

# Periodontal Hastalıklarda Prostaglandinlerin Rolü ve Periodontal Tedavide Non-steroid Antienflamatuvar İlaçların Kullanımı

*The Role of Prostaglandins in Periodontal Diseases and the Usage of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Periodontal Treatment*

Saynur VARDAR Haluk BAYLAS

Ege Üniversitesi, Dışhekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, İzmir

## Özet

Bu derleme periodontal hastalık patogenezinde prostaglandinlerin (PG) rolünü, PG'leri inhibe eden non-steroid antienflamatuvar (NSAE) ilaçların periodontal hastalık üzerine etkilerini ve periodontal tedaviye potansiyel katkılarını özetlemektedir.

Periodontal doku yıkımı dental plak bakterilerinin yanı sıra konak enzimler ve arachidonik asit metabolitleri gibi medyatorlar tarafından uyarılan immunoenflamatuvar olayların bir sonucudur. PG'ler periodontitİN ilerlemesinde merkezi rol sahiptir ve PGE<sub>2</sub> alveol kemiği yıkımının en önemli uyaranıdır. *In vivo* çalışmalar NSAE ilaçların alveol kemiği kaybını baskılamada ve dişeti itibabını azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Ancak klasik NSAE ilaçların uzun süreli kullanımı yan etkilere neden olabilir. Seçici COX-2 inhibitörlerinin klasik NSAE ilaçlardan daha iyi risk/yarar oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda seçici COX-2 inhibitörlerinin periodontal hastalıklar üzerine etkisi araştırılmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** prostaglandinler, periodontal hastalıklar, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, kemiği yıkımı, enfiamasyon

## Abstract

This review summarizes the role of prostaglandins (PGs) in pathogenesis of periodontal disease and also the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibiting PGs on periodontal disease, together with their potential contribution to periodontal treatment.

Periodontal tissue destruction occurs as a result of dental plaque bacteria and also immunoenflammatory process induced by mediators like host enzymes and arachidonic acid metabolites. PGs play a central role in progression of periodontitis and PGE<sub>2</sub> is a potent inducer of alveolar bone resorption. In vivo studies have demonstrated that NSAIDs are effective in inhibiting alveolar bone loss and reducing gingival inflammation. However, long-term use of conventional NSAIDs can cause side effects. It has been reported that selective COX-2 inhibitors would provide a better clinical risk/benefit ratio than conventional NSAIDs. Recently, the effects of selective COX-2 inhibitors on periodontal diseases have been studied.

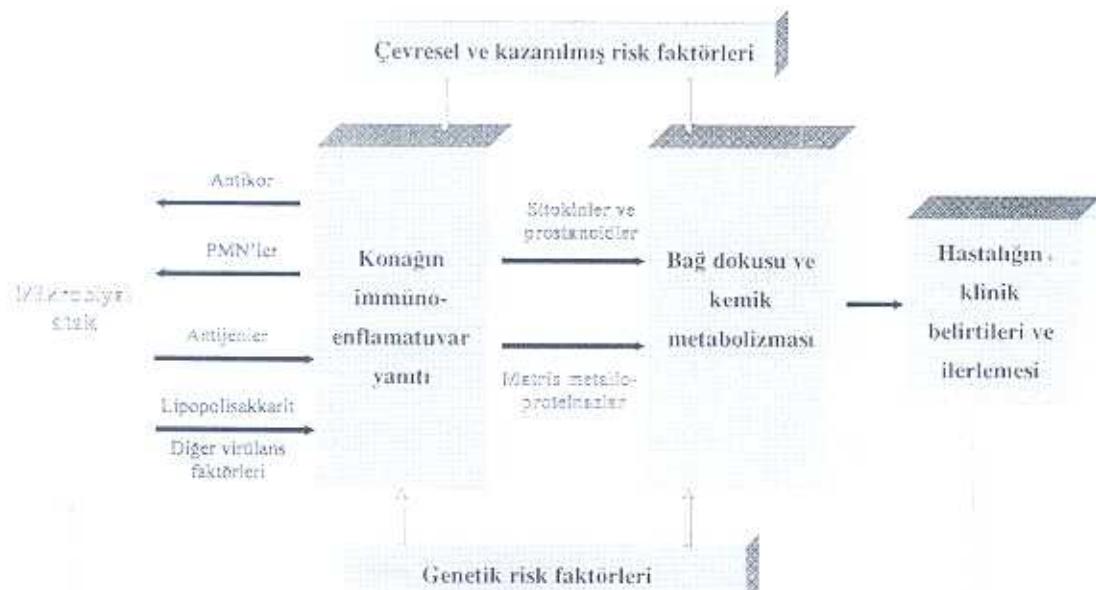
**Keywords:** prostaglandins, periodontal diseases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, bone loss, inflammation

## Giriş

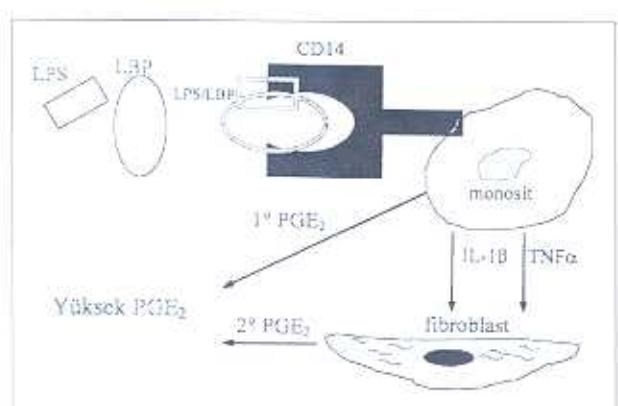
Mikrobiyal dental plak, periodontal hastalığı neden olan temel faktördür. Periodontal hastalığın bakteri gereklili bir faktör olmasına karşın, konağın bakteriye karşı olan reaksiyonu hastalığın gelişimini önemli

düzeyde etkilemektedir.<sup>1</sup> Bakteri, doku yıkımına çoğunlukla konak savunma sistemini aktive ederek indirekt olarak neden olur. Koruma ve savunmayı sağlayan konak sistemleri aynı zamanda yıkımdan da sorumludur.<sup>1</sup> Periodontal hastalık patogenezinde

## Periodontitisin patogenezi



**Şekil 1.** Periodontitisin patogenezinde rol oynayan mekanizmlar (Page ve Kornman'dan<sup>2</sup> alınmıştır.)



**Şekil 2.** LPS ile uyarılan PGE<sub>2</sub> salımının hücresel mekanizmları

LPS: Lipopolisakkarit; LBP: Lipit taşıyan protein;

PGE: Prostaglandin; IL: Interlokin; TNF: Tumor nekroze eden faktör

konak savunma sistemini etkileyen çok çeşitli faktörler vardır (Şekil 1).<sup>2</sup> Antijenlerin ve diğer virülsans faktörlerinin oluşturduğu mikrobiyal saldırıyla karşı konak savunma sistemi enflamatuar veimmün yanıt ile karşılık verir. Konak yanıtı, bağ dokusu ve kemik yıkımına neden olan sitokinlerin, eikosanoid-

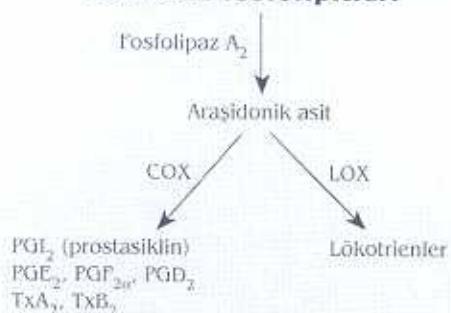
lerin (prostanoidler ve lökotrienler) ve diğer enflamatuar medyatörlerin (kininler, kompleman aktivasyon ürünleri ve matris metalloproteinaz (MMP)'ları) üretimine neden olur. Bu olayların tümü genetik ve çevresel risk faktörleri ile yönlendirilir. Periodontal hastalıktta klinik görüntü, bu olayların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>1,2</sup>

