

T.C.  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA LOKAL UYGULANAN 1. 25 DİHİDROKSİKOLEKALSİFEROLÜN  
İKİ FARKLI DOZUNUN DENEYSEL ORTODONTİK DİŞ HAREKETLERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(DOKTORA TEZİ)

Dt. SEDAT BARAN

DOKTORA YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. ORHAN HAMAMCI

DIYARBAKIR — 1992

0037425

T. C.	
DICLE ÜNİVERSİTESİ	
KÜTÜPHANESİ	
Denetim No.	
Tarih No.	617-643
	BAR

1992



Bu çalışmanın(\*) gerçekleşmesinde ve yönlendirilmesinde özveriyi esirgemeyen Prof. Dr.Namık SOYDAN'a ve Prof.Dr.Trkz UUR'a, çalışma süresince yardımlarını gördüğüm Vet.Hek.Aydın GREL'e, DETAM Müdür Yardımcısı Doç.Dr.Tuncay ALTUĞ'a, Araş. Gör.Engin DEVECİ'ye, Roche Yetkililerine ve dizgideki katkılarından Dr.Suat ESKİMEZ'e teşekkürlerimi sunarım.

---

(\*) Dicle Universitesi Araştırma Fonunca Desteklenmiştir.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ.....	1-2
KONU İLE İLGİLİ YAYINLAR....	3-10
GEREÇ ve YÖNTEM.....	11-24
BULGULAR.....	25-32
TARTIŞMA.....	33-55
SONUÇ.....	56
ÖZET.....	57-58
SUMMARY.....	59-60
ŞEKİLLER (1-34).....	
TABLolar (1-7).....	
KAYNAKLAR.....	

## GİRİŞ

Günümüz ortodontisinde dişsel seviyedeki düzensizliklerin tedavileri uzun zaman almaktadır. Hasta ve hekim açısından sorun oluşturan bu durum, araştırmacıları konuya çözüm getirebilmek için çeşitli çalışmalara yöneltmiştir. Bu çalışmaların hepsi deneysel aşamada olup, henüz klinikte rutin uygulama alanı bulamamıştır. Klinikte gerçekleştirilen diş hareketlerini laboratuvara taşıyan araştırmacılar, deneysel ortodontik kuvvete karşı verilen biyolojik cevap hakkında önemli histolojik bilgiler edinmişlerdir (22,24,26,29,32).

Bugüne dek, diş hareketi sırasında periodontal ligamentin basınç tarafında oluşan rezorpsiyon (10,22,26) ve gerilim tarafında oluşan apozisyon (26,29,32), biyolojik yanıtın iki temel unsuru olarak kabul edilmiştir. Bu bilgileri gözönüne alan araştırmacılar, "deneysel ortodontik diş hareket hızını arttırmak" için özellikle rezorpsiyon süreci ile ilgilenmişler ve bu süreci çabuklaştıracak uygulamalar yapmışlardır. Bu amaçla parathormonun kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkilerinin dikkate alındığı çalışmalarda, bu maddenin diş hareketini hızlandıracağı belirtilmesine (12) karşın, daha sonra sistemik yan etkilerinin görülmesi ile konuya olan ilgi azalmıştır. Halen prostoglandinlerin (5,38), düşük dozdaki elektrik akımlarının (8), düşük darbeleri manyetik alanların (30) deneysel diş hareketleri sırasında alveoler kemik rezorpsiyonunu arttırdığı ve diş hareket-



lerini hızlandırdığı bilinmektedir.

İlk kez 1988 yılında deneysel diş hareketlerinde kullanılan D vitamini metabolitlerinden <sup>(18)</sup> 1.25 Dihidroksikolekalsiferol (1.25 D)'ün ise alveoler kemik rezorpsiyonuna etkili olduğu ve diş hareketlerinde önemli artışlar sağladığı yayınlanmıştır <sup>(6)</sup>. Diğer uygulamalara alternatif olabileceği bildirilen bu çalışmanın sonuçları dikkatimizi çekmiştir. Biz de çalışmamızda 1.25 D'yi deneysel ortodontik diş hareketlerinde kullandık.

Arastirmamızın amacı: Sıçanlarda, mekanik kuvvet kombinasyonu ile lokal uygulanan 1.25 D'nin;

1-Deneysel ortodontik diş hareket hızına klinik düzeyde katkıda bulunup bulunmayacağını belirlemek,

2-Çok çekirdekli osteoklastlar ve kemik fizyolojisi üzerine olan etkilerini değerlendirmek,

3-Yan etkileri olup olmadığını araştırmaktır.

## KONU İLE İLGİLİ YAYINLAR

Konu ile ilgili yayınlarda önce 1.25 D uygulaması yapılan çalışma, daha sonra da tarih sırası ile deneysel ortodontik diş hareket hızını arttırmak amacı ile ilgili diğer çalışmalar verilecektir.

Collins ve Sinclair (6) 1988 yılında; "Ortodontik diş hareketlerinin hızının arttırılmasında D vitamininin lokal kullanımı" konusundaki çalışmalarını yayınlamışlardır. Araştırmacılar, yaptıkları ön çalışmada kedilerde 1.25 D'nin kan dolaşımındaki normal seviyesinin 10 pq/ml. olduğunu tespit etmişlerdir. Bunu gözönüne alarak kedilerde gerçekleştirdikleri deneysel diş hareketi ile beraber 1.25 D'nin 10, 20, 50 ve 100 pq/ml.lik dozlarını lokal olarak uyguladıklarında, bütün dozlarda diş hareketlerinde klinik düzeyde önemli artışlar gözlemişlerdir. 50 pq/ml.lik dozun daha etkili olabileceğini belirterek, bu doz üzerinde daha detaylı çalışmışlardır. Bu amaçla çalışmalarında 5 kedi kullanmışlardır. Ortodontik diş hareketi oluşturmak için anestezi altında, sağ alt ve üst, sol alt ve üst kanin ve üçüncü premolar dişlerine frez yardımı ile apareyin yerleştirileceği oyuklar açmışlardır. Açılan bu oyuklara 80 gram kuvvet uygulayacak zemberekler ligatüre etmişlerdir. 5 kedinin sol alt ve üst kanin dişlerinin distaline dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözünmüş 50 pq/ml. 1.25 D'den 0.1 ml.'yi lokal olarak periodontal ligament içine enjekte etmişlerdir. Sağ bölgedeki alt ve üst

kaninlerin distaline ise aynı yöntemle plasebo olarak sadece 0.1 ml. DMSO vermişlerdir. Enjeksiyonları 22 günlük deney boyunca haftada bir kez olmak üzere toplam 4 kez yapmışlardır. Kanin ve üçüncü premolarlar arasındaki mesafeyi, oyukları rehber alarak, digital açısal çap pergeli ile 0.01 mm. hassasiyette ölçerek, düzeneği tekrar 80 gram kuvvet verecek şekilde haftada bir aktive etmişlerdir. 22.günde dişlerin çok fazla hareket ettiğini, bu yüzden zembekleri aktive etme imkanı bulamadıklarını belirterek çalışmaya son vermişlerdir. Aynı gün kanın kimyasal analizi için her denekten örnek almışlardır. Ayrıca histolojik çalışma için doku örneklerinden 6 mikron kalınlığında enlemesine ve uzunlamasına kesitler alarak ışık mikroskobunda incelemişlerdir. Dişler arasındaki mesafe ölçümlerini 22.günde karşılaştırdıklarında, 1.25 D uygulanan dişlerin, dimetilsülfoksit uygulanan ve kontrol grubu olarak kabul edilen dişlere oranla % 60 daha fazla hareket ettiğini bulmuşlardır ( $p < 0.05$ ). Araştırmacılar, alt ve üst dişler arasında hareket miktarı bakımından herhangi bir farklılık bulamamışlardır. Yapılan histolojik incelemede ise, 1.25 D uygulanan bölgedeki alveoler kemikte çok sayıda tek çekirdekli osteoklast ve osteoklast öncü hücreleri ile kaplı rezorbe olmuş bir yüzey gözlemişlerdir. Bu görünüme, dişin kök bölgesine yakın alveoler kemik derinliklerinde de rastlandığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bu durumun hızlı kemik rezorpsiyonun bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. DMSO verilen kontrol grubunda ise, artmış miktarda laküna içinde çok çekirdekli osteoklast gözlemişlerdir. Her iki gruptaki gerilme bölgesinde ise

apozisyon açısından farklılık bulamamışlardır. Yapılan biyokimyasal değerlendirmede ise kayda değer bir bulguya rastlamamışlar, serum kalsiyum ve fosfor parametrelerinde artış olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, 1.25 D'nin yan etkilerinin olmadığını ve ortodontik diş hareketlerine önemli oranda etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Gianelly ve Schnur <sup>(12)</sup> 1969'da; parathormonu (PTH), kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkilerini gözönüne alarak, diş hareket hızını arttırmak amacı ile kullanmışlardır. Deney grubu olarak aldıkları 6 sıçanın sol maksiller kesici dişinin distaline, 0.5 cc. solüsyonda 50 ünite parathormonu submukozaya enjekte etmişlerdir. Kontrol grubu olarak aldıkları 6 sıçanın her birinin sol maksiller kesici dişinin distaline ise % 0.9'luk NaCl'den 0.5 cc. vermişlerdir. 5 gün sonra, her gruptaki hayvanların 4'er tanesinin maksiller kesici dişleri arasına 28 gramlık kuvvet uygulayarak, dişleri laterale hareket ettirmişlerdir. 6.gün oklüzal filmler alındığında, PTH verilen deneklerde dişler arasında transversal yönde belirgin mesafe artışı izlemişlerdir. Yapılan histolojik incelemede ise, PTH verilerek kuvvet uygulanan 4 denegin ve sadece PTH verilen 2 denegin sol maksiller kesici dişlerinin distalindeki alveol kemiklerinde, diğer dişe kıyasla belirgin kemik rezorpsiyonu işaretlerine ve çok çekirdekli, büyük osteoklastlara rastlamışlardır. Dişler arasındaki gerilim alanında ise dikkati çeken bir apozisyonel gelişim gözlememişlerdir. PTH vermeyip kuvvet uyguladıkları diğer 2 denekte ise



periodontal yapıları normal sınırlar içinde izlemişlerdir.

Davidovitch ve arkadaşları (\*), 1980 yılında, düşük dozdaki elektrik akımlarını deneysel ortodontik diş hareketlerini hızlandırmak amacıyla çalışmalarında kullanmışlardır. Çalışma modeli olarak kedileri seçmişlerdir. Araştırmalarında kullandıkları tüm kedilerin, maksiller sağ ve sol kanin ve üçüncü premolarlarına zemberek takmışlar ve bu sistemle kaninleri distale edici 80 gramlık kuvvet uygulamışlardır. Kontrol grubunu, sadece mekanik kuvvet uyguladıkları 5 kediden oluşturmuşlardır. Her grupta 5'er tane olmak üzere oluşturdukları iki ayrı deney grubundaki dişlere ise hem kuvvet uygulamışlar, hem de lokal olarak 15 mikroamper düzeyinde elektrik akımı vermişlerdir. Araştırmacılar, daha yüksek akımların doku zedelenmelerine neden olabileceğini belirtmişlerdir. Uyguladıkları elektrik sisteminin anot kısmını dişin hareket yönündeki basınç alanına, katot kısmını ise dişin hareket yönünün tersindeki gerilim alanına etki yapacak şekilde yerleştirmişlerdir. Deney gruplarından 5 kediyi 7 günlük, diğer 5 kediyi ise 14 günlük elektrik akımı ve mekanik kuvvet uygulamasına tabi tutmuşlardır. Tüm deneklerde dişler arasındaki mesafeyi 0., 7. ve 14.günlerde 0.02 mm. hassaslık düzeyi bulunan açısal çap pergeli (vernier caliperi) ile ölçmüşlerdir. Elektrik akımı ve mekanik kuvvet uyguladıkları deney gruplarındaki dişlerin, sadece mekanik kuvvet uyguladıkları kontrol grubundaki dişlere oranla daha fazla hareket ettiklerini görmüşlerdir. Yaptıkları histolojik incelemede, baskı alanına

yerleştirilen anot bölgesindeki alveoler kemik ve ona komşu periodontal membran hücreslerinde yoğun kemik rezorpsiyonu gözlemişlerdir. İmmüno-histokimyasal çalışmalarında ise ortodontik gerilim bölgelerinde bulunan hücrelerin siklik AMP (cAMP) ve siklik GMP (cGMP) yönünden boyandıklarını görmüşlerdir. Bu gözlem sonucunda, mekanik kuvvetin elektrik akımı ile kombine edilmesinin kemik ve periodontal membran hücrelerini aktive ederek, kemik rezorpsiyonunu başlatmak için aracı olduğunu belirtmişlerdir. Bu yüzden lokal uygulanan elektrik akımlarının periodontal dokularda cAMP ve cGMP düzeyini arttırarak kemik rezorpsiyonunu stimüle edeceğini, dolayısıyla diş hareketlerini hızlandırmada yararlı olacağını savunmuşlardır. Araştırmacılar, ayrıca, hormonların ve ilaçların alveoler kemik rezorpsiyonunda sınırlı kalmayacağını, sistemik etkilerinin de olabileceğini bildirmişlerdir.

Stark ve Sinclair (30) 1987'de; ortodontik diş hareketlerine darbeli elektromanyetik alanların etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında 20'si deney, 20'si kontrol amacıyla 35 günlük 40 kobay kullanmışlardır. Araştırmacılar, maksiller kesicilere lateral yönde kuvvet uygulamak için 0.010 inçlik telden, çift heliksli ortodontik aperey yapmışlardır. Dişlere açtıkları delikler arasındaki mesafenin 1 mm. olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durumu gözönüne alarak apereyin serbest sonlanan kolları arasında 1 mm. kalacak şekilde yaklaştırdıklarında, apereyin 12 gram kuvvet uygulayacağını belirtmişlerdir. Bu apereyi, heliks

kısmı palatinal bölgede kalacak şekilde maksiller kesicilere açtıkları deliklere yerleştirmişler ve dişlere 12 gr. kuvvet uygulamışlardır. Deney grubundaki 20 deneği plastik kap içinde günde 8 saat elektromanyetik alanda bırakırken, kontrol grubundaki denekleri ise aynı süre içinde sadece plastik kap içinde bekletmişlerdir. Apeylerin dişlere yerleştirildiği delikler arasındaki mesafeyi her gün 0.1 mm. hassasiyette açısal çap pergeli ile ölçmüşlerdir. Deneyi 10.günde bitirmişlerdir. Deney süresince oluşan diş hareketinin, zamana göre eğrisinde diş hareketinin başlangıçta süratli olduğunu, hemen ardından artışın azaldığını, sonrasında ise gözlenebilen bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları ölçümler sonucunda deney grubunda, kontrol grubuna nazaran istatistiksel açıdan önemli farklılıklar saptamışlardır. Deneyin başlangıcında ve son gününde gerilim alanında oluşan kemik birikimini karşılaştırabilmek için, 1. ve 8.günlerde intraperitoneal enjeksiyonla oksitetrasiklin veren araştırmacılar, ön bölgeden 75 mikrometrelik frontal kesitler alarak incelemişlerdir. Mikroskop altında yeni oluşan apozisyon uzantılarını ve premaksiller suturun açılma miktarını ölçerek, kontrol ve deney gruplarını karşılaştırmışlardır. Darbeli elektromanyetik alana bırakılan deneklerde kemik yapımının arttığını, premaksiller suturda herhangi bir ayrılma olmadığını ve bunu, uygulanan kuvvetin şiddetinin fazla olmadığını göstergesi kabul etmişlerdir. Arta kalan doku örneklerini EDTA'da dekalsifiye ederek 6 mikron kalınlığında kesitler almışlar ve Hematoksilen-Eozin ile boyamışlardır. Her denekten 5.serileri



incelemeye alarak, 2 kesici dişin pulpalari arasına gelecek şekilde 100 büyütme mikroskop alanına düşen bölgede osteoklast sayımı yapmışlardır. Manyetik alana tabi olan deneklerde How-Ship lakünaları içindeki osteoklast sayısının arttığını bildirmişlerdir. Yazarlar, yaptıkları uygulamalardan hücreler arası Ca ve cAMP'nin etkilendiğini ve dolayısı ile osteoklast sayısında artış olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kanın biyokimyasal analizini yapan araştırmacılar, herhangi bir yan etki bulunmadığını bildirmişlerdir. Elde ettikleri veriler ışığında darbeli elektromanyetik alanların ortodontik diş hareket hızını arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

Chao ve arkadaşları (5) 1988 yılında; deneysel ortodontik diş hareketleri sırasında, prostaglandin E<sub>2</sub>'nin alveoler kemik rezorpsiyonuna etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarını 280-300 gramlık Sprague-Dawley cinsi 20 tane rat üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar hergün tüm deneklerin sol maksiller birinci molarlarının altındaki submukozaya, kilogram başına 50 mikrogram prostaglandin E<sub>2</sub>'den 0.05 ml. enjekte etmişlerdir. Kontrol grubu olarak kabul ettikleri sağ maksiller dişlerin aynı bölgelerine ise steril su vermişlerdir. Deneyin bitiminden 22 saat önce tüm deneklerin sağ ve sol maksiller birinci ve ikinci molarları arasına 0.5 mm. kalınlıkta kauçuk elastikleri gerdirerek yerleştirmişlerdir. Deneyin bitiminde 10 denegi hemen, diğer 10 denegi ise 5 gün sonra öldürmüşlerdir. Histolojik inceleme için birinci molarların mezial kökü boyunca

aldıkları kesitlerde 5 X 250 mm<sup>2</sup>. 'lik alanda osteoklast sayımı yapmışlardır. Araştırmacılar, 5 gün boyunca prostaglandin enjeksiyonu yaptıkları bölgede, periodontal membranda tesbit ettikleri osteoklastların total sayısında ve her bir osteoklasttaki nükleus sayısında kontrol grubuna oranla önemli artışlar olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun, aktif rezorpsiyona neden olduğunu ileri süren araştırmacılar, gelecekte ortodontik tedavilerde yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak, tedavi süresinin bitiminden 5 gün sonra öldürdükleri deneklerde yaptıkları incelemede ise osteoklast sayısında ve osteoklastın içerdigi nükleus sayısında azalma olduğunu görmüşlerdir. Araştırmacılar, bu gözleme dayanarak prostaglandinlerin etkisinin uzun süre devam etmediğini bildirmişlerdir.

f

## GEREÇ ve YÖNTEM

### GEREÇ

Araştırmada, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM)'nden temin edilen 43 adet,  $90 \pm 10$  günlük ve  $200 \pm 20$  gram ağırlığında, Wistar-Albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır (Şekil 1 A,B).

Bu çalışmada aşağıdaki alet ve malzemelerden yararlanılmıştır:

- Ortodontik tel (0 0.3 mm. Unitek Corp. Cat. no.213 120)
- Tweed pensi (Dentaurum Ord. no.012-351)
- Tek dozluk mikro enjektörler (Steril, nonpirojen, 1 ml. BD-Mikro-fine IV U40 Ireland)
- Fotomikroskop (Karl-Zeiss)
- Rotary mikrotom (Reichert, Vien)
- 6,3 X 4 büyütmeli mikrometrik okülerli ışık mikroskobu(Leitz)
- Araştırma fotomikroskobu (Nikon UFX)
- Periapikal röntgen cihazı (Trophy, 8 mA., 50 kVp)
- Digital planimetre (KP-90N japan)
- Kuvvet ölçer (Dentaurum)

Araştırmada aşağıda belirtilen maddeler kullanılmıştır;

-EDTA (ethylenedinitrilo tetraacetic acid, Titriplex,  
Merck, Almanya)

-Urethane (Merck, Almanya)

-1.25 Dihidroksikolekalsiferol, Calcitriol (Roche,  
İsviçre)

-Dimethilsülfoksit (Merck, Almanya)

#### YÖNTEM

Bu bölümde, önce deney süresince hayvan laboratuvarında denekler üzerinde yapılan uygulamalar anlatılacaktır. Daha sonra çeşitli yöntemlerle yapılmış olan histolojik incelemelerin hazırlık aşamaları verilecektir.

