

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI



**RATLARDA C ve E VİTAMİNİ UYGULAMALARININ
ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
HİSTOLOJİK ve BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ**

Esra BOLAT

DOKTORA TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Elçin ESENLİK

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 3199-D1-12 Proje numarası ile desteklenmiştir
Tez. No: 105**

ISPARTA-2014

KABUL VE ONAY

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Ortodonti Anabilim Dalı**
Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18.09.2014

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elçin ESENLIK



Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ortodonti AD.

Üye

: Prof. Dr. M. Hakan TÜRKKAHRAMAN



Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ortodonti AD. Başkanı

Üye

: Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ALKIŞ



Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ortodonti AD.

Üye

: Prof. Dr. Erhan ÖZDİLER



Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti AD.

Üye: Prof. Dr. Meral ÖNCÜ



Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji
Embriyoloji AD. Başkanı

ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nejdet ADANIR

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Çalışmamız esnasında kullanılan malzemeleri sağlayan ve/veya üreten herhangi bir firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

“Ratlarda C ve E Vitamini Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin Histolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi” adlı doktora tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Esra BOLAT

İmza

Danışman

Doç. Dr. Elçin ESENLİK

İmza

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve onur duyduğum değerli hocam Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elçin ESENLİK'e,

Bilgi ve tecrübesiyle her konuda yol gösterici olan anabilim dalı başkanımız ve fakültemiz dekanı sayın Prof. Dr. Hakan TÜRKKAHRAMAN'a ve doktora eğitimim boyunca emeği geçen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Alkış ve Yrd. Doç. Dr. Neslihan Ebru UYDAŞ ŞENİŞİK'a,

Deney safhasının gerçekleştirilmesinde yardımlarından dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı sorumlu ve çalışanlarına,

Deney aşaması ve histolojik verilerin elde edilmesindeki desteği için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meral ÖNCÜ'ye ve emekleri için sevgili arkadaşım Meltem ÖZGÖÇMEN'e,

Tez çalışmasına ait histomorfometrik verilerin elde edilmesinde emeğini ve misafirperverliğini esirgemeyen Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. M. Cihad AVUNDUK'a,

Biyokimyasal verilerin elde edilmesini sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Özlem ÇOBAN YÜKSEL'e,

İstatistiksel değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Özgür KOŞKAN'a,

Doktora eğitimim sırasındaki ilgi ve destekleri için Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne,

Maddi destek sağlayarak tezimin gerçekleştirilmesini sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Doktora eğitimim süresince sağladığı yurtiçi doktora burs imkanı için TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na,

Doktora eğitimim boyunca en güzel ve en zor zamanlarda yanımda olan, tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çok özleyeceğimi bildiğim sevgili arkadaşlarım Dt. Gülçin KILIÇ, Dt. Gayem EROĞLU ve Dt. Selcan HASİPEK başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve ortodonti bölümü çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi eğitim sürecimde de maddi manevi tüm olanaklarıyla bana destek olan, başarılarımı kendilerine mutluluk kaynağı yapan, her durumda kendimi güvende hissetmemi sağlayan, sevgileriyle ve varlıklarıyla bana güç veren, annem, babam ve biricik kardeşime,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Esra BOLAT

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
BEYAN	iii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ortodontik Diş Hareketi Kavramı	4
2.1.1. Diş Hareketinde Rol Alan Hücreler ve Aktiviteleri.....	5
2.1.1.1. Fibroblastlar	5
2.1.1.2. Osteoblastlar.....	6
2.1.1.3. Osteositler	7
2.1.1.4. Osteoklastlar.....	7
2.1.2. Oral Sert ve Yumuşak Dokuların Ortodontik Kuvvete Yanıtları	8
2.1.2.1. Kemik Remodelingi ve Diş Hareketi	8
2.1.2.2. Periodontal Ligament Remodelingi ve Diş Hareketi	10
2.1.3. Diş Hareketinin Safhaları	11
2.1.3.1. Matriks Gerilmesi ve Sıvı Akışı.....	12
2.1.3.2. Hücre Gerilmesi	13
2.1.3.3. Hücre Aktivasyonu ve Diferansiasyonu.....	14
2.1.3.4. Remodeling	15
2.1.4. Diş Hareketinin Temel Mekanizmalarını Açıklayan Kuramlar.....	16
2.1.4.1. Basınç-Gerilim Kuramı	16
2.1.4.2. Kemik Eğilme Teorisi	17
2.1.4.3. Biyoelektrik Sinyaller	18
2.2. Vitamin C ve Vitamin E.....	20
2.2.1. Vitamin C ve Dental Literatürdeki Yeri	20
2.2.2. Vitamin E ve Dental Literatürdeki Yeri	23
2.3. Kemik Metabolizması Belirteçleri	25

2.3.1. Kemik Alkalen Fosfataz	26
2.3.2. Osteokalsin	27
2.3.2. NTx (Tip 1 Kollajenin N-telopeptidi).....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. Gereç	29
3.1.1. Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler	29
3.1.2. Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	30
3.2. Yöntem	30
3.2.1. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Apareylerin Uygulanması	30
3.2.2. Gözlemsel Değerlendirmeler	35
3.2.3. Histolojik İnceleme.....	35
3.2.4. Histomorfometrik Değerlendirme	36
3.2.5. Biyokimyasal Değerlendirme	38
3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme	39
4. BULGULAR.....	42
4.1. Metod Hatasının Belirlenmesi	42
4.2. Ratlar veApareyler ile İlgili Gözlemsel Bulgular.....	42
4.3. Ratların Ağırlıkları ile İlgili Bulgular	43
4.4. Ortodontik Diş Hareketi Ölçüm Bulguları	44
4.5. Histopatolojik Bulgular	46
4.5.1. Kontrol Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular	46
4.5.2. Deney Gruplarına Ait Histopatolojik Bulgular.....	47
4.6. Histomorfometrik Bulgular	51
4.6.1. Osteoblastlara Ait Histomorfometrik Bulgular	51
4.6.2. Osteoklastlara Ait Histomorfometrik Bulgular	52
4.6.3. Periodontal Aralığa Ait Histomorfometrik Bulgular	54
4.6.4. Kollajen Liflere Ait Histomorfometrik Bulgular.....	55
4.7. Biyokimyasal Parametreler ile İlgili Bulgular.....	56
4.7.1. Alkalen Fosfataz Ölçümüyle İlgili Bulgular.....	57
4.7.2. Osteokalsin Ölçümüyle İlgili Bulgular	57
4.7.3. NTx Ölçümüyle İlgili Bulgular	59
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	81
ÖZET.....	83

ABSTRACT	84
KAYNAKLAR	85
EKLER	99
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	99
EK 2: SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Destekleme Protokolü	100
ÖZGEÇMİŞ	101

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

(°)	: Derece
%	: Yüzde oranı
<	: Küçüktür
1,25 DHCC	: 1.25- Dihidroksikolekalsiferol
ab	: Alveolar kemik
BGP	: Kemik gla-protein
BLAP	: Kemik alkalen fosfataz
CTx	: C terminal kollajen telopeptid
d	: Dentin
ELISA	: Enzim-linked immünosorbent assay
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
g	: Gram
GRAS	: Genellikle Eminiyetli Kabul Edilen
HE	: Hematoksilen-Eosin
IL	: İnterlökin
INTP	: Tip I kollajenin amino terminal çapraz bağlı telopeptidi
Kg	: Kilogram
kl	: Kollajen lif
L	: Litre
LED	: Light-emitting diode
mg	: Milligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MT	: Masson-Trikrom
ng	: Nanogram
NO	: Nitrik oksit
NTx	: N terminal kollajen telopeptid
ob	: Osteoblast
oc	: Osteoklast

OT/BGP	: Osteokalsin/bone gla protein
p	: Pulpa
PDL	: Periodontal ligament
pg	: Pikogram
PG	: Prosttaglandin
PGE-2	: Prostoglandin E-2
PICP	: Prokollajen tip I C-terminal propeptid
PINP	: Prokollajen tip I N-terminal propeptid
PTH	: Paratroid hormone
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor ligand
sCTx	: Serum karboksi terminal kollajen telopeptid
T1	: Deney başı
T2	: Deney sonu
TGF	: Transforming growing factor
TNF	: Tümör nekrozis factor
TRAP	: Tartarata dirençli asit fosfataz
µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Deney ve kontrol grupları	30
Tablo 2. Fiksasyon ve doku takip aşamalarında kullanılan kimyasallar ve uygulama süreleri	35
Tablo 3. Metod hatası-gözlemciler arası korelasyon katsayıları	42
Tablo 4. Deney ve kontrol gruplarındaki ratların çalışma başı ve sonu ağırlık ortalamaları *	44
Tablo 5. Sol hareket ve sağ kontrol yönlerinde vitamin uygulanan gruplara ait deney başı ve sonu ortalama keser-molar uzaklıkları ($x \pm Sx$). *	45
Tablo 6. Sağ kontrol ve sol hareket yönlerinde deney ve kontrol gruplarına ait deney başı ve sonu keser-molar uzaklıkları	45
Tablo 7. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin mezial ve distal yönlerindeki osteoblast sayıları *	52
Tablo 8. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki osteoklast sayıları *	53
Tablo 9. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki periodontal aralık genişlikleri *	54
Tablo 10. Deney ve kontrol gruplarında üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki kollajen lif miktarları *	56
Tablo 11. Deney ve kontrol gruplarının alkalen fosfataz seviyeleri (T2) *	57
Tablo 12. Deney ve kontrol gruplarının osteokalsin seviyeleri (T2) *	58
Tablo 13. Sistemik vitamin uygulanan gruplarda osteokalsin seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *	58
Tablo 14. Lokal vitamin uygulanan gruplarda osteokalsin seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *	58
Tablo 15. E vitamini uygulanan gruplarda osteokalsin seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *	59
Tablo 16. C vitamini uygulanan gruplarda osteokalsin seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *	59
Tablo 17. Deney ve kontrol gruplarının NTx seviyeleri (T2) *	60
Tablo 18. Sistemik vitamin uygulanan gruplarda NTx seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *	60
Tablo 19. Lokal vitamin uygulanan gruplarda NTx seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *	60
Tablo 20. E vitamini uygulanan gruplarda NTx seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *	60
Tablo 21. C vitamini uygulanan gruplarda NTx seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Deney ve kontrol gruplarına ait keser-molar arası uzaklık değerlerinin (sol hareket yönü) grafiksel gösterimi (mm).....	46
Şekil 2. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin mezial ve distal yönlerindeki osteoblast sayılarının grafiksel gösterimi.....	52
Şekil 3. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki osteoklast sayılarının grafiksel gösterimi.....	53
Şekil 4. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki periodontal aralık genişliklerinin grafiksel gösterimi	55
Şekil 5. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki kollajen lif miktarlarının grafiksel gösterimi.	56

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kullanılan dijital kumpas ve kuvvet ölçer.....	31
Resim 2. Başın sabit tutulması ve apareyin uygulanması için takılan ekartör	31
Resim 3. Apareyin uygulanışı	32
Resim 4. Apareyin uygulanmış şekli.....	32
Resim 5. İntraperitoneal vitamin enjeksiyonu.....	33
Resim 6. Lokal enjeksiyonların anestezi altında uygulanışı.....	34
Resim 7. Kök yüzeyinin mezial ve distalinden 10 ölçüm yapılarak ortalama periodontal aralık mesafesinin belirlenmesi (H-E, 40X).....	37
Resim 8. Diş kökünün mezial ve distal yarılarındaki alveolar kemik yüzeyindeki osteoblast ve osteoklast hücrelerinin işaretlenmesi (H-E, 100X)	38
Resim 9. Diş kökünün mezial ve distal yarılarındaki alveolar kemik yüzeyindeki kollajen liflerinin işaretlenmesi (M-T, 400X).....	38
Resim 10. Kontrol grubuna ait sol üst 1. molar dişin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), pulpa (p), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).....	47
Resim 11. Sistemik E vitamini uygulanan gruba (Grup I) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).....	48
Resim 12. Sistemik C vitamini uygulanan gruba (Grup II) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).....	48
Resim 13. Lokal E vitamini uygulanan gruba (Grup III) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), pulpa (p), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).....	49
Resim 14. Lokal C vitamini uygulanan gruba (Grup IV) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), pulpa (p), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).....	49
Resim 15. Diş hareketi yaptırılan fakat aparey uygulaması yapılmayan gruba (Grup V) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), pulpa (p), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).....	50
Resim 16. Diş hareketi yaptırılan fakat aparey uygulaması yapılmayan gruba (Grup V) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte kollajen lifler (kl) görülmektedir (M-T, 400X).....	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ortodontik tedavi gerektiren anomaliler genel olarak iskeletsel, dişsel, fonksiyonel veya bunların kombinasyonlarından ibaret olan düzensizliklerdir (1). Bu düzensizlikler içinde dişsel anomaliler geniş bir yer tutmaktadır. Dişsel düzensizliklerin tedavisi, ortodontik diş hareketi olarak adlandırılan ve uygulanan mekanik kuvvetlere karşı periodonsiyumda meydana gelen kompleks biyolojik olayların bir sonucu olarak, dişlerin alveol kemiği içinde bir yerden başka bir yere hareket ettirilmesi şeklinde gerçekleşir.

Ortodontik diş hareketi; uygulanan kuvvetlere verilen patolojik ve fizyolojik yanıt sürecidir. Ortodontik diş hareketine dişin destek dokularındaki değişiklikler eşlik eder. Bu durum alveolar kemiğin mekanik streslere fizyolojik adaptasyonudur. Ortodontik tedaviler sırasında diş ve çevre dokularda herhangi bir patolojik olay oluşmadan diş hareketinin gerçekleşebilmesi için optimal kuvvet uygulanarak yavaş ve kontrollü diş hareketi gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir (2,3).

Daha hızlı diş hareketi yaptırılarak tedavi süresinin kısaltılabileceği fikri araştırmacıları diş hareketini hızlandırmaya yönelik uygulamaları incelemeye yöneltmiştir. Ortodontik kuvvetin şiddetinin artırılması düşünülenin aksine diş hareketini hızlandırmak yerine periodontal doku yanıtına bağlı olarak hareket süresini uzatmış ve yanı sıra periodonsiyumda nekroz, diş köklerinde ve alveol kemiğinde rezorpsiyon gibi komplikasyonlara neden olmuştur. Bu nedenle, araştırmacılar optimal kuvvet ile birlikte çeşitli uyarıların ya da ajanların uygulanması ile bölgedeki hücresel aktivitenin hızlandırılarak daha hızlı diş hareketi gerçekleştirilebileceğini düşünmüşlerdir. Bu konudaki çalışmalar; çeşitli kimyasal ajanlar (4,5,6,7,8,9), elektrik akımı (10,11,12,13), lazer (14,15,16,17) ve titreşim (18,19) uygulamaları, LED (light-emitting diode) aracılı fotobiyomodülasyon (20,21), distraksiyon osteogenezis (22) ya da gingival fiberotomi (23) ile alveolar ve gingival doku direncinin ortadan kaldırılması gibi yöntemler üzerinde yoğunlaşmıştır. Diş hareketi üzerine etkisi incelenen kimyasal ajanlar daha çok kemik metabolizması ile ilişkilendirilen 1,25 dihidroksikolekalsiferol (8,24,25), osteokalsin (26), prostaglandin E₂ (8), bifosfanatlar (27), cetrizine (28) gibi ajanlardır. Bunlardan östrojen, androjen ve kalsitonin gibi sistemik hormonlar kemik

mineral içeriğinde ve kemik kütlesinde bir artışa neden olurken kemik rezorpsiyon hızında bir azalmaya neden olarak ortodontik diş hareketini geciktirebilirler (29). Tiroid hormonları ve kortikosteroidler daha hızlı diş hareketine neden olurken daha az stabil sonuçlar ortaya çıkarırlar (30). Bifosfanatlar, vitamin D metabolitleri ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar da ortodontik diş hareketinde bir azalmaya sebep olabilirler. Ayrıca literatürde yer alan, elektrik akımı ya da düşük doz lazer uygulamaları gibi yöntemlerin diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği çok sayıda çalışmada farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Sonuç olarak, hem diş hareketini hızlandırdığı hem de stabil sonuçlar elde ettiği kanıtlanmış ideal bir yöntemin varlığından literatürde henüz söz edilmemektedir. Bu konudaki çalışmalar hızla devam etmektedir.

Oksijen türevli serbest radikallerin monosit, makrofaj ve nötrofilleri de içeren bir grup fagosit tarafından oluşturuldukları ve normal kemik formasyon prosesi, kronik inflamatuar hastalıklar, yaşlanma ve osteoporöz durumlarında miktarlarının arttıkları bildirilmiştir (31, 32). *In vivo* ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen bulgular kemik çevresinde oluşan serbest radikallerin osteoklast formasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu arttırdığını göstermektedir (32). Bunların yanısıra, antioksidan uygulamasının serbest radikallerin kemik formasyonu sırasında hücreler üzerinde gözlenen olumsuz etkilerini azalttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (33, 34).

E vitamini (α -tokoferol) membran lipidlerinin ve membranla ilişkili bileşiklerin oksidatif saldırılarını engelleyen, yağda çözünebilen non enzimatik önemli bir antioksidandır. Aynı zamanda serbest radikallerle mücadele edebilen önemli bir ajandır. Bununla birlikte α -tokoferol'un kemik formasyonu ve yara iyileşmesi üzerine yararlı etkileri olduğunu gösteren yeni çalışmalar da literatürde mevcuttur (35,36,37,38).

C vitamini ise kemiğin, bağ dokunun ve dişlerin bütünlüğünü sürdürebilmeleri için zorunlu bir bileşiktir. Literatürde kollajen sentezi ve C vitamini (askorbik asit) arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Askorbik asit eksikliğinin normal amino asit prolininin hidroksiprolin hidroksilasyonunu engelleyeceği rapor edilmiştir (39). Prolin ve hidroksiprolin içeren kollajen; diş ve çevre dokularının önemli bir yapıtaşdır.

Oksidatif stress ile ilgili yapılan bir çalışmada askorbik asitin sadece vücut sıvılarındaki serbest radikallerin etkilerini nötralize ettiği ya da engellediği değil, aynı zamanda da hücresele seviyede oksidatif strese bağlı hasarın tamirine yardım ettiği gösterilmiştir (40).

Literatürde pek çok kimyasal ajanın ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte C ve E vitaminlerinin diş hareketi üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hızlı maksiller ekspansiyon, distraksiyon osteogenezis, kemik fraktürlerinin tamirleri gibi kemik formasyonu ile ilişkili birçok alanda etkileri incelenen C ve E vitamini preparatlarının ortodontik diş hareketi esnasında gözlemlenen kemik remodeling safhalarında da çeşitli etkileri olabileceği düşünölebilir.

Bu çalışmada lokal ve sistemik olarak uygulanan C ve E vitaminlerinin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ortodontik Diş Hareketi Kavramı

Ortodontide dişsel düzensizliklerin tedavisi, ortodontik diş hareketi olarak adlandırılan ve uygulanan mekanik kuvvetlere karşı periodonsiyumda meydana gelen bir takım biyolojik olayların bir sonucu olarak, dişlerin alveol kemiği içinde bir yerden başka bir yere hareket ettirilmesiyle gerçekleştirilmektedir (16).

Ortodontik diş hareketi fizyolojik dental sürüklenmeden ve diş erüpsiyonundan belirgin şekilde farklılık gösterir. Fizyolojik diş hareketi, genel olarak spongios kemiğe doğru bukkal yönde veya büyümeye bağlı olarak kortikal kemiğe doğru oldukça yavaş gelişen bir olaydır. Ortodontik diş hareketi ise uygulanan kuvvetin fiziksel karakterlerine, periodontal ligamentin boyutuna ve kuvvete karşı gösterdiği biyolojik cevaba göre hızlı veya yavaş bir şekilde gerçekleşebilir. Ortodontik diş hareketi, periodontal ligamentte ani basınç ve gerilim alanları oluşması ile karakterizedir (2).

Ortodontik kuvvet uygulaması ile gerçekleşen diş hareketi dental pulpa, periodontal ligament (PDL), alveolar kemik ve gingivayı da içeren dental ve paradental dokuların remodeling değişiklikleri ile karakterizedir. Bu dokular, değişen şiddet, sıklık ve sürelerde uygulanan mekanik yüklemeye karşılaştıklarında yoğun makroskopik ve mikroskopik değişiklikler gösterirler (41). Kuvvete bağlı oluşan gerilim, periodontal ligamentin vaskülaritesini ve kan akışını değiştirerek nörotransmitterler, sitokinler, büyüme faktörleri, koloni stimule edici faktörler ve araşidonik asit metabolitleri gibi çeşitli anahtar moleküllerin lokal sentezi ve salınımı ile sonuçlanır. Bu moleküller diş ve çevresindeki dokularda çeşitli hücre tiplerinde bazı hücresel cevaplar oluşturarak doku depoziyonu ve rezorpsiyonu için ideal ortamı hazırlarlar (42,43). Bu süreçte diş hareketinin yanı sıra dişi destekleyen dokularda minor düzeyde geri dönüşebilir hasarlar da meydana gelmektedir (44).

Diş hareketinin sağlıklı ve istenen miktarda gerçekleşebilmesi için uygulanan kuvvetin büyüklüğü önemlidir. Genel olarak ortodontik kuvvetleri hafif ve ağır kuvvetler olarak ayırmak mümkündür. Hafif kuvvetlerin ağır kuvvetlere oranla daha fizyolojik oldukları düşünülmektedir. Periodonsiyumda yeterli biyolojik cevabı elde

etmek için alveolar kemikte frontal rezorpsiyona sebep olma yetilerinden dolayı hafif kuvvetler tercih edilmektedir. Hafif kuvvetlerin aksine ağır kuvvetler; sıklıkla periodontal ligamentte nekroza (hyalinizasyon) ve sonrasında istenmeyen kemik ve kök rezorpsiyonuna sebep olabilmektedir (45).

Schwarz 1932 yılında '*optimum*' kuvveti dokuya kapiller kan damarı basıncına eşit düzeyde basınç uygulayan kuvvet olarak tanımlamıştır (41). Diğer bir deyişle '*optimum*' kuvvet; dişi istenen yere hareket ettirirken kök, periodontal ligament ve alveolar kemikte minimal düzeyde geri dönüşümsüz hasar yaratan ve maksimum diş hareketi sağlayan kuvvettir. Bu değer her diş ve birey için değişmektedir. Schwarz (1932)'a göre optimumdan daha düşük şiddetteki kuvvetler dokuda hiçbir değişiklik yaratmazken şiddetli kuvvetler nekroza sebep olarak alveolar kemiğin frontal rezorpsiyonunu engellemektedir (46). Storey ise uygulanan kuvvetin büyüklüğü ne olursa olsun dokuda travmaya sebep olduğunu öngörmüştür (3). Klinik açıdan ortodontik kuvvetin büyüklüğü ile diş hareketi hızı arasındaki ilişki '*optimum*' kuvvetin belirlenmesinde yol göstericidir (41).

2.1.1. Diş Hareketinde Rol Alan Hücreler ve Aktiviteleri

Ortodontik diş hareketinin meydana gelmesinde başlıca sorumlu yapı, periodonsiyumdur. Yani dişin kökünü çevreleyen periodontal ligament ve alveol kemiğinde meydana gelen remodeling olaylarıdır (44). Alveolar kemik, ortodontik diş hareketi boyunca uygulanan kuvvetin şiddeti, yönü ve süresine bağlı olarak hem rezorpsiyon hem de apozisyon olaylarına maruz kalır (47). Bu remodeling sürecinde yer alan başlıca hücreler, periodontal ligament ve kemik dokusu içerisinde bulunan fibroblastlar, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır.

2.1.1.1. Fibroblastlar

Periodontal ligamentin bağ dokusunun ana hücreleri fibroblastlardır. Fibroblastlar, periodontal ligamentin ve komşu alveol kemiğinin normal yapısının korunması, tamir edilmesi ve rejenerasyonundan sorumlu olan ve sahip olduğu osteojenik aktiviteyle heterojen bir yapı gösteren bir hücre grubudur (48).

Fibroblastlar, periodontal ligamentte bulunan kollajen liflerin remodelinginde esas rolü oynayan hücrelerdir. Fibroblastların peroliferatif aktivitesi sayesinde diş hareketi sırasında gerçekleşen kollajen sentezi ve yıkımı eş zamanlı olarak yapılabilmektedir.

Howard ve ark. (1998) fibroblastların remodeling üzerine etkilerini, belirli gerilim kuvvetlerinin etkisi ile hücreler arası ara madde proteinlerini sentezleme miktarlarını değiştirebilme özelliği ile açıklamışlardır (48). Benzer bulgu, Engstrom ve ark. (1985)'nin yaptıkları çalışmada mekanik kuvvet uygulanmasıyla gerilen periodontal ligamentte, fibroblast proliferasyonu ve farklılaşma hızının artması, kollajen üretimi ve osteojenik hücrelerin olgunlaşmasında da bir artış olması şeklinde açıklanmıştır (49,50).

Ayrıca fibroblastlar, osteoblastlara veya sementoblastlara farklılaşma potansiyeline de sahiptirler (49).

2.1.1.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar kübik ya da prizmatik alçak boylu hücrelerdir. İri bir tek nükleusa sahip olup stoplazmaları koyu bazofiliktir. Elektron mikroskopunda golgi ve endoplazmik retikulumları iyi gelişmiş olarak görülür. Stoplazmalarında lipid damlacıkları ve lizozom benzeri yapılar da yer alır. Hücreler birbirleriyle kısa çıkıntılarla ilişkidir. Kemik dokusundaki matriksin sentezlenmesi, depolanması ve mineralizasyonundan sorumlu olan osteoblastlar, periodontal ligamentin daha çok kemik duvarına yakın bölgelerinde çok sayıda bulunurlar.

Osteoblast hücre grubunda preosteoblastlar, osteoblastlar ve osteositler vardır. Bunlar osteoprogenitör hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşurlar. Bu osteoprogenitör hücreler, kemiğin ana hücreleri olup mezenşimden kaynaklanmaktadır (51). Osteoprogenitör hücreler, mitozla olgun kemik hücrelerine farklılaşırlar. Bu hücreler, kemik hücrelerinin büyümesinde, enflamasyon veya kırık tamirinde aktif hale gelerek bölünürler ve osteoblastlara dönüşürler (50).

Osteoblastlar; alkalen fosfataz vasıtasıyla osteoid materyalinin mineralizasyonuna katkıda bulunurlar, spesifik sitokinlerin senteziyle osteoklastların gerçekleştirdiği rezorpsiyona aracılık ederler, ekstrasellüler matriks liflerinin

düzenlenmesini yönlendirirler, büyüme faktörü ve organik matriksin kollajen ve non-kollajen proteinlerini sentezlerler (52).

2.1.1.3. Osteositler

Osteoblastların salgıladıkları matriks, kalsifiye olup kemikleşirken matriks içinde gömülü kalan osteoblastlar ise osteositlere dönüşürler. Osteositler gelişimlerini tamamlamış olduklarından sentez yapamazlar. En tipik özellikleri ise ince sitoplazmik uzantılara sahip olmalarıdır. Komşu osteositler, stoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile temas oluşturup, bu yapılar aracılığıyla besin maddeleri ve oksijenin hücreden hücreye geçişini sağlarlar (53,54). Osteositlerin kalsiyumun kana verilmesi ve hemostatik mekanizmayı düzenleme gibi önemli metabolik görevleri vardır (51). Kemikte travma olduğu zaman, kan desteğinin kesilmesi hipoksiye ve osteositlerin nekrozuna neden olur (53). Osteositlerin ölmesi halinde matrikste rezorpsiyon olayı görülür (51).

Osteositler, osteoid matriksinin sentezine ve mineralizasyonuna katılırlar. Fakat osteositlerin temel fonksiyonu, kemik remodelingini kontrol etmektir (55).

2.1.1.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan esas sorumlu olan, çok sayıda lizozomları, mitokondrileri ve çok iyi gelişmiş golgi kompleksleri olan büyük boyutlu hücrelerdir. Kemik iliği hematopoetik kök hücrelerinden köken alırlar. Bu hücreler kemikte Howship lakünası adı verilen boşluklarda yerleşmişlerdir (31). Osteoklastların kemiğe bitişik yüzeylerinde, hücre yüzeyinin genişletilmesini sağlayarak, rezorpsiyonu kolaylaştıran fırça kenarlı hücre uzantıları gözlenir (44).

Osteoklastlar, fonksiyonlarından dolayı makrofaj türü hücre olarak da kabul edilirler. Ayrıca mononükleer fagositer sisteme dahil hücrelerdir. Ancak aktif fagositoz yapmazlar.

Osteoklastlar, kemik matriksini etkileyen, asit kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Böylece, kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol alırlar (54). Paratiroid hormon (PTH), interlökin (IL-1), tümör

nekrozis faktör (TNF), transforming growing faktör- α (TGF- α), 1.25-Dihidroksikolekalsiferol, prostaglandinler (PG) gibi osteoklast stimüle edici ajanlar, osteoklastları aktive ederler. Kalsitonin ve gama interferon ise osteoklastik aktiviteyi inhibe etmektedir (44). Tartarata dirençli asit fosfataz, osteoklastların karakteristik enzimatik belirleyicisidir. Osteoklastlar ayrıca kalsitonin reseptörlerine sahiptirler (52).

2.1.2. Oral Sert ve Yumuşak Dokuların Ortodontik Kuvvete Yanıtları

2.1.2.1. Kemik Remodelingi ve Diş Hareketi

İskeletsel sistem üzerine kuvvet uygulandığı zaman, sistemin bu duruma adapte olabilmesi için kemiğin formunda, atrofi ve hipertrofi ile karakterize birtakım değişiklikler meydana gelir. Bu adaptasyon, kemik normal yapısına dönüncüye kadar devam eder (56). Mekanik olarak yönetilen kemiğin bu yeniden modellenme mekanizması, hem fizyolojik hem de terapötik olarak uygulanan kuvvetlere karşı iskeletsel adaptasyonu sağlar.

Remodeling, belirli bir yüzeyde kemik rezorpsiyonunu içeren ve kemik formasyonu ile devam eden karmaşık bir süreçtir. Normal yetişkinlerde, osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik miktarı ile osteoblastlar tarafından şekillenen kemik miktarı arasında bir denge vardır (57).

Kemik rezorpsiyonu; hareket eden diş kökünün yolu üzerindeki alveolar kemiği uzaklaştırması açısından ortodontik tedavi sürecinde önemli bir yere sahiptir. Hücre aracılıklı bu sürecin ilk adımının osteoklastların ortaya çıkışı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu hücrelerin periodontal ligamentte matür halde bulunan osteoklastların aktivasyonu ile mi yoksa hemopoetik dokulardaki kök hücrelerin proliferasyonu sonucu mu ortaya çıktığı henüz tam olarak bilinmemektedir (41,57). Rat periodontal ligamentinde yapılan çalışmalar, fizyolojik durumda periodontal ligamentte matür osteoklastların bulunmadığını, ancak ortodontik kuvvet uygulandığında osteoklastların birkaç gün içinde ortaya çıktıklarını göstermiştir (41). Mundy ve Roodman (1987)'in yaygın kabul gören hipotezlerine göre ise, osteoklastlar hemopoetik organlarda yer alan kök hücrelerden gelişirler ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörler osteoklastların tanımlanabilen ilk öncüleridir.

Gelişimlerinin şu sıra ile olduğu tahmin edilmektedir; granülosit–makrofaj koloni stimüle edici faktör – promonosit – erken preosteoklast – geç preosteoklast – osteoklast. Osteoklastların son prekürsörleri olan geç preosteoklastların periodontal ligamentte bulduklarını ve ortodontik mekanoterapi sonrası osteoklastlara dönüştüklerini ya da aktive olduklarını gösteren birçok kanıt mevcuttur (58). Roberts ve Fergusson (1989); ortodontik kuvvet uygulandıktan yaklaşık 50 saat sonra kemik yüzey alanındaki osteoklast sayısının en yüksek sayıya ulaştığını göstermişlerdir (41). Buna ek olarak, ortodontik tedavi boyunca yeni osteoklastlar kan dolaşımı yolu ile hemapoetik organlardan ve alveolar kemik iliği kavitelelerinden periodontal ligamente ulaşmaktadırlar.

Kemik rezorpsiyonunun sonlanması ve kemik formasyonunun başlaması olayları, önceki fazda rezorbe olan kemik miktarı kadar kemiğin oluşturulması ile tamamlanan karşılıklı bir mekanizmadır. Ancak osteoblastların aktivasyonunun osteoklast fonksiyonu ile kendiliğinden mi yoksa daha ileri bir safhada lakuner gelişim sırasında mı olduğu halen tartışmalıdır. Bazı büyüme faktörlerinin ve proteinazların ($TGF\beta$, IGF I ve II, ve plazminojen aktivatörleri) bu karşılıklı mekanizmada büyük rol oynadıkları tahmin edilmektedir (57).

Kemik formasyonu, primitif mezenşimal hücrelerden kaynaklanan osteoblast prekürsör hücrelerin farklılaşması, osteoblastların matürasyonu, matriks formasyonu ve mineralizasyonu şeklinde devam eden karmaşık olayların sonucudur (58).

