



**T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**RATLARDA İSOTRETİNOİNİN ORTODONTİK DİŞ
HAREKETİ, KÖK REZORPSİYONU VE ALVEOLAR
REMODELİNG ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. Gülay DUMANLI GÖK

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Koray HALICIOĞLU**

**ARALIK 2017
BOLU**



**T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**RATLARDA İSOTRETİNOİNİN ORTODONTİK DİŞ
HAREKETİ, KÖK REZORPSİYONU VE ALVEOLAR
REMODELİNG ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. Gülay DUMANLI GÖK

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Koray HALICIOĞLU**

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje numarası: 2017.06.03.1163)

**ARALIK 2017
BOLU**

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Tez Onay Belgesi

Tezin Başlığı : Patloda İstretiminin Ortodontik Diş Hareketi, Kık Regorpsiyon
ve Alveolar Remodeling Üzerine Etkisi
Tezin Savunma Tarihi : 18/12/17
Tezin Danışmanı : Doç. Dr. Koray HALICIOĞLU
Jüri Başkanı : Prof. Dr. İbrahim YAVUZ
Üye : Doç. Dr. Koray HALICIOĞLU
Üye : Yrd. Doç. Dr. Adem Nur KORKMAZ

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Hasan ÖRUÇOĞLU

DEKAN V.

ÖZET

RATLARDA İSOTRETİNOİNİN ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ, KÖK REZORPSİYONU VE ALVEOLAR REMODELİNG ÜZERİNE ETKİSİ

Bu çalışmanın amacı isotretinoin kullanan bireylerde ortodontik tedaviye başlanması durumunda ilacın diş hareketi üzerine olan etkileri ve bu bireylerin ortodontik tedaviden bağımsız ve ortodontik tedavi ile indüklenen iltihabi kök rezorpsiyonuna eğilimini araştırmaktır.

Bu amaçla toplam 90 adet wistar albino rat 4 gruba ayrılmıştır. Deneysel diş hareketi uygulanan SF, SOYA ve ISO gruplarına deneysel diş hareketi öncesi 30 gün boyunca sırasıyla 0,2 ml/100 gr oranında serum fizyolojik, 0,2 ml/100 gr oranında soya yağı ve 0,2 ml/100 gr soya yağı içerisinde seyreltilmiş 7,5 mg/kg dozunda isotretinoin verilmiş ve 30. günde SF ve SOYA gruplarından 6'şar rat sakrifiye edilmiştir. Ardından ratların maksiller 1. molar dişlerine 50 gr deneysel ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Ortodontik uygulama sonrası SF, SOYA ve ISO gruplarından 7., 14. ve 21. günlerde 6'şar adet rat sakrifiye edilmiştir. Deneysel ortodontik diş hareketi uygulanmayan ISOK grubuna ise 0,2 ml/100 gr soya yağı içerisinde seyreltilmiş 7,5 mg/kg dozunda isotretinoin verilmiş ve 30., 37., 44. ve 51. günlerde 6'şar adet rat sakrifiye edilmiştir. ISO grubunda 30. gün sonunda 6 rat sakrifiye edilmemiş ve ISOK grubunda 30. gün sonunda sakrifiye edilen 6 adet rat ISO grubu için de kullanılmıştır. SF, SOYA ve ISO gruplarında meydana gelen ortodontik diş hareketi miktarı ve tüm gruplarda meydana gelen rezorpsiyon lakün hacmi mikro-BT görüntüleri üzerinden ölçülmüştür. Biyokimyasal olarak tüm gruplardan alınan kanların serum kalsiyum düzeyi, histopatolojik olarak ise 1. molar dişin mesial (basınç bölgesi) ve distalindeki (gerilim bölgesi) osteoklast sayısı değerlendirilmiştir.

ISO grubunda diş hareketi miktarı deneysel diş hareketinin 7. gününde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuş ve sonrasında azalmaya başlamış ve 21. günde diğer gruplara göre en alt düzeye gerilemiştir. Deneysel diş hareketi yaptırılan gruplar arasında kök rezorpsiyonu en fazla ISO grubunda bulunmuştur ve rezorpsiyon miktarı korondan apikale doğru artış göstermiştir. ISO grubunda serum kalsiyum düzeyleri diğer gruplara göre düşüktür. ISO gruplarında

basınç ve gerilim bölgesindeki osteoklast sayısı diğer gruplara göre daha düşük seyretmektedir.

İsotretinin diş hareketinin ilk fazını hızlandırmakta, sonra ise yavaşlatmakta, ortodontik kuvvetten bağımsız ve ortodontik tedaviyle birlikte indüklenen kök rezorpsiyonunu artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diş hareketi, İisotretinoin, Kök rezorpsiyonu, Mikro bilgisayarlı tomografi.



ABSTRACT

EFFECT OF ISOTRETINOIN ON TOOTH MOVEMENT, ROOT RESORPTION AND ALVEOLAR REMODELLING

The aim of this study is to evaluate the effects of isotretinoin on tooth movement and evaluate the tendency to root resorption during isotretinoin treatment with or without the orthodontic treatment.

For this study, 90 male Wistar Albino rats are selected and divided into 4 groups. SF, SOYA and ISO groups which experimental tooth movement is applied were treated with 0,2 ml/100 gr saline, 0,2 ml/100 gr soybean oil and 7,5 mg/kg isotretinoin diluted in 0.2 ml/100 gr soybean oil for 30 days respectively. At 30th day, 6 rats were sacrificed in each SF and SOYA groups. Then 50 grams of orthodontic force is applied to the first maxillary molars of the remaining rats. After the force is applied, 6 more rats in each SF, SOYA, ISO groups were sacrificed at 7th, 14th and 21st days. ISOK group which was never a subject to the orthodontic tooth movement was treated with 7.5 mg/kg isotretinoin diluted in 0.2 ml/100 gr soybean oil and 6 rats were sacrificed at each 30th, 37th, 44th and 51st days. After 30 days, 6 rats were kept alive at ISO group and 6 rats that were sacrificed for ISOK group were also used for ISO group. The amount of tooth movement at SF, SOYA and ISO groups and the volume of the resorption lacunes at all groups were measured from micro-CT images. Blood – calcium levels were measured at all groups for biochemical means and number of osteoclasts at the mesial (pressure site) and distal (tension site) surfaces of the maxillary first molars were measured histologically.

The amount of tooth movement at ISO group were found statistically significant at day 7 but it began to decrease and at 21st day it was lowest among other groups. Between the groups which experimental tooth movement is applied, root resorption was found highest at ISO group and resorption volume increased from coronal to apical. Blood – calcium levels were found lower at ISO group and the number of osteoclasts were also found lower among all other groups at the pressure and tension sites.

Isotretinin accelerates the first phase of tooth movement, then slows it down, increases the root resorption induced by orthodontic treatment and independent from orthodontic force.

Keywords: Alveolar remodelling, Tooth movement, Isotretinoin, Root resorption, micro computerized tomography.



TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimimde klinik ve akademik tecrübeleriyle bana yol gösteren, tez danışmanlığı süresince zamanını ve değerli bilgilerini benden esirgemeyen, pozitif enerjisi ve güleryüzüyle bana destek olan sayın danışmanım ve sevgili hocam Doç. Dr. Koray HALICIOĞLU'na;

Bilgisayarlı tomografi analizlerinin gerçekleştirilmesinde bilgisi ve tecrübesiyle çalışmamıza yön veren, değerli vaktini ayıran Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Ali KELEŞ'e;

Histopatolojik analizlerin yapımında umudumu kaybettiğim bir anda örnekleri inceleyebileceğini söyleyen, üniversite yıllarımda bilgi ve tecrübesiyle derslerine hayran kaldığım sevgili hocam Doç.Dr. Nejat Vakur Olgaç'a;

Ortodonti eğitimim süresince bana pratik ve teorik olarak katkıda bulunan, tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi ve uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,

Uzmanlık tezimi destekleyen, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne;

Çocuklarının geleceğini şekillendirmedeki aydın bakış açılarını maddi ve manevi emekleriyle destekleyen, sevgi ve sabır abidesi annem ve babam Ayşe - Mustafa DUMANLI' ya;

Ve mutlu bir hayat yaşamamız için elinden gelen tüm çabayı gösteren, her zaman yaşam enerjisi vermeye çalışan, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim değerli eşim Dr. Aykut GÖK'e

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
RESİMLER	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	14
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. Periodonsiyum	16
2.2. Sement.....	17
2.3. Ortodontik Diş Hareketi Biyolojisi	17
2.3.1. Ortodontik diş hareketi teorileri.....	19
2.3.2. Direkt ve indirekt kemik rezorpsiyonu	20
2.3.3. Optimum ortodontik kuvvet.....	21
2.4. Kök Rezorpsiyonu	21
2.4.1. Kök rezorpsiyonunun tarihsel prospektifi.....	21
2.4.2. Sement ve kök rezorpsiyonu ilişkisi	22
2.4.3. Kök rezorpsiyonu sınıflaması	23
2.4.4. Ortodontik olarak indüklenmiş iltihabi kök rezorpsiyonu (OOİKR) biyolojisi	25
2.5. Kök Rezorpsiyonunu ve Diş Hareketini Etkileyen Faktörler	27
2.5.1. Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini etkileyen mekanik faktörler	28
2.5.2. Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonunu etkileyen biyolojik ve sistemik faktörler.....	30
2.5.3. Ortodontik tedaviden bağımsız meydana gelen kök rezorpsiyonunu etkileyen faktörler.....	34
2.6. İlaçların Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonu Üzerine Etkileri	35
2.6.1. Steroid ve Non steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)	36
2.6.2. Eikozanoidler	37
2.6.3. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Sülfat (CPP-ACP)	40
2.6.4. Östrojen.....	40
2.6.5. Kalsitonin.....	40
2.6.6. Bifosfonatlar	41
2.6.7. Vitaminler	41
2.6.8. A vitamini analogları (Retinoidler).....	43
2.7. Kök Rezorpsiyonunun Tanısında ve Değerlendirilmesinde Kullanılan Geleneksel Araç ve Yöntemler	53
2.8. Kök Rezorpsiyonunun Tanısında ve Değerlendirilmesinde Kullanılan Güncel Yöntemler	54
2.8.1. X-Işını Mikro Tomografisi (Mikro-BT)	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. Çalışmanın Planlanması ve Deney Gruplarının Oluşturulması	57
3.2. Deney Gruplarına Uygulanacak İşlemler.....	59
3.2.1. Grup 1 (Serum Fizyolojik (SF) Grubu)	59
3.2.2. Grup 2 (Soya Yağı (SOYA) Grubu).....	59
3.2.3. Grup 3 (Isotretinoin (ISO) Grubu).....	59
3.2.4. Grup 4 (Isotretinoin Kontrol (ISOK) Grubu).....	60
3.3. İstretinoin Solusyonunun Hazırlanması.....	60
3.4. Ortodontik Kuvvet Uygulanması.....	61
3.5. Örneklerin elde edilmesi	62
3.6. Örneklerin Mikro-BT Taramaları ve Görüntülerin Analizi.....	65
3.7. Örneklerin Histomorfometrik Olarak İncelenmesi.....	68
3.8. Örneklerin Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi	68
3.9. İstatistiksel Değerlendirmeler	68
4. BULGULAR	70
4.1. Ratlar ve Kullanılan Apareyle İlgili Gözlemsel Bulgular	70
4.2. Mikro Bilgisayarlı Tomografi Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi	70

4.2.1.	Deneysel diş hareketi bulguları.....	70
4.2.2.	Kök Rezorpsiyonu Bulguları	72
4.3.	Biyokimyasal Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi.....	86
4.3.1.	Serum kalsiyum düzeyi bulguları	86
4.4.	Histopatolojik Analiz Bulguların Değerlendirilmesi.....	88
4.4.1.	Osteoklast Sayısının Değerlendirilmesi.....	88
5.	TARTIŞMA	95
6.	SONUÇLAR	129
7.	KAYNAKLAR.....	131
8.	EKLER.....	145
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	147



TABLolar

Tablo	Sayfa
2.1. Literatürde retinoidlerin stomatognatik sistem üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar.	51
3.1. Deney gruplarının planlanması.	58
4.1. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının grup içi karşılaştırılması.	71
4.2. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının gruplar arası karşılaştırılması.	72
4.3. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının gruplar arası Post-Hoc karşılaştırması.	72
4.4. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacimlerinin grup içi karşılaştırılması.	76
4.5. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacimlerinin grup içi Post-Hoc karşılaştırılması.	77
4.6. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin grup içi Post-Hoc karşılaştırılması.	77
4.7. Rezorpsiyon hacimlerinin birbirine göre oranları.	78
4.8. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin gruplar arası karşılaştırılması.	80
4.9. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin zamana bağlı değişiminin gruplar arası Post-Hoc karşılaştırılması.	81
4.10. Kök yüzeyinde görülen toplam rezorpsiyon krater hacminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.	84
4.11. Kök yüzeylerinde ölçülen toplam rezorpsiyon hacminin grup içi Post-Hoc karşılaştırması.	85
4.12. Kök yüzeylerinde ölçülen toplam rezorpsiyon hacminin gruplar arası Post-Hoc karşılaştırması.	85
4.13. Kök yüzeyinde görülen toplam rezorpsiyon krater hacminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.	85
4.14. Serum kalsiyum düzeyi değerlerinin grup içi karşılaştırılması.	86
4.15. Serum kalsiyum düzeyi değerlerinin grup içi Post-Hoc karşılaştırılması.	87
4.16. Serum kalsiyum düzeyi değerlerinin grup içi karşılaştırılması.	88
4.17. Serum kalsiyum düzeyi değerlerinin grup içi karşılaştırılması.	88
4.18. Basınç bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi karşılaştırması.	89
4.19. Basınç bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi Post-Hoc karşılaştırması.	90
4.20. Basınç bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası karşılaştırması.	90
4.21. Basınç bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası Post-Hoc karşılaştırması.	90
4.22. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi karşılaştırması.	92
4.23. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi Post-Hoc karşılaştırması.	92
4.24. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası karşılaştırması.	93
4.25. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası Post-Hoc karşılaştırması.	93
5.1. Yağ asitlerinin kompozisyonunun karşılaştırılması (293).	109

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Araşidonik asit metabolitlerinin sentezlenmesi.	38
2.2. Retinoidlerin kemiğin farklı bölgelerindeki etki mekanizması (219).	45
2.3. (A ve B). Dişi çevreleyen alveol kemiğinin yapısı. Dişi içerisinde barındıran alveolar çıkıntının en perifer kısmı kortikal kemik tabakasıdır ve havers sistemi ve kompakt lameller kemik tarafından oluşturulmuştur. Kortikal kemiğin ince iç soket duvarı radyografide izlenen şekliyle lamina dura olarak adlandırılmaktadır ve kompakt kemik özelliği taşımaktadır ve daha da içteki kansellöz kemik tarafından desteklenmektedir. Histolojik olarak, kalburumsu, alveol kemiğinin merkezi kısmı olan kansellöz kemikteki nörovasküler ağ ile PDL fibrilleri arasında bağlantı kurulmasını sağlayan birçok açıklık içermektedir. İki kompakt kemik tabakası arasında bulunan kansellöz kemik alveol kemiğini desteklemektedir (29,220). (C). Rat molar dişlerinde de insan molar dişlerine benzer olarak lamina dura varlığından söz edilmektedir (221).	45
3.1. Çalışma gruplarının dizaynı ve ratlara uygulanan işlemler.	60
4.1. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda diş hareketi miktarının gruplar içi ve gruplar arası karşılaştırılması.	71
4.2. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.	82
4.3. Kök yüzeyinde ölçülen toplam rezorpsiyon hacminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.	86
4.4. Serum kalsiyum düzeyinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.	88
4.5. Basınç (mesial) bölgesi osteoklast sayısının grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.	91
4.6. Basınç (mesial) bölgesi osteoklast sayısının grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.	93
4.7. Histopatolojik analiz görüntüleri. Osteoklastlar kırmızı ok ile işaretlenmiştir.	94
5.1. γ -linolenik asit (GLA)'in metabolizması (291).	108
5.2. Retinoidlerin kemiğin farklı bölgelerindeki etki mekanizması (219).	111
5.3. (A ve B). Dişi çevreleyen alveol kemiğinin yapısı. Dişi içerisinde barındıran alveolar çıkıntının en perifer kısmı kortikal kemik tabakasıdır ve havers sistemi ve kompakt lameller kemik tarafından oluşturulmuştur. Kortikal kemiğin ince iç soket duvarı radyografide izlenen şekliyle lamina dura olarak adlandırılmaktadır ve kompakt kemik özelliği taşımaktadır ve daha da içteki kansellöz kemik tarafından desteklenmektedir. Histolojik olarak, kalburumsu, alveol kemiğinin merkezi kısmı olan kansellöz kemikteki nörovasküler ağ ile PDL fibrilleri arasında bağlantı kurulmasını sağlayan birçok açıklık içermektedir. İki kompakt kemik tabakası arasında bulunan kansellöz kemik alveol kemiğini desteklemektedir (29,220). (C). Rat molar dişleri de insan molar dişlerine benzer bir yapı sergilemektedir (221).	111

RESİMLER

Resim	Sayfa
3.1. Ratların gruplar halinde barındırılması.	57
3.2. Ratlara gavaj yoluyla solüsyon verilmesi.	63
3.3. Ratlara uygulanan anestezi madde solüsyonları.	63
3.4. Rata intramüsküler anestezi yapılması.	63
3.5. Rat molar dişine uygulanan aparey modeli. (a) Ligatür telinin interdental bölgeden geçirilmesi. (b) Ligatürün dişin etrafına bağlanması. (c) Kapayıcı yayın sabitlenmesi. (d) Dişin etrafındaki ligatür telinin etrafına kompozit koyulması. (e) Kompozitin polimerizasyonu. (f) Dişin etrafındaki ligatür telinin ve kapayıcı yayın sabitlenmesi. (g) Maksiller kesici dişlerin transversal olarak delinmesi. (h) Kapayıcı yayın molar dişe uygulayacağı kuvvetin ölçülmesi. (i) Kapayıcı yayın keser dişlere ligatür edilmesi. (j) Kapayıcı yayın anterior dişlere sabitlenmesi. (k) Kapayıcı yayın sabitlenmesi sırasında kullanılan ligatür telinin çıkıntılı bölgelerinin kompozitle kaplanması. (l) Keser dişlerin etrafındaki ligatür telinin kompozitle kaplanması.	64
3.6. MCT Cihazı (SkyScan 1172, Belçika, 2012).	66
3.7. Üç boyutlu resminde ilgili dişe ortodontik kuvvet uygulanması ve diş hareketi sonrası 1. molar ve 2. molar dişler arasında meydana gelen aralık izlenmektedir.	66
3.8. İki boyutlu resminde hem kökün uzunluğu hem de 1. molar ve 2. molar diş arasındaki mesafenin ölçümü gösterilmektedir.	66
3.9. İki boyutlu resimde mesial kökün diğer köklerden tam olarak ayrıldığı seviye kökün uzunluğunun ölçüldüğü en koronaldaki nokta görülmektedir.	67
3.10. Üç boyutlu modeller Mikro-BT ile saptanan rezorpsiyon alanlarını ve hacimsel olarak rezorpsiyon ölçümünü göstermektedir.	67
3.11. Üç boyutlu resim odaklanmış bir rezorpsiyon alanını göstermektedir.	67

SİMGELER ve KISALTMALAR

1,25 (OH) ₂ D ₃	1,25 Dihidroksikolekalsiferol
°C	Santigrad Derece
ALP	Alkaleen Fosfataz
AMP	Adenozin Mono Fosfat
ATRA	All Trans Retinoik Asit
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
cN	Santinewton
cm ²	Santimetrekare
COX	Siklooksijenaz
CPP-ACP	Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Sülfat
DGLA	Dihomolinolenik Asit
DHA	Dokosahekzaenoik Asit
EPA	Eikopantotenik Asit
HADYEK	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HIP	Hypoxia Induced Factor
FEM	Finite Element Method
gr	Gram
GLA	γ-linolenik asit
IL	İnterlökin
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
KIBT	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MP	Megapiksel
µgr	Mikrogram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
µm ³	Mikrometreküp
ng	Nanogram
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
OOİİKR	Ortodontik Olarak İndüklenmiş İltihabi Kök Rezorpsiyonu
ODH	Ortodontik Diş Hareketi
OPG	Osteoprotegerin
PDL	Periodontal Ligament
PG	Prostoglandin
PGE	Prostoglandin E
PGE ₂	Prostoglandin E ₂
pQCT	Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
PRP	Trombositce Zengin Plazma
RANK	Nükleer Faktör Kappa-B
RANKL	Nükleer Faktör Kappa-B Ligand
RAR	Retinoik Asit Reseptörü
RXR	Retinoid X Reseptörü
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopisi
TGF	Transforming Growth Factor
TME	Temporomandibular Eklem
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
TRAP	Tartrat Dirençli Asit Fosfataz
VDR	Vitamin D Reseptörü
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1. GİRİŞ

Malokluzyonların ve kraniofasial anomalilerin ortodontik tedavi ile düzeltilmesi, uyumlu oklüzal ve çene ilişkisinin sağlanarak çiğneme, fonasyon, yüz estetiğinin geliştirilmesi yaşam kalitesinin yükseltilmesinde olumlu rol oynamaktadır.

Ortodontik tedavinin temelinde, dişe uygulanan uzun süreli kuvvetin dişi çevreleyen kemikte yeniden şekillenme (remodeling) oluşturması sonucu dişin hareket etmesi prensibi vardır. Bu remodeling hareket yönünde kemikte rezorpsiyon ve aksi yönde yeni kemik yapısıyla karakterizedir. Dişi çevreleyen kemiğin cevabı periodontal ligament aracılığıyla gerçekleştiğinden aslında diş hareketi bir periodontal ligament fenomenidir (1).

Ortodontik kuvvet sonucu meydana gelen diş hareketi inflamasyonun tüm özelliklerini içeren yerel bir süreçtir. Diş hareketleri için gerekli olan bu inflamasyon ise esasen kök rezorpsiyonu sürecinin arkasındaki temel bileşendir. Bu nedenle, histolojik süreç düşünüldüğünde ortodontik kuvvete bağlı kök rezorpsiyonu daha doğru olarak ortodontik olarak indüklenen inflamatuvar kök rezorpsiyonu (OOİKR) olarak adlandırılmalıdır (2).

OOİKR dentin ve sementte madde kaybıyla sonuçlanan fiziksel veya patolojik bir süreçtir ve ortodontide en sık karşılaşılan iatrojenik durumdur (2-5).

Ortodontik kuvvetin en dikkatli kontrolü ile bile periodontal ligamette hyalinize doku meydana gelmesi kaçınılmazdır (1). Brudvik ve Rygh (6-8) tarafından gerçekleştirilen çalışmalar, OOİKR'nun hyalin bölge eliminasyonu sürecinin bir parçası olduğunu doğrulamaktadır. Ortodontik tedavi nedeniyle hyalinize dokuya komşu sement dokusunda, sementoklast hücrelerinin aktivasyonu, kök yüzeyinde rezorpsiyon oluşmaktadır. Ağır kuvvetlerin diş hareketini yavaşlattığı ve ağır ve uzun süreli kuvvetlerin (1) en çok kök rezorpsiyonuna neden olan etken olduğu bilinmesine rağmen; tedavi esnasında uygulanan kuvvetlerin özellikleri (9), anormal dental morfoloji (10), alveolar kemik yoğunluğu (11,12), genetik özellikler (4,13,14), beslenme (15), alerji (16), hormonal dengesizlikler (12) gibi pek çok faktörün ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu miktarını etkilediği bildirilmektedir. Çeşitli hastalıklar sırasında kullanılan ilaçların da ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkileri literatürde çok yönlü incelenmiştir (17-24).

Deri hastalıklarında özellikle akne vulgaris vakalarında kullanılan isotretinoin ilacı oldukça yaygın kullanım alanına sahiptir (25). Fakat isotretinoin hakkında güncel bilgilere bakıldığında stomatognatik sistem üzerindeki etkilerini inceleyen çok az kaynak bulunmaktadır (26,27).

Ortodontistler için önemli nokta malokluzyon şikayetiyle kliniğe başvuran hasta yaş grubunun aynı zamanda akne vulgaris yakınmalarının olması ve isotretinoin tedavisi altında olmasıdır.

Bu çalışmanın amacı ise akne şikayeti nedeniyle isotretinoin kullanan bireylerin diş kök rezorpsiyonuna eğilimini ve isotretinoin kullanan bireylerde ortodontik tedaviye başlanması durumunda ilacın diş hareketi ve diş kök rezorpsiyonuna etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecinin daha iyi anlaşılması için diş çevreleyen biyolojik yapıların kompozisyonunun iyi bilinmesi gereklidir.

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum diş çevresi anlamına gelmektedir ve dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğini içerisinde barındırır.

Periodontal aralığı dolduran kollojen yapının bir kısmı özelleşmiştir. Bu yapı diş sement yüzeyinden, alveol kemiğinin iç duvarına bağlayan, vasküler ve yüksek oranda hücresel bağ dokusundan oluşan bir özellik göstermektedir. Bu yapı periodontal ligament (PDL) olarak adlandırılmaktadır (28). PDL dişeti bağ dokusuyla kesintisiz devam ederken kemik iliğiyle kemikteki vasküler kanallar aracılığıyla iletişim kurar (29).

PDL'in en önemli unsurları, kollajen yapıda, demetler halinde düzenlenmiş ve uzunlamasına kesitte dalgalı bir seyir izleyen ana liflerdir. Bir ucu sementte diğer ucu alveol kemiğine uzanan liflerin terminal kısımlarına Sharpey lifleri denir (30,31).

PDL diş kökünü çepeçevre saran, komşu alveoler kemik ile diş arasında yaklaşık 0,25 mm genişliğinde; kök yüzeyindeki sementten lamina duraya uzanan kollajen lifleri, osteoblast, osteosit, osteoklast, fibroblast ve endosteal hücreler gibi pek çok farklı tip hücreyi ve bunların prekürsörlerini barındıran, damar-sinir bağlantıları ve proteoglikan esaslı doku sıvısı içeriğinde bir bağ dokusudur (32).

PDL içeriğindeki temel hücrelerden olan osteoblast ve sementoblastlar kemik ve sement yapımından, osteoklast ve sementoklastlar kemik ve sement dokusu yıkımından, fibroblast ve fibroblastlar kollajen matriks ve fibrillerin remodelinginden sorumludur. PDL içindeki miyelinsiz serbest sonlanan sinir ağları, dişte meydana gelen ağrı, basınç ve propriyoseptif duyardan sorumludur.

Odontoklastlar, diş sert dokularının rezorpsiyonundan sorumlu çok çekirdekli hücrelerdir. Bu hücreler morfolojik ve işlevsel olarak osteoklastlara benzerdir. Bununla birlikte osteoklastlar normal kemik yapısının bir parçası iken, odontoklastlar nadiren sementte veya fizyolojik koşullar altında kök yüzeyinde görülür ve sadece rezorpsiyon alanında bulunur.

2.2. Sement

Sement; düzensiz, mineralize, kök dentinini çepeçevre saran, PDL'deki Sharpey lifleri ile kökün bağlantısını sağlayan bir bağ dokusudur. Sement, hücreli ve hücreli olmak üzere sınıflandırılabilir. Her ikisi de kalsifiye matriks ve kollajen liflerden oluşmuştur (33,34). Apikal sement baskın olarak hücreli ve daha az mineralizeyken, orta üçlü ve servikal sement daha yoğun mineralize ve daha yüksek oranda hücrelidir (35).

Sementte bulunan iki temel kollajen lif; fibroblastlarca oluşturulan, PDL'in ana fibrillerinin sement içinde kalmış kısımları olan Sharpey (extrinsic) fibrilleri ve sement matriks dokusuna ait olan ve sementoblastlarca üretilen intrinsik (intrinsic) fibrillerdir (36,37).

Sementoblastlar aynı zamanda, proteoglikanlar, glikoproteinler ve fosfoproteinler gibi kollajen olmayan interfibriler ana maddenin bileşenlerini de meydana getirirler.

Sementin inorganik içeriğini oluşturan hidroksiapatit oranı kemik (%65), mine (%97) veya dentin (%70)'den daha az oranda ve %45-50 arasındadır. Sementin mikrosertliğinin yaşla birlikte arttığı, azaldığı ya da değişmediği şeklinde görüşler bulunmaktadır. Sementin kimyasal bileşimi bireysel ve morfolojik farklılıklar gösterebilir (34,38-40).

Kökün servikal ve orta üçlüsündeki asellüler sementin değişken mineral içeriği nedeniyle apikal sementten daha fazla sertlik ve elastik modüle sahip olduğu, (41,42) sertliğin mineralizasyon miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (40,43).

Sementin organik matriksinin büyük kısmı tip I (%90) ve tip III (%5) kollajenden oluşur (44). Sementin önemli bir bölümünü oluşturan Sharpey lifleri ise, esas olarak tip I kollajenden meydana gelmiştir (45).

Sement dentine göre daha az mineralize, damar paketi içermeyen ve fizyolojik remodelinge uğramayan bir yapıdadır (46,47).

2.3. Ortodontik Diş Hareketi Biyolojisi

Ortodontik diş hareketi, dentofasiyal komplekse uygulanan eksternal kuvvetlere karşı fizyolojik denge oluşturmak üzere meydana gelen biyolojik cevap olarak tanımlanmaktadır (1).

Ortodontik diş hareketi, kuvvet uygulama sonrası bölgedeki kan akımının

değişmesi, bunu takiben nörotransmitterlerin, sitokinlerin, büyüme hormonlarının, koloni uyarıcı faktörlerin sentezi ile diş çevresindeki dokuların remodelingi yoluyla meydana gelmektedir. Mekanik strese karşı verilen bu kemik cevabı, PDL alanında meydana gelmekte, diş soket ve PDL bir bütün olarak kuvvet yönünde hareket etmektedir (48-50).

Diş hareketini sağlayan mekanizma kemik rezorpsiyon ve formasyon olaylarının koordineli bir düzeninden ibarettir (51-54).

Çiğneme basıncının 1 saniyeden az sürdüğü durumlarda PDL içindeki sıvıda herhangi bir sıkışma olmamaktadır. 1-2 saniye süren basınçla PDL içerisindeki sıvı hafifçe hareketlenmekte ve diş periodontal aralık içerisinde hareket etmektedir. Eğer kuvvet 3-5 saniye arasında sürerse PDL içindeki sıvı, iyice sıkışmakta ve doku kompresyonuyla beraber ağrı meydana gelmektedir (1,55).

Kuvvet uygulamasını takip eden ilk 1 saat içinde membran fosfolipitlerinin aktivasyonu sonucu araşidonik asit metabolitleri ortaya çıkmaktadır. 4 saat ve üstü kuvvet uygulamasına devam edildiğinde ortamdaki PGE sentezi ve cAMP üretiminde artış ve sitokinler arası etkileşim osteoblast ve osteoklast farklılaşmasını uyarmakta ve diş 2. günde hareket etmektedir (1).

Sitokinler bağ dokusu döngüsünün düzenlenmesinde ve ortodontik diş hareketi sırasında kemik remodelinginde önemli rol oynayan, otokrin veya parakrin şekilde hücrelerin etkisini düzenleyen veya değiştiren, interlökinleri (IL), tümör nekroz faktörlerini (TNF), nükleer faktör kappa-B ligandını (RANKL), osteoprotegerini (OPG), makrofaj koloni stimüle edici faktörü (M-CSF), interferonları ve büyüme faktörlerini içeren düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir (56).

Kemik rezorpsiyonunda yer alan osteoklastik hücreler, hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanan özelleşmiş çok çekirdekli dev hücrelerdir. Rezorpsiyon bölgesinde görülen ilk sitokin IL-1 β olmak üzere, PGE₂, IL-6 ve diğer sitokinler de rezorpsiyon sürecinde rol oynayan biyolojik proteinlerdir. Bu proteinler RANK ve RANKL aktivasyonu yoluyla osteoklast aktivitesini düzenlemektedirler (57).

Kemik remodelinginde osteoklast ve osteoblast arasındaki etkileşimde önemli rol oynayan hücre yüzey proteinleri olarak adlandırılan faktörlerden en önemlisi RANK/RANKL/OPG sistemidir.

RANK çoğunlukla osteoklast ve dentritik hücrelerde bulunan, TNF ailesinin bir mensubu olan transmembranöz bir reseptördür. RANKL ise preosteoklastların kaynaşmasını, osteoklastların kemiğe bağlanmasını, osteoklast aktivasyonunu, rezorpsiyonun artmasını ve osteoklast sağ kalımını uyaran, mekanik strese bağlı olarak odontoklast farklılaşmasını sağlayan, osteoblastik, stromal, dendritik hücreler ve aktive olmuş lenfositler tarafından eksprese edilen, odontoblastlarda, pulpa ve periodontal ligament fibroblastlarında, odontoklastlarda lokalize olan bir reseptör aktivatörüdür (58,59). RANKL'ın RANK'a bağlanması, osteoklast farklılaşması ve rezorpsiyonunun desteklenmesinde önemli bir adımdır ve ortodontik diş hareketi sırasında basınç bölgesinde ekspresyonu artmaktadır.

Osteoprotegerin (OPG), osteoblastik ve PDL hücreleri tarafından üretilen ve RANKL aracılı osteoklastojenezi inhibe eden çözünebilir bir tuzak reseptörüdür (60). OPG'nin RANKL'a bağlanması RANK'ın aktivasyonunu önlemekle beraber, aynı zamanda osteoklast oluşumunu, kemik ve kök yüzeylerine osteoklastların yapışmasını, osteoklastların aktivasyonunu ve hayatta kalmasını inhibe eder, osteoklast sayılarını hızla düşürür ve apoptozunu artırır (60,61). Bununla birlikte ortodontik kuvvet, osteoblastlarda ve PDL hücrelerinde gerilim bölgesinde OPG ekspresyonunu uyarır (62), basınç bölgesinde ise OPG ekspresyonunu azaltır (63). Dolayısıyla RANKL ve OPG periodontal dokuda, ortodontik diş hareketi sırasında kemik remodelinginin düzenlenmesinde önemli belirleyicilerdir (58).

2.3.1. Ortodontik diş hareketi teorileri

Ortodontik diş hareketinin nasıl gerçekleştiğiyle ilgili farklı teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan ilki basınç - gerilim teorisidir. Bu teoride Angle (1908), Hecht (1900), Sandstedt (1904), Pfaff (1906) ve Oppenheim (1911) basıncın ortadan kaldırıldığı tarafta gerilim meydana geldiği ve depozisyon oluştuğu, basınç tarafında ise rezorpsiyon gerçekleştiği yönünde fikir beyan etmişlerdir. Diş hareketini, PDL boyunca kan akımında meydana gelen değişikliklerle aktive olduğu düşünülen kimyasal habercilerin tetiklediği hücresel değişikliklerle ilişkilendirmişlerdir (64,65).

1938 yılında Stuteville (66) basınç-gerilim teorisinin dişin iki yüzünün kuvvete karşı ayrı olarak yanıt verdiği görüşünden yola çıkarak bir dişin kuvvete karşı bir bütün olarak nasıl yanıt verdiğini ortaya koyan hidrolik bir diş hareket sistemini ortaya koymuştur.

Hidrolik kurama göre PDL damarlarında bulunan kan, lenf ve hücreler arası sıvının meydana getirdiği iç basınç, PDL’de herhangi bir etki oluşturmamaktadır. Diş dışarıdan kuvvet uygulandığında hidrolik basınç hemen yükselir ve diş, kuvvet yönünde hareket ederken kan damardan çıkarılmaya zorlanır. Kuvvet serbest bırakıldığında, diş eski konumuna geri döner ve damarlar tekrar kanla dolar. Kuvvet kısa süreli olduğunda kalıcı bir değişiklik meydana gelmez. Kuvvetin etki süresi uzarsa alveolün kemikli yüzeyi, periodontal membranın sabit genişliğini korumak için kemiği rezorbe edebilir ya da bırakabilir. Buna ek olarak, membran uzun veya aşırı kuvvete maruz kalırsa nekrotik alan oluşabilir (66).

Diğer bir mekanik teori de piezoelektrik kuramıdır. Bu kurama göre kuvvet altında şekil değişikliğine uğrayan kemikte kısa süreli bir elektrik akımı oluşmaktadır. Bu akımda konkav yüzeyde negatif, konveks yüzeyde pozitif yük görülmektedir. Kuvvet etkisiyle kemikte oluşan bu elektrik kutuplaşmanın kemik rezorpsiyonu ve apozisyonunu başlatan tetikleyici stimulus olduğu söylenmektedir. Kemikte meydana gelen deformasyon sonucu negatif yüklü konkav kısımda kemik apozisyonu, pozitif yüklü konveks kısımda ise kemik rezorpsiyonu görülmektedir (55,67).

Yukarıda bahsedilen tüm teorilerin kendine özgü prensipleri olmakla birlikte, hepsi diş hareketinin biyolojik temelini açıklamaya çalışmaktadır.

2.3.2. Direkt ve indirekt kemik rezorpsiyonu

Diş hareketinin biyolojik süreci uygulanan kuvvetin şiddetine bağlı olarak da değişim göstermektedir. Şiddeti fazla olmayan hafif kuvvetlerin etkisiyle basınç tarafındaki alveol kemik yüzeyi boyunca osteoklastların görülmeye başlaması, osteoklastlar aracılığıyla kemiğin, periodonsiyumdan hareket yönüne doğru eritilmesi periodonsiyuma en az hasar veren, ortodontide en çok istenen rezorpsiyon tipidir ve direkt rezorpsiyon olarak adlandırılır (1,55).

Uygulanan kuvvet şiddetinin fazla olması durumunda PDL basınç bölgesindeki hücrelerin nükleus ve sitoplazmalarının çözülmesiyle karakterize hiyalinize, camsı bir nekrotik saha oluşur. Bu nekrotik sahanın ve çevresindeki diğer dokuların ortadan kaldırılması kemik iliği boşluklarında oluşan osteoklastlar yardımıyla meydana gelir ve diş ancak bu dokuların ortadan kaldırılması durumunda rezorbe kemik sahasına 2-10 hafta sonra hareket edebilir. Bu tip diş hareketi, indirekt kemik rezorpsiyonu olarak adlandırılır (55).

2.3.3. Optimum ortodontik kuvvet

Hafif kuvvetlerin ağır kuvvetlerde olduğu gibi hyalinize doku oluşumu ve hyalinize dokunun ortadan kaldırılması sırasında çevre dokularda harabiyete neden olmamasından yola çıkılarak optimum kuvvet kavramı tanımlanmıştır. Optimum kuvvet, hastada kök rezorpsiyonu veya çevresindeki dokularda hasar oluşturmadan dişleri istenilen yere en kısa sürede hareket ettirebilen kuvvet olarak tanımlanmaktadır (68). Uygulanan kuvvetin dişte hareket meydana getirebilmesi için belirli bir eşik değerin üzerinde olması gerekmektedir. Günümüz konseptinde bu kuvvet 5-10 gr/cm² olarak belirtilmiştir. Bunun altındaki kuvvetler PDL tarafından stabilize edilmektedir (1).

Histolojik olarak optimum ortodontik hareket, sağlam bir damarlanma ile ilişkilidir. Optimum bir hareket için kapiller kan basıncı 20-25 gr/cm²'yi aşmamalıdır. Kuvvetler bu seviyenin üzerinde ise, klinik gözlemler ligament büzülmesi ve bazen kök rezorpsiyonu göstermektedir.

2.4. Kök Rezorpsiyonu

Rezorpsiyon; bir doku, vücut bölümü ya da yabancı maddenin biyokimyasal etkinlikle fizyolojik veya patolojik olarak imha edilmesi ya da çözünerek kan dolaşımına alınması olarak tanımlanmaktadır. Kök rezorpsiyonu ise, kökü çevreleyen dokuların mekanik veya kimyasal olarak zarar görmesi, enfeksiyon ya da basınç uyarısı, kemik yoğunluğu, kemik mineralizasyonu ya da osteoklast farklılaşmasını değiştiren bazı ilaçların kullanımı, sistemik ya da hormonal durumun değişmesi nedeniyle sement yüzeyinde madde kaybıyla karakterize patolojik bir durum olarak tanımlanabilir (19,69,70).

2.4.1. Kök rezorpsiyonunun tarihsel prospektifi

Bates 1856 yılında "absorbsiyon" terimini kullanmasıyla birlikte daimi dişlerdeki kök rezorpsiyonu süreci literatüre girmiştir. 1914 yılında Ottolengui (71) ortodontik tedavinin kök rezorpsiyonuna neden olduğunu belirten ilk araştırmacıdır. O yıllarda dental radyografinin kullanımı, ortodontik kök rezorpsiyonunu değerlendirilebilir kılmıştır. 1920'li yıllarda Ketcham (72,73) ortodontik tedavinin kök morfolojilerinde nasıl bir değişim yaptığını ve daha önce ortodontik tedavi görmemiş bireylerde de kök rezorpsiyonu olabileceğini radyografiler eşliğinde göstermiştir.

Ketcham'ın çalışmalarından sonra rezorpsiyon tanımı ilk kez 1932 yılında Becks ve Marshall (74) tarafından yıkıma uğrayan doku kalıntılarının kan ve lenfatik dolaşım tarafından uzaklaştırılması süreci olarak tanımlanmıştır ve bundan sonra apikal kök kılcalmasını sorgulayan çalışmaların yanı sıra diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini geniş perspektifte inceleyen histolojik insan ve hayvan çalışmaları yapılmıştır (75-77). Bu çalışmalarda kök rezorpsiyonunun yalnızca ortodontik diş hareketinin doğal bir sonucu olmadığı, kök rezorpsiyonunu anlamada aynı zamanda biyolojik etkenlerin de göz önünde bulundurulması gerekliliği vurgulanmıştır (78).

1936 yılında Oppenheim (79) ortodontik kuvvet ile meydana gelen, kök rezorpsiyonu miktarını etkileyen faktörleri; kökün şekli, hareketin tipi, kuvvetin miktarı ve aralığı, kullanılan apareyin cinsi gibi başlıklar altında değerlendirmiştir.

Rudolph (80) 513 ortodonti hastasından elde edilen verilerden yola çıkarak, genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha az kök hasarı meydana geldiğini savunmuştur.

Henry ve Weinmann (81) 1951'de yayınladığı bir makalesinde ortodontik tedaviyle ilgisi olmayan, insan sementinin rezorpsiyon ve onarım sürecini tanımlamışlar, kök yüzeyi rezorpsiyonunun normal dişlerin çoğunlukla apikal bölgesinde ve %85 oranında izlendiğini bildirmişlerdir.

McLaughlin (82) 1969 yılında dişlerin kök hacminden yola çıkarak uygulanması gereken optimum kuvveti ve bu kuvvetin kökte meydana getirdiği rezorpsiyon miktarı üzerinde çalışmıştır.

1980'li yılların başından itibaren günümüze kadar çeşitli hastalıkların ya da sistemik durumların tedavisi için kullanılan ilaçların diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Literatür incelemesi yapıldığında bu çalışmalar eikozanoidler (Lökotriyen, Tromboksan, Prostaglandin, Prostasiklin), NSAİİ (Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar), diğer analjezikler (Parasetamol), kortikosteroidler, paratiroid hormonu, tiroid hormonu, östrojen, vitaminler ve bifosfanatlar üzerine yoğunlaştığı görülmektedir (15,19,24,83-88).

2.4.2. Sement ve kök rezorpsiyonu ilişkisi

Kemik ve sement dokusunun her ikisi de rezorpsiyona açık olmasına rağmen, PDL'in her iki tarafındaki ani lokal reaksiyona karşı sert dokuların tepkisi, strese karşı

duyarlı alveolar kemik ile duyarlı olmayan sement arasında büyük farklar göstermektedir (89). Sement dokusu rezorpsiyona karşı daha dirençlidir (90) ve bu direnç birçok faktöre bağlıdır.

Sement yüzeyinde bulunan mineralize olmayan sementoid (presementum) tabaka odontoklastlarca kolayca rezorbe edilemez. Bu oluşum sementi rezorpsiyona karşı bir kılıf gibi korur (90-92). Sementin kemiğe göre daha fazla flor içermesi de sementi rezorpsiyona karşı daha dirençli hale getirmektedir (90,93).

Anatomik olarak kemik dokusu damar sinir ağıyla çevriliyken sementte damar ve sinir bulunmaz ve bu nedenle çevresel uyarılara karşı daha dirençlidir. PDL ve kök üzerindeki sementositlerin bağlantısı anastomoz ve kanalcıkların seyrek oluşundan dolayı sement dokusu kemiğe göre çevresel uyarılara karşı daha dirençlidir (90).

Sement, kemikten farklı olarak kalsiyum metabolizmasından sorumlu değildir. Kemik, mineraller için bir rezervuar görevi görürken, sement mineral depozisyonu yapar. Yani ihtiyaç halinde kemik kana kalsiyum salabilirken, sementin böyle bir görevi yoktur (94).

Fizyolojik olarak osteoklastlar kemik dokusunda bulunurken, odontoklastlar sement yüzeyinde nadir olarak bulunurlar (90). Buna bağlı olarak kemik semente nazaran yüksek turnover kapasitesine sahiptir ve bu durum dokunun daha taze ve olgunlaşmamış olduğunun göstergesidir. Bu özellik sementin kemiğe göre rezorpsiyona olan direncini açıklamaktadır (90,95).

Genel olarak literatür incelendiğinde, PDL makro ve mikroçevresinde meydana gelen herhangi bir değişiklik ya da sistemik durumdaki herhangi bir hormonal dalgalanmanın sementin rezorpsiyona karşı direncini ya da kemiğin rezorpsiyona olan yatkınlığını değiştirebileceği görülmektedir.

2.4.3. Kök rezorpsiyonu sınıflaması

Kök rezorpsiyonları için yapılmış çok sayıda sınıflama bulunmaktadır. Bunlardan biri rezorpsiyonun etyolojisinin temel alındığı, hasarın mineralize olmayan ve kökün dış yüzünü saran presementumu ya da iç yüzeyini kuşatan prementini etkilemesine göre klinik olarak internal ve eksternal rezorpsiyon olmak üzere 2 başlık altında incelendiği sınıflamadır (96-99).

İnternal rezorpsiyon, kronik iltihaplanma ve pulpa dokusuna bakteri istilası sonucu odontoblastların nekrozundan sonra kökün iç yüzünde meydana gelen defektir.

Eksternal rezorpsiyon ise, PDL'de başlatılan, dişin dış yüzeylerini etkileyen rezorpsiyon olarak tanımlanmaktadır (98).

Andreasen (100) eksternal kök rezorpsiyonunu yüzey rezorpsiyonu, inflamatuvar rezorpsiyon ve replasman rezorpsiyonu olmak üzere üç gruba ayırmıştır. Yüzey rezorpsiyonu genellikle radyografik olarak tespit edilemeyen, yalnızca sementi ve bazen küçük miktarda dentini içeren lokalize ve tamir edilebilir rezorpsiyon olarak ifade edilmiştir. İnflamatuvar rezorpsiyon, inflamatuvar mediyatörlerin ve çok çekirdekli hücrelerin, önce sement sonra dentin tübülleri ve en son olarak da pulpa dokusuna ulaşmasıyla meydana gelen rezorpsiyon olarak tanımlanmıştır. Replasman rezorpsiyonu ise rezorbe olan kök dokusunun yerini kemiğin alması, başka bir ifadeyle ankiloz olarak tanımlanmaktadır.

Travma, periapikal inflamasyon, avulse diş reimplantasyonu, tümör ve kist gibi durumların ekstrenal kök rezorpsiyonuna neden olan etyolojik faktörler olduğu bildirilmekle beraber, bazen rutin diş muayenesinde teşhis edilen bir durum olarak da karşımıza çıkmaktadır (101).

Ortodontik hareket de nedensel bir faktördür ve kök rezorpsiyonunun sebebi gösterilen faktörler arasında en çok karşılaşılan durumdur. Olası bir sebep yoksa gelişen kök rezorpsiyonu ise idiyopatik kök rezorpsiyonu olarak adlandırılır (102).

