

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

**FARKLI YÖNTEMLERLE UYGULANAN PROSTAGLANDİN
E2'NİN DİŞ HAREKETİ VE KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. Murat ÇAĞLAROĞLU

**Danışmanı
Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM**

**Doktora Tezi
Erzurum-2006**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY.....	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL VE METOD.....	28
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.....	65
SONUÇLAR.....	78
KAYNAKLAR.....	80

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin hazırlanmasında değerli düşünceleri ile bana yol gösteren, tezimin her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM'e,

Tez izleme komitesi üyeleri Sayın Prof. Dr. Hüsamettin OKTAY'a ve Sayın Prof. Dr. Abubekir HARORLI'ya,

Ortodonti eğitimim süresince verdikleri emekler nedeniyle, kürsümüzün değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. İsmail CEYLAN'a, Sayın Doç. Dr. Bülent BAYDAŞ'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim YAVUZ'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. İlhan Metin DAĞSUYU'na,

Tezimin deney aşamasında yaptığı katkılardan dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet YILDIZ'a,

Histopatolojik değerlendirme aşamasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU ve çalışma arkadaşlarına,

İstatistiksel değerlendirmelerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ömer AKBULUT'a,

Bütün çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana destek ve örnek olan aileme,

Doktora eğitimim ve tezimin her aşamasında sonsuz destek veren, yardım eden ve sabır gösteren sevgili eşim Hülya'ya,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Murat ÇAĞLAROĞLU

ÖZET**Farklı Yöntemlerle Uygulanan Prostaglandin E₂'nin Diş Hareketi ve Kemik Metabolizması Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi**

Bu çalışmanın amacı; Prostaglandin E₂'nin farklı yöntemlerle uygulanmasının (intravenöz, submukozal ve intraligamenter) ortodontik diş hareketinin miktarı ve ilgili periodontal dokular üzerine etkilerini makroskobik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak tavşanlarda *invivo* karşılaştırmaktır.

Bu çalışmada 45 adet erkek genç erişkin Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar 4 çalışma grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 5 gruba ayrılmıştır. 1.gruptaki tavşanlar (n=5) kontrol grubu olarak kullanılmış ve herhangi bir işlem yapılmamıştır. Çalışma grubundaki tavşanların üst kesici dişlerine distal yönde 20 gram kuvvet uygulayan spring takılmıştır. 2.gruba (n=10) sadece aparey, 3.gruba (n=10) aparey+intravenöz PGE₂, 4.gruba (n=10) aparey+lokal(submukozal) PGE₂, 5.gruba (n=10) ise aparey+intraligamenter PGE₂ uygulanmıştır. PGE₂, apareylerin takıldığı gün (0. gün), 1.gün, 3.gün, 7.gün ve 14.günde 10 µg/ml konsantrasyonunda uygulanmıştır. Bütün tavşanlardan aparey takılmadan hemen önce ve deney sonunda (21.gün) kan örnekleri alınmıştır. Deney süresi (21 gün) sonunda tavşanlar öldürülmüş ve histolojik değerlendirme için premaksillaları çıkarılmıştır. Alınan örneklerden seri kesitler alınarak stereolojik yöntemle incelenmiştir. Alınan kan örnekleri üzerinde ise biyokimyasal analizler yapılmıştır. Ortodontik diş hareketi miktarı 21. günün sonunda ağız içinden elektronik bir kumpasla ölçülmüştür.

Elde edilen bulgulara göre, lokal ve intraligamenter PGE₂ uygulanması ortodontik diş hareketi miktarı ile osteoblast ve osteoklast sayısını belirgin şekilde artırmaktadır. İntraligamenter uygulamanın lokal uygulamaya göre daha etkili olduğu

belirlenmiştir. Ayrıca ortodontik diş hareketinin serum Ca ve P düzeyini de artırdığı tespit edilmiştir.

SUMMARY

Histopathologic Investigation of The Effects of Prostaglandin E2 Administrated With Different Methods on Tooth Movement and Bone Metabolism

The aim of the study is to compare the effects of different PGE₂ administration methods (intravenous, submucosal, intraligamentary) on orthodontic tooth movement magnitude and related periodontal tissues in rabbits with macroscopic, histopathological and biochemical evaluations.

In the study 45 young adult New Zealand rabbits were used. The rabbits were divided into 5 groups as being 4 study groups and 1 control group. The rabbits in Group I (n=5) were used as controls and no application was performed on them. A spring applying 20 gr distally directed forces was inserted on maxillary incisors of the rabbits in study group. Only appliance to the Group II (n=10), appliance+intravenous PGE₂ to the Group III (n=10), appliance+local (submucosal) PGE₂ to the Group IV (n=10) and appliance+intraligamentary PGE₂ to the Group V (n=10) was administrated for the study. 10 µg/ml PGE₂ was administrated when the appliance was inserted (0. day) and the following 1st, 3rd, 7th and 14th days. Before inserting the appliance and soon after the experiment (21th day) blood samples were taken from all rabbits. At the end of the experimental period (21 days) the rabbits were killed and premaxillas of them were extracted surgically for histologic evaluation. Serial sections were taken from the samples and examined by stereological methods. The blood samples were used for biochemical analysis. The amount of orthodontic tooth movement was measured at the end of 21th day by using digital caliper.

In conclusion, local and intraligamentary PGE₂ administration increases tooth movement and number of osteoblasts and osteoclasts significantly. Intraligamentary PGE₂ administration is more efficient than local PGE₂ administration. In addition it was found out that orthodontic tooth movement increases serum Ca and P levels.

GİRİŞ VE AMAÇ

Diş çene yüz sistemini, büyüme ve gelişimi dikkate alarak inceleyen, normalini tespit edip anormal ilişki gösteren durumları tedavi eden ve büyüme-gelişime bağlı olarak ortaya çıkan anomalilerin meydana gelmesini engelleyen bir bilim dalı olarak ortodonti, yaklaşık 2000 yıldan beri diş hekimliğindeki yerini almıştır.¹ Ortodontik anomaliler iskeletsel, dişsel veya bunların kombinasyonlarından ibaret olan düzensizliklerdir. Bu düzensizlikler içinde dişsel anomaliler geniş bir yer tutmaktadır. Dişsel düzensizliklerin tedavisi, ortodontik diş hareketi olarak adlandırılan ve uygulanan mekanik kuvvetlere karşı periodonsiyumda meydana gelen bir takım biyolojik olayların bir sonucu olarak, dişlerin alveol kemiği içinde bir yerden başka bir yere hareket ettirilmesi şeklinde gerçekleşir.

Bir dişin, alveol kemiği içindeki hareketinin temelinde dişin kökünü çevreleyen alveoler kemikteki remodeling ve periodontal ligamentteki bir takım hücresel değişimler yatmaktadır.² Diş hareketi sırasında meydana gelen histolojik değişiklikleri incelemek amacıyla yapılan deneysel çalışmalar, 1902 yılında Sandstedt'in³ köpekler üzerinde yaptığı çalışma ile başlamıştır. Sandstedt, bu çalışmasında dişin hareket yönünde periodontal ligamentte bir sıkışma olduğunu ve bunu takiben alveol kemiğinde bir rezorbsiyon meydana geldiğini, hareket yönünün tersinde ise periodontal ligamentlerin gerilimi sonucunda alveol kemiğinde apozisyon oluştuğunu bildirmiştir.

Teknolojik gelişmelere paralel olarak diş hareketi esnasında hücresel seviyede meydana gelen değişimler, daha net olarak ortaya konmuştur. Diş hareketi esnasında, periodontal dokuların hem kimyasal yapılarında,⁴ hem de enzimatik seviyesinde değişiklikler⁵ olduğu gösterilmiştir. Diş mekanik kuvvet uygulanması sonucu, bazı bölgelerde basınç ve bazı bölgelerde ise gerilim kuvvetlerinin etkisinde kalan

periodontal dokularda prostaglandinlerin,⁶⁻⁸ nöropeptitlerin,^{9,10} sitokinler ile nörotransmitterlerin¹¹ ve lökotrienlerin¹² seviyelerinde bir artış olduğu görülmüştür. Bu maddelerin kemik dokusu remodelinginde de rol oynadıkları hipotezinin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Toplumun bilinçlenmesi, buna bağlı olarak ortodontik tedavi gereksinimi duyan hasta sayısının giderek artması ve günümüzde zaman kavramının gerek hekim gerekse hasta açısından önem kazanması, araştırmacıların dikkatini ortodontik tedavilerin daha kısa sürede tamamlanabilmesi üzerine yoğunlaştırmıştır. Ortodontik tedavilerdeki en önemli problemlerden biri olan uzun tedavi süresini kısaltmak amacıyla uygulanan mekanik kuvvetin artırılması kök rezorpsiyonu, periodontal liflerde ezilme ve hyalinizasyon dokusu oluşması gibi bir çok istenmeyen durumun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.¹³ Bazı yazarlar,^{14,15} diş kökünde ve alveol kemiğinde doku hasarı gelmeden ortodontik diş hareketinin çok zor olduğunu bildirmişlerse de doku hasarı oluşturmadan hızlı diş hareketinin elde edilebileceğini gösteren deneysel çalışmalar da vardır.^{7,8,10-12,16} Bu çalışmalar kapsamında, dişin hareketi esnasında bu kuvvete karşı dokularda oluşan direnci azaltmak ve çevresel faktörleri değiştirmek suretiyle, mekanik kuvvetleri hücre sel cevaba dönüştüren fizyolojik bir araçlar olarak düşünülen prostaglandinler,^{7,8} sitokinler,¹¹ nöropeptitler,¹⁰ lökotrienler¹² ve nitroz oksit¹⁷ gibi maddeler kullanılmıştır. Bazı deneysel çalışmalarda¹⁸ ise mekanik kuvvetlere doğru elektriksel akım (piezoelektrik) ve palslı elektromanyetik gibi fiziksel uygulamalar eklenerek diş hareketinin önemli oranda hızlandırılabilceği belirlenmiştir. Ayrıca paratiroid hormon,^{19,20} D vitamininin aktif şekli olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol^{21,22} ve kortizon²³ gibi sistemik faktörlerin uygulanmasının da diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir.

Prostaglandinler, vücudun hemen hemen bütün dokularında fiziksel, kimyasal, mekanik, immunolojik veya nörohormonal bir uyarının etkisiyle sentezlenirler. Sistemik dolaşıma geçmeyen ve sadece sentezlendikleri bölgede lokal etki gösteren prostaglandinler E ve F şeklinde bulunurlar. Prostaglandin E₂ (PGE₂), kemik rezorpsiyonundaki en etkin rolü oynayan prostaglandindir.²⁴

Yapılan bir çok çalışmada PGE₂'nin sistemik etkisinin olmadığı,⁶ lokal uygulandığında periodontal dokularda herhangi bir hasar oluşturmadığı^{6,25,26} gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, PGE₂'nin farklı yöntemlerle uygulanmasının (intravenöz, submukozal ve intraligamenter) ortodontik diş hareketinin hızı ve ilgili periodontal dokular üzerine etkilerini makroskobik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak tavşanlarda invivo karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1 Ortodontik Diş Hareketi Kavramı Ve Biyolojisi

2.1.1 Diş Hareketinde Rol Alan Hücreler ve Aktiviteleri

Ortodontik diş hareketinin meydana gelmesinde başlıca sorumlu yapı, periodonsiyumdur. Yani dişin kökünü çevreleyen periodontal ligament (PDL) ve alveol kemiğinde meydana gelen remodeling olayıdır. Bu remodeling olayında sorumlu başlıca hücreler, periodontal ligament ve kemik dokusu içerisinde bulunan fibroblastlar, osteoblastlar ve osteoklastlardır.²⁷

Diş hareketi esnasında, değişikliğe uğrayan yapılardan birisi olan PDL'nin bağ dokusunun ana hücreleri fibroblastlardır. Fibroblastlar, PDL'nin ve komşu alveol kemiğinin normal yapısının korunması, tamir edilmesi ve rejenerasyonundan sorumlu olan ve sahip olduğu osteojenik aktiviteyle heterojen yapı gösteren bir hücre grubudur.²⁸ Fibroblastlar, salgılandıkları matriks içinde aktif ve inaktif olmak üzere iki formda bulunurlar. İnaktif fibroblastlara fibrosit denir. Bunlar aktif fibroblastlara göre daha küçüktürler. Daha az uzantıları vardır. Nükleusları daha küçük, koyu renkli ve iğ şeklindedir. Çeşitli uyarıların etkisiyle bu fibrositler, fibroblastlara dönüştürülür ve matriks sentezleyebilirler. Aktif fibroblastlar ise bol ve düzensiz sitoplazmaya sahiptirler. Nükleusları oval şekilli, büyük ve mat boyanan ince kromatinlidir. Bunlar matriks sentezleyebilirler.²⁹

Fibroblastlar, PDL'de bulunan kollojen liflerin remodelinginde esas rolü oynayan hücrelerdir. Fibroblastların bu proliferatif aktivitesi, gençlerde erişkinlerden daha fazladır ve diş hareketi sırasındaki kollojen sentezi ve yıkımı eş zamanlı olarak yapılabilmektedir.^{29,30}

Howard ve ark.,²⁸ periodontal ligament fibroblastları tarafından sentezlenen hücre dışı ara madde proteinleri üzerine gerilim kuvvetinin etkisini incelemişlerdir. Mekanik uyarıların periodontal ligament fibroblastlarının tip I kollojen, fibronektin ve tropoelastin sentezi üzerine etki ettiklerini ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar, fibroblastların remodeling üzerine etkilerini, belirli gerilim kuvvetlerinin etkisi ile hücreler arası ara madde proteinlerini sentezleme miktarlarını değiştirebilme özelliği ile açıklamışlardır.

Benzer bulgu, Engström ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada,³¹ mekanik kuvvet uygulanmasıyla gerilen periodontal ligamentte, fibroblast proliferasyonu ve farklılaşma hızının artması, kollojen üretimi ve osteojenik hücrelerin olgunlaşmasında da bir artış olması şeklinde açıklanmıştır.

Diş etinde ve periodontal dokularda bulunan fibroblastlar, invitro şartlarda mekanik uyarıcılara karşı prostaglandin E₂ (PGE₂) sentezi ve buna bağlı olarak cAMP artışı ile cevap verme özelliğine sahiptirler.³² Ayrıca bu fibroblastlar, osteoblastlara veya sementoblastlara farklılaşma potansiyeline de sahiptirler.³³

Kemik dokusundaki matriksin sentezlenmesi, depolanması ve mineralizasyonundan sorumlu olan osteoblastlar, periodontal ligamentin daha çok kemik duvarına yakın bölgelerinde çok sayıda bulunurlar. Osteoblast hücre grubunda preosteoblastlar, osteoblastlar, ve osteositler vardır. Bunlar osteoprogenitör hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşurlar. Bu osteoprogenitör hücreler, kemiğin ana hücreleri olup mezenşimden kaynaklanmaktadır.³⁴ Genellikle soluk boyanan nükleuslu, asidofilik sitoplazmalı hücreler olup endosteumda, periosteumun iç katında ve havers kanalları gibi bölgelerde bulunurlar. Osteoprogenitör hücreler, mitozla olgun kemik hücrelerine farklılaşırlar. Bu hücreler, kemik hücrelerinin büyümesinde, enflamasyon veya kırık tamirinde aktif hale gelerek bölünürler ve osteoblastlara dönüşürler.³³

Osteoblastlar kübik ya da prizmatik alçak boylu hücrelerdir. İri bir tek nukleusa sahip olup sitoplazmaları koyu bazofiliktir. Elektron mikroskopunda golgi ve endoplazmik retikulumları iyi gelişmiş olarak görülür. Sitoplazmalarında lipid damlacıkları ve lizozom benzeri yapılar da yer alır. Hücreler birbirleriyle kısa çıkıntılarla ilişkidir. Kuvvetli alkalen fosfataz ve PAS pozitif reaksiyon verirler. Alkalen fosfataz hem matriks sentezinde hem de kalsifikasyonda rol alan önemli bir enzimdir. Enzim, fosfatın hidrolizliyle lokal inorganik fosfat konsantrasyonunu artırmakta ve bunun kalsiyum iyonlarıyla birleşmesi sonucu kalsiyum tuzları halinde dokuya çökmesi sağlanmaktadır. Organizmada kemik yapım hızının belirlenmesinde, alkalen fosfataz enzimi seviyesi en önemli göstergedir.³⁴

Osteoblastların salgıladıkları matriks, kalsifiye olup kemikleşirken matriks içinde gömülü kalan osteoblastlar ise osteositlere dönüşürler. Osteositler gelişimlerini tamamlamış olduklarından sentez yapamazlar. En tipik özellikleri ise ince sitoplazmik uzantılara sahip olmalarıdır. Bu uzantılarla birbirleriyle temas kurarlar. Osteositlerin kalsiyumun kana verilmesi ve hemostatik mekanizmayı düzenleme gibi önemli metabolik görevleri vardır. Osteositlerin ölmesi halinde matrikste rezorpsiyon olayı görülür.³⁴

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan esas sorumlu hücrelerdir. 20-100 µm çapında çok büyük hücrelerdir ve 2'den 50'ye kadar değişen sayılarda nükleusları vardır. Fonksiyonlarından dolayı makrofaj türü hücre olarak da kabul edilirler. Ayrıca mononükleer fagositer sisteme dahil hücrelerdir. Ancak aktif fagositoz yapmazlar. Osteoklastlar, içerdikleri kollagenaz ve diğer proteolitik enzimlerle kemiği rezorbe etmektedirler. Eritici enzimler ile eritilen kemik dokusu, uzantılarla hücre içine alınmaktadır. Osteoklastların sitoplazmaları genellikle asidofil ve vakuollüdür. Hücrelerin çok sayıda lizozomları, mitokondrileri ve çok iyi gelişmiş golgi kompleksleri

vardır. Bu hücreler, kemikte Howship lakünası adı verilen boşluklarda yerleşmişlerdir. Osteoklastların kemiğe bitişik yüzeylerinde, hücre yüzeyinin genişletilmesinde rol oynayan fırça kenarlı hücre uzantıları gözlenir. Paratiroid hormon (PTH), interleokin (IL-1), tümör necrosis faktör (TNF) , transforming growing faktör- α (TGF- α), 1.25-Dihidroksikolekalsiferol, prostaglandinler (PG) gibi osteoklast stimüle edici ajanlar, osteoklastları aktive ederler. Kalsitonin ve gama interferon ise osteoklastik aktiviteyi inhibe etmektedir.³⁵

2.1.2 Ortodontik Diş Hareketi

Temel olarak fizyolojik diş migrasyonu ile ortodontik diş hareketinde gözlenen doku reaksiyonları arasında önemli bir fark yoktur.³⁶ Bununla birlikte ortodontik tedavi esnasında, dişler fizyolojik diş migrasyonuna göre çok daha hızlı hareket ettikleri için, ortodontik kuvvetlerin etkisiyle meydana gelen doku değişiklikleri daha belirgin ve daha kapsamlıdır.³⁷

İskeletsel sistem üzerine baskı uygulandığı zaman, iskeletsel sistemin bu duruma adapte olması için kemiğin formunda, atrofi ve hipertrofi ile karakterize birtakım değişimler meydana gelir. Bu adaptasyon, kemik normal yapısına dönünceye kadar devam eder.³⁸ Mekanik olarak yönetilen kemiğin bu yeni modellenme mekanizması, hem fizyolojik hem de terapötik olarak uygulanan kuvvetlere karşı iskeletsel adaptasyonu sağlar.³⁹

Ortodontik tedavi esnasında destek yapılarda oluşan reaksiyonlar hakkında bildiklerimiz hala çok eksiktir. Çünkü günümüzde kullanılan histolojik tekniklerin büyük moleküllerin, kanın ve doku likitlerinin davranışları hakkında sağladıkları bilgiler oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte bu teknikler, PDL ve diş eti içinde bulunan ve diştten alveol kemiğine kadar uzanan kollojen fibriller, alveol kemiği ve hücre kinetiği hakkında net bilgiler verebilirler.³⁶ Büyük moleküller, doku likitleri, kan ve

lenfatik dolaşım dişe uygulanan kuvvetlere karşı iskeletsel hacim ve morfolojinin korunmasında rol alan birer tamponlama mekanizması gibi çalışırlar. Mekanik olarak oluşturulan sıvı akışı kemiğin remodeling sürecinde düzenleyici bir rol oynar.⁴⁰

Kemik oldukça rijit bir yapı olduğu için kemik yapıdaki değişimler ancak hücresel aktivasyonla sağlanabilen rezorpsiyon ve depozisyonla elde edilebilmektedir.⁴¹ Bir kemik yapının boyutundaki veya şeklindeki bir değişikliği ifade eden remodeling; kemiğin periostal ve endosteal yüzeyleri boyunca meydana gelen kemik depozisyon ve rezorpsiyonu ile oluşmaktadır. Kemik remodelingi, mekanik faktörler tarafından kontrol edilmektedir.^{42,43} Remodeling, hem metabolik hem de biyokimyasal mekanizmalarla yürütülür ve hatta kortikal kemiğin postoperatif iyileşmesinde de rol alan önemli bir olaydır.³⁹

Mekanik olarak dişe bir kuvvet uygulandığında, hücreler bunu absorbe edebilme yeteneğine sahiptir. Dişlerin içinde buldukları alveol boşluklarının kemik duvarları, açığa çıkan extrasellüler matrikslerle sıkışan sıvının kemik iliği boşluklarına doğru hareketine izin veren bir çok küçük kanala sahiptir. Bu boşluklar, periferal hematopoietik hücrelerin kemik iliğinden baskı alanına doğru hareketine izin verirler ve bu hücreleri bir araya toplanmaları için bir yol oluştururlar. PDL içindeki kan damarları genellikle kemiğe yakın 1/3'de yerleşmişlerdir. Bu genişlemiş kan damarlarından kaynaklanan hücrelerin kemik yüzeyinden kök yüzeyine doğru hareket ettiklerini gösterir. Bu hücreler kemik ya da sementin bağlayıcı doku alt yapısını şekillendirirler.⁴⁴

Hareket eden bir dişin kök yüzeyinin seri yatay kesitleri incelendiğinde hem kemik hem de sementte ters dönmüş çizgilerin olduğu görülür. Bu hem rezorpsiyonun hem de tamirin doku yüzeylerinden meydana geldiğini göstermektedir. Dikkatli bir inceleme yapıldığında karşılıklı her iki yüzeyde genellikle tek katlı bir hücre tabakasının olduğu görülür. Bu yüzeysel hücreler rezorpsiyona karşı koruyucu bir görev yaparlar.

Eğer bu kısımdaki canlı tabaka kaybolur ise bu bölgede klastik aktivitelerin belirtisi olan multi nükleer hücreler ve lakünler görülmeye başlar.⁴⁴

Çene yüz kemikleri ve alveol kemikleri embriyojenik nöral krista dokusundan köken alırlar. Bu kemik dokusu intramembranöz olarak şekillenir. Bu ince kemikler bir uzun kemik gibi spongiyoz ve kortikal alanlara sahiptirler, fakat bunların tamir süreçleri kırık daksal bir faz içermez. Diş hareketi, tedaviye bağlı olarak uygulanan travmatik bir işlem sonrasında kemik ve diş yüzeyinde meydana gelen harabiyetinin, hızlı ve etkili bir biçimde bir çok ara işlemle iyileştirilebilme olayıdır.

