

284556

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**Flap Operasyonundan Sonra Verilen DPH'Na un
Köpek Gingivasi Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi**

**Periodontoloji (Diş) Programı
Doktora Tezi**

Dt. Tezcan Demiröz

Ankara 1975

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

Flap Operasyonundan Sonra Verilen DPH'Na un
Köpek Gingivasi Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Periodontoloji (Diş) Programı

Doktora Tezi

Dt.Tezcan Demiröz

Rehber Öğretim Görevlisi : Dr. Gürhan ÇAĞLAYAN

Ankara 1975

Bu çalışmamda bana yön verip araştırmama değer kazandıran Sayın Dr. Gürhan ÇAĞLAYAN'a ve tez çalışmamın başından sonuna kadar unutamayacağım ilgisi için değerli eşim Dr. Işık DEMİRÖZ'e sonsuz teşekkürlerimle.

Araştırmada kullandığım DPH'Na un temin edilmesinde yardımını esirgemeyen PARKE DAVIS firması İstanbul İrtibat Bürosundan Sayın Hikmet YANAT'a, ilâcın kullanılabileceğim şekilde hazırlanmasında sonsuz yardımları olan Sayın Doç. Dr. Atilla HINCAL'a, Carrahi Araştırma Bölümünde çalışma imkânı veren Sayın Prof. Dr. Naci BOR'a Deneysel Hayvanları Laboratuvarında beni her an destekleyen Sayın Dr. Ataman GÜRE'ye Patoloji Laboratuvar çalışmalarında ve preparatların değerlendirilmesinde üstün gayreti için Sayın Dr. Kenan ERATALAY'a, Histolojik resimlerin çekilmesinde fedakârlık gösteren Sayın Doç. Dr. Turan KUTKAM'a sonuçların istatistikî değerlendirmesini titizlikle yapan Sayın Hacer KUTLUK'a ve BİZİM BÜRO Basım Evine teşekkürlerim sonsuzdur.

Dt. Tezcan DEMİRÖZ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	: 1 - 13
2. MATERYAL ve METOT.....	: 14 - 18
3. BULGULAR	: 19 - 35
4. TARTIŞMA.....	: 36 - 39
5. SONUÇLAR.....	: 40
6. ÖZET.....	: 41
7. KAYNAKLAR.....	: 42 - 48

GİRİŞ

Bugün çeşitli araştırmalarla artık anlaşılmıştır ki etyolojik faktör ne olursa olsun periodontitisin kesin tedavisi flap operasyonudur. Papirus Ebers'te de gingivitis-ten bahsedilmektedir, ⁽³⁰⁾ fakat tedavisi için cerrahi metotların kullanılması oldukça yenidir.

1862 de Viyana'da Robitzeck ⁽³⁴⁾ gingivektominin ne şekilde uygulanacağını tarif ederken ancak 1911 de Wiedman hastalık bölgesindeki dişlerin her iki tarafındaki tüm dişetlerini kaldırıp alveoler prosesin nekrotik kenarının, granülasyonun ve açılmış kök yüzeylerinden tartırların tamamen temizlenmesini sağlayacak flap operasyonunu geliştirdi. ⁽⁵³⁾

Philadelphia'da Amerikan Periodontoloji Akademisine Adolph Berger tarafından okunan makalede ise, Berlin'li Robert Neuman'ın 1912 den beri piyore tedavisi için flap operasyonu uyguladığı bildirildi. Berger, aynı zamanda Neuman'ın bu operasyonu ilk defa sistematik ve rasyonel olarak yaptığını iddia etti. ⁽²⁸⁾ Black ise Cieszyski'nin 1914 te Avrupa'da flap operasyonu yaptığından bahseder. ⁽⁷⁾

Zentler 1918 de granülasyon dokusu ve enfekte kemik için mukoperiosteal flapi geliştirdikten ⁽⁵⁵⁾ dört sene sonra Shearer, Zentler'in metodunu modifiye etti. ⁽⁴³⁾ 1925 te Simonston da piyorenin tedavisinde rahat giriş için mukoperiosteal flapi uyguladı. ⁽⁴⁴⁾

Bugüne kadar değişik endikasyonlara uygulanan çeşitli flap operasyonları da geliştirilmiştir. Tam kalınlık flapleri senelerdir eklenti, cep eliminasyonu ve kemik defektlerinin düzeltilmesinde kullanılmaktadır. (17)

Tam kalınlık mukoperiosteal flapte hem atake gingiva hem de alveoler mukoza alttaki kökten ve alveoler proseten künt bir kesitle ayrılır, böylece tedaviyi gerektiren kemik açılmış olur. İyileşme, primer ve sekonder yara iyileşmesi şeklindedir. (17)

Goldman'ın flap operasyonu yara iyileşmesini tarifine göre; flap radiküler kemik kenarını örtecek şekilde ilk seviyesinden daha apikale yerleştirildiğinde küçük bir vasküler harabiyet ortaya çıkar. Açılan kemik ve bağ dokusu yüzeyinde pıhtı meydana gelir, pıhtı rezorbe olup iyileşme sırasında yerine bağ dokusu geçeceğinden pıhtının kalınlığı önemlidir. Rezorbe olan fibrin pıhtısının yerini alan bağ dokusu kollagen lifleri, iyi organize oldukça, yumuşak doku ile kemik-diş arasında sıkı bir bağlantı sağlar. Flapın yerine adhezyonunda en önemli rolü fibrin oynamasına rağmen, mukogingival kompleksin ilk ve en iyi readaptasyonu epitelyal ataçman sahasıdır. Bu yüzden flap yarasının iyileşmesinde reataçman çok önemlidir. Epitelin kök yüzeyine yapışma kuvveti epitel hücreleri arasındakinden çok daha büyüktür. Epitel hücrelerinin birbirlerinden, sementten ayrıldıklarından daha kolay ayrılabilirdiği gösterilmiştir. Enfekte kret kemiği, operasyon-

da kürete edildikten sonra iyileşirken, önce rezorpsiyon gösterir, sonra apozisyonla en alçak seviyede stabil kalır. Sement te özellikle kökün kürete edildiği bölgelerde rezorpsiyon gösterir, fakat yeni sement oluşu kemikten daha yavaş ve daha az yaygındır. Operasyondan sonra on dördüncü günde periodontal ligamentin yeni kollagen lifleri, gelişen sement içine girmeye başlar. Sementogenesis, aletlerle meydana getirilmiş kök düzensizlikleri bölgesinde daha belirlidir. İyileşmenin üçüncü haftasında, genel histolojik görünümüne onarım hakimdir. Bağ dokusunun kalınlaşması ve regenerasyonu kemik kretini örter, fakat periosteal yüzey hâlâ hem osteoblastik hem de minimal osteoklastik aktivite gösterir. Yeni kemik oluşu osteoid varlığı ve bunun daha önce meydana gelmiş kemikten ters çizgilerle ayrılmasıyla belirlidir. Operasyon sonrası dört veya beşinci haftada bütün dokuların olgunlaşma ve onarımı hızlanmıştır. Yedi ve sekizinci hafta sonunda flap, dişe organize yoğun bağ dokusu ve sement ile bağlanmıştır, atake gingivanın epiteli belirli rete peg formasyonu gösterir, fakat sulkus epiteli ince ve rete peglerden yoksundur. (18)

Diş yüzeyi ile birleşme epiteli arasındaki ataçman şekli elektron mikroskobu çalışmalarıyla daha iyi anlaşılmıştır. Frank, Fiore-Donno, Cimasoni ve Ogilvie'nin E.M. çalışmasında, epitelyal ataçmanın ultrasütrüktüründe görüldüklerine göre; uzun aksları diş yüzeyine paralel olan birkaç tabaka uzamış epitel hücreleri görülür, hücreler arası

aralıklar küçük ve çok sayıda mikrovili kapsar. Epitel hücrelerini birleştiren tipik desmosomlar keratinize olmamıştır, hâttâ dentin yüzeyi ile temasta olan yüzeysel hücreler büyük oval çekirdek, organeller, endoplasmik retikulum, golgi cihazı, ribosomlar, glikojen granülleri ve tonofibriller ihtiva eder. Bu epitel hücreleri alttaki lamina propriadan bazal membranla ayrılır. Dişeti oluşunun sement yüzeyindeki epitel hücreleri, ultrasütrüktürü normal hücreler olup reataçman yapmıştır. Gene sement yüzeyindeki bağ dokusunda iyi gelişmiş endoplasmik retikulumlu fibroblastlar, demetler halinde kollagen lifleri ile çevrilmiştir. Sement yüzeyi yakınında iki uzamış fibroblastı ayıran kollagen fibrilinin uzunlamasına kesildiği bölgelerde, bunun kalsifiye dokuya gömüldüğü görülmüştür. (14)

Listgarten'in maymunlarda yaptığı flap operasyonundan sonra dokuz, on iki, on sekizinci aylarda öldürülen maymunlardan aldığı örneklerin çoğunda her safhada diş yüzeyi ile rejenere birleşme epiteli arasındaki yeni birleşme gözlenmiştir. Dişe bakan hücre membranı boyunca hemidesmosomlar meydana gelmiş, diş yüzeyi ve plazmalemma arasında bazal lamina yer almıştır. (23)

Wilderman ve Wentz, on bir köpeğin maksiller kani-ninden 5.0 mm kemik alarak meydana getirdikleri defektleri mukoperiosteal flapla kapatmışlar ve iyileşen yaralardan aldıkları kesitlerin histolojik incelenmesinde; flapın 4.1 mm yer değiştirdiğini veya atrofisini görmüşler, bunun

2 mm sinde epitelyal ataçman, 2.1 mm sinde baş dokusu ataçmanı bulmuşlardır. (54)

Üzerinde bu kadar çalışılan mukogingival cerrahinin gayelerinden birisi de yeterli bir atake gingiva hattı yaratmaktır. Bu amaçla klinisyenlerin büyük kısmı flap operasyonunun yanında vestibül derinliğini de artırmayı gerekli gördüler. 1966 da uygun teknikle gingiva boyutlarının güvenilir şekilde artırılabilirdiği ve mukogingival birleşim seviyesinin kontrol edilebileceği gösterildikten sonra vestibül derinleştirme işleminden vazgeçilmiştir. (17)

Bazı klinisyenler gingiva için 3 mm genişliğin yeterli olduğunu, bazıları ise daha geniş olmasını savunurlar, fakat bu biyolojik unsura matematik kuralların uygulanması zordur. (18) Bizim gözlemlerimize göre, flap operasyonundan sonra atake gingivanın kesilip atılmasıyla üç sorun daha ortaya çıkmaktadır.