Ortodontik kuvvet sonucu meydana gelen diş hareketi inflamasyonun tüm özelliklerini içeren yerel bir süreçtir. Diş hareketleri için gerekli olan bu inflamasyon ise esasen kök rezorpsiyonu sürecinin arkasındaki temel bileşendir. Bu nedenle, histolojik süreç düşünüldüğünde, ortodontik kuvvete bağlı kök rezorpsiyonunun daha doğru olarak ortodontik olarak indüklenen inflamatuvar kök rezorpsiyonu (OOİKR) olarak adlandırılması önerilmiş ve sonuçları benzer olsa da ortodontik tedavi kaynaklı kök rezorpsiyonu diğer tip kök rezorpsiyonlarından ayrı olarak incelenmesi tavsiye edilmiştir (2,103).

Bu bilgiler ışığında ortodontik diş hareketi esnasında meydana gelen mekanik baskının ve devamındaki biyokimyasal hadiselerin sonucunda oluşan rezorpsiyon eksternal, yüzeysel veya inflamatuvar rezorpsiyon olarak tanımlanabilir.

2.4.4. Ortodontik olarak indüklenmiş iltihabi kök rezorpsiyonu (OOİİKR) biyolojisi

OOİİKR, dentin ve sementte madde kaybıyla sonuçlanan hyalinize dokuya komşu sement yüzeyinde, hyalinize dokunun eliminasyonu ve PDL'in yeniden organizasyonu sırasında ortaya çıkan fiziksel veya patolojik bir süreç olup, ortodontide en sık karşılaşılan iatrojenik durumdur (84,90,104).

Brudvik ve Rygh (6-8,105,106) ve Kvam (107) tarafından gerçekleştirilen çalışmalar OOİİKR'nun hyalinize bölgenin eliminasyon sürecinin bir parçası olduğunu doğrulamıştır.

Bu nekrotik doku eliminasyonunda yer alan ilk hücreler, muhtemelen steril nekrotik dokudan gelen sinyallerle aktive edilen, makrofaj benzeri, tartrat dirençli asit fosfataz (TRAP) negatif olan, tek çekirdekli ve sınırları bozulmamış hücrelerdir. İlk aşamada beslenmenin problem olmadığı hyalinize dokuya komşu bölgelerde uzaklaştırma işlemi başlamaktadır (56,108).

Brudvik ve Rygh (7) tarafından tanımlandığı üzere, başlangıç eliminasyonu hyalin bölgesinin çevresinde gerçekleşir. Burada PDL'e verilen kan akışı artar, hyalin bölgesinin uzaklaştırılması sırasında, sementoid tabakayı kaplayan kök yüzeyi hasar görebilir (109). Dolayısıyla altta yatan yüksek derecede yoğun mineralize sementi ortaya çıkarabilir. Hyalin bölgenin altındaki kök yüzeyi, çevredeki tamir işlemi başladıktan birkaç gün sonra rezorbe edilir. Bu bulgu, ekstraksiyon öncesinde hareket ettirilen insan premolarları üzerinde yapılan çalışmalar ile doğrulanmıştır (110).

Hyalinize dokunun uzaklaştırılması sırasında tek çekirdekli makrofaj benzeri hücreler dışında, çok çekirdekli dev hücreler de ortamda bulunabilir. Bu dev hücrelerin mekanik uyarımı takiben odontoklastlara ya da osteoklastlara dönüşmek için bekleyen prekürsör hücreler olabileceği bildirilmektedir (56).

Ortodontik kuvvet şiddetinin arttığı durumlarda dev hücreler sementin tamamını ortadan kaldırarak dentini açığa çıkarmaktadır. Dentinin açığa çıktığı durumlarda kuvvet ortadan kalkarsa oluşan rezorpsiyon sahaları tamir olabilir; fakat kuvvetin devam ettiği durumda dentin tabakası da rezorpsiyona uğrar (56,111). Rezorpsiyon işlemi, herhangi bir hyalin doku kalmayınca ve/veya kuvvet düzeyi azalmaya kadar devam eder. Rezorpsiyon lakünaları ile kök yüzeyleri genişletilir ve ortodontik kuvvetin basıncı azaltılır. Böylelikle basıncın azalması süreci tersine çevirir

ve sement onarılmasını sağlar (2).

Kök rezorpsiyonu hücrel mekanizmasının osteoklastik kemik rezorpsiyonu süreciyle benzerlik gösterdiği, dolayısıyla RANKL/RANK/OPG koordinasyonunun sadece alveol kemiği remodelinginde değil, aynı zamanda kök rezorpsiyonu mekanizmasında da etkin olduğu bildirilmiştir (58).

OOİKR klinik derecesine göre üç grupta incelenmektedir:

1. Remodeling ile birlikte görülen sement ya da yüzey rezorpsiyonu: Sadece sementin dış yüzeyinde rezorpsiyon izlenmektedir. Rezorpsiyon alanı sonrasında tamamen iyileşir ya da yeniden şekillenir.
2. Dentin rezorpsiyonu ile birlikte görülen onarım (derin rezorpsiyon): Sement ve dentin tabakasının dış katmanında rezorpsiyon görülmektedir ve genelde sement dokusu ile onarım gerçekleşmektedir. Rezorpsiyon ve iyileşme sürecinden sonra kök şekli orijinal formuna benzeyebileceği gibi farklı da olabilir.
3. Sirkumferansiyel apikal kök rezorpsiyonu: Kök apeksindeki sert dokuların tamamının rezorpsiyonuyla birlikte farklı derecelerde kök boyunda kısalma görülmektedir. Apikalde sement dokusunun altında görülen rezorpsiyonlarda rejenerasyon mümkün değildir (2).

Kök yüzeyinin tümünden farklı olarak, apikal bölge biraz daha farklıdır. Alveol kemiğine PDL yoluyla apeksten nüfuz eden damar-sinir paketi ortodontik kuvvet uygulamasına kayıtsız değildir. Ratlarda yapılan çalışmalar, PDL remodelingi, kemik reaksiyonu ve yüzeysel sement rezorpsiyonunda bu pakette birkaç büyük değişiklik olduğunu göstermiştir (89).

Ortodontik apikal kök kısalmasının olası nedenleri arasında köke iskelet görevi gören ve doğrudan iltihaplı hücreler tarafından yok edilebilen apikal preentin ve dentinin kökün tamir edilebilme olasılığını ortadan kaldırmış olabileceği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra ortodontik kuvvetler tarafından geliştirilen lokal basınçların derhal azalmasını ve dağılmasını önleyen, gevşek ve yumuşak servikal kemiğin aksine dış apeksini çevreleyen yoğunlaştırılmış, bükülmez kemikten dolayı kökün kısaldığı, belki de apikal kök kısalmasının, dişin hareket süreci sırasında ciddi şekilde yaralanmasını önlemek için kan-sinir desteğini serbest bırakan bir savunma mekanizması olabileceği belirtilmiştir (89).

Kök rezorpsiyonunun apikal bölgede daha fazla görülmesinin sebebi olarak hücreli sement ve kemiğin benzer yapıda olması ya da apeks bölgesinde damar sinir ağının zengin olması gösterilmiştir (90).

OOİKR'nun vücudun kendi savunma mekanizması olarak görülmesi gerektiği, kök boyunun kısalmasının, apikal bölgede meydana gelebilecek o anki ya da gelecekteki zararı azaltmak için meydana gelen bir mekanizma olabileceği vurgulanmıştır. Buna ek olarak, köklerin yüzeyleri boyunca geri döndürülemez laküner rezorpsiyonunun, kökün yüzey alanlarını arttırarak kısa köklerle diş kaybına karşı savunabileceği ve böylece hasar görmüş dişlerin istikrarlı bir durumda kalmasını öngören bir mekanizma olduğu ileri sürülmektedir (110).

2.5. Kök Rezorpsiyonunu ve Diş Hareketini Etkileyen Faktörler

Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu birbirinden bağımsız olarak düşünülemez iki fenomendir. Ortodontik tedavinin temel prensibi, etkin tedavi mekanikleri kullanarak, hastanın biyolojik ve sistemik durumunu da göz önüne alarak, optimum sürede hastaya optimum düzeyde fonksiyon, fonasyon ve estetiğin kazandırılmasıdır. Doğru tedavi mekaniklerinin kullanılması ve hastanın biyolojik, hormonal ve sistemik durumunun dikkate alınması ortodontik tedavi sürecinin etkin bir şekilde yönetilebilmesini, optimum hızda tedavinin sonuçlanmasını, ortodontik tedavinin kaçınılmaz sonucu olan kök rezorpsiyonu miktarının da kontrol edilebilmesini sağlar.

Literatür taraması yapıldığında ortodontik diş hareketi ve ortodontik tedaviyle indüklenen ve tedaviden bağımsız olarak meydana gelen kök rezorpsiyonunun birçok kompleks ve multifaktöriyel etyolojinin kontrolünde olduğu görülmektedir.

Ortodontik diş hareketinin genel olarak uygulanan kuvvetin büyüklüğü, dağılımı, kuvvet süresi ve periyodu, kullanılan tedavi mekanikleri, diş hareketi tipi, gibi hekim kontrolü ve hasta kooperasyonuna bağlı mekanik faktörlerin etkisi altında olduğu bildirilirken, diş hareketi süreci aynı zamanda yaş, cinsiyet, beslenme, alveol kemiği yoğunluğu gibi biyolojik faktörlerden, hastanın içerisinde bulunduğu sistemik ve hormonal durumdan, bununla birlikte bazı hastalıkların tedavisi için kullanılan ve kemik döngüsünü değiştiren ilaçlardan da etkilenmektedir.

Ortodontik diş hareketi ve bunun sonucu olan kök rezorpsiyonu, diş hareketi sürecinin ayrılmaz bir parçası olduğundan, biyokimyasal ve biyomekanik süreç

düşünüldüğünde diş hareketi sürecini etkileyen tüm faktörlerden etkilenmektedir. Bununla birlikte biyolojik süreci yöneten sitokin, reseptör düzeyinde biyokimyasal belirteçlerde meydana gelen genetik varyasyon ve polimorfizm, yine genetik olarak kalıtılan ve bireyden bireye değişen alveol kemiği yoğunluğu, sement kalınlığı, sement mineralizasyonu, dentisyonun durumu gibi stomatognatik sistem özellikleri dişleri ortodontik kuvvete karşı daha hassas hale getirebilmekte ve zaten ortodontik kuvvetin doğal bir sonucu olan kök rezorpsiyonunu daha da artırabilmektedir.

Ortodontik tedaviden bağımsız meydana gelen kök rezorpsiyonu ise bireyin sistemik durumunun bir sonucu ve çeşitli hastalıklar sırasında kullanılan ilaçların yan etkisi olarak da karşımıza çıkmaktadır (103,108).

2.5.1. Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini etkileyen mekanik faktörler

Kuvvet büyüklüğü: Ağır kuvvetlerin kemikte hyalinizasyon meydana getirdiği ve diş hareketini yavaşlattığı bildirilmekte, aynı zamanda kök rezorpsiyonunun oluşmasında belki de en önemli belirleyici faktör olduğu vurgulanmaktadır (55). OOİKR riskini azaltmak için hafif kuvvetlerin kullanılması gerektiği önerilmiştir (112).

Tedavi süresi: Ortodontik tedavi sırasında yıllık ortalama 0,9 mm kök rezorpsiyonu meydana geldiği bildirilmiştir (113).

Kuvvetin dağılımı: Literatürdeki kesintili (interrupted) ya da süreksiz (discontinuous) ve sürekli (continuous) kuvvetler ile diş hareketi ve OOİKR arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda sürekli kuvvetlerin kesikli kuvvetlere nazaran diş hareketinde daha etkin oldukları, yalnız daha fazla kök rezorpsiyonuna neden olduğu ifade edilmiştir (10,114,115).

Tedavi mekanikleri: Farklı ortodontik aygıtların ve tedavi sistemlerinin kök rezorpsiyonu üzerine etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır (116-118).

Sabit mekaniklerin hareketli aygıtlara göre daha fazla kök rezorpsiyonuna neden olduğu görüşü yaygındır (119).

Geleneksel edgewise ve self-ligating braketlerle yapılan tedavilerin kök rezorpsiyonu açısından bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir (120).

Braketsiz tedavi tekniği ve düz tel tekniğinin kök rezorpsiyonu açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda, braketsiz aygıtların daha az kök rezorpsiyonuna neden

olduğu bildirilmiştir (121).

4 premolar çekimli tedavilerde Tweed, Begg, Roth ve Staight Wire tekniklerinin kullanılmasının arasındaki farkın incelendiği çalışmalarda bu teknikler arasında kök rezorpsiyonu açısından bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (122,123).

Buna karşın Edgewise tekniğinde kullanılan köşeli tellerin ve ekstraoral apearelerin, Begg tedavisinin de üçüncü aşamasında apeksde oluşturulan yüksek stres paterninin kök rezorpsiyonuna neden olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (124,125). Reitan (126), Begg ve Harris ise (127) Edgewise tekniğin daha çok kök rezorpsiyonuna neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çekimli ve çekimsiz yapılan ortodontik tedavilerin kök rezorpsiyonu riski açısından bir fark oluşturmadığına ilişkin bulgular olmakla beraber (118,128), çekimli tedavilerde çekimsiz tedavilere nazaran artmış oranda rezorpsiyon bulgusu gösteren çalışmalar da mevcuttur (117,129-131).

Braketler arası mesafenin azalması ve seviyeleme sırasında esnek arklara bağlı kontrolsüz kuvvetlerin uygulanmasından dolayı, lingual tekniğin kök rezorpsiyonu açısından risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Fakat lingual ve bukkal tedavinin kök rezorpsiyonu açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda iki tedavi metodu açısından fark bulunmadığı belirtilmiştir (132,133).

Diş hareketi tipi: Literatürde rezorpsiyon miktarının koronal bölgeden apikale doğru arttığı yönünde genel bir kanı olsa da rezorpsiyon lakünalarının lokalizasyonunda kuvvetin uygulandığı yön ve ortodontik diş hareketi tipi önemli bir faktördür. Kök rezorpsiyonunun kuvvetin büyüklüğünden ziyade kök yüzeyi boyunca stres dağılımı ile daha fazla uyum gösterdiği belirtilmiştir (134).

Fizyolojik diş hareketinin devrilme (tipping) hareketi şeklinde olmasından dolayı devrilme güvenli bir diş hareketi olarak değerlendirilmektedir (134). Ancak, uzun süren bir devrilme hareketi, uygulanan kuvvet hafif olsa bile kök rezorpsiyonu ile sonuçlanabilmektedir (124,135).

Birim kök yüzeyine düşen ortodontik kuvvet miktarı düşünüldüğünde intrüzyon kuvvetinin kök rezorpsiyonu açısından oldukça riskli olması (10,80,91,118,122,136), kök şeklinden kaynaklanan biyomekanik bir sonuçtur.

Tork hareketi kök apeksinin horizontal yöndeki total hareketi olarak tanımlanmaktadır ve kök rezorpsiyonu açısından en riskli hareket olarak bilinmektedir

(122).

Paralel hareket, ortodontik tedavide en çok arzu edilen hareket tipidir. Bu hareket tipinde optimum kuvvet optimum sürede uygulandığında minimal hiyalinizasyon ve bunun sonucunda minimal kök rezorpsiyonu meydana gelmektedir (134).

En az rezorpsiyon riski diğer diş hareket tipleri ile karşılaştırıldığında ekstrüzyon hareketinde bulunmuştur (122).

Reitan (137) paralel hareket sırasında kök boyunca meydana gelen gerilme dağılımının, devrilme nedeniyle apekte oluşan stres yoğunlaşmasından daha düşük olduğunu bildirmiştir. Dolayısıyla, paralel hareket kaynaklı kök rezorpsiyon riski tipping hareketine göre daha azdır.

Rudolf ve ark. (138) 3 boyutlu sonlu elemanlar yöntemi (finite element model, FEM) kullanarak yaptıkları çalışmada intrüzyon, ekstrüzyon, rotasyon, devrilme ve paralel hareketin alveol kemiği ve kök yüzeyinde oluşturduğu gerilimi test etmişlerdir. İntrüzyon, ekstrüzyon ve rotasyon hareketinin daha çok kök apeksinde stres oluşturduğunu, buna karşın devrilme ve paralel harekette stresin alveol kemiği üzerinde yoğunlaştığını göstermişlerdir. Paralel hareket sırasında stresin PDL tarafından dağıtıldığını bildirmişlerdir.

Aynı büyüklükteki devamlı intrüzyon ve ekstrüzyon hareketleri kök rezorpsiyonu açısından değerlendirildiğinde, intrüzyon hareketinin ekstrüzyon hareketine göre dört kat daha fazla kök rezorpsiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (115).

2.5.2. Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonunu etkileyen biyolojik ve sistemik faktörler

Genetik: Genetik aktarım yönünden ilk temelli yayın Harris ve ark.'nın (139) 1997 yılında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 103 kardeş çift üzerinde çalışılmış ve %70 oranında eksternal kök rezorpsiyonunun kalımsal geçiş gösterdiği bildirilmiştir. Yalnız hangi genlerin etkili olduğuna dair bir bilgi verilememiştir.

Al-Qawasmı ve ark. (14) IL-1 β allel 1 sitokinindeki varyasyonlar ile apikal kök rezorpsiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Varyasyonla ilişkili olarak düşük IL-1 üretiminin osteoklast sayısında azalmaya neden olduğu, bunun da PDL'in kortikal kemik arayüzünde nispeten daha az kemik rezorpsiyonu meydana

getirdiği, kemik rezorpsiyonunun engellenmesinin daha fazla kök rezorpsiyonuna neden olduğu, allel 2 ile ilişkili yüksek IL-1 üretiminin olduğu durumda ise sementin iyileştirme mekanizmasını devreye sokmasını takiben daha az kök rezorpsiyonu varlığını işaret etmişlerdir.

Vitamin D reseptör TaqI polimorfizmi (rs731236) (140) ve IL-6 SNP rs1800796 polimorfizmi (141) de OOİKR ile ilişkilendirilmiştir.

Yaş: Periodontal dokular yaşla birlikte değişime uğramakta ve yaşlandıkça periodontal membran daha az vasküler, aplastik ve dar; kemik ise daha yoğun, avasküler ve aplastik hale gelmekte ve sement daha da genişlemektedir. Bu değişikliklerden yola çıkılarak yetişkinlerde diş hareketinin daha yavaş (142,143), OOİKR'nun ise daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar yoğunluktadır (11,117,144).

Bununla birlikte, diş hareketinin başlamasının yaşla birlikte sekteye uğradığı, bir kez diş hareketi başladığında, diş hareket hızının genç ve yaşlı bireylerde benzer olduğu (145), kök rezorpsiyonu ile ortodontik tedavi ve yaş arasında herhangi bir ilişki olmadığı da iddia edilmiştir (118,120,139,146,147).

Cinsiyet: Birçok araştırmacı cinsiyet ile OOİKR arasındaki ilişki üzerinde çalışmış; Baumrind ve ark. OOİKR insidansını erkeklerde (148), Kjaer ise kadınlarda (149) daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise OOİKR açısından erkek ve kadınlar arasında bir fark bulunamamıştır (13,120,141,144,150).

Irksal özellikler: Irklar arası genetik farklılıkların değerlendirildiği çalışmalarda Asya ırkının beyaz ve Hispaniklere göre daha az kök rezorpsiyonu riski altında oldukları belirtilmiştir (117,151).

Sement kalınlığı ve mineralizasyonu: Sementin mineral bileşiminin aynı bireyde diştten dişe ve yaştan yaşa (152,153) ve çeşitli sement türleri arasında farklılık gösterebileceği bildirilmiştir (154). Yapılan çalışmalarda dokuların sertliğinin mineralizasyon düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği (34,38-40), bu bilgidan yola çıkarak sementin içerik ve kompozisyonunun OOİKR üzerinde etkili olup olmadığı araştırılmıştır (9).

Reitan (11) 1985 yılında sementin sertliğinin OOİKR miktarıyla negatif korelasyon gösterdiğini, Srivicharnkul ve ark. (155) ve Rex ve ark. (156) ise sementin sertliğinin ve elastik modülünün kök rezorpsiyonu miktarını etkileyebileceğini bildirmişlerdir.

Alveol kemiği yoğunluğu: Literatürde kök rezorpsiyonu, alveolar kemik yoğunluğu ve kemik döngüsü üzerine tartışmalı raporlar ortaya konulmuştur. Birçok araştırmacı, ortodontik tedavi sırasında alveolar kemiğin yoğunluğu ne kadar yüksek olursa o oranda daha fazla kök rezorpsiyonu meydana geldiği hipotezini desteklerken; (11,12,151) bazıları kemik yoğunluğu ile OOİKR miktarını ilişkilendirmemişlerdir (157).

Sistemik hastalıklar ve hormonal düzensizlikler: PDL hücrelerinde çeşitli hormonlara karşı afiniteye sahip reseptörler bulunmaktadır. Bu yüzden periodontal bölge genel kemik metabolizmasını etkileyen hormonlardan etkilenmektedir. Bazal metabolizma hızını etkileyen endokrin bozukluklar ile diş hareketi ve kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bu durumu destekler niteliktedir (78,90,158).

Verna ve ark. (159) hipertiroidizmin ortodontik kuvvete bağlı diş hareketi miktarını artırdığını ve kemik turnover hızının OOİKR'nu etkilemediğini göstermişlerdir. Buna karşın sistemik olarak uygulanan tiroksin hormonunun sement ve dentinde klastik aktiviteye karşı direnci arttırarak OOİKR'nu azalttığı, ortodontik tedavilerde diş hareket hızını arttırdığı yönünde bulgular da mevcuttur (160-162).

Goldie ve King (163) hipokalsemiye bağlı olarak kemik yoğunluğunun azaldığını, bunun da ortodontik diş hareketini kolaylaştırdığını ve sonuçta OOİKR insidansının düştüğünü belirtmişlerdir. Diğer yandan, normal ve hipokalsemik ratlarla yapmış oldukları çalışmalarında Engström ve ark. (164), hipokalsemide kök rezorpsiyonunun arttığını ve bunun kemik rezorpsiyonunda izlenen artış ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Haruyama ve ark. (165) ratlarda menstrual döngünün diş hareketi miktarı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında serum östradiol düzeyinin yüksek olduğu proöstrus dönemine kıyasla östrojen düzeyinin düşük olduğu östrus döneminde diş hareketinin daha hızlı olduğunu, diş hareketi miktarının serum östrojen seviyesiyle negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte laktasyon (163) ve hamilelik (166) döneminde diş hareketi hızında artış meydana geldiğini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur.

Beslenme, alkol ve sigara: Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyetlerle beslenen ratlarda ortaya çıkan hipokalseminin, parathormon seviyesinde artışa neden

olduğu; parathormon nedeniyle PDL’de osteoklast sayısının artmasına bağlı olarak diş hareketi ve OOİKR miktarında artış gösterilmiştir (167).

Deneysel olarak alkol alımının kemik rezorpsiyonunda meydana gelen azalmaya bağlı olarak ortodontik diş hareketi miktarında azalma meydana getirdiği bildirilmiştir (168). Bunun yanı sıra alkol tüketimeinin aşırı ve kronik olduğu durumda etanolün, D vitamininin karaciğerde hidrosilasyonunu inhibe ederek kalsiyum metabolizmasını etkilediği, buna paralel olarak kan kalsiyum seviyesini yükseltmek için paratiroid hormonunun sentezinin arttığı ve ortodontik hastalarda parathormonunun kemik dokusunda ve diş kökünde rezorpsiyona neden olduğu gösterilmiştir (169).

Kirschneck ve ark. (170) nikotine maruz bırakılan ratlarda serum albümin ve IL-6 düzeylerinin, osteoklast aktivitesinin, ortodontik diş hareketi hızının, OOİKR’nun ve PDL’deki osteoklastik aktivite belirteçlerinin anlamlı şekilde arttığını belirtmişlerdir.

Alerji: Hastalıklı organlarda ortaya çıkan periferik kandaki primer lökositlerin varlığı, OOİKR ile alerjik durumlar ve bağışıklık sistemini de içeren astım da dahil olmak üzere patolojik koşullar arasındaki muhtemel ilişkiyi desteklemektedir (144,171-173).

Dentisyonun durumu: Ortodontik kuvvetten en çok etkilenen diş yapısı köklerdir ve morfolojik farklılıklar gösteren köklerin rezorpsiyona karşı dirençlerinin de zayıf olduğuna dair literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (117,144,149,151,174).

Maksiller anterior dişlerde kök boyu uzadıkça OOİKR miktarının arttığı görülmüştür (151).

Malokluzyon tipi ve OOİKR arasındaki ilişkiye dikkat çeken çalışmalara bakıldığında ANB açısı, FMA açısı, Wits mesafesi, overjet, overbite ve openbite miktarı gibi faktörlerin göz önünde bulundurulduğu görülmektedir.

Harris ve ark. (147) iskeletsel olarak ANB açısı ile kök rezorpsiyonu miktarı arasında pozitif korelasyon bulunduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada sagittal uyumsuzluğu gösteren diğer bir açı olan AOBO açısı ve FMA açısı arttıkça mandibular molar dişlerin köklerinde daha fazla rezorpsiyona rastlanıldığı sonucu bildirilmiştir.

Brin ve ark. (175) Sınıf 2 malokluzyonu bulunan bireyler üzerinde yaptıkları, tek aşamalı ve iki aşamalı olarak sagittal uyumsuzluğun düzeltildiği vakaları kök rezorpsiyonu açısından karşılaştırmışlar ve ilk fazda fonksiyonel ortopedik tedavi yapılan sonrasında sabit mekaniklerle devam edilen tedavilerde sagittal uyumsuzluk ilk aşamada düzeltildiğinden ve sabit mekaniklerle gerçekleştirilen diş hareketi miktarı azaldığından daha az kök rezorpsiyonu meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Sınıf II bölüm 1 malokluzyona sahip bireylerde, artmış overjet varlığında dental travma riski, aktif tork, sınıf II elastikler ve sabit aygıtların çeşitliliği gibi faktörler, kök rezorpsiyonu riskinin artmasına sebep olan etkenler olarak yorumlanmıştır (10,144).

Tedavi başlangıcında kök oluşumunun tamamlandığı hastaların, kök oluşum süreci tamamlanmamış hastalara göre daha fazla oranda OOİKR riski taşıdıkları bildirilmiştir.

2.5.3. Ortodontik tedaviden bağımsız meydana gelen kök rezorpsiyonunu etkileyen faktörler

Yaş: Massler ve Malone (146), ortodontik tedavi olmadan bile kök rezorpsiyon insidansının yaşla birlikte arttığını bildirmektedirler.

Sistemik durum: Verna ve ark. (159) ortodontik kuvvetten bağımsız olarak hipotiroidinin kök rezorpsiyon miktarını artırdığını göstermişlerdir.

Otoimmün bir hastalık olan sistemik sklerozun çoklu kök rezorpsiyonuna neden olduğu rapor edilmiştir (176).

Kronik travma: Dil itme, tırnak yeme gibi kronik travmaya sebep olan alışkanlıklar kök rezorpsiyonunda risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Bleaching uygulamaları: Bleaching uygulamaları sırasında kullanılan ajanların çoklu kök rezorpsiyonuna neden olduğu literatürde rapor edilmiştir (177).

İlaç kullanımı: Lasfargues ve Saffar (178) osteoklastların aksine odontoklastların prostaglandin bağımlı olduğunu, çünkü ortodontik tedaviden bağımsız fizyolojik diş hareketleri sırasında indometazin verilen ratlarda rezorpsiyonunun azaldığını, ancak kök rezorpsiyonunun arttığını bildirmişlerdir.

2.6. İlaçların Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonu Üzerine Etkileri

WHO'ya göre ilaç, alıcının faydası için fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları değiştirmek için kullanılan herhangi bir madde veya üründür. Ortodontik tedavi sırasında ağrıyı gidermek, temporomandibular eklem (TME) sorunlarını yönetmek ve tedavi boyunca bazı enfeksiyonlarla mücadele etmek için ilaçlar reçete edilir. Bu ilaçların yanı sıra çeşitli hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için vitamin, mineral, hormon takviyeleri ve diğer bileşikleri tüketen hastalar her ortodontik uygulamada da bulunabilir. Bu ilaçların bazıları ortodontik uygulamaların kısa ve uzun vadeli sonuçları üzerinde derin etkilere sahip olabilir. Dolayısıyla, yaygın olarak kullanılan ilaçların etki mekanizmasını ve doku yenileme ve ortodontik diş hareketleri üzerindeki etkilerini gözden geçirmek gereklidir (21).

Ortodontik tedavi sırasında vitaminler ve mineraller gibi sistemik olarak alınan ilaçlar ve diyet takviyelerinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisi ile ilgili son zamanlarda pek çok derleme yayımlanmıştır. Bu derlemeler genel olarak etkiyi iki farklı şekilde ele almaktadır. Genel kemik fizyolojisine etkisi kemik yoğunluğu, kemik mineralizasyonu, kemik döngüsü oranı, osteoklast farklılaşması olanlar ve diş eti hiperplazisi, kserostomi, eksternal kök rezorpsiyonu gibi ilaçlar tarafından indüklenen klinik yan etkilerdir (19).

Ayrıca ortodontik tedavi altında olan hastalar tarafından tüketilen ilaçlar, kemik ve PDL remodelinginde yer alan hücreler üzerindeki etkilerine bağlı olarak, diş hareket ettirme süreci üzerine geniş bir yelpazede etki gösterebilir, diş hareketini yavaşlatabilir veya hızlandırabilir (179). Bu yüzden tüm prospektif ortodontik hastalardan uygun bir ilaç alım öyküsü elde etmek oldukça önemlidir. Böylece ortodontik tedavinin seyrinde herhangi bir istenmeyen durum etkili bir şekilde yönetilebilir.

Literatür incelemesi yapıldığında ortodontik hastalarda diş hareketi ve kök rezorpsiyonunu etkileyen en temel medikal ajanlar; eikozanoidler (lökotriyen, tromboksan, prostasiklin, prostaglandin), NSAİİ (Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar), diğer analjezikler, kortikosteroidler, paratiroid hormonu, tiroid hormonu, östrojen, vitaminler ve bifosfanatlardır (180).

2.6.1. Steroid ve Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Ortodontik kuvvet sonucu hücre zarının tahribatsız bozulması, fosfolipaz A₂ enzimini aktive ederek membranda bulunan araşidonik asitten inflamasyon patogenezinde önemli rol oynayan prostoglandinlerin serbest bırakılmasına neden olur. Araşidonik asit oksidasyon yoluyla prostoglandin formuna siklooksijenaz (COX) 1 ve COX-2 enzimleri aracılığıyla dönüşür. COX-3 ise COX-1 geninden üretilen alternatif bir enzimdir. COX yoluyla prostoglandinlerin yanı sıra prostasiklin ve tromboksan A₂ üretilmektedir. COX yolundan başka, bir de araşidonik asitten lökotrienlerin üretilmesini sağlayan lipoksijenaz yolu bulunmaktadır. NSAİİ'ler, prostoglandinlerin biyosentezinin inhibisyonunu hedef alır ve hücrelerin fosfolipid zarında bulunan araşidonik asit katabolizmasına katılan COX'lar üzerinden hareket ederler. Daha güçlü antiinflamatuvar etki gösteren glukokortikoidler ise fosfolipaz A₂ enzimi üzerine inhibitör etki göstererek, sadece COX ürünlerinin değil, aynı zamanda lipoksijenaz ürünlerinin sentezini de azaltırlar (Şekil 2.1).

Asetilsalisilikasit (aspirin) spesifik COX-1 inhibitörüdür. İndometazin, naproksen gibi COX non-spesifik ajanlar konvansiyonel NSAİİ'lerdir ve her iki enzimi de inhibe ederler. Meloksikam, nabumetane, nimesulid gibi ajanlar selektif COX-2 inhibitörüdürler. Sadece artan dozlarda COX-1 inhibisyonu yaparlar. COX-2 spesifik ajanlar, maksimum terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı COX-1 inhibisyonuna neden olmayan selekoksib, rofekoksib vb. gibi ilaçlardır. Parasetamol (acetaminophen)'ün ise COX-3 inhibisyonunda primer bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (181,182).

Literatürde NSAİİ'lerin ortodontik diş hareket hızını azalttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu durumu açıklayan moleküler bulgular şu şekilde özetlenebilir. NSAİİ'lerin COX aktivitesini baskılayıp, kollajenaz aktivitesinin yanı sıra matriks metalloproteinaz (MMP)-9 sentezinin artışına neden olarak prokollajen sentezinde bir azalma meydana getirdiği ve bundan PDL ve kemik remodelinginin etkilendiği bildirilmiştir. Bu durumun da değişen vasküler ve ekstrasellüler matriks şekillenmesine bağlı olarak ortodontik diş hareketini azalttığı gözlenmiştir (21,183-185).

Asetilsalisilikasit COX-1 aktivitesinin inhibisyonu ile, basınç bölgelerinde rezorpsiyon lakunaları ve osteoklastların sayısını anlamlı olarak düşürerek ortodontik

diş hareketini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle, ortodontik tedavi sırasında aspirin ve ilgili bileşiklerin uzun süre alınması önerilmemektedir (18,21). Buna karşın asetilsalisilikasitin prostoglandin sentezini bronşiol seviyesinde etkin bir şekilde inhibe ettiği, bununla birlikte diş hareketini önemli ölçüde etkilemediği, prostoglandinlerin deneysel koşullar altında hafif ortodontik kuvvetler tarafından indüklenen diş hareketi ile ilişkili kemik rezorpsiyonunun tek mediyatörü olmadığı ileri sürülmüştür (85).

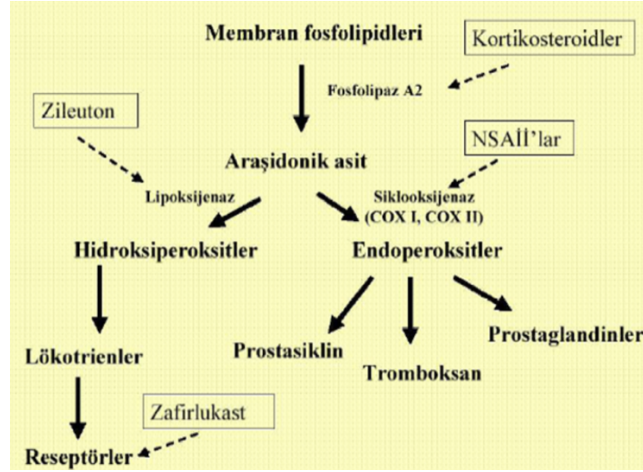
Selektif COX-2 inhibitörü ilaçların ağrıya ve şişmeye neden olan prostoglandinlerin üretimini COX-1 enzimini değil COX-2 enzimini seçici olarak bloke ettiği için, ortodontik diş hareketi üzerinde olumsuz etkilere neden olmaksızın güvenle kullanılabilmesi öne sürülmüştür (21). Selektif COX-2 inhibitörü nabumetonun, diş hareketinin hızını etkilemeksizin, intruziv ortodontik kuvvetlerden gelen ağrının kontrolüyle birlikte kök rezorpsiyon miktarını azalttığı bildirilmiştir (186).

Asetaminofenin ise COX-3 enzimi üzerinden etki ettiği ve ortodontik diş hareketi hızını etkilemediği gösterilmiştir. Bu durumun tam olarak anlaşılmasa da asetaminofenin periferik prostoglandinler üzerinde etkili olmadığı, analjezik etkisinin merkezi sinir sistemi seviyesinde meydana geldiğinden olabileceği bildirilmiştir (18).

Kortikosteroidlerin kemik dokusu üzerindeki ana etkisi doğrudan osteoblastik fonksiyon inhibisyonu ve kemik oluşumunu azaltmasıdır. Kemik oluşumundaki azalma, kortikosteroidler tarafından indüklenen bağırsak kalsiyum emiliminin engellenmesinden kaynaklanan yükselmiş parathormon düzeylerinden kaynaklanmaktadır. Kortikosteroidlerin ortodontik diş hareketi hızını azalttığı ve yeni kemik oluşumunu sekteye uğrattığından dolayı diş hareketinin stabilitesini düşürdüğü bildirilmiştir (187).

2.6.2. Eikozanoidler

Eikozanoidler, enflamasyon ve immün yanıtta rol oynayan, vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, kan pıhtılaşması, periferik sinir uçlarının uyarılması gibi birçok sürecin, regülasyon yollarının ve patolojik koşulların düzenlenmesinde rol alan sinyal molekülleridir. Eikozanoidler; lökotrienler, tromboksanlar, protonasiklinler ve prostaglandinler olmak üzere 4 gruba ayrılır.



Şekil 2.1. Araşidonik asit metabolitlerinin sentezlenmesi.

2.6.2.1. Lökotrienler

Lökotrienler COX'dan bağımsız olarak oluşturulmuş eikozanoidlerdir. Lökotrienler inflamasyon, alerji ve astımda önemli rol oynamaktadır. Etkileri, lökotrien reseptörlerini bloke eden montelukast ve zafirlukast gibi ilaçlarla etkilenebilir. Bir başka yaklaşım da, zileuton gibi bir ilaçla lipoksijenaz enzimini seçici bir şekilde bloke ederek lökotrien sentezini inhibe etmektir. Bu ilaçların sadece kemik rezorpsiyonunu inhibe etmekte kalmadıkları, aynı zamanda kemik birikimini de teşvik ederek ortodontik diş hareketini azalttıkları gösterilmiştir (Şekil 2.1) (188).

2.6.2.2. Tromboksanlar

Tromboksanlar vazokonstriktörler gibi davranarak trombosit agregasyonunu kolaylaştıran ajanlardır. Ağız boşluğunda inflamasyon durumunda örneğin derin periodontal cepte artan miktarlarda bulunmaktadır (189).

Gurton ve ark. (17) tromboksan A₂ analogu olan U 46619'u, lokal olarak uyguladığında, 20 cN'luk bir ayırma kuvveti ile uyarılan rat keser dişlerinde ortodontik diş hareketini önemli ölçüde hızlandığını belirtmişlerdir. U 46619'un, yapılan kesitsel taramalarda multinükleer osteoklastların sayısını ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu belirgin şekilde arttırdığı ve bu şekilde ortodontik diş hareketini belirgin şekilde hızlandırdığı izlenmiştir.

Buna karşın Işimer (22) tromboksan A₂'nin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini incelediği araştırmasında; 90 adet ratın alt çene birinci molar dişleri üzerine mezial yönde 20 gr kuvvet uygulayan kapayıcı zemberek takmış ve tromboksan A₂'yi

mukoza altına enjekte etmiştir. Araştırmacı elde edilen bulgular ışığında tromboksan A₂'nin ortodontik diş hareketi üzerinde kayda değer bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

2.6.2.3. Prostatiklinler

Prostatiklinlerin trombositler üzerindeki etkisi, platelet agregasyon inhibisyonu ve vazodilatasyondur. İskemik koşulların ve pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisinde sentetik prostatiklin (epoprostenol) veya iloprost gibi analoglar kullanılır (19).

Prostaglandin analoglarının diş hareketini belirgin şekilde artırdığı (17), her ne kadar trombosit agregasyonu ve vazodilatasyon üzerindeki etkileri zıt olsa da, prostatiklin ve tromboksan analoglarının ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri benzer bulunmuştur. In vitro bulgulara göre, tromboksan veya prostatiklin reseptörlerinin uyarılması, COX-2'nin upregülasyonuna neden olur ve buna bağlı prostaglandin sentezi artar. Dolayısıyla, prostatiklin ve tromboksan analogu ilaçlar prostaglandinlerin sentezini artırır ve böylece dolaylı olarak ortodontik diş hareketi hızlanır. Tromboksanlarda olduğu gibi prostatiklinlerin sentezi NSAİİ'lar tarafından engellenir (190).

2.6.2.4. Prostaglandinler

Prostaglandinler inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca düz kas hücreleri, trombosit agregasyonu, periferik sinir uçları ve kalsiyum homeostazi üzerinde de etkileri vardır. Misoprostol gibi sentetik prostaglandin analogları peptik ülserlerin önlenmesi ve doğum indüksiyonu da dahil olmak üzere çeşitli koşullar için kullanılır (19).

Prostaglandinlerin özellikle PGE₂'nin, hem osteoklast sayısını artırdığı, hem de bunlara daha tırtıklı bir yapı kazandırdıkları (189), COX-2'yi indükleyerek etkilerini otoamplifiye ettiği bildirilmektedir (190). PGE₂'nin yalnızca kemik iliği içinde bulunan osteoklast formasyonuna etki etmediği, aynı zamanda direkt olarak osteoklast prekürsörlerini etkileyerek osteoblastik farklılaşma üzerinde de etkin bir rol oynadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte PGE₂ enjeksiyonunun cAMP'de meydana gelen artış yoluyla kemik yapımı ve yıkımında artışa neden olarak diş hareketini hızlandırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (191-194). 0,1 ile 1,0 µg arasında PGE₂

konsantrasyonunun ortodontik diş hareketini hızlandırmak için yeterli olduğu, tek doz PGE₂ enjeksiyonunun ratlarda 2 ve 4 haftalık aralıklarla çoklu enjeksiyonlara benzer ortodontik diş hareketi geliştirdiği, daha yüksek konsantrasyonda PGE₂'nin, kök rezorpsiyonunu artırdığı bildirilmiştir (192).

2.6.3. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Sülfat (CPP-ACP)

Crowther ve ark.'nın (195) dental plak üzerinde stabilizasyon etkisi gösteren ve antikaryojenik etkinliğinden dolayı son dönemde oldukça geniş kullanım alanına sahip olan kazein fosfopeptid amorf kalsiyum sülfatın (CPP-ACP) OOİKR üzerinde etkinliğini araştırdıkları mikro-BT çalışmalarında, CPP-ACP'nin antisementoklastik ve anabolik etkilerinden dolayı, hem diş hareketini hem de OOİKR'nu azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2.6.4. Östrojen

Kemik metabolizmasını etkileyen diğer bir ajan östrojen hormonudur (165). Östrojenlerin kemik dokusundaki yararlı etkileri, kemik rezorpsiyonunu azaltmalarındır. Östrojenlerin osteoklast formasyonunu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle eden IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin üretimini inhibe ettikleri gösterilmiştir (196,197). Tüm bunlardan yola çıkarak östrojen içeren oral kontraseptiflerin ortodontik diş hareketi hızını azalttığı sonucu çıkarılmaktadır (21).

2.6.5. Kalsitonin

Kalsitonin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğinden dolayı osteoporoz tedavisinde kullanılan bir ajan olmakla birlikte (198) diş hekimliği alanında yapılan çalışmalar kalsitoninin santral sinir sistemini etkileyerek ağrının azaltılması (199,200) ve prematür diş sürmesinin engellenmesi (201) için kullanılabileceği bildirilmiştir. Diş hareketi ve kök rezorpsiyonu açısından ise Guan ve ark. (202) kalsitonin enjeksiyonu yapılan ratlarda ortodontik diş hareketi miktarının, OOİKR'nun ve osteoklast sayısının doz bağımlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Kalsitonin enjeksiyonunun kök rezorpsiyonunu azaltacak bir medikament olarak ya da tedavi sonrası relapsın önlenmesi amacıyla yardımcı bir ortodontik yaklaşım olabileceğini belirtmişlerdir.

2.6.6. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kalsiyuma karşı yüksek bir afiniteye sahip olan, kemik rezorpsiyonuna maruz kalmış bölgelerde hidroksiapatiti hedef alan, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltan, osteoklastların kendi sınırlarını kaybederek ve aktivasyonlarını yitirerek programlanmış hücre ölümüne (apoptosis) maruz bırakan ajanlardır (203).

Bifosfonatların ortodontik diş hareketi üzerine etkisini gösteren bulgular diş hareketi miktarını azalttığı (88) ve bu etkinin doz bağımlı olduğu yönündedir (20). OOİKR açısından ise literatürde bifosfonatların kök rezorpsiyonunu artırdığını (88) ya da azalttığını (20) gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.6.7. Vitaminler

2.6.7.1. Askorbik asit (Vitamin C)

C vitamini, osteoklastların ve osteoklast progenitör hücrelerinin uzun süre ortamda kalmalarını ve çoğalmalarını (204,205) aynı zamanda tip 1 kollajen sentezi, integrinlerle etkileşim, protein kinaz aktivasyonu, osteoblast spesifik transkripsiyon faktörünün fosforilasyonu ile kök hücrelerinin osteoblastlara farklılaşmasını sağlamakta ve kemik remodelinginde önemli bir rol almaktadır (206). Osteoklast proliferasyon miktarı ortodontik diş hareketi miktarını değerlendirmede indikatör olsa da diş hareketi süreci kemik rezorpsiyonu ve apozisyonunu içeren bir süreç olduğundan osteoblast farklılaşması da önem arz etmektedir.

C vitamini eksikliğinin, osteogenezisin sekteye uğramasına, PDL düzeninin bozulmasına, kemik rezorpsiyonunun artmasına ve azalmış ortodontik diş hareketine neden olabileceği gösterilmiştir (207-209).

McCanlies ve ark. (210) C vitamininin ortodontik diş hareketi ve stabilitesi üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve günlük 1 mg, 0,25 mg ve hiç C vitamini verilmeyen gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının benzer olduğunu fakat ortodontik diş hareketi sonrası stabilitenin 1 mg C vitamini verilen grupta daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Basınç bölgesinde rezorpsiyon, gerilim bölgelerinde ise eş zamanlı osteoblastik aktivite de meydana gelen artışın C vitamini varlığında daha stabil diş hareketine neden olduğunu düşündürmektedir.

2.6.7.2. 1,25 Dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)₂D₃, Vitamin D3)

1,25 dihidroksikolekalsiferol vitamin D'nin en aktif formudur. Kalsiyum ve fosfat serum seviyelerini, intestinal geri alım ve böbreklerden absorpsiyonunu indükleyerek regüle etmekte, kemik depozisyonunu hızlandırmakta ve parathormon salınımını inhibe etmektedir (21).

1,25 dihidroksikoleskiferolün intraligamental enjeksiyonlarının, osteoklastların sayısını arttırdığı ve hafif kuvvetlerle diş hareketi miktarını arttırdığı gösterilmiştir (83).

D vitamini reseptörlerinin (VDR) hem osteobastlarda hem de osteoklast prekürsörleri ve aktif osteoklastlarda olduğu (21), bundan dolayı D vitamininin sağladığı dengeli kemik döngüsünün, vitaminin yerel uygulanmasına karşı ortodontik diş hareketi miktarını artırdığı tespit edilmiştir (193).

2.6.7.3. E vitamini

E vitamini membran lipidlerini oksidatif saldırılara karşı koruyan, yağda çözünebilir, güçlü biyolojik bir antioksidan olmasının yanında, aynı zamanda IL-1, IL-6, PGE₂ ve TNF- α gibi kemik rezorpsiyonunu artıran mediyatörlerin üretimini baskılayan bir ajandır (211). Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular, E vitaminin kemik dokusunun kalsiyum içeriğini ve mekanik özelliklerini geliştirdiğini göstermektedir (212).

Bolat (213) intraligamenter ve sistemik olarak verilen E vitamininin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, E vitaminin ortodontik diş hareketi miktarında herhangi bir etkisi olmadığı, bununla birlikte gerilim bölgesinde E vitaminin kemik formasyonuna olumlu katkısı olduğu sonucuna ulaşmıştır.

2.6.7.4. A vitamini (Retinol)

A vitamini olarak bilinen retinolün yapısı 1931 yılında Karrer tarafından tanımlanmıştır ve bu çalışma Karrer'e Nobel Ödülü kazandırmıştır (214). Bu tarihten 12 yıl sonra retinol sentezlenmiş ve ticari olarak piyasaya sunulmuştur.

A vitamini (retinol) yağda çözünen, üç yapısal alana sahip küçük bir hidrofobik moleküldür ve bir halka, bir polien yan zincir ve bir polar uç grubundan oluşmaktadır (215). Görme periyodunun karanlık adaptasyonunda, fizyolojik

gelişimde, üremede, embriyonik gelişimin düzenlenmesinin yanı sıra A vitamini, osteoblastik ve osteoklastik aktivite üzerinde ve kemik remodelinginde önemli bir rol üstlenmektedir.