2.1.3 Diş Hareketinde Periodontal Dokulardaki Değişimler

Periodontal ligament (PDL) anatomik perspektiften bakıldığında; kemik yüzeyini örten periosteumun alveol kemiği üzerindeki bir devamı olarak görülür. Bu yüzden diş hareketleri ve çene kemiklerini ilgilendiren büyüme ve gelişim olaylarında PDL anahtar rolü oynayan dokudur. PDL çiğneme esnasında diş alveol kemiğine bağlayan, basınçlara karşı hassas fibrilleri sayesinde dişin yaptığı baskıyı gerilim şekline çevirir. Bu durum dişin PDL'ye ait fibriller tarafından alveol boşluğu içinde askıya alınmış olmasından ileri gelir. Böylece dişlerin ısırma ve çiğneme esnasında derin kısımlara yaptığı basınç fibriller üstünde çekme şekline dönüşür.¹

Diş hareketi periodontal membran içindeki kollojen fibrillerin değişimleri ile mümkün olmaktadır. PDL, alveol kemiği ile diş kökü arasındaki devamlılığını diş hareket ettiği sürece kesintisiz olarak devam ettirmektedir. Bu hareket esnasında gerek hareket yönünde gerekse hareketin aksi yönünde PDL de üç ayrı bölge ayırt edilebilir: Alveol duvarına komşu ve kaba kollojen fibrillerden meydana gelmiş dış periodontal bölge, kök sementine komşu ve yine kaba kollojen fibrillerden meydana gelmiş iç periodontal bölge ve bu iki bölge arasında kalan ince prekollojen fibrillerden meydana gelmiş ara periodontal membranın fibrilleri. Diş hareket etmediği zaman kök

sementinden alveole kadar uzanan tek tabakalı kaba kollojen fibriller şeklindedir. Ancak diş hareket ettiği zaman üç tabakalı bir görünüm kazanmaktadır.¹

Dişin kuronuna bir kuvvet uygulandığı zaman, hareket yönündeki PDL'de alveol kemiği ile dişin kökü arasında bir daralma ve basınç meydana gelirken hareketin ters yönündeki PDL'de bir gerilme meydana gelir. Periodontal ligamentin sıkışıklığı basınç altındaki alanlarda alveol kemiğinde bir rezorpsiyon meydana getirirken, PDL'nin gerildiği alanlarda kemik depozisyonu meydana gelir.³ Dişin alveol içindeki hareketi sonucu PDL diş ile alveol kemiği arasında sıkışırken diğer tarafta gerilime uğrar. Bu sıkışma ve gerilim PDL içinde hücrel proliferasyon ve hücrel farklılaşma zincirini başlatır. PDL'nin maksimum sıkışması ve gerilmesi 1–3 saat içinde meydana gelir. Bu durum özellikle marjinal alanlarda belirgin şekilde ortaya çıkar. Çeşitli sinir sistemi, immün sistem, lokal sitokinler ve intraselüler mesaj gibi endokrin sistem cevapları diş kökünün alveol içinde yer değiştirmesi olarak ortaya çıkan kemiksel adaptasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Bu lokalize olaylar ortodontik tedavinin başlangıcında görülen geçici ağırlı enflamatuar olayların da medyatörleridir.⁴⁵

Diş hareketi sırasında destek kemiğin modeling ve remodeling olaylarında lokal sitokinlerin rolü bilinmemektedir. Bununla birlikte prostaglandinlerin mekanik olarak yönetilen kemik adaptasyonunun kontrolünde çok önemli faktörler olduğunu ispatlanmıştır.^{45,46}

Ortodontik kuvvet uygulanmasıyla meydana gelen kemik rezorpsiyon ve depozisyon bölgelerinin özellikleri kuvvet sisteminin fiziği tarafından belirlenir.³⁹ Ortodontik olarak indüklenen rezorpsiyon ve depozisyonla ilişkili olarak PDL'nin histolojik değişiklikleri ve hücre kinetiği çok iyi bilinmesine rağmen,^{39,41,44} diş hareketini kontrol eden hücrel mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Metabolik, biyokimyasal, biyoelektriksel ve biyomekaniksel faktörlerin etkileşiminin

tam olarak ortaya çıkarılması için daha bir çok çalışmaya ihtiyaç vardır.⁴¹

Bütün daimi değişimler ancak hücrel aktivasyon sonucu oluşur. Kemik rezorpsiyonunun olduğu dişin hareket yönünde minimal bir proliferatif aktivasyon vardır. Yeni kemik oluşumunun görüldüğü bölgede ise kuvvetli bir proliferatif cevap oluşur.⁴¹ Ortodontik uyarının başlamasından sonra PDL'nin her tarafında ilk 12 saat içinde mitotik ve DNA-S fazlı ortalama bir hücre artışı olur. 16 saat sonra ise kemik yapımının olacağı bölgede hücre sayısında yoğun bir artış olur. Genişlemiş PDL alanlarında fibroblast benzeri PDL hücrelerinin yarıdan fazlası, hücre döngüsünün DNA-S fazına döner⁴⁷ ve ardından ikiye bölünürler. O zaman PDL'den alveol kemiği yüzeyine doğru bir preosteoblast migrasyonu olur.⁴⁷ Osteoblastlar şekillenir ve yaklaşık 40 – 48 saat sonra yeni kemik formasyonu başlar.

Ortodontik kuvvet uygulandığında dişin hareket yönündeki PDL, diş kökü ile alveol kemiği arasına sıkışır. Sıkışan PDL üç tabakalı bir görünüm kazanır. Osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemikten açığa çıkan sharpey lifleri dış periodontal bölgeye katılarak bu bölgenin kalınlığını artırır. Kalınlığı artmış bu bölgenin eski kalınlığına dönmesi aradaki intermediat plexus tarafından sağlanır. Dış periodontal bölgenin intermediat plexusa bakan tarafındaki lifler alveol kemiğinden katılan miktar kadar çözünmeye uğrayarak kaba kollojen fibril halinden ince prekollojen fibril haline geçerler. Sonuçta, dış periodontal bölgenin ara periodontal bölgeye bakan lifleri ara periodontal bölgeye katılmaktadır. Artmış olan ara periodontal bölge ise sahip olduğu liflerin bir kısmını yıkıma uğratarak eski haline döner. Böylece PDL'nin genişliği korunmuş ve hayatiyeti devam etmiş olur.¹

Dişe ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra PDL de meydana gelen sıkışma sonucu, kan sirkülasyonuna ve hücre farklılaşmasına engel olunur ve bunun sonucunda proliferasyon ve farklılaşmadan ziyade hücrelerde ve vasküler yapılarda bir bozulma

meydana gelir. Işık mikroskopuyla incelendiğinde dokuda camsı bir kemik tabakası ortaya çıkar ki bu olaya hyalinizasyon denir.³⁶ Hyalinizasyon olayı hem anatomik hem de mekanik faktörlere bağlıdır. Klinik ortodontide diş hareketinin başlangıcında hyalinize doku oluşumu kaçınılmazdır.³⁶ Bu hyalinize kemik bölgesi genellikle 1–2 mm ile sınırlı steril ve hücreden yoksun nekrotik bir alan olarak görülür.

Yoğunluğu fazla olan kemikte hücre sayısının ve kemik iliği boşluğu sayısının az olması nedeniyle, hyalinizasyon daha fazla görülür. Bu nedenle yetişkinlerde çocuklara oranla kemik yoğunluğu daha fazla olduğu için hafif kuvvetler bile hyalinizasyona sebep olabilir.

Hyalinize dokunun ortadan kaldırılması 3 aşamalı olarak meydana gelir:

- Dejenerasyon
- Zarar gören dokunun eliminasyonu
- Yeni bir ataşmanın yapımı.

Dejenerasyon, baskının en fazla olduğu ve membran daralmasının en yoğun olduğu yerde başlar. Kuvvet uygulanmasından sonra birkaç saat içinde hücresel ve vasküler değişiklikler elektron mikroskopunda görülebilir.⁴⁸ Kan akımının azalmasını kan damarları duvarının parçalanması ve kan elementlerinin azalması takip eder. Hücresel seviyede de bir seri değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler, mitokondri ve endoplazmik retikulum büyümesiyle başlar ve sitoplazmik membranın yırtılması ve eritilmesiyle devam eder. Bu ayrılmalar sadece sıkışmış fibröz doku içindeki hücrelerde görülür (piknosis) ki, bu hyalinizasyonun başlangıcıdır. Çekirdekler parçalandıktan sonra tanımlanamayan hücresel elementler kollojen fibriller arasında kalırlar ve git gide azalarak ortadan kaybolurlar. Hyalinize doku etrafındaki PDL içinde polimorf nüveli lökositler bulunmaz. Daha sonra makrofajların aktivitesiyle elektron mikroskopunda izlenebilen orta derecede bir enflamasyon meydana gelir.⁴

Hyalinize alandaki hücreler osteoklastlara farklılaşamazlar ve hyalinize dokunun PDL'ye bakan kısmında bir rezorpsiyon meydana gelemez. Hyalinize dokunun alveol kemiğine bakan yüzünde, kemik iliğinden kaynaklanan osteoklastların aktivasyonu ile indirekt kemik rezorpsiyonu başlayıncaya kadar diş hareketi durur. Bu indirekt rezorpsiyonun başlamasıyla hyalinize doku yavaşça ortadan kaldırılır ve o bölge yeniden hücrelerle doldurulur. Bu sınırlı hyalinize doku gençlerde 2 – 4 hafta kadar varlığını sürdürür. Kemik dansitesi arttıkça ve uygulanan kuvvet miktarı arttıkça bu süre uzar.³⁶

Sıkışan hyalinize dokunun periferik alanları, bitişikteki zarar görmemiş PDL'den kaynaklanan hücrelerin ve kan damarlarının invazyonuyla ortadan kaldırılır. Hyalinize materyaller makrofajların fagositik aktivitesiyle parçalanırlar ve tamamen ortadan kaldırılırlar.⁴⁸ PDL boşluğu tedaviye başlanmadan önceki halinden daha geniş bir hal alır ve tamir edilen membranöz dokular, hücreler yönünden oldukça zengindir. Hyalinizasyon dokusunun ortadan kaldırılması ve direkt kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücreler osteoklastlardır.⁴⁹

Dişin hareket miktarı kemik rezorpsiyonu miktarına bağlıdır.⁴⁷ Diş hareketi esnasında kemik dokunun yıkımı dört faktörle direkt ilişkilidir: 1. Kemik porözitesi, 2. Remodeling, 3. Rezorpsiyon oranı, 4. Osteoklast birikimi.³⁹

Poröz (spongiyöz) kortikal ve trabeküler kemik, osteoklastların hızlı bir şekilde gelişmesine ve birikmesine izin verir. Remodeling olayı, direkt olarak rezorpsiyon kaviteleriyle ve kemik direncini azaltan osteoklastların sayısı ile alakalıdır. Osteoklastik rezorpsiyon oranı büyük oranda metabolik faktörlerce özellikle de paratiroid hormon (PTH) tarafından kontrol edilir.⁵⁰ Osteoklastların PDL'de yada diğer kemik yüzeylerinde üretildiğine dair kesin deliller yoktur. Kemik iliğinde üretilen preosteoblastlar PDL ve bitişik kemik içine kan sirkülasyonu ile getirilirler.⁴⁷

Robert ve Chase,⁴⁷ metabolik ve mekanik olarak indüklenen PDL'nin hücresel kinetiklerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta, paratiroid hormon ekstresinin (PTH) bir tek enjeksiyonundan yaklaşık 9 saat sonra alveol kemiğinde mm^2 'ye düşen osteoklast sayısının maksimum seviyeye çıktığını bulmuşlardır. Fakat mekanik olarak indüklenen grupta, aynı seviyedeki osteoklast sayısına ancak 50 saat sonra ulaşılmıştır. Preosteoklastlar, promonositlerin türevlerinin stimülasyonu ile kemik iliğinden kaynağını almıştır.

PTH, kan dolaşımındaki preosteoklastların sayısının artması için güçlü bir metabolik stimulus oluşturur. PTH, PDL proliferasyonunda orta derecede non spesifik bir artış oluşturur.⁴⁷ Gerek PTH tarafından indüklenen gerekse ortodontik kuvvet uygulanmasıyla indüklenen kemik rezorpsiyonu arasında yapısal olarak bir fark yoktur.¹⁹

Osteoklastik rezorpsiyonun metabolik stimulusu, diş mobilitesiyle veya alveol kemiğinin turnoverinin artmasıyla sonuçlanabilir. Osteoklastlar, kemik iliğinden orijin aldıkları için, osteoklastların öncü hücrelerinin üretimi hem sistemik (metabolik) hem de lokal (hepatopoietik) kontrol altındadır. Sirkülasyonlardaki osteoklast öncülerinin rezervuarı, sistemik olarak kontrol edilir. Bununla birlikte PDL içindeki rezorptif alanlardaki lokalizasyon, mekanik olarak düzenlenir. PTH gibi metabolik bir stimulan, öncelikli olarak rezorbe olan yüzeyler boyunca non spesifik rezorpsiyon cevabı üretir.⁴⁷ Mekanik indüksiyon yalnızca dişin hareket yönünde meydana gelen spesifik bir cevaptır. Kemik korteksinde stres artışıyla sonuçlanan ortodontik kuvvet, spesifik bir rezorptif cevabın oluşmasına neden olur.⁴⁷ Prostaglandinler, interlökinler, nörosekretuar ajanlar ve büyüme faktörleri dişin hareketinde zaruri olan site-spesifik rezorpsiyonun lokal medyatörleridir.³⁹

Kuvvet uygulanarak diş hareket ettirildiği zaman, dişin hareket yönünün aksi

tarafında kalan PDL gerilir ve kemik depozisyonunu stimüle eder. Gerilim, osteoblast aktivitesinin stimüle eden bir faktördür.⁴⁷

Bu depozisyon lamelli ve lamelsiz kemik tabakalarının birbirleri üzerine yığılması şeklinde olmaktadır. Böylece alveol kemiğinin kompakt tabakası kalınlaşır. Kalınlaşma oranında da alveol kemiğine komşu periodontal bölgenin yani dış periodontal bölgenin kaba kollojen fibrillerinin bir kısmı kemik içine gömülür. Kemik içine gömülmüş bu lifler artık kemiğin fibröz komponenti haline gelirler ki bunlara “sharpey lifleri” denir. Dış periodontal tabakanın kalınlığındaki bu azalma, intermediat plexus aktivitesiyle eski haline getirilir.¹

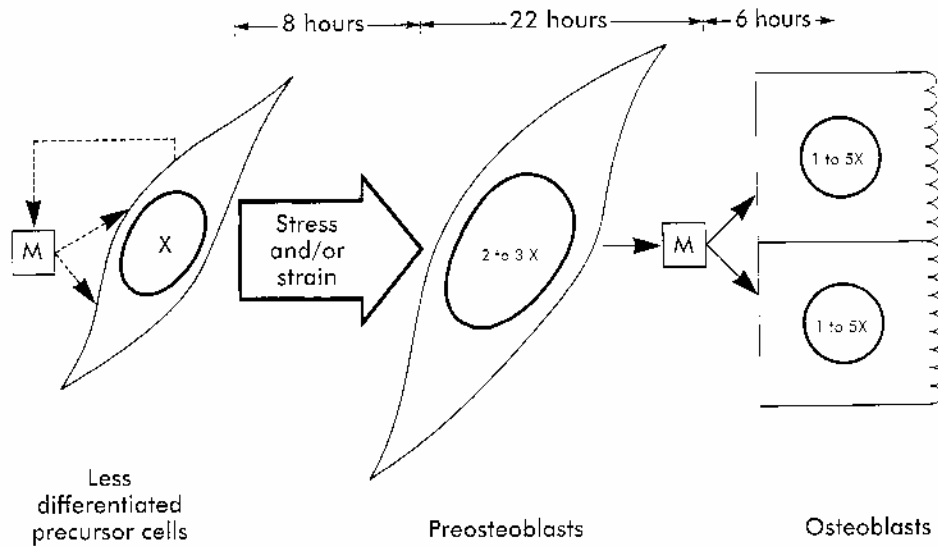
Yeni kemik oluşumu membran genişliği normal sınırlarına dönünceye kadar devam eder ve aynı anda fibröz doku da remodele olur. Gerilmiş fibriller, baskı sahasındakilerle aynı uzunluğa kadar kısalamazlar. Uzamış fibriller, kollojenin rezorpsiyonunu ve yeniden oluşumunu sağlarlar. Khouw ve Goldhaber,⁵¹ ışık mikroskobu kullanarak gerilim alanlarında vazodilastasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Rygh ve Tindlund,⁵² telektron mikroskobu (TEM) kullanarak başlangıç baskısı ve ağır baskı süresince vasküler sistemin aktive olduğunu ve bunun da fiber sistemin rekonstrüksiyonuna katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. TEM, vasküler infiltrasyonla birlikte paravasküler olarak makrofajlar gibi çok sayıda hücrenin tanınmasına izin verir. Proteinler ve sıvılarla aynı anda PDL'nin kan damarlarının dışına doğru göç eden hücreler ve diğer lökositler, akut cevabın başlangıcı olarak PDL ve alveoler kemikteki hedef hücrelerle ilişkide olan faktörlerin üretimini ve açığa çıkmasını sağlarlar. PDL'de meydana gelen bu reaksiyonlar, vücudun zararlı bir uyarana karşı koymasına veya zarar gören dokunun tamiri ve yeniden yapımına benzeyen olaylardır.⁵²

Osteoblastlar, paravasküler bağ dokusu hücrelerinden köken alırlar. Az farklılaşmış öncü ve bağlı osteoprogenitör hücreler, kan damarlarıyla yakından

ilişkilidirler. Bunlardan meydana gelen preosteoblastlar kan damarlarından etrafa göç ederler. Histogenezis zincirindeki en önemli adım, kan damarlarının çevresinde 30 μm 'lik bir alandaki düşük hücre yoğunluğu gösteren hücrelerin harekete geçmesidir. Osteoblast histogenezis zincirinde hücre fizyolojisinin 3 farklı morfolojik evresi vardır:

1. DNA-S fazı, 2. Mitozis, 3. Hücresel hacimde artış (Preosteoblasta farklılaşmanın sağlanması),³⁹

Ortodontik olarak indüklenen osteogenezisin hücresel kinetiği analiz edildiğinde, osteoblast histogenezisinde mekaniksel olarak oluşturulan ilk adımın, az farklılaşmış öncü hücrelerden preosteoblastların farklılaşmasının olduğu görülür (Şekil 1).³⁹



Şekil 1. Osteoblast farklılaşması. (Graber)

Osteoblast farklılaşmasındaki bu anahtar adımın morfolojik göstergesi hücre çekirdeğinin hacmindeki artıştır. Yani preosteoblastlar, öncü hücrelerden daha büyük çekirdeklere sahiptirler.³⁹

TEM çalışmaları,⁴² osteojenik cevabı başlatan muhtemel adımın PDL'deki artan stres olduğunu ortaya koymuştur. Ortodontik olarak indüklenen ve dişin hareket etmesine izin veren kemik rezorpsiyonu, PDL'deki basınç artışına bağlı olarak alveol kemiğinde meydana gelen bir mekanizmadır.⁴²

2.1.4 Mekanik Etkilerin Hücresel Reaksiyona Taşınması

Ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra, kemikteki yağlı kemik iliği kırmızı kemik iliğine dönüşür. Ortodontik bir kuvvet uygulamasına karşı, hücrelerde bir farklılaşma oluşmasıyla ilgili muhtemel bir çok mekanizma ileri sürülmüştür.

Roberts ve Chase,⁵³ ileri sürdükleri teoride ortodontik kuvvetlerin bir sonucu olarak periodontal hücrelerin düzensizleşmesinin Ca ve Na iyonlarının hücre içine girişlerini değiştirdiğini söylemişlerdir. Bu olay hücre içinde, mekanik kuvvetlerle ilgili klasik ikinci mesajcılar olan siklik adenosine monophosphate (cAMP) ve siklik guanosine monophosphate (cGMP)'nin üretimini değiştirir.⁵⁴ cAMP ve cGMP'nin düşük seviyeleri kemik yapımı için gerekli hücrelerin farklılaşmasını sağlar.⁵³

Davidovitch ve Shanfeld,⁵⁵ ortodontik kuvvetlerin alveol kemiğindeki cAMP düzeyine etkisini inceledikleri deneysel çalışmada, 9–12 aylık 32 kediye 8 grupta incelemişlerdir. Sonuçta, ortodontik kuvvet uygulanan grupta kontrol gurubuna göre ilk 1– 1,5 günde cAMP seviyesinde bir azalma bulmuşlar ve bunun basınç bölgesindeki hyalinizasyonun ve gerilim bölgesindeki hücre proliferasyonunun bir sonucu olduğunu belirtmişlerdir. Deney gurubunda 2. ve 28. günler arasında cAMP düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. cAMP'nin hem basınç hem de gerilim bölgesindeki yüksek seviyesini, hem rezorpsiyonda hem de aposizyonda etkili olduğunun bir göstergesi olarak ortaya koymuşlardır. Shanfeld ve ark.,⁵⁶ uzun süreli ortodontik kuvvetlerin periodontal dokularda cAMP seviyesini artırdığını bildirmişlerdir.

“Fosfoinozidit yolu” bir diğerk ikincil mesaj sistemi olarak ileri sürülmüştür.⁵⁵ “Fosfoinozidit yolu” hücre yüzeyindeki reseptörlerin mekanik kuvvetler uygulanması sonucu uyarılmasıyla fosfatidilinozitol 5,5 – bifosfatın hidrolizinin olması ile inozitol trifosfat oluşumu ve hücre içi depolardan kalsiyum iyonunun açığa çıkmasıdır. İnozitol trifosfat ise mitogenez aktivitesini ve mekanik deformasyonun etkisini düzenler. “Fosfoinozidit yolu” mekanik olarak uyarılan dokularda Ca iyon konsantrasyonunun artışı ve DNA sentezi olaylarındaki değışikliklerden sorumludur.⁵⁵

Ortodontik mekanik stresler, lokal hücrelerin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle eden prostaglandinlerin sentezlenmesini indüklerler.^{6,57} PGE₂ sentezi ise oksijen seviyesi, mikro düzeydeki PH değışiklikleri ve osteositlerle kemik yüzeylerini kaplayan hücreler arasındaki iletişimi sağlar.³⁹

Ortodontik kuvvetler hem sinir hem de immün sistem olaylarını etkilerler. Periodontal hücreler içinde bulunan ikincil mesajcıların (cAMP, cGMP) artışı sadece mekanik kuvvetlerin direkt etkisi sonucu değil, aynı zamanda endojen uyarıcı ajanların etkisiyle olmaktadır.⁵³ Nöropeptitler (Substance P (SP), Vasoactive intestinal polypeptide (VIP), Calcitonin gene–related peptide (CGRP) ve diğerkleri) PDL içindeki hassas sinir fibrillerinden kaynaklanan nörotransmitterler gibi hareket ederler ve fiziksel stimuluslar ile biyomekaniksel cevap arasındaki bağlantıyı sağlarlar. PDL içinde ağrıya duyarlı sinir uçlarında gizli olarak bulunan SP’leri açığa çıkarırlar. Böylece SP’lerin spesifik selüler reseptörlere özellikle de alveoler kemik osteoblastlarına bağlanmasına öncülük ederler ve endotelial hücreler ile temasa geçerek hızlı bir vazodilatasyona sebep olurlar.⁵³

Ortodontik kuvvetlerin uygulanması PDL’deki bütün hücrelerin içinde (özellikle de gerilim sahasında osteoblastların ve baskı sahasında ise osteoklastların) interlökin-1 α (IL-1 α) yoğunluğunda belirgin bir artışa sebep olur. Benzer şekilde ortodontik

kuvvetler aynı alanlarda IL -1β 'nin da büyük oranda artışına neden olurlar.⁵⁸ Bu yüzden ortodontik diş hareketi, enflamasyon benzeri reaksiyonlarla ve immün sistemle ilişkili bir yıkım–yapım sürecinin lokal özelliklerini gösterir. Bu reaksiyonlar yüksek vasküler aktivite, lökosit ve makrofajlardaki artış olarak görülür. Lokal aşırı gerilme ve aşırı baskı, özellikle anterior bölgelerde labial ve lingualde ince kortikal kemiğin olduğu alanlarda ve mandibulanın posterior segmentlerinde bukkolingual kemik alanlarında minimal seviyede tutulmaktadır.³⁶

Mekanik streslerin hücrel reaksiyona taşınmasıyla ilgili bir diğer teori ise piezoelektrik teorisidir. Kemikteki hidroksiapatit, kollojen ve fibröz proteinler gibi kristalize yapıların deformasyonu bir elektron migrasyonu başlar ki, buna piezoelektrik denir. Eğer uzun bir kemik eğilirse konkav yüzeyinde bir elektro negatiflik meydana gelir, bu osteoblastik aktiviteyi, konveks yüzeyde ise bir elektro pozitiflik meydana gelir, bu da osteoklastik aktiviteyi stimüle eder.⁵⁹

Ortodontik diş hareketini açıklamak amacıyla, piezoelektrik teorisini kullanan ilk araştırmacı DeAngelis'tir.⁶⁰ DeAngelis, basıncın ve gerilimin alveoler kemikte tamamen bir birine zıt iki hücrel aktiviteyi (apozisyon–rezorbsiyon) başlatabilmesinin ve PDL'ye temas etmeyen kemik yüzeylerinin de ortodontik kuvvetlerden etkilenmesinin basınç–gerilim ile değil, ancak piezoelektrik kavramıyla açıklanabileceğini belirtmiştir. Davidovitch ve ark.¹⁸ ise alveoler kemik ve PDL'deki cAMP ve cGMP ile diş hareketi üzerine doğru elektrik akımının etkilerini inceledikleri çalışmada, katot yanında osteoblast sayısının ve kemik formasyonunun ve yakın bölgedeki PDL hücrelerinde cAMP ve cGMP yoğunluğunun arttığını rapor etmişlerdir. Giovanelli ve Festa ise,⁶¹ çekimli ortodontik tedavi görmekte olan 12 – 16 yaşlarındaki 10 bireyde, kanin distalizasyonu esnasında diş hareketini hızlandırmak amacıyla mekanik kuvvetlere ek olarak elektrik akımı uygulayan bir ağız içi apacey

kullanmışlardır. 18–20 mikro amperlik direkt akım uygulayan aparey, katodu PDL'nin gerilim bölgesine, anodu ise basınç bölgesine yerleştirilecek şekilde ağza takılmıştır. Aparey 4-7 hafta ağızda tutulmuş ve sonuçta düşük yoğunluktaki elektrik akımının etkili olduğu alanlardaki hücresel aktiviteyi ve mekanik kuvvetlerin etkisini artırdığı ve kemik turnoverini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.

