

BUSE BAŞAK FEYİZÖĞLÜ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

ORTODONTİK KUVVETLERİN SAĞLIKLI VE
PERİODONTİTİSLİ DOKULARDA MEYDANA
GETİRDİĞİ DEĞİŞİKLİKLERİN SIÇANLAR ÜZERİNDE
İNCELENMESİ

BUSE BAŞAK FEYİZOĞLU

DANIŞMAN
PROF. DR. A. GÜLDEN IŞIK

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2022

BEYAN

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

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden sürekli faydalanma fırsatı bulduğum, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Ayşen Gülden Işık'a,

Mesleki ve hayata dair öğütleriyle bana yol gösteren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Funda Yalçın'a,

Tez çalışmamda tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Vakur OLGAÇ'a

Tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve yazımında büyük katkı sağlayan, birikimlerinden faydalanmama izin veren Prof. Dr. Ülkü Başer'e,

Doktora eğitimim boyunca mesleki tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan Doç. Dr. Ali Çekici'ye,

Doktora eğitimim boyunca bir süre birlikte çalışma ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Utku Onan, Prof. Dr. Serdar Çintan ve Prof Dr. Korkud Demirel'e,

Mesleki tecrübelerinden yararlanmış olduğum değerli hocalarım Prof Dr. Erhan Fıratlı, Doç. Dr. Emine Çiftçiabaşı ve Doç.Dr. Duygu Yaman'a,

Tezimin planlanmasında, laboratuvar aşamalarında ve yazım sürecinde desteğini esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Süheyla Kaya'ya,

Doktora eğitimim sayesinde tanıdığım, tez çalışmam sırasında desteklerini her anlamda hissettiğim, en değerli kazançlarımdan canım dostlarım Dr. Dt. Hande Sarıcan Vaycan ve Dt. Yasemin Çelenk'e,

Doktora eğitimimin en güzel zamanlarını birlikte geçirdiğimiz, birlikte mesleği öğrendiğimiz cuma mavisii arkadaşlarıma,

Hayat boyu sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan, en büyük şansım aileme,

Her zaman yanımda olan, varlığıyla bana güç veren değerli eşim Mehmet Sedat Feyizoğlu'na teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 29390

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PERİODONTAL DOKULAR	3
2.1.1. Periodontal Ligament.....	3
2.1.1.1. Periodontal Ligamentin Yapısı	3
2.1.1.2. Periodontal Ligamentin Hücreleri.....	4
2.1.1.3. Periodontal Ligamentin Görevleri.....	4
2.1.2. Sement.....	4
2.1.2.1. Sement Tipleri.....	5
2.1.2.2. Sement Hücreleri.....	5
2.1.2.3. Sementin Görevleri	5
2.1.3. Dişeti	6
2.1.3.1. Dişeti Epiteli.....	6
2.1.3.2. Epitel ile Bağ Dokusu birleşimi	8
2.1.3.3. Diş eti Bağ Dokusu (Lamina Propria).....	8
2.1.4. Kemik.....	9
2.1.4.1. Kemik Hücreleri.....	10
2.1.4.1.1. Osteoblast.....	10
2.1.4.2. Kemik Metabolizması ve RANK/RANKL/OPG Sistemi	11
2.2. PERİODONTİTİS.....	11
2.2.1. Patogenez	12

2.2.2. Konak Yanıtı	13
2.2.3. Kemik Yıkımı	15
2.3. ORTODONTİK HAREKETİN BİYOLOJİSİ	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Gereç	20
3.2. Yöntem.....	21
3.2.1. Deney Hayvanları ve Grupları	21
3.2.2. Çalışma Planı ve Akış Şeması	21
3.2.2.1. Deneysel Periodontitis Oluşturulması	22
3.2.2.2. Ortodontik Aparey Uygulanması	22
3.2.3. Değerlendirme.....	23
3.2.3.1. Ortodontik apareylerin stabilizasyonunun değerlendirilmesi	23
3.2.3.2. Diş hareketi ölçümü	23
3.2.3.3. Histolojik Değerlendirme	24
3.2.3.4. İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Değerlendirme	24
3.2.3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Hareket miktarı bulguları.....	25
4.1.1. Deney ve kontrol sahalarında ölçülen ortodontik hareket miktarlarının karşılaştırılması	25
4.2. Histolojik değerlendirmelere ait bulgular	26
4.2.1. Hematoksilen eozin ile hazırlanan preparatların histopatolojik görüntüleri	26
4.2.2. Hematoksilen eozin ile elde edilen preparatlardan ölçülen periodontal aralık genişliği (PAG) bulguları.....	31
4.2.2.1. Hematoksilen eozin ile elde edilen preparatlardan mesial alanda ölçülen periodontal aralık genişliği (PAG) bulguları.....	31
4.2.2.2. Hematoksilen eozin ile elde edilen preparatlardan distal alanda ölçülen periodontal aralık genişliği (PAG) bulguları.....	32
4.3. İmmunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgular	34
4.3.1. İmmunohistokimyasal yöntemle hazırlanan preparatların histopatolojik görüntüleri.....	34
4.3.2. RANKL antikoruna ilişkin bulgular	44

4.3.2.1. RANKL immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim	44
4.3.2.2. RANKL immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim	46
4.3.3. RANK antikoruna ilişkin bulgular	47
4.3.3.1. RANK immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim	47
4.3.3.2. RANK immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim	49
4.3.4. OPG antikoruna ilişkin bulgular	51
4.3.4.1. OPG immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim	51
4.3.4.2. OPG immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim	53
4.3.5. RANK, RANKL ve OPG antikorlarının immunohistokimyasal yöntemle elde edilen mesial ve distal alanlardaki bulgularının karşılaştırılması	55
5. TARTIŞMA	56
5.1. Yöntemin Tartışılması	56
5.2. Bulguların Tartışılması	59
6. SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	67
HAM VERİLER	83
ETİK KURUL KARARI	86
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	87
ÖZGEÇMİŞ	88

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Deney ve kontrol sahalarında ölçülen ortodontik hareket miktarlarının karşılaştırılmasını gösteren tablo	26
Tablo 4-2: Deney ve kontrol taraflarında mesial alanlarda ölçülen periodontal aralık genişliklerinin (PAG) karşılaştırılmasını gösteren tablo	32
Tablo 4-3: Deney ve kontrol taraflarında distal alanlarda ölçülen periodontal aralık genişliklerinin (PAG) karşılaştırılmasını gösteren tablo	33
Tablo 4-4: RANKL immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo	45
Tablo 4-5: RANKL immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo	46
Tablo 4-6: RANK immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo	48
Tablo 4-7: RANK immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo.....	50
Tablo 4-8: OPG immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo	52
Tablo 4-9: OPG immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo	54
Tablo 4-10: RANK, RANKL ve OPG antikorlarının immunohistokimyasal yöntemle elde edilen mesial ve distal alanlardaki bulgularının karşılaştırılmasını gösteren tablo.	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1: Akış Şeması.....	22
Şekil 4-1: Deney ve kontrol sahalarında ölçülen ortodontik hareket miktarının zaman dilimlerine göre dağılımını gösteren grafik	25
Şekil 4-2: 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü.....	27
Şekil 4-3: 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının görüntüsü.....	27
Şekil 4-4: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü.....	28
Şekil 4-5: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü.....	28
Şekil 4-6: 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının görüntüsü.....	29
Şekil 4-7: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü.....	29
Şekil 4-8: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü.....	30
Şekil 4-9: 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının görüntüsü.....	30
Şekil 4-10: Deney ve kontrol sahalarında mesial ve distal alanlarda ölçülen periodontal aralık genişliğinin zamana göre dağılımını gösteren grafik.....	31
Şekil 4-11: 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	34
Şekil 4-12: 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	35
Şekil 4-13: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	35
Şekil 4-14: 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	36
Şekil 4-15: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	36
Şekil 4-16: 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	37
Şekil 4-17: 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü	37
Şekil 4-18: 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	38
Şekil 4-19: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü	38

Şekil 4-20: 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	39
Şekil 4-21: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	39
Şekil 4-22: 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü.....	40
Şekil 4-23: 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü	40
Şekil 4-24: 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü	41
Şekil 4-25: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü	41
Şekil 4-26: 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü	42
Şekil 4-27: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü	42
Şekil 4-28: 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü	43
Şekil 4-29: RANKL immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguları gösteren grafik	45
Şekil 4-30: RANKL immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguları gösteren grafik	47
Şekil 4-31: RANK immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguları gösteren grafik	49
Şekil 4-32: RANK immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguları gösteren grafik	51
Şekil 4-33: OPG immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguları gösteren grafik	53
Şekil 4-34: OPG immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguları gösteren grafik	55

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand

M-CSF: Makrofaj Koloni Stimülan Faktörz

TNF: Tümör Nekroz Faktör

RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B

OPG: Osteoprotegerin

İL: İnterlökin

MIP: Makrofaj İnflamatuvar Protein

SDF: Stromal Kökenli Faktör

MMP: Matriks Metalloproteinaz

PAMP: Patojen İle İlgili Moleküler Kalıp

PRR: Kalıp Tanıma Reseptörü

TLR: Toll Benzeri Reseptör

INF: İnterferon

PGE2: Prostaglandin E2

TGF: Transforming Büyüme Faktörü

TIMP: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri

Th: Yardımcı T

BMP: Kemik Morfogenetik Proteini

PDGH: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

CSF: Koloni Stimülan Faktör

SP: Substans P

NO: Nitrik Oksit

eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz

MEPE: Matriks Ekstrasellüler Fosfoglikoprotein

VEGF: Damarsal Endotelyal Büyüme Faktörü

OHM: Ortodontik Hareket Miktarı

PAG: Periodontal Aralık Genişliği



ÖZET

Feyizoğlu, B.B. (2022). Ortodontik Kuvvetlerin Sağlıklı ve Periodontitisli Dokularda Meydana Getirdiği Değişikliklerin Sıçanlar Üzerinde İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul.

Çalışmamızda optimum ortodontik kuvvetin başlangıç fazında sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyumda meydana getirdiği değişikliklerin histomorfometrik ve immunohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi ve birbirleriyle karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu sebeple 36 tane Wistar türü sıçan ile split mouth bir çalışma düzeneği planlanmıştır. Sıçanlar her grupta 12 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Tüm hayvanların üst çenelerinin sol tarafı deney tarafı, karşıt taraf ise kontrol tarafı olarak belirlenmiştir. İlk olarak deney taraflarında bulunan ikinci büyük azı dişlerine ipek ligatur bağlanarak 14 gün beklenmiş, bu sayede bölgede deneysel periodontitis oluşumu hedeflenmiştir. 14 gün sonunda ligatürler çıkarılmış, üst çene her iki taraf büyük azı dişlerine 10 cN kuvvet uygulayan ortodontik apareyler uygulanmıştır. 1. grup hayvanlar 1. günde, 2. grup hayvanlar 7. günde, 3. grup hayvanlar ise 14. günde sakrifiye edilmiştir. Deneyin 0. günü ve sakrifikasyon günlerinde deney ve kontrol sahalarındaki kesici ve 1. büyük azı dişleri arası mesafe ölçülerek ortodontik hareket miktarı (OHM) saptanmıştır. Sakrifikasyon sonrası üst çene 2. büyük azı dişlerinin mesiobukkal kökleri immunohistokimyasal ve histomorfometrik olarak incelenmiştir. Sonuç olarak deney ve kontrol taraflarında ortodontik hareket miktarı, periodontal aralık genişliği, RANK ve RANKL antikor bulgularının karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. OPG antikoru için mesial bölgede deney ve kontrol tarafı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ve bu fark kontrol tarafı lehinedir.

Optimum ortodontik kuvvet uygulamasının sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyumda meydana getirdiği değişimlerin sıçanlar üzerinde incelenmesi ve karşılaştırılması sonucunda, OPG antikorunun sıkışma alanında 14. gün bulguları dışında deney ve kontrol tarafları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durum klinik ile ilişkilendirildiğinde optimum ortodontik kuvvet uygulanmasının ortodontik hareketin başlangıç fazı boyunca periodontitis hikayesi varlığında periodontal dokularda ilave bir yıkıma sebep olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: periodontitis, ortodontik diş hareketi, rat, RANKL, ortodontik kuvvet

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 29390

ABSTRACT

Feyizoğlu, B.B. (2022). Evaluation of the changes caused by orthodontic force on healthy and periodontally compromised tissues. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Periodontology, PhD thesis. İstanbul.

In our study, we aimed to investigate and compare the changes caused by optimum orthodontic forces in the initial phase on healthy and diseased periodontium through histomorphometric and immunohistochemical methods. For this reason, a split mouth study design was planned with 36 Wistar rats. Rats were divided into 3 groups with 12 animals in each group. The left side of the upper jaws of all animals were determined as the experimental side, and the opposite side as the control. To induce experimental periodontitis, silk ligatures were placed around the second molars in the experimental sides and maintained for 14 days. After removal of the ligatures, orthodontic appliances applying 10 cN force were placed to the maxillary molars on both sides. Rats in the 1st group were sacrificed after the 1st day of appliance, the 2nd group of animals on the 7th day and the 3rd group on the 14th day. Distance between the incisor and the 1st molar was measured at day 0 and sacrifice day on both sides in order to determine the quantity of orthodontic tooth movement. After sacrifice, the mesiobuccal roots of the maxillary second molars were examined immunohistochemically and histomorphometrically. No statistically significant difference was found as a result of the comparison between experimental and control sides regarding the amount of orthodontic movement, periodontal ligament width, RANK and RANKL antibody findings. There is a statistically significant difference in the mesial region for the OPG antibody when the experimental and control sides are compared, and this difference is in favor of the control side.

As a result of the examination and comparison of the changes caused by the optimum orthodontic force application in healthy and diseased periodontium in rats, no significant difference was observed between the experimental and control sides, except for the findings of the OPG antibody on day 14 in the pressure region. In association with clinical practice, it was concluded that the application of optimum orthodontic force did not cause additional destruction on periodontal tissues during the initial phase of orthodontic movement in the presence of a history of periodontitis.

Key Words: periodontitis, orthodontic tooth movement, rat, RANKL, orthodontic force

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 29390

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis; disbiyotik plak biofilmi ile ilişkili, diş destek dokularının ilerleyici yıkımı ile karakterize kronik multifaktoriyel inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca özellikleri periodontal dokularda kayıp, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanamasıdır. Klinikte ataşman kaybı, radyografide ise alveolar kemik kaybı ile karakterizedir.¹ Periodontitisin hafif ve orta seyreden formları sıklıkla yetişkin popülasyonda görülmektedir. Ağır seyreden periodontitisin görülme sıklığı ise otuzlu, kırklı yaşlarda artmakta, 65 yaş ve üstü yetişkinlerde ise %10'lara ulaşmaktadır.²⁻⁴

Günümüzde ortodontik tedavi ihtiyacı duyan yetişkin hastaların sayısı gittikçe artmaktadır.⁵⁻⁷ Ortodontik tedavi öncesi periodontal dokuların sağlıklı olması öncelikli olarak gerekliliktir. Tedavi devam ederken ve sonrasında da periodontal dokuların sağlığının devamlılığı çok önemlidir. Bu durum periodontal hastalık geçmişi olan ve periodontal doku kaybı olan hastaların ortodontik tedavi göremeyeceği anlamına gelmemektedir.⁸

Ortodontik kuvvet ile periodontal dokuların yeniden şekillenmesi sonucu ortodontik diş hareketi oluşur. Uygun şekilde ortodontik kuvvet seçimi ve uygulanması ile istenilen doku cevabı ve hareket miktarı sağlanabilir. Ters durumda ise periodontal dokularda yıkım meydana gelebilir. Periodontal doku kaybı olan fakat sağlıklı periodonsiyuma sahip hastalarda da ortodontik hareketin biyolojik süreçleri aynı şekilde gerçekleşmektedir.⁹

Periodontal doku kaybı olan dişlerde ortodontik kuvvetin etkisini araştırmak amacıyla bir çok hayvan çalışması yapılmıştır. Ericsson ve arkadaşları köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada sağlıklı ve hastalıklı periodontal dokuların ortodontik kuvvete farklı yanıt verdiği sonucuna ulaşmıştır. Fakat dokular da kayıp olmasına rağmen sağlıklı bir periodonsiyumda ortodontik kuvvet uygulamasının ek ataşman kaybına yol açmadığını bildirmişlerdir.¹⁰ Literatürde aynı zamanda inflamasyon ve aktif periodontal cebi olan dişlerde ortodontik kuvvet uygulamasının ataşman kaybını arttırdığını belirten çalışmalar da mevcuttur.^{11,12} Zasciurinskiene ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı sistematik derlemeye göre ise periodontal problemi olan hastalarda ortodontik tedavi uygulamaları ilgi gören bir alan olsa da bu konuda ortodontik tedaviyi

destekleyici bilimsel kanıt sunan titiz çalışmalar mevcut değildir. Yazarlar derlemede incelenen kontrollü çalışmalar sonucunda periodontal problemlilerdentisyonda ortodontik tedavinin durumu iyileştirdiği veya kötüleştirdiğine dair bir kanıt bulunamadığını bildirimişlerdir.¹³

Bu doktora tez çalışmamızın amaçları 1) periodontitis sonucu destek doku kaybı olan dişlere uygulanan optimum düzeydeki ortodontik kuvvetin ilgili dokularda meydana getirdiği değişikliklerin incelenmesi; 2) ortodontik kuvvetlerin sağlıklı periodontal dokuda ve periodontitisli dokularda meydana getirdiği değişikliklerin histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak karşılaştırılması; 3) periodontitis sonucu destek doku kaybı olan dişlere uygulanan ortodontik kuvvet sonucu meydana gelen diş hareketinin fazlarından başlangıç fazının biyolojik özelliklerinin ortaya konmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONTAL DOKULAR

Periodonsiyum; ikisi yumuşak (periodontal ligament ve diş eti) ikisi ise sert dokudan (kemik ve sement) oluşan karmaşık yapıda bir organdır.¹⁴ Bu dokuların herbiri kendine özgü yapısal özelliklere sahiptir ve bu özellikler sayesinde farklı işlevleri vardır. Aynı zamanda birbirleriyle etkileşim ve uyum içinde çalışırlar.^{15,16}

2.1.1. Periodontal Ligament

Periodontal ligament, soketi oluşturan kemik ve diş kökünü çevreleyen sement arasında bulunan sıkı, fibröz nitelikte bağ dokusu yapısıdır. Alveol kreti tarafında dişeti bağ dokusu ile devam ederken, foramen apikalede diş pulpası ile devam eder. Dişeti ile devamlılık gingivitisten periodontitise geçiş açısından önem arz eder. Sağlıklı dokularda genişliği 0,15 ile 0,38 mm arasında değişir. En ince kısmı kökün orta bölgesine denk gelir ve kalınlığı yaşla birlikte azalır.^{17,18}

2.1.1.1. Periodontal Ligamentin Yapısı

Yapısında başlıca kollajen ve elastik fibriller, lenf ve kan damarları ile interstisyel sıvı bulunur. Hacimsel olarak %50-75'ini kollajen fibriller oluşturur. Fibriller aralarında gruplanarak sement ve alveol kemik arasında değişik yönlerde uzanan lifleri oluşturur.¹⁹

Periodontal ligament, iki ayrı sert doku arasında köprü görevi gören tek ligament sistemi olması bakımından vücuttaki birçok tendon ve ligament sisteminden ayrılır.²⁰ Büyük bir kısmı tip I ve tip III kollajen fibrillerden oluşan paralel fibril demetleri, sement ve kemiğin içine girerek Sharpey fibrilleri adını alırlar. Bu iki kollajen tipine aynı zamanda tip V, tip XII ve tip VI kollajen eşlik eder.^{18,21} Periodontal ligament fibrillerinin yaklaşık olarak %3 ünü ise oksitalan fibriller oluşturur. Sementten başlayarak periodontal ligament içinde değişik yönlerde doğru uzanım gösterirler ve genellikle kemiğe uzanmazlar.¹⁸ Tüm bu fibrillerin dizilimi gergin bir balık ağı formundadır.^{19,20}

Periodontal ligamentin hacimce önemli bir yere sahip diğer bileşeni ise temel maddedir. Temel madde başlıca proteoglikanlardan ve glikoproteinlerden meydana gelir.¹⁸

2.1.1.2. Periodontal Ligamentin Hücreleri

Önde gelen hücreleri fibroblastlardır. Periodontal ligament fibroblastları iğsi yapıda uzun hücrelerdir. Embriyolojik olarak dental folikülün ektomezenkimal dokusundan menşei alır. Kollajen yapımı, sentezlenmesi ve yıkımından sorumludur. Dikkat çeken özelliklerinin başında osteoklast oluşumunda rol oynamaları gelir. İnflamasyon varlığında periodontal ligament fibroblastları, osteoklast öncüsü hücrelerin reseptörlerine bağlanan sitokinler salgılar ve bu öncü hücrelerin olgun osteoklastlara dönüşümüne sebep olur.^{18,22,23}

Periodontal ligament ayrıca fibrosit, osteosit, makrofaj, osteoblast, sementoblast, Malassez epitel artıkları ve progenitör hücreleri de içerir. Hücresel açıdan zengin olması ve yenilenme kapasitesi sayesinde periodontal ligament, ortodontik kuvvet gibi dış etkenlere kolayca uyum sağlayabilmektedir.^{18,22,24}

2.1.1.3. Periodontal Ligamentin Görevleri

Periodontal ligament alveolar kemiği ve dişi birbirine bağlar. Başlıca görevi yer değiştirici kuvvetleri karşılayarak dişe destek sağlamak ve gelen aşırı oklüzal yükler sebebiyle dişe zarar gelmesini önlemektir. Aynı zamanda dişin fonksiyonel pozisyonuna ulaşmasını ve bu pozisyonu korumasını sağlar. İçerdiği hücreler ile kemik ve sement metabolizmasında rol alır. Doku tamir ve rejenerasyonu için de hücre rezervuarıdır. Bir diğer önemli görevi ise içerdiği mekanoreseptörler sayesinde çiğneme sırasında çenelerin uygun pozisyonlara getirilmesinde rol oynamasıdır.¹⁸

2.1.2. Sement

Sement diş kökünü çevreleyen kemik benzeri, damarsız yapıda bir dokudur. Yaklaşık olarak %50'si hidroksiapatit kristallerinden oluşurken, kalan %50'si ise organik kollajen ve matriks proteinlerinden oluşur. Organik yapının %90'ı tip I kollajenden oluşurken aynı zamanda tip III ve tip XII kollajen de içerir. Protein olarak ise kemik siyaloproteini, osteopontin, osteokalsin ve osteonektin bulunur.¹⁴

2.1.2.1. Sement Tipleri

Sement, hücre içerip içermemesi ve ekstrinsik veya intrinsik fibril içeriği açısından gruplara ayrılır. Bu gruplar hem işlev hem de bulundukları yer açısından farklılık gösterir.^{17,25}

Hücresiz ekstrinsik fibrilli sement dişin servikal yarısında bulunur. İçeriğindeki çok sayıda Sharpey fibrilleri sayesinde dişin kemik ile bağlantısında görev alır. Sement oluşumu sırasında üretilir ve birincil sement olarak da adlandırılır. Çok yavaş üretilmesi, sementosit içermemesi, paralel uzanan çok sayıda Sharpey fibrilli içermesi ile benzersiz bir dokudur.²⁶

Diş oklüzyona ulaştığı zaman hücreli sement oluşumu başlar. Hücreli sement kemiğe benzer bir dokudur, daha apikalde ve daha hızlı üretilir. Hücreli intrinsik fibrilli sement veya sekonder sement ise kök oluşumu yarlandıktan sonra sementoblastların daha az mineralize sement üretimine başlamasıyla oluşan sement dokusudur. Kökün apikal bölgesinde ve furkasyon bölgelerinde bulunur. Dişin oklüzal konumunun korunmasında görevlidir. Aynı zamanda kök kırıklarında ve rezorpsiyonlarda tamir amacıyla üretilir. Hücresiz ve fibrilsiz sement dokusu ise servikal minede ve kök yüzeyinin servikal bölümlerinde bulunması olası, fibril ve hücre içermeyen bir dokudur. İşlevi tam olarak bilinmemektedir.^{17,25,27}

2.1.2.2. Sement Hücreleri

Sementoblastlar sement üretiminden sorumlu hücrelerdir. Dental folikülün mezenkimal hücrelerinden uygun uyaranlar varlığında farklılaşarak meydana gelirler. Sement üretimi döneminde aktif rol alırlarken, diş oklüzyona ulaştığında yara iyileşmesi gibi özel durumlar dışında sınırlı işleve sahiptirler.^{28,29}

Hücreli sement üretimi sırasında sementoblastlar sementoid adı verilen mineralize olmayan ekstrasellüler bir matriks salgılar. Bu salgılanma sırasında sementoblastlar da salgıladıkları sementoid dokusu içinde hapsolurlar ve sementositlere dönüşürler. Sementositler bulundukları lakünalar içinde dendritik uzantıları sayesinde osteositlere benzer bir ağ ile haberleşebilirler.³⁰

2.1.2.3. Sementin Görevleri

Sement diş kökü ve alveol kemiği arasında uzanan periodontal ligament fibrillerinin kök yüzeyinde tutunduğu dokudur. Aynı zamanda dişlerin oklüzal

konumunu korumasında rol oynar. Kök rezorpsiyonu veya kök kırıklarında tamirden sorumludur ve pulpanın korunmasında görevlidir.²⁶

2.1.3. Dişeti

Ağız içini kaplayan mukoza; çiğneyici mukoza, özelleşmiş mukoza ve örtücü mukoza olmak üzere üçe ayrılır. Dişeti çiğneyici mukozanın bir parçasıdır. Alveol kemiğini ve dişlerin servikal kısmını örter. Sağlıklı durumda soluk pembe renkte, sıkı formda ve portakal kabuğu görünümüne sahiptir. Anatomik olarak; serbest dişeti, yapışık dişeti ve interdental dişeti olmak üzere üç kısımda incelenir. Histolojik olarak ise en üst katmanını epitel doku oluştururken onun altında ise lamina propria adı verilen bağ doku mevcuttur.^{31,32}

2.1.3.1. Dişeti Epiteli

Yerine ve içeriğine göre oral epitel, oluk epiteli ve bağlantı epiteli olmak üzere üç farklı tipi vardır.