Literatürde A vitamininin, A vitamini eksikliğinin ve A vitamin analogu olan retinoidlerin kemik gelişimi ve idamesinde nasıl bir rol üstlendiği ayrıntılı olarak incelenmiştir yalnız ortodontik açıdan bu konuyu değerlendiren sadece 2017 yılında yayınlanan tek çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Nishio ve ark. (27) bir A vitamini analogu olan isotretinoinin ortodontik diş hareketi üzerine olan etkisini incelemiştir. Fakat literatürde isotretinoinin OOİKR ve ortodontik tedaviden bağımsız olarak meydana gelen kök rezorpsiyonu üzerine etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.6.8. A vitamini analogları (Retinoidler)

Retinoidler, A vitaminin üç yapısal alanının birbiriyle yer değiştirmesiyle türemiştir. Retinoid terimi, A vitamini olan retinolü, A vitamininin aldehid formu olan retinali ve asit formu olan retinoik asit ile A vitamininin sentetik analoglarını kapsamaktadır. Retinol A vitamininin ana dolaşım şeklidir, retinil ester karaciğerdeki formudur ve retinoik asit ana aktif metabolittir. Retinoidler hepatik sistem tarafından metabolize edilir ve safra veya renal yollardan dışarı atılır. A vitamini insan vücudu tarafından sentez edilemez. Başlıca besin kaynakları, karotenoid pigmentli bitkiler (örneğin tatlı patatesler ve havuçlar) ve hayvanların karaciğeridir. Bir kez emildiğinde, A vitamini şilomikron olarak ince bağırsağın proksimal kısmında emilir. Retinoidlere bağlanan iki ana sınıf reseptör vardır. Bunlar retinoid bağlayıcı proteinler ve retinoid nükleer reseptörleridir (215).

2.6.8.1. Retinoidlerin etki mekanizması

Retinoid etkisinin anlaşılmasındaki en büyük olay retinoidler için nükleer reseptörlerin keşfidir. Retinoidler, temel olarak retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörleri (RXR) olarak nitelendirilen iki ayrı nükleer reseptör grubu üzerinden etki gösterirler. Bu reseptörler, DNA üzerindeki hedef sekanslara bağlanarak gen transkripsiyonunu aktive ederler. RAR ve RXR'ler karmaşık reseptör tipleri olup her birinin α , β , γ olmak üzere alt tipleri vardır. İnsan osteoblastlarında RXR α , RAR α , RAR β , RAR γ (216), osteoklastlarda ise RAR α ve RXR β varlığı

(217) gösterilmiştir.

Bu nükleer reseptörler DNA'ya çiftler halinde bağlanır. Bu bağlanma homodimer (RXR/RXR) ya da heterodimer (RXR/RAR) şekilde olabilir. RAR fonksiyonel olarak RXR'ler ile her zaman heterodimer halinde bulunur. Oysa RXR'ler heterodimer veya homodimer halinde hareket edebilir ve vitamin D reseptörü (VDR), tiroid hormon reseptörü gibi diğer birçok reseptörlerle çiftler oluşturabilir (215).

2.6.8.2. Retinoidlerin Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri

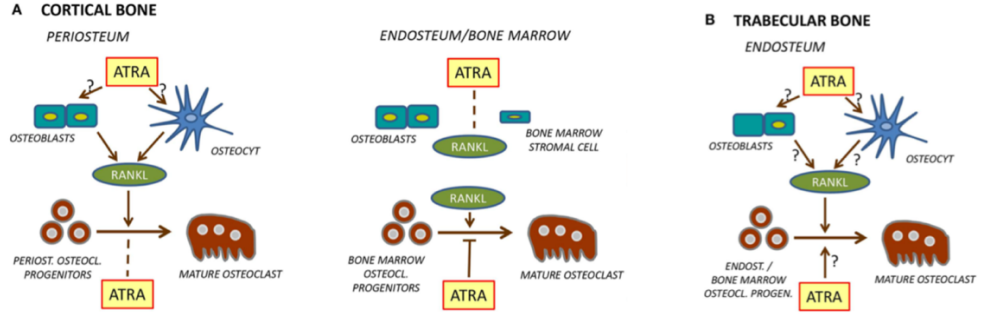
A vitamininin embriyolojik dönemden itibaren kemik gelişimi üzerinde pozitif etkileri olmakla birlikte bir A vitamini analogu olan retinoidlerin oluşturduğu hipervitaminoz A tablosunun hayvanlarda deneysel olarak uzun kemiklerin korteksinin incelmeye neden olduğu ve spontan kırık oluşturduğu 1920'li yılların başlarından beri bilinmekte ve günümüze kadar yapılan çalışmalarda da serumda artmış A vitamininin kortikal kemik kütlede azalmaya ve kortikal kemiğin periosteal tarafında osteoklast sayısında artmaya neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte 1980'li yıllarda kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda retinoidlerin kemiğin tüm bölgelerinde rezorptif etkilere neden olduğu iddia edilse de günümüze yakın yapılan çalışmalarda retinoidlerin kemiğin farklı bölgelerinde farklı etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

Kneissel ve ark. (218) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada kortikal kemiğin periosteal yüzünde meydana gelen rezorptif değişimlere karşılık trabeküler kemikte osteoklast sayısının azaldığını, yalnız bu azalmaya paralel olarak trabeküler kemik yoğunluğunda herhangi bir azalmanın bulunmadığını, hatta trabeküler bölgede kemik mineral yoğunluğunda hafif bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca retinoidlerin periosteal osteoblastik inhibisyonundan söz etmiş yalnız trabeküler bölgede böyle bir etkinin olmadığını belirtmişlerdir.

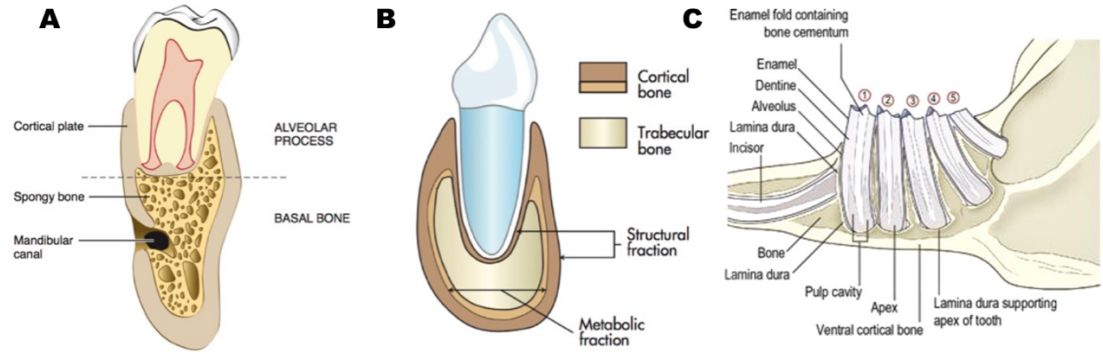
Lind ve ark. (219) ise retinoid tedavisinin trabeküler kemik yoğunluğunu azalttığını fakat trabeküler kemikte osteoklast sayısının değişmediğini ileri sürmüşlerdir. Alkalen fosfataz (ALP), OPG ve RANKL gibi osteoblast ekspresyonu belirteçlerinin retinoid verilen ratların kemik iliğinde arttığını bildirmişler ve endosteal kemiğin hipervitaminoz A durumunda mineralizasyonunun arttığını göstermişlerdir. Özetle kortikal kemiğin periosteal ve endosteal yüzeyinde meydana gelen rezorpsiyon belirteçleri konusunda mutabakat sağlansa da retinoidlerin trabeküler kemik

üzerindeki etkileri konusunda soru işaretleri bulunmaktadır (Şekil 2.2).

Diş hareketi süreci hem kompakt hem de trabeküler kemik içerisinde gerçekleşmekte ve retinoidlerin bu süreç üzerine olan etkisi henüz bilinmemektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.2. Retinoidlerin kemiğin farklı bölgelerindeki etki mekanizması (220). ATRA (All trans retinoic acid).



Şekil 2.3. (A ve B). Dişi çevreleyen alveol kemiğinin yapısı. Dişi içerisinde barındıran alveolar çıkıntının en perifer kısmı kortikal kemik tabakasıdır ve havers sistemi ve kompakt lameller kemik tarafından oluşturulmuştur. Kortikal kemiğin ince iç soket duvarı radyografide izlenen şekliyle lamina dura olarak adlandırılmaktadır ve kompakt kemik özelliği taşımaktadır ve daha da içteki kansellöz kemik tarafından desteklenmektedir. Histolojik olarak, kalburumsu, alveol kemiğinin merkezi kısmı olan kansellöz kemikteki nörovasküler ağ ile PDL fibrilleri arasında bağlantı kurulmasını sağlayan birçok açıklık içermektedir. İki kompakt kemik tabakası arasında bulunan kansellöz kemik alveol kemiğini desteklemektedir (29,221). (C). Rat molar dişlerinde de insan molar dişlerine benzer olarak lamina dura varlığından söz edilmektedir (222).

Kemik hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalara bakıldığında ise retinol ve retinoik asit etkilerini bildirilen bulgular tartışmalıdır. Retinoidlerin osteoblast proliferasyonunda olumsuz etki gösterdiği yapılan çalışmalarda birbiriyle tutarlıyken, bu ajanların erken osteoblast farklılaşma belirteci olan ALP ölçümünde verdiği sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Osteoklast kültürlerindeki bulgular ise kültür sistemine, osteoklastların kaynağına ve muhtemelen türlere bağlı olarak farklılık

göstermekte ve inhibe edici ve uyarıcı etkilerden söz edilmektedir.

Retinoik asitin hücre kültürü çalışmalarında rat ve tavuk osteoblastlarında kollajen mRNA sentezinde azalma (223,224), fare osteoblastlarında osteokalsin mRNA ekspresyonunun inhibisyonu (225), ratlarda artan kollajenaz mRNA ekspresyonu ve kollajen degradasyonu (226) ile osteoblastik özellikleri değiştirdiği gösterilmiştir.

Biyokimyasal çalışmalar reseptör düzeyinde A ve D vitaminleri arasındaki antagonizmayı ve paratiroid hormonu gibi kalsiyum düzenleyici hormonlarla etkileşimi göstermektedir.

Vitamin D, kalsiyum ve fosfor homeostazında önemli rol oynamaktadır. Vitamin A ve D'nin aktif metabolitleri olan retinoik asit ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün nükleer reseptörler yoluyla gen ekspresyonunu düzenlediği bildirilmiştir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Vitamin D reseptörü (VDR)'ne bağlanırken; retinoik asit ya bir RAR'a ya da RXR'ye bağlanır. VDR'ler, RXR'ler ve RAR'lar etkinlik için dimerizasyona ihtiyaç duyar (örn. RAR-RXR veya VDR-RXR). VDR ve RAR'ler RXR'lerden biriyle birlikte, VDR'ler veya RAR'lardan oluşan heterodimerler olarak hedef genlerine bağlanırlar. Ligandları bağladıktan ve dimerleştikten sonra, reseptör-ligand kompleksleri, gen transkripsiyonunu aktive etmek veya bastırmak için spesifik DNA cevap elementleri (VD cevap elementleri, VDRE; RA cevabı elementleri, RARE) ile ilişkilendirilir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün VDR-RXR'ye bağlanması, kompleksi aktive ederek gen transkripsiyonunu başlatmakta veya baskı altına almaktadır (227).

Başka bir ifadeyle retinoik asitin kemik döngüsü üzerindeki etkisi D vitamininin kalsiyum üzerine olan etkisinin inhibisyonu yoluyla olmaktadır. Bu durum şu şekilde özetlenebilir: Retinoik asit RAR ve RXR reseptörleri üzerinden osteoklastik aktivite sağlarken, VDR reseptörü RAR üzerinden kontrol edilmektedir ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ VDR reseptörü üzerinden osteoklastik aktivite sağlamaktadır. Retinoik asit RAR'ı transkripsiyon aşamasında inhibe etmekte, bu inhibisyon VDR ile $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ etkileşimini ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün osteoklastlar üzerindeki etkisini azaltmaktadır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ genel olarak bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırarak kemik kalsiyum içeriğinin artmasını sağlarken; kemikte de osteoklastik aktivite ile kemik mineralizasyonunu şekillendirmektedir. Retinoik asitin transkripsiyon aşamasında RAR sentezi üzerine inhibisyonu ile VDR'yi inhibe etmesi

1,25(OH)₂D₃'ün osteoklastik aktivitesini azaltır. 1,25(OH)₂D₃'ün kemik üzerine etkisi olumlu yönde ve şekillendirmeye yönelikken, retinoik asit ise osteoklastik aktivitesi ile kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır. Dolayısıyla retinoik asit, 1,25(OH)₂D₃'ün kalsiyum absorpsiyonu üzerine olan etkisini inhibe etmekte, 1,25(OH)₂D₃'ün pozitif etkisini ortadan kaldırarak mineralizasyona zarar vermektedir.

Kemik retinoik asit ve 1,25(OH)₂D₃ için önemli bir hedefdir. 1,25(OH)₂D₃ doğrudan hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde etkilidir (21). Yüksek doz 1,25(OH)₂D₃'e kısa süreli maruz kalınması durumunda bile, rat kemik iliğinde osteoblast sayısının artması, kemik oluşumunun artması ve osteoklast insidansının azalması görülmektedir (228). 1,25(OH)₂D₃ insan ve rat osteoblastlarında osteokalsin mRNA ekspresyonunu yaptığı; insan ve fare osteoblastlarında ise osteopontin ve ALP mRNA'yı indüklediği gösterilmiştir (229). Retinoik asitin ise 1,25(OH)₂D₃'e kıyasla kemik üzerinde ters etkilere sahip olduğu düşünülmektedir.

2.6.8.3. İsoetretinoin (13-cis retinoik asit)

İsoetretinoin ilk kez 1955 yılında A vitamininden sentezlenmiş ve klinik olarak ise ilk kez 1973 yılında Avrupa'da psoriasis vakalarının tedavisi için, bu tarihten 3 yıl sonra ise ABD'de standart terapiye cevap vermeyen nodülözik aknenin tedavisi amacıyla kullanılmıştır (230).

Oral isoetretinoin ticari olarak 1982 yılında piyasaya sürülmüştür. Tipik olarak, etkinin gözlemlenebilir olması için 1-2 aylık terapiye ihtiyaç vardır. Önerilen günlük doz, ilk ay için 0,5 mg/kg'dır. Doz daha sonra yavaş yavaş maksimum 2 mg/kg'a kadar yükseltilebilir. Ortalama beş ay boyunca elde edilecek toplam doz 120-150 mg/kg arasında olmalıdır (215).

2.6.8.4. İsoetretinoinin klinik kullanımı

İsoetretinoin akne vulgaris için etkin ve gittikçe popülaritesi artan bir ilaç olsa da, aynı zamanda roza (gül hastalığı), periorofisyal dermatit, seboreik dermatit, folikülit, granuloma annulare, sarkoidoz, keratinizasyon bozuklukları, akut promiyelositik lösemi, kaposi sarkomu, baş boyun skuamöz hücreli karsinomu, yumurtalık karsinomu, nöroblastoma ve photoageing (güneşe bağlı yaşlanma) gibi geniş bir çerçevedeki çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (230).

2.6.8.5. Retinoidlerin yan etkileri

Brzezinski ve ark. (230) isotretinoin ile tedavinin 40 farklı yan etkisi olduğunu bildirmiştir.

Sistemik isotretinoin tedavisinin en sık karşılaşılan yan etkileri muköz membranlarda kuruma, burun kanaması ve kuruyan deridir. En önemli yan etkisi ise teratojenitedir (230).

Diğer yan etkileri; kuru dudaklar ve ayrıca daha ciddi olarak A hipervitaminozunda gözlenen etkilere benzer kırılma riskini artıran kemik mineral yoğunluğunun azalması, karaciğer lezyonları, kemik büyümesinin engellenmesi, kolesterol ve trigliseritlerdeki artış, karaciğer enzimleri ve alkalın fosfatadaki değişiklikler gibi laboratuvar değişiklikleridir (231).

Kemik dokusu ile ilgili bazı raporlar aşırı retinoid alımının Ward üçgeninde kemik yoğunluğunda %9'luk bir azalma, tendon ve bağların hiperostotik değişiklikleri veya kalsifikasyonu, epifizlerin erken kapanması, artmış kemik rezorpsiyonu, osteoklastların sayısında ve boyutunda artış ve kırıkdağın bozulması gibi etkileri olduğunu göstermiştir (231).

Literatürde, isotretinoin kullanımının yan etkilerinin dozaj ve tedavinin süresine bağlı olduğu konusunda fikir birliği vardır (26).

2.6.8.6. Retinoidlerin stomatognatik sistem üzerine etkileri

Literatürde retinoidlerin stomatognatik sistem üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Bergoli ve ark.'nın (26) isotretinoin verilen ratlarda diş çekimi sonrası alveol kemiği iyileşmesini değerlendirdiği çalışmada 2 aylık 32 adet rat 12 tanesi kontrol, 20 tanesi ise deney grubu olmak üzere ikiye, deney grubunda her grupta 5'er rat; kontrol grubundaki ratlar ise her grupta 3'er rat olmak üzere 4 alt gruba ayrılmış ve deney grubundaki tüm ratlara diş çekiminden önce 30 gün boyunca günlük 7,5 mg/kg isotretinoin verilmiştir. Deney grubundaki ratlardan diş çekimi sonrası 7. gün, 21. gün, 28. gün ve 90. gün 5'er rat kurban edilmiştir. Kurbanlamaya kadar ratlara isotretinoin verilmeye devam edilmiştir. İsoetretinoin verilmeden önce ve kurbanlama sırasında serum kalsiyum düzeyini belirlemek için ratlardan kan örneği alınmıştır. Kontrol grubundaki ratlara ilaç yerine serum fizyolojik verilmiş ve deney grubuna uygulanan prosedür izlenmiştir. Deney grubunda kontrol grubuna göre tüm zamanlarda alveoler tamirin hızlandığı tespit edilmiş ve serum

kalsiyum düzeyinin deney gruplarında 21., 28. ve 90. günde başlangıç seviyesine göre önemli derecede azaldığı bulunmuştur (26).

İsotretinoinin ortodontik diş hareketi ve periodontal iyileşme üzerine etkisinin incelendiği mikro-BT çalışmasında Nishio ve ark. (27) 32 ratı 2 deney 2 kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayırmış ve isotretinoin verilen 8 ratın 1. molar dişine unilateral olarak; 8 ratın ise bilateral olarak birinci molar diş çekimi sonrası 2. molar dişine ve tek taraflı olarak 7 gün boyunca 50cN ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Kontrol grubundaki ratlara da benzer işlemler uygulanmış ve çalışma boyunca ayçiçek yağı verilmiştir. Diş çekimi, yara iyileşmesini ve ortodontik diş hareketinin yeni diş çekimi yapılmış alana doğru yapılmasının etkilerini değerlendirmek için gerçekleştirilmiştir. Diş çekimi yapılan deney ve kontrol gruplarındaki hayvanlarda kemik hacmi yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiş, diş çekimi yapılmayan kontrol grubu ile deney grubu arasında kemik hacminde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte, isotretinoin verilen gruplarda iltihaplı ve hematopoietik hücreler ve kan damarları içeren geniş medüller boşluklarla infiltr edilmiş daha parçalanmış ince bir kemik ve isotretinoin verilmeyen gruba kıyasla VEGF-C (Vascular Endothelial Growth Factor)'nin belirgin şekilde yükseldiği izlenmiştir. Kontrol grubundaki ratların interradiküler kemiğinde, küçük medüller alanlarla dağılmış iyi organize olmuş kalın bir trabeküler kemik görülmüştür. Her iki grup arasında diş çekimi sonrası yapılan COX-2 ve IL-1 β etiketlemelerinde önemli bir fark gözlenmemiştir.

Diş çekilmeyen gruplara kıyasla diş çekimi yapıldıktan sonra ortodontik diş hareketi yaptırılan ratlarda ortodontik diş hareketinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Sonuçlar, diş çekiminin ortodontik diş hareketi ve alveol kemiğinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. İsotretinoinin ise, ortodontik diş hareketi ve kemik volumetrik değerlendirmesinde diş çekimi yapılan ya da yapılmayan gruplarda önemli bir etkiye neden olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak isotretinoinin ortodontik diş hareketi miktarını etkilemediği, maksiller kemik hacminde bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmektedir (27).

Sharma ve ark. (232) isotretinoin tedavisi altında olan ya da 3 ay öncesine kadar tedaviyi bırakan ve bu süreçte üçüncü molar diş çekimi operasyonu geçiren yaşları 12-27 arasında değişen, 24 ünün sigara kullanmadığı ya da pasif içici olmadığı

26 hasta (18 erkek, 8 kadın) üzerinde yaptıkları çalışmada postoperatif alveolar osteitis (dry socket syndrome) ile karşılaşma oranını diş çekimi operasyonu sonrası alveolar osteitis geçiren populasyona göre daha yüksek seviyede olduğunu bulmuşlardır. Populasyonda çekim sonrası alveolar osteitis komplikasyonu oranının %3-5, çalışmada ise %11,4 olduğunu bildirmişlerdir. Alveolar osteitis için risk faktörleri ileri yaş, sigara kullanımı, daha önce alveolar osteitis geçirme hikayesi, diş ya da dişeti enfeksiyonu ya da iatrojenik faktörlerdir. Araştırmacılar bu faktörlerin çalışma grubundaki hastalar için risk faktörü olmadığını, yaş ortalamasının düşük olmasından dolayı daha düşük oranda alveolar osteitis beklediklerini bildirmişlerdir.

Oliveira ve ark. (231) isotretinoin verilen ratların parietal kemikleri üzerinde cerrahi olarak kavite oluşturarak kemik tamir sürecini analiz ettikleri çalışmada yeni kemik oluşumunun isotretinoin verilen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır.

Wang ve ark. (233) isotretinoin olmasa da bir retinoid olan ATRA'nın periodontal dokular ve periodontitis üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, P. gingivalis ile enfekte edilmiş periodontal dokulara ATRA'nın periodontal dokulara inflamatuvar hücre infiltrasyonunun önlenmesi, alveolar kemik rezorpsiyonunda azalma yönünde pozitif katkısı olduğunu bildirmişlerdir. Deney gruplarında P. gingivalisle enfekte edilmiş gingival dokularda IL-17A ekspresyonunda azalma; IL-10, TGF- β 1 ekspresyonunda artma bulunmuş ve ATRA'nın periodontal dokularda antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir.

Tablo 2.1. Literatürde retinoidlerin stomatognatik sistem üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar.

Yazarlar	Yıl	Örnek Sayısı&Cinsiyeti	İlaç	Yapılan Analizler	Çalışma Konusu	Çalışma Süresi (Gün)	Sonuç
Shibuya ve ark. (234)	2005	Hücre kültürü	İsotretinoin	Von Kossa boyaması	İsotretinoinin PDL hücreleri üzerine etkisi	-	İnsan periodontal ligament hücrelerinin osteoblast ve sementoblast hücrelerine farklılaşması üzerine potansiyel negatif düzenleyici
Bergoli ve ark. (26)	2010	32 rat (Erkek)	İsotretinoin	Histolojik Biyokimyasal	Diş çekimi sonrası soket iyileşmesi	90	Alveol kemik tamirinde hızlanma Serum Ca düzeyinde düşme
Oliverira ve ark. (231)	2012	33 rat (erkek)	İsotretinoin	Histomorfometrik	İsotretinoinin kafa kemiklerinde tamir mekanizmaları üzerine olan etkisi	90	Yeni kemik oluşumunun isotretinoin verilen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek, fakat istatistiksel olarak anlamlı değil
Sharma ve ark. (232)	2012	26 insan (18 Erkek, 8 Kadın)	İsotretinoin	Prevelans	Diş çekimi sonrası alveolar osteitis prevelansı	90	İsotretinoin alan bireylerde daha yüksek alveolar osteitis prevelansı
Wang ve ark. (233)	2014	12 fare (dişi)	ATRA	Histolojik *RT-PCR Akış sitometresi Spektrofotometri	ATRA'nın periodontitis üzerine etkisi	35	Deney gruplarında periodontal dokulara inflamatuvar hücre infiltrasyonunun önlenmesi, alveolar kemik rezorpsiyonunda azalma Deney gruplarında P. gingivalis ile enfekte edilmiş gingival dokularda IL-17A ekspresyonunda azalma; IL-10, TGF-β1 ekspresyonunda artma, antiinflamatuvar etki

Nishio ve ark. (27)	2017	32 rat (erkek)	İsotretinoin	Mikro-BT İmmunohistokimyasal	ODH Diş çekimi sonrası periodontal iyileşme	37	Çekim sonrası her iki grupta çekim boşluğuna doğru olan ODH'nde hızlanma Diş çekimi yapılmayan gruplarda ODH her iki grupta benzer İsotretinoin grubunda hematopoetik hücreler ve kan damarları daha yoğun, geniş medüller alanlar, VEGF-C yoğun Her iki grupta COX-2 VE IL-1 benzer Kontrol grubunda küçük medüller alanlar, kalın trabeküler kemik
----------------------------	------	----------------	--------------	---------------------------------	---	----	--

*Reverse Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

2.7. Kök Rezorpsiyonunun Tanısında ve Değerlendirilmesinde Kullanılan Geleneksel Araç ve Yöntemler

Literatürde OOİKR'nun radyografiler (73,235), ışık mikroskobu (124), taramalı elektron mikroskopisi (SEM) (107,236,237), bilgisayarlı tomografi (BT) (121,238) ile tespit edildiği görülmektedir.

Radyografik değerlendirme ortodontik teşhis sürecinde önemli bir adımdır. Panoromik ve sefolometrik filmler tedavi öncesi rutin olarak alınmaktadır. Fakat bu grafilerin sınırlamaları vardır. Görüntü kalitesinin iyi olması için hastanın konumlandırılması ve anatomik yapıların focal-trough ile yakınlığı önem arz etmektedir. Örneğin çene ucunun yanlış konumlandırılması sert damak ile maksiller kesici diş köklerinin süperpozisyonuna neden olabilmektedir (239).

Periapikal filmlerin daha iyi detay vermesi ve daha az distorsiyon içermesi açısından panoromik filmlere üstünlüğü vardır. Panoromik filmler teşhis için yeterli olurken, periapikal patolojilerin teşhisinde periapikal filmler daha detaylı bilgi vermektedir (240).

Sameshima ve Asgarifar (239) panoromik radyografilerle saptanan rezorpsiyon ölçüm miktarının, periapikal grafilere ölçülenlerden %20 oranında daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Armsrtong ve ark. (241) da kök rezorpsiyonunun değerlendirilmesinde panoromik grafilere güvenilir bir yöntem olmadığını belirtmişlerdir. Periapikal radyografiler ise panoromik radyografiye kıyasla daha yüksek çözünürlük sağladığı ve BT taramalarına kıyasla hastanın daha az radyasyona maruz kalması sebebiyle klinik olarak OOİKR'nu değerlendirmek için en sık kullanılan yöntemdir (239). Konvansiyonel radyografilerin iki boyutta aktardığı bilgi bukkal ve lingual defektlerin izlenmesine imkan vermemektedir (103).

BT taramasının, kök rezorpsiyonunun klinik tespiti ve miktarının belirlenmesinde 2 boyutlu radyografilere kıyasla önemli bir avantajı vardır, ancak yüksek maliyeti ve yüksek radyasyon maruziyeti klinik kullanımı sınırlar. Bununla birlikte diş hekimliği alanında kullanılan Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) sisteminde radyasyon dozu panoromik grafilere göre yüksek olmakla birlikte konvansiyonel tomografilerde kullanılan dozun %8'i kadardır (242). Ayrıntılı

incelemeye imkan sağlaması nedeniyle KIBT'in, radyasyon dozu ve maliyeti azaltılarak daha yaygın kullanım alanına sahip olması beklenebilir.

Klinikte kök rezorpsiyonunun teşhisinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin yanında deneysel çalışmalarda kullanılan metodlar da bulunmaktadır.

Histolojik kesit alınarak ışık mikroskopisi altında inceleme ile alveol kemiğinin mikromimarisi ve OOİKR iki boyutlu olarak değerlendirilebilir. Histolojik yöntemler, rezorbe kök yüzeyindeki başlangıç doku reaksiyonlarını inceleyebilmek, rezorbe alanların iyileşme mekanizması ve hücresel süreci anlayabilmek için çok sayıda kök rezorpsiyonu çalışmasında tercih edilmiştir. Histolojik incelemeler, radyografi ile karşılaştırıldığında çok küçük rezorpsiyon lakünalarının tespitini mümkün kılması açısından avantajlıdır. Kök rezorpsiyonunun sayısal ölçümü söz konusu olduğunda ise histolojik kesit alma sırasında materyal kaybı ve tekniğin hassasiyeti nedeniyle güvenilir olmayabilir. Ayrıca bu yöntemlerle örneklerin hazırlanması sofistike işlemler gerektirmekte ve kemik histomorfometrisindeki longitudinal değişimler izlenememektedir.

SEM seri kesitlerden elde edilen histolojik modelin sağlayamadığı detay ve çözünürlüğü sağladığı için önerilmektedir. Diğer bir inceleme yöntemi olan transmisyon elektron mikroskopisi, kök rezorpsiyonu sürecini ve tamir olaylarını ultrastrüktürel detaylarını anlamaya olanak sağlayan bir yöntemdir.

Tüm bu yöntemlerin yanı sıra günümüzde deneysel çalışmalarda altın standart olarak kabul edilen mikro-BT sistemi alveol kemiğinin mikromimarisinde gerçek zamanlı üç boyutlu olarak meydana gelen değişimleri ve diş hareketi sırasında meydana gelen OOİKR'nu gözlemlemek için yeni bir yaklaşımdır.

2.8. Kök Rezorpsiyonunun Tanısında ve Değerlendirilmesinde Kullanılan Güncel Yöntemler

2.8.1. X-Işını Mikro Tomografisi (Mikro-BT)

Bilgisayarlı tomografinin 1970'li yılların başlarında geliştirilmesiyle materyallerin ya da dokuların yoğunluklarının uzaysal dağılım haritaları çıkarılarak farklı açılardan elde edilen görüntüler birleştirilip üç boyutlu görüntüler elde edilmiştir (243). BT, X-ışınının bilgisayar teknolojisi ile birleşmesinin ürünüdür ve 1-2 mm kalınlıkta kesitler halinde görüntü alır. Örnekten alınan kesit sayısının çokluğu, yani kesit kalınlığının ince olması görüntünün çözünürlüğünün artmasını sağlamaktadır

(244). Çözünürlüğün artırılmasını sağlamak için kesitsel kalınlığı mikrometre (μm) cinsinden ifade edilen mikrotomografi cihazları geliştirilmiştir. Mikro-BT ilk olarak 1982 yılında Elliott ve Dover tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Mikro-BT tarayıcılar 5-50 μm kalınlıkta kesit alarak yüksek çözünürlüklü taramaları olanaklı kılmaktadır. Mikro-BT taramasında taranan nesne kendi etrafında belirli bir dar açıyla toplamda 180° ya da 360° dönerken örnekten seri kesitsel görüntüler elde edilir. Kesitsel görüntülerin birleştirilerek rekonstrükte edilmesi ile 3 boyutlu modeller oluşturulur.

Mikro-BT diş hekimliğinde endodonti alanında kök kanal morfolojisinin analizi, kök kanal şekillendirmesinin değerlendirilmesi (245), implant ve implant çevresi kemik kalınlığının değerlendirilmesi (246), mine kalınlığının ölçülmesi ve dişlerin mineral konsantrasyonunun belirlenmesinde (247) kullanılmaktadır.

Ayrıca Mikro-BT sayesinde kök rezorpsiyonu krateri gibi çok küçük örneklerin rekonstrüksiyonu ve ilgili yazılım programları sayesinde rezorpsiyon kraterinin hacimsel ölçümü yüksek hassasiyette yapılabilmektedir (104,248-250).

Mikro-BT kök yüzeyinin 3 boyutlu değerlendirilmesine olanak sağladığı için günümüzde çok sayıda ortodontik tedavi ile ilişkili kök rezorpsiyonu çalışmasına konu olmuştur (38,114,155,249).

2.8.1.1. Sky-Scan 1172 desktop XTM cihazı

Mikroskop ve mikrotomografi için kullanılan kompakt masaüstü bir sitemdir. Komponentleri, X ray shadow mikroskopik sistem ve tomografik rekonstrüksiyon yazılımı bulunan bir bilgisayardır. Örnek üzerinde hasar oluşturmaksızın iç yapısını da içerecek şekilde iki boyutlu kesitsel (x-ray shadow) projeksiyonlar oluşturarak bunların yazılım yardımıyla üç boyutlu hale getirilmek üzere yeniden yapılandırılmasını sağlar. Sky Scan, hüzme ışınli x-ışını kaynağına ve 0,5 μm 'ye kadar varan uzamsal çözünürlüğe sahip beşinci kuşak bir tarayıcıdır. Örnek, cihaz içinde dönen bir platforma oturtulur. Yüksek radyoopak yapıların incelenmesinde 360° 'lik rotasyonlar kullanılır. Platformun x-ışın kaynağına olan mesafesi magnifikasyonu belirler. X-ışını dedektörü 1024x1024'lük yüksek çözünürlüğe sahiptir. Elde edilen görüntülen 16 bit'lik TIFF (Tagged Image File Format) formatında kaydedilir.

Görüntünün elde edilmesi tamamlandıktan sonra aksiyal kesitlerin teker teker yapılandırılması Feldkamp cone beam algorithm (Cone beam reconstruction 2.13,

SkyScan-1072) yazılımı ile gerçekleştirilir. Böylece aksiyal iki boyutlu görüntüler 8 bit'lik gri skala dinamik aralığında 1024x1024 pixel'lik Bitmap (BMP) verilerine dönüştürülerek kaydedilmiş olur.

İki boyutlu aksiyal kesitlerin üç boyutlu görüntülere dönüştürülmesi ise ayrı bir yazılım olan VG StudioMax version 1.2 (Volume Graphics, GmbH, Heidelberg, Germany) yardımıyla gerçekleştirilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Planlanması ve Deney Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun (AİBU HADYEK) 14.12.2016 tarihli ve 2016/47 sayılı onayı ile etik olarak uygun bulunmuştur (EK-1). Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Birimi (AİBU-BAP) tarafından 2017.06.03.1163 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışma; prospektif, randomize, kontrollü hayvan deneyi olarak planlanmıştır. Gücün %98, p düzeyinin 0,001, standart sapma değerinin yaklaşık olarak 3,00 olduğu durumda 4*4'lük desen için yapılan power analizinde her koşul için gereken denek sayısı 5 olarak hesaplanmıştır. Fakat denek sayısı, deneklerin kaybı ve benzer çalışmalarda kullanılan denek sayısı göz önüne alınarak tüm gruplarda denek sayısı 1 artırılarak toplam denek sayısı 90 olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 9-10 haftalık, 200-250 gr ağırlığında standart laboratuvar pelet yemi (Optima, Besin Maddeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş., Kırıkkale, Türkiye) ve su ile hayvanların istedikleri kadar (ad libitum) beslenen 90 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanılmıştır. Ratlar altılı gruplar halinde çalışma sonuna kadar polikarbonat kafeslerde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda, 19-21°C oda ısısı ve %45-60 nem oranı olan özel odalarda tutulmuştur (Resim 3.1). Hayvanların işaretlenmesi, kulak üzerine numarator zımbalanması yoluyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız için 90 adet rat rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Ratların gruplandırılması Tablo 3.1 ve Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Resim 3.1. Ratların gruplar halinde barındırılması.

Tablo 3.1. Deneş gruplarının planlanması.

GRUP ADI	SAYI	DENEY GRUBUNA UYGULANACAK İŞLEMLER
SF	24	Serum fizyolojik grubu
SF-30	6	30 gün boyunca serum fizyolojik verilen grup
SF-37	6	30 gün serum fizyolojik verildikten sonra 7 gün ODH gerçekleştirilen grup
SF-44	6	30 gün serum fizyolojik verildikten sonra 14 gün ODH gerçekleştirilen grup
SF-51	6	30 gün serum fizyolojik verildikten sonra 21 gün ODH gerçekleştirilen grup
SOYA	24	Soya yağı grubu
SOYA-30	6	30 gün boyunca soya verilen grup
SOYA-37	6	30 gün soya yağı verildikten sonra 7 gün ODH gerçekleştirilen grup
SOYA-44	6	30 gün soya yağı verildikten sonra 14 gün ODH gerçekleştirilen grup
SOYA-51	6	30 gün soya yağı verildikten sonra 21 gün ODH gerçekleştirilen grup
ISO	18	İsotretinoin grubu
ISO-37	6	30 gün isotretinoin ve soya yağı verildikten sonra 7 gün ODH gerçekleştirilen grup
ISO-44	6	30 gün isotretinoin ve soya yağı verildikten sonra 14 gün ODH gerçekleştirilen grup
ISO-51	6	30 gün isotretinoin ve soya yağı verildikten sonra 21 gün ODH gerçekleştirilen grup
ISOK	24	İsotretinoin kontrol grubu
ISOK-30	6	30 gün boyunca isotretinoin verilen grup
ISOK-37	6	37 gün isotretinoin ve soya yağı verilip ODH gerçekleştirilmeyen grup
ISOK-44	6	44 gün isotretinoin ve soya yağı verilip ODH gerçekleştirilmeyen grup
ISOK-51	6	51 gün isotretinoin ve soya yağı verilip ODH gerçekleştirilmeyen grup

Çalışmanın bütün deneysel aşamaları; Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Deney örneklerinin mikro-BT taramaları; İnönü Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Biyokimyasal tetkikler; Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, histomorfometrik inceleme ise İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. Deney Gruplarına Uygulanacak İşlemler

3.2.1. Grup 1 (Serum Fizyolojik (SF) Grubu)

Bu grupta ilaç kullanmadan ortodontik kuvvet uygulamasının diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu gruptaki 24 rata 30 gün boyunca günlük 0,2 ml/100 gr serum fizyolojik (%0,9 İzotonik sodyum klorür, Polifarma İlaç San. ve Tic. A.Ş., Tekirdağ, Türkiye) verilmiştir. 30 gün sonunda gruptan 6 rat sakrifiye edilmiş, kalan 18 ratın sol 1. molar dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmış ve deney sonuna kadar serum fizyolojik verilmiştir. Ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra ise 7. gün, 14. gün ve 21. günlerde 6'şar adet rat sakrifiye edilmiştir.

3.2.2. Grup 2 (Soya Yağı (SOYA) Grubu)

Bu grupta ilaç kullanmadan deney gruplarında kullanacağımız ilacın çözücüsünün ortodontik kuvvet uygulaması sonucu diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu gruptaki 24 rata 30 gün boyunca günlük 0,2 ml/100 gr soya yağı (Soybean Oil, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany) verilmiştir. 30 gün sonunda gruptan 6 rat sakrifiye edilmiş, kalan 18 ratın sol 1. molar dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmış ve deney sonuna kadar soya yağı verilmeye devam edilmiştir. Ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra ise 7. gün, 14. gün ve 21. günlerde 6'şar adet rat sakrifiye edilmiştir.

3.2.3. Grup 3 (Isotretinoin (ISO) Grubu)

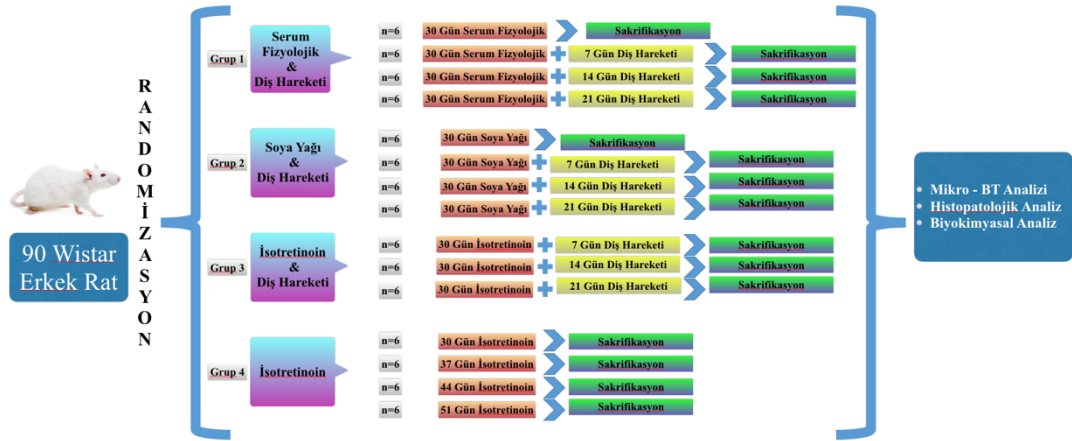
Bu grupta soya yağı içerisinde seyreltilmiş isotretinoinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu gruba diğer gruplardan ayrı olarak 18 rat seçilmesinin sebebi ISOK grubundaki 30 gün boyunca isotretinoin verildikten sonra sakrifiye edilen 6 ratın ISO ve ISOK grupları için ortak olmasıdır.

Bu gruptaki 18 rata 30 gün boyunca günlük 7,5 mg/kg isotretinoin (Roaccutane, Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye) 0,2 ml /100 gr soya yağı içerisinde seyreltilerek verilmiştir. 30 gün sonunda 18 ratın sol 1. molar dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmış ve deney sonuna kadar soya yağı içerisinde seyreltilmiş isotretinoin verilmiştir. Ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra ise 7. gün, 14. gün ve 21. günlerde 6'şar adet rat sakrifiye edilmiştir.

3.2.4. Grup 4 (Isotretinoin Kontrol (ISOK) Grubu)

Bu grupta ortodontik kuvvet elimine edildiğinde isotretinoin ilacının kök rezorpsiyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu yüzden bu gruptaki 24 rata ortodontik kuvvet uygulanmamıştır. Bu gruptaki 24 rata günlük 7,5 mg/kg isotretinoin 0,2 ml/100 gr soya yağında seyreltilerek verilmiştir. İsoetretinoin verildikten sonraki 30. gün, 37. gün, 44. gün ve 51. günlerde 6'şar adet rat sakrifiye edilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma gruplarının dizaynı ve ratlara uygulanan işlemler.

3.3. İsoetretinoin Solusyonunun Hazırlanması

Bu çalışmada, ratlara nodüloistik akne tedavisinde insanlara uygulanan standart doza (1 mg/kg/gün) eşdeğer minimum doz olan 7,5 mg/kg/gün isotretinoin verilmiştir (231,232,251,252).

Ferguson ve ark. (253) ratlara gavaj yoluyla verilen isotretinoin solusyonunu hazırlarken çözücü olarak soya yağı kullanmış ve isotretinoin oranını 5,25 mg/ml olacak şekilde belirtmişlerdir.

Çalışmamızda ratlara gavaj yapılmadan önce her gün ağırlıklarının ölçülmesi planlanmış ve hesaplamaların kolay yapılması için 250 gr'lık bir rata 0,5 ml; 200 gr'lık rata 0,4 ml vb. 5'in katları şeklinde; başka bir deyişle 0,2 ml/100 gr soya yağı içerisinde seyreltilmiş isotretinoin verilmiştir. İsoetretinoin verilmeyen, soya yağı ve serum fizyolojik verilen gruplarda da rat ağırlıklarına göre benzer hacimde gavaj yoluyla solusyon verilmesi kararlaştırılmıştır. Bu yöntemle Ferguson ve ark.'nın (253) çalışmalarında ratlara verilen solusyon hacmine çok yakın bir hacim kullanılmıştır.

İsoetretinoin, 10 mg ve 20 mg yumuşak jelatinli kapsül içinde piyasada mevcuttur. İsoetretinoinin fotosensivitesinden dolayı solusyon amber renkli cam şişe içerisine karanlık ortamda, gavaj yapılacak rat sayısına göre günlük olarak hazırlanmıştır. 20 mg'lık kapsül bistürü ile kesilerek açılmış ve kapsül ile birlikte amber renkli cam şişe içerisine koyulan 5,3 ml soya yağı içerisinde çözüldürülmüştür. Ratlar günlük olarak tartılmış ve insülin enjektörü kullanılarak ratlara gavaj yoluyla 0,2 ml/100 gr oranında soya yağı içerisinde seyreltilmiş isotretinoin verilmiştir (Resim 3.2).

3.4. Ortodontik Kuvvet Uygulanması

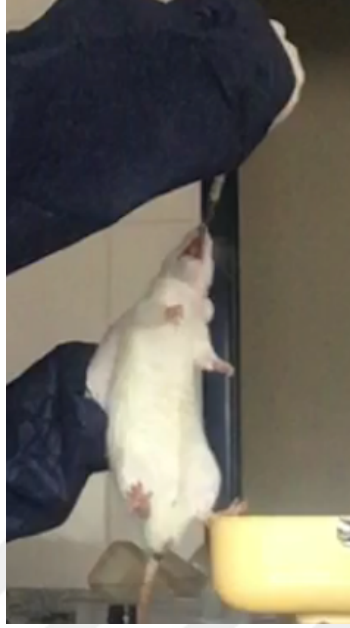
Ratlara yönelik tüm uygulamalar genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Anestezi için intramüsküler uygulanan 1,0 mg/kg dozunda ketamin hydrochloride (Alfamine %10, Egevet, İzmir, Türkiye) ve 0,5 mg/kg dozunda xylazine (Alfazyne %2, Egevet, İzmir, Türkiye) kombinasyonu kullanılmıştır (Resim 3.3, Resim 3.4). Ratların ağız içi uygulamalarında görüş ve ulaşım sağlayan özel tasarlanmış ağız ekartörü ile yeterli ağız açıklığı, yumuşak dokuların ekartasyonu ve başın uygun konumu sağlanmıştır (254). Brudvik ve Rygh'in (7) önerdiği ve yaygın olarak kullanılan metodla ortodontik diş hareketi oluşturulmuştur. Ratın sol maksiller 1. molar ve 2. molar dişi arasındaki gingival embraşürden 0,010" ligatür teli geçirilmiş ve 1. molar dişin etrafına bağlanmıştır (Resim 3.5 a, b). 0,305x0,915 mm boyutundaki eyeletli Ni-Ti kapalı sarmal yay (Ni-Ti Closed Coil Spring, Opal Orthodontics, USA) molar dişin etrafına bağlı ligatür teline bağlanmıştır (Resim 3.5 c). 1. molar dişin etrafındaki ligatür teli diştten kaymasını önlemek için self etch bonding (Clearfil

Universal Bond, Kuraray Noritake Dental Inc., Okayama, Japan) ve akışkan kompozit (Transcen LV Flowable Nanohybrid Composite, Nexobio Co., Korea) uygulanarak sabitlenmiştir (Resim 3.5 d, e, f). Ratın maksiller kesici dişlerinin ortasından transversal olarak dentin pin frezi (Titanium Dentine Retention Pin 0.60 mm, Nordin, Swiss) kullanılarak oluk açılmıştır (Resim 3.5 g). Kapayıcı yayın uyguladığı kuvvet literatürde önerildiği şekilde (7,24,104) 50 gr olarak gauge (Orthodontic Tensiometer, Morelli Orthodontia, Sorocaba, Brazil) ile ölçülmüş ve maksiller kesici dişler üzerinde hazırlanan transversal oluğa 0,008” ligatür teli yardımıyla sabitlenmiştir (Resim 3.5 h, i, j, k). Maksiller keser dişlere bağlanan ligatür telinin üzeri blok halinde self etch bonding ajanı uygulaması sonrası akışkan kompozitle (Opal Bond Flow, Opal Orthodontics, USA) kaplanmıştır (Resim 3.5 l).

Apareyin yerleştirilmesi tamamlandıktan sonra, deney hayvanlarının uyanmaları takip edilmiştir. Ratların alt keser dişleri ile kapalı sarmal yayları kemirmesi ihtimali ve kuvvet kontrolü için mekanikler deney süresince kontrol edilmiştir. Apareyi çıkan ratlar hemen anestezide alınarak apareyin tamiri yapılmıştır.

