyonunu stimüle etmeleri nedeniyle periodontal hastalık patogenezisine dahil edilmişlerdir^(23,33,36,37,38,47,67). Bütün bu çalışmalarla iltihaplı dişetinde sağlıklı dişetine oranla daha yüksek düzeyde PG aktivitesi olduğu gösterilmiş, ancak periodontal tedavinin dişeti PG düzeyi üzerine etkisi incelenmemiştir. Ayrıca ağız dokularıyla yakın ilişkisi olan parotis salyası ve tükürük PG düzeyleri ve bunlarla periodontal hastalık arasında ilişki olup olmadığı üzerinde de durulmamıştır.

Araştırmamızın amacı, periodontitis tedavisi için uygulanan flap operasyonunun; dişeti, parotis salyası ve tükürük PG düzeyleri üzerine etkisini incelemek ve bu endojen maddelerin hastalığın gelişmesindeki rollerine açıklık getirmeye çalışmaktır.

GENEL BİLGİLER

PROSTAGLANDİNLER

Tarihsel gelişim ve kimyasal yapıları:

PG'ler organizmanın hemen her yerinde oluşan, birçok patolojik ve fizyolojik olayda rol oynayan endojen maddelerdir. 1906 yılında Japelli ve Scafa isimli iki araştırmacının, köpek ve boğa prostat ekstresinin köpeklerde kan basıncını yükselttiğini izlemeleri, PG'lerin bulunması için ilk adım olmuştur. 1913 yılında Battezz ve Boulet bunun aksine olarak insan prostat ekstresinin köpekte kan basıncını düşürdüğünü gözlemişlerdir. 1930'da Kurzrok ve Lieb insan uterus şeritlerinin seminal sıvıyla kasıldığını veya gevşediğini göstermişlerdir. Birkaç yıl sonra İsveç'te von Euler ve İngiltere'de Goldblatt birbirlerinden habersiz olarak insan seminal sıvı ekstrelerinin düz kasları kasıcı etkisini gözlemişlerdir. 1936'da von Euler bu etkinin, yeni bir maddeden dolayı olduğunu saptamış ve bu maddeleri prostattan salgılandığına inandığından "Prostaglandin" olarak adlandırmıştır^(24,56). Daha sonraki yıllarda PG'lerin kimyasal yapıları aydınlatılarak, izolasyonları yapılmış^(1,7) ve giderek artan bir ölçüde tıbbın değişik dallarında çeşitli araştırmalara konu edilmişlerdir.

PG'ler 20 karbon atomlu, uzun zincirli doymamış yağ asitleridir. Kimyasal olarak "prostanoid asit" adı verilen doymuş bir yağ asitinin türevleri olarak kabul edilirler. PG'ler bir siklopentan halkası ve ona bağlı iki alifatik zincirden oluşur ve siklopentan halkasındaki değişikliklere göre A, B, C, E, F gibi gruplara ayrılırlar. Her grubun yan zincirdeki doymamış bağ sayısına göre 1, 2, 3 diye simgelenen alt grupları vardır (Şekil 1).

Biyosentez, dağılım ve yıkılımları:

PG sentezinde kullanılan öncül maddeler eikozatrienoik asit (dihomo- γ -linoleik asit), eikozatetraenoik asit (arakidonik asit) ve eikozapentaenoik asit gibi doymamış üç yağ asitidir (Şekil 1,2).

Bu öncül yağ asitlerinden PG'lerin doğal sentezi mikrozomal bir enzim olan siklo-oksijenaz (PG-sentetaz) tarafından gerçekleştirilir^(8,81,98) (Şekil 2).

PG sentezinde kullanılan öncül maddeler ve sentezi gerçekleştiren enzimler (Şekil 2) dokularda yaygın olarak bulunduğu⁽⁴⁶⁾, organizmada hemen her dokuda, organda, kan, semen, menstrual sıvı gibi vücut sıvılarında ve makrofaj, monosit, trombosit ve mast hücrelerinde PG'lerin varlıkları gösterilmiştir^(5,17,24,38,50,57,60,94).

PG'ler sentez edilir edilmez, dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Mekanik, kimyasal, fiziksel, elektriksel ve hormonal çeşitli uyaranlar sentezi artırarak,

salıverilmeyi artırırılar^(10,73,78,79). Aspirin, indometazin ve diğer steroid olmayan anti-inflamatuar ajanlar PG-sentetaz enzimini inhibe ederek, PG sentezini ve salıverilmeyi azaltırlar^(25,69).

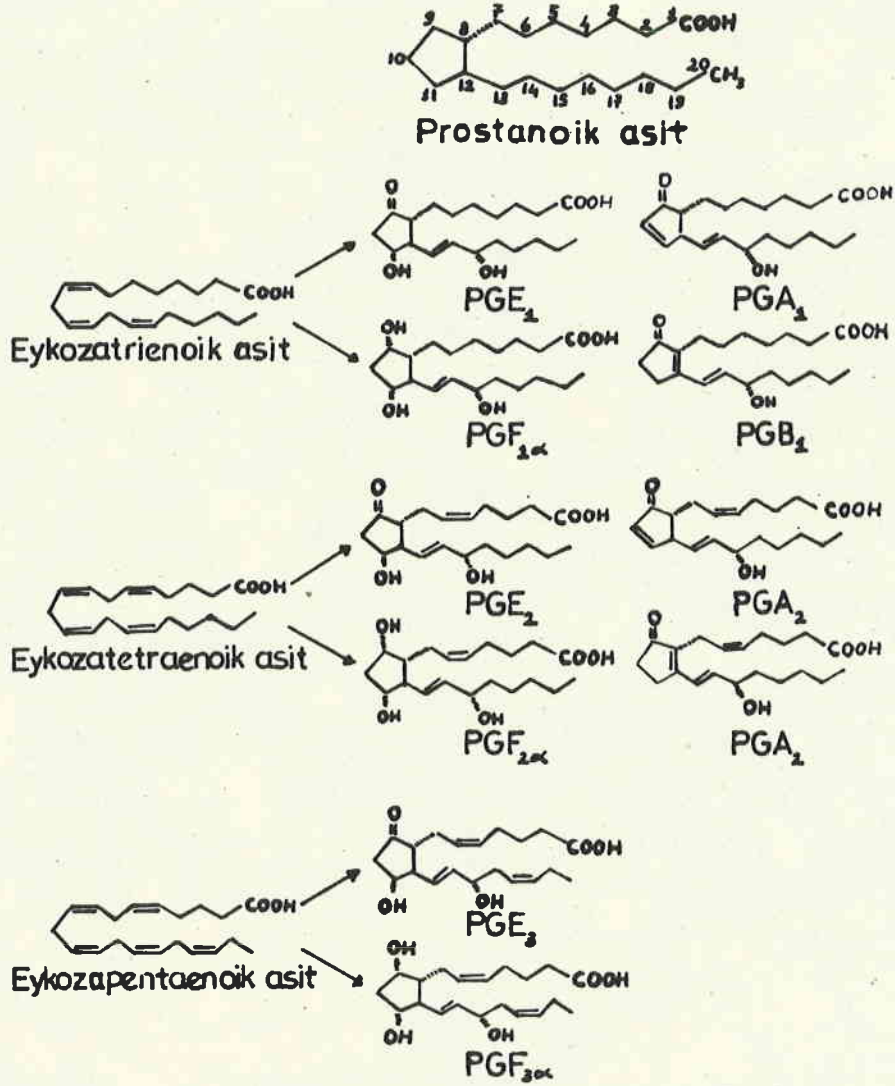
PGE ve PGF'ler enzimlere dayanıksız olduklarından, oluştukları dokularda veya kan içinde karaciğerde; böbreklerde ve özellikle akciğerlerde hızla yıkılırlar (Şekil 2). Bu nedenle sistemik olarak etki etmezler, sadece oluştukları dokuda lokal etki yaparlar, PGA'lar ise enzimlere nispeten dayanıklı olduklarından sistemik etki oluşturabilirler^(70,72,81).

Farmakolojik ve biyolojik etkileri:

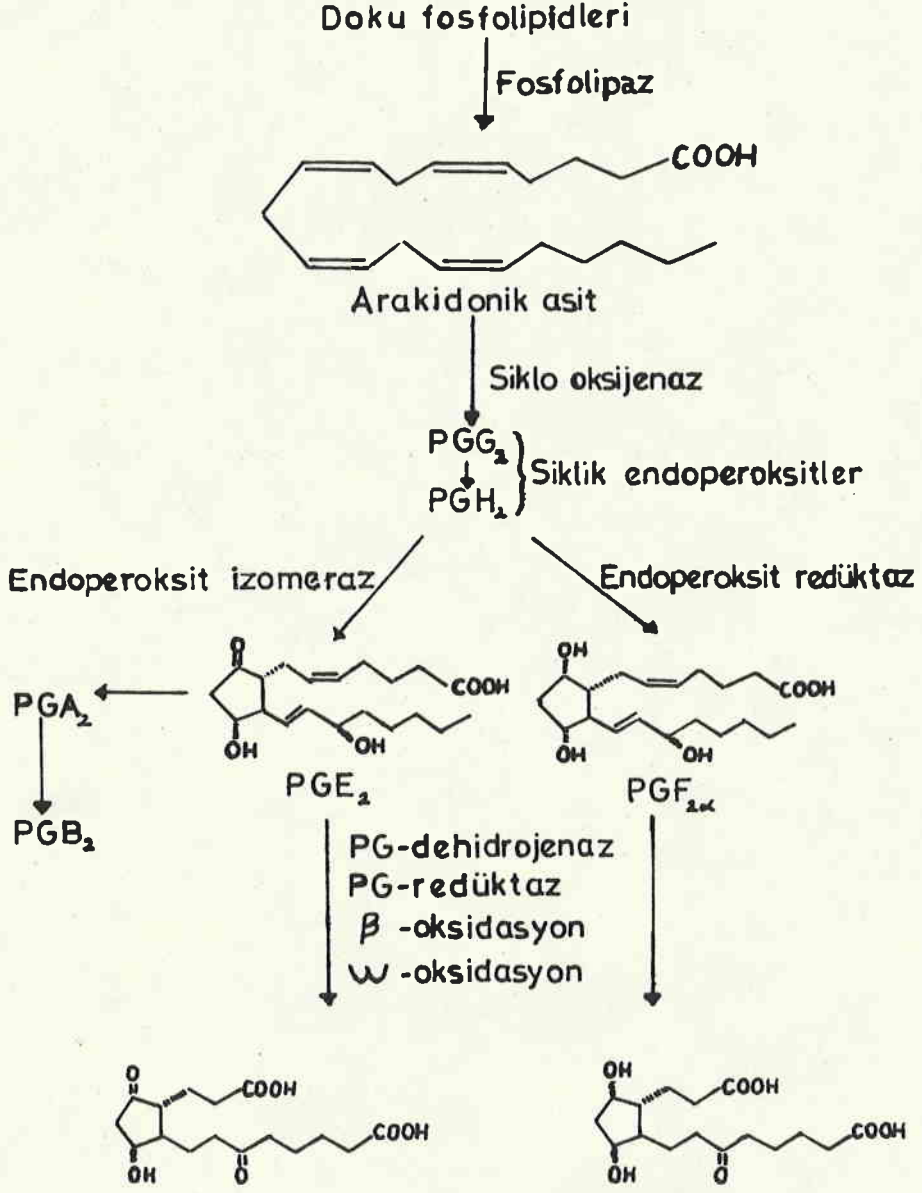
PG'lerin çok sayıda ve oldukça değişik farmakolojik ve biyolojik etkileri vardır. Organizmada çeşitli sistemler üzerindeki etkileri kısaca şöyle özetlenebilir:

Kardiyovasküler sisteme etkileri: E ve A tip PG'ler arterioller, kapillerler ve venüller üzerinde güçlü bir vazodilatör etki oluştururlar^(24,48). PGF_{2α} ise vazokonstriktör etki yaparak venöz dönüşü ve kan basıncını artırır⁽⁵⁸⁾. PGE₁ ve PGE₂ vasküler permeabilitede artışa neden olurlar^(24,99).