Eikosanoidler grubunda olan prostaglandinler PG'ler, periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynalar. Salımlarında, monosit/makrofajların membranlarında bulunan CD-14 reseptörü aktif görev alır (Şekil 2).<sup>3</sup> Bu özellikleri ile monosit/makrofajların periodontitisin patogenezinde merkezi işlevleri vardır. Gram-negatif periodontopatojenlerin temel virülsans komponenti olan lipopolisakkarit (LPS) biyo-filmle kaplanır ve dişeti dokusu içine girerek lipit bağlayan proteine (LBP) bağlanır. İnsan serum proteini olan LBP spesifik olarak LPS ile kompleks oluşturup monositik CD-14'e tutunur ve monositleri aktive eder. CD-14 reseptörü, monosit membranının dış yüzeyinde bulunan bir proteindir ve LPS/LBP kompleksine yüksek afinitye gösterir. LPS, düşük

seviyelerde monosit/makrofajları CD-14 ekspresyonu ile etkilerken, yüksek konsantrasyonlarda diğer hücreleri de etkiler. CD-14; PGE<sub>2</sub>, interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve tümör nekroze eden faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) salımını stimule eder. Bu PGE<sub>2</sub> salımı, bakteriyel olarak uyanan primer PGE<sub>2</sub> salımıdır. LPS, siklooksijenaz (COX) enziminin yeniden sentezini endüksiyon ve böylece PGE<sub>2</sub>'nin enflamatuvar dozda sekresyonunu artırır. LPS yanıt, uyarılmış T hücrelerinin majör ürünü olan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ile de artırılır. Monositik stimulasyon, hızla IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  salımını artırır. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ , sadece monositlerde değil, fibroblastlarda da PGE<sub>2</sub> salımının önemli uyarıcıdır ve fibroblastların hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak, PG ve MMP sentezi ve salımı için sinyal gönderilir. Bu fibroblastik salım, sekonder (konaga bağlı) PGE<sub>2</sub> salımıdır. Hem primer hem de sekonder yolla patolojik düzeylerde artan PGE<sub>2</sub>, alveol kemiği yüklemi uyarır.<sup>3,4</sup>

Hücre membran fosfolipitlerinden fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin etkisiyle ayrılan araşidonik asit (AA), PG'lerin öncü moleküldür. AA, 20 karbonlu doymamış yağ asidi olup lokal metabolizması, siklooksijenaz (COX) ve lipoksjenaz (LOX) enzim sistemleriyle yönlendirilir. COX enziminin aktivasyonu sonucu PG'ler, tromboksanlar ve prostasiklin, LOX yolu ile de hidroksilekosatetraenoik asitler (HETE'ler) ve lökotrienler oluşur. PG'ler hücre içinde tutulmazlar ancak bir uyarana karşı hızla sentezlenip salımlar.<sup>5</sup> Prostanoidlerin en önemlileri: prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ), prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) ve tromboksan B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>)'dır (Şekil 3).<sup>6</sup>

### Membran fosfolipitleri



Şekil 3. Araçidonik asit metabolitleri (eikosanoидler).

COX: Siklooksijenaz; LOX: Lipoksjenaz;  
PG: Prostaglandin; TX: Tromboksan

### Siklooksijenaz (COX) İzoenzimleri

Araçidonik asit (AA)'dan PG oluşumunu sağlayan COX enziminin önceleri tek enzim olduğu bilinirken<sup>7</sup> 1991 yılında ikinci bir COX enzimi izole edilmiş<sup>8</sup> ve COX-1'e, yapısal COX enzimi; COX-2'ye de, endüklenebilir COX enzimi adı verilmiştir. COX-2; enflamasyon, mitogenez ve özel sinyal iletimi ile ilgili iken, COX-1'in koruyucu (*housekeeping*) gen olduğu hipotezi ortaya atılmıştır.<sup>9</sup>

COX-1; gastrointestinal traktsta, böbreklerde ve diğer dokularda homeostatik veya koruyucu (*housekeeping*) fonksiyonları yönlendiren ve pek çok dokuda yapısal olarak oluşan bir enzimdir. Normal hücre membranında sinyal iletimini yönlendirmek için gereklidir. COX-1, gastrointestinal fonksiyonları düzenleyen PG'lerin (PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>) üretimini ve trombosit agregasyonunu uyarın ve normal hemostazın devamlılığına yardım eden TXA<sub>2</sub>'nın üretimini başlatır ve böbrek fonksiyonlarını düzenler. COX-1 yoluyla yapılan PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>, mide asidi sekresyonunu azaltır ve mide mukozasında direkt vazodilatör etki yaratır. Böylece gastrointestinal sisteme hücre koruyucusu görevi üstlenir.<sup>9</sup>

COX-2; romatoid artrit gibi çeşitli enflamatuvar durumlarda endüklenen bir enzimdir. Bu da ağrı, enflamasyon ve ateş oluştururan PG'lerin üretimine yol açar. COX-2 mRNA ekspresyonu, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinler ve endotoksin gibi enflamatuvar uyarılara cevap olarak endüklendir. COX-2'nin biyosentezi; mast hücrelerinde sitokinler, epitelial hücrelerde mitojenler, fibroblastlarda büyümeye faktörleri, monosit ve makrofajlarda ise LPS tarafından başlatılır.<sup>10-13</sup>

### Prostaglandinler

Uzun yıllardır, romatoloji, ortopedik cerrahi ve perodontoloji gibi çeşitli alanlarda PG'lerin ve diğer AA metabolitlerinin enflamasyon ve kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Tüm PG'ler içinde en önemli olanlar PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'dır ve biyolojik olarak majör aktif PG'ler olarak tanımlanmaktadır.<sup>5,10</sup> Enflamasyonda, PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  seviyeleri artmaktadır.<sup>5</sup> Periodontal hastalıkta PG'lerin rolü ile ilgili çalışmalar çoğunlukla PGE<sub>2</sub> üzerinde odaklanmıştır, çünkü PGE<sub>2</sub> kemik rezorpsiyonunun

temel uyarıdır.<sup>5</sup> Diğer PG'lerin etkisi ile ilgili az sayıda çalışma vardır.

PGE<sub>2</sub>, periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynayan ve COX enzimlerinin etkisiyle hücre membran fosfolipitlerinden salinan, enfiamasyonun önemli biyokimyasal medyatörlerinden biridir. Vazoletasyonu endüksler ve kizanıklık, ödem gibi klinik belirtileri oluşturan kapiller geçirgenliği artırır.<sup>14</sup> Vazoaktif etkileri; bradikinin, histamin ve kompleman komponentleri ile sinerjiktir. Enflamatuar hücre enfiltasyonunu artırır. PGE<sub>2</sub>, periodontitte görülen alveoler kemigi yükünün en önemli medyalörüdür.<sup>10,14-16</sup> Bu etki, kemikte yüksek cAMP seviye ve osteoklast sayısında artışla bağlantılıdır. Komplemanın klasik veya alternatif yolla aktivasyonu, PGE<sub>2</sub>'ye bağlı mekanizmalarla kemik rezorpsiyonu endüksler. Düşük seviyelerdeki PGE<sub>2</sub>, optimal MMP salınımı için gereklidir. Ancak yüksek PGE<sub>2</sub>; IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  salımını ve MMP gen aktivitesini baskılabilir. Yüksek PGE<sub>2</sub> seviyeleri, periodontal hastalıktıca oluşan ekstraselüler matris (ESM) yükiminin düzeyini kontrol etmede feedback inhibitör olarak rol oynar.<sup>17</sup> PGE<sub>2</sub>, hem COX-1 hem de COX-2 tarafından sentezlenir, ancak farklı işlevleri üstlenirler. Normal fizyolojik olayların devamında COX-1 yoluyla sentezlenen PGE<sub>2</sub> gereklidir. Enflamasyonda artan PGE<sub>2</sub>, COX-2 yoluyla sentezlenir ve patolojik olaylarda görevlidir. COX-2'ye bağlı PGE<sub>2</sub> sentezi enflamatuar kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynar.<sup>9</sup>