Ortodontik diş hareketinde doku cevabı kemik aracılığıyla ya da kemik ile olur (59). İndirek veya ‘*undermining*’ kemik rezorpsiyonu, kemik aracılığıyla diş hareketini tanımlamaktadır. Bu tür alveolar kemik rezorpsiyonları sırasında periodontal ligamentin gerilim bölgelerinde küçük formatif aktiviteler başlamaktadır, çünkü başlangıçta dişte sadece çok küçük bir yer değiştirme olmaktadır. Periodontal ligamentin baskı bölgelerinde indirek veya ‘*undermining*’ rezorpsiyonu tetikleyen nekroz alanları oluşur. Bu rezorptif aktivite periodontal ligamente ulaştığında ve hyalinize dokular uzaklaştırıldığında diş yer değiştirmeye başlar ve periodontal ligamentteki genişlemeden dolayı mobil hale gelir. Bu noktada periodontal ligamentin gerilim bölgelerinde apozisyon miktarı belirgin bir şekilde artar, bu durumu yenilenen hyalinizasyon ya da direkt kemik rezorpsiyonu aracılığı ile devam

eden diş hareketi takip eder. Diş kemikle birlikte hareket ettiğinde rezorpsiyon alveol duvarında direkt olarak gerçekleşir ve bu durumda osteoblastların ve osteoklastların aktiviteleri senkronizedir. Diş hareketinin ardarda gelen fazları süresince periodontal ligament genişliği korunur ve diş alveolü ile birlikte hareket eder (41).

2.1.2.2. Periodontal Ligament Remodelingi ve Diş Hareketi

Periodontal ligament diş kemiğe bağlayan dens fibröz bir bağ dokusudur ve temel fonksiyonu alveol içinde dişe destek olmak ve sement ile kemik arasındaki fizyolojik ilişkiyi devam ettirmektir (60).

Periodontal ligament ve alveolar kemik hücreleri; çiğneme, para fonksiyon ve ortodontik diş hareketleri sırasında fiziksel kuvvetlere maruz kalırlar (61).

Ortodontik kuvvetler; periodontal ligamentin ve gingival bağ doku matriksinin remodelingini indüklerler. Rygh ve Brudvik ortodontik kuvvet uygulanmasını takiben rat periodontal ligamentinde görülen histolojik ve histokimyasal reaksiyonları araştırdıkları çalışmalarında gerilim bölgesinde periodontal ligamentte genişleme ve dişin alveolar kemikten uzaklaştığını izlerlerken; sıkışma bölgesinde bağ dokusu hücrelerinin sayısında artışla beraber çeşitli hücresel proseslerin açık bir şekilde aktive olduğunu belirtmişlerdir (41). Bu başlangıç fazı osteoid dokunun soket duvarında depozisyonu ile devam ederken gerilim bölgesinde periodontal ligamentte kan damarları genişlemekte ve fibroblastlar gerilim yönünde yeniden organize olmaktadır. Rygh ve Brudvik ayrıca, gerilim bölgesinde periodontal ligamentte kanlanmada belirgin bir artış olduğunu izlemişlerdir. Makrofajlar ve lökositler; proteinler ve sıvılar ile birlikte periodontal ligament kılcallarından migre olmaktadır. Bu hücrelerin kuvvet kaynaklı doku remodelinginde yer alan çeşitli sinyal moleküllerini ürettikleri bilinmektedir. Bununla birlikte, stres belirli bir seviyeye ulaştığında gerilen fibriller arasında hücre ölümleri ile birlikte periodontal ligament üzerindeki vasküler destek azalır (41).

Baskı bölgesinde dişin hareket yönünde periodontal ligament boşluğunda daralma ve alveolar krest kemiğinin deformasyonu görülmektedir. Uygulanan kuvvetin şiddetine bağlı olarak bu bölgedeki doku cevabı değişir; hafif kuvvetler

direkt kemik rezorpsiyonuna sebep olurken, ağır kuvvetler hyalinizasyona sebep olurlar (62,63). Ratlarda ortodontik kuvvet uygulandıktan birkaç saat sonra alveolar kemik yüzeyi boyunca periodontal ligamentte osteoklastlar ortaya çıkmaktadır (64). Garant (1976), osteoklastların yakınında artmış miktarda hücre içi kollajene sahip fibroblastlar bulunduğunu gözlemlemiştir (65). Periodontal ligament boyunca, yeni kollajen formasyonu ve lokalize kemik apozisyonu aracılığı ile alveolar kemiğe bağlanması ile birlikte yoğun bir kollajen remodelingi olduğu çok açıktır. Periodontal ligamentin lokalize bir bölümünde artmış basınç osteoklastların diferansiasyonunu inhibe edebilir. Bunun yerine hyalinizasyon olarak bilinen bir dizi dejeneratif doku reaksiyonları gerçekleşir (66). Periferal zarar görmemiş ligamentten ve kemik iliği boşluklarından fagositoz hücrelerinin invazyonu ile nekrotik dokular uzaklaştırılana kadar diş hareketi gerçekleşmez. Nekrotik dokuların uzaklaştırılması 3-4 hafta içinde tamamlanır ve hyalinizasyon sonrası periodontal ligament tedavi öncesine göre daha büyük mekanik etkilere karşı koyabilmek üzere belirgin bir şekilde daha genişir (66).

Bu bilgilerden anlaşıldığı üzere, ankiloz olmadıkça kuvvet uygulandıktan sonra genel süreç; periodontal ligament genişliğinin korunması, kontrollü osteojenik rezorpsiyon ve paradental dokularda belli bölgelerdeki depozisyonu içerir (67).

2.1.3. Diş Hareketinin Safhaları

Literatürde ortodontik diş hareketi genellikle üç safhaya ayrılarak incelenmiştir (68,69,70).

1. Başlangıç Safhası: Kuvvet uygulandıktan hemen sonraki hızlı diş hareketi ile karakterizedir. Bu hızlı hareket dişin periodontal ligament boşluğu kadar yer değiştirmesiyle meydana gelir.

2. Gecikme Safhası: Bu safhada çok az miktarda diş hareketi olur veya hiç olmaz. Bu duraksamaya sıkışma alanında periodontal ligamentin hyalinizasyonunun sebep olduğu (69) ve alandaki nekrotik dokular ortadan kaldırılmadan diş hareketinin gerçekleşmeyeceği düşünülmektedir (70).

3. Gecikme Sonrası Safha: Diş hareket hızında aşamalı ya da ani bir artış görülür.

Henneman ve ark. (2008) ise dişe kuvvet uygulandıktan sonra gerçekleşecek hareketin oluşum mekanizmasını açıklayan başka bir kuram geliştirmişler ve bu biyolojik sürecin dört aşamada gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir (71):

- Matriks gerilmesi ve sıvı akışı
- Hücre gerilmesi
- Hücre aktivasyonu ve diferansiasyonu
- Remodeling

2.1.3.1. Matriks Gerilmesi ve Sıvı Akışı

Kuvvet uygulandıktan hemen sonra diş bir miktar soket içerisinde hareket eder. Bu hareketin miktarı periodontal ligamentin biyomekanik özelliklerine ve genişliğine bağlıdır. Bu hareket, gelecekte apozisyon olacak taraftaki periodontal ligamentte gerilmeye bağlı deformasyon yaratır ve diş kemiğe bağlayan kollajen lifler gerilir. Periodontal ligamentin gelecekte rezorpsiyon gelişecek karşı tarafında ise basınca bağlı deformasyon (negatif bir gerilme) ve kollajen liflerde gevşeme olur (59). Deformasyon periodontal ligamentin materyal özelliklerine ve uygulanan kuvvete bağlıdır.

Bazı araştırmacılar tarafından kemiğin deformasyona tepkisinin sıvı akışının kemik hücreleri üzerindeki etkisi ile ilgili olduğunu savunan ‘sıvı kayma gerilimi’ teorisi adı altında bir teori öne sürülmüştür (72,73,74). Bu teori, kemik içerisinde kanalikülleri ile birbirine bağlı olan ve kemik lakünalarında bulunan osteositleri temel almaktadır. Kemikteki deformasyona bağlı olarak kanaliküllerde meydana gelen sıvı akışı osteositler üzerinde kayma gerilimi oluşturur ve bu hücreler aktive olur. Burger ve ark. (2003) ve Tan ve ark. (2006), kanaliküler sıvı akışının azaldığı alanlarda osteositlerde apoptoz görüldüğünü ve buna bağlı olarak osteoklastların bu alana geldiğini belirtmişlerdir (75,76). Ortodontik diş hareketinde dişin hareket yönünde gözlenen rezorpsiyon bölgede gerçekleşen sıvı akışındaki azalmaya bağlı olabilir.

Diğer bir teori ise kemikte oluşan mikro çatlaklara dayandırılan mikro hasar teorisidir. Mikro çatlaklar kemikteki başlangıç hasarı yansıtmaktadır. Hayvan çalışmalarında ortodontik diş hareketinin başlangıç safhasında rezorpsiyon

bölgesinde çok sayıda mikro çatlak geliştiği gözlenmiştir (67). Bu teoriye göre kemikte oluşan mikro hasar hücre sel yanıtı doğurmaktadır, bu da çatlakların etrafında osteositlerin apoptozuna ve osteoklastların alana gelişine yol açabilir.

Sonuç olarak, diş kuvvet uygulanması periodontal ligament matriksinde deformasyon ve dokuda sıvı akışı yaratır. Sıvı akışı teorisine göre kemikteki deformasyon aynı zamanda kanaliküler sıvı akışını tetikler ve osteositler üzerinde kayma gerilimi oluşur. Ayrıca kuvvet uygulanmasıyla kemikte oluşan mikro çatlaklar da bu duruma eşlik eder (71).

2.1.3.2. Hücre Gerilmesi

Periodontal ligament hücrelerinin direkt deformasyonu gerilme kuvvetinin hücre-matriks bağlantılarıyla iletilmesi ile, indirekt deformasyonu ise sıvı akışı ile gerçekleşmektedir (77). Mekanizma ne olursa olsun, periodontal ligament hücrelerinin mekanik uyarılara karşı çok hassas olmaları gerekmektedir. Bu varsayım, periodontal ligamentteki fibroblastlarının direkt deformasyona sitokinleri ve kollajeni çözen matriks-metaloproteinazlarını (MMPs) üreterek yanıt verdiğini gösteren *in vitro* çalışmalarla desteklenmektedir (78,79).

Ortodontik kuvvetin yarattığı mekanik stimulus periodontal ligamentte interlökinler gibi mediatörlerin seviyelerini artırmaktadır (80). Fibroblastların yanısıra periodontal ligamentteki osteoblastlar da mekanik uyarılara karşı çok hassastırlar. Yapılan çalışmalar, insan osteoblastlarının direkt ve indirekt deformasyona karşı prostaglandin gibi sinyal molekülleri saldıgını, yani bu hücrelerin de mekano-sensitif olduğunu ortaya koymuştur (81,82). Duncan ve Turner (1995)'a göre mekanik sinyal, spesifik reseptörler veya hücre iskeletinin deformasyonu ile osteositlere aktarılıyor olabilir (83). *In vitro* şartlarda osteositler sıvı akışına prostaglandin ve nitrik oksit (NO) gibi bazı mediatörleri üreterek tepki vermişlerdir (84).

Sonuçta kuvvet uygulandıktan sonra oluşan matriks deformasyonu ve periodontal ligament ile kemikteki sıvı akışı, hücrelerin deformasyonuna sebep olmaktadır. İntegrin sinyalleşmesi ve diğer transdüksiyon mekanizmalarıyla çeşitli tipte hücrelerin aktivasyonunu sağlayacak mediatörler üretilmektedir.

2.1.3.3. Hücre Aktivasyonu ve Diferansiasyonu

Mekanik uyarı sırasında periodontal ligament ve kemik hücrelerinden mediatörlerin üretimi bu hücrelerin aktif olduğunu göstermektedir. Aktive olan osteositlerce üretilen faktörler periodontal ligamentteki öncül hücreleri osteoblastlara dönüşmeleri için uyarırlar. In vitro ortamda osteositler de baskıya sitokin, nitrik oksit, prostaglandinler ve tümör nekrozis faktör- α üretimiyle yanıt verirler (71).

Osteoklast öncül hücrelerinin aktivasyonu ve osteoklastlara dönüşmesi, alveol kemiğinde bulunan osteositler ve periodontal ligamentte bulunan osteoblast ve fibroblast hücrelerinin ürettiği koloni-stimulan faktör, RANKL (receptor activator of nuclear factor ligand), osteoprotegerin ve kemik morfojenik proteinleri gibi çözünebilir faktörlerce sağlanmaktadır. Bu faktörlerin osteoklast farklılaşmasını düzenlediği belirtilmektedir (85).

Kemiğin rezorpsiyonundan önce osteoblastların matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığı ile osteoid dokunun mineralize olmayan tabakasını çözmeleri gerekmektedir. Ardından farklılaşan osteoklastlar kemik yüzeyine tutunabilirler (86).

Kemiğin apozisyon tarafındaki formasyon, ekstraselüler matriks sentezi ve mineralizasyon ile gerçekleşir. Yapılan *in vitro* çalışmalar, periodontal ligament hücreleri kuvvete maruz kaldığında alkalin fosfataz, osteokalsin ve diğer matriks proteinlerinin üretimini arttığını göstermiştir (87,88). Bu faktörler, periodontal ligamentteki öncül hücreleri farklılaşmaları için stimüle edip; kemik depozisyonuna yol açabilirler.

Periodontal ligamentte yer alan osteoblastlar ve fibroblastlar mekanik streslere karşı prostaglandin gibi enflamatuvar sitokinlerin ve hücre dışı matriksin parçalanmasını sağlayan matriks metalloproteinazların (MMP) ve ketapsin gibi enzimlerin salınımıyla cevap verirler. Ortodontik kuvvet uygulanmasının ardından hem rezorpsiyon hem de apozisyon bölgelerinde MMP lerin artması, her iki bölgede de periodontal dokuların ekstraselüler matriksinin parçalandığını göstermektedir (89,90). Periodontal dokularda remodeling esnasında hücre dışı matriksin parçalanması yanında yeni hücre dışı matriks de sentezlenmektedir. Aktive edilen periodontal ligament ve kemik hücrelerince üretilen çeşitli mediatörler (örneğin

TGF- β üst ailesi) hücre dışı matriks sentezini stimüle eder ve parçalanmasını azaltır (91).

Sonuç olarak, ortodontik diş hareketi esnasında PDL ve kemiğin remodelingi fibroblastlar, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve bu hücrelerin sentez ürünlerinin oluşturduğu kompleks bir sistem ile düzenlenmektedir.

2.1.3.4. Remodeling

Fizyolojik şartlar altında doku homeostazını sağlamak için periodontal yapıların sentezi ve parçalanması düşük seviyede devam eder. Dışarıdan kuvvet uygulanmasıyla bu denge bozulur ve periodontal ligament ile kemiğin artan remodelingi diş hareketine yol açar. Rezorpsiyon tarafında hareket edecek dişe yer açmak için periodontal ligament ve kemik parçalanır. Diğer yandan ataşmanın devamlılığını sağlamak için simültane olarak yeni periodontal ligament şekillenir. Periodontal ligament matriksinin artan remodelingi bölgedeki fibroblastların aktivasyonundan sonra ortaya çıkar. Bu esnada osteoklast öncül hücreleri kemiğe göç eder ve osteoklastlara dönüşürler. Ardından aktive olan osteoklastlar spesifik integrinlerle kemik yüzeyine tutunurlar. Kemiğe tutunan osteoklastlar morfolojik değişiklikler göstererek spesifik fonksiyonel karakterler geliştirirler. Hyalinize alan, kemik yüzeyini hapsederek kemiğin çevreyle ilişkisini keser. Osteoklast hücresi kapsamlı bir lizozomal sistem içerir ve inorganik matriksi çözen hidrojen iyonları salarlar. Katepsin ve MMP'ler tarafından organik matriks rezorbe edildikten sonra periodontal ligament ile kemik arasındaki temel fibrillerle sağlanan bağlantı kaybolur. Temelde tip I kollajen içeren fibriller çözünür ve temelde tip III kollajen içeren gevşek bağ dokusuyla yer değiştirirler (41).

Apozisyon tarafında temel fibriller gerilir ve periodontal ligamentte remodeling olur. Aktive olan osteoblastlar, öncelikle hücre dışı matriks üretip, ardından bu dokuyu tek yönde mineralize ederek yeni kemik oluştururlar. Sonraki safhada, yeni kemik tabakası kalınlaştığında bazı osteoblastlar kemikte hapsolür ve osteositlere dönüşürler. Periodontal ligamentin temel fibrilleri de yeni oluşan kemikte hapsolarak Sharpey liflerini oluştururlar. Bu arada periodontal ligament kalınlığını ve diş-kemik bağlantısını korumak amacıyla yeni periodontal ligament

matriksi oluşturularak dişin alveolar kemiğe yapışması sağlanır. Bu yeni periodontal ligament temel olarak tip I kollajen lifler içerir (71).

2.1.4. Diş Hareketinin Temel Mekanizmalarını Açıklayan Kuramlar

Ortodontik diş hareketinin biyolojik temelleri 19. yüzyılda yaygın olarak araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda diş hareketinin temel mekanizmalarını açıklayan çeşitli kuramlar geliştirilmiştir.

2.1.4.1. Basınç-Gerilim Kuramı

Schwarz (1932) ve Oppenheim (1944) yaptıkları çalışmalarda diş hareketi esnasında hareket yönünde basınç; aksi yönde ise gerilim bölgeleri oluştuğunu bildirmişlerdir (46,92). Bu hipoteze göre basınç tarafında PDL'de düzensizlik ortaya çıkmakta; vasküler daralmaya bağlı olarak hücre replikasyonu ve fiber üretimi azalmaktadır. Gerilim tarafındaysa PDL fiber demetlerinin gerilmesiyle oluşan stimülasyona bağlı olarak hücre replikasyonu artmakta; artan proliferatif aktivite fiber üretiminde artışa yol açmaktadır (93).

Ortodontik diş hareketinde basınç-gerilim kuramı esas olarak periodonsiyum üzerindeki histolojik çalışmalarla değerlendirilmiştir. PDL genişliğinde değişim olduğunda hücre popülasyonu da değişmekte ve hücresel aktivitede artış görülmektedir. PDL'deki kollajen liflerde oluşan belirgin kopukluklar hücre ve doku hasarını yansıtmaktadır. Hyalinizasyonun ilk sinyali hücrelerde piknotik nükleidlerin ortaya çıkmasıdır. Bunu takiben hücresiz alanlar görülmektedir. Problemin çözülebilmesi için hasar görmemiş komşu dokulardan makrofajlar, dev hücreler ve osteoklastlar nekrotik alana invaze olurlar. Nekrotik dokuyla beraber, nekrotik PDL bölgesine komşu kemiğin alt tarafı da bu hücrelerce rezorbe edilir. Bu sürece 'indirekt' veya '*undermining*' rezorbsiyon denilmektedir (94,95).

Reitan (1957, 1960) ortodontik kuvvet uygulanmasından sonraki histolojik değişimleri inceleyen klasik çalışmalarında hyalinizasyonun periodontal ligamentteki hücresiz alanları temsil ettiğini belirtmiştir. Minimal kuvvet uygulansa bile periodontal ligamentte hyalinize alanların oluştuğunu ve dişi devrilme hareketine zorladığını, diş kökünün kısa olduğu durumlarda daha fazla hyalinizasyon olduğunu,

translasyon hareketi sırasında ise çok az hyalinizasyon görüldüğünü belirtmiştir (2,45).

Baumrind (1969) basınç-gerilim kuramını tekrar değerlendirdiği çalışmasında kuramda kavramsal bir hata olduğunu belirtmiştir. Pascal'ın fizik teoremine dayanarak, periodontal ligamenti devamlı hidrostatik bir yapı olarak ele almış ve uygulanan kuvvetin tüm bölgelere eşit miktarda dağılması gerektiğini belirtmiştir (93). Ancak, periodontal ligamentin lifli yapısı bu durumla uyumsuzdur. Baumrind, periodonsiyumda basınç-gerilim teoreminde bahsedilen diferansiyel basınçların oluşabileceği alanların sadece katı kemik, diş ve periodontal ligamentin katı kısımları olduğunu farketmiştir. Sonuç olarak, kemik eğilme teorisi olarak bilinen alternatif bir hipotez önermiştir.

2.1.4.2. Kemik Eğilme Teorisi

Alveolar kemiğin ortodontik diş hareketinde önemli rol oynadığını belirten ilk araştırmacı Farrar (1888)' dir (41). Bu hipotez daha sonra Baumrind (1969) ve Grimm (1972)'in çalışmalarıyla da desteklenmiştir (93,96). Bu araştırmacılara göre dişe uygulanan kuvvet komşu bölgelere yayılmakta, kemikte, dişte ve PDL'in katı kısımlarında bükülme yaratmaktadır. Kemik dokusunun diğer dokulara oranla daha elastik olduğu, bu nedenle daha kısa sürede eğildiği belirtilmiştir. Kemik eğilmesini takiben kemikte 'turn-over' ile hücresel ve inorganik yapılar yenilenmektedir. Kemik deforme halde durmaya devam ettikçe bu süreçler hızlanmaktadır. Yazarlar, reorganizasyonun sadece lamina durada değil, kemik korpusundaki tüm trabeküllerin yüzeyinde de olduğunu belirtmişlerdir. Dişe gelen kuvvet, stres çizgilerinin oluşmasıyla dağıtılmaktadır. Hücrelerin değişen aktivitesi kemiğin şeklini ve internal organizasyonunu modifiye etmektedir.

Bu teorinin yardımıyla ve Wolff kanundan da destek alarak aynı yazarlar;

(1) *en-masse* diş hareketinin göreceli olarak daha yavaş gerçekleşmesi ki kemik ne kadar ince ise o kadar esnek olması beklenir

(2) çekim bölgesine doğru olan diş hareketinin daha hızlı gerçekleşmesi

(3) erişkinlere göre daha az kalsifiye ve daha esnek kemiklere sahip olan çocuklarda diş hareketinin daha hızlı gerçekleşmesi durumlarının daha rahat açıklanabildiğini belirtmişlerdir.

Zengo ve ark. (1974) ve Pollack ve ark. (1984), köpek mandibulasında yaptıkları çalışmalarda kanin dişin ortodontik olarak devrilmesinin alveolar kemiği bükerek, kemikte konkav ve konveks yüzeyler yarattığını belirtmişlerdir. PDL'in gerildiği bölgeye komşu kemik konkavlaşmakta; PDL'in sıkıştığı bölgeye komşu kemikse konveksleşmektedir. Ardından konveks yüzeyde rezorbsiyon, konkav yüzeyde ise depozisyon görülmektedir (97,98).

2.1.4.3. Biyoelektrik Sinyaller

Piezoelektrisite, kristal yapıdaki birçok materyalde gözlenen bir durumdur. Kristal yapıda meydana gelen deformasyon, elektronların yer değiştirmesi sonucu elektrik akımı oluşmasına sebep olur. Organik kristallerin de piezoelektrisite gösterdiği bulunmuştur. Piezoelektrisite fenomenini ortodontik diş hareketini açıklamak için kullanan ilk araştırmacı DeAngelis (1970)'tir (99). Araştırmacı, basıncın ve gerilimin alveolar kemikte birbirine tamamen zıt iki hücrel aktiviteyi (apozisyon-rezorbsiyon) başlatabilmesinin ve periodontal ligamente temas etmeyen kemik yüzeylerinin de ortodontik kuvvetten etkilenmesinin basınç-gerilim teorisiyle değil; kemiğin piezoelektrik özelliği ile açıklanabileceğini belirtmiştir (100).

Piezoelektrisite hipotezine göre, kemiğin yapısındaki hidroksiapatit ve kollajen kristal yapıların deformasyonu, elektron migrasyonunu başlatarak lokal elektrik alanı oluşturabilmektedir. Dişe uygulanan mekanik kuvvet komşu alveol kemiğine iletildiğinde kemikte hafif bir bükülme ve kemiğin kollajen yapılarında distorsiyon meydana gelmektedir. Bu distorsiyon yüzeysel elektrik yükünün değiştirilmesi ile sonuçlanmaktadır (100).

Bassett ve Becker (1962) uygulanan mekanik kuvvetlere karşı dokuda elektrik potansiyeli oluştuğunu bildirmişlerdir (101). Zengo ve ark. (1974) mekanik olarak yüklenmiş köpek alveolar kemiğindeki elektrik potansiyelini değerlendirdikleri çalışmalarında, kemiğin konkav yüzünün elektronegatif yüklü ve osteoblastik açıdan aktif olduğunu, konveks yüzünün ise elektropozitivite veya elektriksel nötralite ile artmış osteoklastik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (97).

Epker ve Frost (1965) ve Davidovitch ve ark. (1980), kemiğe 5-20 mikroamperlik elektrodlar yerleştirildiğinde katot çevresinde osteogenesis olurken anot çevresinde kemik rezorpsiyonu olabileceğini bildirmişlerdir (102,103). Ayrıca ortodontik kuvvetle beraber uygulanan eksojen elektriksel akımların PDL’de hücrel enzimatik fosforilasyon aktivitesini arttırdığını ve alveolar kemikte *turn-over*’ı dolayısıyla diş hareketini hızlandığını belirtmişlerdir (103).

Borgens (1984) yaptığı deneysel araştırmada piezoelektriksel etkinin kemik kırığı iyileşmesine etkisi olmadığını; elektrik akımının lezyon içerisinde dağılımının tahmin edilemediğini belirtmiştir (104). Ancak bütünlüğü bozulmuş, zedelenmiş fare kemiğinde endojen iyonik akımların oluştuğunu söylemiş; piezoelektrik akım kavramı yerine bu akımları *streaming* potansiyeller ve *stress-generated* potansiyeller olarak sınıflandırmıştır. *Streaming* potansiyeller, hidrate dokularda elektrik yüklü bir yüzeyin üzerindeki çift elektriksel alanın interstisyel sıvı hareket ettiğinde yer değiştirmesi ile meydana gelen elektrokinetik etkileşimler olarak tanımlanmaktadır (97,105,106). Piezoelektriksel akımın aksine *streaming* potansiyelleri uzun sürede sıfırlanırlar. Borgens (1984), buradan yola çıkarak matriksin değil mekanik yüke maruz kalan kemik hücrelerinin elektrik akımının kaynağı olduğunu öne sürmüştür (104). Pollack (1984) da bu hipotezi desteklemektedir (98).

Davidovitch ve ark. (1980a, 1980b) piezoelektriksel potansiyellerin kollajen, hidroksiapatit, kemik hücresi yüzeyi gibi periodonsiyumun bazı kısımlarının distorsiyonu sonucu oluştuğunu, ancak hidrate dokularda hücreler arası sıvı yer değiştirdikçe *streaming* potansiyellerin hakim olduğunu bildirmişlerdir (10,103).

Günümüzde diş hareketinin biyolojik mekanizmasının işleyişi konusundaki tartışmalar hala devam ettiğinden konuyla ilgili hipotezlerin hiçbirinin son noktayı koyamadığı açıktır. 20. ve 21. yy da yapılan histolojik, histokimyasal ve immunhistokimyasal çalışmalar fizyolojik ve biyolojik birçok fenomenin diş hareketinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Hücrelerin, PDL’in hücre dışı matriksinin ve alveol kemiğinin uygulanan mekanik kuvvete verdiği yanıtlar dokunun yeniden şekillenmesiyle sonuçlanmaktadır (43).

2.2. Vitamin C ve Vitamin E

Vitaminler, büyüme ve gelişimin, normal metabolizma ve hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi için esansiyel olan bileşik grupları olarak tanımlanmaktadır. İnsan vücudunda her biri özel fonksiyonlarda rol alan koenzimlerle, enzimlerle ve diğer bileşiklerle birlikte görev alırlar. Temel işlevleri arasında antioksidan özellikleri, hormon gibi fonksiyon görmeleri ve hücre sinyal düzenleyicisi olmaları ön plana çıkmaktadır. Bazı enzimlere koenzim olarak bağlanmalarıyla birçok metabolik olayın düzenlenmesini sağlarlar (107).

Serbest radikaller (SR), reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidan savunma mekanizmaları son yıllarda yapılan medikal ve dental araştırmalarda oldukça geniş yer tutmaktadır (108). Oksijen türevli serbest radikallerin monosit, makrofaj ve nötrofilleri de içeren bir grup fagosit tarafından oluşturuldukları ve normal kemik formasyon prosesi, kronik inflamatuvar hastalıklar, yaşlanma ve osteoporöz durumlarında miktarlarının arttıkları bildirilmiştir (31). *In vivo* ve *in vitro* çalışmalardan elde edilen bulgular kemik çevresinde oluşan serbest radikallerin osteoklast formasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu artırdığını göstermektedir (32). Bunların yanısıra, antioksidan uygulamasının serbest radikallerin kemik formasyonu sırasında hücreler üzerinde gözlenen olumsuz etkilerini azalttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (109). Kemik formasyonunu hızlandırmak ve kısaltmak amacıyla antioksidanların uygulandığı çeşitli deneysel çalışmalar literatürde mevcuttur (33,34).

C vitamini plazmada bulunan tek endojen antioksidandır fakat peroksidasyona karşı indirekt bir etkisi vardır ve α -tokoferolle (E vitamini) birlikte çalışır (110). Askorbik asit (C vitamini) yokluğunda E vitamininin rejenerasyonu gerçekleşmez ve konsantrasyonunda azalma görülür (111).

E vitamini ise, serbest radikallerle mücadele edebilen önemli bir ajan olmasının yanında güçlü biyolojik bir antioksidandır (112).

2.2.1. Vitamin C ve Dental Literatürdeki Yeri

C vitamini (askorbik asit, askorbat) 6 karbonlu bir laktondur. Birçok hayvan karaciğerde (memeliler) ya da böbreklerde (kuşlar ve sürüngenler) glikozdan C

vitamini sentezler. C vitamini sentezleyemeyen diğ er hayvanlar ise bitkisel diyetlerle yeterli miktarı sağ larlar (113).

C vitamini kemiğ in, bağ dokunun ve diş lerin bütünlüğ ünü sürdürebilmeleri için zorunlu bir bileşiktir. Dental yapıların düzenli bir ř ekilde oluş umu, tamiri ve bakımıyla iliş kili olarak insan vücudunda askorbik asitin etkileri ve biyodinamikleriyle iliş kili çok sayıda ç alış ma yapılmış tır.

Literatürde kollagen sentezi ve C vitamini (askorbik asit) arasında bir iliş ki oluğu gösterilmiş tir. Prolin ve hidrokisprolin iç eren kollajen; diş ve ç evre dokularının önemli bir yapıtaş ıdır. Askorbik asit eksikliğ inin normal amino asit prolinin hidrokisproline hidrokisilasyonunu engelleyeceğ i rapor edilmiş tir (39). Histolojik olarak yapılan ç alış malarda C vitamini yetersizliğ inin prolin hidrokisilasyonunun etkilenmesine bağ li olarak kollajen formasyonunun bozulmasına ve oral mukozanın endotoksinlere karş ı geç irgenliğ inin artmasıyla sonuçlanmasına sebep olduğu görülmüş tür (114).

Önemli bir antioksidan olan askorbik asitin sadece vücud sıvılarındaki serbest radikallerin etkilerini nötrale ettiğ i ya da engellediğ i değ il aynı zamanda da hücresele seviyede oksidatif strese bağ li hasarın tamirine yardım ettiğ i gösterilmiş tir (40,115).

Yılmaz ve ark. (2001), askorbik asidin kemik kırığı iyileş mesinde olumlu etkileri olabileceğ ini ç alış malarında göstermiş lerdir (34). Kemik iyileş mesinin baş langıç enflamatuar fazı; granü lasyon dokusunun oluş ması ve osteoblastlar, osteoklastlar, fibroblastlar, kondroblastlar, kondroblastlar ile kapiller proliferasyon için gerekli olan hücrelere dönü şecek olan prekür sor hücrelerin indük lenmesi ile karakterizedir (40). Kalsifiye olan kartilajda tip- X kollajen; askorbik asit tarafından indük lenen alkalele fosfatazın etkisi altında baskın olmaktadır. Deneysel bir ç alış mada; kemik iyileş mesinin ç eşitli aş amalarında vitamin C ile desteklenen grupta kontrol grubuna göre daha hızlı bir ilerleme göz lenmiş tir (116).

Uysal ve ark 2010 yılında yaptıkları bir ç alış mada, maksiller geniş letme yaptıkları örneklerde sistemik ve lokal C vitamini uygulamaları yapmış ve retansiyon sonunda bölgedeki kemik iyileş mesini histolojik olarak değer lendirmiş lerdir. Sistemik C vitamini uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha stabil ve geniş bir

kallus dokusu gözlenirken genişletme bölgesinde daha fazla yeni kemik oluşumu olduğu izlenmiştir. Lokal C vitamini uygulanan grupta ise, mukozada dejeneratif bir değişiklik izlenmezken genişletme sonrası inter maksiller suturda daha az kemik formasyonu olduğu belirtilmiştir. Mekanik gerilmeye karşı inter maksiller suturda büyüme modifikasyonunun apoptotik hücre aktivitesi tarafından düzenlendiğini belirten yazarlar, bu durumu lokal C vitamini uygulamasının kemik iyileşmesinde önemli bir yere sahip olan apoptotik aktivite düzenini bozmasına bağlamışlardır (116). Bu durum; lokal olarak uygulanan bu antioksidanın kemik formasyonu üzerine olumsuz etkileri olabileceğini akla getirmektedir.