Oral epitel, mukogingival birleşimden dişeti kret tepesine kadar uzanır ve hem yapışık hem de serbest dişetini kaplar. Genellikle 0,2-0,3 mm kalınlığındadır. Kendi içinde serbest dişeti ve yapışık dişeti olarak ayrılır. Yapısal olarak squamoz hücreli keratinize bir dokudur ve dört tabaka içermektedir. Bunlar; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve en üstte bulunan stratum corneumdur.^{16,33}

Oluk epiteli dişeti oluşunu örter ve dişeti kret tepesinden bağlantı epitelinin koronal kısmına kadar uzanır. Dişeti oluşu sağlıklı durumda ortalama 0,5 mm derinliğe sahiptir ve diş çene çevre sarar. Oluk epiteli normal şartlar altında keratinize değildir fakat ağız boşluğuna açıldığında veya bakteri florası tamamen elimine edildiğinde keratinize olabilme potansiyeline sahiptir. Bağlantı epitelinin aksine polimorfonükleer lökositler bakımından daha fakirdir ve daha az geçirgendir.^{16,34}

Bağlantı epiteli ise koronalde dişeti oluşu tabanıyla, apikalde ise bağ dokusu ile sınırlı; sağlıklı halde genellikle 2 mm uzunluğunda özel bir epitel dokudur. Koronalde 15-30 hücre kalınlığındayken, apikale doğru incilir ve bu kalınlık 1-3 hücreye kadar düşer. Çizgili, skuamoz, non-keratinize yapıdadır ve sadece iki katmandan oluşmaktadır; bunlar bazal ve suprabazal tabakalardır. Dişeti oluşu ile periodontal bağ dokular arasında yer alması sebebiyle, hem doku homeostazisinin sağlanmasında hem

de mikroorganizmalara ve onların ürünlerine karşı savunmada stratejik bir konuma ve öneme sahiptir.³⁵

Bağlantı epiteli diş minesi ile dişeti arasında sıkı bir bağ oluşturur. Bu sıkı bağ patojenlere karşı bir bariyer görevi görürken aynı zamanda gerekli moleküllerin diffüzyonuna da müsaade etmektedir. Bağlantı epitelinin tabanındaki hücreler ile dişeti bağ dokusu yani lamina proprianın arasında external basal lamina adı da verilen bir membran vardır. Aynı şekilde diş minesine direk bağlantıda olan bağlantı epiteli hücreleri ile diş minesi arasında da internal basal lamina adı verilen bir membran mevcuttur. Bu membranlar ile bağlantı hemidesmosomlar aracılığı ile sağlanmıştır. Internal basal lamina hemidesmosomlar ile birlikte epitelyal ataşmanı oluşturur.^{35,36}

Epitel doku etkin bir bariyer görevi görerek periodontal sağlığın korunmasında aktif bir rol oynar. Aynı zamanda antimikrobiyal peptitlerin üretilmesi ile çevresel uyarıların varlığında kemokin ve sitokinlerin salgılanması sonucunda da sağlık halinin devamlılığını sağlar.³⁷

2.1.3.1.1. Epitel Hücreleri

Dişeti epitelinin başlıca hücresi keratinositlerdir. Epitelin asıl görevi olan derindeki yapıların korunmasında ve bu sırada da dış ortamla gerekli alışverişin sağlanmasında keratinositlerin proliferasyonu ve farklılaşması büyük rol oynar. Keratinositler bazal tabakada ve suprabazal tabakada mitoz bölünme ile sürekli çoğalırlar. Yeni hücrelerin büyük bir kısmı yüzeye doğru göç ederken daha küçük bir grup bazal tabakada kalarak proliferasyona devam eder. Yüzeydeki tabakalara doğru göç ederken keratinositlerin içerisinde keratohyalin granülleri oluşmaya başlar ve hücrelerde belirgin bir şekilde düzleşme görülür. En yüzeydeki tabaka olan stratum corneumda ise artık keratinositler çekirdeklerini kaybetmiş, sık bir şekilde sıralanmış ve tamamen düzleşmişlerdir. Bu süreç sonucunda doku ortokeratinize olarak adlandırılır. Ancak dişeti epitelinin ancak bir kısmı ortokeratinizedir, oluk epiteli nonkeratinize veya parakeratinize iken bağlantı epiteli ise nonkeratinizedir.^{16,34}

Langerhans hücreleri genellikle stratum spinosum tabakasında yer alan retiküloendotelyal sistemin dendritik hücreleridir. Başlıca görevleri t-lenfositlere antijen sunarak savunmada yer almaktır.

Melanositler melanin sentezleyen dendritik hücrelerdir. Bazal ve spinoz tabakada bulunurlar.^{16,34}

Merkel hücreleri epitelin derin tabakalarında sinir sonlanmalarına yakın komşulukta bulunurlar. Mekanoreseptör görevi gören taktıl hücrelerdir. Kaynaklarını nöral kret veya epitelden aldıkları ile ilgili farklı görüşler vardır.^{16,38}

2.1.3.2. Epitel ile Bağ Dokusu birleşimi

Tabandaki epitel hücreleri ile alttaki bağ dokusu arasında bazal lamina adı verilen özelleşmiş bir yapı mevcuttur. Hücre alışverişi ve büyük moleküllerin geçişi sırasında bariyer görevi görür. Yapısal olarak dört tabakadan oluşmaktadır. En üstteki tabakayı bazal hücrelerin plazma membranları ve onların hemidesmozomları oluşturur. Hemen altında 30-50 nm genişliğinde lamina lusida ve onun altında da 30-60 nm genişliğinde lamina densa bulunur. Bu üç tabaka epitelyal kısma dahil olarak kabul edilir. Son tabaka olan retiküler tabaka ise fibriller ve non fibriller proteinler içeren bir bağ dokusu yapısıdır.¹⁶

2.1.3.3. Diş eti Bağ Dokusu (Lamina Propria)

Lamina propria kollajen fibrillerden, fibroblastlardan, damar ve sinirlerden ve ekstrasellüler matriksten oluşur. Yapısal olarak epitele komşu olan papiller tabaka ve periosta komşu retiküler tabaka şeklinde 2 tabakadan meydana gelmiştir.³⁴

2.1.3.3.1. Bağ Dokusu Hücreleri

Diş eti bağ dokusunun baskın hücresi hücre popülasyonun sayıca yaklaşık %65 ini oluşturan fibroblastlardır. Bağ dokusu matriksinin ve fibrillerin üretiminden sorumludur. İğsi yapıda oval çekirdekli hücrelerdir. Sitoplazmalarında gelişmiş yapıda granüllü endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı ve sayıca fazla ve büyük boyutta mitokondri mevcuttur. Ayrıca sitoplazmada tonofilamentleri andıran bir çok filament mevcuttur.^{31,39}

Mast hücreleri ekstrasellüler matriks bileşimini üretmekle görevli hücrelerdir. Aynı zamanda mikrovasküler sistemin işleyişini etkileyerek dokunun kanlanmasını düzenleyici vazoaktif maddelerin salgılanmasından da sorumludur.

Diş eti bağ dokusu aynı zamanda fagositozda görev alan ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan makrofajlar ve nötrofilik granülositler, lenfositler ve plazma hücreleri gibi inflamatuvar hücreler de içermektedir.³¹

2.1.3.3.2. Bağ Dokusu Fibrilleri

Bağ dokusu fibrilleri dört farklı gruba ayrılır. Bunlar kollajen fibriller, retiküler fibriller, oksitalan fibriller ve elastik fibrillerdir.

Baskın olan grup kollajen fibrillerdir. Demetler halinde kümelenerek kollajen lifleri oluştururlar. Diş eti ve periodontal ligamentte düzensiz olarak dağılan kollajen lifler de mevcuttur fakat bu liflerin büyük bir kısmı belirli yönlerde doğru gruplanarak lif demetleri oluşturmaktadır. Dokuda sonlanmalarına ve yönelimlerine göre sirküler lifler, dentogingival lifler , dentoperiosteal lifler ve transseptal lifler olarak dört gruba ayrılır. Bu lifler dişetin direncine, yapısal formuna ve bütünlüğünün sağlanmasına hizmet eder³¹. Sıkıca organize olmuş kollajen fibril demetlerinin hücresiz ekstrinsik fibrilli sement dokusunun içine uzanması ile bağlantı epitelinin hemen altında bulunan bağ dokusu ataşmanı oluşur.³⁴

Retiküler fibriller kan damarlarını çevreleyen gevşek bağ dokusunda yaygındır. Oksitalan fibriller ise periodontal ligamentte dişetinde olduğundan sayıca fazladır. Dişin uzun eksenine paralel yönelim izleyerek sement içinde sonlanırlar. Elastik fibriller diş eti bağ dokusunun ve periodontal ligamentin kan damarlarıyla ilişkili bölgelerinde ve örtücü mukozanın lamina propriasında bulunur.³¹

2.1.4. Kemik

Çene kemiklerinin alveoler kısımları; periost ile örtülü kortikal kemik, soketleri çevreleyen lamina kribriformis ve bunların arasında bulunan trabeküler yapıdaki kansellöz kemikten oluşur. Soketi çevreleyen kemik, periodontal ligament fibrillerinden ekstrinsik kollajen fibril uzantıları (Sharpey fibrilleri) içermesinden ötürü demetsi kemik olarak da adlandırılır.⁴⁰

2.1.4.1. Kemiğin Hücreleri

2.1.4.1.1. Osteoblast

Organik matriks üretiminden başlıca sorumlu hücreler olan osteoblastlar aynı zamanda kemiğin en aktif salgılama yapan hücreleridir. Genellikle kuboid veya hafif uzamış şekilde hücrelerdir.⁴⁰

Osteoblastlar tamamen farklılaşmış hücrelerdir, migrasyon ve proliferasyon yetenekleri mevcut değildir. Bu sebeple kemik oluşumu için ilgili bölgeye osteoprogenitör hücreler göç ederek bölgede osteoblastlara farklılaşırlar ve organik matrixi sentezlerler. Osteoblastlar aynı zamanda sentezlenen organik matrixin hidroksi apatit kristallerinin çökmesi ile mineralizasyonunun da kontrolünden sorumludur.³¹

Osteoblastlar osteoklast farklılaşmasında da önemli rol oynar. Osteoklast farklılaşması için gerekli olan iki sitokini; reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) salgılar. RANKL salgılamanın yanı sıra aynı zamanda RANKL etkinliği için uygun ortamı sağlayarak osteoklast öncülerinin farklılaşma sürecine katkı sağlar.⁴¹

Görevini tamamlamış osteoblast hücreleri sentez özelliği olmayan kemik örtücü hücrelere veya osteositlere dönüşür.³¹

2.1.4.1.2. Osteosit

Osteositler yıldız şeklinde ve çok sayıda dendritik uzantıya sahip hücrelerdir. Hücre gövdeleri kemiğin mineralize matriksinin içinde Hawship lakünaları denilen boşluklarda bulunurken dendritik uzantıları ise kanaliküli adı verilen kemik içindeki kanallarda bulunur. Osteositler; komşu osteositlere, kemik yüzeyini örtücü hücrelere, osteoblastlara ve osteoklastlara *gap junction* türünde bağlantılar aracılığıyla bağlıdırlar. Hem dendritik uzantılarının uzama ve kısalma hareketleri hem de hücre gövdelerinin lakünalar içerisindeki dalgalanma hareketleri göstermiştir ki osteositler eskiden düşünüldüğü gibi harketsiz ve inaktif hücreler değildir.⁴²⁻⁴⁴

Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki kemik yıkımına neden olan osteoklast hücrelerinin farklılaşması osteositler tarafından salgılanana RANKL sitokini aracılığıyla meydana gelmektedir. Yani osteositler aslında kemiğin yeniden şekillenmesini yönetici hücrelerdendir.⁴⁵⁻⁴⁹

2.1.4.1.3. Osteoklast

Monosit/makrofaj soyundan gelen kemiğin yıkım hücreleridir. Büyük, hareketli ve çok çekirdekli hücrelerdir. Kemik iliğindeki osteoklast öncüsü hücrelerden belli sinyaller ve sitokinler aracılığıyla olgun osteoklastlar meydana gelir. Osteoklastalar kemik yıkımı için kemik yüzeyine podozomları ile sıkıca tutunur. Salgıladıkları hidroklorik asit ile sert doku yıkımı meydana gelirken, organik matriks ise salgıladıkları proteolitik enzimler sayesinde yıkılır. Yıkım süreçleri sonucunda kemikteki özellikli boşluklar olan Hawship lakünalarını meydana getirirler.^{31,50,51}

2.1.4.2. Kemik Metabolizması ve RANK/RANKL/OPG Sistemi

Kemik yaşam boyu yeniden şekillenen dinamik bir dokudur. Kemik şekillenmesi osteoblastların organik matriks üretimi ile osteoklastların kemik yıkımı sonucu meydana gelen dinamik ve dengeli bir süreçler bütünüdür. Bu süreçlerin meydana gelmesinde bir çok reseptör ve mediatör rol alır. RANKL, tümör nekrozis faktör (TNF) ailesinin bir üyesidir ve osteoklast öncüsü hücrelerin osteoklastlara farklılaşmasını sağlar. RANK osteoklast öncüsü hücrelerin membranları üzerinde bulunan bir reseptördür. Bu reseptöre bağlanan RANKL ile osteoklast öncüsü hücre olgun osteoklast hücresine farklılaşır. Osteoprotegerin (OPG) ise RANKL için bir tuzak reseptördür ve RANK ile bağlanmasını, dolayısıyla osteoklast oluşumunu önler. TNF reseptör ailesinin bir üyesidir ve kemik yıkımının önde gelen inhibitörlerindendir. Artmış RANKL veya azalmış OPG seviyeleri kemik yıkımı lehine bir tablo oluştururken bunun tam tersi durumlar ise kemik yıkımının kemik yapımına göre daha az olması sonucunu doğurur.^{52,53,62,63,54-61}

2.2. PERİODONTİTİS

Periodontitis; mikrobiyal dental plak varlığı ile oluşan, dişleri destekleyen dokularda ilerleyici yıkım ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik muayenede ataşman kaybı, dişeti kanaması, cep oluşumu gibi bulgularla karşımıza çıkarken, radyografide ise alveolar kemik kaybı olarak kendini gösterir.^{1,64}

2.2.1. Patogenez

Periodontitis; biofilm varlığı ve konak yanıtının etkileşimi sonucu gelişen, aynı zamanda hasta ile ilgili veya çevresel faktörlerle de modifiye olabilen, kemik ve bağ dokuda geri dönüşü olmayan yıkımlara sebep olan karmaşık bir hastalıktır. Periodontitisin patogenezinin anlaşılabilmesi için mikrobiyal ekosistemin, konağın bağışık inflamatuvar yanıtının, modifiye edici faktörlerin ayrıntılı ve sistemli bir şekilde açıklanması gereklidir.^{65,66}

Page ve Schroeder tarafından 1976 yılında yayınlanan çalışmada periodontitisin patogenezi ilk defa bir sisteme oturtulmuştur. Bu çalışmada periodontal sağlık halinden periodontitise geçiş histopatolojik olarak aşamalandırılmıştır. Bu aşamalar aslında konağın dental plak birikimine verdiği yanıt ile meydana gelmektedir. Birinci aşama başlangıç lezyonu olarak adlandırılır ve 2-4 günlük plak birikimi sonucundaki histolojik durumu ifade eder. Baskın hücreler nötrofillerdir. Bunu takiben bir hafta boyunca sürekli varolan plak sonucunda erken lezyon gelişir. Bu aşama klinikte diş eti iltihabının erken belirtilerine denk gelmektedir. Baskın hücreler bu sefer makrofajlar ve T lenfositlerdir. Yerleşik lezyona geçiş ise biyofilm miktarı ve içeriği, konağa ait faktörler gibi bir çok faktöre bağlıdır. Klinikte kronik diş eti iltihabına denk gelen safhadır. Baskın hücreler plazma hücrelerdir. Bu evreye kadar plak kontrolü etkin olarak sağlandığında sağlıklı duruma geri dönüş olanağı vardır. Ancak ileri lezyon olarak adlandırılan 4. aşamaya geçildiğinde durum farklılaşır. Bu aşamada doku yıkımı periodontal ligament ve alveol kemiğine uzanmıştır. Klinik olarak periodontitis aşamasına geçilmiştir.⁶⁷

Page ve Schroeder'in çalışmalarını yayınladıkları o yıllarda, periodontitis ile ilişkilendirilen bakterilerin hangileri olduğu veya bu bakterilerin rolleri ile ilgili bilgiler çok sınırlıydı. Buna rağmen araştırmacılar çalışmalarında periodontitis oluşumu için bakterilerin varlığının gerekli olduğu fakat yeterli olmadığını bildirdiler. Yerleşik lezyonun her koşulda periodontitise ilerlemediğini, bazı olgularda belirsiz süre ile stabil kaldığını gözlemlediler. Bu durum ise periodontitis oluşumunda, seyrinde ve seviyesinde konak yanıtının anahtar rol oynadığı sonucunu ortaya çıkardı.⁶⁷

1997 yılında Page ve Kornman tarafından yapılan çalışmada patogenez ile ilgili klasik bir model şematize edilmiştir. Bu modelde biofilm ile konak yanıtın birbirlerine bağımlı ilişkisi ve bu durumun sonucunda bağ dokusu ve kemikte meydana gelen

değişimlerle hastalığın ilerleyişi anlatılmıştır. Aynı zamanda bu sürece etki eden genetik, çevresel ve kazanılmış risk faktörlerine de yer verilmiştir.⁶⁸

Socransky ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınlanan çalışmasında periodontitis patogeneğinde rol oynanayan kırmızı kompleks bakterileri tanımlanmıştır. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* bakterileri periodontitis oluşumunun önde gelen sorumluları olarak belirtilmiştir.⁶⁹ Kırmızı kompleks bakterileri sonraki bir çok çalışmada da güncellemeler ile birlikte periodontitisin başlıca etkenlerinden biri olarak geçmektedir.⁷⁰⁻⁷² Daha sonra yapılan çalışmalarda ise bakterilerin tek başlarına periodontitis oluşumunu ve konak yanıtını tetiklemediği, bu sürecin aslında çok daha fazla türde mikroorganizmanın sinerjisi ve disbiyozis oluşturması sonucu meydana geldiği kabul edilmiştir. Ekolojik olarak dengede olan biofilmin ve dolayısıyla periodontal doku homeostazisinin bu olaylar sonucu bozulması ile konak yanıtının uyarıldığı ve periodontal hastalığın ilerlediği açıklanmıştır.⁷³⁻⁸⁰

Periodontal sağlık halinden hastalık haline geçiş, ağız içi simbiyotik mikroorganizma topluluğunun dramatik bir şekilde disbiyotik bir topluluk haline geçişi ile ilişkilendirilmektedir.^{81,82} Disbiyozis, ekosistem içerisindeki mikroorganizmaların patojen olanlarının sayısının artması ve/veya yararlı olanların sayısının azalması ile dengenin bozulması sonucu meydana gelen durumdur.⁸³⁻⁸⁵ Disbiyozisin sebepleri arasında oral hijyen eksikliği, diyabet gibi hastalıklar, genetik farklılıklar, sigara, bağışıklık sistemi ile ilgili faktörler, diyet, tükürük akış hızı ve proteinleri, antibiyotik kullanımı gibi faktörler sayılmaktadır.^{86,87} Aynı zamanda belli düşük yoğunluktaki patojenlerin, özellikle *Porphyromonas gingivalis* in simbiyotik bir mikroorganizma topluluğunu yeniden şekillendirerek disbiyotik hale dönüşmesine ve bunun sonucunda da inflamasyonun uyarılmasına sebep olduğu şeklinde açıklanan “anahtar patojen teorisi” mevcuttur.^{88,89} Hajishengallis ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada *Porphyromonas gingivalis* in germ-free farelerde tek başına periodontitis oluşturamazken, normal farelerde düşük yoğunlukta dahi simbiyotik mikroorganizma topluluğunu disbiyotik hale dönüştürerek inflamasyonu tetiklediği gözlenmiştir.⁹⁰

2.2.2. Konak Yanıtı

Bütün bu mikrobiyal etyolojik faktörler sonucu konak yanıtı olarak sırasıyla akut inflamatuvar yanıt, doğal bağışık yanıt ve kazanılmış bağışık yanıt ortaya çıkar.^{91,92}

İnflamatuvar yanıt genellikle koruma amaçlı ve tehlikenin eliminasyonu ile doku tamirinin başlamasına yönelik, bağışıklık hücreleri ve kan damarlarını içeren ilk yanıttır. Spesifik bir yanıt değildir.⁹¹ Sitokin ve kemokin salınımı ile gerekli hücrelerin bölgeye çağırılmasını sağlayan fizyolojik bir cevaptır.⁹³

Enfeksiyonun eliminasyonunun sağlanamaması ile doğal bağışık yanıt devreye girer. Mikroorganizmaların ve yabancı cisimlerin nötrofiller ve makrofajlar tarafından fagositozuyla karakterizedir. Bu fagositer hücrelerin yüzeylerinde konak hücrelerini ve bakterileri ayırt etmeye yarayan yüzey reseptörleri mevcuttur. Bu sayede bakterileri tanıyan fagositer hücrelerden aynı zamanda kemokinler salınarak bölgeye daha fazla fagositer hücre çağırılması sağlanır. Kompleman sistemi de aktiflenerek hem bölgeye bağışıklık hücrelerinin çağırılmasına katkıda bulunur hem de kompleman proteinleri spesifik bazı bakterileri direk yok eder.⁹³ Doğal bağışık yanıt katılan bölgedeki yerleşik hücreler; epitelyal hücreler, dişeti ve periodontal ligament fibroblastları, dendritik hücreler ve osteoblastlardır. Epitelyal hücreler interlökin-8 (IL-8) salgılayarak nötrofillerin bölgeye göçünü sağlar. Aynı zamanda monositlerin damar çeperine adhezyonunu artırır. Nötrofiller ile bölgede interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrosiz faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar ve periodontal doku yıkımı uyarılmış olur. Monositlerden de proinflamatuvar sitokinler salınırken aynı zamanda bölgede osteoklastlara farklılaşır. Dendritik hücrelerin en önemli görevi lenfositlere antijen sunmaktır. Fibroblastlar ise epitel bariyeri aşıldıktan sonra devreye girer ve sitokin salarak sürece katkıda bulunur. Dişeti fibroblastları IL-6, IL-8, TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein (MIP)- alfa ve stromal kökenli faktör (SDF)-1 salgılamak, periodontal ligament fibroblastları ise matriks metalloproteinazlar (MMPs), laminin-8/9, laminin-2/4, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve RANKL salgılar.⁹⁴ Doğal bağışıklık sistemi her antijeni tanıyorsa da, bir çok farklı mikroorganizmada bulunan ve genellikle yüksek derecede korunan belli bazı yapıları tanıyabilir. Bu yapılara patojen ile ilgili moleküler kalıp (PAMPs) adı verilir ve bir çok savunma hücresinde bulunan bu yapıları tanıyıcı reseptörler (PRRs) tarafından tanınırlar.⁹⁵ Bu reseptörler mikrobiyal bileşeni tanımlarken konağın kendine ait olan ve olmayan yapıları ve dolayısıyla tehlike sinyallerini de ayırt edebilirler. Bu sayede kommensal veya patojenik mikroorganizmaların etkin olarak tanınabilmesi ve gerektiği durumda kazanılmış bağışıklığın uyarılmasında da rol oynarlar.⁹⁶ PRRs aynı zamanda çözünebilir halde kanda da bulunur ve bu tanıma sonucunda kompleman yolları aktiflenir. PAMPs

tanınmasında önemli rol oynayan diğer bir grup ise *toll like reseptörler*dir (TLRs). TLRs tarafından tanımlanan PAMPs sonucunda da konak yanıtını düzenleyici bir çok sitokin ve molekül üretimi sağlanır.^{95,97}

Doğal katil hücreler sitotoksik lenfosit ailesinin bir üyesidir ve doğal bağışık yanıt sırasında önemli rol oynar. Hedef hücreleri direk olarak ya da indirek olarak proinflamatuvar sitokin salınımı ile (özellikle interferon gamma (INF- γ)) öldürebilir. Sadece patojenlere karşı savunmada değil aynı zamanda kazanılmış bağışık yanıtın aktivasyonunda ve otoimmün mekanizmaların düzenlenmesinde de rol oynar.⁹⁸

Periodontal hastalığın ilerleyişi ve doku yıkımının meydana gelmesi salgılanan sitokinlerin dengesiyle yakından ilişkilidir. Yüksek oranda proinflamatuvar sitokin, MMP ve prostoglandin E2 (PGE2) varlığı ile düşük oranda IL-10, transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) ve metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) varlığı sonucu doku ve kemik yıkımı lehine bir tablo oluşur.^{99,100}

Antijen sunucu hücreler ve salgılanan sitokinler sonucu kazanılmış bağışıklık uyarılır. CD4+ yardımcı T hücreleri kazanılmış bağışıklık sisteminin en önemli hücreleridir. Aktivasyon sonucu düzenleyici ve etki edici T hücre alt gruplarına dönüşürler. Bunların başlıcaları Th1, Th2, Th17, foliküler yardımcı T hücreleri(Tfh), düzenleyici T hücreleri(Tregs)dir. T hücrelerinin Th1 hücrelerine dönüşümünü uyaran başlıca sitokin IL-12 dir. Th1 hücreleri IL-1, IL-2, IL-12, TNF- α ve INF- γ salgılar ve hücrel bağışıklığın uyarılmasında rol oynar. Th2 hücreleri ise başlıca IL-10, IL-5, IL-6, IL-4, and IL-13 salgılar ve daha çok salgısal bağışıklıktan sorumludur. B hücrelerinin ve mast hücrelerinin aktivasyonu ile immunoglobülin E, IL-4, IL-5, IL-13 salgılanmasını sağlarlar.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

2.2.3. Kemik Yıkımı

Periodontitisin ilerlemesi ve konak yanıtı sonucunda kemik yıkımı meydana gelir. Bu mekanizmanın başlıca sorumluları RANKL, nükleer faktör kappa B (RANK) ve OPG proteinleridir. RANKL osteoblastlardan, fibroblastlardan, T ve B hücrelerinden salgılanır. Periodontal enfeksiyonda kemik yıkımından sorumlu olan RANKL kaynağı başlıca T ve B hücreleridir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, TNF- α , PGE2 de RANKL salınımını arttırarak osteoklastogenezi uyarır.¹⁰⁵⁻¹¹² RANKL salınımının artması ve OPG salınımının azalması ile kemik yıkımı süreci devam eder.

