

59726

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ağız-Diş ve Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr.Bilgin Öner

**PERİAPİKAL LEZYONLARDA PROSTAGLANDİNLER
(PGE₂, PGF_{2α}) VE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

BUKET AYBAR
Dişhekimisi

Dişhekimliği Doktoru
(Dr.Med.Dent)
Ünvanını kazanmak için
İ.Ü.Diş Hekimliği Fakültesi'nde sunulan

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL - 1997

TEŐEKKÖR

Doktora tezimin her safhasında yanımda olan ve yardımını esirgemeyen danışmanım sayın Prof.Dr.Bilgin Öner'e, deneylerimin yapılabilmesi için uygun çalışma ortamı sağlayan ve değerli bilgileriyle her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam sayın Prof.Dr.Mukaddes Canbaz'a, çalışmalarım esnasında maddi ve manevi katkılarıyla bana yardımcı olan aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Buket Aybar

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	33
TARTIŞMA	36
SONUÇ	45
ÖZET	47
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	60

GİRİŞ VE AMAÇ

Periapikal lezyonlar, mikrobiyolojik ve immunolojik olarak fiziksel, kimyasal, mekanik ve termal uyaranların, periapikal bölgeyi uarması sonucu meydana gelen patolojik oluşumlardır. Oral cerrahiyi yakından ilgilendiriyor olması ve sık görülmesi bu konunun çeşitli yönleriyle araştırılmasına yol açmıştır.

Çeşitli organ ve dokularda pek çok araştırma konusu olan prostaglandinler (PG), önemli özellikleri nedeniyle güncelliğini korumaktadır. Biyokimyasal, fizyolojik, farmakolojik etkileri oldukça aydınlatılmış olan prostaglandinler hakkında ilk bilimsel açıklık 1930'lu yıllara dayanmaktadır. Kurzrok ve Leib adlı Amerikalı iki jinekolog(60) insan uterusunun insan seminal sıvısına karşı kasılma veya gevşeme şeklinde cevap verdiğini göstermişlerdir. Daha sonra İsveçli Von Euler ve arkadaşları(27) birbirlerinden habersiz aynı doğrultuda çalışmışlardır. O zamanlar bu önemli komponentin sadece prostat bezinde bulunduğu inandıkları için PROSTAGLANDİN adını vermişlerdir.

Tez çalışmamızın konusunu oluşturan apikal lezyonlar ile prostaglandinler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmaların azlığı ve mevcut olanların da yakın bir geçmişe dayanması dikkat çekicidir. Edindiğimiz izlenimlere göre apikal lezyonların etyopatogenezinde prostaglandinlerin etkiyici bir fonksiyonu olduğu bildirilmektedir. Biz de bu çalışmamızda kar-

maşık bir mekanizmaya sahip olan prostaglandinlerin ve öteki bazı biyokimyasal olayların, apikal lezyonların etyopatogenezindeki rolünü saptamayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Periapikal bölgede en sık görülen ve periapikal lezyon olarak tanımladığımız patolojik oluşumlar, apikal granulomlar ve radiküler kistlerdir. Her iki tip patolojik yapı da kronik inflamatuvar hücreler ile karakterizedir(3,6,72,98). Kelime anlamı olarak granulom terimi granülasyon dokusunu ifade eder. Oysa apikal granulom denilen patolojik yapı içerisinde granülasyon dokusu ile birlikte kronik iltihabi hücrelerin gözlenmesi dolayısıyla granulom yerine kronik apikal periodontitis de denebilir(6). Mikroskopik olarak incelendiğinde, bol damarlı bağ dokusu içinde lenfosit, makrofaj, plazma hücresi, nötrofil polimorf infiltrasyonu ve yer yer kollagen lif demetleri görülür. Ayrıca Malassez epitel artıkları da bulunabilir. Radiküler kistler ise ilave olarak epitel içerirler(6,8,71,72,83,88,99).

Kök kanalında gelişen mikroorganizmalar, periapikal bölgeye toksik ürünlerini gönderirler. Bu maddelerle enfekte olan kemik matriksi, osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve meydana gelen boşluk, lökositler ve yuvarlak hücrelerle doldurularak granulom oluşmaya başlar. Sonuç olarak granulom, mikroorganizmaların çoğaldığı bir yer değil, mikroorganizmaların tahrip edildiği bir savunma dokusudur(6). Periapikal granulomların histopatolojik olarak daha çok tek çekirdekli fagositlerden, yani makrofajlardan oluştuğu bildirilmiştir. Makrofajlar, doku yıkımında rolü olan lizozomal hidrolazları, prostaglandinleri, kollagenazları sentez ettiği için önemlidir(88,89,93,94,95).

Pulpal ve periapikal hastalıkların primer etyolojik faktörünün mikroorganizmalar olduğu ileri sürülmüş(67) ve ilk defa 1890 yılında Miller ve arkadaşları tarafından pulpa içinde bakterilerin varlığı gösterilmiştir. Öteki faktörler ise ısı değişiklikleri, radyasyon, restoratif materyaller, kanal patları, irigasyon ajanları, korozyon ürünleri ve travmalardır. Travmaya ise diş preparasyonu, düşme, çarpma, oklüzyonda yükseklik, diş hareketleri ve taşkın kanal dolgusu neden olabilir(6,7,67,88).

Pulpanın etrafındaki sert dokular, pulpayı dış etkenlere karşı korur. Ancak pulpanın dış etkenlere karşı savunma gücü zayıf olduğundan, pulpanın uğradığı herhangi bir travma sonucunda inflamasyon meydana gelir. Ağrı, sert doku rezorpsiyonu ve bazen pulpa nekrozu görülür. Travma ile pulpası nekroze olan dişlerde, periapikal lezyonun nekrotik pulpa artıklarının etkisiyle oluştuğu ileri sürülmüştür(6). Oysa son yapılan araştırmalarda, periapikal lezyon oluşumu için mutlaka mikroorganizma olması gerektiği, periapikal lezyonu olup da dişlerin pulpasından mikroorganizma izole edilemeyen durumların, anaerob kültür şartlarının tam olarak sağlanamamasından kaynaklanabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır(28,51,85,87).

Kanal ekolojisinde oksijenli bir ortamın varlığı önemli rol oynar. Zamanla oksijen sağlanması olanakları azaldığı için fakültatif bakterilerin sayısı azalırken anaerob bakterilerin sayısı artar(85). Ağrı gibi klinik semptomlar varsa, peptostreptokoklar ve özellikle bazı gram negatif siyah pigmentli bakteriler inflamatuvar lezyonlarda önemli rol oynarlar(28,80,85). Actinomycesler akut infeksiyon yapmasalar bile süpüratif infeksiyonlara yol açabilirler. İnceleme teknikleri geliştirildikçe daha yenileri, belki virüsler de bulunacaktır(80,85). Bugün çeşitli araştırmalarda değişik sonuçların alınması, yöntemlerin standart olmamasına bağlanabilir. Materyal alınması, besiyerine taşınması ve kullanılan besiyerleri, incelemede farklı sonuçlara götürebilmektedir(6,37).

Mikroorganizmaların kök kanalı içindeki sinerjik yaşamı çok ilginçtir. Karışık mikroorganizmalardan oluşan enfeksiyonlarda esas besin maddelerinin sağlanması kadar, fagositoz ve intracelluler killing (hücre içi

ölüm) de önemlidir. Karışık kültürlerde zorunlu anaeroblar, kendilerinin ortağı olan fakültatif anaerobların fagositozu etkisinde kalırlar. Ayrıca bakteriler birbirlerinin beslenmesini engelleyebilirler. Sinerjik yaşama diğer bir örnek de, fakültatif anaerobların lokal oksijen konsantrasyonunu azaltması ve oksidasyon reduksiyon potansiyeli ile karışık mikropların bulunduğu ortamda anaerob bakterilerin hücumunu ve çoğalmasını artırmalarıdır(85).

Bakteriler, periapikal bağ dokusunun içine girerlerse, vücut savunmasının en kuvvetli olduğu yerlere doğru hareket ederler. Burada vücudun savunma hücreleri reaksiyonu başlatır(5,52,85).

1980'lerden beri periapikal lezyonların etyopatogenezinde, immunolojik reaksiyonların da önemli oranda rol oynadığı düşünülmektedir(3,52,67,71,72,81,88).

İNFLAMASYON: Herhangi bir uyarana karşılık oluşan doku yanıtı olarak tanımlanabilir(6). İnflamatuar cevabı kontrol eden kimyasal maddelere mediatör denir. İnflamatuar ortamda ortaya çıkan mediatörler olayı yönlendirir ve permeabiliteyi artırır, böylece makrofaj ve nötrofillerin ortamda yer almasını sağlayarak fagositoz ve kemotaksisi kolaylaştırırlar(26,39,90).

Mediatörler, eksojen veya endojen kaynaklıdır. Eksojen olanlar, plazma ve doku mediatörleri olarak ikiye ayrılır(6).

A. Plazmadan kaynaklanan mediatörler:

- Kinin sisteminden bradikinin
- Kompleman sisteminden kompleman
- Pıhtılaşma sisteminden gelen faktörler

B. Dokudan kaynaklanan mediatörler:

- 1- Vazoaktif aminler (mast hücreleri ve bazofillerden kaynak alır)

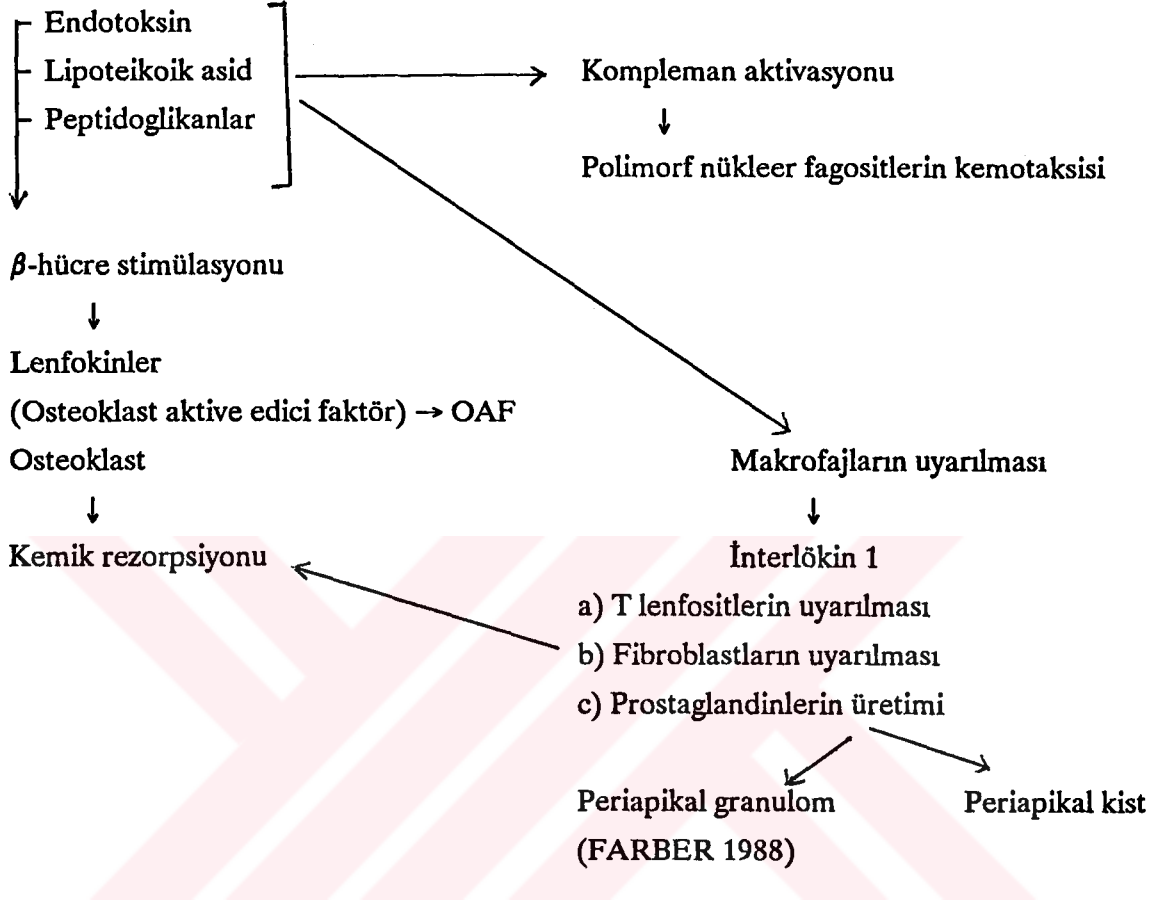
Aşağıdaki etkenlere cevap olarak çıkarlar:

- Fiziksel yaralanma
 - Kimyasal etkenler
 - IgE'ye duyarlı hücreler
 - Kompleman "C3a" ve "C5a"ya maruz kalmak (anafilatoksin)
- 2- Asidik lipidler (araşidonik asid metaboliti olan prostaglandinler)
 - 3- Lizozomal komponentler
 - Katyonik proteinler
 - Asid proteazlar
 - Nötral proteazlar
 - 4- Lenfosit ürünleri (T hücrelerinden lenfokinler)

İnflamasyon mediatörleri üç ayrı fazda ortaya çıkmaktadır. Birinci fazda histamin ve serotonin, ikinci fazda kininler, üçüncü fazda ise prostaglandinlerin büyük önem taşıdığı belirtilmektedir(11,26). İnflamasyonun gelişmesinde veya artmasında prostaglandinlerden PGE_1 ve özellikle PGE_2 'nin önemli katkıları vardır. PGE_1 ve PGE_2 , inflamatuvar reaksiyonda F serisinden daha güçlüdür. Bazı araştırmacılara göre, $PGF_2\alpha$ vazokonstriktör olduğundan diğer prostaglandinlerin neden olduğu vasküler permeabilite ve ağrı etkisini antagonize ederler(94,95).

Pulpa ve periapikal inflamasyonda önemli rol oynayan bakterilerin hücre duvarı komponentleri, endotoksin, lipoteikoik asid ve peptidoglikanlardır(28). Bunlar kompleman aktivasyonuna ve polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine yol açar. Ayrıca β hücre stimülasyonu ile osteoklast aktive edici faktör (OAF) gibi lenfokinlerin aktivasyonuna neden olur. Peptidoglikanlar, makrofajları stimüle ederler. Makrofajlar da interlökin-1 (IL-1)'in aktivasyonuna yol açar. IL-1 fibroblastların, T lenfositlerin stimülasyonuna ve prostaglandinlerin salgılanmasına sebep olur. Fibroblastlar ve osteoklast aktive edici faktör kemik rezorpsiyonunu aktive eder(28) (Şekil I).