C vitamininin dental sağlıkta ve iyileşmede diğer önemli bir fonksiyonu ise immün sistemi stimüle etmesidir. Birçok çalışmada askorbik asitin vücutta antikor üretimini arttırdığı ve antimikrobiyal özelliğini geliştirdiği gösterilmiştir (115). MacKay ve Miller 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada askorbik asitin lenfosit transformasyonunu stimüle etmesiyle insanlarda immün fonksiyonları geliştirdiğini göstermişlerdir (117).

Çalışmalar, plazma vitamin C seviyesi ve periodontitis şiddeti arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlar vitamin C desteğinin oksidatif stresi azaltarak periodontitisin iyileşmesinde olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir (118,119). Aynı zamanda vitamin C ve plak indeksi arasında da negatif ve anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (120).

Ortodontik diş hareketi, diş çevreleyen dokularda kollajen yıkılmasına ve sentezine bağlıdır, bu durum da direkt ya da indirekt olarak ortodontik diş hareketini etkiler. Ancak literatürde C vitamininin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini inceleyen pek fazla çalışma yer almamaktadır (120). Askorbik asit eksikliği oluşturduğu domuzlar üzerinde diş hareketi gerçekleştiren Stephen (1974), C vitamini eksikliği olan grupta, normal kollajen sentezinin gerçekleşmemesine bağlı olarak diş hareketi sırasında osteogeneziste kesilmeye ve periodontal ligamentte organizasyon bozukluklarına rastladığını bildirmiştir (39).

Askorbik asit eksikliğinde oral yapılarda belirgin değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Askorbik asit eksikliğinden etkilenen ilk sistemin dişler olduğu rapor edilmiştir. Oral yapıda gözlenen değişiklikler; odontoblastların morfolojileri ve

proseslerindeki değişiklikleri, pulpada hemoraji ve osteoid benzeri oluşumları, hücrelerin atrofisini ve dentin formasyonunda kesilmeyi içerir. Bazı yazarlar, askorbik asit eksikliği olan hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda; hücrelerin morfolojilerinde değişiklikler olsa bile dentin sentezleme potansiyellerini kaybetmediklerini bildirmişlerdir (39).

Bazı araştırmacılar C vitamini eksikliğine bağlı olarak periodontal ligamentte de bazı değişiklikler olduğunu rapor etmişlerdir. Bulgular; zayıflamış ligamentleri, fiberlerin sayısında azalmayı, hemorajiyi, iyi şekilli fiberlerin kaybını ve fiberlerin düzenlenmesinde farklılıkları içermektedir (121,122,123). Aynı zamanda kemikte niceliksel ve niteliksel değişiklikler olduğu da rapor edilen bulgular arasındadır. Osteoblastların morfolojilerinde değişikliklerle birlikte fonksiyonlarında eksiklik bildirilmiştir. Osteoblastların fonksiyonlarında görülen eksiklik, kemiğin kollajen içerikli organik matriksinin üretiminde azalma ile sonuçlanmaktadır (124). Daha önceden üretilen kemikte ise artmış rezorptif aktivite olduğu bildirilmiştir (122).

Vitamin C eksikliği hayvan çalışmalarında azalmış kemik densitesi ile de ilişkilendirilmiştir (40,125,126). Kemiğin mekanik özelliklerinde gözlemlenen ve vitamin C eksikliğiyle ilişkilendirilen düşüş, kollajen seviyesini ve düzensiz hidroksilasyonu içermektedir (127).

2.2.2. Vitamin E ve Dental Literatürdeki Yeri

E vitamini membran lipidlerinin ve membranla ilişkili bileşiklerin oksidatif saldırılarını engelleyen, yağda çözünebilen non enzimatik önemli bir antioksidandır. Aynı zamanda serbest radikallerle mücadele edebilen önemli bir ajan olduğu da belirtilmiştir. Güçlü biyolojik bir antioksidan olmasının yanında interlökin (IL)-1, IL-6, PGE2 (prostaglandin E2) ve tümör nekroz faktörü- α gibi kemik kaybını artırdığı bildirilen pro-enflamatuar mediatörlerin üretimini baskılamaktadır (112).

E vitamininin doğada dört tokoferol (α , β , γ ve δ izomerleri) ve dört tokotrienol (α , β , γ ve δ izomerleri) izomeri olmak üzere bilinen sekiz farklı formu bulunmaktadır (128). Bu izomerler arasında α -tokoferol insan dokularında en fazla biyoyararlanımı olan izomer olması ve kolay ulaşılabilirliği sebebiyle en çok araştırılan formdur (129). En önemli yağda çözülebilir vitaminin α -tokoferol olduğu

ve hücre membranlarını lipid peroksidasyon zincir reaksiyonları esnasında üretilen lipid radikallerinin yapacağı oksidasyondan koruduğu iddia edilmektedir (130). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) α -tokoferolü ‘Genellikle Emniyetli Kabul Edilen (GRAS)’ olarak sınıflandırmış ve dünya genelinde yiyeceklerin içeriğinde kullanımı uygun bulunmuştur (109).

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular, α -tokoferolün kemik dokusunun kalsiyum içeriğini ve mekanik özelliklerini geliştirdiğini göstermektedir (131,132). Bununla birlikte α -tokoferolün kemik formasyonu üzerine yararlı etkileri olduğunu gösteren yeni çalışmalar da literatürde yer almaktadır (36,129,131).

Hasar sonrası kırık iyileşmesi enflamasyon, tamir ve remodeling safhalarını içermektedir. Enflamatuar safhada, polimorfonükleer lökositler (PMNL), makrofajlar ve mast hücreleri kırık alanına doğru migre olurlar ve osteoklastlar nekrotik kemiği uzaklaştırmaya başlarlar (133). PMNL aktivasyonu lipid peroksidasyonuna sebep olan ve yara iyileşmesi ile granülasyon dokusu oluşumunu bozan serbest radikallerin üretilmesi ile sonuçlanır (134). Serbest radikallerin kırık iyileşmesi üzerine negatif etkileri olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (33). Durak ve ark., 1996 yılında yaptıkları çalışmalarında profilaktik olarak uygulanan α -tokoferol ün kırık iyileşmesi sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin zararlı etkilerini baskılamakta etkili olabileceğini rapor etmişlerdir (135). Benzer şekilde, Turk ve ark. 2004 yılında yaptıkları çalışmalarında klinik kırık vakalarında kırık iyileşmesinin erken ve geç fazlarında α -tokoferolün pozitif etkileri olduğunu rapor etmişlerdir (36).

Transversal ortodontik anomalilerden biri olan maksiller darlık anomalisi tedavisi sırasında uygulanan hızlı maksiller genişletme tedavisi Uysal ve arkadaşları tarafından 2009 yılında ratlarda uygulanmış ve ekspansiyon bölgesine lokal olarak α -tokoferol enjeksiyonu yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları, ortopedik olarak genişletilen inter premaksiller suturda erken dönemde uygulanan α -tokoferol enjeksiyonunun kemik formasyonunu stimule ettiğini ve dolayısıyla retansiyon periyodunu kısalttığını göstermiştir (109).

Esenlik ve ark., 2012 yılında sabit ortodontik tedavi uyguladıkları bir grup hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında ortodontik tedavi ile oluşan oksidatif stres seviyelerini incelemişler ve E vitamini desteği verdikleri grupta anterior bölgede E

vitaminin lipid peroksidasyon seviyesi üzerinde koruyucu bir rolü olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar çalışmanın sonuçları ışığında, ortodontistlerin uyguladıkları tedavilerden daha stabil sonuçlar elde etmek için E vitamini desteğini değerlendirmeleri gerektiğini belirtmişlerdir (120).

Aynı zamanda α -tokoferolün uzun kemik distraksiyonu üzerine etkileri de araştırılmaktadır. Kürklü ve ark., 2011 yılında tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında α -tokoferolün distraksiyon osteogenezisi sırasında yeni kemik oluşumu üzerinde yararlı etkileri olduğunu rapor etmişlerdir (136).

2.3. Kemik Metabolizması Belirteçleri

Kemik doku aktif ve dinamik bir dokudur. Yaşam süresince kemik dokunun canlılığını sağlayan, birbirini takip eden rezorpsiyon, formasyon ve mineralizasyon döngüsüdür. Erişkin bir insanda iskeletin boyutunda herhangi bir değişiklik meydana gelmese de kemik dokusu devamlı olarak yıkılır ve yapılır, yani kemik yapıcı hücreler ile kemiği rezorbe eden hücrelerin aktiviteleri bir denge halindedir. Kemik kaybı, bu iki aktivitenin bozulması veya dengesiz hale gelmesiyle dengenin rezorbsiyon hücrelerinden yana kayması ile oluşur (137).

Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri kemiğin mikromimarisindeki bozulmanın tespit edilmesini sağlar. Kemik üretim ve yıkım oranları; sıklıkla osteoblastik veya osteoklastik enzim aktiviteleri ölçülerek ya da kanda ve idrarda kemik matriks komponentleri tahlil edilerek değerlendirilebilir. Bu tahliller, kemik remodeling döngüsünün, iskeletsel hastalıkların patogenezinin ve bu hastalıkların tedaviye verdikleri yanıtın değerlendirilmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir (137, 138).

Kemik formasyon belirteçleri, osteoblast fonksiyonu ve kemik formasyonunun farklı yönlerini yansıtan ve osteoblast gelişiminin farklı fazları sırasında ortaya çıkan aktif osteoblastlara ait direkt veya indirekt ürünlerdir. Tüm kemik formasyon belirteçleri serumda veya plazmada ölçülür (139). Son zamanlarda kullanılmakta olan en hassas kemik formasyon belirteçleri osteokalsin, kemik alkalen fosfataz, prokollajen tip I N-terminal propeptid (PINP) ve prokollajen tip I C-terminal propeptid (PICP) olarak sıralanabilir (137,139,140).

Kemik rezorpsiyon belirteçleri, idrar hidroksiprolini, idrar hidroksilizin glikozidleri, pridinolin çapraz bağları, deoksidridinolin, N terminal (NTx) ve C terminal kollajen telopeptidleri (CTx), serum kalsiyumu, serum TRAP (tartarata dirençli asit fosfataz) ve serum karboksi terminal kollajen peptidleri (sCTx) olarak sınıflandırılabilir (138,141). TRAP dışında kemik rezorpsiyon belirteçlerinin birçoğu kemik kollajen yıkım ürünleridir. Yakın zamana kadar kemik rezorpsiyon belirteçlerinin ölçümü idrar tahlilleri ile sınırlı iken son zamanlarda serum ölçümleri de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (139).

2.3.1. Kemik Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz, kemik döngüsünün değerlendirilmesinde kullanılmak üzere klinik kullanıma sunulan ilk biyokimyasal belirteç olmasının yanında günümüzde halen en yaygın kullanımı olan kemik formasyon belirtecidir (137).

Bu enzim osteoblastlar ile karaciğer, böbrek, ince bağırsak, dalak ve plasenta hücrelerinin plazma membranlarında bulunur. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte osteoid formasyonu ve mineralizasyonunda rol aldığı düşünülmektedir (137).

Normal bireylerde, serumda yer alan alkalenfosfatazın yarısı kemik kaynaklıdır. Farklı hücre tiplerinden kaynaklanan alkalen fosfataz karbonhidrat içeriği bakımından farklılık gösterdiği için araştırmacılar, kemik alkalen fosfataza özel immunoserolojik yöntemler geliştirmek durumundadırlar (137).

Kemik alkalen fosfataz, osteoblastların membranında lokalize bir enzimdir ve osteoblastlardan salgılanarak dolaşıma katılır (138). Kemik dokusundaki matriksin sentezlenmesi, depolanması ve mineralizasyonundan sorumlu olan osteoblastlar, kuvvetli alkalen fosfataz ve PAS pozitif reaksiyon verirler. Alkalen fosfataz hem matriks sentezinde hem de kalsifikasyonda rol alan önemli bir enzimdir. Enzim, fosfatın hidrolizliyle lokal inorganik fosfat konsantrasyonunu artırmakta ve bunun kalsiyum iyonlarıyla birleşmesi sonucu kalsiyum tuzları halinde dokuya çökmesi sağlanmaktadır. Organizmada kemik yapım hızının belirlenmesinde, alkalen fosfataz enzimi seviyesi en önemli göstergedir (51).

Kemik demineralizasyonunda, kemik alkalen fosfataz konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir. Ayrıca Paget hastalığında primer hiperparatiroidizmde,

osteomalazide, matastatik karsinomalarda kemik alkalen fosfataz konsantrasyonu artmaktadır. Hipotiroidizmde kemik alkalen fosfataz değerlerinin azaldığı gözlenmiştir (142).

2.3.2. Osteokalsin

Osteokalsin, eski adıyla ‘kemik gla-proteini (BGP)’ yalnızca osteoblastlar, odontoblastlar ve hipertropik kondrositler tarafından sentezlenen hidroksiapatit bağlayıcı nonkollajen bir proteindir (139). Sentezinin tamamlanmasının ardından osteokalsinin büyük bir kısmı kemik matriksinde yer alır. Kalan kısmı da kan dolaşımına katılır. Osteokalsinin kan dolaşımına katılan miktarı kemik yapımını yansıtmaktadır, kemik formasyonunun arttığı durumlarda serum osteokalsin düzeyi artar (142).

Osteokalsin kalsiyum iyonunu kemik matriksine bağlayan bir proteindir. Gelişen kemikte mevcuttur ve kemik oluşumuna katkıda bulunur. Osteokalsin sentezi vitamin D aracılığıyla olur. Vitamin D, osteokalsin gen transkripsiyonunu regüle eder. Osteokalsin, mineral depolanmasında ve kemik remodelinginin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu peptidin kan düzeylerinin tespiti metabolik hastalıklarının tanısında,; kalsitonin, vitamin D3 ve kalsiterol tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (143).

Osteokalsin ürünleri rezorpsiyon sırasında kemik matriksinden serbestlendiğinden, osteokalsin ve ürünlerinin döngüsünü gösteren tahliller kemik formasyon ve rezorpsiyonunu yansıtır (144). Osteokalsinin kemikteki fonksiyonu net olarak bilinmemekle beraber son dönemde yapılan bazı çalışmalar şaşırtıcı bir şekilde osteokalsinin insülin üretimini ve etkisini ayarlayan bir hormon olabileceği ihtimalini göstermektedir (145).

K vitamini, kalsiterol, glukokortikoidler, insülin ve östrojenin osteokalsin miktarını artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca osteokalsin seviyelerinin osteoporozün yanısıra Paget hastalığında, primer ve sekonder hiperparatiroidizmde, kemik metastaslarında ve böbrek yetersizliğinde arttığı bildirilmiştir (142).

2.3.2. NTx (Tip 1 Kollajenin N-telopektidi)

Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar; inorganik matriksi çözüp organik matriksi ortaya çıkararak yıkım çukurları oluştururlar. Ardından kemik rezorpsiyon enzimleri organik matriksi sindirerek Tip I kollajen yıkım ürünlerini ortaya çıkarır. Bu ürünler terminal peptid fragmentleridir. Bunlar NTx olarak adlandırılan N-terminal telopeptid ve CTx olarak adlandırılan C-terminal telopeptiddir (146).

Osteoklastik kemik rezorpsiyonu sonrası açığa çıkan piridinolinler metabolize olmadan direk boşaltıma katıldıkları için, peptid içeren çapraz bağlı ürünlerin idrar ve serumdaki miktarlarını ölçmek üzere çeşitli tahliller geliştirilmiştir (137). İdrarda bulunan kollajen metabolitleri en iyi rezorpsiyon belirteçleri olarak bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bunları içeren kollajen çapraz bağlı amino asitler ve peptidler üzerine odaklanmıştır (143,146). Bunlarla alakalı ilk geliştirilen tahlil, tip 1 kollajenin N- telopeptidinin (NTx) idrar ve serumdaki miktarlarını değerlendiren tahlilerdir. Bu materyaller osteoklastik proteoliz sırasında direk ortaya çıktıkları için karaciğer ya da böbrekte tekrar metabolize olmalarına gerek kalmamaktadır (137).

Tip 1 kollajenin çapraz bağlı N-telopektidi (NTx), osteoklastlarca kemik kollajenin proteolitik yıkımı esnasında ortaya çıkar. Tip 1 kollajenin amino terminal çapraz bağlı telopeptidi (INTP) ve NTx büyük oranda kemikte bulunurlar. Son yıllarda kemik yıkım belirleyicisi olarak NTx ile yapılan çalışmalar yoğunluktadır. Üriner NTx kemik rezorpsiyonunun önemli bir belirteci olmakla birlikte NTx'in serumda da mevcut olduğu ve serum NTx ölçümlerinin de rezorpsiyon miktarını değerlendirmede kullanılabileceği rapor edilmiştir (147).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi (S.D.Ü.) Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen ağırlığı 120-180 gr olan 6-8 haftalık 56 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Çalışmamız S.D.Ü. Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından etik olarak uygun bulundu (03.04.2012, Karar no: 05; Ek 1) ve SDÜ Bilimsel Araştırma Projelerini Destekleme Birimi tarafından desteklendi (Proje No: 3199-D1-12; Ek 2). Çalışmanın deney safhaları S.D.Ü. Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Biyokimyasal tetkikler S.D.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, doku örneklerinin hazırlanması S.D.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda, kesitlerin alınarak boyanması ve histomorfometrik değerlendirmeleri Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

3.1. Gereç

3.1.1. Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler

1. Ekartör
2. Dijital tartı (AND; GF 6000, Japonya)
3. 0.01 hassasiyetinde dijital kumpas (BTS; BTS 12041, İstanbul, Türkiye)
4. 0.25 mm ligatür teli (G&H Wire Company, USA)
5. Nikel-Titanyum kapalı yaylar (6 mm) (American Orthodontics, Sheboygan, USA)
6. Ligatür kesici pens (Dentaurum; 014-151-00, Almanya)
7. Portegü (Dentaurum; 000-030-00, Almanya)
8. Asma motor ve klinik piyasemen
9. Ront ve fissür frez
10. Işıkla sertleşen kompozit (Ormco LCBC; Glendora, CA, USA)
11. Işık cihazı (Dentanet; Blue Swan, İstanbul, Türkiye)

12. Kuvvet ölçer (Haag-Streit; Correx Tension Gauge, Koeniz, İsviçre)
13. İnsülin enjektörü
14. Hamilton enjektör (Hamilton Company, Nevada, USA)

3.1.2. Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

1. Ketamin Hidroklorür (Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye)
2. Xylazine (Bayer, Leverkusen, Almanya)
3. Redoxon (C vitamini) (Bayer, Leverkusen, Almanya)
4. Evigen (dl-Alfa Tokoferol Asetat) (Mefar, İstanbul, Türkiye)

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Hayvanlarının Bakımı ve Apareylerin Uygulanması

S.D.Ü. Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından uygun görülen şekilde çalışmada kullanılacak ratlar 10'ar hayvandan oluşan 5 deney ve 6 hayvandan oluşan 1 kontrol grubu olmak üzere rasgele 6 gruba ayrıldı. Gruplardaki ratlar kuyruklarından numaralandırılarak ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Deney süresince lokal C vitamini uygulanan gruptan 2, sistemik E vitamini uygulanan gruptan 1, lokal E vitamini uygulanan gruptan 1 ve apareyli kontrol grubundan 1 adet olmak üzere toplam 5 hayvan kaybedildi.

Sonuç olarak gruplarda yer alan hayvan sayıları Tablo 1'de gösterilmektedir.

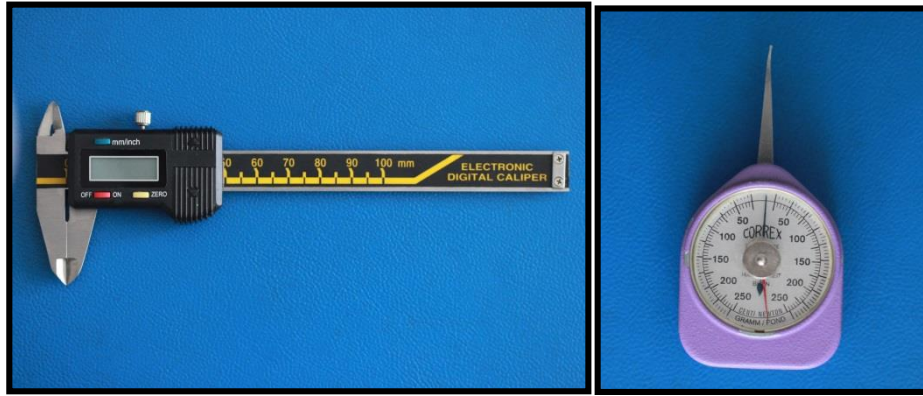
Tablo 1. Deney ve kontrol grupları

Grup	Gruplar	Vitamin	Uygulama	Hayvan Sayısı
Grup I	Deney Grubu	E Vitamini	Sistemik	9
Grup II	Deney Grubu	C Vitamini	Sistemik	10
Grup III	Deney Grubu	E Vitamini	Lokal	9
Grup IV	Deney Grubu	C Vitamini	Lokal	8
Grup V	Deney Grubu	-	-	9
Grup VI	Kontrol Grubu	-	-	6

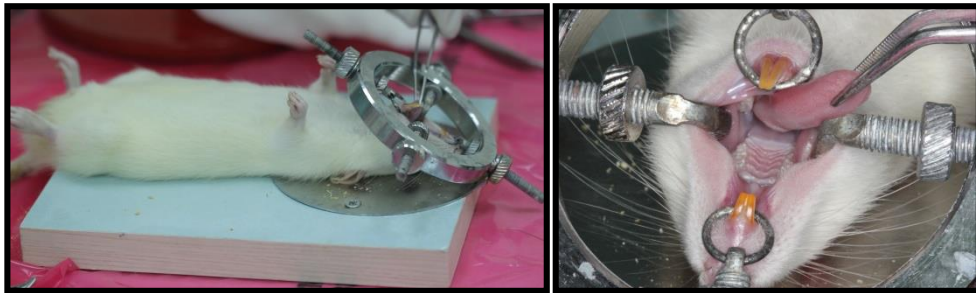
Çalışmada yer alan ratlar bir kafeste en fazla 4 rat olacak şekilde yerleştirildi ve deneye başlamadan önce 1 hafta ratların ortama alışmaları beklendi. Tüm ratların deney periyodu boyunca 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda, %45-60 nem

oranında ve 19-21°C oda ısısında; istedikleri kadar (*ad libitum*) yem ve su almalarına izin verilerek bakımları sağlandı. Deney gruplarındaki hayvanların kemirmekte günlük çekecekleri düşünülerek standart pelet yemlerin dışında kafeslerine toz yem de eklendi.

Deney gruplarındaki ratlara xylazin (10 mg/kg) ve ketamin (80 mg/kg) kombinasyonu kullanılarak genel anestezi uygulandı. Anestezi altındaki ratların sol üst keser dişlerinin palatinal yüzeyleri ve sol üst birinci molar dişlerinin mezial yüzeyleri arasındaki mesafe dijital kumpas kullanılarak direkt olarak ölçüldü ve kaydedildi (Resim 1). Ölçümler iki araştırmacı tarafından ard arda tekrarlanarak ayrı ayrı kaydedildi. Hayvanlar daha sonra bu işlem için özel olarak tasarlanmış ekartöre yerleştirilerek yumuşak dokuların ekarte edilmesi ve başın sabit tutulması sağlandı (Resim 2).



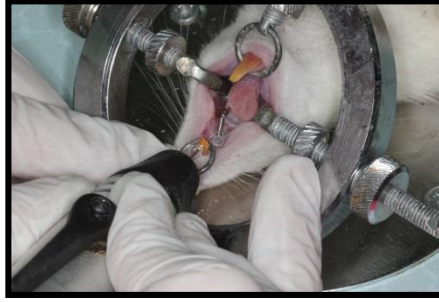
Resim 1. Kullanılan dijital kumpas ve kuvvet ölçer



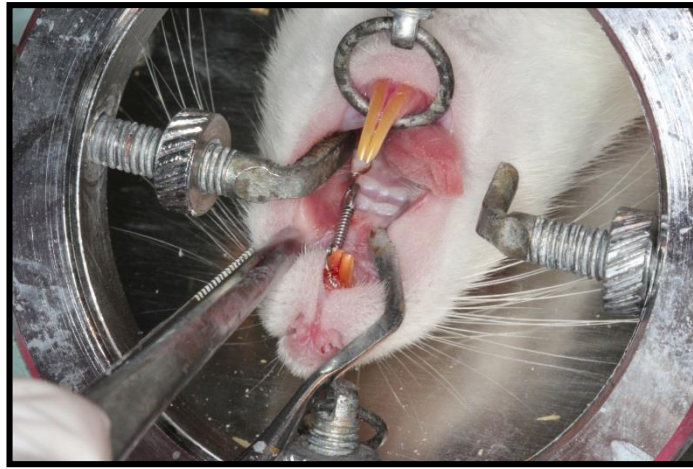
Resim 2. Başın sabit tutulması ve apareyin uygulanması için takılan ekartör

Daha sonra, ratların sol üst keser dişlerinin mezialine frez yardımıyla retansiyon oluşu açıldı. Anestezi altındaki ratların üst birinci molar dişlerini mezial yönde hareket ettirmek amacıyla, üst keser ve molar dişleri arasına 6 mm uzunluğundaki nikel-titanyum kapalı yaydan (American Orthodontics, Sheboygan,

USA) oluşan sabit bir ortodontik aygıt uygulandı. Ligatür teli üst keser dişlere mezial yüzeylerinde açılan retansiyon olukları vasıtasıyla bağlanırken, üst birinci molar dişlere 1.ve 2. molarlar arasındaki interproksimal bölgeden ligatür teli geçirilmek suretiyle bağlandı (Resim 3, 4). Nikel titanyum kapalı yayın uyguladığı kuvvet, kuvvet ölçer vasıtasıyla ölçüldü ve yaklaşık 50 g olacak şekilde ayarlandı. Molar ve keser dişin etrafındaki ligatür telinin çıkmaması için ligatür telinin üzerinden ve keser dişin ön yüzeyinden bond ve kompozit uygulanarak ışık cihazıyla sertleşmesi sağlandı.



Resim 3. Apareyin uygulanışı



Resim 4. Apareyin uygulanmış şekli

Diş hareketi periyodu 18 gün olarak planlandı. Apareylerin yerleştirilmesini takiben 18 günlük diş hareketi periyodu süresince literatürde yer alan daha önce yapılmış çalışmalarda önerildiği şekilde birinci grupta E vitamini (150 mg/kg) (148), ikinci grupta C vitamini (200 mg/kg) (149) enjeksiyonu intraperitoneal olarak deney sonuna kadar her gün yapılırken (Resim 5) üçüncü grupta E vitamini (α -tokoferol) ve dördüncü grupta C vitamini enjeksiyonu (0.1 mg/kg-20 μ L) (8) molar dişlerin periodontal aralıklarına sirküler olarak her yönde 3'er günlük aralıklarla anestezi altında lokal olarak uygulandı (Resim 6). Lokal enjeksiyonlar yapılırken doz ayarlaması yapılabilmesi için özel mikro enjektörler kullanıldı (Hamilton enjektör (Hamilton Company, Nevada, USA)). Beşinci grupta ise aynı sabit mekanik uygulanarak diş hareketi yaptırıldı, herhangi bir madde enjekte edilmedi. Altı rattan oluşan kontrol grubundaki hayvanlara ise herhangi bir işlem uygulanmadı ve deney süresince diğer hayvanlarla aynı koşullarda bakıldı. Kapalı yaylarla kuvvet uygulanan grupların beslenmelerine yardımcı olmak amacıyla kafeslerine toz yem konuldu. 18 gün süreyle kuvvet uygulanan ratlar her gün kontrol edildi, deney süresince altı ratın apareyi çıktı ve bu ratların apareyleri aynı gün içerisinde yenilendi. Deney periyodu süresince aparey aktivasyonu yapılmadı.



Resim 5. İnteraperitoneal vitamin enjeksiyonu



Resim 6. Lokal enjeksiyonların anestezi altında uygulanışı

Deney süresince hayvanların genel sağlıkları ve beslenme durumları her gün kontrol edildi. Apareylerin, hayvanların kemirmelerini zorlaştırması dolayısıyla iyi beslenememeleri ve kemirme istekleri nedeniyle toz yeme ilgisiz olmaları sebebiyle deney gruplarındaki hayvanların deney süresince kilolarında kontrol grubuna göre daha az artış olduğu izlendi. Lokal C vitamini uygulanan gruptan 2, sistemik E vitamini uygulanan gruptan, lokal E vitamini uygulanan gruptan ve diş hareketi yaptırılan ancak vitamin enjekte edilmeyen gruptan 1 er olmak üzere toplam 5 hayvan deney süresince kaybedildi. Böylece 56 ratla başlanan çalışma 51 ratla sonuçlandı. Bu kayıpların sebebinin apareyin uygulanışı sırasında oluşan travmaya bağlı olarak gözlemlenen enfeksiyon ya da ratların beslenme problemleri olduğu düşünüldü.

18 günlük diş hareketi prosedürünü takiben ağırlıkları ölçülerek kaydedilen ve xylazin (10 mg/kg) ve ketamin (80 mg/kg) kombinasyonu kullanılarak genel anestezi uygulanan ratlar eksanguinasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler. Sakrifikasyondan hemen sonra tüm ratlarda vena cava inferiordan ortalama 8 ml kan alındı. Hayvanların apareyleri çıkarıldıktan sonra keser ve molar dişler arası mesafe başlangıç ölçümlerini yapan aynı iki araştırmacı tarafından tekrar ard arda ölçülerek kaydedildi. Daha sonra, yumuşak dokular diseke edilip, hayvanların üst çeneleri cerrahi makas kullanılarak ayrıldı. Histolojik inceleme için maksiller posterior alveolar bölge molar dişleri de içine alacak şekilde çıkartıldı.

3.2.2. Gözlemsel Değerlendirmeler

Deney süresi boyunca ratların genel sağlık durumları, yem ve su tüketimleri, ağırlıkları ve apareylerin stabiliteleri düzenli olarak her gün kontrol edildi.

3.2.3. Histolojik İnceleme

Dokular fiksasyon işlemi için tamponlanmış %10'luk nötral formaldehit (Merck, Darmstadt; Germany) içine alınarak 24-48 saat bekletildikten sonra dekalsifikasyon için %10'luk EDTA (Merck) çözeltisi içerisine alındı. 7-8 haftalık dekalsifikasyon işlemi süresince solusyonlar haftalık olarak yenilendi. Dekalsifikasyonu takiben, bir gece boyunca çeşme altında yıkama yapılarak fiksatiften arındırılan dokular, yükselen derecelerdeki alkollerden (Merck) geçirilerek dehidrate edildi. Daha sonra şeffaflaşmaları için ksilol (Merck) içerisinde bekletildi. Gömme işemi için örnekler 65 °C'lik etüvde; 1:1 oranında ksilol-parafin ve parafin içerisinde bekletildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Takip işlemleri sırasında kullanılan kimyasallar ve uygulama süreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Fiksasyon ve doku takip aşamalarında kullanılan kimyasallar ve uygulama süreleri

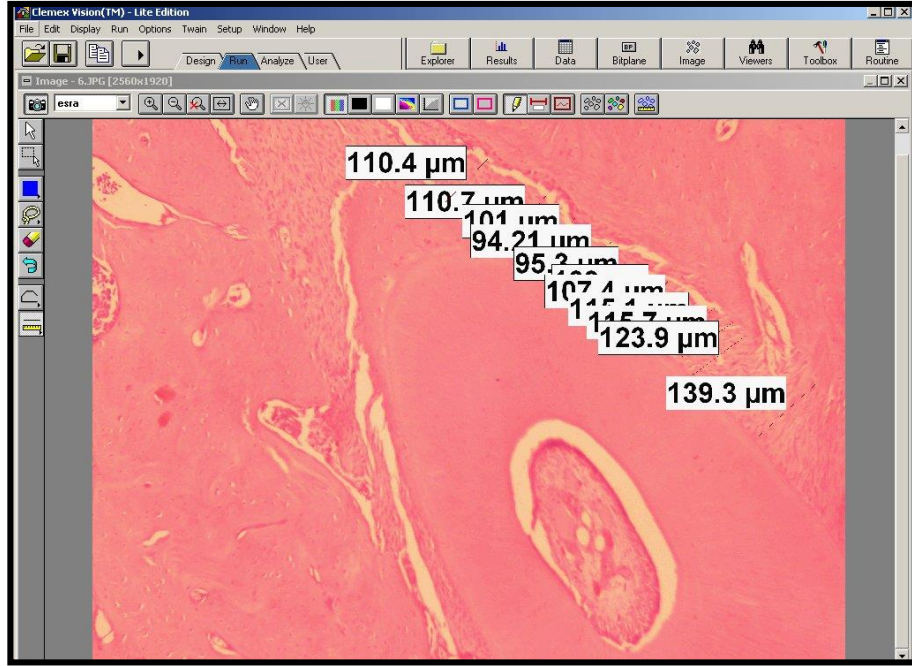
Kullanılan Kimyasallar	Süre
Akan çeşme suyunda yıkama	1 gece
%50'lik etil alkol	2 saat
%70'lik etil alkol	1 saat
%80'lik etil alkol	1 saat
%90'lık etil alkol	1 saat
%96'lık etil alkol	1 saat
%100'lük etil alkol	1 saat
%100'lük etil alkol	1 saat
%100'lük etil alkol	1 saat
Ksilol	1-10 dk
Ksilol-Parafin	1-10 dk
Parafin	3 saat

Elde edilen parafin bloklardan kızaklı mikrotomda (Lecia, Solms, Almanya), 1.moların uzun aksına paralel olacak şekilde, 4-5 µm kalınlığında sagittal kesitler alındı. Rutin histolojik incelemeler için her gruba ait dokulardan alınan 2 şer kesit; Hematoksilen-Eosin (HE) (Resim 8) ve Masson-Trikrom boyaları ile boyandı (Resim 9).