Denekler toplu beslendikleri yerlerden rastgele alınarak ayrı ayrı kafeslere yerleştirilmiş, Tablo 1'de açıklandığı gibi 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Gerekli laboratuvar şartlarında, deney süresince deneklere normal beslenmeleri doğrultusunda yem ve su düzenli bir şekilde verilmiştir.

### Apareyin hazırlanması ve uygulaması:

Deneklerde, deneysel diş hareketi oluşturmak için, Storey ('32'), Stark ve Sinclair'in ('30') kullandıkları aparey rehber alınarak modifiye edilmiştir. Aparey 0.3 mm.lik ortodontik telden yapılmıştır. Heliksi "Tweed pensi"nin kalın ucu ile tek sarımda, serbest sonlanan uçları (kolları) ise aynı pensin ince ucu ile şekillendirilmiştir. Başlangıçta dişlere rahatça takılabilmesi için serbest sonlanan uçlardan birisi daha uzun tutulmuştur. Aparey milimetrik kağıt üzerinde hazırlanmıştır. Apareyin heliksi 2 mm. çapında, dış kollar arasındaki mesafesi 10 mm. ve kol ile heliks arasındaki mesafe 13 mm.dir (Şekil 2 A). Gerekli düzenlemelerden sonra kuvvet ölçer ile apareyin serbest sonlanan iç kısımları, birbirine değdirildiğinde 20 gram kuvvet uygulayacak şekilde hazır hale getirilmiştir (Şekil 2 B).

Intraperitonal Urethane anestezisi altında (1 gr/kg.) uyutulan sıçanların maksiller kesicilerine, bukkalden linguale, düşük turda, ince uçlu elmas frez ile su eşliğinde çalışılarak her dişe küçük birer delik açılmıştır (Şekil 3 A). Delikler, insizal kenardan yaklaşık 2 mm. uzakta dişetine mümkün olan en yakın mesafeden açılmıştır. Açılan deliklere aparey, uzun tutulan tarafı önce olmak üzere , "Mathieu pensi" yardımı ile yerleştirilmiştir (Şekil 3 B, 4). Gerek görüldüğü durumlarda laterale doğru büküm yapılarak fazlalıklar kesilmiştir.



### Aktivasyon:

Deneyin 12.günü dişler arasında oluşan mesafe, şekil 6 A'da belirtildiği gibi ölçülmüştür. Ağızdan çıkarılan apareyler ilk hazırlandığı konuma getirilerek, ölçülen mesafe kadar açılmıştır (Şekil 6 B). Bu uygulama milimetrik kağıt üzerinde her denek için ayrı ayrı hesaplanarak yapılmıştır. Daha sonra aparey tekrar dişlere takılmıştır (Şekil 6C).

Deney süresince üst dişlerdeki aşınmayı en az düzeye indirebilmek için alt dişler 0., 5., 10. ve 15.günlerde yaklaşık birer mm. aşındırılmıştır. Deneyin son günlerinde üst kesicilerin sürmesinden dolayı (Şekil 8 A, 9 A,B) kırılan dişlere tekrar ortodontik kuvvet uygulamak için, kırılan kenarın üzerinde her iki dişe aynı hizada delik açılarak aparey tekrar takılmıştır (Şekil 8 B). Aparey takılan deneklerin her gün ağız içi kontrolleri düzenli bir şekilde yapılarak deneye 19.gün son verilmiştir.

### Grupların oluşturulması ve etkileri araştırılan maddelerin uygulanması:

I.Deney grubu: Bu gruptaki 11 denegin her birine osteoklastik aktiviteyi arttırmak amacıyla DMSO içinde çözülmüş 3200 pq/ml. 1.25 D'den 0.05 ml. lokal olarak uygulanmıştır (Tablo 1).

II. Deney grubu: Bu gruptaki 11 denegin herbirine osteoklastik aktiviteyi azaltmak amacıyla DMSO içinde çözülmüş 50 ng/ml. 1.25 D'den 0.05 ml. lokal olarak uygulanmıştır (Tablo 1).

III. Kontrol grubu: Bu gruptaki 11 denegin herbirine, sadece plasebo olarak, deney gruplarına verilen 1.25 D'nin içinde çözüldüğü DMSO'dan 0.05 ml. lokal olarak verilmiştir (Tablo 1).

IV. Hiçbir uygulama yapılmayan grup: Bu gruptaki 10 denegin hiçbirine apacey takılmamış ve etkili madde enjeksiyonu yapılmamıştır. Bu grup, histolojik açıdan modele hakim olmak ve gelişecek olayları gözleme dayalı olarak karşılaştırmak amacıyla oluşturulmuştur (Tablo 1).

Lokal uygulamalar, 0., 5., 10. ve 15.günlerde denegin maksiller sol kesici dişinin distalindeki submukozaya 0.05 ml.lik dozda enjeksiyonlarla yapılmıştır (Şekil 5 B). Her denegin sadece ortodontik kuvvet etkisinde kalan sağ dişinin periodontal yapılarının, lokal uygulama yapılan maksiller sol kesici dişinin periodontal yapıları ile aynı denekte karşılaştırılabilmesi amacıyla enjeksiyonlar tek taraflı yapılmıştır (12).

Bu araştırmada kullanılan 1.25 D, Roche ilaç firmasının Diyarbakır temsilciliğinin yardımları ile aynı firmanın İsviçre merkez laboratuvarlarında hazırlanmıştır (Şekil 5A). DMSO içinde çözülmüş 50 ng/ml.lik ampuller içinde hazırlanan etkili madde,



ikinci deney grubu için osteoklastik aktiviteyi azaltmak üzere kullanılmıştır. Osteoklastik aktiviteyi arttırmak için kullanılan doz, Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde seyreltilerek hazırlanmıştır. Çözücü solüsyon olarak DMSO'nun seçilmesinin nedeni, 1.25 D'nin bu çözücüde rahatlıkla çözünmesi, hücrelere nüfuz yeteneğinin fazla olması ve biyo uyumunun yüksek düzeyde olmasındandır (36).

Deney süresince yapılan genel uygulamaların istendiğinde kolayca görülebilmesi için Şekil 10'da toplu halde verilmiştir.

Bu bölümde deney süresince hayvan laboratuvarında yapılmış olan uygulamalar sadece gözleme dayalı olarak değerlendirilerek tartışma bölümünde verilmiştir.

#### Histolojik inceleme için yapılan hazırlık aşamaları:

Deneyin 19.gününde kloroform anestezisi altında öldürülen deneklerin maksillalarını çevreleyen yumuşak dokuları diseke edilmiştir. Dokuların tespitleri % 10'luk formol solüsyonunda yapılmıştır. Dişler arasında açılan mesafenin nüks etme olasılığını engellemek için apareyler, tespit yapıldıktan sonra çıkartılmıştır. Dekalsifikasyon için EDTA kullanılmıştır.

Dekalsifikasyon solüsyonunun hazırlanması: 1 litre distile suya 222.2 gram EDTA konularak, karıştırıcıda içine NaOH eklenmiştir. Başlangıçta beyaz renkteki solüsyon, saydam bir hal alıncaya kadar karıştırıcıda bekletilmiştir. Böylece pH 7.3'te tamponlanmış EDTA (0.6 M) solüsyonu elde edilmiştir. Sert dokular bu solüsyonda dekalsifiye edilirken solüsyon haftada bir yenilenmiştir. Gerekli doku takipleri yapıldıktan sonra, üst keserlerin kök aksı yer düzlemine dik olacak şekilde parafine gömülmüştür. Bu doku örneklerinden frontal seri kesitler alınmıştır (Şekil 16). Alınan seri kesitler önden arkaya yaklaşık birer mm.lik uzunluklarda, 1-Ön bölüm kesitleri (Şekil 17), 2-Arka bölüm kesitleri (Şekil 18) başlıkları altında iki ana grup oluşturulmuştur. Dişin alveol kemiğine bütünüyle girdiği kesitler arka bölüm kesitlerinin başlangıcı sayılmıştır (Şekil 14).

#### Yapılan uygulamaların değerlendirilmesi:

1- Transversal yönde maksiller keser dişler arasında yapılan ölçümler: Üç ayrı yöntemle yapılan ölçümlerin hepsi aynı amaca yöneliktir. Amaç, gerek 1.25 D uygulanan, gerekse 1.25 D ve DMSO uygulanan gruplar arasında, deney sonunda transversal yönde dişler arasındaki açılma miktarının ortaya konmasıdır. Bu değerlendirmeler, uygulanan etkili maddelerin klinik düzeyde deneysel ortodontik diş hareket hızına katkıda bulunup bulunmayacağını belirlemek için yapılmıştır.

1.1- Makroskopik yöntem ile dişler arasında mesafe ölçümü: Şekil 12'de görüldüğü gibi aparey takılarak mekanik kuvvet uygulanan gruplarda, dişler arasındaki açılma miktarı (X), dişetin yaklaşık 2 mm. altından (Şekil 12) 0.1 hassasiyetli kompas (Şekil 11) yardımı ile her gün ölçülerek yapılmıştır.

1.2- Radyografik yöntem ile dişler arasındaki mesafe ölçümü: Deneyin son günü mekanik kuvvet uygulanan gruplardaki deneklerden oklüzal film alınmıştır. Film alınırken deneklerin üst birinci molar ve üst keser dişlerinden geçen düzlem oklüzal düzlem olarak kabul edilmiştir. Oklüzal düzlem mümkün olduğunca yere paralel hale getirilmeye çalışılarak, periapikal filmler üst keser ve molar dişler arasına yerleştirilmiştir. Röntgen tüpünün ışın kaynağı ile denegin kafa derisi arasındaki mesafe yaklaşık 10 cm. olacak şekilde ayarlanarak 0.2 saniye ışın verilmiştir. Elde edilen periapikal filmlerin agrandizörde (X 17.225) orjinal büyütme siyah beyaz resimleri elde edilmiştir. Resimler üzerinde apareyin serbest sonlanan kısımlarının iç kolları arasındaki mesafe (Y) ölçülmüştür (Şekil 13). Bu mesafe 0.1 mm. hassaslıktaki kompas ile ölçülmüştür.

Ayrıca mekanik kuvvet uygulanan deneklerin 0.ve 19. günlerinde anteroposterior ve lateral radyografileri alınmıştır. Bu radyografiler üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamış, deneklerin premaksillaları ve apareyin ağız içindeki konumunun daha iyi kavranması amacıyla verilmiştir (Şekil 7 A,B,C,D).

1.3- Mikroskopik düzeyde dişler arasındaki mesafe ölçümü: Şekil 18'de belirtilen bölgedeki arka bölüm kesitleri üzerinde, dişin bütünü ile alveol kemiği içine girdiği ilk üç kesit seçilmiştir. Dişlerin en alt uç kısımları arasındaki mesafe (Z), 6.3 X 4 mikrometrik okülere sahip ışık mikroskopunda ölçülmüş ve sonuçların ortalamaları alınarak mm.ye çevrilmiştir (Şekil 14).

## 2- Basınç Alanında Yapılan Histolojik Çalışmalar:

2.1.- Basınç alanında yapılan genel histolojik değerlendirme: Bu bölümde değerlendirme, sağ ve sol dişlerin mesial ve distal mine sement sınırlarının altındaki basınç alanlarında yapılmıştır. Bu alanlara hakim histolojik görünüm, tüm gruplarda sadece gözleme dayalı olarak değerlendirilmiştir.

2.2- Basınç bölgesinde çok çekirdekli osteoklast sayımı: Uygulanan maddelerin çok çekirdekli osteoklast sayısında değişim oluşturup oluşturmayacağını belirlemek amacıyla, Şekil 25'de belirtilen rehber noktanın altında; 2 mm.lik uzunluk boyunca çok çekirdekli osteoklastların sayımı yapılmıştır. Bu sayım önden arkaya doğru, distal alveol kemiklerinin erimediği ön bölüm kesitlerinde ve arka bölüm kesitleri üzerinde, sağ ve sol dişlerin distal alveolar kemiklerinin periodontal membrana bakan yüzeylerinde yapılmıştır (Şekil 26). Bu sayım yapılmadan önce her deneğe ait alınan seri kesitlerin tümü genel olarak değeri-



dirilmiş, sayım yapılamayacak preparatlar değerlendirme dışı tutulmuştur. Bu uygulama sonucunda her denekten elde edilen en az 15 preparat üzerinde sayım yapılmıştır.

Sayılan osteoklastların niteliği: Çok çekirdekli, sitoplazmaları eozinofil, çekirdekleri kromatin, rezorbe ettikleri komşu kemik yüzeyine bakan kısımlarında tırtıllı kenarları bulunan ve bazal kemik yüzeyi boyunca How-Ship lakünaları içinde yuvalananlar <sup>(15,31)</sup> sayılmış (Şekil 28) ve ortalamaları alınmıştır. Böylece her denek için sağ ve sol distal alveolar kemiklerine ait, belirtilen uzunluk boyunca çok çekirdekli osteoklast miktarları belirlenmiştir.

### 3- Gerilim Alanında Yapılan Histolojik Çalışmalar:

3.1- Gerilim alanında yapılan genel histolojik değerlendirme: Bu değerlendirme, sağ ve sol dişlerin arasındaki gerilim bölgesinde yapılmıştır (Şekil 19). Bu bölgeye genelde hakim olan histolojik görünümler, sadece gözleme dayalı olarak değerlendirilmiştir.

3.2- Ortodontik gerilim bölgesinde premaksiller kemik üzerinde yapılan alan ölçümleri: Bu çalışma, lokal uygulanan ve tek taraflı verilen 1.25 D'ye bağlı olarak premaksiller kemik üzerinde unilateral değişimlerin olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmıştır (Şekil 20). Bu çalışma mekanik kuvvet uygulanan

I., II. ve kontrol grubu üzerinde yürütülmüştür (Tablo 1).

Ön bölümden elde edilen frontal kesitlerden (Şekil 17) ilk örnekler seçilerek her denekten bir numune üzerinde 2.5 objektif altında resimleri alınmıştır. Bunların agridizörde (X 64.75) orjinal büyütmeli siyah beyaz resimleri elde edilmiştir (Şekil 22,23,24). Bu resimlerde, premaksillanın oral yüzüne yakın kret tepeleri her yarım kemik alanının en alt uç noktaları olarak işaretlenmiştir. Belirlenen en alt uç noktalardan yer düzlemine paralel iki doğru çizilmiştir. İki doğru arasındaki suturun orta noktasından (X) nazal yüze doğru 1 cm. yukarıdan yer düzlemine paralel çizilen doğru ile premaksiller suturun her iki yanındaki kemik alanlarının tabanı oluşturulmuştur. Taban olarak belirlenen çizgiden 8 cm. yukarıda nazal yüze doğru ikinci bir paralel çizgi çizilmiştir. Böylece premaksiller suturun her iki yanındaki kemik alanlarının tavanları oluşturulmuştur. Tavan ve taban arasındaki suturaya bakan kemik yüzeyleri resim üzerinde birleştirilmiştir. Aynı şekilde apozisyonel kemik birikim yüzeyinin taban ve tavan kısımları, apozisyonel birikim uzantılarına sadık kalınarak birleştirilmiştir. Çizimler 0.25 rapido kalem ile yapılmıştır. Böylece her denek için premaksiller suturun her iki yanında sağ ve sol olmak üzere iki ayrı alan oluşturulmuştur (Şekil 20). Bu alanlar iki ayrı gözlemci tarafından bağımsız olarak dijital planimetre ile ölçülerek ortalamaları alınmıştır. Böylece her deneye ait premaksiller suturun ilk kesitlerinde iki ayrı alan  $mm^2$ . cinsinden hesaplanmıştır.

4- Uygulanan maddelerin yan etkilerinin olup olmadığını tespit amacıyla yapılan biyokimyasal çalışma (kan serum Ca ve P tayini): Yüksek dozda kloroform anestezisi altında göğüs kafesleri diseke edilen I., II. ve III. gruplara ait her denekden steril 10 cc.lik enjektörlerle Vena Kava Inferiorun üstünden intrakardiak ponksiyonla yaklaşık 4-5 cc. kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri hemen santrifüje edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlar değerlendirilinceye dek derin dondurucuda koruma altına alınmıştır.

Serum Ca düzeyi, kalorimetrik yöntemle VP otoanalizörde 550-650 nm.de 37°C ENI kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

Serum P düzeyi, inorganik P aktivitesi kalorimetrik yöntemle VP otoanalizörde 340-380 nm.de 37°C de ölçülmüştür.

Bu araştırmanın istatistiksel değerlendirmesi aşağıdaki düzen içinde yapılmıştır:

Kullanılan istatistiksel değerler: Her bir grup içinde denek sayısı (n) ile belirtilmiştir. Ayrı ayrı olmak üzere yapılan her ölçümün ortalama değeri ( $\bar{x}$ ), standart sapması (Sd) bulunmuştur (''). Gruplar arasındaki fark düzeyi  $p < 0.05$  (\*),  $p < 0.01$  (\*\*),  $P < 0.001$  (\*\*\*) olarak kabul edilmiştir.



Transversal yönde yapılan ölçümlere ait ortalama değerler arasındaki farkın önemi, gruplar arasında "bağımsız student-t testi" ile araştırılmıştır (Tablo 2). Biyokimyasal verilere ait ortalama değerler arasındaki farkın önemi de, aynı şekilde "bağımsız student-t testi" ile araştırılmıştır (Tablo 7).

Araştırmanın asıl amacı olan sağ ve sol dişin alveoler kemik yüzeylerindeki 2 mm.lik alanda yapılan osteoklast sayımına ait veriler, "eşleştirilmiş t testi" ile her grup içinde karşılaştırılmıştır (Tablo 3). Sağ ve sol osteoklast değerleri arasındaki farkın gruplar arasındaki önemlilik testi ise "bağımsız student-t testi" ile araştırılmıştır (Tablo 4). Apozisyon uzantılarına ait unilaterale değişimler arasındaki farklar, her grup içinde "eşleştirilmiş student-t" testi ile araştırılmıştır (Tablo 5). Sağ ve sol apozisyon uzantılarına ait değerler arasındaki farkın gruplar arasındaki önemlilik testi ise "bağımsız student-t testi" ile karşılaştırılmıştır (Tablo 6).

Bu araştırmadaki histolojik kesitler incelenerek fotomikroskopta resimleri alınmış, iki ayrı gözlemci tarafından kıyaslamaya tabi tutulmuşlardır. Her gruptaki yaygın özellikler belirlendikten sonra, bu özellikleri en net şekilde görüntüleyen resimler bu araştırma metni için seçilmişlerdir.