1. Estetik kaybı
2. Sement hassasiyeti
3. Ağız hijyeninin sağlanması zorluğu

Dişeti cebi kesilince estetik denge bozulmakta, klinik kronun büyümüş olması hastaları son derece üzmetedir. Bu estetik kaybının giderilmesi için vestibüle yerleştirilen akrilik dişetleri problemi tamamen halletmediği gibi, ağız hijyeni üzerine olumsuz etki yapmaktadır.

İltihabi dişetin kesilmesinden sonra açıkta kalan sement, fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı çok has-

saslaşmaktadır. Bunun giderilmesi için uygulanan iyontoforez işlemi her zaman yeterli sonuç sağlamamakta ve hastalar sement hassasiyetinden devamlı şikayet etmektedirler.

Klinik kronun büyümesi ile hastalara ağız hijyenini korumak için daha geniş bir yüzey ortaya çıkmaktadır. Ayrıca sementin üzerinden bilhassa aproksimal yüzeylerden lokal eklentileri gidermek, normal fırçalama işleminden daha fazla gayret gerektirmektedir. Bu zorluk nedeniyle, istenilen şekilde temizlenemeyen dişler üzerine aproksimalden başlayan lokal eklentiler gittikçe artarak operasyonla sıhhatli hale gelen periodonsiyumda yeniden problemlere sebep olmaktadır.

Bu sebeple flap operasyonundan sonra kısmen kesilip atılan dişeti ve dişeti papilinin her hangi bir ajanla stimüle edilerek tekrar mine-sement hududuna kadar yükseltilmesi ve interproksimali dolduran papil sayesinde bu bölgenin hijyeninin sağlanmasının kolaylaşması, sementin örtülmesi ile hassasiyet probleminin önlenmesi, ayrıca klinik kron boyu normale döneceğinden estetik şikayetin ortadan kalkması için çalışma fikri ortaya çıktı.

Diphenylhydantoin sodium dişetinin bağ dokusuna etki etmekte ve özellikle interdental papilladan başlayıp marginale yayılan hiperplazi yapmaktadır. (47)

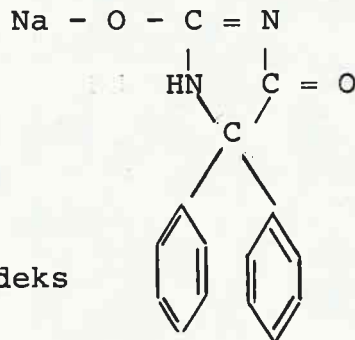
DPH'Na epilepsinin grand mal tipinde özellikle kullanılmaktadır ve en önemli yan etkisi gingival hiperplazidir. (36,51) Tıpta birçok ilâcın yan etkileri tedavi ama-

cıyla kullanılmıştır. DPH'Na fiziksel ve kimyasal özellikleri ve kullanılma sınırları çok iyi bilinen bir ilâçtır. Kan serum, plazma seviyeleri kalorimetrik metotlarla istenilen dengede tutulabilir. (37)

DPH'Na beyaz suda erimeyen bir tozdur, sodyum tuzu ise beyaz fakat higroskopik ve suda erir bir tozdur. Acı sabunsu tadıdır. E.N. 288°C - 289°C dir. 1 gramı 66 ml suda çözünür, fakat solüsyon bulanıktır. pH 11.7 ye gelinceye kadar alkalilerle tampone edilirse berraklaşır. 1 gramı 10.5 ml alkolde çözünür, eter ve kloroformda çözünmez, zayıf asitlerde kolayca bozunur.*

Metabolizması: İnsan ve köpekte % 1-4 ü değişmemiş olarak % 1-5 i difenilhidantoik asit olarak ve % 10-27 si amino asetik asit şeklinde atılır. (24) Sindirim sisteminden emilmesi iyidir, alınan miktarın büyük kısmı karaciğerde parçalanır, ufak miktarı idrarla atılır, karaciğerde parçalanması oldukça hızlıdır.

Etki mekanizması: Elektroensefalografik araştırmalara göre difenilhidantoin sodyum, beyin korteksinin motor nöronlarının uyarılma eşiğini yükseltmektedir.



* Merck Indeks

Daha çok epileptik nöbetlerin olduğu yerde Na^+ iyonunun çıkışını kolaylaştırarak elektriksel boşalımın yayılmasını önler. Santral sinir sistemi üzerine depresyon yapıcı etkisi çok azdır. DPH'Na uyarılabilen hücre membranlarının hepsinde stabilizasyon yapıcı etkiye sahiptir. Bu sebeple anti aritmik olarak ta kullanılmaktadır. Fazla dozda görülen yan etkileri: Ataksi, diplopi, nistagmus, koordinasyon kaybı, uykuya eğilim, titreme, bulantı, kusma ve gingival hiperplazidir. (51)

DPH'Na tıbbi ilk defa 1938 de Merritt ve Putnam tarafından epileptik nöbetleri olan hastalarda kullanılarak getirildi. (16,25,41,45) ilacın kullanılmasıyla hiperplazi arasındaki ilginin ilk raporu 1939 da Kimball tarafından yazıldı. (21,31) Daha sonra bunu klinik, histopatolojik ve histokimyasal raporlar izledi. Ziskin, Stove ve Zegarelli 1941 (56); Stern, Eisenbud ve Klatell 1943 (49); Esterberg, White 1945 (13); Staple 1953 (46); Billen, Griffin ve Waldron 1964 (6) Han, Hwan, Lee 1967 (20) fakat kati etyolojisi ve etki mekanizması hâlâ bilinmemektedir. (31) Vücudun diğer dokularının niçin aynı şekilde etkilenmedikleri gösterilememiştir.

Hiperplazinin çeşitli oluş mekanizmaları: Askorbik asit eksikliği (Kimball 1939) (21), salyadaki DPH'Na parçalanma ürünlerinin lokal faaliyeti (Brandon 1948) (8), adrenokortikal bozukluk (Staple 1953) (46), aşırı duyarlılık (Van der Kwast 1956) (52), Billen 1964 (6) ve fibroblastların direkt faaliyeti (Shafer 1960 (39) Nease 1965 (27)) şeklinde hipotez-

leştirilmiştir.

Çeşitli araştırmacılar DPH'Na alan çocuklarda gingival dokulardaki hiperplazi olma şansının % 3-62 arasında değiştiğini rapor etmişlerdir. (9) Çeşitli yaştaki on beş bin hastanın gözlemine dayanan klinik raporlarda gingival hiperplazi oluşu % 40 olarak belirtilmiştir. (12)

Babcock DPH'Na tedavisinin yanında,gingival hiperplazi olmasını en fazla 5-25 yaş arasındaki şahıslarda bulunduğunu,ırk ve seks faktörlerinin hiperplazi sıklık derecesine çok az veya hiç etki göstermediğini ileri sürmüştür. (3)

Panuska ve arkadaşları da sekse bağlı bu bulguyu doğruladılar,ve hiperplazinin çoğunlukla ağzın belirli bir bölgesine has olduğunu gözlediler. (33) En çok görülen bölge alt anterior bunu takiben üst anterior ve posterior bölgelerdi. (33,36) Alveol mukozasının dişsiz kısımları genellikle hiperplazi göstermiyordu. (33)

Glickman ve Lewitus ilâç alan hastalarda ağız hijyeninin etkisini tam olarak tesbit edemediler. (15) Panuska ve Gorlin ilâcın hiperplazi indeksi ile ağız hijyeni arasındaki ilgiyi,kötü ağız hijyeninde hiperplazinin artması şeklinde rapor etmişlerdir. (32)

Hall'in ileri sürdüğüne göre gingival inflamasyonla hiperplazi arasındaki ilişki de önemlidir.DPH'Na tedavisinden önce veya hemen sonra gingival inflamasyon elimine edilirse,hiperplazi önlenir. (19)

1963 te Aas gingival hiperplazi hakkında yayınladı-

ğı monografta,gingival inflamasyon elimine edilirse DPH'Na un meydana getireceği hiperplazinin minimuma indirilebileceği bildirildi,⁽¹⁾ fakat Ziskin ve arkadaşları,Baden gibi araştırıcılarda inflamasyonla hiperplazi arasında tesadüfi bir ilişkinin olduğunu ileri sürdüler.^(4,56)

DPH'Na ile meydana gelen lezyonun mikroskopik tetkikinde,inflamasyonun varlığı da çelişki konusudur.