Solunum sistemine etkileri: E tip PG'ler trakeal ve bronşial kasları gevşetirler, PGF'ler ise kasılma oluştururlar⁽⁹⁸⁾.



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



Şekil 2: PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ 'nın sentezleri, ara ürünleri, metabolitleri ve bu olayları gerçekleştiren enzimler

Gastrointestinal sisteme etkileri: PGF'ler midenin hem sirküler, hem de longitudinal kaslarında kasılma yaparlar, PGE'ler ise longitudinal kaslarda kasılma, sirküler kaslarda gevşeme oluştururlar⁽⁹⁸⁾. PGE₁ ve PGA₁ mide asit salgısını inhibe ederler^(62,65).

Sinir sistemine etkileri: PGE'ler birçok sistemde sempatik sinir sisteminin etkisini ve sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederler, sinaptik iletimde rol oynarlar^(87,98). Ayrıca ağrı ve ateşe neden olurlar^(51,69,95).

Üreme sistemine etkileri: PGE ve PGF'ler gebe ve normal uterus kasını kasarlar^(44,55). Gebelik sırasında verilmeleri abortusa, gebelik sonunda verilmeleri ise doğumun başlamasına neden olur^(3,29). PG'ler ovulasyonda, corpus luteumun atrofiye uğramasında da etkilidirler⁽⁵⁶⁾. İnsan semeni organizmanın en zengin PG kaynağıdır (300 mikrogram/ml). Seminal sıvı PG'leri ile erkek sterilitesi arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir⁽⁵⁶⁾.

Renal sisteme etkileri: PGE₁, PGE₂ ve PGA₁'ler renal arterlerde vazodilatasyon yaparlar, kan akımını ve idrar volümünü artırır⁽⁹⁸⁾. Hipertansiyonda renal PG'ler antihipertansif olarak rol alırlar^(9,61).

Endokrin sistemine etkileri: PG'ler tiroid bezi fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar⁽²⁶⁾. Yağ dokusunda antilipotik etki gösterirler^(8,9). Doku

kültüründe kemikten kalsiyum mobilizasyonunu ve sürrenal korteksinde aldosteron salgılanmasını artırırılar^(24,59).

Etki mekanizmaları:

PG'lerin çeşitli dokuları hedef hücrelerin membranlarında bulunan özel reseptörler aracılığı ile etkilediği düşünülmektedir. PG'lerin reseptörler üzerindeki adenil siklaz enzim sistemini aktive ederek, adenozin trifosfatın (ATP) siklik adenozin monofosfata (cAMP) dönüşmesinde etkili oldukları yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^(6,12,27,28,53,84).

Fizyolojik ve biyolojik olaylardaki rolleri:

PG'ler akut ve kronik iltihap, normal ve patolojik immün reaksiyon ve patolojik kemik rezorbsiyonlarını kapsayan pek çok biyolojik olayda mediyatör veya modülatör olarak rol oynarlar⁽⁸⁴⁾.

İltihaptaki rolleri:

PG'lerin iltihaptaki etkileri tartışmalıdır ve ilişkili bulgular mevcuttur. İki farklı görüş ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılar çeşitli PG'lerin anti-inflamatuvar bir etki ile in vivo ve in vitro olarak iltihabı inhibe edebileceklerini göstermişlerdir^(4,18,45,49,75,101,104). Buna karşın birçok bulgular PG'lerin iltihabi yanıttta mediyatör olarak rol oynadığı hipotezini destekler^(31,35,41,54,68,100).

Aspinal⁽⁴⁾, Zurier ve arkadaşları⁽¹⁰⁴⁾ PGE₁ ve PGE₂ nin model poliartiritiste anti-inflamatuar bir etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Aynı şekilde Crunkhorn⁽¹⁸⁾ ve Willoughby⁽¹⁰¹⁾, PGE₁ ve PGF_{2α}'nın farede dalak, pankreas ve böbrek korteksinde anti-inflamatuar bir etki oluşturduklarını göstermişlerdir. Henney⁽⁴⁵⁾ ve Quagliata⁽⁷⁵⁾ değişik dokularda PGE₁'in cAMP artışı yaparak immünosüpresif bir etki yaptıklarını saptamışlardır. Bütün bu çalışmalarda PG'lerin iltihap belirtilerinin önlenmesinde olumlu bir etki gösterdikleri kanıtlanmıştır.

Buna karşın özellikle PGE'lerin birçok biyolojik etkileri nedeniyle iltihabi yanıt patogeneziyle ilgili oldukları gösterilmiştir⁽⁵⁾, örneğin:

- 1) Vazodilatasyon ve eritem yaparlar,
- 2) Kapiller permeabiliteyi artırırılar,
- 3) Trombosit agregasyonunu düzenlerler,
- 4) Lökosit ve makrofajlara kemotaktikdirler,
- 5) Lizozomal membranları stabilize ederler,
- 6) Fibroblastlara sitotoksikdirler,
- 7) Ağrı ve ateşte rol oynarlar.

Willis⁽¹⁰⁰⁾ iltihabi eksudada, Giroud⁽³¹⁾ akut iltihapta serum ve plazmada PG-benzeri aktiviteyi saptamışlardır.

Kaley ve Weiner⁽⁵⁴⁾ sıçanlarda yaptıkları çalışmada PGE₁'in vazodilatasyon ve permeabilitede artış yaptığını gözlemiş ve iltihabi cevabın esas bazı belirtilerinin PG'ler

tarafından oluşturulabileceğini açıklamışlardır.

Greaves ve arkadaşları⁽⁴¹⁾ deri iltihabında PG'leri göstermişler ve iltihapta mediyatör olarak rol alabileceklerini belirtmişlerdir. Goldyne⁽³⁵⁾ ise PG'lerin diğer iltihap mediyatörlerinin fizyolojik etkilerini artırarak, modülatör olarak rol oynadıklarını ileri sürmüştür.

İltihaplı dişetinde, eksudada ve ağıza ait iltihaplı olgularda PG'lerin sağlıklı dişetine oranla önemli derecede yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^(23,37,38,47,67,92).

Marx⁽⁶⁸⁾ ve Bonta⁽¹¹⁾ ise, PG'lerin düşük konsantrasyonda inflamatuvar, yüksek konsantrasyonda anti-inflamatuvar olarak etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca PG'lerin etkilerinin dokuya, hücreye, PG tipine ve iltihabın akut veya kronik oluşuna göre değişebileceğini vurgulamışlardır.

İmmün cevaptaki etkileri:

PG'lerin immün reaksiyonlarda önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^(27,39,67,71). Yüksek konsantrasyonda PG'ler lenfoid hücrelerin spesifik antijenik cevabını ve nonspesifik mitojenik cevabını azaltırlar. Bazı durumlarda bu baskı % 90'ın üzerindedir⁽⁸⁴⁾. Bu immüno-supressif etki PG'lerin cAMP artımı yapmaları ile ilgilidir, artan cAMP lenfositlerin sitolitik aktivitelerini, antijene duyarlı lökositlerden histamin salıverilmesini,

nötrofil ve makrofajların fagositik etkenlere cevabını inhibe etmektedir⁽⁹³⁾.

Stimüle edilmiş makrofajlardan açığa çıkan PGE'lerin lenfosit aktivasyonunu ve lenfokin salıverilmesini inhibe ettiği gösterilmiştir^(39,60).

PG'lerin immün cevaptaki etkileri kısaca şöyle özetlenebilir^(5,71):

- 1) PG'ler immün hücre cevabını inhibe ederler,
- 2) İmmün ve immün olmayan hücreler çeşitli uyarılara karşı PG salıverirler,
- 3) İmmün hücreler PG'lerin hedef hücreleridir,
- 4) Yüksek konsantrasyonda PG'ler antikor oluşmasını ve salıverilmesini inhibe ederler,
- 5) Düşük konsantrasyonda PG'ler antikor oluşmasını ve salıverilmesini artırırılar.

Kemik rezorbsiyonundaki rolleri:

PG'lerin kemik metabolizmasını etkilediklerinin ilk delilleri Chase⁽¹⁶⁾ tarafından, in vitro olarak sıçan kafataslarında, PGE'lerin kemikte cAMP miktarını önemli derecede artırmalarıyla gösterilmiştir. Klein ve Raisz⁽⁵⁹⁾ doku kültüründe, PG'lerin kemiklerde kalsiyum miktarında azalmaya neden olduklarını ve paratiroid hormonun yaptığı morfolojik değişikliğe benzer bir etki oluşturduğunu saptamışlardır. Bütün PG'lerin doku kültüründe kemik rezorbsiyonu yaptıkları gösterilmiş olmasına rağmen, E tip PG'ler

özellikle PGE₂ en etkin olarak bulunmuştur⁽²¹⁾.

PG'ler ayrıca kollajen sentezini de etkilerler. PGE₂'nin doku kültüründe kollajen sentezini inhibe ettiği saptanmıştır⁽⁷⁶⁾.

Doku kültürü çalışmalarında, kemiğin PGE₂ sentez ettiği ve bu lokal PG üretiminin, lokal kemik rezorbsiyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir⁽⁹¹⁾. Komplemanın da kemikte PG sentezini artırarak, kemik rezorbsiyonu yapabileceği bildirilmiştir⁽⁷⁷⁾.

PG'ler alveoler kemik kaybında da rol oynarlar. Diş kistlerinde, kist kapsülü tarafından oluşturulan PGE₂'nin lokal alveoler kemik kaybı yapabileceği gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Periodontal hastalıklarda da PGE₂'nin kemik rezorbsiyonunu stimüle edebileceği çeşitli çalışmalarda saptanmıştır^(33, 36,52).

PG'ler ve periodontal hastalık:

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, periodontal hastalıkların patogenezisine PG'ler de dahil edilmiştir^(23,37, 38,47,67). PG'ler iltihabi cevaptaki rolleri, immünolojik olayları etkilemeleri ve kemik rezorbsiyonunu stimüle etmeleri nedeniyle, periodontal hastalığın oluşumu ve gelişimi ile ilgili olabilirler^(5,84).

1973'de Harris ve arkadaşları⁽⁴²⁾ dişetinde PG'lerin sentez edilip, salıverildiğini göstermişlerdir. 1974 yılında Goodson ve arkadaşları⁽³⁸⁾ iltihaplı dişetinde ve

eksüdada sağlıklı dişetine oranla, yüksek düzeyde PGE₂ olduğunu saptamışlardır.

1976 yılında ElAttar⁽²³⁾ ve daha sonra Holmes ve ElAttar⁽⁴⁷⁾, Goodson'ın çalışmalarını doğrulamışlardır. Ayrıca seks hormonlarının dişetinde PGE₂ düzeyini artırdığını göstererek, hormonal gingivitisin dişetinde PG sentezinin artmasıyla oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir.

1973'de Goldhaber ve arkadaşları⁽³³⁾ insan dişeti örneklerinin, 1976'da Gomes ve arkadaşları⁽³⁶⁾ ise maymun dişeti örneklerinin doku kültüründe PG senteziyle, kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiğini göstermişlerdir.

1977 yılında Kafrawy ve Mitchell⁽⁵²⁾ sıçanlarda yaptıkları çalışmada PG'lerin alveoler kemikte iltihap ve kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu saptamışlardır.

1980 yılında Löning ve arkadaşları⁽⁶⁷⁾ immünohistokimyasal teknikle, PGE'lerin dişeti epitelinde ve epitelin altında lokalize olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca periodontal hastalıkta dişetinde PGE'nin önemli derecede arttığını ve bunun mast hücreleri, makrofaj ve plazma hücrelerindeki artışla ilişkili olduğunu gözlemişlerdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, sistemik olarak sağlıklı, hiç bir ilaç kullanmayan toplam 46 hasta üzerinde yürütüldü. Hastalar deney ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı.

1- Deney grubu: Bu grubu, kliniğimize başvuran hastalardan derin dişeti cebi ve kemik harabiyeti olan, kronik periodontitis tanısıyla flap operasyonu gerekliliği saptanan, 25-42 yaş arasında (ortalama 32.4 yaşında), 15 kadın ve 15 erkek olmak üzere toplam 30 hasta oluşturdu.