MMP-1, -8 ve -13 de tip I kollajenin; MMP-2 ve -9 ise denatüre kollajenin parçalanmasında rol oynayarak sürece katkıda bulunur.¹¹³

2.3. ORTODONTİK HAREKETİN BİYOLOJİSİ

Ortodontik tedavi sırasında diş hareketi, uygulanan kuvvete verilen biyolojik yanıtın sonucunda elde edilir. Fizyolojik koşullar altında meydana gelen yapım ve yıkım süreçleri, doku homeostazisini korumak amacıyla düşük derecede meydana gelmektedir. Dışarıdan uygulanan bir kuvvet bu dengeyi bozar ve remodelling sürecinin hızlanması ile diş hareketi meydana gelir^{114,115}.

Diş hareketiyle ilgili klasik histolojik çalışmalar sonucunda başlıca iki hipotez öne sürülmüştür. Bunlar baskı-gerilim teorisi ve alveolar kemiğin bükülmesi teorisidir¹¹⁴.

Baskı gerilim teorisine göre dişin kuronuna uygulanan kuvvet periodontal ligament aracılığıyla alveol kemiğine iletilir. Diş periodontal ligament içerisinde hareket eder ve bunun sonucunda baskı ve gerilim alanları oluşur. Baskı alanında periodontal ligament fibrilleri düzensizleşir, fibril üretiminde azalma görülür, kan akımı yavaşlar ve damarların daralmasıyla birlikte hücre bölünme hızı azalır. Gerilim alanında ise periodontal fibril demetlerinin gerilmesi sonucu oluşan sinyallerle kan akımında ve hücre bölünme hızında artış görülür¹¹⁴.

Alveoler kemiğin bükülme teorisi ise ilk olarak Farrar tarafından ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre ortodontik bir aparey aktive edildiğinde diş iletilen kuvvet aynı zamanda kuvvet uygulanan bölgenin çevre dokularına da iletilir. Bu kuvvetler de kemiği, diş ve periodontal ligamentin sert yapılarını bükerek. Kemik bükülmesini takip eden aktif biyolojik süreçler sonucunda da kemik yenilenmesi meydana gelir¹¹⁴.

2001'de Melsen tarafından üçüncü bir hipotez ortaya atılmıştır. Buna göre dişin hareket yönü tarafındaki periodontal ligament fibrilleri sıkışırken karşıt taraftaki fibriller esner. Baskı tarafındaki fibriller kuvvet yönündeki diş hareketine küçük bir direnç sağlar ve bu tarafta kuvvet alveol kemiğine iletilir. Karşıt tarafta ise kuvvet büyük oranda gerilen fibrillere iletilir. Bunların sonucunda ise kuvvetin iletiltiği alveol soket duvarında kemik yıkımı görülürken, gerilen fibrillerin kuvveti karşıladığı tarafta ise kemik yapımı görülür^{11,19}.

Burstone ortodontik hareketi üç fazda tanımlamıştır. Bunlardan ilki olan başlangıç fazı kuvvet uygulanmasından hemen sonra başlar ve 24-48 saat sürer. Bu fazdaki hareket büyük ölçüde dişin periodontal ligament aralığı içinde yer değiştirmesiyle oluşur. Bunu takiben 20-30 gün süren ikinci faz başlar. Duraksama fazı olan bu faz, uygulanan kuvvet sonucu damarlanmanın bozulması ve hipoksi oluşumu ile meydana gelen nekroz ve hyalinizasyon alanları ile karakterizedir. Diş hareketi çok azdır veya yoktur. Diş hareketinin oluşabilmesi için mononükleer fagositer sistem hücrelerinin bölgeye göçü ve hyalinize bölgelerin kaldırılması gerekir. Üçüncü faz olan duraksama sonrası fazda kemik remodelingi ve yeni damarların oluşumu ile diş hareketi görülür ^{114,116}.

Ortodontik kuvvetler ekstrasellüler matriksi, pulpayı, periodontal ligamenti, alveoler kemiği ve dişetini etkiler. Diş kuvvet uygulanmasını takiben diş periodontal aralıkta hareket eder. Dişin hareket ettiği yöndeki alan basınç alanı iken karşıt taraf ise gerilim kuvvetlerinin olduğu alandır. Bu basınç ve gerilim kuvvetleri direk ve indirek olarak çevre dokulardaki birçok farklı hücreden sitokin, nörotransmitter, MMP, büyüme faktörü gibi biyolojik ajanların salgılanmasını uyarır. Bu süreçlerin sonucunda gerilim alanlarında kemik yapımı, basınç alanlarında ise kemik yıkımı görülür. Dokunun yeniden şekillenmesi ile birlikte diş hareketi meydana gelir¹¹⁶.

Mekanik uyarı sırasında periodontal ligament ve kemik hücrelerinden salgılanan mediatörler ile birçok hücre grubu aktive olur. Periodontal ligament damar ve hücreden zengin, farklılaşmamış kök hücre içermesi açısından rejeneratif potansiyeli yüksek bir dokudur.¹¹⁷ Osteositlerden salgılanan kemik morfogenetik protein (BMP) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGH) ile periodontal ligamentteki öncü hücreler osteoblastlara farklılaşır. Rezorpsiyon bölgelerinde ise yine alveolar kemikteki osteositler ile periodontal ligamentteki osteoblast ve fibroblastlardan salgılanan koloni-stimulan faktör (CSF), RANKL, OPG ve BMP gibi mediatörler osteoklast öncülerini uyarır.¹¹⁵

Kemik yapım-yıkım süreçlerinde rol alan RANKL fibroblast ve osteoblast membranından eksprese edilir ve iki farklı reseptöre sahiptir. Bunlardan biri olan RANK osteoklast öncü hücrelerin membranlarından salınır ve RANKL ile bağlandığı zaman osteoklast öncü hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını sağlar. OPG ise RANKL için bir diğer reseptördür ve RANK ile rekabet eder. RANKL ile bağlandığı

zaman osteoklastlara farklılaşma sürecini engeller, osteoklast aktivasyonunu baskılar ve apoptozu uyarır. Ortodontik hareket sırasında baskı alanlarında RANKL artışı görülürken OPG düzeylerinde azalma meydana gelir ve böylece denge kemik yıkımı yönünde bozulmuş olur.¹¹⁸⁻¹²⁰

Ortodontik kuvvetler sonucu oluşan dokunun yeniden yapılanma süreci inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesiyle başlar. Peridontal ligamentte gelişen inflamasyon sonucu inflamatuvar sitokinlerin ilgili bölgede artışı görülür. Özellikle dişeti oluşu sıvısında IL-1 β , IL-6, Substans P (SP), PGE2 ve TNF- α düzeyleri artar. Bu artış ortodontik hareketin erken döneminde görülürken ilerleyen dönemlerde sitokin düzeyleri normal seviyelere gerilemektedir.¹²¹⁻¹²⁷

Apozisyon bölgesinde kemik oluşumu ekstrasellüler matriks sentezi ve mineralizasyonun gerçekleşmesi ile meydana gelir. Periodontal ligament hücrelerinden salgılanan alkalın fosfataz, osteokalsin ve diğer proteinler osteoblast öncülerini uyarır. Osteoblastlar ise bir kemik yapım mediatörü olan nitrik oksit (NO) salgılar.^{115,128} Rezorpsiyon bölgelerinde ise ortodontik hareket ile proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β ve IL-6 sentezlenmesinde artış görülür.¹²⁹

Osteositler kemik metabolizması için en önemli hücrelerdendir. Lakünaların içinde bulunurlar ve bu lakünaları birbirine bağlayan ince kanalcıklar olan kanaliküliler içerisinde bulunan uzantıları vasıtasıyla birbirleriyle iletişim içerisindeyler. Kemiğin mekanik olarak yüklenmesine en duyarlı hücrelerdir. Birçok yolak kullanarak osteoblast ve osteoklast aktivitesini etkilerler. Yani hem kemik yıkımında hem kemik yapımında rol oynayabilen hücrelerdir. Kuvvet uygulanmasını takiben osteositlerde NO miktarı hızlı bir şekilde artar. NO osteositleri apoptozdan korur, kemik yapımını artırır, kemik yıkımını ise azaltır. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) osteositlerdeki nitrik oksitin asıl kaynağıdır. Yine osteositlerden salgılanan bir başka önemli yapı ise matriks ekstrasellüler fosfoglikoprotein (MEPE) kemiğin fosfat metabolizmasında ve mineralizasyonunda görevlidir. Sadece osteositlerde bulunur ve çoğunlukla dendrit bölgesindedir.^{130,131}

Ortodontik hareket sırasında meydana gelen yumuşak dokunun yeniden şekillenme süreci başlıca MMP ve bunların doku inhibitörleri (TIMP) aracılığıyla yönetilir. Kollajenaz da denen MMP-1 ve MMP-8 kollajen fibrillerin yıkımında rol oynarken, jelatinaz adı verilen MMP-2 ve MMP-9 ise denatüre kollajenin yıkımında

görevlidir. Ortodontik tedavi sırasında hem baskı hem gerilim alanlarında MMP ve TIMP düzeylerinde artış gerçekleşir.^{132,133}

Ekstrasellüler matriksin yıkımı periodontal ligamentteki fibroblast ve osteoblastların salgıladığı prostoglandinler, matriks metalloproteinazlar ve katepsinler aracılığıyla gerçekleşir. Hem apozisyon hem de rezorpsiyon alanlarında artmış MMP düzeyleri her iki sahada da ekstrasellüler matriks yıkımı olduğunu gösterir. Her iki sahada artmış kollajen yapımı ise ekstrasellüler matriks sentezi ile ilişkilidir. Osteogenezis ile ilişkili moleküller TGF- β , kemik siyaloproteini, BMP ve epidermal büyüme faktörüdür. Periodontal ligament ve kemik hücrelerinden salgılanan TGF- β , katepsin B ve L, IL-1 β sentezi uyarırken, periodontal ligament hücrelerinden salgılanan MMP doku inhibitörleri yıkımı inhibe eder.^{115,133-136}

Ortodontik kuvvet optimum ölçülerden fazla uygulanırsa kemikte mikrohasara sebep olabilir. Bununla birlikte lakünalar arasındaki sıvı akımında değişiklikler sonucu osteositler hasara uğrar ve apoptoz uyarılır. Apoptoz sürecindeki osteositler mikrohasar bölgesine osteoklastları çağırır ve diğer kemik hücrelerinin de katılımıyla kemik remodellingi gerçekleşir. Hasar bölgesinde NO, endotelin, PGE2, damarsal endotelial büyüme faktörü (VEGF), TGF- β gibi inflamatuvar mediatörlerin lokal salınımı ile yeniden şekillenme süreci devam eder.¹³⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın in-vivo bölümleri İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvarı'nda, histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereç

In-vivo deney sırasında;

- 36 adet Wistar cinsi 14 haftalık 350 ± 50 gr ağırlığında yetişkin erkek sıçan
- Ketanest® flakon (Ketamin hidroklorür, Parke Davis, Berlin, Almanya)
- Rhompun® flakon (Xylazine hydrochloride, Bayer Türk Kimya San. Ltd.Şti. İstanbul, Türkiye)
- 5.0 ipek dikiş (Doğsan, Türkiye)
- Frez - anguldruvayla uyumlu tungsten karbit bıçaklı elmas frez
- Dijital kumpas - hassasiyeti 0.01 mm olan kumpas
- Closed coil spring (ortodontik kapayıcı yay)- nikel titanyum esaslı sabit kuvvet uygulayan
- Ligatür cutter
- Self etch bonding 3M self etching sistem 7. Jenerasyon asitleme işlemi gerektirmeyen
- Akışkan kompozit 3M Flowable kompozit
- Dinamometre
- Serum fizyolojik
- Presel, Castroviejo iğne tutucu, Williams işaretli UNC periodontal sondası
- Standart insülin enjektörleri
- Formaldehit (% 10)

kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Hayvanları ve Grupları

Çalışmamızda kullanılacak hayvan denekler için İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 10.08.2017 tarihinde 303119 no'lu sayı ile gerekli izin alınmıştır.

Deney hayvanı olarak 36 adet 14 haftalık Wistar cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar deney süresi boyunca $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, bağıl nem oranı %40-60, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık koşulunu sağlayacak şekilde ortamda, dörder denek aynı metal kafesler içinde olacak şekilde muhafaza edilmiştir. Deney hayvanları, %21 protein içeren standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenmiştir.

Deney hayvanları sakrifikasyon günlerine göre gruplanmıştır. Her grupta 12 hayvan olacak şekilde 3 grup mevcuttur.

Aparey uygulanması sonrası 1. günde sakrifiye edilen grup: 1.Grup

1. grup içerisinde sol taraf deney tarafı (D1), sağ taraf ise kontrol tarafı (K1) olarak belirlenmiştir.

Aparey uygulanması sonrası 7. günde sakrifiye edilen grup: 2.Grup

2. grup içerisinde sol taraf deney tarafı (D7), sağ taraf ise kontrol tarafı (K7) olarak belirlenmiştir.

Aparey uygulanması sonrası 14. günde sakrifiye edilen grup: 3.Grup

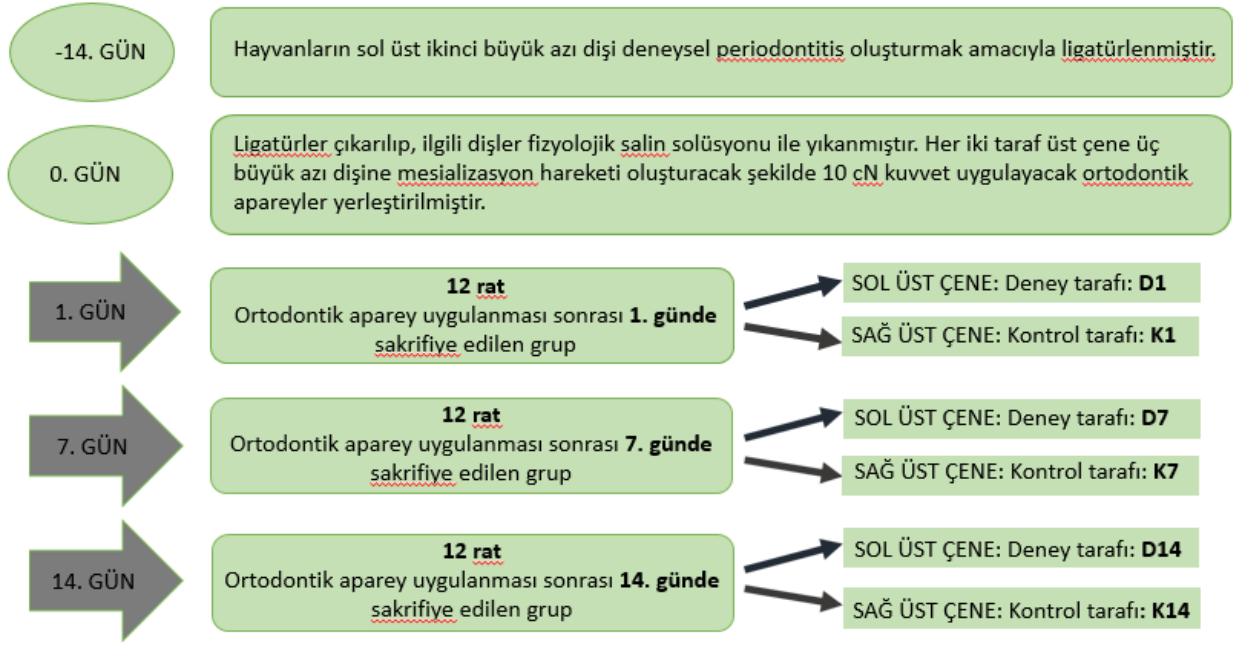
3. grup içerisinde sol taraf deney tarafı (D14), sağ taraf ise kontrol tarafı (K14) olarak belirlenmiştir.

3.2.2. Çalışma Planı ve Akış Şeması

Hayvanların sadece üst çeneleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hayvanların üst çenelerinin sol tarafı deney sahası, karşıt taraf ise kontrol sahası olarak belirlenmiş ve böylece "split-mouth" bir çalışma stili benimsenmiştir.

Deney düzeneğini gösteren akış şeması Şekil 3-1' de izlenmektedir.

Şekil 3-1: Akış Şeması



3.2.2.1. Deneysel Periodontitis Oluşturulması

Çalışmamızın ilk aşamasında hayvanların üst çene sol tarafındaki ikinci büyük azı dişlerinde deneysel periodontitis oluşturulması planlanmıştır. Bunun için önce ketamin 50-90 mg/kg ve ksilazin 5-10 mg/kg i.p enjeksiyonu ile anestezi uygulanan hayvanların sol üst ikinci büyük azı dişlerine 5.0 ipek ligatür bağlanarak 14 gün beklenmiştir. Periodontitis oluşumu makroskopik olarak gözlemle teyit edilmiştir. Ligatür bağlanmasından 14 gün sonra aynı anestezi işlemi ile ligatür çıkarılarak ilgili dişler fizyolojik salin solüsyonu ile irriye edilmiştir.

3.2.2.2. Ortodontik Aparey Uygulanması

Çalışmanın başlangıcında bir adet deney hayvanının üst çenesinden ketamin 50-90 mg/kg ve ksilazin 5-10 mg/kg i.p enjeksiyonu yapılarak anestezi altında ölçü alınmış ve bu ölçüden elde edilen alçı model üzerinde; 0,2 mm çapında paslanmaz çelik ligatür, 3 maksiller moları çevreleyecek şekilde bükülerek hazır hale getirilmiştir. Bu ligatüre kapayıcı ortodontik yay bağlanarak apareyler yerleştirilmeye hazır hale getirilmiştir.

Deney hayvanlarının üst çenelerinde her iki tarafta bulunan üç büyük azı dişinin gövdesel hareket etmesi planlanmıştır. Bu sebeple süt çene her iki tarafa da ortodontik kuvvet uygulayacak bu apareyler yerleştirilmiştir. Apareylerin yerleştirilmesinden önce de deney hayvanlarına ketamin 50-90 mg/kg ve ksilazin 5-10 mg/kg i.p. enjeksiyonu ile anestezi uygulanmıştır. Apareylerin ankrajı için kesici dişlerin dış dişeti birleşimlerinden yatay yönde bir delik açılmış ve 0.3 mm kalınlığında paslanmaz çelik ligatür bu delikten geçirilmiştir. Önceden hazırlanmış ortodontik apareyler hem deney hem de kontrol sahalarındaki maksiller molar ünitelere bond ve akışkan kompozit kullanılarak sabitlenmiştir. Bond ve akışkan kompozitin apareye bağlı yay ile temas etmemesine özellikle dikkat edilmiştir. Son olarak sabitlenen apareyler ile kesici dişlerdeki ligatürler birleştirilmiş ve yaylar dinamometre kullanılarak 10 cN kuvvet uygulayacak şekilde aktive edilmiştir.

3.2.3. Değerlendirme

3.2.3.1. Ortodontik apareylerin stabilizasyonunun değerlendirilmesi

Deney hayvanlarının üst çenelerinde her iki tarafa da uygulanan apareylerin ağızdaki durumu üç günde bir kontrol edilmiştir. Gerekli durumlarda akışkan kompozit ile adaptasyon desteklenmiştir. Aynı zamanda ağız içinde herhangi bir iritasyon olup olmadığı ve hayvanların beslenme düzenleri de bu kontroller sırasında değerlendirilmiştir.

3.2.3.2. Diş hareketi ölçümü

Diş hareketinin ölçümü 0.01 mm hassasiyete sahip dijital kumpas ile yapılmıştır. Diş hareketinin miktarı üst çene molar ünitenin en mesial noktası ile ilgili taraftaki kesici dişin mine sement sınırı arasındaki mesafe ölçülerek değerlendirilmiştir. Ölçümler hata payı en aza indirgenmek amacıyla aynı kişi tarafından 2 kere art arda yapılmıştır.

Diş hareketi ölçümleri sakrifikasyonun hemen öncesinde gerçekleştirilmiştir.

3.2.3.3. Histolojik Değerlendirme

Sodyum Pentotal (120 mg/kg) i.p. enjeksiyonu ile sakrifiye edilen deney hayvanlarının üst çeneleri %10 luk tamponlanmış formalinde 1 hafta süre ile fikse edildi. Fiksasyondan sonra tüm materyal %50 lik formik asit ve %20 lik sodyum sitrat çözeltilerinden birer ölçek alınarak hazırlanan solusyonda dekalsifiye edildi. Dekalsifiye parçalardan sağ ve sol maksiller 2. molar dişin mesial ve distal bölgelerini içeren sagittal kesitler alındı bu parçalar rutin doku takibinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5-7 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin-eozin yöntemiyle boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

İncelememiz sırasında “Olympus Soft imaging system analySIS FIVE” görüntü analiz sistemi kullanıldı. İncelenen kesitlerde 400 büyütme altında tüm görüntü alanını kaplayan üçer saha esas alınarak digital görüntüler elde edildi ve bu alanlarda iltihap, nekroz, fibrozis, epitel proliferasyonu ve periodontal aralık genişliği incelendi. Periodontal aralık ölçülerek kaydedildi.