Glickman ve Lewitus ilk safhada inflamasyonun olmadığını, fakat ileri safhada inflamasyonun sekonder ve komplikasyon yaratan bir faktör olduğunu ileri sürerken,⁽¹⁵⁾

Esterberg ve White interdental papilin,büyümenin başlangıç noktası olduğunu ve bu bölgenin hafif inflamasyon kapsadığını ileri sürdüler.⁽¹³⁾

Hiperplazi ile ilâç konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran Steinberg,Alvarez ve Jeffay,konsantrasyonla hiperplazi arasında mantıklı bir ilişki olmadığına karar verdiler.⁽⁴⁷⁾

Steinberg,Allen ve Jeffay'a göre DPH'Na un tek ve tekrarlanan dozlarda ferretlere tatbiki göstermiştir ki ilâcın uzun süre kullanılması metabolize olmayan DPH'Na un yüksek konsantrasyonda oral mukozaya,tükrük bezleri ve gingivada toplanmasıyla sonuçlanır. Bu durum hiperplazide DPH'Na un direkt rolü olduğunu telkin etmektedir.⁽⁴⁸⁾

Abadom ve King ilâcın uygun süre kullanılmasının ferretlerde hiperplaziye yol açtığını göstermişlerdir.^(2,22)

Dill ile arkadaşları ve Noach,Woodbury,Goodman,

DPH'Na un tek dozda sıçanlara verilmesinin hiperplazi yapmadığını iddia ederlerken, ^(11,29) Bhussry ve Rao ise bir hafta süre ile günde 100 mg/kg DPH'Na verilmiş sıçanlarda ağız mukozasında keratinizasyonda artma, fibroblastik aktivitede artma ve artan kollagen lif formasyonu göstermişlerdir ⁽⁵⁾. Rovin, Sabers, Eversole ve Gordon sıçanlarda deneysel hiperplazi meydana getirmeye çalışırken, tesadüfen DPH Na un çürük önleyici etkisini buldular, fakat hiperplazi elde edemediler. ⁽³⁵⁾ Nakamura, Masuda on dört ay köpeklere günde 100 mg/kg DPH'Na u ağızdan verdiler fakat deney sonunda bir değişiklik bulamadılar. ⁽²⁶⁾ Swenson sıçanlara doksan gün i.p. DPH'Na verdiği halde değişiklik bulamadı. ⁽⁵⁰⁾ Conard, Haavik ve Finger sıçanlara altı ay DPH'Na vermelelerine rağmen makroskobik ve mikroskobik hiperplazi göremediler ve sonuç olarak belirttiler ki DPH'Na a bağlı hiperplaziye ait enteresan bir yönde türlerin seçici cevabıdır. ⁽¹⁰⁾

Bu araştırmacılar da göstermiştir ki deneysel olarak DPH'Na ile gingival hiperplazi elde etmek her hayvan türünde mümkün olamamıştır. En iyi deney hayvanı ferretlerdir, fakat ferretlerde gingival bozukluklara çok yatkın olduğundan beklenmeyen oluşumlar sonuçları yanıltmaktadır. ⁽⁴⁸⁾

DPH'Na un yara iyileşmesini stimüle edici etkisi üzerindeki raporlar protein sentezindeki artma hipotezini gösterir, ⁽³⁸⁾ bu artış Shafer tarafından rapor edilmiştir. ⁽⁴⁰⁾

DPH'Na hiperplazisinde yoğun kollagen liflerinin artmasıyla ortaya çıkan fibröz yapı, Shapiro'ya ilâcın

gingival yaraların kollagenizasyonunu artırarak etkileyeceği fikrini verdi. Raporunda non-epileptik insanlara DPH'Na verildiğinde gingival yaraların iyileşme hızını artırdığını, histolojik gözlemlerle epitelizasyon ve bağ dokusu aktivitesinde artış bularak ispatladı. (41,42)

Shafer, Beatty ve Davis iyileşen dermal yaralardaki gerginlik kuvveti üzerine DPH'Na un etkisini inceleyen çalışmalarında sıçanları kullanmışlardır. Dermal yaraların açılmasından on sekiz gün önce ilâç verilmeye başlanmış, günde 50 mg/kg DPH'Na u mide tübü ile verdikleri hayvanlardaki yaraların gerginlik kuvvetini kontrol grubuna kıyasla % 147 fazla, günde 25 mg/kg DPH'Na u i.m. verdikleri hayvanlardaki yaraların gerginlik kuvvetini kontrol grubuna kıyasla % 76 fazla bulmuşlardır. (38) İyileşen yaraların gerginlik kuvveti, yaranın kollagenizasyonuna paralel olduğuna göre, ilâç alan hayvanlarda normalde beklenen gingiva'nın fibröz hiperplazisi yanında dermal yaraların gerginlik kuvvetindeki artma, ilacın anatomik olarak sadece gingivayı etkilemediğini de göstermiştir.

Shafer DPH'Na un etkisini doku kültüründe incelemiş ve yalnız fibroblastları stimüle ettiğini bulmuştur. Epitel ve epitel orijinli hücrelerde bir etki görememiştir. (40)

Kemik tamirinde fibröz bir faz olduğu için Sklans, Taylor ve Shklar DPH'Na un kırık bölgesindeki iyileşmeye etkisini göstermek için kırık beş tavşanda çalışmışlar ve deneysel kırık meydana getirilmeden beş gün önce ilâç ver-

meye başlanan tavşanlarla, deneysel kırık meydana getirildiği gün ilaç verilen tavşanları ilaç almayanlarla kıyasladıklarında iyileşme hızının deney gruplarında daha fazla olduğunu görmüşlerdir. (45)

Goebel DPH'Na un ağız yaralarındaki iyileşmeye etkisini kontrol için ilaç alan ve almayan insanlarda yaptığı diş çekimi ve alveolektomi operasyonlarından sonraki kıyaslamalı çalışmasında ilaç alanlarda kaydedilir miktarda artan iyileşme hızını rapor etmiştir. (16)

Görüldüğü gibi DPH'Na ile gingival hiperplazi oluşu ve sıklığı insanlarla deney hayvanlarında münakaşalıdır. Bazı araştırmacılar hiperplazi oluşunun ağız hijyeni, gingival inflamasyon ve ilaç konsantrasyonu ile ilgisini gösterirken, bazıları da aynı ilgiyi bulamadıklarını rapor etmişlerdir.

Hiperplazinin yanında DPH'Na un gingival yaraların iyileşmesini hızlandırdığı, kemik tamirindeki fibroblastik aktiviteyi artırdığı araştırmacılar tarafından ispatlandığına göre, flap operasyonunda kaybedilen atake gingivanın boyutları DPH'Na ile uzatılıp atake gingivanın kısılmasıyla ortaya çıkan mahsurlar önlenebilir mi? İlacın flap operasyonu yara iyileşmesine etkisi ne yöndedir?

Bu soruları cevaplamak için köpeklere flap operasyonu yapıp, değişik dozda DPH'Na vererek çalışmaya başladık.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada yirmi bir adet 8-10 kg ağırlığında miks ve çoban ırkı, cins ayırımı gözetilmeyen, yetişkin köpekler kullanıldı. Hayvanlar üç gruba ayrıldılar ve her grupta yedi köpek bulunuyordu.

I. Grup (Kontrol Gurubu): DPH'Na verilmedi. Normal diyetle beslenen hayvanlar yirmi dört saat aç bırakıldıktan sonra i.v. 20 mg/kg Nembutal ile genel anestezi altında, steril şartlarda ameliyat öncesi ölçümler yapıldı (atake gingiva, klinik kron ölçümü) (Resim 1-2), alginat ölçü maddeyle sağ üst kanin ve premolar dişler bölgesinden ölçü alındıktan sonra tam kalınlık flap operasyonu tekniği uygulandı. Kaninin mezialinden dikey ensizyonla başlanıp ters bıçak sırtı ensizyonu ile marginal gingivadan 2-3 mm atake gingiva çıkartıldı (Resim 3), mukoperiosteal flap kaldırıldı, dişlerin sementi üzerindeki yumuşak ve sert eklemlerle beraber doku artıkları temizlendi, serum fizyolojikle yıkanarak 12.000 devir/dakikalık tur motoru ile ve üç numara rond frezle 1-2 mm alveol kemiği kesilerek, (Resim 4) el aletleri ile kemik ve kök düzeltmesi yapıldı. Kök düzeltmesi sırasında kesilen kemiğin üst hududu sement üzerine işaretlendi. Yerine getirilen flap dikey ensizyondan ve interproksimalden 5/0 polyester suture* üç yerden dikildi (Resim 5). Periodontal pat konulmadı. Ameliyat sonra-

* Ethiflex

sı ölçümler yapıлып (atake gingiva ve klinik kron mm olarak ölçüldü), tekrar alginat ölçü alındı.

Post operatif bakımda üç gün sulu gıda ile beslenen köpekler daha sonra normal diyet almaya başladılar.

Ameliyattan sonra kırk beşinci günde yüksek doz Nembutal ile uyutularak öldürülen köpeklerden tekrar alginat ölçü alınıp, gereken ölçümler yapıldı (atake gingiva, klinik kron mm olarak ölçüldü). Bütün ameliyat sahası biopsi materyali olarak maksilladan çıkartıldı. % 10 luk formolde yetmiş iki saat tesbit edildi, tesbit solüsyonunun dişlere tam nüfuz etmesi için kronun 1/3 ü kesildi. Daha sonra % 5 lik formik asit te dekalsifiye olmaya bırakıldı, her hafta taze solüsyona konan materyaller kırk beş günde dekalsifiye oldu. Akar su altında bir saat yıkandıktan sonra % 96 lık alkolde dört saat, % 99 luk alkolde iki saat bırakılarak dehidrate edilen materyaller üç saat ksilolde bekletilip parafin bloklara alındıktan sonra 5-8 mikron kalınlığında seri frontal kesitler elde edildi. Kesitler normal histolojik incelemeler için Hematoksilen Eosin ile ve kollagene özel Van Gieson ile boyandı. Değerlendirmeler ışık miroskobu seviyesinde 10-40-100 defa büyütülerek yapıldı. 10 büyütmeli işaretli oküllerin bir birimi 0.017 mm idi. Kontrol ve deney grupları epitel kalınlığı, cep derinliği, epitelyal ataçman uzunluğu, baş dokusu ataçman uzunluğu, kollagen lifleri yoğunluğu, damar yoğunluğu ve kollagen liflerinin ataçman istikameti yönlerinden incelendi.