2.2. Prostaglandin E2 (PGE₂)

2.2.1 PGE₂ Sentezi

İnsan ve hayvan dokuları, bitkilerle karşılaştırıldığı zaman yağ asitlerini doymamış hale getirmede kısıtlı bir yeteneğe sahiptirler. Bu da sonuç olarak bir bitki kaynağından elde edilen belli poliansatüre yağ asitlerinin diyetle alınmasını zorunlu kılar. Bu esansiyel yağ asitleri eikozanoik (C₂₀) yağ asitlerinin oluşumunu başlatır ve bunlardan da eikozanoidler diye bilinen bileşikler topluluğu türer. Eikozanoidler, fizyolojik ve farmakolojik olarak aktif bileşikler olan prostanoidler ve lökotrienleri (LT) kapsarlar. Prostanoidler içinde Prostaglandinler (PG), prostasiklinler (PGI) ve tromboksanlar (TX) bulunur. “Prostaglandinler” terimi geniş kapsamlı olarak bütün prostanoidler için kullanılan bir terimdir.²⁴

Prostaglandinler ilk defa sperm plazması (seminal plazma) içinde keşfedilmişlerdir. Ancak şimdi hemen hemen her memeli dokusunda var oldukları, lokal hormonlar olarak etki ettikleri ve bunların önemli fizyolojik ve farmakolojik aktivitelerinin var olduğu bilinmektedir. Etki bakımından hormonlara benzetilmelerine rağmen özgün bezlerden ziyade hemen hemen tüm dokularda oluşmaları ve kan yoluyla taşınarak uzak etki bölgelerine gitmekten çok, lokal olarak etki etmeleri bakımından hormonlardan ayrılırlar. Bunlar 20 karbonlu (eikozanoik) poliansatüre yağ asidinin (örneğin araşidonik asitin) merkezinin siklopentan halkası oluşturmak üzere invivo

siklikleşmesi yoluyla sentez olunurlar. Bir dokuda oluşan prostaglandinler, öteki dokuları da uyararak benzer veya farklı prostaglandinlerin açığa çıkmasını sağlarlar. Oluşan prostaglandinler dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması salıverilmenin artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise bu salıvermeyi azaltır.²⁴

Primer prostanoidlerden birisi olan PGE₂ oluşumu için ilk aşama, kimyasal olarak anstabil olan prostaglandin H₂ (PGH₂) ve prostaglandin G₂ (PGG₂)'nin oluşmasıdır. Bu olayın temel katalizörü prostaglandin endoperoksidaz sentaz enzimidir. Bu enzim eritrosit ve lonfosit dışında bütün hücrelerde bulunmaktadır. Bu enzim siklooksijenaz aktivitesiyle PGG₂'yi, peroksidaz aktivitesiyle de PGH₂'nin oluşmasını sağlamaktadır. Aspirin ve indometasin gibi nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, siklooksijenaz yolu üzerine inhibe edici etki göstererek prostaglandinler ve tromboksanların sentezini engellemektedirler. PGH₂, PGE sentaz enziminin etkisiyle PGE₂'yi oluşturur.^{24,35}

2.2.2. PGE₂ Yıkımı

Sentez edilen PG'ler, metabolik olaylardaki etkilerini gösterdikten sonra veya göstermeden, sentez edildikleri dokularda bulunan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. Örneğin PGE₂ intravenöz olarak uygulanırsa, bunun % 97'si 90 saniye içinde plazmada inaktifleştirilmektedir. Bu inaktivasyon her zaman prostaglandinlerin sentezinin yapıldığı dokularda olmayabilir. PG'lerin yıkımında rol oynayan enzimler, bütün vücut dokularında yaygın olarak bulunmaktadır. Dolaşıma karışan PG'lerin büyük bölümü akciğerlerden (%95), karaciğerden, böbreklerden, dalaktan ve barsaklardan geçerken, buralarda bulunan enzimler aracılığıyla inaktive edilirler. PGE'ler prostaglandin dehidrojenaz, prostaglandin redüktaz, beta oksidasyon, omega oksidasyon olaylarının rol oynadığı belirli biyokimyasal olaylar sonucu inaktif tetranor

(C₁₆) metabolitlerine dönüşür. Bu inaktivasyon işlemi intraselüler olarak meydana gelmektedir. Bu yüzden öncelikle PG'lerin hücre içine alınması gerekmektedir. Hücre içine alınan substratın enzimatik yıkımı, hızlı aşama ve yavaş aşama olmak üzere 2 aşamada meydana gelir. 1.aşama olan hızlı evrede PGE₂ 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaz enzimi tarafından 15-oxo-PGE₂'ye dönüştürülür. Oluşan bu yeni ürün biyolojik olarak inaktiftir ve Δ-prostaglandin redüktaz enzimi tarafından katalizlenerek 13,14-dihidro-15-oxoPGE₂'ye dönüştürülür. Bu hızlı aşamadan sonra daha yavaş olan 2.evrede ise PGE₂'nin beta ve omega oksidasyon olayları meydana gelir ve inaktif tetranor (C₁₆) metabolitlerine dönüştürülerek polar dikarboksilik asit olarak vücuttan idrarla atılır.^{24,35}

2.2.3. PGE₂'nin Kemik Üzerine Etkileri

Prostaglandinler, özellikle de PGE₂ kemik metabolizmasının kuvvetli multifonksiyonel düzenleyicileridir.⁶² Prostaglandinler kemik metabolizmasını lokal olarak düzenlerler ve mekanik uyarılma ile indüklenen kemik formasyonunda aktif rol oynarlar. PGE₂'nin kemik üzerindeki anabolik aktivasyonu için mekaniksel uyarılar gereklidir. PGE₂'nin kemik rezorpsiyonu üzerindeki stimüle edici etkisi, invitro olarak gösterildikten sonra enflamasyon ve çeşitli lezyonlarla ilişkili olarak lokal kemik rezorpsiyon alanlarında da prostaglandinlerin varlığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir.⁶³ Enflamasyon ve lezyon sahalarında prostaglandinlerin üretimi, interlökin-1 gibi sitokinlerin artışına sebep olmaktadır. Fakat prostaglandinlerin kemik rezorpsiyonunu nasıl stimüle ettikleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu mekanik uyarılar hem erken kemik rezorpsiyonunu hem de erken kemik formasyonunu aktive ederler.⁶⁴ Prostaglandinler, lokal kemik rezorpsiyonunu indüklerler. Tsukii ve ark.⁶⁵ 1,25(OH)₂D₃, pH ve PGE₂ tarafından indüklenen lokal kemik rezorpsiyonu için esas sinyalin ODF (Osteoclastik Differention Factor) olduğunu ispatlamışlardır.

PGE₂, cAMP'nin efektif stimulatörüdür. Bu etkiyi birer PGE₂ reseptörü olan EP2R ve EP4R aktivasyonunun etkilerinin kombinasyonu sonucu proteinkinase A (PKA)'nın aktivasyonu ile sağlamaktadır.⁶² PGE₂, cAMP'yi stimüle edip cAMP'nin hücre içi konsantrasyonunu düzenler. Vazoaktif olan PGE₂, cAMP gibi ikincil bir mesajcı olan Ca⁺² konsantrasyonunu etkileyerek ani ve hızlı bir hücrese cevap oluşumuna da katkı sağlamaktadır.⁶²

Ayrıca PGE₂ hem mevcut osteoklastların sayısını artırır hem de bunların rezorptif etkilerini belirgin hale getirir. Rifkin ve ark.,⁶⁶ kemik kültürlerinde PGE₂'nin hem osteoklast sayısını artırdığını hem de bunlara daha tırtıklı bir yapı kazandırdıklarını ortaya koymuştur. PGE₂ yalnızca kemik iliği içinde bulunan osteoklast formasyonuna etki etmez, aynı zamanda direkt olarak osteoklast öncü hücrelerini etkileyerek osteoblastik farklılaşma üzerinde de etkin bir rol oynar.⁶⁷

İnvitro çalışmalar,^{33,62,65} PGE₂'nin osteoklastik kemik formasyonu gibi osteoblastlar üzerine de etkili olduğunu ortaya koymuştur. İnvivo olarak PGE₂ mekanik bir kuvvet etki etmedikçe hem öncü osteoblastların hem de olgun osteoblastların sayısını artırır.⁶⁸ PGE₂ osteoblastlar tarafından üretilen major eikozanoitlerden biridir ve osteoblastlarda birçok PGE₂ reseptörü vardır. PGE₂ rat osteoblastlarında oluşturulan kemik formasyonunu yönetir ve bunu da erken kemik formasyonu için gerekli olan fibronektinin miktarını artırarak sağlar.⁶⁹

PGE'ler osteoblast ve osteoklastlardaki morfolojik değişiklikleri indüklerler ve bunu da intraselüler cAMP ve kalsiyum seviyelerini artırarak oluştururlar.⁷⁰

2.2.4. PGE₂ ve Dış Hareketi

PGE₂'nin kemik rezorpsiyonu ve formasyonundaki etkilerinin belirlenmesi, araştırmacıların dış hareketi esnasında PGE₂'nin rolü üzerine araştırma yapmalarına sebep olmuştur. Bu konuda yapılan birçok çalışma PGE₂'nin lokal uygulamasının dış

hareketini hızlandırdığını ortaya koymuştur.^{7,8,25,26,71}

Yamasaki ve ark.,⁸ PGE₁ ve PGE₂ kombinasyonunun diş hareketi üzerine etkisini belirlemek amacıyla 2 adet diş maymunun (*Macaca Fuscata*) kanin dişlerine 28 gün süreyle 100 gramlık bir distalizasyon kuvveti uygulamışlardır. PGE₁ ve PGE₂ uygulanmayan kontrol grubunda 1. ve 5. günler arasında hyalinizasyon ve indirekt kemik rezorpsiyonu meydana geldiğini ve diş hareketinin yavaşladığını, PGE₁ ve PGE₂ kombinasyonunun uygulandığı dişlerde ise makroskobik olarak dişeti ve ilişkili dokularda hiçbir yan etki oluşmaksızın sürekli bir hareket elde edildiğini ve diş hareketinin 2 kat daha hızlandığını rapor etmişlerdir.

Yamasaki ve ark.,⁷ ratlarda deneysel diş hareketi süresince PGE₁ ve PGE₂ lokal enjeksiyonun doza bağlı olarak osteoklast sayısını artırdığını gözlemlemişlerdir.

Yamasaki ve ark.,⁶ PGE₁'i klinik olarak kanin distalizasyonu yapılan 9 hastada kanin dişin distaline submukozal olarak enjekte etmişler ve PGE₁ uygulanan grupta kanin dişin 2 kat daha hızlı hareket ettiğini rapor etmişlerdir. Bu işlemin hafif bir ağrı dışında makroskobik ve röntgenografik olarak hiçbir yan etki oluşturulmaksızın diş hareketi hızını arttırmak için kullanılabilecek güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu savunmuşlardır.

Kanzaki ve ark.,⁷² mekanik baskı altındaki periodontal ligament hücrelerinde PGE₂ sentezini inceledikleri çalışmada kontrol grubundakilere oranla önemli miktarda artış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca eksojen PGE₂ uygulamasının PDL hücrelerinde RANKL ve mRNA salınımını artırdığını saptamışlardır. Bu yüzden mekanik baskı altındaki PDL hücrelerindeki yeniden şekillenmenin PGE₂'ye bağımlı olarak meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Shanfeld ve ark.,⁵⁶ ortodontik olarak hareket ettirilen dişleri çevreleyen dokulardaki siklik nükleotidlerin ve prostaglandinlerin varlıklarını, 27 diş kedi üzerinde

incelemişlerdir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında bu substratların doku seviyelerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bunun sebebinin stümüle edilen hücrelerdeki bu meydatorlerin dalgalanmasının geçici ve çok kısa süreli olmasından dolayı, ölçümünün zorluğundan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bu yüzden, bu ölçümün ancak immunohistokimyasal tekniklerle yapıldığında kesin sonucun alınabileceğini belirtmişlerdir.

Saito ve ark.,⁵⁸ 24 adet dişi kedinin kanin dişlerine distal tipping yaptıracak şekilde 80 g.lık kuvvet uygulamış ve immünohistokimyasal inceleme sonucunda kuvvet uygulanmayan PDL içinde de PGE₂ ve IL-1 bulunduğunu, fakat mekanik kuvvet uygulanarak sıkıştırılan PDL içinde bu moleküllerin seviyelerinin oldukça arttığını bildirmişlerdir. Bu bulguların, *invivo* olarak mekanik kuvvet uygulaması sonucu meydana gelen hücresel cevapta, PGE₂ ve IL-1'in düzenleyici bir rol oynadıkları hipotezinin açık bir kanıtı olduğunu bildirmişlerdir.

Ortodontik kuvvet uygulanması sonucu PDL hücrelerinde meydana gelen distorsiyon, hücre membranı fosfolipidlerinden PGE₂ sentezini başlatır ve sentezlenen PGE₂, hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak adenilatsiklaz ve cAMP yolunu aktifleştirir.⁷³

Lee,⁵⁷ 72 adet wistar rata hem sistemik hem de lokal olarak PGE₁ uygulamış ve 1.molar dişi mesiale çekmiştir. Hem lokal hem de sistemik PGE₁ uygulanan grupta diş hareketi ve osteoklast sayısının kontrol grubuna göre arttığını rapor etmiştir. Ayrıca sistemik PGE₁ uygulamasının kemik rezorpsiyonunu lokal uygulamaya göre daha belirgin şekilde etkilediğini bildirmiştir.

Leiker ve ark.,²⁵ PGE₂ uygulama sayısının ve dozunun ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini 112 adet Sprague-Dawley ratı üzerinde yaptıkları çalışmada incelemişlerdir. Araştırmacılar haftalık (haftada 1 kez) ve deney başlangıcında tek doz 0.1,

1, 5 ve 10 µg PGE₂ uyguladıkları 2 ve 4 haftalık toplam 8 grup oluşturmuşlardır. Sonuçta 0,1 ve 1 µg'lık uygulamaların, yüksek konsantrasyonlu uygulamalarından daha etkili olduğunu, tek doz uygulama ile çok sayıda uygulama arasında önemli bir fark olmadığını, ayrıca yüksek konsantrasyon ve çok sayıda enjeksiyonun kök rezorpsiyonunu artırabileceğini bildirmişlerdir.

Grieve ve ark.,⁷⁴ ortodontik diş hareketi esnasında dişeti oluşu sıvısındaki PGE₂ ve IL-1β seviyelerini inceledikleri çalışmada, ortodontik diş hareketi sırasında kemik rezorpsiyonunu sağlayan bu medyatörlerin miktarının arttığını ve IL-1β seviyesinin 1 ile 24. saatler arasında pik yaptığını belirlemişlerdir. PGE₂ seviyesinin ise 24 ile 48. saatler arasında pik yaptığını belirlemişlerdir.

Seifi ve ark.,²⁶ ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada submukozal PGE₂ ve intraperitoneal kalsiyum glukonatı birlikte uygulamışlar ve bu kombinasyonun ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar sonuçta PGE₂+kalsiyum glukonat uygulamasının ortodontik diş hareketini artırırken kök rezorpsiyonunu durdurduğunu bulmuşlardır.

Işimer,⁷⁵ birer prostaglandin türevi olan prostasiklin ve tromboksan A₂'nin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini incelediği araştırmasında, 90 adet sıçanın alt 1.molar dişleri üzerine mezial yönde hareket sağlayan ve 20 gr kuvvet uygulayan kapalı coil spring uygulamış ve prostasiklin ve tromboksan A₂'yi submukozal olarak enjekte etmiştir. Araştırmacı,⁷⁵ elde edilen bulgular ışığında prostasiklinin diş hareketi üzerine çok etkili olduğunu, tromboksan A₂'nin ise pek etkili olmadığını belirtmiştir.

Sandy ve Harris,⁷⁶ bir prostaglandin inhibitörü olan flurbiprofenin ortodontik diş hareketi üzerine olan etkisini 10 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde incelemişlerdir. Sonuçta, flurbiprofen uygulanan grupta hem hareketin daha yavaş olduğunu hem de osteoklast sayısının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düştüğünü gözlemişlerdir. Bu

sonuçların ışığı altında, antiinflamatuvar ilaçların prostaglandin sentezini inhibe ederek ortodontik diş hareketini yavaşlatabilecekleri sonucuna varmışlardır.

Wong ve ark.,⁷⁷ oral aspirin uygulamasının diş hareketi üzerine etkilerini guinea pigler üzerinde incelemişler ve aspirinin bronşiollerde prostaglandin sentezini etkili bir şekilde inhibe ettiğini, ancak diş hareketi üzerine etkisinin o kadar belirgin olmadığını rapor etmişlerdir. Sonuçta da prostaglandinlerin, deneysel şartlarda hafif ortodontik kuvvetlerle indüklenen diş hareketiyle ilişkili kemik rezorpsiyonunun tek medyatörü olamayabileceği sonucuna varmışlardır.

Sarı ve ark.,⁷⁸ aspirin ve rofecoxib'in diş hareketi esnasında PGE₂ üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmada, aspirinin PGE₂ üzerine inhibe edici etkisinin rofecoxib'den daha belirgin olduğu kanaatine varmışlardır.

Giunta ve ark.,⁷⁹ prostaglandin inhibitörü olan indometasinin ortodontik diş hareketi esnasında meydana gelen doku reaksiyonları üzerine etkilerini 16 adet erkek domuz üzerinde incelemişler ve indometasin uygulanan deneklerde kemik rezorpsiyonu yüzeylerinin anlamlı derecede azaldığını ve ortodontik tedavi süresince prostaglandin inhibitörlerinin kullanımından kaçınılması gerektiğini bildirmişlerdir.

MATERYAL VE METOD

Araştırmamız, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (ATADEM) sağlanan, 90 günlük ortalama 2,7-3 kg ağırlığında 45 adet Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın bütün deneysel safhaları ATADEM'de yapılmıştır. Biyokimyasal tetkikler, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, histopatolojik incelemeler ise aynı fakültenin Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Araştırmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Projeleri Destekleme Fonunca desteklenmiştir (Proje No:2003/168).

3.1. Araştırmamızda Kullanılan Malzemeler

- Ortodontik yuvarlak çelik tel (0.011 inç),
- Tweed pensi (Dentaurum 012-350),
- Alev uçlu ince elmas frezler (muhtelif kalınlıklarda),
- Ront elmas uçlu frez,
- Asma Motor (Universal) ve piyasemen,
- Mathieu pensi (Dentaurum 000-030),
- Kesici pens (ligatür kesici) (Dentaurum 014-151),
- İnsülin enjektörü,
- İntraligamenter anestezi seti (Heraeus Kulzer Citoject),
- 10 ml'lik silikonlu vakumlu tüp.

3.2. Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

- Prostaglandin E2 (Sigma, Ürün No. P5640),
- Ketamin hidroklorit,
- Rompun,
- Jetokain simplex (Adeka),

- % 10'luk formalin (Merck),
- Nitrik asit (Merck),
- Absolü alkol (Merck).

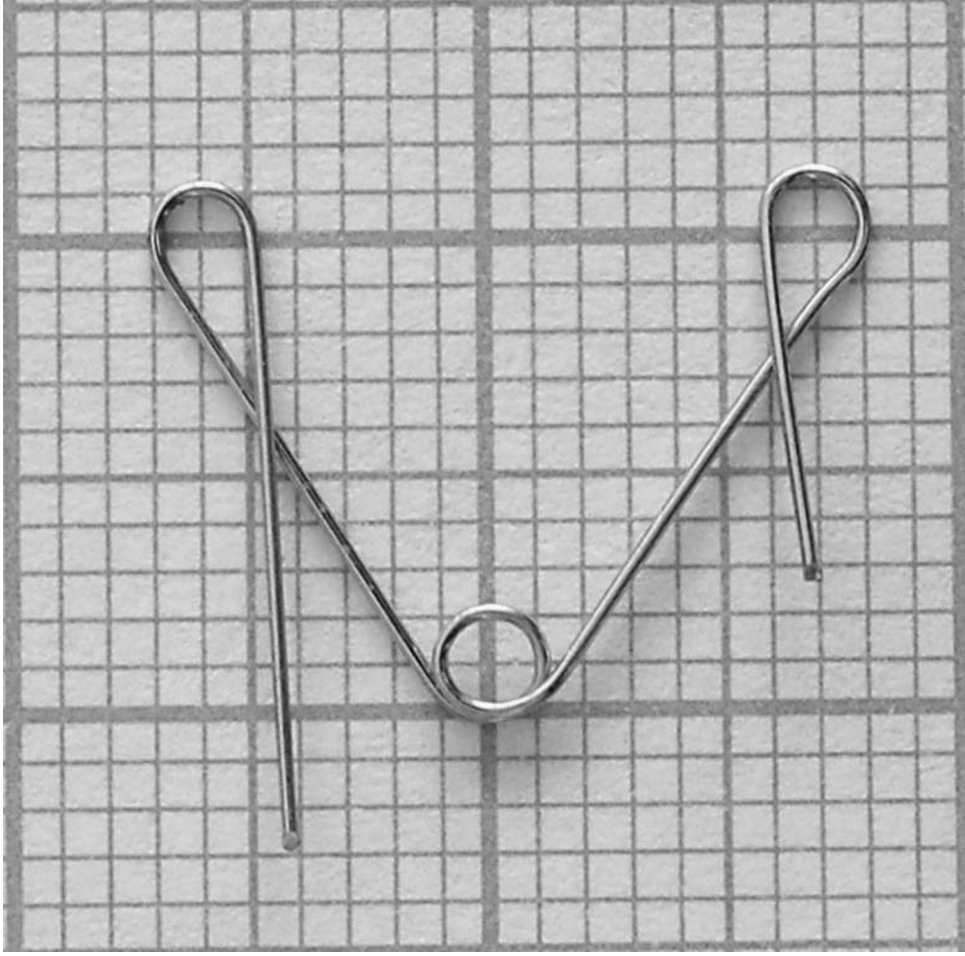
3.3. Deney hayvanlarının bakımı

Çalışmada kullanılan toplam 45 adet erkek tavşan (Yeni Zelanda), günlük yaşamlarında her biri ayrı ayrı kafeslerde olmak üzere ortalama 18-20 derecelik ortamda, 12 saat loş ışık 12 saat ise karanlıkta tutulmuştur. Toplam 45 tavşan 10'arlı 4 grup ve 5'li bir grup olmak üzere toplam 5 gruba ayrılarak numaralandırılmış ve hepsi aynı şartlarda küçük parçalı ve su ile yumuşatılmış yem peletleri ile beslenerek, ATADEM'deki veteriner hekimler kontrolünde muhafaza edilmiştir. Her 12 saatte bir tavşanlar düzenli olarak kontrol edilmiştir.

3.4. Aparey hazırlanması ve uygulama şekli

Dentoalveolar yapıları incelenen tavşanların kesici dişlerine, Karadede⁸⁰ tarafından modifiye edilen, kuvvet elemanı olarak da bir springden faydalanılan apareyin kullanılmasına karar verildi.

Aparey 0,011 inç kalınlığındaki yuvarlak ortodontik çelik telden büküldü. Kuvveti oluşturacak spring heliksinin çapı, Tweed pensinin ikinci yuvarlağı kadar olacak şekilde hazırlanmıştır. Dişlere 20 gram kuvvet uygulaması için, springin her iki yanından uzanan 13 mm uzunluğundaki kolları arasında 70° lik bir açı olacak şekilde ayarlanmıştır. Telin serbest uçları, 13 mm işaretlenerek içe ve aşağı springe doğru yönlendirilmesi ile birbirine paralel hale gelmeleri sağlandı. Uygulama kolaylığı sağlaması amacıyla serbest uçlardan biri diğerinden 5 mm uzun olacak şekilde yapıldı. Bu büküm işlemleri bir milimetrik kağıt üzerinde yapıldı (Şekil 2).



Şekil 2. Ortodontik diş hareketi sağlamak amacıyla kullanılan apacey.

Uygulanan kuvvetin kontrolü amacıyla springin kolları arasında 5 mm mesafe kalacak şekilde birbirine yaklaştırılarak kuvvet ölçerle kuvvet ölçüldü ve bütün apaceylerin 20 ± 2 gram kuvvet uyguladıkları test edildi.

Kontrol grubundaki 5 tavşan hariç, diğer bütün tavşanlara intramusküler Ketalar (35 mg/kg) ve Rompun (2 mg/kg) ile sağlanan anestezi altında aşağıda anlatıldığı şekilde apacey uygulandı:

Önce üst kesici dişlerin kuronlarının mesio-distal yönde orta noktaları işaretlendi. Daha sonra palatinal mukozadan 1,5-2 mm uzakta olacak şekilde vestibülo-

palatinal yönde birer adet delik açıldı. Apareyin palatinal mukozaya zarar vermeden paralel seyretmesini sağlamak amacıyla, bu deliklerin palatinal mukozaya paralel seyretmesine dikkat edildi. Bu işlem için önce küçük bir ront frezle rehber çentikler oluşturuldu. Daha sonra alev uçlu ince bir elmas frezle yukarda anlatıldığı şekilde delikler açıldı. Delik açma esnasında soğutma işlemi serum fizyolojik ile sağlandı. Daha önce hazırlanmış olan zembereklerin, önce uzun kolu daha sonra da kısa kolu bu deliklerden geçirilerek dişlere takıldı. Apareyin serbest kolları distale doğru bükülerek uçları kesici bir pensle kesildi ve apareyin yumuşak dokulara herhangi bir zarar verip vermediği kontrol edildi (Şekil 3).



Şekil 3. Apareyin uygulanmış hali

Tavşanlar, deney süresince düzenli olarak günde iki kez kontrol edildi. Apareylerin deforme olup olmadıkları veya yumuşak dokular üzerine herhangi bir zarar oluşturup oluşturmadıkları kontrol edildi. Yapılan bütün işlemler, veteriner hekim kontrolünde yapıldı. Çalışma süresince araştırmayı olumsuz olarak etkileyecek herhangi

bir duruma rastlanmadı. Deneyin ilerleyen günlerinde sadece 4 tavşanda apareyin deforme olmasından veya dişlerin aşınması ve uzaması sonucu apareyin tutuculuğunun azalmasından dolayı, apareyler yenileriyle değiştirildi. Ortodontik diş hareketi meydana geldikten sonra da apareyin tutuculuğu oldukça iyiydi ve tavşanlarda herhangi bir rahatsızlık oluşturmadı (Şekil 4). Ortodontik diş hareketi alınan okluzal radyografiler ile kontrol edildi (Şekil 5 ve 6). Tavşanların ağırlıkları düzenli olarak ölçüldü ve beslenmeyle ilgili bir problem olup olmadığı kontrol edildi.



Şekil 4. Dişlerin ortodontik diş hareketi yaptırılmış hali.



Şekil 5 ve Şekil 6. Diş hareketinden önce ve sonra alınan okluzal radyografiler

3.5. Çalışma Gruplarının Tanımlamaları

Grup I (Kontrol grubu): 5 tavşandan oluşmaktadır. Bu gruptaki tavşanlara ne aparey ne de PGE₂ uygulanmıştır. Bu grup, tavşanların normal anatomik, histolojik ve biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır.