IL-6 sentezini uyaran enflamatuar ajanlar COX-2 yoluyla yapılan PGE<sub>2</sub> sentezini artırırlar. Ancak COX-1, IL-6 sentezini uyarır, çünkü COX-1 bir çok hücrede yapısal olarak sentezlenmektedir. Biyolojik düzeylerdeki PGE<sub>2</sub>, IL-6 sekresyonunu baskularken patolojik düzeylerde IL-6 seviyelerini artırır.<sup>18</sup> IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  da AA salımını ve böylece PGE<sub>2</sub> üretiminin etkileri. Bu proenflamatuar sitokinler aynı zamanda COX-1 mRNA seviyesini etkilemsiz COX-2 mRNA yapımında artışa yol açarlar.<sup>19</sup> PGE<sub>2</sub>'nin enflame dişetindeki primer kaynağı monosit ve fibroblastlardır.<sup>11,14</sup> IgG, IgA, IgE reseptörleri, IL-1, TNF- $\alpha$ , LPS, kompleman elemanları ve IL-6 gibi pek çok immunolojik uyarıcı PGE<sub>2</sub> sentezini uyarır.<sup>20</sup> PGE<sub>2</sub> immün sisteme antijen sunan makrofajları, antikor yapımından sorumlu B-lenfositlerini, tümör hücrelerini, viral olarak enfekte hücreleri öldüren ve Ig

üretimi için B hücrelerine yardım eden T hücrelerini etkiler.<sup>20</sup>

PGE<sub>2</sub> gibi PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'nın da enflame dişeti dokularında normal dokulardan daha yüksek olduğu<sup>5,21</sup> ve maymunlarda oluşturulan deneyel periodontitte dişeti ollu sıvısında (DOS) artığı bildirilmiştir.<sup>6</sup> PGE<sub>2</sub> fizyolojik olaylarda da rol almasına karşın PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'nın fizyolojik önemi çok azdır ve daha çok patolojik olaylarda ilişkilidir.<sup>5</sup> Periodontal hastalıkların patogenezinde PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'nın rolünü inceleyen sınırlı sayıda araştırma vardır. Son yıllarda, *in vitro* ortamda insan dişeti fibroblastlarında, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 'nın osteoklast oluşumunu ve kemik rezorpsiyonunu uyaran IL-6 seviyesini ve MMP-1 yapımını artırarak periodontal hastalık patogenezile ilişkili olabileceğini bildirilmiştir.<sup>22,23</sup> Böylece PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  gerek kemik rezorpsiyonunda gerekse bağ dokusu yükümında rol oynamaktadır.

## Periodontal Hastalık Patogenezinde Prostaglandinlerin Rolü

Yüksek PG seviyeleri ile periodontal hastalığın şiddeti arasındaki ilişki çok sayıda araştırmacının ilgisini çekmiştir. İlk kez 1970'lerin başında Goldhaber<sup>24</sup> doku kültürlerinde fare kalvaryasının kemik rezorpsiyon mekanizmasını incelerken, enflame dişeti biyopsilerinde ortaya çıkan PG'lerin kemik rezorpsiyonunu artırdığını bildirmiştir. 1974 yılında Goodson ve ark.<sup>25</sup> sağlıklı dişeti ile karşılaştırıldığında enflame dişeti dokusunda PGE<sub>2</sub>'nin 10 kat arttığını bildirmiştir. Gingivitis ve periodontitisli hastalarda DOS-PGE<sub>2</sub> seviyeleri karşılaştırıldığında periodontitisli bölgelerdeki DOS-PGE<sub>2</sub> seviyelerinin gingivitisli hastalardan önemli düzeyde yüksek olduğunu ortaya konmuştur. Böylece, periodontitisli bölgelerdeki yüksek PGE<sub>2</sub> seviyelerinin, aktif lezon varlığını gösterdiği hipotezi ortaya atılmıştır.<sup>26</sup>

Periodontal dokulardaki ve DOS'daki PGE<sub>2</sub> seviyeleri ile periodontal hastalığın klinik görüntüsü arasında bir ilişki vardır.<sup>14</sup> Deneyel gingivitis oluşturulan bireylerin DOS'lardaki PGE<sub>2</sub> seviyeleri 4. haftada başlangıç düzeylerinin 2-2,5 katına çıkmıştır ve bu değer kanama skorlarındaki artışla ilişkili bulunmuştur.<sup>27</sup> Ohm ve ark.'nın<sup>28</sup> çalışmasında, 7 sağlıklı, 17 gingivitisli ve 26 periodontitisli hastadan alınan dişeti örneklerinde sekiz farklı AA metaboliti

ölçülmüş.  $\text{PGE}_2$  ve  $\text{PGF}_{2\alpha}$  seviyelerinin sağlıktan periodontitise giderken, hastalık şiddetiyle paralel olarak arttığı saptanmıştır. Mendieta ve ark.<sup>21</sup> da kronik periodontitili hastaların dişeti örneklerinde  $\text{PGE}_2$  ve  $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın arttığını bildirmiştirlerdir. Deneyel periodontitis oluşturulan maymunlarda DOS- $\text{PGE}_2$  ve  $\text{PGF}_{2\alpha}$  seviyeleri 12 ay süreyle değerlendirildiğinde, 3. ayda DOS- $\text{PGE}_2$  seviyeleri ile birlikte kuzarlık, kanama, ataşman ve kemik kaybında önemli artış olduğu bildirilmiştir.<sup>6</sup> 6. ayda DOS- $\text{PGE}_2$  ve  $\text{PGF}_{2\alpha}$  seviyelerinin maksimuma çıktığı, kemik ve ataşman kaybının devam ettiği, daha sonra 12. ayda değerlerin başlangıç düzeylerine döndüğü ortaya konmuştur. DOS- $\text{PGE}_2$  seviyeleri 6. ayda başlangıç düzeylerinin 6 katı,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  seviyeleri ise başlangıç düzeylerinin 3 katına ulaşmıştır.<sup>6</sup>

PG seviyelerinin geniş bir aralıktaki saptanması, bağ dokusundaki enflamatuvardan hücre konsantrasyonlarındaki farklılıklara bağlı olabilir.<sup>25</sup> Aktif ataşman kaybı olan bölgelerde daha yüksek, inaktif bölgelerde düşük DOS- $\text{PGE}_2$  seviyeleri olması nedeniyle de DOS- $\text{PGE}_2$  seviyelerinin geniş bir aralıktaki seyrettiği bildirilmiştir.<sup>26,29</sup> Periodontal hastalığın alevlenme ve duraklama dönemlerinde  $\text{PGF}_2$  seviyeleri değişiklik gösterir. Bu nedenle sondalandan cep derinliklerinde eşitlik olan bölgelerde farklı düzeylerde  $\text{PGE}_2$  seviyeleri saptanabilmektedir.<sup>3,30</sup> Periodontal hastalık patogenezinde, hayvan ve insanlarda  $\text{PGE}_2$ 'de 2 basamaklı bir yükselme gözlenir.<sup>3</sup> İlk artış, sağlıklı dan gingivitise geçişte görülür ve enflamasyonun yerleşiminin işaretidir.  $\text{PGE}_2$ 'deki ikinci yükselme birinciden 3-6 kat fazladır ve ataşman ile kemik kaybının göstergesidir. Bu iki basamakta, geçişte sağlanan uyarının ne olduğu bilinmemektedir. İnsanlarda, deneyel gingivitiste bu geçiş Gram-pozitiften Gram-negatif floraya geçişin olduğu 3. ve 4. haftalar arasına denk gelir. Gingivitis gelişimi sırasında Gram-negatif floranın yerleşmesi ve periodontitiste devam etmesi  $\text{PGE}_2$ 'nin enflamatuvardan yükselisinin sorumlusudur. Ataşman ve kemik yükümlü ilişkili yüksek DOS- $\text{PGE}_2$  seviyeleri bakteriyel ürünlerin derin dokulara penetrasyonunun bir sonucu olabilir.<sup>3</sup>