II. Grup (5 mg/kg DPH'Na): Bu gruba her gün 5 mg/kg DHH'Na i.m. olarak verilmeye başlandı. DPH'Na i.m. enjeksiyona uygun şekilde çözündürülmesi güç bir ilaç idi. Köpeklere istediğimiz dozda ilaç verebilmek için suda çözündürülürse bir iki litrelik mayı vermemiz gerekecekti. Bizim deneylerimizde kullandığımız preparat, Parke-Davis firması İstanbul irtibat bürosundan temin edilen saf DPH'Na un Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde hazırlanmasıyla kullanılır hale gelmiştir.

Preparatın Terkibi :

Diphenylhydantoin sodium	0.900 gr
Propilen glikol	4 ml
Etanol 96°	1 ml
Sodyum hidroksit % 0.1 çözeltisi q.s.p	10 ml

Ampullerin Hazırlanışı :

Preparatın hazırlanmasında kullanılan % 0.1 lik sodyum hidroksit çözeltisi hazırlanır. Hazırlanan bu çözeltinin 4 ml sine Diphenylhydantoin sodium ilave edilir. 5 dakika bir çalkalama makinasında çalkalanır, sonra üzerine 4 ml propilen glikol ve 1 ml etanol 96° ilave edilir. % 0.1 lik sodyum hidroksit çözeltisi ile 10 ml ye tamamlanır, çalkalama makinasında yirmi dakika çalkalanır. Bir G-5 filtresinden süzöldükten sonra 1-5-10 ml lik ampullere doldurulur, kapatılır, otoklavda 110° C de yirmi dakika sterilize edilir. Sterilizasyondan sonra ampuller % 0.1 lik metilen mavisi çözeltisinde on beş dakika kaynatılarak çatlak ve kapanma-

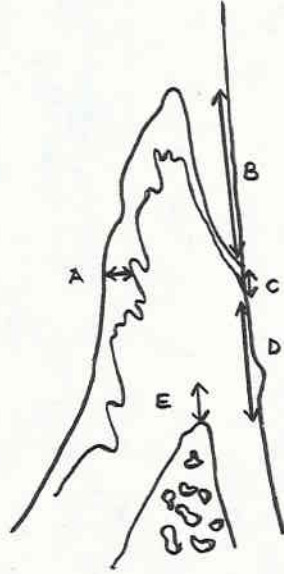
yanları tesbit edilerek ayrılıp atılır. Diğer ampuller araştırma için kullanılır.

İlâç almaya başladıktan yedi gün sonra köpeklere genel anestezi altında aynı ameliyat tekniği uygulandı. Ameliyat sonrası bakımda üç gün sulu gıdadan sonra kırk beş gün süre ile normal diyet verildi. Deney süresince her gün muntazam olarak DPH'Na i.m. olarak enjekte edildi. Her hafta tartılarak doz ayarlaması yapıldı.

III. Grup (50 mg/kg DPH'Na): Bu gruba her gün 50 mg/kg DPH'Na i.m. olarak enjekte edilmeye başlandı. Yedinci günde bilinen ameliyat ve ölçüm işlemleri uygulandı. Her hafta tartılarak doz ayarlaması yapıldı. Deney süresince bütün köpekler tel tabanlı demir kafeslerde ayrı ayrı tutuldu. Bu grupta diğer gruplardan farklı olarak sekizinci günde enjeksiyon yerlerinde abse başladı ve on ikinci günde drene oldu. Enfeksiyon ihtimalini önlemek için günde 500 mg Tetrasiklin dört gün süre ile yutturularak verildi. Enjeksiyona ön ayaklardan devam edildi. Her gün değişik yerden enjeksiyona rağmen yirmi birinci günde abseler fazlalaştı. Beş gün ara verildi, enjeksiyona başladıktan sonra yirmi dokuzuncu günde abselerin kötüleşmesi üzerine tekrar beş gün ara verildi. Kırk beşinci enjeksiyon tamamlandıktan sonra yüksek doz Nembutalle uyutularak öldürülen köpeklerden bilinen ölçümler yapıp, renkli fotoğrafla makroskobik bulgular tesbit edilip, ameliyat sahaları biopsi materyali olarak çıkartıldı. Sırasıyla, anlatılan işlemler uygulanıp

sonuçlar aynı Şekilde değerlendirildi.

Alınan alginat llerden elde edilen sert alçı modeller üzerinde de lmler yapılıp (Resim 6), ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası lmlerle kıyaslaması yapılarak ortalama değerleri alınıp, standart hata minimuma indirilmeye çalışıldı. (Tablo I, II, III).



ŞEMA

- A- Epitel kalınlığı
- B- Cep derinliği
- C- Epitelyal ataçman
- D- Bağ dokusu atamanı
- E- Kemik rezorpsiyonu

BULGULAR

Makroskobik bulgular: Deney süresi sonunda köpekler kontrol grubunda kilo değişikliği göstermediler, II grupta ortalama 1-2 kg aldılar, III. grupta ortalama 1 kg zayıfladılar. III. grupta bütün enjeksiyon yerlerinde propilen glikol ve etanol 96° ün iritasyonundan meydana gelen abselerin drene oldukları gözlemlendi.

Her üç grupta da insanlardaki hiperplaziye benzer bir hiperplazi görülmedi, fakat dişeti boyu, biopsi öncesi ameliyat sonrasına kıyaslanırsa daha uzundu, bu durum deney grupları P₂ dişlerinde daha iyi görüldü. (Tablo IV, V). Ameliyatta bifurkasyonu açıkta bırakacak şekilde kesilen dişeti (Resim 5) deney sonunda bifurkasyonu örtmüştü ve tepe teşkil ediyordu (Resim 6, 9). Deney grubunda kırk beş gün ilâç aldıktan sonra, ameliyat bölgesi ameliyat olmayan bölge ile kıyaslandığında ameliyat bölgesindeki büyüme daha iyi görülüyordu (Resim 7-8, 9-10, 11-12). Bununla beraber hiç bir köpekte dişeti ameliyat öncesi seviyeye ulaşmamıştı.

Bilgi sayarla yapılan değerlendirmede büyümenin miktarı, biopsi öncesi atake gingivadan, ameliyat sonrası atake gingivanın çıkarılması veya ameliyat sonrası klinik krandan, biopsi öncesi klinik kronun çıkarılması ile elde edilen değerlerin C, P₁, P₂ dişleri için ayrı ayrı fark ortalamaları P>0.05 hata sınırları içinde istatistiki olarak önemlilik derecesi belirtildi ve bu değerler hiperpla-

zi olarak yorumlandı (Tablo IV,V).

Neticede kontrol grubundaki büyüme atake gingivaya göre kaninde önemsiz, I. premolarda önemli, 2. premolarda önemsizdi. I. premolardaki önemli değer klinik krona göre önemsiz çıkıyordu. II. ve III. gruplarda ise hem atake gingivaya hem de klinik krona göre kanin ve I. premolarda önemsiz, 2. premolarda önemli görüldü ve önemlilik derecesi $P>0.01$ idi. (Resim 7-9-11, Tablo IV, V).

Bu sonuçlara göre deney grupları P_2 dişlerinde kaydedilebilecek derecede hiperplazi vardı.

Deney gruplarında ameliyatlı ve ameliyatsız saha - larda marginal gingivada değişik derecelerde hiperemi görüldü, (Resim 9-10,11-12) fakat bu hiperemik dişeti dokunmakla kanamayacak kadar tıkız idi.

Mikroskobik bulgular: Işık mikroskobu seviyesinde yapılan ölçümlere göre kontrol grubunda cep derinliği deney gruplarından önemli derecede fazla idi. Bu da ilâç alan köpeklerde ataçmanın ve iyileşmenin daha iyi olduğunu gösteriyordu.

Epitel, keratinizasyon yönünden incelendiğinde ; III. grupta yedi köpekten dördünde epitel tam keratinize idi, diğer üçünde yer yer piknotik nukleuslu hücreler görüldüğünden parakeratinize kabul edildi. II. grupta yedi köpekten beşinde keratinizasyon, ikisinde parakeratinizasyon görüldü. Kontrol grubunda ise genellikle parakeratinize idi. (Resim 13). Mikroskopta bazı sahalarda keratini-

zasyon görülmüyordu. Bu sonuçta, deney gruplarındaki hipere- mik fakat tıkHz görüntüyü doğruluyordu.

Epitelin rete peglerine bakılırsa kontrol grubunda normal şeklini muhafaza ederken (Resim 13), deney grupların- da sivri uçlu ve akantotikti (Resim 14). Bu da DPH'Na a bağ- lı hiperplazinin histolojik tanımına benziyordu.

Epitel çoğalması cep tabanı hizasındaki epitelin kalınlığı ile gösterilmiştir. (Şema). Kontrol grubunda 0.26 mm, II. grupta 0.28 mm, III. grupta 0.24 mm olan değerle- rin önemlilik derecesi arandığında, deney grupları kontrole kıyasla kaydedilebilir değişiklik göstermediler, sadece II. gruptaki epitel kalınlığı III. gruptan önemli derece- de fazla idi. (Tablo I, II, III)

Epitelyal ve bağ dokusu ataçman sahası genişliği yönünden kontrol grubu 1.87 mm ile en geniş ataçmanı gös- terdi, bunun % 13'ü epitelyal ataçmandı. II. grupta 1.71 mm nin % 26 sı, III. grupta 1.43 mm nin % 30 u epitelyal ataç- mandı (Resim 17).

Epitelyal ataçman II. ve III. gruplarda kontrol grubundan önemli derecede fazla çıkarken bağ dokusu ataç- man genişliği kontrol grubunda deney gruplarından önemli derecede fazla idi. (Şema).

