

22868.

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



DUŞUK DOZ ASPIRİNİN DENEYSEL ORTODONTİK DİŞ HAREKETLERİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN SIÇANLARDA İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

DİŞ HEKİMİ MEHMET İRFAN KARADEDE

DOKTORA YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. ORHAN HAMAMCI

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Diyarbakır - 1992

T E S E K K Ü R

Tezin⁽¹⁾ histolojik çalışmalarının yapılmasında çok büyük emeği ve yardımı geçen Prof.Dr.Namık Soydan'a, I.Ü.Diş-hek.Fak. Histoloji B.D.'da çalışmamız için yardımcı olan ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Türköz Uğur'a, bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için I.Ü.'ne gidişimizde ve çalışma sırasında desteklerini esirgemeyen Prof.Dr.Mine Akalar'a, çalışma sırasındaki yardımlarından dolayı Dt.Sedat Baran'a, organ patolojik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Doç.Dr. Tahsin Yeşildere ve Vet.Hek.Aydın Gürel'e, biyokimyasal çalışmalardaki yardımlarından dolayı Vet.Hek.Gülhan Türkmen'e, istatistiksel çalışmalardaki yardımlarından dolayı Prof.Dr. İnci Oktay ve Uz.Nurten Turan'a, gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlardan dolayı DETAM Müdürü Prof.Dr.Sevim Büyükdevrim ve Müd. Yardımcısı Doç.Dr.Tuncay Altuğ'a, hayvan deneyi konusundaki yardımlarından dolayı Yard.Doç.Dr.Abdurahman Şermet'e, çalışmada kullanılan solüsyonları hazırlayan Yard.Doç.Dr.İlyas Özata'ya, yardımlarından dolayı Doç.Dr.Yusuf Nergis, Arş.Grv. Engin Deveci ve Arş.Grv.Murat Akkuş'a, dizgideki yardımlarından dolayı Dr.Ergin Sener'e ve şekilleri çizen Dr.Ali İhsan Zengingül'e teşekkürlerimi arz ederim.

⁽¹⁾Dicle Üniversitesi Araştırma Fonunca Desteklenmiştir.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1-3
KONU İLE İLGİLİ YAYINLAR.....	4-33
GEREÇ VE YÖNTEM.....	34-49
BULGULAR.....	50-57
TARTISMA.....	58-81
SONUÇ.....	82-83
ÖZET.....	84-85
SUMMARY.....	86-87
ŞEKİLLER (1 - 8).....	
TABLolar (1 - 7).....	
GRAFİK (1).....	
RESİMLER (1 - 26).....	
KAYNAKLAR.....	

G İ R İ Ş

Ortodontik anomaliler iskeletsel, dişsel veya bunların kombinasyonlarından ibaret olan düzensizliklerdir. Bu düzensizlikler içinde dişsel anomaliler geniş bir yer tutmaktadır. Bu anomalilerin tedavisi, çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilen ortodontik diş hareketleri ile olmaktadır. Bu nedenle uygulanan yöntem ne olursa olsun ortodontik tedaviler uzun bir zaman almaktadır. Hastaların bilinçlenmesi, tedavi gereksinimi duyan hasta sayısının giderek artması, çağımızda zamanın gerek hekim gerekse hasta açısından önem kazanması; araştırmacıların dikkatini ortodontik tedavilerin hızının arttırılabilmesi imkanı üzerine çevirmiştir.

Ortodontik tedavilerde bir dezavantaj olan tedavi süresini kısaltabilmek amacıyla, uygulanan kuvvetin şiddetinin arttırılması periodontal membranın basınç bölgesindeki kan akımının durmasına neden olarak hyalinizasyon gibi patolojik olaylara neden olmaktadır. Meydana gelen hyalinizasyon, indirekt kemik rezorpsiyonuna neden olarak ortodontik diş hareketlerini geciktirmektedir. Ortodontik tedavi sırasında, kuvvetin şiddetini arttırarak diş hareketlerini hızlandıramayan araştırmacılar başka yöntemlerin arayışına girmişlerdir.

Ortodontik tedavi eşliğinde yararlanılan

Parathormon (PTH)(12), 1,25 dihidroksi kolekalsiferol (10) ve Prostaglandin (PG)' ler (8,37,64,65) gibi kimyasal, doğru akım (piezo elektrik) (12,13) ve palslı elektro manyetik saha (PEMF=Pulsed Electro Magnetic Field)(52) gibi fiziksel uygulamalarla osteoklastik aktivasyonun ve ortodontik diş hareketlerinin önemli oranda arttığı bildirilmiştir.

Mekanik apareylerle sağlanan hücresel aktivasyon sonucu etkilenen alanda bulunan sınırlı sayıda hücre aktive olduğu halde, kimyasal ve fiziksel uygulamalar ile bölgedeki hücrelerin tamamı veya tamama yakın kısmının aktive olduğu ileri sürülmüş ve ortodontik tedavide lokal olarak kullanılabilecek bir ajanın yararlı bir yardımcı faktör olarak etki göstermesi (12), bu yöndeki çalışmaları arttırmıştır.

Bu nedenle yararlanılan kimyasal ajanlar arasında sistemik etkileri olmayan (29,64), lokal olarak uygulanabilen (8,64,65) ve normal doku seviyelerini geçmeyen PG' lerin eksojen verilmesinin belirlenebilir bir yan etkisinin bildirilmemiş olması (64), diğer araştırmacılar gibi dikkatimizi çekmiştir.

Deneyisel ortodontik diş hareketleri üzerine yapılan çalışmalar, 1904 yılında Sandsdet ile başlayıp (43,51) yoğun bir şekilde devam etmiş, düşük doz aspirinin doku kan akımında ve kemik rezorpsiyonunda önemli rol alan PG türevlerinden olan Prostasiklin (PGI_2)/Thromboxane A2

(TxA₂) üzerine olan etkisi de çeşitli araştırmalara (25,27) konu olmasına rağmen, deneysel ortodontik diş hareketleri üzerine düşük doz aspirinin etkisini inceleyen bir araştırmaya rastlanılamamıştır.

PGI₂/TxA₂' nin trombosit kümeleşmesi, damar tonusu ve kemik rezorbsiyonu gibi, ortodontik diş hareketlerinde önemli olan olaylar üzerinde anlamlı etkilerinin olması, bu mekanizmaların ortodontik diş hareketinin hızının arttırılabilmesi yolunda kullanılabileceği fikrini vermiştir.

Bu araştırmanın amacı, trombosit kümeleşmesini önleyici ve vazodilatasyon etkisinden dolayı kan akımını arttıran ve kemik rezorpsiyonunun stimülatörü olan PGI₂ üzerinde düşük doz aspirinin pozitif yönde bir etkisinin olup olmadığını çeşitli yöntemlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirmek ve varsa osteoklastik kemik rezorpsiyonuna (multinükleer osteoklast ve howship lakünası sayısına), ortodontik diş hareketlerinin hızına, kandaki kalsiyum (Ca.), fosfor (P.) düzeyleri üzerine, kemik, mide, böbrek ve karaciger üzerinde yan etkilerinin olup olmadığının belirlenmesidir.

Çalışmada, PGI₂/TxA₂ üzerine seçici etkisi olan düşük doz aspirinin, sıçanlardaki deneysel ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

KONU İLE İLGİLİ YAYINLAR

Deneyisel ortodontik çalışmalarda, sıçanlar (Rat) iyi bir deney modeli oluşturdıklarından dolayı önemli bir yer tutmaktadırlar. Araştırma sıçanlar üzerinde uygulandığı için, sıçan anatomisi hakkında kısaca bilgi vermek uygun görülmüştür.

Sıçanların her bir çenesinde; iki adet keser, sağda ve solda üçer olmak üzere altı adet azı dişi vardır (Şekil, 1,2). Sıçanların üst çenesi üst keser dişlerin içinde yer aldığı premaksilla ve maksilla tarafından oluşturulmaktadır (Şekil, 1,2). Üst çenede, sağ ve sol premaksillayı premaksiller sutur, maksillayı ise maksiller sutur birbirinden ayırmaktadır (Şekil, 2). Dişten alveolar kemiğe doğru uzanan periodontal liflerin olmadığı alan, Labial Alveolar Periosteum (L.A.P.) olarak adlandırılmıştır (24).

Scott ve Symons (50), sıçan keserlerinin devamlı indifa ettiğini, kesici kenardan kök ucuna kadar dişin vestibüle ve nazal yöne bakan kısımlarının tamamen mine ile kaplı olduğunu belirterek, alveol içindeki dişin, mine ile kaplı olan yüzünden alveol kemigine doğru uzanan periodontal liflerin olmadığı bu sahayı «follikül» adı ile tanımlamışlardır (Şekil, 3).

Michaeli ve ark.(35), alveol kemiginden dişe

dogru uzanan liflerin olmadığı alanı, L-PDL (Labial-Periodontal Ligaman) olarak adlandırmış ve deneysel ortodontik diş hareketlerinden dolayı sıçanların alt keserlerinin alveolar kret tepesinde rezorpsiyon olduğunu bildirmişlerdir.

Steigman ve arkadaşları (53), devamlı süren sıçan keser dişlerinin, insan dişlerinden farklı olmasına karşın, diş hareketleri esnasında kuvvet altında kalan destek dokularının yeterli derecede benzer reaksiyonları gösterdiğini bildirmişlerdir.

Reitan ve Kvam (44), 1971 yılında yapmış oldukları çalışmada, deneysel ortodontik diş hareketleri esnasında insan, maymun, köpek ve sıçan dokularını karşılaştırmalı olarak incelemişler ve sıçan molar labial alveolar kemiğin daha yoğun olduğunu ve az sayıda ilik boşluğu içerdiğini göstermişlerdir. Bu nedenle, insanda ilk hyalinizasyonun 30-40 saatlik bir süre sonra görülmesine rağmen, sıçanda 6 saat sonra oluştuğunu belirterek; sıçan alveolar kemiğinin daha aplastik, sementoblastlarının osteoblastlara göre gerilmeye daha hızlı reaksiyon verdiğini ve remodellingin daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir.

Engström ve Noren (17) 100 gr ağırlığındaki erkek sıçanların (Sprague-Dawley), üst keserlerine uygun tüplerin (0.40 mm) üstüne, dişlerin distal yüzüne denk gelecek şekilde ve sert damağa doğru uzanan açıcı aktif springi (Ø 0.35 mm) lehimleyerek, 50 gr kuvvet uygulayan

apareyi bakır simanla yapıştırılmışlardır.

Engström ve Thilander (16), 30 günlük, 100 gr ağırlığında, 80 erkek sıçanı (Sprague-Dawley) 8 gruba ayırarak, normal ve hipokalsemik genç sıçanlarda, biyomekanik faktörlerin etkisini incelemişlerdir. 0.45 mm vertikal tüpler, dişlere yapıştırıldıklarında distal yüzlerine gelecek olan kısımlarına, Ø 0.40 mm Avusturalya telinden yapılmış ve rugalar bölgesine doğru uzanıp, 50 gr kuvvet uygulayan heliksli aktif açıcı springi lehimlemişlerdir. Araştırmanın sonucunda, en fazla ayrılmanın premaksillanın en ön kısmında olduğunu, fakat arka kısmının da basınç etkisinde kaldığını bildirmişlerdir.

Storey (55), 1973 yılında yapmış olduğu çalışmada, üst keser dişlere açtığı deliklere, itme kuvveti uygulayan açıcı springi, tavsanda vestibülde, sıçanlarda ise rugalara doğru uzanacak şekilde konumlandırarak, palatal genişleme oluşturmuştur. Bu hayvan türlerinde premaksilla bölgesi, damak kavsinin yukarısına doğru olacak şekilde rotasyon merkezinin etrafında lateral yönde hareket etmiş, bu nedenle dişlerin ayrılması en yüksek oranda suturun oral yüzünde ve en yavaş hızda suturun nazal yüzünde olmuştur. Hafif şiddetteki bir kuvvetle dişlerin lateral hareketi suturda hafif bir değişiklik oluşturmuş ve yayların, itme kuvveti oluşturan etkisi uzadığında, diş hareketinin hızı artmıştır. Yazar, sıçan ve tavsanda, orta şiddetteki kuvvetle diş hareket hızının

daha fazla olduğunu ve kemiğin lateral yönde yer değiştirmesine katkıda bulunduğunu; hafif kuvvetlere nazaran ağır yüklerin, daha hızlı diş hareketi oluşturduğunu ve başlangıçta bunun geniş ölçüde premaksiller kemiklerin lateral yönde ayrılmasından kaynaklandığını belirtmiştir. Kemik yer değiştirmesinin önemli bir kısmının birinci haftada olduğunu ve bunu diş hareketlerinin takib ettiğini bildirmiştir. Ayrıca deney sonunda, apareyin çıkarılmasını takiben sıçan üst keserlerinde, ani ve çok şiddetli nüks olduğunu belirtmiştir.

Bridges ve arkadaşları (3), 50-60 gr ağırlığındaki 3-4 haftalık 20 sıçana ve 300-350 gr ağırlığındaki 12-13 haftalık 28 sıçana (Sprague-Dawley, erkek), 60 gramlık ortodontik kuvvet uygulayarak ortodontik diş hareketlerine, yaşın ve mineral yoğunluğunun etkilerini incelemişlerdir. Diş hareketi siklusunun üç bölümden meydana geldiğini; birinci bölümde dokuların viskoelastik yapısından dolayı bir anlık diş hareketi (kısa zamanda çok hızlı diş hareketi) olduğunu, ikinci bölümde (gecikme periodu) hyalinizasyon ve indirekt kemik rezorpsiyonundan dolayı minimal diş hareketi olduğunu, üçüncü bölümde (geç period) ise remodelling ve ortodontik diş hareketi görüldüğünü belirtmişlerdir. Araştırmanın sonucunda, erişkin grupta ortodontik diş hareketi siklusu 14, genç grupta ise 7 gün sürmesine rağmen, siklusta oluşan diş hareketi miktarının ve siklusun geç dönemlerindeki diş hareketi

oranının, genç hayvanlarda anlamlı derecede fazla olduğunu, bir anlık diş hareketinin genç hayvanlarda daha fazla ve kontrol olarak kullanılan grupta doku yoğunluğunun daha az olmasının; kemik yoğunluğunun, siklusun bu fazında anahtar rol oynayabileceğini düşündürdüğünü bildirmişlerdir. Siklusun geç döneminde mineral yoğunlukları her iki grubun dokularında, yaklaşık olarak aynı oranda kontrol grubunun seviyesine ulaşmış; fakat erişkin hayvanlardaki diş hareketi oranı, genç hayvanlardan daha az olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar bu nedenle bu periodun ortodontik tedavi görmüş dokulardaki net mineral yoğunluklarıyla direkt olarak ilgili olmadığı sonucunu çıkartmışlardır.

Engström ve arkadaşları (18), normal ve hipokalsemik 30 günlük, 100 gr ağırlığındaki 80 genç erkek sıçanda, ortodontik kuvvetin periodontal doku metabolizması üzerine olan etkisini incelemek amacıyla orta düzeyde ortodontik kuvvet (50 gr) uygulayan apareyi (Engström ve ark. 1985) kullanmışlar; sıçanların, AP (anterior-posterior) ve Lateral radyografilerini craniostat yardımı ile almışlardır. Araştırmanın sonucunda, üç bölgede inceledikleri premaksillanın ön bölgesinin lateral yüzünde yedinci günde hemen hemen tamamen rezorpsiyon meydana geldiğini, kök rezorpsiyonunun hyalin bölgesi yakınlarında oluşan dejenerasyon süreci ile açıkça bağlantılı olduğunu, periodontal membranın sıkıştığı tarafta rezorpsiyon, aksi tarafta ise apozisyon görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca

klirik olarak, aynı ortodontik tedaviyi gören normal kişilerin yaklaşık % 10' unda görülen ciddi rezorpsiyonların, hiç kök rezorpsiyonu oluşmayan hastalara göre farklı turnover (yapım-yıkım-yapım) hızlarına sahip olmalarıyla ilişkili gibi gözüktüğünü ayrıca düşük Ca. seviyesinin de bu durumla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Storey (54), 1973 yılında yapmış olduğu çalışmada, genç kobaylara (guinea pig) dişlerin vestibülüne yerleştirdiği helikal torsion spring ile 25-100 gr ve hayvan tarafından çıkarılması ve eğilmesi imkansız olan rugalara doğru uzanan açıcı spring ile 5-35 gr kuvveti, 14-16 gün uygulayarak diş hareketlerini incelemiştir. Araştırmanın sonucunda her iki uygulama şeklinde diş hareketinin, özellikle birinci safhada (ilk 90 dakika) hızlı, ikinci safhada çok yavaş, üçüncü safhada ise sadece fazla kuvvet uygulananlarda çok hızlı olarak geliştiğini, en hafif kuvvetle (5 gr) her ne kadar az miktarda kesici diş hareketi oluşursa da, periodontal dokunun dikkati çekecek derecede sıkışmamış olduğunu, 20 ve 100 gramlık kuvvetler arasında ortodontik hareket açısından anlamlı bir fark olmamasına karşın, 5 ve 35 gramlık kuvvetler arasında anlamlı bir farkın belirdiğini, ayrıca aşırı kuvvetlerle konnektif doku sıkışmasının ilk saat içinde oluştuğunu, 5 gramlık kuvvetlerle bu sıkışmanın 2-3 gün sonrasına kadar oluşmadığını belirlemiştir. Araştırmacı, bioplastik deformasyon sınırları içindeki tüm değişiklik-

leri incelemiş ve denek öldürüldükten sonra oluşan farklılıkları da bildirmiştir.

Van De Velde ve arkadaşları (59), 6,5 aylık erkek tavşanların (chinchilla) üst keser dişlerine açtıkları fissurlara, cyanoacrylate ve concise yapıştırıcıları ile Ø 0.35 mm kalınlığındaki telden hazırlanıp vestibülde konumlandırılmış helikal torsion spring ile 3-72 saat arasında 50 gr kuvvet uygulayıp, springleri fiksasyon tamamlandıktan sonra çıkarmışlardır. Itme oluşturan kuvvetlerin etkisiyle diş hareketi, bir kaç saat içinde hem gingiva hem de dento alveolar bölgede travma oluşturmuş, yırtılmış hiç bir kan damarı gözlenmemiş olmasına rağmen ekstra vasküler eritrositlerin varlığı kan damarlarındaki zedelenmenin belirtisi olduğunu, tamir sürecinin birinci kademesinin çok hızlı geliştiğini bildirmişlerdir.

Wennström ve arkadaşları (61), 5 maymunun (Macaca cynomolgus) üst santrallerine labiale doğru 50 gramlık, premolarlarına distale doğru 30 gramlık kuvveti, 3 hafta ara ile aktive ederek 3-4 ay uygulamışlar ve dişler alveolar proses içinde hareket ettiği sürece, gingival dokuya zararlı yan etki oluşturma riskinin, yumşak dokuların boyutları ne olursa olsun minimal olduğunu bildirmişlerdir.

Southard ve arkadaşları (51), 53-58 günlük, 200-225 gr ağırlığında, 80 dişi sıçanın (Sprague-Dawley), üst

kesici dişlerine frezle açılan oyuklara $\emptyset$ 0.25 mm, 0.35 mm ve 0.40 mm' lik ortodontik telden yapılan vestibülde konumlandırılmış açıcı springleri ligatüre edip sırasıyla hafif (50-75 gr), orta (150-175 gr) ve şiddetli (250-300 gr) kuvvet uygulayarak sutural model üzerindeki değişiklikleri incelemişlerdir. Araştırmanın sonucunda histolojik olarak sutur genişliğinde, vaskülaritede, osteoid doku oluşma miktarında, hücrelerin sayısında ve büyüklüğünde artışlar olduğunu bildirmişlerdir.

Furstman ve arkadaşları (19), genç erişkin 3 kedinin üst ve alt kaninlerini 150 gramlık kuvvetle distale edip, 1., 3. ve 5. günlerde diş hareketlerine karşı oluşan değişiklikleri incelemişlerdir. Araştırmanın sonucunda, hyalinizasyonun minimal kabul edilen kuvvetle oluşması sebebiyle, her bir tür veya birey için optimal olan kuvvetlerin farklı olduğunu bildirmişlerdir. Alt çeneye nazaran üst çenede daha az derecede ligament sıkışması olmasının, mandibulanın daha az esnek olmasına bağlı olduğunu bildirmişler, böylece üst dişlerde daha fazla görülen ortodontik diş hareketinin sebebini açıklamışlardır.

Reitan (42), 1960 yılında, proliferasyon safhasında fibroblast ve osteoblastların sayısının arttığını, eğer diş kökü kemik yüzeyine paralel hareket etmezse (tipping ve rotasyon hareketinde) sıklıkla kök rezorpsiyonu görüldüğünü bildirmiştir.

Rygh (46), 9 sıçanın (Wistar) birinci maksiller molarına sabit bir apareyle bukkal yönde 5 ve 10 gramlık kuvvetleri, 2, 14 ve 28 gün uygulayarak, oluşan değişiklikleri incelemiş, gerilim alanlarında fizyolojik limitler içinde oldukça aktif doku transformasyon ve proliferasyonları görmüş, bunun tersine baskı altında kalan periodontal membranda lokalize dejenerasyon ve nekroz olduğunu bildirmiştir.

Reitan (43), 1967 yılında, hyalinize dokuların altında indirekt kemik rezorpsiyonu meydana geldiğini, hafif kuvvetlerle oluşan küçük hyalinize alanların altında ise kemik rezorpsiyonu olduğunu belirtmiştir. Araştırmacı aynı zamanda büyük kemik iligi olan bireylerde alveolar kemik rezorpsiyonunun daha hızlı geliştiğini bildirmiştir.

Otero ve arkadaşları (39), 1973 yılında, 300 adet 250-300 gr ağırlığında erkek sıçanın (Wistar) üst birinci molarına bukkal yönde 70 gramlık kuvvet uygulayarak, diş hareketinden 7 gün sonra kemik rezorpsiyonunu histolojik ve histometrik olarak incelemişlerdir. Araştırmada, 36. saatten sonra ortodontik diş hareketi görmemişlerdir. Kuvvet uygulanmasından 3.-6. saat sonra, interradiküler ve apikal sahada hiperemi ve yaygın hemoraji alanları diye isimlendirilen değişiklikleri vasküler yapıda izlemişlerdir. 12 saat sonra, gerilme ve sıkışma alanları açıkça ayırt edilmiş ve kemik üzerinde rezorpsiyonun belirtileri ortaya çıkmış ama osteoklast sayısı

normal sınırlar içinde görmüşlerdir. 48. saatte hyalin dejenerasyonu meydana gelmiş ve osteoklast sayısı en yüksek değerinin % 25' ine ulaştığı sırada rezorptif alanlar maksimum seviyeye ulaşmıştır. 60. saatte, rezorptif alanlar aynı sınırlar içindeyken osteoklastlar hemen hemen en yüksek değerine ulaşmış, oranı daha az fakat yaygın bir hiperemi oluşmuş, özellikle kemik rezorpsiyonuna yakın bölgelerde, periodontal lifler düzensizleşmiş ve ortama kemik spikülleri yayılmıştır. 72. saatte, rezorpsiyon alanları azalmış olmasına rağmen hem rezorpsiyon alanları ile ilişkili, hem de mutlak sayıdaki osteoklast miktarında artış belirlenmiş, ayrıca hyalin ve hiperemi de görmüşlerdir. 84.-108. saatler arasında hem rezorpsiyon alanlarında hem de osteoklast sayısında önemsiz bir azalmanın olduğu, hiperemi ve hyalin dejenerasyonun da sürdüğünü gözlemişlerdir. 108.-168. saatler arasında ise kontrol grubuna nazaran rezorptif alanların miktarında % 80' lik azalma belirlenmiş, osteoklastların sayısı da biraz azalmıştır. Araştırmacılar, bu bulguların ışığında kemik rezorpsiyonunun başlamasının, multinükleer osteoklast sayısındaki artışla ilişkili olmadığını ortaya koymuşlar, kemik rezorpsiyonunun; ya önce hücresel olmayan bir süreç gibi başlayıp sonra çok çekirdekli yabancı dev hücrelerin bunu takip ettiğini, ya da diğer komşu bağ dokusu hücrelerinden farklılaşmamış tek çekirdekli osteoklastlar sayesinde olabileceğini belirtmişlerdir.

Gingiva da, orta derecede ödem ve yuvarlak hücre infiltrasyonu ile karakterize enflamasyon izlemişler, ancak hiç bir denekte cep oluşumu ya da epitelyal attaçman göçüne rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Son yıllarda, rezorpsiyondan sorumlu tutulan osteoklastların orijini ve etki mekanizmaları üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Chambers (6), osteoklastların kemik rezorpsiyonunda rol oynayan temel hücreler olduğunu söylemiş ve iki tip kemik rezorpsiyonu yaptığını belirtmiş; birinci tip olan perilaküner rezorpsiyonun kemiğin periyodik olarak yıkımı ve yerine konması, ikinci tip olan laküner rezorpsiyonun ise kemiğin perilaküner kemik sınırlarının ötesinde ortadan kaldırılması olduğunu bildirmiştir.