3.5. Örneklerin elde edilmesi

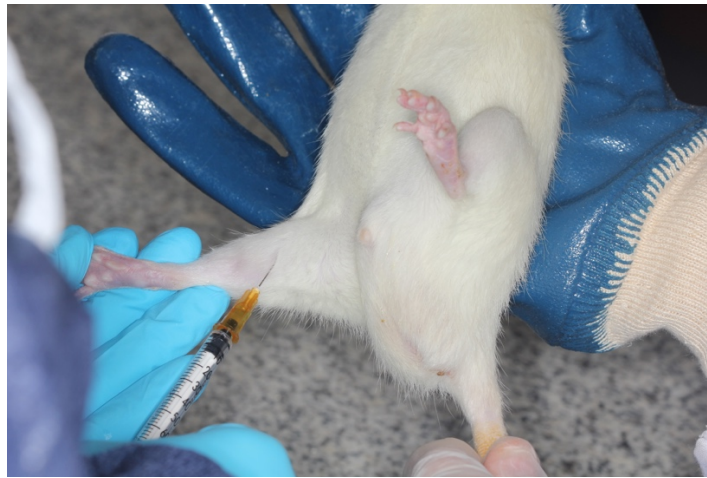
Deney süresi sonunda tüm gruplardaki ratlardan sakrifikasyon sırasında kalpten punksiyonla kan alınmıştır. Sakrifikasyon sırasında alınan kan serumunda Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında serum kalsiyum düzeyi ölçülmüştür. Tüm gruplarda sakrifiye edilen ratların önce kafaları vücuttan ayrılmış sonrasında maksilla, maksiller keser dişlerden yumuşak damağa kadar diseke edilmiş ve %37’lik asitsiz formaldehitde (Formaldehyde solution min. 37% free from acid, Merck, Germany) fikse edilmiştir. Bu aşamada deneysel diş hareketi gerçekleştirilen ratların 1. molar ve keser diş arasındaki kapayıcı zemberek çıkarılmamıştır. Tüm gruplardan elde edilen örneklerin İnönü Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi’nde mikro-BT görüntüleri elde edilmiştir. Mikro-BT sonrası örneklerdeki kapayıcı zemberek çıkarılmış ve İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalı’nda histopatolojik olarak incelenmiştir.



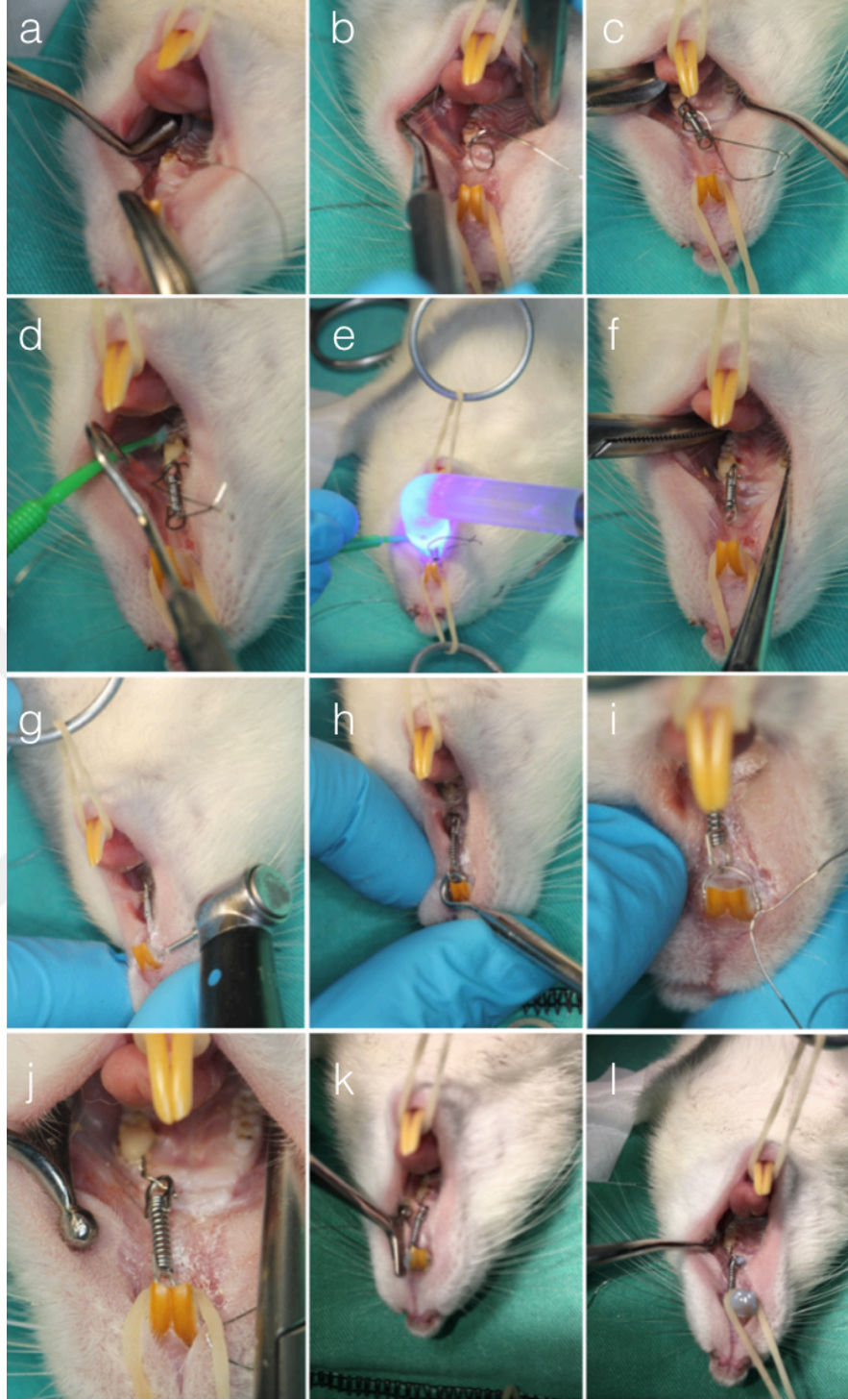
Resim 3.2. Ratlara gavaj yoluyla solüsyon verilmesi.



Resim 3.3. Ratlara uygulanan anestezik madde solüsyonları.



Resim 3.4. Rata intramüsküler anestezi yapılması.



Resim 3.5. Rat molar dişine uygulanan aparey modeli. (a) Ligatür telinin interdental bölgeden geçirilmesi. (b) Ligatürün dişin etrafına bağlanması. (c) Kapayıcı yayın sabitlenmesi. (d) Dişin etrafındaki ligatür telinin etrafına kompozit koyulması. (e) Kompozitin polimerizasyonu. (f) Dişin etrafındaki ligatür telinin ve kapayıcı yayın sabitlenmesi. (g) Maksiller kesici dişlerin transversal olarak delinmesi. (h) Kapayıcı yayın molar dişe uygulayacağı kuvvetin ölçülmesi. (i) Kapayıcı yayın keser dişlere ligatür edilmesi. (j) Kapayıcı yayın anterior dişlere sabitlenmesi. (k) Kapayıcı yayın sabitlenmesi sırasında kullanılan ligatür telinin çıkıntılı bölgelerinin kompozitle kaplanması. (l) Keser dişlerin etrafındaki ligatür telinin kompozitle kaplanması.

3.6. Örneklerin Mikro-BT Taramaları ve Görüntülerin Analizi

Tüm örnekler tarama için 100 kV güç ve 100 µA akım ile çalıştırılan SkyScan 1172 (Bruker-micro-CT, Kontich, Belgium) Mikro-BT cihazına yerleştirilmiştir (Resim 3.6). 11 MP kamera yardımıyla, her bir örnekten 13.68 µm piksel boyutuna sahip 2000x1330 piksel çözünürlüğünde kesitler elde edilmiştir. Taramalarda 0,5 mm kalınlığında alüminyum filtre kullanılmıştır. Taramalar dikey ekseninde 180° dönme açısı, 0,4° dönme aralığı ve 1400 ms kamera ekspozür zamanı ile gerçekleştirilmiştir.

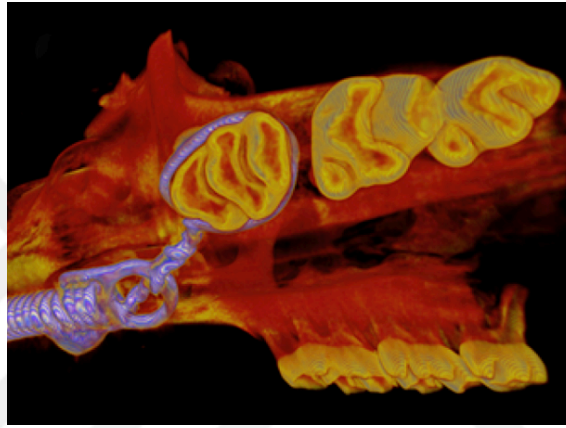
Tarama ile elde edilen görüntüler, NRecon (v.1.6.4, Bruker-micro-CT) yazılımında %70 beam-hardening düzeltmesi, 2 smoothing ve 0-1,8 atenuasyon katsayısı değerleri ve gerekli ring artefakt düzeltmeleri ile yeniden rekonstrükte edilmiştir.

Ölçümlerin yapılabilmesi amacıyla CTAn (v.1.13, Bruker-micro-CT) yazılımına görüntüler aktarılmıştır. CTAn yazılımında tüm gruplara ait örneklerde ortodontik kuvvet sonucu hareket eden 1. molar diş ile 2. molar diş arasındaki mesafe ölçümü yapılmıştır (Resim 3.7 ve Resim 3.8). Ayrıca, tüm gruplara ait örneklerde kök koronal, orta ve apikal parçalara eşit olarak ayrıldıktan sonra her parçaya ait rezorpsiyon hacmi, mesiobukkal kökteki toplam rezorpsiyon hacmi üç boyutlu olarak yapılmıştır (Resim 3.9, Resim 3.10, Resim 3.11). Deneysel diş hareketi gerçekleştirilen gruplarda ortodontik diş hareketi sonrası 1. molar ve 2. molar diş arasında meydana gelen diastemanın korunması ve dişin geri gitmesinin engellenmesi için mikro-BT tomografi görüntülerinin alınması sırasında çıkarılmayan kapayıcı zembereğin görüntülerin analizi sırasında metal artefaktı oluşturabileceği düşünülmüş ve ölçüm hassasiyeti için yapılan ölçümlerde düzenlemeler yapılmıştır. Deneysel diş hareketi gerçekleştirilen gruplarda 1. molar dişin mesiobukkal kökünün diğer köklerden ayrıldığı en koronal nokta metal artefaktından dolayı minör düzeyde de olsa deneysel diş hareketi gerçekleştirilmeyen gruplara göre daha alt bir seviyeden yani daha apikal bir seviyeden diğer köklerden ayrımlanabilmiştir. Bu durum deneysel diş hareketi yaptırılan gruplarda incelenen kökün daha az bir kök alanının kök rezorpsiyonu açısından değerlendirilmesine neden olmuştur. Mesiobukkal kökün net olarak diğer köklerden ayrımlanabildiği en koronal noktadan en apikal noktaya kadar saptanan kök uzunluğu 3'e bölünmüştür. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda koronal bölgede meydana gelen artefaktın görüntülerin analizi sırasında

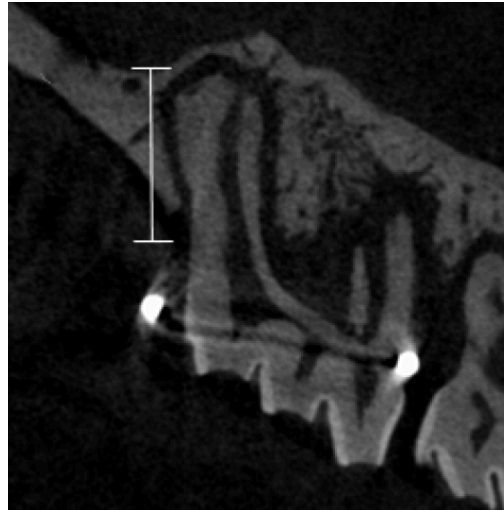
oluşturabileceği hatayı elimine edebilmek için koronal, orta ve apikal bölgede meydana gelen rezorpsiyon lakün hacmi, birim yüzeye düşen birim hacim şeklinde yüzde değerler üzerinden hesaplanmıştır.



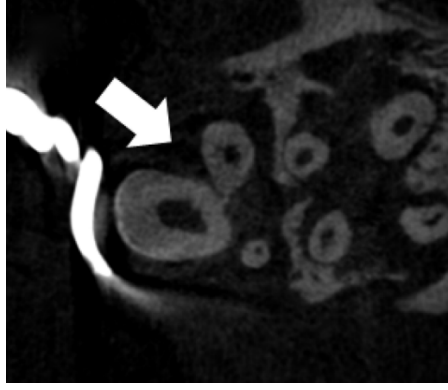
Resim 3.6. MCT Cihazı (SkyScan 1172, Belçika, 2012).



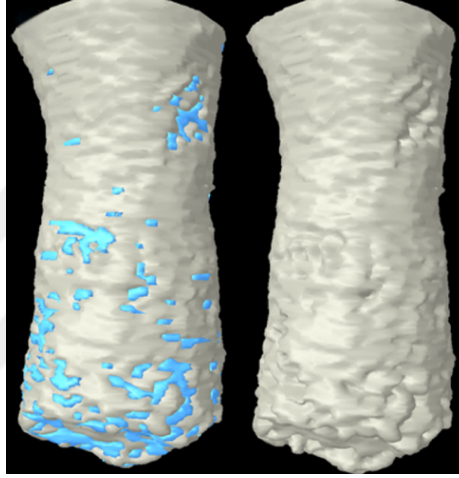
Resim 3.7. Üç boyutlu resminde ilgili dişe ortodontik kuvvet uygulanması ve diş hareketi sonrası 1. molar ve 2. molar dişler arasında meydana gelen aralık izlenmektedir.



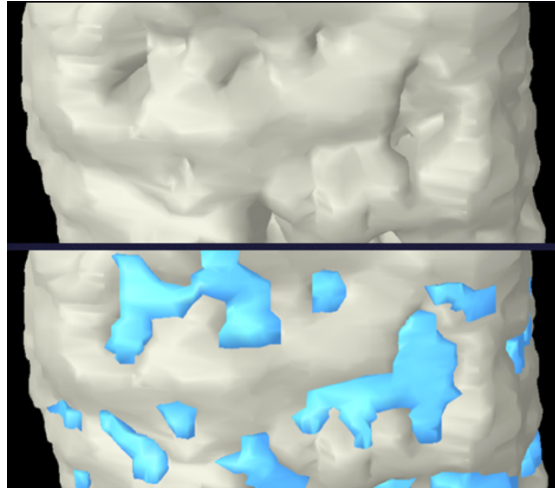
Resim 3.8. İki boyutlu resminde hem kökün uzunluğu hem de 1. molar ve 2. molar diş arasındaki mesafenin ölçümü gösterilmektedir.



Resim 3.9. İki boyutlu resimde mesial kökün diğer köklerden tam olarak ayrıldığı seviye kökün uzunluğunun ölçüldüğü en koronaldaki nokta görülmektedir.



Resim 3.10. Üç boyutlu modeller Mikro-BT ile saptanan rezorpsiyon alanlarını ve hacimsel olarak rezorpsiyon ölçümünü göstermektedir.



Resim 3.11. Üç boyutlu resim odaklanılmış bir rezorpsiyon alanını göstermektedir.

3.7. Örneklerin Histomorfometrik Olarak İncelenmesi

Sakrifiye edilen ratların maksillaları çevre dokulardan ayrılmış ve steril laboratuvar kaplarında %37'lik asitsiz formaldehit içerisinde histopatoloji laboratuvarına aktarılmıştır. Alınan dokular 1 hafta süreyle bu solusyonda fikse edilmiştir. Ardından %50'lik formik asit ve %20'lik sodyum sitrat çözeltilerinden 1'er ölçek alınarak hazırlanan solüsyonda dekalsifiye edilmiştir. Dekalsifikasyondan sonra maksiller 1. molar dişlerin mesiobukkal köklerinin distal ve mesial bölgelerinin aynı plan üzerinde görülebileceği şekilde sagittal kesitler alınarak diseksiyonları yapılmıştır. Diseke edilen parçalar rutin doku takibinden geçirilerek parafin bloklar hazırlanmıştır. Bu bloklardan alınan 3 mikron kalınlığında çok sayıdaki kesitten mesiobukkal kökü en büyük boyutlarda içeren kesitler inceleme için kullanılmıştır. Tüm kesitler ışık mikroskopunda incelenmiştir. İnceleme sırasında yapılan tüm ölçümler ve sayımlar için Olympus AnalySİS 5 görüntü analiz sistemi kullanılmıştır (Olympus AnalySİS 5 Image Analysing system, Tokyo, JAPAN). Bütün ölçüm ve sayımlar, X100 büyütme altında çekilen dijital fotoğrafların görüntü analiz sistemine aktarılması ve inceleme alanının 2,27 mm²'ye sabitlenmesiyle yapılmıştır. Çalışmada sadece 1. molar dişin mesial ve distalindeki osteoklast sayısı hesaplanmıştır.

3.8. Örneklerin Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmada tüm ratlar anestezi altındayken açık yöntem ile kardiyak kan örnekleri toplanmış ve ötenaziye hızlandırmak için aort kesilerek sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı 5 ml'lik jelli vakumlu serum separator tüpü (SST) içerisine alınarak +4°C'de 1200 g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Alikotlanan serum örnekleri analiz yapılmaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Preanalitik etkilerin çalışma sonucuna olumsuz etkisini engellemek amacıyla tüm örneklerin toplanması, transportu, işlenmesi, saklanması aynı prosedürler uygulanmıştır ve analizler eş zamanlı olarak yapılmıştır. Serum kalsiyum ölçümleri spektrofotometrik olarak Arsenazo III (Architect c 8000, Abbott Laboratories, USA) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.9. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmada kullanılan istatistiksel analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>;

2013) programı kullanılarak, Biyoistatistik Uzmanı Yrd. Doç. Dr. Arzu BAYGÜL tarafından gerçekleştirilmiştir (EK-2).

Sürekli değişkenleri tanımlamak için ortalama, standart sapma, minimum, medyan ve maksimum gibi deskriptif istatistikler kullanılmıştır.

Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır.

Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Friedman testi ile yapılmıştır.

Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ratlar ve Kullanılan Apareyle İlgili Gözlemsel Bulgular

Deney sonucunda deneysel diş hareketi yaptırılan tüm ratlarda makroskopik olarak 1. ve 2. molar dişler arasında diastemaların meydana geldiği ve bu alanlarda yiyecek birikmesi olduğu gözlenmiştir. Deney süresince yapılan ağız içi kontrollerde apareyin fizyolojik fonksiyonları engellemediği saptanmıştır. Çalışma süresince çiğneme fonksiyonuna veya üst keser dişlerin uzamasına bağlı olarak apareyde kırılma ya da kopma SF grubundan 4 ratda meydana gelmiştir. Çalışmada kullanılan apareyin uygulanmasını takiben tüm deneklerde kilo kaybı gözlenmiştir.

4.2. Mikro Bilgisayarlı Tomografi Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi

4.2.1. Deneysel diş hareketi bulguları

4.2.1.1. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının grup içi karşılaştırılması

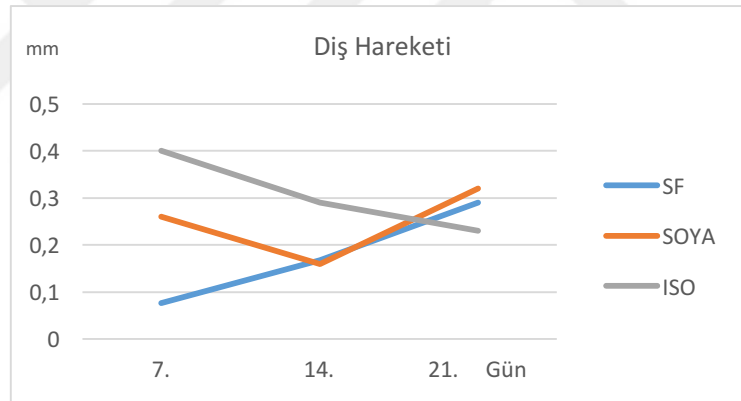
Çalışma başlangıcında ratların 1. molar ve 2. molar dişleri arasında diastema olmadığı görülmüş ve iki diş arası mesafe 0 olarak kabul edilmiştir. Çalışma sonunda alınan mikro-BT görüntülerinde ölçülen maksiller sol 1. molar ve 2. molar dişleri arasındaki uzaklıkların istatistiksel değerlendirmesi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.1 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Diş hareketi miktarı açısından yapılan analiz sonucunda zamana bağlı meydana gelen diş hareketi miktarı arasındaki fark tüm gruplarda istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,115$, $p=0,115$, $p=0,846$). Fakat SF-37, SF-44 ve SF-51 gruplarında ortodontik kuvvet uygulama süresi arttıkça meydana gelen ortodontik diş hareketi miktarı zamana bağımlı olarak artmaktadır. SF-37 grubunda meydana gelen diş hareketi miktarı 1 olarak kabul edilirse SF-44 grubunda 2,2 kat, SF-51 grubunda ise 3,8 kat daha fazla diş hareketi elde edilmiştir. SOYA-37, SOYA-44 ve SOYA-51 gruplarında kuvvet uygulama sonrası 1. molar ve 2. molar diş arasındaki diastemada önce azalma daha sonra artma kaydedilmiştir. ISO-37, ISO-44 ve ISO-51 gruplarında ortodontik kuvvet uygulama süresi arttıkça meydana gelen ortodontik diş hareketi miktarı ise zamana bağımlı olarak azalmaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının grup içi karşılaştırılması.

	37. Gün	44. Gün	51. Gün	*p
	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	
	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	
SF	0,076±0,09 0,05 (0,01-0,27)	0,168±0,1 0,16 (0,05-0,33)	0,29±0,16 0,26 (0,12-0,59)	0,115
SOYA	0,26±0,14 0,21 (0,14-0,48)	0,16±0,19 0,08 (0,045-0,55)	0,32±0,07 0,3 (0,26-0,46)	0,115
ISO	0,40±0,46 0,22 (0,06-1,31)	0,29±0,33 0,12 (0,09-0,92)	0,23±0,19 0,2 (0,04-0,49)	0,846
Artış Miktarı (SF)	1k	2,2k	3,8k	
Artış Miktarı (SOYA)	3,4k	2,1k	4,2k	
Artış Miktarı (ISO)	5,2k	3,8k	3k	

*Grup içi karşılaştırma (Friedman p).



Şekil 4.1. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda diş hareketi miktarının gruplar içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

4.2.1.1. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının gruplar arası karşılaştırılması

Deney gruplarına ait deneysel ortodontik diş hareketi miktarını gösteren tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait istatistiksel bulgular Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Tablolarda gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney testi ile yapılmış, ortalama, minimum, maksimum ve standart sapma değerleri gösterilmiştir.

Yapılan varyans analizi sonucunda sadece SF-37, SOYA-37 ve ISO-37

grupları arasında elde edilen ortodontik diş hareketi miktarı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. ($p=0.032$) (Tablo 4.2) Bu gruplardaki ortodontik diş hareketi miktarı en az SF grubunda, en fazla diş hareketi ise ISO grubunda izlenmiştir. Fakat Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (Tablo 4.3).

SF-44, SOYA-44 ve ISO-44 grupları arasında en fazla diş hareketi ISO-44 grubunda gerçekleşmiştir. Yalnız bu gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,347$) (Tablo 4.2).

SF-51, SOYA-51 ve ISO-51 grupları arasında ortodontik diş hareketi miktarı açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,348$) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının gruplar arası karşılaştırılması.

		37. Gün	44. Gün	51. Gün
		Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS
		Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)
SF	Aralık	0,076±0,09	0,168±0,1	0,29±0,16
		0,05 (0,01-0,27)	0,16 (0,05-0,33)	0,26 (0,12-0,59)
SOYA	Aralık	0,26±0,14	0,16±0,19	0,32±0,07
		0,21 (0,14-0,48)	0,08 (0,045-0,55)	0,3 (0,26-0,46)
ISO	Aralık	0,40±0,46	0,29±0,33	0,23±0,19
		0,22 (0,06-1,31)	0,12 (0,09-0,92)	0,2 (0,04-0,49)
p*	Aralık	0,032	0,347	0,348

*Gruplar arası karşılaştırma (Kruskal Wallis p).

Tablo 4.3. Deneysel diş hareketi uygulanan gruplarda ortodontik diş hareketi miktarının gruplar arası Post-Hoc karşılaştırması.

		POST-HOC	37. Gün
*p	SF vs. SOYA		0,026
	SF vs. ISO		0,026
	SOYA vs ISO		0,937

*Mann-Whitney U $p>0,016$ Bonferroni düzeltmesi.

4.2.2. Kök Rezorpsiyonu Bulguları

4.2.2.1. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin grup içi karşılaştırılması

Deney gruplarına ait kök yüzeyinin 3 farklı bölgesindeki rezorpsiyon krater hacimlerinin tanımlayıcı değerleri ve grupların karşılaştırılmasına ait istatistiksel bulgular Tablo 4.4-Tablo 4.7 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

4.2.2.1.1. SF grubuna ait bulguların grup içi karşılaştırılması

SF grubu koronal rezorpsiyon hacmi verileri 9 örnekte mikro-BT görüntülerinde meydana gelen artefaktan dolayı değerlendirilemediğinden bu bölgede istatistiksel analiz yapılamamıştır.

SF grubunda kökün orta bölgesinde meydana gelen rezorpsiyon hacmi verileri değerlendirildiğinde SF-30, SF-37, SF-44, SF-51 alt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.035$). Fakat Tablo 4.5’de gösterilen Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre, ikili ölçümler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmasa da kuvvet uygulama süresine bağlı olarak rezorpsiyon hacmi zamana bağlı olarak SF-44 grubu da dahil olmak üzere sürekli artmış, SF-51 grubunda hafif bir azalma göstermiştir.

SF grubunda kökün apikal bölgesinde meydana gelen rezorpsiyon hacmi verileri değerlendirildiğinde SF-30, SF-37, SF-44, SF-51 alt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,172$) (Tablo 4.4).

Serum fizyolojik verilen SF-30, SF-37, SF-44, SF-51 gruplarında en fazla rezorpsiyon miktarı kökün apikal bölgesinde izlenmiştir ve apikal bölgedeki bu farklılık SF-30 ve SF-44 gruplarında istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla, $p=0,002$, $p=0,047$) (Tablo 4.4 ve Tablo 4.6).

4.2.2.1.2. SOYA grubuna ait bulguların grup içi karşılaştırılması

SOYA grubu koronal rezorpsiyon hacmi verileri 9 örnekte mikro-BT görüntülerinde meydana gelen artefaktan dolayı değerlendirilemediğinden bu bölgede istatistiksel analiz yapılamamıştır.

SOYA grubunda kökün orta bölgesinde meydana gelen rezorpsiyon hacmi verileri değerlendirildiğinde SOYA-30, SOYA-37, SOYA-44, SOYA-51 alt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,050$) (Tablo 4.4)

SOYA grubunda kökün apikal bölgesinde meydana gelen rezorpsiyon hacmi verileri ise SOYA-30, SOYA-37, SOYA-44, SOYA-51 alt grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,033$). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre gruplar arası farklılık anlamlı olmasa da (Tablo 4.5), kuvvet uygulama süresine bağlı olarak kök rezorpsiyonu hacmi SOYA-30 grubundan SOYA-51 grubuna doğru artış göstermektedir (Tablo 4.7).

Soya yağı verilen tüm gruplarda kökün koronal, orta ve apikal bölgeleri arasındaki rezorpsiyon hacim farkı istatistiksel anlamlıdır ve rezorpsiyon en fazla apikal bölgede izlenmektedir (Tablo 4.4 ve Tablo 4.6).

4.2.2.1.3. ISO grubuna ait bulguların grup içi karşılaştırılması

ISO grubunda kökün koronal ve orta bölgesinde meydana gelen rezorpsiyon hacmi verileri kuvvet uygulama süresine bağımlı olarak ISO-30, ISO-37, ISO-44 gruplarında artış göstermiş, ISO-44 grubunda en yüksek seviyeye ulaşmış, ISO-51 grubunda ise azalma göstererek ISO-37 grubunda meydana gelen rezorpsiyona yakın bir seviyeye gerilemiştir (Tablo 4.4). Kökün koronal bölgesindeki rezorpsiyon verileri gruplar arası farkın anlamlı olmadığını ($p=0,122$), orta bölgesinin verileri ise istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunduğunu göstermiştir ($p=0,010$) (Tablo 4.4). Post-Hoc karşılaştırma verilerine göre orta bölge ikili grupları arasındaki farkın anlamlı olmadığını göstermektedir (Tablo 4.5).

ISO grubunda kökün apikal bölgesinde meydana gelen rezorpsiyon hacmi verileri değerlendirildiğinde ISO-30, ISO-37, ISO-44, ISO-51 alt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,334$) (Tablo 4.4)

ISO-30, ISO-37, ISO-44, ISO-51 gruplarında en fazla rezorpsiyon miktarı kökün apikal bölgesinde izlenmiştir ve apikal bölgedeki bu farklılık ISO-44 grubu haricindeki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,042$, $p=0,008$) (Tablo 4.4 ve Tablo 4.6).

4.2.2.1.4. ISOK grubuna ait bulguların grup içi karşılaştırılması

Kökün koronal ve orta bölgesinde meydana gelen rezorpsiyon miktarı gruplar arası anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0,261$, $p=0,532$) (Tablo 4.4).

ISOK grubunda apikal bölgede meydana gelen rezorpsiyon hacmi dağılımı ISOK-30, ISOK-37 ISOK-44 ve ISOK-51 alt grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,019$) (Tablo 4.4). Ancak Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; ikili ölçümler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4.5).

İsotretinoin verilen yalnız deneysel diş hareketi uygulanmayan ISOK gruplarında en fazla rezorpsiyon apikal bölgede izlenmekte ve bu farklılığın tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p=0,01$, $p=0,01$,

p=0,01, p=0,01) (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7). Kök rezorpsiyonu en az koronal üçlüde gözlenmektedir (Tablo 4.7).



Tablo 4.4. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacimlerinin grup içi karşılaştırılması.

		30 gün	37 Gün	44 Gün	51 Gün	p*
		Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	
SF	Koronal	0,0039±0,0037 0,0021 (0,001-0,01)	0,0232±0,019 0,023 (0,01-0,037)	0,0199±0,01 0,025 (0,008-0,027)	0,0189±0,015 0,015 (0,006-0,041)	-
		Orta	0,009±0,005 0,006 (0,004-0,018)	0,022±0,012 0,022 (0,013-0,031)	0,0257±0,009 0,026 (0,016-0,035)	0,0226±0,011 0,019 (0,011-0,039)
	Apikal	0,042±0,019 0,045 (0,015-0,069)	0,039±0,0009 0,039 (0,039-0,040)	0,05±0,02 0,05 (0,031-0,072)	0,056±0,01 0,054 (0,044-0,074)	0,172
	**p¹	0,002	0,123	0,047	0,051	
SOYA	Koronal	0,0017±0,001 0,0016 (0,001-0,004)	0,0256±0,012 0,0277 (0,01-0,037)	0,0241±0,017 0,017 (0,012-0,043)	0,0397±0,053 0,0397 (0,002-0,078)	-
		Orta	0,008±0,009 0,005 (0,002-0,027)	0,0265±0,008 0,0263 (0,018-0,035)	0,0197±0,013 0,014 (0,010-0,035)	0,0211±0,012 0,0211 (0,013-0,030)
	Apikal	0,04±0,01 0,04 (0,018-0,055)	0,049±0,013 0,05 (0,034-0,062)	0,0746±0,02 0,066 (0,052-0,106)	0,0886±0,02 0,0886 (0,074-0,103)	0,033
	**p²	0,001	0,021	0,032	0,040	
ISO	Koronal	0,001±0,0009 0,001 (0,001-0,003)	0,0462±0,019 0,0414 (0,025-0,083)	0,0775±0,062 0,088 (0,011-0,133)	0,0453±0,017 0,038 (0,029-0,067)	0,122
		Orta	0,008±0,005 0,007 (0,005-0,018)	0,0406±0,019 0,0359 (0,022-0,079)	0,0568±0,0109 0,057 (0,046-0,068)	0,04±0,019 0,037 (0,022-0,074)
	Apikal	0,0934±0,026 0,088 (0,068-0,135)	0,0665±0,025 0,051 (0,047-0,104)	0,165±0,166 0,082 (0,040-0,426)	0,122±0,048 0,131 (0,054-0,183)	0,334
	**p³	0,001	0,042	0,288	0,008	
ISOK	Koronal	0,001±0,0009 0,001 (0,001-0,003)	0,0036±0,005 0,002 (0,001-0,013)	0,0025±0,004 0,0009 (0,001-0,010)	0,002±0,0008 0,002 (0,001-0,003)	0,261
		Orta	0,008±0,005 0,007 (0,005-0,018)	0,012±0,0117 0,008 (0,003-0,035)	0,0055±0,004 0,003 (0,001-0,013)	0,01±0,003 0,017 (0,005-0,014)
	Apikal	0,0934±0,026 0,088 (0,068-0,135)	0,047±0,017 0,056 (0,019-0,064)	0,035±0,01 0,033 (0,023-0,053)	0,0579±0,025 0,053 (0,032-0,091)	0,019
	**p⁴	0,001	0,001	0,001	0,001	

*Friedman testi (Grup içi karşılaştırma).

**Kruskal Wallis (Gruplar arası karşılaştırma). ¹SF, ²SOYA, ³ISO, ⁴ISOK.

- n sayıları çok düşük olduğundan p değeri hesaplanamadı.

Tablo 4.5. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacimlerinin grup içi Post-Hoc karşılaştırılması.

POST-HOC	SF (Orta)	SOYA (Apikal)	ISO (Orta)	ISOK (Apikal)
p 30 - 37 gün	0,028	0,075	0,028	0,028
30 - 44 gün	0,028	0,046	0,028	0,028
30 - 51 gün	0,116	0,043	0,028	0,249
37 - 44 gün	0,345	0,345	0,917	0,249
37 - 51 gün	0,463	0,043	0,600	0,753
44 - 51 gün	0,917	0,345	0,600	0,046

Wilcoxon $p > 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.

Tablo 4.6. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin grup içi Post-Hoc karşılaştırılması.

POST-HOC	SF-30	SF-44	SOYA-30	SOYA-37	SOYA-44	SOYA-51	ISO-30	ISO-37	ISO-51
p Koronal vs. Orta	0,093	0,381	0,257	0,026	0,762	1,00	0,002	0,310	0,699
Koronal vs. Apikal	0,002	0,024	0,002	0,038	0,024	0,381	0,002	0,093	0,009
Orta vs. Apikal	0,004	0,132	0,004	0,009	0,041	0,008	0,002	0,026	0,004

- Devam

POST-HOC	ISOK-30	ISOK-37	ISOK-44	ISOK-51
p Koronal vs. Orta	0,002	0,065	0,065	0,002
Koronal vs. Apikal	0,002	0,002	0,002	0,002
Orta vs. Apikal	0,002	0,004	0,002	0,002

Mann-Whitney U $p < 0,016$ Bonferroni düzeltmesi.

Tablo 4.7. Rezorpsiyon hacimlerinin birbirine göre oranları.

		30 gün	37 Gün	44 Gün	51 Gün
		Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS
		Med.(Min.-	Med.(Min.-	Med.(Min.-	Med.(Min.-
		Maks.)	Maks.)	Maks.)	Maks.)
SF	Koronal	1k	5,94k	5,10k	4,84k
	Orta	2,3k	5,6k	6,5k	5,79k
	Apikal	10,76k	10k	12k	14k
SOYA	Koronal	0,43k	6,5k	6,17k	10,1k
	Orta	2k	6,7k	5,05k	5,41k
	Apikal	10,2k	12,56k	19,12k	22,7k
ISO	Koronal	0,25k	11,84k	19,87k	11,61k
	Orta	2,05	10,41k	14,56k	10,25k
	Apikal	23,9k	17,05k	42,3k	31,28k
ISOK	Koronal	0,25k	0,92k	0,64k	0,51k
	Orta	2,05k	3,07k	1,4k	2,56k
	Apikal	23,9k	12,05k	8,97k	14,84k

- SF-30 grubu koronal bölge rezorpsiyon hacmi 1 kabul edilirse, diğer bölgelerin rezorpsiyon hacimlerinin katlı ifadesi.

4.2.2.2.Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin gruplar arası karşılaştırılması

Tüm gruplara ait kök yüzeyinin 3 farklı bölgesindeki rezorpsiyon krater hacimlerinin tanımlayıcı değerleri ve grupların karşılaştırılmasına ait istatistiksel bulgular Tablo 4.7-Tablo 4.9 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

DeneySEL diş hareketi gerçekleştirilmeyen SF-30, SOYA-30, ISO-30, ISOK-30 grupları arasında kökün koronal ve orta bölgesinde meydana gelen rezorpsiyon miktarı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,331$, $p=0,529$). Fakat apikal bölgede meydana gelen rezorpsiyon hacmi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır ($p=0,005$) (Tablo 4.8). En fazla rezorpsiyon ISO-30 grubunda meydana gelmiştir. Burada ISO-30 ile ISOK-30 grupları aynı ratlardan oluşmaktadır. Ortak grup olduğu için 4R kuralına göre denek sayısında azaltmaya gidilmiştir. Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre SF-30 ve ISO-30 (ISOK-30), SOYA-30 ve ISO-30 (ISOK-30) ikili grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Tablo 4.9).

SF-37, SOYA-37, ISO-37 ve ISOK-37 grupları arasında köklerin koronal ve orta bölgesinde meydana gelen kök rezorpsiyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,020$) (Tablo 4.8). Bu gruplar arasında koronal ve orta bölge değerlendirildiğinde en fazla rezorpsiyon alanı ISO-37 grubunda bulunmaktadır (Tablo 4.7). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre koronal rezorpsiyon hacmi dağılımı açısından sadece ISO-37 ve ISOK-37 ikili grubu

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,002$), orta bölge değerlendirildiğinde ikili gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.9). Deneysel diş hareketi gerçekleştirilmeyen ISOK-37 grubu ile deneysel diş hareketi gerçekleştirilen SF-37, SOYA-37 ve ISO-37 grupları arasında apikal bölgede meydana gelen rezorpsiyon miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,418$) (Tablo 4.8).

SF-44, SOYA-44, ISO-44 ve ISOK-44 grupları arasında köklerin koronal, orta ve apikal bölgelerde meydana gelen rezorpsiyon miktarı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla, $p=0,019$, $p=0,005$, $p=0,028$). Tüm gruplar arasında koronal, orta ve apikal kök rezorpsiyon miktarı en fazla ISO-44 grubunda meydana gelmiştir (Tablo 4.7). Rezorpsiyon miktarı arasındaki farklılık Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre koronal ve apikal bölgede anlamlı bulunmazken, orta bölgenin rezorpsiyon hacmi dağılımı SF-44 ve ISOK-44, SOYA-44 ve ISOK-44, ISO-44 ve ISOK-44 ikili grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir (Tablo 4.9). Başka bir deyişle deneysel diş hareketi yaptırılan gruplarda (SF-44, SOYA-44, ISO-44) orta bölgedeki rezorpsiyon miktarları arasındaki fark Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.9).

SF-51, SOYA-51, ISO-51 ve ISOK-51 grupları arasında koronal, orta ve apikal bölgelerde meydana gelen rezorpsiyon miktarı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla, $p=0,012$, $p=0,012$, $p=0,031$). Tüm gruplar arasında koronal, orta ve apikal kök rezorpsiyon miktarı en fazla ISO-51 grubunda meydana gelmiştir (Tablo 4.7). Rezorpsiyon miktarı arasındaki farklılık Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre apikal bölgede anlamlı bulunmazken, koronal ve orta bölgenin rezorpsiyon hacmi dağılımı ISO-51 ve ISOK-51 ikili grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,002$, $p=0,002$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin gruplar arası karşılaştırılması.

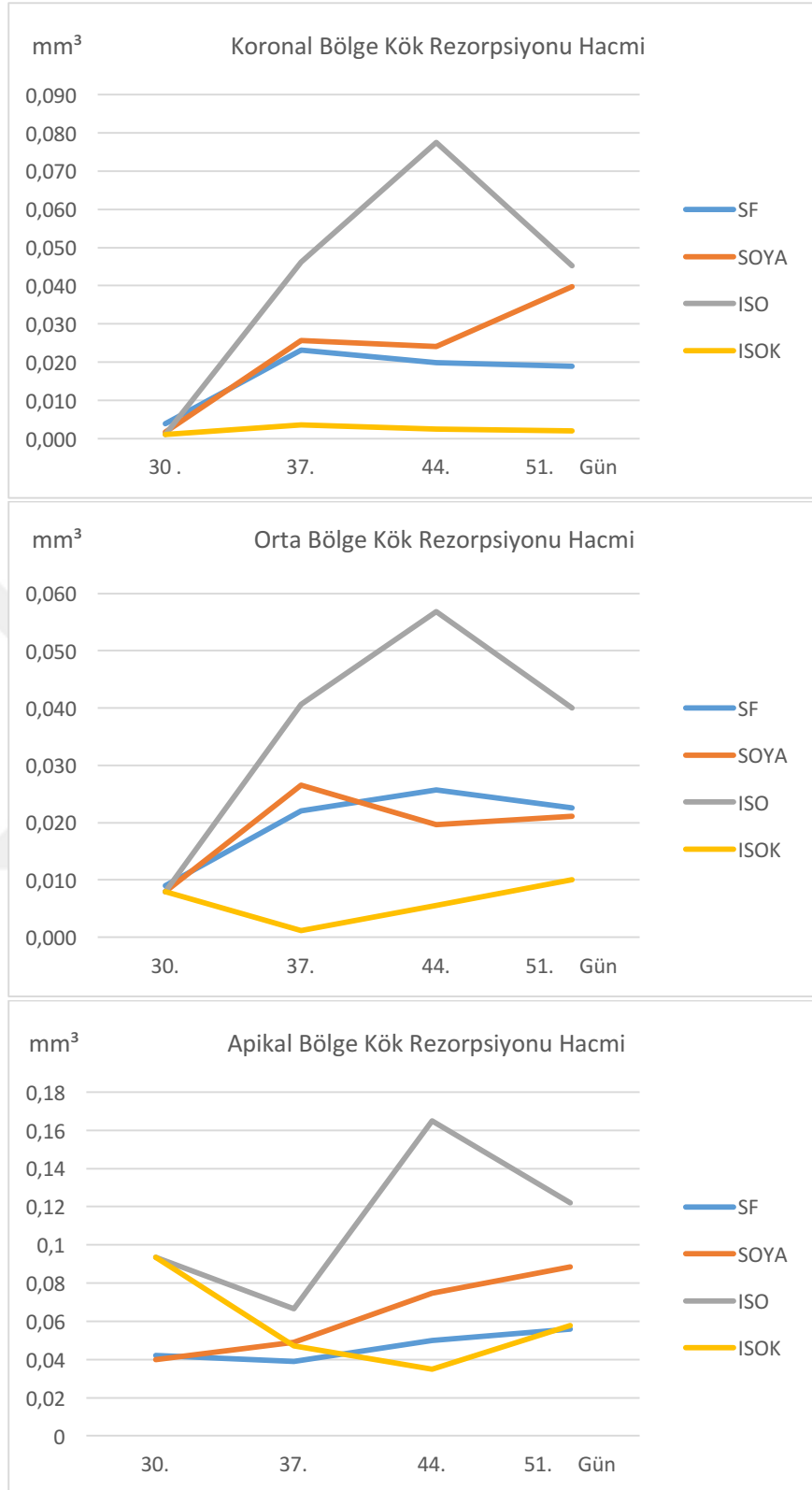
		30. Gün	37. Gün	44. Gün	51. Gün
		Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)
SF	Koronal	0,0039+0,0037 0,0021 (0,001-0,01)	0,0232+0,019 0,023 (0,01-0,037)	0,0199+0,01 0,025 (0,008-0,027)	0,0189+0,015 0,015 (0,006-0,041)
	Orta	0,009+0,005 0,006 (0,004-0,018)	0,022+0,012 0,022 (0,013-0,031)	0,0257+0,009 0,026 (0,016-0,035)	0,0226+0,011 0,019 (0,011-0,039)
	Apikal	0,042+0,019 0,045 (0,015-0,069)	0,039+0,0009 0,039 (0,039-0,040)	0,05+0,02 0,05 (0,031-0,072)	0,056+0,01 0,054 (0,044-0,074)
SOYA	Koronal	0,0017+0,001 0,0016 (0,001-0,004)	0,0256+0,012 0,0277 (0,01-0,037)	0,0241+0,017 0,017 (0,012-0,043)	0,0397+0,053 0,0397 (0,002-0,078)
	Orta	0,008+0,009 0,005 (0,002-0,027)	0,0265+0,008 0,0263 (0,018-0,035)	0,0197+0,013 0,014 (0,010-0,035)	0,0211+0,012 0,0211 (0,013-0,030)
	Apikal	0,04+0,01 0,04 (0,018-0,055)	0,049+0,013 0,05 (0,034-0,062)	0,0746+0,02 0,066 (0,052-0,106)	0,0886+0,02 0,0886 (0,074-0,103)
ISO	Koronal	0,001+0,0009 0,001 (0,001-0,003)	0,0462+0,019 0,0414 (0,025-0,083)	0,0775+0,062 0,088 (0,011-0,133)	0,0453+0,017 0,038 (0,029-0,067)
	Orta	0,008+0,005 0,007 (0,005-0,018)	0,0406+0,019 0,0359 (0,022-0,079)	0,0568+0,0109 0,057 (0,046-0,068)	0,04+0,019 0,037 (0,022-0,074)
	Apikal	0,0934+0,026 0,088 (0,068-0,135)	0,0665+0,025 0,051 (0,047-0,104)	0,165+0,166 0,082 (0,040-0,426)	0,122+0,048 0,131 (0,054-0,183)
ISOK	Koronal	0,001+0,0009 0,001 (0,001-0,003)	0,0036+0,005 0,002 (0,001-0,013)	0,0025+0,004 0,0009 (0,001-0,010)	0,002+0,0008 0,002 (0,001-0,003)
	Orta	0,008+0,005 0,007 (0,005-0,018)	0,012+0,0117 0,008 (0,003-0,035)	0,0055+0,004 0,003 (0,001-0,013)	0,01+0,003 0,017 (0,005-0,014)
	Apikal	0,0934+0,026 0,088 (0,068-0,135)	0,047+0,017 0,056 (0,019-0,064)	0,035+0,01 0,033 (0,023-0,053)	0,0579+0,025 0,053 (0,032-0,091)
p*	Koronal	0,331	0,006	0,019	0,012
	Orta	0,529	0,020	0,005	0,012
	Apikal	0,005	0,418	0,028	0,031

*Gruplar arası karşılaştırma (Kruskal Wallis p).

Tablo 4.9. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin zamana bağlı değişiminin gruplar arası Post-Hoc karşılaştırılması.

POST-HOC	Apikal 30. Gün	Koronal 37. Gün	Orta 37. Gün	Koronal 44. Gün	Orta 44. Gün	Apikal 44. Gün	Koronal 51. Gün	Orta 51. Gün	Apikal 51. Gün
p SF vs. SOYA	0,937	1,00	0,589	1,00	0,699	0,937	1,00	1,00	0,030
SF vs. ISO	0,004	0,286	0,132	0,400	0,818	0,394	0,067	0,699	0,026
SF vs ISOK	0,004	0,143	0,041	0,048	0,002	0,026	0,010	0,009	0,699
SOYA vs. ISO	0,002	0,067	0,240	0,700	0,394	0,589	1,00	0,931	0,662
SOYA vs. ISOK	0,002	0,019	0,026	0,024	0,004	0,009	0,429	0,017	0,126
ISO vs. ISOK	-	0,002	0,015	0,024	0,002	0,026	0,002	0,002	0,041

Mann-Whitney U $p < 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.



Şekil 4.2. Kök yüzeyinin farklı bölgelerinde ölçülen rezorpsiyon krater hacminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

4.2.2.3. Kök yüzeyinde ölçülen toplam rezorpsiyon krater hacminin grup içi karşılaştırılması

Tüm gruplarda kök yüzeyinde ölçülen toplam rezorpsiyon krater hacimlerine ait tanımlayıcı değerler ve grup içi karşılaştırmalarına ait istatistiksel bulgular Tablo 4.10, Tablo 4.11, Tablo 4.13 ve Şekil 4.3’de gösterilmiştir.