İltihabi değişiklikler: İltihap hücreleri polimorfo nüklear lökositler papilin 1/3 ünde varsa hafif, 2/3 ünde varsa orta, tamamını kaplıyorsa ileri olarak belirtildi. Kontrol grubunda orta derecede olan iltihap infiltrasyonu

II. ve III. gruplarda daha hafifti fakat önemli sayılabilecek bir değişiklik görülmedi.

Bağ dokusu kollagen lifleri yönünden incelenirken Van Gieson boyasında açık pembeden koyu kırmızıya kadar değişen kollagen lifleri ve genç fibroblastların yoğunluğuna göre az, orta, çok olarak değerlendirildi. Buna göre kontrol grubunda az, II. ve III. gruplarda çoktu, en fazla III. grupta görüldü. Bütün gruplarda liflerin ataçman şekli genellikle paralel iken III. grupta yer yer oblik liflerin ataçmanı enterasan bir bulguydu.

Damarsal yapıda papil içindeki 1-2 damar hafif, 2-3 damar orta, 5 ten fazla ise ileri damarlanmayı belirtiyordu. Kontrol grubunda hafif, II. ve III. gruplardaki orta derecedeki damarlanma, deney gruplarında görülen daha az iltihap hücresi ve daha fazla olan genç fibroblast ve kollagen demetleriyle beraber kontrol grubundan daha ileri iyileşmeyi gösteriyordu (Resim 13-16).

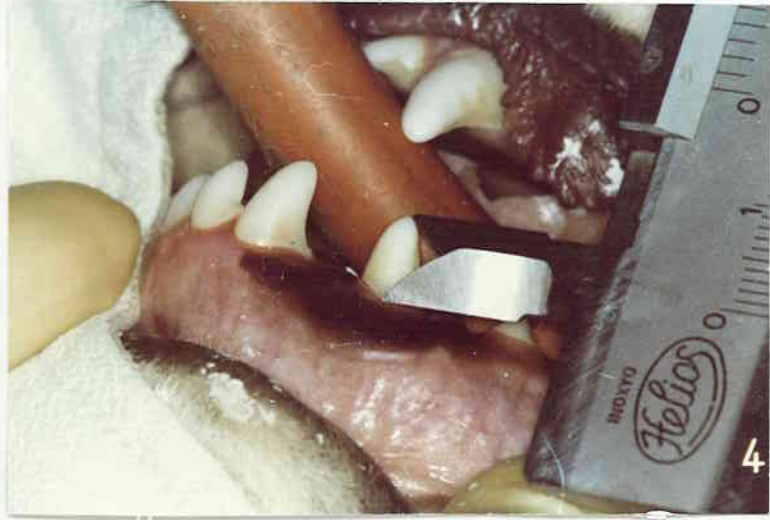
Ameliyatta sement üzerine işaretlenen kemiğin üst noktası mikroskopta işaret noktasından oldukça geride görülmesine rağmen belirli bir sementogenesis vardı (Resim 15). Bu da kemikte osteoblastik aktivitenin kırk beş günde henüz tamamlanmamış olduğunu, osteoklastların hakimiyetini gösterir.

Bazı preparatlarda papil içinde kemik hücreleri ve bağ dokusu derinliklerinde epitel parçalarının görülmesi enterasan bulgulandı.



Resim 1

Atake gingiva ölçümü



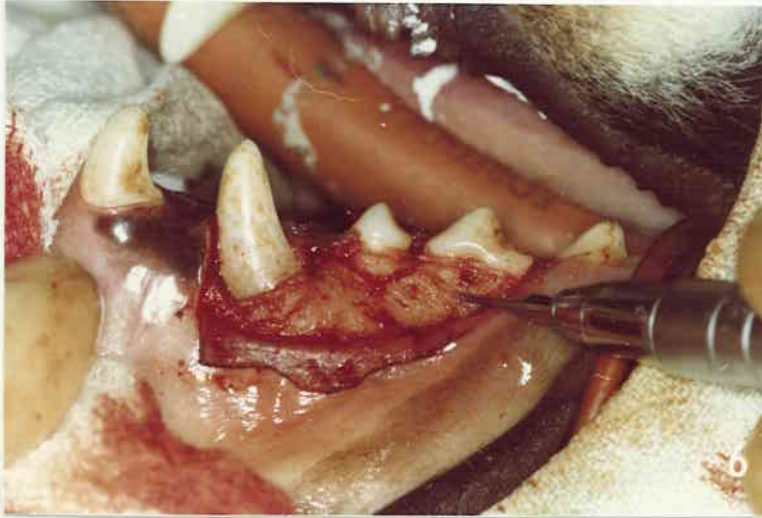
Resim 2

Klinik kron ölçümü



Resim 3

Ensizyon şekli ve
kesilen atake gingiva

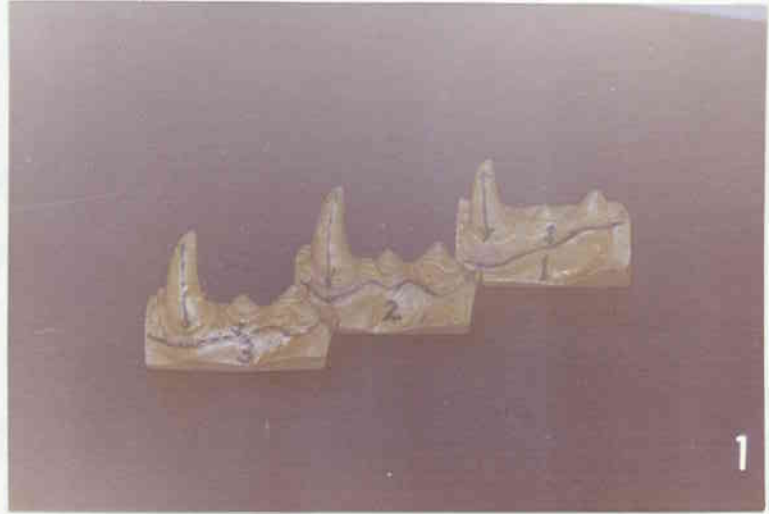


Resim 4

Kemik frezle kesilirken



Resim 5
Flap dikilmiş durumda



Resim 6
Ameliyat öncesi, ameliyat
sonrası ve biopsi öncesi
alçı modeller



Resim 7

İkinci Gruptan bir denekte 45 gün ilâç
aldıktan sonra ameliyatlı bölge



Resim 8

İkinci Gruptan bir denekte 45 gün ilaç
aldıktan sonra ameliyatsız bölge



Resim 9

Üçüncü Gruptan bir denekte 45 gün ilâç
aldıktan sonra ameliyatlı bölge



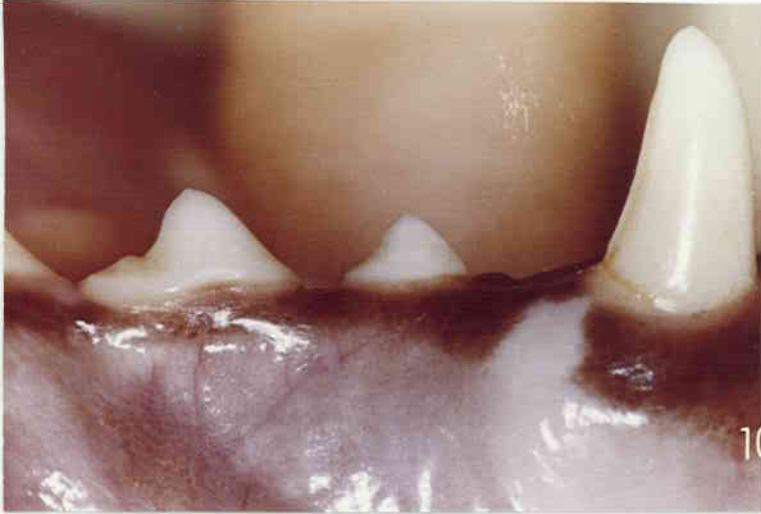
Resim 10

Üçüncü Gruptan bir denekte 45 gün ilaç
aldıktan sonra ameliyatsız bölge



Resim 11

Üçüncü Gruptan bir denekte 45 gün ilâç
aldıktan sonra ameliyatlı bölge



Resim 12

Üçüncü Gruptan bir denekte 45 gün ilâç
aldıktan sonra ameliyatsız bölge



Resim 13

Kontrol Grubundan bir köpekte, epitelde parakeratoz ve normal rete pegler.H.E. 75X



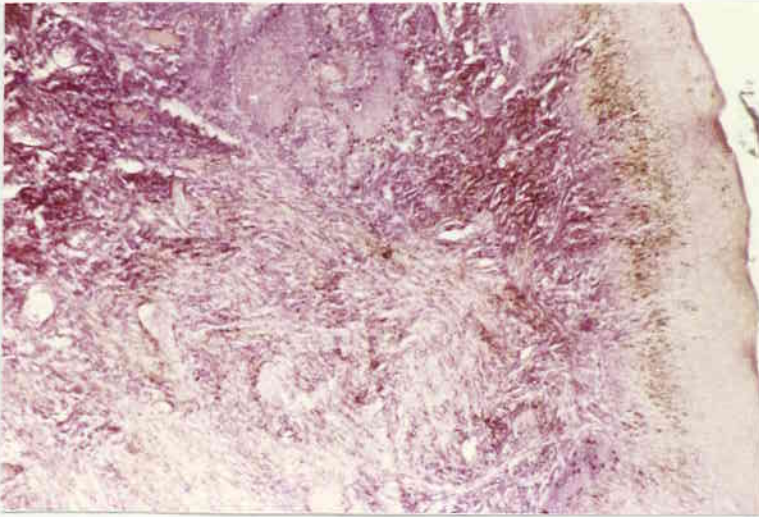
Resim 14

III.Grupta,epitelde keratinizasyon,rete peg-
lerde uzama ve akantoz.Van Gieson. 75X