Kaye (30), normal ve böbrek yetmezliği olan hastalardan aldığı kemik örneklerinde, osteoklast tanımlayıcısı olan asit fosfataz boyası kullanarak yaptığı araştırma sonucunda; böbrek yetmezliği olan bireylerde nukleussuz veya mononükleer osteoklastların önemli derecede az olduğunu, normal bireylerde lakünaların hemen hemen aynı oranda mono ve multinükleer osteoklastların altında olmasına karşın, böbrek yetmezliği olan bireylerde ise lakünaların daha çok multinükleer osteoklastların altında yoğunlaştığını belirtmiştir. Kemiğe komşu olup asit fosfataz üreten hücrelerin hepsinin osteoklastlar olduğunu, böbrek yetmezliğinde daha çok laküna ve

multinükleer hücrenin varlığının artmış sellüler rezorpsiyonla uyumlu olduğunu bildirmiştir.

Chambers (4), osteoklastların, fagositlerden farklı olduğunu, kemik üzerinde asit fosfataza pozitif cevap veren mononükleer hücrelerin % 45' inin rezorptif lakünaı olup, lakünaların mono ve multinükleer hücrelerde de aynı miktarda görüldüğünü belirtmiş, mononükleer hücrelerin fonksiyonel olarak multinükleer hücreler gibi yeterli osteoklastlar olduğunu bildirmiştir.

Chambers ve arkadaşları (7), izole osteoklastların hemen yanında, sınırları tam belirli kemik rezorpsiyon sahalarının görüldüğünün, diğer hücre türlerinin katkısı olmaksızın osteoklastların tüm kemik elemanlarını rezorbe etme yeteneğinin olduğunu, gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca osteoklastların az bir kısmının yirmidört saatlık kültürde kemik rezorpsiyonu oluşturduğunu ve bu olayın aralıklı olarak gerçekleştiğini, sitoplazmik motiliteleri ile kemigi rezorbe etme yetenekleri arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Kanehisa ve Heersche (28), 1988 yılında, scanning elektron mikroskobu ve faz kontrast time-lapse sinematografi yöntemiyle inceledikleri kültür şartlarında (devitalize kemik kesiti) saptanabilir herhangi bir değişiklik olmaksızın, izole edilmiş aynı osteoklastın, farklı zamanlarda farklı oranda rezorpsiyon yaptığını ve aynı sürede aynı osteoklastın iki lakünayı da farklı

oranda rezorbe edebildiğini bildirmişlerdir.

Telford ve Bridgman (56), eozinofilik stoplazmaları olan osteoklastların, kemiği rezorbe etme mekanizmaları açık olmamasına karşın, kemik matriksini eriten kollagenaz ve diğer proteinaz enzimlerini, laktik asid ve sitrat gibi maddeleri salgıladıklarını belirtmişler, muhtemelen enzimatik veya fagositik eylemleri sayesinde absorpsiyon sahalarında tırtıllı kenarlarının (=ruffled border) artışı ile kemiği çok etkili bir şekilde uzaklaştırdıklarını bildirmişlerdir.

Göthlin ve Ericsson (23), osteoklastların kemiğe bakan yüzünde tırtıllı kenarları, vezikül ve vakuollerinde kemik apatit kristalleri, mitokondrial granüllerinde Ca. ve P. bulunduğunu belirtmişler ve multinükleer osteoklastların mononükleer öncü (precursor) hücrelerin füzyonu ile oluştuğunu bildirmişlerdir.

Bonucci (2), osteoblast ve osteoklastların mitozla bölünmediğini, osteoklastların preosteoklast olarak adlandırılan mononükleer öncü hücrelerin füzyonu ile oluştuğunu, ekstraosseöz orijinli hemapoetik hücrelerden kökenini aldığını, kanla taşınarak rezorpsiyon bölgesine geldiklerini bildirmiştir.

Nixon ve King (38), 300 gr ağırlığındaki sıçanların (Sprague-Dawley) üst birinci molar dişlerine, 60 gramlık kuvvetle mesializasyon hareketini uygulamışlardır. Yedinci gün basınç bölgesindeki nekrotik alanların

(hyalinizasyon) kenarlarında artan makrofajların, yumuşak doku rezorpsiyonunda rol oynayan kollagenaz ve sert doku rezorpsiyonunda etkili olan PG' leri salgıladığını bildirmişlerdir.

Sablonniere ve arkadaşları (48), 360-380 gr ağırlığındaki 70 sıçanda (Sprague-Dawley) yapmış oldukları araştırma sonucunda makrofajların, kemik iligi hücre öncülerinden ziyade interstisyel öncü hücrelerin yenilenmesinden geliştiğini bildirmişlerdir.

Minkin ve Shapiro (36), monositlerin ve makrofajların, osteoklast öncüleri olduğunu gösteren bariz hiç bir bulgu olmadığını bildirmişlerdir.

Ortodontik diş hareketleri sırasında, kan akımı ile osteoklastik aktivite yakından ilişkili olduğundan dolayı vaskülarizasyon ve kan akımı ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmıştır.

Khouw ve Goldhaber (31), Rhesus maymunu ve German shepherd köpeklerinde, diş hareketleri sırasında oluşan periodontal vasküler değişiklikleri 1., 3. ve 7. günde incelemişlerdir. Birinci günde, gerilim alanlarında, yeni kemik formasyonu oluşmadığını, basınç bölgesindeki damarlarda alveolar kret tepesine yakın alanlarda tam bir tıkanma, rotasyon (fulcrum) bölgesinde de parsiyel bir sıkışma görüldüğünü, üçüncü günde, kemik formasyonunun az miktarda oluştuğunu, fakat aktif kemik rezorpsiyonu gözlenmediğini bildirmişlerdir. Yedinci günde, vasküler deği-

sıklıkların birinci ve üçüncü günle aynı olarak belirlendiğini, gerilim alanlarında, damarların genişliğinde artış olmasına karşın sayısal bir artış izlenemediğini, apozisyonun arttığını ve periodontal membranın genişlediğini belirtip, basınç alanlarında periodontal membranın daraldığını, hyalinizasyondan dolayı direkt kemik rezorpsiyonu görülmediğini, fakat rotasyon merkezine yakın alanlarda ise Howship lakünalarındaki osteoklastlarla birlikte direkt kemik rezorpsiyonu izlendiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda rezorpsiyon alanlarının, küçük çaplı bir çok damarla karakterize olduğunu göstermişlerdir.

Inubushi (26), 220-250 gr ağırlığında 92 adet erkek Wistar sıçanda diş hareketleri esnasında periodontal dokudaki ve kan akımındaki değişiklikleri, üç farklı kalınlıktaki (0.65, 1.0 ve 1.5 mm) lastik bandı, maksiller birinci ve ikinci molar dişler arasına (Waldo yöntemi) yerleştirip incelemiştir. 0.65-1.0 mm lastik bant uygulaması ile 24 saat, 1.5 mm lik lastik bant ile 72 saat sonra alveolar kemik rezopsiyonunun hızlandığını görmüş, kuvvet miktarı arttıkça basınç alanındaki periodontal kan akımının azaldığını belirlemiş, dişlere büyük kuvvet uygulanması sonucu hyalinize dokunun oluştuğunu ve büyük kuvvetlerle periodontal membranda bir çok osteoklast oluştuğunu ve bu dokuda dramatik bir yeniden organizasyon süreci başladığını görmüştür. Büyük kuvvetin şiddetli hasar yaptığını, kuvvet fazla olmasa bile kuvvet bir alana

yöneltildiğinde şiddetli kök rezorpsiyonu olduğunu belirlemiştir. Doku kan hacminin arttığı alanda osteoklastların çoğaldığını, deneysel diş hareketi esnasında kan sirkülasyonu ile osteoklastik aktivite ve osteoklastların orijini ile kan elemanları arasında yakın bir ilişki olduğunu bildirmiştir.

Rygh ve arkadaşları (47), 60 günlük, 170 gr ağırlığındaki, 45 sıçanın (Wistar) üst birinci molar dişlerinin mezializasyonu için 30 gramlık kuvveti 2,7,14, 21 ve 28 günlük periodlarla uygulayarak, ortodontik diş hareketi sırasındaki periodontal liflerin tekrar şekillenmesinin başlıca mediatörü olan vasküler sistem aktivasyonunu histolojik olarak incelemişlerdir. Çalışmalarında basınç ve gerilim alanlarındaki periodontal doku genişliğini, vasküler aktiviteyi ve basınç alanlarındaki hyalinizasyon ve direkt rezorpsiyon oranlarını incelemişlerdir. Yirmibirinci günde kemik yüzeyinde ve içinde ileri derecede vasküler aktivite olduğunu, yirmisekizinci günde ise belirgin vasküler aktivitenin alveolar kemiğe komşu periodontal bölgeye ya da bu kemiğe penetre olduğunu görmüşlerdir. Gerilme alanlarında, bir harabiyet/tamir süreci olduğunu enflamatuvar reaksiyonların bir kaç misli arttığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak vasküler aktivitedeki önemli derecede artmanın, direkt kemik rezorpsiyonu bölgelerinde ve gerilme alanlarında oluştuğunu bildirmişlerdir.

Kvinnsland ve arkadaşları (33), 50 günlük 12 sıçanın (Moll-Wistar) üst birinci molar dişine 30-50 gramlık kuvvetle mezializasyon hareketi uygulamışlardır. Beşinci günde, kontrol olarak aldıkları karşı dişlerle karşılaştırıldıklarında, deney yapılan taraftaki tüm molar dişlerin pulpasında ve periodontal membranındaki kan akımında anlamlı derecede artış olduğunu bildirmişlerdir.

Goldhaber (21), spesifik kemik bölgelerinde oksijen basıncındaki lokal değişikliklerin in vitro ve in vivo olarak kemik rezorpsiyonu mekanizmalarını harekete geçirdiğini bildirmiştir.

Goldhaber (22), in vivo olarak oksijen basıncındaki değişmelerin, lokal doku kan teminindeki değişikliklerle sağlanabileceğini bildirmiştir.

Davidovitch ve Shanfeld (12), 9-12 aylık 32 dişi kediye 8 gruba ayırarak, ortodontik tedavinin alveolar kemik sıklık adenozin 3',5'-monofosfat (cAMP) düzeyine etkisini incelemişlerdir. Araştırmanın sonucunda, ilk 1-1.5 gün içinde ortodontik kuvvet uygulanan grupta, kontrol grubuna oranla cAMP seviyelerinde görülen azalmayı, basınç bölgesindeki hyalinizasyon ve gerilim bölgesindeki hücre proliferasyonunun varlığına bağlamışlardır. Fakat 1.-2. günden, yirmisekizinci güne kadar cAMP seviyesini deney grubunda yüksek bulmuşlar, cAMP seviyesini mandibulaya nazaran maksillada ve kret bölgesine nazaran apikal bölgede fazla bulmalarının sebebini açıklayamamışlardır.

Basınc ve gerilim bölgelerinde, cAMP seviyelerini farksız bulmalarını ise cAMP' nin hem rezorpsiyon hem de apozisyon süreçlerine aracılık edebildiğinin belirtisi olduğunu bildirmişlerdir.

Davidovitch ve arkadaşları (13), 10-12 aylık 9 diş kediye birinci, üçüncü ve yedinci gün grubuna ayırıp, kaninlerinin gingival dokusuna, doğru akım uygulamışlardır. Araştırmanın sonucunda, katodun yanında osteoblastların sayısının artarak apozisyon oluşturduğunu ve o bölgedeki periodontal membran hücrelerinin cAMP ve sıklık guanozin 3',5'-monofosfat (cGMP) nedeniyle koyu boyandığını belirtmişlerdir. Elektrik stimülasyonunun, hücresel enzimatik fosforilasyon aktivitelerini periodontal dokuda arttırdığını ve belkide alveolar kemik turnoverını hızlandırdığını bildirmişlerdir.

Davidovitch ve arkadaşları (14), 10 kedinin kaninlerini 80 gramlık kuvvetle distale ederken, doğru akımın diş hareketleri üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Sadece ortodontik kuvvet uygulanan hayvanlara nazaran, deneklerde lokal elektrik akımı uygulamasının ortodontik diş hareketlerinin hızını arttırdığını, çok sayıda periodontal hücrenin sıklık nükleotidler (cAMP, cGMP) yönünden daha yoğun boyandığını bildirmişlerdir.

Stark ve Sinclair (52), 35 günlük, 250 gr ağırlığında, 40 erkek kobayın üst keserlerine açtıkları birer deliğe, Ø 0.25 mm' lik telden yapılmış 12 gr kuvvet

uygulayan rugalara doğru uzanan açıcı springi, oluşturdıkları iki gruba uygulamışlar ve deney grubunu palsli elektro manyetik alan etkisi (PEMF) altında bırakmışlardır. Araştırmanın sonucunda PEMF' nin, ortodontik diş hareketlerini, apozisyonu ve periodontal membrandaki osteoklast sayısını arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca PEMF' in kan serum düzeylerinde minör değişikliklere sebep olmasının, protein metabolizması ve kas aktivitesindeki değişiklikler ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir.

Umezu ve arkadaşları (57), 11 haftalık, 300-400 gr ağırlığında, 70 erkek sıçandan (Wistar) 8 grup oluşturup, periodontal dokularına çeşitli günlerde periodontal hastalıkların etyolojisinde önemli rol oynayan gram (-) bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolysaccharides (LPS)' i enjekte edip, osteoklastların ortaya çıkışıyla aralarındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırmanın sonucunda, uyarılan osteoklastların hem boyutlarının hem de nukleuslarının sayısının arttığını, LPS' in osteoklastik alveolar kemik rezorpsiyonu oluşturduğunu ve bunun indometasin (aspirin benzeri etki gösterir) ile inhibe edilmesinin, bu eyleme PG' lerin katkıda bulunabileceği ihtimalini düşündürdüğünü belirtmişler, ayrıca LPS' in, doku konsantrasyonundaki artmayla kemik rezorpsiyonu oluşturabilen PG' lerin sentezinde en önemli rolü oynayan makrofajları aktive ettiğini ve PG' lerin aktive olmuş makrofajlardan

salgılandığını bildirmişlerdir.

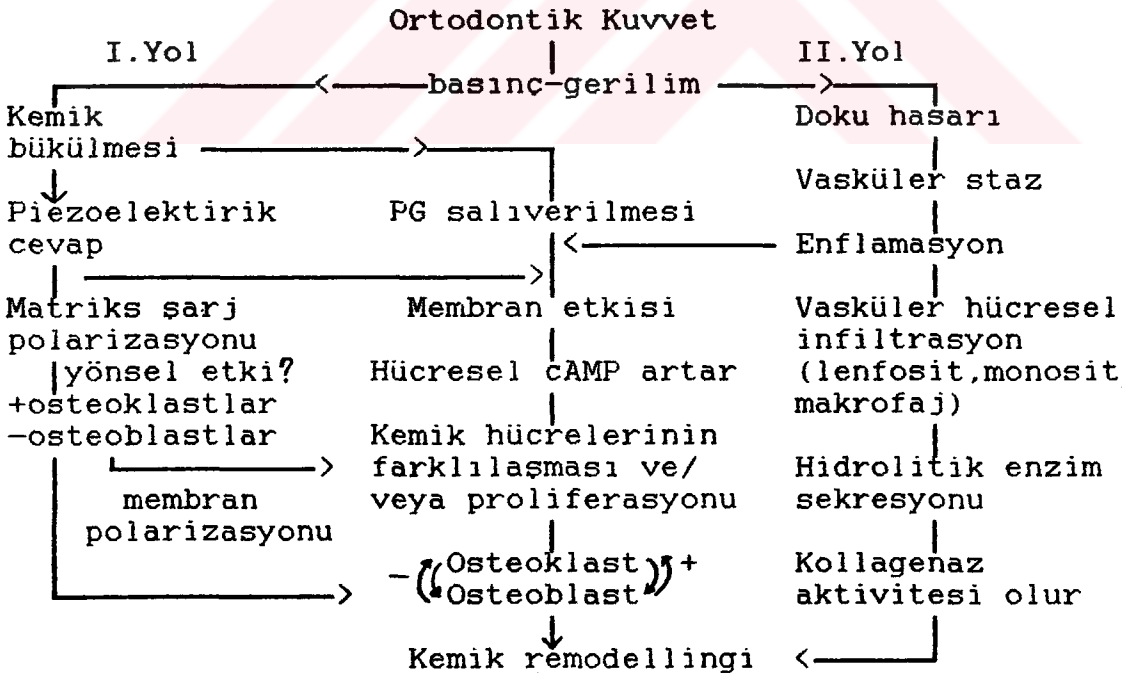
Yamasaki ve arkadaşları (62), 200 gr ağırlığında, 51 adet erkek sıçanın (Sprague-Dawley), üst birinci ve ikinci molarları arasına 0.25 mm' lik elastik bant yerleştirerek, ortodontik diş hareketi ile enflamatuvar olaylar arasındaki ilişkiyi incelemişler ve sonuçta, periodontal dokulardaki enflamatuvar süreç için, ortodontik mekanik kuvvetlerin tetik (başlatıcı) faktör olduğunu bildirmişlerdir.

Yamasaki (63), 200 gr ağırlığında, erkek, 118 sıçanı (Sprague-Dawley) 29 gruba ayırıp, üst birinci ve ikinci molar dişler arasına elastik bir bant yerleştirerek, deneysel diş hareketleri sırasında osteoklastik kemik rezorpsiyonu oluşmasına cAMP, Ca. ve PG' lerin rolünü, üçüncü günde incelemiştir. Araştırmanın sonucunda, imidazol (bir adenozin 3,5-fosfodiesteraz aktivatörü ve Tx sentetaz inhibitörü) ve Verapamil (Ca blokörü)' in deneysel diş hareketlerinin meydana getirdiği alveolar kemik rezorpsiyonunun ortaya çıkışını inhibe ettiğini, ancak Teofilin (adenozin 3,5-fosfodiesteraz inhibitörü) ve Quabin (Ca transferini arttırır)' in ise arttırdığını göstermiştir. Ayrıca, DB cAMP (cAMP analogu) ve A-23187 (Ca iyonoforu)' nin, ortodontik tedavi uygulanan dişin gingivasına lokal verilmesinin deneysel diş hareketine bağlı olarak osteoklastların belirgin derecede artmasına sebep olduğunu belirtmiştir. Bu sonuçlar, ortodontik mekanik

kuvvetlerin hem intrasellüler cAMP ve Ca. seviyelerinde dalgalanmaya, hem de monositer hücrelerden osteoklastların oluşmasına yol açtığı kanısını araştırmacıda uyandırmış ve onun tarafından, günümüzde ortodontik diş hareketlerinin süreci, geçici olarak aşağıdaki şekilde önerilmiştir;

Ortodontik mekanik etki —> PG ve/veya Tx sentezi —> monositer hücreler tarafından cAMP ve Ca. birikimi —> osteoklastik aktivitenin aktivasyonu ve düzenlenmesi —> kemik rezorpsiyonu —> ortodontik diş hareketi.

Mostafa ve arkadaşları (37), 1983 yılında yazdıkları makalede, ortodontik kuvvetin biyolojik cevaba dönüşerek diş hareketi olusturmasına ilişkin aşağıdaki hipotezi rapor etmişlerdir.



Araştırmacılar, primer stimulus veya birinci messengerın etkisiyle intermembranöz komponentlerde, Ca⁺⁺ da ve hücre

membranına bağılı enzimlerde değişiklikler oluştuğunu ve enzimlerin, Ca^{++} ile birlikte membrana olan etkiyi hücre-sel bir cevaba dönüştüren ve ikinci messenger olarak kabul edilen siklik nükleotidleri (cAMP ve cGMP) arttırdığını belirtmişlerdir. Ortodontik kuvvet uygulamasını takiben, yukarda önerilen diş hareketinin her iki biyolojik yolunun (I. ve II. yol) aynı anda çalıştığını, osteoklastların nötr ya da pozitif, osteoblastların negatif şarjlı alanlara yönelmesi ile remodellingin yönsel kontrolünün oluştuğunu, apozisyon ve rezorpsiyonun, osteoblastların etkisiyle senkron olarak meydana gelip kemik kalınlığının böylece korunduğunu belirtmişlerdir. Enflamatuvar cevabın (II.yol) ortodontik kuvvetlere verilen cevapların bir bileşeni olduğunu ve remodelinge katkıda bulunduğunu fakat piezo elektrik cevabın (I.yol) biyokimyasal aktiviteye dönüşümünün ortodontik diş hareketinin yönsel komponentini sağlayabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, PG sentezinin spesifik bir inhibütörü olan indometasinin verilmesi ile osteoklastların ortaya çıkışını ve deneysel diş hareketlerinin oluşturduğu alveolar kemik rezorpsiyonu sürecini süpresse ettiğini; PG verilmesinin ise osteoklastların ortaya çıkmasını ve kemik rezorpsiyonunu başlamasını sağladığını belirtmişlerdir. Yazarlar bu sonuçlarla, ortodontik mekanik etkilerin, lokalize hücrelerde PG sentezini sağladığını ve bu maddenin ise osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimule ettiğini düşünmektedirler.

PG' lerin, kemigin tekrar sekillenmesindeki rolünün önemi anlaşıldıktan sonra bu konuda yapılan araştırmalar yoğunlaşmıştır.

PG' ler, sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salıverilirler, sistemik etkileri yoktur, sadece oluştukları yerde lokal etki meydana getirirler ve süratle yıkılırlar (29).

Klein ve Raisz (32), PG, Prostaglandin E₁ (PGE₁) ve Prostaglandin E₂ (PGE₂)' nin, embryonik kemiklerin doku kültürlerinde önceden bağlanmış Ca.' un salıverilmesini uyardıklarını, cAMP miktarını arttırdıklarını, osteoklastik aktivitenin ve kemik rezorpsiyonunun stimulatörleri olduklarını bildirmişlerdir.

PGE₁ ve PGE₂, kapiller damarlarda vazodilatasyon yapıp (41) iltihabi dokuda damar permeabilitesini arttırırlar (29). Agregasyonu (trombosit kümeleşmesi), PGE₁ önlerken (20,29,41), PGE₂' nin bu etkisi doza bağımlıdır (20).

Weeks-Dybvig M. ve arkadaşları (60), deneysel periodontitisli 6 genç erişkin erkek maymuna (Saimiri sciureus), 12 saat arayla 5 mg/kg s.c. verilen indometasinin etkisini 1-2 hafta süreyle incelemişlerdir. Araştırmanın sonucunda, alveolar kemik kitlesindeki önemli derecede kaybın ve osteoklast yoğunluğundaki büyük artışın, indometasin tarafından ortadan kaldırıldığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlarla, deneysel periodontitiste kemik kaybının

önemli bir mediatörünün PG' ler olduğunu, ayrıca zedelenmiş hücrelerde fazla miktarda PG üretildiğini bildirmişlerdir.

Saffar ve Leroux (49), 200±50 gram ağırlığındaki 49 erkek sıçanı, 7 gruba ayırarak indometasinin (7,5 mg/kg/gün) kemik rezorpsiyonunda PG' ler üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar, morfolojik olarak iki ayrı osteoklast profili belirleyip, birincinin kemik yüzeyiyle yakın temasta olan ve buruşmuş kenar gösteren hücreler (kemik yüzeyi osteoklastları), ikincinin ise kemik yüzeyine temas etmeyen ve ondan uzakta bir yerde duran hücreler (kemikten uzak osteoklastlar) olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmanın sonucunda, dördüncü gün osteoklastların seviyesinin en üst düzeye ulaştığını fakat dört gün boyunca indometasin alınmasının hemen hemen tamamıyla osteoklastların etkilerinden kemik yüzeyini koruduğunu söylemişler ve sonuç olarak PG' lerin, remodeling düzeninin aktivasyon fazıyla ilgili olduğunu bildirmişlerdir.

Chumbley ve Tuncay (9) 12-18 aylık, 12 kediye iki gruba ayırarak, yirmibir gün boyunca deney grubuna 5 mg/kg/gün oral indometasin, kontrol grubuna ise plasebo tabletleri verip üst ve alt sağ kaninlere 250 gr kuvvet uygulamışlardır. Araştırmanın sonucunda, üst çenedeki diş hareketinin daha fazla olduğunu, tüm ölçümlerde kontrol grubunda iki kat fazla hareket meydana geldiğini göster-

mişler, bu bulgularla ortodontik tedavi esnasında kemik rezorpsiyonunda PG' lerin rolünün anlamlı bulunduğunu bildirmişlerdir.

PG' lerin, yukarıdaki özelliklerini gözönüne alan araştırmacılar, çalışmalarını bu konu üzerinde yoğunlaştırmışlar.

Yamasaki ve arkadaşları (65), PGE_1 ve PGE_2 ' nin diş hareketleri üzerine olan etkisini, 2 adet diş maymununun (Macaca fuscata) kaninlerine ark boyunca 100 gr distalizasyon kuvvetini yirmisekiz gün uygulayarak incelemişler. Birinci ve beşinci gün arasında, kontrol tarafında Reitan' ın da önceden bildirdiği gibi hyalinizasyon ve indirekt kemik rezorpsiyonu olduğunu, PGE_1 ve PGE_2 uygulanan deney tarafında ise devamlı diş hareketi görüldüğünü belirtmişlerdir. Yirmisekizinci günde, ortodontik diş hareketleri ile kombine PGE_1 veya PGE_2 ' nin lokal uygulanmasının diş hareketlerinin hızını iki kat arttırdığını bildirmişlerdir.