Grup II (Aparey grubu): 10 tavşandan oluşmaktadır. Bu gruba üst kesici dişlere resiprokal olarak 20 gram kuvvet uygulayan apareyler takıldı. Fakat herhangi bir PGE₂ enjeksiyonu yapılmadı. Bu grup yalnızca ortodontik kuvvet uygulanmasıyla oluşan diş hareketi sırasında meydana gelen histolojik biyokimyasal ve gözlemsel değişikliklerin belirlenmesi için kullanıldı.

Grup III (Aparey + İV. PGE₂ grubu): 10 tavşandan oluşmaktadır. Bu gruptaki tavşanlara da üst kesici dişlere 20 gr kuvvet uygulayacak apareyler takılmış ve apareylerin takıldığı gün (0. gün) 1.gün, 3.gün, 7.gün ve 14.günde 10 µg/ml konsantrasyonunda hazırlanan PGE₂ 0.06 ml sol kulaktan, 0.06 ml sağ kulaktan intravenöz olarak (toplam doz 1,2 µg) insülin enjektörü ile uygulanmıştır (Şekil 7). Bu grup PGE₂'nin sistemik uygulanmasının ortodontik diş hareketi üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla kullanılmıştır.

Grup IV (Aparey + Lokal PGE₂ grubu): 10 adet tavşandan oluşmaktadır. Bu gruba da üst kesici dişlere 20 gram kuvvet uygulayan apareyler takılmış ve apareylerin takıldığı gün (0.gün), 1.gün, 3.gün, 7.gün ve 14.günde 10 µg/ml konsantrasyonunda hazırlanan PGE₂ sağ ve sol kesici dişlerin hemen distaline submukozal olarak 0.06 şar ml (toplam doz 1,2 µg) insülin enjektörü ile uygulanmıştır (Şekil 8).

Grup V (Aparey + İL. PGE₂ grubu): 10 adet tavşandan oluşmaktadır. Bu gruba da üst kesici dişlere 20 gram kuvvet uygulayan apareyler takılmış ve apareylerin takıldığı gün (0. gün), 1.gün, 3.gün, 7.gün ve 14.günde 10 µg/ml konsantrasyonunda

hazırlanan PGE₂ üst kesici dişlerin distal periodontal aralıklarına intraligamenter enjeksiyon cihazıyla (Heraeus Kulzer Citoject, Germany) 0,06 ml sağ ve 0.06 ml sol dişe (toplam doz 1,2 µg) uygulandı (Şekil 9 ve 10). 0.06 ml uygulanmasının sebebi intraligamenter anestezi cihazının bir tık yapıldığında 0.06 ml solüsyon enjekte etmesidir (Şekil 11).

Deney gruplarındaki tavşanlardan aparey takılmadan hemen önce intravenöz olarak 2 cc kan alınmış ve santrifüj edilerek elde edilen serumlar -80°lik buzdolabında muhafaza edilmiştir. Daha sonra bütün tavşanların sakrifiye edildikleri gün, intrakardiyak olarak kan örnekleri alınmış ve santrifüj edilerek elde edilen serumlar -80 derecelik buzdolabında muhafaza edilmiştir.



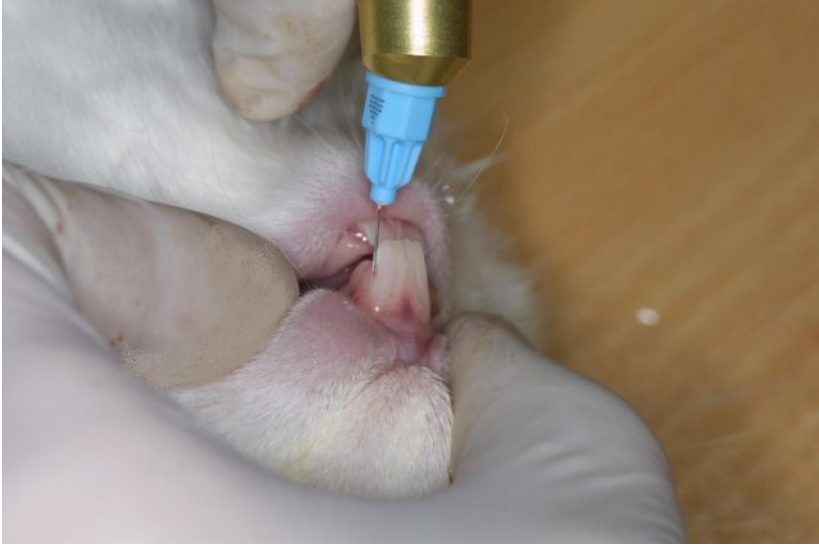
Şekil 7. PGE₂'nin İV. uygulanması



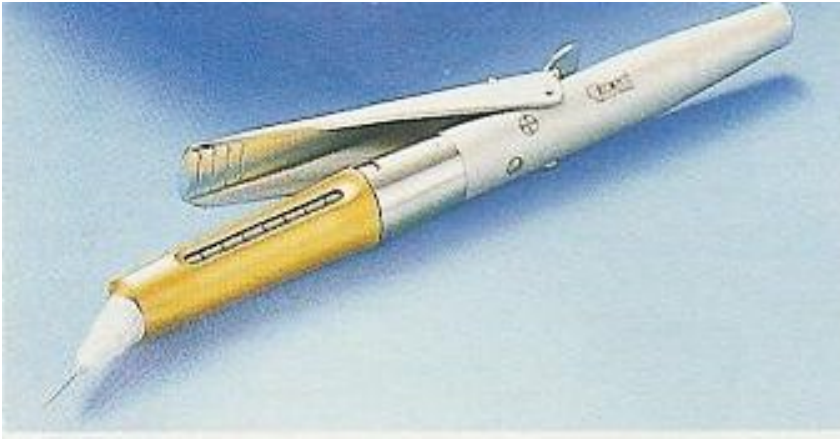
Şekil 8. PGE₂'nin lokal (submukozal) uygulanması



Şekil 9. PGE₂'nin intraligamentar uygulanması (sağ)



Şekil 10. PGE₂'nin intraligamenter uygulanması (sol)



Şekil 11. İntraligamenter anestezi seti (Heraeus Kulzer Citoject, Germany)

3.6. PGE₂ hazırlanması

PGE₂ hazırlama işlemi, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde her uygulamadan hemen önce yapılmıştır. Toz şeklindeki PGE₂ nin etanol içinde çözünmesi sağlanmış ve stok solüsyon elde edilmiştir (1 mg/ml). Daha sonra taşıyıcı solüsyon olarak kullanılan % 2 lik lidokain (2ml lidokain + 98 ml distile su) ile seyreltilerek

istenen doz olan 10 µg/ml'lik solüsyon elde edilmiş ve bu uygulama bütün enjeksiyonlardan hemen önce yeniden yapılmıştır.

3.7. Sonuçların değerlendirme yöntemleri

3.7.1. Ortodontik diş hareketinin metrik ölçümü

Deney gruplarındaki diş hareketinin belirlenmesi amacıyla (Grup II,III,IV,V) tavşanların sakrifiye edildikleri gün, hareket ettirilen dişlerin kole seviyesinden mezial yüzleri arasındaki mesafe 0.01mm hassasiyete sahip elektronik bir kumpasla ölçülmüştür (Şekil 12).



Şekil 12. Diş hareketi miktarının ölçülmesi

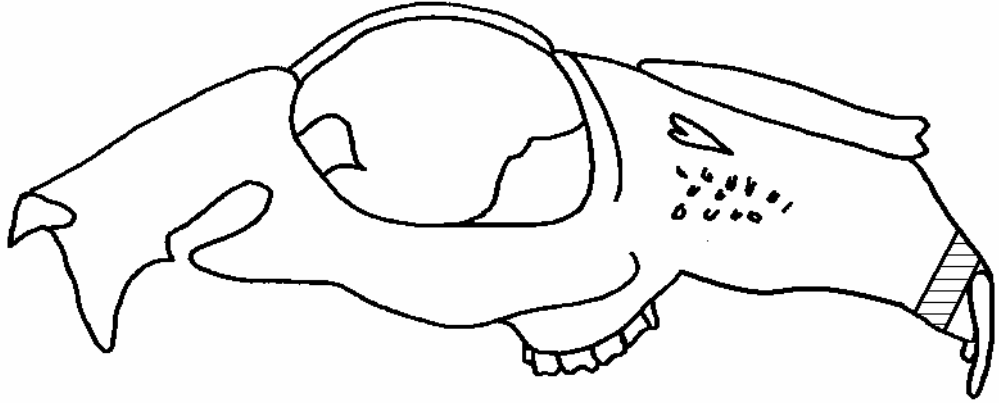
3.7.2. Biyokimyasal değerlendirme

Biyokimyasal değerlendirme işlemleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Tavşanlardan elde edilen kanlar hemen

santrifüj edilerek serumlarına ayrılmış ve -80 derecelik buzdolaplarında saklanmıştır. Değerlendirme ve sonuçlarının alınması için serumlar dolaplardan çıkarılmış ve oda sıcaklığında çözümleri sağlanmıştır. Serum kalsiyum düzeyi, OLYMPUS AU 2700 Chemistry Analyzer (Germany) cihazında çalışılarak tespit edilmiştir. Bu tespit için CALCIUM ARSENAZO III OSR6176 kitleri kullanılmıştır. Serum fosfor (P) düzeyi, OLYMPUS AU 2700 Chemistry Analyzer (Germany) cihazında çalışılarak tespit edilmiştir. Bu tespit için INORGANIC PHOSPHOROUS OSR6122 kitleri kullanılmıştır.

3.7.3. Histolojik değerlendirme

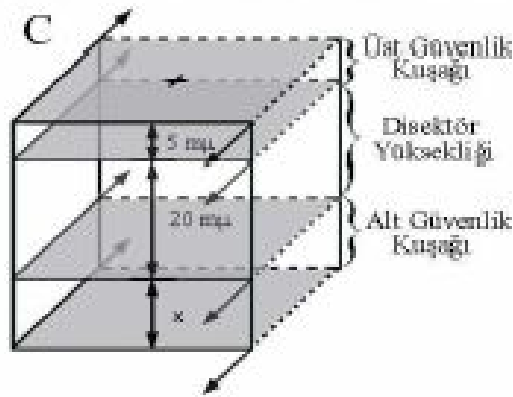
Denekler 21. günde sedasyon altında sakrifiye edildi. Sakrifikasyonu takiben tavşanların premaksillaları çıkarılarak % 10'luk formalin içeren numaralandırılmış şişelerde 2 hafta süreyle fiksasyona bırakılmıştır. Diş hareketinin geri dönmesinin engellenmesi amacıyla fiksasyon işlemi boyunca apareyler dişlere takılı bırakılmıştır. Fiksasyondan sonra dokular % 5'lik Nitrik asit içinde 14 gün boyunca dekalsifiye edilmiştir. Dekalsifikasyon işlemi boyunca solüsyon 3 defa yenilenmiş ve düzenli olarak her gün karıştırılmıştır. Dekalsifiye edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilerek (Leica TP 1050 Germany), dehidrate edilmiş ve şeffaflaştırılmıştır. Her örneğin Şekil 13'de gösterilen kısımları çıkarılmış ve frontal yüzleri üste bakacak şekilde sıvı parafine gömülmüştür. Daha sonra parafine gömülmüş olan bu blokların histolojik değerlendirme metodunda anlatılacağı üzere mikrotomda (Leica RM 2155 Germany) 40 µm kalınlığında kesitleri alınmıştır. Alınan kesitler boyama cihazında (Leica AUTOSTAINER XL CV 5030 Germany) hematoksilin eozin ile boyanarak histolojik incelemeye hazır hale getirilmiştir.



Şekil 13. Histolojik kesit için alınan bölge

Her bir örnekten alınan bölgelerin kalınlığı 4 mm idi. Örnekler 40 μ kalınlığındaki kesitlere bölündü. Her bir kesitte sağ ve sol dişlerin hareket yönündeki yarısında osteoklast, hareket yönünün tersi yönündeki yarısında (köklerin birbirine bakan yüzeyleri) ise osteoblast sayımı yapılmıştır. Deneklerden elde edilen örnekler stereolojik yöntemlerle histolojik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Bu amaçla optik disektör yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemde amaç 4 mm'lik örnek içindeki toplam osteoblast ve toplam osteoklast sayısının belirlenmesidir. Optik disektör sayım metodunun esası kalın bir doku kesiti içerisinde, sanal optik kesitlerle ilerleyerek tanecik sayımı yapmaktır. Bu amaçla doku üzerinde bir örnekleme alanı oluşturulmuştur. Öncelikle kesitin üst yüzeyine odaklama yapılarak ilk net görüntünün elde edildiği yüzey, üst yüzey olarak belirlenmiştir. Daha sonra önceden belirlenmiş olan bir derinliğe kadar ilerleyerek kesit yüzeyinde bulunması muhtemel olan artefaktlardan sakınmak için belli bir “güvenlik mesafesi” kadar ilerlenmiştir.

Çalışmamızda 5 μm lik güvenlik mesafesi bırakılmıştır. Daha sonra 10 μm lik mesafelerle ilerlenerek bu ilerleme esnasında karşılaşılan tanecikler işaretlenmiştir. Kesitin alt yüzeyine ulaşmadan alt yüzde de artefaktlardan etkilenmemesi için 5 μm 'lik bir güvenlik mesafesi bırakılarak sayım tamamlanmıştır. Bu şekilde o kesitte bulunan toplam tanecik sayısı hesaplanmıştır (Şekil 14).



Şekil 14. optik disektör yönteminin uygulanması

Örnek içindeki toplam tanecik sayısının belirlenmesi için ise, optik parçalama metodu kullanılmıştır. Bu metot belirli bir kütle içindeki toplam tanecik sayısının belirlenmesi için örnekleme yapılması amacıyla en çok kullanılan örnekleme metodudur. Bunun için 4mm kalınlığında parafine gömülen her bir örnekten, 40 μm 'lik kesitler alınmış ve toplam 100 kesit elde edilmiştir. Örnekleme adım aralığı 10 olarak belirlenmiş ve rast gele bir seçim yapılarak 7 numaralı kesitten başlanarak her 10 kesit (yani 7,17,27,37....97.kesit) aralığı ile bir örnek kesit alınmış ve toplam 10 kesit (her biri 40 mikrom kalınlığında) incelenmiştir. Daha sonra elde edilen kesitlerdeki tanecik sayısı toplanmış ve örnekleme adım aralığı olan 10 ile çarpılarak toplam tanecik sayısına (toplam osteoblast ve toplam osteoklast) ulaşılmıştır.

3.7.4. Gözlemsel değerlendirmeler

Veteriner hekim eşliğinde, her gün tavşanların genel sağlık durumları,yem tüketimleri, kiloları ve ağız içi muayene ile apareylerin stabiliteleri, deformasyonları ve yumuşak doku irritasyonları kontrol edilmiştir.

3.7.5. İstatistiksel değerlendirme

Verilerin homojen olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla, Oneway ANOVA analizi kullanıldı. Gruplar arasında farklılığın olup olmadığının belirlenmesi için Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Gruplar arası farklılığın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi amacıyla da, Mann-Whitney U testi yapılmıştır.Bütün istatistikler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 for Windows yazılımıyla yapılmıştır.

BULGULAR

4.1. Gözlemsel bulgular

Çalışmada kullanılan deneklerin gruplara göre ayrımı, sayısı, uygulanan kuvvet miktarı, süresi, PGE₂ uygulama şekli ve dozu Tablo 1’de gösterilmiştir.

Çalışmada kullanılan Yeni Zelanda türü tavşanlar 21 günlük deney süresini çok iyi tolere etmiş ve tavşanların genel sağlık durumlarından kaynaklanan herhangi bir olumsuzluğa rastlanmamıştır. Tavşanların günlük yapılan ağız içi muayenelerinde ödem, travmaya bağlı enflamasyon v.b. herhangi bir olumsuzluk gözlenmemiştir.

Tavşanların gıda tüketiminde, aparey takıldıktan sonra ilk 3 gün bir azalma olmuş ve dolayısıyla bir kilo kaybı meydana gelmiştir. Fakat ilerleyen günlerde normal gıda tüketimine başladıkları ve normal kilolarına döndükleri gözlenmiştir.

Çalışmamızda kullanılan apareyin tutuculuğu, fizyolojik fonksiyonlara engel olmaması, retansiyon oluşturmaması ve herhangi bir doku hasarına sebep olmaması açısından oldukça tatmin edici düzeyde bulunmuştur. Sadece 4 tavşanda dişlerin aşınması ve uzaması sonucu apareyin tutuculuğunda görülen azalmadan dolayı apareyler yenilenmiştir.

4.2. Ortodontik diş hareketi ölçüm bulguları:

Diş hareketinin metrik ölçüm verileri Şekil 15 ve Tablo 2’de gösterilmiştir.

Verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular Tablo 3’te gösterilmiştir. Buna göre;

Grup I (kontrol grubu) ile bütün deney grupları arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$).

Grup II ve Grup III arasında diş hareketi miktarı bakımından önemli fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Grup II ile Grup IV ve Grup V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Grup II ile Grup III arasında diş hareketi

bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasına rağmen deney grupları içinde metrik olarak en az diş hareketi Grup II’de meydana gelmiştir.

Grup IV ve Grup V’te Grup III’e göre daha fazla diş hareketi meydana gelmiştir. Grup III ile Grup IV ve Grup V arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Grup IV ile Grup V karşılaştırıldığında da diş hareketi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Grup V’teki diş hareketi miktarı Grup IV’ten daha fazladır.

Tüm bu verilerin ışığı altında bütün deney gruplarında diş hareketi gözlenmiş ve ortodontik diş hareketi en fazla Grup V’te, en az ise Grup II’de meydana gelmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının tanımlanması

GRUP	n (denek sayısı)	K (Kuvvet)	E (Enjeksiyon)	Y (Yöntem)	T (Deney Süresi)	
Grup I (Kontrol grubu)	5	---	--	---	21 gün	
DENEY GRUPLARI	Grup II	10	20 gr	Aparey	---	21 gün
	Grup III	10	20 gr	Aparey + PGE₂ (10µg/ml) 0,12 ml 0.,1.,3.,7.,14. gün	İV. (intravenöz)	21 gün
	Grup IV	10	20 gr	Aparey + PGE₂ (10µg/ml) 0,12 ml 0.,1.,3.,7.,14. gün	Lokal (submukozal)	21 gün
	Grup V	10	20 gr	Aparey + PGE₂ (10µg/ml) 0,12 ml 0.,1.,3.,7.,14. gün	İL. (intragigamenter)	21 gün

Tablo 2. Araştırmada kullanılan parametrelerin gruplara göre değerleri

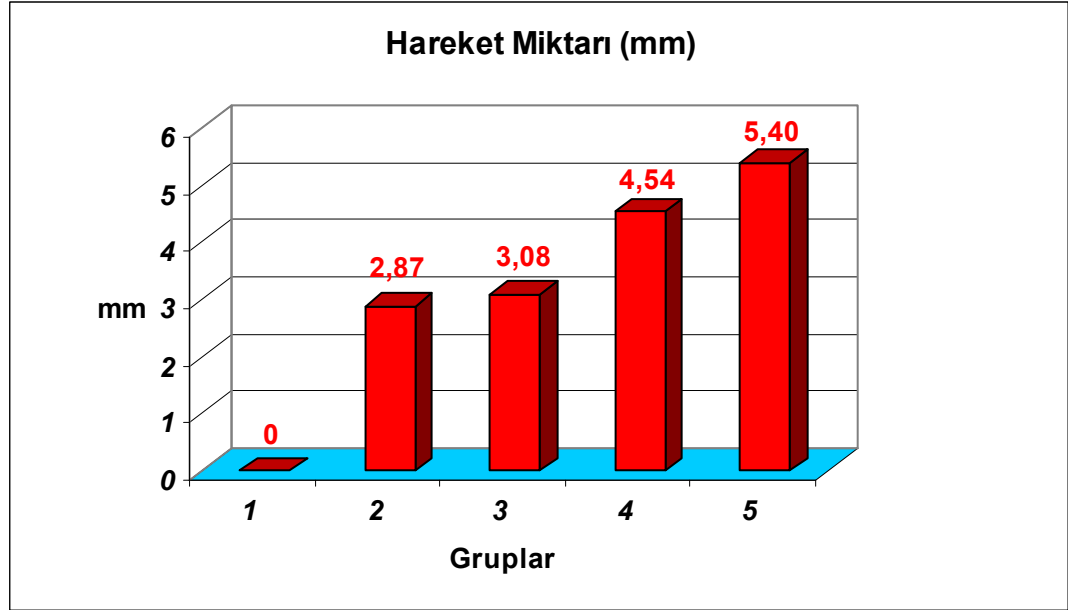
	GRUP I n=5 Kontrol				GRUP II n=10 Aparey				GRUP III n=10 Aparey + İV. PGE2				GRUP IV n=10 Aparey + Lokal PGE2				GRUP V n=10 Aparey + İL. PGE2			
	Ort.	SS	Min.	Max.	Ort.	SS	Min.	Max.	Ort.	SS	Min.	Max.	Ort.	SS	Min.	Max.	Ort.	SS	Min.	Max.
Hareket (mm)	0,00	0,00	,00	,00	2,87	0,18	2,52	3,11	3,08	0,22	2,74	3,40	4,54	0,31	3,98	4,84	5,40	0,45	4,55	5,92
Ca (mg/dl)	12,28	1,75	10,05	14,58	15,55	1,18	13,50	17,40	16,09	1,12	14,74	17,82	15,29	1,77	13,20	17,53	16,45	1,15	14,56	17,81
P (mg/dl)	4,60	0,11	4,49	4,76	5,46	0,36	4,90	6,10	5,67	0,80	4,08	6,47	5,95	0,71	4,78	6,99	5,65	0,49	4,96	6,64
Osteoblast	776,00	43,36	730,00	820,00	5544,00	251,01	5220,00	6000,00	6420,00	360,12	5620,00	6780,00	13360,00	257,68	12980,00	13740,00	17022,00	307,60	16280,00	17280,00
Osteoklast	1028,00	42,07	980,00	1090,00	8988,00	570,71	8240,00	9900,00	10276,00	312,38	9840,00	10880,00	19484,00	536,64	18540,00	20340,00	24916,00	1037,38	22900,00	26320,00

İV: intravenöz, İL: intraligamenter, Ort: ortalama, SS: standart Sapma, Min: minimum, Max: maximum

Tablo 3. Parametrelere ait istatistiksel veriler

	Hareket miktarı		Ca		P		Osteoblast		Osteoklast	
	u	p	U	P	u	p	u	p	u	p
Grup I-II	0,00	0,001***	1,50	0,001***	0,00	0,001***	0,00	0,001***	0,00	0,001***
Grup I-III	0,00	0,001***	0,00	0,001***	5,00	0,013*	0,00	0,001***	0,00	0,001***
Grup I-IV	0,00	0,001***	5,00	0,013*	0,00	0,001***	0,00	0,001***	0,00	0,001***
Grup I-V	0,00	0,001***	1,00	0,001***	0,00	0,001***	0,00	0,001***	0,00	0,001***
Grup II-III	25,5	0,063	37,00	0,353	37,00	0,353	4,00	0,000***	1,50	0,000***
Grup II-IV	0,00	0,000***	42,00	0,579	25,00	0,063	0,00	0,000***	0,00	0,000***
Grup II-V	0,00	0,000***	29,00	0,123	39,00	0,436	0,00	0,000***	0,00	0,000***
Grup III-IV	0,00	0,000***	36,00	0,315	45,00	0,739	0,00	0,000***	0,00	0,000***
Grup III-V	0,00	0,000***	44,00	0,684	45,00	0,739	0,00	0,000***	0,00	0,000***
Grup IV-V	7,00	0,000***	30,00	0,143	37,50	0,353	0,00	0,000***	0,00	0,000***

$p \leq 0,05$: * $p \leq 0,01$: ** $p \leq 0,001$: ***



Şekil 15. Ortodontik diş hareketi yönünden grupların karşılaştırılması

4.3. Biyokimyasal İnceleme Bulguları

Biyokimyasal inceleme sonucunda serum Ca düzeyine ait veriler Şekil 16 ve Tablo 2’de, serum P düzeyine ait veriler ise Şekil 17 ve Tablo 2’de verilmiştir.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları ise Tablo 3’te gösterilmiştir.

Yapılan Kruskal-Wallis analizi sonucunda, Ca ve P’nin başlangıç değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı ($p>0,05$) görüldüğünden Mann Whitney U testi Ca ve P’nin 21. gün değerleri için uygulanmış ve istatistiksel olarak hangi gruplar arasında farklılık olduğu tespit edilmiştir.