Resim 15

II.Grupta,ataçman sahası ve sementogenesis,
defektin içini dolduran bağ dokusu.H.E.75X



Resim 16

III.Grupta,epitelde keratinizasyon,damar
ve kollagen proliferasyonu.H.E. 75X



Resim 17

III.Grupta, kemik defektine kadar uzanan
geniş epitelyal ataçman.H.E. 75X

I. GRUP	551			559			568			585			590			593			605				
	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂		
DİŞLER																							
Ameliyat sonrası atake gingiva	2.70	2.30	1.80	3.00	2.50	1.70	6.00	4.00	2.40	3.80	5.60	3.80	4.70	2.00	2.20	3.00	2.00	1.00	3.00	2.50	1.70		
Dipsi öncesi atake gingiva	2.70	2.30	1.80	3.00	4.10	3.20	7.50	5.50	5.00	3.80	5.60	3.80	6.50	5.00	3.00	4.50	3.60	2.10	3.00	4.10	3.20		
Ameliyat sonrası klinik kron	16.50	6.50	5.40	19.70	5.50	7.00	20.00	7.00	7.20	17.00	5.00	7.00	20.30	5.90	7.00	18.30	5.30	6.60	19.70	5.50	7.00		
Biopsi öncesi klinik kron	16.50	6.50	5.40	17.70	5.00	6.00	19.20	6.50	6.20	15.40	4.80	5.90	18.00	5.00	5.00	17.10	5.50	5.00	17.70	5.00	6.00		
Epitel kalınlığı	0.17	0.25	0.25	0.17	0.25	0.25	0.17	0.25	0.25	0.34	0.25	0.25	0.34	0.25	0.34	0.25	0.17	0.34	0.34	0.25	0.25		
Çep derinliği	1.60	0.65	0.90	1.22	0.85	0.85	1.65	0.60	0.80	1.10	0.95	0.80	1.65	0.63	1.53	0.80	0.85	1.53	1.60	0.65	0.85		
Epitelial atakman	0.17	0.25	0.34	0.20	0.25	0.34	0.17	0.25	0.34	0.20	0.25	0.34	0.20	0.25	0.25	0.34	0.25	0.25	0.17	0.25	0.25		
Bağ dokusu atakmanı	2.04	1.39	1.02	1.53	2.07	2.21	1.45	1.39	1.53	2.00	1.40	1.39	1.95	1.80	1.53	2.00	1.35	1.53	2.07	1.45	1.35		

TABLO I

II. GRUP	550			561			674			696			735			789			803			
	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	
DİŞLER																						
Ameliyat sonrası atake gingiva	4.20	2.40	1.60	3.10	2.00	1.00	4.60	3.70	1.00	4.00	3.20	1.30	3.90	1.50	1.00	4.00	2.60	1.30	3.90	2.00	2.00	
Biopsi öncesi atake gingiva	6.40	3.60	3.10	5.00	3.20	3.20	5.10	4.70	2.50	4.00	4.50	4.00	4.60	2.90	3.30	5.50	4.00	4.00	5.10	2.60	2.90	
Ameliyat sonrası klinik kron	14.90	5.50	5.20	10.30	6.30	6.90	17.40	5.80	7.40	21.20	6.80	9.10	18.90	4.70	6.90	14.70	4.80	7.00	14.60	4.60	4.70	
Biopsi öncesi klinik kron	12.90	4.20	5.00	7.20	4.80	5.40	16.60	5.60	6.10	20.10	7.30	6.50	17.70	3.20	5.40	13.50	5.00	5.70	16.40	4.00	3.70	
Epitel kalınlığı	0.37	0.25	0.34	0.25	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.25	0.25	0.17	0.34	0.25	0.17	0.25	0.25	0.25	0.29	0.17	0.25	
Çep derinliği	0.71	0.25	0.85	0.59	0.68	0.68	0.68	0.68	0.50	0.42	0.17	0.76	0.68	1.19	0.68	2.38	0.42	0.51	1.19	1.30	0.51	
Epitelial ataçman	0.08	0.42	0.68	0.55	0.17	0.68	0.85	0.17	0.59	0.55	0.38	0.59	0.17	0.17	0.59	0.55	0.17	0.42	1.19	0.17	0.42	
Beğ dokusu ataçmanı	1.27	1.27	1.19	1.44	0.68	1.19	1.19	1.19	1.27	1.95	2.29	1.19	2.12	0.97	1.19	0.68	1.65	0.71	1.02	1.10	0.71	

TABLO II

III. GRUP	627			631			657			671			772			799			800			
	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	C	P ₁	P ₂	
Ameliyat sonrası atake gingiva	2.00	1.00	1.00	1.50	3.00	1.50	4.50	3.00	2.00	2.00	3.50	1.00	5.50	3.00	3.00	2.00	2.00	2.00	1.00	5.50	3.00	1.00
Biopsi öncesi atake gingiva	1.00	1.00	2.90	2.30	3.30	2.60	5.60	3.70	3.20	3.00	4.10	2.50	4.00	4.00	3.50	2.70	1.50	2.20	5.80	3.90	3.00	
Ameliyat sonrası klinik kron	15.60	5.50	6.20	5.20	4.70	7.90	18.20	4.60	6.60	18.30	4.90	9.80	13.00	6.50	8.70	11.10	5.30	8.20	17.80	6.30	8.70	
Biopsi öncesi klinik kron	16.60	6.10	6.30	5.50	5.20	6.90	16.50	4.20	5.2	18.10	4.10	5.50	16.50	7.00	6.50	14.10	6.50	6.70	17.30	5.00	5.20	
Epitel kalınlığı	0.29	0.25	0.42	0.17	0.25	0.25	0.29	0.17	0.17	0.25	0.29	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.25	0.25	0.29	0.25	0.25	
Cep derinliği	0.71	0.42	0.71	1.19	0.17	1.02	1.02	0.97	1.19	1.47	0.25	0.34	1.70	0.17	0.34	1.70	0.76	0.37	0.71	0.68	0.51	
Epitelyal Ataçman	0.08	0.25	0.25	1.05	0.34	0.68	0.46	0.34	0.17	0.68	0.46	0.17	0.68	0.34	0.51	0.68	0.34	0.34	0.17	0.46	0.51	
Bağ dokusu ataçmanı	1.19	1.10	0.85	0.71	0.68	0.85	1.13	1.70	0.68	0.71	0.93	1.10	0.85	0.76	0.85	0.34	1.39	1.10	1.98	1.36	0.85	

TABLO III

Biopsi öncesi ameliyat sonrası atake gingiva ortalama farklarına göre Hiperplazi			
	I. GRUP KONTROL	II. GRUP 5 mg/kg DPH'Na	III. GRUP 50 mg/Kg DPH'Na
C	0.68 mm ÖNEMLİ	1.15 mm ÖNEMLİ	0.20 mm ÖNEMLİ
P ₁	1.10 mm ÖNEMLİ	1.30 mm ÖNEMLİ	0.43 mm ÖNEMLİ
P ₂	0.85 mm ÖNEMLİ	1.99 mm ÖNEMLİ	1.34 mm ÖNEMLİ

Tablo IV

Ameliyat sonrası ve biopsi öncesi klinik kron ortalama farklarına göre Hiperplazi			
	I. GRUP KONTROL	II. GRUP 5 mg/kg DPH'Na	III. GRUP 50 mg/kg DPH'Na
C	1.13 mm ÖNEMLİ	1.23 mm ÖNEMLİ	0.71 mm ÖNEMLİ
P ₁	0.27 mm ÖNEMLİ	0.63 mm ÖNEMLİ	0.04 mm ÖNEMLİ
P ₂	0.95 mm ÖNEMLİ	1.73 mm ÖNEMLİ	1.97 mm ÖNEMLİ

Tablo V

TARTIŞMA

Bu araştırma flap operasyonu ile kısalan atake gingiva boyunun, ortaya çıkardığı mahsurları gidermek için , DPH'Na vererek hiperplazi elde etmek ve hiperplazik kitlenin reataçmanının tetkiki yanında,DPH'Na un gingival yara iyileşmesine etkilerini incelemek amacıyla plânlanmıştı.

Steinberg, Allen ve Jeffay ⁽⁴⁸⁾ insanlardaki DPH'Na hiperplazisini araştırmak için en iyi deney hayvanlarının ferretler olduğunu fakat başka bir araştırmalarında da ferretlerin gingival bozulmalara çok yatkın olduğunu ve beklenmeyen oluşumların sonuçları yanılttığını belirtmişlerdi. ⁽⁴⁷⁾ Bu sebeple biz çalışmamızda köpekleri kullandık ve benzer bulguları elde ettik.

Sklans, Taylor ve Shklar ⁽⁴⁵⁾ tavşanlar üzerindeki çalışmaları sonunda DPH'Na a karşı tavşanların hiç birinde toksik reaksiyon görülmediğini,anesteziden ve cerrahi teknikten hiç bir tavşanın ölmediğini belirtmişlerdi. Bizim çalışmamızda ise DPH'Na la ilgili olmayan fakat eritme ortamında kullanılan propilen glikolün irritasyonundan meydana gelen abseler, ayrıca bir tanesi anesteziden bir tanesi de ameliyat sonrası bakımda ölen iki köpek olumsuz bulgularımız arasında idi.