2- Kontrol grubu: Bu grup, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde çalışan veya öğrenci olan, periodontal yönden sağlıklı, 24-39 yaş arasında (ortalama 28.2 yaşında), 7 kadın ve 9 erkek toplam 16 gönüllüden oluştu.

Operasyon öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez deney grubunda, bir kez de kontrol grubunda cep ölçümleri yapıldı ve Russell'in periodontal indeksi⁽⁸⁰⁾ değerlendirildi. Deney grubundaki hastalardan, operasyon öncesi tüm ağız radyograflar alındı.

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. 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.

Russell'ın periodontal indeksine göre periodontal hastalığın şiddeti 1'den 8'e kadar olan sayılarla ayrı ayrı her diş için tanımlandı, bütün dişlerden elde edilen değerler toplanarak ağızda bulunan diş sayısına bölündü.

Bu indekste:

- 0 - Sağlıklı
- 1 - Dişi çevrelemeyen hafif gingivitis
- 2 - Dişi çevreleyen gingivitis
- 4 - Rontgende alveoler kemikte çentik şeklinde kemik rezorbsiyonu
- 6 - Gingivitis ve cep oluşumu. Rontgende horizontal kemik kaybı
- 8 - İlerlemiş harabiyet. Rontgende aşırı kemik kaybı

Deney grubundaki hastalara periodontal problemleri ve yapılacak işlemler anlatılarak, onayları alındı.

Çalışmanın amacına uygun olarak, deney grubundaki hastalardan operasyon öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez, kontrol grubundan ise bir kez parotis salyası, tükürük ve dişeti doku örnekleri alındı. Hastalara örnekler alınmadan önceki 2 saat içinde bir şey yememeleri ve sigara içmemeleri öğütlendi.

Parotis salyası elde edebilmek için Curby⁽¹⁹⁾ tarafından geliştirilen salya toplayıcısı kullanıldı (Resim 1). Parotis salyası, salya salınımında değişikliğe neden olmak için hep aynı tip uyararla (limon suyu) stimüle edilerek⁽⁸⁵⁾, tüm hastalarda eşit süre ve eşit stimülasyonla toplandı.

Tükrük toplamak için hastalara ağızlarını hafifçe açarak, başlarını öne eğmeleri söylendi, böylece ağıza dolan tükrüğün pasif olarak buz içinde bulunan behere damlaması sağlandı⁽⁸⁶⁾ (Resim 2).

Parotis salyası ve tükrüğün toplanmasından hemen sonra kontrol grubundaki hastalardan, üst çenede 5 ve 6 nolu dişler arasındaki palatinal bölgeden, lokal anestezi ile dişeti doku örneği alındı. Deney grubundaki hastalara sağ üst çeneden başlamak üzere, tam kalınlık flap operasyonu uygulandı. Operasyon sırasında, kemik harabiyetinin en fazla olduğu bölgeden dişeti doku örneği alındı. Tüm hastalarda örneğin alınma saati, doku örneğinin alındığı bölge ve kadın hastalarda menstrual siklusun kaçınıcı günü olduğu not edildi. Birer hafta arayla, hastaların tüm ağız flap operasyonları tamamlandı. Daha sonra hastalar ayda bir kez kontrol edildiler. Bu arada çeşitli nedenlerle operasyonları tamamlanamayan veya öğretilen şekilde ağız hijyenine uymadıkları için klinik iyileşme sağlanamayan 13 kişi araştırma dışı bırakıldı.



Resim 1: Curby aygıtı ile
parotis salyasının
toplanması



Resim 2: Pasif olarak tük-
rüğün toplanması

Operasyonların tamamlanmasından 6 ay sonra, 17 hastanın klinik olarak tam bir iyileşme gösterdikleri klinik muayene, cep ölçümleri ve Russell'ın periodontal indeksi ile saptandı. Operasyon sonrası örneklerin alınmasında:

- 1- Operasyon öncesi ile eşit koşulların sağlanmasına,
- 2- Tüm örneklerin operasyon öncesiyle aynı saatte alınmasına,
- 3- Doku örneklerinin operasyon öncesinde alınan bölgeden alınmasına,
- 4- Kadın hastalarda örnek alım gününün, operasyon öncesiyle aynı menstrual siklus gününe rastlamasına dikkat edildi.

Tüm örnekler, PG-benzeri aktivitenin saptanması için bekletilmeden laboratuvara götürüldü.

Örneklerde PG-benzeri aktivitenin (PGBA) tayini:

Biyolojik yöntemle, örneklerden PGBA'nin tayini iki aşamada gerçekleştirildi. Önce örnekler ekstre edildi, daha sonra biyolojik tayin yöntemiyle PGBA miktarı saptandı. Bu işlemler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü'nde yapıldı.

Dokuda PGBA'nin ekstraksiyonu:

Ekstraksiyon, Gilmore'un kullandığı yöntem⁽³⁰⁾ esas alınarak gerçekleştirildi. Hassas terazide (Mettler) tartılan doku örneği cam homojenizatöre alınarak, üzerine 0.1 ml 1N hidroklorik asit ve 1 ml serum fizyolojik konulup,

soğukta ezildi. Daha sonra 2 ml etil asetat eklenip, 5°C de 10 dakika 3000 devirde santrifüje edildi. Üstte oluşan etil asetat fazı bir tüpe alındı. 2 kez daha bu işlem tekrarlanarak, üstte oluşan fazlar aynı tüpe toplandı. Tüpte toplanan etil asetat 37°C deki su banyosunda vakumla tamamen uçuruldu. Tüplerin ağzı iyice kapatılarak -20°C de saklandı.

Parotis salyası ve tükürükte PGBA'nin ekstraksiyonu:

Parotis salyası ve tükürükte PGBA'nin ekstraksiyonu için Gilmore⁽³⁰⁾ tarafından serumda kullanılan yöntem uygulandı. Parotis salyası ve tükürük örneklerinden 1 ml alınarak üzerine 1 ml .1N perklorik asit kondu ve 30 dakika 5°C de 3000 devirde santrifüje edildi. Çökeltinin üst kısmındaki sıvı başka bir tüpe alınarak, üzerine 2 ml etil asetat ilave edildi ve tekrar santrifüje edildi. Üstte oluşan etil asetat fazı başka bir tüpe alındı. Altta kalan faza 2 ml daha etil asetat ilave edilerek 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'nin tayini:

Örneklerde PGBA'nin biyolojik tayini için, PG'lere duyarlılığı fazla olan sıçan mide fundus kası kullanıldı. Kas preparatı Vane⁽⁹⁶⁾ tarafından tarif edilen yöntemle 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

MgCl₂, 6 H₂O = 0.194

CaCl₂, 4 H₂O = 0.33

NaH₂PO₄, 2 H₂O = 0.065

NaHCO₃ = 1.0

Glikoz = 1.0

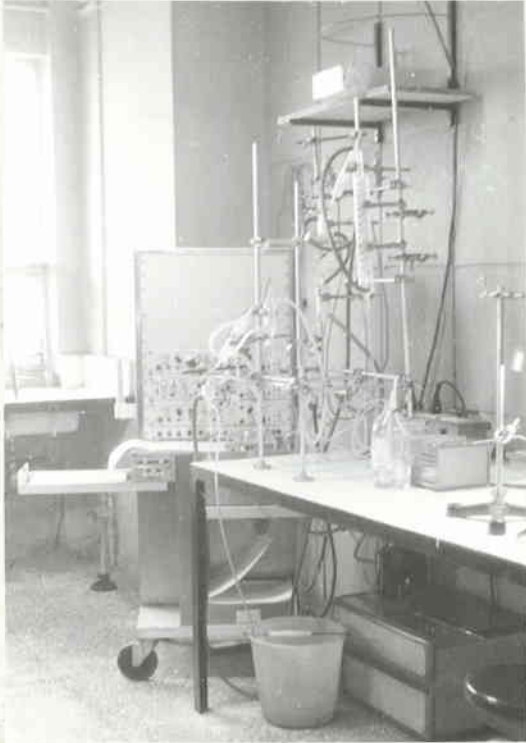
Bu solüsyon 37°C de ısıtıldı ve içerisinden aralıksız olarak % 95 O₂ ve % 5 CO₂ gazı geçirildi. Fundus kasının izometrik kasılmaları bir transdüsör (M: FTO3C) aracılığı ile poligraf'a (M: 7B) kaydedildi.

Tyrode solüsyonu içine 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 PGE₂ belli

miktarlarda uygulanarak kas kontraksiyonları oluşturuldu. Daha sonra sulandırılan herbir 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-cevap eğrilerini oluşturmak üzere milimetrik kağıt üzerinde işaretlendi. Örneklerdeki PGBA değerleri bu doz-cevap eğrileri yardımıyla saptandı. Alınan örnekteki PGBA'yi gösteren bu değerler, örneğin miktarına göre hesaplanarak, dokuda ng/gram, parotis salyası ve tükürükte ise ng/ml olarak belirlendi. Sıçan mide fundus kasında PGE_1 , PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ gibi çeşitli PG'lerin kasıcı aktivitesi olduğu için bulunan değerler PG-benzeri aktivite (PGBA) olarak nitelendirildi.



Resim-3 Süperfüzyon
sistemi

Verilerin değerlendirilmesi:

Klinik ölçümlerin ve ^{parametrelerin} PGBA değerlerinin ortalamaları ve standart hataları istatistiksel yöntemlerle belirlendi⁽⁹⁰⁾. İki değişik grubun ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Student'ın "t testi" ne göre saptandı. "t" değeri aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı⁽³⁴⁾:

$$t = (\bar{x}_a - \bar{x}_b) \sqrt{\frac{(n_a + n_b - 2) (n_a \cdot n_b)}{\left[\left(\sum x_a^2 - \frac{(\sum x_a)^2}{n_a} \right) + \left(\sum x_b^2 - \frac{(\sum x_b)^2}{n_b} \right) \right] (n_a + n_b)}}$$

- x_a = a grubundaki verilerin bireysel değerleri
 x_b = b grubundaki verilerin bireysel değerleri
 \bar{x}_a = a grubunun ortalaması
 \bar{x}_b = b grubunun ortalaması
 $\sum x_a$ = a grubundaki verilerin bireysel değerleri toplamı
 $\sum x_b$ = b grubundaki verilerin bireysel değerleri toplamı
 $\sum x_a^2$ = a grubundaki verilerin bireysel değerlerinin kareleri toplamı
 $\sum x_b^2$ = b grubundaki verilerin bireysel değerlerinin kareleri toplamı
 n_a = a grubundaki örnek sayısı
 n_b = b grubundaki örnek sayısı

"t" değerinin karşılığı olan "p" değeri ait olduğu serbestlik derecesine göre özel tablodan okunarak "p" nin 0.05 ^{0.5} den küçük olduğu değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

A - Klinik bulgular:

1 - Deney grubu: Bu grubu oluşturan 30 hastanın tümünde flap operasyonu öncesi klinik muayenede, dişetinin sağlık kriterleri olan matlığın, sertliğin, pürüklülüğün kaybolduğu ve dişetlerinin morumsu bir renkte olduğu gözlemlendi. Hastalarda 10 mm ye kadar ulaşan derin dişeti cep-leri olduğu saptandı. Radyograflarda ileri derecede kemik kaybı gözlemlendi, fakat dişlerin periapikalinde herhangi bir patolojik olguya rastlanmadı. Hastalarda ortalama cep derinliği 3.92 ± 0.15 mm ve Russell'ın periodontal indeks ortalaması 5.06 ± 0.12 olarak saptandı (Tablo 1).

Flap operasyonundan 6 ay sonra takip edilebilen 17 hastada klinik olarak dişetinin sağlıklı görünüm kazandığı gözlemlendi. Yapılan ölçümlerde, ortalama cep derinliği 1.38 ± 0.03 mm ve Russell'ın periodontal indeks ortalaması 0.69 ± 0.06 olarak bulundu (Tablo 1). İstatistiksel olarak her iki değerinde operasyon öncesi değerlere göre önemli derecede ($p < 0.001$) düşük olduğu saptandı (Şekil 3,4).