Bu araştırmanın hayvan deneyleri D.Ü. Hayvan Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Histolojik değerlendirmeleri İ.Ü. Diřhekimlięi Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Biyokimyasal değerlendirmeleri İ.Ü. Veterinerlik Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda aynı Anabilim Dalı elemanlarınca yapılmıştır. İstatistiksel hesaplamaları İ.Ü. Diřhekimlięi Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

## BULGULAR

Bu araştırmanın bulguları, yöntem bölümünde açıklanan düzen içinde verilecektir. Araştırmaya ait tablolar ve resimler istendiğinde kolayca bulunabilmesi için tezin sonuna yerleştirilmiştir.

1- Transversal yönde maksiller keser dişler arasında yapılan ölçümlerin sonuçları:

1.1- Makroskopik düzeyde dişler arasında yapılan mesafe ölçümü sonuçları: Yöntem 1.1'de anlatıldığı gibi mekanik kuvvet uygulanan gruplarda yapılan günlük ölçümler sonunda, zamana göre oluşturulan hareket-hız eğrisine göre (Şekil 15) dişler arasındaki oluşan mesafede, apareyin ilk takıldığı günden ve aktivasyonun yapıldığı 12. günden sonra hızlı bir hareket gözlenmiştir. Ardından deney sonuna dek zaman içinde hafif bir artış gösteren ikinci bir faz izlenmiştir. Buna göre, mekanik kuvvet uygulanan gruplarda gerçekteşen diş hareketinin yaklaşık % 75'i apareyin takılmasından ve aktivasyondan sonra elde edilmiştir (Şekil 15). Deney sonunda, farklı dozda 1.25 D verilen deney grupları ve 1.25 D verilen gruplar ile DMSO uygulanan kontrol grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 2).

1.2- Radyografik yöntem ile dişler arasındaki mesafe ölçümü sonuçları: Yöntem 1.2 bölümünde belirtildiği gibi yapılan ölçümlerde, farklı dozda 1.25 D uygulanan gruplar arasında ve 1.25 D uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 2).

1.3- Mikroskopik düzeyde dişler arasındaki mesafe ölçümü sonuçları: Yöntem 1.3 bölümünde belirtildiği gibi yapılan ölçümlerde, farklı dozda 1.25 D uygulanan deney grupları arasında ve deney gruplarıyla kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 2).

2- Basınç Alanında Yapılan Histolojik Çalışmaların Sonuçları:

2.1- Basınç alanında yapılan genel histolojik değerlendirme sonuçları: Bu bölümde yapılan değerlendirme Yöntem 2.1'de anlatıldığı gibi, sadece gözleme dayalı olarak yapılmıştır. Şekil 16'da belirtildiği gibi, önden arkaya doğru alınan frontal kesitler üzerinde yapılan inceleme sonucunda dişin, anatomik yapısından dolayı hem distale doğru tipping hareketi, hem de rotasyon hareketi yaptığı gözlenmiştir. Bu yüzden yapılan inceleme, tipping hareketinin görüldüğü ön bölüm kesitlerinde ve rotasyon hareketinin görüldüğü arka bölüm kesitlerinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir.



Ön bölüm kesitlerinde basınç alanları: Diş ve çevre dokuları bu bölgede lateral yönde uygulanan kuvvetin etkisi altında kalmış, diş laterale doğru tipping hareketi yapmıştır.

Basınç alanlarında distal alveol kemiğinde, ön bölüm kesitlerinin önemli bölümünde deney ve kontrol gruplarında ayırım olmaksızın distal alveol kemiğinde yoğun erimeler gözlenmiştir. Bu erime, 1.25 D uygulanan gruplarda DMSO grubuna kıyasla daha fazla olmuştur. Distal alveol kemiğinin erimediği daha sonraki kesitlerde ise, lokalize dentin rezorpsiyonlarına (Şekil 32), lokalize hiyalinizasyonlara (Şekil 33) ve az da olsa ankiloz gelişimine (Şekil 34) rastlanmıştır. Bu kısımlar kuvvetin etkisinin şiddetli hissedildiği bölümlerdir. Bu bölümlerde periodontal hücrelerde sıkışma ve periodontal membrana bakan alveol kemiğinde bariz kemik rezorpsiyonları gözlenmiştir. Hiçbir uygulama yapılmamış deneklerde ise, distal alveol kemikleri normal sınırlar içinde gözlenmiş, yalnız bu bölümdeki kemik deviniminin yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Arka bölüm kesitlerinde basınç alanları: Bu bölümde diş, ortodontik kuvvetin etkisiyle rotasyon hareketi yapmıştır.

Mekanik kuvvet uygulanan I., II. ve kontrol gruplarında, arka bölüm kesitlerinde ön bölüm kesitlerine kıyasla daha fizyolojik bir görünüm izlenmiştir. Kuvvete bağlı olarak meydana gelen sıkışma, periodontal yapıda bariz olarak tüm gruplarda

gözlenmiştir. 1.25 D uygulanan gruplarda aktif rezorpsiyon sahalarında (Şekil 27) çok çekirdekli osteoklastların fazlalığı dikkati çekmiştir. Bu bölümde kuvvetin konsantre olduğu 1 ve 2 numaralı basınç bölgelerinde (Şekil 25) lokalize hyalinize odaklara (Şekil 33) ve dentin rezorpsiyonlarına (Şekil 32), ön bölüm kesitlerine oranla daha az rastlanmıştır. Arka bölüm kesitlerinde hiçbir uygulama yapılmayan deneklerdeki kemik deviniminin derecesinin, ön bölüm kesitlerine oranla daha az olduğu gözlenmiştir.

2.2- Basınç bölgesinde çok çekirdekli osteoklast sayım sonuçları: 19 günlük deney sonunda Yöntem 2.2'de anlatıldığı gibi, yapılan çalışma sonucuna göre; 1. deney grubunda sol dişe ait alveol kemik yüzeyindeki osteoklast miktarı (Şekil 29), sağ diş alveol kemik yüzeyindeki osteoklast miktarı ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 2. deney grubunda; sol dişe ait alveol kemik yüzeyindeki osteoklast miktarı (Şekil 30), sağ diş alveol kemik yüzeyindeki osteoklast miktarı ile karşılaştırıldığında, aradaki farklılık istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Kontrol grubunda ise; sol diş alveol kemik yüzeyindeki osteoklast miktarı (Şekil 31) ile sağ diş alveol kemik yüzeyindeki osteoklast miktarları karşılaştırıldığında, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Tablo 3).

Her grubun sağ ve sol dişlerine ait osteoklast miktarlarının farkları gruplar arasında karşılaştırıldığında; 1. deney grubu ile 2. deney grubu arasındaki fark düzeyi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. 1. deney grubu ile kontrol grubu arasındaki fark düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). 2. deney grubu ile kontrol grubu arasındaki fark düzeyi ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4).

### 3- Gerilim Alanında Yapılan Histolojik Çalışmaların

#### Sonuçları:

3.1- Gerilim alanında yapılan genel histolojik değerlendirme sonuçları: Bu bölümde yapılan değerlendirme Yöntem 3.1'de anlatıldığı gibi, sadece gözleme dayalı olarak yapılmıştır. Şekil 16'da belirtildiği gibi, önden arkaya doğru alınan frontal kesitler üzerinde yapılan inceleme sonucunda dişin, anatomik yapısından dolayı hem distale doğru tipping hareketi, hem de rotasyon hareketi yaptığı gözlenmiştir. Bu yüzden yapılan değerlendirme, tipping hareketinin görüldüğü ön bölüm kesitlerinde ve rotasyon hareketinin görüldüğü arka bölüm kesitlerinde ayrı ayrı yapılmıştır.

Ön bölüm kesitlerinde gerilim alanı: Mekanik kuvvet uygulanan tüm gruplarda periodontal dokularda gerilme rahatlıkla izlenmiştir. Oluşan apozisyon uzantılarının, uygulanan kuvvet



yönünde seyrettiği ve periodontal membrana yakın kısımlarında epiteloid tarzda dizilmiş osteoblastların aktif halde olduğu gözlenmiştir (Şekil 19). Karşılaştırma amacıyla kullanılan deneklerdeki kemik birikiminin daha zayıf ve sayıca az olduğu (Şekil 24), 1.25 D uygulanan gruplarda ise yeniden yapılanan apozisyon uzantılarının sayıca çok, uzun ve yapılı olduğu izlenmiştir (Şekil 22,23). Bu yapılanma, daha çok 1.25 D uygulanan tarafa doğru seyretmektedir. Gerek deney gruplarında gerekse kontrol grubunda deneklerin ön bölgelerinden alınan seri kesit örneklerinde premaksiller sutur genişliklerinde oral yüzde nazal yüze nazaran tüm gruplarda hafif bir artış görülmüştür (Şekil 19). Premaksiller suturun oral yüzüne yakın kısımlarında kuvvet, nazal yüze oranla daha etkili olmuştur (Şekil 20). Hiçbir uygulama yapılmamış deneklerde ise dişlerin oral yüzde "V" şeklinde birbirine yaklaştığı (Şekil 21 büyük resim) görülmüş, periodontal yapılar normal sınırlar içinde izlenmiş, premaksiller kemiğin peridontal membrana ve premaksiller sutura bakan kemik yüzeyleri hemen hemen düz bir hat halinde olduğu gözlenmiştir (Şekil 21 büyük resim).

Arka bölüm kesitlerinde gerilim alanları: Mekanik kuvvet uygulanan ve etkili madde verilen deney grupları ile kontrol grubunda özellikle mine-sement sınırına yakın olan kısımlarda (2 nolu) basınç alanları rahatlıkla görülmüştür (Şekil 25). Bu bölümün altında kalan kısımlarda ise osteoblastik faaliyetin arttığı gözlenmiştir. Oral yüze gidildikçe apozisyon uzantıları

belirginleşmiştir. Ön bölüm kesitlerinde enjeksiyon bölgesine doğru gözlenen apozisyon uzantılarındaki artış, arka bölüm kesitlerinde bariz bir şekilde gözlenmemiştir. Hiçbir uygulama yapılmamış deneklerde ise kemik düz bir hat halinde izlenmiştir.

3.2- Ortodontik gerilim alanında yapılan alan ölçüm sonuçları: 19 günlük deney sonunda, Yöntem 3.2'de anlatıldığı gibi yapılan çalışma sonucuna göre; 1. deney grubunda sol dişe ait premaksiller kemik alanı, sağ diş premaksiller kemik alanı ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). 2. deney grubunda; sol dişe ait premaksiller kemik alanı, sağ diş premaksiller kemik alanı ile karşılaştırıldığında, aradaki farklılık istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubunda ise; sol diş premaksiller kemik alanı ile sağ diş premaksiller kemik alanı karşılaştırıldığında, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Tablo 5).

Her grubun sağ ve sol dişlerine ait premaksiller kemik alanlarının farkları gruplar arasında karşılaştırıldığında; 1. deney grubu ile 2. deney grubu arasındaki fark düzeyi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. 1. deney grubu ile kontrol grubu arasındaki fark düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). 2. deney grubu ile kontrol grubu arasındaki fark düzeyi ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ )(Tablo 6).

4- Uygulanan maddelerin yan etkileri üzerine yapılan çalışma sonuçları:

Yöntem 4'te anlatıldığı gibi yapılan çalışmanın serum Ca ve P düzeyinde gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan kayda değer bir fark bulunamamıştır (Tablo 7).

## TARTIŞMA

Bu araştırmanın amacı, sıçanlarda mekanik kuvvet kombinasyonu ile beraber lokal uygulanan 1.25 D'nin; 1-Deneysel ortodontik diş hareket hızına klinik düzeyde katkıda bulunup bulunmayacağını belirlemek, 2-Çok çekirdekli osteoklastlar ve kemik fizyolojisi üzerine olan etkilerini değerlendirmek, 3-Yan etkileri olup olmadığını araştırmaktır.

Araştırmanın bu bölümünde, yukarıda belirtilen amaçlar sırası ile 4 ana başlık altında tartışılacaktır.

1- Uygulanan kuvvetin genel sonuçları ve 1.25 D'nin klinik düzeyde diş hareket hızına olabilecek etkilerini ortaya koymak için transversal yönde yapılan ölçümler:

Deneysel ortodontik diş hareketi gerçekleştirmek amacıyla çeşitli denekler için pek çok aparey geliştirilmiştir (8, 10, 11, 15). Her ne kadar bunlar etki şekli yönünden farklılık gösterebilirler de sonunda aynı işlevi gerçekleştirirler. Bu işlev, basınç alanında rezorpsiyon, gerilim alanında ise apozisyonudur. Bu amaçla, ortodontik diş hareketlerinin periodontal dokulardaki etkilerini incelemek için, devamlı sürme potansiyeli bulunan sıçan üst keserlerinde yapılmış çok sayıda çalışma vardır (10, 12, 29, 33).



Hemen hemen her çalışmada türe özgü optimum kuvvetle çalışma gereksinimi belirtilmiş <sup>(11,32)</sup> olmasına karşın, bu güne dek yapılmış uygulamalar arasında bu yönde bir tutarlılık göremedik. Ayrıca, kullandığımız denekler üzerinde kuvvet miktarına verilen biyolojik yanıtın derecesinin ortaya konduğu çalışma sayısı da çok kısıtlıdır <sup>(33)</sup>.

Değişik amaçlar doğrultusunda çeşitli araştırmacılar sıçan üst keserlerine lateral yönde farklı kuvvetler uygulamışlardır. Engström ve arkadaşları <sup>(10)</sup>, kök rezorpsiyonu oluşturmak amacıyla sıçan üst keserlerine 50 gramlık kuvvet uygularken, Gianelly ve Schnur <sup>(12)</sup> 28 gramlık, Storey <sup>(33)</sup> 25 gramlık kuvvetlerle çalışmışlardır. Stark ve Sinclair <sup>(30)</sup> ise, kobay maksiller keserlerine 12 gramlık kuvvet uygulamışlardır. Rastladığımız bu çalışmalarda kuvvetin seçiminde görülen farklılık, seçeceğimiz kuvvet miktarında bizi tereddütte bırakmıştır. Bu tür çalışmalar gözönüne alınarak, araştırmada yaklaşık 20 gr. düzeyinde kuvvet uygulanmasına karar verilmiştir.

Çalışmada kullanılan apareyler standart bir şekilde hazırlanabilmiş, uygulama esnasında önemli bir problemle karşılaşılmamıştır. Deney süresince, tüm denekler üzerinde yapılan ağız içi kontrollerde apareyin, görüldüğü kadarıyla fizyolojik fonksiyonları engellemediği ve çevre dokularda periodontal problemlere neden olmadığı gözlenmiştir. Yalnız, özellikle deneyin son günlerine doğru, deney ve kontrol gruplarına ait

deneklerin dişlerin mobilitesinde artış ve vertikal yönde iki diş arasında uzama farklılığı tespit edilmiştir. 8 denekte apareyin düştüğü, 6 denekte ise dişin delik hizasından kırıldığı ve apareyin düştüğü görülmüştür. Bunun üzerine apareyler yeniden dişlere takılmış, kuvvetin devamlılığı deneyin sonuna dek sağlanmıştır. Yapılan bu uygulamanın iki sakıncası vardır: 1-Bu tür deneklerde nüks çok kolay olmaktadır <sup>(33)</sup>. Apareyin düştüğü fark edildiğinde, aparey düşmeden önce dişler arasındaki açılma mesafesi tam olarak tespit edilemediğinden tekrar uygulanan kuvvet standardize edilememektedir. 2-Kırılan dişe tekrar takılan apareyin kuvvet kolu kısaldığı için dişlere uyguladığı kuvvet miktarı fazla olmaktadır. Aslında bu komplikasyon karşısında apareyi düşen denekler inceleme alanı dışında tutulabilirdi. Nitekim literatürde bu tür uygulamalara <sup>(24)</sup> rastlandığı gibi dişlere tekrar kuvvet uygulandığı araştırmalar da mevcuttur <sup>(34)</sup>. Gruplardaki denek sayısının az oluşu bizi böyle bir uygulamaya yöneltmiştir. Başlangıçta 22 gün olarak planlanan deney süresi, ortaya çıkan bu komplikasyon nedeniyle 19 günle zorunlu olarak sınırlanmıştır. Sürme potansiyeli bulunan dişler üzerindeki bu tür çalışmaların, rastladığımız kadarıyla en fazla 10 günle sınırlı tutulduğunu ve bu tür deneklerde aktivasyon yapılmadığını gördük <sup>(30)</sup>. Bu bakımdan bizim deney süremiz uzun kabul edilebilir. Deney süresinin uzun oluşu apareyleri tekrar aktive etmemize neden olmuştur. Yapılan aktivasyon ile hemen hemen her denekte apareyler ilk hazırlandığı hale göre yaklaşık 1.5 mm. açılarak uygulanmıştır. Minimum düzeyde görülen bu uygulama bile 12.günde

tekrar bir mekanik şok yaratmış, büyük bir ihtimalle dişlerin alveol kemiği ile beraber hareketine <sup>(32)</sup> neden olmuştur.

Çalışmamızda, iç kolları birbirine değdirildiğinde 20 gramlık kuvvet potansiyeline sahip apareyler tüm deneklerde, dişin kuronunu laterale doğru hareket ettirmiştir. Elde edilen diş hareket hızının zamana göre oluşturulan eğrisinde, aparey takıldıktan ve 12. günde aktive edildikten sonraki günlerde, diş hareket hızında çabuk olan bir faz gözlenmiş, ardından nispeten artış gösteren 2. faz izlenmiştir. Bu eğri, gerçekleştirdiğimiz diş hareketinin çok önemli bir bölümünün (%75) apareyin ilk takıldığı ve 12. günde aktive edildikten sonraki dönemlerde gerçekleştiğini göstermektedir <sup>(30)</sup>. Bu sonuç bu tür dişlerde zamana göre oluşturulan eğriler ile uyusmamaktadır. Çünkü kaynaklara göre hızlı hareket fazından sonra izlendiği belirtilen gecikme fazı <sup>(30)</sup> gözlenememiştir.

Bu bilgilerin ışığında apareyin uyguladığı kuvvet, ön bölüm kesitlerinde sağ ve sol distal alveol kemiklerinde yoğun erimelere neden olmuştur. Bu durum, 2 nedenden kaynaklanmaktadır: 1- Anatomik yapıdan dolayı: Normalde dişlerin insizal kenarlarında "V" şeklinde birbirine yaklaşan kesicilerin, aparey takılıp laterale hareket edebilmeleri için, hareket yönünün önünde bulunan distal alveol kemiklerinin ortadan kalkma zorunluluğu. 2-Apareyin uyguladığı kuvvetin şiddetinin basınç alanında aşırı olmasından dolayı. Deney sonunda ön bölge kesitlerinde birbirine



paralel hale gelen dişlerin distalindeki alveoler kemiklerinde destrüktif olaylar görülmüştür. Gözlenen destrüktif olaylar özellikle kuvvetin konsantre olduğu alanlarda izlenmiş; diş rezorpsiyonları ve hiyalinize odaklar ve ankilozla kendini göstermiştir. Bu olaylar, basınç alanında kuvvetin fazla geldiğinin bir göstergesidir. Bu sonuç, bu tür çalışma örnekleriyle benzerlik göstermektedir (10).

Çalışmamızın ön bölge kesitlerinde gerilim tarafında yapılan histolojik incelemede ise premaksiller kemiğin alveol yüzeyinde belirgin değişiklikler meydana gelmiştir. Uygulanan kuvvetin yönü ile apozisyonel gelişim uzantıları arasında uyum gözlenmiş olup, bu sonuç önceki çalışmaların bulgularını da desteklemektedir (30, 32, 33).

Southard ve Forbes (29), 4 günlük deney sonunda sıçan maksiller keserlerine uyguladıkları farklı kuvvetlerin apozisyon gelişimine neden olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuç muhtemelen deney sürelerimizin farklı oluşundan kaynaklanmaktadır.