Bakteriyel komponentler



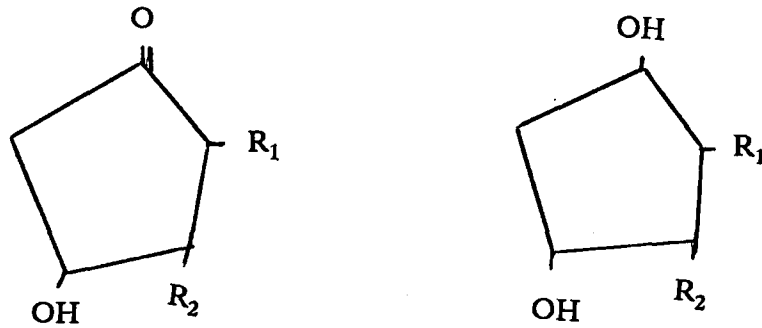
Şekil I

PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinler, prostanoik asid adı verilen hipotetik doymuş yağ asidinin türevidir. Bir siklopentan veya sikloheksan halkasına bağlı iki alifatik zincirden oluşan, 20 karbon atomlu karboksilik asitlerdir(13, 14, 23, 35, 46, 48, 55, 59, 62, 65, 66, 73, 74, 77, 86, 91, 92).

Prostaglandinler, memelilerin hemen tüm dokularında bulunup çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarda rol oynarlar(66).

Önce PGE ve PGF olmak üzere iki tip prostaglandin tanımlanmış, daha sonra PGA, PGB, PGD, PGG, PGH, PGI₂ tipleri izole edilmiştir. Bunlar, kimyasal yapılarındaki gerek siklopentan halkasında ve gerekse alifatik yan zincirlerinde keto, hidroksil grupları ve doymamış bağ içerp içermemelerine göre birbirlerinden ayrılırlar (Şekil II).



Şekil II : PGE ve PGF'nin siklopentan halkasının kimyasal yapısı

Doğrudan doğruya siklik endoperoksit ara ürünlerinden oluşan PGE ve PGF, vücutta en fazla bulunan tiplerdir. Bunlara primer prostaglandinler adı verilir. Diğer prostaglandinler bu iki temel prostaglandinden türemektedir, bunlara da sekonder prostaglandinler adı verilir(23,54,78).

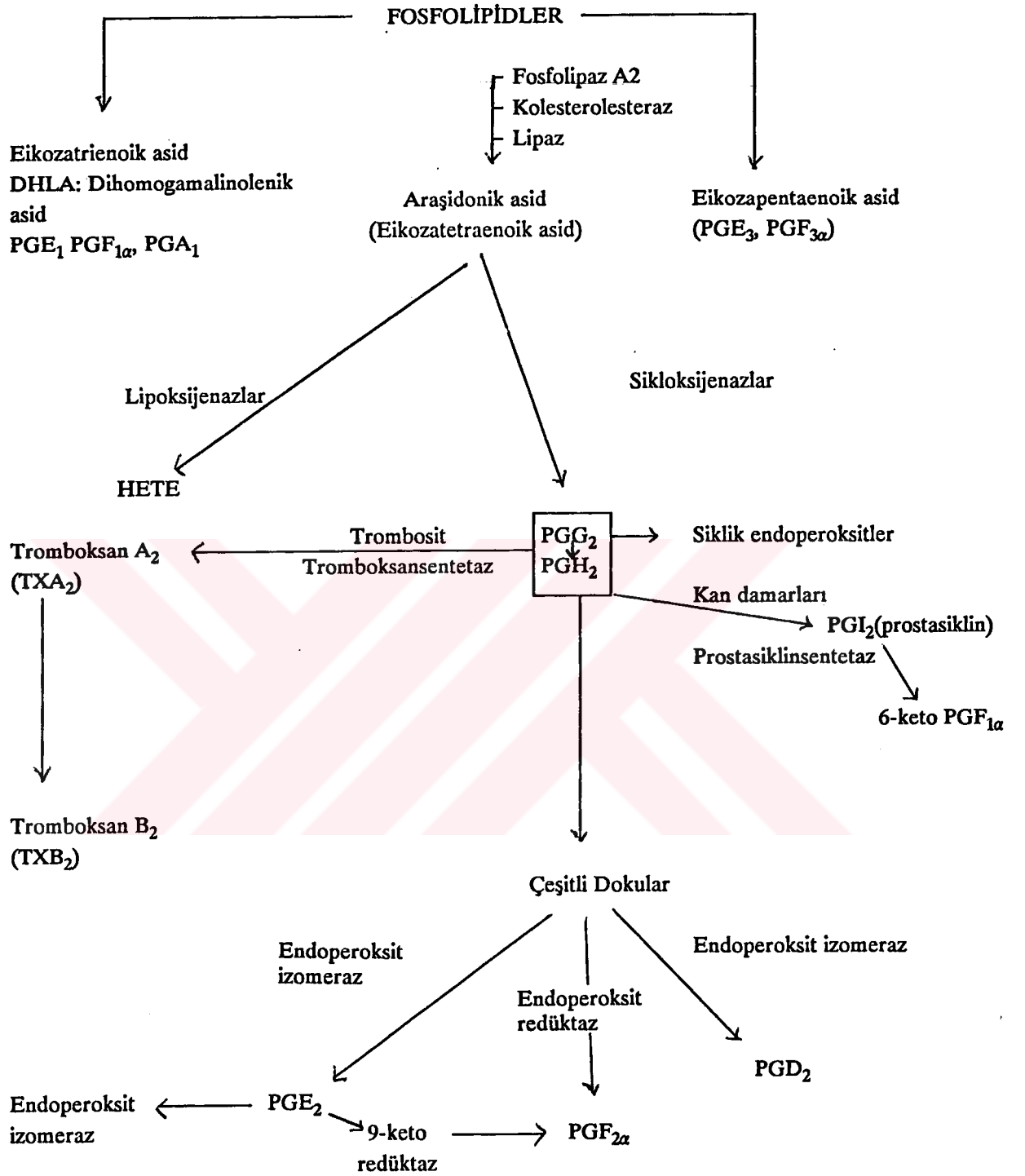
Prostaglandinlerin Biyosentezi:

Prostaglandinlerin sentezini yapan enzim sistemi, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde bulunduğundan dolayı vücutta PGE ve PGF serisi gibi primer prostaglandinlerin sentez edilmediği doku yok gibidir(54).

Prostaglandin biyosentezinde ön madde olarak görev alan fosfolipidler, dihomogamalinolenik asid (DHGA),eikozatetraenoik asid (araşidonic asid) ve eikozapentanoik asid olmak üzere hidrolize uğrarlar(53). PGE₁ ve PGF_{1 α} 'daki gibi tek çift bağı olan monenoik prostaglandinler, DHGA'nın sikloksijenasyonundan kaynak alır(24,54,55,66). PGE₂ ve

PGF_{2α}'daki gibi iki çift bağı olan dienoik prostaglandinler ise araşidonik asidden kaynak alır(17,27,38,53,69,73). Araşidonik asid ise dokuda, DHLA'ya göre çok daha bol miktarda bulunduğu için dienoik olan prostaglandinler monenoik olanlara göre çok daha fazladır(66).

Sentezin bundan sonraki basamağında, bütün hücrelerde bulunan ve mikrozomal bir enzim olan prostaglandin endoperoksit sentetaz (PGS)'in araşidonik asid ve diğer yağ asidlerini etkilemesiyle, araşidonik asid molekülüne oksijen bağlanarak bir halka oluşturulur. Prostaglandin endoperoksit sentetaz'ın iki komponenti vardır. Birinci komponent, yağ asidi sikloksijenazıdır ve araşidonik asidi PGG₂'ye dönüştürür. Bu da peroksidaz enzimiyle PGH₂'ye dönüşür. Gerek PGG₂ ve gerekse PGH₂ stabil olmayan maddelerdir. Bu maddelerin sentezi sırasında oksijen içeren serbest radikaller oluşur(21,54,78). Hücrelerde oldukça yaygın olarak bulunan endoperoksid izomeraz enzimi, PGH₂'den PGE₂ oluşturur. Endoperoksit redüktaz tarafından indirgenerek PGH₂'den PGF_{2α} oluşur. PGE'ler dehidratasyona ve izomerizasyona uğrayarak kısmen PGA serisine dönüşürler. Bazı durumlarda araşidonik asidden lipoksijenaz enzimi vasıtasıyla prostaglandin olmayan hidroksieikozatetraenoik asid (HETE) gibi maddeler de meydana gelebilir(54). Esas olarak damar ve kapiller endotelinde yerleşmiş bulunan prostasiklin sentetaz enzimi, PGH₂'yi stabil olmayan prostasikline (PGI₂) çevirir. PGI₂ enzimatik olmayan hidrolizle hızlı bir şekilde 6-Keto PGF_{1α}'ya dönüşür. Bu, PGI₂'ye göre daha stabil ve zayıf etkili bir metabolittir. Trombositlerde bulunan tromboksan sentetaz enzimi PGH₂'yi tromboksan A₂'ye (TxA₂)'ye dönüştürür. Stabil olmayan bu madde TxB₂'ye dönüşür(23,54,55) (Şekil III).



Şekil III. Prostaglandin sentezi

Salınım ve Metabolizma:

Prostaglandinlerin salıverilmesini sağlayan çeşitli uyarılar fosfolipaz aktivitesini artırır. Bunlar, bradikinin, histamin, katekolaminler, angiotensin II gibi hormonlar, sinir uyarılması, mekanik hasar, düşük oksijen basıncıdır. İnflamasyon, stres, ağrı, travma gibi birçok etken prostaglandin sentezinin ve salgılanmasının artmasına sebep olur(14, 23, 24, 54, 55, 66, 91, 92).

Prostaglandinler, sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, salıverilmenin artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salıverilmeyi azaltır.

Farmakolojik ve fizyolojik etkileri

Prostaglandinlerin etkilerini, hücre membranında bulunan spesifik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak meydana getirdiği düşünülmektedir(54,66,79). Bunun yanında prostaglandin tiplerine göre etki ettikleri reseptörler de birbirinden farklı olmaktadır(54,66). Organizmada en zengin prostaglandin kaynağı, insan semenidir. Menstruel sıvı, amniyotik sıvı, süt ve tükürük gibi vücut sıvılarında da varlıkları saptanmıştır(23,54). Ayrıca kalp, böbrek, akciğer, beyin, mide, uterus, göz, deri, kan damarları, sürrenaller, pankreas, tiroid bezi, umbilikal kord, kemik, tükürük bezi, dişeti, diş pulpası, diş germi gibi organ ve dokularda da bulunduğu bildirilmiştir(23,53,77). Prostaglandinler çoğunlukla cAMP ve cGMP düzeylerinde değişiklik yaparak etki göstermektedirler(4,55).

Kardiovasküler sistem üzerine etkileri:

PGE ve PGA serileri, arteriol ve prekapiller sfinkterlerini genişleterek vazodilatatör etki gösterirler. Total periferik damar direncini azaltarak kan basıncını düşürürler. PGF serisi ise vazokonstrüksiyona yol açar(23,55,76).

Üreme sistemi üzerine etkileri:

Prostaglandinler, dişi üreme organlarının tonusunu belirgin bir biçimde artırmaktadır(23). Özellikle $\text{PGF}_{2\alpha}$, gebelik sırasında uterus aktivitesini uyarır. Bu etkilerinden gebelik ürünleri olan fetus ve plasentanın uterus dışına atılmasının sağlanması ve gebeliğin sonlandırılmasında yararlanılır(55,77).

Metabolik etkiler:

Paratiroid, overler, adrenal korteks ve tiroid bezi, prostaglandin uygulanmasına hormon sekresyonunda artış şeklinde cevap verirler. PGE_1 ve PGE_2 , kemikten kalsiyum mobilizasyonunu belirgin şekilde artırır. Bu etki paratiroid hormondan bağımsız, osteoklast stimülasyonuna dayanan direk bir etkidir(66,68,75).

Solunum sistemi üzerine etkileri:

PGE_1 ve PGE_2 bronkodilatatör, $\text{PGF}_{2\alpha}$ ise bronkokonstriktör etki gösterir. Bazı astmalı hastalarda aspirinin bronkospazma neden olması PGE sentezini inhibe etmelerine bağlanmaktadır(23).

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri:

PGE ve PGF serileri, midenin longitudinal kaslarında kasılma yaparken, sirküler kaslarda PGE gevşeme, PGF ise kasılma yapar. İntravenöz yoldan verilen PGE_1 ve PGA 'nın, insan mide salgısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(23,55).

Boşaltım sistemi üzerine etkileri:

A.renalise doğrudan enjekte edilen PGE ve PGA serileri böbrek kan akımını artırarak idrar yapımının çoğalmasını sağlar. PGA_1 'in enjeksiyonu, böbreklerden kan akımını artırmanın yanısıra sodyum ve potasyum

atılımını da hızlandırarak tansiyonun düşmesini sağlar(23). Böbreklerde damar yatağında oluşan esas prostanoid PGI_2 'dir. İnterstisyel doku, tübülüsler ve toplayıcı kanallarda oluşan prostanoid ise PGE_2 'dir(54).

Sinir sistemi üzerine etkileri:

PGE 'ler sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini, kullanılan doza bağlı olarak genellikle inhibe ederler. $PGF_{2\alpha}$, adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini kolaylaştırır(55). İnsanda PGE_1 enjeksiyonu üşüme, titreme ve sedasyona neden olur. Anti-konvülsan etki yapar. $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu ise ateş ve baş ağrısı oluşturur. Epilepsili hastalarda grand-mal nöbetlere neden olabilir(23).

Biyosentezlerinin inhibe edilmesi:

Prostaglandin sentezi steroid ve non-steroid yapıdaki ilaçlarla inhibe edilebilmektedir.

Aspirin, indometazin, flufenamik asid, diklofenak, naproksen ve fenilbutazon gibi nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar sikloksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin biyosentezini engeller. Bu üç şekilde olabilir:

1- Fosfolipidlerin prekürsörlerinden oluşan doymamış yağ asidi (eikoza-5,8,11,14-tetraenoik asid gibi asetilenik türevler) miktarını sınırlayarak (fosfolipaz A_2 inhibisyonu).

2- Doğal substratın (ör: araşidonik asid) yerine kompetitör maddelerin (NSAI) geçmesiyle.

3- Peroksidazlarla ya da serbest radikal tutucularla (fenolik tip) reaksiyonu aktive eden peroksidlerin konsantrasyonunun azalmasıyla(23,55).

Steroid yapıdaki ilaçlarsa fosfolipaz A_2 enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asidin açığa çıkmasını engelleyerek prostaglandin sentezini inhibe ederler(2,55).

Prostaglandinlerin kemik rezorpsiyonu ve oluşumu üzerine etkileri:

Prostaglandinler yüksek konsantrasyonda olduklarında kemik rezorpsiyonuna sebep olmaları dolayısıyla pek çok çalışmanın odak noktasını oluşturmuşlardır. PGE₁ ve PGE₂, kemiği rezorbe etme gücü yönünden öteki prostaglandinlere göre (PGA, PGB, PGF) çok daha etkilidir. PGF_{2α}'nın rezorpsiyonu stimüle ettiği, ancak PGE₂'ye göre daha az güçlü olduğu bildirilmiştir(17,19,42,43,47,54,55,57,58,63,69).