2 - Kontrol grubu: Bu grubu oluşturan 16 kişinin tümünde dişeti sağlıklı görünümdeydi ve hiçbirinde patolojik dişeti cebine rastlanmadı. Yapılan ölçümlerde ortalama cep derinliği 1.73 ± 0.07 mm ve Russell'ın periodontal indeks

ortalaması 0.12 ± 0.05 olarak saptandı (Tablo 2). Bu değerler, deney grubunun operasyon öncesi değerlerine göre önemli derecede ($p < 0.001$) düşük bulundu (Şekil 3,4). Kontrol grubunun ortalama cep derinliği, deney grubunun operasyon sonrası ortalama cep derinliğine göre önemli derecede ($p < 0.001$) yüksek bulunurken, Russell'in periodontal indeksi önemli derecede ($p < 0.001$) düşük bulundu (Şekil 3,4).

B - Örneklerdeki PGBA düzeyleri ile ilgili bulgular:

1 - Doku örneklerinde PGBA düzeyleri: Deney grubundaki hastalardan operasyon öncesi alınan doku örneklerinde PGBA düzeyi ortalama 8.92 ± 2.03 ng/g olarak saptandı (Tablo 3). Aynı hastalardan flap operasyonundan 6 ay sonra takip edilebilen 17 kişiden alınan örneklerde PGBA düzeyi ortalama 0.85 ± 0.26 ng/g olarak bulundu (Tablo 3). Bu değer operasyon öncesi değere göre önemli derecede ($p < 0.01$) düşük olarak belirlendi (Şekil 5).

Kontrol grubundaki olguların dişeti örneklerinde PGBA düzeyi ortalama 1.08 ± 0.26 ng/g olarak saptandı (Tablo 4). Bu değer, deney grubunun operasyon öncesi değerine göre önemli derecede ($p < 0.01$) düşük bulunurken, operasyon sonrası değerlerle anlamlı bir fark göstermedi (Şekil 5).

2 - Parotis salyası ve tükürük örneklerinde PGBA düzeyi: Deney grubunda operasyon öncesi parotis salyası PGBA düzeyi ortalama 70.16 ± 9.08 ng/ml bulunurken, tükürük örneklerinde ortalama 10.64 ± 1.30 ng/ml olarak saptandı (Tablo 3).

Operasyon sonrasında ortalama PGBA değerleri parotis salyasında 200.52 ± 28.44 ng/ml, tükürük örneklerinde ise 72.35 ± 3.71 ng/ml olarak belirlendi (Tablo 3). Bu değerler operasyon öncesi değerlere göre önemli derecede ($p < 0.001$) yüksek bulundu (Şekil 6).

Kontrol grubunda PGBA düzeyi parotis salyasında ortalama 273.08 ± 18.75 ng/ml, tükürük örneklerinde ise ortalama 94.46 ± 7.27 ng/ml olarak saptandı (Tablo 4). Bu değerler deney grubunun operasyon öncesi değerlerine göre önemli derecede ($p < 0.001$) yüksek olarak bulundu (Şekil 6). Aynı şekilde kontrol grubunun parotis salyası ve tükürük örneklerindeki ortalama PGBA düzeyleri , deney grubunun operasyon sonrası değerlerine göre önemli oranlarda yüksek olarak saptandı (p değerleri sırasıyla 0.05 ve 0.01) (Şekil 6).

Tüm parotis salyası ve tükürük örnekleri değerlendirildiğinde, parotis salyasındaki ortalama PGBA düzeyleri tükürük örneklerindeki PGBA düzeylerine göre önemli derecede ($p < 0.001$) yüksek olarak belirlendi (Şekil 6).

Araştırmamızdaki bulgulara ait trase örneği (Şekil 7) de gösterilmiştir.

Tablo 1: Deney grubunun bireysel ve ortalama cep derinliği ve periodontal indeks değerleri

HASTANIN				CEP DERİNLİĞİ (mm)		RUSSELL'İN PDI	
No	Adı Soyadı	Cinsi	Yaşı	Op. Öncesi	Op. Sonrası	Op. Öncesi	Op. Sonrası
1	F.G.	K	25	5.12	1.23	5.89	0.32
2	A.A.	E	25	5.17	1.46	6.30	0.57
3	G.T.	K	26	3.77	-	4.76	-
4	A.T.	K	35	3.35	1.29	4.81	0.66
5	İ.A.	E	36	3.70	1.35	4.98	0.55
6	A.İ.	K	25	4.80	-	5.88	-
7	B.A.	E	42	5.45	-	5.60	-
8	M.N.	K	34	3.49	-	5.09	-
9	E.T.	E	30	3.84	-	6.44	-
10	N.B.	K	30	2.39	1.21	5.16	0.62
11	N.E.	K	33	4.29	1.48	5.00	0.62
12	E.G.	E	36	2.91	1.32	4.56	0.40
13	S.H.	E	34	6.48	1.44	5.36	0.76
14	Z.D.	E	28	2.74	1.20	4.52	0.96
15	S.T.	K	29	3.28	1.32	4.00	0.96
16	S.E.	K	27	4.27	-	4.35	-
17	S.T.	K	31	3.95	-	4.35	-
18	B.T.	E	31	3.34	1.34	4.08	0.69
19	H.B.	E	37	3.07	-	5.10	-
20	M.Ö.	E	39	3.41	-	4.21	-
21	F.U.	K	28	3.66	1.21	4.07	0.92
22	A.B.	K	32	4.38	1.35	5.30	1.07
23	S.B.	K	30	4.69	1.65	5.53	0.57
24	M.K.	K	29	3.90	-	5.23	-
25	G.Y.	K	29	3.56	-	4.58	-
26	D.C.	E	34	4.20	1.84	5.90	1.23
27	M.B.	E	41	3.53	-	4.50	-
28	N.Ş.	E	39	3.76	1.38	6.07	0.85
29	A.E.	E	38	3.45	1.39	4.28	0.67
30	Ç.A.	E	40	4.17	-	4.38	-
ORTALAMA		15K,	32.4	3.92	1.38	5.06	0.69
± S.H.		15E	±0.9	±0.15	±0.03	±0.12	±0.06

Tablo 2: Kontrol grubunun bireysel ve ortalama cep derinliği ve Russell'ın periodontal indeks değerleri

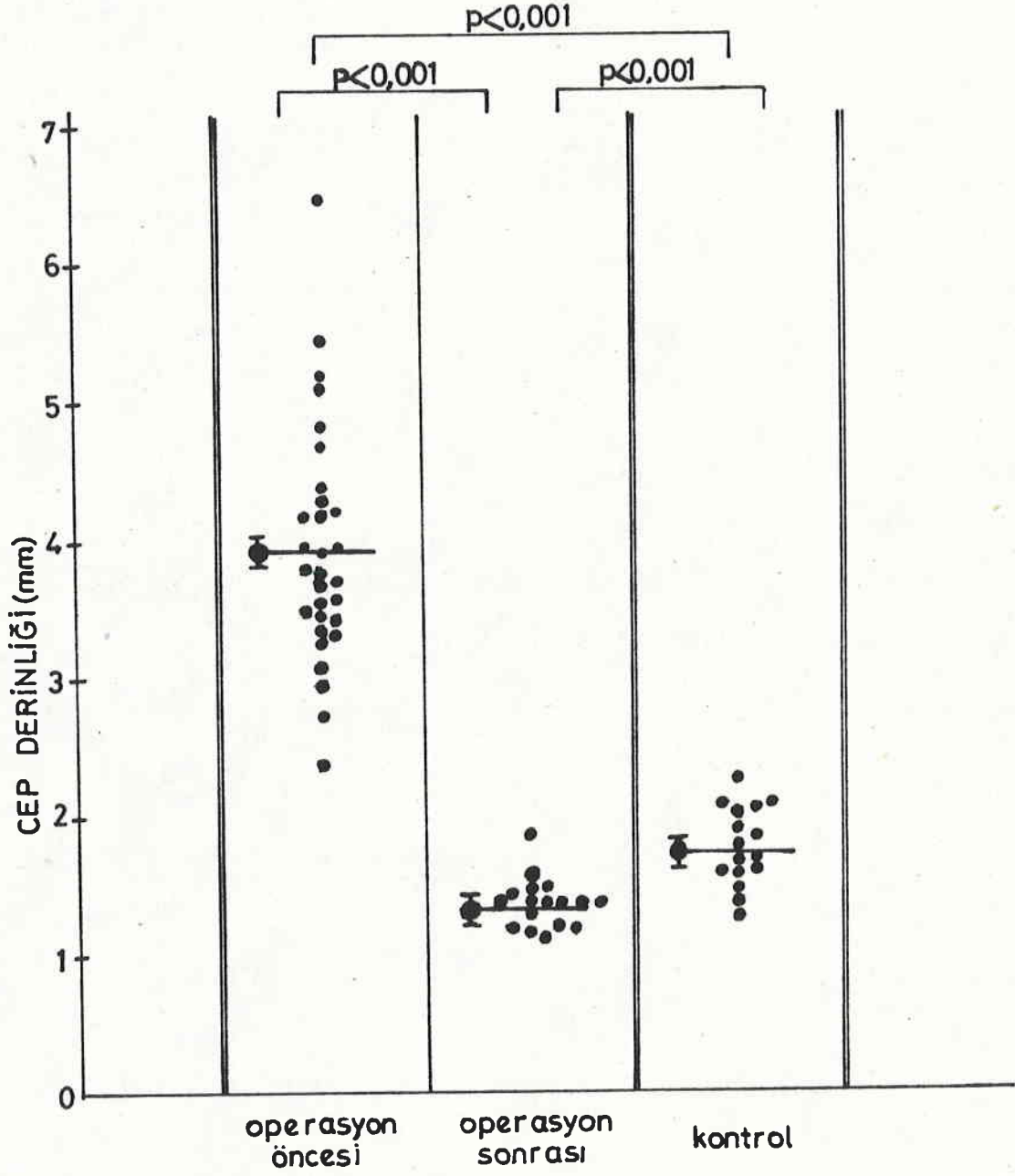
KONTROL				CEP DERİNLİĞİ(mm)	RUSSELL'ın PDI
No	Adı Soyadı	Cinsi	Yaşı		
1	Ş.B.	K	28	2.21	0.00
2	İ.Ö.	E	38	1.88	0.00
3	E.Y.	K	25	1.52	0.00
4	E.A.	K	25	1.23	0.00
5	Z.A.	K	29	1.42	0.20
6	H.U.	E	25	1.64	0.00
7	S.E.	E	29	2.09	0.60
8	E.D.	E	27	1.39	0.00
9	İ.Ç.	E	26	1.70	0.00
10	S.A.	K	24	1.87	0.00
11	F.K.	K	26	2.03	0.20
12	B.B.	E	27	2.00	0.20
13	G.Ç.	E	39	2.06	0.56
14	D.Ş.	K	28	1.54	0.00
15	K.E.	E	30	1.64	0.20
16	C.S.	E	25	1.53	0.00
ORTALAMA ± S.H.		7K, 9E	28.2 ±1.1	1.73 ±0.07	0.12 ±0.05

Tablo 3: Deney grubunun parotis salyası, tükürük ve doku örneklerindeki bireysel ve ortalama PGBA değerleri