DOS- $\text{PGE}_2$  konsantrasyonu hastalığın klinik ve subklinik bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bu medyatörün DOS konsantrasyonu periodontal hastalığın şiddeti ile pozitif ilişkilidir ve sağlıktan gingivitise,

kronik, aktif ilerleyen, inatçı ve agresif periodontitise giderken progresif yükselme gösterir.<sup>10,30,31</sup> Yüksek risk grubunu oluşturan periodontal hastalıklarda (agresif periodontitis, inatçı periodontitis, ensüline bağlı diyabetle oluşan periodontitis) LPS'ye lokal ve sistemik monositik cevap artmaktadır.<sup>4,10,32,33</sup> Yüksek risk grubu hastalarda anormal  $\text{PGE}_2$  sekresyonu periodontal hastalığa duyarlılık için bir risk göstergesi olarak düşünülebilir.<sup>14,30</sup> Agresif periodontitili hastalarda sağlıklı bölgelerde bile DOS- $\text{PGE}_2$  seviyesi yüksektir. Agresif periodontitis hastalarındaki sig cepler kronik periodontitis hastalarındaki sig ceplerden, hatta derin ceplerden bile, gelecekte oluşabilecek ataşman kaybı açısından daha yüksek riske sahiptir. Agresif periodontitis hastalarında klinik olarak sağlıklı bölgelerde bile bu medyatörün yüksek olması, periodontal sağlığından ve kronik periodontitistin farklı olarak agresif periodontitiste lokal enflamatuvardan yanıtta sistemik enflamatuvardan yanıtın varlığını gösterir. Agresif periodontitiste görülen bu durum diğer yüksek risk grubu hastalarda da mevcuttur.<sup>3,14,32,33</sup> Yüksek risk grubunu oluşturan periodontitili hastaların tedaviye yanıtı da değişmektedir. Collins ve ark.<sup>34</sup> 23 kronik periodontitis, 5 inatçı periodontitis ve 7 agresif periodontitili hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası DOS- $\text{PGE}_2$  seviyelerini incelemiştirlerdir. Araştırmacılar kronik periodontitili hastalarda diş yüzeyi temizliği (DYT) ve kık yüzeyi düzleştirmesi (KYD) işleminden 6 hafta sonra önemli bir düşüş saptarlarken diğer 2 gruba ek olarak 2 hafta süreyle tetrasiklin veya amoksisilin+klavulanat uygulanmasına rağmen agresif periodontitis ve inatçı periodontitis hastalarında DOS- $\text{PGE}_2$  seviyelerinde önemli bir düşüş gözleymemişlerdir. Kronik periodontitis hastalarının aksine diğer 2 gruptaki bakteriyel azalma lokal DOS- $\text{PGE}_2$  yanıtını hafifletmemekte, bakteriyel azalmaya rağmen aşırı  $\text{PGE}_2$  yanıtını devam etmektektir.<sup>34</sup>

DOS- $\text{PGE}_2$  seviyesi, periodontal hastalık aktivitesinde risk faktörü olarak öngörülen bir değer taşır. Dişetindeki lokal  $\text{PGE}_2$  seviyelerinin ataşman kaybıyla ölçülen periodontal yıkım ile büyük oranda ilişkili olduğu ortaya konmuştur.<sup>35</sup> Gelecek 6 ayda ataşman kaybı riski taşıyan hastalarda ölçülen  $113 \pm 9.0$  ng/ml'lik DOS- $\text{PGE}_2$  değeri, ataşman kaybı olmayan bireylerin değerlerinden daha yüksek bulunmuş-

tur.<sup>33</sup> Bu gözlem, periodontal hastalık aktivitesi için bir risk faktörü olarak DOS-PGE<sub>2</sub>'nin öngörülen değerinin tabanını oluşturmuştur ve ataşman kaybı için eşik değer 66,2 ng/ml olarak saptanmıştır. Gelecekteki 6 ay içerisinde oluşabilecek ataşman kaybı için bu değer bir risk göstergesi olarak belirlenmiştir.<sup>3</sup> Bu durumda sadece aktif bölgeler risk altında değildir ve o anda klinik olarak stabilité gösteren bölgeler de gelecekte ataşman kaybı riski taşımaktadır. PGE<sub>2</sub> seviyeleri aktif periodontal yıkımın bir göstergesi olabildiği gibi gelecekte oluşabilecek yıkımın da habercisi olabilir ve ataşman kaybı oranı ile bakteri-konak arasındaki etkileşimi yansıtır.<sup>6</sup>

### **NSAE ilaçlar ve Etki Mekanizmaları**

NSAE ilaçlar, COX enzimlerini direkt olarak inhibe ederek prostanoïdlerin oluşumunu ve salınızı azaltırlar. Bu grup ilaçlar, analjezik, antipyretik ve anti-enflamatuar özelliklere sahip, etki mekanizmaları bakımından steroid ve opioid analjeziklerden farklılık gösteren heterojen bileşiklerdir. NSAE ilaçların çoğunluğu zayıf organik asitlerdir ve prototipleri aspirin olduğu için aspirin benzeri ilaçlar olarak tanımlanmaktadır.<sup>5</sup>

NSAE ilaçların diğer olası etkileri; lizozomal membran stabilizasyonu, histamin, serotonin ve bradikinin gibi mediyatörlerin inhibitörudur. Bu etkiler, ilaçın tipine göre değişkenlik gösterebilir. NSAE ilaçlar asidik yapıda olduklarından düşük pH'lı enflame dokuda iyi biyodağılm gösterirler.<sup>7</sup>

Klasik anti-enflamatuar ilaçların daha çok COX-1 enzimini, yeni kuşak seçici COX-2 inhibitörlerinin ise COX-2 enzimini seçici olarak inhibe etkileri bildirilmiştir. Aspirin, indometazin, piroksikam, naproksen, ibuprofen gibi anti-enflamatuarlar klasik anti-enflamatuar ilaçlar grubunu, nimesulid, flosulid, meloksikam, NS-398, selekksib ise seçici COX-2 inhibitörlerini oluşturmaktadır.<sup>12,13</sup>

### **NSAE ilaçların Periodontal Hastalıklar Üzerine Etkisi**

Periodontal hastalık patogenezinde konağın immünonenflamatuar yanının etkili olduğu gerçeği ortaya atıldıktan sonra, AA metabolitlerinin periodontal hastalıklarındaki rolünü anlamak ve bu mediyatörleri

kontrol altına almakla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. 1971 yılında aspirin ve aspirin benzeri ilaçların PG sentezini ve salınızı inhibe ettiği yayımlanından sonra,<sup>11</sup> periodontolojide ilk kez 1973 yılında Goldhaber ve ark.<sup>24</sup> PG sentezinin indometazin ile baskılannmasının doku kültüründe kemik yıkımını %50 oranında azalttığını rapor etmişlerdir. 1974 yılında Goodson ve ark.<sup>25</sup> enflame diseti dokusunda PGE<sub>2</sub> seviyelerinin yükseldiğini bildirmelerinden kısa bir süre sonra NSAE ilaçların periodontal tedavide kullanımıyla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Romatoid artrit nedeniyle 5 yıl ve daha uzun süredir NSAE ilaç kullanan 75 hastada alveol kemigi kaybının daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>50</sup> NSAE ilaçların bu etkilerinin görülmesinden sonra çeşitli anti-enflamatuar ilaçlar hayvan ve insanlarda uzun süreli olarak periodontal hastalıklarda kullanılmıştır (Tablo 1, 2). Bu araştırmalarda, NSAE ilaçların periodontal hastalıkların tedavisinde diş yüzeyi temizliği (DYT) ve kök yüzeyi düzlestirmesi (KYD) işlemlerine ek yarar sağladığını bildirilmiştir.

Periodontal tedavide NSAE ilaçlar; periodontitisin şiddetini azaltmakta, ilerleme hızını yavaşlatmaktadır, kemik yıkımını azaltmanın yanı sıra kemik yoğunluğunu artırmakta ve dişetindeki enflamasyonu da azaltmaktadır.<sup>37-40</sup> Periodontal hastalıktaki aktif bölgeler inaktif bölge haline dönüşürken aktif bölge sayısında da azalma sağlanmaktadır.<sup>16,41,42</sup> Mikroorganizma eliminasyonuna yönelik olan DYT ve KYD işlemleri ile PG inhibitörünü sağlayan NSAE ilaçların birlikte kullanılması, farklı etki mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle, kronik periodontitli hastaların tedavisinde fonksiyonel sinerjizm oluşturmaktadır.<sup>43,44</sup>

NSAE ilaçların; anti-enflamatuar, analjezik ve antipyretik etkileri COX-2'yi, anti-trombotik ve yan etkilerin çoğu ise COX-1'i baskılama kapasitelerine bağlıdır (Şekil 4).<sup>45</sup> Klasik NSAE ilaçların, yapısal enzim olan COX-1'i baskılamaları nedeniyle oluşan yan etkileri COX-2'ye seçicilik gösteren ve böylece yan etkileri azaltan yeni kuşak NSAE ilaçların üretimini gerektirmiştir. Son yıllarda gelinceye kadar, periodontolojide NSAE ilaçlarla yapılan çalışmalar indometazin, ibuprofen, flurbiprofen ve naproksen gibi seçici olmayan COX inhibitörleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. COX-1 aktivitesini seçici olmayan olarak inhi-

**Tablo 1.** NSAİ ilaçlarının periodontal hastalıklar üzerine etkisini değerlendiren araştırmaların özeti (Hayvan Çalışmaları).