3.2.3.4. İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Değerlendirme

Kesitlere RANK, RANKL ve OPG primer antikorları uygulandı. Bu boyamalara pozitif hücreler 3 büyük büyütme alanında sayılarak ortalamaları alındı.

3.2.3.5. İstatistiksel Değerlendirme

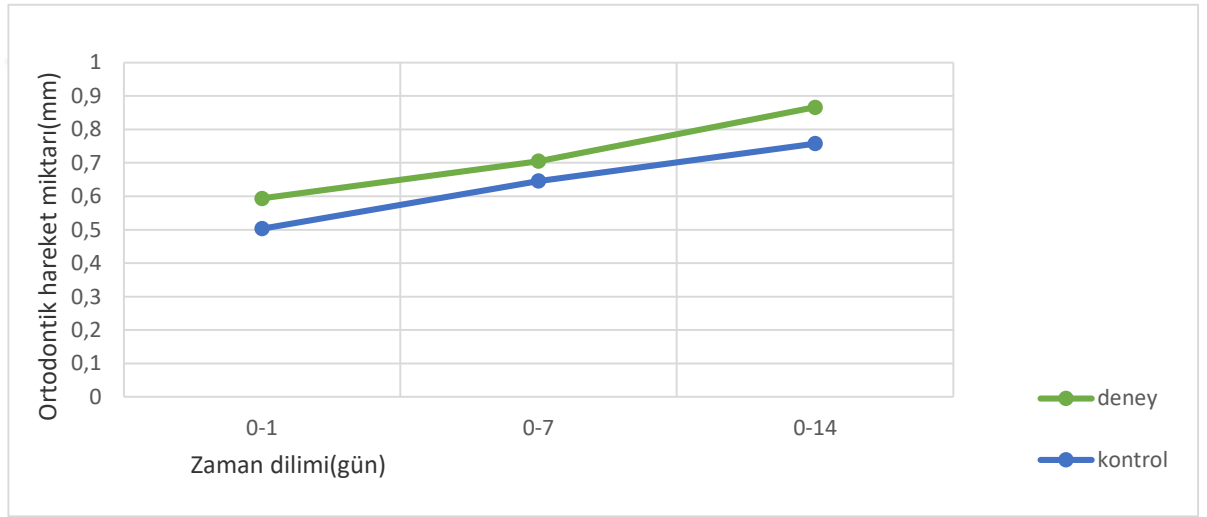
Veriler bilgisayarda SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk's testi ile değerlendirilmiştir. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası normal dağılıma uyan ve varyansları homojen olan değişkenlerinin karşılaştırılmasında ANOVA testi, istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler için, post-hoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır. Gruplar arası normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerin post-hoc testi olarak Mann-whitney U testi uygulanmıştır. Sonuçlara Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hareket miktarı bulguları

Deney ve kontrol sahalarındaki ortodontik hareket miktarının (OHM) ölçüm zamanlarına göre dağılım grafiği Şekil 4-1’de izlenmektedir.

Şekil 4-1: Deney ve kontrol sahalarında ölçülen ortodontik hareket miktarının zaman dilimlerine göre dağılımını gösteren grafik



4.1.1. Deney ve kontrol sahalarında ölçülen ortodontik hareket miktarlarının karşılaştırılması

Deney ve kontrol sahalarında ölçülen ortodontik hareket miktarlarının karşılaştırılması Tablo 4-1’de gösterilmektedir. Gruplar arasında ortodontik hareket miktarı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 4-1: Deney ve kontrol sahalarında ölçülen ortodontik hareket miktarlarının karşılaştırılmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFIGI (n=36)				KONTROL TARAFIGI (n=36)				
OHM	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	0,59 ± 0,44	0,16	1,48	0,38	0,50 ± 0,45	0,02	1,40	0,41	0,136
7. GÜN	0,70 ± 0,41	0,01	1,32	0,71	0,65 ± 0,27	0,39	1,25	0,58	
14. GÜN	0,87 ± 0,33	0,40	1,50	0,87	0,76 ± 0,40	0,12	1,43	0,59	

Kruskal Wallis testi, *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

4.2. Histolojik değerlendirmelere ait bulgular

4.2.1. Hematoksilen eozin ile hazırlanan preparatların histopatolojik görüntüleri

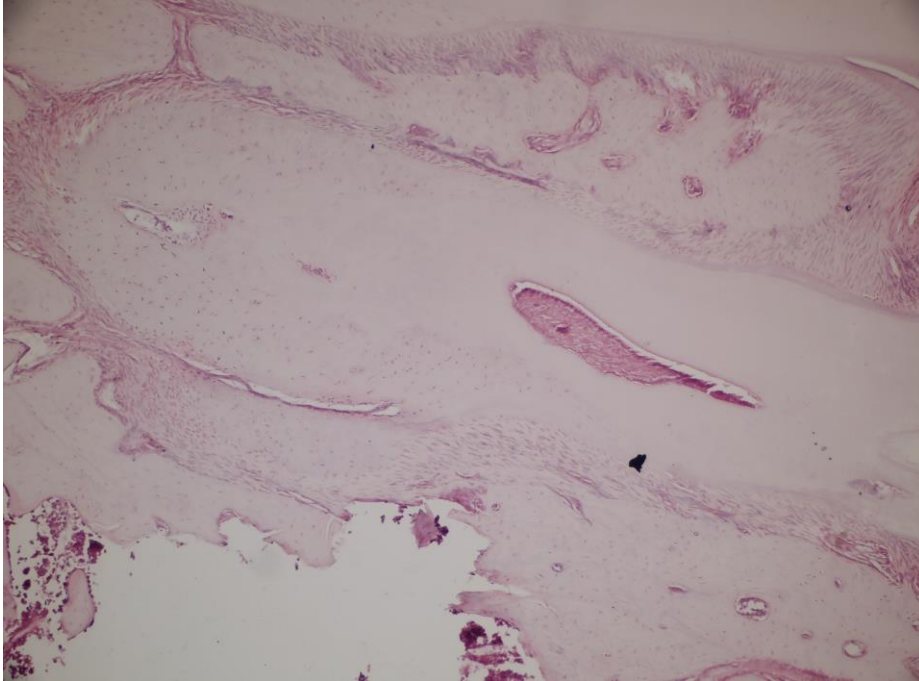
Histomorfometrik değerlendirme için hematoksilen eozin ile hazırlanan preparatlar incelenmiştir. 1. gün sakrifiye edilen grubun incelenmesi sonucunda deney ve kontrol taraflarının benzer görünümde olduğu, gerilme alanında periodontal aralık genişliğinin hafifçe artmış olduğu izlenmektedir (Şekil 4-2, Şekil 4-3). 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafı incelendiğinde sıkışma alanında düzensiz periodontal lifler, gerilme alanında ise kuvvete paralel yönde dizilim gösteren periodontal lifler gözlenmiştir (Şekil 4-4). Aynı zamanda epitel proliferasyonu ve osteoklastik aktivite de gözlenmiştir (Şekil 4-5). Kontrol tarafında ise gerilme bölgesinde genişlemiş periodontal aralık izlenmektedir (Şekil 4-6). 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafı gerilme bölgesinde periodontal aralık genişlemiş olarak izlenirken sıkışma bölgesinde periodontal aralıkta daralma ve liflerde düzensizlik gözlenmektedir. Apozisyonel kemik yapımı ve yüzey epitelinde hafif proliferasyon mevcuttur (Şekil 4-7, Şekil 4-8). Kontrol tarafında ise interdental alanda epitel proliferasyonu ve cep derinliğinde artış izlenmektedir (Şekil 4-9).

Şekil 4-2: 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü



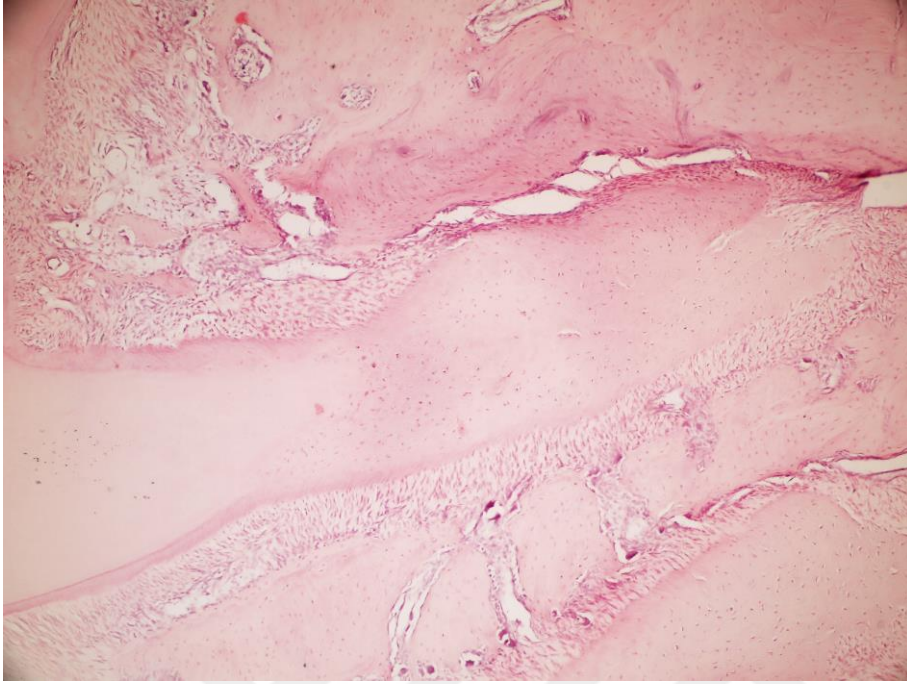
1. günde deney ve kontrol tarafları benzer görünümündedir, gerilme alanında periodontal aralığın hafifçe genişlemiş olduğu izlenmektedir (H&E X 100).

Şekil 4-3: 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının görüntüsü



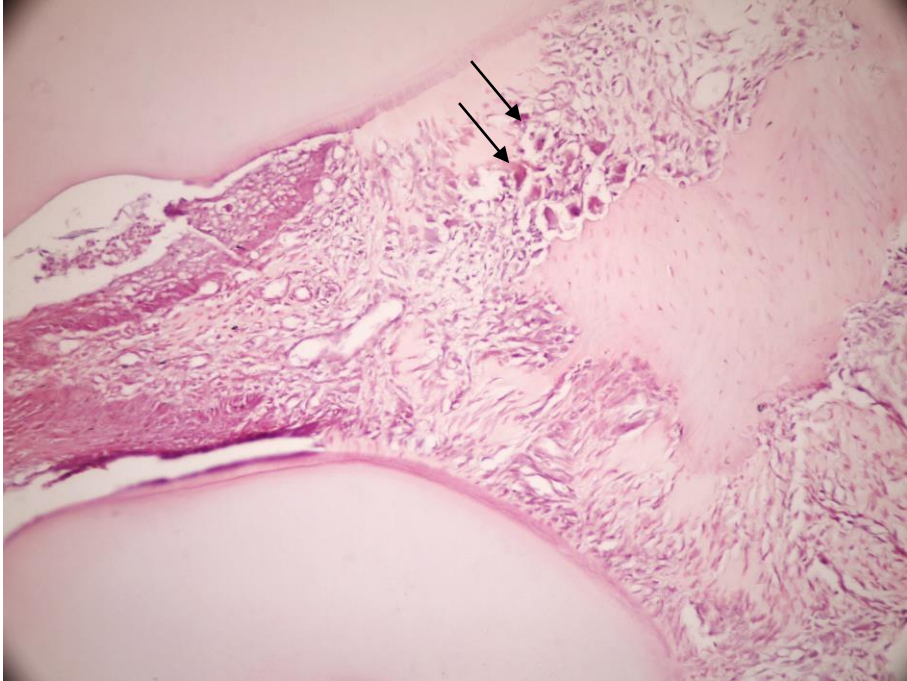
1. günde deney ve kontrol tarafları benzer görünümündedir, gerilme alanında periodontal aralığın hafifçe genişlemiş olduğu izlenmektedir (H&E X 100).

Şekil 4-4: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü



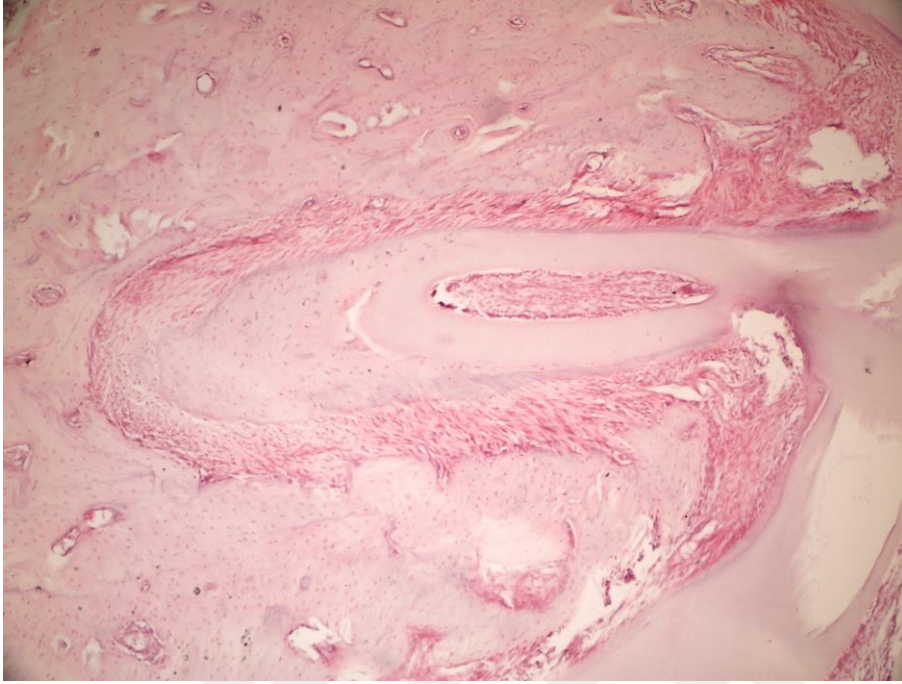
7. günde deney tarafı sıkışma alanında periodontal liflerin düzensiz olduğu, gerilme tarafında ise periodontal liflerin kuvvet yönünde paralel seyir izledikleri görülmektedir (H&E X100).

Şekil 4-5: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü



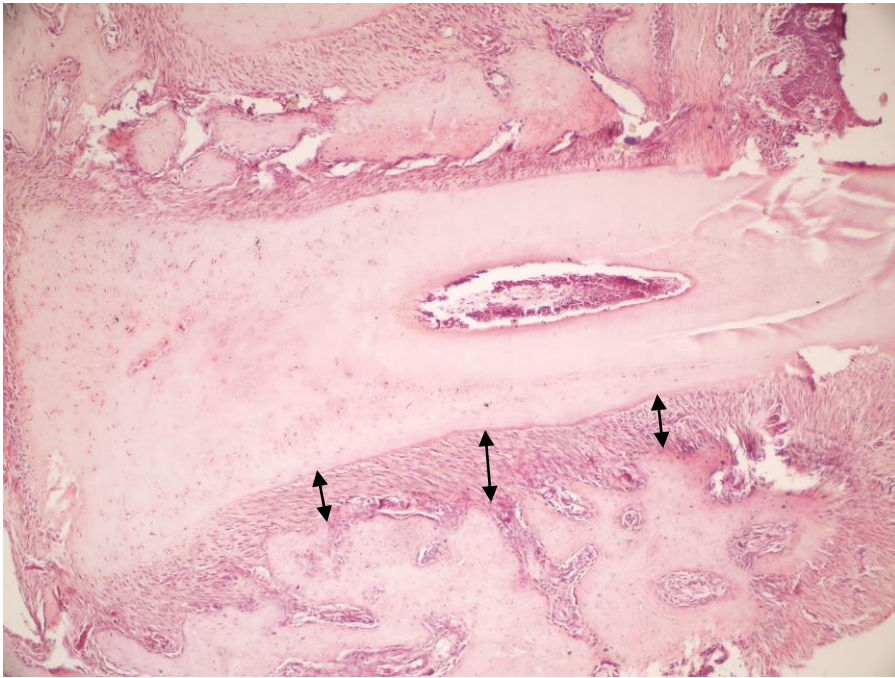
7. günde deney tarafı interdental aralıkta epitel proliferasyonu ve kret tepesinde osteoklastik aktivite dikkati çekmektedir (H&E X 200).

Şekil 4-6: 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının görüntüsü



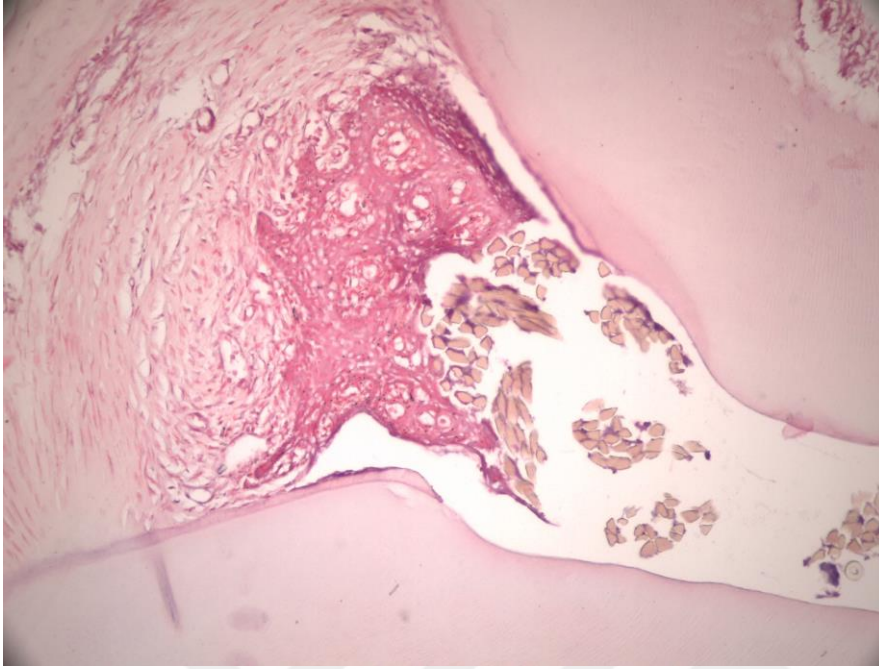
7. günde kontrol tarafında gerilme bölgesinde genişlemiş periodontal aralık gözlenmektedir (H&E X 40).

Şekil 4-7: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü



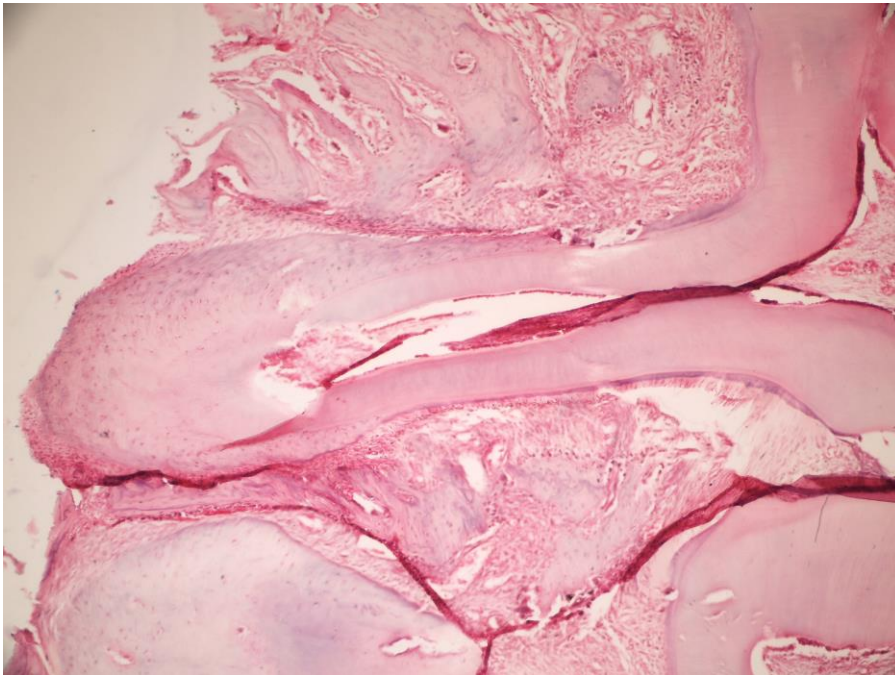
14. günde deney tarafı gerilme bölgesinde genişlemiş periodontal aralık ve apozisyonel kemik yapımı izlenmektedir (H&E X 40).

Şekil 4-8: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının görüntüsü



14. günde deney tarafı gerilme bölgesinde genişlemiş periodontal aralık, sıkışma bölgesinde periodontal aralıkta daralma ve liflerde düzensizlik gözlenmektedir. Yüzey epitelinde hafif proliferasyon izlenmektedir (H&E X 200).

Şekil 4-9: 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının görüntüsü

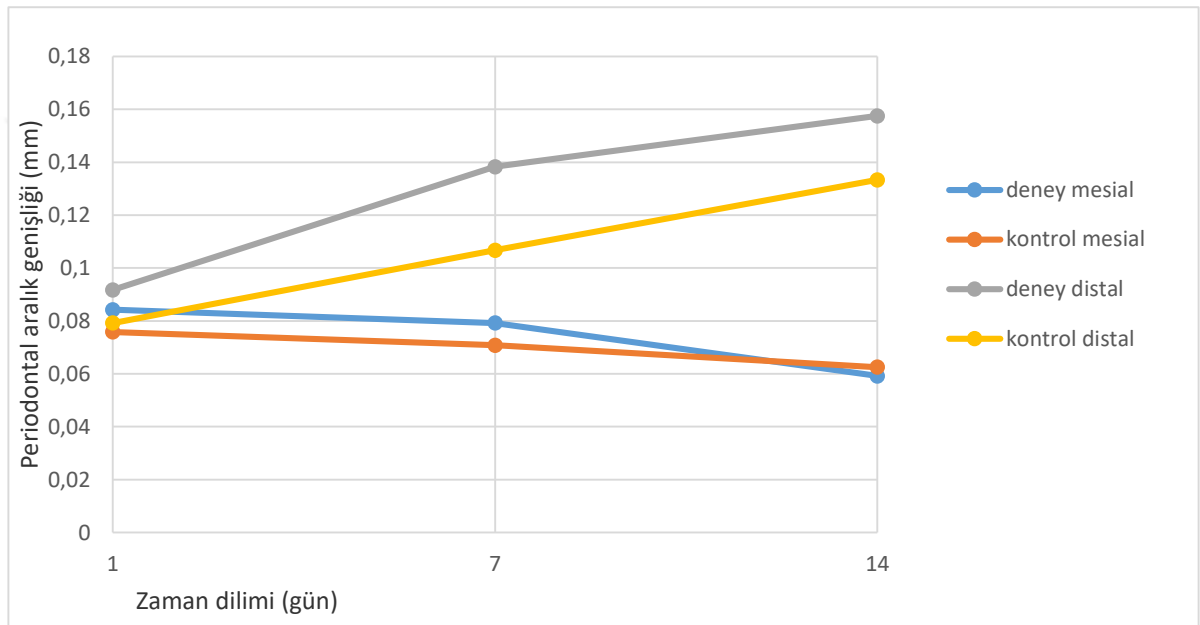


14. günde kontrol tarafı interdental alanda epitel proliferasyonu ve cep derinliğinde artış izlenmektedir (H&E X 200).

4.2.2. Hematoksilen eozin ile elde edilen preparatlardan ölçülen periodontal aralık genişliği (PAG) bulguları

Üst çene 2. büyük azı dişlerinin meziobukkal kökünde deney ve kontrol taraflarında mesial ve distal alanlarda ölçülen periodontal aralık genişliğinin zamana göre dağılımı Şekil 4-10'da izlenmektedir.

Şekil 4-10: Deney ve kontrol sahalarında mesial ve distal alanlarda ölçülen periodontal aralık genişliğinin zamana göre dağılımını gösteren grafik



4.2.2.1. Hematoksilen eozin ile elde edilen preparatlardan mesial alanda ölçülen periodontal aralık genişliği (PAG) bulguları

Hematoksilen eozin ile elde edilen preparatlardan ölçülen periodontal aralık genişliği bulgularına göre mesialde yani sıkışma alanlarında, 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmektedir. 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4-2).

Tüm grupların kontrol tarafları arasında ise hiç bir zaman aralığında anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4-2).