Kemik rezorpsiyonunda osteoklastlardan başka osteoblast ve osteoblast türevli kemik yapıcı hücrelerin, osteoklastların aktivitesini kontrol ederek kemik erimesinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Buna ilaveten monositler, makrofajlar, lenfositler, fibroblastik tipte hücreler, sitokinleri, prostaglandinleri veya mediatörleri ürettiklerinden dolayı lokalize kemik erimelerine sebep olan önemli potansiyeller olarak bildirilmektedir. Muhtemelen bu hücreler, malign hastalığı olanlarda da kemik rezorpsiyonunun bir kısmından sorumlu olarak tümör hücrelerine yakın bulunurlar. Osteosarkom, osteoblastom, fibröz displazi gibi osteoblastlardan zengin tümörlerin, destrüktif tümörlere göre daha az prostaglandin sentez ettiği ileri sürülmektedir(34,38,60,66,98).

Akatsu ve arkadaşları(1), prostaglandinlerin osteoklast benzeri hücrelerin oluşumunu arttırarak, kalsifiye dokularda rezorpsiyona yol açtığını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılara göre prostaglandinlerin osteoklast benzeri hücre oluşumunu indüklemesi siklik AMP'yi içine alan bir mekanizma aracılığı ile olmaktadır.

1970 yılında Raisz ve ark.(73), doku kültüründe prostaglandinlerin fetal sıçan kemiğinin rezorpsiyonunu stimüle ettiğini gözlemleyerek ilk defa prostaglandinlerin kemik rezorpsiyonuna etkisini ortaya atmışlardır. Yine bu invivo çalışmada PGE₁ ve PGE₂'nin kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkilerinin, paratiroid hormonun etkisine benzer olduğunu saptamışlardır. Daha sonra yapılan benzer araştırmalarda kemiği rezorbe etme gücü yönünden E tipi prostaglandinlerin paratiroid hormona göre daha güçlü olduğu belirtilmektedir(74,75).

Klein-Nulend ve ark.(58), interlökin 1 ve paratiroid hormonun prostaglandin üretimi üzerine olan etkilerini eksperimental olarak incelemiş ve interlökin 1'in prostaglandin üretimi ve kemiği rezorbe etme yeteneği yönünden parathormona göre daha güçlü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

İzole osteoklastlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre prostaglandinlerin yüksek konsantrasyonda rezorptif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu geçici bir etki olup, muhtemelen siklik AMP üretimindeki artışa bağlı olarak kalsitonin etkisine benzer şekilde meydana gelmektedir. İlik kültürlerinde, eksojen prostaglandinlerin osteoklast gibi çok çekirdekli hücrelerin oluşumunu artırdığı gösterilmiştir(4,21,37,54,55,66).

Rezorpsiyonu stimüle eden birçok faktör, prostaglandinlerden bağımsız komponente sahiptir. Ancak sitokinlere ve büyüme faktörlerine bağlı olarak meydana gelen rezorptif cevabın kısmen prostaglandin üretimine bağlı olarak geliştiğini söyleyen görüşün pek çok taraftarı vardır(54,88,89,93).

Sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri, prostaglandin üretimini artırır. IL-1, araşidonik asid salgılanmasının uyarılması yolu ile PG G/H üretimini artırır. Diğer sitokinlerin prostaglandin üretimi üzerine çeşitli etkileri vardır. Tümör nekrozis faktör, bradikinin ve trombin prostaglandin sentezini artırır(53,61,86). Oysa interferon- α , K₂ vitamini ve IL-4 prostaglandin sentez inhibitörüdür. Büyüme faktörleri arasından transforme büyüme faktörü α , transforme büyüme faktörü β , epidermal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü prostaglandin sentezini artırabilir(54,66).

Klein-Nulend ve ark.(57), kültüre edilmiş sıçan parietal kemiklerinde 1.25- Dihidroksivitamin D₃ [1,25-(OH)₂ D₃]ün prostaglandin üretimi ve kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak da [1,25-(OH)₂D₃]ün yüksek konsantrasyonda kemikten PGE₂ salınması için stimülasyon yaptığını ayrıca paratiroid hormon ile interlökin 1'e olan kemik cevabını artırabildiğini ileri sürmüşlerdir.

Hara ve ark.(43) yaptıkları çalışmada, bir K₂ vitamini homologu olan menatetrenone'un, interleokin-1 α (IL-1 α) nın, PGE₂'nin paratiroid hormon ve [1,25-(OH)₂D₃] tarafından stimüle edilerek kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Kemik rezorpsiyonu aktivitesi kemikteki kalsiyum ve hidroksiprolin'in ölçümü ile yapılır. Menatetrenone, IL-1 α ve PGE₂'nin sebep olduğu rezorpsiyonu doza bağlı olarak inhibe ederken IL-1 α tarafından stimüle olan PGE₂ üretimini de inhibe ettiği, menatetrenone'un kemik rezorpsiyonunu, prostaglandin sentezi üzerine olan inhibitör etkisi yoluyla engellediği görüşündedirler.

Prostaglandinlerin kemik oluşumunu artırıcı etkileri, ilk defa yenidoğan ve kongenital kalp hastalığı olan çocuklara PGE₁'in vazodilatör etkisinden yararlanmak üzere sistemik uygulamasıyla farkedilmiş, kemiğin periostal yüzeyinde kalınlaşmaya yol açtığı görülmüştür. PGE'ler, glukokortikoid varlığında osteoblastların replikasyonunu ve kemik oluşumunu artırırken, yüksek dozlarda kollagen sentezini inhibe etmiştir. PGE'nin sebep olduğu kemik oluşumunun in vitro olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in artışı ile beraber seyrettiği görülmüştür. Erişkin köpeklerle PGE₂'nin oral uygulaması, periostal kemik oluşumunu, intrakortikal kemik remodelingini ve endosteal kemik oluşumunu artırmıştır(49,50,66). Prostaglandinlerin invitro olarak kültüre edilen kemik hücrelerinin diferansiyasyonunu artırdığı ve mineralize kemik nodullerinin oluşumunu hızlandırdığı bazı çalışmalarla desteklenmiştir(31,42,54).

Flanagan ve ark.(31), kültüre edilmiş sıçan kalvarial hücrelerinde PGE₁ ve PGE₂'nin kemik nodüllerinin oluşumunu stimüle etmesi bakımından güçlü olduğunu ve organ kültürlerinde de düşük konsantrasyonda kemik oluşumunu uyarırken, yüksek konsantrasyonda azalan bir anabolik etki gösterdiğini gözlemişlerdir. Buna göre prostaglandinlerin kemik oluşumunu indüklemesi ve osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonunun inhibe olması, kemik yüzeyinde lokal hormonların anabolik etkisi ile ilgilidir. Osteoblastik hücrelerde trombosit kaynaklı büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, transforme büyüme faktörü ile prostaglandin üretiminin indüksiyonu, bu büyüme faktörleriyle kemik oluşumunun stimülasyonu ve indüklenmesi olayında otokrin bir mekanizmayı aydınlatır.

Farr ve ark.(29), uygun koşullar altında prostaglandinlerin osteoblastik ve osteoklastik hücrelerde iyonoforetik etki oluşturarak kalp, deri, ağız boşluğu, uterus gibi pek çok organ ve dokuda kalsiyum hareketlerini hızlandırdığı görüşündedirler. Ayrıca osteoblastların prostaglandin üretmek üzere stimüle edilmesi intrasellüler kalsiyumda değişiklik olması yoluyla osteoklastik aktivitenin artmasına yol açar. Bu araştırmacılar yaptıkları doku kültüründe indometazin ve flufenamik asid muamelesi yaparak, PGE₂'yle indüklenen kalsiyum artışının bu ajanlarla değişmediğini ancak PGE₂ miktarın azaldığını söylemişlerdir.

Collins ve ark.(19), sıçana ait kemik iliği kültürlerinde PGE₁, PGE₂ ve PGF_{2α}'nin etkilerini incelemişlerdir. Prostaglandinlerin osteoklast sistemi üzerine etkisini görmek için kalsitonin reseptörlerini marker olarak kullanarak, PGE₁ ve E₂'nin kalsitonin reseptörü CTR (+) olan hücrelerin oluşumunu ve kemik rezorpsiyonunu uyardığını bulmuşlardır. PGF_{2α}'nin CTR (+) gösteren hücre sayısına ve kemik rezorpsiyonu üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Sadece [1,25-(OH)₂D₃] uygulanan kültürlerde kemik rezorpsiyonunda belirgin bir artış görülürken, [1,25-(OH)₂D₃] ve PGE₂'nin birlikte uygulandığı kültürlerde rezorpsiyonda anlamlı bir azalma olmuştur. Araştırmacılara göre bu inhibisyonunun nedeni, prostaglandinlerin osteoklast oluşumunu engellemesi ve bu arada oluşan hücrelerle rezorpsiyonun da inhibe olmasıdır. Ayrıca [1,25-(OH)₂D₃]'ün kemik rezorpsiyonu üzerinde iki etkisi vardır. Birincisi hemopoietik hücreleri etkileyerek osteoklastik diferansiyasyonu uyarır. İkincisi olgunlaşmış osteoklastlar ile rezorpsiyonu uyarır. Bu arada CTR (+) gösteren hücrelerin bu iki hormondan bu denli etkilenir olması dikkat çekicidir. Collins ve arkadaşlarına göre, prostaglandinlerin hem osteoklast oluşumunu artırdığı hem de osteoklast fonksiyonunu inhibe ettiği bir mikroortamda bulunma olasılığı düşüktür. Prostaglandinlerin kemik yüzeyindeki görevinin, ayrı bir regülatör sisteminde üretilen hücreler yardımıyla kemik rezorpsiyonunu engellediği görüşündedirler.

LİPİDLER

Lipidler organik bileşiklerin önemli bir bölümünü teşkil ederler. İnsan organizmasında enerji kaynağı olarak ve hücre membranının yapıtaşı olarak önemli fonksiyonları vardır. Diğer taraftan 4 vitamin (A, D, E, K) ve prostaglandinler gibi kas kontraksiyonunu stimüle eden bileşikler de lipidlerdir. Lipid transportundaki bozukluklar; aşırı şişmanlığa, diabet, tıkanma ikteri, hipotiroidizm ve ateroskleroz gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir. Lipidler, moleküllerindeki "C" sayısının "O" e oranla çok daha yüksek olması nedeniyle besin olarak alındıktan sonra organizmada yandıklarında fazla miktarda enerji sağlarlar. Lipid moleküllerinde hem polar hem de apolar gruplar bulunmaktadır. Fakat apolar grupları çok daha fazla olduğundan lipidler suda çözünmezler, ancak eter, kloroform, benzen, aseton, sıcak alkol gibi organik çözücülerde çözünebilirler(25).

Lipidlerin Sınıflandırılması:

- A. Yağ asitleri
 - 1- Doymuş yağ asitleri
 - 2- Doymamış yağ asitleri
 - 3- Ek gruplu yağ asitleri
 - 4- Alifatik gruplu yağ asitleri
- B. Yağ asidi bileşikleri (ester ve amidler)
 - 1- Nötral yağlar (trigliseridler)
 - 2- Mumlar
 - 3- Fosfatidler (fosfolipidler)
 - a) Gliserollü fosfatidler
 - b) Sifingozinli fosfatidler
 - c) İnozitollü fosfatidler
 - d) Asetal fosfatidler
 - 4- Glukolipidler
 - a) Serebrozidler
 - b) Sulfatidler
 - c) Gangliozidler
- C. İzopren türevi lipidler
 - İzoprenidler
 - a) Karotenler
 - b) Steroidler

Doymamış yağ asidlerinden olan linoleik asid ve araşidonik asid'e (20 C'lu ve 4 çift bağlı) esansiel yağ asidleri denir. Eksikliklerinde ciltte bozukluklar görölür. Prostanoid asid ise alifatik bir halka içerir. Bu yağ asidi prostaglandin'lerin ana maddesidir(25).

PROTEİNLER

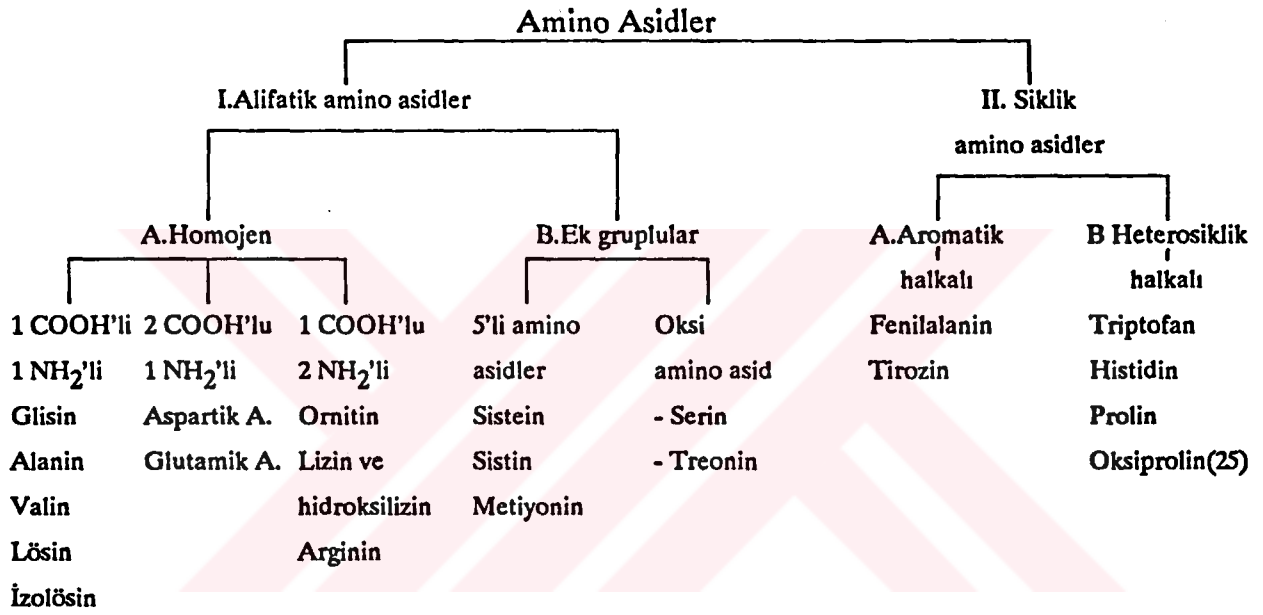
Proteinler canlı maddenin en önemli bölümünü teşkil eden bileşiklerdir. Bütün hayvan ve bitki organizmasının hücreleri protein içerir. Proteinler hücrelerin sitoplazmasında çözünmüş halde, iskeletinde ise katı halde bulunurlar. Dokunun organik bölümünün %80-90 kadarı proteindir. Proteinlerin;

1. Membranlar, kaslar ve konnektif dokular için olan yapısal görevi,
2. O₂'nin hemoglobinle, elektronların sitokromlar aracılığı ile taşınmasında görülen transport görevi,
3. Özellikle serum albuminin etkili olduğu elektrolit dengesini düzenleme görevi,
4. Anabolik ve katabolik reaksiyonların enzim ve hormonlar tarafından katalizlenmesi görevi,
5. Nükleoproteinler aracılığı ile oluşturulan canlıların büyümesi ve üremesi aynı zamanda kalıtım özelliklerinin nesilden nesile taşınması görevi,
6. Gamma globulinlerin yapısında antikorlar tarafından sağlanan, organizmayı bakterilere karşı koruma görevi,
7. Organizmanın kas kontraksiyonunu, yani hareket yeteneğini sağlama görevi, en belirgin özelliklerini teşkil eder.