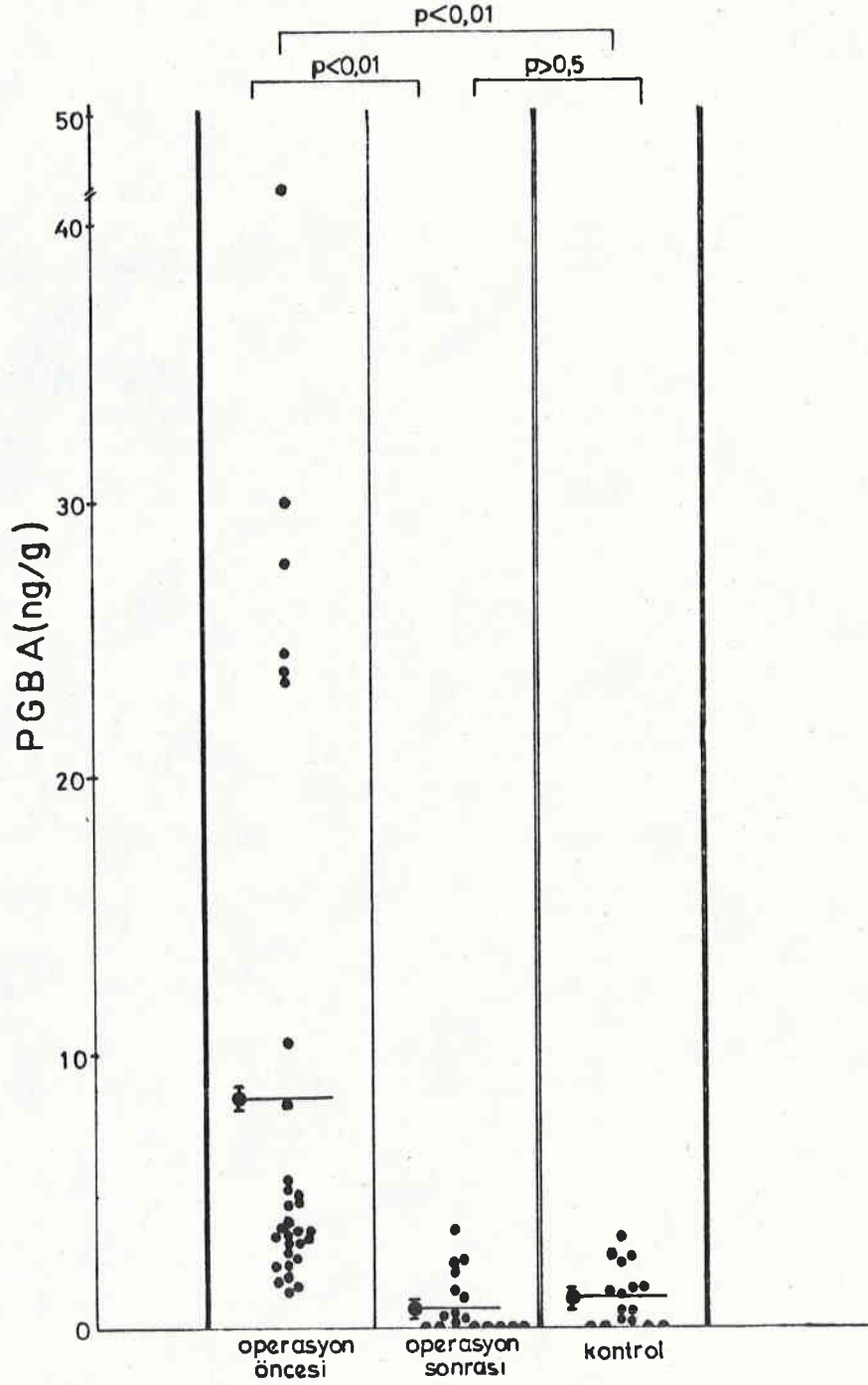
HASTA	PGBA (ng/ml)				PGBA (ng/g)		
	PAROTIS SALYASI		TÜKRÜK		DOKU		
	Op. Öncesi	Op. Sonrası	Op. Öncesi	Op. Sonrası	Op. Öncesi	Op. Sonrası	
1	F.G.	85.1	164.0	8.5	58.8	24.4	3.5
2	A.A.	24.0	247.0	18.9	70.0	23.5	2.0
3	G.T.	28.0	-	17.0	-	30.0	-
4	A.T.	105.7	242.5	8.5	66.2	1.5	0.0
5	L.A.	114.0	124.0	11.0	66.2	1.9	0.0
6	A.I.	80.0	-	12.0	-	3.7	-
7	B.A.	140.0	-	7.0	-	4.6	-
8	M.N.	80.0	-	5.8	-	27.8	-
9	E.T.	136.7	-	12.0	-	5.4	-
10	N.B.	74.0	200.5	16.0	103.8	3.0	0.2
11	N.E.	82.0	95.0	16.0	66.2	5.0	0.1
12	E.G.	48.0	503.0	15.0	70.0	1.7	0.0
13	S.H.	224.0	279.0	16.0	66.2	3.3	0.4
14	S.D.	80.0	109.0	9.0	103.8	8.1	0.6
15	S.T.	26.0	183.0	8.5	66.2	4.7	0.0
16	S.E.	108.0	-	2.4	-	1.4	-
17	S.T.	17.4	-	3.6	-	3.1	-
18	B.T.	22.0	450.0	6.7	70.0	3.4	1.2
19	H.E.	49.0	-	6.6	-	3.7	-
20	H.Ö.	112.0	-	2.7	-	2.6	-
21	F.U.	7.8	129.0	1.8	55.0	46.2	2.3
22	A.B.	50.0	132.0	3.9	88.8	4.5	0.4
23	Ş.B.	70.0	113.0	20.0	50.0	12.5	1.4
24	M.K.	3.2	-	1.5	-	2.8	-
25	G.Y.	140.0	-	0.7	-	2.4	-
26	D.C.	12.8	129.0	9.6	66.2	3.9	0.0
27	M.B.	32.0	-	7.1	-	3.2	-
28	N.Ş.	43.0	120.0	21.0	88.8	2.4	0.0
29	A.E.	43.0	189.0	30.5	73.8	23.8	2.4
30	Ç.A.	67.1	-	20.0	-	3.1	-
ORTALAMA		70.16	200.52	10.64	72.35	8.92	0.85
± S.H.		±9.08	±28.44	±1.30	±3.71	±2.03	±0.26

Tablo 4: Kontrol grubunun parotis salyası, tükürük ve doku örneklerindeki bireysel ve ortalama PGBA değerleri

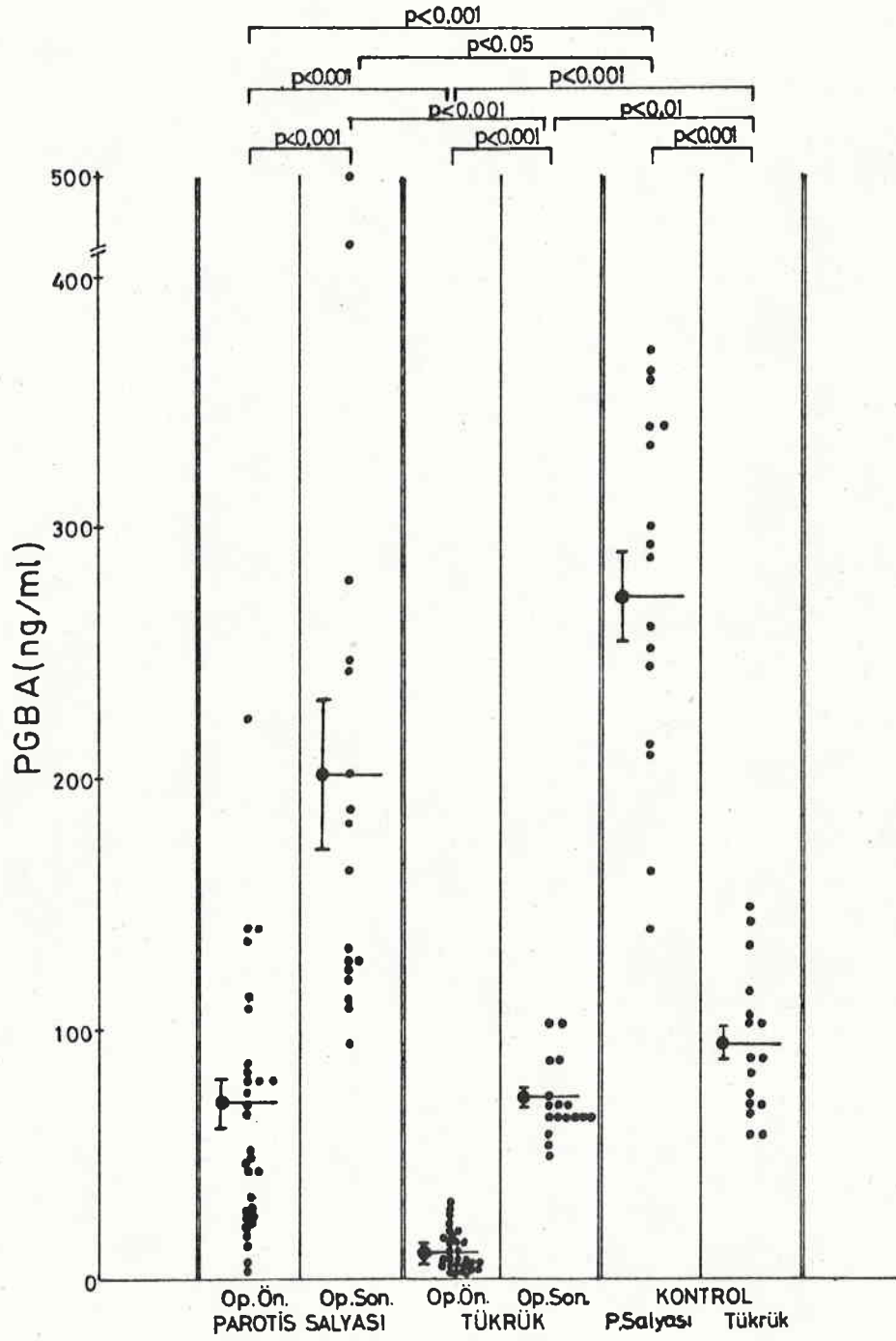
KONTROL		PGBA (ng/ml)		PGBA (ng/g)
		PAROTİS SALYASI	TÜKRÜK	DOKU
1	Ş.B.	300.0	141.2	0.6
2	İ.Ö.	162.5	66.2	2.3
3	E.Y.	260.0	115.0	1.4
4	E.A.	188.8	133.8	0.6
5	Z.A.	251.0	75.0	0.2
6	H.U.	370.0	58.8	3.4
7	S.E.	332.0	103.8	0.0
8	E.D.	245.0	103.8	1.2
9	İ.Ç.	362.0	58.8	0.0
10	S.A.	210.0	70.0	2.1
11	F.K.	340.0	150.0	0.0
12	B.B.	294.0	106.2	2.6
13	G.Ç.	214.0	88.8	0.0
14	D.Ş.	140.0	88.8	0.4
15	K.E.	340.0	81.2	1.4
16	C.S.	360.0	70.0	1.1
ORTALAMA		273.08	94.46	1.08
± S.H.		±18.75	±7.27	±0.26



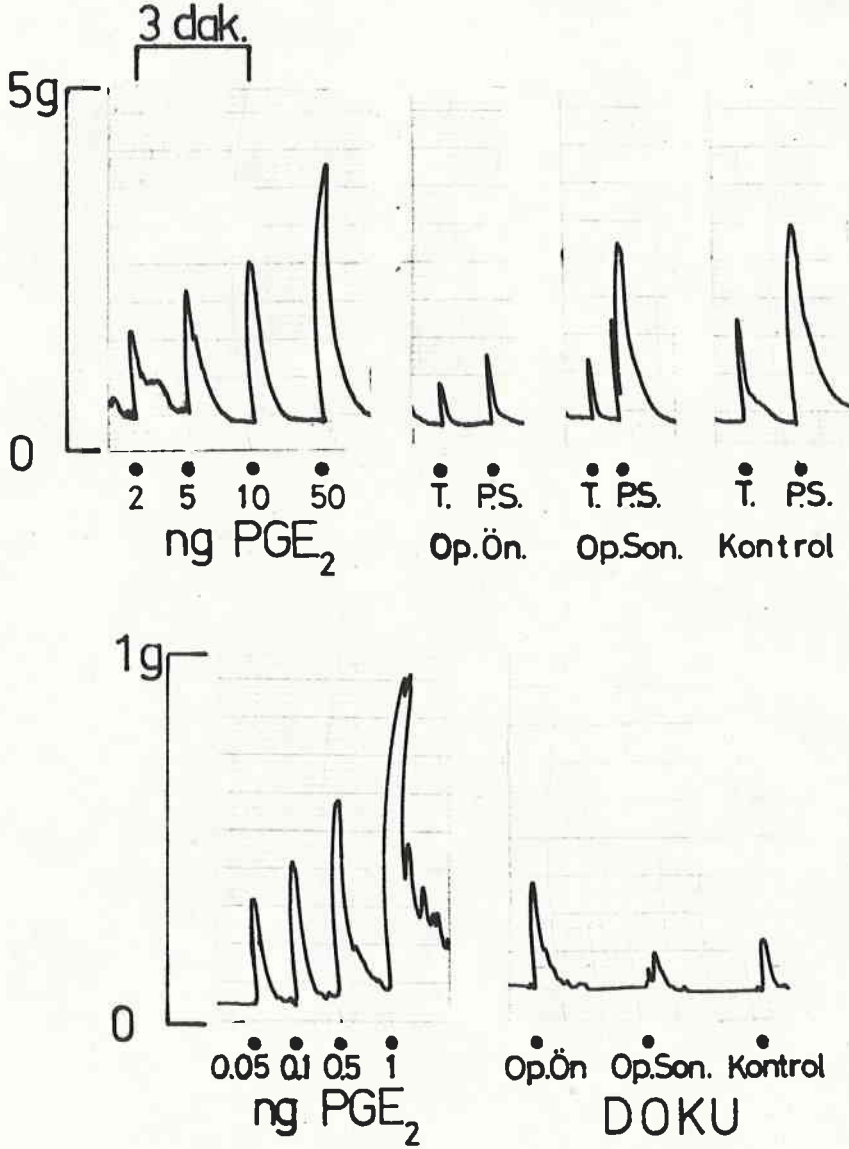
Şekil 3: Deney ve kontrol grubuna ait cep derinliği değerleri. Sütunlar içindeki noktalar bireysel ölçümleri, yatay çizgiler ise ortalama değerleri göstermektedir. Ortalamalara dik olan çizgiler standart hataları belirtmektedir.