Yamasaki ve arkadaşları (64), PGE_1 ' in insanlara lokal enjeksiyonunun ortodontik diş hareketlerini bir buçuk-iki misli hızlandırdığını, ne makroskobik ne de radyografik olarak hiç bir yan etki görülmediğini, klinikte uygulamaya değer etkili ve belkide güvenilir olabildiğini bildirmişlerdir.

Chao ve arkadaşları (8), 280-300 gr ağırlığında 20 adet diş sıçanın (Sprague-Dawley), birinci ve ikinci

molar dişleri arasına 0.5 mm kalınlığında elastik yerleştirerek, ortodontik diş hareketi sırasında PGE_2 'nin lokal uygulanmasının alveolar kemik rezorpsiyonuna ve periodontal membran hücrelerine etkisini incelemişlerdir. Araştırmanın sonucunda, beş gün süreyle PGE_2 enjeksiyonunun, periodontal membran osteoklastlarının total sayısında ve her bir osteoklastın nukleus sayısında önemli artış oluşturduğunu, ayrıca ortodontik diş hareketleri sırasında osteoklastların kemiği rezorbe edici aktivitesini anlamlı derecede arttırdığını gözlemişlerdir. PGE_2 enjeksiyonunun, monositik hücrelerin birleşmesine, bu hücrelerde değişiklik oluşmasına veya osteoklastlara differansiye olmasına yol açabileceği kanısına varmışlar ve PGE_2 'nin aktif rezorpsiyon oluşturabileceğini bildirmişlerdir.

PG'ler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda endoperoksitlerden değişik iki maddenin daha sentezlendiği anlaşılmıştır.

Trombosit agregasyonunun stimülatörü ve güçlü bir vazokonstriktör olan TxA_2 (1,20,29,41), trombositlerde TxA_2 sentetaz enzimi tarafından sentezlenir (20,29). TxA_2 trombositlerin bazal cAMP düzeyini azaltmaz, fakat PGI_2 ve benzeri maddeler tarafından uyarılan hücrelerde artmış cAMP düzeyini düşürür (29).

Damar endotel hücrelerinden, PGI_2 sentetaz enzimi aracılığıyla güçlü vazodilatatör ve trombosit agregasyonunun (1,20,29,41) ve adhezyonunun (29,41) güçlü

inhibütörü olan PGI_2 sentezlenir. PGI_2 , agregasyon etkisini cAMP düzeyini yükseltmek suretiyle yapar (20,29). PGI_2 ' nin agregasyon üzerindeki inhibütör etkinliği adhezyondan daha güçlüdür, ayrıca yeni oluşmuş trombosit agregatlarını da dağıtabilir (29).

TxA_2 ile PGI_2 arasındaki dengenin trombüs oluşumunu kontrol ettiği yargısı hakimdir (20,29,41).

Dewhirst ve arkadaşları (15), insanların periodontal doku enflamasyonlarında PGE_2 , TxA_2 ve PGI_2 ' nin seviyelerinin yükseldiğini, bunlarında her birinin gingival ve periodontal hastalıklarda rol oynadığını bildirmişlerdir.

Rifkin ve Tai (45), köpeklerdeki deneysel periodontitiste gingival bölgede yüksek seviyede TxA_2 bulduklarını ve kemik kaybı ile arasında ilişki olabileceğini, ancak PGE_2 ve PGI_2 ' in kemik rezorpsiyonunun stimulatorleri olmasına karşın, TxA_2 ' nin kemik rezorpsiyonunun stimulatorü olduğunu gösteren bir bilgi olmadığını bildirmişlerdir.

Raisz ve arkadaşları (40), PG' lerin in vitro kemik kollagen sentezini inhibe ettiğini, iskelet dokularının PG sentezleyebilme yeteneği olduğunu, PGI_2 ' nin damar duvarlarında meydana geldiğinin bilindiği ve kemikteki kaynağının belkide damarsal kökenli olduğunu ve PGI_2 ' nin kemik rezorpsiyonunun direkt stimulatorü olduğunu bildirmişlerdir.

Chambers ve Ali (5), CT' in izole osteoklastların stoplazmik hareketlerini tamamen bozduğunu, bu madde-
nin oluşturduğu değişikliklerin aynısını $PGI_2 > PGE_1 > 6-$
 $oxo-PGE_1 > PGE_2$ ' nin de meydana getirdiğini, fakat
etkilerinin geçici olmasının osteoklastların üzerinde PG
reseptörlerinin olduğunu gösterdiğini, osteoblastlar
tarafından salgılanan PG' lerin de, CT gibi osteoklastik
cAMP (2. messenger) seviyesini arttırıp direkt
osteoklastları etkileyerek osteoklastik kemik rezorpsiyon-
unu inhibe ettiklerini bildirmişlerdir. Yazarlar bu
sonucun, PG' lerin organ kemik kültürlerine eklendiğinde,
PTH gibi osteoblastlara etkiyip osteoblastik cAMP seviye-
sini arttırarak osteoblastlar yolu ile kemik rezorpsiyonu-
nu stimule etmesi ile tamamen ters olduğunu ve osteoblast-
ların osteoklastik kemik rezorpsiyonunun kontrolünü
yaptığını söylemişlerdir.

Aspirinin PG' ler üzerine olan etkisini gözönüne
alan araştırmacılar, düşük doz aspirinin TxA_2 ile PGI_2
dengesi üzerine olan etkisini araştırmışlar.

Jaffe ve Weksler (27), düşük doz aspirin (6.2
mM) ile bir saatte endotelyal hücrelerden PGI_2 , trombosit-
lerden TxA_2 salınımınının % 90 inhibe olduğunu söylemiş-
ler, endotelyal hücrelerin PGI_2 salıverme yeteneğinin
aspirin alınımından oniki saat sonra % 35, 20 saat sonra %
50, yirmidört saat sonra % 80 olduğunu ve ortalama
otuzaltı saat sonra normal seviyeye ulaştığını ve giderek

arttığını göstermişlerdir. Aspirin alınmasından sonra trombositlerdeki siklooksijenaz aktivitesinin normale dönmediğini, çünkü enzimin asetilasyonunun irreversibl olduğunu söylemişler ve aspirin uygulamasından kırksekiz saat sonra endotelyal hücrelerin PGI_2 saldıgını, oysa trombositlerin TxA_2 üretmediklerini belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, düşük doz aspirin konsantrasyonu ile in vitro olarak endotelyal hücre siklooksijenazının inhibe olduğunu, aspirinin etkisi geçtikten sonra endotelyal hücrelerin hızla siklooksijenazlarını yeniden sentez ettiklerini göstermiştir.

Hirsh ve arkadaşları (25) normalde insan trombositlerinin ortalama ömrünün on gün sürdüğünü, bundan dolayı dolaşımdaki trombositlerin hemen hemen % 10' unun her yirmidört saatte bir yenilendiğini, ama antitrombotik etkisi olan aspirinin sirkülasyondan çabucak yok olmasına karşın trombosit inhibütör etkisinin, trombositin yaşamı süresince devam ettiğini, bunun ise trombosit siklooksijenazının irreversibl olarak elimine edilmesine bağlı olduğunu, beş-altı gün sonra trombositlerin % 50' sinin normale döndüğünü, aspirin alındıktan onbeş-yirmi dakika sonra doruk etkisine ulaştığını ve trombositlere etkisini bir saat içinde açıkça gösterdiğini belirtmişler; bu bulguların, düşük dozda aspirin kullanımının TxA_2 üretimini durdurduğunu ve PGI_2 üretimini etkilemediğini bildirmişlerdir.

Lorenz ve arkadaşları (34), 100 mg/gün aspirinin gastrointestinal yan etkisini görmediklerini bildirmişlerdir.

Gilman ve arkadaşları (20), salisilatların yüksek dozda uzun süreli kullanımının; gastrointestinal sistemde ülser ve hemoraji, böbreklerde önce papiller nekroz sonra da kronik interstisyel nefritis meydana getirdiğini, karacigerde (250 mg/ml plazma konsantrasyonu) ise mononükleer hücre infiltrasyonu, kolik asit sentezinde azalma, hepatomegaly ile karaciger hasarını gösteren plazma enzim (SGOT, SGPT, alkalın fosfataz) aktivitelerinde yükselme oluşturduğunu ve karacigerde bu seviyede oluşan hasarın minimal ve reversibl olduğunu bildirmişlerdir.

G E R E C V E Y Ö N T E M

G E R E C

Üç ön çalışma ve bir ana çalışmadan ibaret olan araştırmada kullanılan toplam 52 adet sıçan (Wistar albino rat), İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM)' nden temin edilmiştir.

Araştırmada aşağıda belirtilen alet ve malzemeler kullanılmıştır:

- Posterior seperasyon lastiği (Dentaurum Ord.no.774-200),
- Ligatür teli 0.25 mm. (Dentaurum Ord.no.501-025),
- Ortodontik tel Ø 0.3 mm. (Unitek Corp. Cat.no.213-120),
- Mathieu pensi (Dentaurum Ord.no.000-030),
- Tweed pensi (Dentaurum Ord.no.012-351),
- Nelaton sonda, 8 FR. (WAICTH, Almanya),
- Yuvarlak tahta çubuk (Boy 12 cm., çapı 0.8 cm., deliğinin çapı 0.35 cm.),
- Alev uçlu ince elmas frez,
- Mobil klinik mikromotoru ve piyasemeni,
- Periapikal rontgen cihazı (8 mA, 50 kV. Trophy),
- Periapikal rontgen filmi 3x4 cm. (Kodak),
- Kompas (Dentaurum Ord.no.042-751),
- Fotomikroskop (Karl-Zeiss),
- Rotary mikrotom (Reichert, Vien),
- 6,3x4 büyütmesi olan mikrometrik okülerli ışık

mikroskobu (Leitz),

- Araştırma fotomikroskobu (Nikon UFX),
- Rotary mikrotom (Euromex, Holland).

Çalışmada aşağıda belirtilen maddeler kullanılmıştır:

- Aspirin (Dispril), (Reckitt and Colman Ltd., England),
- Urethane (Merck, Almanya),
- Kloroform (Merck, Almanya),
- EDTA (ethylenedinitrilo tetraacetic acid), (Titriplex), (Merck, Almanya).

Y Ö N T E M

Yapılan araştırmalar incelenerek sıçanın dento alveolar anatomisi belirlendikten sonra üst keserlere ortodontik kuvvet uygulanmasına karar verilmiştir. Gerecin, histolojik çalışmaya uygunluğunu ve kullanılacak apareyi tespit etmek ve denemek amacıyla üç ön çalışma yapılmıştır.

I. Ön Çalışma :

90±10 günlük 200±10 gr ağırlığında 3 adet erkek sıçandan (Wistar), Plasebo (1 adet) ve Aspirin (2 adet) olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Per os yoldan oro gastrik sonda ile direk mideye (Resim 2) (24) Plasebo grubuna 1ml distile su, Aspirin grubuna 0,5 mg/ml aspirin, 0., 24. ve 48. saatlerde verilmiştir. Üst keser dişlerin distal yüzlerinde, gingivaya 1-1.5 mm uzaklıkta frezle birer oluk açılmıştır. Waldo yönteminden esinlenerek, üst keserlerin arasına her iki kesere lateral yönde kuvvet uygulayacak şekilde posterior separasyon lastiği yerleştirilerek ligatüre edilmiştir (Şekil 4A, 4B). Bu uygulamalar, Urethane anestezisi (1 gr/kg i.p.) altında yapılmıştır. Her bir sıçan ayrı kafeste muhafaza edilerek su ve yem, ad libitum verilmiştir. Yetmişikinci saatte yüksek dozda kloroform anestezisi altında öldürölen sıçanların premaksilla bölgesi hemen disseke edilmiş ve % 10' luk formalin solüsyonu içinde fiksasyonu tamamlanmıştır.

Istanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Histoloji ve Embryoloji Bilim Dalı'nda yapılan çalışmanın sonucunda gerecin histolojik araştırmaya uygun olduğu belirlenmiştir. Fakat keser dişlerin arasına uygulanan posterior seperasyon lastiğinin dişlere uyguladığı kuvvet miktarının az bulunması (kaydığından dolayı), şiddetinin ölçülememesi ve aktivasyonunun kısa bir süre sonra bitmesinden dolayı uzun süreli bir araştırma boyunca aktivasyonunu kaybetmeyecek ya da tekrar aktive edilebilecek daha stabil bir ortodontik apareyin kullanılması gerekli görülmüştür. Böyle bir apareyin yapılması ve denenmesi için bir ön çalışmaya daha gereksinim duyulmuştur.

II. Ön Çalışma :

90±10 günlük 200±20 gr ağırlığında 14 adet erkek sıçan (Wistar) kullanılmış, sıçanlar Plasebo ve Aspirin olmak üzere iki eşit gruba ayrılmıştır. Plasebo grubuna distile su, Aspirin grubuna ise içinde 0,5 mg/ml aspirin olan solüsyon, oro gastrik sonda ile per os yoldan (Resim 2) (24) yirmidört saatte bir uygulanmış, her sıçan ayrı kafeste korunarak su ve yem, ad libitum verilmiştir.

Çalışmada kullanılması düşünülen ortodontik aparey, Van De Velde ve arkadaşları (59), Southard ve Forbes (51) ve Storey (54,55)'den esinlenerek modifiye edilip geliştirilmiştir. Aparey, üst keser dişlere 30 gr

kuvvet uygulayacak şekilde hazırlanmıştır (Şekil 5A, 5B). Apareyin stabilizasyonunu arttırmak için, frezle üst keser dişlerin gingival kenarından biraz uzakta, vestibülo palatinal yönde mezial ve distal yüzlerde oluklar açılmış, apareyin tutuculuğunu sağlamak amacıyla üstteki oluklardan daha aşağıda ve bunlara paralel birer oluk daha açılarak aparey ligatüre edilmiştir.

Uygulanan apareyin stabilitesinin ve tutuculuğunun özellikle kısa süreli çalışmalar için iyi, ancak uzun süreli çalışmalar için yetersiz olduğu belirlenmiştir. Çünkü üst keser dişlerin devamlı ekstrüzyonu ve aşınmasından dolayı bir süre sonra alt oluklara kadar dişlerin aşınması ile apareyin tutuculuğunun kalmadığı ve yerinden kayıp pasif ya da az kuvvet uygular duruma düştüğü görülmüştür. Bu durumda alt oluklar yeniden açılmış ve aparey tekrar yerleştirilmiştir. Apareyin kendisinin ve özellikle ligatür tellerinin dikkatle hazırlanmadıkları takdirde retansiyon yeri oluşturabildiği ve çevre dokulara iyi uyum gösteremiyebilecekleri gözlenmiştir. Sıçanlara anestezi uygulanmadığı takdirde, apareyin ligatüre edilmesinin zaman alıcı olabileceği saptanmıştır. Uzun süreli çalışmalarda uygulanan daha az kuvvetin yeterli olacağı belirlenmiştir. Bu nedenlerden dolayı onbesinci günde yüksek dozda kloroform anestezisi altında sıçanlar öldürülerek deney durdurulmuştur.

Bu dezavantajlarından dolayı yeni bir apareye

gereksinim duyulmuş, bunun için bir ön çalışma daha yapılmasına karar verilmiştir.

III. Ön Çalışma

Bu çalışmada, 90 ± 10 günlük 200 ± 10 gr ağırlığında 4 adet erkek sıçan (Wistar) kullanılmış, her sıçan ayrı kafeste korunarak su ve yem, ad libitum verilmiştir.

Engström ve Gränström (16), Engström ve Noren (17), Engström ve Thilander (18), Stark ve Sinclair (52) ve Storey (54,55)' in kullandığı apareylerden yararlanarak bir ortodontik aparey modifiye edilerek geliştirilmiştir.

Açıcı zemberek, Tweed pensinin ikinci yuvarlağı (T_2) ile tek heliks yapılarak ve serbest sonlanan uçlarıda aynı pensin birinci yuvarlağı (T_1) (en ince ucu) ile kollarından birisi daha uzun olmak kaydıyla, önceden hazırlanmış milimetrik kağıda çizilmiş şekil üzerinde $\emptyset 0.3$ mm. ortodontik telden bükülerek tamamlanmıştır (Şekil 6A).

Apareyin kollarından birinin daha uzun olmasının sebebi, apareyin dişlere deney başında rahatlıkla takılabilmesi, serbest sonlanan uçların dışa dönük olmasının nedeni ise apareyin yerinden çıkmaması içindir. Aparey anlatıldığı (Şekil 6B) gibi bükülüp uygulandığında 20 gramlık kuvvet oluşmaktadır.

Apareyin üst keser dişlerde tutuculuğunu sağlamak amacıyla dişetinden 1,5 mm. uzaklıkta dişlerin

kronuna vestibülo palatinal yönde frezle birer delik açılmıştır (Resim, 1).

Aparey, Mathieu pensi ile önce daha uzun olan ucun kıvrım yerinin biraz önünden tutularak diş üzerindeki delige, daha sonrada kısa sonlanan ucun kıvrım yerinin önünden tutularak, diğer diş üzerindeki delige oturtulup, ön arka yönde itilerek yerleştirilmiş ve uzun olan ucu kesilmiştir.

Apareyin serbest sonlanan kısımlarında, gerektiğinde tutuculuğu arttırmak için yanaklara doğru yeterli bükümler yapılmış, çevre dokulara olan uyumluluğu kontrol edilmiş, varsa fazlalıklar kesilmiştir.

Uygulamalar, Urethane 1 gr/kg i.p. anestezisi altında yapılmıştır.

Onbeşinci günün sonunda yeni apareyin istenilen özellikleri [Bu aparey, tutuculuğu yüksek, stabil, retansiyon oluşturmayacak, fizyolojik fonksiyonları (dil, dudak hareketleri ve beslenme gibi) engellemeyecek, çevre dokulara zarar vermeyecek, devamlı fizyolojik kuvvet uygulayabilecek, uygulanan kuvveti rahatça ölçülebilecek, kolay hazırlanıp uygulanabilecek ve istendiğinde rahatça çıkarılıp tekrar aktive edilebilecek özellikleri taşımaktaydı] taşıdığı görülmüş ve ana çalışmada kullanılmasına karar verilmiştir.

A N A Ç A L I Ş M A :

Çalışmada, düşük doz aspirinin sıçanlardaki deneysel ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Araştırmada, 90 ± 10 günlük 200 ± 20 gr ağırlığında 30 adet erkek sıçan (Wistar Albino) kullanılarak onarlı 3 grup oluşturulmuştur.

Kontrol grubu (1. grup) : Ortodontik uygulamaya alınmayan ve solüsyon verilmeyen grup.

Plasebo grubu (2. grup) : Per os yolla distile su verilen ve ortodontik aparey ile kuvvet uygulanan grup.

Aspirin grubu (3. grup) : Per os yolla düşük doz aspirin verilen ve ortodontik aparey ile kuvvet uygulanan grup.

Plasebo ve Aspirin grubuna, III. Ön Çalışma' da özellikleri ve uygulaması anlatılan aparey (Şekil 6A, 6B), Urethane 1 gr/kg i.p. anestezisi altında uygulanmıştır. Deney süresince yerinden çıkan apareyler her gün yapılan rutin kontrollerde yerine takılmış, delik seviyesinde oluşan diş fraktürlerinde yeniden aynı seviyede karşılıklı delik açılıp apareyler uygulanmış, diş üzerindeki deliklerin vertikal yönde diş etinden zamanla farklı mesafelerde yer aldığı durumlarda ise yeniden aynı seviyede delik açılarak apareyler uygulanmıştır.

Plasebo grubuna, araştırma süresince (yirmidört gün), yirmidört saatte bir oro gastrik sonda ile 1 ml dis-

tile su per os yoldan (Resim 2)(24) verilmiştir.

Aspirin grubuna ise suda kolaylıkla çözünebilen Dispiril (Reckitt and Colman Ltd., England), mililitre-sinde 0,5 mg olacak şekilde distile suda çözündürülmüş olarak verilmiştir. Aspirin dozu ortalama 70 mg/70 kg olarak hesap edildiğinde, 200 gr gelen sıçanlara 0,5 mg/ml dozunda uygulama yapılmıştır. Taze olarak hazırlanan Dispiril çözeltisi oro gastrik sonda yardımı ile sıçanlara per os yoldan verilmiştir. Belirtilen doza yirmidört saatte bir olmak üzere yirmidört gün devam edilmiştir.

Sıçanlara yem ve su, ad libitum verilmiş, her biri ayrı kafeste gündüzleri loş, geceleri ise karanlık bir ortamda bulundurulmuşlardır. Sıçanlar, araştırma başlamadan bir hafta önce toplu yaşadıkları ortamdan, yukarda belirtilen araştırma şartlarına alınmışlardır.

Ortodontik uygulamaya alınan gruplarda, apareyin uyguladığı kuvvetin devamlılığını sağlamak amacıyla deneyin ondördüncü ve yirminci gününde apareyler sıçanların ağzından çıkarılmıştır. Belirtilen günlere kadar her denegin bireysel cevabı (diş hareket miktarı) göz önüne alınarak apareyler tekrar ağıza uygulandığında 20 gr kuvvet verecek şekilde aktive edilmiştir. Bu amaçla öncelikle iki dişin delikleri arasındaki mesafe her bir sıçan için ayrı ayrı ölçülmüş ve aparey, bu mesafeye kadar 20 gr kuvvet uygulayacak şekilde milimetrik kağıt üzerinde açılarak (Şekil 6C) dişlere uygulanmıştır (Şekil 6D).

Sıçanlar, yirmidördüncü günün sonunda yüksek dozda kloroform anestezisi altında öldürülmüştür.

Yöntemler ve Değerlendirilmeleri :

1- Gözlemsel değerlendirmeler:

Intra oral muayene ve radyografi ile yapılmıştır. Araştırma süresince olabilecek değişikliklerin radyoğrafik olarak incelenmesi amacıyla sıçanlardan;

- Filmler sagittal düzleme paralel, merkezi ışın ise dik gelecek şekilde lateral cranium grafisi (Resim 3A, 3B),

- Filmler horizontal düzleme paralel, merkezi ışın ise dik gelecek şekilde basiler cranium grafisi (Resim 4A, 4B) ve

- Horizontal düzleme paralel filmler sıçanlara ısırttırılarak premaksiller oklüzal grafi (Resim 5A, 5B), araştırmanın başında ve sonunda kloroform anestezisi altında odak deri mesafesi 10 cm olacak şekilde, 0.2 sn ışınlama ile elde edilmiştir.

2- Ortodontik diş hareketinin metrik ölçümü :

Bu amaçla iki yöntem kullanılmıştır.

a. Ağız içi ölçüm yöntemi (direkt) : Plasebo ve Aspirin grubunda, 24 gün boyunca 24 saatte bir, üst keser dişler arası mesafe, dişetinden ortalama 2 mm. uzaklıktan bir kompas ile (kompasın uçları dişlere temas ettiği andaki mesafe) ölçülerek (Resim 6), ortodontik diş hareket

miktarı tesbit edilmiştir.

b. Radyografik ölçüm yöntemi (indirekt) : Deney sonunda Plasebo ve Aspirin gruplarından elde edilen premaksiller oklüzal grafilere ağızda büyütülerek (x 17.225) siyah-beyaz resim haline getirilmiştir. Bu resimler üzerinde ağızın uçları arasındaki mesafe (Resim 5B) kompas ile ölçülerek deney sonundaki ortodontik diş hareket miktarı tesbit edilmiştir.

3- Diş hareket miktarına göre ortodontik diş hareketi türünün histomorfometri ile belirlenmesi :

Histolojik çalışma sonucu, Kontrol, Plasebo ve Aspirin gruplarının üst keser dişlerinin orta bölgesinin ilk kesitlerinden hazırlanan arka arkaya 3 seri kesit üzerinde belirlenen noktalar arasındaki anterior (anterior mesafe: dişlerin medial yüzünde mine ve sementin birleştiği noktalar arası mesafe) ve posterior (posterior mesafe: dişlerin oral kaviteye bakan en yakın kısımlarının arasındaki mesafe) mesafeler, ışık mikroskopunda (6,3x4 büyütmesi olan, mikrometrik okülü) ölçülmüştür. Fakat dişlerin vertikal yönde farklı konumlarda olduğu bazı deneklerde; noktalardan biri referans alınıp preparat sagittal düzleme paralel olmak kaydıyla, ön arka yönde kaydırılarak anterior ve posterior mesafeler ölçülüp, sonuçlar milimetreye çevrilmiştir. Bu şekilde deney sonunda, anterior ve posterior mesafelerdeki hareket miktarına göre ortodontik diş hareketinin türü tesbit

edilmiştir (Şekil 7).

4- Ortodontik diş hareketinin histolojik incelemesi:

Öldürülen sıçanların premaksillası diseke edilerek Formalin (% 10) solüsyonu içinde fiksasyonu yapılmış, fiksasyondan sonra apareyler çıkarılmış, dekalsifikasyon işlemi için EDTA kullanılmıştır.