Proteinler büyük molekülü bileşiklerdir. Aminoasidlerin birbirlerine asid amid bağları ile bağlanmaları sonucunda meydana gelen uzun pep-

tid zincirleri bulunur. Molekül ağırlıkları yaklaşık olarak beşbin ile birkaç milyon arasında değişir.

Organizmada protein ve amino asid metabolizmasının son ürünü CO_2 , su, sülfatlar ve üredir, bunlardan CO_2 dışındakiler idrarla atılır(25).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmamızın kapsamına İ.Ü.Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve radyolojik muayene sonucu apikal lezyon olduğu saptanan olgular alınmıştır. Bu olgulardan cerrahi girişim sonucu alınan apikal lezyonlar ve koruyucu koşullarda alınan idrar örnekleri asıl araştırma konumuzu meydana getirmektedir.

Deney grubunu yaşları 12 ile 63 arasında değişen, yaş ortalaması 30.23 ± 14.28 olan 14'ü kadın 12'si erkek olmak üzere toplam 26 hasta meydana getirmektedir. Bu hastaların apikal lezyonlarının 7'si alt çenede, 19'u da üst çenede lokalizeydi (Tablo 1).

Kontrol grubunu ise yaşları 25-36 arasında değişen, yaş ortalaması $29,63 \pm 3,60$ olan hiçbir ilaç kullanmayan ve sistemik bir hastalığı bulunmayan 8 olgu oluşturmaktadır (Tablo 2).

Tablo 1
Deney grubu hastaların yaş, cinsiyet, periapikal lezyon lokalizasyonunun dağılımı

<i>Hasta No</i>	<i>Yaş</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>Lokalizasyon</i>
1	20	K	Alt çene
2	15	E	"
3	24	E	Üst çene
4	18	E	"
5	29	E	"
6	24	K	"
7	18	K	Üst çene
8	34	K	"
9	28	E	"
10	14	K	"
11	54	K	"
12	31	K	Alt çene
13	63	K	Üst çene
14	23	E	"
15	21	E	Alt çene
16	33	K	"
17	13	E	Üst çene
18	40	K	"
19	12	K	Alt çene
20	13	E	Üst çene
21	25	K	"
22	46	E	"
23	46	E	"
24	55	E	"
25	45	K	Alt çene
26	42	K	Üst çene
Ortalama	30.23 ± 14.28		

Tablo 2 : Kontrol grubu hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

<i>Hasta No</i>	<i>Yaş</i>	<i>Cinsiyet</i>
1	26	K
2	36	K
3	31	E
4	27	E
5	34	K
6	29	E
7	25	K
8	29	K
Ortalama	29.63±3.60	

Cerrahi operasyondan önce hastaların ağızları % 0.1'lik permanganatlı su ile çalkatıldı. Cerrahi prensiplere uygun olarak yapılan operasyon sonucu elde edilen apikal lezyon materyalinin bir bölümü, İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında PGE₂, PGF_{2α}, protein, lipid ölçümleri yapılmak üzere,

a) Alkol eterle yıkanarak kan ve doku artıklarından mümkün olduğu kadar temizlendi.

b) -20°C'de saklandı. Hassas terazide ağırlığı kaydedildi. Materyalin diğer bölümü ise apikal lezyonun kesin tanısı için İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı'na gönderildi.

c) Aynı olgulardan alınan idrar örnekleri (bir hastadan alınamadı) koruyucu koşullarda -20°C'de saklandı. Materyal toplama işlemi tamamlandıktan sonra, PGE₂ için PGE₂ (I¹²⁵) (NEN-Dupont) RIA kit, PGF_{2α} için PGF_{2α} (H³) (Amersham) RIA kit kullanıldı.

Bu kitlerin uygulanması esnasındaki radyoaktif deneyler, İ.Ü. Kimya Fakültesi Çekirdek Kimyası Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Apikal lezyon materyalindeki protein ve lipid düzeyleri, gravimetrik olarak hassas terazide ölçülerek saptandı.

Araştırmamızın sonucunda elde edilen bulgular kontrol grubunun idrarında saptanmış PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ Student t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Deney grubunu oluşturan olgulardan alınan apikal lezyonlarda,

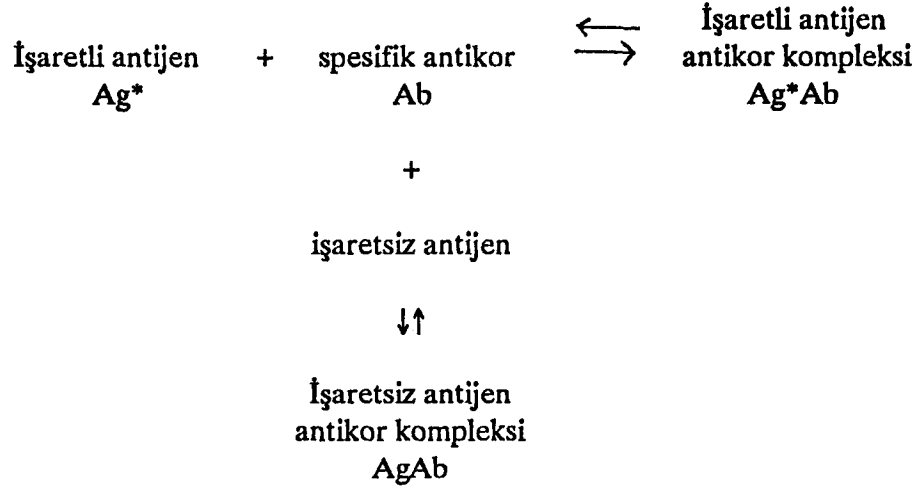
- 1- Prostaglandin E_2
- 2- Prostaglandin $F_{2\alpha}$
- 3- Protein
- 4- Lipid miktar belirtilimleri yapıldı.

Alınan idrar örneklerinde

- 1- Prostaglandin E_2
- 2- Prostaglandin $F_{2\alpha}$ miktar belirtilimleri yapıldı.

1- Prostaglandin E_2 miktar belirtimi:

PGE_2 miktar belirtimi (I^{125}) RIA kit ile gerçekleştirildi. Bilindiği gibi RIA metotlarının temel prensibi sabit miktardaki antikor bağlanma bölgeleri için radyoaktif (işaretli) antijen ile radyoaktif olmayan (işaretsiz) antijenin yarışmalı bağlanmasıdır. Sonuçta, işaretli antijen-antikor kompleksinin verdiği gamma ışımalarının ölçülmesi esasına dayanır (Şema A).



Şema A

Araştırmamızda kullandığımız PGE₂ (I¹²⁵) RIA kit (NEN) Research Product-DUPONT)'in içeriği:

a) PGE₂ (I¹²⁵) Tracer: 0.75 ml asetonitril içinde 2 µcl'den az PGE₂ içerir, gamma ışınması verir. Deney yapılıncaya kadar -20°C'de saklanır. Kullanılacağı zaman ise tampon çözeltisi ile 1:20 (v/v) oranında sulandırılır.

b) PGE₂ antikor (antibody): Liyofilize tavşan anti PGE₂ +4°C'de saklanır. Kullanılacağı zaman ise 13 ml tampon çözeltisi ile sulandırılır.

c) PGE₂ standardı: Asetonitril içinde 100 ng/ml PGE₂ içerir. Deney yapılıncaya kadar -20°C'de saklanır.

d) Tampon çözeltisi (Assay buffer): % 0.9 NaCl, 0.01 N EDTA, % 0.3 Bovin gammaglobulin, % 0.005 Triton X-100, % 0.05 sodyum azid, 0.0255 M NaH₂ PO₄. H₂O. 0.0245 M Na₂ HPO₄ 7H₂O içerir. pH: 6.8'dir. +4°C'de saklanır.

e) Çöktürücü ayıraç (presipitating reagent): pH 6.8 olacak şekilde 50 mM fosfat tamponu içinde % 16 polietilen glikol (PEG 6000) ve % 0.005 sodyum azid içerir. +4°C'de saklanır.

PGE₂ miktar belirtimi sırasında kullanılan diğer araç ve gereçler,

- Pipetler
- Mikropipetler (OXFORD ve GILSON)
P 1000 (0.2-1 ml)
F 100 (0.1 ml)
- Polipropilen test tüpleri ya da silikonize test tüpleri
- Buz banyosu
- Vortex-karıştırıcı (NM 110)
- Derin dondurucu (Bosch Automatic)
- Soğutmalı santrifüj (RT 6000 B refrigerated centrifuge)
- Gamma sayıcısı (ISO COMPI, MGM)

Deneyin Yapılışı:

PGE₂ miktar belirtiminin yapılabilmesi için çalışmaya önce standart eğrinin çizilmesi ile başlandı. Bunun için PGE₂ standardı, tampon çözeltisi ile çeşitli konsantrasyonlar elde etmek üzere sulandırıldı (Tablo 3).

Prostaglandinlerin apikal lezyonda ekstraksiyonu, Wilson(96) yöntemine göre yapıldı. Prostaglandinler ya alkol eter veya etil asetat fazına geçirildi. pH ayarlaması ise 1 N (1 normal) HCl yardımı ile yapıldı. Ekstraktlar kurutulduktan sonra assay buffer ile sulandırıldı ve deneye tablo 3'de gösterildiği şekilde devam edildi(12,16,40,82,96).

Deney grubunu oluşturan kişilerden alınan idrar örnekleri deney yapılınca kadar -20°C'de saklandı. PGE₂'nin idrardaki miktarlarının -20°C'de saklanması ile değişmediği, hemen hemen sabit kaldığı belirlendi. Dray ve Fröhlich'in önerdiği metottan yararlanılarak PGE₂ miktar belirtimi yapıldı(22,32). İdrar örnekleri pH'sı 4 olacak şekilde asitlendirildi. Klo-roform ile 2 defa ekstre edildi. Ekstraktlar nitrojen altında kurutuldu. İdrar hacmi elde edilinceye kadar tampon çözeltisi ilave edildi. Ekstraktlar ve değişik oranlarda sulandırılan standartlar her örnek için 2 deney olacak şekilde yapıldı (Tablo 4).

Tablo 3. PGE₂ standardının sulandırma işlemi

Konsantrasyon Tüp	Sulandırma İşleminin Yapılışı	(pg/0.1 ml)
a)	0.1 ml standart + 1.9 ml tampon çözeltisi	500
b)	0.1 ml dilue a + 1.9 ml tampon çözeltisi	25
c)	0.4 ml dilue b + 0.6 ml tampon çözeltisi	10
d)	0.4 ml dilue c + 0.4 ml tampon çözeltisi	5
e)	0.4 ml dilue d + 0.4 ml tampon çözeltisi	2.5
f)	0.4 ml dilue e + 0.6 ml tampon çözeltisi	1
g)	0.4 ml dilue f + 0.04 ml tampon çözeltisi	0.5
h)	0.4 ml dilue g + 0.4 ml tampon çözeltisi	0.25

Tablo 4 : PGE₂ miktar belirtimi

	Tüp no	Tampon	Standart	Örnek	Tracer	Antikor
Total sayım	1-2	-	-	-	100	-
Kör	3-4	200	-	-	100	-
St ₀	5,6	100	-	-	100	100
Standartlar	7-20	-	100	-	100	100
Örnekler	21-101	-	-	100	100	100

Bu işlemler sonucunda bütün tüpler teker teker karıştırıldı ve buzdolabında (2-8°C'de) bir gece bekletildi. Ertesi gün tüpler buz banyosuna konuldu ve total sayım tüpü dışındaki her tüpe 1'er ml soğuk çöktürücü ayıraç ilave edilip, buz banyosunda 30 dk bekletildi. İnkübasyon sonunda soğutmalı santrifüj ile +4°C'de 2000xg'de 30 dk süre ile çevrildi. Total sayım tüpü dışındaki bütün tüplerdeki süpernatant dekante edildi. Dipteki çökeltinin verdiği gamma sayımı, gamma sayıcısında okundu. Her örnek için 60 saniye olmak üzere 2 kez okuma yapıldı ve ortalaması alındı. Standartlar için okunan değerlerin "0" standart okunması sonucu bulunan gam-

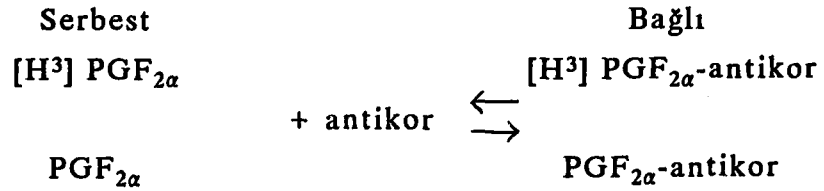
ma sayımına bölümü ile elde edilen % B/Bo değerleri ordinata, standartların konsantrasyonları absise yerleştirilerek semilogaritmik grafik kağıdına çizilen standart grafiğinden (Şekil 4) ekstrapolasyon ile örneklerin PGE₂ miktar belirtimleri gerçekleştirildi. PGE₂ miktarları ng/L olarak ifade edildi.

$$\% B/Bo = \frac{\text{Standart veya örneğin mm değeri}}{\text{"0" standartın cpm değeri}} \times 100$$

Homojenizatörde assay buffer ilavesiyle elde edilen homogenatlar 2 ml etil asetat eklenerek karıştırıldı. Santrifüj edildi, 2 defa da aynı eriyikle yıkandı. Mekanik karıştırıcıda 30 sn karıştırıldı. Soğutmalı santrifüj de +4C°'de 3000 devirde 15 dk çevrildi. Böylece dokudaki prostaglandin etilasetat fazına geçirilmesi sağlanmış oldu.

2- Prostaglandin F_{2α} miktar belirtimi:

PGF_{2α} miktar belirtimi, (H³) (PGF_{2α}) RIA kit ile gerçekleştirildi. Deneyin yapılışı, işaretli PGF_{2α}'nın ve sabit miktardaki trityum ile işaretli PGF_{2α}'nın sınırlı miktardaki antikor ile bağlanmak için yarışması prensibine dayanır. Burada PGE₂ miktarı belirtiminden farklı olarak beta ışınması okunur (Şema B). Bunu şu şekilde özetleyebiliriz,



Şema B

PGF_{2α} RIA kit (Amersham UK)'in içeriği:

a) PGF_{2α} [H³] tracer: Etanol: Su (7:3) içinde ~ 37 k Bq, 1 MCI [H³] PGF_{2α} kullanılırken 10 ml tampon çözeltisi ile sulandırılır.

b) PGF_{2α} antikor: Liyofilize PGF_{2α} antiserumu kullanılacağı zaman 10 ml distile su ile sulandırılır.

c) PGF_{2α} standardı: 4.5 ng liyofilize PGF_{2α} standardı su ile 2.25 ml'ye tamamlanır. Bu stok standart mililitresinde 2 ng PGF_{2α} içerir.

d) Tampon çözeltisi % 0.1 Gelatin ve % 0.01 Thimerosal içeren 0,05 M fosfat tamponu pH 7.3 kullanılacağı zaman 60 ml su ile sulandırılır.

e) Dekstran kaplı aktif kükür (Charcoal): İçinde % 1 Nörit A, Charcoal ve % 5 Dekstran T70 içeren 0.01 M fosfat tamponu pH: 7.3

PGE₂ miktar belirtimi sırasında kullanılan araç ve gereçlere ilave olarak, beta sintilasyon sayıcısı (TRI, CARB 1000 TR LIQUID SCINTILLATION ANALYZER-PACKARD) ve sintilasyon okuma tüpleri kullanıldı.