Premaksiller suturun oral tarafında görülen genişleme, ortodontik kuvvetin etkisinde kalan gruplarda nazal yüze oranla fazla bulunmuştur. Bu durum, hareket verilen dişlerin anatomik yapısından dolayı premaksillada damak kavsinin yukarısında oluşan rotasyon merkezinin etrafında laterale hareketinden (32, 33) kaynaklanmıştır. Ortaya çıkan sonuç fizyolojik limitler içindedir.



Ağır kuvvetlerde gerilim tarafındaki konnektif dokunun parçalandığını, kistik boşluklara rastlandığını, yeni kemik trabeküllerinin oluşmadığını bildiren araştırıcıların (32) bulgularına, çalışmamızda kullanılan deneklerin hiç birinde rastlanmamıştır. Gerilim alanındaki bu veriler uygulanan kuvvetin fizyolojik limitler içinde bulunduğunun en önemli göstergesidir.

Nasıl oluyor da basınç tarafında fazla gelen kuvvet, gerilim alanında fizyolojik limitler içinde seyrediyor? Bu durumun tamamen kullanılan materyale özgü olduğunu düşünüyöruz. Uygulanan kuvvet gerilim alanında kolayca farkedilir gelişmelere neden olmuş, premaksiller suturayı az da olsa etkilemiştir. İşte bu alandaki viskoelastik oluşumlar ve sutural yapı, mekanik şoku absorbe etmektedir. Bu dikkate alındığında, 1. ve 13. günlerde meydana gelen diş hareket hızındaki artışın, sadece periodontal yapının sıkışmasından değil, gerilim alanındaki periodontal yapıların bu harekete izin vermesinden ve dişin alveoler kemikle beraber hareketinden (32) kaynaklanacağını düşündürmektedir. Bir başka deyişle, bu tür deneklerde dişler arasındaki açılma miktarının sadece dişin hareket yönünün önünde bulunan distal alveol kemiğinin rezorpsiyonundan kaynaklanmadığı düşünülmektedir.

Uygulanan kuvvet arka bölüm kesitlerinde daha fizyolojik karakter kazanmıştır. Yalnız basınç alanlarında görölen diş rezorpsiyonları ve hiyalinize odaklara, ön bölüm kesitlerine oranla arka bölüm kesitlerinde daha az rastlanmıştır. Diş ha-

reketi sırasında istenen frontal rezorpsiyon, tüm deneklerde arzu edilen düzeyde gerçekleşmemiştir. Bu tür deneklerde frontal rezorpsiyonun gerçekleşebileceğini iddia edecek çalışmalar ise şüphe ile karşılanmalıdır.

Hazırladığımız apareyler dişlere 20 gramın altında kuvvet uygulamaktadır. Şöyleki, apareyler dişlere takıldıktan sonra delikler arası mesafenin yaklaşık 1 mm. olması 20 gramın altında kuvvet uygulamasına neden olmaktadır. Stark ve Sinclair, bunu gözönüne alarak apareylerini dizayn etmişlerdir. Kuvvetin standardize edilebilmesi için bu durum bizim çalışmamızda gözönüne alınmamış, uygulanan kuvvetin yaklaşık 20 gr. düzeyinde olduğu kabul edilmiştir. Buna rağmen eldeki veriler, kullanılan model için saptanan kuvvetin ya da yapılan aktivasyonun fazla geldiğini düşündürmektedir. Bu nedenle apareyin, salt kendisinin oluşturduğu kemik rezorpsiyonu yanında, 1.25 D'ye bağlı olarak gelişebilecek kemik rezorpsiyonuna göre yönlenebilecek hassaslıkta olmadığını düşünüyoruz. Yani uygulanan maddeler ne kadar etkin olsa da, apareyin deney sonunda deney ve kontrol gruplarında aynı mesafeye ulaşacağına inanıyoruz. İşte bu yüzden makroskopik, radyografik ve mikroskopik ölçümlerde transversal yönde bir artış oluşmadığını düşünüyoruz. Belki Stark ve Sinclair (30) gibi, çalışmamızda 12 gr.lık kuvvet miktarını kullanıp, apareyimizi daha ince telden ve çift heliksli dizayn ederek ölçümlerimizi delikler arasında yapsaydık transversal yönde hız artışı tespit edebilirdik. Yalnız meydana gelebilecek bu tür

artışlar her zaman tartışmaya açıktır. Çünkü delikler deney sonunda transversal yönde aynı hat üzerinde kalmamakta, farklı konumlarda (dişlerden birisi aşağıda diğeri ise yukarıda) olabilmektedir.

Tranversal yönde yapmış olduğumuz makroskopik ve radyografik ölçümlerde herhangi bir anlamlı sonuç bulunamamıştır. Bunun bir nedeni de kullandığımız ölçüm aletinin hassaslık derecesinin düşük oluşudur. Teknik imkanlarımız daha hassas düzeyde ölçüm yapmamıza imkan vermemiştir. Ayrıca dişler arasındaki mesafenin küçük oluşu ve dişler uzadıkça artan mobilite, bu ölçümlerin sonucunu olumsuz yönde etkileyebilecek niteliktedir. Collins ve Sinclair <sup>(6)</sup>, 1.25 D ile ilgili çalışmalarını hem kedilerde yapmışlar, yani daha büyük mesafede çalışmışlar, hem de bu mesafeyi 0.01 mm. hassaslıktaki digital açısal çap pergeli ile ölçmüşlerdir. Ortaya çıkan sonucun, çalışma yöntemimizin farklılığı nedeniyle Collins ve Sinclair'in, <sup>(6)</sup> çalışmalarındaki bulgularla uyummadığı düşünüyoruz. Ayrıca Collins ve Sinclair'in <sup>(6)</sup> 1.25 D uyguladıkları alt ve üst dişlerin hareket hızında herhangi bir fark bulamamaları şaşırtıcıdır. Çünkü kedilerde maksiller dişler, mandibuler dişlere kıyasla daha hızlı hareket eder <sup>(11)</sup>. Dişler arasındaki hareket miktarını ortaya koymak için radyografik yöntemle yapılan ölçüm yönteminin de çeşitli sakıncaları bulunmaktadır. Literatürde kraniostat ile yapılan bu tür çalışmalar <sup>(10)</sup> olduğu gibi bizim kullandığımız yöntemle yapılan araştırmalarda mevcuttur <sup>(12,33)</sup>.



Bizim kullandığımız yöntemde ne kadar titiz çalışılırsa çalışılsın; 1- Film sıçanın ağzına yerleştirilip dişlere temas ettirildiğinde dişlerin artmış mobilitesi bu uygulamadan etkilenebilecek düzeydedir. 2- Işın kaynağı ile sıçan kafa derisi arasındaki mesafenin 10 cm.'ye standardize edilebilmesi kolay değildir. Bu nedenlerden dolayı ister kraniostat ile çalışılsın isterse kraniostatsız çalışılsın sonuçlar tartışmalı olacaktır. Eğer bu yöntem kullanılacaksa deneklerin öldürülüp doku tespitleri yapıldıktan sonra oklüzal filmlerinin alınmasının daha sağlıklı sonuçlar vereceğini düşünüyoruz. Transversal yönde yapılan ölçümler arasında en güvenilir olanının ise mikroskopik ölçüm olduğuna inanıyoruz. Mikroskopik ölçüm gözönüne alındığında, hareket hızında 1.25 D'ye bağlı herhangi bir artış olmadığı düşünülebilir. Oysa apareyin uyguladığı kuvvet, 1.25 D'ye bağlı oluşabilecek hassas değişimleri ortaya koymaktan uzaktır.

Bu tür deneklerde, önceki çalışmalarda belirtilen kuvvetlerin hepsi ağır olarak kabul edildiğinden, çıkarılacak neticeler çok dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Zaman eğrisinin bir fonksiyonu olarak meydana gelen diş hareketlerinin şekli bilinmediği sürece, doku değişikliklerinin tabiatının yorumlanması güç olmakla kalmaz, aynı zamanda yanıltıcı da olabilir. Bu nedenle bu tür deneklerde, deney sonunda dişlerin hareket ettiği total uzaklığın ortalamasının alınarak, oluşturulan eğriye göre hız üzerinde kıyaslama yapılması doku reaksiyonlarının yanlış yorumlanmasına neden olabilir (32).



2- Deneysel ortodontik diş hareket hızını arttırmaya yönelik diğer uygulamalar ve 1.25 D:

Araştırmanın bu bölümünde, önce bugüne dek deneysel ortodontik diş hareket hızını arttırmak için yapılan çalışmalardaki temel düşünce açıklanacaktır. Daha sonra, bu konudaki çalışmalar dikkate alınarak tartışılacaktır.

Yapılan pek çok çalışma, dişe uygulanan mekanik kuvvetlerin gerçekleştirdikleri dokusal değişikliklerin basınç bölgesinde rezorpsiyon (10,22,28), gerilim bölgesinde ise apozisyon (26,29,32) olayları olduğunu ortaya koymuştur. Klinik ortodontide ideal diş hareketlerinin zaman alıcı olması araştırmacıları, diş hareketi sırasındaki dokusal değişikliklerin daha kısa sürede gerçekleştirilmesi için çözümler aramaya yöneltmiştir.

Deneysel diş hareketini hızlandırmak amacı ile yapılan pek çok çalışmada araştırmacıların, rezorpsiyon proçesi ile ilgilendikleri ve bu proçes içinde osteoklastlar üzerine yoğunlaştıkları görülmüştür (5,6,8,12,30,38). Bu çalışmaların hemen hemen hepsinde bulunan ortak özellik; mekanik kuvvete ilaveten kemik rezorpsiyonunu daha fazla hızlandırabilmek, osteoklastları yan etkileri olmaksızın lokal olarak daha fazla aktive edebilmektir. Araştırmacılar bu sayede, daha hızlı bir diş hareketi ve kemik yapılanması olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu gün orijininin kan dolaşımında bulunan monosit benzeri hücrelere dayandığı kabul

edilen osteoklastların, diğer hücre türlerinin katkısı olmaksızın tüm kemik elemanlarını rezorbe etme yeteneğine sahip oldukları ve kemik yıkımı ile osteoklastların bulunuşu arasında sabit bir ilişki olduğu bilinmektedir (3). Bizim yapmış olduğumuz çalışma da bu temel düşünceler dikkate alınarak yürütülmüştür.

Gianelly ve Schnur (12), PTH'nin kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkilerini gözönüne alarak, sıçanların sol maksiller keser dişlerinin distalindeki submukozaya PTH enjekte ettikten sonra dişlere kuvvet uygulamışlardır. Yaptıkları histolojik çalışmada, enjeksiyon alanındaki alveoler kemik yüzeyinde tırtıllı bir kenar yapısı ve çok sayıda büyük osteoklastlar gözlemişlerdir. Yaptıkları uygulamaların diş hareket hızında etkili olduğunu kanıtlamalarına karşın, sistemik etkilerinin tespit edilmesi ile konu üzerindeki yeni araştırmaların önü kapanmıştır.

Osteoklastların spesifik aktivatörü olmaktan ziyade, genel bir enflamatuvar reaksiyon oluşturan ve kemik rezorpsiyonunda etkili olan prostaglandinler üzerinde ciddi çalışmalar yapılmıştır (38,39,40). Yamasaki ve arkadaşları (38), prostaglandinlerin osteoklastik aktivasyonda rol oynadığını, diş hareketlerini hızlandırıcı etkilerinin bulunduğunu, maymunlarda ortodontik diş hareketi eşliğinde prostaglandin enjeksiyonu yaparak kanıtlamışlardır. Aynı araştırmacı, bir başka çalışmada prostaglandinlerin, osteoklastik aktivasyonu düzenlemelerinin, ancak

hücresele düzeyde cAMP ve Ca birikim safhasını aştıktan sonra gerçekleştirdiklerini ortaya koymuştur (40). cAMP, bir çok hormon ve maddenin eyleminde rol alan temel aracı madde olarak kabul edilir (21,40) ve second messenger (ikincil mesaj iletici) olarak isimlendirilir. Aynı şekilde Ca da bir aracı madde olarak kabul edilir (21,40). Chao ve arkadaşları (5) ise, deneysel diş hareketlerinde prostaglandinleri kullanmışlar ve osteoklastların, rezorpsiyon yapıcı aktiviteye uzun süreli etki göstermediklerini kanıtlamışlardır.

Deneysel diş hareketlerini arttırmak amacıyla lokal olarak doğru elektrik akımını kullanan Davidovitch ve arkadaşları (6), düşük darbeli elektromanyetik alanları kullanan Stark ve Sinclair (30), bu yöntemlerle diş hareketlerinin hızının arttırılabileceğini ortaya koymuşlardır. Elde ettikleri verilerle, uygulamalar sırasında hücre membranı seviyesinde second messenger olarak hareket eden cAMP ve cGMP düzeylerinin arttığını, bu durumun osteoklastları stimüle ederek diş hareketlerini hızlandıracağını ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar ayrıca doğru elektrik akımların doku zedelenmelerine neden olabileceğini bildirmişlerdir (6). Darbeli elektromanyetik alanların ise beyinde oluşturabileceği etkiler henüz bilinmemektedir.

Yukarıda bahsedilen uygulamaların hepsinin bir takım sakıncaları bulunmalarına karşın klinik düzeyde deneysel ortodontik diş hareketlerine etkili olabileceğini düşünüyoruz. Bu



uygulamaların hepsinde kemik rezorpsiyonu, aracı bir madde ile (cAMP, cGMP ve Ca) stimüle edilmektedir. Bizim çalışmamızda kullandığımız 1.25 D ise, osteoklastlar üzerine daha farklı bir şekilde etki etmektedir. Bu güne dek bilinen en güçlü kemik rezorpsiyonu stimülatörü <sup>(14)</sup> olan 1.25 D'nin, osteoklastların öncüsü sayılan monositler üzerinde spesifik reseptörlere sahip olduğu kesinlik kazanmıştır <sup>(18,20,25)</sup>. Ayrıca, mononükleer fagositlerin çok çekirdekli osteoklastlara dönüşümünü stimüle ettiği ileri sürülmektedir <sup>(4)</sup>. 1.25 D, hücresele düzeyde hedef hücre içinde protein ve enzimleri üretmek için DNA ve RNA'lara etki etmektedir <sup>(23)</sup>. Bunun sonucunda, osteoklastların lizozomal aktivitelerinde artışa neden olmakta <sup>(28)</sup> ve onların kemiğe bağlanma kapasitesini arttırarak kemik matriksini parçalama yeteneği kazandırmaktadır <sup>(1)</sup>. Bunun yanında 1.25 D'nin plazmada 2-3 saat yarı ömre sahip olduğu, hücresele etkinliklerinin ise birkaç gün sürdüğü bilinmektedir <sup>(13)</sup>. Kısaca, bugüne dek deneysel ortodontik diş hareketini hızlandırmak amacıyla, osteoklastlara etki yapan uygulamalarda etki mekanizması açısından, bu maddenin kemik rezorpsiyonuna direkt ve daha etkili olduğu görülmektedir. Üstelik bu etkiyi çok küçük dozlarda gerçekleştirdiği bilinmektedir <sup>(17)</sup>.

Yaptığımız araştırmanın asıl amacı 1.25 D'nin, I. deney grubunda bulunan deneklerdeki diş hareketi sırasında osteoklastik aktivite üzerine olan etkilerini incelemektir. Biz, Collins ve Sinclair <sup>(6)</sup> tarafından osteoklastik aktivitede, dolayısıyla diş



hareket hızında etkili olduğu ileri sürülen 1.25 D'ye bağlı gelişebilecek olayları farklı histolojik yöntemlerle inceledik.

Collins ve Sinclair <sup>(6)</sup>, 1.25'nin lokal etkisini araştırmak için kedilerden yararlanmışlardır. Kedinin kan dolaşımındaki 1.25 D düzeyinin üzerinde bir dozu (50 pq/ml., 0.1 ml.) intraligamentöz enjeksiyonla haftada bir vermişlerdir. 22. gün sonunda enjeksiyon bölgesinden enine ve boyuna kesitlerde histolojik inceleme yaptıklarında, yoğun tek çekirdekli osteoklastları gözlemişler, bunu hızlı kemik rezorpsiyonu kriteri olarak kabul etmişlerdir. Plasebo olarak DMSO verdikleri kontrol grubu dişlerinin periodontal membrana bakan kemik yüzeyinde ise çok çekirdekli osteoklastlar gözlemişlerdir. Ortaya çıkan bu bulgunun çok önemli olduğunu düşünmekle beraber, ışık mikroskopunda tek çekirdekli osteoklastların teşhisinin güç olacağını ve araştırmacıyı yanılgıya götürebileceğini, bu yüzden elektronmikroskopisi düzeyinde çalışılması gerektiğini düşünüyoruz. Tek çekirdekli osteoklastlar da kemik rezorpsiyonu elemanıdır <sup>(22)</sup>. Ancak, sellüler rezorpsiyonun asıl göstergesinin aktif olarak kabul edilen çok çekirdekli osteoklastlar olduğunu ve ancak bunların süratli rezorpsiyon yaptıkları birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur <sup>(15,16)</sup>. Bu yüzden biz çalışmamızda, eğer 1.25 D'ye bağlı olarak alveoler kemikte süratli bir rezorpsiyon <sup>(31)</sup> meydana gelecekse, bunun göstergesinin çok çekirdekli osteoklast sayısındaki değişimle ilgili olabileceğini düşündük. Ayrıca osteoklast teşhisinde yanılgıya düşmemek ve diğer hücre türle-

riyle karıştırmamak için, sadece How-Ship lakünaları içinde yuvalanmış çok çekirdekli osteoklastlar dikkate alınmıştır (15,31). Bu nedenle, alan sayımı yapılarak osteoklast sayısını ortaya koyan çalışmalarda (5) rastlanabilecek hata paylarını en aza indirebilmek için de kemik yüzeyi boyunca sıralanan sadece çok çekirdekli osteoklastlar sayılmıştır (15).

Sıçanlarda kan dolaşımındaki normal 1.25 D düzeyinin 97 pq/ml. olduğunu (35) kabul edip, bu dozun üzerine çıkararak 1.25 D'nin etkilerini araştırdık. Bunun için DMSO içinde çözülmüş 3200 pq/ml. 1.25 D'den 0.05 ml.'yi sol maksiller kesici dişin distalindeki submukozaya enjekte ettik.