4.2.2.3.1. SF grubuna ait bulguların grup içi karşılaştırılması

SF-30, SF-37, SF-44 ve SF-51 grupları arasında toplam rezorpsiyon hacmi verileri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,012$) (Tablo 4.10). SF-44 grubu da dahil olmak üzere zamana bağlı olarak toplam rezorpsiyon hacmi artmakta, SF-51 grubunda hafif bir azalma görülse de Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4.11 ve Tablo 4.13).

4.2.2.3.2. SOYA grubuna ait bulguların grup içi karşılaştırılması

SOYA-30, SOYA-37, SOYA-44 ve SOYA-51 grupları arasında toplam rezorpsiyon hacmi verileri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmakta ($p=0,014$) (Tablo 4.10), ve zamana bağlı olarak toplam rezorpsiyon hacmi artmaktadır. Fakat Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4.11).

4.2.2.3.3. ISO grubuna ait bulguların grup içi karşılaştırılması

ISO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da ($p=0,072$), ISO-44 grubu da dahil olmak üzere zamana bağımlı toplam rezorpsiyon hacmi artmakta, ISO-51 grubunda ise hafif bir azalma izlenmektedir (Tablo 4.10 ve Tablo 4.13).

4.2.2.3.4. ISOK grubuna ait bulguların grup içi karşılaştırılması

ISOK grupları arasında toplam rezorpsiyon hacmi açısından grup içi istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,012$). Fakat Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4.11)

4.2.2.1. Kök yüzeyinde ölçülen toplam rezorpsiyon krater hacminin gruplar arası karşılaştırılması

Tüm gruplarda kök yüzeyinde ölçülen toplam rezorpsiyon krater hacimlerine ait tanımlayıcı değerler ve gruplar arası karşılaştırmalarına ait istatistiksel bulgular Tablo

4.10, Tablo 4.12, Tablo 4.13 ve Şekil 4.3’de gösterilmiştir.

Tüm gruplarda toplam rezorpsiyon hacmi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,005$, $p=0,003$, $p=0,015$) (Tablo 4.10). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ortodontik kuvvet uygulanmayan gruplarda en fazla rezorpsiyon alanına ISO-30 grubunda rastlanmıştır (Tablo 4.10 ve Tablo 4.13)

SF-37, SOYA-37, ISO-37 ve ISOK-37 gruplarında ve SF-51, SOYA-51, ISO-51 ve ISOK-51 gruplarında Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre toplam rezorpsiyon hacmi dağılımı açısından sadece ISO ve ISOK ikili grubu arasındaki fark anlamlıdır (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,004$) (Tablo 4.12).

SF-44, SOYA-44, ISO-44 ve ISOK-44 gruplarında en fazla rezorpsiyon hacmi ISO-44 grubunda bulunsa da (Tablo 4.10), Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre sadece deneysel diş hareketi gerçekleştirilmeyen ISOK-44 grubuyla diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.12).

Tablo 4.10. Kök yüzeyinde görülen toplam rezorpsiyon krater hacminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

	30. Gün	37. Gün	44. Gün	51. Gün	p*
	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	
	Med.(Min.-	Med.(Min.-	Med.(Min.-	Med.(Min.-	
	Maks.)	Maks.)	Maks.)	Maks.)	
SF	0,018+0,008 0,018 (0,007- 0,032)	0,036+0,017 0,033 (0,017- 0,068)	0,061+0,04 0,047 (0,025- 0,119)	0,049+0,028 0,039 (0,022- 0,094)	0,012
SOYA	0,016+0,006 0,016 (0,008- 0,026)	0,039+0,01 0,042 (0,023- 0,049)	0,046+0,018 0,041 (0,031- 0,077)	0,084+0,068 0,067 (0,028- 0,202)	0,014
ISO	0,0345+0,009 0,031 (0,025- 0,051)	0,051+0,012 0,047 (0,039- 0,072)	0,093+0,072 0,06 (0,029- 0,19)	0,0708+0,021 0,071 (0,035- 0,10)	0,072
ISOK	0,0345+0,009 0,031 (0,025- 0,051)	0,0212+0,008 0,022 (0,011- 0,033)	0,0133+0,004 0,012 (0,009- 0,021)	0,0234+0,009 0,022 (0,014- 0,036)	0,012
p**	0,011	0,005	0,003	0,015	

*Grup içi karşılaştırma (Friedman p).

**Gruplar arası karşılaştırma (Kruskal Wallis p).

Tablo 4.11. Kök yüzeylerinde ölçülen toplam rezorpsiyon hacminin grup içi Post-Hoc karşılaştırması.

POST-HOC	SF	SOYA	ISOK
p 30-37 gün	0,028	0,046	0,028
30-44 gün	0,028	0,046	0,028
30-51 gün	0,046	0,028	0,345
37-44 gün	0,173	0,463	0,116
37-51 gün	0,173	0,116	0,753
44-51 gün	0,600	0,600	0,028

Wilcoxon $p > 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.

Tablo 4.12. Kök yüzeylerinde ölçülen toplam rezorpsiyon hacminin gruplar arası Post-Hoc karşılaştırması.

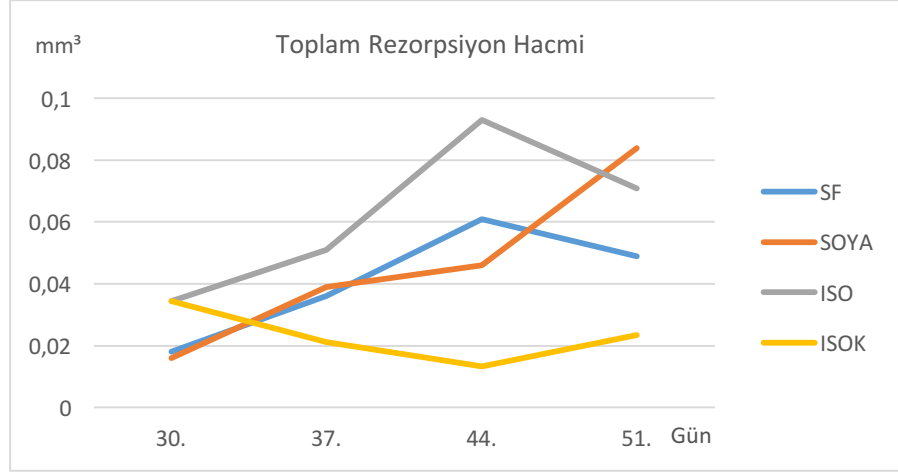
POST-HOC	30. Gün	37. Gün	44. Gün	51. Gün
p SF. vs. SOYA	0,818	0,394	0,589	0,429
SF. vs. ISO	0,015	0,041	0,485	0,180
SF. vs. ISOK	0,015	0,065	0,002	0,065
SOYA vs. ISO	0,004	0,180	0,310	0,537
SOYA vs. ISOK	0,004	0,015	0,002	0,017
ISO vs. ISOK	-	0,002	0,002	0,004

Mann-Whitney U $p < 0,008$ Bonferroni düzeltmesi

Tablo 4.13. Kök yüzeyinde görülen toplam rezorpsiyon krater hacminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

	30. Gün	37. Gün	44. Gün	51. Gün
	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS
	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)
SF	k	2k	3,38 k	2,72 k
SOYA	0,88 k	2,16 k	2,55 k	4,66 k
ISO	1,91 k	2,83 k	5,16 k	3,93 k
ISOK	1,91 k	1,17 k	0,73 k	1,3 k

- SF-30 grubu toplam rezorpsiyon hacmi 1 kabul edilirse, diğer bölgelerin rezorpsiyon hacimlerinin katlı ifadesi.



Şekil 4.3. Kök yüzeyinde ölçülen toplam rezorpsiyon hacminin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.

4.3. Biyokimyasal Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi

4.3.1. Serum kalsiyum düzeyi bulguları

Çalışmada ratlardan sakrifikasyon sırasında alınan kan örneklerinden biyokimyasal olarak sadece serum kalsiyum düzeyi çalışılmıştır. Gruplara ait serum kalsiyum düzeyini gösteren tanımlayıcı değerlere ait istatistiksel bulgular Tablo 4.14, Tablo 4.15 ve Şekil 4.4’de gösterilmiştir.

4.3.1.1. Serum kalsiyum düzeyi bulgularının grup içi karşılaştırılması

ISO grubu haricindeki gruplarda zamana bağımlı serum kalsiyum düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.14). ISO grubunda ise serum kalsiyum düzeyi açısından ISO-30, ISO-37, ISO-44, ISO-51 gruplarındaki ölçümler arasında istatistiksel anlamlı farklılık olsa da ($p=0,042$), Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili ölçümler arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (Tablo 4.15)

Tablo 4.14. Serum kalsiyum düzeyi değerlerinin grup içi karşılaştırılması.

	30 gün	37 Gün	44 Gün	51 Gün	p
	Ort.+SS Med.(Min.- Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.- Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.- Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.- Maks.)	
SF	10,92±3,47 10,8 (7,3-14,8)	11,6±1,83 12 (8,5-13,5)	13,1±1,46 12,9 (11,3-15,5)	12,1±1,16 12,1 (10,2-13,3)	0,308
SOYA	11,66±1,3 11,1 (10,3-13,4)	11,4±2,2 10,7 (9,5-14,9)	13,3±2,6 13,6 (8,3-15,7)	12,1±1,3 12,3 (10,7-14,3)	0,457
ISO	10,3±1,6 10 (8,3-12,2)	8,3±0,9 8,6 (7-9,3)	9,6±1,3 9,6 (8,2-11,6)	11,46±1,7 10,6 (9,9-14,1)	0,042
ISOK	10,3±1,6 10 (8,3-12,2)	10,5±0,9 10,8 (9,1-11,5)	10,8±1,3 10,7 (9,4-12,3)	9,3±0,5 9,5 (8,6-9,7)	0,104

Friedman p

Tablo 4.15. Serum kalsiyum düzeyi değerlerinin grup içi Post-Hoc karşılaştırılması.

POST-HOC	ISO
p	
30-37 gün	0,075
30-44 gün	0,600
30-51 gün	0,249
37-44 gün	0,075
37-51 gün	0,028
44-51 gün	0,225

Wilcoxon $p > 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.

4.3.1.2. Serum kalsiyum düzeyi bulgularının gruplar arası karşılaştırılması

30. gün haricindeki tüm zaman dilimlerinde gruplar arası serum kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktadır. 30. günde de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum kalsiyum düzeyi ISO ve ISOK gruplarında daha düşük düzeydedir (Tablo 4.16).

37. gün için serum kalsiyum düzeyi ISO grubunda diğer gruplara göre daha düşük düzeyde seyretmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$) (Tablo 4.16). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre SOYA-ISO ve ISO-ISOK ikili grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.17).

44. gün için serum kalsiyum düzeyi ISO grubunda daha düşük düzeyde seyretmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$) (Tablo 4.16) ve Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre SF-ISO ikili grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.17).

51. günde gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 4.16). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre SF-ISOK, SOYA-ISOK ve ISO-ISOK ikili grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (Tablo 4.17).

Tablo 4.16. Serum kalsiyum düzeyi değerlerinin grup içi karşılaştırılması.

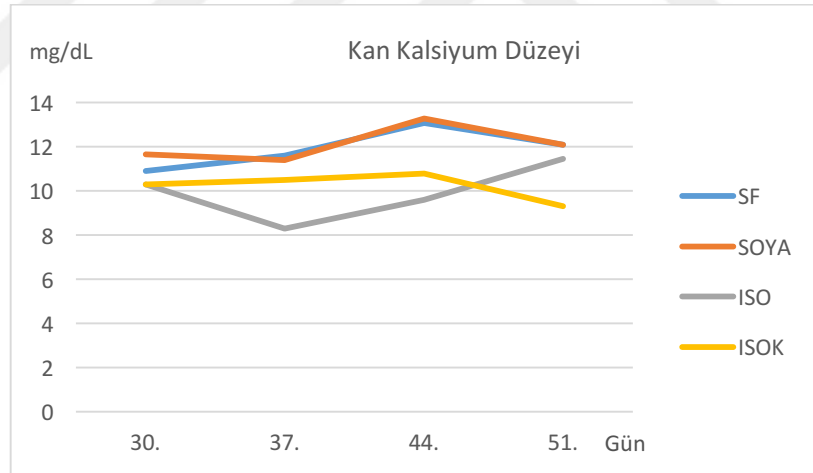
	30. Gün	37. Gün	44. Gün	51. Gün
	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.- Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.- Maks.)
SF	10,92±3,47 10,8 (7,3-14,8)	11,6±1,83 12 (8,5-13,5)	13,1±1,46 12,9 (11,3-15,5)	12,1±1,16 12,1 (10,2-13,3)
SOYA	11,66±1,3 11,1 (10,3-13,4)	11,4±2,2 10,7 (9,5-14,9)	13,3±2,6 13,6 (8,3-15,7)	12,1±1,3 12,3 (10,7-14,3)
ISO	10,3±1,6 10 (8,3-12,2)	8,3±0,9 8,6 (7-9,3)	9,6±1,3 9,6 (8,2-11,6)	11,46±1,7 10,6 (9,9-14,1)
ISOK	10,3±1,6 10 (8,3-12,2)	10,5±0,9 10,8 (9,1-11,5)	10,8±1,3 10,7 (9,4-12,3)	9,3±0,5 9,5 (8,6-9,7)
p*	0,375	0,008	0,009	0,004

*Gruplar arası karşılaştırma (Kruskal Wallis).

Tablo 4.17. Serum kalsiyum düzeyi değerlerinin grup içi karşılaştırılması.

POST-HOC	37. Gün	44. Gün	51. Gün
p SF vs. SOYA	0,699	0,589	0,931
SF vs. ISO	0,015	0,004	0,662
SF vs. ISOK	0,180	0,015	0,004
SOYA vs. ISO	0,002	0,041	0,240
SOYA vs. ISOK	0,589	0,065	0,002
ISO vs. ISOK	0,004	0,180	0,002

Mann-Whitney U $p < 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.



Şekil 4.4. Serum kalsiyum düzeyinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.

4.4. Histopatolojik Analiz Bulguların Değerlendirilmesi

4.4.1. Osteoklast Sayısının Değerlendirilmesi

Tüm gruplara ait maksiller 1. molar dişin mesiobukkal kökünün mesial (basınç) bölgesindeki osteoklast sayısına ait tanımlayıcı değerler ve grupların karşılaştırılmasına ait istatistiksel bulgular Tablo 4.18-Tablo 4.23 ve Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

4.4.1.1. Basınc bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi karşılaştırması

SF-30, SF-37, SF-44, SF-51 grupları arasında zamana bağımlı osteoklast sayısı değişimi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,013$). Deneysel diş hareketinin ilk 7 gününde bölgede saptanan osteoklast sayısı önce artış, sonra ise zamana bağımlı olarak azalma göstermiştir (Tablo 4.18). Yalnız Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.19).

SOYA-30, SOYA-37, SOYA-44, SOYA-51 grupları arasında zamana bağımlı osteoklast sayısı değişimi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,013$). Deneysel diş hareketinin ilk 7 gününde bölgede saptanan osteoklast sayısı artış, sonra ise zamana bağımlı olarak azalma göstermiştir (Tablo 4.18). Yalnız Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.19).

ISO-30, ISO-37, ISO-44, ISO-51 grupları arasında zamana bağımlı osteoklast sayısı değişimi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,013$). Deneysel diş hareketinin ilk 14 gününde bölgede saptanan osteoklast sayısı artış göstermiş, ISO-51 grubunda ise azalma göstermiştir (Tablo 4.18). Yalnız Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.19).

ISOK-30, ISOK-37, ISOK-44, ISOK-51 grupları arasında zamana bağımlı osteoklast sayısı değişimi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,032$) (Tablo 4.18). Yalnız Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ikili gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.19).

Tablo 4.18. Basınc bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi karşılaştırması.

	30. Gün	37. Gün	44. Gün	51. Gün	p^1
	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.- Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	Ort.+SS Med.(Min.- Maks.)	
SF	9,5±2,2 9 (7-13)	18,7±2,8 19,5 (14-22)	16,3±3,6 16,5 (11-22)	15,3±6,1 13,5 (11-27)	0,013
SOYA	6,8±2,5 6,5 (4-11)	15,2±4,3 15,5 (10-22)	12,8±6,2 10,5 (9-25)	8,8±2,8 8,5 (5-13)	0,013
ISO	6,3±1,5 6 (5-9)	10,8±2,8 10,5 (8-14)	17,2±3,8 16,5 (13-23)	13,5±5,1 15 (6-18)	0,013
ISOK	6,3±1,5 6 (5-9)	10,5±3,8 11 (4-15)	7,5±2,7 7 (4-11)	10,5±1,9 10,5 (8-13)	0,032

¹Gruplar arası karşılaştırma Friedman p.

Tablo 4.19. Basınc bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi Post-Hoc karşılaştırması.

POST-HOC	SF	SOYA	ISO	ISOK
p 30-37 gün	0,028	0,028	0,043	0,058
30-44 gün	0,040	0,074	0,027	0,276
30-51 gün	0,027	0,131	0,066	0,024
37-44 gün	0,246	0,345	0,046	0,172
37-51 gün	0,172	0,043	0,080	0,750
44-51 gün	0,496	0,345	0,293	0,068

Wilcoxon $p > 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.

4.4.1.2. Basınc bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası karşılaştırması

30., 37. ve 44. günde SF, SOYA, ISO ve ISOK grupları arasında basınc bölgesindeki osteoklast sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır (sırasıyla, $p=0,046$, $p=0,007$, $p=0,004$) (Tablo 4.20). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre 30. günde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamakta; 37. günde SF-ISO ve SF-ISOK ikili grupları arasında (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,004$) ve 44. günde SF-ISOK ve ISO-ISOK ikili grupları arasında (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,002$) anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo 4.21).

Tablo 4.20. Basınc bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası karşılaştırması.

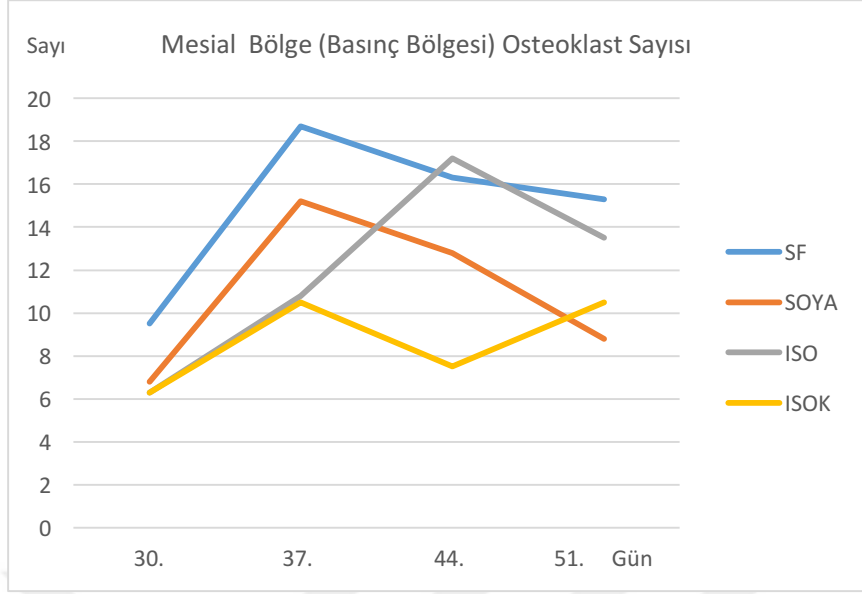
	30. Gün Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	37. Gün Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	44. Gün Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)	51. Gün Ort.+SS Med.(Min.-Maks.)
SF	9,5+2,2 9 (7-13)	18,7+2,8 19,5 (14-22)	16,3+3,6 16,5 (11-22)	15,3+6,1 13,5 (11-27)
SOYA	6,8+2,5 6,5 (4-11)	15,2+4,3 15,5 (10-22)	12,8+6,2 10,5 (9-25)	8,8+2,8 8,5 (5-13)
ISO	6,3+1,5 6 (5-9)	10,8+2,8 10,5 (8-14)	17,2+3,8 16,5 (13-23)	13,5+5,1 15 (6-18)
ISOK	6,3+1,5 6 (5-9)	10,5+3,8 11 (4-15)	7,5+2,7 7 (4-11)	10,5+1,9 10,5 (8-13)
p*	0,046	0,007	0,004	0,077

**Gruplar arası karşılaştırma (Kruskal Wallis p).*

Tablo 4.21. Basınc bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası Post-Hoc karşılaştırması.

POST-HOC	30. Gün	37. Gün	44. Gün
p SF vs. SOYA	0,065	0,180	0,132
SF vs. ISO	0,015	0,004	0,818
SF vs. ISOK	0,015	0,004	0,002
SOYA vs. ISO	0,818	0,065	0,065
SOYA vs. ISOK	0,818	0,093	0,065
ISO vs. ISOK	-	0,937	0,002

Mann-Whitney U $p < 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.



Şekil 4.5. Basınç (mesial) bölgesi osteoklast sayısının grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.

4.4.1.3. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi karşılaştırması

SF grubunda osteoklast sayısı SF-30 grubuna göre SF-37 grubunda artış göstermiş, sonrasında ise azalmaya başlamıştır ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$) (Tablo 4.22) Fakat Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.23).

SOYA grubunda osteoklast sayısı SOYA-30 grubuna göre SOYA-37 grubunda artış göstermiş, sonrasında ise azalmaya başlamıştır ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,015$) (Tablo 4.22). Fakat Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.23).

ISO grubunda osteoklast sayısı zamana bağımlı olarak ISO-44 grubuna kadar artış göstermiş, ISO-51 grubunda ise hafifçe azalmıştır ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,061$).

ISOK gruplarında zamana bağlı olarak meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,298$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi karşılaştırması.

	30. Gün	37. Gün	44. Gün	51. Gün	p¹
	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	
	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	
SF	8,7±2,3 9 (6-12)	15,5±3,8 15,5 (10-21)	13±3,1 13,5 (8-16)	12,8±2,4 13,5 (9-15)	0,009
SOYA	6,5±2,1 6 (4-9)	12,8±2,3 13 (9-16)	10,2±2,3 10 (8-14)	9,5±3,4 9,5 (5-15)	0,015
ISO	6,3±1,5 7 (4-8)	12,2±4,7 11,5 (6-19)	12,8±2,8 13 (8-16)	11,7±4,4 13 (5-17)	0,061
ISOK	6,3±1,5 7 (4-8)	8,7±2,3 8,5 (5-12)	7,8±3,6 7 (3-13)	8,2±2,5 7,5 (6-13)	0,298

¹Gruplar arası karşılaştırma Friedman p.

Tablo 4.23. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının grup içi Post-Hoc karşılaştırması.

POST-HOC	SF	SOYA
p		
30-37 gün	0,026	0,027
30-44 gün	0,058	0,042
30-51 gün	0,026	0,058
37-44 gün	0,171	0,168
37-51 gün	0,206	0,138
44-51 gün	0,893	0,588

Wilcoxon $p > 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.

4.4.1.4. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası karşılaştırması

30. günde gerilim bölgesindeki osteoklast sayısı ISO-ISOK grubunda en az, SF grubunda ise en fazladır fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,165$) (Tablo 4.24).

37. günde gerilim bölgesindeki osteoklast sayısı en az ISOK grubunda, en fazla ise SF grubundadır ve gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,024$) (Tablo 4.24). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ise ISO-ISOK ikili grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 4.25)

44. günde gerilim bölgesindeki osteoklast sayısı en az ISOK grubunda, en fazla ise SF grubundadır ve gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,031$) (Tablo 4.24). Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre ise ikili gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.25).

51. günde gerilim bölgesindeki osteoklast sayısı en az ISOK grubunda, en fazla ise SF grubundadır ve gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası karşılaştırması.

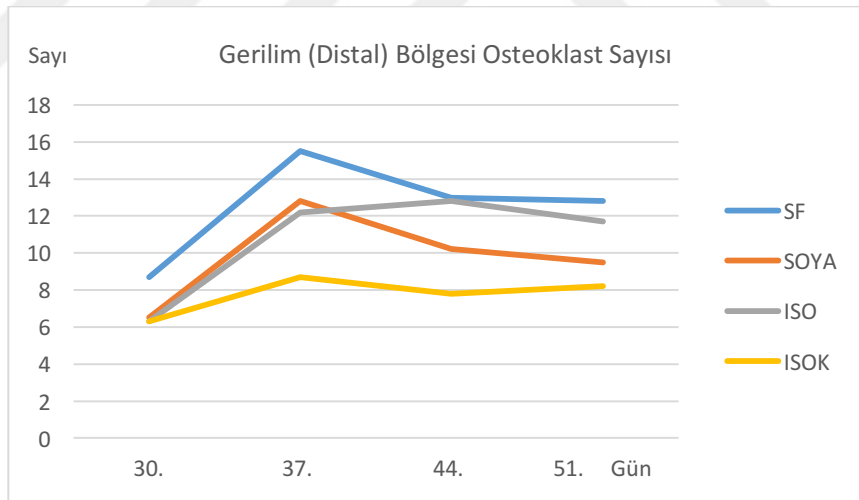
	30. Gün	37. Gün	44. Gün	51. Gün
	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS	Ort.+SS
	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)	Med.(Min.-Maks.)
SF	8,7±2,3 9 (6-12)	15,5±3,8 15,5 (10-21)	13±3,1 13,5 (8-16)	12,8±2,4 13,5 (9-15)
SOYA	6,5±2,1 6 (4-9)	12,8±2,3 13 (9-16)	10,2±2,3 10 (8-14)	9,5±3,4 9,5 (5-15)
ISO	6,3±1,5 7 (4-8)	12,2±4,7 11,5 (6-19)	12,8±2,8 13 (8-16)	11,7±4,4 13 (5-17)
ISOK	6,3±1,5 7 (4-8)	8,7±2,3 8,5 (5-12)	7,8±3,6 7 (3-13)	8,2±2,5 7,5 (6-13)
p*	0,165	0,024	0,031	0,091

*Gruplar arası karşılaştırma (Kruskal Wallis p).

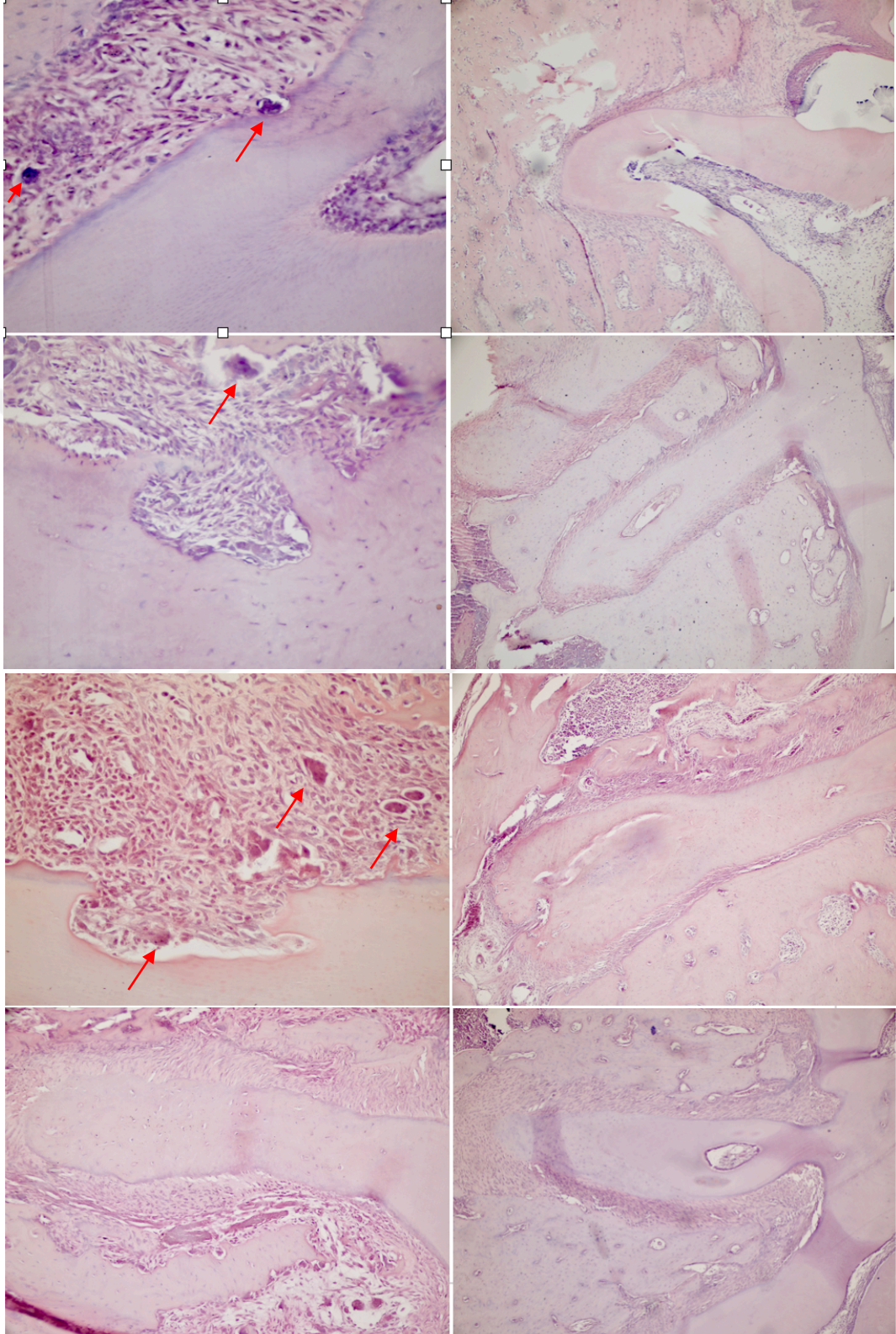
Tablo 4.25. Gerilim bölgesindeki toplam osteoklast sayısının gruplar arası Post-Hoc karşılaştırması.

POST-HOC	37. Gün	44. Gün
p SF vs. SOYA	0,180	0,132
SF vs. ISO	0,240	0,818
SF vs. ISOK	0,004	0,026
SOYA vs. ISO	0,589	0,132
SOYA vs. ISO	0,015	0,180
ISO vs. ISOK	0,180	0,026

Mann-Whitney U $p > 0,008$ Bonferroni düzeltmesi.



Şekil 4.6 . Gerilim (distal) bölgesi osteoklast sayısının grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.



Şekil 4.7. Histopatolojik analiz görüntüleri. Osteoklastlar kırmızı ok ile işaretlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Ortodontik diş hareketi ve diş hareketinin kaçınılmaz bir sonucu olan OOİKR, birbirinden bağımsız olarak düşünülemez iki fenomendir. Ortodontik tedavinin temel prensibi, etkin tedavi mekanikleri kullanarak, hastanın biyolojik ve sistemik durumunu da göz önüne alarak, optimum sürede hastaya optimum düzeyde fonksiyon, fonasyon ve estetiğin kazandırılmasıdır. Doğru tedavi mekaniklerinin kullanılması ve hastanın biyolojik, hormonal ve sistemik durumunun dikkate alınması ortodontik tedavi sürecinin etkin bir şekilde yönetilebilmesini, optimum hızda tedavinin sonuçlanmasını, ortodontik tedavinin kaçınılmaz sonucu olan kök rezorpsiyonu miktarının da kontrol edilebilmesini sağlar.

Literatür taraması yapıldığında ortodontik diş hareketi ve ortodontik tedaviyle indüklenen ve tedaviden bağımsız olarak meydana gelen kök rezorpsiyonunun birçok kompleks ve multifaktöriyel etyolojinin kontrolünde olduğu görülmektedir.

Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonunun genel olarak uygulanan kuvvetin büyüklüğü, dağılımı, kuvvet süresi ve periyodu, kullanılan tedavi mekanikleri, diş hareketi tipi gibi hekim kontrolü ve hasta kooperasyonuna bağlı mekanik faktörlerin etkisi altında olduğu bildirilirken; diş hareketi ve kök rezorpsiyonu aynı zamanda yaş, cinsiyet, beslenme, alveol kemiği yoğunluğu gibi biyolojik faktörlerden, hastanın içerisinde bulunduğu sistemik ve hormonal durumdan; bununla birlikte bazı hastalıkların tedavisi için kullanılan ve kemik döngüsünü değiştiren ilaçlardan etkilenmektedir. Bu yüzden tüm ortodontik hastalardan ilaç alım öyküsü elde etmek oldukça önemlidir. Böylece ortodontik tedavinin seyrinde herhangi bir istenmeyen durum etkili bir şekilde yönetilebilir.

Literatür incelemesi yapıldığında ortodontik hastalarda diş hareketi ve kök rezorpsiyonunu etkileyen en temel medikal ajanların; eikozanoidler (lökotriyen, tromboksan, prostasiklin, prostaglandin), NSAİİ (Non-steroid Anti-inflamatuvar ilaçlar), kortikosteroidler, paratiroid hormonu, tiroid hormonu, östrojen, bifosfanatlar ve vitaminler olduğu görülmektedir (180). Tüm bu çalışılan ilaçların ortak özelliği kemik metabolizması üzerine etkilerinin olmasıdır.

Kemik metabolizması üzerine etkilerinin geniş perspektifte incelendiği diğer bir ilaç da dirençli nodülökistik aknenin primer ilacı, bir A vitamin analogu olan isotretinoindir. Yalnız literatürde isotretinoinin ortodontik diş hareketi üzerine etkisini

inceleyen sadece bir (27) çalışma bulunsa da, kök rezorpsiyonu üzerine olan etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (Tablo 2.1).

Ortodontistler için önemli nokta malokluzyon şikayetiyle kliniğe başvuran hasta yaş grubunun aynı zamanda akne vulgaris yakınmalarının olması ve isotretinoin tedavisi altında olmasıdır. Büyüme gelişim döneminde kistik aknenin artan sıklıkta görülmesi, isotretinoinin dirençli akne vakalarının çok sık kullanılan primer ilacı olması, bununla birlikte ortodontik tedaviye olan etkisi, kök rezorpsiyonunda risk faktörü olabileceği ve konu ile ilgili literatür eksikliği bizi bu çalışmaya yönlendirmiştir ve çalışmamızın literatürde ilk olması bu anlamda önemlidir.

Klinik olarak diş hareketi çalışmaları premolar dişlerin çekimini takiben kanin distalizasyonu süreci, kök rezorpsiyonu üzerine yapılan çalışmaların çoğu ise premolar dişler üzerine bukkal yönde kuvvet uygulandıktan sonra kuvvet uygulanan premolar dişlerinin çekimi ile gerçekleştirilmiştir (114). Klinik olarak diş hareketi miktarını inceleyen çalışmalar süreci yansıtsa da, kök rezorpsiyonu çalışmalarında dişin çekimi sonrası yapılan inceleme rezorpsiyon sürecini aydınlatılabilmek için yetersiz kalmaktadır. Çünkü dişi çevreleyen PDL ve alveolar kemikte meydana gelen değişimlerin incelenmesi bu yolla mümkün olmamaktadır. Diş hareketi ve kök rezorpsiyonu birçok değişkenden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Bu yüzden deney hayvanı kullanımı bu tür çalışmalarda geniş değerlendirme alanı sağlamaktadır.

Deneyel hayvan modelleme, biyolojik mekanizmaların araştırılması, ilaçların toksik düzeylerinin belirlenmesi, yan etki bildirimini ya da yeni tedavi metodlarının klinik uygulamalardan önce denenebileceği, literatüre bilimsel katkısı üst düzeyde olan uygulamalardır. Ortodonti literatüründe de diş hareketi ve kök rezorpsiyonu araştırmalarında hayvan modelleri, ilaçların bu alan üzerinde etkilerinin olup olmadığının araştırılması, ortodontik tedavinin kaçınılmaz sonucu olan kök rezorpsiyonunu önleyebilecek yeni tekniklerin ya da diş hareketi hızlandırma metodlarının geliştirilmesi gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarında hayvan modelleri kullanılarak klinik uygulamaları zor, hatta bazen olanaksız olan analizler değerlendirilebilir hale gelmektedir.

Literatür değerlendirmesi yapıldığında ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarında rat, köpek, gine domuzu, kobay, kedi, maymun ve tavşan gibi birçok deney hayvanının kullanıldığını görülmektedir (255). Ratlar, temin

edilmelerinin kolay ve ucuz olması, denek sayısının artırılması yoluyla verilerin istatistiksel değerlendirmeye olanak sağlaması, uzun süre zor şartlarda yaşayabilmeleri, histolojik örneklerin hazırlanmasının diğer hayvan modellerine göre daha kolay olması, biyolojik, hücresel ve moleküler tekniklerde kullanılan pek çok laboratuvar kitinin fare ve ratlara uygun yapılması gibi pek çok avantaja sahiptir. Bununla birlikte ratlarda alveol kemiği yapısının daha yoğun olması, kemik iliği boşluklarının yetersiz olması, osteon yapısının olmaması, asit mukopolisakkarit yapısının daha az olması, alveol kemiği boyunca uzanan osteoid dokunun az ya da hiç olmaması, yüksek remodeling aktivitesinin olması, supraalveolar liflerin dağılım ve kalınlık açısından farklı olması, PDL’de elastik liflerin olmamasıyla insan alveol kemiğinden farklılık göstermektedir (255). Ayrıca, ratlarda sistemik kalsiyum dengesi kemikten çok ince bağırsak tarafından kontrol edilmektedir (256). Ratların biyolojik yapıları, insanlara kıyasla çeşitli farklılıklar göstermelerine rağmen ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarında iyi bir model olarak kabul edilmektedirler (257). Bu yüzden çalışmamızda wistar albino cinsi rat kullanılmıştır.

Deney dizaynında deney hayvanlarının yaş ve cinsiyetleri, araştırılan konuya göre çeşitlilik göstermektedir. Kemik metabolizması üzerine yapılan çalışmalarda, deneğin kemik metabolizmasının cinsiyetten ve yaştan ne ölçüde etkilendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Ratların büyüme atılımlarını tamamlayarak seksüel erişkinliğe ulaşmalarının 8. haftalarda sonlanması (86) ve hormonal değişikliklerin metabolik aktiviteyi etkilememesi için pubertal büyüme atılımı sonlanan 9-10 haftalık, deneysel süreci fizyolojik olarak kaldırabilecek, cinsiyetler arası farklılıkların ve diş rastlarda meydana gelen östrus ile ilişkili olarak gerçekleşen hormonal değişikliklerin elimine edilebilmesi için ise 200-250 gr ağırlığında erkek ratlar tercih edilmiştir. Aynı zamanda çalışmamızda kullanılan hayvanların ortalama yaşı, ilacın daha çok genç erişkin insanlarda kullanıldığı düşünülerek seçilmiştir.

İlaçların ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalarda herhangi bir ajan verilmeden ya da sadece serum fizyolojik verilerek diş hareketi ve kök rezorpsiyonu miktarının değerlendirilmesinin amaçlandığı “sham” grubu olarak adlandırılan grup oluşturulduğu görülmektedir (202,258). Bununla birlikte etkinin değerlendirildiği ilaç direkt olarak verilemiyor ve rata verilmesi için bir çözücüye ya da taşıyıcıya ihtiyaç duyuluyorsa, çalışmalarda

çözücünün incelenen etki üzerindeki etkisini elimine edebilmek için sadece çözücünün verildiği bir grup oluşturulduğu görülmektedir (259). Çalışmamızda kullanılan isotretinoinin serum fizyolojik içerisinde çözünmemesi ve piyasada bulunan kapsül formunun yumurta akı kıvamında olması, ratlara gavaj yoluyla serum fizyolojik içerisinde ya da direkt olarak verilmesini engellemiştir. İso-tretinoinin çeşitli biyolojik etkilerinin değerlendirildiği yan etki çalışmalarında çeşitli bitkisel yağlar içerisinde çözümlenerek ya da seyreltilerek verildiği görülmektedir (26,231). İso-tretinoinin piyasadaki 20 gr'lık kapsül formunun içerisinde etken madde olan isotretinoini çözmek için 15,36 mg hidrojenize soya yağı, 61,44 mg kısmen hidrojenize soya yağı, 215,84 mg rafine soya yağı ve sorbitol (E420) yardımcı maddelerinin kullanıldığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra literatürde soya yağının kemik mineral yoğunluğunu azalttığına dair bulguların varlığı (260), soya yağının diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini etkileyebileceği fikri nedeniyle ve tüm yukarıda bahsedilen faktörler değerlendirildiğinde çalışmamızda hem sadece serum fizyolojik (SF), hem de sadece soya yağı (SOYA) verilen ve ortodontik diş hareketi uygulanan kontrol grupları ve soya yağı içerisinde çözümlenmiş isotretinoin verilen ve ortodontik diş hareketi uygulanan çalışma grubu (ISO) oluşturulmuştur. Bununla birlikte literatürde nadir olarak ortodontik kuvvetten bağımsız olarak ilacın (261) ya da değişik sistemik durumların (159,176) diş kök rezorpsiyonu üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Bu yüzden çalışmamızda isotretinoinin kök rezorpsiyonu üzerindeki etkisini geniş perspektifte incelemek amacıyla ilave olarak ortodontik kuvvet uygulanmayan, sadece soya yağı içerisinde çözümlenmiş isotretinoin verilen grup (ISOK) oluşturulmuştur.

Literatürde yapılan isotretinoin çalışmalarında ratlara ciddi akne tedavisinde insanlara uygulanan standart doza (1 mg/kg/gün) eşdeğer minimum doz olan 7,5 mg/kg/gün isotretinoin verildiği görülmektedir (231,232,251,252). 7,5 mg/kg isotretinoin dozu daha önceki çalışmalara dayanarak tercih edilmiş ve bu minimum dozun günde 0,75-1,0 mg/kg isotretinoin alan bir insanda meydana gelen eşdeğer serum seviyesi olan 600 ng/ml'yi sağladığı bildirilmiştir (26,253,262,263). Ferguson ve ark. (253) ratlara gavaj yoluyla verilen isotretinoin solusyonunu hazırlarken çözücü olarak soya yağı kullanmış ve isotretinoin oranını 5,25 mg/ml olacak şekilde belirtmişlerdir. Çalışmamızda ratlara gavaj yapılmadan önce her gün ağırlıklarının

ölçülmesi planlanmış ve hesaplamaların kolay yapılması için 250 gr'lık bir rata 0,5 ml, 200 gr'lık rata 0,4 ml vb. 5'in katları şeklinde, başka bir deyişle 0,2 ml/100 gr soya yağı içerisinde seyreltilmiş isotretinoin verilmiştir. 20 mg'lık kapsül bistürü ile kesilerek açılmış ve kapsül ile birlikte amber renkli cam şişe içerisine koyulan 5,3 ml soya yağı içerisinde seyreltilmiştir. Bu yöntemle çalışmamızda Ferguson ve ark.'nın (253) çalışmalarında ratlara verilen solusyon hacmine çok yakın bir hacim kullanılmıştır. Standardizasyonu sağlamak ve ratlarda benzer stresi oluşturmak için isotretinoin verilmeyen SOYA ve SF gruplarına, rat ağırlıklarına göre benzer hacimde gavaj yoluyla serum fizyolojik ve soya yağı verilmiştir.

Literatürde isotretinoinin kemik metabolizması ve diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalara bakıldığında, isotretinoinin kanda belirli bir konsantrasyonda bulunması amacıyla deneysel sürece başlamadan önce 30 gün boyunca ratlara gavaj yoluyla verilmeye başlandığı görülmektedir (26,27,231). Bu yüzden çalışmamızda benzer şekilde deneysel sürece başlamadan önce ratlara 30 gün boyunca isotretinoin, soya yağı ve serum fizyolojik verilmiştir.

Literatürde birkaç farklı deneysel diş hareketi ve kök rezorpsiyonu modeli bulunmaktadır. Deneysel hayvanlarında ortodontik diş hareketinin gerçekleştirildiği çalışmalarda, elastik ligatür (264), kapayıcı zemberek (261,265) ve çelik telden bükümle hazırlanmış zembereklerin (18) kullanıldığı görülmektedir. Uygulanan bir kuvvetin dokular üzerindeki etkisi, ilgili dişin büyüklüğü ile ilişkili olduğundan, uygulanan kuvvetlerin büyüklüğü, kök yüzey alanıyla orantılı olmalıdır (49). Rat molar dişlerinin insan molar dişlerinden 50 kat daha küçük olması, kabul edilebilir kuvvet aralığı ile sürekli ve kesintisiz bir kuvvet üretmek için uygun olan etkili bir ortodontik tasarımı zorlaştırmaktadır (257). Ratların her bir yarım çenesinde 1 adet keser ve 3 adet molar diş bulunmaktadır ve ratlar üzerinde yapılmış olan değişik çalışmalarda diş hareketini gerçekleştirmek amacıyla kullanılan ortodontik aygıtlar alt ve üst çenede keser veya molar dişlere değişik mekanikler vasıtası ile uygulanmıştır (266).

Waldo ve Rothblatt (267) tarafından tanımlanan deneysel ortodontik diş hareketi hayvan modellerinden biri rat maksiller 1. molar ve 2. molar dişleri arasında elastik ligatür geçirmektir. Bu yöntemin kolay uygulanabilir olması avantajının yanında meydana gelen ortodontik kuvvetin ölçümünün yapılamadığı ve lastik

parçaların gingival ve periodontal dokuları irite edebildiği bildirilmiştir (257). Ratlarda kapayıcı zembereğin 1. molar ve keser diş arasında uzandığı deneysel ortodontik diş hareketi modelini Brudvik ve Rygh (7), ortodontik nedenli kök rezorpsiyonu üzerine yaptıkları çalışmalarında tanıtmışlar ve ortodontik diş hareketini ratların 1. molar dişlerini meziale hareket ettirecek kuvvet elemanları ile gerçekleştirmişlerdir. İnsanlarda bireysel yatkınlık, tedavi amaçlı çeşitli ilaçların kullanımı, immun sistem bozuklukları, ortodontik kuvvet miktarı ve süresi gibi farklı etyolojilerin neden olduğu OOİKR, tanımlanan rezorpsiyon modeli ile ratlarda temsili olarak oluşturulabilmiştir.

Deneysel araştırmalarda, kesikli kuvvet uygulaması ve kuvvet miktarının değişmesi, kuvvet ve diş hareketi arasındaki ilişkinin açıklanmasını engellediği için sabit ve devamlı kuvvetlerin uygulanması önerilmiştir (268). Brudvik ve Rygh'in (7) tanıttığı bu sistemle maksiller 1. molar ve keser diş arasına kapalı yaylarla kuvvet uygulanmasının keser dişlerin erüpsiyonunu azalttığı ve ortodontik kuvvet yönünün sabit kalmasını sağladığı belirtilmiştir (269). Bunun yanı sıra maksiller keser dişlerin sürekli uzamasına bağlı olarak oluşan stabilizasyon problemlerinin eliminasyonu ve ankraj kontrolünün sağlanması için 1. molar dişe bağlanan kapayıcı zembereğin maksiller anterior bölgeye yerleştirilen mini vidaya sabitlendiği deneysel diş hareketi modeli de vardır (270). Yalnız mini vidaların pahalı olması ve cerrahi riskler nedeniyle çalışmamızda Brudvik ve Rygh'in (7) önerdiği metod kullanılmıştır.

Hem klinik hem de hayvan çalışmaları, diş hareketinde birkaç fazın bulunduğunu göstermiştir (1). Kemik içinde gerçek diş hareketinin meydana gelmesi olarak tanımlanan "doğrusal faz" birkaç gün ila birkaç hafta almaktadır. Ratlarda, diş hareketi sürecinin, diş hareketinin erken dönemi (1-4 gün), gecikme dönemi (4-7 gün) ve diş hareketinin geç dönemi (10-14 gün) olmak üzere 3 temel safhadan oluşan 14 günlük bir periyotta tamamlandığı gösterilmiştir. Bu nedenle, diş hareketinin doğrusal fazındaki karakteristiklerin ve biyolojik yanıtın tanımlanmasında esas alınan çalışmaların en az 2 hafta deney süresine sahip olması gerektiği bildirilmiştir (268). King ve ark. (271) ratlarda diş hareketi kinetiğini gözlemek için aktivasyon sonrası 1., 3., 5., 7., 10. ve 14. günde gözlem yapmanın yeterli olduğunu vurgulamışlardır.

Literatürde rat modelinde yapılan diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarına bakıldığında farklı deney süreçlerinin baz alındığı görülmektedir. Bazı

çalışmalarda diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecinin zamana bağımlı olarak değerlendirildiği izlenirken (12,272,273), bazılarında sabit bir deney sürecinin belirlendiği (24,195) görülmektedir.