Deney ve kontrol tarafları birbirleri ile karşılaştırıldığında mesialde yani sıkışma alanlarında periodontal aralık genişliği ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Deney ve kontrol taraflarında mesial alanlarda ölçülen periodontal aralık genişliklerinin (PAG) karşılaştırılmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFI (n=36)				KONTROL TARAFI (n=36)				
PAG M	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	0,08 ± 0,01	0,07	0,10	0,08	0,08 ± 0,01	0,06	0,09	0,07	1,000
	p* 1. GÜN - 7. GÜN 1,000				p* 1. GÜN - 7. GÜN 1,000				
7. GÜN	0,08 ± 0,02	0,06	0,10	0,08	0,07 ± 0,01	0,06	0,09	0,07	1,000
	p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,007*				p* 7. GÜN - 14. GÜN 1,000				
14. GÜN	0,06 ± 0,01	0,05	0,08	0,06	0,06 ± 0,01	0,05	0,07	0,06	1,000
	p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,121				

Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney u testi, *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Kruskal-Wallis testi sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlı farktan sonra bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Mann-Whitney U testi ile gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapılmış ve p değerine Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yorumlanmıştır.

4.2.2.2. Hematoksilen eozin ile elde edilen preparatlardan distal alanda ölçülen periodontal aralık genişliği (PAG) bulguları

Hematoksilen eozin ile elde edilen preparatlardan ölçülen periodontal aralık genişliği bulgularına göre distalde yani gerilim alanlarında, 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4-3).

1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında ve 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün

sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (Tablo 4-3).

Deney ve kontrol tarafları birbirleri ile karşılaştırıldığında distalde yani sıkışma alanlarında periodontal aralık genişliği ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Deney ve kontrol taraflarında distal alanlarda ölçülen periodontal aralık genişliklerinin (PAG) karşılaştırılmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFI (n=36)				KONTROL TARAFI (n=36)				
PAG D	Or ± SS	Min	Maks	Medyan	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	0,0 ± 0,01	0,07	0,11	0,09	0,08 ± 0,01	0,07	0,09	0,08	1,000
	p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,002*				p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,246				
7. GÜN	0,14 ± 0,01	0,12	0,15	0,14	0,11 ± 0,01	0,09	0,13	0,10	0,146
	p* 7. GÜN - 14. GÜN 1,000				p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,543				
14. GÜN	0,16 ± 0,01	0,14	0,18	0,16	0,13 ± 0,01	0,12	0,15	0,13	0,626
	p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				

Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney u testi, *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

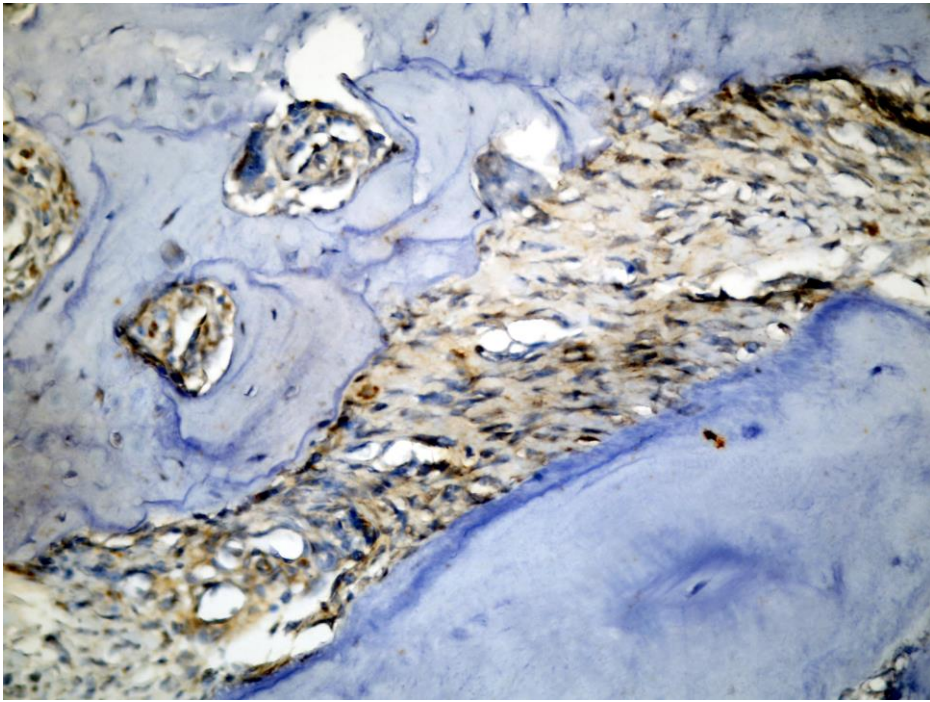
Kruskal-Wallis testi sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlı farktan sonra bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Mann-Whitney U testi ile gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapılmış ve p değerine Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yorumlanmıştır.

4.3. İmmunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgular

4.3.1. İmmunohistokimyasal yöntemle hazırlanan preparatların histopatolojik görüntüleri

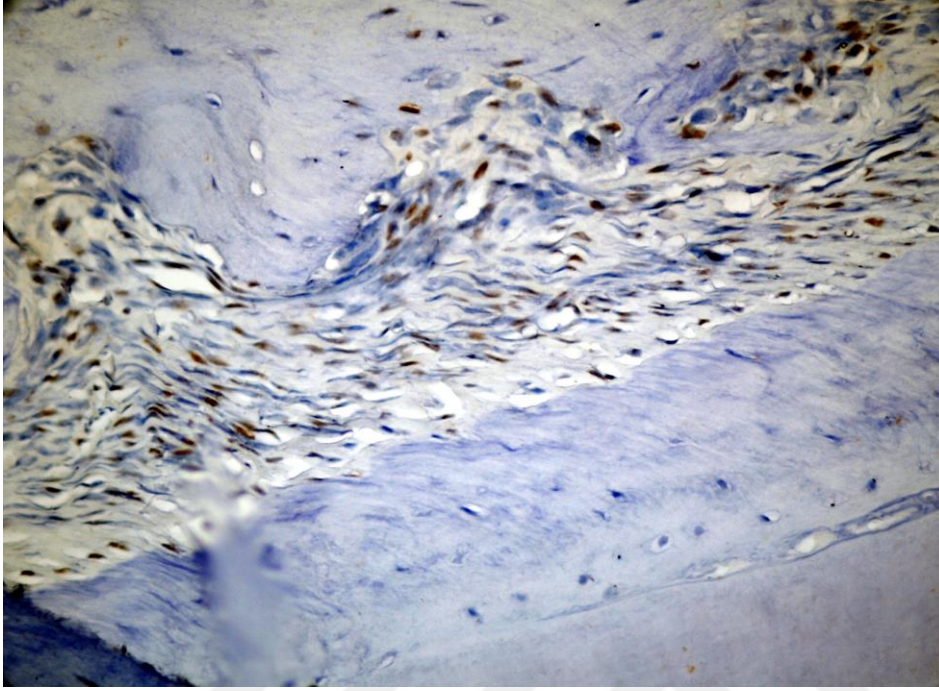
Çalışmamızda RANK, RANKL ve OPG primer antikoru kullanılarak immunohistokimyasal yöntemle preparatlar hazırlanmış ve görüntüler elde edilmiştir.

Şekil 4-11: 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



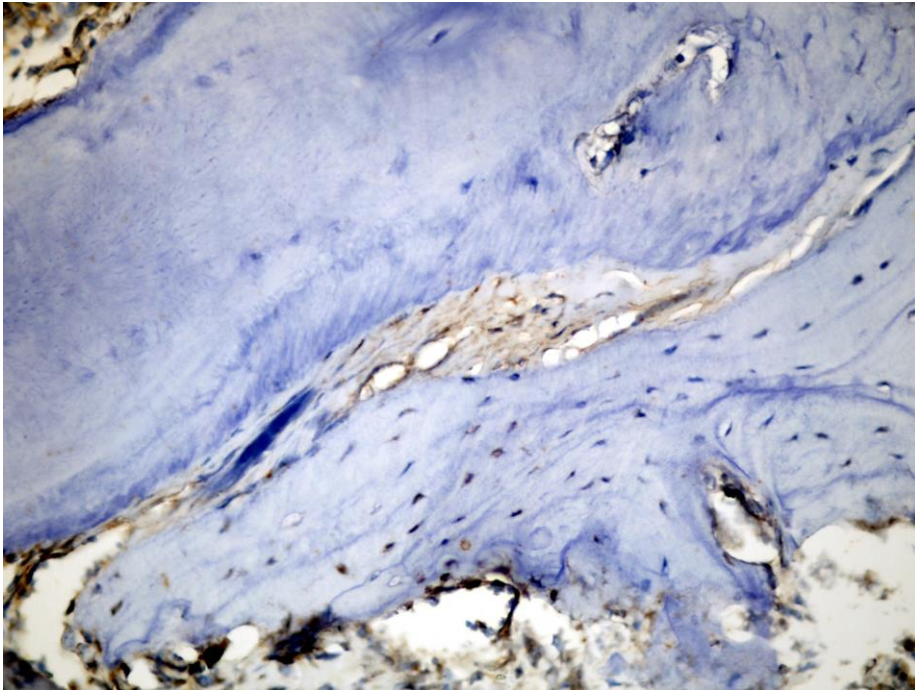
1. günde deney tarafında RANKL primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-12: 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



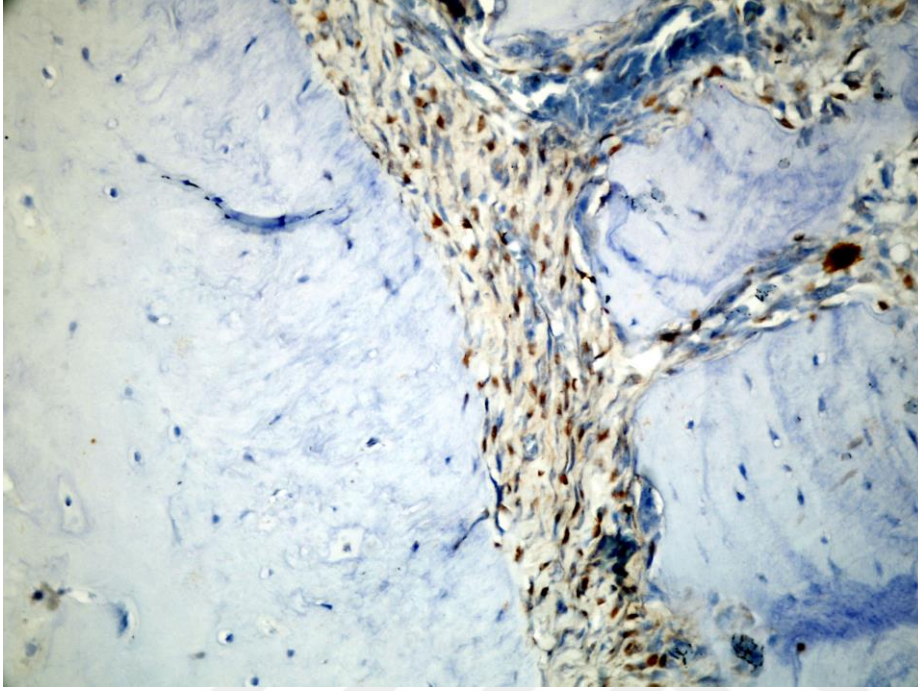
1. günde kontrol tarafında RANKL primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-13: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



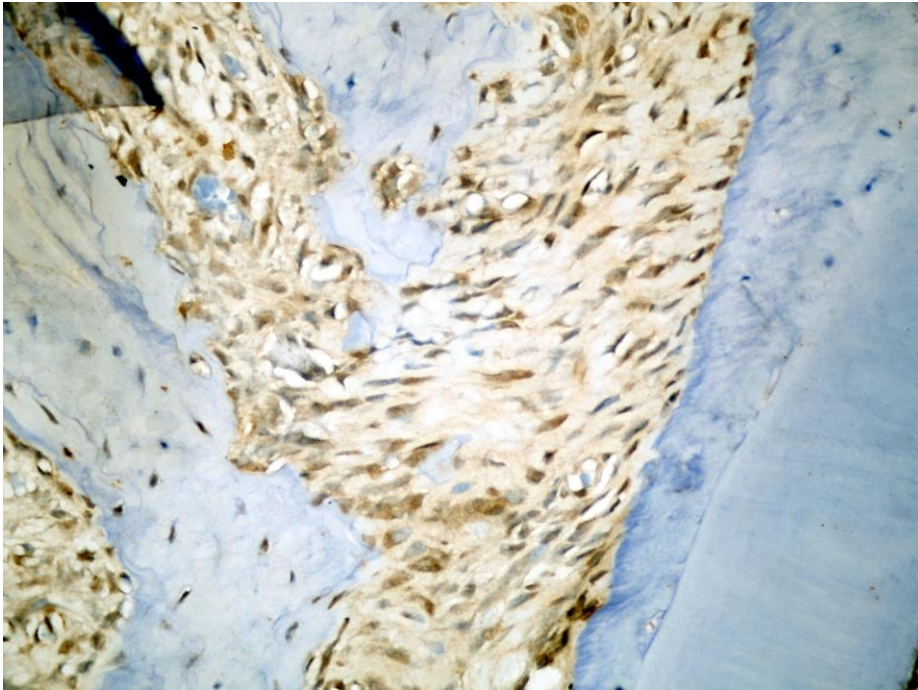
7. günde deney tarafında RANKL primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-14: 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



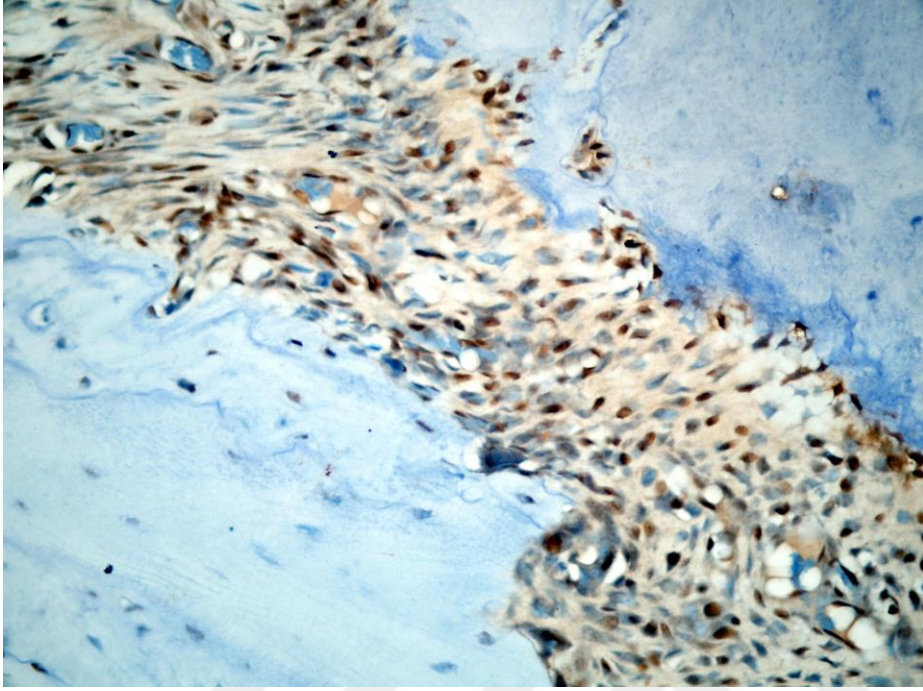
7. günde kontrol tarafında RANKL primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-15: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



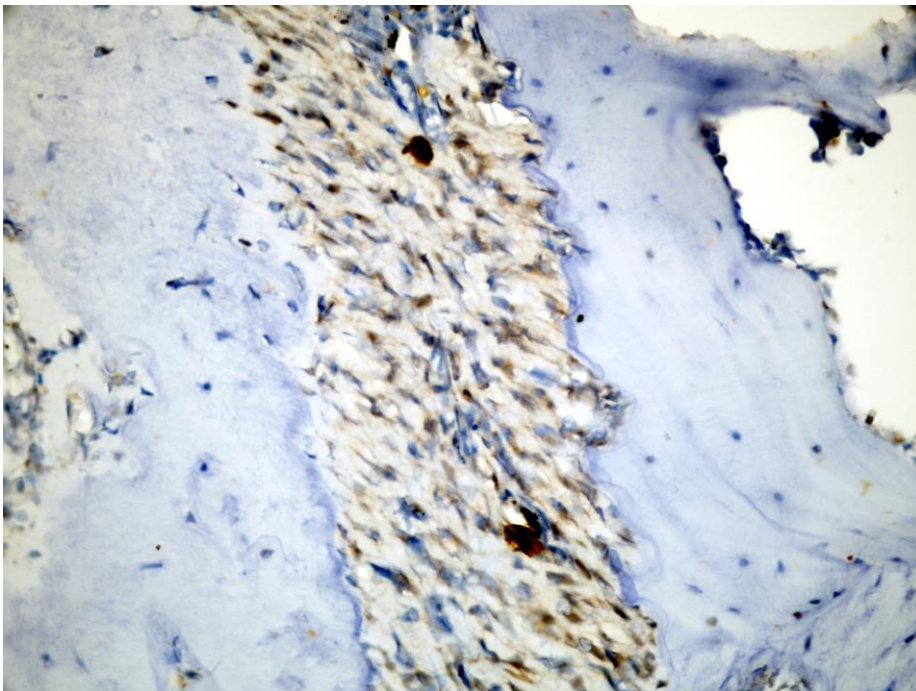
14. günde deney tarafında RANKL primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-16: 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



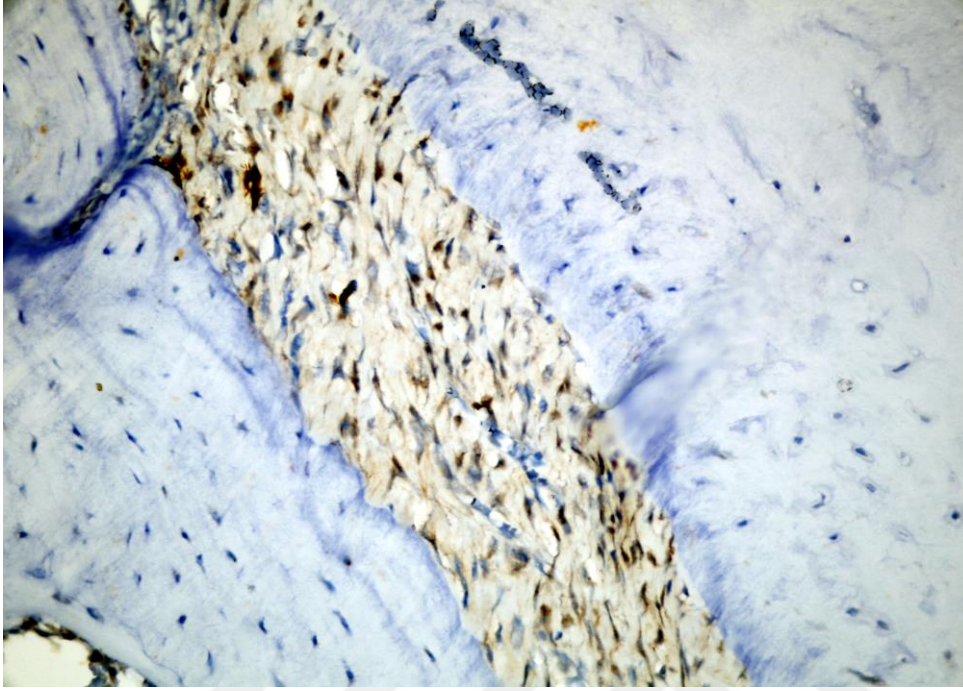
14. günde kontrol tarafında RANKL primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-17: 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



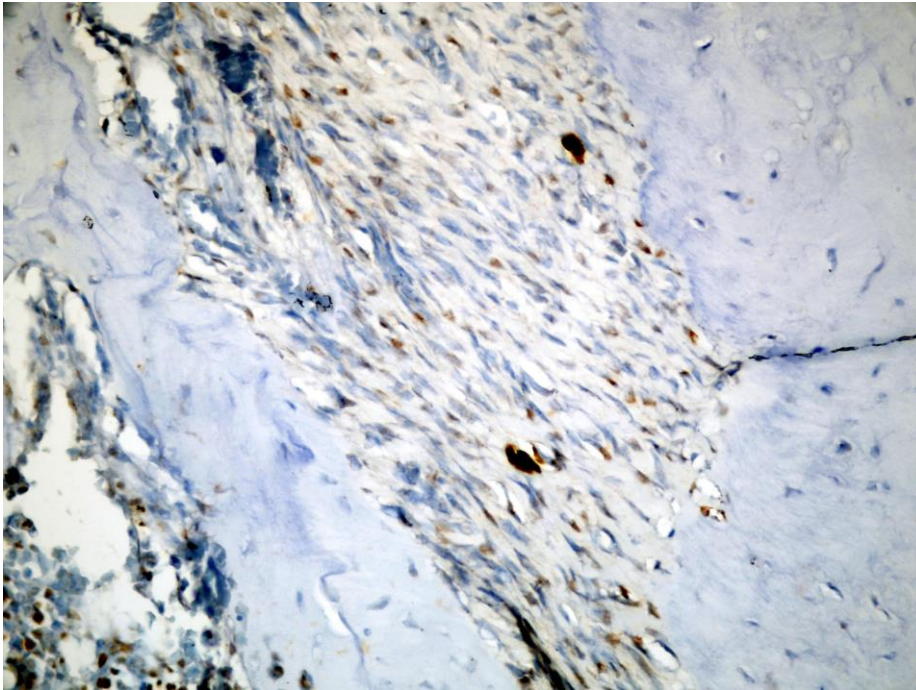
1. günde deney tarafında RANK primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-18: 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



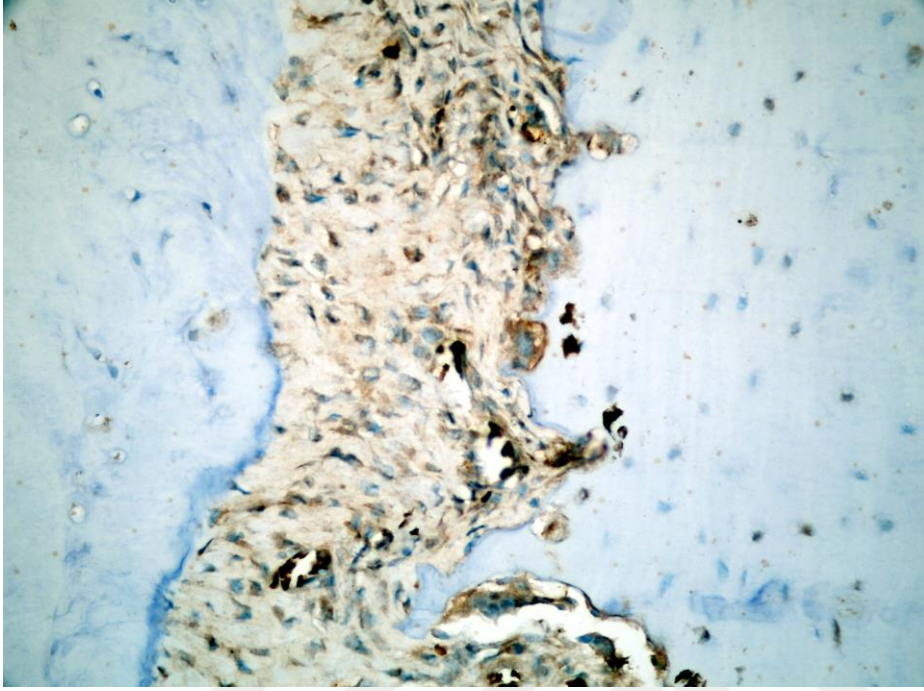
1. günde kontrol tarafında RANK primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-19: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



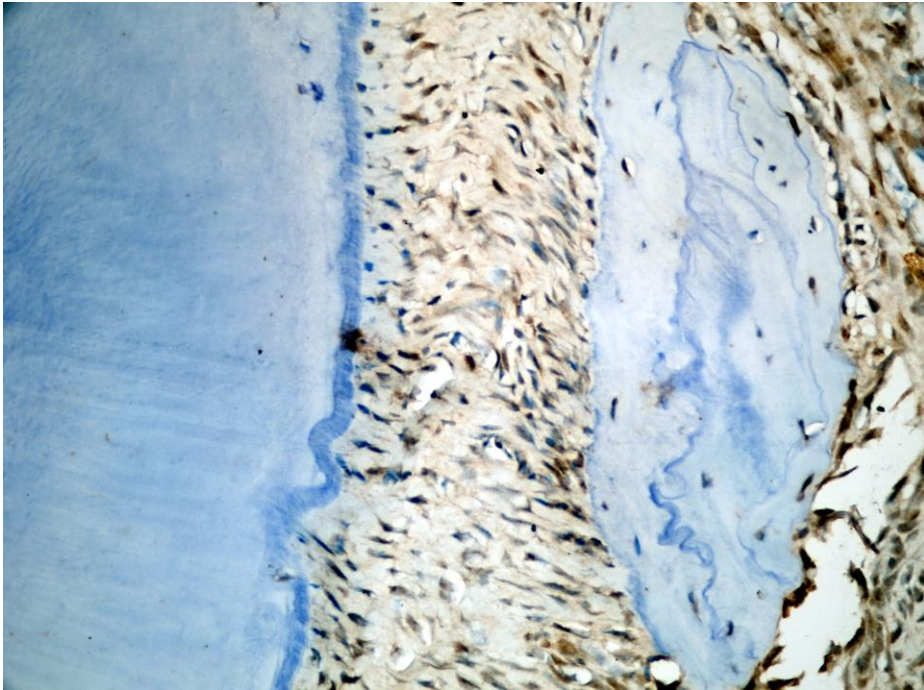
7. günde deney tarafında RANK primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-20: 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