3.2.4. Histomorfometrik Değerlendirme

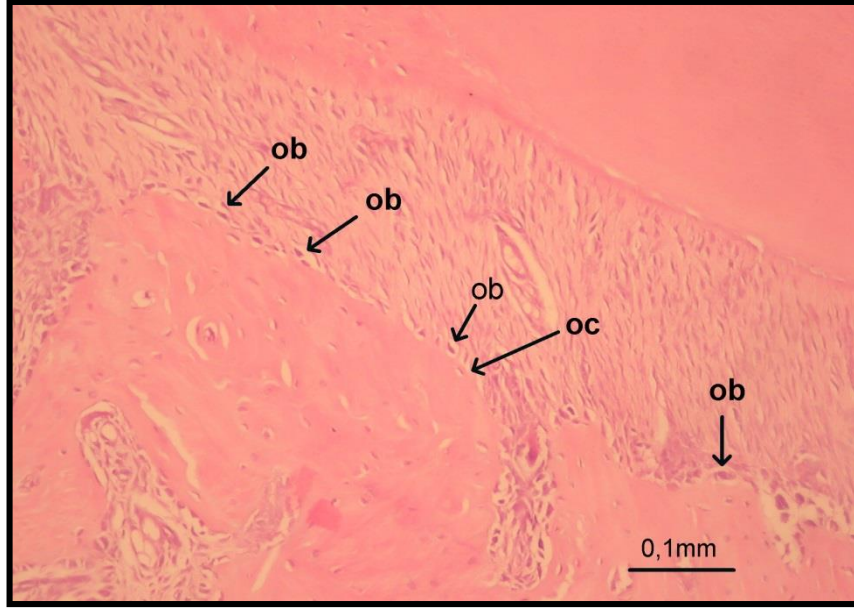
Çalışmaya ait örneklerin hazırlanması ve histomorfometrik değerlendirmeleri Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Hematoksilen-Eosin ve Masson-Trikrom ile boyanarak hazırlanan preparatlar Nikon Eclipse E400 ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Bu değerlendirme esnasında aynı zamanda ışık mikroskobuna bağlı bulunan Nikon Coolpix 5000 (Nikon, Tokyo, Japonya) dijital fotoğraf makinası ile preparatların fotoğrafları çekildi. Fotoğraflar çekilirken aynı mikroskop büyütmesinde Nikon mikrometrelili mikroskop kesit görüntüsü (MBM11100 Stage Micrometer Type A) de dijital olarak kaydedildi. Tüm görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı ve Clemex Vision Lite 3.5 Image Analysis programı (Clemex Technologies, Quebec, Kanada) ile değerlendirmeye başlandı. Değerlendirme esnasında ilk olarak Nikon mikrometrelili mikroskop kesit görüntüsü ile uzunluk kalibrasyonu yapıldı.

İlk olarak 1.molar dişin mezial ve distalinde periodontal aralık (diş kökünün dış sınırı ile alveolar kemik arası mesafe) kök yüzeyi boyunca rasgele seçilen on farklı noktadan ölçülerek, bu ölçümlerin ortalamaları dişin mezial ve distal yüzeyleri için iki farklı değer olarak kaydedildi (Resim 7). Hareket eden taraftaki (sol-üst) 1. molar dişlerin kesitte görülen her bir kökü için bu ölçümler tekrarlandı ve ortalamaları alınarak her bir diş için kullanılacak değerler saptandı.

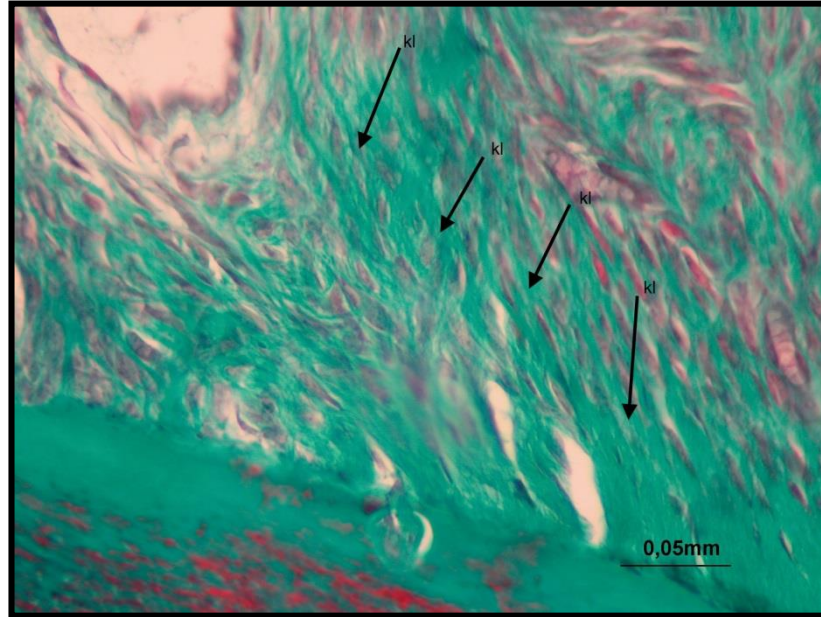


Resim 7. Kök yüzeyinin mezial ve distalinden 10 ölçüm yapılarak ortalama periodontal aralık mesafesinin belirlenmesi (H-E, 40X).

Daha sonra diş kökünün mezial ve distal yarlarındaki alveolar kemik yüzeyindeki osteoblast, osteoklast ve kollajen lifleri işaretlenerek Clemex Vision Lite 3.5 Image Analysis (Clemex Technologies, Quebec, Kanada) görüntü analizi sistemi ile otomatik olarak saydırıldı. Bu çalışmaların tamamı her bir olgudaki her bir kök için standardizasyon amacıyla $1405587,8 \mu\text{m}^2$ 'lik alan değerlendirilerek gerçekleştirildi. Görüntü analizini yapan kişi grupları ve olguları bilmeden değerlendirdi (Resim 7).



Resim 8. Diş kökünün mezial ve distal yarlarındaki alveolar kemik yüzeyindeki osteoblast ve osteoklast hücrelerinin işaretlenmesi (H-E, 100X)



Resim 9. Diş kökünün mezial ve distal yarlarındaki alveolar kemik yüzeyindeki kollajen liflerinin işaretlenmesi (M-T, 400X).

3.2.5. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya ait örneklerin biyokimyasal değerlendirmeleri S.D.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Biyokimyasal inceleme için sakrifikasyonu takiben her ratın vena cava inferiorundan alınan ortalama 8 ml kan örnekleri biyokimya tüplerine konularak +4°C'de bir süre bekletildikten sonra 3000

Rpm (revolution per minute)'de 8-10 dk santrifüj edilerek (Rotanta 460, Hettich Zentrifugen, Almanya) serumlarına ayrıldı ve endorf tüplerine yerleştirilerek incelenene kadar muhafaza edilmek üzere -80 °C'lik soğutucuya alındı. Değerlendirme yapılacağı zaman, serumlar soğutucudan çıkarıldı ve oda sıcaklığında çözümleri sağlandı.

Serum tip 1 Kollajen (NTx), serum Osteocalcin/Bone Gla Protein (OT/BGP) ve serum Alkalen fosfataz düzeyleri rat spesifik ticari kitler (TSZ ELISA KIT, Framingham, USA) ve Oganon Teknika Microwell system Reader 530 (Austria) okuma cihazı kullanılarak enzim-linked immünosorbent assay (ELISA) yöntemi ile saptandı. Tüm ELISA kitleri oda ısısında çalışıldı.

Standart ve rat serumları çift çalışıldı ve tüm konsantrasyonlar kitlerde sağlanan standart serumları kullanılarak elde edilen standart eğrilerine göre hesaplandı.

3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızın istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Science (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) 18.0 for Windows yazılımı kullanılarak yapıldı.

Çalışma sınırlı sayıda denekle yürütüldüğünden mevcut denekler içinden alt örneklem seçimi yapılmadı ve dış hareket miktarını belirlemek için direkt olarak yapılan keser ve molar dişler arasındaki mesafe ölçümü tüm deneklerde ayrı araştırmacılar tarafından 2 kez yapıldı. Bu iki araştırmacıya ait ölçüm benzerliği grup içi korelasyon katsayısı (intraclass correlation coefficient) hesaplanarak bulundu. İlk ve ikinci ölçüm arasındaki korelasyon katsayısı Tablo 3'de gösterildi; iki ölçüm arasındaki korelasyon oldukça yüksek bulundu. Ratlar deney sonrasında sakrifiye edildiklerinden gözlemci içi metot hatasına bakılmadı.

Çalışmada; ratların ağırlıkları, keser ve molar dişler arası ölçülerek elde edilen mesafe özelliğine ait veriler, histomorfometrik değerlendirme ile elde edilen osteoblast, osteoklast, periodontal aralık ve kollajen özelliklerine ait veriler ve biyokimyasal parametrelerden kemik alkalen fosfataz, osteokalsin ve NTx özelliklerine ait veriler varyans analizine tabi tutulmadan önce Box's M testi ile varyans-kovaryans matrisinin homojenliği irdelendi. Anderson-Darling testi ile de

dağılımın normalliği kontrol edildi. Bu ön şartlar sağlandığı için parametrik testlerden varyans analizi tekniği uygulandı.

Eldeki veriler faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniği (Repeated Measurement ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Diş hareketi yaptırılan fakat vitamin uygulaması yapılmayan grup ve kontrol grubu (Grup IV ve Grup V) analize sonradan dahil edilerek bu gruplar ile diğer gruplar arasındaki farklılıklar Dunnet-t testi ile kontrol edildi.

Mesafe özelliğine ait verilerin analizinde uygulama faktörünün sistemik ve lokal olmak üzere iki seviyesi, vitamin faktörünün E ve C olmak üzere iki seviyesi, yön faktörünün sağ ve sol olmak üzere iki seviyesi ve zaman faktörünün de deney başı ve deney sonu olmak üzere iki seviyesi mevcuttur. Tekrarlanan ölçümler (repeated measurements) yön ve zaman faktörlerinin seviyelerinde gerçekleştirildi.

Histomorfometrik değerlendirmeler sonucu elde edilen verilerin analizinde uygulama faktörünün lokal ve sistemik olmak üzere iki seviyesi, vitamin faktörünün E ve C olmak üzere iki seviyesi ve yön faktörünün mezial ve distal olmak üzere iki seviyesi mevcuttur. Tekrarlanan ölçümler (repeated measurements) yön faktörünün seviyelerinde gerçekleştirildi. Osteoblast ve osteoklast özelliklerine ait ölçülen veriler sayılarak elde edildikleri için $\sqrt{x + 3/8}$ transformasyonuna tabi tutularak analize dahil edildiler.

Ağırlık özelliğine ait verilerin analizinde uygulama faktörünün sistemik ve lokal olmak üzere iki seviyesi, vitamin faktörünün E ve C olmak üzere iki seviyesi ve zaman faktörünün deney başı ve deney sonu olmak üzere iki seviyesi mevcuttur. Tekrarlanan ölçümler zaman faktörünün seviyelerinde gerçekleştirildi.

Biyokimyasal verilerden kemik alkalin fosfataz (BLAP) özelliğine ait verilerin analizinde ise uygulama faktörünün lokal ve sistemik olmak üzere iki seviyesi ve vitamin faktörünün E ve C olmak üzere iki seviyesi mevcuttur. Gruplara ait değerler kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Osteokalsin ve NTx özellikleri bakımından elde edilen veriler parametrik testlerin ön şartlarını sağlayamadıkları için non-parametrik testlerden Mann

Whitney-U testi kullanılarak herbir uygulama için vitaminler ve her bir vitamin için de uygulamalar ayrı ayrı karşılaştırıldı.

İstatistiksel anlamlılık belirlenirken $p < 0.05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Metod Hatasının Belirlenmesi

Tüm gruptaki ratların sağ kontrol ve sol hareket tarafı keser ve molar dişleri arasındaki mesafe çalışma başlangıcı ve sonunda iki ayrı araştırmacı tarafından dijital kumpas ile ayrı ayrı ölçülerek kaydedilmiş ve elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri yapılarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Solda hem deney başı (T1) hem de deney sonu (T2) mesafe ölçümleri bakımından iki araştırmacının ayrı ayrı bulduğu ölçüm değerlerinin benzerliğinin ölçülmesinde hesaplanan grup içi korelasyon katsayısı 0.999 olarak bulunmuştur. Sağ tarafta ise bu katsayı; deney başı (T1) ve deney sonu (T2) ölçümleri için sırasıyla 0.995 ve 0.999 olarak bulunmuştur. Bu durum, iki araştırmacının aynı deney ünitesinde birbirine çok yakın ölçümler yaptığını göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Metod hatası-gözlemciler arası korelasyon katsayıları

	T1	T2
Sağ Kontrol Yönü	0.995	0.999
Sol Hareket Yönü	0.999	0.999

4.2. Ratlar veApareyler ile İlgili Gözlemsel Bulgular

Deney süresi boyunca tüm ratların genel sağlık durumları, yem ve su tüketimleri, ağırlıkları ve apareylerin stabiliteyi düzenli olarak her gün kontrol edilmiştir. Deney gruplarındaki ratlarda; kullanılan apareye bağlı olarak hayvanların kemirme istekleri sebebiyle gıda ve su tüketiminde kontrol grubundaki ratlara oranla azalma olduğu gözlenmiştir.

Deney gruplarındaki bazı ratlarda keser dişlerde meydana gelen ekstrüzyona bağlı olarak ya da ratların kemirme alışkanlıklarından dolayı aparey tutuculuğunda problem olduğu izlenmiştir. Aynı gün içerisinde apareylerin yenilenmesi ile birlikte deney süresince istenen düzeyde kuvvet uygulanabilmiş, deney süresince aparey aktivasyonu yapılmamış ve dişlerin hareket ettikleri gözlenmiştir.

Çalışma süresince aparey uygulanması sırasında oluşan travmaya bağlı olarak toplam üç ratın gözlerinde enfeksiyon oluştuğunun belirlenmesi üzerine bu ratlar çalışmadan çıkarılmış ve yerlerine benzer ağırlıkta yeni ratlar kullanılarak çalışma tamamlanmıştır.

Yeteri kadar beslenememeleri, enfeksiyon ve/veya sık sık anestezi almalarına bağlı olarak genel sağlık durumlarının bozulması sebebiyle; lokal C vitamini uygulanan gruptan 2, sistemik E vitamini uygulanan gruptan 1, lokal E vitamini uygulanan gruptan 1 ve apareyli kontrol grubundan 1 adet olmak üzere toplam 5 hayvan deney süresince kaybedilmiştir.

4.3. Ratların Ağırlıkları ile İlgili Bulgular

Ratların ağırlıkları deney başlangıcı (T1) ve sonunda (T2) ölçülerek kaydedilmiş ve istatistiksel olarak değerlendirilmeleri yapılmıştır (Tablo 4).

Ağırlık özelliği bakımından sistemik veya lokal olarak vitamin uygulanan gruplar için yapılan varyans analizi sonucunda üçlü ve tüm ikili interaksiyonlar istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

Aparey uygulanan ancak vitamin uygulaması yapılmayan grup (Grup V) ile yapılan karşılaştırmalar (Dunnet-t testi) sonucunda da diş hareketi yaptırılan ancak vitamin uygulanan veya uygulanmayan gruplar arasındaki farklar da istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

Apareysiz kontrol grubu (Grup VI) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda kontrol grubu ile deney grupları arasındaki ortalamalar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Deney gruplarında çalışma başı ve sonu ağırlık ortalamaları bakımından önemli bir farklılık bulunmazken; kontrol grubunda çalışma sonunda ağırlık ortalamasının anlamlı düzeyde arttığı görülmektedir.

Gruplararası istatistiksel anlamlı farklılıklar Tablo 4 üzerinde küçük harflerle gösterilmiştir.

Tablo 4. Deney ve kontrol gruplarındaki ratların çalışma başı ve sonu ağırlık ortalamaları*

Gruplar	Ağırlık Ortalamaları (g)	
	T1 ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)	T2 ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)
Grup I	192,20±13,31 <i>ba</i>	194,50±11,82 <i>ba</i>
Grup II	187,60±27,12 <i>ba</i>	190,34±26,23 <i>ba</i>
Grup III	206,80±14,27 <i>ba</i>	204,22±15,49 <i>ba</i>
Grup IV	181,30±14,06 <i>ba</i>	184,32±14,94 <i>ba</i>
Grup V	191,20±18,73 <i>ba</i>	193,78±17,38 <i>ba</i>
Grup VI	222,50±28,06 <i>ab</i>	242,83±25,18 <i>ab</i>

*Küçük harfler, gruplar arasındaki farklılığı, koyu italik küçük harfler ise çalışma başı ve sonu arasındaki farklılığı göstermektedir. Tüm karşılaştırmalar Dunnet-t testi ile yapılmıştır.

4.4. Ortodontik Diş Hareketi Ölçüm Bulguları

Tüm ratlarda hem sağ kontrol hem de sol hareket yönlerinde keser ve molar dişler arası mesafe deney başında ve sonunda ölçülerek kaydedilmiştir. Ortodontik diş hareketi miktarları, deney başında ve deney sonunda ölçülen keser - molar dişler arası mesafedeki farklılıklar ile belirlenmiştir. Keser ve molar dişler arasındaki mesafedeki değişiklikler tüm gruplar arasında ve grup içinde değerlendirilmiştir. Diş hareket miktarı bakımından elde edilen verilere yapılan varyans analizi sonucunda yön(sağ – sol) *zaman (T1-T2) interaksiyonu istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$; Tablo 5). Yön (sağ – sol) * zaman (T1-T2) interaksiyonunun önemli olması, deneme başı ve deneme sonu ortalamaları arasındaki farkın sağda ve solda sabit kalmayıp değiştiğini göstermektedir. Benzer şekilde sağ ve sol taraf ortalamaları arasındaki farkın deneme başında ve sonunda farklı olduğu anlamındadır. Bunun gereği olarak yön (sağ – sol) * zaman (T1-T2) interaksiyonunda zamanlar arasındaki farklılık irdelenirken her bir yönde ayrı ayrı, yönler arasındaki farklılık irdelenirken de her bir zamanda ayrı ayrı irdelenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Sol hareket ve sağ kontrol yönlerinde vitamin uygulanan gruplara ait deney başı ve sonu ortalama keser-molar uzaklıkları ($\bar{x} \pm S \bar{x}$).

Gruplar (I-IV)		Keser-Molar Uzaklıkları (mm)
Sol hareket	T1	12,045±0,069aA
	T2	9,9628±0,074bB
Sağ kontrol	T1	11,855±0,070aB
	T2	11,168±0,072bA

*Koyu italik küçük harfler çalışma başı (T1) ve çalışma sonu (T2) arasındaki farklılığı, büyük harfler ise yönler (sağ-sol) arasındaki farklılığı göstermektedir.

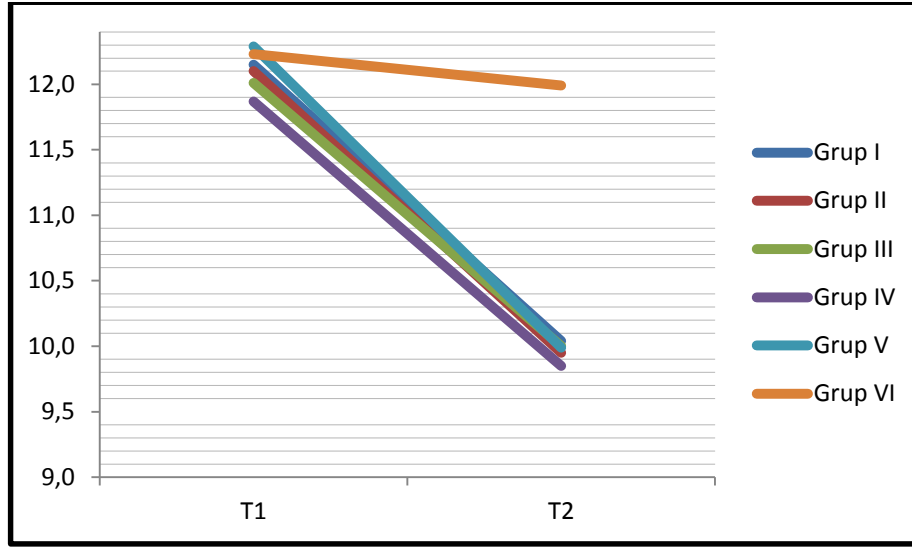
Diş hareketi yaptırılan fakat vitamin uygulaması yapılmayan grup (Grup V) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda bu grup ile vitamin uygulanan gruplar arasındaki diş hareket miktarındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$; Tablo 6). Ancak apareysiz kontrol grubu (Grup VI) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda kontrol grubu ile deney grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Deney sonunda hem sol hareket hem de sağ kontrol yönlerinde tüm deney grupları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$). Deney grupları, her iki tarafta da daha düşük değerler göstermiştir (Tablo 6; Şekil 1). Bu durum; çalışma sonunda tüm deney gruplarında hem sol hareket yönünde hem de sağ kontrol yönünde keser – molar arası mesafenin azaldığını göstermektedir.

Tablo 6. Sağ kontrol ve sol hareket yönlerinde deney ve kontrol gruplarına ait deney başı ve sonu keser-molar uzaklıkları

Gruplar	Keser-Molar Uzaklıkları (mm)				Diş Hareketi (mm)
	T1 ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)		T2 ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)		T2-T1
	sağ	sol	sağ	sol	sol
Grup I	11,84±0,31aa	12,15±0,39aa	11,22±0,29bb	10,04±0,34bb	1,49
Grup II	11,79±0,53aa	12,10±0,51aa	10,91±0,35bb	9,95±0,36bb	1,27
Grup III	11,97±0,30aa	12,01±0,14aa	11,17±0,58bb	10,00±0,53bb	1,21
Grup IV	11,68±0,46aa	11,87±0,41aa	11,37±0,41bb	9,85±0,48bb	1,71
Grup V	11,82±0,38aa	12,29±0,61aa	10,94±0,60bb	9,99±0,44bb	1,43
Grup VI	12,23±0,44aa	12,17±0,40aa	12,04±0,51ba	11,99±0,40aa	0,00

*Küçük harfler, gruplar arasındaki farklılığı, koyu italik küçük harfler ise çalışma başı ve sonu arasındaki farklılığı göstermektedir. Tüm istatistiksel önemlilik seviyeleri $p < 0.05$ düzeyindedir (Dunnet-t testi).

Diş hareketi yapılan gruplarda keser-molar uzaklıkları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamaktadır.



Şekil 1. Deney ve kontrol gruplarına ait keser-molar arası uzaklık değerlerinin (sol hareket yönü) grafiksel gösterimi (mm).

4.5. Histopatolojik Bulgular

4.5.1. Kontrol Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

Deney sonunda kontrol grubu ratlarından elde edilerek HE ile boyanan kesitler ışık mikroskobunda incelendiğinde sol üst 1. molar diş etrafında bulunan periodontal ligament ve alveol kemiğinin normal histolojik yapıda olduğu izlenmiştir (Resim 9). Periodontal ligament genişlikleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, periodontal ligamentin kollajen liflerden oluştuğu, sıkı bağ dokusu yapısında olduğu ve alveolar kemiğe komşu yüzeylerinde az sayıda kan damarı içerdiği görülmüştür. Periodontal kemiğe komşu alveolar kemik yüzeyinde bol miktarda osteoblast ve az sayıda çok çekirdekli osteoklast gözlenmiştir. Kök yüzeylerinin düzgün sınırlara sahip olduğu izlenmiştir (Resim 9).



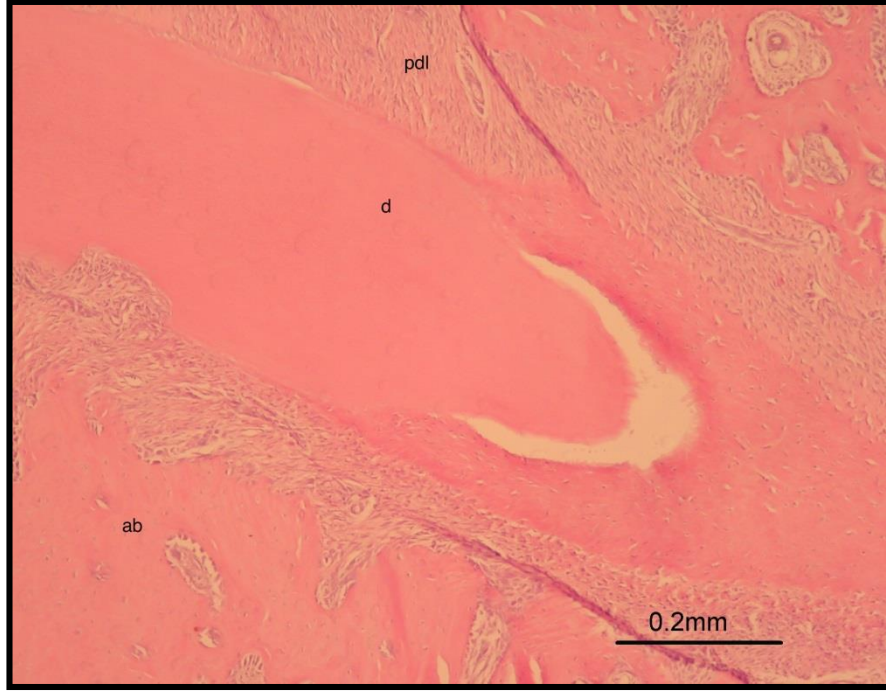
Resim 10. Kontrol grubuna ait sol üst 1. molar dişin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), pulpa (p), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).

4.5.2. Deney Gruplarına Ait Histopatolojik Bulgular

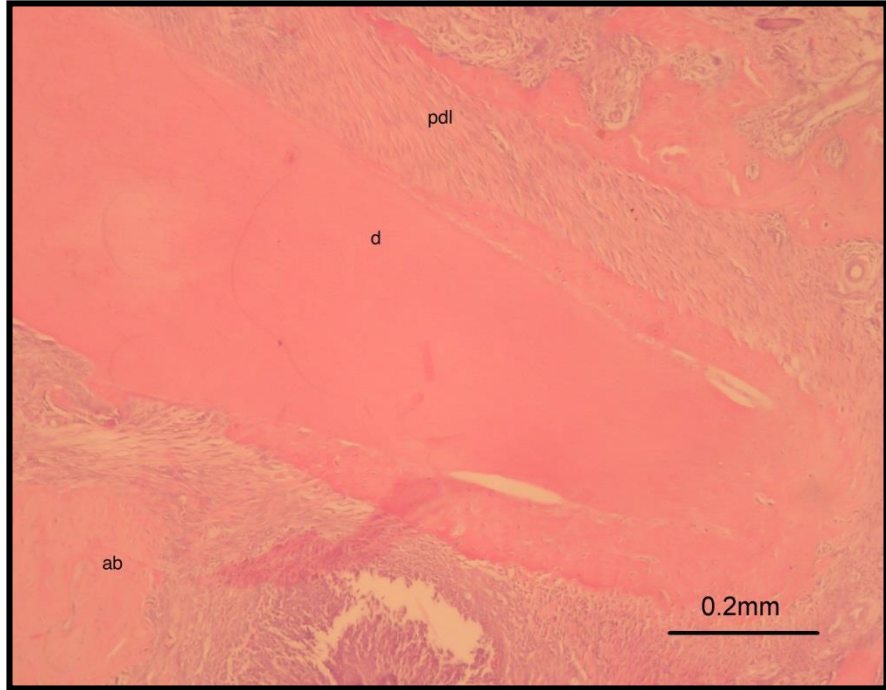
Ortodontik kuvvet uygulanarak diş hareketi gerçekleştirilen gruplardan elde edilen kesitler HE ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendiğinde, dişin hareket yönünde rezorpsiyon, hareket yönünün tersinde ise depozisyon olayları olduğu gözlenmiştir.

Hareket yönünde periodontal aralığın daraldığı ve bu bölgedeki liflerin sıkıştığı izlenirken periodontal ligamente komşu alveol kemiği yüzeylerinde rezorpsiyon odakları ve bu odakların etrafında dizilmiş çok çekirdekli osteoklastlar gözlenmiştir. Hareket yönünün tersinde ise; periodontal liflerin gerildiği, periodontal aralıktaki bir genişleme olduğu ve bu bölgede kollajen liflerin devamlılığında bozulmalar ve ayrılmalar olduğu izlenmiştir.

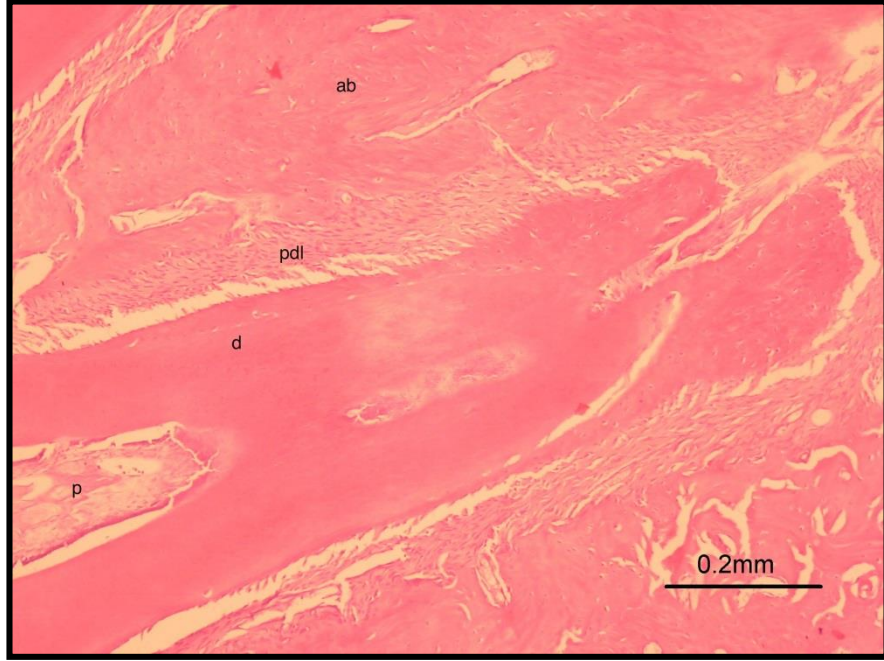
Ortodontik kuvvet uygulanan gruplardan alınan kesitler incelenirken, periodontal ligament, kollajen lifler, alveolar kemik ve alveolar kemikte yer alan hücreler bakımından gruplar arasında belirgin bir farklılığa rastlanmamıştır (Resim 10,11,12,13,14,15).



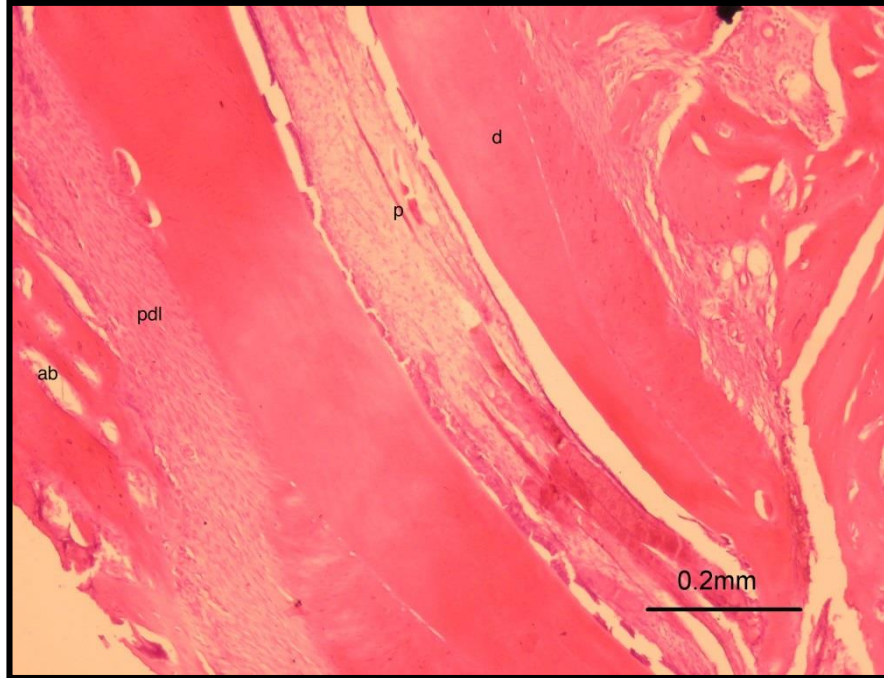
Resim 11. Sistemik E vitamini uygulanan gruba (Grup I) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).



Resim 12. Sistemik C vitamini uygulanan gruba (Grup II) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).