Deneyin Yapılışı:

Çalışma standartlarının hazırlanması:

Altı tane polipropilen tüp alınarak herbirine 500 µl tampon çözeltisi konuldu. İlk tüpe 500 µl alınarak ikinci tüpe aktarıldı. Bu sulandırma işlemine diğer tüpler içinde devam edilerek sırasıyla 100,50,25,12.5, 6.2, 3.1, pg PGF_{2α} içeren çalışma standartları elde edildi.

Çalışma materyalimizin PGF_{2α} ekstraksiyonu ve miktar belirtimi:

Örneklerimizdeki $PGF_{2\alpha}$ düzeylerini saptamak için PGE_2 'deki ekstraksiyon işlemlerini uyguladık. Elde ettiğimiz ekstraktlar ve değişik oranlarda sulandırılarak hazırlanan çalışma standartları her örnek için iki deney olacak şekilde Tablo 5'deki gibi çalışıldı.

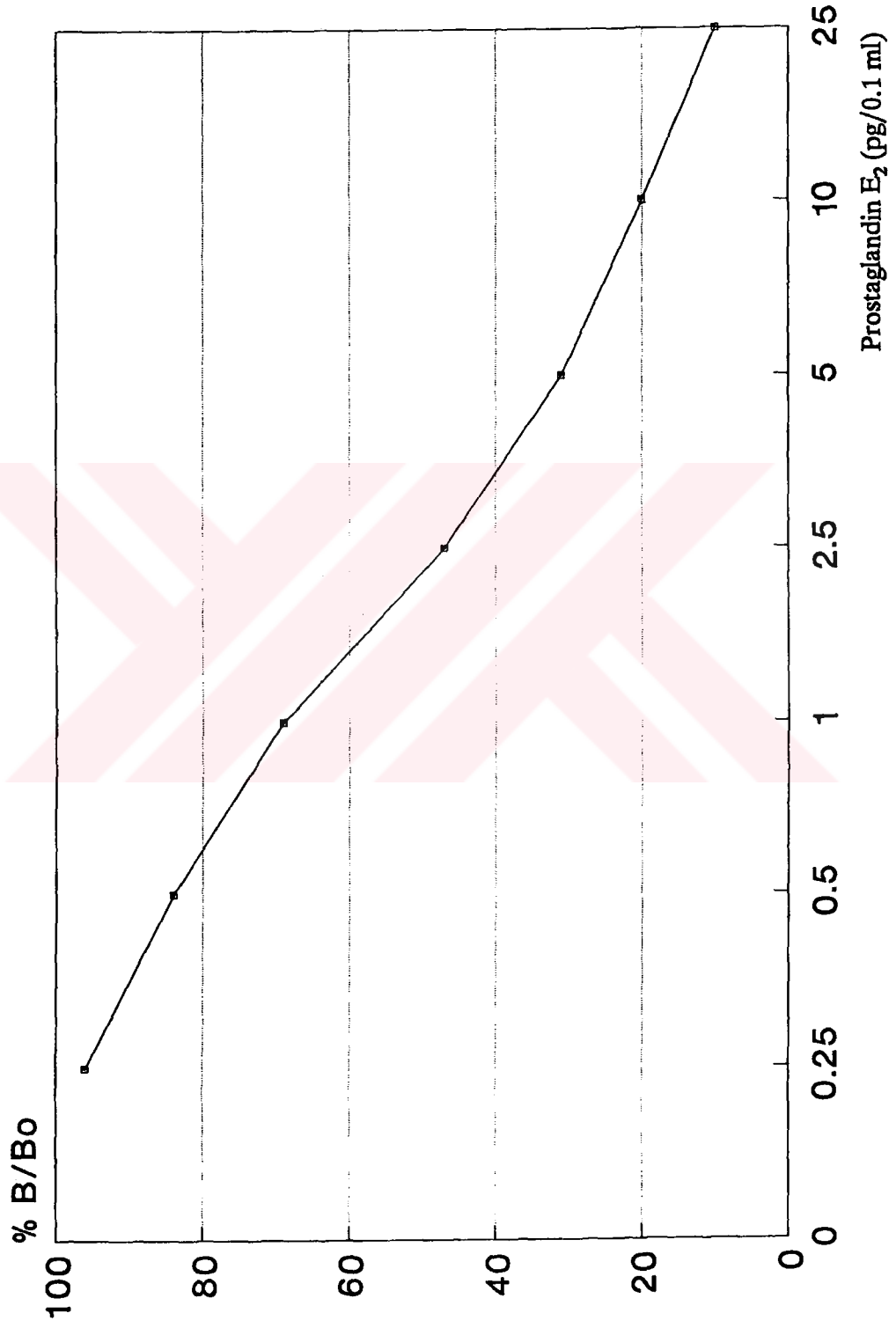
Tablo 5 : $PGF_{2\alpha}$ miktar belirtimi

<i>Tüpler</i>	<i>Nonspesifik bağlama</i>	<i>Standart (B)</i>	<i>Standartlar</i>	<i>Örnekler</i>
Standartlar	-	-	100	-
Örnekler	-	-	-	100
Tracer	100	100	100	100
Antiserum	-	100	100	100
Tampon	300	200	100	100

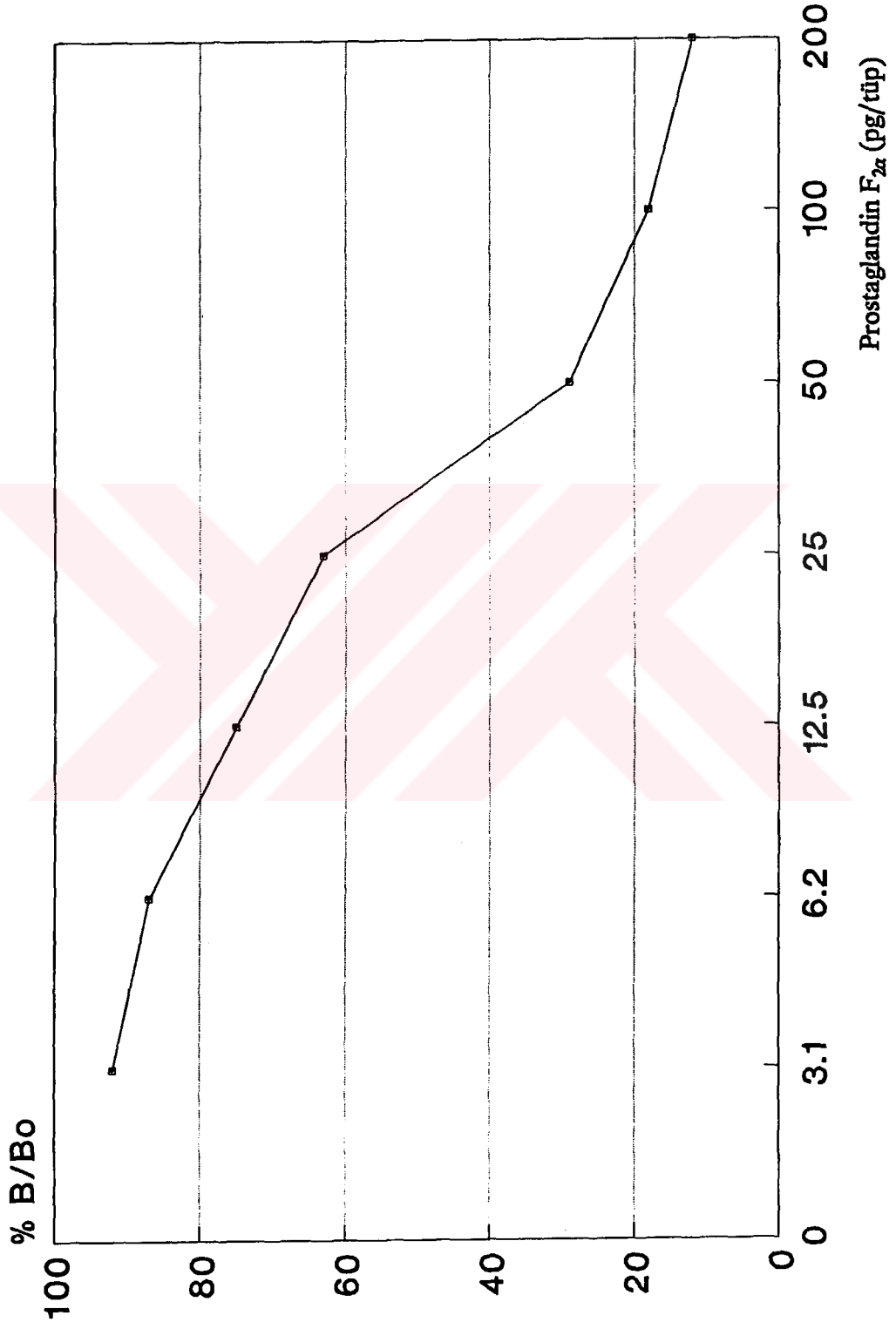
Tüpler karıştırılarak 2-8°C'de bir gece bekletildi. Ertesi gün tüpler buz banyosuna yerleştirildi, 10 dakikadan sonra, yine buz banyosunda soğutulmuş 500 µl Charcoal ayırıcından bütün tüplere ilave edildi ve 10 dakika daha buz banyosunda bırakıldı. +4°C'de 2000xg'de 10' santrifüj edildikten sonra, supernatant sintilasyon okuma tüplerine alındı, üzerine 10 ml sintilasyon ayırıcı (5g 2.5 difeniloksazol 1 litre toluen içinde eritilerek hazırlandı) ilave edildi ve beta sintilasyon sayıcısında supernatantın verdiği beta sayımı 4 dakika süre ile okundu.

Standartlar için bulunan % B/Bo değerleri ordinata, standartların konsantrasyonları absise yerleştirilerek semilogaritmik grafik kağıdına çizilen standart eğri grafiğinden (Şekil 5) örneklerin $PGF_{2\alpha}$ miktar belirtileri ekstrapolasyon yolu ile gerçekleştirildi.

$$\% B/Bo = \frac{\text{Standart veya örneklere ait cpm-NSB cpm}}{Bo \text{ Cpm-NSB-cpm}}$$



Şekil 4 : Prostaglandin E₂ standart eğrisi



Şekil 5 : Prostaglandin F_{2α} standart eğrisi

B U L G U L A R

PGE₂ bulguları

Deney grubumuzu oluşturan 26 olgunun apikal lezyonlarından elde edilen PGE₂ düzeylerinin ortalaması 11.54±24.26 ng/100 mg'dır. İdrar örneklerinin PGE₂ ortalaması 6.82±1.87 ng/L'dir (Tablo 6).

8 olgudan oluşan kontrol grubunun idrar örneklerinin PGE₂ ortalaması 3.0±0.89 ng/L idi (Tablo 7).

Sonuçlar Student-t testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Buna göre apikal lezyonu olan bireylerin idrarlarında tayin edilen PGE₂ düzeylerinin, kontrol grubunu oluşturan bireylerin idrar PGE₂ düzeyine oranla çok ileri derecede anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır (p<0.001).

PGF_{2α} bulguları

Deney grubunun apikal lezyonundan elde edilen PGF_{2α} düzeylerinin ortalaması 5.10±2.92 pg/100 mg'dir. Bu grubun idrarlarından elde edilen PGF_{2α} düzeyi ortalaması 273.31±64.37 ng/L'dir (Tablo 6).

Tablo 6: Deney grubu hastalarının apikal lezyon ve idrarlarında saptanan PGE₂ ve PGF_{2α} düzeyleri

Hasta No	PGE ₂		PGF _{2α}	
	Apikal lezyon ng/100 mg	İdrar ng/L	Apikal lezyon pg/100 mg	İdrar ng/L
1	11.04	6.2	7.80	245
2	27.69	11.0	2.81	340
3	7.23	4.0	7.95	188
4	9.57	12.0	2.16	150
5	3.85	5.6	2.69	370
6	3.68	7.2	1.43	370
7	14.90	5.6	1.09	200
8	9.90	7.4	1.21	300
9	10.28	8.6	6.17	245
10	20.40	7.4	5.21	245
11	12.16	7.2	5.48	305
12	18.39	4.0	8.50	282
13	10.52	5.0	6.84	290
14	9.54	7.2	2.96	350
15	11.12	-	6.52	208
16	13.20	6.6	8.52	375
17	9.77	5.9	5.00	257
18	8.82	7.3	5.26	298
19	10.25	7.8	5.31	320
20	10.97	8.0	3.84	335
21	11.02	6.7	15.04	310
22	15.00	6.1	4.28	198
23	10.19	4.9	5.04	210
24	9.20	7.7	2.57	180
25	9.88	7.0	4.20	318
26	11.53	4.0	4.80	217
Ort.	11.54±24.26	6.82±1.87	5.10±2.92	273.31±64.37

Tablo 7: Kontrol grubu hastaların idrarlarında saptanan PGE₂ ve PGF_{2α} düzeyleri

<i>Hasta No</i>	<i>PGE₂ (ng/L)</i>	<i>PGF_{2α} (ng/L)</i>
1	2.6	520
2	2.8	335
3	3	640
4	2.2	165
5	3.7	350
6	1.7	210.4
7	3.2	350
8	4.8	376
Ort.	3.0±0.89	368.3±143.59

8 hastadan oluşan kontrol grubunun idrarlarından elde edilen PGF_{2α} düzeyi ortalaması 368.3±143.59 ng/L'dir (Tablo 7).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, deney grubunun idrarlarının PGF_{2α} düzeyi, kontrol grubunun idrar PGF_{2α} düzeyine oranla anlamlı ölçüde azalmıştır ($p < 0.05$).

Olgularımızı yaptığımız histopatolojik tanı sonucu değerlendirdiğimizde, 8'i periapikal granulom, 18'i radiküler kist olarak saptandı. Periapikal granulom ve radiküler kist olguları arasında PGE₂ ve PGF_{2α} değerleri yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.30$, $p > 0.30$).

Protein ve Lipid düzeyleri

Deney grubunun apikal lezyonlarından gravimetrik olarak elde edilen protein düzeylerinin ortalaması 11.9±1.1 mg/g, lipid düzeylerinin ortalaması, 6.7±0.7 mg/g'dır (Tablo 8).

Tablo 8: Deney grubu hastaların apikal lezyonlarında saptanan protein ve lipid düzeylerinin ortalamaları

<i>Apikal lezyon (n=26)</i>	<i>Ortalama (mg/g)</i>
Protein	11.9±1.1
Lipid	6.7±0.7

T A R T I Ő M A

Periapikal lezyonların etyopatogenezine ilişkin mikrobiyolojik, immunolojik, biyokimyasal alanda birçok çalışma yapılmasına rağmen, bu konu henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Yapılan bu tez çalışmasında, özellikle inflamasyon ile ağrıda büyük önemi olduğu bilinen ve her geçen gün yeni biyofonksiyonlarının bulunmasıyla güncelliğini hiç kaybetmeyen prostaglandinlerin, kronik iltihabi oluşum olan periapikal lezyonlardaki etkileri araştırıldı.