Bu verilere göre :

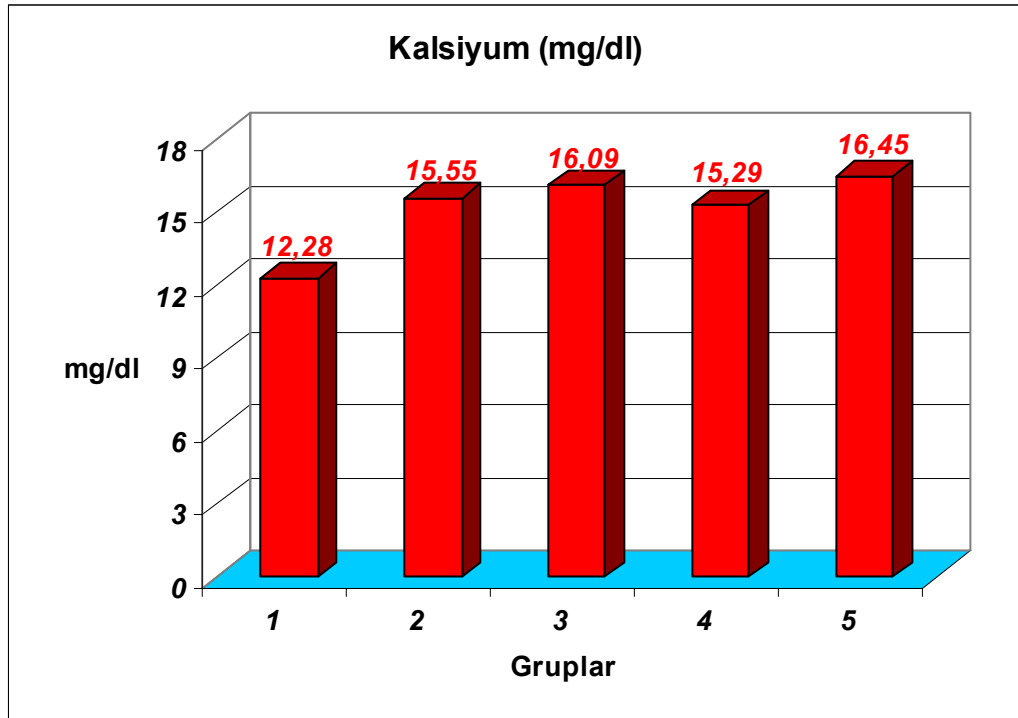
Grup I (kontrol gurubu) ile deney grupları karşılaştırıldığında, serum Ca düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark Grup II, Grup III ve Grup V’te $p<0,001$ düzeyinde, Grup IV’te ise $p<0,05$ düzeyinde ortaya çıkmıştır. Deney

gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre serum Ca düzeyinde bir artış söz konusudur.

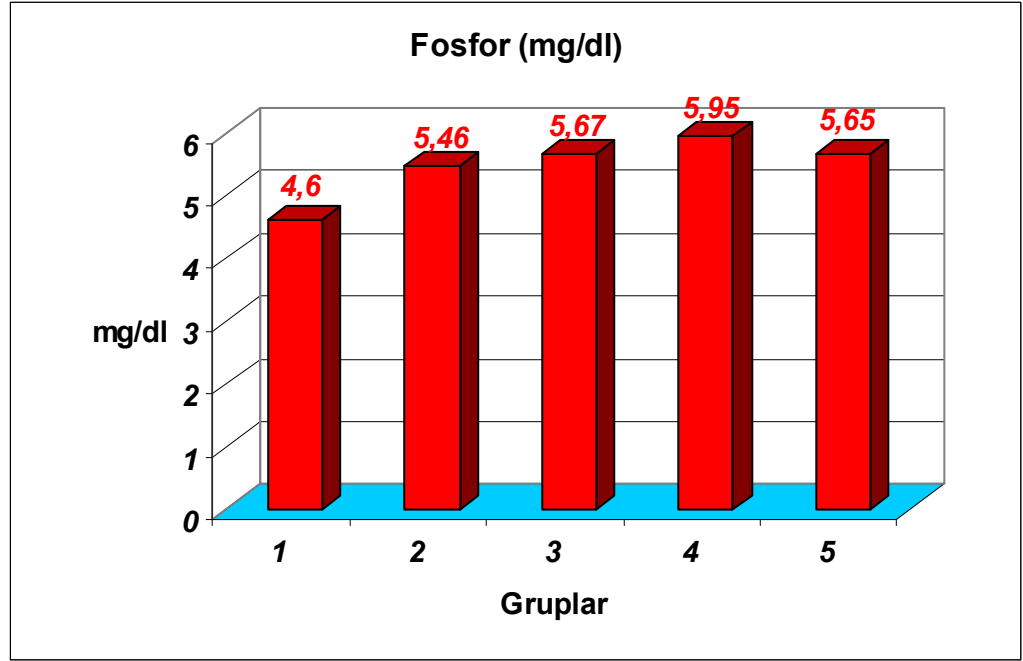
Deney grupları arasında ise serum Ca düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır($p>0,05$).

Grup I (kontrol grubu) ile deney grupları karşılaştırıldığında, serum P düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark Grup II, Grup IV ve Grup V'te $p<0,001$ düzeyinde Grup III'te ise $p<0,05$ düzeyinde ortaya çıkmıştır. Deney gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre serum P düzeyinde bir artış söz konusudur.

Deney grupları arasında ise serum P düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil 16. Serum Ca düzeyi yönünden grupların karşılaştırması

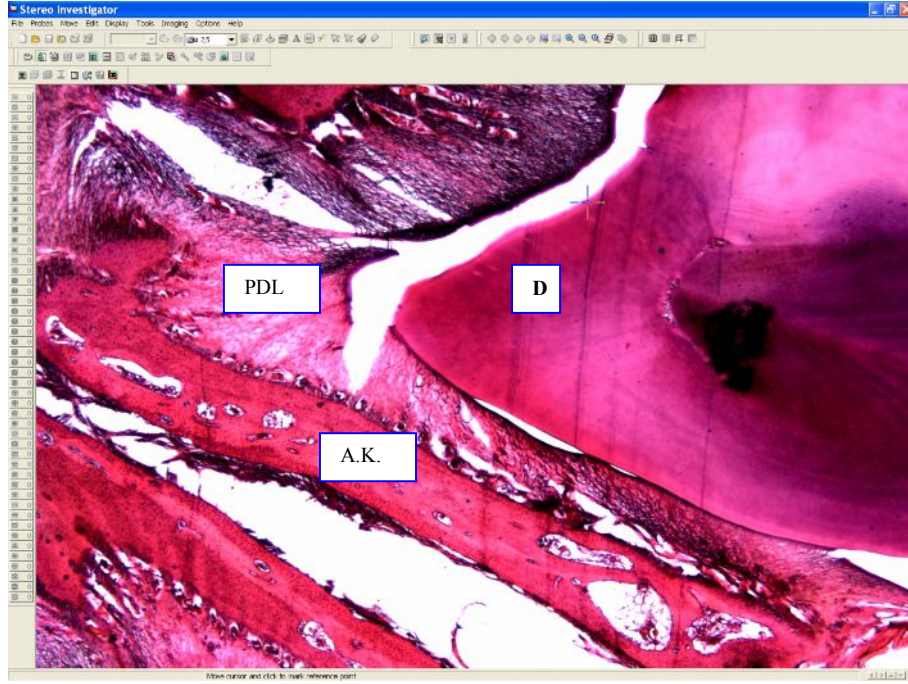


Şekil 17. Serum P düzeyi yönünden grupların karşılaştırması

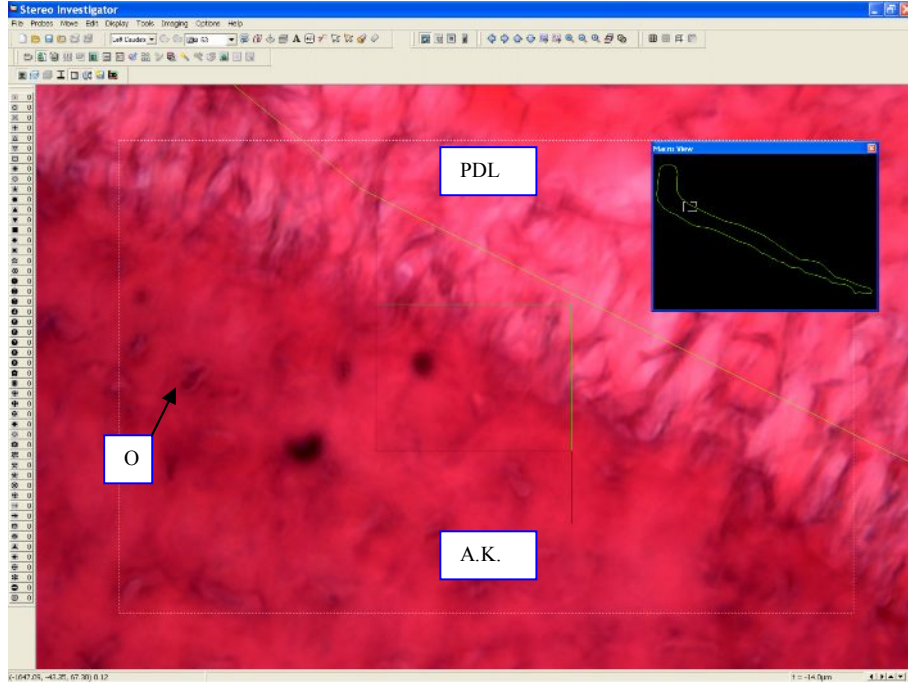
4.4. Histopatolojik bulgular

4.4.1 Grup I 'e (kontrol grubu) Ait Histolojik Bulgular:(n=5)

Yapılan incelemede PDL genişliğinin normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Periodontal ligamente komşu alveol kemiği ve sement yüzeylerinde tavşan dişlerinin fizyolojik olarak devamlı sürmesine bağlı olarak yer yer küçük rezorpsiyon ve apozisyon odakları gözlenmektedir. Alveol kemiği yüzeyinde az sayıda çok çekirdekli osteoklast ve tek çekirdekli osteoblast izlenmektedir (Şekil 18 ve 19).



Şekil 18. Kontrol grubuna ait histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin). A.K.:Alveol kemiği D:Dentin PDL:Periodontal Ligament

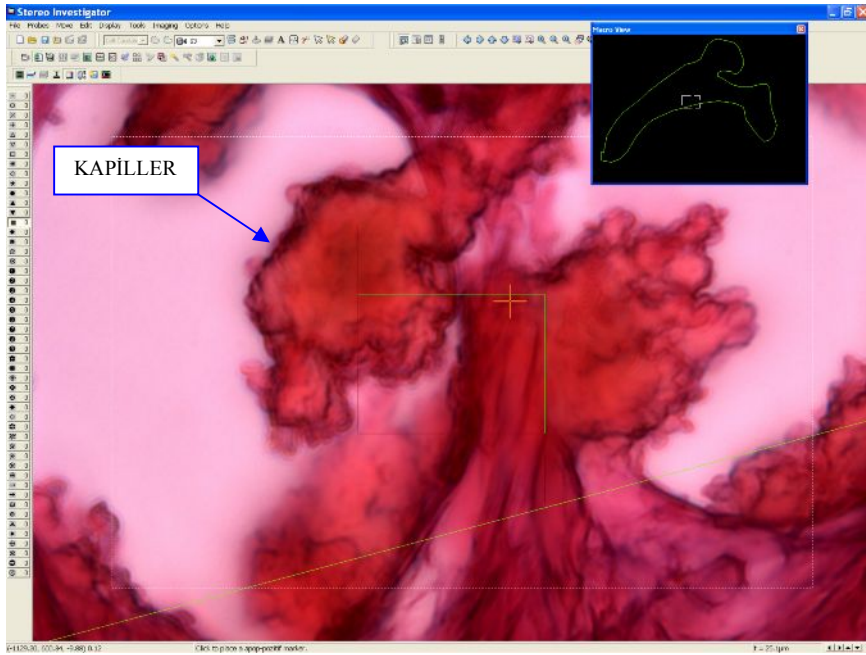


Şekil 19. Kontrol grubuna ait PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin). O:Osteosit

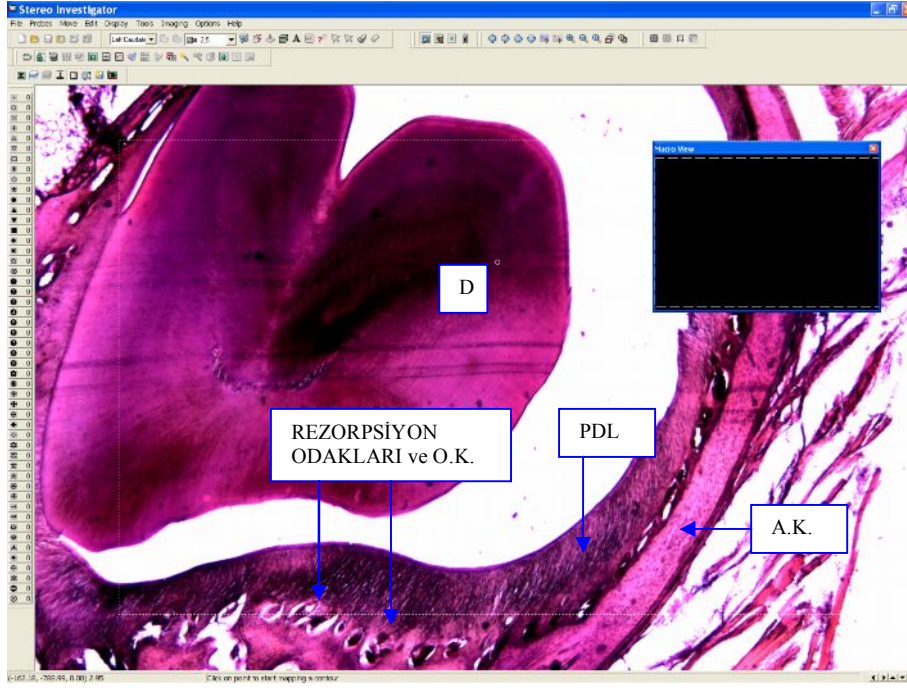
4.4.2 Grup II'ye (aparey grubu) Ait Histolojik Bulgular:(n=10)

a) Basınç bölgesi

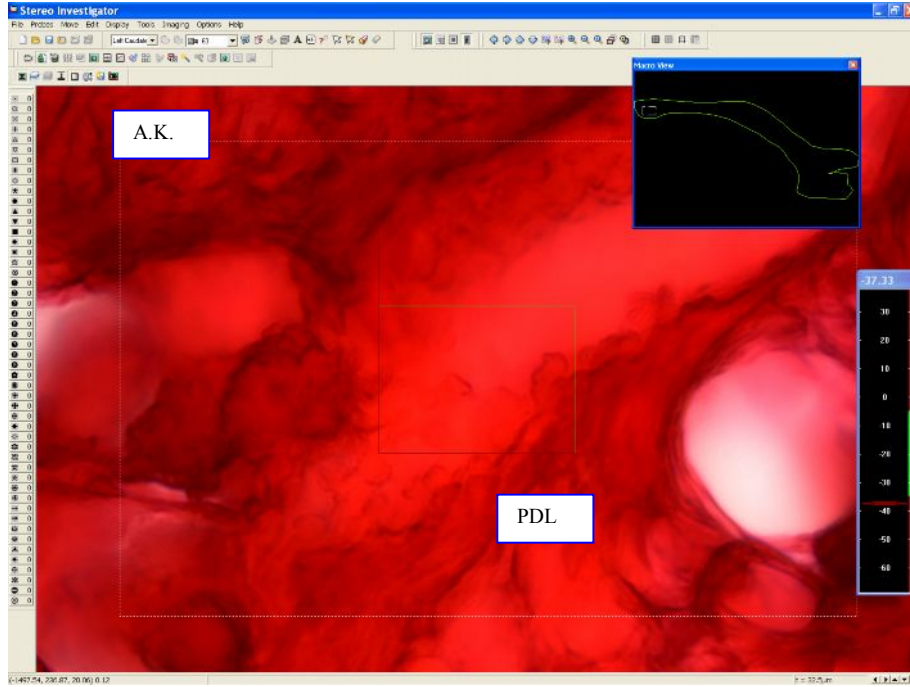
Dişin hareket yönünde periodontal ligamentte bir daralma söz konusudur. Periodontal ligamentin alveol kemiğine komşu yüzeyleri boyunca, neovaskülarizasyon dikkati çekmektedir. Bu kapillerlerin endotellerinde düzgün olmayan bir şekillenme vardır ve lümenleri daralmıştır (Şekil 20). Periodontal ligamente komşu alveol kemiği yüzeylerinde yaygın rezorpsiyon odakları mevcuttur. Bu rezorpsiyon odakları boyunca dizilmiş çok çekirdekli osteoklastlar dikkat çekmektedir. Hem bu rezorpsiyon odakları hem de osteoklast sayısı Grup I'e oranla daha fazla, ancak Grup III, IV ve V'e oranla daha düşüktür. PDL'ye komşu sement yüzeylerinde yer yer rezorpsiyon alanları dikkati çekmektedir (Şekil 21 ve 22).



Şekil 20. Basınç bölgesindeki düzensizleşmiş lümene sahip kan damarına ait histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin)



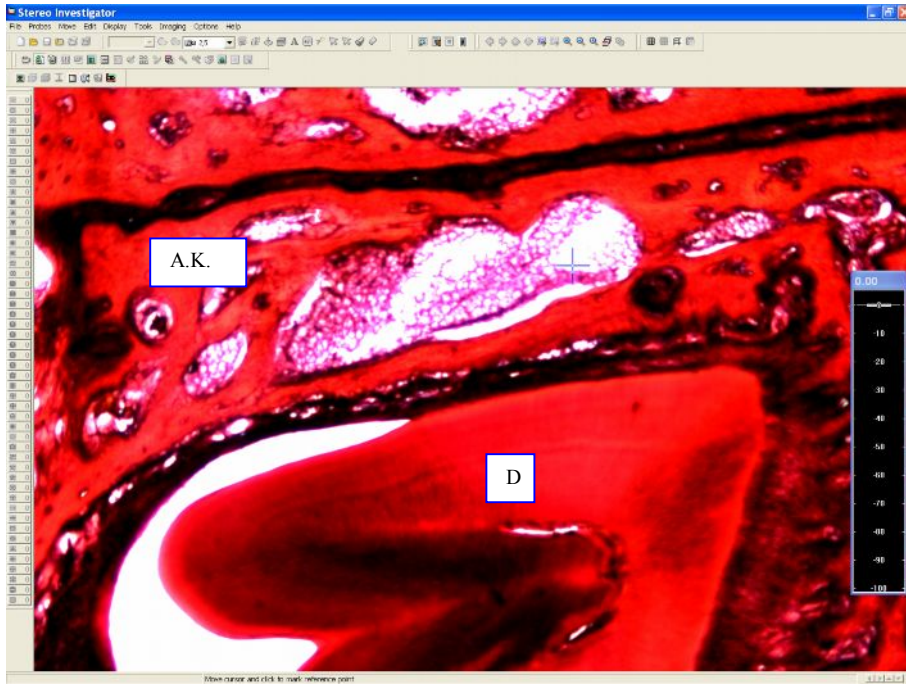
Şekil 21. Grup II'ye ait basınç bölgesini gösteren histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin).
O.K.:Osteoklast



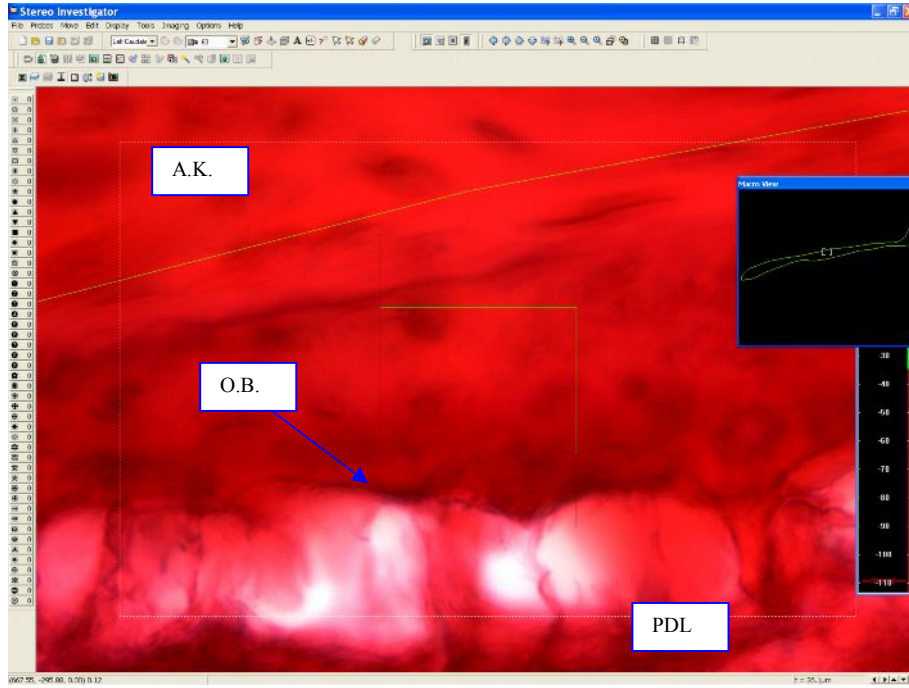
Şekil 22. Aparey grubuna (Grup II) ait basınç bölgesindeki PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin)

b) Gerilim bölgesi

Dişin hareketi yönünün tersindeki periodontal ligamentte ise bir genişleme söz konusudur. PDL'nin alveol kemiğine komşu yüzeyinde genişlemiş lümeneye sahip düzgün endotelli kapillerlerin varlığı izlenmektedir. PDL'ye komşu alveol kemiği yüzeylerinde ise depozisyon alanları ve osteoblast sayısında kontrol grubuna oranla dikkate değer bir artış söz konusudur. PDL'ye komşu sement yüzeylerinde ise kontrol grubuna oranla rezorbsiyon alanlarında bir artış izlenmemiştir (Şekil 23 ve 24).



Şekil 23. Grup II'ye ait gerilim bölgesini gösteren histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin)



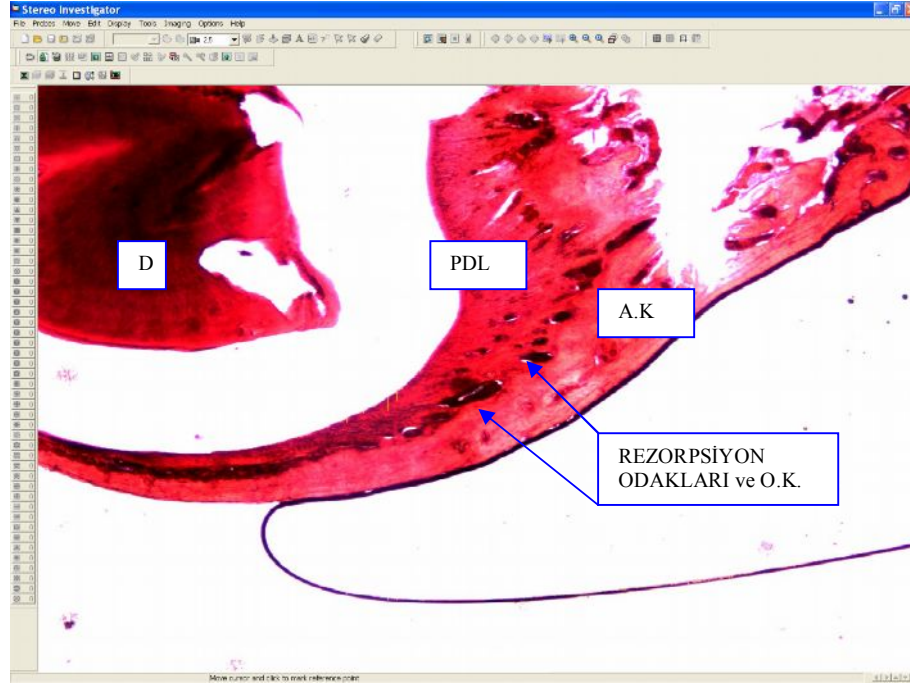
Şekil 24. Grup II'ye ait gerilim bölgesindeki PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin) O.B.:Osteoblast

4.4.3. Grup III'e (aparey+IV.(intravenöz) PGE₂) Ait Histolojik

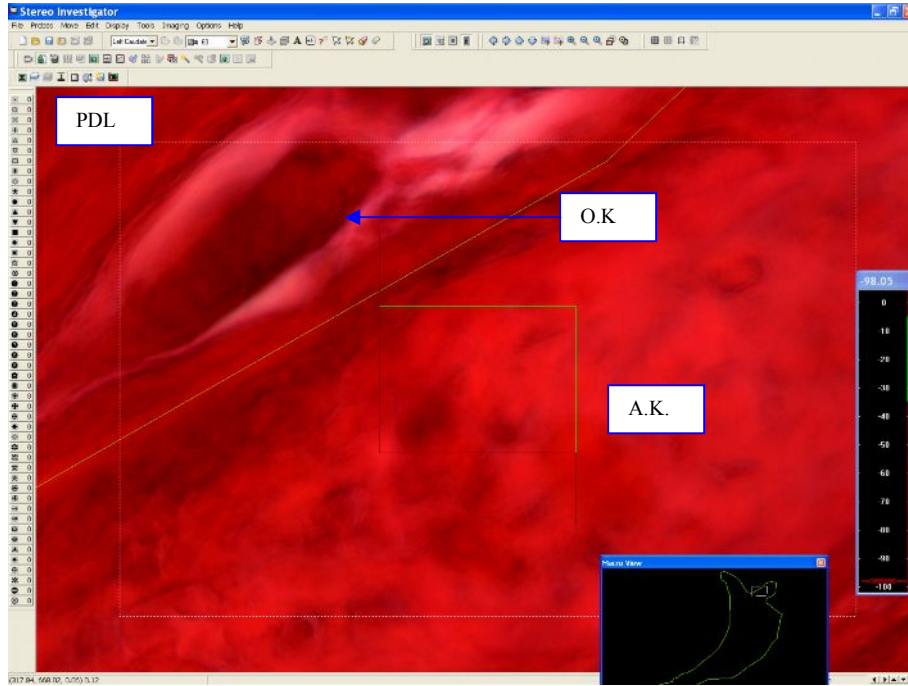
Bulgular:(n=10)

a) Basınç bölgesi

Dişin hareket yönündeki bulgular Grup II'ye benzerdir. Grup II'den farklı olarak osteoklast sayısı ve rezorbsiyon alanları biraz daha yoğun olarak izlenmektedir. PDL'nin alveol kemiğine komşu bölgesinde Grup II'ye benzer şekilde bir neovaskülarizasyon görülmüştür. Sement yüzeyinde de yine Grup II'ye benzer yer yer rezorbsiyon alanları izlenmektedir (Şekil 25 ve 26).