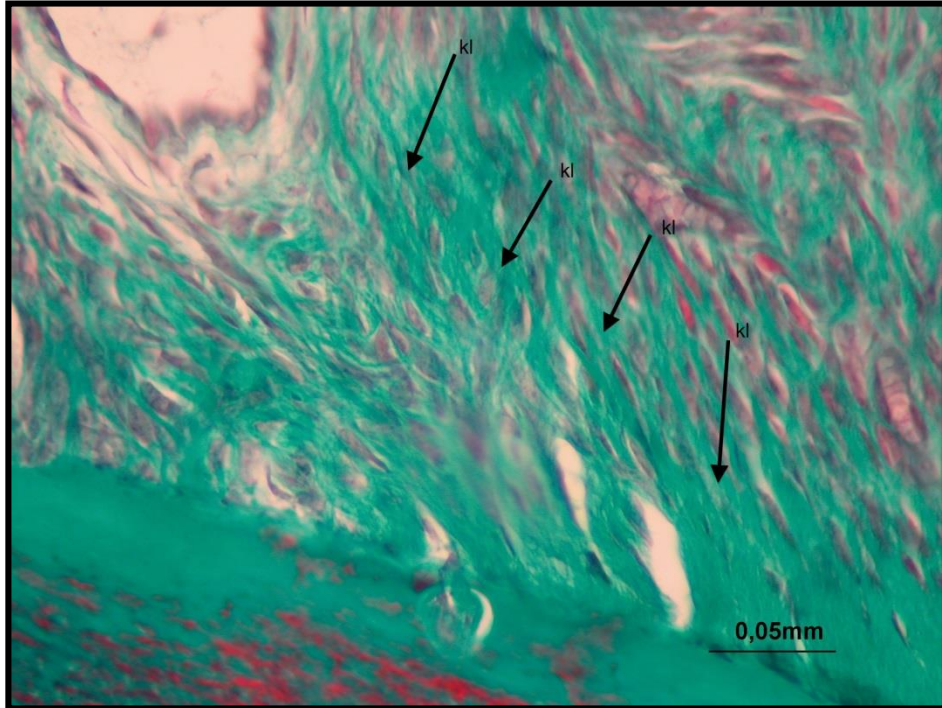
Resim 13. Lokal E vitamini uygulanan gruba (Grup III) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), pulpa (p), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).



Resim 14. Lokal C vitamini uygulanan gruba (Grup IV) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), pulpa (p), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).



Resim 15. Diş hareketi yaptırılan fakat aparey uygulaması yapılmayan gruba (Grup V) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte alveolar kemik (ab), pulpa (p), dentin (d) ve periodontal ligament (pdl) görülmektedir (H-E, 40X).



Resim 16. Diş hareketi yaptırılan fakat aparey uygulaması yapılmayan gruba (Grup V) ait bir örneğin histolojik görünümü. Kesitte kollajen lifler (kl) görülmektedir (M-T, 400X).

4.6. Histomorfometrik Bulgular

Tüm deney ve kontrol gruplarından çalışma sonunda alınan doku örneklerinin histomorfometrik değerlendirmeleri için sol üst 1. molar dişin mezial ve distal yönlerinde osteoblast ve osteoklast hücreleri ile kollajen liflerin sayısı ve periodontal aralık genişlikleri Clemex Vision Lite 3.5 Image Analysis programı (Clemex Technologies, Quebec, Kanada) kullanılarak belirlenmiş ve verilerin istatistiksel değerlendirmeleri sonucu aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

4.6.1. Osteoblastlara Ait Histomorfometrik Bulgular

Osteoblast sayısı bakımından vitamin uygulaması yapılan gruplara yapılan varyans analizi sonucunda yön (mezial-distal) * uygulama (sistemik-lokal) *vitamin (E-C) üçlü interaksiyonu ve tüm ikili interaksiyonlar istatistiksel olarak önemli bulunmazken, sadece yön faktörünün ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Tüm bu gruplarda distalde osteoblast sayısı belirgin şekilde fazladır (Tablo 7, Şekil 2).

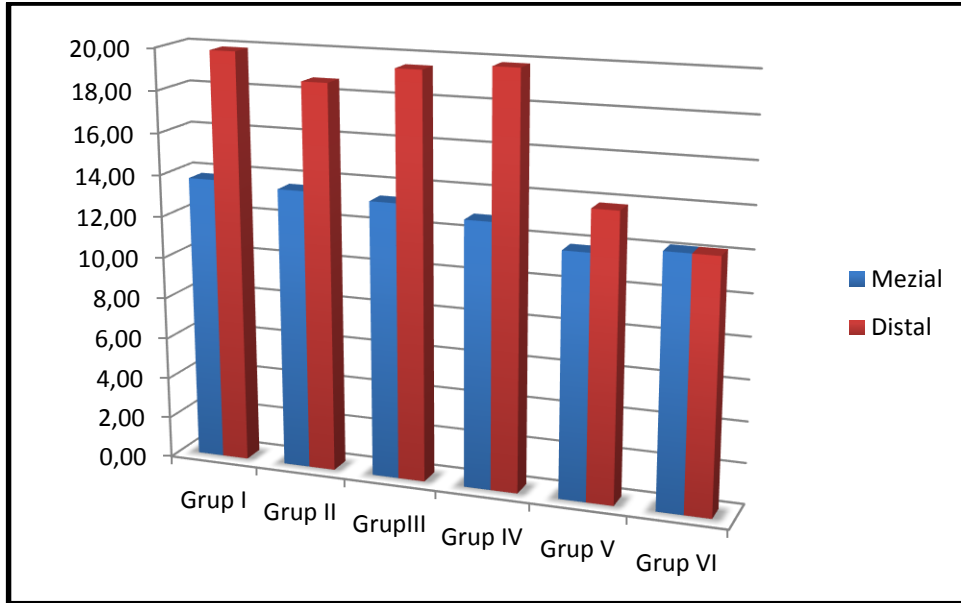
Diş hareketi yaptırılan fakat vitamin uygulaması yapılmayan grup (Grup V) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise bu grup ile vitamin uygulaması yapılan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Vitamin uygulanan gruplarda distal yönde osteoblast sayısı vitamin uygulanmayan aparey grubuna (Grup V) göre daha yüksek değerler almıştır (Tablo 7).

Apareysiz kontrol grubu (Grup VI) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda mezial yönde kontrol grubu ile deney grupları arasında önemli bir farklılık bulunmazken distal yönde tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre osteoblast sayısının önemli şekilde fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$;Tablo 7).

Tablo 7. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin mezial ve distal yönlerindeki osteoblast sayıları*.

Gruplar	Osteoblast Sayıları (adet)	
	Mezial($\bar{x} \pm S \bar{x}$)	Distal($\bar{x} \pm S \bar{x}$)
Grup I	13,75±2,60Ba	19,87±3,48Aa
Grup II	13,55±3,08Ba	18,66±2,12Aa
Grup III	13,33±3,01Ba	19,50±2,73Aa
Grup IV	12,83±2,22Ba	19,83±0,98Aa
Grup V	11,80±1,75Ba	13,80±2,04Ab
Grup VI	12,16±0,75Ba	12,16±1,60Bc

*Büyük harfler yönler arasındaki farklılığı, küçük harfler ise gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.



Şekil 2. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin mezial ve distal yönlerindeki osteoblast sayılarının grafiksel gösterimi

4.6.2. Osteoklastlara Ait Histomorfometrik Bulgular

Osteoklast sayısı bakımından vitamin uygulaması yapılan gruplara yapılan varyans analizi sonucunda yön (mezial-distal)* uygulama (sistemik-lokal)* vitamin (E-C) üçlü interaksyonu ve tüm ikili interaksyonlar istatistiksel olarak önemli bulunmazken, sadece yön faktörünün ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$). Tüm bu gruplarda mezial tarafta osteoklast sayısı belirgin şekilde fazladır (Tablo 8, Şekil 3).

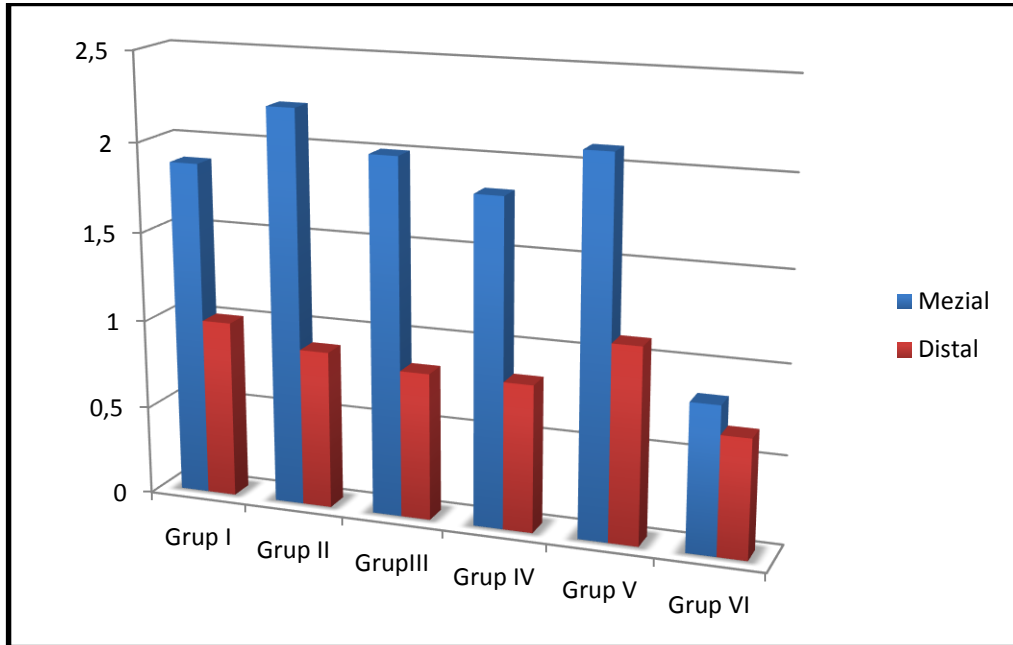
Diş hareketi yaptırılan fakat vitamin uygulaması yapılmayan grup (Grup V) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda bu grup ile vitamin uygulaması yapılan gruplar arasındaki farklar da istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tablo 8).

Apareysiz kontrol grubu (Grup VI) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda distal yönde kontrol ve deney grupları arasında önemli bir farklılık bulunmazken mezial yönde deney gruplarındaki osteoklast sayısının belirgin şekilde arttığı görülmektedir ($p<0.05$; Tablo 8).

Tablo 8. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki osteoklast sayıları*

Gruplar	Osteoklast Sayıları (adet)	
	Mezial ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)	Distal ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)
Grup I	1,88±0,83Aa	1,00±0,53Ba
Grup II	2,22±0,67Aa	0,89±0,60Ba
Grup III	2,00±0,63Aa	0,83±0,75Ba
Grup IV	1,83±0,75Aa	0,83±0,75Ba
Grup V	2,10±0,88Aa	1,10±0,88Ba
Grup VI	0,83±0,40Ab	0,67±0,52Aa

*Büyük harfler yönler arasındaki farklılığı, küçük harfler ise gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.



Şekil 3. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki osteoklast sayılarının grafiksel gösterimi

4.6.3. Periodontal Aralığa Ait Histomorfometrik Bulgular

Periodontal aralık ölçümleri bakımından yapılan varyans analizi sonucunda yön (mezial-distal) * uygulama (sistemik – lokal) * vitamin (E-C) üçlü interaksyonu ve tüm ikili (gruplar arası) interaksyonlar istatistiksel olarak önemli bulunmazken, sadece yön faktörünün ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Gruplarda periodontal aralık ölçümü ortalamaları ve istatistiksel olarak gözlemlenen farklılıklar Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tüm aparey uygulanan gruplarda distal tarafta periodontal aralık belirgin olarak daha geniştir (Tablo 9, Şekil 4).

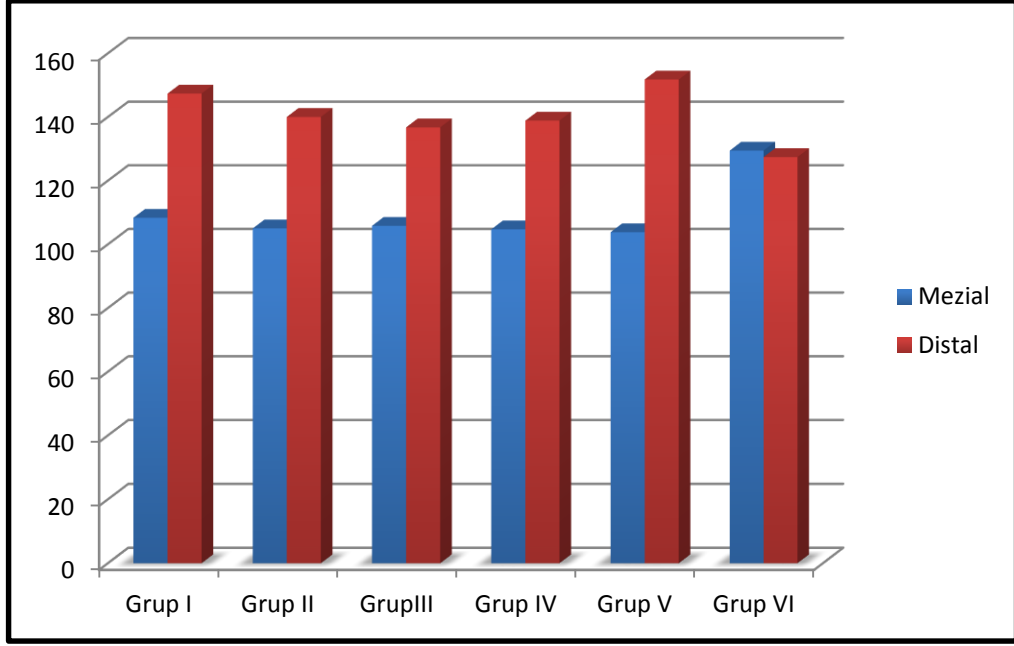
Diş hareketi yaptırılan fakat vitamin uygulaması yapılmayan grup (Grup V) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda bu grup ile vitamin uygulaması yapılan gruplar arasındaki ortalamalar arasındaki farklar da istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tablo 9).

Apareysiz kontrol grubu (Grup VI) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda distal yönde kontrol ve deney grupları arasında önemli bir farklılık bulunamamışken mezial yönde deney gruplarında periodontal aralığın önemli ölçüde daraldığı görülmüştür. Sonuçlar Tablo 9’da latin harfleri üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 9. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki periodontal aralık genişlikleri*.

Gruplar	Periodontal Aralık (μm)	
	Mezial ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)	Distal ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)
Grup I	108,35 \pm 14,07Bb	147,37 \pm 29,34Aa
Grup II	105,01 \pm 7,40Bb	140,03 \pm 6,41Aa
Grup III	105,82 \pm 4,23Bb	136,75 \pm 14,84Aa
Grup IV	104,73 \pm 6,76Bb	138,88 \pm 6,86Aa
Grup V	103,81 \pm 8,86Bb	151,79 \pm 20,61Aa
Grup VI	129,45 \pm 12,23Ba	127,42 \pm 10,61Ba

*Büyük harfler yönler arasındaki farklılığı, küçük harfler ise gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir. Tüm istatistiksel önemlilik seviyeleri $p<0.05$ düzeyindedir (Dunnet-t testi).



Şekil 4. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki periodontal aralık genişliklerinin grafiksel gösterimi

4.6.4. Kollajen Liflere Ait Histomorfometrik Bulgular

Kollajen lif miktarı bakımından elde edilen verilere yapılan varyans analizi sonucunda yön (mezial-distal) * uygulama (sistemik – lokal) * vitamin (E-C) üçlü interaksyonu ve tüm ikili interaksyonlar istatistiksel olarak önemli bulunmazken, sadece yön faktörünün ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Tüm aparey uygulanan gruplarda distal yönde kollajen lif sayısı belirgin olarak daha fazladır (Tablo 10).

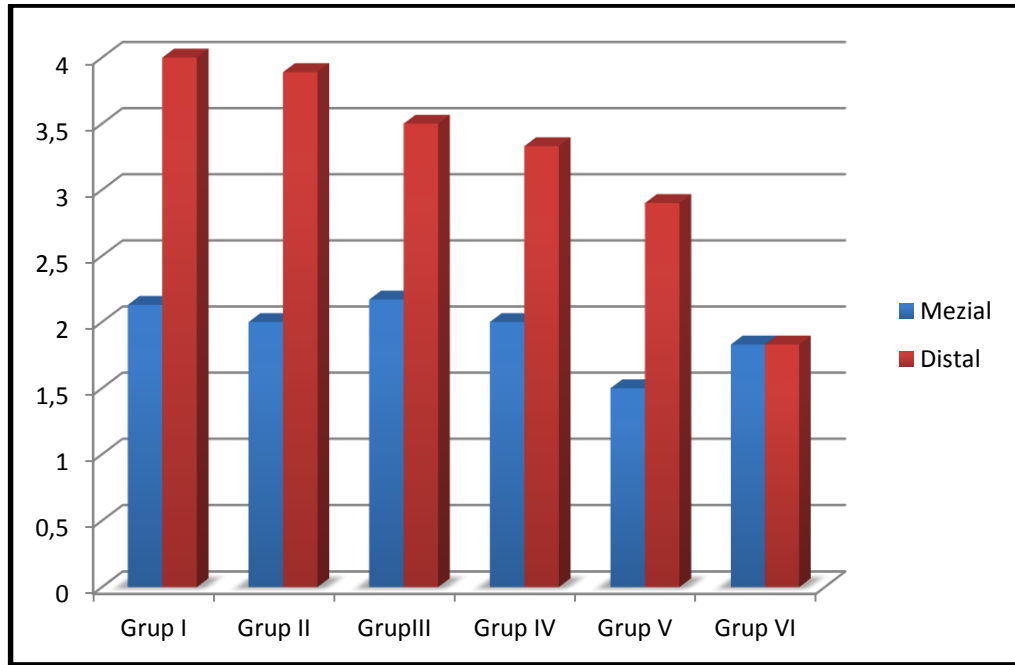
Apareyli kontrol grubu ile diğer deney gruplarının karşılaştırılması sonucunda mezial yönde bir farklılığa rastlanmazken distal yönde Sistemik E (Grup I) ve C (Grup II) vitamini uygulaması yapılan gruplarda bu gruba göre kollajen lif miktarının daha fazla olduğu görülmüştür ($p < 0.05$; Tablo 10).

Apareysiz kontrol grubu (Grup VI) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda mezial yönde kontrol ve deney grupları arasında önemli bir farklılık bulunmazken distal yönde kollajen lif miktarının deney gruplarında anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür ($p < 0.05$; Tablo 10).

Tablo 10. Deney ve kontrol gruplarında üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki kollajen lif miktarları*

Gruplar	Kollajen Lif Miktarı (adet)	
	Mezial($\bar{x} \pm S \bar{x}$)	Distal($\bar{x} \pm S \bar{x}$)
Grup I	2,13±0,64Ba	4,00±0,76Aa
Grup II	2,00±0,50Ba	3,89±1,05Aa
Grup III	2,17±0,40Ba	3,50±0,84Ab
Grup IV	2,00±0,63Ba	3,33±0,58Ab
Grup V	1,50±0,53Ba	2,90±0,57Ab
Grup VI	1,83±0,75Ba	1,83±0,75Bc

*Büyük harfler yönler arasındaki farklılığı, küçük harfler ise gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir. Tüm istatistiksel önemlilik seviyeleri p<0.05 düzeyindedir (Dunnet-t testi).



Şekil 5. Deney ve kontrol gruplarında sol üst 1. molar dişin distal ve mezial yönlerindeki kollajen lif miktarlarının grafiksel gösterimi.

4.7. Biyokimyasal Parametreler ile İlgili Bulgular

Sakrifikasyonu takiben tüm ratlardan alınan kan örnekleri üzerinden serum Alkalin fosfataz, serum Osteocalcin/Bone Gla Protein (OT/BGP) ve serum tip 1 Kollajen (NTx) düzeyleri rat spesifik ticari kitler (TSZ ELISA KIT, Framingham, USA) kullanılarak ELISA (Enzim-linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile belirlenmiş ve istatistiksel değerlendirmeler sonucu aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

4.7.1. Alkalen Fosfataz Ölçümüyle İlgili Bulgular

Alkalen fosfataz özelliği bakımından vitamin uygulanan tüm deney gruplarına yapılan varyans analizi sonucunda, vitamin tipi ve uygulama tipleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 11).

Diş hareketi yaptırılan fakat vitamin uygulaması yapılmayan grup (Grup V) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda bu grup ile vitamin uygulaması yapılan gruplar arasındaki farklar da istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tablo 11). Benzer şekilde, apareysiz kontrol grubu (Grup VI) ile deney grupları arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda da istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Deney ve kontrol gruplarının alkalen fosfataz seviyeleri (T2)*

Gruplar	Alkalen Fosfataz (mIU/ml)
	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$
Grup I	67,75±66,64a
Grup II	49,70±27,84a
Grup III	58,63±35,54a
Grup IV	70,31±33,29a
Grup V	103,92±46,78a
Grup VI	36,16±29,28a

*Küçük harfler gruplar arasındaki farklılıkları göstermektedir (Varyans analizi, Dunnet-t testi).

4.7.2. Osteokalsin Ölçümüyle İlgili Bulgular

Osteokalsin özelliği bakımından elde edilen veriler parametrik testlerin ön şartlarını sağlamadıkları için vitaminler karşılaştırılırken herbir uygulamada ayrı ayrı ve uygulamalar karşılaştırılırken de her bir vitaminde ayrı ayrı Mann Whitney-U testi ile karşılaştırma yapılmıştır.

Osteokalsin özelliği bakımından sistemik uygulamada vitaminler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (Tablo 13). Lokal uygulamada ise C vitamin grubunun (Grup IV) daha yüksek değerler aldığı ve istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür ($p < 0.05$; Tablo 14). E ve C vitaminlerinde sistemik ve lokal uygulamaların rank ortalamaları arasındaki fark da istatistiksel olarak önemlidir. Her iki vitaminde de lokal uygulamanın daha yüksek değerler aldığı görülmüştür ($p < 0.05$; Tablo 15,16).

Diş hareketi yaptırılan fakat vitamin uygulaması yapılmayan grup (Grup V) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda bu grup ile vitamin uygulaması yapılan gruplar arasındaki farklar da istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Lokal uygulama C vitamini grubu (Grup IV) ile bu grubun ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir. Lokal uygulama C vitamini grubu (Grup IV) daha yüksek değerler almıştır ($p<0.05$; Tablo 12).

Apareysiz kontrol grubu (Grup VI) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda lokal uygulama C vitamini grubunun (Grup IV) daha yüksek değer aldığı görülmüş ve bu farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$; Tablo 12).

Tablo 12. Deney ve kontrol gruplarının osteokalsin seviyeleri (T2)*

Gruplar	Osteokalsin Seviyeleri (pg/ml)
	$(\bar{x} \pm S \bar{x})$
Grup I	46,83±11,28b
Grup II	44,19±5,29b
Grup III	86,04±10,55b
Grup IV	204,46±79,61a
Grup V	56,86±20,14b
Grup VI	41,73±18,67b

*Küçük harfler gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.

Tablo 13. Sistemik vitamin uygulanan gruplarda osteokalsin seviyelerinin karşılaştırılması (T2)*

Osteokalsin (pg/ml)	Sistemik Vitamin	Ortalama Rank Değerleri
		E
	C	9,80

*Mann Whitney-U testi.

Tablo 14. Lokal vitamin uygulanan gruplarda osteokalsin seviyelerinin karşılaştırılması (T2)*

Osteokalsin (pg/ml)	Lokal Vitamin	Ortalama Rank Değerleri
		E
	C	13,50

*Mann Whitney-U testi.

Tablo 15. E vitamini uygulanan gruplarda osteokalsin seviyelerinin karşılaştırılması (T2)*

	E Vitamini Uygulama	Ortalama Rank Değerleri
Osteokalsin (pg/ml)	Sistemik	5,00
	Lokal	14,00

*Mann Whitney-U testi.

Tablo 16. C vitamini uygulanan gruplarda osteokalsin seviyelerinin karşılaştırılması (T2) *

	C Vitamini Uygulama	Ortalama Rank Değerleri
Osteokalsin (pg/ml)	Sistemik	5,50
	Lokal	14,50

*Mann Whitney-U testi.

4.7.3. NTx Ölçümüyle İlgili Bulgular

NTx özelliği bakımından elde edilen veriler parametrik testlerin ön şartlarını sağlamadıkları için vitaminler karşılaştırılırken her bir uygulamada ayrı ayrı ve uygulamalar karşılaştırılırken de her bir vitaminde ayrı ayrı Mann Whitney-U testi ile karşılaştırma yapılmıştır.

NTx özelliği bakımından lokal ve sistemik uygulamada vitaminler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değilken, E vitamininde uygulamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$; Tablo 18, 19). Sistemik olarak E vitamini uygulanan grup, lokal olarak E vitamini uygulanan gruba göre daha yüksek değerler almıştır (Tablo 20). C vitamininde ise uygulamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (Tablo 21).

Apareyli kontrol grubu (Grup V) ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda bu grup ile vitamin uygulaması yapılan gruplar arasındaki farklar da istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Lokal E vitamini grubunda (Grup III), apareyli kontrol grubuna göre NTx değeri istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$; Tablo 17).

Apareysiz kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise lokal uygulama C vitamin (Grup IV) ve lokal uygulama E vitamin (Grup III) gruplarının kontrol grubundan daha düşük değerler aldığı görülmüştür ($p<0.05$; Tablo 17).

Tablo 17. Deney ve kontrol gruplarının NTx seviyeleri (T2)*

Gruplar	NTx Seviyeleri (ng/L) ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)
Grup I	127,08±55,37a
Grup II	91,67±19,24a
Grup III	65,59±18,26b
Grup IV	71,29±23,21b
Grup V	106,70±18,03a
Grup VI	119,08±20,82a

*Küçük harfler gruplar arasındaki farklılıkları göstermektedir.

Tablo 18. Sistemik vitamin uygulanan gruplarda NTx seviyelerinin karşılaştırılması (T2)*

	Vitamin	Ortalama Rank Değerleri
NTx (ng/L)	E	11,44
	C	8,70

*Mann Whitney-U testi

Tablo 19. Lokal vitamin uygulanan gruplarda NTx seviyelerinin karşılaştırılması (T2)*

	Vitamin	Ortalama Rank Değerleri
NTx (ng/L)	E	8,39
	C	9,69

*Mann Whitney-U testi

Tablo 20. E vitamini uygulanan gruplarda NTx seviyelerinin karşılaştırılması (T2)*

	Uygulama	Ortalama Rank Değerleri
NTx (ng/L)	Sistemik	12,44
	Lokal	6,56

*Mann Whitney-U testi

Tablo 21. C vitamini uygulanan gruplarda NTx seviyelerinin karşılaştırılması (T2)*

	Uygulama	Ortalama Rank Değerleri
NTx (ng/L)	Sistemik	11,55
	Lokal	6,94

*Mann Whitney-U testi.

5. TARTIŞMA

Ortodontik diş hareketi dental ve paradental dokulardaki remodeling olayları ile karakterizedir (41). Ortodontik tedavilerin belki de en önemli dezavantajı uzun süreli tedaviler olmalarıdır. Bu nedenle yapılan bir çok çalışma; dişin alveol kemiği içerisinde daha kısa sürede daha fazla hareket ettirilerek tedavi süresinin kısaltılabileceği fikri üzerine odaklanmıştır. Bu amaçla; çeşitli mekanikler ve daha fizyolojik kuvvetler uygulayan çeşitli tel ve farklı braket sistemleri (150,151) denenmiş; distraksiyon osteogenezis (22) ya da gingival fiberotomi (23) gibi yöntemlerle alveolar ve gingival doku direncinin ortadan kaldırılmasına çalışılmıştır. Bu olaylar üzerine etkisi olan lokal ve sistemik faktörlerin bilinmesi önem taşımaktadır ve asıl hedef olan kemik depozisyon ve rezorpsiyon süreçlerinde hücresel aktivitenin hızlandırılmasına yönelik birçok çalışma da literatürde yer almaktadır. Bu konudaki çalışmalarda; çeşitli kimyasal ajanlar (29,69,152,153,154), elektrik akımı (11,13), farklı dozda lazer (155,16) ve titreşim (18,19) uygulamaları ve LED (light- emitting diode) aracılı fotobiyomodülasyon (20,21) gibi yöntemlerin diş hareketi süreci üzerine etkilerinin araştırıldığı görülmektedir.

Literatürde; troid hormonu (156), kortikosteroidler (153), prostaglandinler (157), lökotrien inhibitörleri (158), non steroid al antiinflamatuar ilaçlar (159), florid (160) ve D vitamini (24) gibi kemik metabolizması üzerine etkileri olduğu kanıtlanan çok sayıda kimyasal ajanın diş hareketi sürecine de etkilerini inceleyen çalışmalar yer almaktadır.

Vitamin uygulamalarının kemik formasyon ve rezorpsiyon süreçleri üzerine olan dengeleyici etkileri sebebiyle diş hareketi sürecine olan de etkileri araştırılmaktadır. Bu konudaki çalışmaların bir çoğunda D vitamini metabolitlerinin değerlendirildiği görülmektedir. D vitamininin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin değerlendirildiği deneysel bir çalışmada, D vitamininin kemik formasyonu ve kemik rezorpsiyonu üzerine olan dengeleyici etkileri sebebiyle diş hareketini daha kısa sürede gerçekleştirdiği bildirilmiştir (8).

Serbest radikallerin kemik formasyonu sırasında hücreler üzerinde gözlemlenen olumsuz etkilerine bağlı olarak osteoklast formasyonu ve kemik rezorpsiyon miktarını artırdıkları bilinmektedir (32). Kırık iyileşmesinin

enflamasyon fazında ortaya çıkan polimorfonükleer lokositler tarafından üretilen serbest radikaller; lipid peroksidasyonuna sebep olmakta ve kemik iyileşmesini geciktirmektedir (136). Antioksidan uygulamalarının bu olumsuz etkileri azalttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (34,109,161). Kırık iyileşmesi, distraksiyon osteogenezis, hızlı maksiller genişletme gibi durumlarda kemik formasyonunu hızlandırmak ve süreci kısaltmak üzere antioksidanların uygulandığı çeşitli deneysel çalışmalar da literatürde yer almaktadır (33,34,109,136). C vitamininin plazmada bulunan tek endojen antioksidan olduğu bilinmekle birlikte (110), E vitamininin de serbest radikallerle mücadele edebilen güçlü bir biyolojik antioksidan olduğu bilinmektedir (112).

C vitamini (askorbik asit) kemiğin, bağ dokunun ve dişlerin bütünlüğünü sürdürebilmeleri için zorunlu bir bileşiktir; kollajen sentezinde rol almaktadır ve immün sistemi stimüle etmektedir (114,115). Askorbik asit eksikliğinde oral yapılarda belirgin değişiklikler olduğu da rapor edilmiştir (39).

E vitamini izomerleri arasında yer alan α -tokoferol, insan dokularında en fazla biyoyararlanımı olan form olması ve kolay ulaşılabilmesi sebebiyle en çok araştırılan formdur (129). α -tokoferolün kemik dokusunun kalsiyum içeriğini ve mekanik özelliklerini geliştirmekle birlikte kemik formasyonu üzerine yararlı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da literatürde yer almaktadır (36,131).

Tüm bu bulgular C ve E vitaminlerinin de dental ve paradental dokuların remodeling olayları ile karakterize ortodontik diş hareketi süreci üzerine etkileri olabileceği fikrini akla getirmektedir. Kemik metabolizması ile ilişkili birçok kimyasal ajanın diş hareketi üzerine etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma literatürde yer almakla birlikte kemik formasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu kanıtlanan C ve E vitaminlerinin bu süreç üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki bu eksiklik göz önünde bulundurularak çalışmamızda; sistemik ve lokal olarak uygulanan C ve E vitaminlerinin deneysel ortodontik diş hareketi üzerine olan etkilerinin incelenmesi planlanmıştır.

Günümüzde ortodontik yaklaşımların bir çoğu deneysel verilerden çok klinik deneyimleri temel almaktadır. Uygulanan kuvvetin kemik ve periodontal ligament remodelingi ve hücrel yanıt açısından dokuda oluşturduğu cevabın daha net

değerlendirilebilmesi için iyi tanımlanmış, standardize ve tekrarlanabilir kuvvet sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Elbette daha detaylı inceleme için bu sistemlerin diş ve çevre dokulara ait morfolojik ve biyomekanik özellikleri de tam olarak yansıtılması gerekmektedir (162). Ortodontik diş hareketi sürecinin ve herhangi bir etkenin bu süreç üzerine olası histolojik, histomorfometrik ve/veya biyokimyasal etkilerinin değerlendirildiği deneysel çalışmalarda günümüze dek farklı deney hayvanları kullanılmıştır. Bu hayvanlar arasında; kedi (163,164), köpek (165,166, 167), maymun (5,168), tavşan (169,170,171), kobay (11,172) ve sıklıkla ratlar (156,173, 174, 175,176,177) yer almaktadır.