Dekalsifikasyon solüsyonunun hazırlanması: 1 lt distile suya 222,2 gr EDTA konularak manyetik karıştırıcıda içine NaOH eklenmiştir. Başlangıçta beyaz renkteki solüsyon renksizleşip, saydam bir hal alıncaya kadar karıştırıcıda bekletilmiş, böylece pH'ı, 7.3' de tamponlanmış 0,6 M EDTA solüsyonu elde edilmiştir.

Sert dokular, EDTA' da 3-4 hafta süreyle dekalsifikasyon işlemine tabi tutulurken, solüsyon haftada bir yenilenmiştir. Dekalsifiye edilmiş dokuların yıkama, dehidratasyon, seffaflaştırma ve infiltrasyon (2x) işlemleri takib edildikten sonra üst keserlerin labial yüzü horizontal düzleme paralel olacak şekilde premaksillalar parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan 6-8 mikron kalınlıkta frontal seri kesitler (Şekil 7, Resim 12) alınmıştır. Kesitler Toluidine Blue (T.B.), Trichrom Masson, Mayer, Harris ve Groth' un demir Hematoksileni ve Eozin ile boyanmıştır. Kesit alınan premaksillada, üç bölge oluşturularak (Şekil 8), sadece ön ve orta bölge incelemeye tabii tutulmuştur. Bu bölgeler üç farklı

yöntemle araştırılmıştır :

a. Histolojik inceleme : Kontrol, Plasebo ve Aspirin gruplarının preparatlarında premaksiller sutur, matriks kemigi, alveol kemigi, sement, dentin, periodontal membran ve folliküler aralıktaki (Şekil 7) değişiklikler ışık mikroskopunda incelenerek gruplar arası farklılıklar değerlendirilmiştir.

b. Multinükleer osteoklastların histometrik olarak incelenmesi: Kontrol, Plasebo ve Aspirin gruplarında, kemik rezorpsiyonundan sorumlu olarak gösterilen osteoklastlardan sadece multinükleer osteoklastlar sayılarak, gruplar arasındaki osteoklastik aktivasyon seviyesinin farklılığı incelenmiştir. Mononükleer osteoklastları, periodontal hücrelerden ışık mikroskopunda ayırmak zor olduğu için aktif rezorpsiyon yapan (tırtıllı kenarı olan), laküna, stoplazması eozinofil, çekirdekleri kromatin olan alveol kemigi yüzeyindeki çok çekirdekli hücreler, multinükleer osteoklastlar (Resim 10,14,15,17, 18,20,21) olarak kabul edilmiştir. Bunlar, lam üzerinde belirlenen 2 mm' lik sahada (Şekil 7), ışık mikroskopunda 2 kişi tarafından sayılarak ortalamaları alınmıştır.

c. Howship lakünalarının histometrik olarak incelenmesi: Kontrol, Plasebo ve Aspirin gruplarında kemik rezorpsiyonunun belirtisi olarak kabul edilen belirgin Howship lakünaları sayılmıştır. Bu şekilde gruplar arasındaki farklılık incelenmiştir. Howship lakünalarını alveol

kemiginin cribriform yapısından, periodontal liflerin kemiğe girdiği çukurcuklardan ve ışık mikroskobunda tanımlanmaları güç olan mononükleer osteoklastların oluşturduğu lakünalardan ayırabilmek amacıyla sadece irregüler şekilli olan rezorbe büyük çukurcuklar, Howship lakünası (Resim 10,14,15,17,18,21) olarak kabul edilmiştir. Bu lakünalar, lam üzerinde belirlenen 2 mm' lik sahada (Şekil 7), 2 kişi tarafından ışık mikroskobunda sayılarak ortalamaları alınmıştır.

5- Biyokimyasal inceleme :

Arastırma sonunda kloroform anestezisi altında sıçanların göğüs kafesleri açılarak Vena cava inferiorun üstünden kalbe girip, 10 cc' lik enjektörlerle hemoliz edilmeden 5-6 cc kan alınmıştır. Bu kanın santrifüj edilip ayrılan serumu derin dondurucuda saklanmıştır. Arastırmanın, serum Ca. ve P. düzeyleri üzerine olan etkisi incelenmiştir:

a. Serum kalsiyum (Ca.) düzeyi ölçme yöntemi:

Serum Ca. aktivitesi kalorimetrik olarak VP otoanalizörde 550-650 nm' de 37°C' de ENI kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

b. Serum fosfor (P.) düzeyi ölçme yöntemi: Serum

inorganik fosfor aktivitesi kalorimetrik metodla VP otoanalizörde 340-380 nm' de ve 37°C' de ölçülmüştür.

6- Organların histopatolojik incelenmesi :

Arastırma sonunda, Plasebo ve Aspirin grubundaki

sıçanlar kloroform anestezisi altında öldürüldükten sonra gerekli insizyonlar yapılarak, Kemik (Os Tibia), Mide, Böbrek ve Karaciğerden histopatolojik inceleme için doku örnekleri alınmış ve Formalin (% 10) solüsyonunda fiksasyonları yapılmıştır. Kemik dokusu, % 10 nitrik asitte dekalsifiye edilmiştir. Kemik, Mide, Böbrek ve Karaciğer örneklerinin takibi yapıp parafine gömülmüşlerdir. Dokulardan 5 mikron kalınlıkta seri kesitler alınmış ve H.E. ile boyanmışlardır. Uygulanan solüsyonların organlar üzerine olabilecek olası etkileri ışık mikroskopunda incelenmiştir.

İstatistiksel değerlendirme: Gruplardan elde edilen değerlerin ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel önemini belirlemek amacı ile iki ayrı merkezde «Student-t» testi uygulanmıştır. Tablolarda tanımlayıcı istatistiksel değer olarak, n:denek sayısını, x:ortalama değeri, S:standart sapma'yı göstermektedir. «t» değerinin karşılığı olan $P < 0.05$ olduğu değerler «önemli» (*), $P < 0.01$ olduğu değerler «çok önemli» (**), $P < 0.001$ olduğu değerler ise «ileri düzeyde önemli» (***) olarak kabul edilmiştir (11).

Bu araştırmanın hayvan deneyleri için Dicle Üniversitesi Hayvan Laboratuvarı kullanılmıştır. Araştırma süresince kullanılan düşük doz aspirin solüsyonu, D.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında hazırlanmış olup, ortodontik diş hareketinin histolojik ve histometrik

incelemesi İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Histoloji ve Embryoloji Bilim Dalında, histomorfometrik değerlendirme I.Ü.Dişhek.Fak. Halk Sağlığı B.D.'nda, biokimyasal değerlendirmeler I.Ü. Veteriner Fakültesi Biokimya A.D.'nda, organların histopatolojik incelemeleri I.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji A.D.'nda yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler, I.Ü.Dişhek.Fak. Halk Sağlığı B.D.'da ve I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı B.D.' da gerçekleştirilmiştir.



B U L G U L A R

1. Ortodontik diş hareketinin gözlemsel bulguları:

Apareyin (Resim 3B,4B,5B,6,7,8) istedigimiz özellikleri (tutuculuğu yüksek, stabil, retansiyon yeri oluşturmayan, fizyolojik fonksiyonları engellemeyen, çevre dokulara zarar vermeyen, fizyolojik kuvvet uygulayabilen ve istendiginde çıkarılıp, gerekirse tekrar aktive edilip uygulanabilen) deney süresince taşıdığı gözlenmiştir.

Deney süresince 8 sıçanda diş fraktürü ve aparey çıkması hiç gözlenmemiş, özellikle deneyin sonlarına doğru kalan 12 sıçanın 8' inde aparey çıkmasına toplam 9 defa, 7' sinde ise diş fraktürüne toplam 7 defa rastlanmıştır.

Deney süresince oro gastrik sondanın, apareyin ve ortodontik diş hareketinin çevre dokularda; abse, ödem, ülserasyon, hiperemi, enflamasyon gibi patolojik problemlere neden olmadığı gözlenmiştir.

Apereyler uygulandıktan sonra ilk saatlerde çok hızlı diş hareketleri görülmüştür. İlk günlerde sıçanların ön ayaklarıyla premaksiller bölgeleri ile oynadıkları izlenmiştir.

Ortodontik diş hareketinin radyoğrafik olarak bir yan etkisi görülememiştir (Resim 3B,4B,5B).

2. Ortodontik diş hareketinin metrik ölçüm bulguları:

a. Ağız içi ölçüm (Direkt) bulguları: Grupların karşılaştırılmasından elde edilen bulgular, Tablo 1 ve Grafik 1' de verilmiştir.

Test sonucunda, Aspirin ve Plasebo grupları arasındaki fark 3.,4.,5.,17.,18.,19.,20.,21., 22. ve 24. günlerde önemli (*), 23. günde ise çok önemli (**) bulunmuştur.

b. Radyografik ölçüm (İndirekt) bulguları: Grupların karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular Tablo 2' de verilmiştir.

Test sonucunda, Aspirin ve Plasebo grupları arasındaki fark önemli (*) bulunmuştur.

3. Diş hareketi miktarına göre ortodontik diş hareketi türünün histomorfometrik ölçüm bulguları :

Grupların karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular, Tablo 3' de verilmiştir.

Test sonucunda, grupların karşılaştırılmasında anterior mesafe ölçümleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Posterior mesafe ölçümlerinde ise Kontrol grubu ile Aspirin grubu arasındaki fark ileri düzeyde önemli (***), Kontrol grubu ile Plasebo grubu arasındaki fark çok önemli (**), Aspirin ve Plasebo grubu arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

4. Ortodontik diş hareketinin histolojik inceleme bulguları:

a. Histolojik inceleme bulguları:

I. Kontrol grubu bulguları:

Premaksiller sutur, kemik matriksi ve alveol kemisinin yapısı normal olarak izlenmiştir. Periodontal membranın kollagen liflerinin düzgün demetler yaptığı gözlenmiştir. Periodontal ve folliküler aralıkta fibroblastlar ve normal genişlikte kan damarları görülmüştür. Alveolar kemikte özellikle ön bölgede, kemik deviniminin (remodelling) hızlı olduğu belirlenmiştir. Özellikle remodellingin aktif olduğu alanlarda çok sayıda periodontal membranın background multinükleer osteoklastları ve osteoblastlar izlenmiştir.

II. Plasebo grubu bulguları:

Ortodontik kuvvetin etkisiyle dişin hareket ettiği yöndeki periodontal aralığın daraldığı, periodontal liflerin ve hücrelerin daha yoğunlaştığı ve alveolar kemikte rezorpsiyon olduğu görülmüştür. Karşı taraftaki periodontal aralığın genişlediği, periodontal liflerin kuvvet yönünde pozisyonlandığı ve alveolar kemikte ise apozisyon izlenmiştir.

Periodontal membranın inferior, medial (Resim 11) ve lateral yüzünün superior kısmında, folliküler aralığın ise lateral bölgesinde apozisyonel kemik yapımı görülmüştür. Özellikle medialdeki periodontal membranda, follikülden sonra aşağı doğru inildikçe bazen artan şiddette dilcik tarzında ve kemik matriksinde apozisyonel kemik yapımı ve kemik yüzeyinde epiteloid tarzda dizilmiş

osteoblastlar gözlenmiştir.

Periodontal membranın lateral ve medial bölgesinin superior kısmında, folliküler aralığın superior ve medial bölgelerinde rezorpsiyon ve artmış sayıda multinükleer osteoklastlar izlenmiştir.

Premaksiller suturun oral yüzünde, minimal apozisyon eşliğinde ayrılma görülmüştür.

Ön bölge kesitlerinde, apareyin yaptığı basınca bağlı olarak diş saran ince alveolar kemik tablasında önemli oranda kemik kaybı olduğu belirlenmiştir (Resim 9, 10). Özellikle ilk kesitlerin lateral yüzünde ve basıncın yoğunlaştığı alanlarda diş (sement ve dentin) rezorpsiyonları gözlenmiştir (Resim 9).

Basıncın fazla olduğu bölgelerde ve dişlerin lateral yüzlerinde özellikle ilk kesitlerde hyalinize alanlar izlenmiş, basıncın çok yoğun olduğu alanlarda ise ankiloza rastlanmıştır.

Periodontal hücrelerin ve vasküler dokunun proliferasyonu görülmüş, periodontal ve folliküler aralıkta granülasyon dokusu ve interstisyel hemoraji izlenmiştir.

III. Aspirin grubu bulguları:

Ortodontik diş hareketi yönündeki basınç alanlarında periodontal aralığın daraldığı, alveolar kemik yüzeyinde rezorpsiyon olduğu, gerilim alanlarının bulunduğu karşı yönde ise periodontal aralığın genişlediği, periodontal liflerin kuvvet yönünde pozisyonlandığı,

alveolar kemikte ise apozisyonel kemik yapımı olduğu izlenmiştir (Resim 12).

Periodontal membranın inferior, medial ve lateral yüzünün superior kısmı, folliküler aralığın lateral ve kemik matriksinde, apozisyonel kemik yapımı görülmüştür (Resim 12). Periodontal membranın medial kısmında, folliküler aralıktan aşağı doğru inildikçe bazı deneklerde artan şiddette dilcik tarzında apozisyon izlenmiştir. Apozisyon sahalarında epiteloid tarzda dizilmiş osteoblastlar gözlenmiştir (Resim 22).

Periodontal membranın lateral (Resim 12) ve medial bölgesinin superior kısmı (Resim 16), folliküler aralığın medial ve superior (Resim 13,14,15) kısımlarında, alveolar kemik rezorpsiyonu ve multinükleer osteoklastların arttığı gözlenmiştir.

Premaksiller suturda minimal apozisyon eşliğinde, Plasebo grubuna oranla daha fazla ayrılma izlenmiştir.

Plasebo grubuna oranla, dişi saran ince alveolar kemik tablasının lateral yüzünde ve sement ve dentinde daha fazla rezorpsiyon gözlenmiştir.

Özellikle ön bölgenin ilk kesitlerinde lateral yüzde ve basıncın fazla olduğu bölgelerde hyalinize alanlar izlenmiş (Resim 16,17,18,21), basıncın çok yoğun olduğu alanlarda ise ankiloza rastlanmıştır.

Periodontal membranda ve folliküler aralıkta artmış hücre proliferasyonu (Resim 21), yer yer genişlemiş

hipervasküler ve hemorajik bağ dokusu, periodontal membran harabiyeti, konjestif kapillerler ve interstisyel hemoraji (Resim 19,20) izlenmiştir.

b. Multinükleer osteoklastların histometrik inceleme bulguları:

Sayım sonucu elde edilen bulguların karşılaştırılması, Tablo 4' de verilmiştir.

Test sonucunda, Kontrol ile Aspirin grubu arasında ki fark ileri düzeyde önemli (***), Kontrol ile Plasebo grubu arasında çok önemli (**), Plasebo ve Aspirin grubu arasında ise önemsiz bulunmuştur.

c. Howship lakünalarının histometrik inceleme bulguları:

Sayım sonucu elde edilen bulguların karşılaştırılması, Tablo 5' de verilmiştir.

Test sonucunda, Kontrol ile Aspirin grubu arasında ki fark ileri düzeyde önemli (***), Kontrol ile Plasebo grubu arasında önemsiz (önemliliğe çok yakın derecede), Plasebo ve Aspirin grubu arasında ise önemsiz bulunmuştur.

5- Biyokimyasal inceleme bulguları:

a. Kan serumu Ca. düzeyi bulguları:

Test sonucunda, Plasebo ve Aspirin grubunun arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (Tablo 6).

b. Kan serum P. düzeyi bulguları:

Test sonucunda, Plasebo ve Aspirin grubunun

arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (Tablo 7).

6- Organ histopatolojilerinin inceleme bulguları:

a. Kemik histopatolojik bulguları:

Plasebo ve Aspirin grubunda yapılan incelemede, herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır (Resim, 23).

b. Mide histopatolojik bulguları:

Plasebo ve Aspirin grubunda yapılan incelemede, herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır (Resim, 24).

c. Böbrek histopatolojik bulguları:

Plasebo grubunda, bazı tubulus epitel hücrelerinde dejenerasyon ve bazı glomeruluslarda büzüşme, ayrıca bazı damarların kan ile dolu olduğu gözlenmiştir.

Aspirin grubunda, damarların dilate durumda ve içi kanla dolu olduğu gözlenmiştir. Tubulus epitel hücrelerinin yer yer döküldüğü, bazılarının çekirdeklerinde piknozis, stoplazmalarında ise kromatin artışına bağlı olarak granüllü görünüm izlenmiştir. Glomerulusların yer yer büzüştüğü saptanmıştır (Resim, 25).

d. Karaciğer histopatolojik bulguları:

Plasebo grubunda, vena centralis ve karaciğer hücreleri arasındaki kılcal damarlar kan ile dolu olup, yer yer karaciğer hücre çekirdeklerinde büzülme gözlenmiştir. Aspirin grubunda, karaciğer hücre kordonları arasındaki sinuzoitler yer yer genişlemiş ve lümeni kanla dolu olarak izlenmiş, bazı hepatocyte çekirdeklerinde büzüş-

me, sitoplazmalarında kromatin artışına bağlı olarak granüllü görünüm gözlenmiş, vena centralisin kan ile dolu olduğu ayrıca karaciğer içindeki damarlar çevresinde yer yer az sayıda lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir (Resim 26).



T A R T I S M A

Deneysel diş hareketleri üzerine olan çalışmaların çoğunluğunun sıçanlarda (3,8,16,17,18,26,33,35,38,39,46,47,48,49,51,53,55,57,62,63) olması, kontrolünün kolay ve uygulamaların rahat yapılabilmesi nedeni ile araştırma- da sıçanlar (Wistar albino) kullanılmıştır.

Sıçanlarda yapılan ortodontik uygulamaların daha çok olması (3,8,16,17,18,26,33,38,39,46,47,51,55, 62,63), diş hareketlerinin daha fazla meydana gelmesi (19) ve PG' ler gibi ekstrasellüler stimulusların etkisini hücresele bir cevaba dönüştüren cAMP seviyesinin de yüksek olması (14,37) nedeni ile çalışmada üst çene kullanılmıştır.

Üst çenede yapılan diğer uygulamalarda, birinci molar dişe ön keserden ankraj alınarak (3,33,38, 47) veya birinci ve ikinci molar dişler arasına elastik yerleştirerek birinci molarlara mezializasyon (8,26,62,63) ya da birinci molarlara simante edilen bir apareyle bu dişlere bukkal yönde kuvvet (39,46) uygulanmaktadır.

Sıçan keserleri daimi erüpsiyon gösterdiğinden (50,53) dolaylı, sıçan keser periodontal membranında, molar periodontal membranına nazaran daha fazla remodelling aktivasyonu ve background osteoklastlar vardır. Bu sakınca- sına rağmen çalışmada üst keserler kullanılmıştır. Çünkü, çalışmada değişken sayısının artması istenmemiştir.

Söyle ki; molarlara yapılan uygulamalarda halka (39,46), elastik (8,24,62,63) ya da ligatür teli (3,33,38,47) kullanılmıştır. Bu elemanlar retansiyon yeri oluşturup, gingival enflamasyonlara yol açabilmekte ve gingival dokular için travmatik olabilmektedir. Bunların sonucunda zedelenen dokularda PG' ler (60) ve kemik rezorpsiyonunda muhtemelen rol oynayabilecek ajanlar salgılanmaktadır. Bu yüzden, deneyin sonucunu etkileyebilecek değişkenlerin artmaması için yüksek remodelling aktivitesine sahip olan sıçan üst keserleri kullanılmıştır (16,17,18,51,55). Ayrıca, Steigman ve arkadaşlarının da (53) belirttiği gibi, sıçan üst keser dişleri, ortodontik diş hareketlerinde insan dişlerine yeterli derecede benzer reaksiyon göstermekteydiler. Keser dişleri kullanmaya karar verdikten sonra yukarıda belirtilen tercih nedenleri olmasa bile alt keserler kullanılamazdı. Çünkü sağ ve sol alt çene kemiği birbirlerine fibröz bağlarla bağlı olduğundan dolayı ortodontik kuvvet, keserleri birbirlerinden uzaklaştırmaktan ziyade alt çene parçalarını birbirinden uzaklaştıracaktı.

Hayvan çalışmaları arasında rastladığımız en uzun araştırma 3 hafta ara ile apareyin aktive edildiği 3-4 ay süren maymun çalışması (61) idi. Maymunlarda 1 gün ile 3-4 ay (31,60,61,65), kedilerde 5-28 gün (9,12,13,14,19), köpeklerde 1-7 gün (31) , tavşanlarda 2-3 gün (55,59), kobaylarda 10-16 gün (54,52), sıçanlarda ise 5

dakika-28 gün (3,8,16,17,18,26,33,38,39,46,47,51,55,62,63) arası olan çalışmalara rastladık. Araştırmada düşük doz aspirinin uzun süreli etkilerini incelemek amacıyla deney süresi yirmidört gün tutulmuştur.

Rygh ve arkadaşları (47), kuvvetin yedinci günde azaldığını, ondördüncü günde % 50, yirmisekizinci günde ise % 30'a düştüğünü bildirmişlerdir. Bundan dolayı, yirmidört günlük deney süresi içinde ortodontik kuvvetin etkilerinin yeterli bir şekilde periodontal membranda kalması için ondördüncü ve yirminci günlerde apareyler tekrar aktive edilmiştir.

Apareyin çevre dokularda travmatik bir etkisine rastlanmamıştır. Kullanılan aparey keserlere simante edilerek uygulanan apareylerden (16,17,18) daha iyi bir ağız sağlığına ve tekrar aktive edilebilme avantajlarına, ayrıca dişlerin delinerek apareyin yerleştirildiği uygulamalardaki açıcı zemberek dizaynına (51,52,55) göre daha kolay takılabilme ve çıkarılabilme özelliğine sahipti.

Diğer araştırmalarda (3,9,12,13,14,16,17,18,19, 26,31,33,39,49,52,59,61) olduğu gibi, çalışmada apareyler anestezi altında uygulanmıştır.

Özellikle delik seviyesinde dişlerde rastlanılan fraktür ve vertikal yönde rastlanılan delikler arasındaki farklı yerleşim oluşmasının, genellikle deneyin sonlarında ortaya çıkmasının en önemli nedeni deney süresinin çok uzun olmasıyla açıklanabilir.

Sıçanların üst keser dişlerine uygulanan şiddetli kuvvetler, premaksiller sutur ayrılmasına, dolayısıyla kemik hareketlerine sebep olmaktadır (18, 55). Sadece ortodontik diş hareketi oluşturabilmek, yoğun hyalinizasyon alanlarının gelişmesine engel olabilmek ve periodontal membranda basınç meydana getirebileceğimiz optimum bir kuvvet seçebilmek amacıyla diğer araştırmalar da (3,16,17, 18,33,38,39,46,47,51,55) incelendi ve II. ön çalışmada göz önüne alındıktan sonra, sonuç olarak sıçanlar için fizyolojik kabul edilebilecek 20 gramlık kuvvet uygulanmasına karar verildi.

Sıçanlara per os yoldan oro gastrik sonda yöntemi ile solüsyon verilmesinde, akciğer aspirasyonu sonucu gelişen ölümlerle karşılaşılmamıştır. Ayrıca oro gastrik sondanın, ağız ve mide dokusunda travmatik bir etkisinede rastlanmamıştır.

Ağız içinden yapılan metrik ölçümün (direkt) en büyük üstünlüğü, kompasla kısa sürede ve kolayca yapılmasıdır. Deneysel diş hareket miktarının belirlenmesinde rutin olarak kullanılan bu yöntemde, ölçülen mesafenin çok küçük olduğu unutulmamalıdır. Radyografik ölçüm (indirekt) yönteminde ise rontgenler büyütülüp (x 17.225) resim haline getirilerek kompasla daha hassas bir ölçüm yapılmış olmasına karşın, ağız içi ölçüm yöntemi ile istatistiksel olarak aynı sonucu vermesi her iki metoudunda güvenilir bir yöntem olabildiğini göstermiştir.

Histomorfometrik olarak diş hareket miktarı ölçüm yönteminin sonuçları, ağız içi ve radyografik ölçüm yöntemleri ile elde edilen sonuçlarla paralellik göstermesine rağmen istatistiksel olarak uyum göstermemesinin nedeni, metrik ölçüm yönteminin tipping hareketinin şiddetli hissedildiği dişlerin ağız içinde kalan kısmında, histomorfometrik ölçümün ise orta bölgenin ilk kesitlerinde rotasyon hareketi gösteren diş kökleri arasındaki mesafenin ölçülerek yapılmasından dolayıdır. Bu nedenle histomorfometrik ölçüm yöntemi, ortodontik diş hareket miktarının belirlendiği bölümde incelenmemiştir.

Ortodontik kuvvet uygulayan aparey sıçanlara takıldıktan sonra yirmidördüncü saatte ve özellikle ilk saatlerde (gözlemsel) çok hızlı bir diş hareketinin oluşması ile ilgili bulgular, diğer araştırmacıların (3,54,59), bu durumun dokuların viskoelastik yapısından kaynaklandığı şeklindeki sonuçları ile uyumludur.