Yapılan uygulamalar sonucunda, sol dişin alveol kemiğinin periodontal membrana bakan tarafındaki 2 mm.lik yüzey boyunca sayılan aktif çok çekirdekli osteoklastlar, sadece ortodontik kuvvetin etkisinde kalmış sağ dişin alveol kemik yüzeyindeki çok çekirdekli osteoklast sayısına oranla istatistiksel açıdan anlamlı bir artış göstermiştir. Bu durumun plasebodan kaynaklanıp kaynaklanmadığını test etmek için de, gruplar içindeki farklar kontrol grubu farkları ile karşılaştırıldığında, sonucun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Ortaya çıkan bu tablo, çok düşük düzeyde verilen 1.25 D'nin osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonunda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, ortodontik diş hareketlerine etkili olan prostaglandinlerin (5,38) kullanım dozlarından çok düşük

dozlarda oluğu ve enjeksiyonların 5'er gün ara ile yapılması gözönüne alındığında, bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Collins ve Sinclair '6), 1.25 D ile ilgili çalışmalarında enjeksiyonu periodontal ligament içine yapmışlardır. Biz de aynı yöntemle çalışmayı düşündük. Yaptığımız ön çalışmada enjeksiyon tabancasıyla etkili maddeleri periodontal ligament içine vermedi denedik, fakat başarılı olamadık. Bu başarısızlığın nedeni kullandığımız deneklerin kedilere oranla küçük oluğu ve böyle bir uygulama için enjeksiyon tabancasına hakim olmanın güçlüğüdür. Bu sebeple etkili maddeler submukozaya enjekte edilmiştir '12'. Enjeksiyon yapıldıktan sonra meydana gelen hiperemi ve ödem bir sonraki gün ortadan kalkmıştır. Yapılan bu uygulamadan dolayı, etkili madde oranı da Collins ve Sinclair'in '6) çalışmalarına kıyasla daha yüksek tutulmuştur. Enjeksiyonun yapılış şekli, hedef hücrelere etki bakımından, bizim çalışmamıza kıyasla bir avantaj olarak alınabilir. Nitekim ön bölüm kesitlerinde 1.25 D'ye bağılı olarak gelişen aktif kemik rezorpsiyonu sahalarına, arka bölüm kesitlerde bariz bir şekilde rastlanmamıştır. Bu durum, enjeksiyon şeklinin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Konuya bu açıdan bakıldığında, küçük hayvan kullanılması bir dezavantaj olarak görülse de, unutulmaması gereken bir nokta, kullandığımız deneklerin aynı preparat üzerinde diğer dişi karşılaştırma olanağı da verdiğidir. Bu sayede, kesit alınması sırasında anatomik yapı farklılığından meydana gelebilecek inceleme hataları da en aza indirilmiştir.



Yaptığımız literatür araştırmamızda, osteoklastları bir çok ajanla aktive edebilme olanağı olduğu gibi, prostaglandin sentezi inhibitörü olan endometazin gibi maddelerin, deneysel diş hareketlerinin oluşturduğu alveoler kemik rezorpsiyonunu suprese ettiği ve osteoklastların ortaya çıkışını engellediği görülmüştür (21). Aynı şekilde 1.25 D'nin nanogram düzeyindeki yüksek dozlarının da aynı etkiyi verdiğini, osteoklastik aktiviteyi azalttığını (19,37) tespit ettik. Bu etkiyi gözönüne alarak çalışmamızda, 1.25 D'nin yüksek dozunu II.deney grubunda kullandık. Bu sayede; 1- Yüksek dozda osteoklastik aktivite negatif yönde etkileniyorsa, düşük dozda osteoklast sayısındaki değişimler daha kesin ortaya konabilecekti. 2- Vitamin özelliğinin yanında, ayrıca hormon olarak kabul edilen 1.25 D'nin (9) yüksek dozlarda oluşabilecek yan etkileri daha kolay tespit edilebilecekti.

Düşük doz 1.25 D uyguladığımız grubun bazal osteoklast sayısında artış olurken, osteoklastik aktiviteyi azaltmak amacıyla verdiğimiz 1.25 D'nin yüksek dozunun bu düşünceyi çürütecek düzeyde osteoklastlar üzerinde etkili olduğunu gördük. Bu durum muhtemelen verilen dozun yeterince yüksek düzeyde olmamasından kaynaklanabileceği gibi, uygulama bölgesindeki kemik turnoverine katabolik olayların hakim olmasından da kaynaklanabilir (19). Bu durumda hem osteoklastik aktiviteyi arttırmak hem de azaltmak amacıyla yapılan uygulamalar aynı lokal etkiyi göstermiş, çok çekirdekli osteoklast sayısını arttıracak etki yapmışlardır.



Araştırmamızın premaksiller kemik üzerinde yapılan alan ölçümleri, 1.25 D enjeksiyonu yapılan tarafa doğru gerilim alanındaki kemik yapılanmasında unilaterale bir etkileşim olup olmadığını ortaya koymak için yapılmıştır. Rastladığımız kaynaklar içinde kemik üzerinde bu tür ölçümler yapılmadan önce deneklere deney sırasında oksitetrasiklin verilerek kemiğe özel boyama yöntemleri kullanıldığı görülmüştür (10,30). Biz deney öncesinde böyle bir çalışma yapmayı planlamadığımızdan çalışma yöntemimizi bu şekilde belirledik. Ölçümler, gerilim alanında kuvvetin en fazla etki ettiği oral yüze yakın olan premaksiller kemik üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda sıçan maksiller sağ ve sol keserlere lateral yönde eşit kuvvet uygulamamıza rağmen, gerek osteoklastik aktiviteyi arttırmak, gerekse azaltmak amacı ile oluşturulan gruplarda, gerilim alanındaki apozisyon uzantılarının enjeksiyon yapılan tarafa doğru artış gösterdiği görülmüştür. Deney gruplarında rastlanan bu unilaterale değişim, kontrol grubunda bilateral uzantılarla kendini göstermiştir.

Ortodontik gerilim alanında deney gruplarında rastlanan unilaterale değişimler eğer; 1-kesit alınması sırasında kesit düzleminde oluşabilecek hatalardan, 2-deney sonuna doğru dişlerin vertikal yönde uzama farklılığından kaynaklanmıyorsa -ki bunların unilaterale oluşum sıklığı nedeniyle mümkün olmadığı düşünülmektedir- ortaya çıkan bu sonuç tarafımızdan beklenmeyen önemli

bir veri olarak kabul edilmiştir. Bu sonuç, 1.25 D uygulanan gruplarda sol maksiller keser dişin distalindeki alveoler kemik yüzeyi boyunca çok çekirdekli osteoklast sayısındaki artışın süratli aktif kemik rezopsiyonunu doğurduğunu, bu durumun kemik direncini azaltarak zaten erime zorunluluğu bulunan ön bölüm kesitlerindeki distal alveoler kemik rezorpsiyon sürecini çabuklaştırdığını düşündürmektedir. İşte bu yüzden enjeksiyon bölgesine doğru apozisyon uzantılarında artış olduğu düşünülmektedir. Oysa Collins ve Sinclair '6) çalışmalarında, kedilerde 1.25 D uygulanan dişin gerilim bölgesinde kontrol dişlerine kıyasla herhangi bir artış gözlememişlerdir. Bu durumun kullanılan denek farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yani kedide diş hareket yönünün tersinde bulunan gerilim alanındaki yapılar, sıçanlardaki maksiller keserlerin gerilim alanına oranla dişin daha fazla hareket etmesine olanak tanımamaktadır.

### 3- Uygulanan maddelerin yan etkileri üzerine yapılan çalışma:

Biyokimyasal parametreler (serum Ca ve P tayini): D vitamininin Ca dengesinin korunmasındaki rolü literatürde geniş bir şekilde yer almaktadır. Kemikte hem Ca birikmesi hem de geri emilimi üzerinde önemli etkileri vardır. Yalnız bu etki D vitamininin kendisine değil, en aktif şekli olan 1.25 D'ye aittir '9). Bu yüzden uyguladığımız 1.25 D'nin bir yan etkisi olacaksa, bunu en iyi ortaya koyacak parametrenin serum Ca ve P seviye-

sindeki etkileşim olacağını düşünerek bu çalışmayı yaptık. Nitekim 1.25 D'nin serum Ca düzeyinde artmaya neden olacağı ve arttırılmış dozlarının P düzeyinde yükselme yapacağı pek çok çalışma ile ortaya konmuştur (9,19).

Collins ve Sinclair (6) çalışmalarında, serum Ca ve P düzeyinde herhangi bir artışa rastlamamışlardır. Özellikle osteoklastik aktiviteyi azaltmak amacıyla verdiğimiz dozun bu parametrelerde değişiklik yapabileceğini düşünmüştük. Uyguladığımız iki farklı dozda da bu parametrelerde artış bulunamamıştır. Bu yüzden uygulanan dozların deney sonunda yan etki yaratmayacak düzeyde olduğu kabul edilebilir. Ne var ki enjeksiyon yapıldıktan 4 gün sonra kan örneklerinin alınması, enjeksiyondan sonraki kan serum tablosunda ne gibi değişiklikler olduğunu ortaya koymaktan uzaktır. Yapılan bu çalışma ile sınırlı sayıda önemli sayılan kan parametrelerine bakılmıştır. Kullanılan madde hormon olarak da kabul edildiğinden (9), bu konu ile ilgili birçok parametrenin daha detaylı şekilde irdelenmesi gerektiğine inanıyoruz.

#### 4- Genel Tartışma;

Bu araştırmanın bulgularının aşağıda açıklanacak nedenlerden dolayı dikkatle yorumlanması ve bundan sonra yapılacak çalışmalarda materyalin bazı özelliklerinin dikkate alınmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.



Mekanik stimülüslerin hücresele aktiviteye dönüşüm mekanizmasının henüz tam olarak açıklık kazanmadığı günümüzde (21), bu tür deneysel çalışmalarını birbiriyle karşılaştırmak çok güçtür (26). Örneğin, sıçanlarda kesici ve molar periodontal yapıları çok farklı karakterdedir. Sürme potansiyeli bulunan maksiller ön keserlerdeki periodontal yapı da kendi içinde ilginç bir durum oluşturmaktadır. Hiçbir uygulama yapılmamış normal deneklerin tüm periodontal yapıları boyunca hücresele aktivite-lerinde farklılıklar (2) gözledik. Biz araştırmaya başlarken mekanik kuvvet ve etkili madde verdiğimiz gruplardaki denekleri, hiç bir uygulama yapmadığımız deneklerle de kıyaslamak istedik. Periodontal yapıda kendi içinde farklı remodelling aktivitesi gösteren deneklerin, mekanik uygulama yapılan deneklerle kıyas-  
lamanın bizi yalnız sonuçlara götürmesinden endişe ettik. Ayrıca takılan apareye bağlı olarak deneklerde meydana gelmesi muhtemel olan kilo kaybı (29) gözönüne alınarak, sadece mekanik kuvvet uygulanan denekleri birbiriyle istatistiksel açıdan karşılaştırmaya tabi tuttuk. Bunların yanında, çalışmamızda yapacağımız karşılaştırmaların bizi yanılgıya götürmemesi için, sürme potansiyeli bulunan maksiller keser dişlere sahip denekler ve konu ile direkt ilgili Collins ve Sinclair'in (6) kedilerde yaptıkları çalışmanın sonuçları ağırlıklı olarak göz önünde tutulmuştur.

Mekanik bir özellik olarak, sıçanda deney yapılan dişin küçük oluşu önemli bir sorun yaratmakta, yapılan uygulamaların doku yanıtları çok şiddetli bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu



yüzden kullanılan bu tür deneklerde baskı altında kalan periodontal ligamentte rastlanan doku değişiklikleri, sıklıkla dişte lokalize rezorpsiyonlar (10.15) ve hiyalinize alanlarla (10.11. 15.26.27) kendini göstermektedir. Kuvvetin şiddeti ne kadar düşük tutulsa da aynı olaylar, derecesi az da olsa izlenebilmektedir. Örneğin sıçan molar dişine iki gün boyunca bir noktaya vurma şeklinde uygulanan 4 gramlık kuvvet yaygın hyalinize alanların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (26). Bu tür deneklerde maksiller kesicilerin distal alveoler kemik kalınlıklarının az oluşu bize histolojik çalışma sırasında bazı deneklerde bu yapıları inceleme olanağı vermediği için, sayıca az da olsa bu deneklerin inceleme alanı dışında tutulmasına neden olmuştur. Ayrıca başlangıçta düşünülen, alınan tüm kesitler üzerinde sayım yapılması hedefine ulaşılamamıştır. Çünkü kesit alma sırasında ince olan distal alveol kemiği periodontal membrandan ayrılabilenkte, bu kesitlerde sayım yapma imkanı olamamaktadır. Bu yüzden alınan tüm kesitlerde sayım yapılamamış periodontal membran ile bütünlüğü bozulmayan kesitler ayıklanarak incelemeye tabi tutulmuştur. Oysa dental bağlanma elemanlarının gerilim tarafı, daha temel biyolojik nitelikteki doku değişiklikleri açısından önemli bir kıstas olarak alınabileceğini göstermiştir (30.33). Bu bölüm, görüldüğü kadarıyla fizyolojik limitler içinde oldukça aktif doku transformasyonunu ve proliferasyonunu yansıtmaktadır. Periodontal ligamentin gerilen kısmının spesifik maddelere karşı oluşacak reaksiyonlarda önemli bir kriter olarak kabul edilebileceğini (30.33), bundan sonra bu denekler üzerinde

yapılabilecek çalışmalarda bu modelin geliştirilmesi gerektiğini düşünürüz.

Mikroskopik düzeyde önemli değişikliklere neden olan 1.25 D, bu güne dek diş hareketlerine etkili olan prostaglandinler ('<sup>5.36</sup>'), elektrik akımları ('<sup>8</sup>') ve manyetik alan uygulamalarına ('<sup>30</sup>') oranla hem etki mekanizması açısından, hem de kemik yapılanmalarına olan katkılarından dolayı daha etkili görülmektedir. Yalnız ortada bulunan bu etkinin klinik düzeyde diş hareket hızında artış sağlayacak derecede olup olmadığı, çalışmamızda kullandığımız yöntemlerle ortaya konamamıştır.

Geleceğin ortodontisinde de mekanik kuvvetlerden yararlanabiliriz. Ancak mekanik kuvvetlerden daha etkin uygulamalar yapılacak tedavilerde, diş hareketinde rol oynayan spesifik hücreleri aktive etmek bize zaman kazandırabilir. Bu yüzden histolojik düzeyde önemli sayılabilecek değişiklikler oluşturan 1.25 D'nin, ilk çalışmalar bazında ele alınarak değerlendirilmesi gerekli olduğuna inanıyoruz. Bundan sonra konu üzerinde yapılacak araştırmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi tipping hareketinin temel alınmayıp, gelişmiş memeli hayvanların dişleri üzerinde, doz ayarlaması yapılarak test edilmesinin gerekli olduğunu düşünürüz.

## SONUÇ

-Diş hareket hızında artış olup olmadığını tespit için transversal yönde dişler arasında yapılan mesafe ölçümlerinde önemli bir fark bulunamamıştır.

-Sıçanlarda lokal uygulanan 1.25 D ve ortodontik kuvvet uygulaması sonucunda, denek hayvanlarının enjeksiyon bölgesindeki kesici dişleri çevreleyen distal alveoler kemiğin periodontal membrana bakan yüzeyinde çok çekirdekli osteoklast sayısında artış tespit edilmiştir.

-1.25 D uygulaması yapılan denek hayvanlarında, ortodontik gerilim etkisinde kalan maksiller kesiciler arasında, yeni yapılanan kemik dokularında enjeksiyon bölgesine doğru unilaterale artışlar bulunmuştur.

-Test edilen iki farklı 1.25 D dozu aynı lokal etkiyi göstermiştir.

-Alınan kan örneklerinde serum Ca ve P düzeyini artırıcı değişikliklere rastlanmamış, 1.25 D'nin test edilen iki farklı dozunda herhangi bir yan etki tespit edilememiştir.

## ÖZET

Bu araştırmanın amacı; sıçanlarda mekanik kuvvet kombinasyonu ile beraber lokal uygulanan 1.25 D'nin, 1-Deneysel ortodontik diş hareket hızına klinik düzeyde katkıda bulunup bulunmayacağını belirlemek, 2-Çok çekirdekli osteoklastlar ve kemik fizyolojisi üzerine olan etkilerini değerlendirmek, 3-Yan etkileri olup olmadığını araştırmaktır.

Bu araştırmanın gerecini; 43 adet Wistar Albino cinsi,  $90 \pm 10$  günlük,  $200 \pm 20$  gramlık sıçanlar oluşturmuştur. Araştırmada deney ve kontrol grupları için, n sayısı 11 olan 3 ayrı grup oluşturulmuş ve mekanik kuvvet uygulanmıştır. I. deney grubuna osteoklastik aktiviteyi arttırmak amacı ile DMSO içinde çözülmüş 3200 pq/ml. 1.25 D'den 0.05 ml. verilmiştir. Osteoklastik aktiviteyi azaltmak amacıyla da DMSO içinde çözülmüş 50 ng/ml. 1.25 D'den 0.05 ml. ikinci gruba uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise sadece 0.05 ml. DMSO verilmiştir. Ayrıca bunların dışında alınan 10 deneğe herhangi bir uygulama yapılmamış, sadece gelişebilecek histolojik olayları doğru yorumlamak için karşılaştırma grubu olarak kullanılmıştır.

Araştırmada meydana gelen değişiklikler çeşitli yöntemlerle incelenmiştir. Transversal yönde dişler arasındaki açılma miktarını ortaya koymak için makroskopik, radyografik ve mikroskopik yöntemlerle ölçümler yapılmıştır. Süratli kemik



rezorpsiyonu kriteri olarak çok çekirdekli osteoklastlar üzerinde sayım yapılırken, gerilim alanında unilateral değişimler olup olmadığını ortaya koymak için premaksiller suturun yanındaki iki ayrı kemik alanı ölçülmüştür. Ayrıca kullanılan etkili maddelerin herhangi bir yan etkisi olup olmadığını ortaya koymak için serum Ca ve P düzeyleri tespit edilmiştir. Ölçümler, student-t testi ve eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırılmıştır.

Meydana gelebilecek değişikliklerin klinik değerini ortaya koymak için yapılan transversal yöndeki dişsel ölçümlerde kontrol grubuna kıyasla herhangi bir artış görülmemiştir. Bunun nedeninin ölçülen mesafenin küçük, ölçüm aletinin hassaslık derecesinin düşük ve kullanılan apareyin fazla kuvvet uygulaması ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Deney sonunda lokal olarak İ.25 D uygulamasının alveoler kemikte çok çekirdekli osteoklast sayısında artış oluşturduğu, bu durumun hızlı kemik rezorpsiyonuna yol açarak gerilim alanında enjeksiyon bölgesine doğru unilateral kemik birikimine neden olduğu ortaya konmuştur. Meydana gelen etkiler lokal düzeyde olup, dozlar arasında herhangi bir farklılık oluşmamıştır. Sistemik olarak kayda değer bir yan etkiye rastlanmamıştır.

## SUMMARY

The purpose of this research is; when 1.25 D is injected locally with the combination of mechanical force applied on rats: 1-To determine the effects on the experimental orthodontic tooth movement in clinical level. 2-To evaluate the effects on bone physiology and on multinuclear osteoclasts. 3-To investigate the side effects.

The materials of this research were 43 Wistar Albino rats about  $90\pm 10$  days and  $200\pm 20$  grams. Three groups which have 11 rats in each for experimental and control groups, were formed and mechanic force were applied. For increasing the osteoclastic activity, 0.05 ml. 1.25 D(3200 pq/ml dissolved in DMSO) was applied to the first group. For decreasing the osteoclastic activity, 0.05 ml. 1.25 D(50 ng/ml dissolved in DMSO) applied to the second group. Only 0.05 ml DMSO was applied to control group. Also, 10 rats were taken as a comparison group, to which nothing was applied to comment the histological events correctly that would develop.

Changes occurred in the research, were examined in different ways. To disclose the amount of opening between the teeth in transversal direction, macroscopic, microscopic and radiographic measurements were done. While the counting of multinuclear osteoclasts were done as a criteria of the rapid bone

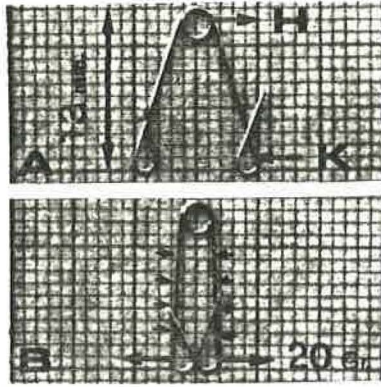
resorption, for disclosing the unilateral changes in the tension zone, the area in the both sides of the premaxillary suture were measured. In addition, to disclose the side effects of used effectual materials, serum Ca and P levels were established. Measurements were compared with student-t test and paired t test.