<b>Hayvan Çalışmaları</b>	<b>Sonuçlar</b>
<b>Nyman ve ark. (1979).<sup>30</sup></b> Deneyel periodontitli 3 köpekte sistemik indometazin'in etkileri 28 günlik bir çalışmada değerlendirilmiştir.	Indometazin'ın ödem, gingival eksudasyon, kizarıklık gibi akut enflamatuar bulguları baskılampı. Akut enflamatuar reaksiyonun yerlesimi geçiktirmiştir ve kemik yükünü azaltmıştır.
<b>Castargues ve Saffar (1983).<sup>31</sup></b> 12 hafta süreyle sistemik indometazin kullanımının kalsitoninle karşılaştırıldığında sunik yüküne etkisi 24 kökdayda değerlendirilmiştir.	Indometazin kemik kaybını ve osteoklast yoğunluğunu azaltmıştır, ancak klinik olarak önemli düzeyde degildir. Kalsitonin kemik kaybını ve osteoklast sayısını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır.
<b>Williams ve ark. (1984).<sup>32</sup></b> Doğal periodontitli 12 köpekte cerahlî ve cerahisiz periodontal tedaviye ek olarak verilen sistemik flurbiprofenin kemik kaybı üzerine etkisi 12 aylık sürede araştırılmıştır.	Cerrahi ve cerahisiz tedavide sistemik flurbiprofen 3., 6., 9. ve 12. aylarda kemik kaybını %66-91 oranında azaltmıştır. Plasebo grubunda kemik kaybının attığı bildirilmiştir.
<b>Vogel ve ark. (1986).<sup>33</sup></b> Deneyel periodontitli maymunlarda topikal aksazolopiridin ve sistemik indometazin'in dozlu enflamatuarı ve kemik kaybı üzerinde etkisi değerlendirilmiştir.	Topikal aksazolopiridin ve sistemik indometazin'in her ikisi de kemik kaybını inhibe etmiş ancak topikal aksazolopiridin ek olarak gingival enflamatuarı ve atasınan kaybını da azaltmıştır.
<b>Ollenhacher ve ark. (1987).<sup>34</sup></b> Deneyel periodontit ve doğal periodontitli 24 maymundan, 6 ay süreyle verilen sistemik flurbiprofenin kemik kaybı ve dişeti enflamatuarı üzerine etkisi incelenmiştir.	Hem doğal hem de deneyel periodontitte 6 ay sonunda farklı işit dozlu flurbiprofen, atasınan ve kemik kaybını baskınlampı ve plak varlığına rağmen gingival eritem ve kanama belirgin düzeyde azaltıcı sağlamıştır.
<b>Williams ve ark. (1987).<sup>35</sup></b> Sistemik indometazin ve flurbiprofenin kemik kaybı üzerine etkileri deneyel periodontitis oluşturulan 16 köpekte 12 aylık sürede karşılaştırılmıştır.	Flurbiprofen grubunda kemik kaybında ~62.8, indometazin grubunda ise ~23.8 oranında azalma gözlenenken plasebo grubunda ~92.8 oranında artış bildirilmiştir. Her iki ilaç da akif bölgeyi inaktiv hale dönüştürdü ve aktif bölge sayısını azalttııı saptamıştır.
<b>Williams ve ark. (1988).<sup>36</sup></b> Topikal flurbiprofen jelin kemik kaybı üzerine etkisi 13 aylık sürede 12 köpekte deneyel periodontitis modelinde araştırılmıştır.	Topikal flurbiprofen, kemik kaybı oranının %71 oranında inhibe ederken plasebo grubunda kemik kaybı artmıştır. Tedavi süresince plasebo grubunda 10 diş, flurbiprofen grubunda ise 1 diş kaybı görülmüştür.
<b>Williams ve ark. (1988).<sup>37</sup></b> Deneyel periodontitli 24 köpekte sistemik ve yavaş salınım yapan ibuprofenin kemik kaybı üzerine etkisi 13 aylık sürede değerlendirilmiştir.	Ibuprofen, plasebo ile karşılaştırıldığında kemik kaybını önemli oranda azaltmıştır. Ibuprofenin yavaş salınımı ağız yoluyla alından daha etkili bulunmuştur.
<b>Williams ve ark. (1988).<sup>38</sup></b> Sistemik indometazin ve flurbiprofenin kemik kaybı ve DOS arasıdonik asit metabolitleri üzerine etkisi 16 köpekte 12 aylık çalışmada araştırılmıştır.	DOS-PGE <sub>2</sub> -PGF <sub>2α</sub> -TxB <sub>2</sub> seviyelerini iki ilaç da benzer şekilde inhibe etmiştir. Sadece flurbiprofen, kemik yükünü başlangıçta göre önemli düzeyde azaltmıştır.
<b>Kornman ve ark. (1990).<sup>39</sup></b> Topikal meklofenamik asit ve ibuprofenin gingivitis, kemik kaybı ve PMNL cevabı üzerine etkileri 20 haftalık bir çalışmada 18. maymundan değerlendirilmiştir.	Kontrol grubunda kemiks yoğunluğunda azalma, ibuprofen grubunda kemik yoğunluğunda değişiklik yok, meklofenamik asit grubunda kemik yoğunluğunda önemli artış gözlenmiştir. Her iki ilaç kemik yükünü baskınlampı, PMNL cevabı meklofenamik asit grubunda daha yüksek bulunmuştur.
<b>Howell ve ark. (1991).<sup>40</sup></b> Köpeklerde 7 ay süreyle ağız yoluya verilen naproksenin, tedavi oncesi 6 aya göre kemik kaybı oranına etkisi 18 köpekte 12 aylık bir çalışmada değerlendirilmiştir.	Naproksenle tedavi edilen grupta kemik kaybında %61 oranında azalma gözlenenken plasebo grubunda %38 oranında kemik kaybında artış saptanmıştır.
<b>Offenbacher ve ark. (1992).<sup>41</sup></b> Değişik formlardaki NSAİ ilaçlarının DOS-PGE <sub>2</sub> , TxB <sub>2</sub> ve PGF <sub>2α</sub> seviyeleri üzerine etkisi doğal periodontitli köpeklerde yapılan 6 aylık bir çalışmada değerlendirilmiştir.	Tüm ilaçlar DOS-PGE <sub>2</sub> ve TxB <sub>2</sub> seviyelerini önemli dozeye baskınlampı. Tüm ilaçlar kemik kaybını %21-56.9 oranında azaltmıştır. Topikal flurbiprofen sistemik ve yavaş salınım sistemlerine göre daha etkili bulunmuştur.
<b>Li ve ark. (1996).<sup>42</sup></b> Deneyel periodontitli maymunlarda topikal ketoprofenin DOS-PGE <sub>2</sub> ve kemik kaybı üzerine etkisi 6 ay süreyle değerlendirilmiştir.	6. ayda topikal ketoprofen DOS-PGE <sub>2</sub> seviyelerini baskınlampı. Plasebo grubunda 6. ayda 1.40 mm kemik kaybı görülmüş, ketoprofen grubunda 0.78 mm'lik kemik kazancı sağlanmıştır.
<b>Paquette ve ark. (1997).<sup>43</sup></b> Topikal ve sistemik ketoprofenin kemik kaybı üzerine etkisi deneyel periodontitis oluşturulan 16 köpekte 60 günlük sürede değerlendirilmiştir.	Topikal uygulamada kemik kaybı oranında %93-94, sistemik kullanımda ise %67 azalma saptanmıştır.