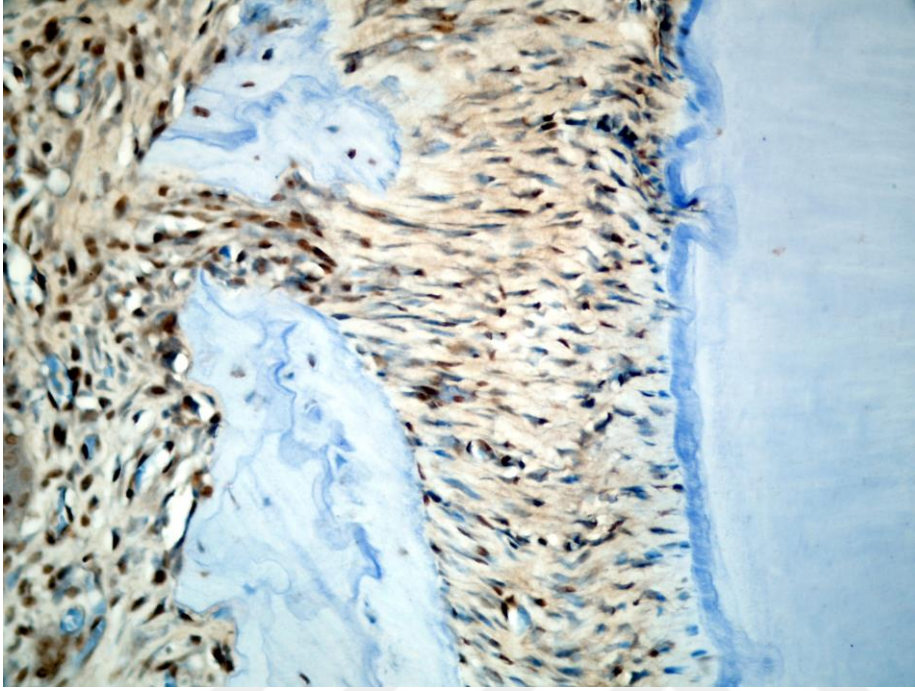
7. günde kontrol tarafında RANK primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-21: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



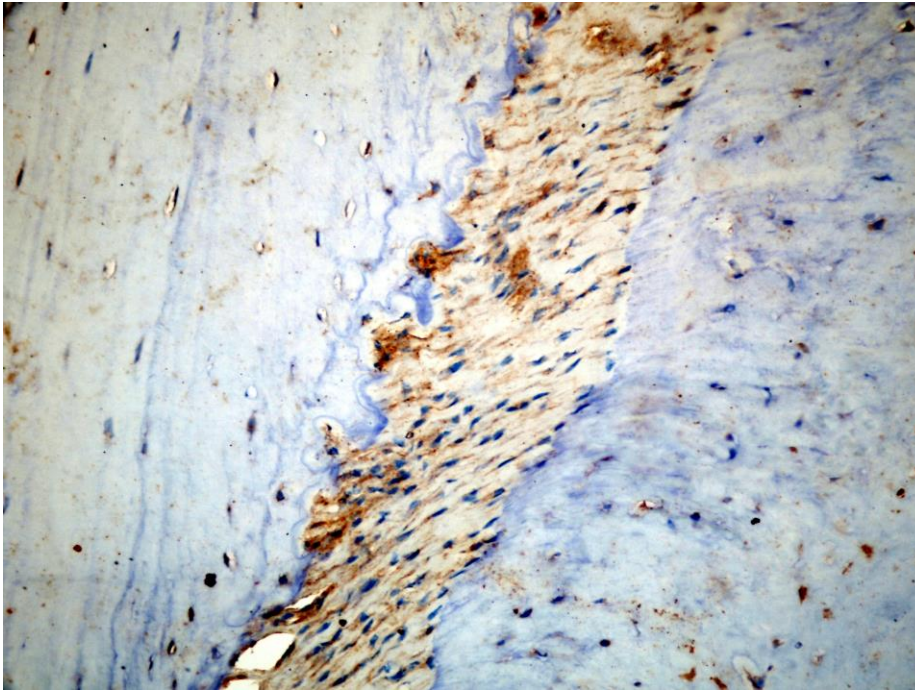
14. günde deney tarafında RANK primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-22: 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



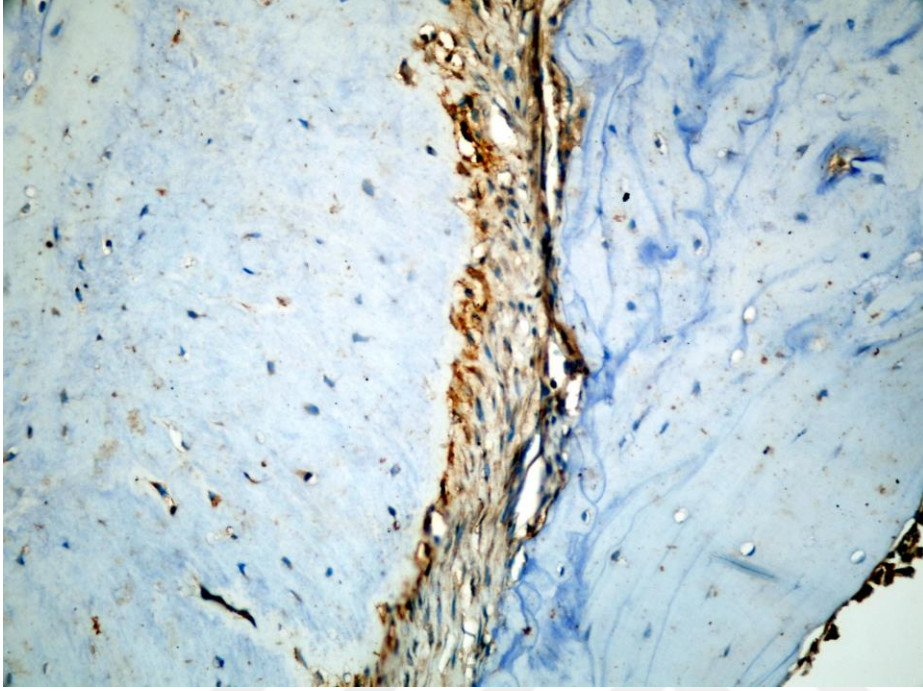
14. günde kontrol tarafında RANK primer antikoruna ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-23: 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



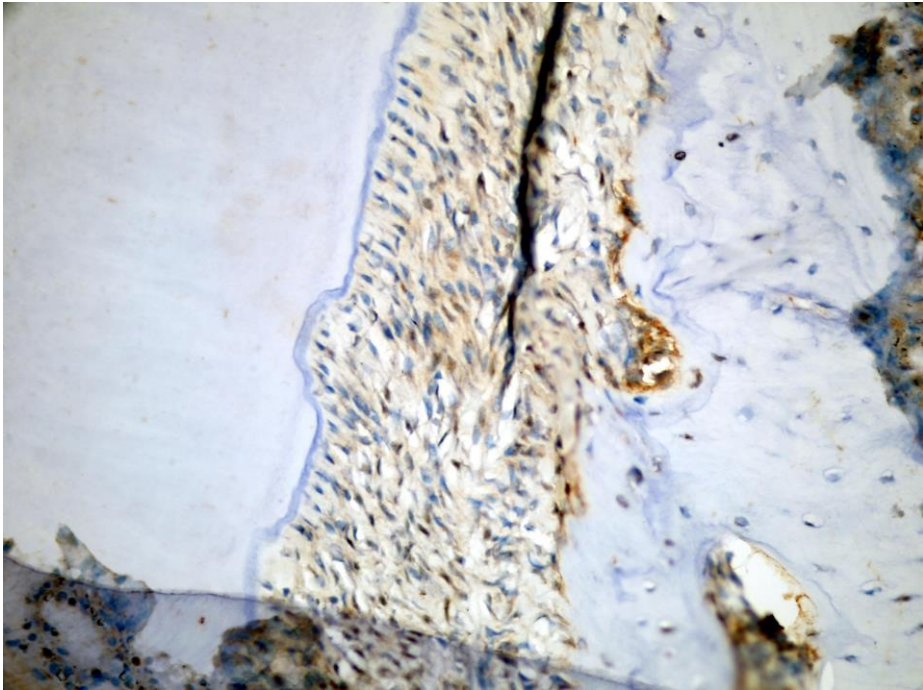
1. günde deney tarafında OPG primer antikoruna ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-24: 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



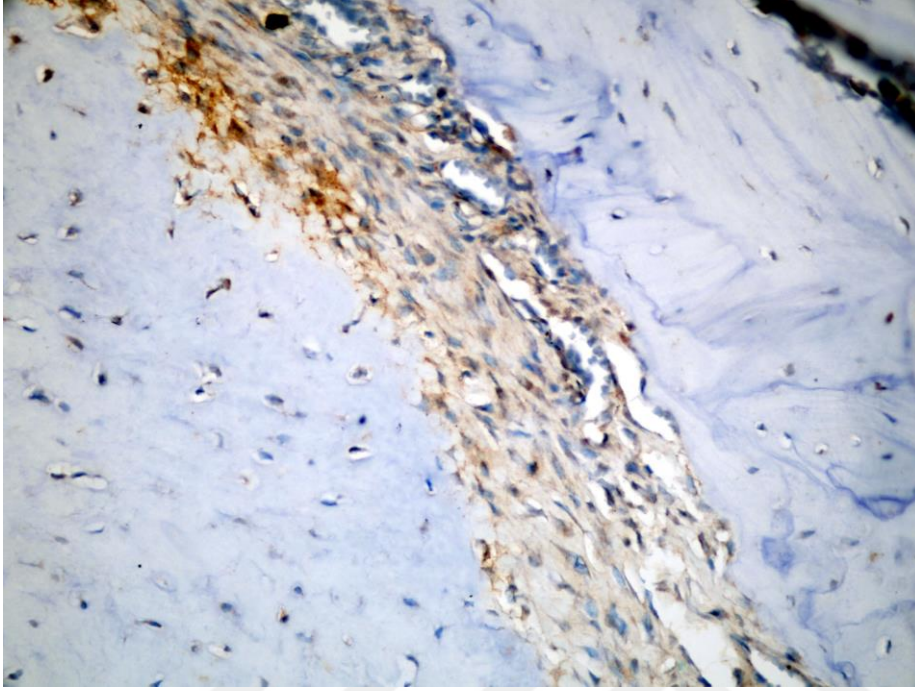
1. günde kontrol tarafında OPG primer antikoruna ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-25: 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



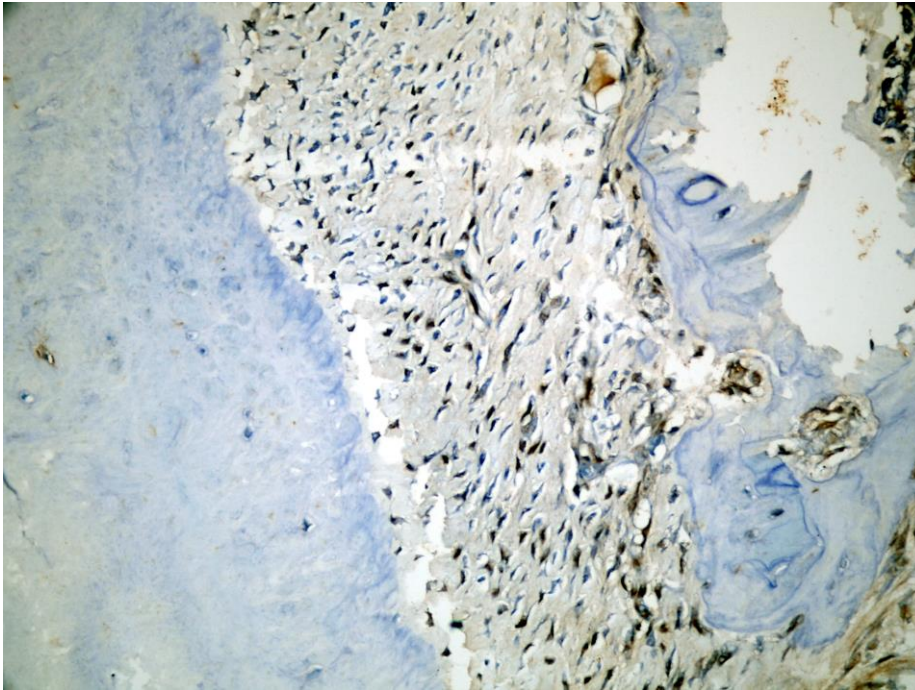
7. günde deney tarafında OPG primer antikoruna ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-26: 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



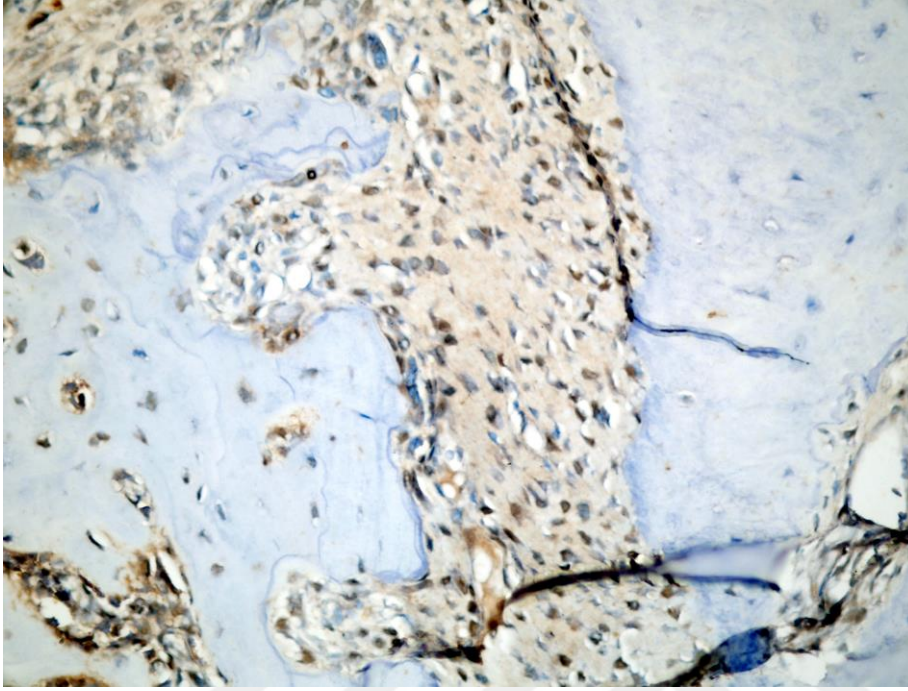
7. günde kontrol tarafında OPG primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-27: 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



14. günde deney tarafında OPG primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

Şekil 4-28: 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafının OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen görüntüsü



14. günde kontrol tarafında OPG primer antikoru ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir.

4.3.2. RANKL antikoruna ilişkin bulgular

4.3.2.1. RANKL immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim

RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgulara göre mesialde yani sıkışma alanında, 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ve 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. günden 14. güne kadar olan süreçte durağan bir evre görülmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-11, Şekil 4-13, Şekil 4-15, Şekil 4-29, Tablo 4-4).

Benzer şekilde mesialde 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ve 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-12, Şekil 4-14, Şekil 4-16, Şekil 4-29, Tablo 4-4).

Deney ve kontrol tarafları birbirleri ile karşılaştırıldığında mesialde yani sıkışma alanlarında RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4-4).

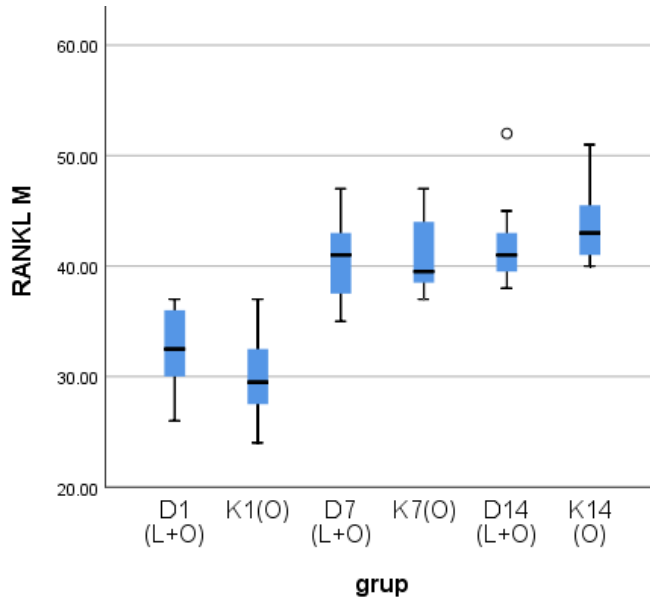
Tablo 4-4: RANKL immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguların karşılaştırmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFI (n=36)				KONTROL TARAFI (n=36)				
RANKL M	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	32,58 ± 3,55	26,00	37,00	32,50	30,17 ± 3,79	24,00	37,00	29,50	1,000
	p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,016*				p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,001*				
7. GÜN	40,42 ± 3,50	35,00	47,00	41,00	41,00 ± 3,49	37,00	47,00	39,50	1,000
	p* 7. GÜN - 14. GÜN 1,000				p* 7. GÜN - 14. GÜN 1,000				
14. GÜN	41,92 ± 3,75	38,00	52,00	41,00	43,92 ± 3,55	40,00	51,00	43,00	1,000
	p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,002*				p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				

Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney u testi *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Kruskal-Wallis testi sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlı farktan sonra bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Mann-Whitney U testi yapılmış ve p değerine Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Şekil 4-29: RANKL immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguları gösteren grafik



4.3.2.2. RANKL immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim

RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgulara göre distalde yani gerilim alanında, 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. günden 14. güne kadar olan süreçte durağan bir evre görülmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-11, Şekil 4-13, Şekil 4-15, Şekil 4-30, Tablo 4-5).

Tüm grupların kontrol tarafları arasında ise bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmektedir (Şekil 4-12, Şekil 4-14, Şekil 4-16, Şekil 4-30, Tablo 4-5).

Deney ve kontrol tarafları birbirleri ile karşılaştırıldığında distalde yani gerilim alanlarında RANKL immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4-5).

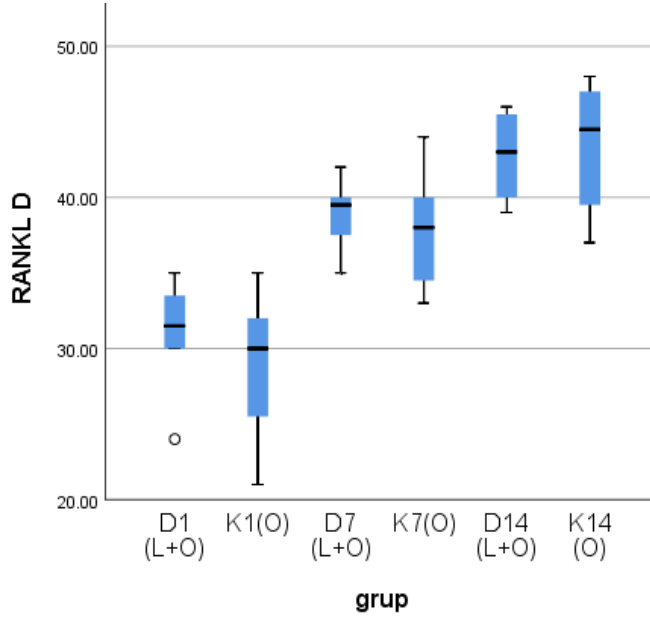
Tablo 4-5: RANKL immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFI (n=36)				KONTROL TARAFI (n=36)				
RANKL D	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	31,33 ± 2,87	24,00	35,00	31,50	28,66 ± 4,36	21,00	35,00	30,00	0,397
	p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,000*				
7. GÜN	39,00 ± 1,95	35,00	42,00	39,50	38,00 ± 3,77	33,00	44,00	38,00	0,979
	p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,088				p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,002*				
14. GÜN	42,75 ± 2,70	39,00	46,00	43,00	43,50 ± 4,08	37,00	48,00	44,50	0,994
	p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				

Tukey testi *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

ANOVA sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlı farktan sonra bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Tukey testi kullanılmıştır.

Şekil 4-30: RANKL immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguları gösteren grafik



4.3.3. RANK antikoruna ilişkin bulgular

4.3.3.1. RANK immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim

RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgulara göre mesialde yani sıkışma alanında, 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. günden 14. güne kadar olan süreçte durağan bir evre görülmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-17, Şekil 4-19, Şekil 4-21, Şekil 4-31, Tablo 4-6).

Benzer şekilde 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. günden 14. güne kadar olan süreçte durağan bir evre görülmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-18, Şekil 4-20, Şekil 4-22, Şekil 4-31, Tablo 4-6).

Deney ve kontrol tarafları birbirleri ile karşılaştırıldığında mesialde yani sıkışma alanlarında RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4-6).

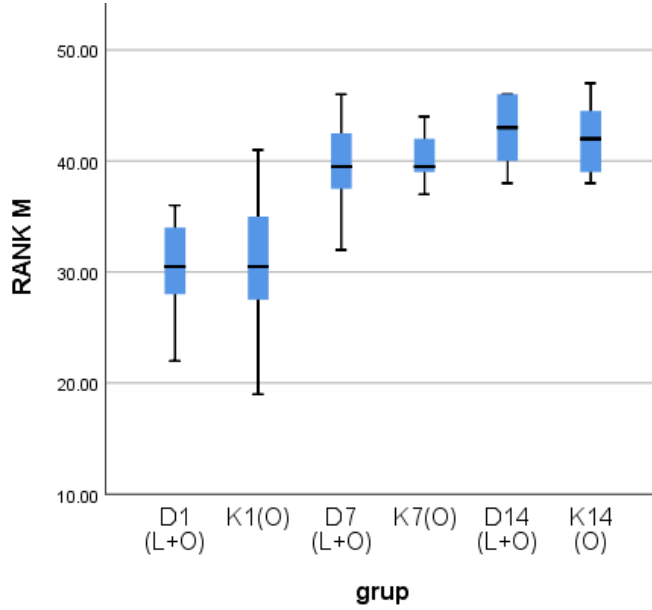
Tablo 4-6: RANK immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFI (n=36)				KONTROL TARAFI (n=36)				
RANK M	Ort $\pm$ SS	Min	Maks	Medyan	Ort $\pm$ SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	29,83 $\pm$ 5,22	19,00	36,00	30,50	30,83 $\pm$ 5,91	19,00	41,00	30,50	0,992
	p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,000*				
7. GÜN	39,58 $\pm$ 4,27	32,00	46,00	39,50	40,25 $\pm$ 2,42	37,00	44,00	39,50	0,999
	p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,445				p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,892				
14. GÜN	42,75 $\pm$ 3,11	38,00	46,00	43,00	42,08 $\pm$ 3,20	38,00	47,00	42,00	0,999
	p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				

Tukey testi *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

ANOVA sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlı farktan sonra bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Tukey testi kullanılmıştır.

Şekil 4-31: RANK immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguları gösteren grafik



4.3.3.2. RANK immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim

RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgulara göre distalde yani gerilim alanında, 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. günden 14. güne kadar olan süreçte durağan bir evre görülmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-17, Şekil 4-19, Şekil 4-21, Şekil 4-32, Tablo 4-7).

Benzer şekilde 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. günden 14. güne kadar olan süreçte durağan bir evre görülmektedir. 7. gün sakrifiye

edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-18, Şekil 4-20, Şekil 4-22, Şekil 4-32, Tablo 4-7).

Deney ve kontrol tarafları birbirleri ile karşılaştırıldığında distalde yani gerilim alanlarında RANK immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4-7).