Nakamura, Masuda ⁽²⁶⁾ on dört, on altı ay köpeklere günde 100 mg/kg DPH'Na u ağızdan kapsül içinde verdiklerinde, makroskobik ve mikroskobik hiperplazi elde edemediler, aynı

araştırmacılar kedi ve sıçanlarda da olumsuz sonuçla karşılaştılar. Swenson⁽⁵⁰⁾, Conard, Haavik ve Finger⁽¹⁰⁾ Rovin, Sabers, Eversole ve Gordon⁽³⁵⁾ sıçanlara uzun süre DPH'Na verdikleri halde raporlarında deneysel hiperplazi olmadığını belirtmişlerdi. Dill ve arkadaşları⁽¹¹⁾ Noach, Woodbury ve Goodman⁽²⁹⁾ da sıçanlar üzerinde aynı fikirde idi. King⁽²²⁾ Abadom⁽²⁾ ferretlere uzun süre DPH'Na vererek, Steinberg, Alvarez ve Jeffay⁽⁴⁷⁾ on yedi hafta gibi uzun bir süre sonunda hiperplazi elde ettiler. Raporlarına göre hiperplazi dişleri örtmemişti ama Abadom'a göre ilaç vermeye devam edilseydi dişleri örtecek kadar hiperplazi olurdu. Bizim bulgularımız da bunu destekliyordu. Deney sonunda küçük ölçüde fakat kaydedilecek miktarda hiperplazi elde ettik, ilaç vermeye devam etseydik hiperplazik kitlenin reataç - manını inceleyebilecektik.

Panuska⁽³¹⁾, Sandallı⁽³⁶⁾ hiperplazinin en çok görüldüğü bölge olarak alt anterior sonra üst anterior ve posterior bölgeleri belirtmişlerdi. Biz çalışma kolaylığı bakımından üst premolar ve kanin bölgesini seçtik. Anterior bölgede çalışsaydık hiperplazi değeri daha yüksek olabilirdi.

Nakamura, Masuda⁽²⁶⁾ köpeklere DPH'Na u kapsül içinde ağızdan, Steinberg, Allen ve Jeffay⁽⁴⁸⁾ ferretlere süspansiyon şeklinde mamalarına karıştırarak, Shafer, Beaty, Davis⁽³⁸⁾ sıçanların bir kısmına mide tübü ile, bir kısmına i.m. Maynert⁽²⁴⁾ köpeklerde bir gruba mide tübü ile, bir gruba % 40 propilen glikol - % 10 alkoldeki çözeltisini i.p.

olarak, bir başka gruba serum fizyolojikteki çözeltisini i.v. olarak, Nuki, Cooper propilen glikoldeki çözeltisini i.p. olarak verdiler. Bu araştırmacıların raporlarında da belirttiği gibi ağız yoluyla verilenlerden hiperplazi elde edilemedi; mide tübü ile verilenlerde ise deneklerin büyük kısmı aspirasyondan öldü, i.v. veriliş ise kırk beş dakika sürüyordu. Kanaatimizce ilâcın veriliş yolu ile kan konsantrasyonu değişmeyebilir ama vücuda günlük dozun girmesi için deney hayvanlarında enjeksiyon yolu daha uygundur. Biz de bu sebeple çalışmamızda i.m. yolu kullandık. Aynı çözeltiyi i.m. ve i.p. kullanan araştırmacılar propilen glikolün irritasyonundan bahsetmemektedirler. Bizim deney gruplarındaki abseler farklı bulgulardandır.

Steinberg, Alvarez ve Jeffay⁽⁴⁷⁾ hiperplazi ile ilâç konsantrasyonu arasında mantıklı bir ilişki bulamamışlardı. Bu bulgularla bizim sonuçlarımız benzemektedir. Biz de değişik doz alan gruplarda büyük fark göremedik. Merck İndeks te köpekler için i.v. M.L.D. 90 mg/kg olarak belirtilmişti. Biz emniyet için 50 mg/kg mı aşmadık.

Conard, Haavik ve Finger⁽¹⁰⁾ sıçanlarda altı aylık deney sonunda ilaca bağlı kilo artışı buldular. Nuki ve Cooper⁽³¹⁾ ise dişleri bantlanmış kedilerin kilo kaybettiklerini rapor ettiler. Bizim bulgularımızda ilâç alan bir grupta kilo artışı bir grupta da kilo kaybı, benzer bulgulardandır. Kilo kaybının, deney hayvanlarının besin almasını zorlaştıran sebeplerden ileri geldiği tahmin edilebilir.

Esterberg ve White⁽¹³⁾ büyümenin başlangıcının interdental papilla olduğunu ve bu safhada gingival kenarda koyu kırmızılıkla beraber hafif iltihap kapsadığını iddia etmişlerdi, Nuki ve Cooper⁽³¹⁾ de kedilerde marginal gingivada ve interdental papillada koyu kırmızı oluşumlardan bahsetmişlerdir. Bizim bulgularımız da bunlara benzemekte idi , büyümenin olduğu marginal gingiva değişik oranlarda hiperemi gösteriyordu.

Shapiro⁽⁴¹⁾ deney grubu histolojik kesitlerde artmış damarlanmayı, genç fibroblastlarla bağ dokusu hücrelerinin yoğunluğunu ve çoğalan kollagen liflerinin yanında düşük iltihabi cevabı rapor etmişti. Bizim bulgularımız da bunları doğruluyordu, fakat Shapiro'nun raporunda belirttiği deney grubunda epitel kalınlaşması ile bağ dokusu genişliğinin artışı biz tesbit edemedik. Bulgularımıza göre epitel kalınlığı kontrol grubunda önemli bir fark göstermedi, bağ dokusu genişliği de kontrol grubunda daha fazla idi.

Ziskin ve arkadaşları⁽⁵⁶⁾, Bhussry ve Rao⁽⁵⁾ nun DPH'Na alanlarda, epitelde hiperkeratoz, rete peglerin uzaması ve akantoz bulguları ile bizim bulgularımız aynı idi.

Sklans, Taylor ve Shklar⁽⁴⁵⁾ DPH'Na un kemik tamirindeki fibröz fazı etkilediği, raporlarında belirtilmişti. Bizim bulgularımız ise farklı idi ve ameliyatta kesilmiş kemik kenarında osteoklastik faaliyetin sonuçlarını, buna karşılık sementogenesisi gözledik.

SONUÇLAR

Köpeklere yapılan flap operasyonundan sonra kırk beş gün Diphenylhydantoin sodium verdiğimizde, Klinik olarak gözle görülebilen, istatistiki olarak $P>0.01$ önemli kabul edilen değerlerde hiperplazi elde ettik.

Mikroskopik incelemede epitelde hiperkeratoz, rete peglerde uzama ve akantoz, çok sayıda genç fibroblast, kollagen demetleriyle hiperplaziyi doğruladık.

Kontrol grubunda ataçman sahasının % 13 ü epitelyal ataçmandı, II. grupta % 26 iken III. grupta % 30 a ulaşan epitelyal ataçman genişliği hiperplazik kitlenin reataçman yapabileceği fikrini kuvvetlendirmiştir, fakat deneyimiz sonunda elde edilen hiperplazik kitlenin boyu bu konuda kesin konuşabilme imkanı vermeyecek kadar azdı.

DPH'Na un flap operasyonu yara iyileşmesine etkisini olumlu bulduk. Deney gruplarında epitel kalınlığı yönünden kontrole kıyasla bir fark olmamakla beraber, iltihabi infiltrasyonun azlığı, kollagen lifleri ve damar proliferasyonunun fazlalığı ile yara iyileşmesi deney gruplarında daha ileri idi. Epitel yüzeyinde keratinizasyonun artması flap operasyonundan sonra daha az kanayan, tıkkız bir dişeti yapısı sağlıyordu.

ÖZET

Flap operasyonundan sonra boyu kısalan atake gingivanın ortaya çıkardığı mahsurları gidermek için DPH'Na un hiperplazi yapıcı etkisi gözönüne alınarak köpeklere DPH'Na verip atake gingivanın boyunu uzatmaya çalıştık. Çalışmamızda hem hiperplazik gingivanın reataçmanını hem de DPH'Na un gingival yara iyileşmesine etkisini inceledik.

Bu amaçla yirmi bir köpeği üç gruba ayırdık. Yedi köpeği kontrol için tutup sadece flap operasyonu yaptık. II. Gruptaki yedi köpeğe flap operasyonu yapıp, kırk beş gün süre ile günde 5 mg/kg DPH'Na verdik. III. Gruptaki yedi köpeğe de flap operasyonu yapıp, kırk beş gün süre ile günde 50 mg/kg DPH'Na verdik.

Deney süresi sonunda makroskopik olarak kontrol grubunda bir değişiklik bulamadık, deney gruplarında özellikle 2. premolar dişlerinde DPH'Na a bağlı hiperplazi gördük. Histolojik kesitlerde de kontrol grubunda belirli bir değişiklik olmadığı halde deney gruplarında epitelin keratinizasyonunda artma, rete peglerde uzama ve akantoz, bağ dokusunda genç fibroblast ve kollagen liflerindeki artma ile mikroskopik olarak hiperplaziyi doğruladık.

Sonuç olarak köpeklerde hiperplazi elde ettik fakat hiperplazik kitlenin reataçmanını gözleyemedik. DPH'Na, bu konudaki araştırmacıların da doğruladığı gibi, gingival operasyondan sonra yara iyileşmesini hızlandırmıştı.

KAYNAKLAR

- 1- Aas,E.: Hyperplasia Gingivae Diphenylhydantoinea. Acta Odontol. Scand. Vol.21, Suppl. 34, 1963.
- 2- Abadom,P.N.: The Pharmacological Reactions and Metabolism of 5-5 Diphenylhydantoin in the Ferret. MS Thesis Univ. of Rochester New York, 1959.
- 3- Babcock,J.R.: Incidence of Gingival Hyperplasia Associated with Dilantin Therapy in a Hospital Population. J.A.D.A. 71:1447, 1965.
- 4- Baden,E.: Sodium Dilantin Gingival Hyperplasia and Conservative Treatment: A Case Report. J. Dent. Med. 5:46, 1950.
- 5- Bhussry,B.R., and Rao,S.: Effect of Sodium Diphenylhydantoinate on Oral Mucosa of Rats. Proc. Soc. Exp.Biol. and Med. 113:595-599, 1963.
- 6- Billen,J.R., Griffin,J.W., and Waldron,C.A.: Investigation for Pyronin Bodies and Fluorecent Antibodies in 5-5 Diphenylhydantoin Gingival Hyperplasia. Oral Surg. 13:773-782, 1964.
- 7- Black,G.: Academy Review. 3-4:30-35, 1955-56.
- 8- Brandon,S.A.: Treatment of Hypertrophy of Gingival Tissue Caused by Dilantin Sodium Therapy. J.A.D.A 37-732-734, 1948.
- 9- Ciancio,S.G., Yaffe,S.J., and Catz,C.C.: Gingival Hyperplasia and Diphenylhydantoin. J.Periodont.