DOS: Dişeti oluğu sıvısı; PG: Prostaglandin; Tx: Tromboksan; NSAİ: Non-steroid anti-enflamatuar

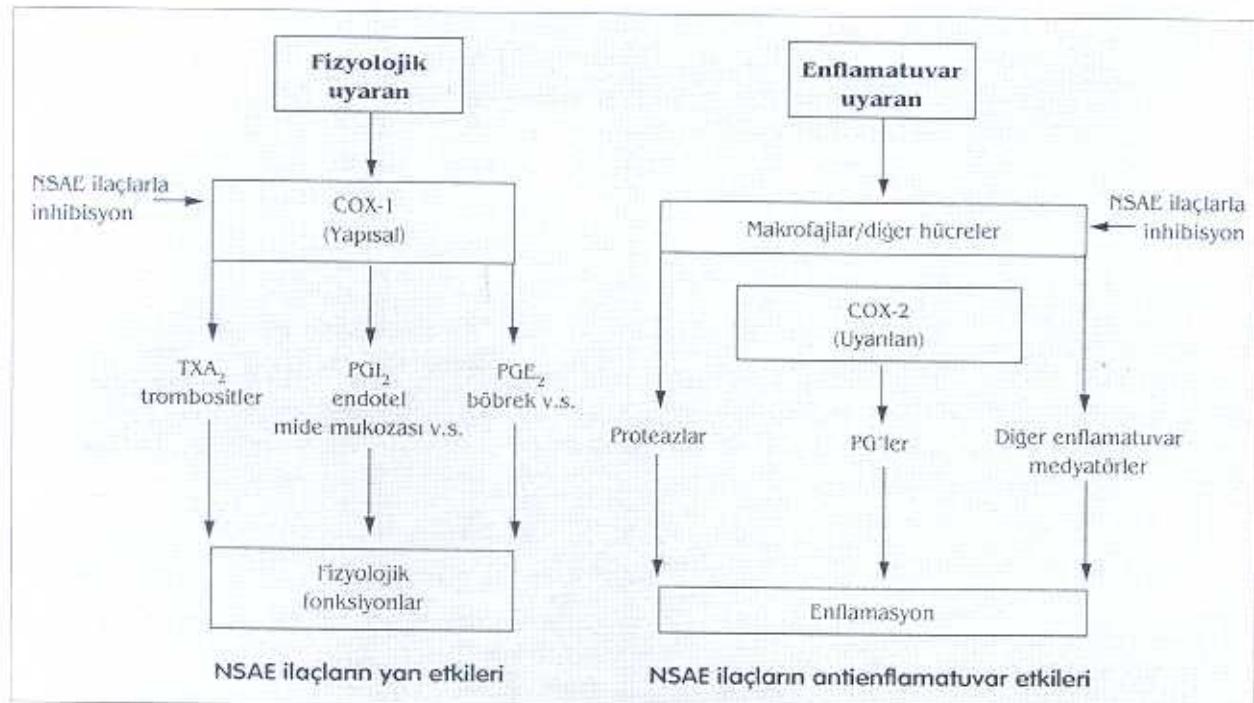
**Tablo 2.** NSAE ilaçların periodontal hastalıklar üzerine etkisini değerlendiren araştırmaların özeti (İnsan çalışmaları).

İnsan çalışmaları	Sonuçlar
<b>Jeffcoat ve ark. (1988).<sup>64</sup></b> Sistemik flurbiprofenin alveolar kemik yükseliği ve metabolizması üzerine etkisi 15 kronik periodontitili hastada 2 aylık sürede araştırılmıştır.	Flurbiprofen uygulaması kemik metabolizmasını etkiler ve kemik yıkımı azaltırken placebo grubunda değişiklik görülmemiştir.
<b>Williams ve ark. (1989).<sup>65</sup></b> 44 kronik periodontitili hastada cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak 24 ay süreyle sistemik flurbiprofen kullanımının kemik kaybı üzerine etkisi placebo ile karşılaştırılmıştır.	Her iki grupta da 12. ayda kemik yıkımında azalma gözlenmiştir. Flurbiprofen grubunda 12. ve 18. aylarda placeboya göre daha az kemik kaybı saptanmıştır.
<b>Ruttiman ve ark. (1991).<sup>66</sup></b> Sistemik flurbiprofenin kemik kaybı üzerine etkisi kronik erişkin periodontitili 30 hastada 12 ay süreyle değerlendirilmiştir.	Flurbiprofen grubundaki hastaların %27'sinde placebo grubundaki hastaların ise %82'sinde bir veya daha fazla bölgede kemik kaybı olduğu ortaya konmuştur.
<b>Jeffcoat ve ark. (1991).<sup>67</sup></b> Sistemik naproksenin, kemik kaybı üzerine etkisi 3 aylık bir çalışmada 15 hızlı ilerleyen periodontit hastasında araştırılmıştır.	3. ayda placebo ile karşılaşıldığında naproksen grubunda, istatistiksel olarak daha az kemik kaybı gözlenmiştir. Dijital radyografi, naproksen grubunda önemli kemik kazancı olduğunu göstermiştir.
<b>Abramson ve ark. (1992).<sup>68</sup></b> Sistemik flurbiprofenin DOS-PGE <sub>2</sub> seviyesi üzerine etkisi 21 kronik periodontitili hastada 57 günlük çalışmada araştırılmıştır.	8-49. günler arasında DOS-PGE <sub>2</sub> seviyesi önemli düzeyde azalırken, ilacın bırakıldığı 50-57. günler arasında DOS-PGE <sub>2</sub> 'nin başlangıç seviyesine döndüğü saptanmıştır.
<b>Reddy ve ark. (1993).<sup>69</sup></b> Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak verilen farklı iki dozlu meklofenamat sodyumun kemik kaybı üzerine etkisi 22 hızlı ilerleyen periodontitili hastada 6 aylık bir çalışmada araştırılmıştır.	Placebo grubunda kemik yıkımı görülürken her iki meklofenamat grubunda istatistiksel olarak antamli kemik kazancı gözlenmiştir. En fazla ataşman kazancı yüksek doz meklofenamat sodyum grubunda görülmüştür.
<b>Heasman ve ark. (1994).<sup>70</sup></b> 47 kişide oluşturulan deneyel gingivitisin tedavisinde, plak kontrolünü ek olarak 7 gün süreyle sistemik flurbiprofen uygulamasının etkisi,	7 gün süreyle flurbiprofen kullanımının 27. günde dişeti enflamasyonun çözümnesinde etkili olduğu bildirilmiştir.
<b>Jeffcoat ve ark. (1995).<sup>71</sup></b> 55 kronik periodontitili hastada sistemik flurbiprofen ve topikal ketorolak kullanımının DOS-PGE <sub>2</sub> seviyesi ve kemik kaybı üzerine etkisi 6 aylık sürede değerlendirilmiştir.	Sistemik kullanımında DOS-PGE <sub>2</sub> seviyesinin değişmediği, topikal kullanımında azalığı, placebo grubunda ise artığı bildirilmiştir. En az kemik kaybı ketorolak grubunda sonra flurbiprofen grubunda görülmüştür.
<b>Flemmig ve ark. (1996).<sup>73</sup></b> Kronik periodontitili 30 hastada DYT ve KYD işlemlerine ek olarak 6 hafta süreyle sistemik asetil salisilik asit kullanımının klinik parametreler ve DOS elastaz a1 proteinaz inhibitörleri üzerine etkileri araştırılmıştır.	Asetil salisilik asit ve DYT+KYD dişeti enflamasyonu ve cep derinliğini azaltmadı fonksiyonel sinerjizm oluşturmuştur. DYT+KYD; supragingival plakta azalma sağlarken, asetil salisilik asit DOS elastaz a1 proteinaz inhibitör konsantrasyonunu azaltmadı etkili bulunmuştur.
<b>Paquette ve ark. (2000).<sup>72</sup></b> Farklı dozlardaki topikal Ketoprofen ile sistemik ketoprofenin DOS prostanoidleri üzerine etkisi 42 kronik periodontitili hastada 22 günlük sürede araştırılmıştır.	Hem topikal hem de sistemik uygulamada dozlamadan sonraki 1. ve 2. saatlerde DOS-PGL <sub>2</sub> seviyelerinde azalma (sırasıyla; %29, %24) saptanmıştır. Topikal kullanım DOS-PGL <sub>2</sub> 'yi baskılamada sistemik kullanım kadar etkili bulunmuştur.