Goldie ve ark. (12) kalsiyum eksikliği oluşturdukları laktasyon dönemindeki ratlarda meydana gelen diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini inceledikleri çalışmalarında, diş hareketi ve kök rezorpsiyonu miktarını 1. gün, 4. gün, 7. gün, 10. gün ve 14. günde değerlendirmişlerdir. Crowther ve ark. (195) CPP-ACP'ın ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında 28 günlük, Rafiei ve ark. (24) ise fluoksetinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 21 günlük bir deney periyodu tercih etmişlerdir. Higashi ve ark. (104) LED ışınının ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine olan etkisini araştırdıkları mikro-BT çalışmalarında 7 günlük deneysel periyot kullanmışlardır. Sirisoontorn ve ark. (272) ovariektomi yapılan ratlarda sistemik zoledronik asidin diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisini inceledikleri in vivo mikro-BT çalışmalarında deney periyodunu 28 gün olarak belirlemişler ve diş hareketi ve kök rezorpsiyonu miktarını 1. gün, 3. gün, 7. gün, 14. gün, 21. gün ve 28. günde değerlendirmişlerdir. Nishio ve ark. (27) ise isotretinoinin ortodontik diş hareketi üzerine olan etkilerini inceledikleri mikro-BT çalışmalarında 7 günlük deneysel diş hareketi periyodunu tercih etmişlerdir.

Literatürde diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarında en az 14 günlük deneysel periyot kullanılması gerekliliği vurgulansa da yapılan çalışmalarda farklı yaklaşımların olduğu görülmektedir. Deneysel sürece başlamadan önce diş hareketi modelini uyguladığımız ratlarda ağız boşluğunun dinamik ortamına ve maksiller keser dişlerin sürekli uzamasına bağlı olarak stabilizasyon problemlerinin 14. günden itibaren meydana geldiği görülmüş ve diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecinin geniş perspektifte incelenmesine olanak sağlayan 7. gün, 14. gün ve 21. gün zaman dilimleri tercih edilmiştir.

Deneysel diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarında optimum kuvvet düzeyini belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmış yalnız ortak bir fikir birliğine varılamamıştır (68,271,274,275). Rat molar dişine uygulanan 20 cN'lik bir kuvvetin etkisi bir insan molarında 1000 cN (= 1 kg) bir kuvvetle eşdeğerdir.

Nakano ve ark. (276) ratlarda devrilme ve paralel diş hareketinin gerçekleşeceği optimum kuvvet düzeyini belirlemek üzere oluşturdukları iki farklı deneysel diş hareketi modelinde en çok devrilme hareketinin rat molar dişine uygulanan 10 gr kuvvet yardımıyla paralel hareketin ise 50 gr kuvvetle oluşacağını belirtmişlerdir. King ve Fischlschweiger (274) kapayıcı zembereğin 1. molar ve keser diş arasında uzandığı deneysel rat modelinde maksimum 40 gr kuvvetle maksimum diş hareketi sağlandığını, daha yüksek kuvvetlerde ise belirgin şekilde daha az diş hareketinin meydana geldiğini belirtmişlerdir. King ve ark. (271) ratlarda molar diş hareketi için uygulanacak optimum kuvvetin 20-40 gr arasında olması gerektiğini, 40 gr üzerindeki kuvvetlerin de uygulanabileceğini, ancak bu kuvvetlerin diş hareketinin hızı ya da miktarında artış sağlamadığını bildirmişlerdir. Gonzales ve ark. (275) kapayıcı zemberek kullanarak rat molar dişlerine 10, 25, 50 ve 100 gr kuvvet uyguladıkları çalışmalarında, 28 günlük kuvvet uygulama süreci sonunda en fazla diş hareketinin 10 g kuvvet uygulanan grupta gerçekleştiğini (0,79 mm) 25 gr, 50 gr ve 100 gr kuvvet uygulanan gruplarda ise diş hareketi miktarının sırasıyla 0,65 mm, 0,64 mm ve 0,66 mm olduğunu belirtmişlerdir.

Literatürdeki kök rezorpsiyonu çalışmalarında rat 1. molar dişlerine uygulanan kuvvet ve maksimum kuvvet uygulama süreci Higashi ve ark.ları (104) tarafından 50 gr 7 gün, Choi ve ark. (20) tarafından 60 gr. 14 gün, Güleç ve ark. (265) tarafından 40 gr 21 gün, Rafiei ve ark. (24) tarafından 50 gr 21 gün, Sirisoontorn ve ark. (272) tarafından ise 25 gr 28 gün olarak tercih edilmiştir.

Hem diş hareketi hem de kök rezorpsiyonu çalışmalarında literatürde herhangi bir fikir birliğine varılamadığından ve çalışma öncesi deneysel diş hareketi rat modelini denediğimiz uygulamamızda kapayıcı zembereğin kesici dişlere sabitlemesi sırasında yayın molar dişe uygulayacağı kuvvetin hassasiyetini de göz önünde bulundurularak çalışmamızda 50 gr kuvvet ve maksimum 21 gün kuvvet uygulama süresi tercih edilmiştir. 50 gr'ın altındaki kuvvetlerin örneğin 25 gr'lık kuvveti gauge ile ölçerek kapayıcı yayı keser dişlere sabitlemek yüksek hassasiyet gerektirmektedir.

Ratlarda ortodontik diş hareket miktarı değerlendirmesi yapılırken dikkat edilmesi gereken iki önemli husus rat molar dişlerinin fizyolojik distal driftte uğraması ve kesici dişlerinin sürekli sürmesidir (277). Distal drift deneysel molar

mezializasyonu miktarının daha küçük değerlerde ölçülmesine, kesicilerin sürekli sürmesi ise ankraj kaybına ve kuvvet yönünün kontrol edilememesine neden olur. Kesici dişlerde meydana gelen uzama nedeniyle ve çalışmamızda tek aktivasyon yapılması dolayısıyla 21 günlük diş hareketi süreci sonunda maksiller keser dişlere bağlı olan kapayıcı zembereğin gingivalden insizale taşındığı izlenmiştir. Keser dişlerin sürekli uzaması dolayısıyla ve daha iyi ankraj-kuvvet kontrolü sağlamak amacıyla daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak dentin pin freziyle kesici dişler en koronal bölgeden transversal olarak delinmiş ve 0.008” ligatür teli kullanılarak kapayıcı zemberek sabitlenmiştir. Ayrıca, çalışmamızda bu dezavantajlar göz önünde bulundurulmuş ve 1. molar dişinin distal driftini azaltmak için ratların sakrifikasyonundan sonra rat birinci molar dişine bağlı olan kapayıcı yay mikro-BT görüntüleri alındıktan sonra çıkarılmıştır. Arita ve ark. (270)’nın çalışmalarında da kapayıcı zemberekle birlikte mikro-BT tomografi görüntülemesinin yapıldığı izlenmektedir.

Literatürde ratlarda yapılan diş hareketini inceleyen çalışmalarda diş hareketi miktarının keser molar arası uzaklığın dijital kumpas (17,24,278) , lateral sefalometrik radyografi (181,279) ya da 1. molar ve 2. molar arasındaki mesafenin dijital kumpas (280) ya da mikro-BT görüntüleri (84,104,272) üzerinde ölçülmesi yoluyla yapıldığı görülmektedir. Günümüz altın standardı mikro-BT görüntüleri, diş hareketi miktarının belirlenmesi için hassas ölçümler sağlamaktadır ve çalışmamızda bu yüzden 1. molar ve 2. molar diş arasındaki uzaklığın ölçülmesi mikro-BT tomografi görüntüleri üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Literatürde ratlarda yapılan kök rezorpsiyonu çalışmalarında rezorpsiyon bölgelerinin değerlendirilmesinin histopatolojik inceleme (20), SEM görüntülerinin analizi (84,181,272), immunohistokimyasal inceleme (279) ve mikro-BT görüntülerinin analizi yöntemiyle (104,273) gerçekleştirildiği görülmektedir. Histolojik kesit alınarak ışık mikroskopisi altında inceleme ile alveol kemiğinin mikromimarisi ve OOİKR değerlendirmesi, rezorbe kök yüzeyindeki başlangıç doku reaksiyonlarını inceleyebilmek, rezorbe alanların iyileşme mekanizması ve hücresel süreci anlayabilmek için çok sayıda kök rezorpsiyonu çalışmasında tercih edilse de, iki boyutlu bir görüntüleme alanı sağlaması, histolojik kesit alma sırasında materyal kaybı ve tekniğin hassasiyeti, örneklerin hazırlanmasının sofistike işlemler

gerektirmesi ve kemik histomorfometrisindeki longitudinal değişimlerin izlenememesi nedeniyle güvenilir olmayabilir. SEM seri kesitleri ise elde edilen histolojik modelin sağlayamadığı detay ve çözünürlüğü sağladığı için önerilmekte; yalnız, kök yüzeyinin sadece çok küçük bir alanını 3 boyutlu olarak göstermektedir. Tüm bu yöntemlerin yanı sıra günümüzde deneysel çalışmalarda altın standart olarak kabul edilen mikro-BT sistemi alveol kemiğinin mikromimarisinde gerçek zamanlı üç boyutlu olarak meydana gelen değişimleri ve diş hareketi sırasında meydana gelen OOİKR'nu gözlemlemek için yeni bir yaklaşımdır. Bu yüzden çalışmamızda kök rezorpsiyon lakünalarının hacminin tespiti için mikro-BT sistemi kullanılmıştır.

Ratlarda 5 adet kök bulunmakta ve deneysel diş hareketi çalışmalarında en fazla kök rezorpsiyonu distal köklerde meydana gelmektedir (8). Fakat bu kökler küçük ve ince olduklarından çok fazla değerlendirilmeye alınmamaktadırlar. Rat molar dişlerindeki en büyük ve kalın kökün mesiobukkal kök olması, mesiobukkal kökün seri histolojik kesitlerinin kalitesinin yüksek olması, dişlerin alveol kemiğinden diseksiyonu sırasında bozulmadan kalmış olan tek kökün bu olması, kökün dişin ortasında bulunması ve uygulanan kuvvetle yaklaşık olarak aynı düzlemde bulunması ve daha önceki çalışmalarda incelenen kök olması dolayısıyla (261) çalışmamızda kök rezorpsiyonu değerlendirmesinde mesiobukkal kök esas alınmıştır.

Çalışmamızda deneysel ortodontik diş hareketi uygulanan tüm ratların 1. molar ve 2. molar dişleri arasında diastema meydana geldiği görülmüştür.

Gonzales ve ark. (181) steroid ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçların ortodontik diş hareketi üzerinde etkilerini inceledikleri çalışmalarında, 50 gr kuvvetle ve 14 gün boyunca deneysel diş hareketi gerçekleştirdikleri kontrol gruplarında 1. molar ve 2. molar diş arasında meydana gelen diastema miktarının 0,28 mm, yüksek doz aspirin verilen grupta 0,024 mm, düşük doz aspirin grubunda 0,28 mm, yüksek doz prednisolone grubunda 0,07 mm, düşük doz prednisolon grubunda ise 0,015 mm olduğunu bildirmişlerdir.

Higashi ve ark. (104) LED ışınının ortodontik kök rezorpsiyonu üzerine olan etkilerini değerlendirdikleri, 50 gr kuvvetle 7 gün boyunca diş hareketi gerçekleştirdikleri mikro-BT çalışmalarında, kontrol grubunda 1. molar ve 2. molar diş arasında mikro-BT görüntüleri üzerinden ortalama 0,07 mm diastema meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Güleç ve ark. (265) lokal olarak uygulanan trombositce zengin plazmanın (PRP) ortodontik diş hareketi üzerinde etkisini inceledikleri, 40 cN kuvvetle zamana bağımlı olarak 3, 7, 14, 21. günlerde hem deney hem de kontrol gruplarında meydana gelen diş hareketi miktarını ölçtükleri çalışmalarında, zaman bağımlı olarak meydana gelen diş hareketi miktarının hem deney hem de kontrol gruplarında arttığını, deney grubunda meydana gelen diş hareketi miktarının zamana bağlı olarak sırasıyla 0,217, 0,318, 0,376, 0,643 mm, kontrol gruplarında ise bu değerlerin sırasıyla 0,185, 0,204, 0,286, 0,361 mm olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak SF-37, SF-44 ve SF-51 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da zamana bağımlı olarak meydana gelen ortodontik diş hareketi miktarında artma gözlenmiştir. SF-37, SF-44 ve SF-51 gruplarında maksiller sol 1. molar ve 2. molar diş arasındaki mesafe sırasıyla 0,076 mm, 0,168 mm ve 0,29 mm olarak ölçülmüş ve bu değerler daha önce yapılan çalışmaların kontrol gruplarında elde edilen sonuçlarla benzer bulunmuştur.

Erişkin bir rat günlük ortalama 15-20 gr kuru yem tüketmekte ve üretici firmanın verdiği bilgiye göre yemler 2600-2650 kcal/kg besin değeri içermektedir (281,282). Yani erişkin bir rat günlük ortalama 50-60 kcal besin tüketmektedir (283,284).

Çalışmada kullanılan soya yağı %15 oranında doymuş, %23 oranında tekli doymamış, %58 oranında ise çoklu doymamış yağ asidi içermesiyle diğer bitkisel yağlarla kıyaslandığında daha fazla oranda doymuş, daha az oranda doymamış yağ asidi içermektedir (260,285). Kemik sağlığı açısından doymuş yağ asitlerinin azaltılması, linoleik asit ve α -linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle daha fazla yer alması önerilmektedir (260). Çeşitli etyolojilerle kemiğin modeling ve remodeling kapasitesi, kemiğin trabeküler ve kortikal bölgesinin mineral yoğunluğu açısından farklı karakter sergileyebilmektedir. Fakat soya yağı diyetiyle beslenen ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda kemiğin trabeküler ve kortikal bölgesinin kemik mineral yoğunluğu açısından benzer karakter sergilediği ve kemik mineral yoğunluğunda azalma kaydedildiği gösterilmiştir (260).

Çalışmamızda kullanılan ratlara gavaj yoluyla 0,2 ml/100 gr oranında verilen soya yağının besin değeri 884 kcal/100 gr., yoğunluğu ise 0,917 mg/ml.'dir. Buradan

yola çıkılarak 300 gr bir rata günlük olarak verilen soya yağı miktarı 4,86 kcal'dir ve günlük beslenme ihtiyacının %8-9,72'sini içermektedir.

Jiang ve ark. (286) günlük besin ihtiyacının %1,9'unu içeren düşük düzeyde, %7'sini içeren orta düzeyde ve %10'unu içeren yüksek düzeyde soya yağı diyetiyle 90 gün boyunca besledikleri 19 haftalık tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, düşük düzey soya yağıyla beslenen tavuklar dışındaki gruplarda soya yağı içeriğinin artmasına paralel olarak tibial ve femoral ağırlığın azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Aynı zamanda bu çalışmada yüksek düzeyli soya yağı diyetiyle beslenen tavuklarda serum kalsiyum ve fosfor düzeyi azalmış ve ALP aktivitesi ise artış göstermiştir. ALP aktivitesinde meydana gelen artışın yüksek kemik döngüsüne işaret ettiği belirtilmiş ve bu durumun kemik mineralizasyonunu azalttığı vurgulanmıştır.

Esansiyel diyetsel yağlar n-6 (linoleik asit, γ -linolenik asit (GLA)) ve n-3 (α -linolenik asit, eikozapantotenik asit (EPA), dokosahekzaenoik asit (DHA)) serileri olmak üzere 2 çeşit çoklu doymamış yağ asidi içermektedir. n-6 serisi yağ asitleri membran fosfolipitlerinden fosfolipaz A₂ enzimi aracılığıyla araşidonik asit oluşturmakta ve araşidonik asit PGE₁, PGE₂ ve lökotrien 4 serilerine siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimleri ile dönüşebilmektedir (Şekil 5.1). Fakat n-3 serisi yağ asitleri n-6 serisinden farklı olarak araşidonik asit ve metabolitlerinin oluşumunu azaltmaktadır (287,288). n-3 yağ asidince zengin diyet takviyelerinin aynı zamanda nonsteroid antiinflatuar ilaçlar gibi davrandığı ve inflamasyonu baskıladığı bildirilmiştir (289).

Morimato ve ark. (290) ortodontik kuvvet uygulamadan önce 6 hafta boyunca yapısında %50 oranında linoleik asit içeren diyet içeriğinin %10'unu oluşturan mısır yağı ile besledikleri kontrol grubu ratlarda ve %28,3 oranında EPA ve %13,4 oranında DHA içeren, diyet içeriğinin %10'unu oluşturan rafine balık yağı verilen ratlarda meydana gelen ortodontik diş hareketi miktarını karşılaştırdıkları çalışmada, n-3 yağ asitlerince zengin rafine balık yağı verilen deney grubundaki ratlarda, n-6 yağ asitlerince zengin olan mısır yağıyla beslenen kontrol grubundaki ratlara göre istatistiksel anlamlı fark olmasa da daha az miktarda diş hareketi meydana geldiğini göstermişlerdir. Çalışmada diş hareketinin 3. gününde basınç bölgesinde kontrol grubundaki ratlarda 1. molar dişin mesiobukkal kök çevresinde düzensiz kemik yüzeyiyle birlikte çok sayıda osteoklast varlığı gözlenirken, deney grubundaki ratlarda

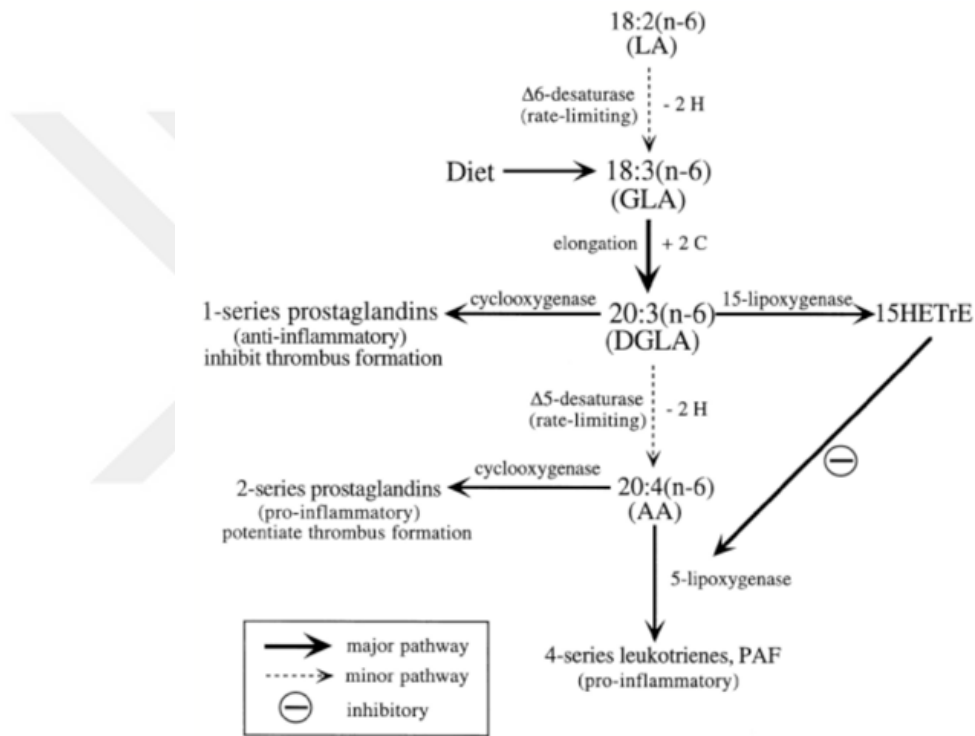
az sayıda osteoklast izlenmiştir. Hem deney hem de kontrol grubundaki ratlarda 3. güne kadar osteoklast sayısının ani bir artış gösterdiği, 7. güne kadar hafifçe arttığı ya da sabit kaldığı, sonrasında düşüş gösterdiği bildirilmiştir.

Alam ve ark. (291) farklı diyetel yağların rat alveol kemiği hücre membran fosfolipitlerindeki araşidonik asit konsantrasyonları üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, kontrol grubundaki ratlara diyetin %10'unu oluşturan n-6 doymamış yağ asitlerince (linoleik asit) zengin mısır yağı, deney gruplarından birindeki ratlara doymuş yağ oranının yüksek olduğu, diyetin %9'unu oluşturan tereyağıyla birlikte %1'ini oluşturan mısır yağı, deney gruplarından diğerine ise n-3 doymamış yağ asitlerince zengin (α -linolenik asit), diyetin %9'unu oluşturan etil ester konsantrasyonuyla birlikte %1'ini oluşturan mısır yağı verilmiştir. Deney grubundaki ratların maksilla ve mandibulalarındaki araşidonik asit konsantrasyonları, kontrol grubundaki ratlara oranla daha düşük düzeyde bulunmuştur. Buradan yola çıkarak araştırmacılar, araşidonik asidin PGE₂ ve lökotrien B₄ ve C₄ prekürsörü olmasından dolayı, araşidonik asit konsantrasyonunda önemli bir azalmanın, alveol kemiğindeki bu eikozanoidlerin düzeylerinde bir azalma meydana getirebileceğini vurgulamışlardır.

Ortodontik kuvvetler tarafından indüklenen kemik remodelingine prostaglandinlerin aracılık ettiği, PGE₁ ve PGE₂ enjeksiyonunun cAMP'de meydana gelen artış yoluyla kemik yapımı ve yıkımında artışa neden olarak diş hareketini hızlandırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (191-194).

Linoleik asitin bir metaboliti olan, n-6 serisinin 18 karbonlu 18:3 formundaki doymamış bir yağ asidi olan γ -linolenik asit (GLA)'den, dihomolinolenik asit (DGLA, n-6, 20:3) ve PGE₁ sentezlenmektedir. PGE₁'in γ -linolenik asit (GLA)'in bir metaboliti olması ve literatürde PGE₁'in ortodontik diş hareketi miktarını artırdığını gösteren bulguların varlığı, Taweechaisupapong ve ark.'nı (292) γ -linolenik asit (GLA)'ce zengin olan çuha çiçeği yağının deneysel ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelen osteoklast miktarı üzerindeki etkisini araştırmaya yönlendirmiştir. Çalışmada deney gruplarındaki ratlara unilateral olarak deneysel diş hareketi gerçekleştirilmeden 21 gün önce çuha çiçeği yağı, kontrol grubundaki ratlara ise distile su verilmeye başlanmış ve 0., 3., 7. ve 14. günde osteoklast sayısı değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, γ -linolenik asit (GLA) bakımından zengin çuha çiçeği

yağının oral uygulanmasının, deney grubunun hem deneysel diş hareketi uygulanan hem de uygulanmayan tarafında kontrol grubuna göre 3. ve 7. günlerde osteoklastların görünümünü arttırmada anlamlı şekilde etkili olduğunu göstermiştir. Deney grubunda deneysel diş hareketi uygulanan bölgede osteoklastların 3. günde zirveye ulaşması ve daha sonra yavaş yavaş azalması, Lee'nin (293) PGE₁'in ortodontik diş hareketi üzerinde olan etkilerini incelediği çalışmanın verileriyle örtüşmektedir. Araştırmacılar buradan yola çıkılarak γ -linolenik asit (GLA)'ce zengin diyetel yağların ortodontik diş hareketi hızını artırabileceği sonucuna ulaşmışlardır.



Şekil 5.1. γ -linolenik asit (GLA)'in metabolizması (292).

Çuha çiçeği yağı içerisinde bulunan n-6 serisine ait γ -linolenik asit (GLA) 18 karbonlu ve 18:3 formundayken, soya yağı içerisinde bu yağ asidinden bulunmamaktadır (Tablo 5.1). Yalnız soya yağı içerisinde %54,8 oranında bulunan linoleik asit $\Delta 6$ -desaturaz enzimi aracılığıyla minor düzeyde de olsa γ -linolenik asit (GLA)'e dönüşebilmektedir (Şekil 5.1).

Tablo 5.1. Yağ asitlerinin kompozisyonunun karşılaştırılması (294).

Yağ Asitlerinin Kompozisyonunun Karşılaştırılması		
Yağ Asidi	Çuha Çiçeği Yağı (%)	Soya Yağı (%)
16:0	6,2	9,9
18:0	1,8	3,9
18:1 n-9	11,9	22,9
18:2 n-6	70,6	54,8
18:3 n-6	9,5	-
18:3 n-3	-	8,5

Çalışmamızda SOYA gruplarında zamana bağımlı olarak meydana gelen diş hareketi miktarları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmasa da SOYA-44 grubunda meydana gelen hafif azalma göz ardı edilirse SOYA gruplarında zamana bağımlı diş hareketinde artış izlenmektedir (Şekil 4.1). Tablo 4.1’de verilen değerlere göre SF-37 grubunda meydana gelen diş hareketi 1 birim olarak kabul edilirse SOYA-37 grubunda 3,4, SOYA-44 grubunda 2,1, SOYA-51 grubunda 4,2 birim diş hareketi meydana gelmiştir. SOYA-44 grubunda SOYA-37 grubuna göre diş hareketi miktarında azalma, literatürde yapılan benzer bir çalışmada da görülmüştür (278). SOYA-44 grubunda meydana gelen diş hareketi deneysel diş hareketi uygulanan SF-44, SOYA-44 ve ISO-44 grupları karşılaştırıldığında en alt seviyededir. Tablo 4.1’ e göre 44. gün verilerinde en az diş hareketi SOYA-44 grubunda meydana gelmiştir ve bu durum deneysel diş hareketi gerçekleştirilen gruplar arasında 44. günde basınç bölgesinde meydana gelen osteoklast sayısıyla açıklanabilir. 44. günde gruplar arası en az osteoklast sayısı SOYA-44 grubuna aittir (Tablo 4.20).

Yukarıda bahsedilen, soya yağının metabolizma üzerine olan etkileri geniş perspektifte değerlendirildiğinde, çalışmamızda SOYA gruplarında direkt olarak ratlara verilen soya yağı alveol kemiği yoğunluğunu azalttığı için SF gruplarıyla kıyaslandığında ortodontik diş hareketi miktarını artırmış olabilir (Tablo 4.1). Tablo 4.1’deki verilere göre SOYA-37 grubunda SF-37 grubunda meydana gelen diş hareketi miktarının 3,4 katı; SF-51 grubunda meydana gelen diş hareketi miktarı 3,8 birim kabul edilirse SOYA-51 grubunda 4,2 birim diş hareketi elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan soya yağı içerisinde %54,8 oranında bulunan linoleik asitin $\Delta 6$ -

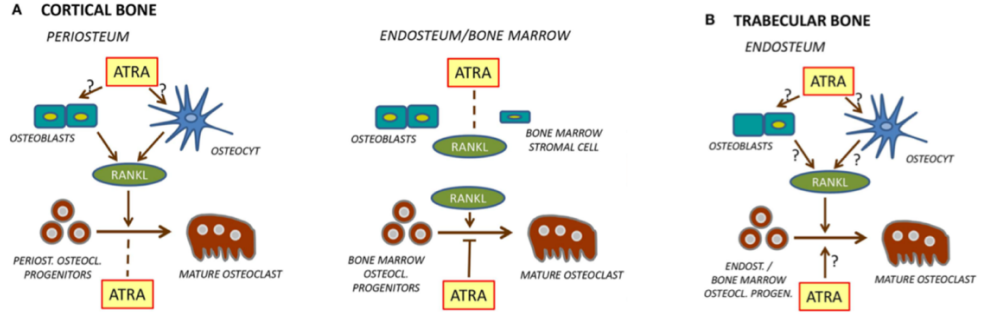
desaturaz enzimi aracılıyla minor düzeyde de olsa γ -linolenik asit (GLA)'e dönüşebilme potansiyelinin olması ve Taweechaisupapong ve ark.nın (292) çalışmalarına göre γ -linolenik asit (GLA)'in PGE₁ sentezini artırarak ortodontik diş hareketi miktarını artırabileceği hipotezinden yola çıkılarak, SOYA gruplarında SF gruplarına göre ortodontik diş hareketi miktarındaki artma açıklanabilir.

Literatürde isotretinoinin kemik mineral yoğunluğu, kemik rezorpsiyonu ve kemik depozisyonu üzerine olan etkilerini inceleyen makalelerde tartışmalı sonuçların ortaya konulduğu, etkilerin dokudan dokuya göre değiştiği ve etkilerin ortaya çıkmasının doz ve süreye bağlı olduğu ya da olmadığı konusunda fikir birliğine varılamadığı görülmektedir. 1980'li yıllarda kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek doz retinoidlerin uzun kemiklerin hem kortikal hem de trabeküler bölgesinde rezorpsiyona neden olduğu iddia edilse de (295,296) günümüze yakın yapılan çalışmalarda retinoidlerin kemiğin farklı bölgelerinde farklı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (218,219).

Milstone ve ark. (297) kısa süreli isotretinoin uygulamasının kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını, insan iskeletinin herhangi bir bölümünde kısa vadede belirgin bir klinik etkinin ortaya çıkmayacağı görüşünde olduklarını bildirmişlerdir.

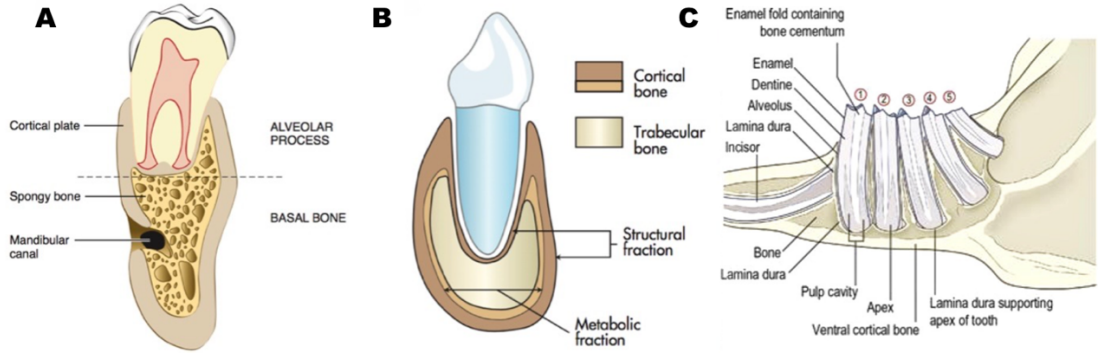
Bunun aksine Kneissel ve ark. (218) 12 haftalık ratlar üzerinde retinoidlerin proksimal tibial metafizinde neden oldukları değişimlerin periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQCT) ile değerlendirildiği çalışmada kortikal kemiğin periostal yüzünde meydana gelen rezorptif değişimlere karşılık trabeküler kemikte osteoklast sayısının azaldığını, yalnız bu azalmaya paralel olarak trabeküler kemik yoğunluğunda herhangi bir azalmanın bulunmadığını, hatta trabeküler bölgede kemik mineral yoğunluğunda hafif bir artışın meydana geldiğini bildirmişlerdir. Lind ve ark. (219) 24 adet 5 haftalık ratların femurları üzerinde yaptıkları pQCT çalışmalarında retinoid tedavisinin trabeküler kemik yoğunluğunu azalttığını fakat trabeküler kemikte osteoklast sayısının değişmediğini; ALP, OPG ve RANKL gibi osteoblast ekspresyonu belirteçlerinin retinoid verilen ratların kemik iliğinde arttığını bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar (218,219) ayrıca kortikal kemiğin endosteal tarafında osteoklast sayısının belirgin bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Tüm bu bulgulardan yola çıkılarak retinoid tedavisinin kemiğin farklı bölgelerinde meydana

gelen etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda kortikal kemiğin periosteal ve endosteal yüzeyinde meydana gelen rezorpsiyon belirteçleri konusunda mutabakat sağlansa da retinoidlerin trabeküler kemik üzerindeki etkileri konusunda soru işaretleri bulunduğu görülmektedir (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Retinoidlerin kemiğin farklı bölgelerindeki etki mekanizması (219).

Dişi çevreleyen saran ve ortodontik diş hareketinin gerçekleştiği alveol kemiği yapısı uzun kemiklerin yapısından oldukça farklıdır ve diş hareketi süreci hem kompakt hem de trabeküler kemik içerisinde gerçekleşmekte ve retinoidlerin bu süreç üzerine olan etkisi henüz net olarak bilinmemektedir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. (A ve B). Dişi çevreleyen alveol kemiğinin yapısı. Dişi içerisinde barındıran alveolar çıkıntının en perifer kısmı kortikal kemik tabakasıdır ve havers sistemi ve kompakt lameller kemik tarafından oluşturulmuştur. Kortikal kemiğin ince iç soket duvarı radyografide izlenen şekliyle lamina dura olarak adlandırılmaktadır ve kompakt kemik özelliği taşımaktadır ve daha da içteki kancellöz kemik tarafından desteklenmektedir. Histolojik olarak, kalburumsu, alveol kemiğinin merkezi kısmı olan kancellöz kemikteki nörovasküler ağ ile PDL fibrilleri arasında bağlantı kurulmasını sağlayan birçok açıklık içermektedir. İki kompakt kemik tabakası arasında bulunan kancellöz kemik alveol kemiğini desteklemektedir (29,221). (C). Rat molar dişleri de insan molar dişlerine benzer bir yapı sergilemektedir (222).

Literatürde isotretinoinin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisini inceleyen tek çalışmada Nishio ve ark. (27) 32 ratı 2 deney 2 kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayırmış ve isotretinoin verilen 8 ratın 1. molar dişine unilateral olarak; 8 ratın ise

bilateral birinci molar diş çekimi sonrası 2. molar dişine ve tek taraflı olarak 7 gün boyunca 50cN ortodontik kuvvet uygulamışlardır. Kontrol grubundaki ratlara da benzer işlemler uygulanmış ve çalışma boyunca ayçiçek yağı verilmiştir. Diş çekimi, yara iyileşmesini ve ortodontik diş hareketinin yeni diş çekimi yapılmış alana doğru yapılmasının etkilerini değerlendirmek için gerçekleştirilmiş ve deneysel ortodontik diş hareketi miktarı mikro-BT görüntüleri üzerinden analiz edilmiştir. Diş çekimi yapılmayan grupta deney ve kontrol grubundaki ratlar arasında meydana gelen diş hareketi miktarı arasında anlamlı farklılık olmasa da, kontrol grubundaki ratlarda meydana gelen diş hareketi miktarı 0,143 mm, deney grubundaki ratlarda ise 0,087 mm olarak ölçülmüş; yani isotretinoin verilen ratlarda diş hareketinde bir miktar azalma kaydedilmiştir. Diş çekimi yapıldıktan sonra ortodontik diş hareketi yaptırılan ratlarda diş çekimi yapılmayan rat gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Diş çekimi yapılan kontrol grubundaki ratlarda meydana gelen diş hareketi miktarı 0,38 mm, deney grubundaki ratlarda ise 0,446 mm olarak kaydedilmiştir. Sonuçlar diş çekiminin ortodontik diş hareketi miktarında önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar isotretinoinin D vitamininin kalsiyum geri alım mekanizması üzerinde antagonist olarak görev yapması ve D vitamininin dengeli bir kemik döngüsü oluşturarak ortodontik diş hareketi miktarında artış sağlamasından yola çıkarak, çalışmalarında isotretinoinin ortodontik diş hareketi miktarını azaltmasını beklediklerini yalnız bu şekilde bir sonuca varamadıklarını, diş çekimi yapılsın ya da yapılmassın isotretinoinin ortodontik diş hareketi miktarını etkilemediğini bildirmişlerdir (27). Kontrol grubundaki ratların interradiküler kemiğinde, küçük medüller alanlarla dağılmış iyi organize olmuş kalın bir trabeküler kemik görülmüştür. İsoetretinoin verilen gruplarda iltihaplı ve hematopoietik hücreler ve kan damarları içeren geniş medüller boşluklarla infiltre edilmiş daha parçalanmış ince bir kemik ve isotretinoin verilmeyen gruba kıyasla VEGF-C' nin belirgin şekilde yükseldiği izlenmiştir.

Bergoli ve ark. (26) isotretinoin verilen ratlar üzerinde yaptıkları, rat keser dişlerini çekip, çekim soketinde meydana gelen tamir sürecini izledikleri çalışmada deney grubunda kontrol grubuna göre çekim soketinde yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Diş çekimi sonrası 7. günde hem deney hem de kontrol grupları, yaygın olarak literatürde tarif edildiği gibi proliferatif fazda benzer

şekilde yeni oluşan kemik dokusu ve bağ dokusu göstermiştir, ancak deney grubu daha az sellülarize, daha kolajenize granülasyon dokusu sergilemiştir. Deney grubundaki çekim socketinin, inflamatuvar hücrelerin daha az miktarı ve hafif neovaskularizasyonu ile tamir sürecinde biraz daha ileri evrede olduğu görülmüştür. 21. ve 28. günlerde kontrol gruplarına göre deney gruplarında daha fazla yeni kemik oluşumunun izlendiği, deney grubunda socket boşluğunun daha büyük bir kısmının olgunlaşmamış kemik dokusu ve az olgunlaşmış, az hücreli ve neovaskularizasyonu az olan bağ dokusu ile dolduğu gözlemlenmiştir. 90. günde ise daha büyük kontrast gözlenmiştir. Deney grubunda çekim socketinin kompakt kemik ile kontrol grubunda ise trabeküler kemik ile dolduğu gözlemlenmiştir. Deney grubunda kontrol grubuna göre tüm zamanlarda alveoler tamirin hızlandığı tespit edilmiş ve serum kalsiyum düzeyinin deney gruplarında 21., 28. ve 90. günde başlangıç seviyesine göre önemli derecede azaldığı bulunmuştur. İsoetretinoinin kemik iyileşmesini hızlandırmaya yönelik eyleminin, hiperostoz ve kemik epifizlerinin erken kapanmasına benzer bir durum olduğunu ileri sürmüşlerdir (26). Literatürde, isotretinoin kullanımının yan etkilerinin doz ve tedavinin süresine bağlı olduğu konusunda fikir birliği vardır (298-300). Yalnız isotretinoinin alveol kemiği üzerinde olan etkilerini değerlendiren çalışmalarda düşük doz kullanımına rağmen ilaç etkileri görülmüştür.

Nishio ve ark.'nın (27) isotretinoinin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmanın sonuçları incelendiğinde çalışmada kemik hacmi yüzdesinde deney ve kontrol gruplarında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı belirtilse de, deney grubunda VEGF-C düzeylerinde artış görülmesi ratlara 37 günlük isotretinoin verilme sürecinin interradiküler kemikte kontrol grubuna göre daha pöröz, daha az yoğun bir kemik meydana getirdiği sonucu çıkarılabilir. Bergoli ve ark.'nın (26) çalışmasında ise diş çekimi sonrası isotretinoinin kemik tamir süreci üzerine etkilerinin değerlendirildiği 90 günlük çalışmada zamana bağımlı olarak isotretinoin verilen ratlarda çekim socketinde daha yoğun, daha kompakt bir kemik dokusu varlığından söz edilmiştir. Buradan yola çıkarak çalışmamızda ISO-37, ISO-44 ve ISO-51 gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık olmasa da ortodontik kuvvet uygulama süresi arttıkça meydana gelen ortodontik diş hareketi miktarının diğer grupların aksine zamana bağımlı olarak azalması, ratlara isotretinoin verilme süresi arttıkça alveol kemiği yapısının daha da yoğunlaşması ve bu durumun diş hareketi

miktarının azalmasına sebep olduğu şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda deneysel ortodontik diş hareketi miktarı maksiller 1. molar ve 2. molar diş arasındaki meydana gelen diastema ölçülerek belirlenmiştir. Bu süreçte alveol kemiği yoğunluğunda muhtemelen meydana gelen artış kemikte hyalinizasyon meydana getirmiş, diş hareketini yavaşlatmış ve 1. molar dişin fizyolojik distal driftine neden olarak diş hareketi miktarını azaltmış olabileceği düşünülmektedir. Distal driftin gerçekte meydana gelen diş hareketi miktarının azalmış olarak değerlendirilebileceği literatürde bildirilmiştir (257). ISO gruplarında grup içi değerlendirme yapıldığında zamana bağımlı ortodontik diş hareketi miktarı azalsa da, SF ve SOYA gruplarıyla kıyaslandığında 37. ve 44. günde diş hareketi miktarı diğer gruplara göre daha fazla miktarda bulunmuş, 51. günde ise diş hareketi miktarı en az ISO-51 grubunda meydana gelmiştir (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1). Dişi çevreleyen kortikal kemiğin ince iç soket duvarı, yani lamina duranın kompakt kemik özelliği taşıması, daha da içteki kansellöz kemik tarafından desteklenmesi ve ortodontik diş hareketinin trabeküler (kansellöz) ve kompakt kemik içerisinde bir dizi mekanizmalar sonucu meydana geldiği düşünüldüğünde, literatürde genel olarak isotretinoinin kemik üzerindeki etkilerinin incelendiği uzun kemik yapısından yola çıkılarak isotretinoinin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisi hakkında yorum yapmak oldukça zordur. Retinoidlerin kompakt kemik yapısı üzerindeki etkilerinin rezorptif karakterde olması yönünde mutabakat sağlanması, yalnız trabeküler kısmındaki etkilerinin üzerinde tartışılmalı bulguların varlığı ve çalışmamızda 37. günde ISO-37 grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diğer gruplardan daha fazla diş hareketi meydana gelmesi, sonrasında diş hareketinin azalması isotretinoinin ortodontik diş hareketinin başlangıç safhasını hızlandırdığı sonraki süreci ise yavaşlattığı şeklinde yorumlanabilir.

Bununla birlikte her ilaç uzun süre uygulandığında, dokuların ilaca verdiği yanıtta azalma, yani ilaca karşı vücutta tolerans gelişme riski bulunmaktadır. ISO gruplarında zamana bağımlı olarak meydana gelen diş hareketi miktarında azalma dokuların ilaca yanıt vermemesi ya da ilaç etkisinin kronikleşmesi nedeniyle olabilir.

ISO-30, ISO-37, ISO-44 ve ISO-51 gruplarında serum kalsiyum seviyesinin zamana bağımlı olarak 44. güne kadar düşmesi ve sonra yükselmesi vücut kalsiyum homeostasisinin düzenlenmesini sağlayan bir mekanizma olabilir (Tablo 4.16 ve Şekil 4.4). Bununla birlikte ISO gruplarında serum kalsiyum düzeylerinin düşük seyretmesi,

kemik remineralizasyonuna işaret edebilir ve alveol kemiğinin remineralizasyonun artması zamana bağımlı olarak ortodontik diş hareketi miktarının azalmasına neden olmuş olabilir.

Literatürde isotretinoinin ortodontik diş hareketi üzerine etkisini inceleyen sadece bir (27) çalışma olsa da, bu ilacın ortodontik kuvvete bağımlı ve kuvvetten bağımsız olarak kök rezorpsiyonu üzerine etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır ve çalışmamız bu konuyu değerlendiren ilk araştırmadır.

Çalışmamızda OOİKR ve ortodontik kuvvetten bağımsız olarak meydana gelen kök rezorpsiyonu günümüz altın standardı olan mikro-BT görüntüleri ile değerlendirilmiştir. Örneklerin mikro-BT yazılımı aracılığıyla sanal olarak kemikten ayrımlanarak sadece köklerin görüntülenebilir hale getirilmesi, molar dişin küçük boyutu dolayısıyla çekiminin yapılmasının zor olması, dişin çekimi sırasında köklerin kırılma olasılığının bulunması ve çekim sırasında kök yüzeyinde düzensizliklerin meydana gelmesinin önlenmesi amacıyla yapılmıştır ve mikro-BT sistemi bu hususlarda diğer kök rezorpsiyonu analiz yöntemlerine göre üstün avantajlar sağlamaktadır. Yapılan mikro-BT analizinde sol birinci molar dişe ait meziobukkal kök diğer köklerden bifurkasyon noktasından ayrımlanarak analize hazırlanmıştır. Mesiobukkal kök uzunluğu belirlenerek mevcut uzunluk Ru ve ark.'nın (273) önerdiği şekilde koronal, orta ve apikal bölge olmak üzere 3 parça şeklinde incelenmiş ve ayrıca toplam rezorpsiyon hacmi değerlendirmeye alınmıştır. Bu yöntem rezorpsiyon lakünalarının bölgesel yer değişimini daha iyi analiz edebilmek için tercih edilmiştir.

Ru ve ark. (273) deneysel diş hareketinin rat 1. molar dişlerinin mesiobukkal köklerinde meydana getirdiği kök rezorpsiyonu miktarının zamana bağımlı değişimini in vivo mikro-BT ile inceledikleri çalışmalarında, meydana gelen rezorpsiyon laküna hacmini 3., 7. ve 14. günde sırasıyla yaklaşık olarak sayısal değer olarak belirtmedikleri yalnız grafikte sundukları şekliyle 4×10^7 , 15×10^7 ve $17 \times 10^7 \mu\text{m}^3$ olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada apikal rezorpsiyon laküna hacmi 3., 7. ve 14. günde sırasıyla yaklaşık olarak $3,7 \times 10^7$, 12×10^7 ve $14 \times 10^7 \mu\text{m}^3$ olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda SF gruplarında meydana gelen rezorpsiyon laküna hacmi SF-37, SF-44 gruplarında sırasıyla 36×10^7 ve $61 \times 10^7 \mu\text{m}^3$ olarak ölçülmüştür. İlgili çalışmada deneysel ortodontik kuvvet 10 gr, çalışmamızda ise 50 gr'dır. Görüntülerin alınması sırasında kullanılan piksel boyutu 18 μm , çalışmamızda ise 13.68 μm 'dir. Aynı

zamanda mikro-BT tomografi analizi sırasında rezorpsiyon lakünalarının ölçümünde kullanılan hassasiyet katsayısı ilgili çalışmada belirtilmemiştir. Bununla birlikte çalışmamızda koronal, orta ve apikal bölgede meydana gelen rezorpsiyon lakünalarının hacmi incelenen kök boyunun ratlar arasında standart olmaması nedeniyle birim alan başına düşen birim hacim şeklinde yani yüzde değerler olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda yüzde hacim değerlerinin kullanılması, ortodontik kuvvet miktarlarının farklı olması ve mikro-BT tomografi görüntülerinin alınması ve analizi sırasında belirlenen katsayıların farklı olması sebebiyle rezorpsiyon hacmi verileri arasında bu ölçüde bir farklılık meydana gelmiş olabilir.

SF grubunda zamana bağımlı olarak meydana gelen kök rezorpsiyonu değerlendirmesinde sadece orta bölgedeki rezorpsiyon laküna hacmi verileri arasındaki fark anlamlı bulunsa da, Tablo 4.7’de belirtildiği gibi 30. gün verilerine göre 37., 44. ve 51. günlerde yani ortodontik kuvvetin uygulanmasıyla birlikte genel olarak kök rezorpsiyonu miktarının artış gösterdiği izlenmektedir. Koronal ve orta bölge verileri değerlendirildiğinde ise diş hareketinin 14. gününden sonra yani 51. günde kök rezorpsiyonu miktarında hafif bir azalma görülmektedir. Toplam rezorpsiyon hacminin değerlendirildiği Tablo 4.13’deki verilerde de benzer durum söz konusudur. Deneysel diş hareketinin 21. gününde meydana gelen bu azalma, keser dişlerin uzamasına ve molar dişin hareket etmesine bağlı olarak ortodontik kuvvet düzeyinin azalmasını ve buna paralel olarak kök yüzeyinde bir miktar tamir meydana gelmesini işaret edebilir. Owman-Moll ve Kurol (301) sement yüzeyindeki rezorpsiyon tamirinin ortodontik kuvvet uygulaması sonrası 2 hafta içinde %35 oranında olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda bu durum rezorpsiyon lakünaları ile kök yüzeylerinin genişletilmesi yoluyla kuvvetin daha geniş alana yayılması ve basıncın azalması süreci tersine çevirip sement onarılmasını sağlamış olabilir (2).