- 43:411-414, No:7, 1972.
- 10- Conard,G.J., Haavik,C.O., and Finger,K.F.: The Relationship of 5-5 Diphenylhydantoin Metabolism to the Species-Specific Induction of Gingival Hyperplasia in the Rat. Archs.Oral Biol. 17:311-321, 1972.
 - 11- Dill,W.A., Kazenko,A., Wolf,L.M., and Glazko,A.J.: Studies on 5-5 Diphenylhydantoin in Animals and Man. J.Pharmacol.Exp.Ther. 118:270-279, 1959.
 - 12- Donnefeld,O.W., Stanley,H.R., and Badonoff,L.: A Nine Month Clinical and Histological Study of Patients on Diphenylhydantoin Following Gingivectomy. J. Periodont. 45:547-557, 1974 .
 - 13- Esterberg,H.L., and White,P.H.: Sodium Dilantin Gingival Hyperplasia. J.A.D.A. 32:16-24, 1945.
 - 14- Frank,R., Fiore-Donno,G., Cimasoni,G., and Ogilvie,A.: Gingival Reattachment After Surgery in Man. An Electron Microscopy Study. J.Periodont. 43:597-605, 1972.
 - 15- Glickman,I., and Lewitus,M.P.: Hyperplasia of the Gingivae Associated With Dilantin (Sodium Diphenylhydantoinate) Therapy. J.A.D.A. 28:199-207, 1941.
 - 16- Goebel,R.W.: Sodium Diphenylhydantoin Association with Oral Healing. J.Oral Surg. 30:191-195, 1972.

- 17- Goldman, H.M., and Cohen, D.W.: Periodontal Therapy.
5th Ed. The C.V. Mosby Comp. St. Louis, 1973,
p: 638-642.
- 18- Goldman, H.M., and Cohen, D.W.: Periodontal Therapy.
5th Ed. The C.V. Mosby Comp. St. Louis, 1973,
p: 647-658.
- 19- Hall, W.B.: Prevention of Dilantin Hyperplasia. A
Preliminary Report. Bull. Acad. Gen. Dent. 1969,
p: 20.
- 20- Han, S.S., Hwang, P.J., and Lee, O.H.: A Study of the
Histopathology of Gingival Hyperplasia in Mental
Patients Receiving Sodium Diphenylhydantoinate.
Oral Surg. 23:774-786, 1967.
- 21- Kimball, O.P.: The Treatment of Epilepsy with Sodium
Diphenylhydantoinate. J.A.M.A. 112:1244-1245, 1939.
- 22- King, J.D.: Experimental and Clinical Observations in
Gingival Hyperplasia Due to Epanutin. Brit. Dent.
J. 96:237-248, 1954.
- 23- Listgarten, M.A.: Electron Microscopic Features of the
Newly Formed Epithelial Attachment After Gingival
Surgery. A Preliminary Report. J. Periodont. Res.
2:46-52, 1967.
- 24- Maynert, E.W.: The Metabolic Fate of Diphenylhydantoin
in the Dog, Rat, and the Man. J. Pharmacol. Exp.
Therap. 130: 275-284, 1960.

- 25- Merritt, H.H., and Putnam, T.J.: Sodium Diphenylhydantoinate in Treatment of Convulsive Disorders. J.A.M.A. 111:1068, 1938.
- 26- Nakamura, K., and Masuda, Y.: Effects of 5-5 Diphenylhydantoin and 3-Ethoxycarbonyl-5, 5-Diphenylhydantoin (P-6127) on the Dermal and Gingival Tissues of Experimental Animals. Arch, Int. Pharmacodyn. 162:255-264, 1966.
- 27- Nease, W.J.: Effect of Sodium Diphenylhydantoinate on Tissue Cultures of Human Gingiva. J. Periodont. 36:22-23, 1965.
- 28- Neuman, R.: Academy Review. 3-4:30-35, 1955-56.
- 29- Noach, E.L., Woodbury, D.M., and Goodman, L.S.: Studies on the Absorption, Distribution, Fate and Excretion of 4-C¹⁴-Labeled Diphenylhydantoin. J. Pharmacol. Exp. Therap. 122: 301-314, 1958.
- 30- Noras, Y.: Diş Hekimliği Tarihi. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, B/10, 1973, s:33-34.
- 31- Nuki, K., and Cooper, S.H.: The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Gingival Enlargement During the Administration of Diphenylhydantoin Sodium in Cats. J. Periodont. Res. 7:102-110, 1972.
- 32- Panuska, H.J., and Gorlin, R.J.: Gingival Hyperplasia. A. Study of the Effect of Anti-Convulsant Drugs Upon Epileptic and Mentally Retarded Patients.

- J.Dent.Res. 37:64, 1958 (Abs).
- 33- Panuska,H.J.: Effect of Anti-Convulsant Drugs Upon the Gingiva. A Series of Analyses of 1048 Patients. J.Periodont. Res. 32:15, 1961.
- 34- Robitzeck, : Bak Referans 30, Sayfa: 35.
- 35- Rovins,S., Sabers,W.R., Eversole,L.R., and Gordon,H.A.: Diphenylhydantoin Sodium (Dilantin) as a Caries Retarder. J.Dent.Res. 53:588-591, 1974.
- 36- Sandallı,P.: Dişeti İltihapları ve Tedavileri. Turgay Matbaası, İstanbul, 1971, s:54-104.
- 37- Sandberg,D.H., Resnick,G.L., and Bacalla,O.C.: Measurement of Serum Diphenylhydantoin by Gas-Liquid Chromatography. Analytical Chemistry. 40:736-738, 1968.
- 38- Shafer,W.G., Beatty,R.E., and Davis,W.B.: Effect of Dilantin Sodium on Tensile Strength of Healing Wounds. Proc.Soc.Exp.Biol. 98:348-350, 1958.
- 39- Shafer,W.G.: Effect of Dilantin Sodium on Growth of Human Fibroblast-Like Cell Culture. Proc.Soc.Exp. Biol. 104:198-201, 1960.
- 40- Shafer,W.G.: Cell Stimulatory Effect of Diphenylhydantoin Sodium in Tissue Culture. J.Dent. Res. 40:680, 1961 (Abs).
- 41- Shapiro,M.: Accelaration of Gingival Wound Healing in Non-Epileptic Patient Receiving Diphenylhydanto-

- in Sodium. Exp. Med Surg. 16:41-63, 1958.
- 42- Shapiro, M.: Acceleration of Gingival Wound Healing in Non-Epileptic Patients Receiving Diphenylhydantoin. J.Dent. Res. 5:219, 1960.
- 43- Shearer, W.: So Called Surgical Treatment of Pyorrhea Alveolaris. The Int. J. of Ortho. 10:731-737, 1924.
- 44- Simonston, G.: The Treatment of Pyorrhea by Surgical Exposure of the Tissue Involved. J.A.D.A. 12: 329, 1925.
- 45- Sklans, S. Taylor, R.G., and Shklar, G.: Effect of Diphenylhydantoin Sodium on Healing of Experimentally Produced Fractures in Rabbit's Mandibles. J.Oral Surg. 25:310-319, 1967.
- 46- Staple, P.H.: Diphenylhydantoin Adrenal Function and Epilepsy. J.Endocr. 9:18-20, 1953.
- 47- Steinberg, A.D., Alvarez, J., and Jeffay, H.: Lack of Relationship Between the Degree of Induced Gingival Hyperplasia and the Concentration of Diphenylhydantoin in Various Tissues of Ferrets. J.Dent. Res. 51:657-661, 1972.
- 48- Steinberg, A.D., Allen, P.M., and Jeffay, H.: Distribution and Metabolism of Diphenylhydantoin in Oral and Non-Oral Tissues of Ferrets. J.Dent. Res. 52:267-270, 1973.
- 49- Stern, L., Eisenbud, L., and Klatell, J.: Analysis of

- Oral Reactions to Dilantin Sodium. J. Dent. Res. 22: 157-164, 1943.
- 50- Swenson, H.M.: A Failure to Produce Enlargement of Gingiva in Rats by Using Dilantin Sodium. J. Dent. Res. 33:468, 1954, (Abs).
- 51- Tükel, K.: Nöroloji Ders Kitabı. Universal Ofset Basımevi, İstanbul, 1966, s:180-181.
- 52- Van der Kwast, W.A.M.: Speculations Regarding the Nature of Gingival Hyperplasia Due to Diphenylhydantion Sodium. Acta Med. Scand. 153:300-405, 1956.
- 53- Wiedman, L.: Academy Review. 3-4:30-35, 1955-56.
- 54- Wilderman, M., and Wentz, F.: Repair of a Dentogingival Defect with a Pedicle Flap. J. Periodont. 36: 218, 1965.
- 55- Zentler, A.: Suppurative Gingivitis with Alveolar Involvement. J.A.M.A. 73:1530, 1918.
- 56- Ziskin, D.E., Stowe, L.R., and Zegarelli, E.V.: Dilantin Hyperplastic Gingivitis. Am. J. Ortho. 27: 350, 1941.