Şekil 5: Deney ve kontrol grubunda doku örneklerindeki PGBA değerleri. Operasyon sonrası ve kontrol grubuna ait sütunlardaki yarım yuvarlaklar saptanabilir düzeyin altında olan PGBA değerlerini göstermektedir.



Şekil 6: Deney ve kontrol grubuna ait parotis salyası ve tükürük örneklerindeki PGBA değerleri



Şekil 7: Çeşitli konsantrasyonlarda standart PGE₂'nin sıçan mide fundus kasına uygulanmasıyla elde edilen kasılmalar ve tükürük, parotis salyası ve doku örneklerinden ekstrakte edilen maddelerden 0.1 ml verilmesi ile oluşan yanıtlar.

T: Tükürük, P: Parotis salyası

TARTIŞMA

Periodontitis dişeti iltihabı, patolojik cep oluşumu ve kemik kaybıyla karakterize iltihabi bir hastalıktır.

Periodontitis tedavisinde cerrahi yöntemler giderek artan bir önem kazanmış ve özellikle flap operasyonu geniş kullanım alanı bulmuştur^(97,102). Flap operasyonunun amacı patolojik ceplerin eliminasyonu, iltihabi granülasyon dokularının, lokal eklentilerin çıkarılması ve iyi bir kemik formu sağlayarak, sağlıklı bir dişeti kazanmaktır^(2,88).

Yapılan çeşitli çalışmalarda flap operasyonunun cep eliminasyonunda etkili bir cerrahi yöntem olduğu gösterilmiştir^(22,97,103). Donnelfeld ve arkadaşları⁽²²⁾ çalışmalarında flap operasyonundan sonra, kemik düzeltmesi yaptıkları vakalarda ortalama 1.4 mm lik cep azalması saptamışlardır. Zamet⁽¹⁰³⁾ araştırmasında ortalama 1.6 mm lik bir azalma bulmuş ve flap operasyonunun cep derinliği azaltılmasında en etkin yöntem olduğunu belirtmiştir.

Araştırmamızda flap operasyonu sonrası değerlendirmeler 6.ıncı ayda yapılmıştır. Hernekadar flap operasyonu sonrası yara iyileşmesi çok daha kısa sürede oluşmakta ise de⁽⁸⁹⁾, operasyon sırasında kemik düzeltmesi yaptığımızdan, kemik dokusunun tam olgunlaşması için 6 ay gerektiği⁽⁴⁰⁾ gözönüne alınarak, bu kadar süre beklenmiştir.

Araştırmamızda deney ve kontrol grubunda cep derinlikleri sondun kendi ağırlığı ile basınç uygulanmaksızın ölçülmüştür. Listgarten ve arkadaşları⁽⁶⁶⁾ periodontal sondla cep ölçümü yapılırken, sondun bağ dokusuna girebileceğini göstermişlerdir, bu nedenle cep ölçümlerinde basınçtan tamamen sakınılmıştır. Araştırmamızda deney grubunda operasyon sonrası cep derinliğinde ortalama 2.54 mm lik bir azalma saptanmıştır. Ortalama cep derinliği azalmasını Donnelfeld ve Zamet'e göre daha çok bulmamızın nedeni deney grubunu cep derinliği fazla, ilerlemiş kemik kaybı olan olguların oluşturmasıdır. Flap operasyonunun amaçlarından birinin, patolojik ceplerin eliminasyonu olduğu düşünülürse, cep derinliği fazla olan olgularda cep azalmasının daha çok olması beklenen bir sonuçtur. Operasyon sonrası değerlerimiz kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ancak cep derinliğinin 0.5 mm lik hata sınırları içinde saptandığı düşünülürse, deney grubunun operasyon sonrası ortalama değerleri ile kontrol grubunun ortalama değerleri arasındaki 0.35 mm lik farkın cep ölçümü hata sınırları içinde⁽³²⁾ olduğu görülmektedir.

Araştırmamızda Russell'ın periodontal indeksi deney ve kontrol grubunda değerlendirilmiştir. Deney grubunda operasyon öncesi indeks ortalama 5.06 olarak bulunmuştur. Bu değer deney grubunda operasyon öncesi, patolojik cep oluşumu ile birlikte kemik harabiyeti oluştuğunu gösterir⁽⁸⁰⁾. Russell'ın periodontal indeksi saptanırken dişeti ve kemik birlikte değerlendirilir, ancak araştırmamızda operasyon sırasında kemik

düzeltilmesi yapıldığından operasyon sonrası, kemik seviyesine bakılmaksızın sadece dişetindeki değişiklikler gözönüne alınmıştır. Bu nedenle operasyon sonrası indeks değerleri çok düşük bulunmuştur. İlk bakışta neden operasyon sonrasında olduğu gibi, operasyon öncesinde de yalnız bir dişeti indeksi alınmadığı düşünülebilir, ancak periodontistte kemik kaybı olduğundan, operasyon öncesinde dişeti indekslerinin uygun bir değerlendirme olmayacağı kabul edilmiş ve Russell'ın periodontal indeksi kullanılmıştır. Deney grubunda operasyon sonrası ortalama indeks değeri (0.69), kontrol grubunun ortalama indeks değerine (0.12) göre yüksek bulunmuştur. Ancak her iki gruptan elde edilen değerler de 0 ile 1 arasında yani indekse göre sağlıklı sayılmaktadır.

Araştırmamızda radyograflar sadece deney grubundaki hastalardan operasyon öncesi klinik teşhisi doğrulamak ve dişlerin periapikalini gözlemek amacıyla alınmış, ancak Prichard'a göre⁽⁷⁴⁾ radyograflarla tedavi edilmiş ve edilmemiş vakalar ayırt edilemeyeceğinden operasyon sonrası karşılaştırmada kullanılmamışlardır.

Oluşan bir hastalığın tedavisi kadar önemli olan bir konu, hastalığın patogenezesinin araştırılmasıdır. Periodontitis etyolojisinde en önemli etken olarak bakteriyel plak gösterilmektedir^(43,63), ancak çok az bakteriyel plak birikimine aşırı iltihabi cevabın, aksine olarak çok miktarda bakteriyel plak birikimine düşük iltihabi cevabın

gözükmesi de az değildir. Bu klinik gözlem plağın tek başına etkili olmadığını, başka mekanizmaların da periodontitis etyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, PG'lerin periodontitisin esas bulguları olan iltihap ve kemik rezorbsiyonunda önemli rolü olduğu kanıtlanmıştır^(23,37,38,47,52,91,100).

Organizmada, çeşitli iltihaplı dokularda PG'lerin varlıkları gösterilmiş ve mediyatör veya modülatör olarak iltihap patogenezisine dahil edilebilecekleri belirtilmiştir^(31,35,41,54,100).

Benzer şekilde iltihaplı dişetinde ve ağıza ait iltihaplı olgularda PG'lerin sağlıklı dişetine göre yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir^(23,37,38,47,67,82,92). 1973 yılında Goodson⁽³⁷⁾ yaptığı çalışmada PG düzeyinin iltihaplı dişeti ve eksüdada, sağlıklı dişetine göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. 1974 yılında Goodson ve arkadaşları⁽³⁸⁾, çeşitli cerrahi işlemler sırasında alınan dişeti örneklerinde PG düzeylerini araştırmışlar ve aynı şekilde iltihaplı dişeti örneklerinde PG düzeyinin sağlıklılara oranla yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada en yüksek değeri periodontal apsede saptamış ve bu değer in doku kültüründe kemik rezorbsiyonu yapabilecek düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. ElAttar⁽²³⁾, Holmes⁽⁴⁷⁾ ve Löning'in⁽⁶⁷⁾ de bulguları benzer şekildedir.

Araştırmamızda deney grubundaki hastalarda operasyon

öncesi, dişetinde ortalama PGBA düzeyi kontrol grubunun ortalama değerine göre 10 kez daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu diğer araştırmacıların bulgularıyla uyum göstermektedir.

PG'ler ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar yapılmış, ancak flap operasyonu öncesi ve sonrası dişeti PG düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmamızda flap operasyonundan 6 ay sonra deney grubundaki hastalardan tekrar dişeti örnekleri alınarak PG düzeyleri saptanmıştır. Operasyon öncesi iltihap şiddetinin çeşitli dişeti bölgelerinde aynı olmayacağı gözönüne alınarak, operasyon sonrası doku örnekleri operasyon öncesi alınan bölgeden alınmıştır. PG'lerin günlük bir ritmi olabileceği düşüncesiyle örneklerin operasyon öncesiyle aynı saatte alınmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca kadın hastalarda seks hormonlarının dişetindeki PG sentezini etkilediği^(23,47) gözönüne alınarak, operasyon sonrası örnek alım gününün operasyon öncesiyle aynı menstrual siklus gününe rastlamasına çalışılmıştır.

Deney grubunda operasyon sonrası dişeti PGBA düzeyi operasyon öncesine göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Operasyon sonrası değerler ile kontrol grubunun değerleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar; iltihaplı dişetinde PG sentezinin arttığını, flap operasyonunun uygulanmasıyla iltihap ortadan kalktığı zaman, o

dişeti bölgesinde PG sentezinin azaldığını ve normal doku seviyesine indiğini göstermektedir.

Araştırmamızın diğer bir bölümünü; ağız dokuları ile yakın ilişkisi olan parotis salyası ve tükürkte PG düzeylerinin incelenmesi oluşturmuştur. Literatürde parotis salyası ve tükürkte PG düzeylerinin saptanmasını ve bunlarla dişeti iltihabı arasında ilişki olup olmadığını gösterir bir çalışma ile karşılaşılmamıştır. Sadece Dickinson ve arkadaşları⁽²⁰⁾ 1976'da yaptıkları çalışmada kene salyasında PG aktivitesi gösteren bir madde izole etmişlerdir.

Araştırmamızda deney ve kontrol grubuna ait tüm örnekler gözönüne alındığında, parotis salyasının tükürğe göre daha yüksek düzeyde PGBA gösterdiği saptanmıştır. Parotis salyasındaki aktivitenin tükürğe göre fazla olması, tükürkteki aktivitenin kaynağının parotis salyası olduğunu düşündürebilir. Kallikrein-kinin sisteminin PG sentezini stimüle ettiği bilinmektedir^(15,83). Tükürük bezi dokusunda bulunduğu saptanan, ancak kesin fonksiyonu bilinmeyen kallikreinin^(83,86) parotisteki PG sentezini stimüle edici bir faktör olduğu söylenebilir. Tükürüğün % 23 ünü parotis salyasının oluşturduğu gözönüne alınırsa, parotis salyasının ağız ortamında dilüe olması tükürkteki aktivitenin düşüklüğünü açıklayabilir. Ancak ağız içindeki diğer tükürük bezlerine ait salyalardaki PGBA'nin tükürkteki toplam aktiviteye katkısı olabileceği de gözönüne alınmalıdır.