SOYA grubunda zamana bağımlı olarak meydana gelen kök rezorpsiyonu değerlendirmesinde sadece apikal bölgedeki rezorpsiyon laküna hacmi verileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da, kuvvet uygulama süresi arttıkça koronal, orta ve apikal bölgede meydana gelen rezorpsiyon miktarında genel olarak artış izlenmiştir (Tablo 4.7). Toplam rezorpsiyon miktarı bulgularında ise 44. güne kadar zamana bağımlı olarak artış, 51. günde ise hafif bir azalma kaydedilmiştir (Tablo 4.10 ve Tablo 4.13). Literatürde tek aktivasyon yapılarak 4 farklı zaman diliminde kök

rezorpsiyonu miktarının mikro-BT ile değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Fakat Gonzales ve ark.'nın (275) farklı kuvvet düzeylerinin 3., 14. ve 28. günlerde meydana getirdiği kök rezorpsiyonu miktarının SEM ile incelendiği çalışmanın verileri 14. ve 28. günde zaman bağımlı olarak kök rezorpsiyonu miktarının arttığını göstermektedir. Bu verilerle bizim çalışmamızdaki veriler bu anlamda uyumludur. Fakat literatürde bazı diyetsel yağların ortodontik diş hareketi üzerine olan etkileri değerlendirilmiş olsa da (290,292), çalışmamızın verileriyle karşılaştırabileceğimiz diyetsel yağların kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

ISO gruplarında zamana bağımlı olarak meydana gelen kök rezorpsiyonu değerlendirmesinde sadece orta bölgedeki rezorpsiyon laküna hacmi verileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da, kuvvet uygulama süresi arttıkça koronal, orta ve apikal bölgede meydana gelen rezorpsiyon miktarı apikal bölgede ISO-37 grubunda ISO-30 grubundan daha düşük seyretmesi dışında, 44. güne kadar artış göstermiş ve 51. günde ise bir miktar azalmıştır (Tablo 4.8). Tablo 4.13'deki toplam rezorpsiyon verileri de benzer durumu yansıtmaktadır. 51. günde meydana gelen rezorpsiyon miktarındaki azalma sement yüzeyi tamiri nedeniyle meydana gelmiş olabilir. Deneysel diş hareketi uygulanan SF, SOYA ve ISO grupları arasında koronal, orta ve apikal bölge değerlendirildiğinde en fazla rezorpsiyon laküna hacmine ISO grubunda rastlanılmakta ve OOİKR miktarının en fazla ISO grubunda meydana geldiği görülmektedir. SF-37 grubunda koronal, orta ve apikal bölgede meydana gelen rezorpsiyon miktarı sırasıyla $2,32 \times 10^7$, $2,2 \times 10^7$ ve $3,9 \times 10^7 \mu\text{m}^3$ 'tür. SOYA-37 grubunda ise koronal, orta ve apikal bölge rezorpsiyon hacmi verileri sırasıyla $2,56 \times 10^7$, $2,65 \times 10^7$, $4,9 \times 10^7 \mu\text{m}^3$ 'tür. ISO-37 grubunda ise koronal, orta ve apikal bölge rezorpsiyon hacmi verileri sırasıyla $4,62 \times 10^7$, $4,06 \times 10^7$, $6,65 \times 10^7 \mu\text{m}^3$ 'tür. Bununla birlikte isotretinoinin kök rezorpsiyonu üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmamızın verilerini kıyaslayabileceğimiz herhangi bir literatür bilgisi mevcut değildir.

ISOK gruplarında koronal, orta ve apikal bölgede meydana gelen kök rezorpsiyonu miktarları ve toplam rezorpsiyon miktarı zamana bağımlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Literatürde kök rezorpsiyonu miktarının koronal bölgeden apikale doğru arttığı yönünde genel bir kanı olsa da (273), rezorpsiyon lakünalarının lokalizasyonunda kuvvetin uygulandığı yön ve ortodontik diş hareketi tipi önemli bir faktördür. Kök rezorpsiyonunun kuvvetin büyüklüğünden ziyade kök yüzeyi boyunca stres dağılımı ile daha fazla uyum gösterdiği belirtilmiştir (134). Ayrıca Gonzales ve ark. (181) rat molar dişlerinin apikal bölgesinin kalın bir sementle kaplı olduğunu ve bazı durumlarda anatomik olarak bu bölgede rezorpsiyon lakünalarının bulunabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda genel olarak kök rezorpsiyonu miktarının koronal bölgeden apikale doğru arttığı görülmemiştir ve çalışmamızda kök rezorpsiyonunun tüm gruplarda en fazla apikal bölgede meydana geldiği izlenmektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler, gerçekleştirdiğimiz diş hareketinin devrilme şeklinde olduğunu ve stresin apekte yoğunlaşması nedeniyle apikalde daha fazla rezorpsiyon hacminin bulunduğunu doğrulanmaktadır. Bunun yanı sıra Casa ve ark. (302) insanlarda premolarların distale hareket ettirilmesi durumunda kök rezorpsiyonunun maksimum stres bölgelerinde oluştuğunu, Rudolph ve ark. (138) ise sonlu elemanlar analizi kullanarak ratlarda üst birinci moların mesiale hareket ettirilmesi durumunda dişin mesiale devrildiği ve ekstrüze olduğu ve kuvvetin apekte yoğunlaştığını göstermişlerdir. Bu faktörler, kök rezorpsiyonunun çalışmamızda neden apikal bölgede daha fazla meydana geldiğini açıklayabilir.

Herhangi bir ortodontik kuvvet uygulanmadan kök yüzeyinde az miktarda rezorpsiyon lakünalarının bulunması dişlerin fizyolojik distal driftiyle açıklanmıştır (303). Çalışmamızda da benzer şekilde ortodontik kuvvet uygulanmayan ve serum fizyolojik verilen SF-30 ve soya yağı verilen SOYA-30 gruplarında benzer düzeyde rezorpsiyon lakünasına rastlanılmıştır ve bu durum dişlerin fizyolojik distal driftiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda ortodontik diş hareketi uygulanmayan SF-30, SOYA-30, ISO-30 (ISOK-30) gruplarında meydana gelen kök rezorpsiyonu miktarları koronal ve orta bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat apikal bölgede en fazla rezorpsiyon alanına ISO-30 grubunda rastlanılmıştır (Tablo 4.8, Tablo 4.9, Şekil 4.2). Ayrıca 37. günde ISOK-37 grubunda ve 51. günde ISOK-51 grubunda, sırasıyla SF-37 ve SF-51 gruplarıyla kıyaslandığında deneysel diş hareketi uygulanmamasına rağmen apikal bölgede benzer miktarda rezorpsiyona rastlanılmıştır. Bu bulgu da

isotretinoinin ortodontik kuvvetten bağımsız olarak apikal bölgede rezorpsiyona neden olduğu düşüncemizi desteklemektedir. Tablo 4.9, Tablo 4.10 ve Tablo 4.12'deki verilere göre 30. günde SF ve SOYA gruplarında benzer miktarda, ISO grubunda ise daha fazla rezorpsiyon meydana geldiği görülmektedir. Bu bulgulardan soya yağının ortodontik kuvvetten bağımsız olarak kök rezorpsiyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

37., 44. ve 51. günde deneysel diş hareketi gerçekleştirilen SF, SOYA ve ISO gruplarında koronal, orta ve apikal bölge kendi içinde değerlendirildiğinde ISO gruplarında tüm bölgelerde ayrı ayrı meydana gelen rezorpsiyon miktarının daha fazla olduğu görülmektedir. SF, SOYA ve ISO gruplarında tüm zaman dilimlerindeki bölgeler arası farklılık, 37. günde apikal bölgede gruplar arası oluşan farklılık dışında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.7 ve Tablo 4.8). İkili gruplar arasındaki farklılığın değerlendirildiği Tablo 4.9 da, deneysel diş hareketi gerçekleştirilmeyen ISOK grubuyla deneysel diş hareketi gerçekleştirilen SOYA ve ISO grupları arasında farklılıkların görülmesi, ortodontik kuvvetin doğal bir sonucu olarak düşünülebilir. Fakat Tablo 4.7 ve Tablo 4.8 de 37., 44. ve 51. günlerde; tüm bölgelerde ISO gruplarında daha fazla rezorpsiyon hacmine rastlanması, bununla birlikte Tablo 4.9 da gösterildiği üzere 44. günde orta bölgede SF-ISO ikili grubu arasında rezorpsiyon miktarının ISO grubunda daha fazla bulunması, isotretinoinin kök rezorpsiyonu açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Yine Tablo 4.9'da kök rezorpsiyonu açısından anlamlı farklılıkların ikili gruplar şeklinde değerlendirildiği Post-Hoc verilerinde hiçbir grupta SF-SOYA ikili grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu bulgu serum fizyolojik ve soya yağının kök rezorpsiyonu üzerindeki etkilerinin benzer olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Tablo 4.10 ve Tablo 4.13'de verilen toplam rezorpsiyon miktarı verileri değerlendirildiğinde, SF, SOYA ve ISO gruplarında 51. günde SOYA grubunda meydana gelen artış dışında tüm zaman dilimlerinde ISO gruplarında rezorpsiyon miktarının en fazla olduğu görülmektedir. Bu durum da isotretinoinin OOİKR açısından bir risk faktörü olabileceği fikrini akla getirmektedir.

Çalışmamızda ortodontik diş hareketi miktarının deneysel diş hareketin 7. gününde en az SF-37 grubunda, en fazla ise ISO-37 grubunda meydana geldiği tespit edilmiştir. Başka bir deyişle SOYA grubunda SF grubuna göre daha fazla diş hareketi

elde edilmiş ve gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur. Çalışmada kullanılan soya yağı içerisinde %54,8 oranında bulunan linoleik asit $\Delta 6$ -desaturaz enzimi aracılığıyla minor düzeyde de olsa γ -linolenik asit (GLA)'e dönüşebilmektedir ve Taweechaisupapong ve ark. (292) γ -linolenik asit (GLA)'in PGE₁ sentezini artırarak ortodontik diş hareketi miktarını artırabileceği yönünde fikir bildirmişlerdir. Fakat kök rezorpsiyonu açısından herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır. Literatürde PGE₁'in ortodontik diş hareketi miktarını artırdığına yönelik çalışmalardan birinde Kehoe ve ark. (191) bir PGE₁ analogu olan misoprostolun oral olarak 100 μ g/kg dozda günde 2 kez verildiği, gine domuzu üzerinde keser dişleri ortodontik kuvvetle ayırdıkları çalışmalarında, misoprostolün ortodontik diş hareketi hızını artırdığını bildirmişlerdir. Yalnız kök rezorpsiyonu açısından herhangi bir etkiden söz etmemişlerdir. Başka bir çalışmada ise Sekhavat ve ark. (261), PGE₁ analogu olan misoprostolun ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerindeki etkilerini maksiller 1. molar ve keser diş arasında uzanan deneysel diş hareketi modeliyle inceledikleri çalışmalarında, ratlara 14 gün boyunca 10, 25, 50, 100 μ g/kg dozda misoprostol vermiş ve maksiller 1. molar dişe 60 gr kuvvet uygulamışlardır. Çalışmanın sonuçlarında 10 μ g/kg dozun ortodontik diş hareketi miktarını artırmak için yeterli olduğu, artan dozların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla diş hareketi oluşturmadığı, misoprostol verilen ratlarda doz bağımsız olarak kontrol gruplarına göre daha fazla OOİKR meydana getirdiği fakat bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada PGE₁ analogu misoprostolün ortodontik kök rezorpsiyonu oluşturmadan diş hareketini hızlandırıcı bir ajan olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Çalışmamızda SOYA gruplarından elde ettiğimiz veriler Sekhavat ve ark.'nın (261) çalışmasıyla uyumludur. Çalışmamızda SOYA-37 grubunda deneysel diş hareketi anlamlı olarak artmıştır. Fakat tüm zaman dilimlerinde soya yağının OOİKR üzerinde bir etkisi olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.10, Tablo 4.12).

Tablo 4.10 ve Tablo 4.13'de verilen toplam rezorpsiyon miktarı verileri değerlendirildiğinde, SF, SOYA ve ISO gruplarında 51. günde SOYA grubunda meydana gelen artış dışında tüm zaman dilimlerinde ISO gruplarında rezorpsiyon miktarının en fazla olduğu görülmektedir. İsoetretinoinin kök rezorpsiyonu üzerindeki etkilerini incelediğimiz çalışmamızın bulgularından yola çıkarak isotretinoinin

ortodontik kuvvetten bağımsız ve ortodontik kuvvetle indüklenen kök rezorpsiyonu miktarını artırdığını düşünmekteyiz ve bu düşüncemizi temellendirmek için isotretinoinin genel hücre ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerinden yola çıkarak bir değerlendirme yapmamız gerekirse, kök yüzeyinin tümünden farklı olarak, apikal bölgenin servikal ve koronal bölgeye göre daha fazla hücreli sementten oluşması ve apikal sementin mineralizasyonunun daha az olması isotretinoinin bu bölgedeki hücreli, mineralizasyonu, sertlik ve elastik modülü düşük sementi hedef olarak daha fazla rezorpsiyona neden olduğu şeklinde yorumlanabilir. Apikal sementin hücreli ve mineralizasyonunun düşük olması insanlara özgü bir özelliktir yalnız literatür incelemesi yapıldığında bunun aksini gösterir herhangi bir bilgiye rastlanılmamıştır. Bunun yanı sıra hücreli apikal sementin kemiğe benzer yapıda olması (90), kök rezorpsiyon sürecinin kemik rezorpsiyonu ile hücreli ve biyolojik olarak neredeyse aynı olduğunun bilinmesi (304) ve ATRA ve 9-cis retinoik asit gibi retinoidlerin kortikal kemik yüzeyinde ve kalvaryum kemiğinde meydana getirdiği RANKL ekspresyonunda artma yoluyla osteoklastogenezise neden olarak ve kalsiyum salınımı (305) yaparak kemik rezorpsiyonuna yol açması, benzer şekilde isotretinoinin de sementoblastlarda RANKL ekspresyonu yoluyla sement rezorpsiyonuna neden olabileceği fikrini akla getirmektedir. Rat kalvaryum kemiğinin kortikal kemiğin periosteal rezorpsiyonu için iyi bir model olduğu düşünülmektedir ve retinoidlerin kalvaryum kemiğinde osteoklastogenez ve kemik rezorpsiyonunun etkili uyarıcıları olduğu saptanmıştır. Fakat bu bulgu retinoid türevleri tarafından osteoklastogenezisin inhibe edildiğini gösteren kemik iliği makrofajları ve kemik iliği hücreleri ile yapılan çalışmaların aksinedir (306). Retinoidlerin kemik iliği hücrelerinde yani trabeküler kemik bölgesinde farklı bir karakter sergileyerek RANKL bağımlı osteoklastogenezini azalttığına dair bulguların varlığı, çalışmamızda saptanan isotretinoinin daha fazla kök rezorpsiyonuna neden olduğu bulgusuyla çelişmektedir. Ortodontik diş hareketi sürecinin hem kortikal hem de trabeküler kemik bölgesini ilgilendiren bir dizi mekanizma zinciriyle gerçekleşmesi ve çalışmamızda immunohistokimyasal olarak RANK/RANKL/OPG sisteminin değerlendirilmemiş olması bu konuya açıklık getirememektedir. Çalışmamızda Tablo 4.20’de gösterilen molar dişe uygulanan kuvvet yönünde yani basınç bölgesindeki osteoklast sayısı verileri ISO-37 ve ISO-44 grubunda sırasıyla SF-37 ve SF-44 gruplarından anlamlı olarak daha düşük

seyretmesi, isotretinoin verilen gruplarda daha düşük düzeyde kök rezorpsiyonu meydana gelmesi gerektiği şeklinde yorumlanabilir. Ancak çalışmamızda basınç ve gerilim bölgesinden elde edilen osteoklast sayısı verileri sadece rezorpsiyon lakünaları ya da periodontal ligament sınırları içerisinde elde edilmemiş; ilgili dişin mesiali ve distalinde kalan alveol kemiği değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki osteoklast sayısı değerlendirmesi alveolar remodeling aktivitesini değerlendirmek amacıyla alveol kemiği boyunca yapılmıştır ve bu yüzden kök rezorpsiyonu derecesini değerlendiren bir belirteç olmayabilir. Ayrıca bir retinoid türevi olan ATRA'nın fare kalvaryum kemik kültüründe tip 1 kollajen degradasyonuna neden olduğunun gösterilmesi (305), isotretinoin verilen gruplarda daha fazla kök rezorpsiyonu meydana gelmesinin sebebinin, sementin organik içeriğinde bulunan tip 1 ve tip 3 kollajenlerin degradasyonu sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdan elde edilen serum kalsiyum düzeyi bulguları değerlendirildiğinde SF, SOYA ve ISOK gruplarında zamana bağımlı olarak meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.14). Yaşları 1-4 ay arasında değişen erkek ratlarda serum kalsiyum düzeyi 10,7-13,79 arasında değiştiği bildirilmiştir (307). Çalışmamızda SF grubunda serum kalsiyum değerleri 10,92-13,1 arasında değişmektedir ve literatürde bildirilen değerlerle uyumludur.

Rezq ve ark. (308) farklı diyetel yağların kalsiyum absorpsiyonu ve kemik mineralizasyonu üzerinde etkilerini araştırdıkları çalışmalarında diyetel soya yağıyla beslenen farelerde serum kalsiyum düzeyinin ve femurdaki kemik mineralizasyonunun kontrol gruplarına göre arttığını bildirmişlerdir. Yoon ise (309) n-3 yağ asitlerince zengin balık yağı, balık yağı ve mısır yağı karışımı ve n-6 yağ asitlerince zengin soya yağı diyetiyle 4 hafta boyunca beslediği ratların kemik mineral yoğunluğu ve kan değerlerini incelediği çalışmasında, serum kalsiyum düzeyinin gruplar arası farklılık oluşturmadığını bildirmiştir. Jiang ve ark. (286) günlük besin ihtiyacının %1,9'unu içeren düşük düzeyde, %7'sini içeren orta düzeyde ve %10'unu içeren yüksek düzeyde soya yağı diyetiyle 90 gün boyunca besledikleri 19 haftalık tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, düşük düzey soya yağıyla beslenen tavuklar dışındaki gruplarda soya yağı içeriğinin artmasına paralel olarak tibial ve femoral ağırlığın azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Aynı zamanda bu çalışmada yüksek düzeyli soya yağı diyetiyle beslenen tavuklarda serum kalsiyum ve fosfor düzeyi azalmış ve

ALP aktivitesi ise artış göstermiştir. ALP aktivitesinde meydana gelen artışın yüksek kemik döngüsüne işaret ettiği belirtilmiş ve bu durumun kemik mineralizasyonunu azalttığı vurgulanmıştır. Wakf ve ark. (310) soya yağı ve susam yağının osteoporoz üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında diyetel olarak %15'lik soya yağıyla besledikleri ratlarda serum kalsiyum düzeyinde kontrol gruplarına göre herhangi bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ratlara verilen soya yağı diyet içeriğinin maksimum %8-10'unu içermektedir ve metabolizma üzerinde ne kadar etkili olduğu tartışmalıdır. Çalışmamızda da SOYA gruplarında serum kalsiyum düzeyinin SF gruplarıyla benzer olduğu görülmektedir (Tablo 4.16 ve Tablo 4.17)

Balcerzak ve ark. (311) retinoik asidin, anksinlerin (kalsiyum iyon kanalları oluşturan lipid katmanlarına bağlanabilen hücrel proteinler) salınması yoluyla osteoblast membran akışkanlığını artırarak, hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artışları indükleyerek mineralizasyon sürecine katkı sağladığı görüşünü ortaya koymuşlardır. Wang ve Kirsch (312) retinoik asitin kalsiyum homeostazında değişiklikler yapabileceğini, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak büyüme plağı kondrositlerinde mineralizasyonunu destekleyen matriks veziküllerin salınımına neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bergoli ve ark. (26) 7,5 mg/kg dozda isotretinoin verdikleri diş çekimi sonrası alveolar kemik tamirini inceledikleri, deney başı ve deney sonunda (7., 21., 28. ve 90 günlerde), aldıkları kan örneklerinin serum kalsiyum düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında deney grubunda 21., 28. ve 90. günlerde serum kalsiyum düzeylerinin gruplar arasında anlamlı olarak daha düşük seyrettiğini bildirmişlerdir. Ertuğrul ve ark. (313) isotretinoin ile tedavi edilen hastaların 3 aylık tedaviden sonra, kalsiyum ve 25(OH)D₃ düzeylerinin önemli ölçüde düştüğünü, bununla birlikte ALP, PTH ve 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinin anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda elde edilen verilere göre isotretinoin verilen ratlarda tüm zamanlarda serum kalsiyum düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük düzeyde seyretmiştir ve bu farklılık 37., 44. ve 51. günde istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.16). Bu noktada çalışmamızın verileri Bergoli ve ark.'nın (26) ve Ertuğrul ve ark.'nın (313) çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur. Bunun aksine çalışmamızdaki veriler hiperkalsemi bildiren bazı çalışmalarla tutarlı değildir. Frame ve ark. (314) ve Macguire ve Lawson (315) hipervitaminöz A'nın hiperkalsemiye neden olmasının nadir görülen bir durum olduğunu, ve bunun osteoklast aktivitesinin artması nedeniyle

hızlanmış kemik rezorpsiyonunun bir göstergesi olabileceğini, isotretinoin ile indüklenen hiperkalseminin, kalsiyum iyonlarını kemiklerden salarak kan dolaşımına verebileceğini bildirmişlerdir. İsoetretinoinin sekonder etkileri olarak, kemik rezorpsiyonu ve hiperkalsemi arasındaki bu korelasyonun altını çizen bu çalışmaların tersine, çalışmamızda isotretinoin verilen ratlarda serum kalsiyum düzeyindeki azalmanın, kemik depozisyonunda artış nedeniyle olabileceği akla gelmektedir.

Deneysel ortodontik diş hareketi uygulanmayan ISOK gruplarında serum kalsiyum seviyesinde zamana bağımlı olarak meydana gelen değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Yalnız ISO gruplarına benzer olarak gruplar arası kıyaslamada ISOK gruplarında serum kalsiyum düzeylerinin SF ve SOYA gruplarına göre tüm zaman aralıklarında daha düşük seyrettiği gözlenmektedir (Tablo 4.16). Tablo 4.17'ye göre 37. günde ve 51. günde ISO-ISOK ikili grupları arasında anlamlı farklılığın olmasından, yani 37. gün verileri dikkate alındığında ortodontik kuvvetin serum kalsiyum düzeyini azaltması, 51. günde ise ortodontik kuvvetin serum kalsiyum düzeyini yükseltmesi gibi birbirleriyle uyumlu olmayan yorumlar çıkarılabilir. Yalnız günümüz verileriyle bu farklılık açıklanamamaktadır.

Kök rezorpsiyon modelinde osteoklastların bölgedeki miktarları, kuvvet miktarına ve uygulanma süresine, hyalinize doku miktarına, inflamasyonun şiddetine ve kişinin bireysel immün cevabına bağılı olarak değişebilmektedir. Ortodontik diş hareketi süreci inflamatuvar bir yanıt nedeniyle ortaya çıkmakta, birçok inflamatuvar sitokin salınmakta ve bu süreç boyunca osteoklastik ve osteoblastik aktivite artmaktadır. Osteoblast ve osteoklastların farklılaşması ve fonksiyonu, yüksek oranda sayısız düzenleyici genlerin ekspresyonundaki değişikliklerle transkripsiyonel düzeyde kontrol edilir. Bu genlerin ekspresyonundaki değişiklikler, değişmiş kemik homeostazına neden olabilir (316).

Odontoklastlar, diş sert dokularının rezorpsiyonundan sorumlu çok çekirdekli hücrelerdir. Bu hücreler morfolojik ve işlevsel olarak osteoklastlara benzerdir. Bununla birlikte osteoklastlar normal kemik yapısının bir parçası iken, odontoklastlar nadiren sementte veya fizyolojik koşullar altında kök yüzeyinde görülür ve sadece rezorpsiyon alanında bulunmaktadır.

Ratlarda ortodontik kuvvetlere karşı gelişen doku cevabı, temel olarak insanlarla aynı yolaklarla olmasına karşın, ratlarda metabolizma hızlarının yüksek

olması nedeniyle insanlara göre bu süreç çok daha hızlı gelişir (317). İnsanlarda diş hareketi sonrası ilk hiyalinizasyon 30-40 saat sonra meydana gelirken, bu değer ratlarda 6 saattir (255). Ratlarda osteoklastların ortodontik diş hareketlerinde basınç bölgesinde yerlerini alması aktivasyondan 1-3 gün sonra gerçekleşmektedir (277,318,319).

Deneysel diş hareketi oluşturulan ratlarda distal alveolar yüzeyde kemik rezorpsiyonunun ağırlık kazandığı, distal bölgedeki osteoklast sayısının distal driftten dolayı mesial yüzeyden daha fazla bulunduğu bildirilmekte ve bu durumun molar dişin distal driftini kolaylaştırdığı şeklinde yorumlanmaktadır (277,318). Çalışmamızda ise dişin mesial ve distal bölgesindeki osteoklast sayısı benzer değerlerde bulunmuştur ve bahsedilen çalışmalarla uyumlu değildir.

King ve ark. (318) 72 rat üzerinde 40 gr kuvvetle deneysel ortodontik diş hareketi gerçekleştirdikleri çalışmalarında kuvvet aktivasyonu sonrası 1. günde rat 1. molar dişin distal yüzündeki PDL aralığının okluzalde en geniş olduğunu, apekse doğru gidildikçe alanın daraldığını izlemişlerdir. Bu durum deneysel ortodontik diş hareketi modelinin molar dişe tipping hareketi yaptırdığını doğrulamaktadır. Osteoklast hücrelerinin oluşumundan sonra basınç tarafındaki osteoklast çapının, osteoklast sayısında meydana gelen artışın 5. günde zirveye ulaştığı sonrasında azalarak 14. günde minimuma düştüğü bildirilmektedir.

Yokoya ve ark. (277) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında ortodontik kuvvet uygulama sonrası 6. saatte basınç bölgesinin yakınındaki alveol kemiği vasküler kanallarında ve kemik iliği boşluklarında osteoklastların ve preosteoklastik hücrelerin görülmeye başlandığını, fakat PDL alanında görülmediğini, 1. günde PDL alanında osteoklastların görülmeye başlandığını (267), 4. günde osteoklastların belirgin bir seviyeye; 7. günde ise maksimum seviyeye ulaştığını, basınç yüzeyinde aktif kemik rezorpsiyonunun gözlemlendiğini, bu süreçten sonra 14. güne kadar osteoklast sayılarında azalma olduğunu ve 14. günde sement üzerinde derin rezorpsiyon lakünalarının izlendiğini belirtmiştir. Gerilim bölgesinde ise ortodontik kuvvet uygulama sonrası 1. günde osteoklast sayısının belirgin olarak arttığı, sonrasında ise periyodik olarak azalmaya başladığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda SF grubunda osteoklast sayısı basınç yüzeyinde 7. günde maksimum değerine ulaşmış, sonrasında azalmaya başlamıştır ve zamana bağımlı

osteoklast sayısındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızdaki bu veriler daha önce yapılan çalışmaların (277,320,321) sonuçlarını destekler niteliktedir. SOYA grubunda da SF grubuna benzer olarak osteoklast sayısı basınç yüzeyinde 7. günde maksimum değerine ulaşmış, sonrasında azalmaya başlamıştır ve zamana bağımlı osteoklast sayısındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ISO grubunda osteoklast sayısında zamana bağımlı olarak 44. güne kadar artış; 51. günde ise azalma kaydedilmiştir. Osteoklast sayısının basınç bölgesinde ISO grubunda diğer gruplarla kıyaslandığında en yüksek seviyede olması, kök rezorpsiyonunun da bu zaman diliminde ISO grubunda yüksek seyretmesi kaynaklı olabilir (Şekil 4.2) . ISOK gruplarında ise 1. molar dişin mesialindeki zamana bağımlı osteoklast sayısı değişimi istatistiksel olarak anlamlı olsa da bu farklılık açıklanamamıştır. ISOK grubunda deneysel ortodontik diş hareketi oluşturulmadığı için dişin mesialindeki osteoklast sayısı tüm zaman aralıklarında diğer gruplara göre en düşük seviyededir ve SF, SOYA, ISO gruplarına göre düşük seyretmektedir.

SF, SOYA, ISO grupları arasında 30. günde 1. molar dişin mesial ve distalindeki osteoklast sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklı ve bu değerin SF grubunda en fazla, ISO grubunda ise en az düzeyde olması, isotretinoinin alveolar remodeling aktivitesini azalttığıнын bir göstergesi olabilir. Yalnız çalışmamızda değerlendirilen ve tek bir parametre olan osteoklast sayısı bulgularından yola çıkarak böyle bir değerlendirme yapmak yetersiz bir yaklaşımdır. Bununla birlikte Nishio ve ark.'nın (27) isotretinoinin ortodontik diş hareketi ve diş çekimi sonrası periodontal iyileşme üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında isotretinoin verilen gruplarda iltihaplı ve hematopoietik hücreler ve kan damarları içeren geniş medüller boşluklarla infiltre edilmiş daha parçalanmış ince bir kemik varlığı bulunduğunu ve isotretinoin verilmeyen gruba kıyasla VEGF-C'nin belirgin şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir. Kontrol grubundaki ratların interradiküler kemiğinde ise, küçük medüller alanlarla dağılmış iyi organize olmuş kalın bir trabeküler kemik görülmüştür. VEGF'ün ekspresyonundaki artışın, hipoksi ile indüklenen faktör (hypoksia induced factor-HIP)'ün artmış düzeyi sebebiyle olabileceği bildirilmiştir (322). Yani isotretinoin, alveol kemiğinde hipoksi oluşturmuş, remodelingi azaltmış ve VEGF-C'nin artmasına neden olmuş olabilir. Remodelingin azalması osteoklast sayısının SF gruplarına göre daha düşük seyretmesinin nedeni

olabilir. Wang ve ark. (233) ise isotretinoin olmasa da bir retinoid olan ATRA'nın periodontal dokular ve periodontitis üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, P. gingivalis ile enfekte edilmiş periodontal dokulara ATRA'nın periodontal dokulara inflamatuvar hücre infiltrasyonunun önlenmesi yoluyla alveolar kemik rezorpsiyonunda azalma yönünde pozitif katkısı olduğunu bildirmişlerdir. Deney gruplarında P. gingivalisle enfekte edilmiş gingival dokularda IL-17A ve RANKL ekspresyonunda azalma; IL-10, TGF- β 1 ekspresyonunda artma bulunmuş ve ATRA'nın periodontal dokularda antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir. ATRA'ya benzer olarak isotretinoinin de alveol kemiğinde RANKL düzeyini azaltarak osteoklast farklılaşmasını azalmış olabilir. Bunun aksine ATRA ve 9-cis retinoik asitin rat kalvaryum kemiğinde RANKL'ı stimule ettiği, proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, TNF- α , IL-1 β , COX-2 mRNA ekspresyonunu üzerinde herhangi bir etkinliğinin olmadığı (305), ATRA'nın RANKL/OPG oranını RAR- α reseptörleri vasıtasıyla arttırarak periosteal kemik rezorpsiyonunu artırdığı da gösterilmiştir (306).

DeneySEL diş hareketi uygulanan SF, SOYA ve ISO gruplarında basınç ve gerilim bölgesinde osteoklast sayısının 37. günde SF gruplarına göre daha düşük düzeyde seyretmesi ve çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre deneySEL diş hareketinin 7. gününde ISO-37 grubunda diğer gruplara göre daha fazla diş hareketinin ve kök rezorpsiyonunun meydana gelmesi birbiriyle uyumlu sonuçlar değildir. Diş hareketi fizyopatolojisine göre çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde periodontal ligament bölgesine komşu basınç bölgesinde daha fazla osteoklast sayısının olması beklenmekteydi. Yalnız çalışmamızda sadece periodontal ligamente komşu bölgedeki osteoklast sayısı ile sınırlı kalınmamış, daha geniş bir bölgede osteoklast hücresi taraması yapılmıştır. Çalışmamızda ISO-37 grubunda basınç bölgesindeki osteoklast sayısının SF grubuna göre düşük seyretmesi periodontal ligamente komşu yüzeyde değil de daha geniş bir yüzeyde tarama yapılmış olmasından kaynaklanabilir.

Ortodontik diş hareketinin hem kortikal kemik hem de trabeküler kemiği içerisine alan bir mekanizma zinciri olması, çalışmamızda da RANKL/OPG sistemi ve diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini aydınlatacak immunohistokimyasal ölçümlerin yapılmamış olması, çalışmamızda tespit edilen deneySEL diş hareketi sürecinin 7. gününde isotretinoin verilen ratlarda diş hareketinin anlamlı düzeyde daha

fazla meydana gelmesi, sonrasında ise azalması, ayrıca isotretinoinin ortodontik kuvvetten bağımsız ve ortodontik tedaviyle ilişkili olarak özellikle apikal bölgede kök rezorpsiyonu miktarını artırması şeklinde tespit edilen sonuçları açıklamayı zorlaştırmaktadır. Bunun yanı sıra osteoklastlardaki azalma, kemiğin remodeling aktivitesinin azalması ve hyalinizasyon alanlarının meydana gelmesi ve buna bağlı olarak kök rezorpsiyonunun artmasına neden olmuş olabilir.

İsotretinoinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine olan etki mekanizmalarını aydınlatılabilmek için ek çalışmalara gerek duyulmaktadır. Bu çalışmada, kemik değişikliklerini daha ayrıntılı biçimde saptamak için diğer iskelet alanlarından örnek alınmamıştır. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilmeyen fakat mikro-BT görüntülerinin analiziyle değerlendirilebilecek olan kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin sonraki çalışmalarda konuya dahil edilmesi, diş hareketinin gerçekleştiği kemik bölgesinin fiziksel (sertlik ve direnç) ve kimyasal kalitelerini daha ileri düzeyde değerlendirilmesi amaçlanabilir. Bunun yanı sıra isotretinoinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine olan etkisinin incelendiği araştırmalar in vivo olarak insanlarda gerçekleştirilebilir.

6. SONUÇLAR

Çeşitli dermatolojik rahatsızlıkların ve özellikle akne vulgarisin tedavisi amacıyla isotretinoin kullanan bireylerde ortodontik tedaviye başlanması durumunda ilacın diş hareketi üzerine olan etkileri ve bu bireylerin ortodontik tedaviden bağımsız ve ortodontik tedavi ile indüklenen iltihabi kök rezorpsiyonuna eğilimini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamız mikro-BT tomografik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Wistar albino ratlar, ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonunun incelenmesi için uygun hayvanlardır. 7,14 ve 21 gün süresince ve kapalı sarmal yaylar ile 50 gr kuvvet uygulanması ile diş hareketi ve kök rezorpsiyonu elde edilebilmiştir. Deneysel ortodontik diş hareketi oluşturulan ratlarda ilk günlerde kilo kaybı gözlenmiş, yalnız sonrasında ratlar eski ağırlıklarına ulaşmışlardır.

2. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak serum fizyolojik verilen SF-37, SF-44 ve SF-51 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da zamana bağımlı olarak meydana gelen ortodontik diş hareketi miktarında artma gözlenmiştir.

3. SOYA-37 grubunda SF-37 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla diş hareketi meydana geldiği izlenmiştir. Çalışmada kullanılan soya yağı içerisinde bulunan linoleik asitin PGE₁ sentezini artırarak ortodontik diş hareketi miktarını artırabileceği düşünülmüştür. SOYA yağının OOİKR üzerinde bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

4. ISO gruplarında grup içi değerlendirme yapıldığında zamana bağımlı ortodontik diş hareketi miktarı azalsa da, SF ve SOYA gruplarıyla kıyaslandığında 37. ve 44. günde diş hareketi miktarı diğer gruplara göre daha fazla miktarda bulunmuş, 51. günde ise diş hareketi miktarı en az ISO-51 grubunda meydana gelmiştir. Buradan yola çıkarak çalışmamızda ISO-37, ISO-44 ve ISO-51 gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık olmasa da ortodontik kuvvet uygulama süresi arttıkça meydana gelen ortodontik diş hareketi miktarının diğer grupların aksine zamana bağımlı olarak azalması, ratlara isotretinoin verilme süresi arttıkça alveol kemiği yapısının daha da yoğunlaşması ve bu durumun diş hareketi miktarının azalmasına sebep olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

5. Retinoidlerin kompakt kemik yapısı üzerindeki etkilerinin rezorptif karakterde olması yönünde mutabakat sağlanması yalnız trabeküler kısımdaki

etkilerinin üzerinde tartışmalı bulguların varlığı ve çalışmamızda 37. günde ISO-37 grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diğer gruplardan daha fazla diş hareketi meydana gelmesi, sonrasında diş hareketinin azalması isotretinoinin ortodontik diş hareketinin başlangıç safhasını hızlandırdığı sonraki süreci ise yavaşlattığı şeklinde yorumlanmıştır.

6. ISO-30, ISO-37, ISO-44 ve ISO-51 gruplarında serum kalsiyum seviyesinin zamana bağımlı olarak 44. güne kadar düşmesi ve sonra yükselmesi vücut kalsiyum homeostasisinin düzenlenmesini sağlayan bir mekanizma olabilir. Bununla birlikte ISO gruplarında serum kalsiyum düzeylerinin düşük seyretmesi, kemik remineralizasyonuna işaret edebilir ve alveol kemiğinin remineralizasyonun artması zamana bağımlı olarak ortodontik diş hareketi miktarının azalmasına neden olmuş olabilir.

7. Çalışmamızda genel olarak kök rezorpsiyonu miktarının koronal bölgeden apikale doğru arttığı görülmemiştir ve bu durum çalışmamızda meydana gelen diş hareketinin devrilme şeklinde olması ve stresin apekte yoğunlaşması nedeniyle apikalde daha fazla rezorpsiyon alanına rastlanması bilgisini doğrulamaktadır.

8. 37, 44 ve 51. günde deneysel diş hareketi gerçekleştirilen SF, SOYA ve ISO gruplarında koronal, orta ve apikal bölge kendi içinde değerlendirildiğinde ISO gruplarında tüm bölgelerde ayrı ayrı meydana gelen rezorpsiyon miktarının daha fazla olduğu görülmektedir.

9. İso-tretinoininin ortodontik kuvvetten bağımsız olarak apikal bölgede rezorpsiyona neden olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Proffit W, Fields H.** The biologic basis of orthodontic therapy. Contemporary Orthodontics, Missouri: Elsevier Mosby; **2013**: 278-312.
2. **Brezniak N, Wasserstein A.** Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part I: The basic science aspects. *Angle Orthod*, **2002**; 72: 175-179.
3. **Ramanathan C, Hofman Z.** Root resorption in relation to orthodontic tooth movement. *Acta Medica*, **2006**; 49(2): 91-95.
4. **Segal GR, Schiffman PH, Tuncay OC.** Meta analysis of the treatment-related factors of external apical root resorption. *Orthod Craniofac Res*, **2004**; 7(2): 71-78.
5. **McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons AL.** External apical root resorption following orthodontic treatment. *Angle Orthod*, **2000**; 70(3): 227-232.
6. **Brudvik P, Rygh P.** Non-clast cells start orthodontic root resorption in the periphery of hyalinized zones. *Eur J Orthod*, **1993**; 15: 467-480.
7. **Brudvik P, Rygh P.** The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *Eur J Orthod*, **1993**; 15: 249-263.
8. **Brudvik P, Rygh P.** Root resorption beneath the main hyalinized zone. *Eur J Orthod*, **1994**; 16: 249-263.
9. **Darendeliler MA, Kharbanda OP, Chan EK, Srivicharnkul P, Rex T, Swain MV, Jones AS, Petocz P.** Root resorption and its association with alterations in physical properties, mineral contents and resorption craters in human premolars following application of light and heavy controlled orthodontic forces. *Orthod Craniofac Res*, **2004**; 7(2): 79-97.
10. **Linge L, Linge B.** Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1991**; 99(1): 35-43.
11. **Reitan K.** Biomechanical principles and reactions. In: Graber T, Swain B. Eds. Orthodontics: Current Principles and Techniques, St. Louis: Mosby; **1985**: 101-192.
12. **Goldie R, King G.** Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. *Am J Orthod*, **1984**; 85(5): 424-430.
13. **Ngan DC, O.P. K, Byloff FK, Darendeliler MA.** The genetic contribution to orthodontic root resorption: a retrospective twin study. *Aust Orthod J*, **2004**; 20(1): 1-9.
14. **Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Jr., Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud TM, Macri JV, Roberts WE.** Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2003**; 123(3): 242-252.
15. **Donoghue S, Scarlett JM, Williams CA, Saidla J.** Diet as a risk factor for feline external odontoclastic resorption. *J Nutr*, **1994**; 124(12): 2693-2694.
16. **McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons AL.** External apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1999**; 116(5): 545-551.
17. **Gurton AU, Akin E, Sagdic D, Olmez H.** Effects of PGI2 and TxA2 analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*, **2004**; 74: 526-532.
18. **Arias O, Marquez-Orozco M.** Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2006**; 130(3): 364-370.
19. **Bartzela T, Turp JC, Motschall E, Maltha JC.** Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2009**; 135(1): 16-26.
20. **Choi J, Baek SH, Lee JI, Chang YI.** Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2010**; 138(5): 541-548.
21. **Diravidamani K, Sivalingam SK, Agarwal V.** Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *J Pharm Bioallied Sci*, **2012**; 4(2): 299-303.
22. **Işimer Y.** Ortodontik diş hareketinde prostasiklin ve tromboksan A2' nin etkilerinin karşılaştırılması., Doktora Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, **1984**: 105 s.
23. **Karadeniz EI, Gonzales C, Turk T, Isci D, Sahin-Saglam AM, Alkis H, Elekdag-Turk S, Darendeliler MA.** Effect of fluoride on root resorption following heavy and light orthodontic force application for 4 weeks and 12 weeks of retention. *Angle Orthod*, **2013**; 83(3): 418-424.
24. **Rafiei M, Sadeghian S, Torabinia N, Hajhashemi V.** Systemic effects of fluoxetine on the amount of tooth movement, root resorption, and alveolar bone remodeling during orthodontic force application in rat. *Dent Res J*, **2016**; 12(5): 482-487.

25. **Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J.** Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther*, **2017**; 30(4).
26. **Bergoli RD, Chagas Junior OL, de Souza CE, Vogt BF, de Oliveira HT, Etges A, Silva DN.** Isotretinoin effect on alveolar repair after exodontia-a study in rats. *Oral Maxillofac Surg*, **2011**; 15(2): 85-92.
27. **Nishio C, Rompre P, Moldovan F.** Effect of exogenous retinoic acid on tooth movement and periodontium healing following tooth extraction in a rat model. *Orthod Craniofac Res*, **2017**; 20(1): 77-82.
28. **McKee MD, Zalzal S, Nanci A.** Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *Anat Rec*, **1996**; 245(2): 293-312.
29. **Newman M, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA.** Anatomy of the periodontium. In: Joseph P, Fiorellini S, Panagiota S. Eds. *Carranza's Clinical Periodontology*, St.Louis: Elsevier Saunders; **2015**: 9-39.
30. **Berkovitz BKB.** The structure of the periodontal ligament: an update. *Eur J Orthod*, **1990**; 12(1): 51-76.
31. **Ciancio SC, Neiders ME, Hazen SP.** The principal fibers of the periodontal ligament. *Periodontics*, **1967**; 5(2): 76-81.
32. **Kindlova M, Matena V.** Blood vessels of the rat molar. *J Dent Res*, **1962**; 41: 650-660.
33. **Gottlieb B.** Biology of the cementum. *J Periodontol*, **1942**; 13(1): 13-17.
34. **Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F.** *Carranza Clinical Periodontology*. St.Louis: Elsevier Saunders. **2015**.
35. **Nanci A.** Ten Cate's Oral histology: Development, structure, and function. St Louis: Mosby. **1998**.
36. **Romanos G, Schröter-Kermani C, Bernimoulin J.** Collagen as a basic element of the periodontium- immunohistochemical aspects in the human and animals. 2. Cementum and periodontal ligament. *Parodontologie*, **1991**; 2(1): 47-59.
37. **Selvig KA.** The fine structure of human cementum. *Acta Odontol Scand*, **1965**; 23(4): 423-441.
38. **Wu AT, Turk T, Colak C, Elekdag-Turk S, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA.** Physical properties of root cementum: Part 18. The extent of root resorption after the application of light and heavy controlled rotational orthodontic forces for 4 weeks: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2011**; 139(5): e495-503.
39. **Mahoney E, Holt A, Swain M, Kilpatrick N.** The hardness and modulus of elasticity of primary molar teeth: an ultra-micro-indentation study. *J Dent*, **2000**; 28(8): 589-594.
40. **Breiar K, Currey JD, Pond CM, Ramsay MA.** The mechanical properties of the dentine and cement of the tusk of the narwhal *Monodon monoceros* compared with those of other mineralized tissues. *Arch Oral Biol*, **1990**; 35(8): 615-621.
41. **Malek S, Darendeliler MA, Swain MV.** Physical properties of root cementum: Part I. A new method for 3-dimensional evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2001**; 120(2): 198-208.
42. **Poolthong S.** Determination of the mechanical properties of enamel, dentine and cementum by an ultra micro-indentation System, *University of Sydney*, Australia, **1998s**.
43. **Hodgkinson R, Currey JD, Evans GP.** Hardness, an indicator of the mechanical competence of cancellous bone. *J Orthop Res*, **1989**; 7(5): 754-758.
44. **Rao LG, Wang HM, Kalliecharan R, Heersche JN, Sodek J.** Specific immunohistochemical localization of type I collagen in porcine periodontal tissues using the peroxidase-labelled antibody technique. *Histochem J*, **1979**; 11(1): 73-82.
45. **Bartold PM.** Turnover in periodontal connective tissues: dynamic homeostasis of cells, collagen and ground substances. *Oral Dis*, **1995**; 1(4): 238-253.
46. **Cohen M, Garnick JJ, Ringle RD, Hanes PJ, Thompson WO.** Calcium and phosphorus content of roots exposed to the oral environment. *J Clin Periodontol*, **1992**; 19(4): 268-273.
47. **Neiders ME, Eick JD, Miller WA, Leitner JW.** Electron probe microanalysis of cementum and underlying dentin in young permanent teeth. *J Dent Res*, **1972**; 51(1): 122-130.
48. **Davidovitch Z.** Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*, **1991**; 2(4): 411-450.
49. **Isaacson RJ, Lindauer SJ, Davidovitch M.** On tooth movement. *Angle Orthod*, **1993**; 63: 305-309.