In transversal direction measurements, done for disclosing the clinical value of changes that may occur, there was no increase in comparison with control group. It is thought that, the cause of this result was connected with the smallness of the measured area, the looseness of the sensitivity of measurement device and much force application of the device. At the end of the experiment, it is disclosed that the local application of 1.25 D increases the number of multinuclear osteoclasts in alveolar bone causing rapid bone resorption that causes the unilateral bone collection towards to injection section in the tension zone. Effects were in local level and there were no differences between doses. There were no important side effects systemically.

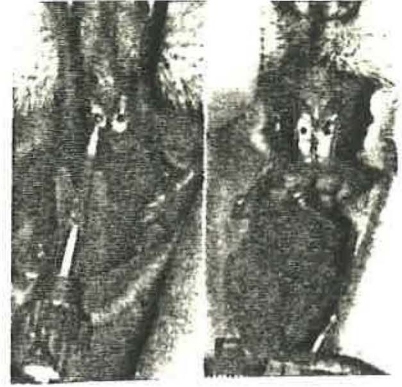




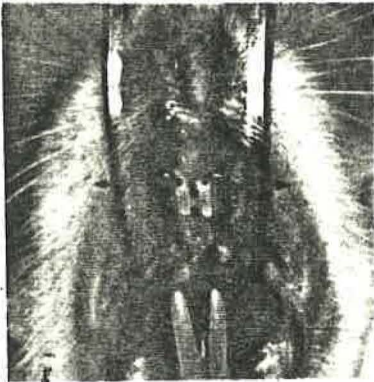
**Şekil 1:** Hiç bir uygulama yapılmamış deneyin ağız içi görünümü. A-Önden. B-Yandan.



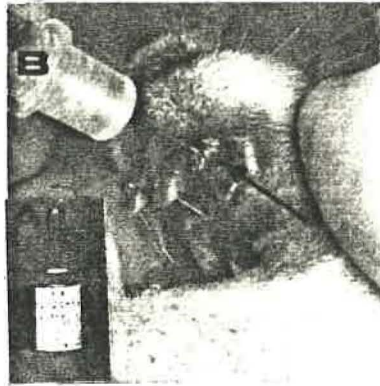
**Şekil 2:** A-Hazırlanan apareyin görünümü. (H) heliks, (K) kol. B-Aparey sıkıştırılınca 20 gram kuvvet vermektedir.



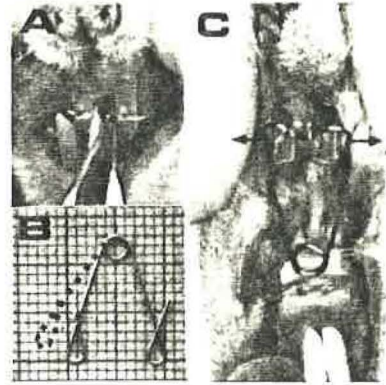
**Şekil 3:** A-Frezle dişlere açılan deliklerin görünümü. B-Apareyin deliklere yerleştirilmesi.



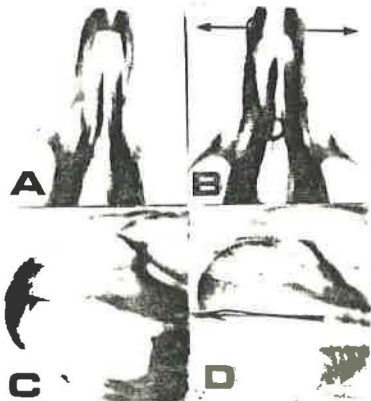
**Şekil 4:** Apareyin dişlere yerleştirildikten sonra önden görünümü.



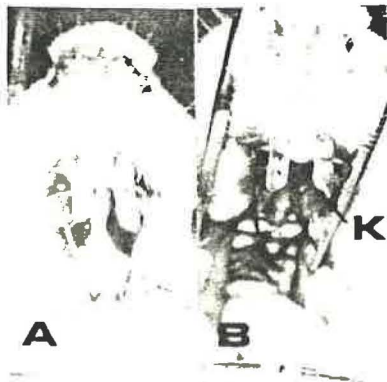
**Şekil 5:** A-DMSO içinde çözülmüş 1.25 D. B-Enjeksiyon yapılan bölgenin görünümü.



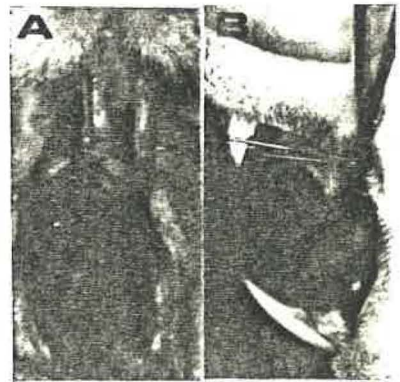
**Şekil 6:** Aktivasyon (12.gün) A-Dişler arasında ölçülen mesafe. B-Apareyin ağızdan çıkarılarak ilk hazırlandığı konuma getirilip (şekil 2A) ölçülen mesafe kadar açılması. C-Apareyin tekrar dişlere takılması.



**Şekil 7:** Radyografiler. A-Anteroposterior (0.gün), B-Anteroposterior (19.gün), C-Lateral (0.gün), D-Lateral (19.gün).



**Şekil 8:** A-Deneyin son günlerine doğru apareyin önden görünümü. B-Kırılan diş (K) apareyin tekrar takılması.

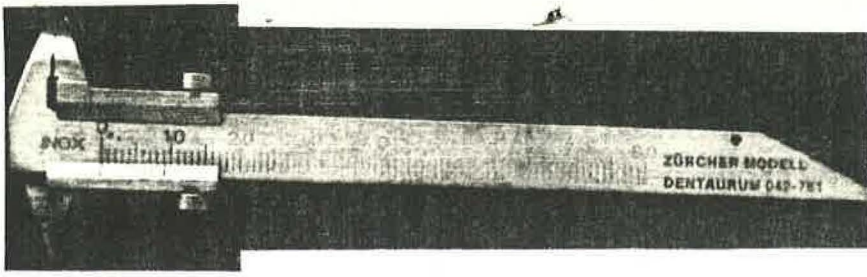


**Şekil 9:** Deneyin son gününde apareyin görünümü. A-Önden. B-Yandan.

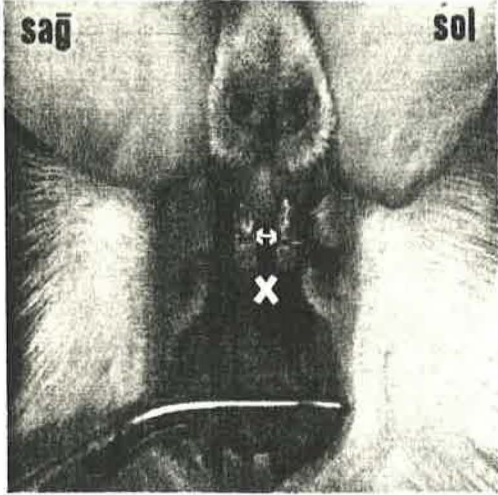


GÜN	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
	Makroskopik Ölçüm	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Aktivasyon													■								
Alt Diş Kesimi	■				■						■					■					
Enjeksiyon	■				■						■					■					
Radyografi Alınması	■																				■
Kan Örneği Alınması																					■
Doku Örneği Alınması																					■

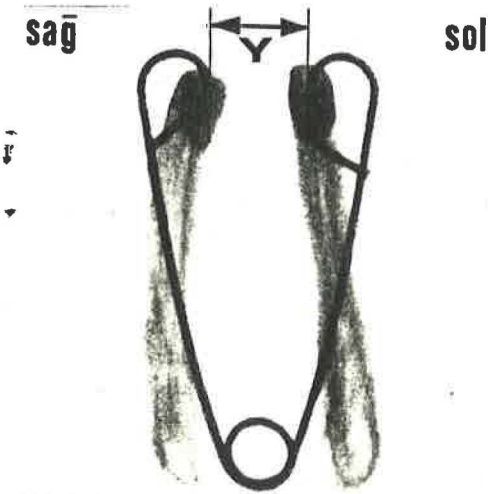
Şekil 10 : Deney süresince yapılan genel uygulamalar ve günleri.



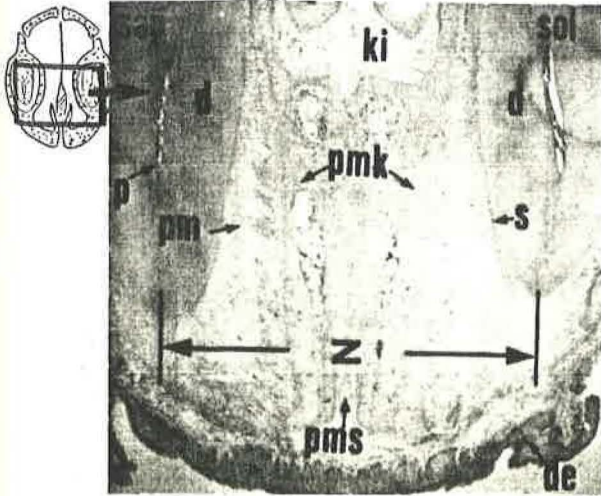
**Şekil 11 :** Transversal yönde maksiller keser dişler arasında makroskopik ve radyografik mesafe ölçümlerinde kullanılan kompas.



**Şekil 12:** Makroskopik yöntem ile dişler arasında kompas yardımıyla ölçülen mesafenin ( X ) görünümü.

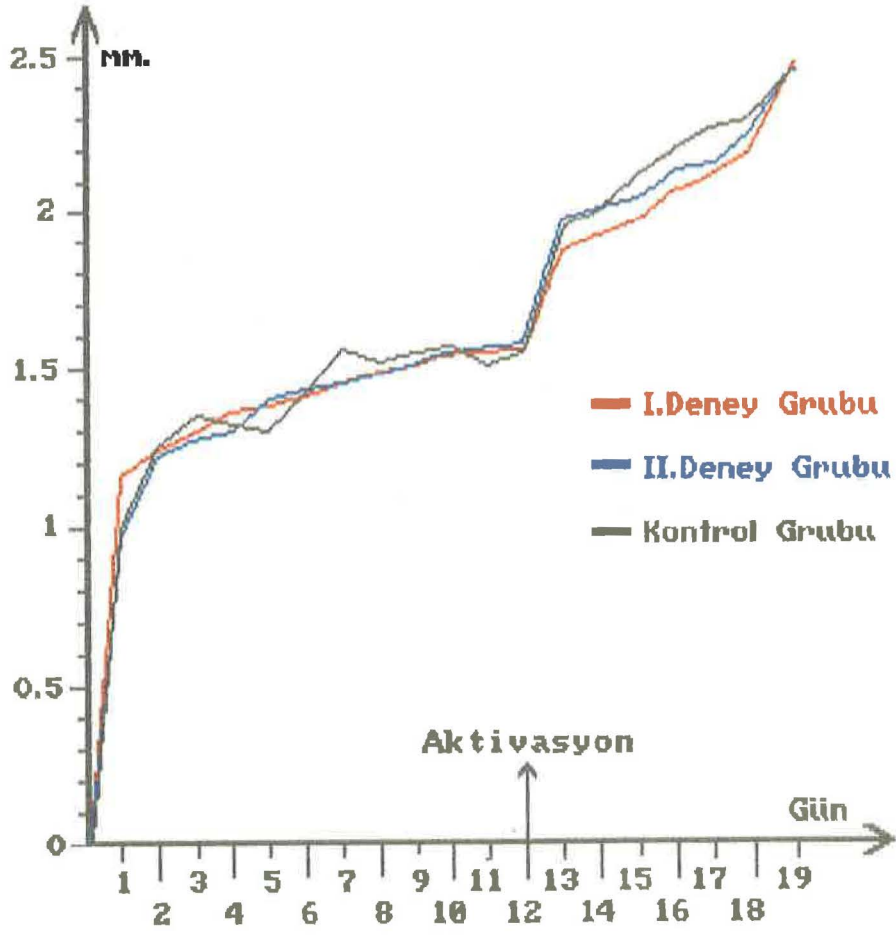


**Şekil 13:** Radyografik yöntem ile a-pareyin iç kolları arasında kompas yardımıyla ölçülen mesafenin ( Y ) görünümü. ( X 17.225).

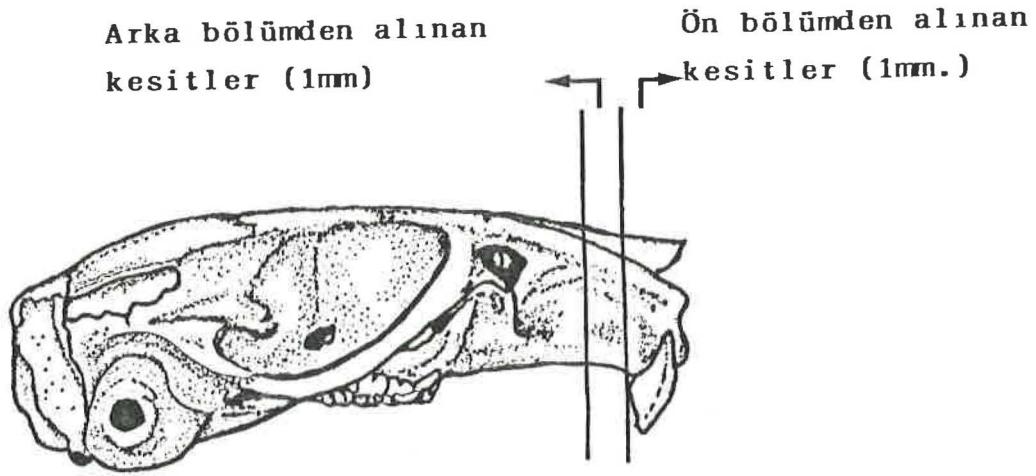


**Şekil 14 :** I. Deney grubuna ait dokükesitinde mikroskopik düzeyde dişler arasında ölçülen mesafenin ( Z ) görünümü (Hematoxilen-Eozin x 20).

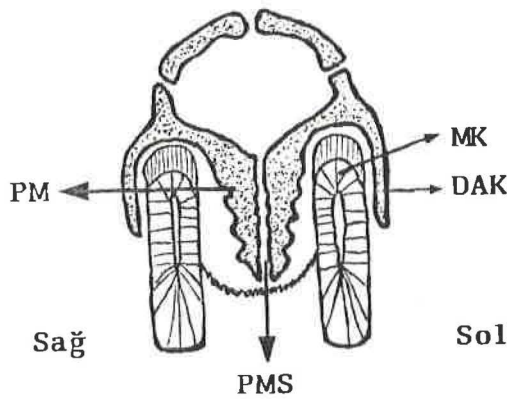
(pmk) premaksiller kemik,  
 (pms) premaksiller sutur,  
 (pm) periodontal membran,  
 (d) dentin,  
 (de) dişeti,  
 (s) sement,  
 (ki) kemik iliği,  
 (p) pulpa.



**Şekil 15 :** Transversal yönde dişler arasında makroskopik yöntem ile hergün yapılan ölçümlerin ortalamaları alınarak oluşturulan diş hareket eğrisinin görünümü.

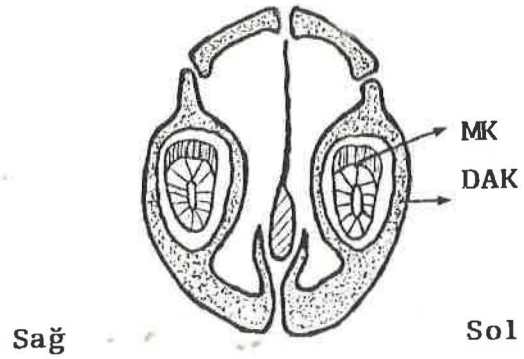


Şekil 16 : Sıçan kafatasına ait şematize edilmiş lateral görünümde frontal kesit alınan bölümler.



Şekil 17 : Ön bölümden alınmış kesit örneği.

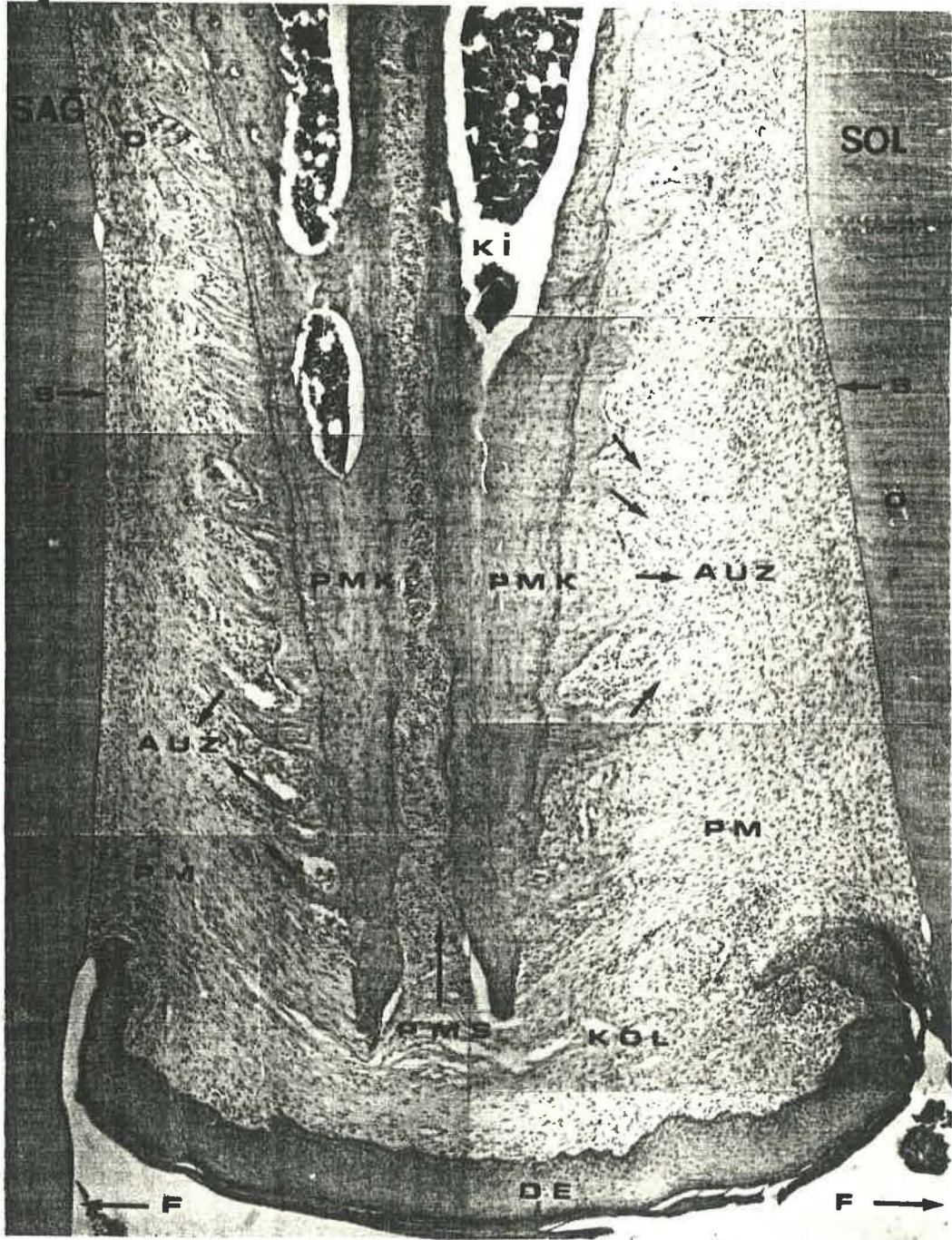
(MK) Maksiller Kesici  
 (DAK) Distal Alveol Kemîği  
 (PMS) Premaksiller Suture  
 (PM) Premaksilla



Şekil 18 : Arka bölümden alınmış kesit örneği.