DOS: Dişeti oluğu sıvısı; PG: Prostaglandin; DYT: Diş yüzeyi temizliği; KYD: Kök yüzeyi düzleştirmesi

be eden NSAE ilaçlar homeostatik PG'lerin oluşumunu baskularlar ve istenmeyen trombosit, gastrointestinal ve renal etkilere neden olurlar.<sup>5</sup> Seçici olmayan COX inhibitörlerinin kullanımına bağlı yan etkiler bu ilaçların periodontitis tedavisinde rutin ve uzun süreli kullanımını engellediğinden, seçici COX-2'in spesifik inhibitörlerini olan yeni kuşak NSAE ilaçlarının, ağrı ve enfiamasyonu ortadan kaldır-

nırken seçici olmayan COX-1/COX-2 inhibitörlerinin mekanizmalarına bağlı yan etki ve toksisitelere neden olmadıkları bildirilmiştir.<sup>12</sup> Klasik NSAE ilaçlar COX-1 üzerinde daha aktiftir. Nabumeton ve etodolak gibi ilaçlar her iki izoenzim için dengeli inhibitör kapasiteye sahiptir. NS-398, nimesulid, meloxicam, MK-966, celekoksiib, rofekoksiib gibi yeni kuşak NSAE ilaçlar COX-2 inhibisyonu için seçicilik gösterir.<sup>12-48-49</sup>



Şekil 4. COX-1 ve COX-2 yoluyla sentezlenen prostaglandinlerin NSAE ilaçlarla inhibisyonu sonucu oluşan etkiler.

COX: Siklooksidjenaz; NSAE: Non-steroid antienflamatuvardan; PG: Prostaglandin; Tx: Tromboksan;

Periodontal hastalık tedavisinde, mekanik tedaviye yardımcı olarak lokal antimikrobiyal ajanlarla birlikte spesifik olarak COX-2'yi hedefleyen yeni NSAE ilaçlarının kullanımının iyi kemoterapötik stratejiler sağlayabileceği düşünülmektedir.<sup>49</sup> Noguchi ve ark.<sup>46</sup> *in vitro* bir çalışmada IL-1 $\alpha$ 'nın uyarıdığı periodontal ligament hücrelerinde, COX-2 yoluyla PGE<sub>2</sub> üretiminin arttığını ancak COX-1'in bundan etkilenmediğini ve artmış PGE<sub>2</sub>'nin COX-2 inhibitörü olan NS-398 ile tamamen inhibe edildiğini bildirmiştir. Uyarılmış hücrelerde COX-2 yapımı artarken uyarılmamış hücrelerde COX-2 saptanamamıştır. COX-2 periodontal lezyonlarda PGE<sub>2</sub> üretiminde önemli rol sahiptir.

Seçici COX-2 inhibitörü olarak bilinen nimesulid, COX-2'ye COX-1'den 10-20 kat daha etkili olması nedeniyle COX-2'ye seçici inhibitör olarak kabul edilmektedir.<sup>47</sup> Mide, böbrek ve karaciğerde AA metabolizması üzerinde minimum etki gösterirken enflamatuvardan bölgede PG oluşumunu inhibe etmiştir.<sup>50</sup> Ayrıca nimesulid ve meloksikamin ajanlı ve kronik enflamatuvardan eklem hastalıklarında etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu ilaçların temel özelliği çok iyi güvenlik profiline olmasıdır.<sup>9</sup>

Seçici COX-2 inhibitörlerinin periodontal tedavide kullanımına ilişkin bir çalışmada<sup>51</sup> deneysel periodontitli sincanlarda, 7 gün süreyle subkutan indometazin ve meloksikam kullanımının alveol kemigi yıkımını benzer düzeylerde azalttığı, ancak meloksikamın daha az gastrik hasara yol açtığı bildirilmiştir. Buduneli ve ark.<sup>52</sup> kronik periodontit tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik meloksikam kullanımının DOS-IL-6 seviyelerini düşürdüğünü ve böylece meloksikamın hem kemik hem de ekstraselüler matris (ESM) yıkımını dolaylı olarak azalttığını bildirmiştir. Aynı araştırmacı grubu,<sup>53</sup> sistemik meloksikamın ESM yıkımında önemli rol oynayan DOS-MMP-8 seviyelerini de basılığını rapor etmişlerdir. Böylece meloksikamın, kemik yıkımının yanı sıra PG'lere bağlı mekanizmalarla ESM yıkımını da azalttığı görüşü, seçici COX-2 inhibitörlerinin etki mekanizmalarının çok yönlü olduğunu göstermektedir.

PG'ler, AA'dan hem COX-1 hem de COX-2 yoluyla üretilmektedir. Sağlıklı kişilerde COX-1 yoluyla fizyolojik düzeyde PG'ler yapılmaktadır ve bu da doku homeostazı için gereklidir. Ancak hastalık halinde bakteriyel endotoksin, monosit/makrofajlardan,

PG'lerin büyük miktarlarda salınımı stimüle eder. Klasik NSAED ilaçlar, COX enzimini seccitlik göstermeden bloke ederek PG'lerin ve bu yolun diğer metabolitlerinin sentezini azaltırlar.<sup>16</sup> COX yolunun tamamen bloke edilmesi sonucunda AA, LOX yolu ile metabolize edilir ve daha güçlü kemotaktik ajanlar oluşur.<sup>24</sup>

Sonuç olarak, enfiamatuvar yanıt oluşturan ve aynı zamanda iyileşmeyi sağlayan yolların tamamen ortadan kaldırılması değil onların fizyolojik düzeyde yapımlarına izin verecek şekilde kontrol altına alınması önemlidir. Ancak bunun nerede sınırlanması gerektiği henüz bilinmemektedir. Bunun için COX enzimlerine ilişkin bilgilerin artırılması gereklidir. Fizyolojik PG salınının mümkün olduğunda etkilemeden hastalık halinde artan PG'leri baskılamak vücut dengelerini korumak bakımından son derece önem kazanmaktadır. Bu nedenle seçici NSAED ilaçların periodontal tedavide kullanımına ilişkin çalışmalar umut vaat etmektedir.

## Öneriler

Araştırmalar, NSAED ilaçların PG'lerin, alveol kemiği rezorpsyonunun ve dişeti enfiamasyonunun etkili inhibitörleri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu farmakolojik ajanlar, periodontal hastalığın ilerlemesini ortadan kaldırılamaz ancak ilerleme hızını yavaşlatır. Çünkü periodontal hastalık mekanizması ve konak yanıtı sadece PG'lerle yönlendirilen bir mekanizma değildir, ancak patogenezin bu yoluyla başa çıkabilmek son derece önemlidir. Bu bakımından daha az yan etkilere sahip, uzun süreli kullanımına uygun ve etkin NSAED ilaçların, hastalığın aktif devrelerinde mekanik periodontal tedaviye ek olarak kullanılının yararlı olacağı görüşündeyiz.

## Kaynaklar

- Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontol 2000* 1997; 14: 33-53.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontol 2000* 1997; 14: 9-11.
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE<sub>2</sub> secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993; 64: 432-444.
- Offenbacher S, Salvi GE. Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin. *Clin Infect Disease* 1999; 28: 505-513.
- Kuehl FA, Egan RW. Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation. *Science* 1980; 210: 978-984.
- Offenbacher S, Odle BM, Braswell LD et al. Changes in cyclooxygenase metabolites in experimental periodontitis in Macaca mulatta. *J Periodont Res* 1989; 24: 63-74.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-235.
- Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2692-2696.
- Jouzeau J, Terlain B, Abid A, Nedelec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. *Drugs* 1997; 53: 563-582.
- Gemmell E, Marshall RJ, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1997; 14: 112-143.
- Kornman KS. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin Infect Disease* 1999; 28: 520-526.
- Lefkowitz JB. Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications. *Am J Med* 1999; 106: 43S-50S.
- Lipsky PE. The clinical potential of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 1999; 106: 51S-57S.
- Offenbacher S. Review: Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-878.
- Schwartz Z, Goultschik J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 158-172.
- Seymour RA, Heasman PA. Drugs and periodontium. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 1-16.
- Birkeland-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 1993; 28: 500-510.
- Takigawa M, Takashiba S, Takahashi K et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> inhibits interleukin-6 release but not