Ayrıca, araştırmamızda tükürük pasif olarak toplanırken, PG ekstraksiyonu yapılabilecek miktarda parotis salyasının stimüle edilmeden elde edilmesinin imkansızlığı nedeniyle, parotis salyası stimüle edilerek toplanmıştır. Patolojik, kimyasal, fiziksel ve elektriksel uyaranların PG sentezini artırdıkları bilinmektedir^(73,78,79). Parotis salyasının kimyasal bir uyaranla stimüle edilmiş olması da parotis salyasında PGBA'nin tükürüğe göre yüksek oluşunun bir diğer nedeni olabilir.

Araştırmamızda kontrol grubuna ait parotis salyası örneklerinde ortalama 273.08 ng/ml lik, tükürük örneklerinde ise ortalama 94.46 ng/ml lik PGBA olduğu saptanmıştır. Periodontal yönden sağlıklı olan kişilerdeki bu yüksek değerler, PG'lerin parotis salyası ve tükürükte anti-inflamatuar bir özellik gösterebileceklerini düşündürmektedir.

Marx⁽⁶⁸⁾ PG'lerin yüksek konsantrasyonlarda anti-inflamatuar, düşük konsantrasyonlarda ise mediyatör olarak rol oynadıklarını ileri sürmüştür. Bonta⁽¹¹⁾ iltihabın akut döneminde mediyatör, kronik döneminde ise anti-inflamatuar olabileceklerini açıklamıştır. Aspinal⁽⁴⁾ ve Zurier⁽¹⁰⁴⁾ PG'lerin model poliartiritiste anti-inflamatuar bir etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Zurier'e göre bu etki, lizozomal enzimlerin salıverilmesinin önlenmesiyle oluşmaktadır. Henney⁽⁴⁵⁾ ve Quagliata⁽⁷⁵⁾ değişik dokularda PG'lerin cAMP artışı yaparak immünosüpressif bir etki oluşturdu-

ğunu göstermişlerdir. Ignarro⁽⁴⁹⁾ PG'lerin cAMP artışı yaparak, lizozomal enzimlerin salıverilmesini önlediğini belirtmiş ve anti-inflamatuar etkileri olabileceğini açıklamıştır. Bütün bu çalışmalarla PG'lerin iltihap belirtilerinin önlenmesinde olumlu bir etki gösterebilecekleri kanıtlanmıştır.

Ayrıca PG'lerin düşük konsantrasyonlarda antikor oluşmasını artırdıkları, yüksek konsantrasyonlarda ise antikor sentezini inhibe ettikleri bilinmektedir^(5,71). Antikor oluşumunun önlenmesiyle, antijen-antikor birleşimi oluşmamakta ve doku yıkımı meydana gelmemektedir⁽⁴⁰⁾.

Araştırmamızda periodontal yönden sağlıklı kişilerin parotis salyası ve tükürüklerinde yüksek düzeyde PGBA saptanması, bu maddelerin dişeti iltihabını önleyici bir faktör olarak rol alabileceklerini düşündürmektedir.

Araştırmamızda hasta grubunda flap operasyonu öncesi parotis salyası ve tükürük PGBA düzeyleri, kontrol grubunun değerlerine göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Bu durum, dişeti iltihabı olan kişilerde parotis salyasında PG sentezinin azalmasıyla veya PG yıkımının artmasıyla ilgili olabilir. Buna karşın ağız içindeki iltihabi bir olayın, parotis dokusundaki PG sentezini etkilemesi beklenmeyebilir. Ancak yapılan çalışmalarda mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, periodontal hastalıktan parotis salyası immünoglobulinlerinin etkilendiği gösterilmiştir^(13, 64).

Periodontal hastalık benzer şekilde parotiste PG metabolizmasını da etkileyebilir. Operasyon sonrası iltihap ortadan kalktığı zaman PG sentezi artmakta veya PG'lerin yıkımı azalmakta ve PG düzeyi parotis salyası ve tükürükte yükselmektedir.

Araştırmamızda deney grubunun flap operasyonu sonrası parotis salyası ve tükürük PGBA değerleri, kontrol grubunun değerlerine göre düşük bulunmuştur. Bunun nedeni deney grubunda, klinik olarak iyileşme gözlemlendiği halde, histolojik olarak tam bir iyileşmenin sağlanmaması sonucu parotiste PG metabolizmasının normale dönmemesi olabileceği gibi, periodontal yönden sağlıklı kişilerde parotis salyası ve tükürükte PG sentezi daha fazla olabilir.

PG'lerin etkilerinin, PG tipine ve dokuya göre değişebileceği^(11,68) gözönüne alınarak, bulgularımıza göre PG'lerin iltihaplı dişetinde mediyatör olarak rol oynarken, tükürük ve parotis salyasında anti-inflamatuar olarak iltihap belirtilerinin önlenmesinde olumlu bir rolleri olabileceği kanısına varıldı. Ayrıca araştırmamızda flap operasyonunun dişeti, parotis salyası ve tükürük PGBA düzeylerini etkilediği saptandı.

SONUÇLAR

Araştırmamızdaki klinik ve PGBA'ye ait verilerin irdelenmesi ve karşılaştırılması sonucu;

1 - Flap operasyonu sonrası cep derinliği önemli derecede azalmakta ve dişeti klinik olarak sağlıklı bir görünüm kazanmaktadır.

2 - İltihaplı dişetinde PGBA sentezi artmakta, flap operasyonunun uygulanmasıyla iltihap ortadan kalktığı zaman, dişetinde PGBA sentezi azalmakta ve sağlıklı doku seviyesine inmektedir.

3 - Diğer birçok vücut sıvılarında olduğu gibi parotis salyası ve tükürükte de PGBA bulunmaktadır. Parotis salyasında PGBA düzeyi tükürüğe göre daha yüksek orandadır.

4 - Periodontal yönden sağlıklı kişilerde, parotis salyası ve tükürükte PGBA yüksek düzeydedir, bu bulgu PG'lerin parotis salyası ve tükürükte anti-inflamatuar bir özellik gösterebileceklerini düşündürmektedir.

5 - Periodontal harabiyeti olan hastalarda operasyon öncesi, parotis salyası ve tükürükte PGBA düzeyi sağlıklı kişilere göre düşük bulunmuştur. Bu durum, periodontal harabiyeti olan kişilerde parotiste PG sentezinin azalmasıyla veya PG yıkımının artmasıyla ilgili olabilir. Operasyon sonrası parotis salyası ve tükürükte PGBA düzeyi yükselmekte, ancak sağlıklı kişilerin düzeyine erişememektedir.

ÖZET

Prostaglandinlerin (PG) iltihapta mediyatör olarak rol oynadıkları bilinmektedir. Buna karşın anti-inflamatuvar özellikleri de bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla PG'lerin periodontitisin esas bulguları olan dişeti iltihabı ve kemik rezorbsiyonunda önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda; ilerlemiş periodontal harabiyeti olan hastalarda flap operasyonu öncesi ve sonrası dişeti, parotis salyası ve tükürükteki PG-benzeri aktivite (PGBA) düzeyleri araştırılmış ve periodontal yönden sağlıklı kişilerden alınan örneklerle karşılaştırılmıştır.

Araştırmamız 30 periodontitisli hasta ve 16 sağlıklı olmak üzere toplam 46 olgu üzerinde yürütülmüştür. Hastalardan flap operasyonu öncesi dişeti, parotis salyası ve tükürük örnekleri alınmış, daha sonra flap operasyonu uygulanmıştır. 6 ay sonra klinik olarak doku iyileşmesini takiben tekrar örnekler alınmış ve biyolojik tayin yöntemiyle PGBA düzeyleri saptanmıştır.

Operasyon öncesi dişeti PGBA düzeyi, sağlıklı ve operasyon sonrası örneklere oranla daha yüksek bulunmuş, buna karşın parotis salyası ve tükürükteki PGBA düzeyleri ise daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca tüm örneklerde parotis salyası PGBA düzeyleri tükürüğe oranla daha yüksek bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Ambache, N.: Biological characterization of and structure action studies on smooth-muscle-contracting hydroxy-acids. Mem.Soc.Endocr. 14:19, 1966.
2. Ammons Jr, W.F., Smith, H.D.: Flap curettage: Rationale, technique and expectations. Dent.Clin.North Am. 20:215, 1976.
3. Anderson, G., Cordero, L., Hobbins, J., Speroff, L.: Clinical use of prostaglandins as oxytocin substances. Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:499, 1971.
4. Aspinal, R., Cammarata, P.S.: Effect of prostaglandin E₂ on adjuvant arthritis. Nature, 224:1320, 1969.
5. Baer, P.N., Morris, M.L.: Textbook of Periodontics. p:108, J.B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto, 1977.
6. Bergquist, J.J., Organ, R.J., Ratliff, M.S.: Biologic regulation and periodontal disease. J.Periodontol. 50:134, 1979.
7. Bergström, S., et al.: The structures of prostaglandin E₁, F_{1α} and F_{1β}. J.Biol.Chem. 238:3555, 1963.
8. Bergström, S., Carlson, L.A., Weeks, J.R.: The prostaglandins: A family of biologically active lipids. Pharmacol.Rev. 20:1, 1968.
9. Bergström, S., Samuelsson, B.: Prostaglandins, (Procee-

dings of the Second Nobel Symposium Stockholm, June 1966) p:133-159, 183-196. Almavist and Wiksell, Stockholm 1967.

10. Block, A.J., Feinberg, H., Herbaczynska, K., Vane, J.R.: Anoxia induced release of prostaglandins in rabbit isolated hearts. *Circ.Res.* 36:34, 1975.
11. Bonta, I.L., Parnham, M.J.: Prostaglandins and chronic inflammation. *Biochem.Pharmacol.* 27:1611, 1978.
12. Bourne, H.R., Melmon, K.L.: Adenyl cyclase in human leucocytes, evidence for activation by separate beta-adrenergic and prostaglandin receptors. *J.Pharm.Exp.Ther.* 178:1, 1971.
13. Brandtzaeg, P.: Immunology of inflammatory periodontal lesions. *Internatiol dent.Journal.* 23:438, 1973.
14. Carranza, F.A.: *Glickman's Clinical Periodontology.* p:244-258, 352-353. W.B.Saunders Company Philadelphia.London.Toronto, 1979.
15. Carretero, O.A., Scicli, A.G.: The renal kallikrein-kinin system. *Am.J.Physiol.* 238:247, 1980.
16. Chase, L.R., Aurbach, G.D.: The effect of parathyroid hormone on the concentration of adenosine 3',5'-monophosphate in skeletal tissue in vitro. *J.Biol.Chem.* 245:1520, 1970.
17. Clausen, J., Srivastava, K.C.: The biosynthesis of pros-

- taglandins in thrombocytes. *The Biochem.J.* 128:4, 1972.
18. Crunkhorn, P., Willis, A.L.: Interaction between prostaglandin E and F given intradermally in the rat. *Brit.J.Pharmacol.* 41:507, 1971.
 19. Curby, W.A.: Device for collection of human parotid saliva. *J.Lab.Clin.Med.* 41:493, 1953.
 20. Dickinson, R.G., et al.: Prostaglandin in the saliva of the cattle tick *Boophilus microplus*. *Ajebak*, 54:475, 1976.
 21. Dietrich, J.W., Goodson, J.M., Raisz, L.G.: Stimulation of bone resorption by various prostaglandins in organ culture. *Prostaglandins*, 10:231, 1975.
 22. Donnenfeld, O.W., Hoag, P.M., Weisman, D.P.: A clinical study on the effects of osteoplasty. *J.Periodontol.* 41:131, 1970.
 23. ElAttar, T.M.A.: Prostaglandin E₂ in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins*, 11:331, 1976.
 24. Euler, U.S., Eliasson, R.: Prostaglandins. *Medicinal Chemistry*. 8:1-5, 41-59, 61-137. Academic Press, New York and London 1967.
 25. Ferreira, S.H.: Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature New Biology*, 240:200, 1972.