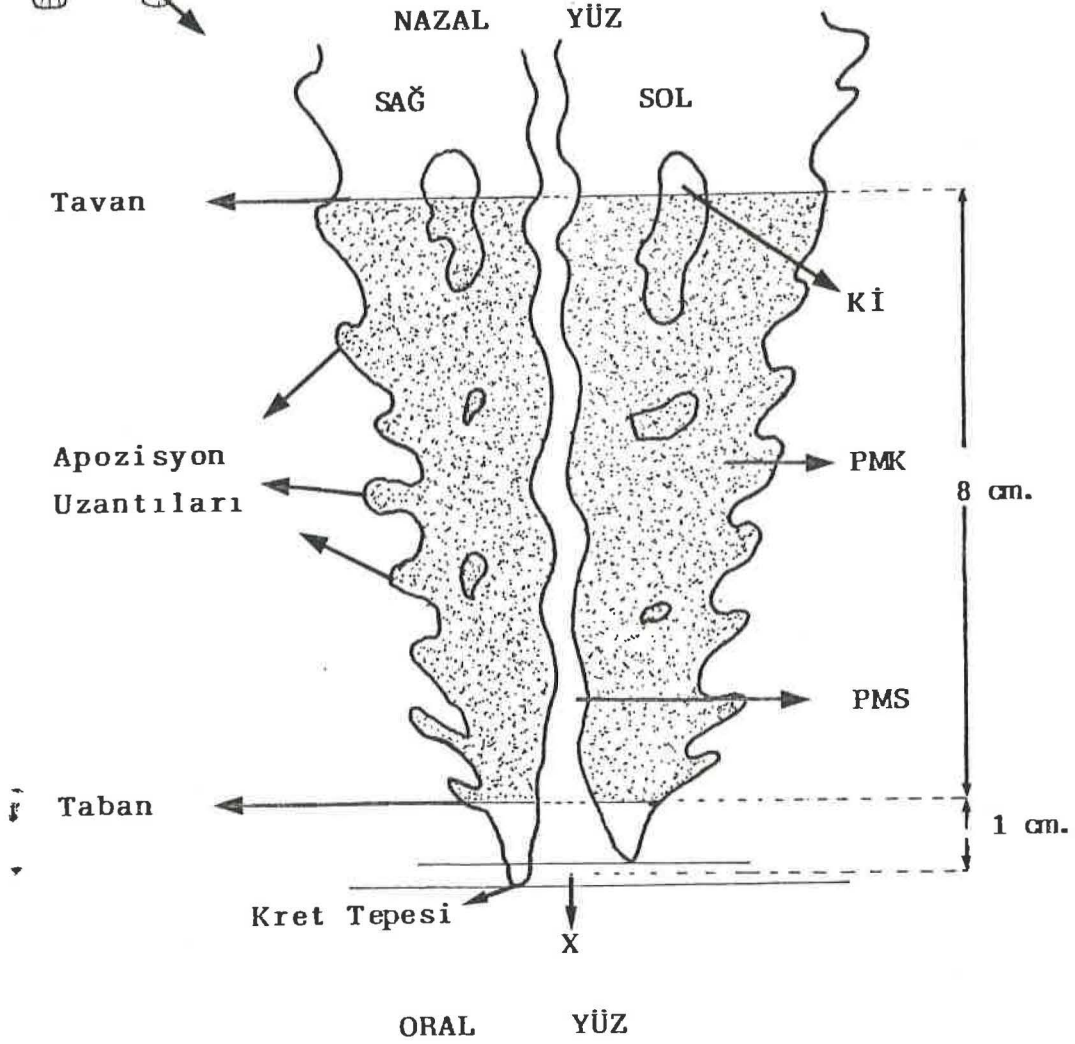
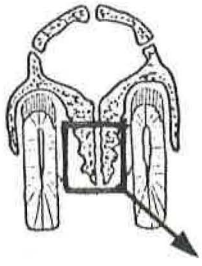
(MK) Maksiller Kesici  
 (DAK) Distal Alveol Kemîği





**Şekil 19** :II.deney grubuna ait deneğin ön bölümünden alınmış do-  
ku kesitinde gerilim bölgesinin görünümü ( Hematoksilen -  
Eozin x 100 ). (S) sement, (D) dentin, (O) osteoblast, (DE)  
dişeti, (PM) periodontal membran, (PMK) premaksiller kemik,  
(PMS) premaksiller sutur, (AUZ) apozisyon uzantıları, ( F )  
kuvvet yönü, (KOL) kollagen.

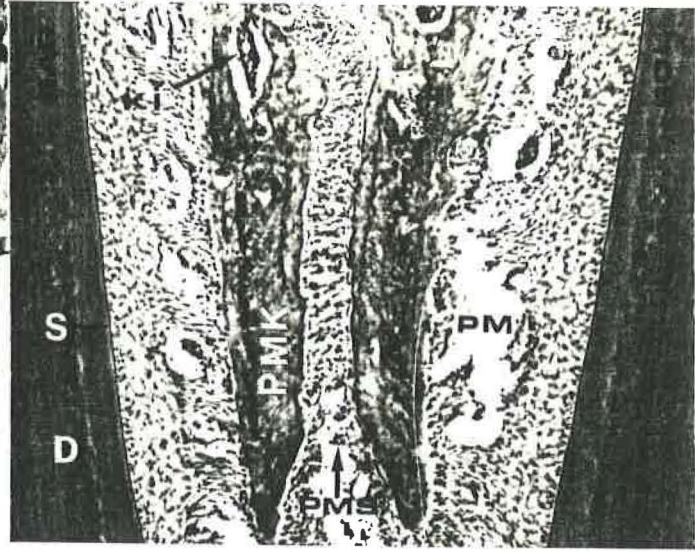
5 cm.



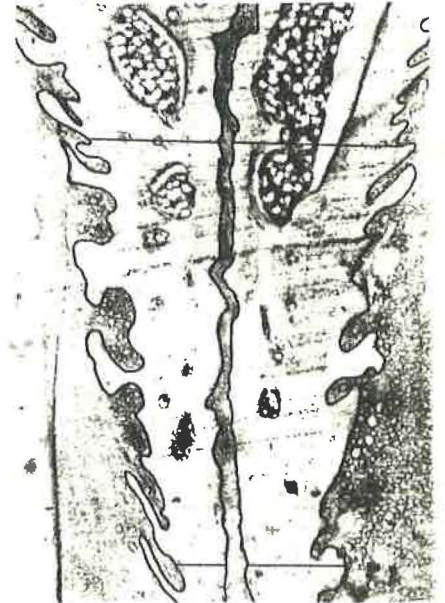
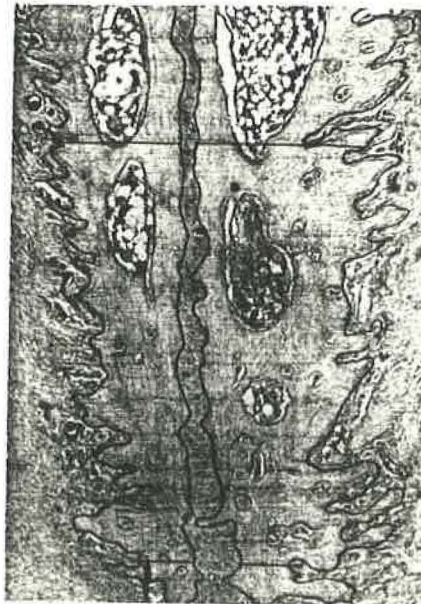
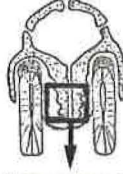
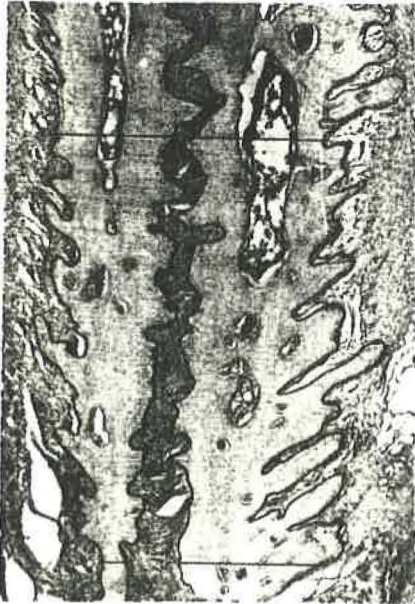
**Şekil 20 :** Ortodontik gerilim bölgesinde premaksiller kemik üzerinde yapılan alan ölçümleri ( [stippled area] ).

- (Kİ) Kemik İliği
- (PMK) Premaksiller Kemik
- (PMS) Premaksiller Suture





**Şekil 21 :** Hiç bir uygulama yapılmamış gruba ait deneğin ön bölümünden alınmış ilk kesit örneği ( küçük resim Hematoksilen-Eozin x20, büyük resim Hematoksilen-Eozin x100). (D) dentin, (S) sement, (PM) periodontal membran, (PMS) premaksiller sutur, (PMK) premaksiller kemik, (Kİ) kemik iliği.



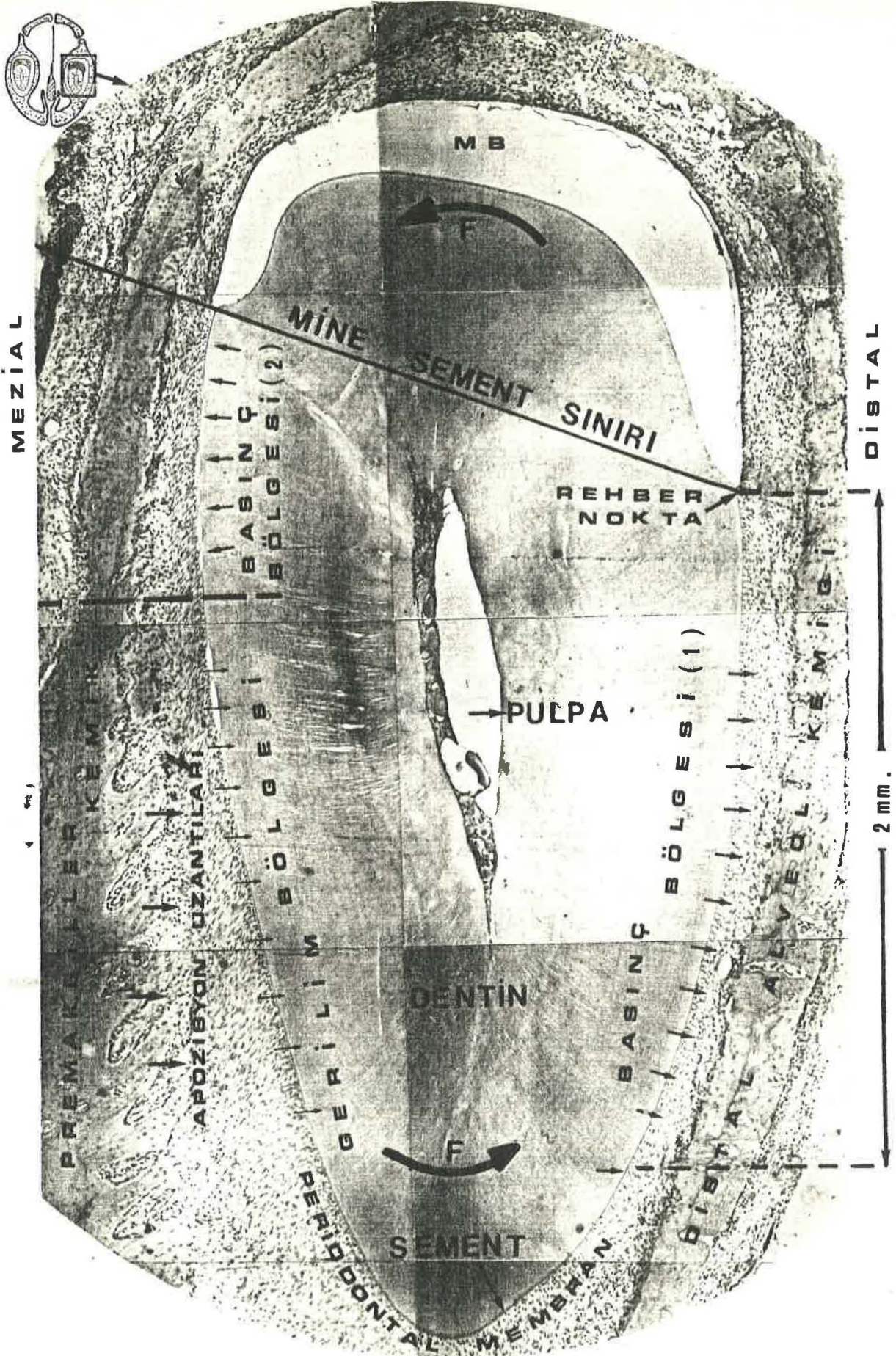
**Şekil 22:** I. deney grubuna ait ön bölümden alınmış ilk kesit örneğinde alan ölçümleri (x65).

**Şekil 23:** II. deney grubuna ait ön bölümden alınmış ilk kesit örneğinde alan ölçümleri (x65).

**Şekil 24:** Kontrol grubuna ait ön bölümden alınmış ilk kesit örneğinde alan ölçümleri (x65)

5 cm.

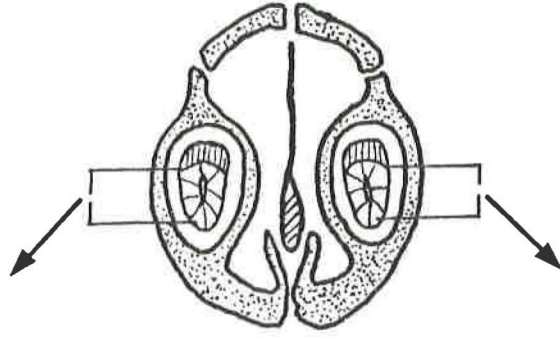




Şekil 25 : I. deney grubuna ait deneğin arka bölümünden alınmış kesit örneğinin görünümü (Hematoksilen-Eozin x100) (F) kuvvet yönü. (MB) mine boşluğu.

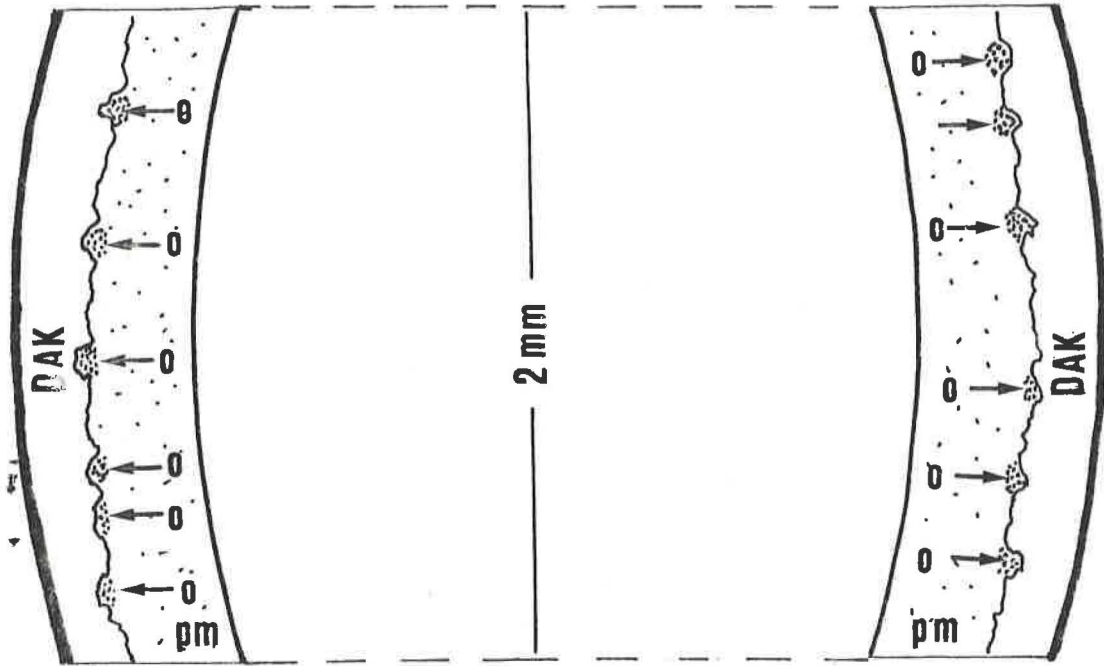
5 cm.





sağ

sol

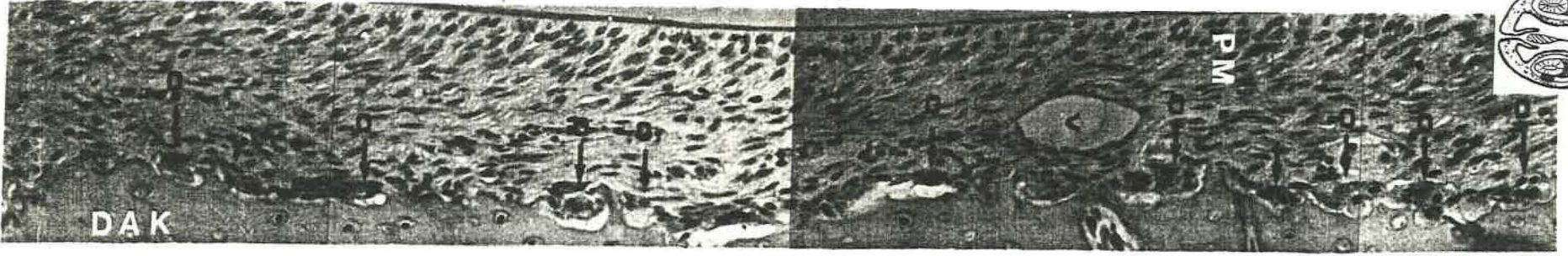


Şekil 26 : Şematize edilmiş arka bölüm kesit örneği üzerinde 2 mm.'lik uzunluk boyunca sağ ve sol distal alveol kemiğinin periodontal membrana bakan yüzeyinde çok çekirdekli osteoklast sayım yapılan bölgenin görünümü.

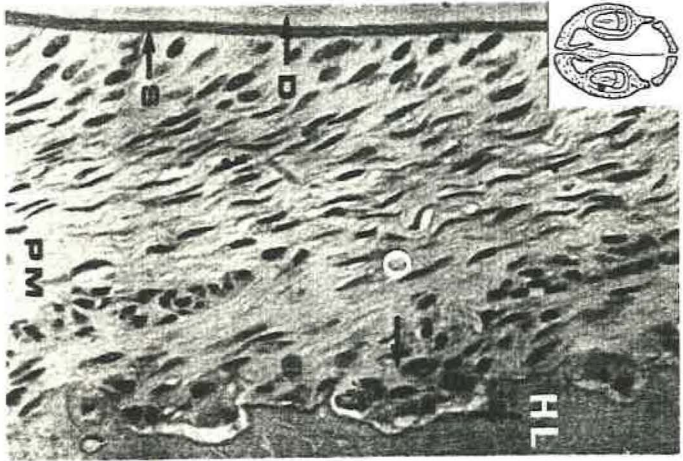
(DAK) distal alveol kemiği,

(PM) periodontal membran,

(O) çok çekirdekli osteoklast.