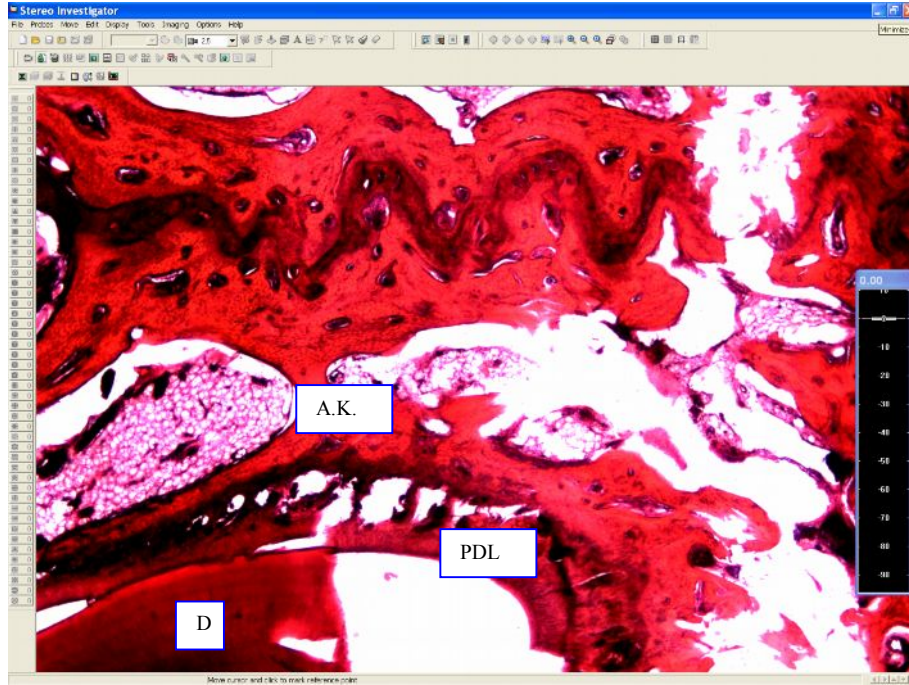
Şekil 25. Grup III'e ait basınç bölgesini gösteren histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin)



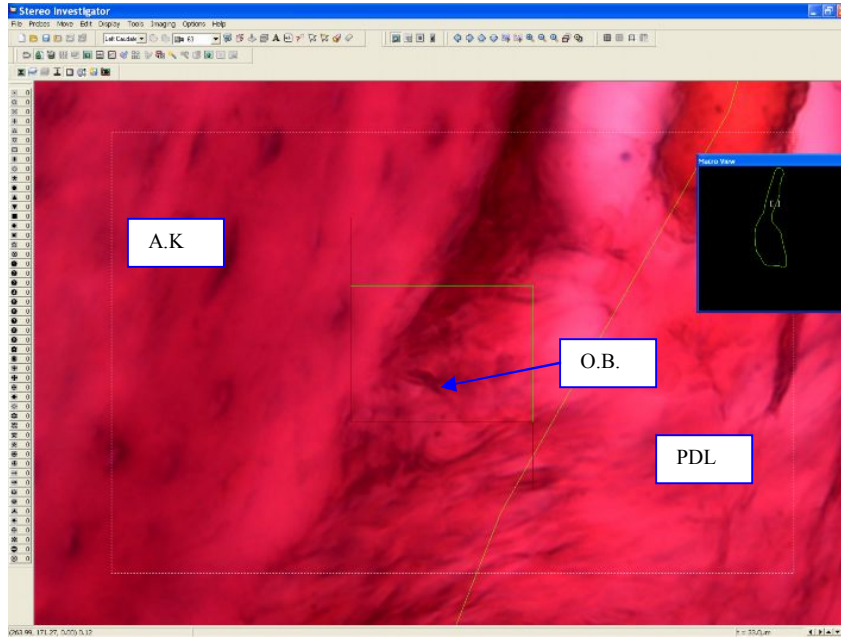
Şekil 26. Grup III'e ait basınç bölgesindeki PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin)

b) Gerilim bölgesi

Gerilim bölgesindeki histolojik değişiklikler de Grup II'ye benzerdir. Fakat osteoblast sayısı ve depoziyon alanları biraz daha yoğun olarak izlenmektedir (Şekil 27 ve 28).



Şekil 27. Grup III'e ait gerilim bölgesini gösteren histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin)



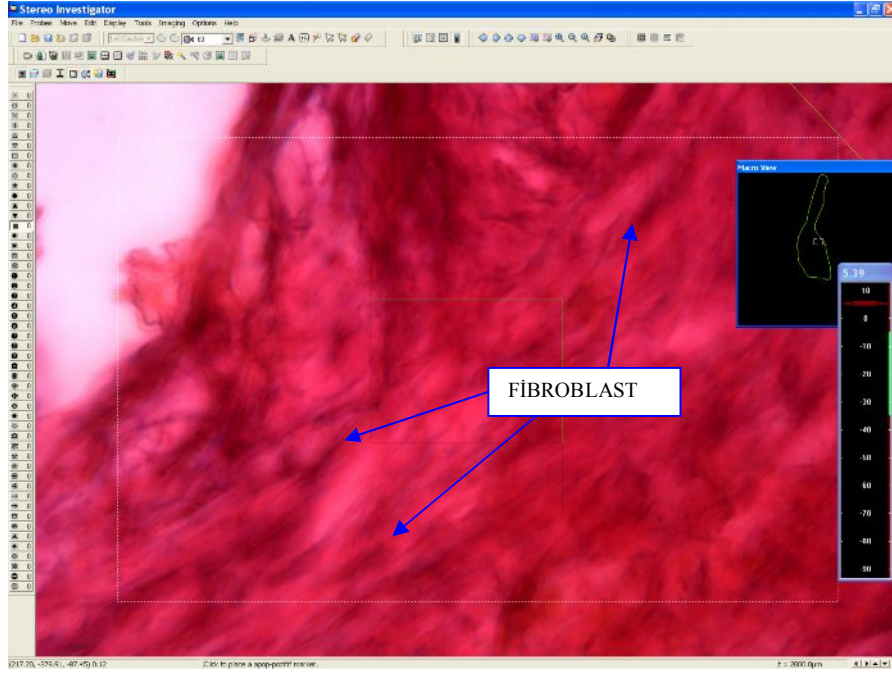
Şekil 28. Grup III'e ait gerilim bölgesindeki PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin)

4.4.4. Grup IV'e (aparey+lokal(submüköz) PGE₂) Ait Histolojik

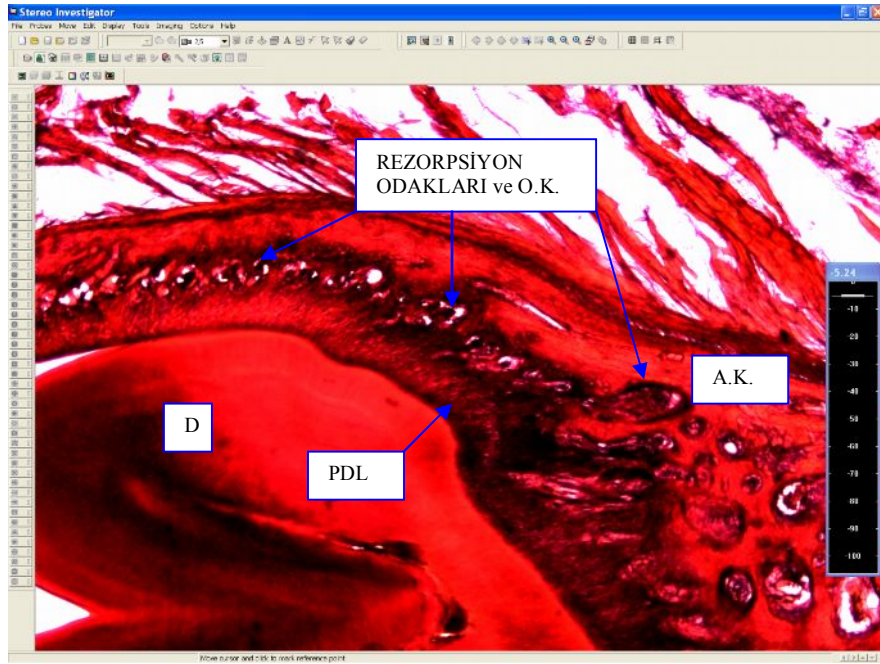
Bulgular:(n=10)

a) Basınç bölgesi

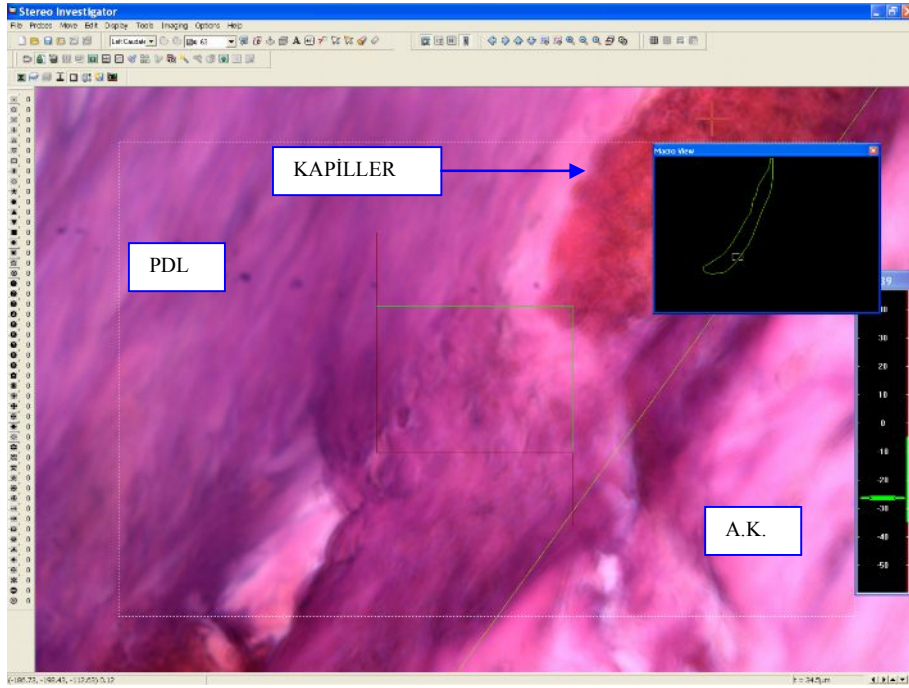
Grup IV'e ait histolojik kesitlerin basınç bölgeleri incelendiğinde hem PDL'de hem de alveol kemiğinde Grup I,II ve III'e oranla oldukça belirgin histolojik değişikliklerin olduğu göze çarpmaktadır. PDL'de yoğun miktarda fibroblast proliferasyonu (Şekil 29) ve alveol kemiğine komşu yüzeyinde oldukça artmış sayıda yeni oluşmuş kapillerlerin varlığı dikkati çekmektedir. Alveol kemiğindeki rezorpsiyon alanlarının oldukça artmış olduğu ve bu bölgelerin çok sayıda osteoklast tarafından çevrelenmiş olduğu izlenmektedir. Bu değişikliklerin hepsi Grup I ,II ve III'e oranla daha yoğun, ancak Grup V'e oranla daha az yoğunluktadır. Ayrıca sement yüzeyinde yaygın olmayan rezorptif alanların varlığı gözlenmiştir (Şekil 30 ve 31).



Şekil 29. Grup IV'e ait basınç bölgesindeki PDL içinde prolifer olmuş fibroblastları gösteren histolojik resim (x63) (Hematoxilen Eozin)



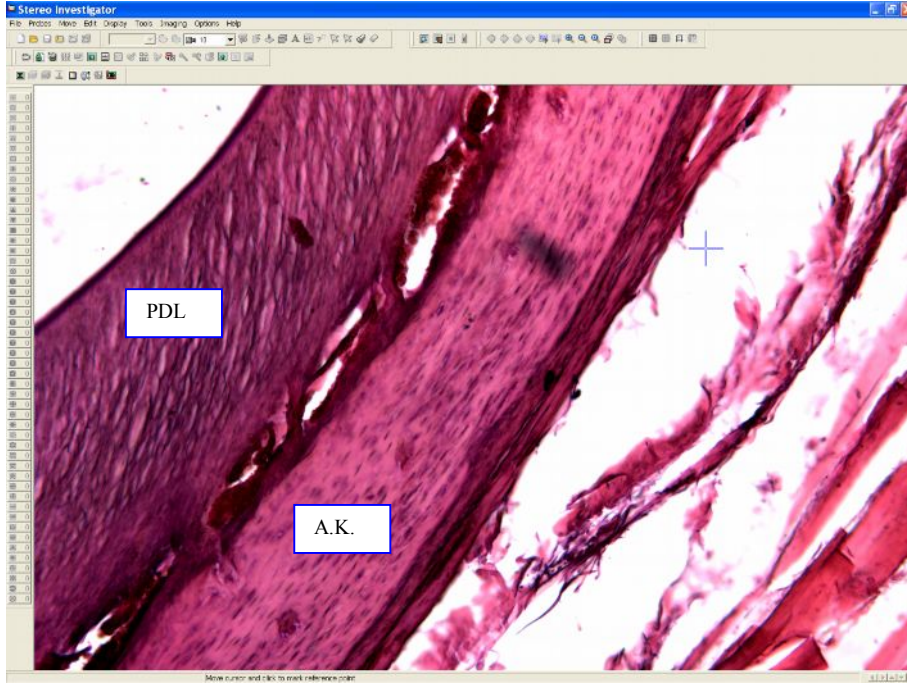
Şekil 30. Grup IV'e ait basınç bölgesini gösteren histolojik resim (x2,5) (Hematoxilen Eozin)



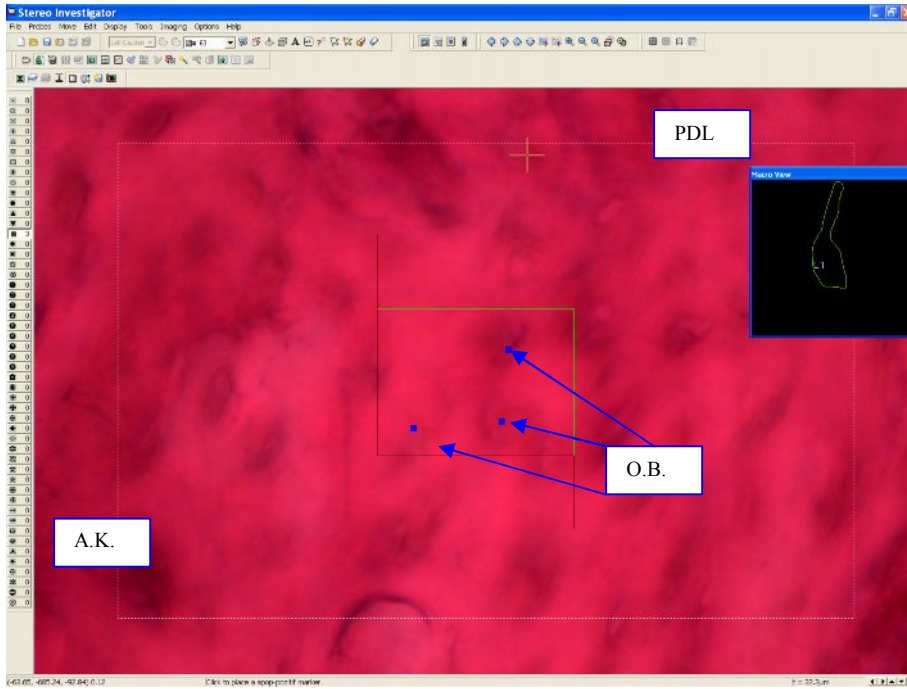
Şekil 31. Grup IV'e ait basınç bölgesindeki PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin)

b) Gerilim bölgesi

Basınç bölgesinde olduğu gibi bu bölgede de kapillerin sayısında önemli bir artış olduğu gözlenmiştir. PDL içindeki fibroblast proliferasyonunun arttığı ve yeni kemik oluşum alanlarının oldukça belirgin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca oluşan yeni kemik dokusu içinde genç osteositlerin varlığı ve alveol kemiği yüzeyinde osteoblast sayısında önemli bir artış tespit edilmiştir. (Şekil 32 ve 33)



Şekil 32. Grup IV'e ait gerilim bölgesini gösteren histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin)



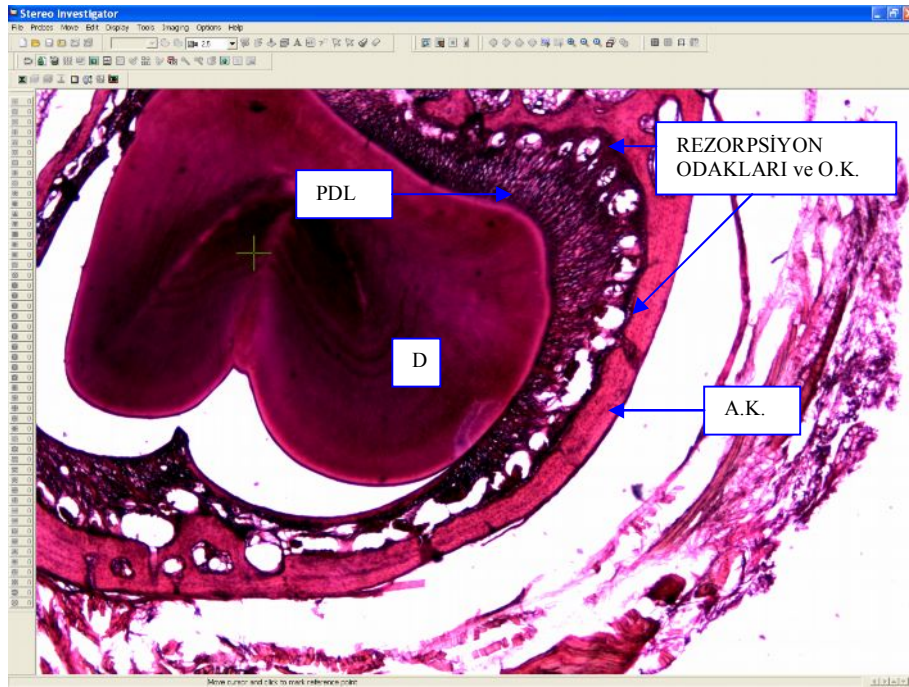
Şekil 33. Grup IV'e ait gerilim bölgesindeki PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin)

4.4.5. Grup V'e (aparey+İL.(intraligamenter) PGE₂) Ait Histolojik

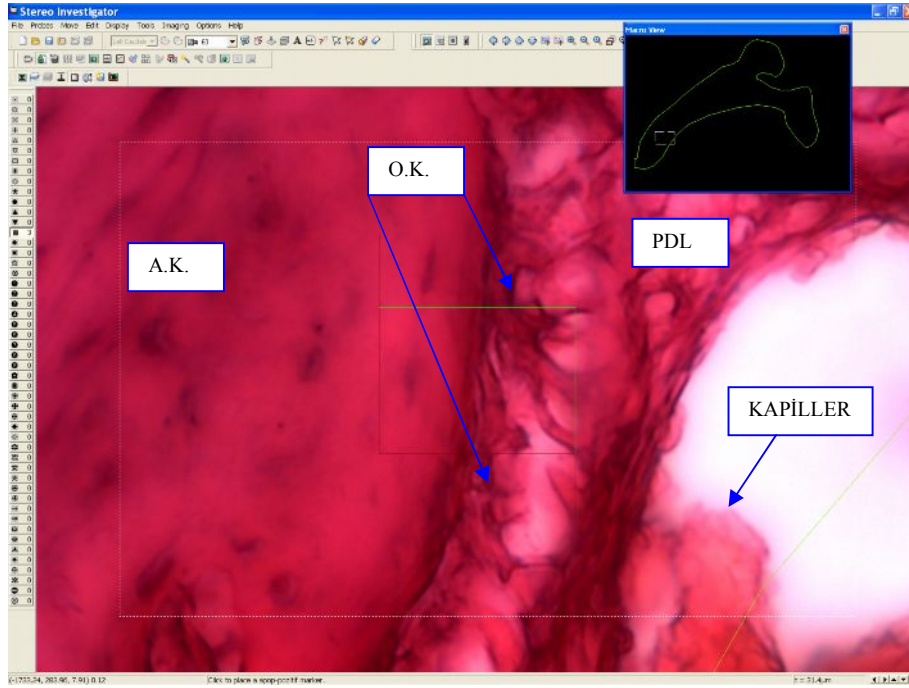
Bulgular: (n=10)

a) Basınç bölgesi

İntraligamenter PGE₂ uygulanan gruba ait histolojik kesitler incelendiğinde histolojik değişikliklerin Grup IV'e benzer fakat ondan daha yoğun olduğu tespit edilmiştir. PDL'de oldukça yoğun fibroblast proliferasyonunun olduğu ve PDL'nin alveol kemiğine komşu bölgesinde çok yoğun miktarda kapiller oluşumu gözlenmiştir. Alveol kemiğinde ise rezorpsiyon alanlarında ve bunları çevreleyen çekirdekli osteoblast sayısında belirgin artış belirlenmiştir. Bu değişikliklerin hepsi Grup I,II,III ve IV'den daha yoğun olarak meydana gelmiştir. Sement yüzeyinde ise Grup IV'dekine benzer yaygın olmayan rezorpsiyon alanlarının varlığı tespit edilmiştir (Şekil 34 ve 35).



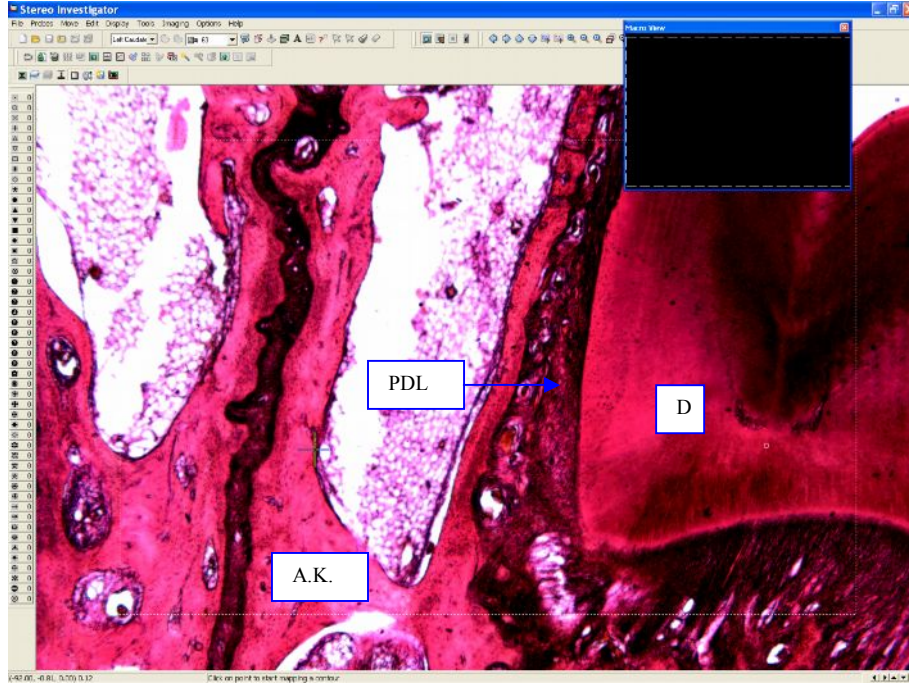
Şekil 34. Grup V'e ait basınç bölgesini gösteren histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin)



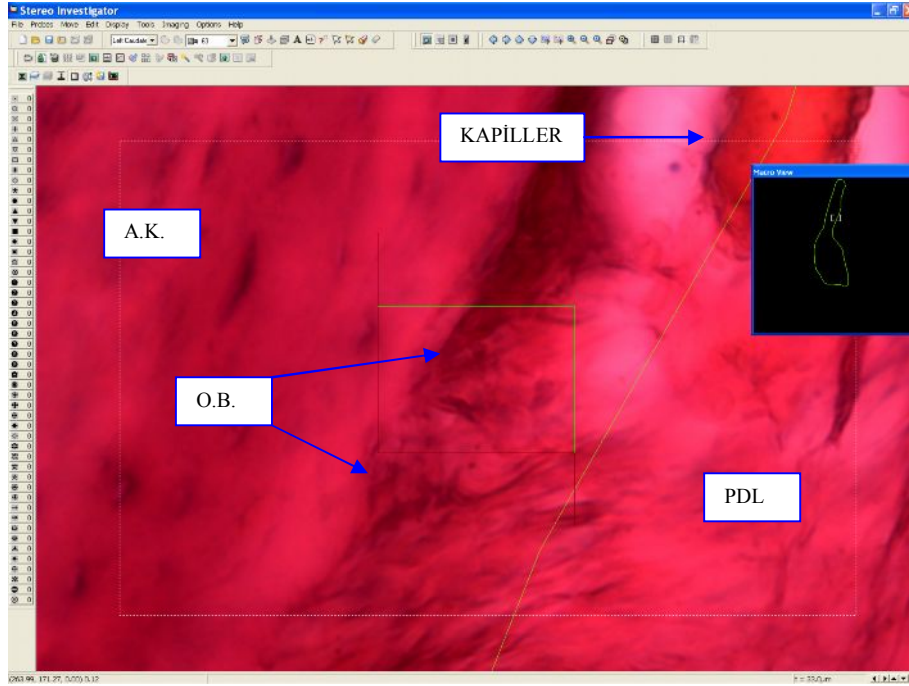
Şekil 35. Grup V'e ait basınç bölgesindeki PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin)

b) Gerilim bölgesi

Gerilim bölgesindeki değişikliklerin de Grup IV'e benzer fakat daha yoğun olduğu tespit edilmiştir. PDL içinde fibroblast proliferasyonunda ve alveol kemiği yüzeyine yakın bölgede yeni kapiller oluşumunda belirgin bir artış gözlenmektedir. Alveol kemiğindeki kemik oluşum alanlarında belirgin bir artış söz konusudur. Oluşan yeni kemikte genç osteositlerin ve oluşan yeni kemiğin PDL'ye komşu yüzeylerinde çok sayıdaki osteoblastların varlığı dikkat çekmektedir (Şekil 36 ve 37).