50. **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(3): 411-435.
51. **Graber LW.** The World Federation of Orthodontists: work in progress. *Prog Orthod*, **2005**; 6(2): 136-139.
52. **Gianelly AA.** Force-induced changes in the vascularity of the periodontal ligament. *Am J Orthod*, **1969**; 55(1): 5-11.
53. **Rygh P.** Ultrastructural vascular changes in pressure zones of rat molar periodontium incident to orthodontic movement. *Scand J Dent Res*, **1972**; 80(4): 307-321.
54. **Sasano T, Kuriwada S, Sanjo D, Izumi H, Tabata T, Karita K.** Acute response of periodontal ligament blood flow to external force application. *J Periodontal Res*, **1992**; 27(4): 301-304.
55. **Ülgen M.** Ortodontik Tedavi Prensipleri. 4. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi. **1993**. 251-267 p.
56. **Thilander B.** Tissue reactions in orthodontics. In: Xubair A, Graber TM, Vanarsdall RL, Vig K. Eds. *Orthodontics Current Principles and Techniques*, St Louis, MO: Mosby; **2011**: 247-285.
57. **Masella RS, Meister M.** Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2006**; 129(4): 458-468.
58. **Tyrovola JB, Spyropoulos MN, Makou M, Perrea D.** Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci*, **2008**; 50(4): 367-376.
59. **Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL.** Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, **2003**; 423(6937): 337-342.
60. **Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ.** Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, **1998**; 93(2): 165-176.
61. **Kostenuik PJ.** Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol*, **2005**; 5(6): 618-625.
62. **Kanzaki H, Chiba M, Sato A, Miyagawa A, Arai K, Nukatsuka S, Mitani H.** Cyclical tensile force on periodontal ligament cells inhibits osteoclastogenesis through OPG induction. *J Dent Res*, **2006**; 85(5): 457-462.
63. **Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R, Kasai K.** Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthod Craniofac Res*, **2006**; 9(2): 63-70.
64. **Oppenheim A.** Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement. *Eur J Orthod*, **2007**; 29(1): 2-15.
65. **Bister D, Meikle MC.** Re-examination of 'Einige Beiträge zur Theorie der Zahnregulierung' (Some contributions to the theory of the regulation of teeth) published in 1904-1905 by Carl Sandstedt. *Eur J Orthod*, **2013**; 35(2): 160-168.
66. **Stuteville OH.** A summary review of tissue changes incident to tooth movement. *Angle Orthod*, **1938**; 8: 1-20.
67. **Zengo AN, Pawluk RJ, Bassett CA.** Stress-induced bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. *Am J Orthod*, **1973**; 64(1): 17-27.
68. **Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM.** Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *Angle Orthod*, **2003**; 73(1): 86-92.
69. **Tronstad L.** Root resorption--etiology, terminology and clinical manifestations. *Endod Dent Traumatol*, **1988**; 4(6): 241-252.
70. **Fuss Z, Tsesis I, Lin S.** Root resorption--diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dent Traumatol*, **2003**; 19(4): 175-182.
71. **Ottolenghi R.** The physiological and pathological resorption of tooth roots. *Dental Items Interest*, **1914**; 36: 332-355.
72. **Ketcham AH.** A progress report of an investigation of apical root resorption of vital permanent teeth. *Int J Orthod*, **1929**; 15: 310-328.
73. **Ketcham AH.** A preliminary report of an investigation of apical root resorption of permanent teeth. *Int J Orthod*, **1927**; 13(2): 97-127.
74. **Becks H, Marshall JA.** Resorption or absorption? *J Am Dent Assoc*, **1932**; 19(9): 1528-1537.
75. **Phillips J.** Apical root resorption under orthodontic therapy. *Angle Orthod*, **1955**; 25(1).
76. **Marshall JA.** Studies on apical absorption of permanent teeth. *Int J Orthod*, **1930**; 16(1): 1035.
77. **Marshall JA.** Physiologic and traumatic apical resorption. *JADA* **1935**; 22: 1545.

78. **Becks H.** Orthodontic prognosis: Evaluation of routine dentomedical examinations to determine "good and poor risks". *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1939**; 25(7): 610-624.
79. **Oppenheim A.** Biologic orthodontic therapy and reality: Part III. *Angle Orthod. Angle Orthod*, **1935**; 5(3): 159-211.
80. **Rudolph C.** An evaluation of root resorption occurring during orthodontic treatment. *JD Res*, **1940**; 19(295): 367-372.
81. **Henry JL, Weinmann JP.** The pattern of resorption and repair of human cementum. *J Am Dent Ass*, **1951**; 42(3): 270-290.
82. **McLaughlin KD.** Quantitative determination of root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod*, **1964**; 50(2).
83. **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(4): 278-284.
84. **Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, Gonzales C, Luppapornlarp S, Darendeliler MA, Yoshida N.** Tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2011**; 81(4): 570-577.
85. **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: 360-365.
86. **Storey E.** Bone changes associated with tooth movement: the influence of the menstrual cycle on the rate of tooth movement. *Aust J Dent*, **1954**; 59: 147.
87. **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.
88. **Liu L, Igarashi K, Huruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H.** Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod*, **2004**; 26(5): 469-473.
89. **Brezniak N, Wasserstein A.** Orthodontic root resorption: A new perspective. *Angle Orthod*, **2016**; 86(6): 1056-1057.
90. **Rygh P.** Orthodontic root resorption studied by electron microscopy. *Angle Orthod*, **1977**; 47(1): 1-16.
91. **Stenvik A, Mjor IA.** Pulp and dentine reactions to experimental tooth intrusion. A histologic study of the initial changes. *Am J Orthod*, **1970**; 57(4): 370-385.
92. **Reitan K.** Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod*, **1974**; 44(1): 68-82.
93. **Ishiguro K, Nakagaki H, Takeuchi K, Mukai M, Yoshioka I, Miyauchi K, Robinson C, Weatherell JA.** Distribution of fluoride in the dental tissues and their supporting mandibular bone from the same individual. *Arch Oral Biol*, **1994**; 39(6): 535-537.
94. **Nichols G, Jr.** Bone resorption and calcium homeostasis: one process or two? *Calcif Tissue Res*, **1970**; Suppl:61-63.
95. **Selvig KA.** Nonbanded fibrils of collagenous nature in human periodontal connective tissue. *J Periodontol Res*, **1968**; 3(3): 169-179.
96. **Andreasen JO.** Luxation of permanent teeth due to trauma A clinical and radiographic follow-up study of 189 injured teeth. *European Journal of Oral Sciences*, **1970**; 78(1-4): 273-286.
97. **Heithersay GS.** Management of tooth resorption. *Aust Dental J*, **2007**; 52(1): 105-121.
98. **WEB_1.** (02.08.2016). Glossary of Endodontic Terms. <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/aae/endodonticglossary2016/index.php - /42> (25.09.2017).
99. **WEB_2.** (2016). The 2012 AAO Glossary of Orthodontic Terms. <https://www.aaoinfo.org/library/research/aaoglossary> (25.09.2017).
100. **Andreasen JO.** Review of root resorption systems and models, etiology of root resorption and the homeostatic mechanisms of the periodontal ligament. The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. In: Davidovitch Z. ed. *Biological Mechanisms of Tooth Eruption and Root Resorption*, Birmingham: Ebsco Media; **1988**: 9-22.
101. **Bakland LK.** Root resorption. *Dent Clin North Am*, **1992**; 36(2): 491-507.
102. **Bansal P, Nikhil V, Kapur S.** Multiple idiopathic external apical root resorption: A rare case report. *J Conserv Dent*, **2015**; 18(1): 70-72.
103. **Brezniak N, Wasserstein A.** Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: The clinical aspects. *Angle Orthod*, **2002**; 72(2): 180-184.
104. **Higashi DT, Andreello AC, Tondelli PM, de Oliveira Toginho Filho D, de Paula Ramos S.** Three consecutive days of application of LED therapy is necessary to inhibit experimentally induced root resorption in rats: A microtomographic study. *Lasers Med Sci*, **2016**.

105. **Brudvik P, Rygh P.** The repair of orthodontic root resorption: an ultrastructural study. *Eur J Orthod*, **1995**; 17: 189-198.
106. **Brudvik P, Rygh P.** Transition and determinants of orthodontic root resorption-repair sequence. *Eur J Orthod*, **1995**; 17: 177-188.
107. **Kvam E.** Scanning electron microscopy of tissue changes on the pressure surface of human premolars following tooth movement. *Scand J Dent Res*, **1972**; 80(5): 357-368.
108. **Brezniak N, Wasserstein A.** Root resorption after orthodontic treatment: Part I. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1993**; 103(1): 62-66.
109. **Helsing E, Hammarström L.** The hyaline zone and associated root surface changes in experimental orthodontics in rats: a light and scanning electron microscope study. *Eur J Orthod*, **1996**; 18: 11-18.
110. **Brezniak N, Wasserstein A.** Defining and framing orthodontitis: A new term in orthodontics. *Angle Orthod*, **2014**; 84(3): 568-569.
111. **Brudvik P, Rygh P.** Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod*, **1994**; 16(4): 265-273.
112. **Reitan K.** Effects of force magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types. *Angle Orthod*, **1964**; 34: 244-255.
113. **Goldin B.** Labial root torque: effect on the maxilla and incisor root apex. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1989**; 95: 209-219.
114. **Aras B, Cheng LL, Turk T, Elekdag-Turk S, Jones AS, Darendeliler MA.** Physical properties of root cementum: part 23. Effects of 2 or 3 weekly reactivated continuous or intermittent orthodontic forces on root resorption and tooth movement: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2012**; 141(2): e29-37.
115. **Han G, Huang G, Hoff JW, Zeng X, Jagtman AM.** Root resorption after orthodontic intrusion and extrusion: An intraindividual study. *Angle Orthod*, **2005**; 75(6): 912-918.
116. **Liou EJ, Chang PM.** Apical root resorption in orthodontic patients with en-masse maxillary anterior retraction and intrusion with miniscrews. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2010**; 137(2): 207-212.
117. **Sameshima GT, Sinclair PM.** Predicting and preventing root resorption: Part II. Treatment factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2001**; 119(5): 511-515.
118. **McFadden WM, Engstrom C, Engstrom H, Anholm JM.** A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1989**; 96(5): 390-396.
119. **Linge B, Linge L.** Apical root resorption in upper anterior teeth. *Eur J Orthod*, **1983**; 5(3): 173-183.
120. **Pandis N, Nasika M, Polychronopoulou A, Eliades T.** External apical root resorption in patients treated with conventional and self-ligating brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2008**; 134(5): 646-651.
121. **Wang G, Yang L, Zhang YF, Luo SL, Zheng JW.** A retrospective study on incisor root resorption in patients treated with bracketless invisible appliance. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, **2017**; 26(1): 121-124.
122. **Parker RJ, Harris EF.** Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1998**; 114(6): 677-683.
123. **Beck BW, Harris EF.** Apical root resorption in orthodontically treated subjects: analysis of edgewise and light wire mechanics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1994**; 105(4): 350-361.
124. **Reitan K.** Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod*, **1974**; 44(1): 68-82.
125. **Mullenhauer B.** Towards paradigmless orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1987**; 92(5): 437-444.
126. **Reitan K.** Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, **1960**; 46(12): 881-900.
127. **Begg BW, Harris EF.** Begg orthodontic theory and technique. Philadelphia: W.B. Saunders. **1977**. 205-310 p.
128. **VonderAhe G.** Postretention status of maxillary incisors with root-end resorption. *Angle Orthod*, **1973**; 43(3): 247-255.
129. **Maues CP, do Nascimento RR, Vilella Ode V.** Severe root resorption resulting from orthodontic treatment: prevalence and risk factors. *Dental Press J Orthod*, **2015**; 20(1): 52-58.

130. **Motokawa M, Sasamoto T, Kaku M, Kawata T, Matsuda Y, Terao A, Tanne K.** Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. *Eur J Orthod*, **2012**; 34(3): 350-356.
131. **de Freitas MR, Beltrao RT, Janson G, Henriques JF, Chiqueto K.** Evaluation of root resorption after open bite treatment with and without extractions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2007**; 132(2): 143 e115-122.
132. **Fritz U, Diedrich P, Wiechmann D.** Apical root resorption after lingual orthodontic therapy. *J Orofac Orthop*, **2003**; 64(6): 434-442.
133. **Nassif CE, Cotrim-Ferreira A, Conti A, Valarelli DP, de Almeida Cardoso M, de Almeida-Pedrin RR.** Comparative study of root resorption of maxillary incisors in patients treated with lingual and buccal orthodontics. *Angle Orthod*, **2017**; 89.
134. **Reitan K.** Biomechanical principles and reactions. In: Graber T.M VRL. ed. *Orthodontics: Current principles and Techniques*, St. Louis: Mosby; **1969**: 101-192.
135. **Wainwright WM.** Faciolingual tooth movement: its influence on the root and cortical plate. *Am J Orthod*, **1973**; 64(3): 278-302.
136. **Dermaut LR, De Munck A.** Apical root resorption of upper incisors caused by intrusive tooth movement: a radiographic study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1986**; 90(4): 321-326.
137. **Breznjak N, A. W.** Root resorption after orthodontic treatment: Part 2. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1993**; 103(2): 138-146.
138. **Rudolph DJ, Willes MG, Sameshima GT.** A finite element model of apical force distribution from orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*, **2001**; 71(2): 127-131.
139. **Harris EF, Kineret SE, Tolley EA.** A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1997**; 111(3): 301-309.
140. **Fontana ML, de Souza CM, Bernardino JF, Hoette F, Hoette ML, Thum L, Ozawa TO, Capeloza Filho L, Olandoski M, Trevilatto PC.** Association analysis of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with external apical root resorption in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2012**; 142(3): 339-347.
141. **Guo Y, He S, Gu T, Liu Y, Chen S.** Genetic and clinical risk factors of root resorption associated with orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2016**; 150(2): 283-289.
142. **Goz G.** The age dependence of the tissue reaction in tooth movements. *Fortschr Kieferorthop*, **1990**; 51(1): 4-7.
143. **Bridges T, King G, Mohammed A.** The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1988**; 93(3): 245-250.
144. **Nanekrungsan K, Patanaporn V, Janhom A, Korwanich N.** External apical root resorption in maxillary incisors in orthodontic patients: associated factors and radiographic evaluation. *Imaging Sci Dent*, **2012**; 42(3): 147-154.
145. **Ren Y, Maltha JC, Van 't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM.** Age effect on orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res*, **2003**; 82(1): 38-42.
146. **Massler M, Malone AJ.** Root resorption in human permanent teeth. *Am J Orthod*, **1954**; 40(8): 619-633.
147. **E.F. H.** A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *American journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, **1997**; 111: 301-309.
148. **Baumrind S, Korn EL, Boyd RL.** Apical root resorption in orthodontically treated adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1996**; 110: 311-320.
149. **Kjaer I.** Morphological characteristics of dentitions developing excessive root resorption during orthodontic treatment. *Eur J Orthod*, **1995**; 16: 25-34.
150. **Mohandesan H, Ravanmehr H, Valaei N.** A radiographic analysis of external apical root resorption of maxillary incisors during active orthodontic treatment. *Eur J Orthod*, **2007**; 29(2): 134-139.
151. **Sameshima GT, Sinclair PM.** Predicting and preventing root resorption: Part I. Diagnostic factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2001**; 119(5): 505-510.
152. **Hennequin M, Douillard Y.** Effects of citric acid treatment on the Ca, P and Mg contents of human dental roots. *J Clin Periodontol*, **1995**; 22(7): 550-557.
153. **Nakata TM, Stepnick RJ, Zipkin I.** Chemistry of human dental cementum: the effect of age and fluoride exposure on the concentration of ash, fluoride, calcium, phosphorus and magnesium. *J Periodontol*, **1972**; 43(2): 115-124.

154. **Nakagaki H, Kawai K, Murakami T, Sakakibara Y, Ohno N, Weatherell JA, Robinson C.** Fluoride distribution and histological structure of human cementum. *Arch Oral Biol*, **1988**; 33(4): 257-264.
155. **Srivicharnkul P, Kharbanda OP, Swain MV, Petocz P, Darendeliler MA.** Physical properties of root cementum: Part 3. Hardness and elastic modulus after application of light and heavy forces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2005**; 127(2): 168-176.
156. **Rex T, Kharbanda OP, Petocz P, Darendeliler MA.** Physical properties of root cementum: part 6. A comparative quantitative analysis of the mineral composition of human premolar cementum after the application of orthodontic forces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2006**; 129(3): 358-367.
157. **Otis LL, Hong JS, Tuncay OC.** Bone structure effect on root resorption. *Orthod Craniofac Res*, **2004**; 7(3): 165-177.
158. **Becks H, Cowden R.** Root resorptions and their relation to pathologic bone formation: Part II. Classification, degrees, prognosis and frequency. *Am J Orthod Oral Surg*, **1942**; 28(8): 513-526.
159. **Verna C, Dalstra M, Melsen B.** Bone turnover rate in rats does not influence root resorption induced by orthodontic treatment. *Eur J Orthod*, **2003**; 25(4): 359-363.
160. **Poumpros E, Loberg E, Engstrom C.** Thyroid function and root resorption. *Angle Orthod*, **1994**; 64(5): 389-393; discussion 394.
161. **Shirazi M, Dehpour AR, Jafari F.** The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats. *J Clin Pediatr Dent*, **1999**; 23(3): 259-264.
162. **Seifi M, Hamed R, Khavandegar Z.** The effect of thyroid hormone, prostaglandin E2, and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *J Dent (Shiraz)*, **2015**; 16(1 Suppl): 35-42.
163. **Goldie RS, King GJ.** Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. *Am J Orthod*, **1984**; 85(5): 424-430.
164. **Engström C, Granström G, Thilander B.** Effect of orthodontic force on periodontal tissue metabolism a histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1988**; 93(6): 486-495.
165. **Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H.** Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res*, **2002**; 81(6): 406-410.
166. **Helsing E, Hammarstrom L.** The effects of pregnancy and fluoride on orthodontic tooth movements in rats. *Eur J Orthod*, **1991**; 13(3): 223-230.
167. **Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T, Sakuda M.** The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats. *J Dent Res*, **1992**; 71(1): 53-59.
168. **de Araujo CM, Johann AC, Camargo ES, Tanaka OM.** The effects of binge-pattern alcohol consumption on orthodontic tooth movement. *Dental Press J Orthod*, **2014**; 19(6): 93-98.
169. **Krishnan V, Davidovitch Z.** The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*, **2006**; 9(4): 163-171.
170. **Kirschneck C, Maurer M, Wolf M, Reicheneder C, Proff P.** Regular nicotine intake increased tooth movement velocity, osteoclastogenesis and orthodontically induced dental root resorptions in a rat model. *Int J Oral Sci*, **2017**; 9(3): 174-184.
171. **Owman-Moll P, Kurol J.** Root resorption after orthodontic treatment in high- and low-risk patients: analysis of allergy as a possible predisposing factor. *Eur J Orthod*, **2000**; 22(6): 657-663.
172. **Nishioka M, Ioi H, Nakata S, Nakasima A, Counts A.** Root resorption and immune system factors in the Japanese. *Angle Orthod*, **2006**; 76(1): 103-108.
173. **Davidovitch Z, Lee Y, Counts A, Park Y, Bursac Z.** The immune system possibly modulates orthodontic root resorption. In: Davidovitch Z, Mah J. Eds. *Biological Mechanisms of Tooth Movement and Craniofacial Adaptation*, Boston, MA: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics; **2000**: 207-217.
174. **Kook YA, Park S, Sameshima GT.** Peg-shaped and small lateral incisors not at higher risk for root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2003**; 123(3): 253-258.
175. **Brin I, Tulloch JF, Koroluk L, Philips C.** External apical root resorption in Class II malocclusion: a retrospective review of 1- versus 2-phase treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2003**; 124(2): 151-156.
176. **Arroyo-Bote S, Bucchi C, Manzanares MC.** External Cervical Resorption: A New Oral Manifestation of Systemic Sclerosis. *J Endod*, **2017**; 43(10): 1740-1743.
177. **Velloso GR, de Freitas MM, Alves A, Silva A, Barboza E, Moraschini V.** Multiple external cervical root resorptions after home whitening treatment: a case report. *Aust Dent J*, **2017**.

178. **Lasfargues JJ, Saffar JL.** Inhibition of prostanoid synthesis depresses alveolar bone resorption but enhances root resorption in the rat. *Anat Rec*, **1993**; 237(4): 458-465.
179. **Krishnan V, Vijayaraghavan N, Manoharan M, Raj J, Davidovitch Ze.** The effects of drug intake by patients on orthodontic tooth movement. *Semin Orthod*, **2012**; 18(4): 278-285.
180. **Atik E, Ciğer S.** İlaçların Ortodontik Diş Hareketi Üzerindeki Etkileri. *EÜ Dişhek Fak Derg*, **2012**; 33(1): 13-20.
181. **Gonzales C, Hotokezaka H, Matsuo K, Shibazaki T, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N.** Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod*, **2009**; 79(4): 715-726.
182. **Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP.** Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*, **2003**; 62(6): 501-509.
183. **Kyrkanides S, O'Banion MK, Subtelny JD.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthodontic tooth movement: metalloproteinase activity and collagen synthesis by endothelial cells. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2000**; 118(2): 203-209.
184. **Sandy JR, Harris M.** Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod*, **1984**; 6(1): 175-182.
185. **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(4): 361-366.
186. **Villa PA, Oberti G, Moncada CA, Vasseur O, Jaramillo A, Tobón D, Agudelo JA.** Pulp-dentine complex changes and root resorption during intrusive orthodontic tooth movement in patients prescribed nabumetone. *J Endod*, **2005**; 31: 61-66.
187. **Kalia S, Melsen B, Verna C.** Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofac Res*, **2004**; 7(1): 26-34.
188. **Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R.** Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1989**; 95(3): 231-237.
189. **Rifkin B, Tai H.** Elevated thromboxane B2 levels in periodontal disease. *J Periodontal Res*, **1981**; 16: 194-198.
190. **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(5): 827-834.
191. **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(5): 339-349.
192. **Leiker B, Nanda R, Currier F, Howes R, Sinha P.** The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1995**; 108: 380-388.
193. **Kale S, Kocadereli İ, Atilla P, Aşan E.** Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2004**; 125(5): 607-614.
194. **Yamasaki K.** The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys. *J Dent Res*, **1982**; 61: 1444-1446.
195. **Crowther L, Shen G, Almuzian M, Jones A, Walsh W, Oliver R, Petocz P, Tarraf NE, Darendeliler MA.** Does systemic administration of casein phosphopeptides affect orthodontic movement and root resorption in rats? *Eur J Orthod*, **2017**; 39(5): 541-546.
196. **Rizzoli R, Bonjour JP.** Hormones and bones. *Lancet*, **1997**; 349 Suppl 1: sI20-23.
197. **Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd, Riggs BL.** Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**; 82(5): 1522-1527.
198. **Body J.** Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone*, **2002**; 30(5): 75-79.
199. **Qin H, Cai J, Yang FS.** Could calcitonin be a useful therapeutic agent for trigeminal neuralgia? *Med Hypotheses*, **2008**; 71(1): 114-116.
200. **Lyritis GP, Trovas G.** Analgesic effects of calcitonin. *Bone*, **2002**; 30(5 Suppl): 71S-74S.
201. **Qin H, Yang FS.** Calcitonin may be a useful therapeutic agent for osteoclastogenesis syndromes involving premature eruption of the tooth. *Med Hypotheses*, **2008**; 70(5): 1048-1050.
202. **Guan L, Lin S, Yan W, Chen L, Wang X.** Effects of calcitonin on orthodontic tooth movement and associated root resorption in rats. *Acta Odontol Scand*, **2017**: 1-8.

203. **Zahrowski JJ.** Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2007**; 131(3): 311-320.
204. **Otsuka E, Kato Y, Hirose S, Hagiwara H.** Role of ascorbic acid in the osteoclast formation: induction of osteoclast differentiation factor with formation of the extracellular collagen matrix. *Endocrinology*, **2000**; 141(8): 3006-3011.
205. **Tsuneto M, Yamazaki H, Yoshino M, Yamada T, Hayashi S.** Ascorbic acid promotes osteoclastogenesis from embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **2005**; 335(4): 1239-1246.
206. **Ishikawa S, Iwasaki K, Komaki M, Ishikawa I.** Role of ascorbic acid in periodontal ligament cell differentiation. *J Periodontol*, **2004**; 75(5): 709-716.
207. **Litton SF.** Orthodontic tooth movement during an ascorbic acid deficiency. *Am J Orthod*, **1974**; 65(3): 290-302.
208. **Hickory W, Nanda R.** Nutritional considerations in orthodontics. *Dent Clin North Am*, **1981**; 25(1): 195-201.
209. **Miresmaeili A, Mollaei N, Azar R, Farhadian N, Mani Kashani K.** Effect of Dietary Vitamin C on Orthodontic Tooth Movement in Rats. *J Dent (Tehran)*, **2015**; 12(6): 409-413.
210. **McCanlies J, Alexander C, Robnett J, Magness W.** Effect of vitamin C on the mobility and stability of guinea pig incisors under the influence of orthodontic force. *Angle Orthod*, **1961**; 31(4): 257-263.
211. **van Tits L, Demacker P, de Graaf J, Hak-Lemmers H, Stalenhoef A.** alpha-tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes ex vivo in both normolipidemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am J Clin Nutr*, **2000**; 71(2): 458-464.
212. **Turan B, Can B, Delilbasi E.** Selenium combined with vitamin E and vitamin C restores structural alterations of bones in heparin-induced osteoporosis. *Clin Rheumatol*, **2003**; 22(6): 432-436.
213. **Bolat E.** Ratlarda E ve C vitamini uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi, Doktora Tezi, *Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta*, **2014**: 115 s.
214. **Kligman AM.** The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology: a retrospective and prospective analysis. *J Am Acad Dermatol*, **1998**; 39(2 Pt 3): S2-7.
215. **Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, Nemer G, Kurban M.** Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Effects. *J Dermatolog Treat*, **2017**: 1-56.
216. **Kindmark A, Torma H, Johansson A, Ljunghall S, Melhus H.** Reverse transcription-polymerase chain reaction assay demonstrates that the 9-cis retinoic acid receptor alpha is expressed in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, **1993**; 192(3): 1367-1372.
217. **Saneshige S, Mano H, Tezuka K, Kakudo S, Mori Y, Honda Y, Itabashi A, Yamada T, Miyata K, Hakeda Y, et al.** Retinoic acid directly stimulates osteoclastic bone resorption and gene expression of cathepsin K/OC-2. *Biochem J*, **1995**; 309: 721-724.
218. **Kneissel M, Studer A, Cortesi R, Susa M.** Retinoid-induced bone thinning is caused by subperiosteal osteoclast activity in adult rodents. *Bone*, **2005**; 36(2): 202-214.
219. **Lind T, Lind PM, Jacobson A, Hu L, Sundqvist A, Risteli J, Yebra-Rodriguez A, Larsson S, Rodriguez-Navarro A, Andersson G, Melhus H.** High dietary intake of retinol leads to bone marrow hypoxia and diaphyseal endosteal mineralization in rats. *Bone*, **2011**; 48(3): 496-506.
220. **Henning P, Conaway HH, Lerner UH.** Retinoid receptors in bone and their role in bone remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne)*, **2015**; 6: 31.
221. **Roberts WE.** Bone physiology, metabolism, and biomechanics in orthodontic practice. In: Xubair A, Graber TM, Vanarsdall RL, Vig K. Eds. *Orthodontics: Current Principles and Techniques*, St Louis, MO: Mosby; **2011**: 287-343.
222. Engine VK-FVMI. Dental Disease. <https://veteriankey.com/dental-disease/> (01.12.2017).
223. **Dickson I, Walls J.** Vitamin A and bone formation. Effect of an excess of retinol on bone collagen synthesis in vitro. *Biochem J*, **1985**; 226(3): 789-795.
224. **Kim HT, Chen TL.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 interaction with dexamethasone and retinoic acid: effects on procollagen messenger ribonucleic acid levels in rat osteoblast-like cells. *Mol Endocrinol*, **1989**; 3(1): 97-104.
225. **Cohen-Tanugi A, Forest N.** Retinoic acid suppresses the osteogenic differentiation capacity of murine osteoblast-like 3/A/1D-1M cell cultures. *Differentiation*, **1998**; 63(3): 115-123.

226. **Varghese S, Rydziel S, Jeffrey JJ, Canalis E.** Regulation of interstitial collagenase expression and collagen degradation by retinoic acid in bone cells. *Endocrinology*, **1994**; 134(6): 2438-2444.
227. **Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW.** The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res*, **1998**; 13(3): 325-349.
228. **Erben RG, Scutt AM, Miao D, Kollenkirchen U, Haberey M.** Short-term treatment of rats with high dose 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulates bone formation and increases the number of osteoblast precursor cells in bone marrow. *Endocrinology*, **1997**; 138(11): 4629-4635.
229. **van Leeuwen JP, van Driel M, van den Bemd GJ, Pols HA.** Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, **2001**; 11(1-3): 199-226.
230. **Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J.** Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatologic Therapy*, **2017**; 00(e12483).
231. **de Oliveira HT, Bergoli RD, Hirsch WD, Chagas OL, Jr., Heitz C, Silva DN.** Isotretinoin effect on the repair of bone defects - a study in rat calvaria. *J Craniomaxillofac Surg*, **2013**; 41(7): 581-585.
232. **Sharma J, Thiboutot DM, Zaenglein AL.** The effects of isotretinoin on wisdom tooth extraction. *J Am Acad Dermatol*, **2012**; 67(4): 794-795.
233. **Wang L, Wang J, Jin Y, Gao H, Lin X.** Oral administration of all-trans retinoic acid suppresses experimental periodontitis by modulating the Th17/Treg imbalance. *J Periodontol*, **2014**; 85(5): 740-750.
234. **Shibuya N, Nemoto E.** Retinoic acid is a potential negative regulator for differentiation of human periodontal ligament cells. *International Congress Series*, **2005**; 1284: 217-218.
235. **Ketcham AH.** A progress report of an investigation of apical root resorption of vital permanent teeth. *Int J Orthod Oral Surg Radiogr*, **1929**; 15(4): 310-328.
236. **Jones SJ, Boyde A.** A study of human root cementum surfaces as prepared for and examined in the scanning electron microscope. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, **1972**; 130(3): 318-337.
237. **Kvam E.** Scanning electron microscopy of organic structures on the root surface of human teeth. *Scand J Dent Res*, **1972**; 80(4): 297-306.
238. **Wang G, Yang L, Zhang YF, Luo SL, Zheng JW.** [A retrospective study on incisor root resorption in patients treated with bracketless invisible appliance and straight wire appliance]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, **2017**; 26(1): 121-124.
239. **Sameshima GT, Asgarifar KO.** Assessment of root resorption and root shape: periapical vs panoramic films. *Angle Orthod*, **2001**; 71(3): 185-189.
240. **Rohlin M, Kullendorff B, Ahlqvist M, Henrikson CO, Hollender L, Stenstrom B.** Comparison between panoramic and periapical radiography in the diagnosis of periapical bone lesions. *Dentomaxillofac Radiol*, **1989**; 18(4): 151-155.
241. **Armstrong D, Kharbanda OP, Petocz P, Darendeliler MA.** Root resorption after orthodontic treatment. *Aust Orthod J*, **2006**; 22(2): 153-160.
242. **Mah JK, Danforth RA, Bumann A, Hatcher D.** Radiation absorbed in maxillofacial imaging with a new dental computed tomography device. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2003**; 96(4): 508-513.
243. **Taylor TD, Agar JR, Vogiatzi T.** Implant prosthodontics: current perspective and future directions. *Int J Oral Maxillofac Implants*, **2000**; 15(1): 66-75.
244. **Elliott JC, Dover SD.** X-ray microtomography. *J Microsc*, **1982**; 126(Pt 2): 211-213.
245. **Rhodes JS, Ford TR, Lynch JA, Liepins PJ, Curtis RV.** Micro-computed tomography: a new tool for experimental endodontology. *Int Endod J*, **1999**; 32(3): 165-170.
246. **Kim SH, Choi BH, Li J, Kim HS, Ko CY, Jeong SM, Xuan F, Lee SH.** Peri-implant bone reactions at delayed and immediately loaded implants: an experimental study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2008**; 105(2): 144-148.
247. **Neves Ade A, Coutinho E, Vivan Cardoso M, Jacques SV, Van Meerbeek B.** Micro-CT based quantitative evaluation of caries excavation. *Dent Mater*, **2010**; 26(6): 579-588.
248. **Chan E, Darendeliler MA.** Physical properties of root cementum: Part 5. Volumetric analysis of root resorption craters after application of light and heavy orthodontic forces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2005**; 127(2): 186-195.

249. **Ballard DJ, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA.** Physical properties of root cementum: part 11. Continuous vs intermittent controlled orthodontic forces on root resorption. A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2009**; 136(1): 8 e1-8; discussion 8-9.
250. **Harris DA, Jones AS, Darendeliler MA.** Physical properties of root cementum: part 8. Volumetric analysis of root resorption craters after application of controlled intrusive light and heavy orthodontic forces: a microcomputed tomography scan study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2006**; 130(5): 639-647.
251. **Trent S, Drew CJ, Mitchell PJ, Bailey SJ.** Chronic treatment with 13-cis-retinoic acid changes aggressive behaviours in the resident-intruder paradigm in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, **2009**; 19(12): 876-886.
252. **Rademaker M.** Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol*, **2013**; 54(3): 157-162.
253. **Ferguson SA, Berry KJ.** Chronic oral treatment with isotretinoin alters measures of activity but not anxiety in male and female rats. *Neurotoxicol Teratol*, **2010**; 32(5): 573-578.
254. **Houston WJ.** A New Design of Rat Mouth Prop. *J Dent Res*, **1964**; 43: 458.
255. **Reitan K, Kvam E.** Comparative behaviour of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Angle Orthod*, **1971**; 41: 1-14.
256. **Ruth EB.** Bone studies. II. An experimental study of the Haversian-type vascular channels. *Am J Anat*, **1953**; 93(3): 429-455.
257. **Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM.** The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod*, **2004**; 26: 483-490.
258. **Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeiki S, Shinoda H, Mitani H.** Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod*, **2004**; 26(5): 469-473.
259. **MirHashemi AH, Afshari M, Alaeddini M, Etemad-Moghadam S, Dehpour A, Sheikhzade S, Akhondi MS.** Effect of atorvastatin on orthodontic tooth movement in male wistar rats. *J Dent (Tehran)*, **2013**; 10(6): 532-539.
260. **Soares da Costa CA, De Sousa dos Santos A, Santana Carlos A, Lopes Gonzalez Gde P, Pontes Gaspar Reis R, Carneiro C, Soares Alves S, Pereira Albuquerque K, Alves da Silva PC, Cavalcante Ribeiro D, Teles Boaventura G, de Moura EG, Alves do Nascimento-Saba CC.** Impact of a high-fat diet containing canola or soybean oil on body development and bone; parameters in adult male rats. *Nutr Hosp*, **2015**; 31(5): 2147-2153.
261. **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(5): 542-547.
262. **Hotchkiss CE, Latendresse J, Ferguson SA.** Oral treatment with retinoic acid decreases bone mass in rats. *Comp Med*, **2006**; 56(6): 502-511.
263. **Ferguson SA, Siitonen PH, Cisneros FJ, Gough B, Young JF.** Steady state pharmacokinetics of oral treatment with 13-cis-retinoic acid or all-trans-retinoic acid in male and female adult rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **2006**; 98(6): 582-587.
264. **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(12): 1447-1450.
265. **Gulec A, Bakkalbasi BC, Cumbul A, Uslu U, Alev B, Yarat A.** Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: A histomorphometric study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2017**; 151(1): 92-104.
266. **Caniklioğlu M, Kırılıç Y, Soydan N.** Sıçan molar dişlerinde ortodontik diş hareketi oluşturabilmek amacıyla kullanılan apareyin tanıtımı ve uygulaması. *Türk Ortodonti Dergisi*, **1999**; 12(1): 5-10.
267. **Waldo CM, Rothblatt JM.** Histologic response to tooth movement in the laboratory rat; procedure and preliminary observations. *J Dent Res*, **1954**; 33(4): 481-486.
268. **Van Leeuwen EJ, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM.** Tooth movement with light continuous and discontinuous forces in beagle dogs. *Eur J Oral Sci*, **1999**; 107: 468-474.
269. **Drevensek M, Volk J, Sproggar S, Drevensek G.** Orthodontic force decreases the eruption rate of rat incisors. *Eur J Orthod*, **2009**; 31(1): 46-50.
270. **Arita K, Hotokezaka H, Hashimoto M, Nakano-Tajima T, Kurohama T, Kondo T, Darendeliler MA, Yoshida N.** Effects of diabetes on tooth movement and root resorption after orthodontic force application in rats. *Orthod Craniofac Res*, **2016**; 19(2): 83-92.

271. **King GJ, Keeling SD, McCoy EA, Ward TH.** Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **1991**; 99(5): 456-465.
272. **Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, Gonzales C, Luppapornlarp S, Darendeliler MA, Yoshida N.** Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2012**; 141(5): 563-573.
273. **Ru N, Liu S, Zhuang L, Li S, Bai Y.** In vivo microcomputed tomography evaluation of rat alveolar bone and root resorption during orthodontic tooth movement. *Angle Orthodontist*, **2013**; 83(3): 402-409.
274. **King GJ, Fischlschweiger W.** The effect of force magnitude on extractable bone resorptive activity and cemental cratering in orthodontic tooth movement. *J Dent Res*, **1982**; 61(6): 775-779.
275. **Gonzales C, Hotokezaka H, Yoshimatsu M, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N.** Force magnitude and duration effects on amount of tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod*, **2008**; 78(3): 502-509.
276. **Nakano T, Hotokezaka H, Hashimoto M, Sirisoontorn I, Arita K, Kurohama T, Darendeliler MA, Yoshida N.** Effects of different types of tooth movement and force magnitudes on the amount of tooth movement and root resorption in rats. *Angle Orthod*, **2014**; 84(6): 1079-1085.
277. **Yokoya K, Sasaki T, Shibasaki Y.** Distributional changes of osteoclasts and pre-osteoclastic cells in periodontal tissues during experimental tooth movement as revealed by quantitative immunohistochemistry of H⁺-ATPase. *J Dent Res*, **1997**; 76: 580-587.
278. **da Silva Kagy V, Trevisan Bittencourt Muniz L, Michels AC, Luiz ST, Reis Azevedo Alanis L, Brancher JA, Gregio AM, Ignacio SA, Camargo ES, Machado MA, Johann AC.** Effect of the Chronic Use of Lithium Carbonate on Induced Tooth Movement in Wistar Rats. *PLoS One*, **2016**; 11(8): 1-12.
279. **Kirschneck C, Meier M, Bauer K, Proff P, Fanghanel J.** Meloxicam medication reduces orthodontically induced dental root resorption and tooth movement velocity: a combined in vivo and in vitro study of dental-periodontal cells and tissue. *Cell Tissue Res*, **2017**; 368(1): 61-78.
280. **Sadegh AA, Rezvaneh G, Shahroo EM, Mojgan A, Azam K, Shahram R, Reza SA, Nafiseh M.** Effect of supplementary zinc on orthodontic tooth movement in a rat model. *Dental Press J Orthod*, **2016**; 21(2): 45-50.
281. **Council NR.** Nutrient requirements of the laboratory rat. Nutrient Requirements of Laboratory Animals, Washington: National Academy Press; **1995**: 11-79.
282. **İde T, Mülazımoğlu B.** Ratlarda bakım ve beslenme. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-993.pdf> (23.11.2017).
283. The nutritional requirements of rats. <http://ratfanclub.org/nutreq.html> (23.11.2017).
284. Emre B, Salgırlı Y. Deneklerin fizyolojik özellikleri ve deneysel çalışmalarda model oluşturmadaki zorluklar. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-559.pdf> (23.11.2017).
285. Turcotte M. (03.10.2017). Soybean Oil Nutrition Facts. <https://www.livestrong.com/article/141005-soybean-oil-nutrition-facts/> (23.11.2017).
286. **Jiang S, Cui LY, Hou JF, Shi C, Ke X, Yang LC, Ma XP.** Effects of age and dietary soybean oil level on eggshell quality, bone strength and blood biochemistry in laying hens. *Br Poult Sci*, **2014**; 55(5): 653-661.
287. **Hirai A, Terano T, Hamazaki T, Sajiki J, Kondo S, Ozawa A, Fujita T, Miyamoto T, Tamura Y, Kumagai A.** The effects of the oral administration of fish oil concentrate on the release and the metabolism of [¹⁴C]arachidonic acid and [¹⁴C] eicosapentaenoic acid by human platelets. *Thromb Res*, **1982**; 28(3): 285-298.
288. **Swanson JE, Black JM, Kinsella JE.** Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids: rate and extent of modification of fatty acyl composition of lipid classes of mouse lung and kidney. *J Nutr*, **1987**; 117(5): 824-832.
289. **Prickett JD, Robinson DR, Steinberg AD.** Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid upon autoimmune nephritis in female NZB X NZW/F1 mice. *Arthritis Rheum*, **1983**; 26(2): 133-139.
290. **Iwami-Morimoto Y, Yamaguchi K, Tanne K.** Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod*, **1998**; 69(4): 365-371.
291. **Alam SQ, Kokkinos PP, Alam BS.** Fatty acid composition and arachidonic acid concentrations in alveolar bone of rats fed diets with different lipids. *Calcif Tissue Int*, **1993**; 53(5): 330-332.

292. **Taweechaisupapong S, Srisuk N, Nimitpornsuiko C, Vattraphoudes T, Rattanayatikul C, Godfreyb K.** Evening primrose oil effects on osteoclasts during tooth movement. *Angle Orthod*, **2005**; 75: 356-361.
293. **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(3): 231-241.
294. **Manku MS.** A comparison of GLC and HPLC methods for determining fatty acid composition of evening primrose and soybean oil. *J Chromatogr Sci*, **1983**; 21: 367-369.
295. **Valentic JP, Elias AN, Weinstein GD.** Hypercalcemia associated with oral isotretinoin in the treatment of severe acne. *JAMA*, **1983**; 250(14): 1899-1900.
296. **Frankel TL, Seshadri MS, McDowall DB, Cornish CJ.** Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. *J Nutr*, **1986**; 116(4): 578-587.
297. **Milestone LM, Insogna KL, Leachman SA.** Isotretinoin does have an adverse effect on bone mineral density. *J Am Acad Dermatol*, **2005**; 53(1): 181; author reply 182-183.
298. **Tekin NS, Ozdolap S, Sarikaya S, Keskin SI.** Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne. *Int J Dermatol*, **2008**; 47(6): 622-625.
299. **DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ, Eichenfield L, Hebert AA, Pariser D, Savin RP, Smith SR, Jarratt M, Rodriguez D, Chalker DK, Kempers S, Ling M, Rafal ES, Sullivan S, Kang S, Shah LP, Wu E, Newhouse J, Pak J, Eberhardt DR, Bryce GF, McLane JA, Ondovik M, Chin C, Khoo KC, Rich P.** Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol*, **2004**; 51(5): 709-717.
300. **DiGiovanna JJ.** Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol*, **2001**; 45(5): S176-182.
301. **Owman-Moll P, Kurol J.** The early reparative process of orthodontically induced root resorption in adolescents--location and type of tissue. *Eur J Orthod*, **1998**; 20(6): 727-732.
302. **Casa MA, Faltin RM, Faltin K, Sander FG, Arana-Chavez VE.** Root resorptions in upper first premolars after application of continuous torque moment. Intra-individual study. *J Orofac Orthop*, **2001**; 62(4): 285-295.
303. **Foo M, Jones A, Darendeliler MA.** Physical properties of root cementum: Part 9. Effect of systemic fluoride intake on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **2007**; 131(1): 34-43.
304. **Meikle MC.** The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod*, **2006**; 28(3): 221-240.
305. **Conaway HH, Pirhayati A, Persson E, Pettersson U, Svensson O, Lindholm C, Henning P, Tuckermann J, Lerner UH.** Retinoids stimulate periosteal bone resorption by enhancing the protein RANKL, a response inhibited by monomeric glucocorticoid receptor. *J Biol Chem*, **2011**; 286(36): 31425-31436.
306. **Conaway HH, Persson E, Halen M, Granholm S, Svensson O, Pettersson U, Lie A, Lerner UH.** Retinoids inhibit differentiation of hematopoietic osteoclast progenitors. *FASEB J*, **2009**; 23(10): 3526-3538.
307. **Watchorn E.** The normal serum-calcium and magnesium of the rat: their relation to sex and age. *Biochem J*, **1933**; 27(6): 1875-1878.
308. **Rezq AA, A. LF, Attia AE.** Effect of some dietary oils and fats on serum lipid profile, calcium absorption and bone mineralization in mice. *Pakistan J Nutrition*, **2010**; 9(7): 643-650.
309. **Yoon G-A.** Beneficial effect of fish oil on bone mineral density and biomarkers of bone metabolism in rats. *Korean Journal of Nutrition*, **2012**; 45(2).
310. **El Wakf AM, Hassan HA, Gharib NS.** Osteoprotective effect of soybean and sesame oils in ovariectomized rats via estrogen-like mechanism. *Cytotechnology*, **2014**; 66(2): 335-343.
311. **Balcerzak M, Hamade E, Zhang L, Pikula S, Azzar G, Radisson J, Bandorowicz-Pikula J, Buchet R.** The roles of annexins and alkaline phosphatase in mineralization process. *Acta Biochim Pol*, **2003**; 50(4): 1019-1038.
312. **Wang W, Kirsch T.** Retinoic acid stimulates annexin-mediated growth plate chondrocyte mineralization. *J Cell Biol*, **2002**; 157(6): 1061-1069.
313. **Ertugrul DT, Karadag AS, Tural E, Akin KO.** Therapeutic hotline. Does isotretinoin have effect on vitamin D physiology and bone metabolism in acne patients? *Dermatol Ther*, **2011**; 24(2): 291-295.

314. **Frame B, Jackson CE, Reynolds WA, Umphrey JE.** Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A. *Ann Intern Med*, **1974**; 80(1): 44-48.
315. **McGuire J, Lawson JP.** Skeletal changes associated with chronic isotretinoin and etretinate administration. *Dermatologica*, **1987**; 175 Suppl 1: 169-181.
316. **Menendez-Gutierrez MP, Ricote M.** The multi-faceted role of retinoid X receptor in bone remodeling. *Cell Mol Life Sci*, **2017**; 74(12): 2135-2149.
317. **Rygh P.** Hyalinization of the periodontal ligament incident to orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, **1976**; 70: 459-460.
318. **King GJ, Keeling SD, Wronski TJ.** Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone*, **1991**; 12(6): 401-409.
319. **Markostamou K, Baron R.** Quantitative study of osteoclasia of the alveolar ridge in experimental orthodontics in rats. *Orthod Fr*, **1973**; 44(1): 245-258.
320. **Sakai Y, Balam TA, Kuroda S, Tamamura N, Fukunaga T, Takigawa M, Takano-Yamamoto T.** CTGF and apoptosis in mouse osteocytes induced by tooth movement. *J Dent Res*, **2009**; 88(4): 345-350.
321. **Matsuda Y, Motokawa M, Kaku M, Sumi H, Tanne K, Tanimoto K.** RANKL and OPG expression: Jiggling force affects root resorption in rats. *Angle Orthod*, **2017**; 87(1): 41-48.
322. **Ziello JE, Jovin IS, Huang Y.** Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med*, **2007**; 80(2): 51-60.

8. EKLER

EK-1: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun onayını gösterir belge

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 85

30.12/2016

Konu : Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Ratlarda İzotretinoinin Ortodontik Diş hareketi, Kök Rezorbsiyonu ve Alveolar Remodelling Üzerine Etkisi.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Koray HALICIOĞLU
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Gülşay GÖK, Doç.Dr.Ali KELEŞ, Doç.Dr.Necat Vakur OLGAC, Doç.Dr.Buket KIN TEKÇE
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	AİBÜ Dency Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2016/47	Tarih (Date): 14.12.2016
	Doç.Dr.Koray HALICIOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık Alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Aysel KÜKNER (Başkan)	Histoloji ve Embriyoloji AD. Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Erol AYAZ (Üye)	Tıbbi Parazitoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL (Invivo Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Ali Rıza GEZİCİ (Üye)	Beyin Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Fatih ULAŞ (Üye)	Göz Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ (Üye)	Cerrahi AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Diş Hek. Fakültesi	
Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye)	İlköğretim Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Eğitim Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHLI (Üye)	Üroloji AD Öğretim. Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr.Hayriye ORALLAR (Üye)	Kanathı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Vet. Hek. Ayhan ÇETINKAYA (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	AİBÜ Dency Hayvanları Uygulama. ve Araştırma Merkezi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLCA Hindi/BOLU	
Av. Cihan KARAGÖZ (Sivil Toplum Kuruluşu üyesi)	Avukat	Tabaklar Mahallesi Hürriyet cad.No.47/7Merkez/ BOLU	

EK-2: İstatistiksel analizlerin Yrd. Doç. Dr. Arzu BAYGÜL tarafından yapıldığını gösterir belge

T.C
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı Başkanlığı'na

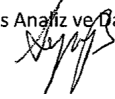
04.12.2017

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Koray HALICIOĞLU danışmanlığında yürütülmekte olan "Ratlarda isotretinoinin ortodontik diş hareketi kök rezorpsiyonu ve alveolar remodeling üzerine etkisi" isimli Arş. Gör. Dt. Gülay DUMANLI GÖK'e ait tez çalışmasıyla ilgili istatistiksel analizler MedStats Analiz ve Danışmanlık Şirketi bünyesinde tarafınca gerçekleştirilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Arzu BAYGÜL

Biyostatistik Uzmanı

MedStats Analiz ve Danışmanlık Şirketi



9. ÖZGEÇMİŞ

16.07.1986 tarihinde İstanbul'da doğdu. Öğrenim hayatına Bartın Ulus Merkez Atatürk İlköğretim Okulu'nda başladı. Lise eğitimini Burak Bora Anadolu Lisesi'nde tamamladı. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldu. 2013 Eylül Diş Hekimliğinde Uzmanlık Sınavı'yla Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak atandı. Hala aynı bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