Hayvan çalışmalarında genetik faktörler elimine edilebilmekte, değişkenler kontrol edilebilmekte ve böylece çalışmaya etki eden faktörler azaltılabilmektedir (178). Hayvan deneyleri ile ilgili en önemli endişe, elde edilen sonuçların insanlar için de geçerli olup olamayacağıdır. Deneysel diş hareketi çalışmaları sıklıkla ratlar üzerinde yapılmakla birlikte, ratlar ve insanlar arasında yer alan periodontal ligament ve alveolar kemiğe ait morfolojik ve fizyolojik bazı farklılıkların da dikkate alınması gerekmektedir. Ratların alveolar kemiklerinin insanlara göre daha yoğun olduğu, osteon içermediği ve kemik tabakalarında ilik boşluklarının yer almadığı belirtilmiştir. Alveolar kemik yüzeyi boyunca görülen osteoid dokunun da ratlarda insanlarda olduğu kadar yoğun olmadığı rapor edilmiştir (179). Klasik histolojik çalışmalar, periodontal fibrillerin düzeni ve destek dokularında da bazı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Temel mekanizmaları aynı olmakla birlikte; kök formasyonu sırasındaki doku gelişimi ve ortodontik tedaviye bağlı gözlenen doku değişiklikleri ratlarda insanlara göre daha hızlı gerçekleşmektedir (180). Ratların diğer birçok deney hayvanından ucuz olması, kolay temin edilebilmesi; dolayısıyla daha geniş örneklem gruplarıyla çalışma imkanı sağlaması, uzun süre bakılabilmesi, histolojik perperasyon hazırlanmasının diğer deney hayvanlarına göre daha kolay olması, hücresel ve moleküler biyolojik teknikler için gerekli ve ulaşılabilen birçok antikorun fareler ve ratlar için hazırlanmış olması en önemli avantajları arasında yer almaktadır (181). Bahsi geçen yapısal farklılıklara rağmen tüm bu avantajlar göz önünde tutulduğunda ratların deneysel ortodontik diş hareketi çalışmaları için kabul edilebilir en iyi örnekler oldukları söylenebilir. Bu nedenle; E ve C vitaminlerinin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini incelediğimiz deneysel çalışmamızda ratlar

kullanılmıştır. Ayrıca, cinsiyetler arası farklılıkları ve östrus döngüsünden kaynaklanabilecek hormonal değişiklikleri elimine edebilmek için erkek ratlar tercih edilmiştir.

Deney hayvanları yerel etik kurulları, kullanılan denekler biyolojik olarak birbirlerine çok benzediklerinden ve uygulanan girişimlere, birbirlerinininkine çok benzer biyolojik yanıtlar verdiklerinden deneysel çalışmalarda kullanılacak denek sayısının mümkün olduğunca az tutulmasını uygun görmekteyiz. Bunun yanı sıra histokimyasal araştırmalarda değerlendirme yapabilmek için gruplardaki denek sayısının en az altı olması gerektiği bildirilmiştir (16). Bu sebeple çalışmamızda hiçbir uygulama yapılmayacak olan kontrol grubunda denek sayısı 6, uygulanacak apareyin beslenmeye etkileri tam olarak bilinemediğinden ve hem günlük sistemik vitamin enjeksiyonları yapılacak olması hem de lokal uygulama yapılacak gruplarda hayvanlara sık sık anestezi uygulanacak olması sebebiyle deney gruplarında ise 10 ar erkek rat olacak şekilde çalışmanın planlaması yapılmıştır.

Literatürde farklı yaş ve gelişim döneminde ratların kullanıldığı çok sayıda deneysel diş hareketi çalışması yer almaktadır (8,25,90,154,156,182). Ratlarda alveolar kemik, periodontal ligament, sement ve dentin formasyonunun 6-8. haftada tamamlandığı bildirilmekle birlikte (183) literatürde yaşın diş hareketi üzerine etkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları; genç ratlarda erişkin ratlara göre diş hareketinin daha hızlı ve daha fazla olduğunu belirtirken (184,174), diş hareketi sırasında genç ve erişkin ratlarda osteoblastik ve osteoklastik aktivitelerin çok benzer olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (185, 186).

Ren ve ark. genç (6 haftalık) ve erişkin ratlarda (9-12 aylık) deneysel diş hareketi yaptıkları çalışmalarında genç ratlarda erişkinlere oranla ilk fazda gerçekleşen diş hareketi miktarının daha fazla olduğunu ve gecikme döneminin daha kısa olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgu; literatürde yaşla birlikte ratlarda osteoblastların formatif, osteoklastların ise rezorptif aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak kemik döngüsü hızının azaldığını ve periodontal ligament hücrelerinin proliferatif ve mitotik aktivitelerinin azalmasıyla birlikte kollajen miktarının düştüğünü bildiren çalışmalarla da desteklenmektedir (184,182,187). Aynı zamanda

periodontal ligamentin yaşla birlikte daralması sonucu erişkin ratlarda baskı bölgesinde hyalinizasyon dokusu oluşumunun daha kolay olduğu ve dolayısıyla diş hareketi hızının yavaşladığı da bildirilen bulgular arasındadır (186). Ayrıca, genç ratların ortodontik diş hareketi için uygulanacak apareyin yerleştirilmesi sırasında oluşabilecek travmaya bağlı yaralanmalarda daha kolay iyileştikleri bildirilmiştir (63). Öte yandan genç ratların (6-8 haftalık) genç erişkin ratlara (12-13 haftalık) oranla daha küçük oldukları için bu ratlarda aparey uygulamasının daha zor olması deneysel diş hareketi çalışmalarında genç ratların kullanılması açısından bir dezavantaj olarak gözlenmiştir (188). Tüm bu bulgular göz önünde bulundurularak çalışmamızda 6-8 haftalık genç ratlar kullanılmıştır.

Bridges ve ark. (1988), ratlarda yaşın diş hareketi ve alveolar dokuların mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında tüm gruplarda diş hareketi döngüsünün karakteristik olarak; dokuların viskoelastik özelliklerine bağlı olarak gerçekleşen ‘erken diş hareketi dönemi’ (1.-4. gün), hyalinizasyon ve indirek rezorpsiyona bağlı olarak çok az diş hareketinin olduğu ‘gecikme dönemi’ (4.-7. gün) ve kemik remodelingi ve diş hareketinin gerçekleştiği ‘geç diş hareketi dönemi’ (10.-14. gün) olmak üzere üç safhadan oluşan 14 günlük bir periyotta gerçekleştiğini belirtmişlerdir (184). Literatürde bu görüşü destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (162,189). Bu nedenle diş hareketine karşı oluşan biyolojik yanıtın doğru şekilde değerlendirilebilmesi için ratlarda deneysel diş hareketi çalışmalarının en az iki hafta sürmesi gerektiği bildirilmiştir (162). Aynı sebeple çalışmamızda da deney periyodu 18 gün olarak planlanmıştır.

Literatürde, üst çenede diş hareketlerinin daha hızlı meydana geldiği, üst çenedeki alveol kemiği ve çevre dokularının hücre dışı uyaranlara daha hızlı cevap verdiği rapor edilmiştir. Ayrıca ratların anatomik yapıları incelendiğinde; alt çene kemiğinin sağ ve sol segmentlerinin birbirlerine fibröz bağlarla bağlı olduğu ve uygulanan kuvvetin direkt olarak bu segmentlere iletilerek ortopedik bir etki oluşturacağından gerçek diş hareketi miktarının değerlendirilmesinin zor olacağı da bildirilen bulgular arasındadır (16). Bu nedenle çalışmamızda apareyin üst çenede kullanılmasına karar verilmiştir.

Ratlarda deneysel ortodontik diş hareketi yaptırılan çalışmalarda kuvvet sistemlerinin üst keser (8,16,190) veya sıklıkla üst molar dişlere (153,154,191,192, 193) uygulandıkları görülmektedir. Ratlarda üst keser dişlerde fizyolojik olarak gözlemlenen sürekli erupsiyon halinin bu dişler üzerine uygulanan apareylerin stabilitesini önemli ölçüde engellediği gösterilmiştir (152,194). Hiçbir uygulama yapılmadığı halde; daimi fizyolojik sürme potansiyelleri nedeniyle, ratlarda kesici dişlerin periodontal membranlarında molar periodontal membranlarına göre daha fazla remodeling aktivasyonu olduğu ve daha fazla sayıda osteoklast hücrelerinin yer aldığı farklı araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Bu nedenle ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda; ortodontik apareye bağlı olarak meydana gelen etkilerin molar dişler üzerinde daha net olarak belirlenebileceği bildirilmiştir (152,162,194). Rat molar dişlerinin hem dokularının hem de periodontal yapılarının insan molar dişlerinin dokularıyla büyük ölçüde benzerlik gösterdiği de literatürde yer alan bilgiler arasındadır. Bu avantajların yanı sıra, molar dişlerde yapılan deneysel diş hareketi çalışmalarında çalışma alanının küçük olması, apareyin bu dişlere uygulanmasındaki zorluk ve yöntemle bağlı olarak alveolar kemikte patolojik değişiklikler gözlemlenebilmesi gibi dezavantajlar da bildirilmiştir (192,195). Ayrıca ratların molar dişlerinin bukkal tarafındaki kemik miktarının sınırlı oluşu ve mezial tarafa göre daha kompakt bir yapıya sahip oluşu nedeniyle molar dişlere uygulanan kuvvetin mezial yönde olması önerilmektedir (196). Tüm bu bulgular ışığında çalışmamızda molar dişlere mezial yönlü kuvvet uygulayan bir aparey kullanılması planlanmıştır.

Ratlarda deneysel diş hareketi yaptırılan çalışmalarda kuvvet uygulamak üzere farklı aparey dizaynları kullanılmıştır. Bunların arasında simante edilen apareyler (184,197), elastik rondeller (186,188,198), elik telden bükülerek hazırlanan zemberekler (8,199,200) ve kapalı yaylar (153,154,192,193) yer almaktadır. Simante edilen aygıtların kullanımının izolasyonun sağlanmasındaki güçlük, apareyin uygulanmasındaki zorluklar, standardizasyon sağlanamaması ve kuvvet kontrolünün sağlanamaması gibi nedenlerle literatürde çok tercih edilmeyen bir yöntem olarak yer aldığı görülmektedir. Oldukça sık kullanılan yöntemlerden biri olan elastik rondel yönteminde ise üst birinci ve ikinci azı dişlerinin arasına elastikler yerleştirilerek birinci azı dişine mezial yönde kuvvet uygulanmaktadır. Uygulama

kolaylığı bu yöntemin avantajıdır; ancak kısa sürede kuvvet ortadan kalktığından ve lastik kolayca yerinden çıktığından bu yöntem kısa süreli deneyler için yararlıdır ve diş hareketinin erken dönemleri ile ilgili bilgi vermektedir (16,44). Ayrıca ısı, tükürüğün pH değeri, su emilimi, daimi deformasyon, elastomerik ürünlerin direnci gibi faktörlere bağlı olarak kontrollü kuvvet uygulanamıyor olması da elastik rondel kullanılan deneysel diş hareketi çalışmalarında dezavantaj olarak bildirilmiştir (162). Çelik telden bükülerek hazırlanan zembereklerin üst keser dişlere uygulanmasıyla diş hareketi yaptırılan çalışmalarda uygulanan kuvvetin özellikle genç ratlarda premaksiller suturda da açılmaya sebep olabileceği ve keser dişlerin ve çevre dokularının fizyolojik özelliklerinin ideal değerlendirmeye izin vermediği de literatürde bildirilen bulgular arasındadır (192). Deneysel diş hareketi çalışmalarında; kesikli ve değişen miktarlarda kuvvet uygulanmasının diş hareketi mekanizmasının ve hareket-kuvvet ilişkisinin değerlendirilmesini engelleyeceği bildirilmiştir (165). Maksiller birinci molar ve keser diş arasına yerleştirilen kapalı yaylarla kuvvet uygulayan çalışmalarda devamlı ve sabit bir kuvvet uygulanabiliyor olması, bu yöntemle keser dişlerin erüpsiyonunun azalması, ortodontik kuvvet yönünün sabit kalması ve uzun süreli değerlendirmelere olanak vermesi yöntemin avantajları olarak bildirilmiştir (192,201). Apeyinin stabilitesinin sağlanabilmesi için keser dişlere retansiyon oluklarının açılması sırasında periodontal dokulara zarar verilebileceği, uygulama alanının küçük ve zor ulaşılabilir olmasına bağlı olarak işlem sırasında travma oluşturma ihtimalinin yüksek oluşu, kullanılan kapalı yayların ve ligatür tellerinin palatinal mukozada ve dilde travmatik yaralanmalara sebep olabileceği de yöntemin dezavantajları olarak bildirilmiştir (16,44). Bununla birlikte sıklıkla tercih edilen bir yöntem olması sebebiyle çalışmamızda kapalı yaylar ile kuvvet uygulayan bu apey sisteminin kullanılmasına karar verilmiştir.

Ratlarda fizyolojik olarak gözlemlenen molarların distale sürüklenmesi, burnun fizyolojik büyümesi ve buna bağlı olarak keserlerin ileri hareketi, keserlerin daimi erüpsiyonları ve ankraj olarak kullanılan keserlerin muhtemel distale devrilmelerinden dolayı ratlarda diş hareketi yapılan çalışmalarda split-mouth çalışma dizaynının kullanılması gerektiği belirtilmiştir (162). Bu etkilerin kompanse edilebilmesi için bizim çalışmamızda da keser-molar arası mesafe; uygulamanın daha kolay oluşu sebebiyle sol deney ve sağ kontrol yönlerinde ayrı ayrı hesaplanmış ve

bu mesafelerdeki farklılıklar ortodontik apareye bağlı oluşan gerçek deneysel diş hareketi miktarının ölçülebilmesi için kullanılmıştır.

Uygulanan kuvvetin büyüklüğü ve ortodontik diş hareketi oranı arasındaki ilişki 1950'lerden beri araştırmacıların ilgilendiği konulardan biri olmuş ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır (196,202,181). Ancak halen deneysel diş hareketi çalışmalarında doku hasarı meydana getirmeden dişleri hareket ettirecek optimal kuvvet büyüklüğü hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır (16). Ren ve ark. (2004), çalışmalarında maksimum diş hareketi gerçekleştirmek için uygulanabilecek kuvvet aralığının oldukça geniş olduğunu bildirmişlerdir (181). Literatürde diş hareketi için 10-196 gr arasında değişen kuvvetlerin uygulandığı farklı çalışmalar yer almaktadır.

Storey 1955 yılında ratlar, tavşanlar ve kobaylar üzerinde yaptığı çalışmada 25-50 ve 150 gr lık kuvvetler uygulamış; tavşan ve ratlarda kuvvet arttıkça diş hareketi miktarının arttığını, kobaylarda ise böyle bir durum olmadığını belirtmiştir (196).

King ve ark. (1991), erişkin ratların molar dişleri üzerinde yaptıkları deneysel diş hareketi çalışmalarında 10, 20, 40 ve 60 gr lık başlangıç kuvvetleri uygulayarak etkinliklerini değerlendirmişler ve sonuçta 20 ve 40 gr arası kuvvetlerin ideal olduğunu, daha fazla kuvvet de uygulanabileceğini fakat kuvveti artırmanın diş hareket miktarı ya da hızını artırmadığını bulmuşlardır (202).

Gonzales ve ark. (2007) ise genç erişkin ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarında nikel titanyum kapalı yaylarla 10, 25, 50 ve 100 gr lık kuvvetler uygulamışlar; diş hareketi miktarını ve kök rezorpsiyonunu 3, 14 ve 28. günlerde değerlendirmişlerdir. Üçüncü günün sonunda farklı kuvvet grupları arasında diş hareketi miktarı bakımından önemli bir fark bulamamışlar, ancak 14 ve 28. günlerde 10, 25 ve 50 gr kuvvet uygulanan gruplarda 100 gr kuvvet uygulanan gruba göre anlamlı şekilde daha fazla diş hareketi olduğunu bulmuşlardır. Sonuçta en fazla diş hareketi ile birlikte en az kök rezorpsiyonu olan grubun 10 gr kuvvet uygulanan grup olduğunu belirtmişlerdir (203).

Fujimura ve ark. (2009) bifosfonatın diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında molar dişe mezial yönlü 10 gr kuvvet

uygulamışlar ve bifosfonatın diş hareketi miktarı ile birlikte osteoklast sayısını ve baskı bölgesinde kök rezorpsiyon miktarını azalttığını bulmuşlardır (27).

Kalia ve ark. (2004), ortodontik diş hareketi sırasında akut ve kronik kortikosteroid uygulamasının dokulara etkisini inceledikleri çalışmalarında molar mezializasyonu için 25 gr kuvvet uygulayan kapalı yaylar kullanmışlardır (153). Hashimoto ve ark. (2001), lokal osteokalsin uygulamasının ortodontik diş hareketini hızlandırdığını buldukları çalışmalarında denek olarak kullandıkları ratların molar dişlerini mezialize etmek üzere 30 gr kuvvet uygulamışlardır (26).

Karras ve ark. (2009), alendronatın diş hareketi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında molar mezializasyonu için 50 gr kuvvet uygulamışlardır (193). Benzer bir kapalı yay sistemi ile Caniklioğlu ve ark. (1999) lokal paratroid uygulamasının diş hareketi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında (194) ve Rashidpour ve ark. (2012) tramadolün diş hareketi üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında 60 gr kuvvet uygulamayı tercih etmişlerdir (204).

Foo ve ark. (2007) (178) ve Kim ve ark. (2012) (205), ratlarda deneysel diş hareketi yaptıkları çalışmalarında kapalı yaylar ile maksiller birinci molarlar üzerine 100 gr lık mezial yönlü kuvvet uygulamışlardır. Her iki çalışmada da bu kuvvetin rat molar dişlerini hareket ettirmek için uygun olduğu belirtilmiştir.

Ru ve ark. (2011), ortodontik diş hareketi sırasında oluşabilecek doku değişikliklerini mikro bilgisayarlı tomografi ile değerlendirdikleri çalışmalarında 10 haftalık ratların molar dişlerine 0,196 N (196 gr) mezial yönlü kuvvet uygulamışlardır (206).

Görüldüğü gibi literatürde yer alan deneysel diş hareketi çalışmalarında çok farklı kuvvet miktarları uygulanmıştır. Kuvvetin dokular üzerinde meydana getireceği etkiler kuvvet uygulanan dişin boyutları ile ilişkilidir. Bu yüzden, uygulanan kuvvet miktarı ile dişin kök yüzey alanının uyumlu olması gerekmektedir. İnsan molar dişinin rat molar dişinin yaklaşık 50 katı büyüklüğünde olduğu bildirilmiştir (162). Bu nedenle ratlarda deneysel diş hareketi çalışmalarında uygulanacak ortodontik kuvvet miktarı belirlenirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda, kapalı yaylarla molar dişleri mezialize etmek üzere yaklaşık 50 gr kuvvet uygulanmıştır.

Literatürde yer alan ve ratlarda farklı amaçlarla sistemik E ve C vitamini uygulaması yapılan çok sayıda çalışmada intraperitonel ya da intramusküler enjeksiyon, gavaj ve diyetle ekleme yöntemlerinden birinin tercih edildiği görülmektedir (207,208,209,210). Standart doz ayarlamasının daha kolay oluşu ve günlük enjeksiyonların hayvanlar tarafından daha rahat tolere edilebilmesi gibi avantajları sebebiyle bizim çalışmamızda sistemik vitamin uygulaması yapılan gruplarda intraperitonel enjeksiyon yöntemi seçilmiştir.

Literatürde ratlarda sistemik intraperitonel E ve C vitamin enjeksiyonları için deneklerin ağırlıklarına ve/veya yaşlarına göre çok farklı dozlar kullanıldığı görülmektedir. Abdel-Azeem ve ark. (2013), parasetamol alan genç ratlarda 75 mg/kg E vitamini intraperitonel olarak uygulamışlardır (211). Gokce ve ark. (2012) ise pulmoner kontüzyon üzerine antioksidanların etkilerini inceledikleri çalışmalarında erişkin ratlara 100 mg/kg C vitamini ve 150 mg/kg E vitamini enjeksiyonu yapmışlardır (212).

Armagan ve ark. (2008) ratlarda nefrotoksisite durumunda E vitamini ve topiramatin antioksidan enzim aktiviteleri ve lipid preoksidasyonu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında 200 ± 20 gr ağırlığındaki ratlarda günlük 150 mg/kg E vitamini enjeksiyonu yapmışlardır (148).

Nazıroglu ve ark. (1999), 180-220 gr ağırlığındaki ratlara günlük 30 mg C vitamini ve 20 mg E vitamini dozu uygularken (213), Giordano ve ark. (2012), 100 gr ağırlığındaki ratlara 200 mg/kg intraperitonel C vitamin enjeksiyonu yapmışlardır (149).

Sadeghi ve ark. (2012) ise hamile ratlara 500 mg/kg C vitamini intraperitonel olarak uygulamışlardır (214).

Bizim çalışmamızda ise sistemik vitamin uygulaması yapılan gruplarda deney süresince günlük 200 mg/kg C vitamini (askorbik asit-Redoxon (Bayer, Leverkusen, Almanya)) ve 150 mg/kg E vitamini (Evigen (dl-Alfa Tokoferol Asetat) (Mefar, İstanbul, Türkiye)) enjeksiyonu yapılmıştır.

Lokal uygulama dozu belirlenirken literatür taraması yapıldığında; Kale ve ark. (2004) un keser diş bölgesinde 3 er günlük aralıklarla 20 µL D vitamini (1,25 dihidroksikolekalsiferol) (8), Takano-Yamamoto ve ark. (1992) un elastik rondellerle

mezial yönde hareket ettirdikleri rat molar dişlerinin furkasyon bölgelerine günlük 20 µL D vitamini (1,25 dihidroksikolekalsiferol 3) (174), Uysal ve ark. (2009) nın çalışmalarında üst çene genişletmesi yaptıkları ratlarda maksiller sutura 3 er günlük aralıklarla 10 mg/kg E vitamin (109) ve 2011 yılında yaptıkları benzer çalışmalarında ise tek doz 0,5 mg/kg C vitamini enjeksiyonu yaptıkları görülmüştür (161). Bizim çalışmamızda ise uygulama alanı çok küçük olduğu için 0.1 mg/kg-20 µL E ve C vitamini enjeksiyonları hareket eden molar dişin periodontal aralığına her yönde sirküler olarak enjekte edilmiştir. Lokal enjeksiyonların yapılabilmesi için ratların anestezi altına alınmaları gerektiğinden enjeksiyonlar 3 er günlük periyotlarla yapılmış ve dozun ayarlanabilmesi için özel mikro enjektörler (Hamilton enjektör (Hamilton Company, Nevada, USA)) kullanılmıştır.

Çalışmamızda deney süresince karşılaşılan sorunlar ve çözümleri genel olarak değerlendirildiğinde en fazla aparey tutuculuğunda problem yaşandığı görülmekle birlikte, kilo kaybı ve enfeksiyon gibi problemlerle karşılaşılmıştır. Bazı hayvanlarda kemirme işlevlerinden dolayı aparey tutuculuğunda problem yaşanmış ancak aynı gün içerisinde apareylerin yenilenmesi ile deney süresince istenen düzeyde kuvvet uygulanabilmiştir. Caniklioğlu ve ark. (1999) yaptıkları benzer deneysel çalışmalarında aparey tutuculuğunu artırmak için kapalı yayların keser dişlere bağlanırken önce bir keser diş, ardından her iki keser diş birden bağlanması ya da molar diş bağlanırken diş üzerinde gingivale yakın bir retansiyon oluşu açılması gibi farklı yöntemler denenmesinin faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (192).

Aparey uygulanması sırasında oluşan travmaya bağlı olarak bazı deneklerin gözlerinde enfeksiyon olduğu izlenmiş ve bu denekler çalışmadan çıkarılarak benzer ağırlıkta yenileri çalışmaya dahil edilmiştir. Benzer problemlerle daha önce yapılan çalışmalarda da karşılaşıldığı bildirilmiştir (142).

Çalışmamızda deney grubu ratlarda apareye bağlı olarak yem ve su tüketiminde kontrol grubuna göre azalma olduğu gözlenmiştir. Nitekim; ağırlık bulguları değerlendirildiğinde kontrol grubundaki ratlarda deney süresi sonunda belirgin bir kilo artışı olduğu izlenirken, deney gruplarındaki ratlarda deney başı ve deney sonu ağırlık ortalamalarının çok benzer oldukları görülmüştür (Tablo 4).

Belirgin bir kilo artışı olmasa da kilo kaybının olmayışı apareyin denekler tarafından tolere edilebildiğini göstermektedir.

Uygulanan kuvvete bağlı olarak molar dişlerde görülen ortodontik diş hareketi miktarının literatürdeki benzer çalışmalarda farklı şekillerde ölçüldüğü görülmektedir. Bazı araştırmacılar birinci ve ikinci molar dişler arasında açılan diastema miktarını ölçmüşlerdir (184). Ancak uygulanan kuvvet ile birlikte birinci molar diş mezial yönde hareket ederken transseptal lifler etkisiyle ikinci molar dişte de bir miktar hareket meydana gelmektedir ve bu kadar küçük bir alan ölçülürken hata yapma olasılığı oldukça yüksektir. Bu nedenle bizim çalışmamızda diş hareketi miktarını değerlendirmek için keser dişlerin palatinal yüzeyi ve 1. molar dişlerin mezial yüzeyleri arası mesafe; deney başında ve sonunda, her rat için hareket ve kontrol yönlerinde 0,01 mm hassasiyetinde dijital kumpas kullanılarak ayrı ayrı ölçülmüş ve aralarındaki fark belirlenmiştir, metod hatasını minimuma indirmek için ölçümler iki ayrı araştırmacı tarafından farklı zamanlarda yapılarak kaydedilmiş ve iki ayrı araştırmacının da birbirine çok yakın ölçümler yaptıkları belirlenmiştir (Tablo 3).

Tüm deney gruplarında çalışma sonunda sol hareket tarafında keser molar dişler arası mesafedeki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$; Şekil 1) ve bu durum mezial yönde kuvvet uygulanan molar dişin hareket ettiğini göstermektedir. Aynı şekilde sağ kontrol yönünde de deney sonunda keser ve molar dişler arası mesafenin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (Tablo 5). Bu durum ise hem ankraji güçlendirmek hem de kapalı yayı keser dişlere bağlamak üzere kullanılan ligatür telinin çıkmaması için kullanılan kompozit etkisiyle sol keser dişe etki eden kuvvetin aynı zamanda sağ keser dişe de etki etmesi ve keser dişlerin birlikte distale devrilmesi ile açıklanabilir (162). Bu bulgu bu tip çalışmalarda apareyli kontrol grubuna olan ihtiyacı desteklemektedir.

Keser - molar arası mesafe değerlendirilirken deney grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, sayısal olarak en fazla diş hareketinin 1,71 mm ile lokal C vitamini uygulanan grupta (Grup IV) gerçekleştiği görülmüştür. Sistemik C vitamini uygulanan grupta (Grup II) ölçülen diş hareketi miktarı ise 1,27 mm dir. Uysal ve ark. (2010), maksiller

genişletme yaptıkları ratlarda sutural bölgeye lokal olarak uygulanan C vitamininin apoptotik aktivite düzenini bozduğunu ve kemik formasyonu üzerine olumsuz etkileri olduğunu, bununla birlikte sistemik C vitamini uygulamasıyla da yeni kemik oluşumunun arttığını bildirmişlerdir (116). Bu durum bizim çalışmamızda da kemik formasyonundaki azalmaya bağılı olarak lokal C vitamini uygulanan grupta daha fazla diş hareketi gerçekleşmiş olabileceğini akla getirmektedir.

Diş hareketi miktarı; sistemik E vitamini uygulanan grupta (Grup I) 1,49 mm; lokal E vitamini uygulanan grupta (Grup III) 1,21 mm olarak ölçülmüştür. Literatürde E vitamininin kemik formasyonunu artırdığı, kemik mineral içeriğini geliştirdiğı ve serbest radikallerin zararlı etkilerini baskıladığını gösteren birçok çalışma yer almaktadır (109,120,131,135). Çalışmamızda; E vitamini uygulaması yapılan gruplarda sayısal olarak daha az miktarda diş hareketi gerçekleşmiş olması, özellikle de sayısal olarak distalde en yüksek osteoblast değerini alan sistemik E vitamini grubunda (Grup III), artan kemik formasyonu ile açıklanabilir. Sayısal olarak daha az diş hareketi gerçekleşmiş olsa dahi, E vitamininin kemik formasyonu üzerine gözlenen etkilerinin retansiyon periyodunun kısaltılması, elde edilen sonucun devamlılığı ve nüks oluşma ihtimalinin azalması açısından olumlu etkileri olabileceğı de daha önce literatürde belirtilmiştir (109,120).

Saf diş hareketinin ölçülmek istendiğı apareyli fakat vitamin enjeksiyonu olmayan grupta (Grup V) diş hareketi miktarı sayısal olarak 1,43 mm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda (Grup VI) ise deneme başı ve deneme sonu keser molar dişler arası mesafe ölçümleri arasında her iki yönde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6).

Ortodontik kuvvet uygulanarak diş hareketi gerçekleştirilen gruplara ait örneklerden alınan histolojik kesitler değerlendirildiğinde hareket yönünde rezorpsiyon, tersi yönde ise depozisyon olayları olduğu gözlenmiştir. Tüm deney gruplarında; hareket yönünde liflerin sıkıştığı ve periodontal aralığın daraldığı izlenmiştir. Periodontal ligamente komşu alveol kemiğı yüzeylerindeki rezorpsiyon odakları etrafında çok çekirdekli osteoklastlar yer almaktadır. Hareket yönünün tersinde ise; periodontal liflerin gerildiğı, periodontal aralıkta bir genişleme olduğu ve bu bölgede kollajen liflerin devamlılığında bozulmalar ve ayrılmalar olduğu

izlenmiştir. Bu bulgular ortodontik diş hareketinin belirgin bulgularıdır ve literatürde yer alan diğer diş hareketi çalışmaları ile uyumludur (142,153,194). Aynı zamanda gözlemsel olarak gruplar arasında bir farklılığa rastlanmadığı gibi kesitlerde herhangi bir kök rezorpsiyonu da izlenmemiştir.

Kuvvet uygulanarak ortodontik diş hareketi yaptırılan tüm deney gruplarında distal yönde osteoblast sayısının belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Bu da diş hareketinin tersi yönünde apozisyon gerçekleştiğinin ve kemik yapımının arttığına göstergesidir (44,194,202). Deney grupları arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede tüm sistemik ve lokal vitamin uygulaması yapılan grupların diş hareketi yaptırılan fakat vitamin uygulaması yapılmayan gruba göre osteoblast sayısı bakımından distalde daha yüksek değerler aldığı ve istatistiksel olarak da önemli olduğu görülmüştür (Tablo 7). Bu bulgu yapılan tüm vitamin uygulamalarının osteoblast sayısını artırdığının ve dolayısıyla kemik formasyonunu olumlu yönde etkilediğinin göstergesi olabilir.

Vitamin uygulaması yapılan gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmama ile birlikte $19,87 \pm 3,48$ osteoblast sayısı ile sistemik E vitamini uygulaması yapılan grup (Grup I) distalde en yüksek değer alan gruptur ve bu bulgu E vitamininin kemik formasyonu üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmaların bulguları ile uyumludur (109,120). Mezial yönde (hareket yönü) yapılan değerlendirmede ise vitamin uygulaması yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmama ile birlikte lokal C vitamini uygulaması yapılan grupta (Grup IV) osteoklastlar en düşük değeri almıştır ($12,83 \pm 2,22$ - Tablo 7). Bu durum diş hareketi miktarı sayısal olarak en fazla olan bu grupta hareket yönünde osteoblastik aktivitenin de en düşük seviyede olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu bulgu, lokal C vitamini uygulamasının kemik formasyonu üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Kontrol grubunda osteoblast sayısı bakımından distal ve mezial yönler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı izlenmiştir (Tablo 7, Şekil 2).