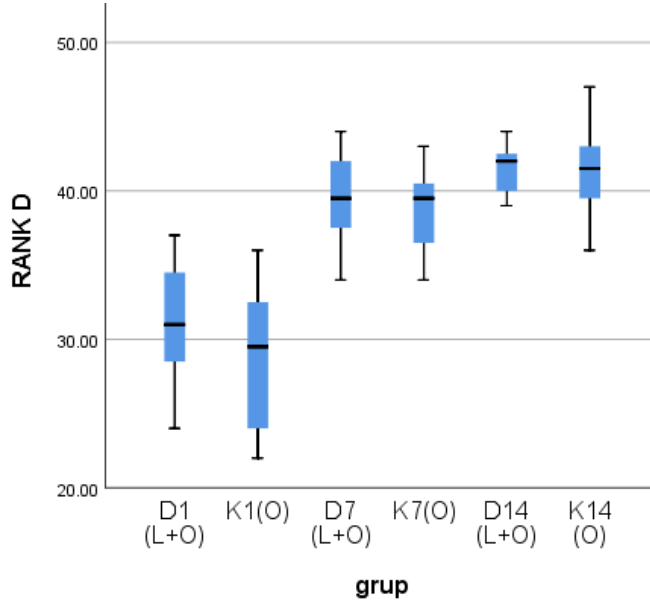
Tablo 4-7: RANK immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFI (n=36)				KONTROL TARAFI (n=36)				
RANK D	Ort $\pm$ SS	Min	Maks	Medyan	Ort $\pm$ SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	31,33 $\pm$ 3,94	24,00	37,00	31,00	28,67 $\pm$ 4,81	22,00	36,00	29,50	0,391
	p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,000*				
7. GÜN	39,58 $\pm$ 3,15	34,00	44,00	39,50	38,75 $\pm$ 2,73	34,00	43,00	39,50	0,990
	p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,696				p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,427				
14. GÜN	41,58 $\pm$ 1,62	39,00	44,00	42,00	41,33 $\pm$ 3,11	36,00	47,00	41,50	1,000
	p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				

Tukey testi *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

ANOVA sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlı farktan sonra bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Tukey testi kullanılmıştır.

Şekil 4-32: RANK immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguları gösteren grafik



4.3.4. OPG antikoruna ilişkin bulgular

4.3.4.1. OPG immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim

OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgulara göre mesialde yani sıkışma alanında, 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. günden 14. güne kadar olan süreçte durağan bir evre görülmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-23, Şekil 4-25, Şekil 4-27, Şekil 4-33, Tablo 4-8).

Tüm grupların kontrol tarafları arasında ise bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmektedir (Şekil 4-24, Şekil 4-26, Şekil 4-28, Şekil 4-33, Tablo 4-8).

Mesial tarafta 14. gün sakrifiye edilen grubun deney ve kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 1. gün ve 7. gün sakrifiye edilen grupların deney ve kontrol tarafları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4-8).

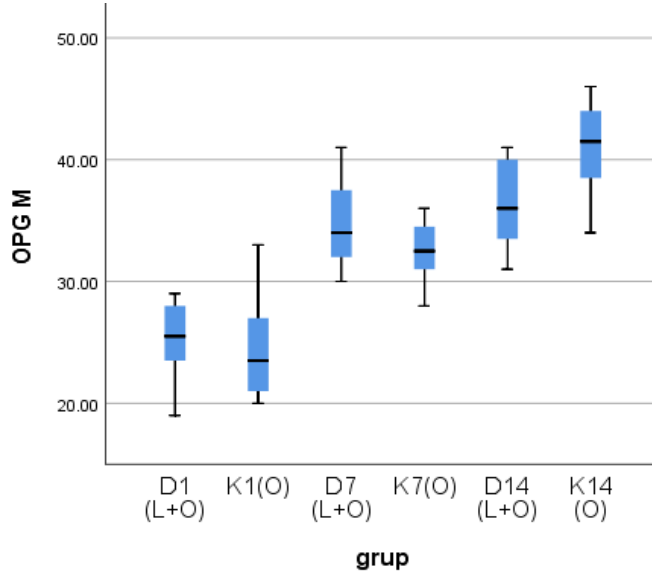
Tablo 4-8: OPG immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFI (n=36)				KONTROL TARAFI (n=36)				
OPG M	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	25,25 ± 3,05	19,00	29,00	25,50	24,50 ± 4,01	20,00	33,00	23,50	0,994
	p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,000*				
7. GÜN	34,75 ± 3,55	30,00	41,00	34,00	32,58 ± 2,61	28,00	36,00	32,50	0,633
	p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,838				p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,000*				
14. GÜN	36,42 ± 3,53	31,00	41,00	36,00	41,08 ± 3,60	34,00	46,00	41,50	0,017*
	p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				

Tukey testi *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

ANOVA sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlı farktan sonra bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Tukey testi kullanılmıştır.

Şekil 4-33: OPG immunohistokimyasal yöntemle mesial alanda elde edilen bulguları gösteren grafik



4.3.4.2. OPG immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulgular ve gruplar arası değişim

OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgulara göre distalde yani gerilim alanında, 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken, 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. 7. günden 14. güne kadar olan süreçte durağan bir evre görülmektedir. 7. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun deney tarafları arasında istatistiksel olmasa da artış izlenmektedir (Şekil 4-23, Şekil 4-25, Şekil 4-27, Şekil 4-34, Tablo 4-9).

1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, 7. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları ile 14. gün sakrifiye edilen grubun kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Şekil 4-24, Şekil 4-26, Şekil 4-28, Şekil 4-34, Tablo 4-9).

Deney ve kontrol tarafları birbirleri ile karşılaştırıldığında distalde yani gerilim alanlarında OPG immunohistokimyasal yöntemle elde edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4-9).

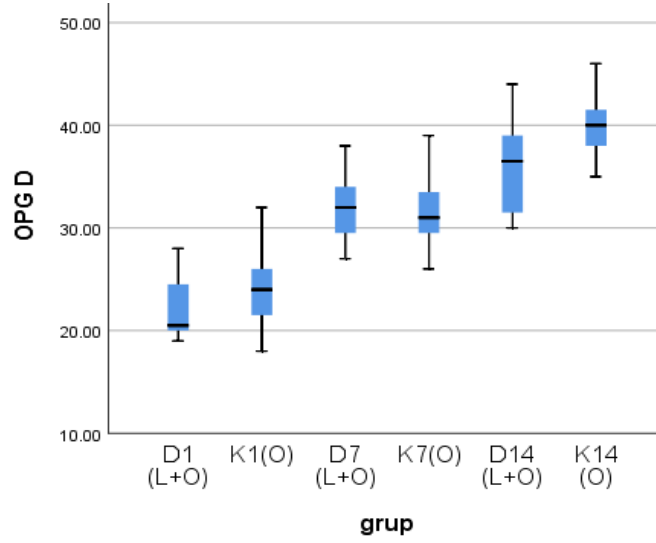
Tablo 4-9: OPG immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguların karşılaştırılmasını gösteren tablo

	DENEY TARAFI (n=36)				KONTROL TARAFI (n=36)				
OPG D	Ort $\pm$ SS	Min	Maks	Medyan	Ort $\pm$ SS	Min	Maks	Medyan	p*
1. GÜN	22,25 $\pm$ 3,39	19,00	28,00	20,50	24,00 $\pm$ 3,91	18,00	32,00	24,00	1,000
	p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,014*				p* 1. GÜN - 7. GÜN 0,143				
7. GÜN	32,17 $\pm$ 3,27	27,00	38,00	32,00	31,50 $\pm$ 3,53	26,00	39,00	31,00	1,000
	p* 7. GÜN - 14. GÜN 1,000				p* 7. GÜN - 14. GÜN 0,049*				
14. GÜN	35,92 $\pm$ 4,60	30,00	44,00	36,50	39,92 $\pm$ 2,87	35,00	46,00	40,00	1,000
	p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				p* 1. GÜN - 14. GÜN 0,000*				

Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney U testi *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Kruskal-Wallis testi sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlı farktan sonra bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden Mann-Whitney U testi yapılmış ve p değerine Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Şekil 4-34: OPG immunohistokimyasal yöntemle distal alanda elde edilen bulguları gösteren grafik



4.3.5. RANK, RANKL ve OPG antikorlarının immunohistokimyasal yöntemle elde edilen mesial ve distal alanlardaki bulgularının karşılaştırılması

RANK, RANKL ve OPG antikorlarının mesial alanlarda ve distal alanlarda elde edilen bulgularının birbirleri ile karşılaştırılması sonucunda hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: RANK, RANKL ve OPG antikorlarının immunohistokimyasal yöntemle elde edilen mesial ve distal alanlardaki bulgularının karşılaştırılmasını gösteren tablo

	MESİAL				DİSTAL				
	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	Ort ± SS	Min	Maks	Medyan	p
RANK	37,56 ± 6,64	19,00	47,00	39,00	36,87 ± 6,01	22,00	47,00	38,50	0,437 ^a
RANKL	38,33 ± 6,19	24,00	52,00	39,00	37,21 ± 6,43	21,00	48,00	38,50	0,327 ^a
OPG	32,43 ± 6,82	19,00	46,00	33,00	3,96 ± 7,16	18,00	46,00	31,00	0,209 ^b

^aMann-Whitney U testi ^b İki bağımsız örneklem t testi *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

5.1. Yöntemin Tartışılması

Bir çok periodontal çalışmada yeni tedaviler denenirken hayvan modellerine başvurulmaktadır. Özellikle yeni biomateryallerin güvenilirliğinin ve etkinliğinin araştırılması ve oluşturulan hipotezlerin doğrulanması adına hayvan çalışmaları kullanılmaktadır. İnsan anatomi ve fizyolojisine en yakın seçenek primatlar olmasına rağmen etik kısıtlamalar ve ekonomik sorunlar sebebiyle kullanımları yaygın değildir. Ratlar ise hem kolay elde edilebilir olmaları hem de çok sayıda temin edilebilmeleri açısından periodontal çalışmalarda en sık kullanılan hayvanlardır. Aynı zamanda diş eti oluşunun sıg olması ve bağlantı epitelinin diş yüzeyine bağlantısı açısından da ratların diş eti yapısı insanlarla benzerlik göstermektedir¹³⁸.

Ren ve Maltha 2004 yılında yayınladıkları derleme türündeki çalışmalarında ortodontik hareketin modellenmesi açısından ratların kullanımının bir çok avantajı olduğunu bildirmişlerdir. Bunlar; ucuz olmaları, çok sayıda elde edilebilmeleri, uzun süre bakılabilmeleri, histolojik incelemeler için preperatların hazırlanmasının diğer türlere göre daha kolay olması, hücresel ve moleküler biyolojik teknikler için gerekli olan çoğu antikorun sadece fare ve ratlarda var olması, transgenik suşların üretiminin neredeyse sadece küçük kemirgenler arasında mümkün olması sıralanabilir. Farelere ortodontik aparey uygulanması çok küçük olmaları sebebiyle daha zor olduğu için bu alanda ratların kullanımının daha uygun olduğu belirtilmiştir.¹³⁹

Ren ve arkadaşlarının 2003 yılında ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada yaşın ortodontik hareket üzerine etkileri incelenmiştir. Genç rat olarak tanımlanan gruptaki hayvanlar 6 haftalık, yetişkin ratlar ise 9-12 aylık olarak seçilmiştir. Sonuç olarak genç ratlarda başlangıçta ortodontik hareketin daha hızlı meydana geldiği, fakat duraksama fazına erişildiğinde hareket hızının genç ve yetişkin gruplar için aynı olduğu belirtilmiştir. Çalışmacılar başlangıç fazındaki diş hareketinin yetişkin ratlarda daha yavaş olmasını başlangıçtaki biyolojik yanıtta bir gecikme olmasına bağlamışlardır. Kemik turnover kapasitesinin yaştan bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴⁰ 2007 yılında Misawa-Kageyama ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise ortodontik hareket miktarının yaşla birlikte azaldığı sonucuna varılmıştır.¹⁴¹ Li ve arkadaşlarının

ratlar üzerinde yaş faktörünün ortodontik hareket sonrası osteoklastik aktiviteye etkisini inceledikleri çalışmada genç ratlar 4-5 haftalık, yetişkin ratlar ise 18-20 haftalık olarak seçilmiştir.¹⁴² Biz de çalışmamızı olgun olarak değerlendirdiğimiz 14 haftalık Wistar türü ratlar ile gerçekleştirdik.

Liteartürde optimum ortodontik kuvvet miktarı ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Ren ve arkadaşlarının ortodontik diş hareketi için optimum ortodontik kuvvet ile ilgili yaptığı sistematik derlemede kanıta dayalı bir optimum ortodontik kuvvet büyüklüğünün saptanamadığı bildirilmiştir.¹⁴³ Kassem ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada ratların üst 1. molarları için 10-15g kuvvet hafif, 20-25 g kuvvet ise ağır kuvvet olarak değerlendirilmiştir.¹⁴⁴ Kaya ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan çalışmalarında ratların üst yarım çenesindeki üç büyük azı diş için 10 cN kuvvet hafif kabul edilirken, 60 cN kuvvet ise ağır kuvvet olarak tanımlanmıştır.¹⁴⁵ Çalışmamızda Ren ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışma¹⁴⁰ baz alınarak ratların üst çenelerinde bulunan üç molar diş bir ünit haline getirilmiş ve toplam 10cN kuvvet uygulanmıştır.

Deneyssel periodontitis oluşumu için çalışmamızda deney tarafındaki 2. büyük azı dişinin servikal bölgesine 5.0 ipek ligatür uyguladık ve 14 gün boyunca gün aşırı kontrol ederek ağızda kalmasını sağladık. Literatüre bakıldığında bir çok çalışmada 1-2 hafta ligatür uygulanmasının tercih edildiği görülmüştür.¹⁴⁶⁻¹⁵³ Fareler üzerinde deneyssel periodontitis modelinin optimize edilmesi amaçlanan bir çalışmada bizim düzeneğimize benzer şekilde üst çene ikinci büyük azı dişine 5.0 ipek ligatür uygulanmış ve fareler 1., 3., 5. ve 8. günlerde sakrifiye edilmiştir. Sonuç olarak kemik yıkımının 5. günden 8. güne kadar anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir.¹⁵⁴ Yine fareler üzerinde bir başka deneyssel periodontitis çalışmasında benzer şekilde kemik yıkımının 3. günden 9. güne belirgin şekilde hızlanarak arttığı, 9. günden 18. güne ise kemik yıkımı saptanmadığı bildirilmiştir.¹⁵⁵

Kuhr ve ark. tarafından yapılan çalışmada ratların üst çene ikinci büyük azı dişlerine ligatür uygulanarak deneyssel periodontitis oluşturulmuştur. Gruplara ayrılan ratlar 1., 15., 30. ve 60. günde sakrifiye edilmiştir. Sonuç olarak kemik yıkımının 1. günden 15. güne en fazla artışı gösterdiği bildirilmiştir. Hem bu bulgular ışığında hem de ligatürün etkinliğinin azalması sebebiyle araştırmacılar bu deneyssel periodontitis modelinin 15 veya daha az gün için uygulanmasını önermişlerdir. Aynı zamanda yaşa

bağlı fizyolojik kemik yıkımının da tespit edildiği çalışmada araştırmacılar fizyolojik kemik yıkımının deneysel periodontitise bağlı kemik yıkımından ayırt edilebilmesi için, yapılacak deneyler sırasında seçilen kontrol gruplarının sadece başlangıç günü sakrifiye edilen hayvanlardan değil, mutlaka deney grubu ile aynı yaştaki hayvanlardan da oluşturulması gerektiğini söylemişlerdir.¹⁵⁶ Biz de çalışmamızda kontrol grubu olarak aynı ratın karşıt çenesini seçerek farklı yaşlara bağlı fizyolojik kemik yıkımı farkını ortadan kaldırmayı amaçladık.

De Molon ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde ligatürle oluşturulan deneysel periodontitis modelini ve periodontal doku yıkımının karakterini incelemek için yaptıkları çalışma sonucunda, ilk 14 günde ileri kemik kaybı ve inflamasyon bulguları saptanırken, 14-21. günler arasında hastalığın ilerlemediği ve doku yıkımının devam etmediği gözlenmiştir.¹⁵⁷ Ionel ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada alt kesici dişlere 7 gün süreyle ipek ligatür uygulanmış ve deneysel periodontitis oluşumu amaçlanmıştır. Deney süresince klinik gözlem yapılmış ve 7. günde ilgili bölgedeki diş eti rengi ve kontürünün inflamasyon lehine değiştiği ve sondalamada kanama gözlenmiştir.¹⁵⁸ Biz de çalışmamızda deneysel periodontitis oluşturma süresini 14 gün olarak belirledik ve periodontitis oluşumunu makroskopik olarak klinik gözlem ile teyit ettik.

Galvao ve arkadaşları tarafından ratlar üzerinde yapılan çalışmada deneysel periodontitis oluşturmak için ligatürlemeye ek olarak ratlar şekerden zengin diyet ile beslenmiştir. Çalışmanın sonucunda ligatür uygulanmasının periodontitis oluşumu için yeterli olduğu, şekerden zengin diyet ile beslenen ratlarda periodontal dokularda diğer gruba göre bir fark olmadığı bildirilmiştir.¹⁵⁹ Biz de çalışmamızda deneysel periodontitis oluşumu için ligatür uyguladık ve ratları standart diyet ile besledik.

Literatür incelendiğinde deney hayvanlarında ortodontik hareket meydana getirmek için bir çok farklı teknik ve aparey kullanımı görülmektedir.^{129,140,149,160-162} Xie ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımlanan çalışmalarında ratlarda deneysel diş hareketi için en sık kullanılan iki model olan elastik band uygulaması ile kapayıcı yay uygulaması karşılaştırılmıştır. Elastik band modelinin deneysel periodontitis benzeri doku reaksiyonlarına sebep olduğu ve bu nedenle kapayıcı yağ tekniği kullanımının tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir.¹⁶³ Biz de tez çalışmamızda Kaya ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları tez çalışmasındaki ve Ren ve arkadaşlarının

2003 yılında yaptıkları çalışmada kullandıkları kapayıcı yay modelini kullanarak ortodontik hareket meydana getirmek üzere deney düzeneğini oluşturduk.^{126,140}

Çalışmamızda üst çene büyük azı dişlerini bir blok şekline getirerek ortodontik kuvvet uyguladık. Literatüre bakıldığında ortodontik kuvvet uygulaması için özellikle ratların kesici dişlerini tercih eden çalışmalar da mevcuttur.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Kirschneck ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışmanın sonuçlarına göre ratların kesici dişleri ortodontik kuvvet ölçümü içeren deney düzeneklerinde aşınmalarına ve sürekli erupsiyonlarına bağlı olarak molarlara göre daha az güvenilirdir. Aynı zamanda çalışmada ratların kesici dişlerinin insan fizyolojisinde de karşılığı olmaması sebebiyle ortodonti araştırmalarında kullanılmasının uygun olmadığı söylenmiştir.¹⁶⁰

Zhang ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada ratların üst çene 1. büyük azı dişlerine paslanmaz çelik ligatür uygulanarak deneysel periodontitis oluşturulması amaçlanmıştır. 7 ve 14. günlerde ilgili bölgede alveol kemiğinde rezorpsiyon, diş eti çekilmesi ve sondalamada kanama bulguları bildirilmiştir. Araştırmacılar bu bulgular ışığında deneysel periodontitis modelinin çalıştığı sonucuna vardıklarını aktarmışlardır.¹⁶⁷ Biz de çalışmamızda 14. günde sondalamada kanama bulgusu ve ilgili alanın makroskopik olarak gözlemlenmesi ile deneysel periodontitis modelimizin çalıştığı sonucuna vardık.

5.2. Bulguların Tartışılması

Okamoto ve arkadaşları 2009 yılında fareler üzerinde periodontal inflamasyonun ortodontik hareket üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışma düzeneği bizim çalışmamıza çok benzeyen bu çalışmada üst çene her iki tarafa da ortodontik kuvvet uygulanırken, rastgele seçilen bir tarafta da deneysel periodontitis oluşturulmuştur. Sonuç olarak periodontitis oluşturulan taraftaki ortodontik kuvvet sonucu oluşan hareket miktarı yalnızca ortodontik kuvvet uygulanan gruba göre daha az bulunmuştur. Araştırmacılar deneysel periodontitisin ortodontik hareketi inhibe ettiğini söylemişlerdir.¹⁶⁸ Bizim çalışmamızda ise deney ve kontrol grupları arasında ortodontik hareket miktarı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada sadece ortodontik kuvvet uygulanan grupta baskı alanında RANKL seviyelerinin deneysel periodontitis ile birlikte ortodontik kuvvet uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁸ Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Çalışmamızda baskı alanında yani mesial tarafta deney ve kontrol grupları RANKL

seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu farklılıkların sebebi çalışmamızda kullanılan hayvan türünün farklı olmasına bağlı olabilir.

Garat ve arkadaşları tarafından 2005 yılında ratlar üzerinde yapılan çalışmada üst çene 1. büyük azı dişlerine 48 saat boyunca ligatür uygulanmış ve deneysel periodontitis oluşturulmuştur. Daha sonra dişlere palatinal yönde 51 ve 75 gramlık kuvvetler uygulayacak apareyler bir gruba ligatür uygulanmasını takiben, diğer bir gruba ise ligatür uygulanmasından 48 saat sonra yerleştirilmiştir. Sonuç olarak ligatürün çıkarılmasından 48 saat sonra ortodontik kuvvet uygulanan gruplarda, her iki kuvvet miktarında da, sadece deneysel periodontitis oluşturulan gruba göre kemik hacminde artış olduğu bildirilmiştir. Çalışmacılar bu durumun inflamasyonun kontrol altına alınması ile birlikte ortodontik kuvvet uygulaması sonucu kemik yapım sinyallerinin tetiklenmesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Ligatürünün çıkarılması sonrasındaki 48 saat bekleme süresi sonucunda bağışıklık hücrelerinden kemik yıkımını uyarıcı sitokinlerin salınımı azalmış, bu sayede kemik yeniden şekillenme mekanizmalarına uygun şekilde yanıt verebilecek duruma gelmiş ve yapısal olarak ortodontik kuvvete adapte olabilmektedir.¹⁶⁹ Bu bulgular bizim çalışmamız ile paralellik göstermemektedir. Çalışmamızda ortodontik hareketin deneysel periodontitis oluşturulan bölgede kemik hacmini arttırdığına dair bir bulgu saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışma düzeneğindeki farklılıklar olabilir. Çalışmamızda 14 gün ligatür uygulanması sonucunda ligatürlerin çıkarılmasını hemen takiben ortodontik aparey uygulanmıştır.

Kim ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan hayvan çalışmasında ortodontik kuvvet uygulanan dişlerde RANKL seviyeleri karşılaştırılmıştır. Baskı olan tarafta RANKL seviyelerinde 1. günden 3. güne kadar artış olduğu, 3. günden 7. güne kadar ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir.¹⁷⁰ Bizim çalışmamızda da kontrol tarafında 1. ve 7. günler arasında benzer şekilde bir artış gözlenmiştir. RANKL M değerleri karşılaştırıldığında K1 ile K7 değerleri arasında anlamlı bir artış mevcuttur.

Nogueira ve ark. tarafından 2013 yılında yayınlanan çalışmada ortodontik hareketin deneysel periodontitis oluşturulan dokulardaki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ratlar üzerinde yapılan çalışmada sadece deneysel periodontitis oluşturulan grup, sadece ortodontik kuvvet uygulanan grup, hem deneysel periodontitis oluşturulan hem de ortodontik kuvvet uygulanan grup ve herhangi bir müdahalede bulunulmayan negatif kontrol grubu mevcuttur. Sonuç olarak ortodontik hareket miktarı

incelendiğinde ortodontik hareket uygulanan her iki grupta da mesiale hareketin benzer miktarda olduğu, dolayısıyla ortodontik hareketin periodontal hastalık sonucunda azalmadığı veya artmadığı bildirilmiştir.¹³⁶ Bu sonuç bizim çalışmamızla da uyumludur. Çalışmamızda deney ve kontrol gruplarında ortodontik hareket miktarları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Alikhani ve ark 2015 yılında yayınladıkları çalışmada farklı büyüklükteki ortodontik kuvvetler karşısındaki biyolojik yanıtı ve ortodontik diş hareketini incelemişlerdir. Ratlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada üst çene 1. büyük azı dişine 3, 10,25, 50 ve 100 cN luk kuvvetler uygulanmış ve ratlar 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde sakrifiye edilmiştir. 3. günde tüm kuvvet büyüklüklerinde mesial tarafta PDL genişliğinde azalma saptanmıştır. Yine 3. günden itibaren tüm gruplarda anlamlı RANKL artışı bildirilmiştir.¹⁷¹ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hem deney grubunda hem de kontrol grubunda mesial tarafta PDL genişliği azalmıştır. RANKL bulguları ise bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla örtüşmemektedir. Çalışmamızda deney ve kontrol gruplarında RANKL değerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bunun sebebi Alikhani ve ark. çalışmalarında sadece 1. büyük azı dişine ortodontik kuvvet uygularken, bizim deney düzeneğimizde üç büyük azı dişi de dahil edilerek bir blok halinde ortodontik kuvvet uygulanması olabilir.