26. Field, J., Dekker, A., Zor, U., Kaneko, T.: In vitro effects of prostaglandins on thyroid gland metabolism. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 180:278, 1971.
27. Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, J.V.: *Basic and Clinical Immunology.* p:215; Lange Medical Publications. Los Altos, 1976.
28. Gemsa, D., Steggemann, L., Menzel, J., Till, G.: Release of cyclic AMP from macrophages by stimulation with prostaglandins. *J.Immunol.* 144:1422, 1975.
29. Gillespie, A.: Use of prostaglandins for induction of abortion and labor. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 180:524, 1971.
30. Gilmore, N.J., Vane, J.R., Wyllie, J.H.: Prostaglandins released by the spleen. *Nature*, 218:1135, 1968.
31. Giroud, J.P., Willoughby, D.A.: The interrelations of complement and a prostaglandin-like substance in acute inflammation. *J.Pathology*, 101:241, 1970.
32. Glavind, L., Løe, H.: Errors in the clinical assesment of periodontal destruction. *J.Periodont.Res.* 2:180, 1967.
33. Goldhaber, P., Rabadjija, L., Beyer, W.R., Kornhauser, A.: Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease. *J.Amer.Dent.Ass.(Special Issue)* 87:1027, 1973.

34. Goldstein, A.: Biostatistics and Introductory Text.
The McMillan Co. New York, 1971.
35. Goldyne, M.E.: Prostaglandins and cutaneous inflammation.
J.Invest.Dermatol., 64:377, 1975.
36. Gomes, B.C., Hausmann, E., Weinfeld, N., Deluca, C.:
Prostaglandins: Bone resorption stimulating factors released from monkey gingiva.
Calcif.Tiss.Res. 19:285, 1976.
37. 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.
38. Goodson, J.M., Dewhirst, F.E., Brunetti, A.: Prostaglandin E₂ levels and human periodontal disease.
Prostaglandins, 6:81, 1974.
39. Gordon, D., Bray, M.A., Morley, J.: Control of lymphokine secretion by prostaglandins.
Nature, 262:401, 1976.
40. Grant, D.A., Stern, I.B., Everett, F.G.: Orban's Periodontics. p:109-129, 214-235, 743-746. The C.V.Mosby Company St.Louis-Toronto-London, 1979.
41. Greaves, M.W., Sondergaard, J., Gibson, W.M.: Recovery of prostaglandins in human cutaneous inflamma-

- tion. *Brit.Med.J.* 2:258, 1971.
42. Harris, M., Jenkins, M.V., Bennett, A., Wills, M.R.: Prostaglandin production and bone resorption by dental cysts. *Nature*, 245:213, 1973.
43. Hausmann, E., Weinfeld, N.: Human dental plaque: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Arch.Oral Biol.* 18:1509, 1973.
44. Hendriks, C.: Effect of PGE₂ and PGF₂ on uterine contractility. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 180:528, 1971.
45. Henney, C.S., Bourne, H.R., Linchtenstein, L.M.: The role of cyclic 3',5' adenosine monophosphate in the specific cytolytic activity of lymphocytes. *J.Immunol.* 108:1526, 1972.
46. Hinman, J.W.: Prostaglandins. *Ann.Rev.Biochemistry.* 41:161, 1972.
47. Holmes, L.G., ElAttar, T.M.A.: Gingival inflammation assessed by histology, ³H-estrone metabolism and prostaglandin E₂ levels. *J.Periodont.Res.* 12:500, 1977.
48. Hornyh, A., et al.: Radioimmunoassay of prostaglandins A and B in human blood. *Prostaglandins*, 12:383, 1976.
49. Ignarro, L.J.: Regulation of lysosomal enzyme secretion: Role in inflammation. *Agents and Action.*

4:241, 1974.

50. Jonsson, C.E., Anggård, E.: Biosynthesis and metabolism of prostaglandin E_2 in human skin. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29:289, 1972.
51. Juan, H.: Prostaglandins as modulators of pain. Gen.Pharmac. 9:403, 1978.
52. Kafrawy, A.H., Mitchell, D.F.: Effect of prostaglandin E_1 on the periodontium of rats. J.Dent.Res. 56:1132, 1977.
53. Kahn, R.H., Lands, W.E.M.: Prostaglandins on cAMP-biological Actions and Clinical Applications. Academic Press Inc. New York, 1973.
54. Kaley, G., Weiner, R.: Prostaglandin E_1 : A potential mediator of the inflammatory response. Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:138, 1971.
55. Karim, S.M.M.: Action of prostaglandin in the pregnant woman. Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:483, 1971.
56. Karim, S.M.M., Rao, B.: Prostaglandins and Reproduction. Ed. by S.M.M. Karim p:1, Lancaster. 1975.
57. Karim, S.M.M., Sandler, M., Williams, E.D.: Distribution of prostaglandins in human tissues. Br.J.Pharmac.Chemother. 31:340, 1967.
58. Karim, S.M.M., Somers, K., Hillier, K.: Cardiovascular action of prostaglandin $F_{2\alpha}$ infusion in man.

- Eur.J.Pharmacol. 5:117, 1969.
59. Klein, D.C., Raisz, L.G.: Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. Endocrinology, 86:1436, 1970.
60. Kurland, J.I., Bockman, R.: Prostaglandin E production by human blood monocytes and mouse peritoneal macrophages. J.Experiment.Med. 147:952, 1978.
61. Lee, J., Kannegiesser, H., O'Toole, J., Westura, E.: Hypertension and the renomedullary prostaglandins: A human study of the antihypertensive effects of PGA_1 . Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:218, 1971.
62. Levine, R.: Effect of prostaglandins and cyclic AMP on gastric secretion. Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:336, 1971.
63. Lindhe, J., Hamp, S.E., Löe, H.: Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. J.Periodont.Res. 10:243, 1975.
64. Lindström, F.D., Folke, L.E.A.: Salivary IgA in periodontal disease. Acta Odont.Scand. 31:31, 1973.
65. Lippmann, W.: Inhibition of gastric acid secretion in the rat by synthetic prostaglandin analogues. Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:332, 1971.
66. 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.

67. Löning, T.H., et al.: Prostaglandin E and the local immune response in chronic periodontal disease. J.Periodont.Res. 15:525, 1980.
68. Marx, J.L.: Prostaglandins: Mediators of inflammation. Science, 177:780, 1972.
69. 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.
70. Nakano, J., Prancan, A.V.: Metabolic degradation of prostaglandin E₁ in the rat plasma and in rat brain, heart, lung, kidney and testicle homogenates. J.Pharm.Pharmac. 23:231, 1971.
71. Pelus, L.M., Strausser, H.R.: Prostaglandins and the immune response. Life Sci. 20:903, 1977
72. Piper, P.J., Vane, J.R., Wyllie, J.H.: Inactivation of prostaglandins by the lungs. Nature, 225:600, 1970.
73. Piper, P.J., Vane, J.R.: The release of prostaglandins from lung and other tissues. Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:363, 1971.
74. Prichard, J.F.: Advanced Periodontal Disease. p:142

Second Ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia.
London.Toronto, 1972.

75. Quagliata, F., Lawrence, V.J.W., Phillips-Quagliata, J.M.:
Prostaglandin E₁ 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.
76. Raisz, L.G., Koolemans-Beynen, A.R.: Inhibition of bone
collagen synthesis by prostaglandin E₂ in organ
culture. Prostaglandins, 8:377, 1974.
77. Raisz, L.G., Sandberg, A.L., Goodson, J.M., Simmons, H.A.,
Mergenhagen, S.E.: Complement-dependent stimula-
tion of prostaglandin synthesis and bone resorp-
tion. Science, 185:789, 1974.
78. Ramwell, P.W., Shaw, J.E., Kucharski, J.: Prostaglandin:
Release from the rat phrenic nerve-diaphragm
preparation. Science, 149:1390, 1965.
79. Ramwell, P.W., Shaw, J.E., Douglas, W.W., Poisner, A.M.:
Efflux of prostaglandin from adrenal glands sti-
mulated with acetylcholine.
Nature, 210:273, 1966.
80. 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 Company Philadelphia.London.Toronto,
1979.)

81. Samuelsson, B., Granström, E., Green, K., Hamberg, M.:
Metabolism of prostaglandins.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:138, 1971.
82. Sandallı, P.: Periodontoloji Cilt 1. İ.Ü.Dişhekimliği
Fakültesi Yayınları, s:88-179, İstanbul 1975.
83. Schachter, M.: Kallikreins (Kininogenases)- A group of
serine proteases with bioregulatory actions.
Pharmacological Reviews, 31:1, 1980.
84. Schluger, S., Yuodelis, R.A., Page, R.C.: Periodontal
Disease p:219, Lea and Febiger. Philadelphia, 1977.
85. Shannon, I,L.: Reference table for human parotid saliva
collected at varying levels of exogenous sti-
mulation. J.Dent.Res. 52:1157, 1973.
86. Shaw, J.H., Sweeney, E.A., Cappuccino, C.C., Meller,S.M.:
Textbook of Oral Biology. p:593 W.B.Saunders Co.
Philadelphia-London-Toronto, 1978.
87. Siggins, G., Hoffer, B., Bloom, F.: Prostaglandin-norepi-
nephrine interactions in brain: Microelectropho-
retic and histochemical correlates.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 180:302, 1971.
88. Stahl, S.S.: Periodontal Surgery, Biologic Basis and
Technique, p:339-357 Charles Thomas, Springfield,
1976.

89. Stahl, S.S.: Healing of gingival tissues following various therapeutic regimens- A review of histologic studies. J.Therap.Pharmacol. 2:145, 1965.
90. Sümbüloğlu, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Matisş Yayınları, Ankara 1978.
91. Tashjian, A.H.: Prostaglandins as local mediators of bone resorption. In, Mechanisms of Localized Bone Loss, Eds. Horton, Tarpley and Davis. Special Supplement to Calcified Tissue. Abstracts p: 173-179, 1978.
92. Taşar, F.: Ağıza ait iltihaplı olgularda prostaglandin benzeri aktivite düzeyleri ile ilgili değişikliklerin incelenmesi. Doçentlik Tezi, Ankara 1979.
93. Teh, H.S., Paetkau, V.: Regulation of immune responses. I. effects of cAMP and cGMP on human immune induction. Cell.Immunol. 24:209, 1976.
94. Tolone, G., Bonasera, L., Tolone, C.: Biosynthesis and release of prostaglandins by mast cells. Br.J.Exp.Path. 59:105, 1978.
95. Türker, M.N., Türker, R.K.: A study on the peripheral mediators of dental pain. Experientia, 30:932, 1974.
96. Vane, J.R.: A sensitive method for assay of 5-hydroxytryptamine. Br.J.Pharmacol. 12:344, 1957.

97. Wade, A.B.: The flap operation.
J.Periodont. 37:95, 1966.
98. Weeks, J.R.: Prostaglandins.
Ann.Rev.Pharmacol. 12:317, 1972.
99. Weiner, R., Kaley, G.: Influence of prostaglandin E₁ on
the terminal vascular bed.
Am.J.Physiol. 217:563, 1969.
100. Willis, A.L.: Identification of prostaglandin E₂ in rat
inflammatory exudate. Pharmacological Research
Communications, 2:297, 1970.
101. Willoughby, D.A.: Effect of prostaglandin PGF_{2α}, PGE₁
on vascular permeability.
J.Path.Bac. 96:381, 1968.
102. Zamet, J.S.: A comparison of unembellished gingivectomy
with the inverse bevel flap procedure incorpora-
ting osseous recontouring.
Dent.Pract.Dent.Rec. 17:387, 1967.
103. Zamet, J.S.: A comparative clinical study of three perio-
dental surgical techniques. J.Clin.Perio. 2:87,1975.
104. 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.