Şekil 36. Grup V'e ait gerilim bölgesini gösteren histolojik resim (x2,5) (Hematoksilen Eozin)



Şekil 37. Grup IV'e ait gerilim bölgesindeki PDL alveol kemiği sınırını gösteren histolojik resim (x63) (Hematoksilen Eozin)

4.5. Histometrik Bulgular

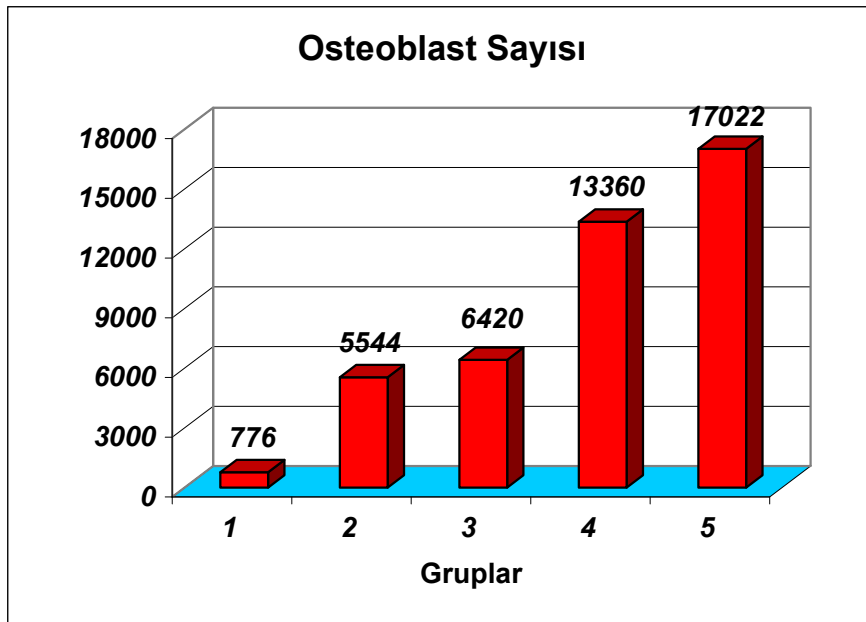
Bu amaçla stereolojik optik disektör yöntemiyle dişlerin hareket yönündeki yarısında osteoklast, hareket yönünün tersinde kalan yarısında yani köklerin birbirine bakan yüzeylerinde ise osteoblast sayımı yapılmıştır. Her bir örneğe ait kesitlerden elde edilen sağ ve sol değerler toplanmış ve 10 ile çarpılarak o örneğe ait toplam osteoblast ve osteoklast sayısı elde edilmiştir.

4.5.1. Osteoblastlara Ait Histometrik Bulgular

Sayım sonucu elde edilen veriler Şekil 38 ve Tablo 2’de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları ise Tablo 3’de verilmiştir.

Bu verilere göre bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p \leq 0,001$).

Grup V’deki osteoblast sayısı en fazla Grup I’deki osteoblast sayısı ise en az olarak bulunmuştur.



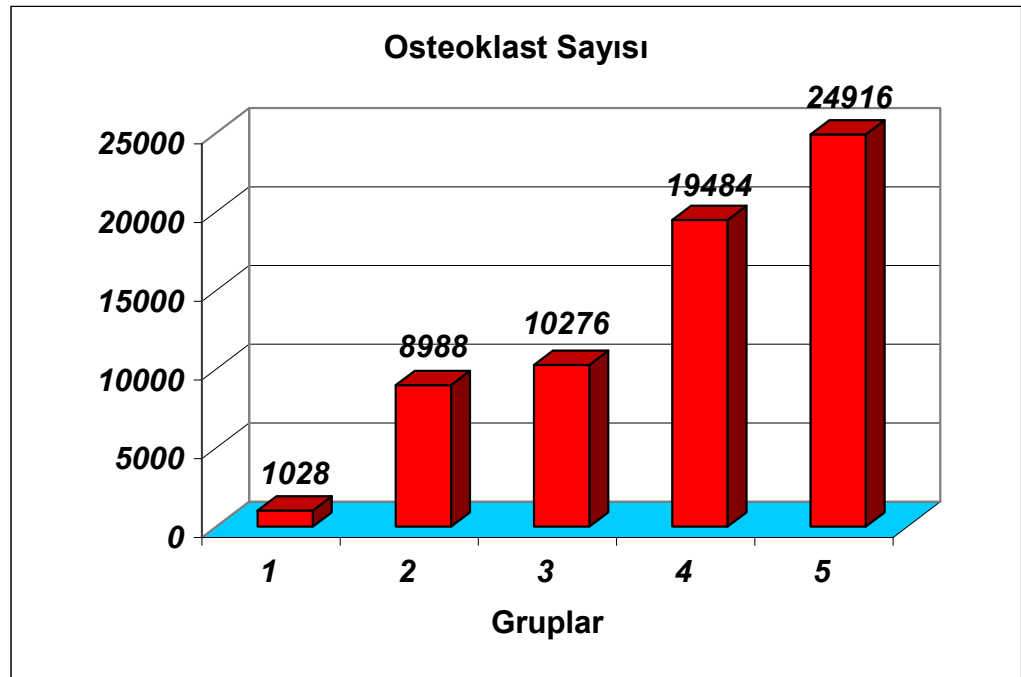
Şekil 38. Osteoblast sayısı yönünden grupların karşılaştırılması

4.5.2. Osteoklastlara Ait Histometrik Bulgular

Sayım sonucu elde edilen veriler Şekil 39 ve Tablo 2’de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları ise Tablo 3’de gösterilmiştir.

Bu verilere göre, bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p \leq 0,001$).

Grup V’deki osteoklast sayısı en fazla Grup I’deki osteoklast sayısı ise en az olarak bulunmuştur.



Şekil 39. Osteoklast sayısı yönünden grupların karşılaştırılması

TARTIŞMA

Ortodontik kuvvet uygulanarak dişlerin hareket ettirilmesi, kemik rezorpsiyon ve depozisyonuyla ilerleyen bir olaydır. Ortodontik tedavinin en büyük dezavantajlarından biri, uzun süreli bir tedavi olmasıdır. Dişin alveol kemiği içindeki hareket miktarının arttırılması ve dolayısıyla da tedavi süresinin kısaltılması amacıyla çeşitli mekaniklerin, daha fizyolojik kuvvet uygulayan değişik tellerin ve çeşitli braketlerin kullanılmasının yanında, asıl hedef kemik rezorpsiyon ve depozisyon hızının arttırılmasına yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Kemik rezorpsiyon ve depozisyonunun hızlandırılması için, çeşitli biyokimyasal ajanların kullanılması gündeme gelmiştir. Bu amaçla 1,25-dihidroksikolekasiferol,^{21,22,81} nitroz oksit,¹⁷ tiroid hormonları^{19,20} ve kortizon'un²³ yanı sıra prostaglandinler^{7,8,25,26,58,81-84} de kullanılmıştır .

Diş hareketini hızlandırmak amacıyla prostaglandinlerin özellikle de PGE₂'nin kullanılması fikri, mekanik kuvvetlerin uygulamasının periodontal ligamentte PGE₂ üretimini stimüle ettiğinin belirlenmesinin ardından ortaya çıkmıştır. Eksojen PGE₂ uygulamasının diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda PGE₂ lokal yani submüköz olarak^{7,25,26,58,82,84} veya sistemik⁵⁷ (İ.V.) olarak uygulanmış ve diş hareketi ile kemik metabolizması üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuçta lokal uygulamanın diş hareketini 2 kata kadar hızlandırdığı belirlenmiştir.^{6,8,58} Yapılan literatür araştırmasında intraligamenter PGE₂ uygulamasına rastlanamamıştır. Diş hareketini hızlandırmaya yönelik tek intraligamenter uygulama, Collins ve Sinclair'in²¹ intraligamenter olarak vitamin D uyguladıkları çalışmadır. Bu çalışmadaki amacımız, diş hareketini hızlandırdığı bilinen PGE₂'nin farklı yöntemlerle uygulanmasının diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine etkisinin histopatolojik ve

biyokimyasal olarak incelenmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Diş hareketi üzerine biyokimyasal ajanların etkilerinin incelendiği çalışmalar daha çok deneysel çalışmalardır. Bu amaçla farklı deney hayvanları kullanılmıştır. Değişik çalışmalarda maymun,⁸ kedi,^{21,56,58} köpek,⁸⁵ domuz,⁷⁹ ratlar,^{26,83,86} ve tavşanlar^{2,23,87-89} kullanılmıştır. Bu amaçla, en çok kullanılan hayvan ekonomik ve kolay temin edilebilir olması nedeniyle ratlar olmuştur. Fakat ratlar üzerinde yapılan çalışmalar, genellikle kısa süreli çalışmalardır. Ayrıca ratların anatomik yapılarının küçük olması, ağız içinde ve özellikle de küçük kesici dişlerde çalışmanın zor olması ve çalışmamızın metodunun bir bölümünü oluşturan intraligamenter uygulama için yeterli periodontal aralığının olmaması nedeniyle ratlar kullanılmamıştır. Bu yüzden, 21 günlük deney süresine dayanabilmesi, ağız içi kolay çalışma imkanı sağlayabilmesi, intraligamenter uygulama için yeterli genişlikteki periodontal aralığa sahip olması nedeniyle, mevcut çalışma tavşanlar üzerinde yapılmıştır. Ayrıca intravenöz uygulamanın kulaktaki venlerden kolaylıkla yapılabilmesi amacıyla tavşanlar çalışma için uygun görülmüştür.

Deneysel ortodontik diş hareketi ile ilgili çalışmalarda, kuvvet elemanı olarak elastik rondeller,^{7,90} koil springler^{58,83,91} ve tellerden bükülerek hazırlanan zemberekler^{80,87,92,93} kullanılmıştır.

Yamasaki ve ark.⁹⁰ elastik rondelleri, 1.azı ve 2. azı dişleri arasına uygulayarak 1.azıya mesial yönde bir kuvvet uygulamışlardır. Uygulaması kolay bir yöntem olmasına rağmen, kısa sürede kuvvetin ortadan kalkması ve lastiğin yerinden çıkması dezavantajlarıdır. Bu yüzden ortodontik diş hareketinin erken dönemleri ile ilgili bilgiler vermesine rağmen, uzun süreli ortodontik diş hareketi sonuçlarının elde edilmesi için uygun bir yöntem değildir. Kesici dişler ile molar dişler arasına kapalı koil spring

uygulanması, bir diğerk kuvvet uygulama metodudur. Bu tip uygulamada apareyin tutuculuğunun sağlanması için kesici dişlere ve molar dişlere oluk açma zorunluluğunun olması ve bunun da tavşanın ağız boşluğunun dar ve molar dişlerinin oldukça posteriora konumlanması nedeniyle, uygulama esnasında periodontal dokulara zarar verme ihtimali yüksektir. Ayrıca bu apareyde kullanılan sarmal yaylar, hem dil hem de palatinal mukozada yaralanmalar ve travmatik lezyonlar oluşturabilmektedir. Ayrıca bu sarmal yayları dişlere bağlamak için kullanılan ligatür telleri de bukkal mukozayı zedeleyebilmektedir. Bütün bu faktörler göz önüne alındığında, çalışmamızı kolaylaştıracağı ve işlemler esnasında tavşanlara en az travma verileceği kanaatine varılarak, üst keselere distal yönde kuvvet uygulayan Karadede⁸⁰ tarafından modifiye edilen ve Ersöz⁹³ tarafından da hiçbir olumsuzluk oluşturmaksızın diş hareketi yaptırdığı bildirilen damağa doğru uzanan heliksli bir zemberek çalışmamız için kuvvet elemanı olarak seçilmiştir. Bu heliks üst keselere distal yönde hareket verdirecek eşit ve zıt yönlü bir kuvvet uygulamaktadır. Ayrıca aparey, tavşanların fizyolojik fonksiyonlarını engellememesi, tutucu eleman olarak ilave bir ligatür teline ihtiyaç göstermemesi, dişlere açılan delikler sayesinde kolayca uygulanabilmesi, herhangi bir retansiyon oluşturmaması ve uyguladığı kuvvetin rahatça ölçülebilmesi yönüyle oldukça tatmin edici bulunmuş ve hiçbir olumsuzluğa rastlanmamıştır.

Deneysel ortodontik diş hareketi oluşturacak optimum kuvvet büyüklüğü hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Dişleri etkili bir şekilde hareket ettirecek, doku hasarı meydana getirmeden etki edebilecek optimal kuvvet büyüklüğü hakkındaki görüşler oldukça farklıdır. Araştırmacılar⁹³⁻⁹⁶ 0,5 gramdan 560 grama kadar değişen aralıkta kuvvet uygulayarak deneysel diş hareketi oluşturmuşlardır.

Mitsui ve ark.,⁹⁴ yaptıkları invitro çalışmada 0,5g/cm² ile 3g/cm² arasındaki

kuvvetlerin etkisini karşılaştırmış insan osteoblastları için $1\text{g}/\text{cm}^2$ lik kuvvetin maksimum PGE_2 salınımı ortaya çıkardığını belirlemişlerdir.

Ersöz,⁹³ tavşanların kesici dişlerine uygulanan 20 gram ve 60 gramlık kuvvetlerin hormonlarda meydana getirdiği değişiklikleri incelemiş ve 21.günün sonunda sadece TSH ölçümünde bir fark bulmuş, diğer hormonlarda bir fark saptayamamış ve genel olarak 60 gram kuvvetin daha fazla diş hareketine yol açtığını belirlemiştir.

Storey⁹⁵ 150 gramlık ağır kuvvetler ile 25 gramlık hafif kuvvetlerin diş hareket miktarı ve ilişkili doku değişiklikleri bakımından önemli farklar oluşturduğunu bildirmiştir. Utley⁹⁶ ise, 40 gram ile 560 gram arasında değişen kuvvetlerin, kedilerde kanin dişin hareketi üzerine önemli istatistiksel fark oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Storey⁸⁷ ise, tavşanlarda hafif kuvvetlerin (50 gram) kesici dişlerde sadece diş hareketine sebep olduğunu, ağır kuvvetlerin (100 gram) ise premaksiller sutureda bir ayrılmaya sebep olduğunu rapor etmiştir. Benzer şekilde Kehoe ve ark.,⁷¹ sıçanlarda 25 gramlık kuvvetin premaksiller sutureda hiçbir ayrılma yapmaksızın sadece diş hareketi oluşturduğunu bildirmiştir. Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda sadece diş hareketi amaçlanmış ve hyalinizasyona ve premaksiller sutureda ayrılmaya sebep olmayacağı kanaatine varılarak 20 gramlık kuvvetin uygulanmasına karar verilmiştir.

Kontrol grubundan ve aparey uygulanmış gruplardan alınan birer okluzal radyografi ve histolojik kesitler incelendiğinde premaksiller suturlar da herhangi bir ayrılmaya rastlanmamış olması uyguladığımız 20 gr kuvvetin herhangi bir ortopedik etki oluşturmadığının ve etkisinin sadece dişsel düzeyde etki gösteren fizyolojik bir kuvvet olduğunu göstermektedir (Şekil 5 ve 6). Bu bulgu Storey'in⁸⁷ hafif kuvvetlerde dişlerin, ağır kuvvetlerle ise premaksiller kemik segmentlerinin suturadan ayrılarak

yana doğru hareket ettiğini bildirdiği çalışmasıyla uyumludur.

Yapılan literatür incelemesinde,^{2,23,88,89,93} deneysel diş hareketinin çevre dokular üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla tavşanlarda 1 gün ile 21 gün arasında değişen sürelerde diş hareketi yaptırıldığı belirlenmiştir. Ashcraft ve ark.,²³ 3 aylık 16 adet Yeni Zelanda tavşanında diş hareketi üzerine kortizonun etkilerini incelemişler ve 21 günlük uygulamadan sonra diş hareketinin 3-4 kat daha hızlı meydana geldiğini bulmuşlardır. Sun ve ark.,⁸⁹ tavşanlarda diş hareketi esnasında alveoler kemik remodelingi üzerine, düşük enerjili lazerin etkisini inceledikleri çalışmada gruplara ayırdıkları denekleri 1,3,5,7,14 ve 21. günlerde incelemişlerdir. van de Velde ve ark.,² tavşanların kesici dişlerine 50 gram kuvvet uygulayan bir spring ile kesici dişlere hareket verdirmiş ve 3 ile 12 saat arasında değişen sürelerde histolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Roche ve ark.,⁸⁸ tavşanlarda asetaminofenin diş hareketi üzerine etkisini inceledikleri çalışmada deney süresini 21 gün tutmuşlardır. Ersöz⁹³ de yaptığı tez çalışmasında, tavşanlarda 21 günlük deney süresinin diş hareketinin siklusunu tamamen kapsayacağını bildirmiştir.

Bu literatürlerin ışığı altında, çalışmamızda deney süresinin 21 gün olarak belirlenmesine karar verilmiştir.

Çalışmamızda PGE₂ uygulanan gruplarda (III,IV,V), PGE₂ apareyin takıldığı gün (0. gün) 1. gün, 3.gün, 7.gün ve 14.gün olmak üzere toplam 5 kez 10µg/ml dozunda toplam 0,12 ml/gün uygulanmıştır. Eksojen PGE₂ uygulamasının diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, çok çeşitli dozlarda PGE₂ uygulaması yapılmıştır. Brudvik ve Rygh,⁸⁴ 0,3,5, ve 7. günlerde 0,1µg/ml dozundaki PGE₂ den 0,1 ml/gün uygulamıştır. Seifi ve ark.,²⁶ 1µg/ml dozundaki PGE₂'yi 0,1 ml olarak 0. ve 7. günlerde uygulamıştır.

Boekenoogen ve ark.⁸² 0,1, 1,0 ,5.0 ve 10 µg dozunda uygulamıştır. Benzer şekilde Leiker ve ark.²⁵ da, aynı dozlarda uygulamış ve 1 µg'lık dozun ortodontik diş hareketi bakımından en etkili doz olduğunu, daha yüksek konsantrasyonların ise kök rezorpsiyonu riskini artırdığını belirlemişlerdir. Yine aynı yazarlar, tek enjeksiyon ile çok sayıdaki enjeksiyon arasında fazla bir fark olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, 10 µg/ml konsantrasyonundaki PGE₂'nin 0,12 ml/gün dozunda, diğer çevresel faktörlerin izole edilmesi ve diş hareketi ile kemik turnoveri üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla toplam 5 kez uygulanmasına karar verilmiştir.

PGE₂'nin uygulanacak dozu ve uygulama sayısı belirlendikten sonra, uygulanacak PGE₂ konsantrasyonu Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde her uygulamadan hemen önce hazırlanmıştır. PGE₂'nin taşıyıcı solüsyonu olarak 1:100.000 epinefrin içeren %2lik lidokain kullanılmıştır. Lidokainin gerek lokal,²⁵ gerekse intraligamenter⁹⁷ uygulamasının, periodontal dokular üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca lidokainin bir ağrı medyatörü olan PGE₂ enjeksiyonu sırasında, oluşabilecek ağrıyı azaltacağı düşünülmüştür.

Diş hekimliğinde basınçlı bir şırınga ile etken maddenin intraligamenter olarak uygulanmasının, etkili ve güvenli bir metot olduğu üzerinde fikir birliği vardır.^{97,98} Amerikan Dental Association (ADA) dental materyal konseyi, PDL enjeksiyonu için “dental işlemlerde pulpal anestezi için yeterli ve etkili bir yöntemdir” tanımlamasını yapmıştır.⁹⁷ Yapılan klinik çalışmalar,⁹⁷ intraligamenter uygulamanın etkinliğinin %81 ile %98 arasında olduğunu göstermiştir.

Periodontal ligament enjeksiyonun çevre dokular üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda, lokal doku hasarı oluşabileceği belirtilmiştir.⁹⁷ Ancak yapılan histolojik çalışmalarda doku zararıyla ilgili çok az delil bulunmuş ve oluşabilecek doku hasarının

reversible olduğu ortaya konmuştur.^{99,100} Roahen ve Marshall,⁹⁷ köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada 1:100.000 epinefrin içeren %2'lik lidokaini intraligamenter olarak enjekte etmişler ve pulpa ve periodontal dokular üzerine etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar intraligamenter enjeksiyon sonucunda, pulpada bir enflamasyon ve kök yüzeyinde eksternal rezorpsiyonların oluştuğunu, ancak bu etkilerin reversible olduğunu ve 30 gün sonraki incelemelerde bu hasarların büyük ölçüde ortadan kalktığını bildirmişlerdir.

Froum ve ark.¹⁰¹ sıçanlarda bilgisayar kontrollü lokal anestezi dağılım sistemi (CCLADS) kullandıkları bir çalışmada, periodontal ligament enjeksiyonundan 24 saat sonra sınırlı bir enflamatuvar cevabın meydana geldiğini ve enjeksiyondan 7 gün sonra bu cevabın azaldığını bildirmişlerdir.

Tagger ve ark.⁹⁸ 12 adet köpek üzerinde intraligamenter enjeksiyon uygulanması sonucu solüsyonun yayılımını inceledikleri çalışmada vazokonstrüktörlü (1:100.000 epinefrin %2 lik lidokain) hindistan mürekkebi ve vazokonstrüktörsüz (%3 mapivacaine) hindistan mürekkebinin intraligamenter olarak uygulamışlardır. Araştırmacılar, her iki grupta da mürekkebin periodontal ligament ve kök içine kolaylıkla penetre olduğunu ve herhangi bir anatomik dirençle karşılaşmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca intraligamenter olarak uygulanan mürekkebin alveol kemiğinin kreti seviyesinde periostun altına yayıldığını ve kemikteki vasküler kanallar boyunca ilerleyerek kemik iliğine nüfuz ettiğini belirlemişlerdir. Aynı araştırmacılar 2 grubu karşılaştırdıklarında ise vazokonstrüktörsüz mürekkebin diffuzyonunun çok daha fazla olduğunu belirlemişlerdir.

Pertot ve Dejou⁸⁵ köpeklerde periodontal ligament enjeksiyonu esnasında, uygulanan kuvvetin kemik ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini inceledikleri bir

çalışmada, salin solüsyonu enjeksiyon sonucunda osteoklastik aktivite ve kemik rezorpsiyonunun arttığını, odontoklastik aktivitede ve kök rezorpsiyonunda ise herhangi bir artışa rastlanmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yapılan histopatolojik inceleme ile osteoblast ve osteoklast sayısının belirlenmesinde, stereolojik bir yöntem olan optik disektör ve üç boyutta tanecik sayımı yöntemi kullanılmıştır. Steroloji, üç boyutlu örneklerin (biyolojik yapılar, metalurjik örnekler vs.) iki boyutlu kesitlerinden elde edilen verilere dayanarak onların gerçekteki üç boyutlu özellikleri ile ilgili yorumlar yapılmasını sağlayan bilim dalının adıdır.¹⁰²

Ortodontik diş hareketinin incelendiği çalışmalarda, biyolojik yapı içindeki taneciklerin (osteoblast,osteoklast) toplam sayılarının belirlenmesi vazgeçilmez bir parametredir. Yapı ve fonksiyon arasındaki ilişkilerin önemli bir ifadesi olarak, yorumlanan sayı kavramı araştırma konusu için üzerinde yorumlar yapılan araştırma verilerinden birisidir. Tanecik sayımı yapmak için ilgili yapılardan kesit alınması gerekir. Kesitler her ne kadar iki boyutlu düzlemler olarak kabul edilse de, sonlu kalınlığa sahip dilimler olduklarından, kalınlıkları da dikkate alınmalıdır. Eğer kalınlık ihmal edilerek kesit görüntüleri iki boyutlu düzlemler olarak değerlendirilirse, kalınlığın tanecik sayısına olan etkisi, sayımda hatalara sebep olacaktır.İnce histolojik kesitlerde büyük tanecikler küçük olanlara, kesit alma doğrultusuna dik doğrultuda yerleşmiş olanları, paralel doğrultuda yerleşmiş olanlara göre daha fazla miktarda örneklenir. Yani bir taneciğin bir kesit tarafından isabet alma şansı, o taneciğin çapına, yüksekliğine (hacmine) ve yönelimine (orientation) bağlıdır.¹⁰² Ortodontik diş hareketi ile ilgili çalışmalarda,^{17,21,25,56} kesit kalınlığı 4-6µ kalınlığında olan kesitler kullanılmıştır. Bu kalınlıktaki kesitler ortalama 10-40µ çapındaki osteoblast ve osteoklastların sayısının

belirlenmesinde yukarda belirtilen olumsuzluklardan dolayı hatalı sonuçlar ortaya çıkaracaktır. Bu yüzden 40µ kalınlığındaki kesitler alınarak materyal-metot bölümünde anlatıldığı şekilde stereolojik inceleme yapılmış ve incelenen biyolojik yapıda her bir örnek için toplam osteoblast ve osteoklast sayısının belirlenmesi hedeflenmiştir. Bütün bu faktörler göz önünde bulundurularak, ortodontik diş hareketinin histolojik bulgularını belirlemede, stereolojik yöntemin daha doğru bilgiler sağlayacağı kanaatine varılarak histolojik incelemede stereolojik yöntemin kullanılmasına karar verilmiştir. Kullanılan stereolojik yöntem ortodontik diş hareketinin histolojik bulgularını belirlemede literatürde ilk kez bu çalışmada kullanılmıştır.

5.1. Diş hareketi miktarının değerlendirilmesi:

Aparey uygulanan deney gruplarının hepsinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diş hareketi meydana gelmiştir.