Fiziksel, kimyasal, termik uyaranlar ya da mikroorganizmalar periapikal bölgede akut veya kronik iltihabi reaksiyonu başlatabilir. Bu esnada histamin, serotonin, bradikinin ve prostaglandinler gibi mediatörler açığa çıkar ve iltihabi olayı yönlendirirler(2,5,7,9,14,44,45,47,62).

İltihap ve ağrı ile seyreden tüm dentoalveoler dokularda yüksek seviyedeki PGE₂ sorumlu tutulmuş, ancak yapılan bazı çalışmalarda prostaglandinlerin ağrıdan direk olarak sorumlu olmayıp esas ağrı ajanı olan bradikininin etkisini potansiyalize ettikleri bildirilmiştir(2,18,61,91).

Cohen ve ark.(18), ortodontik veya gömüklük nedeniyle çekilen dişlerin pulpasındaki PGE₂ ve PGF_{2α} düzeylerini, çürük veya büyük restorasyonu olan fakat semptomsuz diş pulpasında ve ağrılı iltihaplı diş pulpa-

sındaki düzeylerle kıyaslamışlar ve PGE₂ ile PGF_{2α} düzeylerinin semptom-suz diş pulpasında arttığını, ancak ağrılı iltihaplı pulpadaki artışın en fazla olduğunu bulmuşlardır. Üçüncü grupta PGE₂ ve PGF_{2α} düzeyinin yüksek olmasını, genişleyen doku harabiyetine, ağrılı ve inflamasyonlu pulpada görülen hücre lizislerine ve polimorfonükleer lökositlerin hazırda bulunan kronik inflamasyon hücrelerine eklenmesine bağlamaktadırlar. Bununla birlikte ağrı ile PGE₂ arasında yakın bir bağıntı olduğunu vurgulayarak PGE₂'nin, pulpada terminal sinir uçlarını uyardığını ayrıca bradikinin, histamin, serotonin ve endotoksin gibi ağrı mediatörlerinin de salınmasını uyararak ağrıya sebep olabileceği, PGE_{2α}'nın ise ağrı oluşumunda önemli bir faktör olmayacağı görüşündedirler. Bu araştırmacılar prostaglandinlerin ölçümünde kullandıkları RIA yönteminin hassas ve güvenilir oluşuna da dikkati çekmişlerdir.

Ferreira ve arkadaşları(30), PGE₂ ve PGI₂'nin hiperaljezik özelliğini incelemişler sonuçta PGE₂'nin daha fazla hiperaljezik etkisi olduğunu bulmuşlardır.

Schonfeld ve arkadaşları(79), pulpası nekroz olan dişlerin kök kanallarında bulunan endotoksinin, apikal granulomu olan dişlerin periapikal bölgesinde bulunduğunu ve o bölgede bakteri görülme bile apikal lezyon oluşumunun sebebini açıklayabileceğini düşünmektedirler.

Taşar(87), yaptığı bir araştırmada akut ve kronik periapikal abselerdeki PGE₂ düzeylerini yüksek bulmuş, etken mikroorganizmaların buna etkili olduğunu ileri sürmüştür.

Alpaslan(2), akut ve kronik periapikal absede kökteki PGE₂ ve PGI₂ düzeylerini bioassay yöntemiyle araştırmış, akut olgulardaki artışın anlamlı olmadığını kronik olgularda ise anlamlı derecede artış olduğunu saptamıştır.

Çalışmamızda kronik iltihabi doku olan periapikal lezyonlarda

PGE₂ düzeylerinin anlamlı derecede yüksek oluşu, akut iltihabi olaylarda aktif rol oynayan prostaglandinlerin kronik dönemde de etkili olduğunu belirten araştırmacıların sonuçlarına uygunluk göstermektedir.

Prostaglandinlerin, kemik oluşumu ve rezorpsiyonu üzerine olan stimülatör ve inhibitör etkileriyle multifonksiyonel görevleri de bilinmektedir. Birbirine zıt bu iki etkinin hassas bir dengede olduğu, prostaglandinlerin düşük dozda kemik stimülasyonuna, yüksek dozda ise kemik rezorpsiyonuna neden olduğu ortaya çıkmıştır(10, 17, 19, 20, 21, 24, 31, 38, 41, 44, 45, 54, 56, 57, 65, 66, 68).

Fuller ve Chambers(33), prostaglandinlerin osteoblast-osteoklast etkileşiminde rolü olduğundan ve osteoblast hücrelerinin osteoklastik fonksiyonu etkileyerek kemik rezorpsiyonunu engellediği, lipoksijenaz ve sikloksijenaz metabolitlerinin kemik üzerine olan etkilerinin henüz tam olarak aydınlatılamadığı görüşündedirler.

Prostaglandinlerin yeni kemik yapımını inhibe ederek kemik dokusunda rezorpsiyona neden oldukları bildirilmektedir(17,19). Raisz ve ark.(76) periodontal hastalıkta PGE₂, osteoklast aktive edici faktör, paratiroid hormon ve bakteriyel endotoksinin kemiği rezorbe etme yeteneğini ölçerek birbiriyle kıyaslamışlardır. Düşük konsantrasyondaki endotoksinin, submaksimal konsantrasyondaki PGE₂, osteoklast aktive edici faktör, parathormon gibi kemik rezorbe edici ajanlara ilavesinin bu ajanların tek tek uygulandığı durumlarda beklenen kemik rezorpsiyonundan daha fazlasına sebep olduğunu görmüşlerdir. Mekanizması ne olursa olsun multipl kemik rezorbe edici ajanlar arasındaki etkileşimler, periodontal hastalıkta ki kemik kaybında olduğu kadar inflamasyon veya malignite ile alakalı kemik kaybının patogenezinde de önemli olacaktır.

Ohm ve ark.(70), gingivitis olan 1.grup ile periodontitisi olan 2.grubun dişetinden alınan dokuda ve gömük 3. molar dişin sağlıklı gingival dokusunda yüksek basınçlı likit kromatografi ve RIA yöntemiyle sekiz tip prostaglandin ölçümü yapmışlardır. İlerleyen periodontal yıkım esnasın-

da tüm prostaglandin konsantrasyonlarının arttığını gözlemleyerek, gingivitisli hastalarda TXB_2 'nin normal dokuya oranla 2,5 kat periodontitiste ise gingivitise oranla 8.5 kat arttığını söylemişlerdir. Bunun yanısıra PGE ve PGF'nin öneminin çok fazla olmadığını PGE₂'nin gingivitiste normal dokuya oranla 3,2 kat, periodontitiste ise 4.2 kat arttığını, PGE₂'nin PGE₁'e oranla daha fazla, PGF_{1 α} 'nın da PGF_{2 α} 'ya göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. En fazla artışın, sırası ile TXB_2 , 6 keto PGF_{1 α} , PGE₂, DHK-PGE₂, PGE₁, PGF_{1 α} ve DHK-PGF_{2 α} 'da olduğunu saptamışlardır. Daha önce iltihaplı periodontal hastalıkların oluşumunda araşidonik asidin lipoksijenaz yoluyla oluşan metabolitlerinin önemli rol oynadığı düşünülmesine rağmen bu çalışmada, sikloksijenaz yoluyla oluşan metabolitlerin önemli rol oynadığını ifade etmişlerdir.

Bizim de materyalimiz olan periapikal lezyonlarda, bir sikloksijenaz metaboliti olan PGE₂'nin artmış düzeyde olduğunu gözlememiz, bu görüşü destekler niteliktedir.

Dekel ve ark.(20), sıçan tibialarında bir gruba fraktür oluşturup, diğer gruba fraktür oluşturmadan pin uygulayarak kemik ve çevre kas dokularında PGE ve PGF düzeylerini incelemişlerdir. Alınan sonuçları hiçbir işlem yapılmayan grupla karşılaştırdıklarında kırıktan sonra pin uygulanan grubun PGE düzeyinin 3., 7. ve 14. günde belirgin olarak arttığı PGF düzeyinin ise 7. günden sonra artış gösterdiği kaydedilmiştir. Buna göre, fraktür ve pinlemeden sonra artan prostaglandin düzeylerinin, lokal vazodilatasyonu, kemik rezorpsiyonunu ve osteojenik hücre proliferasyonunu artırabileceği görüşüne varmışlardır.

Desimone ve ark.(21), sıçanlara PGE₂ içeren sübkutanöz pelet uygulamışlar, sistemik PGE₂ artışı olmaksızın lokal inflamasyon ve bunun yol açtığı süngersi kemik kaybı ile sistemik kemik kaybı olduğunu gözlemişlerdir.

Yamasaki ve ark.(97), PGE₁ ve PGE₂'nin lokal uygulanmasının, mekanik ortodontik tedavide diş hareketliliğinin hızlanmasında etkili ve

güvenli olduğunu ifade etmekle birlikte Brudyik ve Rygh(11), sıçanların sağ üst 1. molar dişetine lokal olarak PGE₂ injeksiyonu yaptıktan sonra ortodontik hareket verilen dişlerde kök rezorpsiyonu olduğunu gözlemişler ve bunun risk olabileceğini ifade etmişlerdir.

Canbaz ve ark.(15), odontojen kist sıvılarında RIA yöntemiyle PGE₂ düzeyini araştırmışlar ve belirgin derecede yüksek bulmuşlardır.

Matejka ve ark.(64), 12 adet odontogen kist dokusu (10 adet radiküler, 2 adet foliküler kist) üzerinde radiothinlayerkromatografi yöntemiyle çalışarak araşidonik asid metabolitleri düzeyini incelemişlerdir. Kist dokusunda en çok PGE₂'nin (1.05±0.25) sentezlendiğini, 6-oxo-PGF_{1α}'nın (0.34±0.09) oranında ikinci sırada yer aldığını bunun yanısıra PGF_{2α} ve PGD₂'nin az miktarda salgılandığını HETE ile HPETE'nin de sentez edildiğini görmüşlerdir. Sonuç olarak kist gelişiminde araşidonik asid metabolitlerinin önemi üzerinde durmuşlardır.

Harris ve arkadaşları(44,45), odontojen kistlerin gelişiminde etkili rol oynayan prostaglandinler ve diğer kemiği rezorbe eden faktörlerin kistin iç epitelinden ziyade kemiğe yakın olan dış yüzey epitelinden sentez edildiğini ileri sürmüşlerdir.

Harvey ve ark.(47) da, RIA yöntemi kullanarak apikal kistlerde ve foliküler kist, keratokist, anevrizmal kemik kisti gibi diğer kistlerde PGE₂, PGF_{2α} kollajenez ve PGI₂'nin, kist duvarından sentezlendiğini saptamışlardır. Kronik iltihapsal kistlerde, lenfosit ve monositlerin uyarılması ile kist kapsülündeki fibroblastlardan kemiği rezorbe edici faktörlerin salındığı, diğer kistlerde ise prostaglandin ve kollagenaz üretimini stimüle eden mekanizmanın farklı olduğu görüşündedirler.

Torabinejad ve ark.(89), periapikal lezyon oluşumu esnasında meydana gelen kemik destrüksiyonunda prostaglandinlerin iki yolla etkili olabileceğini söylemektedirler. Bunlardan birincisi prostaglandinlerin vazodilatasyona sebep olmasıyla lokal oksijen konsantrasyonunu arttırarak

kemik rezorpsiyonunun stimüle olmasına yol açmasıdır. Sözünü ettikleri ikinci hipotez de PGE₂'nin kemik hücrelerinde cAMP sentezini artırarak etkili olduğu şeklindedir.

Nicholas ve ark.(69), cerrahi yöntemle elde ettikleri akut ve kronik periapikal lezyonlarda RIA yöntemi ile PGE₂ düzeyini incelemişler ve gömük üçüncü molar dişin üzerini örten normal dokunun PGE₂ düzeyiyle kıyaslamışlardır. Yaptıkları istatistiksel değerlendirme sonucunda kronik lezyonların PGE₂ düzeyinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğunu buna karşılık akut lezyonun PGE₂ düzeyinin kontrol grubuna göre 17 kat daha fazla olduğunu saptamışlar. Prostaglandinlerin periapikal lezyon patogenezindeki önemini vurgulamışlardır. Bu araştırmacılar elde ettikleri dokunun küçük miktarlarda olmasından dolayı histopatolojik inceleme yapamadıklarını belirtmektedirler.

Wang ve ark.(95), cerrahi yöntemle elde ettikleri 10 adet periapikal lezyon dokusunu kemiği rezorbe edici aktivitesi yönünden incelemişlerdir. Kronik periapikal lezyon dokusunda RIA yöntemiyle artmış olarak saptadıkları prostaglandinler ve bundan başka interlökin 1 β ile tümör nekrosis faktör β 'ya bağımlı olarak rezorpsiyon meydana gelebileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca sitokinler ve prostaglandinler arasındaki sinerjik ilişkinin ve sitokinlerle indüklenen prostaglandin sentezinin kronik periapikal lezyon dokusunun esas işlevi olduğunu düşünmüşlerdir. Periapikal granülomların %2,1-4,9 arasında kemik rezorpsiyonu aktivitesi olduğunu saptamışlardır. Bu araştırmacılara göre kemik içerisinde periapikal lezyona bağlı olarak destrüksiyon meydana geldiğinde mevcut olan sitokinler ve prostaglandinler rezorpsiyonu artırmazlar ama yeni kemik oluşumunu engelleme yeteneğine sahiptirler. Ancak periapikal lezyon dokusundaki sitokin üreten bakteriyel stimulus kemomekanik tedaviyle kaldırılınca yeni kemik reparasyonu meydana gelir.

Bilindiği gibi, lokal etkili prostaglandinler biyofonksiyonlarını tamamladıktan sonra idrarla atıldığından deney ve kontrol grubumuzda tayin ettiğimiz idrar prostaglandin miktarını birbiriyle kıyasladık. Periapikal

kal lezyonu olan hastaların idrar örneklerinde PGE₂ düzeyinin ortalamasını 6.82±1.87 ng/L, PGF_{2α} düzeyinin ortalamasını 273.31±64.37 ng/L olarak belirledik. Kontrol grubunun idrar örneklerinde PGE₂ düzeyinin ortalamasını 3.0±0.89 ng/L, PGF_{2α} düzeyinin ortalamasını 368.3±143.59 ng/L olarak belirledik. İstatistiksel değerlendirme sonucunda dokunun ana komponentlerinden olan PGE₂'nin deney grubunda ileri derecede anlamlı olarak arttığını (p<0.001), prostaglandin fraksiyonunda dokuda daha az bulunan PGF_{2α}'nın deney grubunda anlamlı olarak azaldığını saptadık (p<0.01). Buna göre periapikal lezyonlarda artış gösteren PGE₂'nin, hem kemik rezorpsiyonunda hem de patolojik dokunun gelişiminde rolü olduğunu düşünmekteyiz. PGE₂'ye göre, dokuda daha az bulunan PGF_{2α}'nın, deney grubumuzda azalma göstermesine rağmen patolojik dokuda sentezlenmesi nedeniyle kemik rezorpsiyonunda kısmen de olsa etkili olabileceği görüşündeyiz. Olgularımızı periapikal granülom ve periapikal kist olarak ikiye ayırdığımızda, bunların doku ve idrar örneklerindeki PGE₂ ve PGF_{2α} değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.30, p>0.30). Elde ettiğimiz bu sonuçlar, PGE₂'nin kemik rezorpsiyonunda ve apikal lezyonun gelişiminde etkili olduğunu bildiren çalışmalara uygunluk göstermektedir. PGF_{2α}'nın da kemik rezorpsiyonunda daha az etkili olabileceğini bildiren sınırlı sayıdaki kaynak bilgileri ile bizim sonuçlarımız uyum sağlamaktadır.