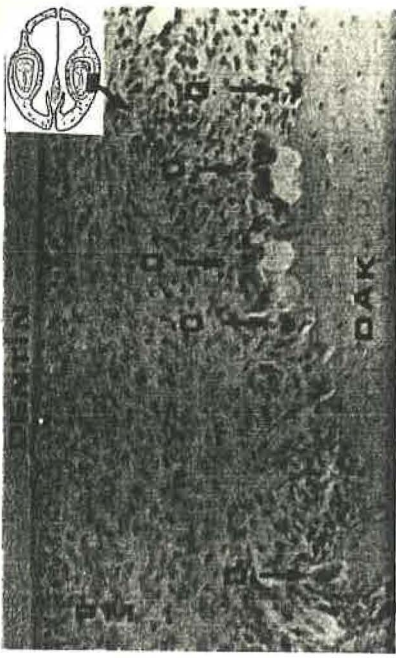


**Şekil 27:** Şekil 25' te distal alveol kemiğinin periodontal membrana bakan alveol yüzeyindeki basınç bölgesinden alınmış aktif kemik rezorpsiyon sahasının görünümü (Hematoksilen - Eozin x400). (O) çok çekirdekli osteoklast, (DAK) distal alveol kemiği, (PM) periodontal membran, (V) ven.  5 cm.

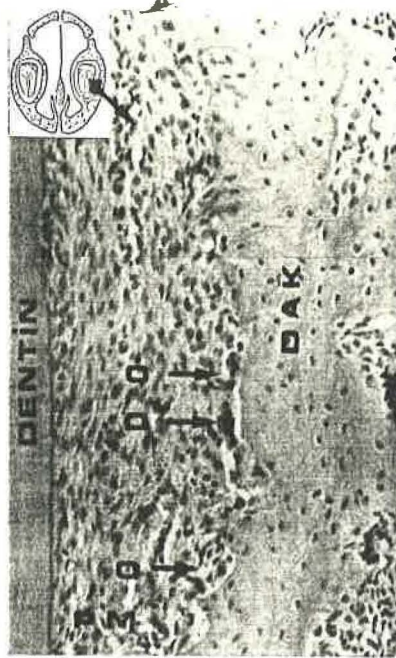


**Şekil 28:** Sayımı yapılan çok çekirdekli osteoklastların niteliği (Hematoksilen-Eozinx600). (O) çok çekirdekli osteoklast, (HL) Howship's lakünası, (D) dentin, (S) sement, (PM) periodontal membran.

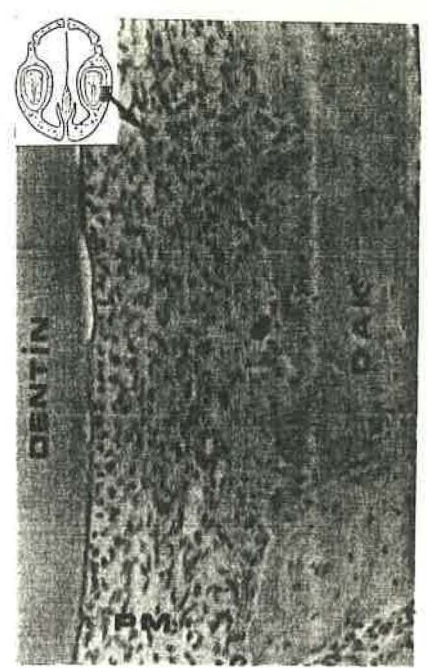




**Şekil 29:**I.deney grubuna ait doku kesitinde osteoklast sayım alanından görünüm (Hematoksilen-Eozin x200). (O) çok çekirdekli osteoklast, (PM) periodontal membran, (DAK) distal alveol kemiği.



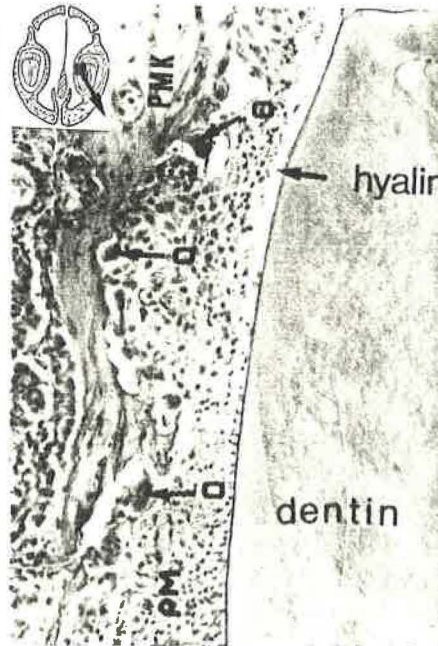
**Şekil 30:**II.deney grubuna ait doku kesitinde osteoklast sayım alanından görünüm (Hematoksilen-Eozin x200). (O) çokçekirdekli osteoklast, (PM)periodontal membran, (DAK) distal alveol kemiği.



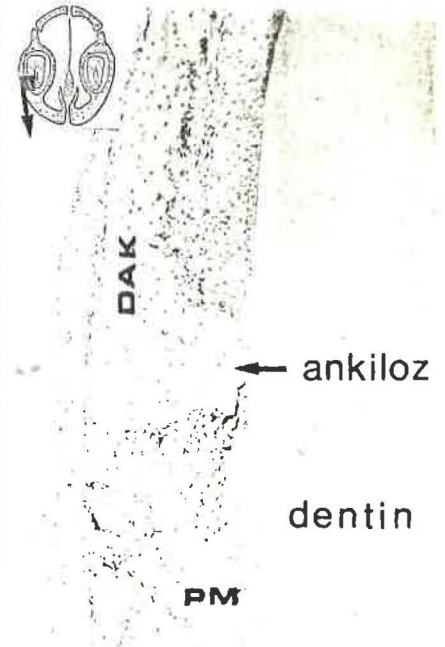
**Şekil 31 :**Kontrol grubuna ait doku kesitinde osteoklast sayım alanından görünüm (Hematoksilen-Eozin x 200). (PM) periodontal membran, (DAK) distal alveol kemiği.



**Şekil 32:**II.deney grubuna ait doku kesitinde basınç bölgesindeki dentin rezorpsiyonunun görünümü (Hematoksilen-Eozin x20). (DAK) distal alveol kemiği, (PM) periodontal membran, (DE) diş eti.



**Şekil 33:**Kontrol grubuna ait doku kesitinde hyalinizasyonun görünümü (Hematoksilen-Eozin x 100). (PMK) premaksiller kemik, (O) çokçekirdekli osteoklast, (PM)periodontal membran.



**Şekil 34:** I.deney grubuna ait doku kesitinde ankiloz gelişiminin görünümü (Hematoksilen-Eozinx100). (PM) periodontal membran, (DAK) distal alveol kemiği.



Tablo 1 : Gercin dağlımı .

1	I.Deney Grubu (n=11)	Osteoklastik aktiviteyi arttırmak amacıyla oluşturulan grup.
2	II.Deney Grubu (n=11)	Osteoklastik aktiviteyi azaltmak amacıyla oluşturulan grup.
3	Kontrol Grubu (n=11)	Plasebo uygulaması için oluşturulan grup.
4	Hiçbir Uygulama Yapılmamış Grup (n=10)	Histolojik açıdan modele hakim olmak ve gelişen olayları gözleme dayalı olarak karşılaştırmak amacıyla oluşturulan grup.

**Tablo 2 :** Transversal yönde dişler arasında 3 ayrı yöntemle (makroskopik, radyografik, mikroskopik) yapılarak belirlenen diş hareket miktarlarının gruplara ait ortalama değerleri arasındaki farkın önem testi.

		I.Deney Grubu (n=11)		II.Deney Grubu (n=11)		Kontrol Grubu (n=11)		Gruplar Arası Karşılaştırma	TEST
		$\bar{x}$	Sd	$\bar{x}$	Sd	$\bar{x}$	Sd		
TRANSVERSAL YÖNDE DİŞLER ARASINDA YAPILAN ÖLÇÜMLER	Makroskopik	2.48	0.34	2.41	0.55	2.46	0.49	I.Deney Grubu - II.Deney Grubu	-
								I.Deney Grubu - Kontrol Grubu	-
								II.Deney Grubu - Kontrol Grubu	-
	Radyografik	13.39	2.06	13.91	3.88	11.88	1.58	I.Deney Grubu - II.Deney Grubu	-
								I.Deney Grubu - Kontrol Grubu	-
								II.Deney Grubu - Kontrol Grubu	-
	Mikroskopik	3.40	0.23	3.20	0.36	3.24	0.39	I.Deney Grubu - II.Deney Grubu	-
								I.Deney Grubu - Kontrol Grubu	-
								II.Deney Grubu - Kontrol Grubu	-

**Tablo 3 :** Sağ ve sol distal alveol kemikleri üzerinde osteoklast sayımlarının gruplara ait ortalama değerleri arasındaki farkın önem testi.

	n	SAĞ		SOL		FARK		TEST
		$\bar{x}$	Sd	$\bar{x}$	Sd	$\bar{D}$	Sd	
I. Deney Grubu	9	8.66	3.90	11.91	5.19	3.25	3.11	*
II. Deney Grubu	10	7.26	1.64	11.39	4.01	4.13	2.80	**
Kontrol Grubu	11	8.57	2.03	9.08	2.85	0.51	1.46	-

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

**Tablo 4 :** Sağ ve sol distal alveol kemikleri üzerinde yapılan osteoklast sayımlarının gruplara ait ortalama değerler arasındaki farkların gruplar arasında karşılaştırılması.

	n	FARK		Gruplar Arası Karşılaştırma	TEST
		$\bar{D}$	Sd		
I. Deney Grubu	9	3.25	3.11	I. Deney Grubu - II. Deney Grubu	-
II. Deney Grubu	10	4.13	2.80	I. Deney Grubu - Kontrol Grubu	**
Kontrol Grubu	11	0.51	1.46	II. Deney Grubu - Kontrol Grubu	***

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$



**Tablo 5 :** Sağ ve sol premaksiller kemik üzerinde yapılan alan ölçümlerinin gruplara ait ortalama değerleri arasındaki farkın önem testi.

	n	SAĞ		SOL		FARK		TEST
		$\bar{x}$	Sd	$\bar{x}$	Sd	$\bar{D}$	Sd	
I. Deney Grubu	11	1776.36	520.83	2315.45	390.47	449.09	253.39	***
II. Deney Grubu	11	1713	403.18	2144	354.47	431	174.57	***
Kontrol Grubu	11	1714	247.08	1776	385.89	66	339.02	-

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

**Tablo 6 :** Sağ ve sol premaksiller kemik üzerinde yapılan alan ölçümlerinin gruplara ait ortalama değerler arasındaki farkların gruplar arasında karşılaştırılması.

	n	FARK		Gruplar Arası Karşılaştırma	TEST
		$\bar{D}$	Sd		
I. Deney Grubu	11	449.09	253.39	I. Deney Grubu - II. Deney Grubu	-
II. Deney Grubu	11	431	174.57	I. Deney Grubu - Kontrol Grubu	**
Kontrol Grubu	11	66	339.02	II. Deney Grubu - Kontrol Grubu	**

\*p<0.05, \*\*p<0.01

**Tablo 7 :** Gruplar arasında kan serum Ca ve P düzeyleri arasındaki farkın önem testi.

	n	Ca		P		Gruplar Arası Karşılaştırma	TEST
		$\bar{x}$	Sd	$\bar{x}$	Sd		
I. Deney Grubu	11	11.36	0.73	8.13	2.89	I. Deney Grubu - II. Deney Grubu	-
II. Deney Grubu	11	12.01	1.76	8.17	0.65	I. Deney Grubu - Kontrol Grubu	-
Kontrol Grubu	11	11.23	0.97	7.92	1.98	II. Deney Grubu - Kontrol Grubu	-

## KAYNAKLAR

- 1- Bar-Shavit, Z.V., Teitelbaum, S.L., Reitsma, P., Hall, A., Pegg, L.E., Triel, J., Kahn, A.J.: Induction of monocytic differentiation and bone resorption by 1.25-Dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub>. Proc. Natl. Acad. Sci., 80: 5907-5911, 1983.
- 2- Baumrind, S., Buck, D.L.: Rate changes in cell replication and protein synthesis in the periodontal ligament incident to tooth movement. Am. J. Orthod., 57: 109-131, 1970.  
Ref: Southard, K.A., Forbes, D.P.: The effects of force magnitude on a sutural model: A quantitative approach. Am. J. Orthod., 93: 460-466, 1988
- 3- Chambers, T.J., Revell, P.A., Fuller, K., Athanasou, N.A.: Resorption of bone by isolated rabbit osteoclast. I. Cell Sci., 66: 383-399, 1984.
- 4- Chambers, T.J.: The pathobiology of the osteoclast. J. Clin. Pathol., 38: 241-252, 1985.
- 5- Chao, C.F., Shih C., Wang, T.M., Lo, T.H.: Effect of prostaglandin E2 on alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement. Acta Anat., 132: 304-309, 1988.
- 6- Collins, M.K., Sinclair, P.M.: The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 94 : 278-284, 1988.
- 7- Craxton, F.E.: Elementary statistics with applications in medicine and biological sciences. Dover Publications inc., New York, 1953.
- 8- Davidovitch, Z., Finkelson, M.D., Steigman, S., Shanfeld, J.L., Mondgomery, P.C., Korostof, E.: Electric currents, bone remodelling, 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., 77: 33-47, 1980.
- 9- DeLuca, H.F.: Vitamin D: The vitamin and the hormone. Federation Proc., 33: 2211-2219, 1974.
- 10- Engström, C., Granström, G., Thilander, B.: Effect of orthodontic force on periodontal tissue metabolism. A histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 93: 486-495, 1988.



- 11- Furstman, L., Bernick S., Aldrich, D.: Differential response incident to tooth movement. Am. J. Orthod., 59: 600-608, 1971.
- 12- Gianelly, A.A., Schnur R.M.: The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement. Am. J. Orthodontics., 55 : 305, 1969.
- 13- Gray, R.W., Weber, H.P., Dominquez, J.H., Lemann, J.: The metabolism of vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in normal and anephric humans.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 39: 1045-1056, 1974.
- 14- Holick, M.F., DeLuca, H.F.: 1.25 Dihydroxycholecalciferol: A potent stimulator of bone resorption in tissue culture. Science, 175: 768-769, 1971.
- 15- Inubushi, T.: Relationship between initial blood flow changes and histological changes in periodontal tissue during tooth movement.: J. Osaka Dent. Univ., 24: 33-62; 1990.
- 16- Kaye, M.: When is it osteoclast? J. Clin. Pathol., 37: 398-400, 1984.
- 17- Key, L.L., Weichselbaum, R.R., Carnes, D.L.: A link between calcitriol and bone resorption. Bone and Minerale, 3: 201-209, 1988
- 18- Kurihara, N., Chenu, C., Miller, M., Civin, C., Roodman, G.D.: Identification of committed mononuclear precursors for osteoclast-like cells formed in long term human marrow cultures. Endo., 126: 2733-2741, 1990.
- 19- Larsson, S.E., Lorentzon, R., Boquist, L.: Low doses of 1.25 dihydroxy-cholecalciferol increase mature bone mass in adult normal rats. Clin. Rel. Res., 127: 228-235, 1977.
- 20- Merke, J., Klaus, G., Hugel, U., Waldherr, R., Ritz, E.: No 1.25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors on osteoclast of calcium-deficient chicken respite demonstrable receptors on circulating monocytes. J. Clin. Invest., 77: 312-314, 1986.
- 21- Mostafa, Y.A., Weaks-Dybvig, M., Osdoby, P.: Orchestration of tooth movement. Am. J. Orthod., 83: 245-250, 1983.
- 22- Nixon, C., King, G.: Macrophage chemotaxis in experimental tooth movement in the rat. Arch. Oral Biol., 30: 739-743, 1985.
- 23- Norma, A.W.: Actinomycin D and the response to vitamin D. Science, 149: 184-186, 1965.

- 24- Otero R.L., Parodi, R.J., Ubios, A.M., Carranza, F.A.JR., Cabrini, R.L.: Histologic and histometric study of bone resorption after tooth movement in rats J. Periodont. Res. 8: 327-333, 1973.
- 25- Paulson, S.K., Perlman, K., Deluca, H.F., Stern, P.H.: 24- and 26-homo-1.25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs: Potencies on in vitro bone resorption differ from those reported for cell differentiation. J. Bone. Miner. Res., 5 : 201-206, 1990.
- 26- Reitan, K., Kwam, E.: Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement.: Am. J. Orthod., 41: 1-14, 1971.
- 27- Rygh, P., Bowling, K., Hovlandsdal, L., Williams, S.: Activation of the vascular system: A main mediator of periodontal fiber remodelling in orthodontic tooth movement. Am. J. Orthod., 89: 453-468, 1986.
- 28- Silverton, S.F., Kaye, M.: Identification of rat osteoclasts in bone smears with quantification of acid phosphatase activity in vitamin D deficiency. Bone, 8: 241-244, 1987.
- 29- Southard, K.A., Forbes, D.B.: The effects of force magnitude on a sutural model: A quantitative approach Am. J. Orthod., 93: 460-466, 1988.
- 30- Stark, T.M., Sinclair, P.M.: Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. 91: 91-104, 1987.
- 31- Storey, E.: Growth and remodelling of bone and bones. Am. J. Orthod. 62: 142-165, 1972.
- 32- Storey, E.: The nature of tooth movement. Am. J. Orthod., 63: 292-314, 1973.
- 33- Storey, E.: Tissue response to the movement of bones.: Am. J. Orthod., 64: 229-247, 1973.
- 34- Tsurata, M., Ohkawa, S., Nakatani, Y., Kuwahara, Y., Chiba, M.: Effect of experimental tooth movement on the mechanical strength of the periodontium in the rat mandibular first molar. Archs. Oral Biol., 27: 875-879, 1982.
- 35- Weishaur, R.E., Simpson, R.U.: Vitamin D<sub>3</sub> and cardiovascular function in rats. J. Clin. Invest., 79: 1706-1712, 1987.

- 36- Wood, D.C., Wood, J.: Pharmacologic and biochemical considerations of dimethyl sulfoxide. Ann. NY. Acad. Sci., 243: 7-19, 1975.
- 37- Wronski, T.J., Halloran, B.P., Bikle, D.D., Globus, R.K., Morey-Holton, E.R.: Chronic administration of 1.25-Dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>: Increased bone but impaired mineralization. Endo., 119: 2580-2585, 1986.
- 38- Yamasaki, K., Shibata, Y., Fukuhara, T.: The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*).: J. Dent., 61: 1444-1446, 1982.
- 39- Yamasaki, K., Shibasaki, Y., Fukuhara, T.: Behavior of mast cell in periodontal ligament associated with experimental tooth movement in rats. J. Dent. Res., 61: 1447-1450, 1982
- 40- Yamasaki, K.: Role of cyclic AMP, calcium and prostaglandins in the induction of osteoclastic bone resorption associated with experimental tooth movement. J. Dent. Res., 62: 877-881, 1983.