Araştırmacılar (3,54), apareyler takıldıktan sonra dokuların viskoelastik yapısından dolayı ilk günde görülen ani diş hareketinin arkasından, hyalinizasyon ve indirekt kemik rezorpsiyonu ile karakterli bir diş hareketi gecikme periodunun geldiğini bildirmişlerdir. Fakat çalışmada ise gecikmeden ziyade ortodontik diş hareketlerinde çok hafif bir artış izlenmiştir. Bu gecikme periodunun arkasından direk kemik rezorpsiyonu ile karakterli hızlı diş hareketlerinin olduğu geç periodu, araştırmacı-

lar (3,54) bildirmiş olmalarına rağmen çalışmada bu tür bir period çok açık bir şekilde gözlenememiştir. İlk günde görülen ani diş hareketinin arkasından gelen periodların arasında çok belirgin bir fark olmamasının nedeni, belkide sıçan keserlerinin önemli bir kısmının kemik içinde olmasından dolayı, devam eden ortodontik kuvvetin etkisi gecikme periodundan sonra çok açık bir şekilde görülememiştir.

Ortodontik kuvvetin devamlılığını sağlamak için aparey 14. ve 20. günlerde tekrar aktive edilmiştir. İlk ortodontik hareket başladıktan sonra ve her aktivasyondan sonraki 3. günde, ortodontik hareket miktarının, 3. ve 17. günde önemli (*), 23. günde ise çok önemli (**) olması, araştırmacıların (39); aktivasyondan sonra osteoklastik aktivite 72. saatte doruk seviyeye çıkar bulgusuyla uyumludur.

Plasebo ve Aspirin grupları arasında, ortodontik diş hareketleri açısından fark önemli (*) bulunmuştur.

Histomorfometrik ölçüm yönteminde, dişlerin nazal yöne bakan kısmındaki anterior mesafe istatistiksel olarak önemsiz, dişlerin oral kaviteye bakan yüzündeki posterior mesafe ise Kontrol ile Plasebo grubu arasında çok önemli (**), Kontrol ile Aspirin grubu arasında ise ileri düzeyde önemli (***) farkların ortaya çıkması, orta bölgenin ilk kesitlerinde dişlerin vestibulo marginal rotasyon yaptığını göstermiştir. Storey' in (55), dişlerin

birbirinden uzaklaşması en yüksek oranda suturanın oral tarafında ve en az oranda nazal yüzünde olur bulgusuyla, elde edilen sonuçlar uyum göstermektedir.

Ayrıca, follikülün superior bölgesinde de osteoklastik kemik rezorpsiyonunun varlığı, dişlerin labial yönde de hareket ettiğini bildiren araştırmacının (59) sonucu ile paralellik göstermiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kullanılan histolojik yöntemler birbirine oldukça yakındır. Çalışmada, araştırmacılar (8,16,17,18,26,33,39,51,51,52,59,61,62, 63) tarafından tercih edilen yöntemler kullanılmıştır.

Ortodontik kuvvetin altındaki dişlerin laterale doğru hareket etmeleri nedeniyle rezorpsiyon ve apozisyon bölgelerini iyi izleyebilmek için seri frontal kesitler (16,17,18,52,54,55,59) alınmış, premaksillada üç bölge oluşturulmuş (16), sadece ön ve orta bölge incelenmiştir.

Deneyisel ortodontik diş hareketinden sonra, canlı veya ölü sıçanlarda pekiştirme yapılmadığı durumlarda çok hızlı nüksler izlenmiştir (54,55). Southard ve Forbes (51) incelemelerini, deneyisel ortodontik diş hareketlerinden hemen sonra kullandığı apareyleri sıçanların ağzından çıkararak yapmıştır. Nüksten etkilenmemek için incelemeler, Van De Velde ve arkadaşlarının (59) uyguladığı gibi apareyler histolojik fiksasyondan sonra sıçanların ağzından çıkarılarak yapılmıştır.

Kontrol grubunun histolojik inceleme bulguların-

daki background multinükleer osteoklastların ve laküner kemik rezorpsiyonunun varlığı, sıçan keserlerindeki aktif remodelling aktivasyonunun bir göstergesidir.

Ortodontik kuvvet uygulanan gruplarda, dişin hareket ettiği yöndeki periodontal aralığın daralıp, periodontal hücreler ve liflerin sıkıştığı, alveolar kemik rezorpsiyonunun olduğu, gerilim tarafında ise periodontal aralığın genişlediği, liflerin hareket yönünde pozisyon aldığı ve alveolar kemikte ise apozisyon olduğu şeklindeki bulgular, diğer araştırmacılarla (39,46,47,54) uyumluluk göstermiştir.

Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunun, basınç tarafındaki periodontal membranında daha fazla rezorpsiyon, gerilim tarafında ise özellikle periodontal membranın medial ve inferior kısmında daha fazla apozisyon bulguları izlenebilmiştir.

Ortodontik kuvvet uygulanan gruplarda periodontal dokunun belirgin bir şekilde parçalanmamış olması, premaksiller suturun oral yüzünde ayrılma izlenmesi, premaksiller suturdaki minimal, gerilim bölgelerindeki ve kemik matriksindeki apozisyonel kemik yapımı, aşırı kuvvet kullanılmadığının bir göstergesidir. Bu bulgular diğer araştırmacıların (51,54,55) bulgularıyla benzer sonuçlar vermiştir. Premaksiller suturun en ön kısmının daha fazla ayrıldığı şeklindeki bulgular, Storey (55) ve Engström, Thilander (16)' in sonuçlarıyla uyumlu görülmüştür.

Basıncı alanlarında artmış laküner rezorpsiyon ve multinükleer osteoklastların varlığı ile ilgili sonuçlar, diğer araştırmacıların bulguları ile (30,39) eşdeğerdir. Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda, daha fazla laküner rezorpsiyon ve osteoklastik aktivite izlenmiştir. Laküna ve multinükleer osteoklast sayısındaki artış ile sellüler rezorpsiyonun artması arasında olan paralellik (30), elde edilen sonuçlarla uyumlu görülmüştür.

Sıçan (16) ve kobayda (54), üst keser dişlere takılan açıcı springin uyguladığı ortodontik kuvvetin etkisi altında dişler, laterale doğru hareket ederken, alveolar sürecin özellikle lateral yüzü önemli oranda rezorbe olmuştur. Bu rezorpsiyonun birinci nedeni alveolar kemiğin ince olması, ikinci nedeni ise dişlerin mesioincisal kenarlarının temasta olmasına rağmen alveolar kemik içinde olan kısmının birbirlerinden uzak olması nedeniyle ortodontik diş hareketi esnasında, tipping hareketinin etkilerinin lateral marginal kenarda çok şiddetli olmasındandır. Alveolar kret tepesindeki diş hareketine bağlı önemli rezorpsiyon bulguları, araştırmacıların (16,35,54) sonuçları ile uyumludur. Çalışmada önemli oranda rezorpsiyon olmasının diğer nedenleri, deney süresinin uzun olması ve apareyin iki kez aktive edilmesidir. Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda, lateral kemik tablasında daha fazla rezorpsiyon görülmesi, ortodontik diş hareket miktarının daha fazla olmasıyla

açıklanabilir. Özellikle ilk kesitlerde tipping ve rotasyon hareketinden dolayı aşırı sıkışma bölgelerinde sement ve dentin rezorpsiyonlarının varlığı, diğer araştırmacıların (26,42,54) sonuçları ile uyumludur. Aspirin grubunda daha fazla sement ve dentin rezorpsiyonlarına rastlanmasının nedeni ortodontik diş hareketlerinin daha fazla olması ile açıklanabilir.

Tipping ve rotasyon hareketine bağlı olarak basıncın yoğunlaştığı alanlarda hyalinize alanların varlığı şeklindeki bulgular, diğer araştırmacılarla (3,26,39, 43,44) uyum göstermektedir. Fakat Storey (54)' in, insanlarda görülen hyalinizasyon alanlarına sıçan ve kobayda rastlamak güçtür şeklindeki bulgusuyla, elde edilen sonuçlar uyumlu değildir. Araştırmacıların (16,17,18,33,38,39, 46,47,51,54) uyguladıklarına oranla hafif kabul edilen bir kuvvetle çalışılmasına karşın hyalinize alanlara rastlanması, Furstman ve arkadaşlarının (19) hyalinizasyonun minimal kabul edilen kuvvetle de oluştuğunu ortaya koyan bulgularıyla uyum göstermektedir.

Orta bölgede özellikle kuvvetin yoğunlaştığı alanlarda da, diş rezorpsiyonlarına ve hyalinizasyona rastlanmıştır.

İlk kesitlerdeki tahribatın ve yıkımın fazla olması, arka taraflara nazaran diş rezorpsiyonlarına, hyalinize alanlara ve ankiloza daha fazla rastlanması, apareyin uyguladığı kuvvetin ön bölgenin ön kısımlarında

fazla olduğunu göstermektedir. Bunun nedenleri; deney süresinin uzun olması, ilk günden sonra apareyin iki defa aktive edilmesi, sıçan dişinin anatomik pozisyonu ve diş saran alveolar kemiğin ince olması ile ilgilidir. Fakat ön bölgenin ön kısımlarından geriye doğru gidildikçe kuvvetin şiddeti önce fizyolojik sınırlar içinde kalmakta ve daha sonra giderek azalmaktadır.

Periodontal ve folliküler aralıkta özellikle gerilim bölgelerinde yer yer genişlemiş hipervasküler ve hemorajik bağ dokusu, periodontal membran harabiyeti, konjestif kapillerler, interstisyel hemoraji ve az sayıda parçalanmış damar (54) bulguları, diğer araştırmacılarla (26,31,33,39,47, 55) uyumludur. Plasebo grubunda bu bulguların daha hafif, Aspirin grubunda ise daha şiddetli izlenmesinin nedeni, Aspirin grubunda ortodontik diş hareket miktarının daha fazla olması, diğer nedeni ise düşük doz aspirinin kanamayı arttırıcı etkisi ile açıklanabilir.

Plasebo grubuna oranla Aspirin grubunda, yıkım ve onarım süreci daha dramatik olarak izlenmiştir.

Multinükleer osteoklastlar tarafından oluşturulan laküner rezorpsiyon, osteoklastik aktivitenin sadece bir kısmını oluşturmalarına rağmen bu oranın önemli olması ve multinükleer hücre sayısındaki çoğalma artmış hücresel rezorpsiyonla uyumlu olduğu için araştırmada, aktifliklerinin ölçütü sayılan tırtıllı kenarları, lakünaları olan,

çekirdekleri kromatin ve stoplazması eozinofilik multinükleer osteoklastlar sayılmıştır. Belirtilen tüm özellikler diğer araştırmacılar tarafından da vurgulanmaktadır (23,30, 39,49,56).

Kontrol ile Aspirin grubu arasında multinükleer osteoklast sayısı açısından ileri düzeyde (***) fark bulunmuştur. Kontrol grubu ile Plasebo grubu arasında ise çok önemli (**) fark olmasına rağmen Aspirin ve Plasebo grupları arasındaki fark önemsiz görülmüştür.

Aktif kemik rezorpsiyonunun belirtisi olan Howship lakünalarının test sonuçlarında; Kontrol grubu ile Aspirin grubu arasındaki fark ileri düzeyde önemli (***), Kontrol ve Plasebo grupları arasında (önemliliğe çok yakın derecede) önemsiz, Aspirin ve Plasebo grupları arasında da önemsiz bulunmuştur.

Ortodontik kuvvet uygulanan gruplarda Kontrol grubuna göre ve Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda daha fazla olan alveolar kemik tablasındaki rezorpsiyon, gruplar arasındaki multinükleer osteoklast ve Howship lakünası sayısının (tespiti önlediği için) daha anlamlı çıkmasını engellemiştir. Bu nedenle, sadece orta bölgedeki osteoklastlar ve lakünalar sayılsa veya periodontal membranda sıkıştırma oluşturabilecek daha düşük bir kuvvetle çalışılrsa idi, özellikle Plasebo ve Aspirin grupları arasındaki fark anlamlı çıkabilirdi.

Kontrol grubuna nazaran ortodontik kuvvet uygu-

lanan gruplarda (Plasebo ve Aspirin) daha fazla multinükleer osteoklast ve Howship lakünasının varlığı şeklindeki bulgular, diğer araştırmacıların (8,37, 63); ortodontik diş hareketinde multinükleer osteoklastların ve Howship lakünalarının sayısı artar şeklindeki sonuçlarıyla uyumlu görülmüştür.

Sonuç olarak, kontrol grubu ile kıyaslandıklarında, Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda multinükleer osteoklastların ve Howship lakünalarının sayısının arttığı görülmüştür.

Düşük doz aspirinin aktif multinükleer osteoklastları ve laküner kemik rezorpsiyonunu arttırarak deneysel ortodontik diş hareketlerinin hızını istatistiksel olarak önemli (*) oranda arttırdığı gözlenmiştir.

Yamasaki (63), in vivo şartlarda mekanik olarak uyarılan kemikte lokal Ca^{++} seviyelerinin yükseldiğini gösteren hiç bir yayın olmadığını belirtmiştir. Araştırmada, Ca seviyesi yönünden Aspirin ve Plasebo grupları arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Bu sonuçlar normal değerlerle ** (ortalama 11.5 mg/dl, dağılım aralığı 5-14 mg/dl) kıyaslandığında da aradaki fark önemsiz görülmektedir. Fakat Binderman ve Cox (63), kül türde üretilmiş kemik hücrelerinin mekanik etkilerle zedelenmesinin, erken dönemde (15 dakika sonra) total Ca .

** İ.Ü.Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden (DETAM) alınmıştır.

birikimiyle sonuçlandığını ve bunun da in vitro olarak PGE_2 seviyelerinin artmasıyla bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Bennet (1), PGE_2 'nin sıçanlara i.v. perfüzyonunun hiperkalsemi yaptığını bildirmiştir. Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubu Ca. değerlerinin hafifçe fazla olmasının (istatistiksel olarak önemsiz) nedeni, düşük doz aspirinin PG'ler üzerindeki seçici etkisinden ileri gelebileceğini düşündürmüştür.

Plasebo ve Aspirin gruplarındaki kan serum fosfor (P.) düzeyleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Aynı şekilde normal serum değerleri ⁴¹(ortalama 7.9 mg/dl, dağılım aralığı 3-11 mg/dl) ile aralarında da fark bulunamamıştır.

Ortodontik diş hareketi sırasında, rezorpsiyon alanındaki dokulardan kalsifiye maddeler çözülmemektedir. Fakat bu olay canlının çok küçük bir bölgesinde gerçekleştiğinden dolayı belki de sistemik kan serum Ca. ve P. düzeylerindeki değişikliğin önemsiz olarak görülmesine neden olmuştur. Bu konuyu aydınlatabilmek için, ortodontik diş hareketindeki lokal kan serum Ca. ve P. düzeyleri araştırılmalıdır.

Araştırmanın sonunda Plasebo ve Aspirin grubu kemik örneklerinde histopatolojik bir bulguya rastlanmaması, düşük doz aspirinin normal kemikler üzerinde etki-

⁴¹İ.Ü.Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden (DETAM) alınmıştır.

sinin olmadığını göstermektedir.

Plasebo ve Aspirin gruplarına ait mide dokularında yapılan histopatolojik incelemede, herhangi bir patolojiye rastlanılmaması, Lorenz ve arkadaşlarının (34) bulgusuyla uyumlu iken sonuçların, Gilman ve arkadaşlarının (20) patolojik bulgularıyla uyumluluk göstermemesinin nedeni, çalışmada düşük doz aspirin uygulanmasından dolayıdır.

Plasebo grubu böbrek bulgularında inhalasyon yolu ile verilen kloroformun etkisi gözlenmiştir. Bu etkiler, kloroform inhalasyonu uygulanan Aspirin grubunda da görülmüştür. Ancak Aspirin grubunda görülen daha fazla kanamanın sebeplerinden biri de düşük doz aspirinin kanama zamanını arttırıcı etkisiyle açıklanabilir. Aspirin grubu böbrek mikroskobisinde, Gilmann ve arkadaşlarının (20) bulgularına göre sonuçların daha hafif olmasının nedeni, düşük doz aspirin uygulanmasındandır.

Plasebo grubundaki karaciğer histopatolojik incelemelerinde görülen minimal dejenerasyon ve bazı damarların kan ile dolu olması, sıçanların kloroform inhalasyonu ile öldürülmüş olmalarıyla açıklanabilir. Bu durum Aspirin grubunu da etkilemiştir. Aspirin grubu karaciğer mikroskobisi bulguları, Gilman ve arkadaşlarının (20) sonuçlarına nazaran daha az ve hafif derecede olmasının nedeni, düşük doz aspirin uygulanmasındandır. Aspirin grubunda daha fazla kanama olmasının bir nedeni de, muhte-

melen düşük doz aspirinin kanama zamanını arttırmasıdır.

Tüm tarihsel gelişimi boyunca ortodontik tedavi, «dis, etki eden kuvvetlerin sonucu olarak hareket eder» prensibine göre gerçekleşmiştir. Bir çok araştırmacının yaptığı histolojik çalışmalar, ortodontik kuvvetlerin periodontal membran hücrelerinin fonksiyonunda ve organizasyonunda değişiklikler oluşturarak lokalize kemik remodellingi ve sonuçta ortodontik diş hareketinin gerçekleştiğini göstermiştir.

Ortodontik kuvvet uygulandığında, periodontal liflerin sıkıştığı taraftaki alveol kemiğinde rezorpsiyon olur. Şiddeti az olan kuvvetlerde, alveolar kemik yüzeyindeki osteoklastlarla direkt kemik rezorpsiyonu olurken, şiddeti fazla olan kuvvetlerle hyalinizasyon adı verilen dejenerasyon oluşur bu nedenle kemik başlangıçta önden rezorbe edilemez. Ancak kemik iliğinden gelen osteoklastlar tarafından indirekt kemik rezorpsiyonu oluşturur. Dolayımı tamamen durduran şiddetli kuvvetlerin, indirekt kemik rezorbsiyonuna neden olduğu belirtilmektedir (58). Kabul edilen bu görüş, osteoklastların rezorpsiyon alanlarına, kan damarları yolu ile taşındığını belirten araştırmalarla (2,26) paralellik göstermektedir. Indirekt kemik rezorbsiyonunu başlatan osteoklastlar kemik vasküler dokusundan ya da komşu veya interradyiküller/interdental septumun arkasındaki periodontal membrandan gelirler.

Yukarıdaki açıklamalardan da anlaşıldığı gibi

basıncı alanındaki dokunun kanlanması, ortodontik diş hareketleri açısından çok önemlidir. Kuvvetin şiddetini arttırarak tedavi süresini kısaltamayan ortodontist ne yapmalıdır? Bu soruya yanıt arayan bazı araştırmacılar (26,31,33,55), ortodontik tedavi esnasında periodontal kan akımını ve vaskülerizasyon da oluşan değişiklikleri araştırmaya başlamışlardır.

Kvinsland ve arkadaşlarının (33) 5. günde periodontal kan akımının arttığı, Rygh ve arkadaşlarının (47) 2. günden başlayarak vasküler aktivitenin arttığı ve Khouw ve Goldhaber (31)' in üçüncü-yedinci günde vaskülerizasyonda artış ile ilgili bulguları birbirleri ile tam uyumlu iken, Inubushi (26)' nin üçüncü gün kuvvet miktarı arttıkça kan akımının azaldığı ve Khouw ve Goldhaber (31)' in birinci gün damarların parsiyel veya tam sıkışması ile ilgili bulguları birbiri ile uyumludur. Rygh ve arkadaşları (47)' nin ikinci günde vasküler aktivitenin kontrol grubuna nazaran zayıf ve orta derecede arttığı bulgusu, Inubushi (26) ve Khouw ve Goldhaber (31)' in (birinci gün) bulgularıyla uyum göstermemektedir.

Araştırmacıların (26,31,33,47) sonuçları değerlendirilirken, gereç ve yöntemlerindeki farklılıklar olduğu unutulmamalıdır.

Inubushi (26) ile Khouw ve Goldhaber(31)' in çalışmaları; kuvvet miktarı arttıkça veya tipping ya da rotasyon hareketinde olduğu gibi kuvvet bir alana yöneldi-

ğinde doku kan akımının azaldığını ya da tamamen durduğunu göstermiştir.

Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için ölçülebilir farklı kuvvetlerle, özellikle ilk dört günü içine alan araştırmalar yapılmalıdır.

24. günde, basınç alanlarında vasküler aktivitenin arttığını gösteren bulgular ile gerilim alanlarında kan akımı, vasküler aktivitenin artması ve damarların genişlemesini içeren sonuçlar, diğer araştırmacıların bulgularıyla uyum göstermektedir (26,31,33,47).

Ekstraosseöz orijinli hemapoetik hücrelerden kökenini alan osteoklastlar (2), dokulara kanla taşındıklarından (2,26) ve oksijenin basıncındaki değişiklikler (artmalar) aktivitelerini etkilediklerinden (31) dolayı, şiddetli ortodontik kuvvet de doku kan akımını durdurduğu için, laküner rezorpsiyon yapacak olan osteoklastlar basınç alanlarına ulaşamamakta, ayrıca kan ile beslenemeyen dokuda gelişen geniş hyalinizasyon alanları da, background osteoklastların basınç alanlarına ulaşabilmesini engellemesi nedeniyle, doku kan akımının durmaması için kuvvetin şiddeti optimumun üzerine çıkarılamamaktadır. Bu noktada, optimum ya da şiddetli kuvvetlerle doku kan akımı nasıl arttırılabilir? sorusu akla gelmektedir.

Bilindiği gibi, dokulara damarlarla gelen kan akımı miktarını negatif yönde iki olay etkiler. Birincisi trombosit kümeleşmesi, ikincisi ise damarların vazokonst-

rüksiyonudur. Vazokonstrüksiyonla kan akımı azalırken, agregasyon sonucu gelişen trombus ile kan akımı azaldığı gibi tamamen de durabilmektedir. Kan akımını etkileyen bu iki mekanizma bir çok endojen ajanın etkisi altındadır. Son yıllarda, PGI_2 ile TxA_2 oluşumu arasındaki dengenin, bu iki mekanizmada önemli rol oynadığı yargısı hakimdir (20,25,29,41).

Son zamanların popüler ismi olan PG' lerin kemik rezorpsiyonunda önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. PG' ler osteoklastik kemik rezorbsiyonunun hem stimulatörleri hem de inhibütörleri olarak etki edebilmektedir. Fakat stimulatör etkilerini in vivo ve organ kültürlerinde yaparlarken, inhibütör etkilerini sadece izole ortamda yapmalarının 1983 yılında Chambers ve Ali (5) tarafından bildirilmiş olması ilgi çekicidir.

PG' ler osteoklastik aktivitenin ve kemik rezorpsiyonunun stimulatörleridirler (6,9,32,37,49,57,60). PGE_2 ' nin, osteoklastların total sayısında (6) ve ortodontik diş hareketleri sırasında osteoklastların kemiği rezorbe edici aktivitesini (6,8,63) anlamlı derecede arttırdığı, ayrıca maymunlardaki ortodontik diş hareketlerini 2 misline çıkardığı (65) ve kemik rezorpsiyonunun stimulatörü olduğu (32) gösterilmiştir. PGE_1 ' in ise, osteoklastik aktivitenin ve kemik rezorbsiyonunun stimulatörü olduğu (32), maymunlarda (65) ve insanlarda (64) ortodontik diş hareketlerinin hızını 1.5-2 misli arttırdığı

bildirilmiştir. PGI₂' in de kemik rezorpsiyonunun direkt stimulatörü olduğu gösterilmiştir (5,40,45) .

Yukardaki bilgiler, PGI₂' in kan akımını ve kemik rezorpsiyonunu pozitif yönde etkilediğini göstermektedir. Bu nedenlerden dolayı dokularda, PGI₂' in etkile-riyle ters orantılı olarak etki gösteren ve ortodontik kuvvet uygulanması ile meydana gelen enflamasyon sonucu periodontal dokulardaki sentezinde artışı görülen TxA₂ (15,45) sentezini inhibe ederek dokuları sadece PGI₂' in pozitif etkisi ile karşı karşıya bırakmak amacıyla; selektif TxA₂ sentezinin inhibisyonuna neden olabilen, özellikle aspirin benzeri etki gösteren antienflamatuvar ilaçlardan piyasada rahatça bulunabilinen, çokça kullanılan ve ortodontik tedavi sırasındaki etkilerinden oldukça söz edilen (9) aspirinin kullanılmasına karar verildi.

Aspirin benzeri etki yapan antienflamatuvar ilaçların, normal dozlarda osteoklast yoğunluğundaki büyük artışı (57,60) ve osteoklastik aktiviteyi (49, 57) inhibe ederek, patolojik olaylar (45,53,56) ve ortodontik kuvvet uygulanması (9) sonucu oluşan osteoklastik kemik rezorpsiyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve ortodontik diş hareketinin hızını % 50 azalttığı (9) bildirilmiştir.