Lessard ve ark.(62), köpekler üzerinde çalışarak deney grubuna alınan dişlerin mine ve dentinini herhangi bir soğutma yapmadan aşındırmışlar, 48 saat sonra bu dişlerin ve herhangi bir uygulama yapılmayan dişlerin pulpalarını ekstirpe ederek ince tabaka kromatografi ve RIA yöntemiyle araziidonik asid metabolitlerinin düzeyini incelemişlerdir. PGE₂'nin kontrol grubuna göre 2.4 defa, PGF_{2α}'nın 1,6 defa 6-keto PGF_{1α}'nın da 1,4 defa arttığını gözlemlerken, TXB₂'nin her iki grupta aynı olduğunu bu arada lipoksijenaz metabolitlerinin deney grubunda 1,4 defa arttığını gözlemişlerdir. Daha sonra altı çeşit nonsteroid antiinflamatuvar ilacı (Piroksikam, İndometazin, Sulindak, Diflunizal, Aspirin ve İbuprofen) homojenatlara ilave ederek, sikloksijenaz ve 11-15 lipoksijenaz metabolitlerini inhibe ettiğini görmüşler ve bu inhibisyonun Piroksikam'da Diflunizale göre daha fazla ve deney grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ifade

etmişlerdir.

Nicholas ve ark.(69), yaptıkları çalışmada akut ve kronik periapikal lezyonlarda PGE₂ düzeyini yüksek bulmuş ve kronik lezyonu olan iki hastada operasyondan önce İbuprofen kullanımıyla patolojik dokudaki PGE₂ düzeyinin düştüğünü kaydetmişlerdir.

Wang ve ark.(95), yaptıkları bir çalışmada kronik periapikal lezyon dokusunun kemiği rezorbe edici özelliği olduğunu saptamışlar ve indometazinin prostaglandin sentezini %74 oranında indirgediğini görmüşlerdir.

El Attar ve ark.(24), ileri derecede periodontitisli 8 hastanın periodontal cep dokusu üzerinde yüksek basınçlı likid kromatografi ve ince tabaka kromatografi yöntemiyle araşidonik asidin sikloksijenaz ve lipoksijenaz metabolitleri düzeyini ölçerek, 12-HETE ve 15-HETE gibi lipoksijenaz metabolitlerinin, PGE₂, TXB₂ ve 6-keto PGF_{1α} gibi sikloksijenaz metabolitlerinden daha yüksek miktarda olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca sikloksijenaz ve lipoksijenaz ürünlerinin inflamatuvar süreç ve kemik rezorpsiyonu ile yakın ilgisinden dolayı araşidonik asidi sikloksijenaz yoluyla seçici olarak inhibe eden indometazin ve salisilatlar yerine, hem sikloksijenaz hem de lipoksijenaz yoluyla inhibe eden ilaçların daha fazla tercih edilmesi gerektiğini düşünmüşlerdir.

Yaptığımız çalışmanın, prostaglandin sentezini inhibe eden non-steroid antiinflamatuvar ilaçların dişin kök kanalı yolu ile lezyonlu bölgeye uygulanmasının yararlı olup olamayacağı konusunda yeni araştırmalara rehber olacağı kanısındayız.

Konnektif dokuda protein miktarı yaklaşık %55-70, total lipid miktarı ise yaklaşık olarak %30-45 civarındadır(35,36). Stokke ve ark.(84) 129 adet çene kistinde total lipid düzeyinin %4 ile 60 oranında olduğunu ve kist epitelinde gözlenen lipid birikiminin hücre nekrozu, zayıf kanlanma ve iltihap sonucunda meydana geldiğini bildirmişlerdir. Tez çalışmamız

prostaglandin düzeylerini incelemeye yönelik olmakla birlikte çalışma materyalimizi oluşturan apikal lezyonlarda gravimetrik olarak lipid ve protein miktarlarını da tayin ettik. 26 apikal lezyonun protein miktarı ortalaması 11.9 ± 1.1 mg/g, lipid düzeyinin ortalaması ise 6.7 ± 0.7 mg/g'dır. Bu bulgulara göre patolojik dokunun yaklaşık %64'ünün protein, %36'sının lipid olduğu görülmektedir. Bizim patolojik dokuda saptadığımız lipit düzeyi (84) nolu kaynakta bildirilen kist duvarındaki lipit miktarının sınırları içindedir. Ancak çene kemiğinin destrüksiyona uğrayan bölgesinde gelişen patolojik dokunun genel yapısının, normal dokuya göre kayda değer bir değişiklik göstermediği sonucuna varıldı.



S O N U Ç

Çalışmamızda periapikal lezyon saptanan 26 hastadan cerrahi yöntemle elde edilmiş periapikal lezyon materyalinde PGE₂, PGF_{2α}, protein ve lipid düzeylerini ve yine bu hastaların idrarında PGE₂ ve PGF_{2α} düzeylerini ölçerek sağlıklı bireylerin idrarındaki PGE₂ ve PGF_{2α} düzeyiyle kıyasladık.

Buna göre;

1- Deney grubunu oluşturan olguların apikal lezyonlarında saptanan PGE₂ düzeylerinin ortalaması 11.54±24.26 ng/100 mg'dır.

2- Deney grubunu oluşturan olguların apikal lezyonlarından saptanan PGF_{2α} düzeylerinin ortalaması 5.10±2.92 pg/100 mg'dır.

3- Deney grubunu oluşturan olguların idrarlarında saptanan PGE₂ düzeylerinin ortalaması 6.82±1.87 ng/L'dir.

4- Deney grubunu oluşturan olguların idrarlarından saptanan PGF_{2α} düzeylerinin ortalaması 273.31±64.37 ng/L'dir.

5- Prostaglandinler vücutta depolanmaksızın idrarla atıldığı için, olgularımızdan elde edilen veriler, sağlıklı kişilerin idrarında belirle-

nen PGE₂ ve PGF_{2α} düzeyleri ile kıyaslandığında, olgularımıza ait patolojik dokuda PGE₂ düzeyinin ileri derecede anlamlı olarak arttığı, PGF_{2α} düzeyinin de anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır (p<0.001, p<0.05).

6- Periapikal lezyonları, histopatolojik tanı sonucuna göre 8'i periapikal granülom, 18'i radiküler kist olmak üzere ikiye ayırdığımızda, bu iki grubun PGE₂ ve PGF_{2α} düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.30).

7- Periapikal lezyonların protein miktarı ortalaması 11.9±1.1 mg/g (%64), lipid miktarı ortalaması 6.7±0.7 mg/g (%36)'dır. Buna göre patolojik dokunun genel yapısının değişiklik göstermediği saptanmıştır.

Ö Z E T

Apikal lezyonlar ile prostaglandinler arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yaptığımız çalışmada, İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız-Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalına başvuran klinik ve radyolojik olarak periapikal lezyonu olduğu saptanan 14'ü kadın, 12'si erkek olmak üzere 26 hastanın cerrahi prensiplere uygun olarak elde edilen periapikal lezyon dokusunda PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, protein, lipid idrarında ise PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ düzeyleri incelendi. Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı 8 olgunun idrarındaki PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ düzeyleri ölçüldü.

PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ ölçümleri radioimmunoassay yöntemiyle ve protein ile lipid ölçümleri de gravimetrik olarak İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yapıldı.

Apikal lezyonlarda ve bu hastaların idrarında saptanan PGE_2 düzeyinin kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı ölçüde arttığı, $PGF_{2\alpha}$ düzeyinin ise anlamlı ölçüde azaldığı saptandı.

Yapılan histopatolojik tanı sonucunda periapikal lezyonları apikal granulom ve apikal kist olarak ikiye ayırdığımızda, bu iki grup arasında PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ yönünden anlamlı fark bulunmadı.

Periapikal lezyonların protein ve lipid düzeyleri normal dokuya oranla kayda değer bir farklılık göstermedi.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the level of PGE₂, PGF_{2α}, total lipid, protein in tissue and PGE₂, PGF_{2α} values in urine. The relation between apical lesions and prostaglandins were investigated. In the present study 26 patients, (14 female, 12 male) who had applied to University of Istanbul, Faculty of Dentistry, Department of Oral Surgery were diagnosed as having periapical lesions were included. Lesions were excised surgically. PGE₂, PGF_{2α}, protein and lipid levels of the specimens and PGE₂, PGF_{2α} values in the urine were evaluated. The levels of PGE₂ and PGF_{2α} in the urines of 8 adults who were chosen as the control group were detected.

PGE₂, PGF_{2α} levels and protein, lipid values were determined by Radioimmunoassay and Gravimetric techniques respectively at the Department of Biochemistry, Istanbul Faculty of Medicine, University of Istanbul.

PGE₂ values of both apical lesions and urine increased significantly as compared to control groups. On the contrary significant decrease in PGF_{2α} level was also observed.

Periapical lesions were classified according to their histopathologic characteristics, as apical granulomas and apical cysts. However, no significant difference was found between these two groups regarding the PGE₂ and PGF_{2α} levels.

The protein and lipid levels of the periapical lesions were within normal levels.

KAYNAKLAR

- 1- Akatsu T., Takahashi N., Debari K., Morita İ., Murota S., Nagata N., Takatani O. and Suda T.: Prostaglandins Promote Osteoclastlike Cell Formation by a Mechanism Involving Cyclic Adenosine 3', 5'-Monophosphate in Mouse Bone Marrow Cell Cultures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 4(1).29-35, 1989.
- 2- Alpaslan G., Akut ve Kronik Periapikal Absede Kökteki Prostaglandin ve Prostaglandin Benzeri Aktivitenin Saptanması. Doktora tezi, Ankara, 1987.
- 3- Artese L., Piattelli Adriano, Quaranta M., Colasenta A and Musani P.: Immunoreactivity for Interleukin 1 β and Tumor Necrosis Factor- α and Ultrastructural Features of Monocyte/Macrophages in Periapical Granulomas. *Journal of Endodontics*. 17(10):483-487, 1991.
- 4- Aurbach D.G. and Chase R.L.: Cyclic 3'-5'-adenylic acid in bone and the mechanism of action of parathyroid hormone. *Federation Proceedings*, 29(3):1179-1182, 1970.
- 5- Baumgartner Craig I., DDS, PhD, and Falkler A., William, Jr., MS, PhD. Reactivity of IgG from Explant Cultures of Periapical Lesions with Implicated Microorganisms. *Journal of Endodontics*, 17(5):207-229 (1991).

- 6- Bayırlı G.: Pulpa Patolojisi ve Tedavileri. 181-182, 1991, İstanbul.
- 7- Bayırlı G.: Pratik Endodonti. 1992. İstanbul.
- 8- Bhaskar S.N.: Synopsis of Oral Pathology "Ed: S.N. Bhaskar. 4th ed., The C.W.Mosby Co. St Louis, içinden 169, 1973.
- 9- Block M.Robert, Bushell Adolph; Grossman I.L. and Langeland K, Farmington, Conn. Endodontic Surgical Re-treatment-A Clinical and Histopathologic Study. Journal of Endodontics. 5(4):101-115, 1979.
- 10- Brudiyk P, and Rygh P. Root resorption after lokal injection of prostaglandin E₂ during experimental tooth movement. European Journal of Orthodontics. 13:255-263 (1991).
- 11- Büyüköztürk K.: İç Hastalıkları, İst. Tıp Fakültesi Vakfı,Cilt 1, İstanbul 1992.
- 12- Caldwell B.V., Tillson S.A., Brock W.A., Speroff L.: The effects of exogenous progesterone and estradiol on prostaglandin F levels in ovariectomized ewes. Prostaglandins 1:217-228, 1972.
- 13- Canbaz M., Bilgin B.: Normal Kadınlarda Prostaglandin E₂ (I¹²⁵) yardımı ile idrar PGE₂ tayini. Tıp Fak. Mecm. 47:408-412. 1984.
- 14- Canbaz M., Soylu T.: Göze yapılan basıncın ön kamara sıvısı. Prostaglandin E₂ düzeyine etkisi. Tıp Fak. Mecm. 48:244-249. 1986.
- 15- Canbaz M., Özbayrak T., Telci A., Adhami R.A., Doğan Ö., Öz H.: Prostaglandin E₂ levels in odontogenic cyst fluid. Elsevier Science Publishers B.V. Vol.2:363, 1991.

- 16- Chavis R.M., Vygantas C.M. and Vygantas A.: Experimental inhibition of prostaglandin-like inflammatory response after cryotherapy. *Amer. J Ophthalmol.* 82:310 (1976).
- 17- Chyun S. Yong, Raisz G. Lawrance: Stimulation of Bone formation by Prostaglandin E₂. *Prostaglandins.* 27(1):97-106, 1984.
- 18- Cohen S.J., Reader A., Fertel R., Beck M. and Meyers J.W.: A Radio-immunoassay Determination of the Concentrations of Prostaglandins E₂ and F_{2α} in painful and Asymptomatic Human Dental Pulps. *Journal of Endodontics* 11(8):330-335, 1985.
- 19- Collins A.D and Chambers J.T.: Effect of Prostaglandins E₁, E₂ and F_{2α} on Osteoclast Formation in Mouse Bone Marrow Cultures. *Journal of Bone and Mineral Research.* 6(2):157-164, 1991.
- 20- Dekel S., Lenthall G., Francis O.J.M.: Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 63-B (2), 185-189, 1981.
- 21- Desimone P.D., Greene S.V., Hannon S.K., Turner T.R., Bell H.N.: Prostaglandin E₂ Administered by Subcutaneous Pellets Causes Local Inflammation and Systemic Bone Loss: A model for Inflammation-Induced Bone Disease. *Journal of Bone and Mineral Research;* 8(5):625-634, 1993.
- 22- Dray F., Charbonnel B., Mac Louf J.: Determination of PG's in Urine *J. Eur. Clin. Invest.* 5:311-316, 1975.
- 23- Dural Özalp A.E.: *Farmakoloji, İstanbul* 1990.
- 24- Elattar A.M.T., Lin S.H., Killoy J.W., Vanderhoek Y.J. and Goodson M.J.: Hydroxy fatty acids and prostaglandin formation in diseased human periodontal pocket tissue. *Journal of Periodontal Research* 21:169-176, 1986.