Kemik rezorpsiyonundan esas olarak sorumlu hücreler olan osteoklast hücrelerinin sayımıyla elde edilen verilere yapılan istatistiksel değerlendirme

sonucunda apareysiz kontrol grubunda mezial ve distal yönler arasında osteoklast sayısı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmazken; tüm deney gruplarında mezial yönde osteoklast sayısının belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Bu bulgu; kuvvet uygulanan tüm gruplarda hareket yönünde rezorpsiyon olduğunu gösteren tüm diğer bulgularla ve literatürle uyumludur (44,142,194,202). Deney grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılığa rastlanılmamış olması yapılan uygulamaların kemik rezorpsiyonunu tetikleyici herhangi bir etkileri olmadığı, daha çok kemik yapımını uyardığı şeklinde yorumlanabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi herhangi bir kuvvet uygulaması yapılmadan da ratların molar dişlerinde fizyolojik bir distale sürüklenme hareketi olduğu literatürde yer alan bulgular arasındadır (162). Rat molarlarının fizyolojik distale hareketleri sırasında periodontal ligament genişlikleri sabit kalmaktadır. Bu durum, alveol kemik yüzeyi boyunca kemik rezorpsiyon ve formasyonunun dengeli bir şekilde gerçekleştiğinin göstergesidir (202). Nitekim bizim çalışmamızda da kuvvet uygulaması yapılmayan kontrol grubunda (Grup VI) mezial ve distal yönde periodontal aralık genişlikleri bakımından bir farklılığa rastlanmamıştır (Tablo 9). Ortodontik kuvvet uygulanan diğer tüm gruplarda ise mezial yönde periodontal aralığın daha dar olduğu görülmüştür (Tablo 9 - Şekil 4). Elde edilen bu bulgu; mezial yönde uygulanan ortodontik kuvvet sebebiyle hareket yönü olan mezial bölgenin basınç bölgesi, distal bölgenin ise gerilme bölgesi haline gelmesi sonucu oluşmakta olup literatürde yer alan benzer çalışmaların bulguları ile uyumludur (7). Deney grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise; mezial yöndeki daralma miktarları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Periodontal ligamentte bulunan kollajen liflerin remodelinginde esas rolü oynayan hücreler fibroblastlardır ve fibroblastların proliferatif aktiviteleri sayesinde diş hareketi sırasında kollajen sentezi ve yıkımı eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir (48). Ortodontik kuvvet uygulanmasıyla birlikte gerilim bölgesinde periodontal ligamentte genişleme ile birlikte kan damarlarının da genişlediği ve fibroblastların yeniden organize oldukları bildirilmiştir (41). Bunun sonucu olarak; periodontal ligament boyunca, yeni kollajen formasyonu ve lokalize kemik apozisyonu aracılığı ile alveolar kemiğe bağlanması ile birlikte yoğun bir kollajen remodelingi olması beklenmektedir (64,65,66). Literatürde yer alan bu bilgilerle uyumlu olarak bizim

çalışmamızda da tüm deney gruplarında gerilim bölgesinde (distal) kollajen lif miktarının arttığı izlenmektedir (Tablo 10 – Şekil 5). Diş hareketi yaptırılan ancak vitamin uygulaması yapılmayan grup (Grup V) kollajen lif miktarı bakımından deney grupları içerisinde hem mezial hem de distal yönde sayısal olarak en düşük değeri almaktadır. Bu bulgu vitamin uygulamalarının kollajen lif miktarı üzerine olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. C vitamininin kollajen sentezi ile doğrudan ilişkili bir bileşik olduğu bilinmektedir (39). Çalışmamızda sistemik olarak C ve E vitamini uygulaması yapılan gruplarda kollajen lif miktarı istatistiksel olarak önemli miktarda daha fazla bulunmuştur (Tablo 10). Kollajen lif miktarının fazla oluşu ortodontik tedavi ile elde edilen sonuçların daha stabil olması açısından önemlidir. Hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubunda ise mezial ve distal yönlerde kollajen lif miktarlarının farklı olmadığı görülmüştür (Tablo 10).

Elde edilen kesitlerde kollajen liflerin daha net izlenebilmesi için rutin Hematoksilen-Eosin boyamalarının dışında her gruptan birer örnek daha alınarak Masson-Trikrom ile boyanmıştır. Masson-Trikrom boyamanın bağ dokusu liflerinin ayırt edilmesinde kolaylık sağladığı bildirilmiştir (215). Nitekim, bizim çalışmamızda da Masson-Trikrom ile boyanan örneklerde Hematoksilen-Eosin ile boyanan örneklere göre kollajen liflerin daha net izlendiği görülmüştür.

Ortodontik diş hareketi süreci değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken en önemli adımlardan bir tanesi de alveolar kemik remodelingidir. Ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra gerçekleşen alveolar kemik remodelingi, belirli bir yüzeyde kemik rezorpsiyonunu içeren ve kemik formasyonu ile devam eden karmaşık bir süreçtir (57). Bu süreçte osteoblastların ve osteoklastların aktiviteleri senkronizedir (41). Garnero ve Delmas (2004) kemik üretim ve yıkım oranlarının sıklıkla osteoblastik veya osteoklastik enzim aktiviteleri ölçülerek ya da kanda ve idrarda açığa çıkan kemik matriks komponentleri tahlil edilerek değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir (216). Bizim çalışmamızda yapılmış olan biyokimyasal incelemelerde osteoblastik aktivitenin değerlendirilebilmesi için osteokalsin ve alkalen fosfataz, osteoklastik aktivitenin değerlendirilebilmesi için ise NTx parametrelerinin kullanılması planlanmıştır.

Çalışmamızda deney başında yeterli kan alınamayacağı, alınsa dahi deneklerin sağlığını olumsuz etkileyebileceği ve deneklerde olası kayıp riskinden dolayı çalışmanın sonunda sakrifiye aşamasında kan alınması ve biyokimyasal parametrelere ait bulguların hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubuna (Grup VI) ait verilerle karşılaştırılması planlanmıştır.

Serum alkalin fosfataz, kemik formasyon belirteci olarak yaygın bir kullanıma sahiptir ve özellikle metabolik kemik hastalıklarının teşhisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak kemik izoformu total aktiviteye yalnızca %40 oranında katkıda bulunduğu için hassasiyeti ve özgünlüğünün sınırlı olduğu da bildirilmektedir (217).

Keeling ve ark. (1993), ortodontik diş hareketi döngüsünün erken dönemlerinde ratlarda serumda ve alveolar kemikte asit ve alkalin fosfataz değişikliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında serum alkalin fosfataz seviyesi bakımından kontrol grubu ve deney grupları arasında anlamlı farklılıklar bulduklarını belirtmişlerdir (62).

Perinetti ve ark. (2002), insanlarda ortodontik diş hareketi sırasında dişeti oluşu sıvısından aldıkları örneklerde alkalin fosfataz enzim aktivitelerini değerlendirdikleri çalışmalarında distalize ettikleri molar dişlerde baskı bölgesine oranla gerilim bölgesinde alkalin fosfataz enzim aktivitesinin arttığını bulmuşlardır (218). Arka dahil edilen ancak distalize edilmeyen molarlarda ise her iki yönde enzim aktivitelerinin dengede olduğunu belirtmişlerdir.

King ve ark. (1997), ortodontik aparey çıkarıldıktan sonra gözlemlenen alveolar kemik döngüsünü değerlendirdikleri çalışmalarında asit fosfataz ve alkalin fosfataz seviyelerini çalışma sonunda elde edilen doku ekstraktlarında değerlendirmişlerdir (175).

King ve Keeling (1995), ratlarda ortodontik aparey aktivasyonu bittikten sonra gerçekleşen alveolar kemik döngüsünü inceledikleri çalışmalarında serum asit fosfataz, alkalin fosfataz ve osteokalsin seviyelerini değerlendirmişler ve elde ettikleri bulgularda alkalin fosfataz seviyesinde gördükleri değişikliklerin histomorfometrik olarak gözlemlenen kemik formasyonu ile uyumlu olmadığını belirtmişlerdir (219). Bizim çalışmamızda da tüm deney grupları ve kontrol grubu

arasında serum alkalen fosfataz seviyeleri bakımından elde edilen bulgular arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 11).

Osteokalsin ve NTx parametrelerine ait elde edilen veriler parametrik testlerin ön şartlarını sağlamadıkları için vitaminler karşılaştırılırken her bir uygulamada ayrı ayrı ve uygulamalar karşılaştırılırken de her bir vitaminde ayrı ayrı Mann Whitney-U testi ile karşılaştırma yapılmıştır.

Sistemik uygulamada vitaminler arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken lokal uygulamada C vitamini grubunun daha yüksek değerler aldığı ve her iki vitaminde de lokal uygulamada osteokalsin seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, lokal uygulama C vitamini grubu (Grup IV), aparey uygulaması yapılan ancak vitamin uygulaması yapılmayan gruba (Grup V) ve apareysiz kontrol grubuna (Grup VI) göre daha yüksek değerler almıştır (Tablo 12). Elde edilen bu bulgular, hareket miktarının sayısal olarak en fazla olduğu ve osteoblast sayısı bakımından hareket yönünde sayısal olarak en düşük değeri alan lokal uygulama C vitamini grubunda kemik formasyonunun olumsuz yönde etkilendiği şeklindeki öngörümüzle ve literatürde yer alan benzer çalışmalarla çelişmektedir (160,219). Benzer şekilde osteoblast sayısı bakımından distalde sayısal olarak en yüksek değeri alan sistemik E vitamini grubunda kemik formasyonunun olumlu yönde etkilendiği şeklindeki öngörümüzle de uyum sağlamamaktadır.

King ve Keeling (1995), aparey aktivasyonu kaybolduktan sonra ortodontik kemik remodelingini inceledikleri çalışmalarında, hem osteokalsin hem de alkalen fosfataz serum değerlerinin histomorfometrik verilerde izlenen kemik formasyonuna paralel olarak değiştiğini belirtmişlerdir (219). Ancak osteokalsin ürünleri rezorpsiyon sırasında kemik matriksinden serbestlendikleri için, osteokalsin ve ürünlerinin döngüsünü gösteren tahlillerin kemik formasyonunun yanı sıra kemik rezorpsiyonunu da yansıtabilecekleri literatürde yer alan bilgiler arasındadır (144).

Yılmaz (2007) ratlarda oluşturdukları glukokortikoid osteoporozu modelinde kemik kaybını önlemede kullanılan bir ilaç türü olan stronsiyum ranelat uygulamasının kemik turnover göstergeleri üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında osteokalsin seviyelerini incelemişler ve tutarsız sonuçlar bulmuşlardır. Bu durumun ölçüm ya da kit hatasına bağlı olabileceğini

bildirmişlerdir (220). Benzer şekilde Yalçın Zorlu (2010) sistemik flor alımının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında osteokalsin ve alkalen fosfataz seviyelerini değerlendirmişler ve elde ettikleri tutarsız bulguları ratlara özel kit kullanmamalarına ve lokal alanda yaptıkları uygulamanın sonuçlarını sistemik kanda değerlendirmiş olmalarına bağlamışlardır (142).

Ayrıca; osteokalsinin *in vitro* ortamda belirgin şekilde kararsız olduğu, oda ısısında hızlı bir şekilde bozulduğu, dönme-çözülme döngüsüne ve hemolize hassas olduğu bildirilmiştir (217).

Serum osteokalsin ve alkalen fosfataz; kemik formasyon aktivitesinin en hassas ve spesifik belirteçleri olmakla birlikte tüm klinik koşullarda birbirlerini takip etmedikleri ve konsantrasyonlarının her zaman paralel olmayabileceği bildirilmiştir (221). Bu durumun her iki parametrenin belirlenmesi için osteoblastlar üzerindeki farklı metabolik yolların kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (222).

Kollajen N-teleopeptid metabolizması insanlar ve hayvanlarda farklı şekilde işlediklerinden insanlar için geliştirilen ELISA kitleri kullanıldığında hayvanlarda reaksiyon vermedikleri bildirilmiştir (223). Ratlara spesifik NTx kitlerinin kullanılması bu nedenle önem taşımaktadır. Bu kitlerin oldukça pahalı olması ve son dönemlere kadar ticari olarak bulunmaması nedeniyle de literatürde ratlarda kemik yıkım belirteci olarak serum NTx in kullanıldığı çalışmalara pek rastlanılmamaktadır.

Gorski ve ark. (2000), rat tibiasında kemik iliği kaybı olduğunda external kemik rezorpsiyonunda da belirgin bir artış olduğunu bildirdikleri çalışmalarında idrarda inceledikleri NTx parametresinin diğer rezorpsiyon belirteçleriyle paralel bulgular verdiğini belirtmişlerdir (223).

Sogabe ve ark. (2011), K vitamininin farklı iki tipinin kemik densitesi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında bilgisayarlı tomografi ile yaptıkları incelemelerde gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlar ancak serum NTx değerleri arasında farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (124).

Çalışmamızda serum NTx özelliği bakımından elde edilen veriler karşılaştırıldığında sistemik ve lokal uygulamalarda vitaminler arasındaki fark ve C vitamininde uygulamalar arasındaki fark anlamlı bulunmazken E vitamininde

sistemik uygulama grubunun (Grup I) lokal uygulama grubuna (Grup III) göre daha yüksek değerler aldığı görülmüştür (Tablo 17). Ayrıca lokal uygulama E vitamini grubunun (Grup III) aparey uygulanan fakat vitamin uygulaması yapılmayan gruba (Grup V) göre de daha düşük değerler aldığı elde edilen bulgular arasındadır (Tablo 17). Tüm bu bulgular diş hareketi sonucunda serum NTx parametrelerine yansıyan kemik rezorpsiyon miktarının en düşük lokal E vitamini grubunda (Grup III) olduğunu göstermektedir. Bu durum; sayısal olarak en az diş hareketi miktarının gerçekte olduğu grup olan lokal uygulama E vitamini grubunda (Grup III) kemik formasyonunun olumlu yönde etkilendiği ve kemik yapım ve yıkımı esnasında serbest radikallerin zararlı etkilerinin E vitamini aracılığı ile azaltıldığı yönünde literatürde yer alan bilgilerle aynı doğrultudadır. Bunların yanı sıra lokal uygulama E (Grup III) ve lokal uygulama C (Grup IV) vitamini gruplarına ait NTx verilerinin hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubuna (Grup VI) göre daha düşük değerler almış olması beklenmedik bir sonuçtur.

Ortodontik diş hareketinin incelendiği çalışmalarda sistemik kanda yapılan biyokimyasal değerlendirmelerin her zaman tutarlı sonuçlar vermeyebileceği ve bu parametrelerin lokal olarak dişeti oluğu sıvısında veya bölgeden elde edilen doku ekstraktlarında değerlendirilmesinin daha doğru sonuçlar verebileceği literatürde yer alan bulgular arasındadır (62,160,219). Çalışmamızda da biyokimyasal veriler histolojik verilerle tam olarak uyum göstermemiştir. Biyokimyasal parametreler birçok faktöre bağlı olarak değişebileceğinden, lokal değerlendirmeler üzerinden araştırma ve yorum yapmak daha değerli olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

E ve C vitamini uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelendiği bu çalışmada şu sonuçlara varılmıştır:

1. Ratlarda maksiller keser ve molar dişler arasına yerleştirilen kapalı yaylar aracılığı ile kuvvet uygulanmış ve bu mekanikle maksiller birinci molar dişin mezial yönde başarıyla hareket ettirildiği görülmüştür.

2. Uygulanan apareyler hayvanlar tarafından tolere edilebilmiş ve deney süresince bazı hayvanlarda gözlenen aparey tutuculuğunun azalması, enfeksiyon ve kilo kaybı dışında önemli bir problemle karşılaşılmamıştır.

3. Kontrol grubunda deney sonunda kilo artışı olduğu izlenirken, deney gruplarında belirgin bir kilo kaybı ya da kilo artışı gözlenmemiştir.

4. Tüm deney gruplarında istatistiksel olarak önemli miktarda hareket olduğu tespit edilmiştir. Hareket miktarı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamakla birlikte; sayısal olarak en fazla diş hareketinin 1,71 mm ile lokal C vitamini grubunda (Grup IV), en az diş hareketinin ise 1,21 mm ile lokal E vitamini grubunda (Grup III) olduğu izlenmiştir.

5. Yapılan histopatolojik değerlendirmede; ortodontik kuvvet uygulanan gruplardan alınan kesitler incelenirken, periodontal ligament, kollajen lifler, alveolar kemik ve alveolar kemikte yer alan hücreler bakımından gruplar arasında belirgin bir farklılığa rastlanmadığı gibi deney gruplarında kök rezorpsiyonuna da rastlanmamıştır.

6. Tüm deney gruplarında, distal yönde osteoblast ve mezial yönde osteoklast sayılarının apareysiz kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

7. Vitamin uygulanan gruplarda distal yönde osteoblast sayısı vitamin uygulanmayan aparey grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Osteoklast sayısı bakımından vitamin grupları ile apareyli kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

8. Ortodontik kuvvet uygulaması ile birlikte tüm deney gruplarında mezial yönde periodontal aralığın anlamlı ölçüde daraldığı izlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak bir fark olmadığı görülmüştür.

9. Tüm deney gruplarında distal yönde kollajen lif miktarının belirgin şekilde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Sistemik E (Grup I) ve sistemik C (Grup II) vitamini gruplarında apareyli kontrol grubuna göre distal yönde kollajen lif miktarının daha fazla olduğu görülmüştür.

10. Serum alkalin fosfataz seviyeleri bakımından tüm deney grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken osteokalsin ve NTx parametreleri kullanılarak yapılan biyokimyasal değerlendirmelerde anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Bundan sonra deneysel ortodontik diş hareketi yapılacak olan çalışmalarda dişeti oluşu sıvısı ya da doku ekstratları gibi lokal alanda yapılacak değerlendirmelerle daha anlamlı sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilir.

11. Vitamin uygulamalarının kemik formasyonu üzerine gözlemlenen olumlu etkileri sebebiyle ortodonti hastalarında retansiyon periyodunun kısaltılması, elde edilen sonucun devamlılığı ve nüks ihtimalininin azaltılması açısından değerlendirilmesi faydalı olabilir.

12. Ratlarda deneysel diş hareketi yapılacak çalışmalarda çeşitli sebeplerle meydana gelebilecek hayvan kayıpları sebebiyle ve daha sağlıklı istatistiksel değerlendirmeler yapılabilmesi için denek sayısının mümkün olduğunca yüksek tutulması faydalı olabilir.

ÖZET

Ratlarda C ve E Vitamini Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin Histolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

Bu çalışmanın amacı C ve E vitaminlerinin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesidir.

Çalışmaya 56 adet Wistar albino erkek ratla başlanmış ve ratlar 10'ar rattan oluşan 5 deney ve 6 rattan oluşan bir kontrol grubu olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Tüm deney gruplarında üst çenede keser ve molar dişler arasına yerleştirilen kapalı yaylar ile 18 gün süreyle 50 gr kuvvet uygulanmış ve molar dişin mezial yönde hareket etmesi sağlanmıştır. 1. grupta E vitamini (150 mg/kg) ve 2. grupta C vitamini (200 mg/kg) enjeksiyonları intraperitoneal olarak deney süresince her gün uygulanmıştır. 3. ve 4. gruplarda ise sırasıyla E vitamini ve C vitamini (20 µL) enjeksiyonları 1.molar dişin periodontal aralığına 3'er günlük aralıklarla enjekte edilmiştir. 5. grup apareyli kontrol grubu (n=10) ve 6. grup apareysiz kontrol grubu olarak (n=6) çalışmaya dahil edilmiştir. Deney başında ve sonunda keser ve molar dişler arası mesafe ölçülerek kaydedilmiş ve diş hareket miktarı belirlenmiştir. Deney sonunda ratlardan alınan kanlar biyokimyasal incelemeler için, sol üst 1. molar diş ve alveol kemiği ise histolojik inceleme için kullanılmıştır.

Diş hareketi miktarı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte en fazla diş hareketi miktarı lokal C vitamini uygulanan grupta bulunmuştur. Tüm deney gruplarında distal yöndeki osteoblast ve mezial yöndeki osteoklast sayılarının kontrol grubuna göre belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Tüm vitamin uygulanan gruplarda distal yöndeki osteoblast sayısı apareyli kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Sistemik vitamin uygulanan gruplarda distal yönde kollajen lif miktarının apareyli kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, C ve E vitamini uygulamalarının deneysel ortodontik diş hareketinde gerilim bölgesindeki kemik formasyonuna olumlu yönde etkisi olmuştur.

Anahtar sözcükler: Deneysel Diş hareketi; C vitamini; E vitamini; Histomorfometri

ABSTRACT

Histological and Biochemical Evaluation of the Effects of Vitamins C and E on Orthodontic Tooth Movement in Rats

The aim of this study was to determine the effects of vitamins C and E on orthodontic tooth movement with histologic and biochemical methods.

In this study, fifty six male Wistar albino rats were divided into 6 groups: five appliance groups (n=10) and one control group (n=6). All experimental groups had an orthodontic appliance consisting of a closed-coil spring ligated between the maxillary incisor and maxillary first molar to deliver an initial force of 50 g to move upper left molar mesially. The duration of the experimental period was 18 days. In the first group; vitamin E (150 mg/kg), in the second group vitamin C (200 mg/kg) was injected intraperitoneally per day. Local injections of vitamin E and vitamin C (20 µL) were performed respectively in the third and fourth groups once every three days. 10 rats were served as appliance control group (Group V) and 6 rats were served as the baseline control group (Group VI). Maxillary incisor-molar distance was measured at T0 and T1 to determine the tooth movement rate. At the end of the experimental period phlebotomy was performed for biochemical analysis and upper left first molars with their alveolar bone were dissected for histological examination.

Tooth movement measurements revealed statistically non-significant results although local administration vitamin C group had the maximal tooth movement rate. Histomorphometrical evaluation revealed an increased osteoblastic activity at the distal side and increased osteoclastic activity at the mesial side in all experimental groups. All vitamin groups showed significantly increased osteoblastic activity and all systemic vitamin groups showed significantly increased amount of kollagen fibers at the distal side in comparison with the appliance control group.

It was concluded that, vitamin C and vitamin E administrations positively affected bone formation on the tension side during experimental orthodontic tooth movement.

Key Words: Tooth movement; Vitamin C; Vitamin E; Histomorphometry.

KAYNAKLAR

1. Profit WR, Fields HW. Contemporary Orthodontics, 3rd Ed. St. Louis. Mosby. 2000.
2. Reitan K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. Am J Orthod 1960; 46(12): 881-900.
3. Storey E. The nature of tooth movement. Am J Orthod 1973; 63: 292-314.
4. Davidovitch Z. Hormonal effect on orthodontic tooth movement in cats. A pilot study. Am J Orthod 1972; 62:95-6.
5. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuccata*). J Dent Res 1982; 61:1447-8.
6. Yamane A, Fukui T, Chiba M. In vitro measurement of orthodontic tooth movement in rats given beta-aminopropionitrile or hydrocortisone using a time-lapse videotape recorder. Eur J Orthod 1997 Feb; 19(1):21-8.
7. Ong CK, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. Angle Orthod 2000; 70(2): 118-125.
8. Kale S, Kocadereli İ, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E₂ on orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2004; 125:607-14.
9. Chen RY, Fu MM, Chih YK, Gau CH, Chiang CY, Nieh S, Hsieh YD, Fu E. Effect of cyclosporine-A on orthodontic tooth movement in rats. Orthod Craniofac Res. 2011 Nov;14(4):234-42.
10. Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric Currents, Bone Remodeling, and Orthodontic Tooth Movement I-The effect of Electric Currents on Periodontal Nucleotides. Am J Orthod 1980a 77(1); 14-32.
11. Stark M, Sinclair PM. Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1987; 91:91-104.
12. Hashimoto H. Effect of micro-pulsed electricity on experimental tooth movement. Nihon Kyosei Shika Gakkai Zasshi. 1990 Aug; 49(4):352-61.
13. Karanth HS, Shetty KS. Orthodontic tooth movement and bioelectricity. Indian J Dent Res. 2001 Oct-Dec;12(4):212-21.
14. Lim HM, Lew KK, Tay DK. A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1995 Dec; 108(6):614-22.
15. Zhu X, Chen Y, Sun X. A study on expression of basic fibroblast growth factors in periodontal tissue following orthodontic tooth movement associated with low power laser irradiation. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2002 Jun; 20(3):166-8.
16. Koçoğlu Altan B. Diyet lazer kullanımının ortodontik diş hareketi hızı üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Sivas, (Yrd. Doç. Dr. Oral Sökücü), 2010.
17. Heravi F, Moradi A, Ahrari F. The Effect of Low Level Laser Therapy on the Rate of Tooth Movement and Pain Perception during Canine Retraction. Oral Health Dent Manag. 2014 Jun; 13(2):183-8.

18. Darendeliler MA, Zea A, Shen G, Zoellner H. Effects of pulsed electromagnetic field vibration on tooth movement induced by magnetic and mechanical forces: a preliminary study. *Aust Dent J.* 2007 Dec; 52(4):282-7.
19. Kalajzic Z, Peluso EB, Utreja A, Dymont N, Nihara J, Xu M, Chen J, Uribe F, Wadhwa S. Effect of cyclical forces on the periodontal ligament and alveolar bone remodeling during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2014 Mar; 84(2):297-303.
20. Ekizer A, Uysal T, Güray E, Yüksel Y. Light-emitting diode photobiomodulation: effect on bone formation in orthopedically expanded suture in rats--early bone changes. *Lasers Med Sci.* 2013 Sep;28(5):1263-70.
21. Ekizer A, Uysal T, Güray E, Akkuş D. Effect of LED-mediated-photobiomodulation therapy on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Lasers Med Sci.* 2013; Aug 29. [Epub ahead of print]
22. Wang S, Ye XY, Zhou H, Feng PX. Histological changes on the stress side in orthodontic rapid tooth movement through distraction osteogenesis of the periodontal ligament on dogs. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2004 Aug; 13(4):312-4.
23. Young L, Binderman I, Yaffe A, Beni L, Vardimon AD. Fiberotomy enhances orthodontic tooth movement and diminishes relapse in a rat model. *Orthod Craniofac Res.* 2013 Aug ;16(3):161-8.
24. Kawakami M, Yamamoto T. Local injection of 1,25 dhydroxyvitamin D₃ enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Metab* 2004; 22:541-6.
25. Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T. Effect of ege on the rate of tooth movement in combination with local use of 1,25(OH)₂D₃ and mechanical forces in the rat. *J Dent res* 1992; 71:1487-1492.
26. Hashimoto F, Kobayashi Y, Mataka S, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *Eur J Orthod* 2001; 23:535-545.
27. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, Yoshida N. Influence of biphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod* 2009; 31:572-577.
28. Meh A, Sproggar S, Vaupotic T, Cör A, Drevenšek G, Marc J, Drevenšek M. Effect of cetirizine, a histamine (H₁) receptor antagonist, on bone modeling during orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139(4):323-9.
29. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int.* 2001; 32(5):365-71.
30. Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *Eur J Orthod.* 2000; 22:343-352.
31. Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *J Bone Miner Res* 1993; 8(2): 505-510.
32. Key LL, Ries WL, Taylor RG, Hays BD, Pitzer BL. Oxygen derived free radicals in osteoclasts: the specificity and location of the nitroblue tetrazolium reaction. *Bone* 1990; 11:115-9.

33. Göktürk E, Turgut A, Bayçu C, Günel I, Seber S, Gülbas Z. Oxygen-free radicals impair fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1995; 66:473-5.
34. Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kinik H, Arikani M, Erdemli B. The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; 121:426-8.
35. Cohen RE, Ciancio SG, Mather ML, Curro FA. Effect of vitamin E gel, placebo gel and chlorhexidine on periodontal disease. *Clin Prev Dent*. 1991 Sep-Oct; 13(5):20-4.
36. Turk C, Halici M, Guney A, Akgun H, Sahin V, Muhtaroglu S. Promotion of fracture healing by vitamin E in rats. *J Int Med Res* 2004; 32:507-12.
37. Iwasaki M, Manz MC, Taylor GW, Yoshihara A, Miyazaki H. Relations of serum ascorbic acid and α -tocopherol to periodontal disease. *J Dent Res*. 2012 Feb; 91(2):167-72.
38. Feresin RG, Johnson SA, Elam ML, Kim JS, Khalil DA, Lucas EA, Smith BJ, Payton ME, Akhter MP, Arjmandi BH. Effects of vitamin e on bone biomechanical and histomorphometric parameters in ovariectomized rats. *J Osteoporos*. 2013; 2013:825-985. .
39. Stephen F. Orthodontic tooth movement during an ascorbic acid deficiency. *Am J Orthod* 1974; 65(3):290-302.
40. Bsoul SA, Terezhalmay GT. Vitamin C in health and disease. *J Contemp Dent Pract*. 2004; 5(2):1-13.
41. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 129:469e.1-460e.32.
42. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokins and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am* 1988; 32:411-35.
43. Davidovitch, Z. Tooth Movement, *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 1991; 2:411-450.
44. Çağlaroğlu M. Farklı yöntemlerle uygulanan Prostaglandin E2'nin diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. Atatürk Üniversitesi sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Erzurum (Prof. Dr. Abdulvahit Erdem). 2006.
45. Reitan K. Some factors determining the evaluation of force in orthodontics. *Am J Orthod* 1957; 43:32-45.
46. Schwarz, A.M. Tissue Changes Incident to Orthodontic Tooth Movement, *Int. J. Orthod*. 1932; 18: 331-52.
47. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod* 2006; 28(3): 221-240.
48. Howard PS, Kucich U, Taliwal R, Korostoff JM. Mechanical forces alter extracellular matrix synthesis by human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res*.1998; 33:500-508.
49. Engstrom C, Thilander B. Premature facial synostosis: the influence of biomechanical factors in normal and hypocalcaemic young rats. *Eur J Orthod*. 1985; 7:35-47.

50. Basdra EK, Komposch G. Osteoblast-like properties of human periodontal ligament cells: an in vitro analysis. *Eur J Orthod.* 1997; 19:615-21.
51. Aubin JE, Liu F, Malaval L, Gupta AK. Osteoblast and chondroblast differentiation. *Bone.* 1995; Aug(17):77-83.
52. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(1): 47-51.
53. Ham AW. Some histophysiological problems peculiar to calcified tissues. *J Bone Joint Surg Am* 1952; 24(3): 701-728.
54. Ovalle WK. *Netter's Essential Histology.* 1st Ed. Philadelphia, Elsevier, 2008.
55. Lanyon L.E. Osteocytes, strain detection, bone remodeling and remodeling. *Calcified Tissue Int* 1993; 53(1):102-107.
56. Roberts WE, Huja S, Roberts JA. Bone Modeling: Biomechanics, Molecular Mechanisms, and Clinical Perspectives. *Semin Orthod* 2004;10:123-161.
57. Hill PA. Bone remodeling. *Br J Orthod* 1998;25(2):101-107.
58. Mundy GR, Roodman GD. Osteoclast ontogeny and function. In: Peck WA, editor. *Bone and mineral research.* Amsterdam: Elsevier; 1987.
59. Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1999; 69:151-158.
60. Edward, J.G. A Study Of The Periodontium during Orthodontic Rotation Of Teeth. *Am J Orthod.* 1968; 54: 444-460.
61. Beersten W, McColloch CA, Sodek J. The periodontal ligament: a unique multi functional connective tissue. *Periodontology* 2000. 1997; 13:20-40.
62. Keeling SD, King GJ, McCoy EA, Valdez M. Serum and alveolar bone phosphatase changes reflect bone turnover during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 103:320-6.
63. King GJ, Latta L, Ruttenberg AO, Keeling SD. Alveolar bone turnover and tooth movement in male rats after removal of orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111:266-75.
64. Rody WJ, King GJ, Gu G. Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120:477-489.
65. Garant PR. Collagen resorption by fibroblasts. *J Periodontol.* 1976; 47:380-90.
66. Rygh P, Bowling K, Hovlandsdal L, Williams S. Activation of the vascular system. A main mediator of periodontal fiber remodeling in orthodontic movement. *Am J Orthod* 1986; 89:453-68.
67. Verna, C., Dalstra, M., Lee, T.C., Cattaneo, P.M. and Melsen, B. Microcracks in the Alveolar Bone Following Orthodontic Tooth Movement: a Morphological and Morphometric Study, *Eur. J. Orthod.* 2004; 26, 459-467.
68. Burstone, C.J. *The Biomechanics of Tooth Movement, Vistas in Orthodontics,* Lea & Febiger, Philadelphia. 1962.
69. Brudvik, P. and Rygh, P. Root Resorption After Injection of Prostaglandin E₂ During Experimental Tooth Movement, *Eur. J. Orthod.* 1991; 13:255-263.

70. Nakamura, K., Sahara, N. and Deguchi, T. Temporal Changes in the Distribution and Number of Macrophage-lineage Cells in the Periodontal Membrane of the Rat Molar in Response to Experimental Tooth Movement, *Arch. Oral Biology*. 2001; 46:593-607.
71. Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod*. 2008; 30(3):299-306.
72. Weinbaum, S., Cowin, S.C. and Zeng, Y. A Model for the Excitation of Osteocytes by Mechanical Loading-Induced Bone Fluid Shear Stresses, *Journal of Biomechanics*. 1994; 27:339-360.
73. Cowin, S.C., Weinbaum, S. and Zeng, Y. A Case For Bone Canaliculi As The Anatomical Site of Strain Generated Potentials, *J. Biomechanics*. 1995; 28:1281-1297.
74. Mak, A.F., Huang, D.T., Zhang, J.D. and Tong, P. Deformation-induced Hierarchical Flows and Drag Forces in Bone Canaliculi and Matrix Microporosity, *Journal of Biomechanics*. 1997; 30:11-18.
75. Burger, E. H., Klein-Nulend, J. and Smit, T. H. Strain-derived Canalicular Fluid Flow Regulates Osteoclast Activity in a Remodelling Osteon – a Proposal, *J. Biomechanics*. 2003; 36:1453-1459.
76. Tan SD, Kuijpers-Jagtman AM, Semeins CM, Bronckers AL, Maltha JC, Von den off JW, Everts V, Klein-Nulend J. Fluid Shear Stress Inhibits TNF α -induced Osteocyte Apoptosis. *J. Dent. Res*. 2006; 85(10):905-909.
77. Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2:411-50.
78. Von den Hoff JW. Effects of Mechanical Tension on Matrix Degradation by Human Periodontal Ligament Cells Cultured in Collagen Gels. *J. Periodont. Res*. 2003; 38:449-457.
79. Yamaguchi M, Ozawa Y, Nogimura A, Aihara N, Kojima T, Hirayama Y, Kasai K. Cathepsins B and L Increased during Response of Periodontal Ligament Cells to Mechanical Stress *in vitro*. *Connective Tissue Research*. 2004; 45(3):181-189.
80. Alhashimi, N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic Tooth Movement and *de novo* Synthesis of Proinflammatory Cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*, 2001; 119:307-312.
81. Bakker AD, Joldersma M, Klein-Nulend J, Burger EH. Interactive Effects of PTH and Mechanical Stress on Nitric Oxide and PGE₂ Production by Primary Mouse Osteoblastic Cells. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2003; 285:608-613.
82. Mullender M, El Haj AJ, Yang Y, van Duin MA, Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction of Bone Cells *in vitro*: Mechanobiology of Bone Tissue, *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2004; 42:14-21.
83. Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and The Functional Response of Bone to Mechanical Strain. *Calcified Tissue International*. 1995; 57:344- 358.
84. Westbroek I, Ajubi NE, Alblas MJ, Semeins CM, Klein-Nulend J, Burger EH, Nijweide PJ. Differential Stimulation of Prostaglandin G/H Synthase-2 in Osteocytes and Other Osteogenic Cells by Pulsating Fluid Flow. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000; 268(2): 414-419.