Araştırmada normal doz aspirin (300-500 mg/70 kg/gün) kullanılmamasının nedeni, bu dozların PGI₂' de dahil tüm PG' lerin sentezini inhibe etmesinden dolayıdır.

Bu nedenle çalışmada, sıçanlara düşük doz aspirin (70mg/70 kg/gün) per os yoldan verilerek selektif TxA_2 sentez inhibisyonu (trombositlerin siklooksijenaz enzimini inhibe ederek) oluşturulması amaçlandı. Araştırmanın sonunda düşük doz aspirinin, multinükleer osteoklast ve Howship lakünası sayısını yükselterek, deneysel ortodontik diş hareketlerinin hızını önemli (*) oranda arttırdığı saptanmıştır.

Bulgular, düşük doz aspirinin PG' ler üzerinde selektif bir inhibütör etkisinin varlığını ortaya koymaktadır. Kaynaklarda da (25,27) belirtildiği gibi muhtemelen PGI_2 sentezi tamamen inhibe olmamıştır. PGI_2' in osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyarıcı ve doku kanlanmasını arttırıcı etkisi ile ortodontik diş hareketleri artmıştır.

Chao ve arkadaşları (8) sıçanlara PGE_2 uygulamaları sonucunda osteoklastların total sayısının ve ortodontik diş hareketleri sırasında osteoklastların kemigi rezorbe edici aktivitesinin anlamlı derecede arttığını, ancak tedavi süresinin bitiminden 5 gün sonra osteoklast sayısında ve her bir osteoklastın içerdiği nukleus miktarında hafif bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bulgular, Chao ve arkadaşlarının (8) sonuçlarıyla karşılaştırılınca, osteoklastların total sayısında ve osteoklastik kemik rezorpsiyonundaki artış sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Tedavi süresinin bitiminden 5 gün sonra osteoklast sayısında azalma olduğu sonucu, tamamıyla PGE_2' nin geçici etkisinden değil, muhtemelen Otero ve arkadaşlarının (39)

belirttiği gibi, 72. saatte maksimum seviyeye çıkan osteoklastların 84. saatten itibaren 168. saate (deney süresinin sonu) kadar giderek hafifçe azalma gösterir bulgusuyla uyumludur.

Yamasaki ve arkadaşları (64,65), ortodontik tedavi ile kombine submüköz (lokal) PGE₁ ve PGE₂ uygulaması sonucunda, devamlı ortodontik diş hareketi görüldüğünü ve diş hareketi hızının 1.5-2 misli arttığını bildirmişlerdir. Çalışmada devamlı hafif bir ortodontik diş hareketi gözlenmiştir. Plasebo grubunda Aspirin grubuna göre daha az diş hareketi olmasının yanında devamlı bir hareketin görülmesi, uygulanan kuvvetinde oransal olarak şiddetli olmadığını göstermektedir. Ayrıca çalışmada ortodontik diş hareketinin hızı, Plasebo grubuna göre yaklaşık olarak sadece % 40 oranında artmıştır. PGI₂'nin, kan akımı üzerinde, PGE₁ ve PGE₂'den daha güçlü olmasına karşın, daha az ortodontik hareket görülmesinin nedeni ise muhtemelen PGI₂'in sistemik uygulanan düşük doz aspirinin inhibe edici etkisinden geriye kalan konsantrasyonda etkili olması ve bu maddelerin kemik rezorpsiyonu üzerine olan stimulator etkilerindeki farklılıklardan da (eger varsa) olabilir.

Eldeki bilgiler, düşük doz aspirinin kemik rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketlerini önemli oranda arttırıcı etkisinin; kan akımının artması, kemik rezorpsiyonunun stimülasyonu ya da her iki şekilde olup olmadığı

veya bir başka mekanizmayla oluşabileceği sorularını, tam olarak yanıtlamaktan uzaktır.

Ayrıca, düşük doz aspirin ya da benzeri etki gösteren bir ajanın deneysel ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlanılamaması, bu konuda kapsamlı tartışma olanaklarını engellemiştir. İlaveten düşük doz aspirinin, diğer PG' ler ve ortodontik diş hareketinin oluşturduğu doku zedelenmesi sonucu oluşan enflamasyonda ortama salıverilen ve kemik rezorpsiyonunun stimulatörü olan PGE_1 ve PGE_2 gibi PG' ler ve damar tonusu, damar permeabilitesi ile trombus oluşmasında etkili olan bir çok maddenin (serotonin, bradikinin, histamin, lökotrien v.s.) üzerine, nasıl bir etkisinin olduğu ilgi çekicidir.

Bu konuya tam olarak açıklık getirebilmek için daha çok deneysel araştırmaya gereksinme vardır. Ortodontik tedavide hem düşük doz aspirinin etki mekanizması hem de düşük doz aspirinin doz/gün ilişkisi iyice araştırılmalıdır. Elde edilen bulgular PGI_2 ' in etkisinden kaynaklanıyorsa, 5-6 günde bir verilecek düşük doz aspirinin belki de dokuların kanlanması, kemik rezorpsiyonunu ve ortodontik diş hareket hızını daha da arttırabileceği, kaynaklara (25,27) göre olasıdır. Çünkü bu süre sonunda TxA_2 sentezi % 50 seviyelerinde geri dönmüşken PGI_2 seviyesi normal seviyesini çok aşmıştır.

Araştırma sonucunda elde edilen bulguların,

gerçekten tümüyle PGI_2 ' in etkisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını ortaya koymak için, deneysel ortodontik diş hareketlerinde PGI_2 analoglarının submüköz uygulanarak araştırılmasına gereksinme vardır. Tüm bu soruları yanıtlayacak araştırmalar yapıldığı zaman olay daha anlaşılır hale gelecektir.

Sonuç olarak, düşük doz aspirin her ne mekanizma ile etki oluşturmuş olursa olsun, multinükleer osteoklast ve Howship lakünalarının sayısını arttırarak kemik rezorpsiyonunu ve ortodontik diş hareketlerinin hızını (yaklaşık olarak % 40 oranında) arttırmaktadır.

S O N U Ç

- 24 günlük deney süresince düşük doz aspirin uygulanması ile Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda ortodontik diş hareketlerinin hızı ve miktarı, istatistiksel olarak önemli ($*p<0.05$) oranda artmıştır.

- Kontrol grubu ile kıyaslandığında, multinükleer osteoklastların ve Howship lakünalarının sayısı, Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda daha fazlalaşmıştır.

-Plasebo grubuna nazaran, osteoklastik (laküner) kemik rezorpsiyonu Aspirin grubunda daha da artmıştır.

- Gerilim alanlarında, epiteloid tarzda dizilmiş osteoblastlar ve apozisyonel kemik yapımı izlenmiştir.

-Kontrol grubunda özellikle ön bölgede yüksek remodelling aktivitesi ve çok sayıda background osteoklast görülmüştür.

- Ortodontik kuvvet uygulanan grupların özellikle ön bölge kesitlerinde, tipping ve rotasyon hareketinden dolayı kuvvetin bir alana yöneldiği bölgelerde sement ve dentin rezorpsiyonları ve hyalinizasyon alanları görülmüş ve ankiloza rastlanmıştır.

- Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda daha fazla oranda ön bölgede lateral alveolar kemik tablasında

rezorpsiyon görülmüştür.

- Ortodontik kuvvet uygulanan gruplarda, periodontal hücre proliferasyonu ve vasküler aktivasyon izlenmiştir.

-Gerilim alanlarında, granülasyon dokusu, interstisyel hemoraji ve dilate damarlar Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda daha fazla görülmüştür.

- Kaynaklara göre hafif kabul edilen bir kuvvetle çalışılmasına rağmen, kuvvetin etkisi özellikle ön bölgede fazlasıyla hissedilmiştir. Bu nedenle uzun süreli çalışmalarda periodontal membranda sıkıştırma oluşturabilecek daha düşük kuvvetlerle çalışılması uygundur.

- Geliştirilen apareyin istenen özellikleri taşıdığı görülmüştür.

- Aspirin ve Plasebo gruplarında kan serum Ca. ve P. düzeyleri, mide ve kemik histopatolojik incelemelerinde gruplar arası önemli bir fark bulunamamıştır. Karaciğer ve böbrek histopatolojik incelemelerinde ise minimal dejenerasyon ve kanamalar izlenmiştir.

Ö Z E T

90±10 günlük 200±20 gr ağırlığında 30 adet erkek sıçanda (Wistar albino), düşük doz aspirinin (0.5mg/ml.) deneysel ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkisi, hiç bir uygulama yapılmayan kontrol grubu, ortodontik kuvvet uygulanan ve distile su verilen Plasebo grubu ve ortodontik kuvvet ile düşük doz aspirin verilen Aspirin grubunda araştırıldı. Daha önceki araştırmacıların apareylerinden esinlenerek geliştirilen ve üst keserlere lateral yönde 20 gr kuvvet uygulayan apareyden yararlanıldı. 24. günde öldürülen sıçanların premaksillaları EDTA solüsyonunda dekalsifiye edilip, frontal düzlemde seri kesitler alındı. Deney süresince apareyin, oro gastrik sondanın ve ortodontik diş hareketinin yumuşak dokularda bir yan etkisi görülmedi. Kontrol grubunda (özellikle ön bölgede) yüksek remodelling aktivitesi ve çok sayıda background multinükleer osteoklastlar saptandı. Ortodontik kuvvetin etkisiyle, basınç alanlarında rezorpsiyon, gerilim alanlarında apozisyonel kemik yapımı izlendi. Sıçanın alveolar kemiğinin anatomik yapısına, üst keserlerinin anatomik pozisyonuna, deney süresinin uzun olmasına ve apareyin birden fazla aktive edilmesine bağlı olarak ön bölgede lateral alveolar kemik tablasında, Aspirin

grubunda daha fazla olmak kaydıyla deney gruplarında önemli oranda rezorpsiyonlar görüldü. Ortodontik kuvvete bağlı olarak alveol kemiği üzerinde basıncın yoğunlaştığı bölgelerde sement ve dentin rezorpsiyonlarına, hyalinize alanlara ve ankiloza rastlandı. Periodontal hücrelerin proliferasyonu, vasküler aktivasyon, granülasyon dokusu ve interstisyel hemoraji izlendi. Multinükleer osteoklastların ve Howship lakünalarının sayısının arttığı belirlendi. Bu bulgular, Plasebo grubuna nazaran Aspirin grubunda daha şiddetli olarak saptanmıştır. Ortodontik diş hareketinin hızı ve miktarı, Plasebo grubuna kıyasla Aspirin grubunda istatistiksel olarak önemli ($*p<0.05$) oranda artmıştır. Araştırmada kan serum Ca ve P düzeyleri, mide, kemik histopatolojik incelemelerinde Plasebo ve Aspirin grubu arasında önemli bir farklılık görülmemiş, fakat karaciğer ve böbrek histopatolojik incelemelerinde minimal dejenerasyon ve kanama izlenmiştir.

Sonuç olarak, düşük doz aspirinin laküner rezorpsiyon yapan multinükleer osteoklastların sayısını, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve ortodontik diş hareketlerinin hızını önemli oranda arttırdığı saptanmıştır.

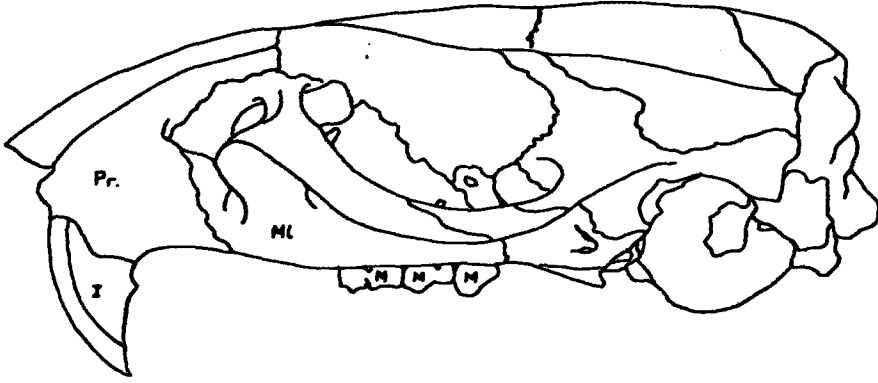
THE INVESTIGATION OF THE EFFECT OF LOW-DOSE ASPIRIN ON EXPERIMENTAL ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT IN RATS :

S U M M A R Y

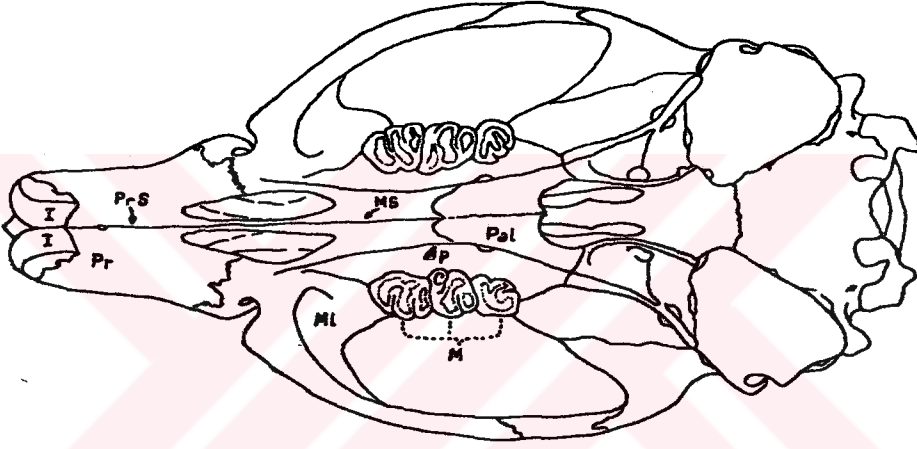
The effect of low-dose aspirin (0.5 mg/ml) on experimental orthodontic tooth movements in 30 male rats (Wistar albino) weighing 200 ± 20 gr at 90 ± 10 days old investigated in Control group (no application), Plasebo group in which orthodontic forces were applied and distil-
led water was given and Aspirin group in which orthodontic forces were applied and low-dose aspirin was administered. The appliance modified from other investigators' appliances and 20 gr force directed to incisors on lateral direction was used. Rats were sacrificed on the 24 th day and their premaxilla s decalcified in EDTA solution and serial sections were taken on frontal plane. No adverse effect of appliance, oro-gastric tube and orthodontic tooth movement were seen on soft tissues during experimental period. High remodelling activity and numerous background multinuclear osteoclasts were determined in Control group (especially on anterior region). With the effect of orthodontic forces resorption in pressure areas and apposition in tension areas were

observed. Significant resorptions of lateral alveolar bone plate on experimental groups (especially more remarkable in Aspirin group) were seen due to the anatomic structure of rats on alveolar bone, anatomic position of upper incisors, long duration of experiment and the activation of appliance more than once. Cemento-dentinal resorptions, hyalinized areas and ankylosis were noticed in the areas of alveolar bone on which pressure became dense related to the orthodontic forces. The proliferation of periodontal cells, vascular activation, the granulation tissue and interstitial hemorrhage were observed. The increment of the number of multinuclear osteoclasts and Howship's lacunae were also determined. These findings were more severe in Aspirin group than the Plasebo group. The rate and the amount of orthodontic tooth movement increased statistically more significantly (* $p < 0.05$) in Aspirin group compared to Plasebo group. There were no significant differences between Plasebo and Aspirin groups related to serum Ca. and P. levels and histopatologic appearance of rats stomach and bone, but minimal degeneration and hemorrhage were noticed during the histopatologic investigation of kidney and liver.

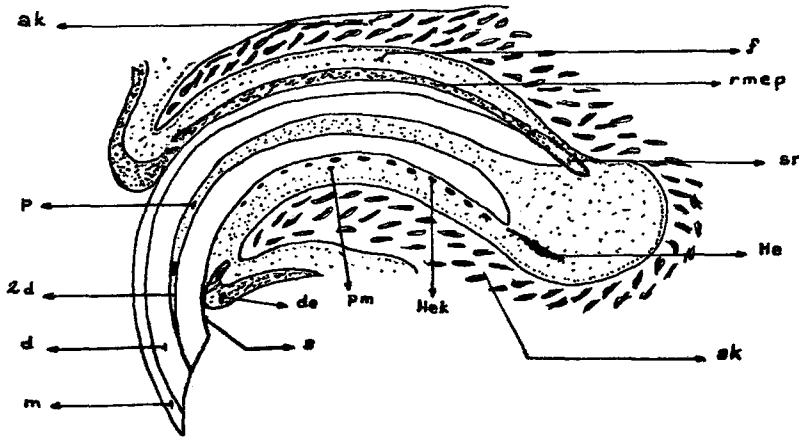
It is concluded that low-dose aspirin increased significantly the number of multinucleer osteoclasts, Howship's lacunae, osteoclastic bone resorption and the rate of orthodontic tooth movement.



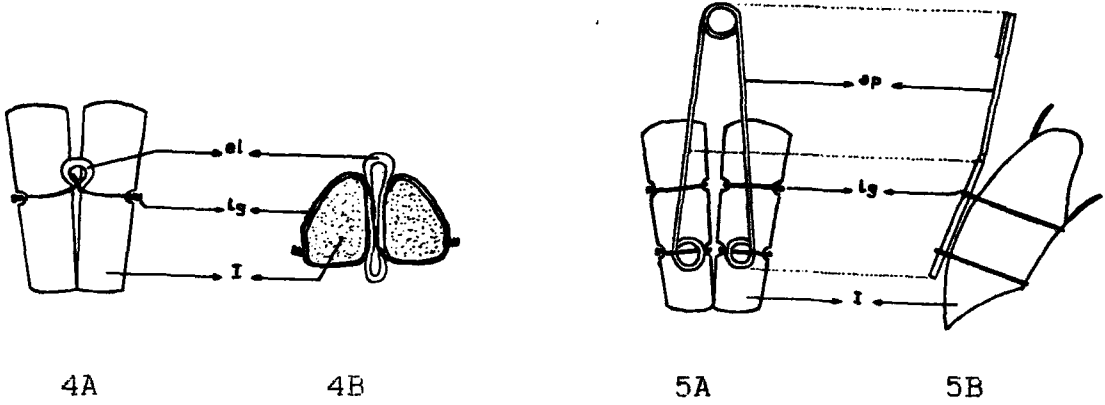
Sekil 1. Griffith ve Machella' dan (24): Sıçan kafatasının lateral görünümü. (Pr) premaksilla, (Ml) maksilla, (I) kesici diş, (M) molar.



Sekil 2. Griffith ve Machella' dan (24): Sıçan kafatasının bazal görünümü. (Pr) premaksilla, (Ml) maksilla, (Pal) palatine kemik, (AP) alveolar proses, (I) kesici diş, (M) molar, (PrS) premaksiller sutur, (MS) maksiller sutur.

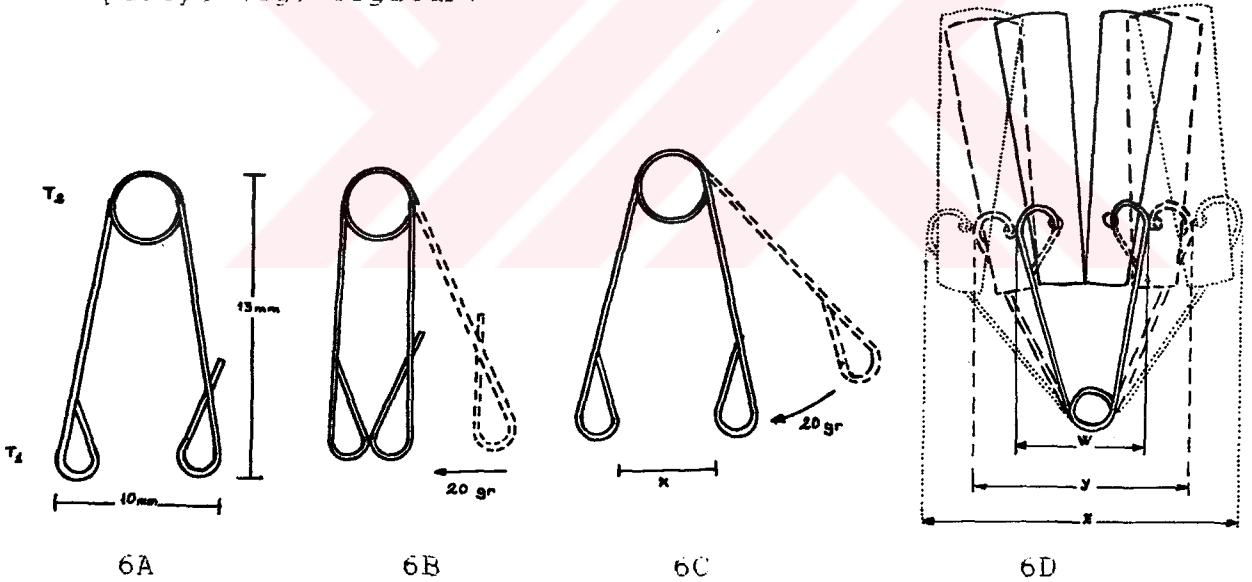


Sekil 3. Scott ve Symons' dan modifiye edilmiştir (50): Sıçan üst keser dişinin sagittal düzleme paralel alınmış kesit planının görünümü. (m) mine, (s) sement, (d) dentin, (2 d) sekonder dentin, (p) pulpa, (pm) periodontal membran, (f) follikül, (ak) alveol kemiği, (de) dişeti, (rmep) rezidüel mine epiteli, (sr) stellate reticulum, (He) Hertwig epitel kını, (Hek) Hertwig epitel kınının kalıntıları.

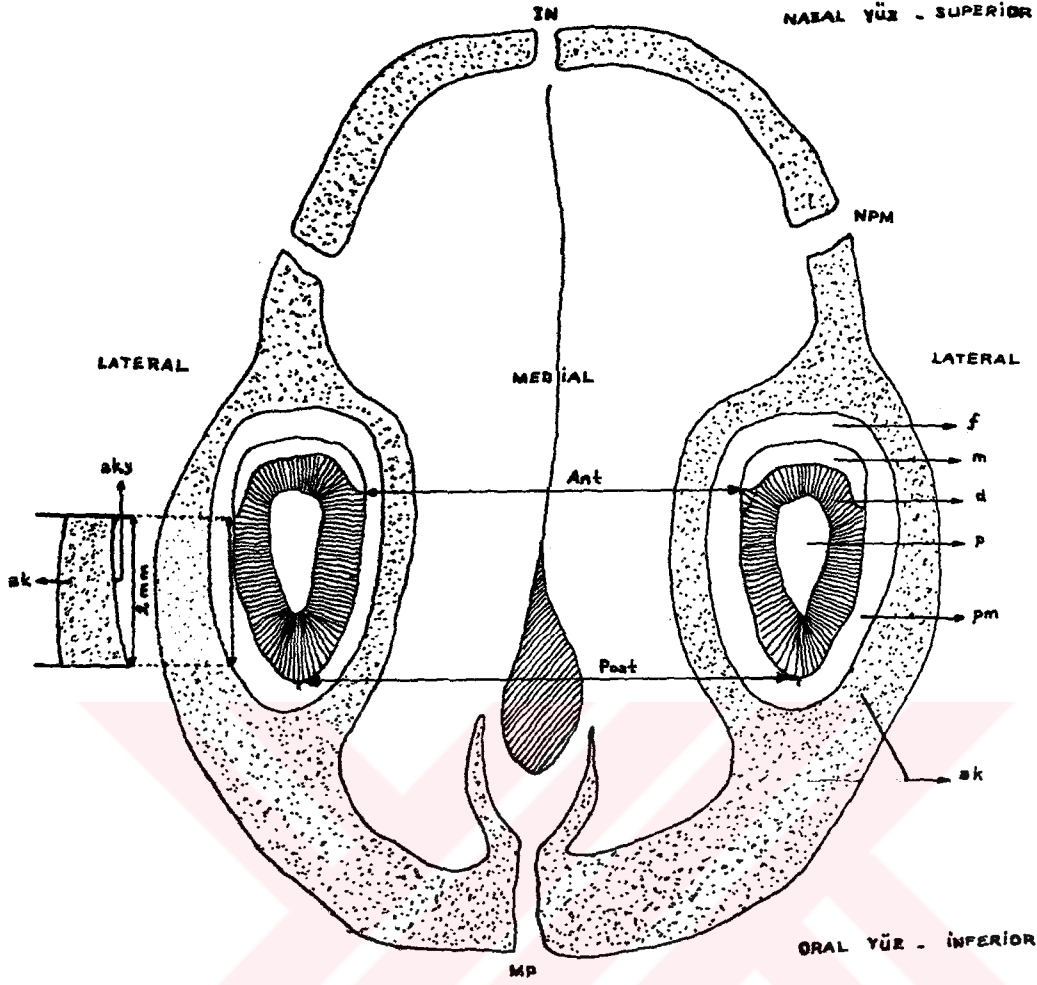


Şekil 4: Ön çalışma I' de kullanılan kuvvet mekaniğinin (A) vestibülden ve (B) horizontal düzlemde alınmış kesitinin görünümü. (I) diş, (el) elastik, (lg) ligatür.