Grup II ile Grup III arasında diş hareketi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmaması, PGE₂ nin sistemik uygulamasının makroskobik olarak etkisinin olmadığını göstermektedir. Grup IV ve Grup V'te Grup II ve Grup III'e göre diş hareketi miktarının fazla olması, PGE₂ nin lokal etkisinin çok belirgin olduğunun göstergesidir. Bu bulgu Yamasaki ve ark.,⁷ Seifi ve ark.,²⁶ Leiker ve ark.,²⁵ Roche ve ark.⁸⁸ ve Kale'nin⁸¹ bulgularıyla uyumludur.

Grup IV ile grup V arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Yaptığımız literatür taramasında, diş hareketini hızlandırmak için yapılan tek intraligamenter uygulamanın, Collins ve Sinclair²¹ tarafından yapılan çalışmanın olduğuna rastlayabildik. Araştırmacılar bu çalışmada, 1,25-dihidroksikolekalsiferol kullanmışlardır. Bu uygulamanın hiç bir klinik yan etki göstermeden diş hareketini hızlandırdığını bildirmişlerdir. Bu bilgiye ve deney sonucuna dayanarak, PGE₂'nin lokal

uygulamasının diş hareketini hızlandırdığı ve intraligamenter uygulamanın subkutan uygulamaya göre daha etkili olduğu söylenebilir.

5.2. Histolojik Bulguların Değerlendirilmesi:

Çalışmamızda, dişlerdeki ortodontik hareket sonucu periodontal ligament ve alveol kemiğindeki değişikliklerin belirlenmesi amacıyla her bir denekten alınan 4 mm kalınlığındaki dokudan, 40 µm kalınlığında seri kesitler alınmış ve bunlar stereolojik yöntemle incelenmiştir. Histolojik inceleme yapılırken dişin hareket yönündeki yarısında rezorbsiyon olayları, dişin hareket yönünün tersinde yani dişlerin birbirine bakan yarısında ise depozisyon olayları incelenmiştir.

Rat, sıçan ve tavşan gibi kemirgenlerin kesici dişleri sürekli aşınarak uzamaktadır. Bu yüzden kesici dişlerin içinde olduğu alveol soketlerinde sürekli bir “fizyolojik remodeling” olayı söz konusudur.^{2,92,103} Grup I’de görülen hafif düzeydeki histolojik aktivasyonun, tavşanların keser dişlerinin sürekli aşınarak uzamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Grup II ve Grup III’teki histolojik bulgular benzerdir. PGE₂’nin lokal etkili olduğu ve sistemik etkisinin olmadığı bilinmektedir.^{7,8} PGE₂’nin sistemik etkisinin oluşmamasının sebebi ilgili dokuda üretilmesi ve yarılanma ömrünün çok kısa olması sebebiyle arteriyel dolaşıma geçememesidir.^{7,8} Araştırmamızda intravenöz PGE₂ uygulanmasının makroskobik olarak diş hareketi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını, ancak histolojik olarak sadece apanye uygulanan gruba göre daha yoğun etkiler gösterdiği gözlenmiştir. Bunun sebebinin, normalde lokal olarak salınan ve arteriyel dolaşımı geçemeyen PGE₂’nin direkt olarak dolaşıma verilmesi olduğunu ve bunun da az da olsa histolojik değişiklik meydana getirdiğini düşünmekteyiz. Bu bulgumuz, Lee’nin⁵⁷ bulgularıyla uyumludur.

Grup IV ve Grup V'teki histolojik değişiklikler diğer gruplara oranla çok daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Bu bulgumuz, PGE₂'nin lokal uygulanmasının histopatolojik aktiviteyi arttırdığını bildiren çalışmalarda uyumludur.^{7,8,25,26,81,82} Grup V'teki histolojik bulgular, Grup IV'e oranla daha belirgindir. Yapılan literatür araştırmasında intraligamenter PGE₂ uygulamasına rastlanamamıştır. Mekanik baskı altındaki PDL hücrelerinden ve komşu alveol kemiğindeki hücrelerden yoğun miktarda PGE₂ üretimi olmaktadır.^{56,72} PGE₂'nin intraligamenter olarak uygulamasının, submukozal uygulamaya göre PDL içindeki PGE₂ konsantrasyonunu daha fazla artırdığını ve bunun da diş hareketiyle ilgili histolojik olayları artırdığını düşünmekteyiz.

Deney gruplarının hepsinde, sement yüzeyinde sınırlı rezorbsiyon alanlarına rastlanmıştır. Gözlemsel değerlendirmemiz bunun gruplar arasında farklı olmadığıdır. Bu bulgu, diş hareketi esnasında ve eksojen PGE₂ uygulanmasının kök rezorpsiyonunu artırabileceğini belirten Seifi ve ark.,²⁶ Leiker ve ark.,²⁵ Brudvik ve Rygh,⁸⁴ van de Velde ve ark.,² ile Boekenoogen ve arkadaşlarının⁸² bulgularıyla uyum göstermektedir. Ancak bu yazarların hepsi ortodontik diş hareketi esnasında PGE₂ uygulamasının kök rezorpsiyonunu artırdığı yönündeki bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, ancak kök rezorpsiyonu için bir risk oluşturabileceğini bildirmiş ve bu rezorpsiyonların reversible olabileceği üzerinde durmuşlardır. Ortodontik diş hareketinin histolojisini inceleyen çalışmalardaki ortak fikir, her diş hareketinde çok sınırlı ve az da olsa sement yüzeylerinde rezorptif alanların görülebileceğidir.^{2,7,8,104}

Ortodontik kuvvet uygulanan grupların hepsinde, kemik rezorpsiyonu ve depozisyonu gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre, deney gruplarındaki osteoblast ve osteoklast sayısındaki artış istatistiksel olarak önemli seviyededir. Bu bulgular

Sandstedt,³ Rygh,⁴⁸ Angström ve ark.¹⁰⁵ ve Melsen'in⁹¹ bulgularıyla uyumludur.

Grup IV ve Grup V deki osteoblast ve osteoklast sayısındaki artış Grup I, II ve III'e oranla oldukça yüksektir. Bu bulgu da Sandy ve Haris,⁷⁶ Chat ve ark.,⁸⁶ Leiker ve ark.,²⁵ Boekenoogen ve ark.,⁸² ve Seifi ve arkadaşlarının²⁶ bulgularıyla uyumludur. Grup V deki hareket miktarı ile osteoblast ve osteoklast sayısındaki artışın sebebinin, hem PDL içindeki PGE₂ konsantrasyonu artışı,^{39,56,58} hem de Tagger ve ark.nın⁹⁸ bildirdiği üzere uygulanan intraligamenter solüsyonun PDL içinde yayılması ve alveol kreti seviyesinde periost altına girmesi ve buradan da vasküler kanallar boyunca ilerleyerek kemik iliğine ulaşması ile direkt olarak kemik iliğini etkilemesi sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Diş hareketi sonucu, PDL içinde kan damarlarının sayısı artmaktadır.^{36,39} Çalışmamızda en fazla kan damarı artışı Grup V de, daha sonrada Grup IV de meydana gelmiştir. Bu artışlar E serisi prostaglandinlerin kan damarları üzerine enflamatuvar bir ajan olarak etki etmesinden dolayıdır.³⁹ İntraligamenter PGE₂ uygulanan grupta, en fazla damarlanma oluşmasının sebebinin, PDL içinde PGE₂ artışı ve lokal olarak etki göstererek enflamasyonu arttırmasından dolayı olmasına bağlanabilir.

5.3. Biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi

Çalışmamızda ortodontik kuvvet uygulanan bütün deney gruplarında, ortodontik kuvvet uygulanmayan kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak önemli ölçüde serum Ca ve P değerlerinde bir artış saptanmıştır. Reitan,³⁷ diş hareketi esnasında PGE₂'nin Ca konsantrasyonunu artırdığını ve bunun da hücrel cevapta önemli bir rol oynadığını bildirmiştir. Yang ve ark.⁷⁰ da, PGE nin cAMP ve Ca seviyelerini artırarak kemik rezorbsiyonunu etkilediklerini bildirmişlerdir. Bulgularımız, bu yazarların bulgularıyla uyumludur. Deney grupları arasında Ca ve P seviyesi yönünden bir fark bulunamamıştır.

Bunun sebebinin, uygulanan PGE₂ dozunun çok düşük olmasından ve Ca ile P'nin serum düzeylerinin belirlenmesinin çok hassas bir işlem olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Benzer şekilde Ersöz⁹³ de 20 ve 60 gram kuvvet uyguladığı tavşanların serum Ca ve P düzeyleri arasında önemli bir fark bulamamış ve bunun sebebinin kuvvet uygulanan bölgenin çok küçük bir kemik bölümü olmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüştür. Caniklioğlu¹⁰⁶ ise, lokal paratroid hormonu uyguladığı ratlarda serum Ca ve P düzeyinin değişmediğini, literatürün aksine olan bu durumun kan örneklerinin son enjeksiyondan 4 gün sonra alınmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür.

SONUÇLAR

Deneysel ortodontik diş hareketi esnasında, PGE₂'nin farklı yöntemlerle uygulanmasının diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine olan etkilerini karşılaştırdığımız araştırmamızdan elde edilen sonuçlar, şu şekilde sıralanabilir:

1. PGE₂'nin intraligamenter ve lokal (submüköz) uygulanması ortodontik diş hareketi miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırmıştır. İntraligamenter ve lokal uygulama sonunda elde edilen ortodontik diş hareketi miktarı karşılaştırıldığında ise, intraligamenter uygulamanın daha etkili olduğu belirlenmiştir. PGE₂'nin sistemik uygulamasının ise, ortodontik diş hareketi üzerine istatistiksel olarak önemli bir etki yapmadığı sonucuna varılmıştır.
2. Ortodontik diş hareketi yaptırılan deney gruplarının hepsinde, kontrol grubuna göre, serum Ca ve P düzeyinde istatistiksel olarak önemli düzeyde bir artışın olduğu saptanmıştır. Fakat ortodontik diş hareketi yaptırılan gruplar arasında serum Ca ve P düzeyinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.
3. PGE₂'nin intraligamenter ve lokal uygulanmasının, diğer gruplara oranla belirgin histolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına sebep olduğu belirlenmiştir. PGE₂'nin sistemik uygulanmasının ise, sadece aparey uygulanan gruba (Grup II) göre daha fazla histolojik değişiklikler oluşturduğu belirlenmiştir.
4. PGE₂'nin intraligamenter ve lokal uygulanmasının, osteoblast ve osteoklast sayısını belirgin biçimde artırdığı belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak da ortodontik diş hareketini önemli ölçüde hızlandırdığı sonucuna varılmıştır. İntraligamenter uygulamanın etkisi daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır.

5. Bütün veriler dikkate alındığında, ortodontik diş hareketini hızlandırmak amacıyla, PGE₂ uygulanmasına karar verildiğinde, en etkili yöntemin intraligamenter uygulama olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak klinik olarak uygulamaya başlanmasından önce, intraligamenter uygulamanın kök rezorbsiyonuna etkileri yönünden detaylı araştırmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Gülyurt M. Ortodonti Yönünden Büyüme ve gelişim. Erzurum,1985.
2. van de Velde JP, Kuitert RB, van Ginkel FC, Prahl-Andersen B. Histologic reactions in gingival and alveolar tissues during tooth movement in rabbits. Eur J Orthod. 1988;10:296-308.
3. Sandstedt C. Some contributions to the theory of orthodontic tooth movement. Nordisk Tandlakare Tidskrift . 1904;5:236-56. "Alınmıştır" Persson M. A 100th anniversary: Sandstedt's experiments on tissue changes during tooth movement. J Orthod. 2005;32:27-8.
4. Baumrind S, Buck DL. Rate changes in cell replication and protein synthesis in the periodontal ligament incident to tooth movement. Am J Orthod. 1970;57:109-31.
5. Lilja E, Lindskog S, Hammarstrom L. Histochemistry of enzymes associated with tissue degradation incident to orthodontic tooth movement. Am J Orthod. 1983;83:62-75.
6. Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. Am J Orthod. 1984;85:508-18.
7. Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. J Dent Res. 1980;59:1635-42.
8. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). J Dent Res. 1982;61:1444-6.
9. Kvinnsland I, Kvinnsland S. Changes in CGRP-immunoreactive nerve fibres during experimental tooth movement in rats. Eur J Orthod. 1990;12:320-9.

10. Vandevska-Radunovic V, Kvinnsland S, Kvinnsland IH. Effect of experimental tooth movement on nerve fibres immunoreactive to calcitonin gene-related peptide, protein gene product 9.5, and blood vessel density and distribution in rats. *Eur J Orthod.* 1997;19:517-29.
11. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am.* 1988;32:411-35.
12. Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989;95:231-7.
13. Gülyurt M. Ortodontik Tedavi. Ortodonti ders notları, Erzurum 1985.
14. Storey E. The nature of tooth movement. *Am J Orthod.* 1973;63:292-314.
15. King GJ, Thiems S. Chemical mediation of bone resorption induced by tooth movement in the rat. *Arch Oral Biol.* 1979;24:811-5.
16. Polat Ö, Karaman AI. Ortodontik diş hareketi ve biyokimyasal ajanlar. *Türk Ortodonti Dergisi* 2004;17:140-7
17. Akin E, Gurton AU, Olmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;126:608-14.
18. Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement. II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *Am J Orthod.* 1980;77:33-47.
19. Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, Iwamoto M. Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *J Dent Res.* 2000;79:1717-24.

20. Gianelly AA, Schnur RM. The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1969;55:305.
21. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94:278-84.
22. Baran S. Sıçanlarda lokal uygulanan 1,25-Dihidroksikolekalsiferolün iki farklı dozunun deneysel ortodontik diş hareketlerine etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi. Dicle Üniversitesi. Diyarbakır, 1992.
23. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992;102:310-9.
24. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper'in Biyokimyası. Konu 16: Lipidlerin Fizyolojik Önemi, Barış Yayınevi, İzmir; 1993,
25. Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;108:380-8.
26. Seifi M, Eslami B, Saffar AS. The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod.* 2003;25:199-204.
27. Mostafa YA, Weeks-Dybvig M, Osdoby P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod.* 1983;83:245-50.
28. Howard PS, Kucich U, Taliwal R, Korostoff JM. Mechanical forces alter extracellular matrix synthesis by human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res.* 1998;33:500-8.
29. Kyomen S, Tanne K. Influences of aging changes in proliferative rate of PDL cells

during experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 1997;67:67-72.

30. Middleton J, Jones M, Wilson A. The role of the periodontal ligament in bone modeling: the initial development of a time-dependent finite element model. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;109:155-62.

31. Engstrom C, Thilander B. Premature facial synostosis: the influence of biomechanical factors in normal and hypocalcaemic young rats. *Eur J Orthod.* 1985;7:35-47.

32. Yousefian J, Firouzian F, Shanfeld J, Ngan P, Lanese R, Davidovitch Z. A new experimental model for studying the response of periodontal ligament cells to hydrostatic pressure. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;108:402-9.

33. Basdra EK, Komposch G. Osteoblast-like properties of human periodontal ligament cells: an in vitro analysis. *Eur J Orthod.* 1997;19:615-21.

34. Aubin JE, Liu F, Malaval L, Gupta AK. Osteoblast and chondroblast differentiation. *Bone.* 1995 Aug;17:77-83.

35. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001.

36. Graber TM, Vanarsdall, Jr RL., *Orthodontics Principles and Techniques*, Third Edition, Chapter 2.

37. Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am J Orthod.* 1967;53:721-45.

38. Roberts WE, Huja S, Roberts JA. Bone Modeling: Biomechanics, Molecular Mechanisms, and Clinical Perspectives. *Semin Orthod* 2004;10:123-161

39. Graber TM, Vanarsdall, Jr RL, *Orthodontics Principles and Techniques*, Third Edition, Chapter 3

40. Qin YX, Kaplan T, Saldanha A, Rubin C. Fluid pressure gradients, arising from

oscillations in intramedullary pressure, is correlated with the formation of bone and inhibition of intracortical porosity. *J Biomech.* 2003;36:1427-37.

41. Roberts WE. bone physiology of tooth movement, ankylosis, and osseointegration. *Semin Orthod.* 2000; 6:173-182

42. Katona TR, Paydar NH, Akay HU, Roberts WE. Stress analysis of bone modeling response to rat molar orthodontics. *J Biomech.* 1995;28:27-38.

43. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod.* 1994;64:175-88.

44. Norton LA. Fundamental principles of the biology of tooth Movement. *Semin Orthod.* 2000;6:139-144

45. Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2:411-50.

46. Rodan GA. Mechanical loading, estrogen deficiency, and the coupling of bone formation to bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1991;6:527-30.

47. Roberts WE, Chase DC. Kinetics of cell proliferation and migration associated with orthodontically-induced osteogenesis. *J Dent Res.* 1981;60:174-81.

48. Rygh P. Ultrastructural changes in tension zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1976;70:269-81.

49. Brudvik P, Rygh P. Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod.* 1994;16:265-73.

50. Chambers TJ, McSheehy PM, Thomson BM, Fuller K. The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology.* 1985;116:234-9.

51. Khouw FE, Goldhaber P. Changes in vasculature of the periodontium associated with tooth movement in the rhesus monkey and dog. *Arch Oral Biol.* 1970;15:1125-32.

52. Rygh P, Tindlund R. Orthopedic expansion and protraction of the maxilla in cleft palate patients—a new treatment rationale. *Cleft Palate J.* 1982;19:104-12.
53. Roberts WE, Chase DC. Kinetics of cell proliferation and migration associated with orthodontically-induced osteogenesis. *J Dent Res.* 1981;60:174-81.
54. Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993;103:212-22.
55. Davidovitch Z, Shanfeld JL. Cyclic AMP levels in alveolar bone of orthodontically-treated cats. *Arch Oral Biol.* 1975;20:567-74.
56. Shanfeld J, Jones J, Laster L, Davidovitch Z. Biochemical aspects of orthodontic tooth movement. I. Cyclic nucleotide and prostaglandin concentrations in tissues surrounding orthodontically treated teeth in vivo. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986;90:139-48.
57. Lee WC. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement—with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990;98:231-41.
58. Saito M, Saito S, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z. Interleukin 1 beta and prostaglandin E are involved in the response of periodontal cells to mechanical stress in vivo and in vitro. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1991;99:226-40.
59. Zengo AN, Pawluk RJ, Bassett CA. Stress-induced bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. *Am J Orthod.* 1973;64:17-27.
60. DeAngelis V. Observations on the response of alveolar bone to orthodontic force. *Am J Orthod.* 1970;58:284-94.
61. Giovanelli S, Festa F. Effect of electric stimulation on tooth movement in clinical

- application. "Biological Mechanisms of Tooth Movement and Craniofacial Adaptation" (Editörler: Davidovitch Z, Norton LA.) 1996. Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, Boston Massachusetts USA, 1996, s.249-253.
62. Sakuma Y, Li Z, Pilbeam CC, Alander CB, Chikazu D, Kawaguchi H, Raisz LG. Stimulation of cAMP production and cyclooxygenase-2 by prostaglandin E(2) and selective prostaglandin receptor agonists in murine osteoblastic cells. *Bone*. 2004;34:827-34.
63. Norrdin RW, Jee WS, High WB. The role of prostaglandins in bone in vivo. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1990;41:139-49.
64. Jee WS, Ma YF. The in vivo anabolic actions of prostaglandins in bone. *Bone*. 1997;21:297-304.
65. Tsukii K, Shima N, Mochizuki S, Yamaguchi K, Kinosaki M, Yano K, Shibata O, Udagawa N, Yasuda H, Suda T, Higashio K. Osteoclast differentiation factor mediates an essential signal for bone resorption induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3, prostaglandin E2, or parathyroid hormone in the microenvironment of bone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;246:337-41.
66. Rifkin BR, Baker RL, Somerman MJ, Pointon SE, Coleman SJ, Au WY. Osteoid resorption by mononuclear cells in vitro. *Cell Tissue Res*. 1980;210:493-500.
67. Itonaga I, Sabokbar A, Neale SD, Athanasou NA. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) and prostaglandin E(2) act directly on circulating human osteoclast precursors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;264:590-5.
68. Reich KM, McAllister TN, Gudi S, Frangos JA. Activation of G proteins mediates flow-induced prostaglandin E2 production in osteoblasts. *Endocrinology*. 1997;138:1014-8.

69. Tang CH, Yang RS, Fu WM. Prostaglandin E2 stimulates fibronectin expression through EP1 receptor, phospholipase C, protein kinase Calpha, and c-Src pathway in primary cultured rat osteoblasts. *J Biol Chem.* 2005;280:22907-16.
70. Yang RS, Fu WM, Wang SM, Lu KS, Liu TK, Lin-Shiau SY. Morphological changes induced by prostaglandin E in cultured rat osteoblasts. *Bone.* 1998;22:629-36.
71. Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 1996;66:339-49.
72. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *J Bone Miner Res.* 2002;17:210-20.
73. Iwami-Morimoto Y, Yamaguchi K, Tanne K. Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 1999;69:365-71.
74. Grieve WG, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM. Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994;105:369-74.
75. Işımer Y. Ortodontik diş hareketlerinde prostasiklin ve tromboksan A2'nin etkilerinin karşılaştırılması. Doktora Tezi, Ankara 1984.
76. Sandy JR, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod.* 1984;6:175-82.
77. Wong A, Reynolds EC, West VC. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic

tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992;102:360-5.

78. Sari E, Olmez H, Gurton AU. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125:310-5.

79. Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;108:361-6.

80. Karadede İ. Düşük doz aspirinin deneysel ortodontik diş hareketleriüzerine olan etkisinin sıçanlarda incelenmesi. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı Doktora Tezi, Diyarbakır, 1992.

81. Kale S. 1,25-Dihidroksikolekalsiferol ve PGE₂'nin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Doktora Tezi, Ankara, 1992.

82. Boekenoogen DI, Sinha PK, Nanda RS, Ghosh J, Currier GF, Howes RI. The effects of exogenous prostaglandin E2 on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;109:277-86.

83. Sekhavat AR, Mousavizadeh K, Pakshir HR, Aslani FS. Effect of misoprostol, a prostaglandin E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002;122:542-7.

84. Brudvik P, Rygh P. Root resorption after local injection of prostaglandin E2 during experimental tooth movement. *Eur J Orthod.* 1991;13:255-63.

85. Pertot WJ, Dejou J. Bone and root resorption. Effects of the force developed during periodontal ligament injections in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74:357-65.

86. Chao CF, Shih C, Wang TM, Lo TH. Effects of prostaglandin E2 on alveolar bone

- resorption during orthodontic tooth movement. *Acta Anat (Basel)*. 1988;132:304-9.
87. Storey E. Tissue response to the movement of bones. *Am J Orthod*. 1973;64:229-47.
88. Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod*. 1997;67:231-6.
89. Sun X, Zhu X, Xu C, Ye N, Zhu H. Effects of low energy laser on tooth movement and remodeling of alveolar bone in rabbits. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2001;19:290-3.
90. Yamasaki K, Shibasaki Y, Fukuhara T. Behavior of mast cells in periodontal ligament associated with experimental tooth movement in rats. *J Dent Res*. 1982;61:1447-50.
91. Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*. 1999;69:151-8.
92. Boisson M, Gianelly A. Collagen synthesis in rat gingiva during tooth movement. *Am J Orthod*. 1981;80:289-99.
93. Ersöz M. Ortodontik diş hareketi süresince kemik rezorpsiyon ve depozisyonunda rol alan hormonlarda meydana gelen değişimler. Doktora Tezi. Erzurum, 2004.
94. Mitsui N, Suzuki N, Maeno M, Mayahara K, Yanagisawa M, Otsuka K, Shimizu N. Optimal compressive force induces bone formation via increasing bone sialoprotein and prostaglandin E(2) production appropriately. *Life Sci*. 2005;77:3168-82.
95. Storey E. The nature of tooth movement. *Am J Orthod*. 1973;63:292-314.
96. Utley RK. The activity of alveolar bone incident to orthodontic tooth movement as studied by oxytetracycline-induced fluorescence. *Am J Orthod*. 1968;54:167-201.
97. Roahen JO, Marshall FJ. The effects of periodontal ligament injection on pulpal and periodontal tissues. *J Endod*. 1990;16:28-33.

98. Tagger M, Tagger E, Sarnat H. Periodontal ligament injection: spread of the solution in the dog. *J Endod.* 1994;20:283-7.
99. Walton RE, Garnick JJ. The periodontal ligament injection: histologic effects on the periodontium in monkeys. *J Endod.* 1982;8:22-6.
100. Fuhs QM, Walker WA 3rd, Gough RW, Schindler WG, Hartman KS. The periodontal ligament injection: histological effects on the periodontium in dogs. *J Endod.* 1983;9:411-5.
101. Froum SJ, Tarnow D, Caiazzo A, Hochman MN. Histologic response to intraligament injections using a computerized local anesthetic delivery system. A pilot study in mini-swine. *J Periodontol.* 2000;71:1453-9.
102. Odacı E, Yıldırım Ş, Bahadır A, Canan S, Şahin B, Baş O, Bilgiç S, Kaplan S. Yeni stereolojik yöntemlerin olası hata kaynakları ve çözüm yolları. *T Klin Tıp Bilimleri* 2004;24:78-87.
103. Steigman S, Michaeli Y, Weinreb M Jr. Structural changes in the dental and periodontal tissues of the rat incisor following application of orthodontic loads. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1987;91:49-56.
104. Otis LL, Hong JS, Tuncay OC. Bone structure effect on root resorption. *Orthod Craniofac Res.* 2004;7:165-77.
105. Engstrom C, Granstrom 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 Dentofacial Orthop.* 1988;93:486-95.
106. Caniklioğlu C. Lokal paratiroid hormon uygulamasının ortodontik diş hareketleri üzerinde olan etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi. İstanbul, 1999.