- its transcription in human gingival fibroblasts stimulated with interleukin-1 $\beta$  or tumour necrosis factor- $\alpha$ . *J Periodontal* 1994; 65: 1122-1127.
19. Yücel-Lindberg T, Nilsson S, Modeer T. Signal transduction pathways involved in the synergistic stimulation of prostaglandin production by interleukin-1 $\beta$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  in human gingival fibroblasts. *J Dent Res* 1999; 78: 61-68.
20. Roper RL, Phipps RP. Prostaglandin E<sub>2</sub> regulation of the immune response. In: Dahlén S-E et al. Advances in Prostaglandin, Tromboxane and Leukotriene Research. Raven Press, New York, 1994, 101-111.
21. Mendieta CF, Reeve CM, Romero JC. Biosynthesis of prostaglandins in gingiva of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal* 1985; 56: 44-47.
22. Noguchi K, Endo H, Kondo H, Ishikawa I. Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  upregulates interleukin-6 production in human gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 2001; 36: 80-87.
23. Noguchi K, Tominaga Y, Matsushita K et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-1 production by prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  in human gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 2001; 36: 334-339.
24. Goldhaber P, Rabadjija L, Beyer WR, Kornhauser A. Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease. *JADA* 1973; 87: 1027-1033.
25. Goodson JM, Dewhurst ML, Brunetti A. Prostaglandin E<sub>2</sub> levels and human periodontal disease. *Prostaglandins* 1974; 6: 81-85.
26. Offenbacher S, Farr DH, Goodson JM. Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 359-367.
27. Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 $\beta$ , leukotriene B<sub>4</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, tromboxane B<sub>2</sub> and tumour necrosis factor  $\alpha$  in experimental gingivitis in humans. *J Periodont Res* 1993; 28: 241-247.
28. Ohm K, Albers HK, Lisboa BP. Measurement of eight prostaglandins in human gingival and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay. *J Periodont Res* 1984; 19: 501-511.
29. Offenbacher S, Braswell LD, Loos AS et al. Effects of flurbiprofen on the progression of periodontitis in Macaca mulatta. *J Periodont Res* 1987; 22: 473-481.
30. Offenbacher S, Collins JG, Heasman PA. Diagnostic potential of host response mediators. *Adv Dent Res* 1993; 7: 175-181.
31. Offenbacher S, Odle BM, Gray RC, Van Dyke TE. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. *J Periodont Res* 1984; 19: 1-13.
32. Offenbacher S, Collins JG, Yalda B, Haraldson G. Role of prostaglandins in high-risk periodontitis patients. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S. Molecular pathogenesis of periodontal disease. American Society for Microbiology, Washington, 1994, 203-213.
33. Salvi GE, Yalda B, Collins JG. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus patients. *J Periodontol* 1997; 68: 127-135.
34. Collins JG, Offenbacher S, Arnold RR. Effects of a combination therapy to eliminate *Porphyromonas gingivalis* in refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 998-1007.
35. Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodont Res* 1986; 21: 101-112.
36. Feldman RS, Szeto B, Chauncey HH, Goldhaber P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in reduction of human alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 151-156.
37. Heasman PA, Seymour RA. An association between long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the severity of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 654-658.
38. Howell TH, Williams RC. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 42: 177-196.
39. Lasfargues JJ, Saffar JL. Effect of indomethacin on bone destruction during experimental periodontal disease in the hamster. *J Periodont Res* 1983; 18: 110-117.
40. Nyman S, Schroeder HE, Lindhe J. Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *J Periodontol* 1979; 50: 250-261.
41. Howell TH. Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J Periodontol* 1993; 64: 828-833.
42. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH et al. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles:

- Comparison of effect on bone loss. *J Periodontol Res* 1987; 22: 403-407.
43. Flemmig TF, Rumetsch M, Klaiber B. Efficacy of systemically administered acetylsalicylic acid plus scaling on periodontal health and elastase- $\alpha_1$ -proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 153-159.
44. Williams RC, Beck JD, Offenbacher S. The impact of new technologies to diagnose and treat periodontal disease: A look to the future. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 299-305.
45. Vane JR. Introduction: Mechanism of action of NSAIDs. *Br J Rheumatol* 1991; 35 (suppl. 1): 1-3.
46. Noguchi K, Shitashige M, Ishikawa I. Involvement of cyclooxygenase-2 in interleukin-1 $\alpha$ -induced prostaglandin production by human periodontal ligament cells. *J Periodontol* 1999; 70: 902-908.
47. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 2-10.
48. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 2S-8S.
49. Salvi GE, Williams AC, Offenbacher S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts in the management of periodontal diseases and peri-implantitis. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 51-58.
50. Magni E. The effect of nimesulide on prostanoid formation. *Drugs* 1993; 46: 10-14.
51. Bezerra MM, Lima V, Alencar VBM et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2000; 71: 1009-1014.
52. Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Aksu G, Kütükçüler N, Baylas H. Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanılan meloksikamın dişeti oluğu sisisi IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$  ve TGF- $\beta$ 1 seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *AÜ Dışhek Fak Derg* 2001; 28: 161-169.
53. Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Baylas H. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *J Periodontol* 2002; 73: 103-109.
54. Kornman KS, Blodgett RF, Brunsvold M, Holt SC. Effects of topical applications of meclofenamic acid and ibuprofen on bone loss, subgingival microbiota and gingival PMN response in the primate Macaca fascicularis. *J Periodont Res* 1990; 25: 300-307.
55. Williams RC, Jeffcoat MK, Wechter WJ et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug treatment of periodontitis in beagles. *J Periodont Res* 1984; 19: 633-637.
56. Vogel RL, Schneider L, Goteiner D. The effects of topically-active non-steroidal anti-inflammatory drug on ligature-induced periodontal disease in the squirrel monkey. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 139-144.
57. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH et al. Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. *J Periodont Res* 1988; 23: 166-169.
58. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH et al. Ibuprofen: An inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *J Periodont Res* 1988; 23: 225-229.
59. Williams RC, Offenbacher S, Jeffcoat MK et al. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: Effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. *J Periodont Res* 1988; 23: 134-138.
60. Howell TH, Jeffcoat MK, Goldhaber P. Inhibition of alveolar bone loss in beagle with the NSAID naproxen. *J Periodont Res* 1991; 26: 498-501.
61. Offenbacher S, Williams RC, Jeffcoat MK et al. Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *J Periodont Res* 1992; 27: 207-213.
62. Li KL, Vogel R, Jeffcoat MK et al. The effect of ketoprofen creams on periodontal disease in rhesus monkeys. *J Periodont Res* 1996; 31: 525-531.
63. Paquette DW, Fiorellini JP, Martuscelli G et al. Enantiospecific inhibition of ligature-induced periodontitis in beagles with topical (S)-ketoprofen. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 521-528.
64. Jeffcoat MK, Williams RC, Reddy MS, English R, Goldhaber P. Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism. *J Periodont Res* 1988; 23: 381-385.
65. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH et al. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol* 1989; 60: 485-490.
66. Ruttmann UE, Valk SA, Engelke WH, Wright WE, Cain JL. Effect of flurbiprofen on alveolar bone loss by subtraction radiography. *J Dent Res* 1991; 70: 468.
67. Jeffcoat MK, Page R, Reddy M et al. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen

- as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodont Res* 1991; 26: 415-421.
68. Abramson MM, Wolf LF, Offenbacher S et al. Flurbiprofen effect on gingival crevicular fluid prostaglandin and tromboxane levels in humans. *J Periodont Res* 1992; 27: 539-543.
69. Reddy MS, Palcanis KG, Barnett ML et al. Efficacy of meclofenamate sodium (Medomen<sup>®</sup>) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 635-640.
70. Heasman PA, Seymour RA, Kelly PJ. The effect of systemically-administered flurbiprofen as an adjunct to toothbrushing on the resolution of experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 166-170.
71. Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995; 66: 329-338.
72. Paquette DW, Lawrence HP, Maynor GB et al. Pharmacodynamic effects of ketoprofen on crevicular fluid prostanoids in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 558-566.

#### **Yazışma Adresi:**

Dr. Saynur VARDAR  
 Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi  
 Periodontoloji AD,  
 35100 - Bornova / IZMİR  
 Tel : (232) 388 11 05  
 Faks : (232) 388 03 25  
 E-posta : saynurvardar@yahoo.com