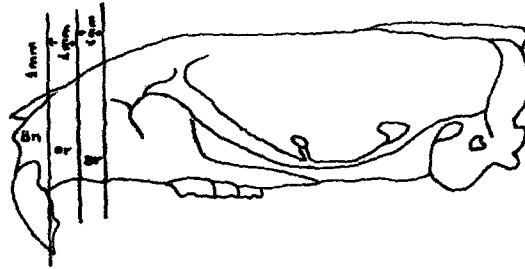
Şekil 5: Ön çalışma II' de kullanılan apareyin (A) vestibülden ve (B) lateralden görünümü. (I) diş, (ap) aparey, (lg) ligatür.



Şekil 6: Ön çalışma III' de ve Ana çalışma'da kullanılan apareyin görünümü. (A) apareyin aktif olarak bükülmüş (T1 ve T2: tweed zemberek pensinin ince ve kalın ucu) ilk hali. (B) aparey sıkıştırılınca 20 gr kuvvet uygulamakta. (C) aparey 2. ya da 3. defa aktive edildikten sonra denegin o güne kadar yapmış olduğu hareket miktarına (x) kadar aparey sıkıştırılınca yine 20 gr kuvvet uygulamakta. (D) apareyin (w) üst keser dişlere ilk uygulanmış hali, (y) 14. güne kadar dişlere yaptırdığı hareket, (z) tekrar aktive edilen apareyin 21. güne kadar dişlere yaptırdığı hareket miktarı.



Sekil 7. Engström ve Thilander' den (16): Premaksillanın orta bölgesinden geçen bir frontal kesit planı. (m) mine, (s) sement, (d) dentin, (p) pulpa, (pm) periodontal membran, (f) follikül, (ak) alveol kemigi, (IN) internasal sutur, (NPM) nasopremaksiller sutur, kesit alınan bölgelerde (PrS) premaksiller suturu kapsayan (MP) median palatine sutur, (Ant) anterior mesafe, (Post) posterior mesafe, (2 mm) histometrik olarak (aky) alveol kemik yüzeyinde multinükleer osteoklast ve Howship lakünası sayımı yapılan sagittal düzleme paralel olan mesafe.



Sekil 8. Kvinnsland ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir (33): Premaksillada oluşturulup seri frontal kesit alınan (ön) ön, (or) orta ve (ar) arka bölgelerin görünümü.

TABLO 1: Plasebo ve Aspirin grubunun 24 gün boyunca, her gün ağız içi (direkt) metrik ölçüm yapılarak belirlenen diş hareketi miktarının ortalama değerleri arasındaki farkın önem testi. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

Gün	PLASEBO (n=10)		ASPIRİN (n=10)		TEST
	x	S	x	S	
1	1.22	± 0.12	1.38	± 0.26	-
2	1.24	± 0.11	1.40	± 0.27	-
3	1.28	± 0.10	1.47	± 0.20	*
4	1.34	± 0.11	1.51	± 0.19	*
5	1.39	± 0.08	1.56	± 0.22	*
6	1.48	± 0.15	1.59	± 0.22	-
7	1.51	± 0.15	1.61	± 0.32	-
8	1.50	± 0.13	1.73	± 0.30	-
9	1.61	± 0.14	1.76	± 0.34	-
10	1.61	± 0.14	1.87	± 0.43	-
11	1.63	± 0.16	1.92	± 0.44	-
12	1.73	± 0.27	2.03	± 0.49	-
13	1.79	± 0.32	2.07	± 0.54	-
14	1.85	± 0.33	2.22	± 0.56	-
15	1.86	± 0.33	2.33	± 0.66	-
16	1.98	± 0.38	2.52	± 0.74	-
17	2.03	± 0.40	2.58	± 0.73	*
18	2.12	± 0.41	2.77	± 0.84	*
19	2.20	± 0.45	2.92	± 0.88	*
20	2.25	± 0.48	3.05	± 0.89	*
21	2.38	± 0.58	3.16	± 0.90	*
22	2.59	± 0.64	3.62	± 0.99	*
23	2.69	± 0.56	3.84	± 1.05	**
24	2.84	± 0.64	3.93	± 1.04	*

0.gün aktif olarak bükülmüş aparey uygulandı

2.A= Apareyın ikinci aktivasyonu (14.gün)

3.A= Apareyın üçüncü aktivasyonu (20.gün)

TABLO 2: Plasebo ve Aspirin grubunun, radyografik (indirekt) olarak belirlenen diş hareketi miktarının ortalama değerleri arasındaki farkın önem testi. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

	n	x	S	TEST
PLASEBO	10	15.96	± 3.25	*
ASPIRİN	10	19.54	± 3.43	

TABLO 3: Kontrol, Plasebo ve Aspirin grubunun histomorfometrik (indirekt) olarak belirlenen dişler arası mesafe miktarının (anterior ve posterior mesafe ayrı ayrı) ortalama değerleri arasındaki farkın önem testi.
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

	n	Anterior mesafe		Posterior mesafe	
		x	S	x	S
KONTROL	10	2.51	± 0.46	2.70	± 0.46
PLASEBO	10	2.65	± 0.54	3.43	± 0.47
ASPIRİN	10	2.63	± 0.57	3.70	± 0.40
T E S T	Kontrol-Aspirin	—		* * *	
	Kontrol-Plasebo	—		* *	
	Plasebo-Aspirin	—		—	

TABLO 4: Multinükleer osteoklast sayısının 3 grup arasındaki farkın önem testi.
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

	n	x	S
KONTROL	10	7.08	± 1.33
PLASEBO	9	9.80	± 1.88
ASPIRİN	10	9.46	± 1.08
T E S T	Kontrol-Aspirin		***
	Kontrol-Plasebo		**
	Plasebo-Aspirin		—

TABLO 5: Howship laküna sayısının, 3 grup arasındaki farkın önem testi. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

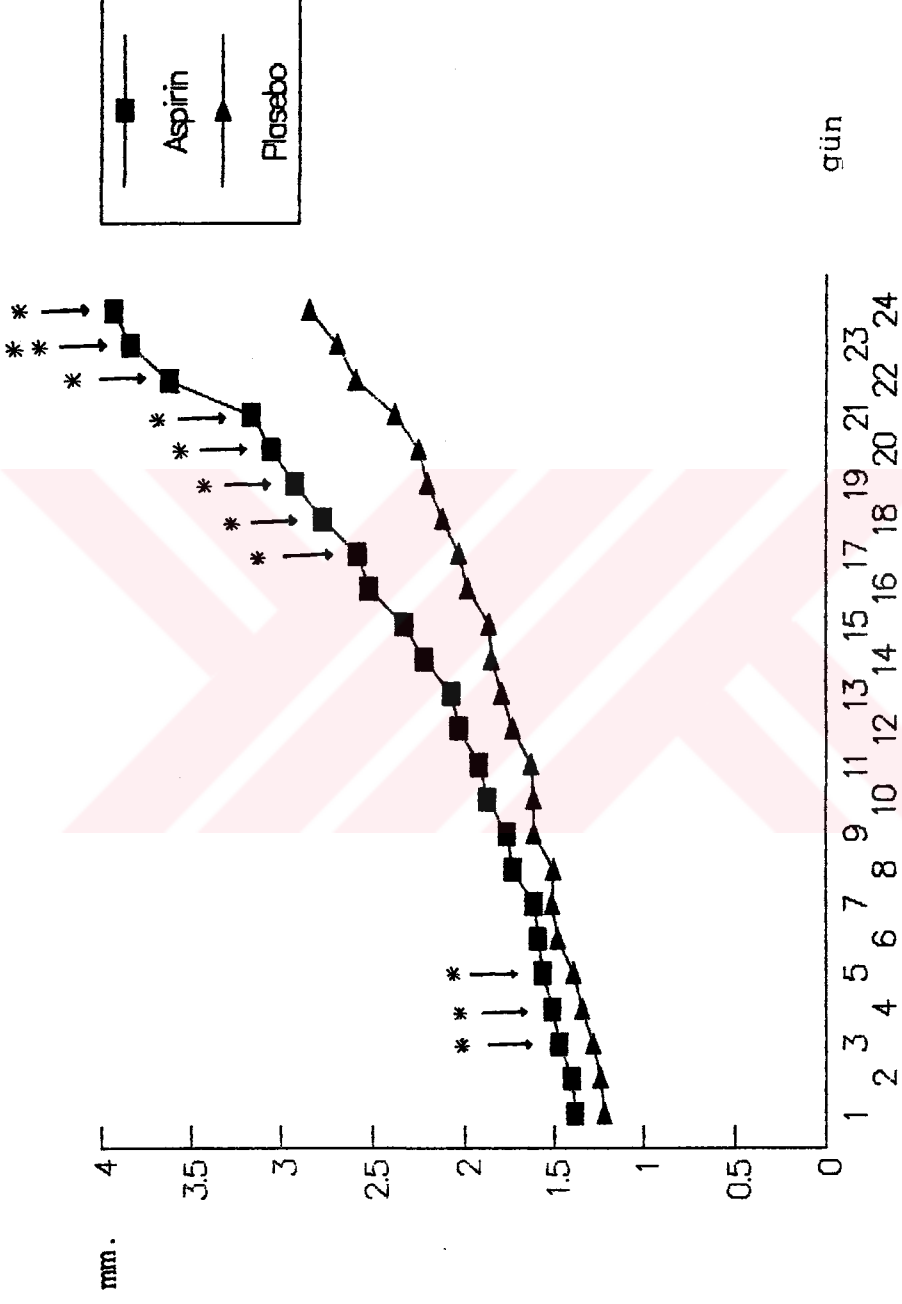
	n	x	S
KONTROL	10	5.60	± 1.30
PLASEBO	9	7.19	± 2.21
ASPIRİN	10	8.02	± 0.92
T E S T	Kontrol-Aspirin		***
	Kontrol-Plasebo		—
	Plasebo-Aspirin		—

TABLO 6: Plasebo ve Aspirin grubunun, kan serum Ca. düzeyleri arasındaki farkın önem testi. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

	n	x	S	TEST
PLASEBO	8	11.74	± 0.99	—
ASPIRİN	9	12.46	± 1.22	

TABLO 7: Plasebo ve Aspirin grubunun, kan serum P. düzeyleri arasındaki farkın önem testi. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

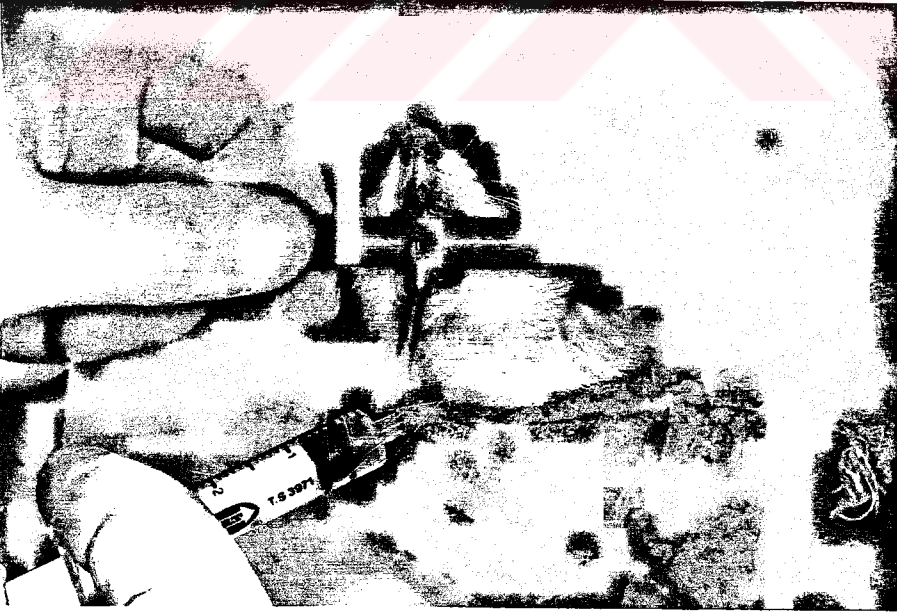
	n	x	S	TEST
PLASEBO	8	11.09	± 1.96	—
ASPIRİN	9	10.61	± 1.11	



Grafik 1: Deney süresince Plasebo ve Aspirin gruplarındaki ortodontik diş hareket miktarının görünümü. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.



Resim 1: Sıçan üst
keser dişlerinin
frezle delindikten
sonraki görünümü.



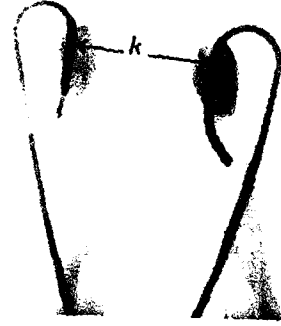
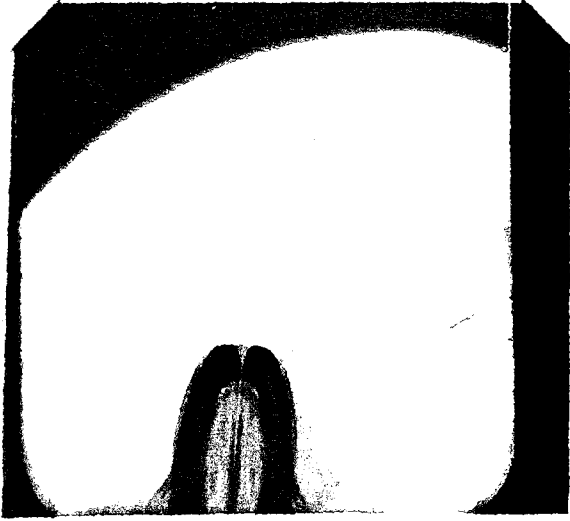
Resim 2: Sıçanlara oro gastrik sonda ile per os yoldan
solusyon verme yöntemi.



Resim 3: Sıçan lateral
cranium grafisinin (A)
deney başı ve (B)
deney sonu görünümü.



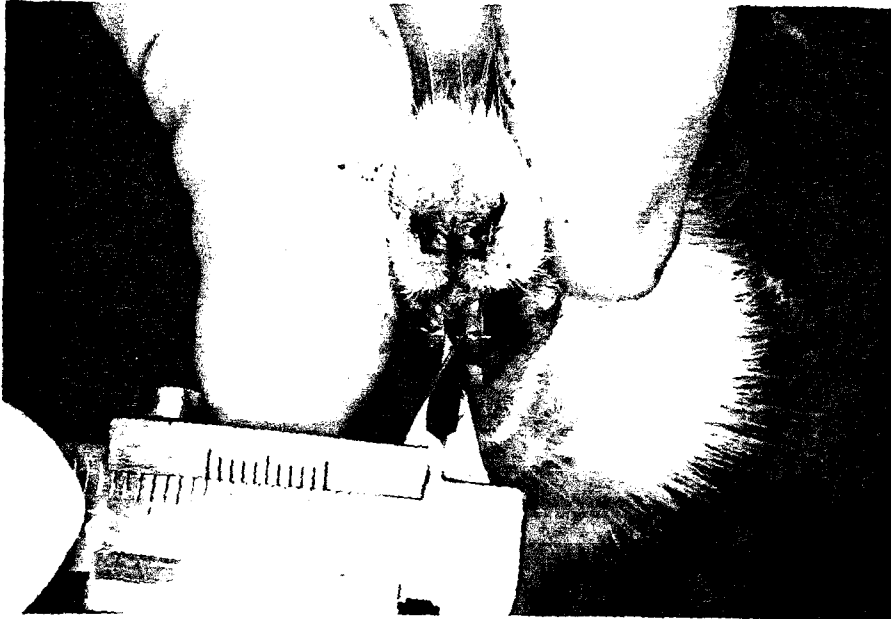
Resim 4: Sıçan basiler cranium grafisinin (A) deney başı
ve (B) deney sonu görünümü.



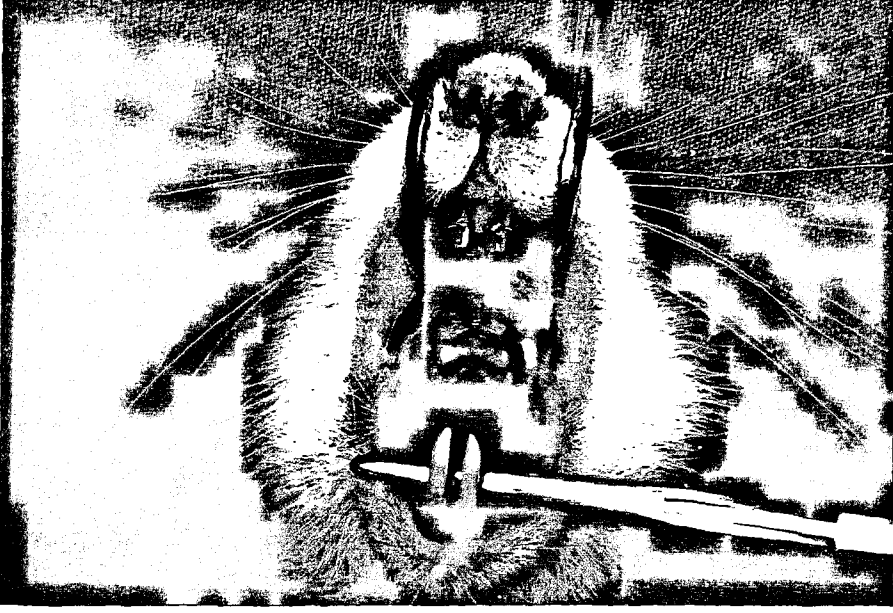
A

B

Resim 5: Premaksiller oklüzal grafi. (A) deney başı görünüm. (B) deney sonunda, kompas ile yapılan radyografik ölçüm (indirekt) yönteminde, apareyler arası ölçülen (k) mesafenin görünümü (x 17.225).



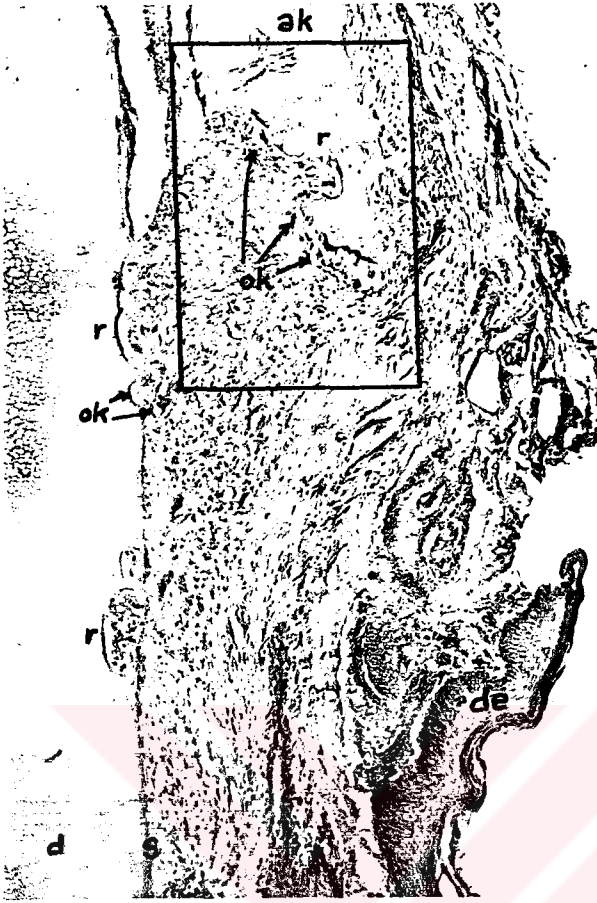
Resim 6: Kompas ile ağız içi (direkt) metrik ölçüm yöntemi



Resim 7: Deney sırasında apareyin görünümü.



Resim 8: Deneyin son günü apareyin görünümü.



Resim 9: Plasebo grubuna ait bir sıçanın ilk seri kesitlerinde, kuvvetin alveolar kret tepesine yaptığı basınç

(Mayer Hematoksilen-Eozin x 30).

(de) dişeti,

(s) sement,

(d) dentin,

(ak) alveol kemiği,

(ok) osteoklast,

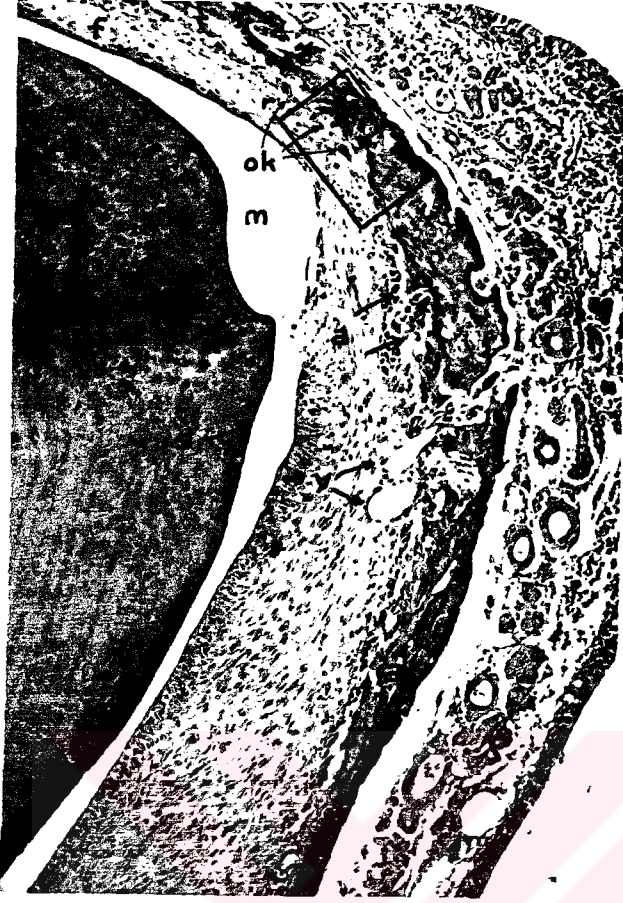
(r) rezorpsiyon alanları.



Resim 10: Resim 9' da belirlenmiş karenin büyütülmüş resminde alveolar kret tepesindeki rezorpsiyon planı (Mayer Hematoksilen-Eozin x 200).

(ok) osteoklast,

(ak) alveol kemiği, kret tepesi.



Resim 13: Aspirin grubuna ait bir superior bölge kesiti (Groth Hematoksilen-Eozin x 100).

(m) mine,
(s) sement,
(d) dentin,
(f) follikül,
(ak) alveol kemiği,
(a) apozisyon alanı,
(r) rezorpsiyon alanı,
(ok) osteoklast,
(v) kan damarı,
(pm) periodontal membran.

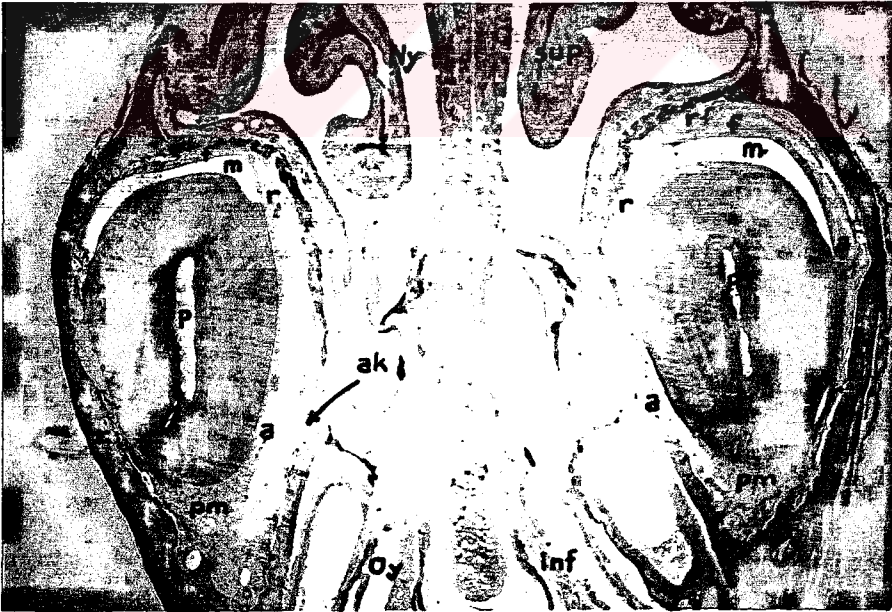


Resim 14: Resim 13' de follikülün superior bölgesindeki bir rezorpsiyon alanının büyütülmüş görüntüsü ve çok hücreli iri osteoklastlar (Groth Hematoksilen-Eozin x 500).