85. Oshiro T, Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Osteoclast Induction in Periodontal Tissue during Experimental Movement of Incisors in Osteoprotegerin-deficient Mice. *The Anatomical Record*. 2002; 266:218-225.
86. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA. Matrix Metalloproteinases: a Review. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 1993; 4(2):197-250.
87. Matsuda N, Morita N, Matsuda K, Watanabe M. Proliferation and Differentiation of Human Osteoblastic Cells Associated with Differential Activation of MAP Kinases in Response to Epidermal Growth Factor, Hypoxia, and Mechanical Stress *in vitro*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998; 249:350-354.
88. Ozaki S, Kaneko S, Podyma-Inoue KA, Yanagishita M, Soma K. Modulation of Extracellular Matrix Synthesis and Alkaline Phosphatase Activity of Periodontal Ligament Cells by Mechanical Stress. *J. Periodont. Res*. 2005; 40:110- 117.
89. Apajalahti S, Sorsa T, Railavo S, Ingman T. The *in vivo* Levels of Matrix Metalloproteinase-1 and -8 in Gingival Crevicular Fluid During Initial Orthodontic Tooth Movement. *J. Dent. Res*. 2003; 82:1018 - 1022.
90. Takahashi I, Nishimura M, Onodera K, Bae JW, Mitani H, Okazaki M, Sasano Y, Mitani H. Expression of MMP-8 and MMP-13 Genes in the Periodontal Ligament During Tooth Movement in Rats. *J. Dent. Res*. 2003; 82(8):646- 651.
91. Nahm DS, Kim HJ, Mah J, Baek SH. *In vitro* Expression of Matrix Metalloproteinase-1, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Transforming Growth Factor-beta1 in Human Periodontal Ligament Fibroblasts. *Eur. J. Orthod*. 2004; 26:129-135.
92. Oppenheim A. A Possibility for Physiologic Orthodontic Movement, *Am. J. Orthod*. 1944; 30:227-328.
93. Baumrind S. A Reconsideration of the Property of the Pressure Tension Hypothesis. *Am J Orthod*. 1969; 55:12-22.
94. Yee JA, Kimmel DB, Jee WSS. Periodontal Ligament Cell Kinetics Following Orthodontic Tooth Movement. *Cell Tissue Kinet*. 1976; 9:293-302.
95. Kardos BT, Simpson LO. A New Periodontal Membrane Biology Based on Thixotropic Concepts. *Am J Orthod*. 1980; 77:508-515.
96. Grimm FM. Bone Bending, a Feature of Orthodontic Tooth Movement. *Am J Orthod*. 1972; 62:384-93.
97. Zengo AN, Bassett CA, Pawluk RJ, Prountzos G. *In Vivo* Bioelectric Potentials in the Dentoalveolar Complex. *Am J Orthod*. 1974; 66:130-9.
98. Pollack SR, Salzstein R, Pienkowski D. The Electric Double Layer in Bone and It's Influence on Stress Generated Potentials. *Calcif. Tissue. Int*. 1984; 36 (Suppl): 77-81.
99. De Angelis V. Observations on the Response Of Alveolar Bone to Orthodontic Force. *Am J Orthod*. 1970; 58(3):284-294.
100. Kale, S. 1,25-Dihidroksikolekalsiferol ve PGE₂ 'nin Ortodontik Diş Hareketi Üzerindeki Etkilerinin Deneysel Olarak Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, (Prof. dr. İlken Kocadereli), 2002.
101. Basset CAL, Becker RO. Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress. *Science*. 1962; 137:1063-5.

102. Epker BN, Frost HM. Correlation of Bone Resorption and Formation with the Physical Behavior of Loaded Bone. *J Dent Res.* 1965; 44:33-41.
103. Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric Currents, Bone Remodeling, and Orthodontic Tooth Movement II- Increase in Rate of Tooth Movement and Periodontal Cyclic Nucleotide Levels by Combined Force and Electric Current. *Am J Orthod.* 1980b; 77(1):33-47.
104. Borgens RB. Endogenous Ionic Currents Traverse Intact and Damaged Bone. *Science.* 1984; 225:478-82.
105. Mostafa YA, Weaks-Dybvig M, Osdoby P. Orchestration of Tooth Movement. *Am J Orthod.* 1983; 83(3):245-250.
106. Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC. Recent Advances in Understanding Mechanically Induced Bone Remodeling and Their Relevance to Orthodontic Therapy and Practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993; 103:212- 22.
107. Tauger Decker R. Vitamin and mineral supplements: what is the dentist to do? *J Am Dent Assoc.* 2007; Sep;138(9):1222-6.
108. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10(4): 458–476.
109. Uysal T, Amasyali M, Olmez H, Karslioglu Y, Gunhan O. Stimulation of bone formation in the expanding inter-premaxillary suture by vitamin E, in rat. *Korean J Orthod* 2009; 39(5):337-347.
110. Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res.* 1996; May 145(5):532-41.
111. Gutteridge JM. Hydroxyl radicals, iron, oxidative stress, and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci.* 1994; Nov 17: (738):201-13.
112. van Tits LJ, Demacker PN, de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Stalenhoef AF. Alpha-tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes ex vivo in both normolipidemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:458-64.
113. Ratterree MS, Didier PJ, Blanchard JL, Clarke MR, Schaeffer D. Vitamin C deficiency in captive nonhuman primates fed commercial primate diet. *Lab Anim Sci.* 1990 Mar; 40(2):165-8.
114. Alfano MC, Miller SA, Drummond JF. Effect of ascorbic acid deficiency on the permeability and collagen biosynthesis of oral mucosal epithelium. *Ann N Y Acad Sci.* 1975 Sep 30; 258:253-63.
115. Doğan B, Yılmaz G, Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY. Antioksidan vitaminlerin periodontal sağlıktaki rolü. *S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2010; 1(2): 133-141.
116. Uysal T, Olmez H, Amasyali M. Response of the expanded inter-pre- maxillary suture to intermittent compression. Early bone changes. *Aust Orthod J.* 2010; 26:49–55.
117. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev.* 2003; Nov;8(4):359-77.
118. Pussinen PJ, Laatikainen T, Alfthan G, Asikainen S, Jousilahti P. Periodontitis is associated with a low concentration of vitamin C in plasma. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10:897–902.

119. Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, et al. Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(2): 163–168.
120. Esenlik E, Nazıroğlu M, Açıkalın C, Övey İS. Vitamin E supplementation modulates gingival crevicular fluid lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with orthodontic tooth movement. *Cell Biochem Funct.* 2012; 30: 376–381.
121. Boyle, P. F.: The effect of ascorbic acid deficiency on enamel formation in the teeth of guinea pigs, *Am. J. Pathol.* 1938; 14: 843-848.
122. Glickman I. Acute vitamin C deficiency and periodontal disease. *J Dent Res.* 1948; 27: 9-23.
123. Hunt AM, Paynter KJ, The effects of ascorbic acid deficiency on the teeth and periodontal tissues of guinea pigs. *J Dent Res.* 1959; 38:232-243,
124. MacLean DL, Sheppard M, McHenry EW. Tissue changes in ascorbic acid deficient guinea pigs. *Br J Exp Pathol.* 1939; 20:452-457.
125. Kipp DE, Grey CE, McElvain ME. Long-term low ascorbic acid intake reduces bone mass in guinea pigs. *J Nutr.* 1996; 126:2044–2049.
126. Ten Cate AR, Freeman E, Dickinson JB. Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *Am J Orthop.* 1977; 71:622–636.
127. Hara K, Akiyama Y. Collagen-related abnormalities, reduction in bone quality, and effects of menatetrenone in rats with a congenital ascorbic acid deficiency. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27:324–332.
128. Clarke MW, Burnett JR, Croft KD. Vitamin E in human health and disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008; 45(5):417–450.
129. Borhanuddin B, Mohd Fozi NF, Mohamed IN. Vitamin e and the healing of bone fracture: the current state of evidence. *Evid Based Complement Alternat Med.* (Epub 2012 Dec 9).
130. Herrera E, Barbas C. Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *J Physiol Biochem.* 2001; Mar;57(1):43-56.
131. Turan B, Can B, Delilbasi E. Selenium combined with vitamin E and vitamin C restores structural alterations of bones in heparin-induced osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2003;22: 432-6.
132. Turan B, Balcik C, Akkas N. Effect of dietary selenium and vitamin E on the biomechanical properties of rabbit bones. *Clin Rheumatol* 1997;16:441-9.
133. Simmons DJ. Fracture healing perspectives. *Clin Orthop* 1985; 200:100 – 113.
134. Foschi D, Castoldi L, Radaelli E, Abelli P, Calderini G, Rastrelli A, et al: Hyaluronic acid prevents oxygen-free radical damage to granulation tissue: a study in rats. *Int J Tissue React.* 1990; 12:333–339.
135. Durak K, Bilgen OF, Kaleli T, Tuncel P, Ozbek R, Turan K. Antioxidant effect of α -tocopherol on fracture haematoma in rabbits. *J Int Med Res.* 1996; 24: 419–424.
136. Kurklu M, Yildiz C, Kose O, Yurttas Y, Karacalioglu O, Serdar M, Deveci S. Effect of alpha-tocopherol on bone formation during distraction osteogenesis: a rabbit model. *J Orthop Traumatol.* 2011; Sep;12(3):153-8.
137. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75(10):739-750.

138. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998 Jun; 27(2):303-23.
139. Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporos Int* 2000; 6:18-29.
140. Pagani F, Francucci CM, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28(10):8-13.
141. Hart SM, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999 Jul; 8(4):421-7.
142. Yalçın Zorlu F. Sistemik flor alınıminin ortodontik diş hareketine etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta, (Doç Dr. Hakan Türkkahraman), 2010.
143. Haspolat K, Söker M. Kemiğe ait biyokimyasal değerler ve onkoloji. *Dicle Tıp Dergisi (Journal of Medical School).* 2002; 29(3):83-90.
144. Cloos PA, Christgau S. Characterization of aged osteocalcin fragments derived from bone resorption. *Clin Lab* 2004; 50:585–598.
145. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007; 130:456–469.
146. Bahar Ş. Cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda serum kemik turnover belirteçlerinin akut değişiklikleri ve kemik mineral densitesi ile karşılaştırılması. S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, İstanbul,2009.
147. Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR. Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem.* 1997 Nov; 43(11):2058-63.
148. Armagan A, Kutluhan S, Yılmaz M, Yılmaz N, Bülbül M, Vural H, Soyupek S, Naziroglu M. Topiramate and vitamin e modulate antioxidant enzyme activities, nitric oxide and lipid peroxidation levels in pentylenetetrazol-induced nephrotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Aug;103(2):166-70.
149. Giordano V, Albuquerque RP, do Amaral NP, Chame CC1, de Souza F, Apfel MÍ. Supplementary vitamin C does not accelerate bone healing in a rat tibia fracture model. *Acta Ortop Bras.* 2012; 20(1):10-2.
150. Turnbull NR, Birnie DJ. Treatment efficiency of conventional vs self-ligating brackets: effects of archwire size and material. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007 Mar; 131(3):395-9.
151. Reddy VB, Kumar TA, Prasad M, Nuvvula S, Patil RG, Reddy PK. A comparative in-vivo evaluation of the alignment efficiency of 5 ligation methods: A prospective randomized clinical trial. *Eur J Dent.* 2014 Jan; 8(1):23-31.
152. Baran S. Sıçanlarda lokal uygulanan 1.25 dihidroksikolekalsiferolün iki farklı dozunun deneysel ortodontik diş hareketine etkilerinin araştırılması. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi Diyarbakır 1992.
153. Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofacial Res* 2004; 7: 26–34.

154. Ribeiro JS, Maciel JV, Knop LA, Machado MÂ, Grégio AM, Camargo ES. Effect of growth hormone in experimental tooth movement. *Braz Dent J.* 2013 Sep-Oct;24(5):503-7.
155. Limpanichkul W, Godfrey K, Srisuk N, Rattanayatikul C. Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2006 Feb; 9(1):38-43.
156. Shirazi M, Ameri A, Shafaroodi H, Motahhary P, Saleh T, Ghasemi M, Dehpour AR. Orthodontic tooth movement in cholestatic and cirrhotic rats. *J Orthod.* 2008 Jun; 35(2):119-25.
157. Sodagar A, Etezadi T, Motahhary P, Dehpour AR, Vaziri H, Khojasteh A. The effect of celecoxib on orthodontic tooth movement and root resorption in rat. *J Dent (Tehran).* 2013 May; 10(4):303-11.
158. Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989 Mar; 95(3):231-7.
159. Karthi M, Anbuslevan GJ, Senthilkumar KP, Tamizharsi S, Raja S, Prabhakar K. NSAIDs in orthodontic tooth movement. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012 Aug;4(Suppl 2):S304-6.
160. Kepsch M, Wilkinson M, Petocz P, Darendeliler MA. The effect of fluoride administration on rat serum osteocalcin expression during orthodontic movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131(4): 515-524.
161. Uysal T, Amasyali M, Olmez H, Enhos S, Karslioglu Y, Gunhan O. Effect of vitamin C on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. Early bone changes. *J Orofac Orthop.* 2011 Aug; 72(4):290-300.
162. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement-a critical review and a proposed solution. *European Journal of Orthodontics.* 2004; 26: 483-490
163. Gong XY, Jian XC, Lei YH, Yao ZY, Hong T, Ma DY. An experimental study of the effects of root-canal treatment on orthodontic movement in cat cuspids. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2007 Apr; 16(2):206-10.
164. Celebi AA, Demirer S, Catalbas B, Arikan S. Effect of ovarian activity on orthodontic tooth movement and gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and prostaglandin E(2) in cats. *Angle Orthod.* 2013 Jan; 83(1):70-5.
165. van Leeuwen EJ, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth movement with light continuous and discontinuous forces in beagle dogs. *Eur J Oral Sci.* 1999 Dec; 107(6):468-74.
166. von Böhl M, Maltha JC, Von Den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM. Focal hyalinization during experimental tooth movement in beagle dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004 May;125(5):615-23.
167. Deguchi T, Takano-Yamamoto T, Yabuuchi T, Ando R, Roberts WE, Garetto LP. Histomorphometric evaluation of alveolar bone turnover between the maxilla and the mandible during experimental tooth movement in dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008 Jun; 133(6):889-97.
168. Murakami T, Yokota S, Takahama Y. Periodontal changes after experimentally induced intrusion of the upper incisors in *Macaca fuscata* monkeys. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989 Feb; 95(2):115-26.

169. Wu JC, Huang JN, Lin XP. Lower incisor intrusion with intraoral transosseous stainless steel wire anchorage in rabbits. *Eur J Orthod.* 2010 Jun; 32(3):319-23. (Epub 2009 Dec 24).
170. Kilic N, Oktay H, Ersöz M. Effects of force magnitude on tooth movement: an experimental study in rabbits. *Eur J Orthod.* 2010 Apr;32(2):154-8.
171. Çağlaroğlu M, Erdem A. Histopathologic investigation of the effects of prostaglandin E2 administered by different methods on tooth movement and bone metabolism. *Korean J Orthod.* 2012 Jun; 42(3):118-28.
172. Wong A, Reynolds EC, West VC. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992; 102(4):360-365.
173. Steigman S, Michaeli Y. Experimental intrusion of rat incisors with continuous loads of varying magnitude. *Am J Orthod.* 1981 Oct; 80(4):429-36.
174. Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T, Sakuda M. The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats. *J Dent Res.* 1992 Jan; 71(1):53-9.
175. King GJ, Latta L, Rutenberg J, Ossi A, Keeling SD. Alveolar bone turnover and tooth movement in male rats after removal of orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997 Mar; 111(3):266-75.
176. Verna C, Dalstra M, Melsen B. Bone turnover rate in rats does not influence root resorption induced by orthodontic treatment. *Eur J Orthod.* 2003 Aug; 25(4):359-63.
177. Ghajar K, Olyae P, Mirzakouchaki B, Ghahremani L, Garjani A, Dadgar E, Marjani S. The effect of pregnancy on orthodontic tooth movement in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Mar 1; 18(2):351-5.
178. Foo M, Jones A, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 9. Effect of systemic fluoride intake on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007 Jan; 131(1):34-43.
179. Reitan K, Kwam E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Angle Orthod* 1971; 41(1):1-14.
180. Rygh P. Hyalinization of the PDL incident to orthodontic tooth movement. *Scandinavian Journal of Dental Research.* 1972; 352-357.
181. Ren Y, Maltha JC, Van 't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a mathematic model. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004 Jan; 125(1):71-7.
182. Kyomen S, Tanne K. Influences of aging changes in proliferative rate of PDL cells during experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 1997; 67:67-72.
183. Matias MA, Li H, Young WG, Bartold PM. Immunohistochemical localization of fibromodulin in the periodontium during cementogenesis and root formation in the rat molar. *J Periodontal Res.* 2003 Oct; 38(5):502-7.
184. Bridges T, King G, Mohammed A. The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988 Mar; 93(3):245-50.

185. Jager A, Radlanski RJ. Alveolar bone remodeling following orthodontic tooth movement in aged rats. An animal experimental study. *Dtsch Stomatol.*1991; 41:399-406.
186. Kabasawa M, Ejiri S, Hanada K, Ozawa H. Effect of age on physiologic and mechanically stressed rat alveolar bone: a cytologic and histochemical study. In *J Adult Orthodon Orthognath Surg.* 1996; 11:313-327.
187. Misawa Y, Kageyama T, Moriyama K, Kurihara S, Yagasaki H, Deguchi T, Ozawa H, Sahara N. Effect of age on alveolar bone turnover adjacent to maxillary molar roots in male rats: A histomorphometric study. *Arch Oral Biol.* 2007 Jan; 52(1):44-50.
188. Erdem S. Sıçanlarda deneysel diş hareketi sonrası sistemik osteoprotegerin uygulamasının retansiyon sırasında kemik remodelingine etkisinin histomorfometrik olarak değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul, (Prof. Dr. Tülin Arun),2010.
189. King GJ, Fischlschweiger W. The effect of force magnitude on extractable bone resorptive activity and cemental cratering in orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 1982 Jun; 61(6):775-9.
190. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997 May; 111(5):525-32.
191. Kurihara S. An electron microscopic observation on cells found in bone resorption area incident to experimental tooth movement. *Bull Tokyo Med Dent Univ.* 1977 Mar; 24(1):103-23.
192. Caniklioğlu C, Kırılıç Y, Soydan N. Sıçan molar dişlerinde ortodontik diş hareketi oluşturabilmek amacıyla kullanılan apereyin tanıtımı ve uygulanması. *Türk Ortodonti Dergisi* 1999; 12(1):5-10.
193. Karras JC, Miller JR, Hodges JS, Beyer JP, Larson BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 136:843-7
194. Caniklioğlu C, Kırılıç Y, Olgaç V. Lokal paratiroid hormone uygulamasının ortodontik diş hareketi üzerine olan etkisinin incelenmesi. *Türk Ortodonti Dergisi.*1999 Nisan; 12(1):11-17.
195. Atak A. Obez ratların kraniyofasiyal yapılarının ve ortodontik diş hareketlerinin değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta, (Yrd. Doç. Dr. Elçin Esenlik), 2012.
196. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Angle Orthod.* 2003 Feb; 73(1):86-92.
197. Inubushi, T. Relationship Between Initial Blood Flow Changes and Histological Changes in Periodontal Tissue During Tooth Movement. *J Osaka Dent. Univ.* 1990; 24:33-62.
198. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. Behaviour of mast cells in periodontal ligament associated with experimental tooth movement in rats. *J Dent Res* 1982; 61(12):1447-1446.
199. Karsten J, Hellsing E. Effect of phenytoin on periodontal tissues exposed to orthodontic force-an experimental study in rats. *Br J Orthod* 1997; 24(3):209-215.

200. Milne TJ, Ichim I, Patel B, McNaughton A, Meikle MC. Induction of osteopenia during experimental tooth movement in the rat: alveolar bone remodeling and the mechanostat theory. *Eur J Orthod* 2009; 31(3):221-231.
201. Drevensek M, Volk J, Sprogar S, Drevensek G. Orthodontic force decreases the eruption rate of rat incisors. *Eur J Orthod*. 2009 Feb; 31(1):46-50.
202. King GJ, Keeling SD, McCoy EA, Ward TH. Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991 May; 99(5):456-65.
203. Gonzales C, Hotokezaka H, Yoshimatsu M, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N. Force magnitude and duration effects on amount of tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod*. 2008 May; 78(3):502-9.
204. Rashidpour M, Ahmad Akhoundi MS, Nik TH, Dehpour A, Alaeddini M, Javadi E, Noroozi H. Effect of Tramadol (μ -opioid receptor agonist) on orthodontic tooth movements in a rat model. *J Dent (Tehran)*. 2012 Spring; 9(2):83-9.
205. Kim JY, Kim BI, Jue SS, Park JH, Shin JW. Localization of osteopontin and osterix in periodontal tissue during orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod*. 2012 Jan; 82(1):107-14.
206. Ru N, Zhuang L, Bai YX. Evaluation of periodontal tissue during orthodontic tooth movement in rats: a micro-computed tomography study. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2011 Apr;46(4):237-40.
207. Emamghorashi F, Owji SM, Motamedifar M. Evaluation of Effectiveness of Vitamins C and E on Prevention of Renal Scar due to Pyelonephritis in Rat. *Adv Urol*. 2011;2011:489496. doi: 10.1155/2011/489496. Epub 2010 Dec 12.
208. Naziroğlu M, Butterworth PJ, Sonmez TT. Dietary vitamin C and E modulates antioxidant levels in blood, brain, liver, muscle, and testes in diabetic aged rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011 Nov;81(6):347-57.
209. Atasoy BM, Özgen Z, Bostancı K, Yüksel M, Özen Z, İbrahimov R, Abacıoğlu U. The effect of magnesium and vitamin E pre-treatments on irradiation-induced oxidative injury of cardiac and pulmonary tissues in rats: a randomized experimental study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012 Sep; 12(6):508-14.
210. Soujanya S, Lakshman M, Kumar AA, Reddy AG. Evaluation of the protective role of vitamin C in imidacloprid-induced hepatotoxicity in male Albino rats. *J Nat Sci Biol Med*. 2013 Jan; 4(1):63-7.
211. Abdel-Azeem AS, Hegazy AM, Ibrahim KS, Farrag AR, El-Sayed EM. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and vitamin E in acetaminophen treated rats. *J Diet Suppl*. 2013 Sep; 10(3):195-209.
212. Gokce M, Saydam O, Hanci V, Can M, Bahadir B. Antioxidant vitamins C, E and coenzyme Q10 vs dexamethasone: comparisons of their effects in pulmonary contusion model. *J Cardiothorac Surg*. 2012 Sep 26; 7:92.
213. Naziroğlu M, Dilsiz N, Cay M. Protective role of intraperitoneally administered vitamins C and E and selenium on the levels of lipid peroxidation in the lens of rats made diabetic with streptozotocin. *Biol Trace Elem Res*. 1999 Dec; 70(3):223-32.

214. Sadeghi A, Ebrahimzadeh Bideskan A, Alipour F, Fazel A, Haghiri H. The Effect of Ascorbic Acid and Garlic Administration on Lead-Induced Neural Damage in Rat Offspring's Hippocampus. *Iran J Basic Med Sci.* 2013 Feb; 16(2):157-64.
215. Sayeg K, Freitas-Filho LG, Waitzberg ÂF, Arias VE, Laks M, Egydio FM, Oliveira AS. Integration of collagen matrices into the urethra when implanted as onlay graft. *Int Braz J Urol.* 2013 May-Jun; 39(3):414-23.
216. Garnero P, Delmas P.D. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4(1):50-63
217. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta.* 2001 Nov; 313(1-2):95-105.
218. Perinetti G, Paolantonio M, D'Attilio M, D'Archivio D, Tripodi D, Femminella B, Festa F, Spoto G. Alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002 Nov; 122(5):548-56.
219. King GJ, Keeling SD. Orthodontic bone remodeling in relation to appliance decay. *Angle Orthod.* 1995; 65(2):129-40.
220. Yılmaz N. Wistar albino suşu ratlarda oluşturulan glukokortikoid osteoporozu modelinde, strontium ranelate kullanımının kemik gücü ve kemik turnover göstergelerine etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, (Doç. Dr. Fırat Bayraktar), 2007.
221. Eyre DR. Bone biomarkers as tools in osteoporosis management. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997 Dec 15; 22(24):17-24.
222. Gundberg CM. Biochemical markers of bone formation. *Clin Lab Med* 2000; 20(3): 489-501.
223. Gorski JP, Apone S, Shaffer KA, Batchelder A, Jean W, Williams JA, Shacter E, Eyre DR. Hypercalcemia during the osteogenic phase after rat marrow ablation coincides with increased bone resorption assessed by the NTx marker. *Bone.* 2000 Jul; 27(1):103-10.
224. Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K(1) (phylloquinone) or vitamin K(2) (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. *Bone.* 2011 May 1;48(5):1036-42.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
03.04.2012	11	05

İlgi: 28.03.2012 tarih ve 94 sayılı dilekçenize istinaden, 17.01 2012 tarih ve 05 sayılı karara ek olarak;

Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 03 NİSAN 2012 tarihinde Saat 14:45'de toplanarak aşağıdaki kararları almıştır,

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti A.D. Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Elçin ESENLIK'in yürütücüsü olduğu, Prof. Dr. Meral ÖNCÜ, Doç. Dr. Efkân UZ, Arş. Gör. Meltem ÖZGÖÇMEN, Doktora Öğr. Esra BOLAT'ın yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Ratlarda C ve E vitamini uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi" başlıklı çalışma;

Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Wistar Albino	Erkek	56	10-12 Haftalık / 120-180gr

Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından oy birliği ile UYGUN görülmüştür.

Doç. Dr. Efkân UZ BAŞKAN	Prof. Dr. Münire ÇAKIR BAŞKAN YARDIMCISI	Yrd. Doç. Dr. Pınar ASLAN KOŞAR ÜYE
KATILMADI		
Yrd. Doç. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ ÜYE	Yrd. Doç. Dr. Gülnur ÖZGÜNER ÜYE	Yrd. Doç. Dr. Müge ÇINA AKSOY ÜYE
		
Öğr. Gör. İbrahim ONARAN ÜYE	Vet. Hekim İsmail UZ ÜYE	Ecz. Mustafa Serhan DERYAL ÜYE
	KATILMADI	

**EK 2: SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Destekleme Protokolü**

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ
DESTEKLEME PROTOKOLÜ**

Toplantı Tarihi : 21.06.2012

Toplantı No: 2012/06

Proje No : 3199-D1-12
Proje Yöneticisi : Yrd. Doç. Dr. Elçin ESENLİK
Yöneticinin Adresi : Diş Hekimliği Fakültesi , Klinik Diş Hekimliği Bil.

Proje Başlığı : Ratlarda C ve E Vitamini Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin Histolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

Yayın Şartı : SCI/SSCI/AHCI İndeksi Dışındaki İndekslere Giren Yayın

Proje Bütçesi (TL) : 14.997,52

Proje süresi : Başlangıç Tarihi : 03.07.2012 Bitiş Tarihi: 03.10.2013 - 15 ay

İMZA

Prof.Dr.İskender AKKURT
Rektör Yardımcısı
BAP Komisyon Başkanı

İMZA

Prof.Dr.M.Cengiz KAYACAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Yrd.Doç.Dr.Abdullah Şevki DUYMAZ
Güzel Sanatlar Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Doç.Dr.Nevin AYTEMİZ
Komisyon Üyesi
(İZİNLİ)

İMZA

Doç.Dr.Ramazan ERDEM Komisyon
Üyesi

İMZA

Yrd.Doç.Dr.S.Zeynep ALPARSLAN GÖK
Komisyon Üyesi

İMZA

Prof.Dr.Süleyman SEYDİ
Sosyal Bilimler Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Doç.Dr.İbrahim Diler
Su Ürünleri Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Prof.Dr.Kamil EKİNCİ
Komisyon Üyesi
(İZİNLİ)

İMZA

Doç.Dr.Bahattin YAMAN
Komisyon Üyesi
(İZİNLİ)

İMZA

Prof.Dr.M.Fehmi ÖZGÜNER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Komisyon Üyesi

İMZA

Prof.Dr.Hüseyin YORGANCIGİL
Komisyon Üyesi

İMZA

Doç.Dr.Fevzi BEDİR
Komisyon Üyesi
(İZİNLİ)

İMZA

Yrd.Doç.Dr.Fatma Handan GİRAY
Komisyon Üyesi

PROJE YÖNETİCİSİNE TEBLİGAT

Sayın: **Yrd. Doç. Dr. Elçin ESENLİK**

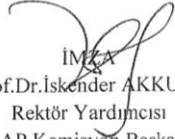
Süleyman Demirel Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun yukarıdaki kararı uyarınca sunduğumuz projenin belirtilen şartlarda desteklenmesine karar verilmiştir.

Proje protokolünü imzalamak üzere aşağıda belirtilen tarih ve saatte Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nde hazır bulunmanızı rica eder, başarılarınızın devamını dilerim.

Tarih ve Saat :


İMZA
Prof.Dr.İskender AKKURT
Rektör Yardımcısı
BAP Komisyon Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Esra	Soyadı	BOLAT
Doğum Yeri	Merzifon	Doğum Tarihi	09.10.1985

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurum	Mezuniyet Yılı
Lise	Merzifon Anadolu Lisesi	2003
Lisans	Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2008
Yabancı Dil	İngilizce (ÜDS Sağlık Bilimleri 88,75)	

Yayınlar

- Esenlik E, Bolat E. Klinik ve Bilimsel Araştırmalarda Etik Kurallar. S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2010; 1(2): 125-133.
- Esenlik E, Bolat E. Obezite Ortodonti İlişkisi. S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2011; 2(2): 101-111.
- Kömerik N, Topal O, Esenlik E, Bolat E. Skeletal Facial Morphology and Third Molar Agensis. Journal of Research and Practice in Dentistry. Vol. 2014 (2014), Article ID 542422, DOI: 10.5171/2014.542422

Poster Sunumları

- Bolat E, Aksoy A, Fındık Y. Treatment of a Unilateral Impacted Canine With Deep Bite Malocclusion. 88th Congress of European Orthodontic Society. Poster Presentation. 18-23 June Santiago de Compostela Spain.
- Bolat E, Aksoy A, Kılıc G. Orthodontic Treatment of a Patient With Maxillary Canine-First Premolar Transposition. 88th Congress of European Orthodontic Society. Poster Presentation. 18-23 June Santiago de Compostela Spain.
- Kılıc G, Aksoy A, Akar Kaptan N, Bolat E. Treatment of a Skeletal and Dental Class II Patient with Skeletal Anchorage Reinforced Pendulum Applience. 88th Congress of European Orthodontic Society. Poster Presentation. 18-23 June Santiago de Compostela Spain.

-
- Topal O, Kömerik N, Esenlik E, Bolat E. Absence of Third Molars in Relation to Facial Morphology. AÇBİD 2012 6th International Congress. Poster Presentation. 30 May-3 June Antalya Türkiye.
 - Bolat E, Türkkahraman H, Baykul T, Aydın A, Fındık Y,. Orthognathic Surgical Correction of Severe Class III Malocclusion: A Case Report. International Craniofacial Anomalies Congress. Poster Presentation. 25-27 April 2013. Isparta Turkey.
 - Bolat E. Türkkahraman H, Kısacık F, Eroğlu E. Interdisciplinary Treatment of a Patient with Amelogenesis Imperfecta and Open-Bite Malocclusion-Case Report. International Craniofacial Anomalies Congress. Poster Presentation. 25-27 April 2013. Isparta Turkey.
 - Topal O, Kömerik N, Esenlik E, Bolat E. Does the Number of Third Molars Depen on Jaw Geometry? AÇBİD 2013 7th International Congress. Poster Presentation. 29 May-2 June Antalya Türkiye.
 - Bolat E, Türkkahraman H, Fındık Y, Baykul T. Orthognathic Surgical Correction of Severe Class II Malocclusion: a Case Report. AÇBİD 2014 8th International Congress. Poster Presentation. 28 May-1 June Antalya Türkiye.
 - Bolat E, Türkkahraman H, Baykul T, Fındık Y, Türkarlan S. Interdisciplinary Treatment of a Patient with Skeletal Circular Open-bite: a Case Report. AÇBİD 2014 8th International Congress. Poster Presentation. 28 May-1 June Antalya Türkiye.
 - Fındık Y, Şentürk MF, Baykul T, Öner B, Bolat E. Alveolar Cleft Revision: A Case Series. AÇBİD 2014 8th International Congress. Poster Presentation. 28 May-1 June Antalya Türkiye.
-