- 25- Erbenđi T.: Biyoloji Ders Notları. Dördüncü Baskı. Taş Matbaası İstanbul, 1990.
- 26- Erengül A.: Anesteziyoloji ve Reanimasyon II.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1995.
- 27- Euler, U.S. von and Elliasson, R.: Prostaglandins, pp.1, Academic Press. New York and London, 1967.
- 28- Farber A.P. and Seltzer S.: Endodontic Microbiology. I. Etiology. Journal of Endodontics. 14(7); 363-371 (1988).
- 29- Farr D., Pochal W., Brown M., Shapiro E., Weinfeld N. and Dziak R.: Effects of prostaglandins on Rat Calvarial Bone-Cell Calcium. Arch Oral Biol. 29(11) pp.885-91, 1984.
- 30- Ferreira H.S., Nakamura M. and Abreu Castro S.M.: The Hyperalgesic Effects of Prostacyclin and Prostaglandin E₂. Prostaglandins. 16(1):31-37, 1978.
- 31- Flanagan M.A. and Chambers J.T. Stimulation of Bone Nodule Formation in vitro by Prostaglandins E₁ and E₂ 130 (1):443-448, 1992.
- 32- Fröhlich J.: Urinary Prostaglandins Identification and Origin. Clin. Invest. 55:765-769, 1975.
- 33- Fuller K. and Chambers J.T.: Effect of Arachidonic Acid Metabolites on Bone Resorption by Isolated Rat Osteoclasts. Journal of Bone and Mineral Research. 4(2), 209-15, 1989.
- 34- Gebhardt C.M., Lippiello L., Bringhurst R.F. and Mankin J.H.: Prostaglandin E₂ Synthesis by Human Primary and Metastatic Bone Tumors in Culture. Clinical Orthopedics and Related Research. 196 (June) 300-305, 1985.

- 35- Godkin J.D., Bazer F.W., Lewis G.S., Geisert T.R.D., Roberts R.M.: Synthesis and release of polypeptides by pig conceptuses during the period of blastocyst elongation and attachment. *Biol Reprod.* 1982;27:977-987.
- 36- Goldsmith L.A.: *Biochemistry and Physiology of the skin. Volume II.* Oxford University Press, 411-438, 1983.
- 37- Gomes B.P.F.A., Drucker D.B. and Lilley J.D.: Association of specific bacteria with some endodontic signs and symptoms. *International Endodontic Journal*, 1994;27:291-298.
- 38- Goodson M.J., McClatchy K. and Revell C.: Prostaglandin induced Resorption of the Adult Rat Calvarium. *J. Dent. Res.* May-June 670-677, 1974.
- 39- Gorlin R.J.: Cysts of Jaws. Oral Floor and Neck. "Thoma's Oral Pathology. Ed. R.J.Gorlin. H.M. Goldman 6th ed., vol.2 C.V. Mosby St.Louis 1970" içinden, s:445-479.
- 40- Green K., Harmberg M., Samuelsson and Frolich J.C.: Adv in Prostaglandins and Tromboxane Res. 5:15:1978.
- 41- Hakeda Y., Nakatani Y., Hiramatsu M., Kurihara N., Tsunoi M., Ikeda E. and Kumegawa M.: Inductive Effects of Prostaglandins on Alkaline Phosphatase in Osteoblastic Cells, Clone MC3T3-E1. *J. Biochem.* 97, 97-104 (1985).
- 42- Hakeda Y., Hotta T., Kurihara N., Ikeda E., Maeda N., Yagyu Y., and Kumegawa M.: Prostaglandin E₁ and F_{2α} Stimulate Differentiation and Proliferation, Respectively, of Clonal Osteoblastic MC3T3-E₁ Cells by different Second Messengers in Vitro. *Endocrinology.* 121(6):1966-1974, 1987.

- 43- Hara K., Akiyama Y., Tajima T. and Shiraki M.: Menatetrenone inhibits Bone Resorption Partly Through Inhibition of PGE₂ Synthesis In Vitro: *Journal of Bone and Mineral Research*: 8(5):535-542, 1993.
- 44- Harris M., Jenkins V.M., Bennett A., Wills R.M.: Prostaglandin Production and Bone Resorption by Dental Cysts. *Nature*: 245:213-215, 1973.
- 45- Harris M. and Pannell G.: Fibrinolytic activity in dental cysts. *Oral Surgery*. June 818-826, 1973.
- 46- Harrison R.J., Lorenzo A.J., Kawaguchi H., Raisz G.L. and Pilbeam C.: Stimulation of Prostaglandin E₂ Production by Interleukin-1 α and Transforming Growth Factor α in Osteoblastik MC3T3-E₁ Cells. *Journal of Bone and Mineral Research*. 9(6):817-823, 1994.
- 47- Harvey W., Guat-Chen F., Gordon D., Meghji S., Evans A. and Harris M.: Evidence for Fibroblasts as the Major Source of Prostacyclin and Prostaglandin Synthesis in Dental Cyst in Man. *Arch Oral Biol*. 2:3:223-229, 1984.
- 48- Hayward A.M., Howard A.G., Neuman G.R., Wood D.D., Weichman M.B. and Van Sickle D.C. Prostaglandins in Inflammatory Bone Pathology. Mechanism and Therapeutic Benefit of Etodolac. *Agents and Actions* 26:314:310-318.
- 49- Horton W.E.: Action of Prostaglandin E₁ on Tissues which respond to Bradykinin *Nature*. Vol.200, November 30, 892-893, 1963.
- 50- Horton E.J., Raisz G.L., Oppenheim J.J.: Bone Resorbing Activity in Supernatant Fluid From Cultured Human Peripheral Blood Leukocytes. *Science* Vol.177, 793-795.
- 51- Iwu C. and Stenhouse D. The Microbiology of Periapical granulomas. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol*. 69:502-505, 1990.

- 52- Jones J.O. and Lally T.E.: Biosynthesis of immunoglobulin isotypes in human periapical lesions. *Journal of Endodontics* 6(8):672-677, 1980.
- 53- Kaley G., Weiner R.: Prostaglandin E₁: A potential Mediator of the inflammatory response. *Annals New York Academy of Sciences* 338-350, 1974.
- 54- Kawaguchi H., Pilbeam C.C., Harrison R.J. and Raisz G.L.: The Role of Prostaglandins in the Regulation of Bone Metabolism. *Clinical Orthopaedics and Related Resecrh*, 313:36-46, 1995.
- 55- Kayaalp.: Prostaglandinler ve Diğer Prostanoidler. *Farmakoloji Ders Kitabı*, Cilt 2, 5.baskı, 2587-2613, 1990.
- 56- Klein C.D., Raisz G.L.: Prostaglandins: Stimulation of Bone Resorption in Tissue Culture. *Nature* 245, September 28, 1973.
- 57- Klein-Nulend J., Pilbeam C.C. and Raisz G.L.: Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on Prostaglandin E₂ Produciton in Cultured Mouse Parietal Bones. *Journal of Bone and Mineral Research*. 6(12):1339-1344, 1991.
- 58- Klein-Nulend J., Pilbeam C.C., Harrison R.J., Fall M.P. and Raisz G.L. Mechanism of Regulation of Prostaglandin Production by Parathyroid Hormone, Interleukin-1 and Cortisol in Cultured Mouse Parietal Bones. *Endocrinology* 1255:2503-2510, 1992.
- 59- Kumar R., Solomon M.: Prostaglandins in Cutaneous Biology *Arch Derm.* Vol. 106, July 101-107, 1972.
- 60- Kurzrok R. and Leib C.C.: Biochemical studies on human semen. II. Action of Semen on human uterus. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 28:268, 1930.

- 61- Lerner H.U., Jones L.I. and Gustafson T.G.: Bradykinin, A New Potential Mediator of Inflammation-induced Bone Resorption: Arthritis and Rheumatism. Vol. 30, No.5, 531-39, May 1987.
- 62- Lessard M.G., Torabinejad M. and Swope D.: Arachidonic Acid Metabolism in Canine Tooth Pulp and the Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Journal of Endodontics: 12(4):146-149, 1986.
- 63- Marusic A. and Raisz G.L.: Cortisol Modulates the Actions of Interleukin-1 α on Bone formation, resorption and Prostaglandin Production in Cultured Mouse Parietal Bones Endocrinology. 129(5):2699-2706, 1991.
- 64- Matejka M., Porteder H., Ulrich W., Watzek G. and Sinzinger H.: Prostaglandin Synthesis in Dental Cysts. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 23:190-194, 1985.
- 65- Miani C., Patrono C., Fossato L., Ciabattoni G., Deli R. and Pugliese F.: Prostaglandin E₂ and F_{2 α} in Tooth germs. J. Dent Res. 57(5-6):702, May-June 1978.
- 66- Miller C.S., Marks C.S.: Effects of prostaglandins on the skeleton. Bone Repair and Regeneration. 21:3:393-400 (1994).
- 67- Morse K.D.: Immunologic aspects of pulpal-periapical diseases. Oral Surg. 43(3):436-451, 1977.
- 68- Natkin E., Oswald J.R. and Carnes I.L.: The relationship of lesion size to diagnosis, incidence, and treatment of periapical cysts and granulomas. Oral Surg. 57(1):82-93, 1984.
- 69- Nicholas S., Torabinejad M., Blankenship J. and Bakland L.: The Concentration of Prostaglandin E₂ in Human Periradicular Lesions. 17(3):97-100, 1991.
- 70- Ohm K., Albers K. and Lisboa P.B.: Measurement of eight prostaglandins in human gingival and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and Radioimmunoassay. Journal of Periodontal Research. 19:501-511, 1984.

- 71- Piattelli A., Artese L., Rosini S., Quaranta M. and Musiani P.: Immune Cells in Periapical Granuloma: Morphological and Immunohistochemical Characterization. *Journal of Endodontics*. 17(1):26-29, 1991.
- 72- Pulver H.W., Taubman A.M. and Smith J.D.: Immune Components in Human Dental Periapical Lesions. *Archs. Oral Biol*. 23:435-443, 1978.
- 73- Raisz G.L., Sandberg L.A., Goodson M.J., Simmons A.H., Mergenhagen E.S.: Complement-Dependent Stimulation of Prostaglandin Synthesis and Bone Resorption. *Science*. 185:789-791, 1970.
- 74- Raisz G.L., Seyberth W.H.: Effect of Prostaglandin endoperoxides and metabolites on bone resorption in vitro. *Nature*. 267:532-534, 1977.
- 75- Raisz G.L., Vanderhoek Y.J., Simmons A.H., Kream E.B. and Nicolaou C.K.: Prostaglandin Synthesis by Fetal Rat Bone in Vitro: Evidence for A role of Prostacyclin. *Prostaglandins*. 17(6):905, 1979.
- 76- Raisz G.L., Nuki K., Alander B.C. and Craig G.R.: Interactions between bacterial endotoxin and other stimulators of bone resorption in organ culture. *Journal of Periodontal Research*. 16:1-7, 1981.
- 77- Rigas B., Lewis A.R., Austen F.K., Corey J.E. and Levine L.: Identification and Quantitation of Arachidonic Acid Metabolic Products in Rabbit, Rat and Human Saliva. *Archs Oral Biol*. 28(11):1031-1035, 1983.
- 78- Samuelsson B., Granström E., Green K., Hamberg M. and Hammarström S.: Prostaglandins. 669-695, 1975.
- 79- Schonfeld E.S., Greening B.A., Glick H.D., Frank L.A., Simon H.J. and Herles M.S.: Endotoxic activity in periapical lesions. *Oral Surg*. 53(1):82-88, 1988.

- 80- Seltzer S., Farber A.P.: Microbiologic factors in endodontology Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 78(5):634-645, 1994.
- 81- Shinoda S., Murayama Y. and Okada H.: Immunopathological Role of Pulpal Tissue Components in Periapical Pathosis. I Detection of "New" Antigens in Modified Dog Pulpal Extracts. Journal of Endodontics. 12(9):388-395, 1986.
- 82- Show J.E. and Ramwell P.W.: Methods of Biochem. Analysis. 17:325:1969.
- 83- Spouge J.D.: Inflammation of the tooth pulp and periapical region. Oral Pathology. "Ed: J.D. Spouge C.V.Mosby Co., 1st ed. StLouis 1975 içinden" s:41.
- 84- Stokke T.O Lipids in the walls and contents of Jaw Cysts. Scand. J. Dent. Res. 84:409-412, 1976.
- 85- Sundquist G.: Toxonomy, ecology and pathogenicity of the root canal flora, Oral Surg. 78:522-530, 1994.
- 86- Tashjian H.A., Voelkel F.E., Lazzaro M., Goad D., Bosma T. and Levine L.: Tumor Necrosis Factor- α (Cachectin) Stimulates Bone Resorption in Mouse Calvaria via a Prostaglandin-Mediated Mechanism. Endocrinology. 120(5):2029-2036, 1987.
- 87- Taşar F., "Ağıza Ait İltihaplı Olgularda Prostaglandin Benzeri Aktivite Düzeyleri ile İlgili Değişikliklerin İncelenmesi", Doçentlik Tezi, Ankara, 1979.
- 88- Torabinejad M. and Bakland K.L.: Immunopathogenesis of chronic periapical lesions. Oral Surg. 46(5):685-699, 1978.
- 89- Torabinejad M. and Bakland K.L.: Prostaglandins: Their possible role in the pathogenesis of pulpal and periapical diseases, part 2. Journal of Endodontics. 6(10):769-776, 1980.

- 90- Torneck D.C.: Changes in the Fine Structure of the Human Dental Pulp Subsequent to Carious Exposure. *Journal of Oral Pathology*, 6:82-95, 1977.
- 91- Türker N.M., Türker K.R.: A study on the Peripheral Mediators of Dental Pain. *Experientia* 30/8 932-933, 1974.
- 92- Türker N.M.: Ağrılı ve Ağrısız İltihabi Dentoalveoler Dokuda Prostaglandin Seviyesi. *İ.Ü.Dişhekimliği Fak. Dergisi*, 14(3), 234-247, 1987.
- 93- Vaes G.: Cellular Biology and Biochemical Mechanism of Bone Resorption. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 231:239-271, 1988.
- 94- Wang Y.W., Stashenko P.: Kinetics of Bone-resorbing Activity in Developing Periapical Lesions. *J Dent Res*. 19:1362-1366, 1991.
- 95- Wang Y.C. and Stashenko P.: Characterization of Bone-Resorbing Activity in Human Periapical Lesions. *Journal of Endodontics*. 19(3):107-111, 1993.
- 96- Wilson L., McConnell L.J.: In vitro effects of Progesterone and Estradiol on Uterine prostaglandin production in the pregnant rat. *Biology of Reproduction* 45, 290-294, (1991).
- 97- Yamasaki K., Shibata Y., Fukuhara T.: "The Effect of Prostaglandins on Experimental Tooth Movement in Monkeys", *J. Dent. Res.*, 61(12), 1444-6, 1982.
- 98- Yu M.S. and Stashenko P.: Identification of Inflammatory Cells in Developing Rat Periapical Lesions. *Journal of Endodontics*. 13(11):535-540, 1987.
- 99- Zmener O.: Macrophages isolated from periapical granuloma.: A scanning electron microscopic study. *Oral Surg*. 58(3):330-335, 1984.

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Mardin'de doğdum. İlk öğrenimimi Moda İlkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Kadıköy Kız Lisesinde tamamladım. 1987 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine girdim. 1992 yılında mezun oldum. Aynı yıl Fakültenin Ağız-Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalına doktora öğrencisi olarak girdim. Halen aynı anabilim dalında görev yapmaktayım.