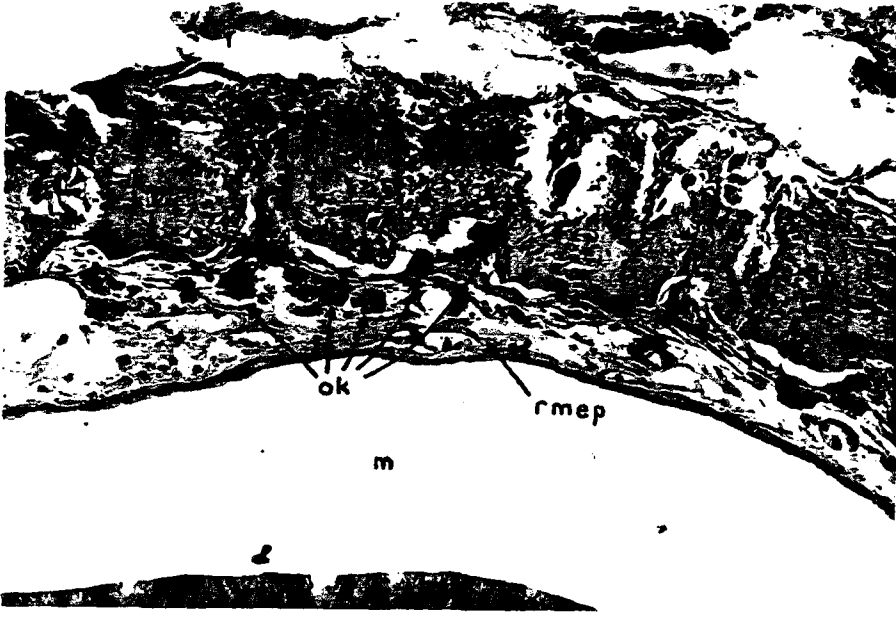
(ak) alveolar kemik,
(f) follikül,
(ok) osteoklast,
(v) kandamarı.



Resim 11: Plasebo grubuna ait inferior bölgenin histopatolojik görünümü (Mayer Hematoksilen-Eozin x 30). (r) rezorpsiyon bölgesi, (a) apozisyon bölgesi, (d) dentin, (s)sement, (pm) periodontal membran, (ak) alveol kemigi, (v) kapiller kan damarı.



Resim 12: Aspirin grubuna ait bir sıçanın orta bölgesinden frontal düzlemde alınmış bir kesit (Harris Hematoksilen-Eozin x 15). (m) mine, (p) pulpa, (f) follikül, (pm) periodontal membran, (ak) alveol kemigi, (r) rezorpsiyon bölgesi, (a) apozisyon bölgesi, (Ny) nazal yüz, (sup) superior, (Oy) oral yüz, (inf) inferior.

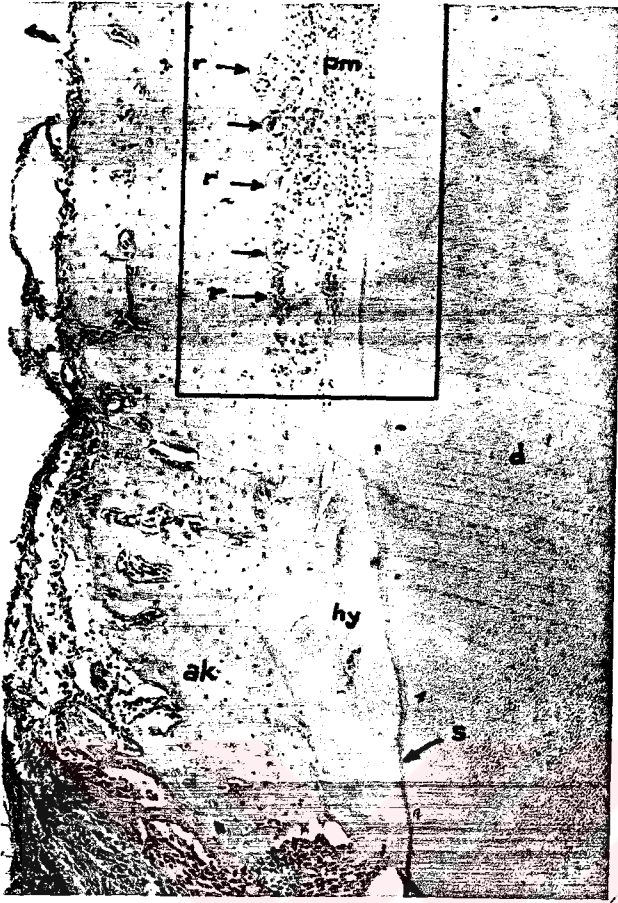


Resim 15: Aspirin grubuna ait follikülün superior bölgesinde rezorpsiyon alanı ve (ok) osteoklastlar görülmekte (Groth Hematoksilen-Eozin x 200). (ak) alveolar kemik. (rmep) rezidüel mine epiteli. (m) mine, (d) dentin.



Resim 16: Aspirin grubundaki sıçanın periodontal membranının üst medial bölgesine ait, basınç bölgesindeki hyalinizasyon alanı (Harris Hematoksilen-Eozin x 30).

(m) mine,
(d) dentin,
(s) sement,
(v) kan damarı,
(ak) alveolar kemik,
(hy) hyalinizasyon,
(pm) periodontal membran.



Resim 17: Aspirin grubuna ait bir sıcanın, ön bölgesinde dış kemik tablasının ilk görüldüğü kesitlerden birinde, gözlenen hyalinizasyon ve osteoklastik rezorpsiyon alanı (Mayer Hematoksilen-Eozin x 100).

(d) dentin,
(s) sement,
(ak) alveolar kemik,
(r) rezorpsiyon alanı,
(hy) hyalinizasyon,
(pm) periodontal membran.

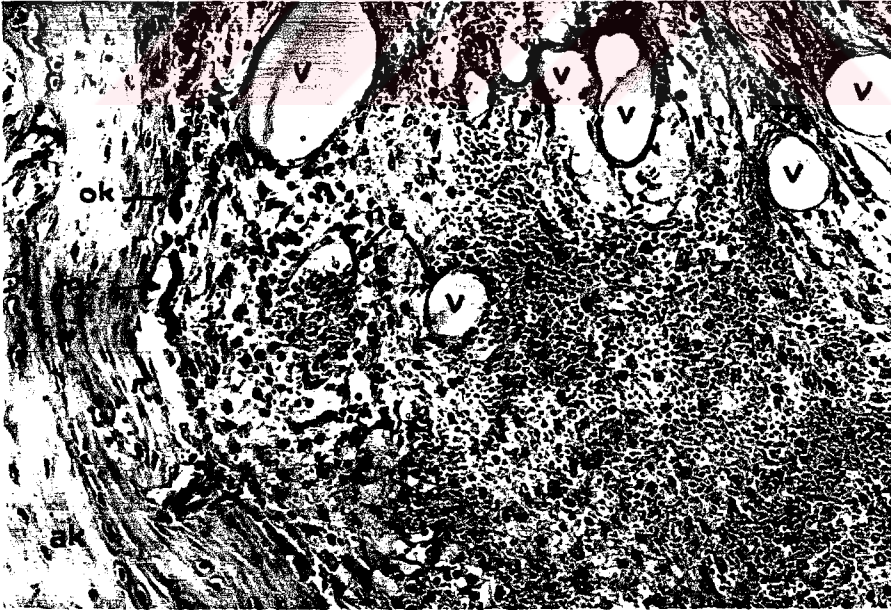


Resim 18: Resim 17' de gösterilen kare alandan büyütülerek alınmış resimde Howship lakünalarının içinde multinükleer osteoklastlar izlenmekte (Mayer Hematoksilen-Eozin x 200).

(d) dentin,
(s) sement,
(hy) hyalinize alan,
(ok) osteoklastlar,
(ak) alveolar kemik,
(pm) periodontal membran.



Resim 19: Aspirin grubuna ait bir sıçanda periodontal membran harabiyeti; konjestif kapiller ve interstisyel hemoraji (Mayer Hematoksilen-Eozin x 200).
 (s) sement,
 (d) dentin,
 (ak) alveolar kemik.
 (v) konjestif kapiller
 (h) interstisyel hemoraji.
 (pm) periodontal membran.



Resim 20: Aspirin grubunun bir başka örneğine ait bu kesitte, interior rezorpsiyon planı ve interstisyel hemoraji görülmekte (Mayer Hematoksilen-Eozin x 200).
 (v) kapiller kandamarı. (h) interstisyel hemoraji. (e) endotel, (ok) osteoklast. (r) rezorpsiyon.



Resim 21: Aspirin grubuna ait bir
 orneğin inferior bölgesindeki
 rezorpsiyon alanında hücre proliferasyonu
 görülmekte
 (Harris Hematoksilen-Eozin x 100).
 (d) dentin,
 (s) sement,
 (ak) alveolar kemik,
 (hy) hyalinize alan,
 (ok) osteoklastlar.
 (pm) periodontal membran.



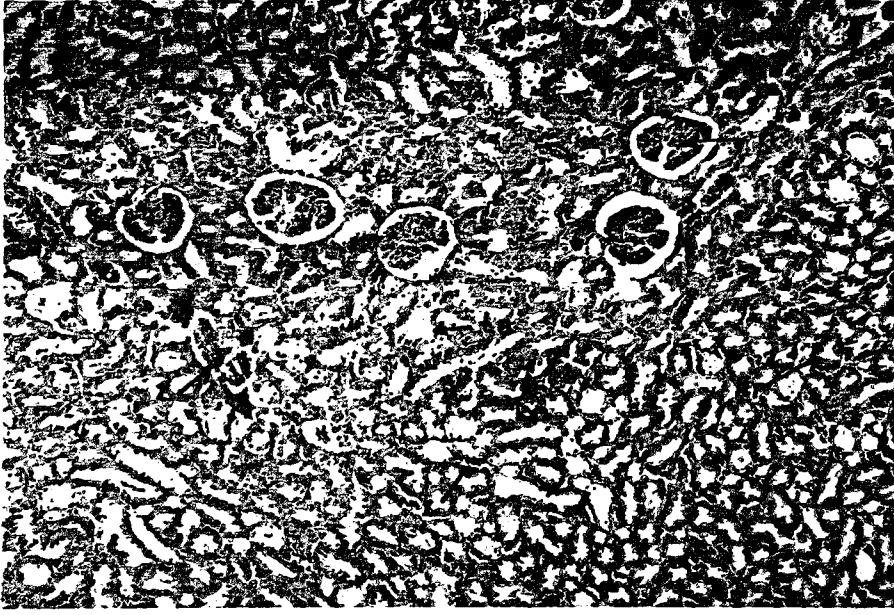
Resim 22: Aspirin grubuna ait bir
 sıçanın ortaya yakın bir kesitinde,
 inferior bolgeye ait bir apozisyon alanı ve
 epiteloid tarzda dizilmiş osteoblastlar
 (Toluidine Blue x 100)
 (p) pulpa,
 (d) dentin,
 (s) sement,
 (v) kan damarı,
 (ak) alveolar kemik,
 (ob) osteoblast,
 (pm) periodontal membran.



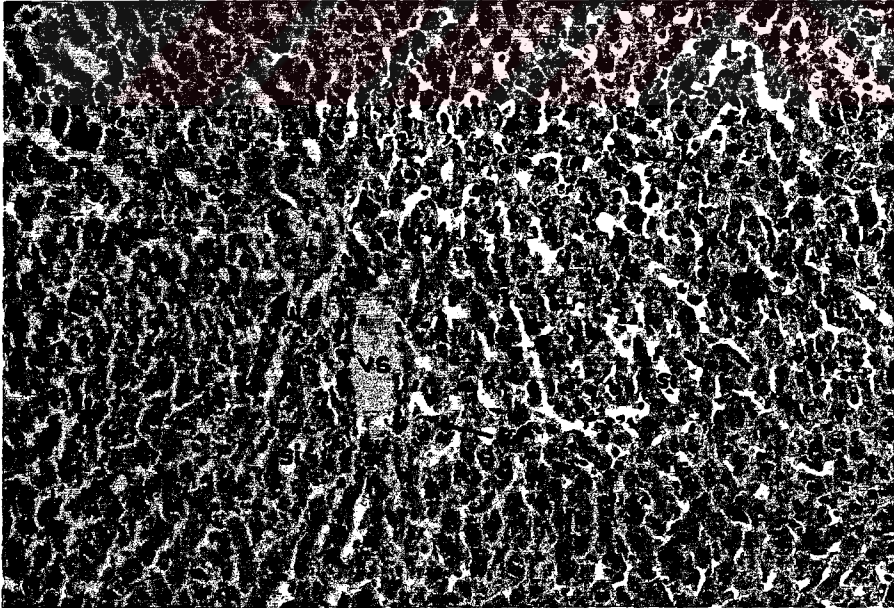
Resim 23: Aspirin grubuna ait kemik (Os Tibia) kesiti (H.E. x 160). (hk) havers kanalları ve içindeki kan damarları, (os) osteosit, (ki) kemik iliği, (ya) yağ hücresi. (b) hemapoetik kan hücresi.



Resim 24: Aspirin grubuna ait bir mide kesiti (H.E. x 84). (c) yüzey epitel, (mp) mide bezleri, (k) kas.



Resim 25: Aspirin grubuna ait bir böbrek kesiti (H.E. x 84). (1) kan ile dolu dilate damarlar, (te) dökülmüş tubulus epitelleri, (n) glomeruluslar yer yer büzüşmüş, (kr) kromatin artışına bağlı granüllü görünüm izlenmekte.



Resim 26: Aspirin grubuna ait karaciğer kesiti (H.E. x 160). (vs) kan ile dolu vena santralis, (t) kan ile dolu kılcık damarlar, (u) karaciğer hücrelerinde büzülme, (s1) sinuzoitler yer yer genişlemiş, (l) lenfosit infiltrasyonu, (kr) kromatin artışına bağlı granüllü görünüm izlenmekte.

K A Y N A K L A R

1.Bennet,A.: Prostaglandins.

Ref : Turner,P.,Shand,D.G.: Recent advances in clinical pharmacology.Num.1.,Longman group limit.,Glasgow,1978.

2.Bonucci,E.: New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts. Clin.Orthop.,(158):252-268, 1981.

3.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.,93(3):245-250,1988.

4.Chambers,T.J.: The pathobiology of the osteoclasts. J.Clin.Pathol.,5(38):241-252,1985.

5.Chambers,T.J.,Ali,N.N.: Inhibition of osteoclastic motility by prostaglandins I₂, E₁, E₂ and 6-oxo-E₁. J.Pathol.,139:383-397,1983.

6.Chambers,T.J.,Path,M.R.C.: The cellular basis of bone resorption. Clin.Orthop.,151:283-293,1980.

7.Chambers,T.J.,Revell,P.A.,Fuller,K.,Athanasou,N.A.: Resorption of bone by isolated rabbit osteoclasts. J.Cell.Sci.,66:383-399,1984.

8.Chao,C.F.,Shih,C.,Wang,T.M.,Lo,T.H.: Effects of

prostaglandin E2 on alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement. *Acta.Anat.*, 132:304-309,1988.

9.Chumbley,A.B.,Tuncay,O.C.: The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am.J.Orthod.Dentofacial.Orthop.*, 89(4):312-314, 1986.

10.Collins,M.K.,Sinclair,P.M.: The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am.J.Orthod.Dentofacial.Orthop.*,94(4): 278-284,1988.

11.Croxton,F.E.: Elementary statistics with applications in medicine and biological sciences.Dover publications inc.,New York, 1953.

12.Davidovitch,Z.,Shanfeld,J.L.: cAMP levels in alveolar bone of orthodontically treated cats. *Arch.Oral. Biol.*,20:567-574,1975.

13.Davidovitch,Z.,Finkelson,M.D.,Steigman,S.,Shanfeld, J.L.,Montgomery,P.C.,Korostoff,E.: Electric currents bone remodelling and orthodontic tooth movement. I. The effect of electric currents on periodontal cyclic nucleotides. *Am.J.Orthod.*, 77(1):14-32,1980.

14.Davidovitch,Z.,Finkelson,M.D.,Steigman,S.,Shanfeld, J.L.,Montgomery,P.C.,Korostoff,E.: Electric currents bone remodelling and orthodontic tooth

movement. II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric currents. Am.J. Orthod.,77(1):33-47,1980.

15.Dewhirst,F.E.,Moss,D.E.,Offenbacher,S.,Goodson,J.M.:
Levels of prostoglandin E_2 , thromboxane and prostacyclin in periodontal tissues. J.Periodont.Res.,18:156-163,1983.

16.Engström,C.,Thilander,B.: Premature facial synostosis: The influence of biomechanical factors in normal and hypocalcemic young rats. Eur.J.Orthod.,7:35-47,1985.

17.Engström,C.,Noren,J.G.: Effects of orthodontic force on enamel formation in normal and hypocalcemic rats. J.Oral.Pathol.Med.,15:78-82,1986.

18.Engström,C.,Granström,G.,Thilander,B.: Effects of orthodontic force on periodontal tissue metabolism. A histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. Am.J. Orthod.Dentofacial.Orthop.,93(6):486-495,1988.

19.Furstman,C.,Bernick,S.,Aldrich,D.: Differential response incident to tooth movement. Am.J. Orthod.,59(6):600-608,1971.

20.Gilman,A.G.,Goodman,L.S.,Gilman,A.: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 6.Ed.,s:669-1366.Macmillan pub.

Co., Inc., 1980.

21. Goldhaber, P.: The influence of oxygen tension and embryo extract on bone remodelling in tissue culture. *J. Cell. Biol.*, 19(2):27A-28A, 1935b.

Ref : Khouw, F.E., Goldhaber, P.: Changes in vasculature of the periodontium associated with tooth movement in the Rhesus monkey and dog. *Arch. Oral. Biol.*, 15:1125-1132, 1970.

22. Goldhaber, P.: Some tissue culture studies concerning bone resorption. *Cinemicrography in Cell Biology*, Academic Press, New York, N.Y., 1963a.

Ref : Khouw, F.E., Goldhaber, P.: Changes in vasculature of the periodontium associated with tooth movement in the Rhesus monkey and dog. *Arch. Oral. Biol.*, 15:1125-1132, 1970.

23. Göthlin, G., Ericsson, J.L.E.: The osteoclasts. *Clin. Orthop.*, 120:201-231, 1976.

24. Griffith, J.Q., Machella, T.E.: The rat in laboratory investigation. J.B. Lippincott comp., U.S.A., 1942.

25. Hirsh, J., Salzman, E.W., Harker, L., Fuster, V., Dalen, J. E., Cairns, J.A., Collins, R.: Aspirin and other platelet active drugs, relationship among dose effectiveness and side effects. *Chest.*, 95(2):12-18, 1989. (Supplement), 2nd ACCP Conference on Antithrombotic Therapy.

26. Inubushi, T.: Relationship between initial blood flow changes and histological changes in periodontal tissue during tooth movement. J. Osaka Dent. Univ., 24:33-62, 1990.
27. Jaffe, E.A., Weksler, B.B.: Recovery of endothelial cell prostacyclin after inhibition by low-doses of aspirin. J. Clin. Invest., 63:532-535, 1979.
28. Kanehisa, J., Heersche, J.N.M.: Osteoclastic bone resorption: in vitro analysis of the rate of resorption and migration of individual osteoclasts. Bone., 9:73-79, 1988.
29. Kayaalp, S.O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 93. Konu. II. Baskı. Ankara, 1983.
30. Kaye, M.: When is it an osteoclast. J. Clin. Pathol., 37: 398-400, 1984.
31. Khouw, F.E., Goldhaber, P.: Changes in vasculature of the periodontium associated with tooth movement in the Rhesus monkey and dog. Arch. Oral. Biol., 15:1125-1132, 1970.
32. Klein, D.C., Raisz, L.G.: Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. Endocrinology., 86:1436-1440, 1970.
33. Kvinnsland, S., Heyeraas, K., Ofjord, E.S.: Effect of experimental tooth movement on periodontal and pulpal blood flow. Eur. J. Orthod., 11:200-205, 1989.

34. Lorenz, R.L., Schacky, C.W., Weber, M., Meister, W., Kotzur, J., Reichardt, B., Thisen, K., Weber, P.C.: Improved aortocoronary by pass patency by low-dose aspirin (100 mg daily), effects on platelet aggregation and thromboxane formation. *Lancet.*, 9:1261-1264, 1984.
35. Michaeli, Y., Steigman, S., Harari, D.: Recovery of the dental and periodontal tissues of the rat incisor following application of continuous intrusive loads: A long term study. *Am.J. Orthod.*, 87(2):135-143, 1985.
36. Minkin, C., Shapiro, I.M.: Osteoclasts, mononuclear phagocytes and physiological bone resorption *Calcif. Tissue. Int.*, 39:357-359, 1986.
37. Mostafa, Y.A., Weeks-Dybvig, M., Osdoby, P.: Orchestration of tooth movement. *Am.J. Orthod.*, 83(3):245-250, 1983.
38. Nixon, C., King, G.: Macrophage chemotaxis in experimental tooth movement in the rat. *Arch. Oral. Biol.*, 30(10):739-743, 1985.
39. Otero, R.L., Parodi, R.J., Libios, A.M., Carranza, JR., Cabrini, R.L.: Histologic and histometric study of bone rezorption after tooth movement in rats. *J. Periodont. Res.*, 8:327-333, 1973.
40. Raisz, L.G., Vanderhoek, J.Y., Simmons, H.A., Kream, B.E., Nicolaou, K.C.: Prostaglandin synthesis by fetal

rat bone in vitro: evidence for a role of prostacyclin. Prostaglandins.,17(6):905-914, 1979.

- 41.Rang,H.P.,Dale,M.M.: Pharmacology. Longman group. U.K.Ltd.,1987.
- 42.Reitan,K.: Tissue behavior during orthodontic tooth movement. Am.J.Orthod.,46(12):881-900,1960.
- 43.Reitan,K.: Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. Am.J.Orthod.,53(10):721-745,1967.
- 44.Reitan,K.,Kvam,E.: Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. Am.J.Orthod.,41(1):1-14,1971.
- 45.Rifkin,B.R.,Tai,H.H.: Elevated thromboxane B₂ levels in periodontal disease. J.Periodont.Res.,16: 194-198,1981.
- 46.Rygh,P.: Ultrastructural changes in tension zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth movement. Am.J.Orthod.,70(3): 269-281.1976.
- 47.Rygh,P.,Bowling,K.,Hovlandsdal,L.,Williams,S.: Activation of the vascular system: a main mediator of periodontal fiber remodelling in orthodontic tooth movement. Am.J.Orthod. Dentofacial.Orthop.,89(6):453-467,1986.
- 48.Sablonniere,B.,Nicolas,J.,Neveux,Y.,Drouuet,J.: Effect

of whole body irradiation on phagocytic activity of rat alveolar macrophages. *Int.J.Radiat.Biol.*, 44(6):575-584,1983.

49.Saffar,J.L.,Leroux,P.: Role of prostaglandins in bone resorption in a synchronized remodelling sequence in the rat. *Bone.*,9:141-145,1988.

50.Scott,J.H.,Symons,N.B.B.: Introduction to dental anatomy.,373-376. Churchill,Livingstone Ltd. London,1977.

51.Southard,K.A.,Forbes,D.P.: The effects of force magnitude on a stural model: a quantative approach. *Am.J.Orthod.Dentofacial.Orthop.*,91(6): 450-466,1988.

52.Stark,T.M.,Sinclair,P.M.: Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am.J.Orthod.Dentofacial.Orthop.*,91(1):91-104, 1987.

53.Steigman,S.,Michaeli,Y.,Weinreb,Jr.M.: Structural changes in the dental and periodontal tissues of the rat incisors following application of orthodontic loads. *Am.J.Orthod.Dentofacial. Orthop.*,91(1):49-56,1987.

54.Storey,E.: Nature of tooth movement. *Am.J.Orthod.*, 63(3):292-314,1973.

55.Storey,E.: Tissue response to the movement of bones. *Am.J.Orthod.*,64(3):229-247,1973.

56. Telford, I.R., Bridgman, C.F.: Introduction to Functional Histology. Harper & Row publishers, New York, 1989.
57. Umezu, A., Kaneko, N., Toyama, Y., Watanabe, Y., Itoh, H.:
Apperance of osteoclasts by injections of lipopolysaccharides in rat periodontal tissues. J.Periodont.Res., 24:378-383, 1989.
58. Ülgen, M.: Ortodontik tedavi prensipleri., D.ü. Dişhek. Fak., 2.baskı, Diyarbakır, 1986.
59. Van De Velde, J.P., Kuitert, R.B., van Ginkel, F.C., Andersen, B.P.: Histologic reactions in gingival and alveolar tissues during tooth movement in rabbits. Eur.J.Orthod., 10:296-308, 1988.
60. Weeks-Dybvig, M., Sanavi, F., Zander, H., Rifkin, B.R.:
The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. J.Periodont. Res., 17:90-100, 1982.
61. Wennström, J.L., Lindhe, J., Sinclair, F., Thilander, B.:
Some periodontal tissue reactions to orthodontic tooth movement in monkeys. J.Clin.Periodont., 14:121-129, 1987.
62. Yamasaki, K., Fukuhara, I.: Behavior of mast cells in periodontal ligament associated with experimental tooth movement in rats. J.Dent.Res., 61(12):1447-1450, 1982.
63. Yamasaki, K.: The role of cAMP, calcium and

prostaglandins in the induction of osteoclastic bone resorption associated with experimental tooth movement. J.Dent.Res.,62(8):877-881,1983.

64.Yamasaki,K.,Shibata,Y.,Imai,S.,Tani,Y.,Shibasaki,Y.,Fukuhara,T.: Clinical application of prostoglandin E₁ (PGE₁) upon orthodontic tooth movement. Am.J.Orthod.,85(6):508-518,1984.

65.Yamasaki,K.,Shibata,Y.,Fukuhara,T.: The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (Macaca fuscata). J.Dent.Res.,61(12):1444-1446,1982.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Birliği