Taddei ve ark tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada farklı büyüklükte ortodontik kuvvet uygulanan dişlerin baskı ve gerilim taraflarındaki kemik yapım ve yıkım markerları incelenmiştir. Üst çene sağ taraf 1. büyük azı dişlerine ortodontik kuvvetler uygulanırken sol tarafa aparey uygulanmamış, kontrol grubu olarak incelenmiştir. Deney gruplarında baskı taraflarında RANK ve RANKL değerleri daha yüksekken, gerilim taraflarında ise OPG değerleri daha yüksek bulunmuştur.¹⁷² Bu bulgular bizim çalışmamız ile paralellik göstermemektedir. Çalışmamızda RANK, RANKL ve OPG değerlerinin mesial ve distal taraflardaki bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Shi ve arkadaşlarının 2017 yılında fareler üzerinde yaptıkları çalışmada ipek ligatür uyguladıkları dişlere ortodontik kuvvet uygulaması ve sistemik antibiyotik kullanımı etkilerini incelemişlerdir. Ligatürlenene dişler ile ligatürlendikten sonra ortodontik kuvvet uygulanan dişler kemik yıkımı açısından karşılaştırıldığında ortodontik kuvvet uygulanan grupta kemik yıkımı anlamlı olarak daha fazla

bulunmuştur. Aynı şekilde RANKL/OPG oranı da ligatür sonrası ortodontik kuvvet uygulanan grupta sadece ligatürleme yapılan gruba göre anlamlı şekilde artmış olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar periodontitis varlığında ortodontik kuvvet uygulanmasının kemik yıkımını arttırdığı sonucuna varmıştır.¹⁷³ Bu sonuçların bizim çalışmamızla benzerlik göstermemesi farklı türlerin kullanılması, farklı büyüklükte ortodontik kuvvet uygulaması, farklı dişlere ortodontik kuvvet uygulaması gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.

Brooks ve ark. tarafından yapılan sıçan çalışmasında ratların üst çene birinci büyük azı dişine uygulanan 10 cN ortodontik kuvvetin 3. ve 24. saatlerde periodontal dokudaki etkileri incelenmiştir. Araştırmacılar 3. saatte mesial tarafta yani sıkışma alanında RANKL salınımı saptarken, 24. saatte bölgede RANKL salınımı saptamamışlardır. Bunun sebebini RANKL ile RANK etkileşimine ve ligandın ekstrasellüler bölgeye geçişine bağlamışlardır.¹³¹ Bu bulgular bizim çalışmamız ile paralellik göstermemektedir. Çalışmamızda 1. günde sakrifiye ettiğimiz ratlarda kontrol grubunda hem mesial hem de distal tarafta RANKL salınımı gözlemledik ve bu iki taraf arasında istatistiksel bir fark saptamadık. Bu farklılığın sebebi Brooks ve arkadaşları çalışmalarında sadece 1. büyük azı dişine 10 cN kuvvet uygularken biz çalışmamızda üç büyük azı dişini bir blok halina getirdik ve toplam 10 cN kuvvet uyguladık.

Garlet ve ark. 2007 yılında insanlarda ortodontik diş hareketi sırasında sıkışma ve gerilim alanlarındaki sitokin salınma patternini inceledikleri çalışmada 14 dişe 7 gün boyunca ortodontik kuvvet uygulamış, takiben dişleri çekerek kemik metabolizması ve ekstrasellüler matriks metabolizmasını düzenleyen bazı sitokinlerin salınımını incelemişlerdir. Araştırmacılar RANKL ve OPG değerlerinin deney grubunda kontrol grubuna göre hem sıkışma hem de gerilim alanlarında arttığını saptamışlardır. Aynı zamanda baskı ve gerilim alanlarındaki değerleri de birbirleriyle karşılaştırarak RANKL salınımının sıkışma tarafında, OPG salınımının ise gerilim tarafında istatistiksel olarak daha fazla olduğunu bildirmişler.¹⁷⁴ Bu bulgular bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında RANKL değerleri açısından paralellik gösterdiği görülmektedir. 7. günde sakrifiye edilen ratların kontrol tarafı RANKL değerlerine bakıldığında mesial tarafta yani sıkışma bölgesinde distal tarafa yani gerilim bölgesine göre daha fazla bulunmuştur. Öte yandan OPG değerleri incelendiğinde çalışmamızda kontrol tarafı 7.gün mesial ve distal taraf bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Bu farklılığın sebebi farklı tür kullanımı ve dolayısıyla farklı deney düzeneklerinin kullanımı olabilir.

Kirshneck ve arkadaşları 2017 yılında ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada deneysel periodontitis ve ortodontik hareketin kök rezorpsiyonu, kemik kaybı ve ortodontik hareket miktarı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar periodontitis varlığında uygulanan ortodontik kuvvet sonucunda kemik kaybının sağlıklı dokuda ortodontik kuvvet uygulanması sonucunda oluşan kayıptan fazla olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde ortodontik hareket miktarının da periodontitis varlığında daha fazla olduğunu saptamışlardır.¹⁵⁰ Bu bulgular bizim çalışmamızla örtüşmemektedir. Çalışmamızda ortodontik hareket miktarı 1., 7. ve 14. günde deney ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu farklılığın sebebi araştırmacıların üst çene 1. ve 2. büyük azı dişine 25 cN kuvvet uygularken bizim üst çene üç büyük azı dişine 10 cN kuvvet uygulamamız olabilir.

Li ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları çalışmada 4-5 haftalık ve 18-20 haftalık iki farklı yaş grubundaki ratların üst sol birinci büyük azı dişlerine 7 gün süreyle 15g kuvvet uygulanmış, sağ taraf ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak genç grupta baskı tarafında RANKL salınımının 7 gün ortodontik kuvvet uygulanması sonucu kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı, izleyen 7 günlük retansiyon süreci sonrasında ise kontrol grubu ile aynı seviyelere geldiği bildirilmiştir. Yetişkin grupta ise RANKL salınımı deney ve kontrol taraflarında genç gruba benzer şekilde anlamlı farklılık gösterirken, bu durum 7 günlük retansiyon süresi boyunca da devamlılık göstermiş; RANKL seviyesi 14 gün sonunda genç gruptaki gibi azalma göstermemiştir. Gerilim tarafında genç grupta RANKL salınımı baskı tarafına benzer şekilde seyretmiş, yetişkin grup da yine genç gruba benzer şekilde RANKL salınımı göstermiştir.¹⁴² Bizim çalışmamızda aparey uygulanmayan bir negatif kontrol grubu olmaması sebebiyle Li ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırma yapabilmek için bizim çalışmamızdaki 1. gün sakrifiye edilen ratların kontrol tarafı baz alınabilir. Çalışmamızda da benzer şekilde hem baskı hem de gerilim bölgelerinde K1 ve K7 grupları arasında RANKL salınımı incelendiğinde anlamlı bir artış saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

Optimum ortodontik kuvvetlerin başlangıç fazında periodontitisli ve sağlıklı dokularda meydana getirdiği değişikliklerin sıçanlar üzerinde histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak incelenmesi şu sonuçları vermiştir:

1. Gruplar arasında ortodontik hareket miktarı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.
2. Periodontal aralık genişliği deney ve kontrol tarafları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark deney tarafında 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 7. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında mevcuttur.
3. RANKL antikoru için değerlendirme yapıldığında, mesialde deney ve kontrol taraflarının birbirleri ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Deney tarafında 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Aynı şekilde kontrol tarafında da 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. Gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
4. RANKL antikoru için distalde yapılan incelemede deney ve kontrol taraflarının birbirleri ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Deney tarafında 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken, kontrol tarafında ise bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.
5. RANK antikoru için değerlendirme yapıldığında, mesialde deney ve kontrol taraflarının birbirleri ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Deney tarafında 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Aynı

şekilde kontrol tarafında da 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

6. RANK antikoru için distalde yapılan incelemede deney ve kontrol taraflarının birbirleri ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Deney tarafında 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Aynı şekilde kontrol tarafında da 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
7. OPG antikoru için mesialde yapılan değerlendirme sonucunda 14. gün sakrifiye edilen grubun deney ve kontrol tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu farklılık kontrol tarafı için pozitif yönde anlamlı bulunmuştur.
8. OPG antikoru için mesialde yapılan değerlendirmede deney tarafında 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken, kontrol tarafında ise bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.
9. OPG antikoru için distalde yapılan incelemede deney ve kontrol taraflarının birbirleri ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Deney tarafında 1. gün sakrifiye edilen grup ile 7. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Kontrol tarafında ise 7. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında ve 1. gün sakrifiye edilen grup ile 14. gün sakrifiye edilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.
10. RANK, RANKL ve OPG antikorlarının mesial ve distal alanda elde edilen bulgularının karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

11. Ortodontik hareket miktarı, periodontal aralık genişliği, RANK ve RANKL bulguları, OPG bulgularında ise 14. günde sıkışma alanı hariç deney ve kontrol sahaları birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum klinik açıdan hastalıklı periodonsiyumda optimum ortodontik kuvvet uygulamasının hareketin başlangıç fazında periodontal dokularda ilave yıkıma sebep olmadığı sonucu çıkarılabilir.



KAYNAKLAR

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(March):S173-S182. doi:10.1002/JPER.17-0721
2. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914-920. doi:10.1177/0022034512457373
3. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Update on Prevelence of Periodontitis in Adults in the Unite States. *J Peridontology*. 2015;86(5):611-622. doi:10.1902/jop.2015.140520.Update
4. Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, et al. Periodontitis prevalence in adults 65 years of age, in the USA. *Periodontol 2000*. 2016;72(1):76-95. doi:10.1111/prd.12145.Periodontitis
5. Patil A, Shetty A, Setty S, Thakur S. Understanding the advances in biology of orthodontic tooth movement for improved ortho-perio interdisciplinary approach. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(3):309-318. doi:10.4103/0972-124X.115648
6. Gkantidis N, Christou P, Topouzelis N. The orthodontic-periodontic interrelationship in integrated treatment challenges: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2010;37(5):377-390. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02068.x
7. Christensen L, Luther F. Adults seeking orthodontic treatment: Expectations, periodontal and TMD issues. *Br Dent J*. 2015;218(3):111-117. doi:10.1038/sj.bdj.2015.46
8. Ramachandra CS, Shetty PC, Rege S, Shah C. Ortho-perio integrated approach in periodontally compromised patients. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(4):414-417. doi:10.4103/0972-124X.92583
9. Reichert C, Hagner M, Jepsen S, Jäger A. Schnittstellen zwischen kieferorthopädischer und parodontaler Therapie : Eine aktuelle Standortbestimmung. *J Orofac Orthop*. 2011;72(3):165-186. doi:10.1007/s00056-011-0023-6
10. Ericsson I, Thilander B, Lindhe J. Periodontal conditions after orthodontic tooth movements in the dog. *Angle Orthod*. 1978;48(3):210-218. doi:10.1043/0003-

3219(1978)048<0210:PCAOTM>2.0.CO;2

11. Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement - A new paradigm. *Eur J Orthod.* 2001;23(6):671-681. doi:10.1093/ejo/23.6.671
12. Ericsson I, Tehlander B, Lindhe J, Okamoto H. The effect of orthodontic tilting movements on the periodontal tissues of infected and non-infected dentitions in dogs. *J Clin Periodontol.* 1977;4(4):278-293. doi:10.1111/j.1600-051X.1977.tb01900.x
13. Zasciurinskiene E, Lindsten R, Slotte C, Bjerklin K. Orthodontic treatment in periodontitis-susceptible subjects: a systematic literature review. *Clin Exp Dent Res.* 2016;2(2):162-173. doi:10.1002/cre2.28
14. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Aust Dent J.* 2014;59(SUPPL. 1):117-130. doi:10.1111/adj.12100
15. Bartold PM. Periodontal tissues in health and disease: Introduction. *Periodontol 2000.* 2006;40(1):7-10. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00147.x
16. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000.* 2000;24(1):28-55. doi:10.1034/j.1600-0757.2000.2240103.x
17. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease*. *Periodontol 2000.* 2006;40:11-28.
18. Berkovitz BK. Periodontal ligament: structural and clinical correlates. *Dent Update.* 2004. doi:10.12968/denu.2004.31.1.46
19. McCormack SW, Witzel U, Watson PJ, Fagan MJ, Gröning F. The biomechanical function of periodontal ligament fibres in orthodontic tooth movement. *PLoS One.* 2014;9(7). doi:10.1371/journal.pone.0102387
20. McCulloch CAG, Lekic P, McKee MD. Role of physical forces in regulating the form and function of. *Periodontol 2000.* 2000;24:56-72.
21. Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000.* 2006;40(1):29-49. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00140.x
22. Sokos D, Everts V, de Vries TJ. Role of periodontal ligament fibroblasts in osteoclastogenesis: A review. *J Periodontal Res.* 2015;50(2):152-159. doi:10.1111/jre.12197
23. Jiang N, Guo W, Chen M, et al. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in

- Health and Adaptation: Tooth Movement. *Front Oral Biol.* 2017;18:1-8. doi:10.1159/000351894.Periodontal
24. Niklas A, Proff P, Gosau M, Römer P. The role of hypoxia in orthodontic tooth movement. *Int J Dent.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/841840
 25. Foster BL. On the discovery of cementum. *J Periodontal Res.* 2017;52(4):666-685. doi:10.1111/jre.12444
 26. Bosshardt DD. Are cementoblasts a subpopulation of osteoblasts or a unique phenotype? *J Dent Res.* 2005;84(5):390-406. doi:10.1177/154405910508400501
 27. Foster BL, Popowics TE, Fong HK, Somerman MJ. Advances in Defining Regulators of Cementum Development and Periodontal Regeneration. *Curr Top Dev Biol.* 2007;78(06):47-126. doi:10.1016/S0070-2153(06)78003-6
 28. Saygin NE, Giannobile W V., Somerman MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol* 2000. 2000;24(1):73-98. doi:10.1034/j.1600-0757.2000.2240105.x
 29. Diekwisch TGH. The developmental biology of cementum. *Int J Dev Biol.* 2001;45(5-6):695-706. doi:10.1387/ijdb.11669371
 30. Zhao N, Foster BL, Bonewald LF. The Cementocyte - An Osteocyte Relative? *J Dent Res.* 2016;95(7):734-741. doi:10.1177/0022034516641898
 31. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 7th ed. Wiley-Blackwell; 2021.
 32. Winning TA, Townsend GC. Oral mucosal embryology and histology. *Clin Dermatol.* 2000;18(5):499-511. doi:10.1016/S0738-081X(00)00140-1
 33. Groeger S, Meyle J. Oral mucosal epithelial cells. *Front Immunol.* 2019;10(FEB):1-22. doi:10.3389/fimmu.2019.00208
 34. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. 12th ed. Saunders Elsevier; 2015.
 35. Bosshardt DD, Lang NP. The junctional epithelium: From health to disease. *J Dent Res.* 2005;84(1):9-20. doi:10.1177/154405910508400102
 36. Gibbs S, Roffe S, Meyer M, Gasser A. Biology of soft tissue repair: Gingival epithelium in wound healing and attachment to the tooth and abutment surface. *Eur Cells Mater.* 2019;38:63-78. doi:10.22203/eCM.v038a06
 37. Dale BA. Periodontal epithelium : a newly recognized role in. *Periodontol* 2000. 2002;30:70-78.

38. Morrison KM, Miesegaes GR, Lumpkin EA, Maricich SM. Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage. *Dev Biol.* 2009;336(1):76-83. doi:10.1016/j.ydbio.2009.09.032
39. Cho M-I, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000.* 2000;24:9-27.
40. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol 2000.* 2000;24(1):99-126. doi:10.1034/j.1600-0757.2000.2240106.x
41. Yamamoto Y, Udagawa N, Matsuura S, et al. Osteoblasts provide a suitable microenvironment for the action of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand. *Endocrinology.* 2006;147(7):3366-3374. doi:10.1210/en.2006-0216
42. Kalajzic I, Matthews BG, Torreggiani E, Harris MA, Divieti Pajevic P, Harris SE. In vitro and in vivo approaches to study osteocyte biology. *Bone.* 2013;54(2):296-306. doi:10.1016/j.bone.2012.09.040
43. Noble BS, Reeve J. Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;159(1-2):7-13. doi:10.1016/S0303-7207(99)00174-4
44. Sims NA, Martin TJ. Coupling signals between the osteoclast and osteoblast: How are messages transmitted between these temporary visitors to the bone surface? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6(MAR):1-5. doi:10.3389/fendo.2015.00041
45. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation Jinhu. *Nat Med.* 2011;17(10):1235-1241. doi:10.1038/nm.2448.Matrix-embedded
46. Xiong J, Piemontese M, Onal M, et al. Osteocytes, not osteoblasts or lining cells, are the main source of the RANKL required for osteoclast formation in remodeling bone. *PLoS One.* 2015;10(9):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0138189
47. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med.* 2011;17(10):1231-1234. doi:10.1038/nm.2452
48. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229-238. doi:10.1002/jbmr.320
49. Cawley KM, Bustamante-Gomez NC, Guha AG, et al. Local Production of Osteoprotegerin by Osteoblasts Suppresses Bone Resorption. *Cell Rep.*

- 2020;32(10). doi:10.1016/j.celrep.2020.108052
50. Kohli S, Kohli V. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(3):175. doi:10.4103/2230-8210.83401
 51. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/615486
 52. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012;39(3):239-248. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01810.x
 53. Chen B, Wu W, Sun W, Zhang Q, Yan F, Xiao Y. RANKL expression in periodontal disease: Where does RANKL Come from? *Biomed Res Int.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/731039
 54. Ito S, Hata T. Crystal Structure of RANK Ligand Involved in Bone Metabolism. *Vitam Horm.* 2004;67:19-33. doi:10.1016/S0083-6729(04)67002-6
 55. Luan X, Lu Q, Jiang Y, et al. Crystal Structure of Human RANKL Complexed with Its Decoy Receptor Osteoprotegerin. *J Immunol.* 2012;189(1):245-252. doi:10.4049/jimmunol.1103387
 56. Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Localization of receptor activator of NFκB ligand, RANKL, in periodontal tissues during experimental movement of rat molars. *J Electron Microsc (Tokyo).* 2001;50(4):365-369. doi:10.1093/jmicro/50.4.365
 57. Tompkins KA. The osteoimmunology of alveolar bone loss. *Connect Tissue Res.* 2016;57(2):69-90. doi:10.3109/03008207.2016.1140152
 58. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423:337-342.
 59. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells.* 2020;9:1-14. doi:10.3390/cells9092073
 60. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):19-26. doi:10.1007/s00774-020-01162-6
 61. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(10):626-

642. doi:10.1038/s41577-019-0178-8
62. Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, et al. Roles of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 2007;43(1):65-84. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00185.x
 63. Nakamura M, Udagawa N, Matsuura S, et al. Osteoprotegerin Regulates Bone Formation through a Coupling Mechanism with Bone Resorption. *Endocrinology*. 2003;144(12):5441-5449. doi:10.1210/en.2003-0717
 64. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009;54:S11-S26. doi:10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x
 65. Kornman KS. Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. *J Periodontol*. 2008;79(8s):1560-1568. doi:10.1902/jop.2008.080213
 66. Shaddox LM, Morford LA, Nibali L. Periodontal health and disease: The contribution of genetics. *Periodontol 2000*. 2021;85(1):161-181. doi:10.1111/prd.12357
 67. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34(3):235-249.
 68. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x
 69. Socransky, Sigmund S., Haffajee A, Cugini MA, Smith C, Kent Jr. RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-144.
 70. Socransky, Sigmund S., Haffajee A. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*. 2005;38:135-187.
 71. Holt SC, Ebersole JL. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: The “red complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol 2000*. 2005;38:72-122. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x
 72. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005;49(3 SPEC. ISS.):491-516. doi:10.1016/j.cden.2005.03.001
 73. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J*. 2013;7(5):1016-1025. doi:10.1038/ismej.2012.174

74. Solbiati J, Frias-Lopez J. Metatranscriptome of the Oral Microbiome in Health and Disease. *J Dent Res*. 2018;97(5):492-500. doi:10.1177/0022034518761644
75. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: The polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27(6):409-419. doi:10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x
76. Ebersole JL, Dawson D, Huja PE, et al. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontol 2000*. 2017;75:52-115. doi:10.1111/prd.12222
77. Seymour GJ, Taylor JJ. Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2004;35(3):9-13. doi:10.1111/j.0906-6713.2004.003555.x
78. Yost S, Duran-Pinedo AE, Teles R, Krishnan K, Frias-Lopez J. Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis. *Genome Med*. 2015;7(27):1-19. doi:10.1186/s13073-015-0153-3
79. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-14. doi:10.1038/nrdp.2017.38
80. Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2004;36:14-26. doi:10.1111/j.1600-0757.2004.03671.x
81. Hajishengallis G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30-44. doi:10.1038/nri3785
82. Darveau RP. Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(7):481-490. doi:10.1038/nrmicro2337
83. Maekawa T, Krauss JL, Abe T, et al. Porphyromonas gingivalis manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. *Cell Host Microbe*. 2014;15(6):768-778. doi:10.1016/j.chom.2014.05.012
84. Roberts FA, Darveau RP. Microbial Protection and Virulence in Periodontal Tissue as a Function of Polymicrobial Communities: Symbiosis and Dysbiosis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):18-27.
85. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):14-25. doi:10.1111/prd.12296
86. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, et al. The oral microbiome - An update for

- oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221(10):657-666. doi:10.1038/sj.bdj.2016.865
87. Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, Lynch S V., Kapila YL. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol 2000*. 2021;87(1):107-131. doi:10.1111/prd.12393
 88. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The Keystone Pathogen Hypothesis. 2012;10(10):717-725. doi:10.1038/nrmicro2873.The
 89. Hajishengallis G, Lambris JD. Complement and Dysbiosis. *Immunobiology*. 2012;217(11):1111-1116. doi:10.1016/j.imbio.2012.07.007.Complement
 90. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, et al. A Low-Abundance Biofilm Species Orchestrates Inflammatory Periodontal Disease through the Commensal Microbiota and the Complement Pathway. 2011;10(5):497-506. doi:10.1016/j.chom.2011.10.006.A
 91. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2016;72(1):54-75. doi:10.1111/prd.12135
 92. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2006;40(1):144-163. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00145.x
 93. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *peri*. 2014;64(1):57-80.
 94. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: Linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/503754
 95. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile W V. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2007;43:294-315. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00166.x.Novel
 96. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol 2000*. 2004;35:53-74. doi:10.1111/j.0906-6713.2004.003556.x
 97. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):7-23. doi:10.1111/prd.12221
 98. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):7-17. doi:10.1111/prd.12104

99. Kayal RA. The role of osteoimmunology in periodontal disease. *Biomed Res Int.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/639368
100. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019;11(3). doi:10.1038/s41368-019-0064-z
101. Bunte K, Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14). doi:10.3390/ijms20143394
102. Teng YTA. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):237-252. doi:10.1177/154411130301400402
103. Issaranggun Na Ayuthaya B, Everts V, Pavasant P. The immunopathogenic and immunomodulatory effects of interleukin-12 in periodontal disease. *Eur J Oral Sci.* 2018;00:1-9. doi:10.1111/eos.12405
104. Ramadan DE, Hariyani N, Indrawati R, Ridwan RD, Diyatri I. Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *Eur J Dent.* 2020;14(3):483-495. doi:10.1055/s-0040-1712718
105. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2006;40(1):77-93. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00144.x
106. Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microbes Infect.* 2000;2(10):1181-1192. doi:10.1016/S1286-4579(00)01272-7
107. Cochran DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2008;79(8s):1569-1576. doi:10.1902/jop.2008.080233
108. Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B cells in periodontal disease: New functions in a complex scenario. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):1-13. doi:10.3390/ijms20163949
109. Graves DT, Li J, Cochran DL. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J Dent Res.* 2011;90(2):143-153. doi:10.1177/0022034510385236
110. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol.* 2006;169(3):987-998. doi:10.2353/ajpath.2006.060180
111. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the

- good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):116-151. doi:10.1111/prd.12181
112. Tsukasaki M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):82-90. doi:10.1007/s00774-020-01165-3
 113. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *J Clin Med*. 2019;8(8). doi:10.3390/jcm8081135
 114. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2006;129(4):469.e1-469.e32. doi:10.1016/j.ajodo.2005.10.007
 115. Henneman S, Von Den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod*. 2008;30(3):299-306. doi:10.1093/ejo/cjn020
 116. Feller L, Khammissa RAG, Schechter I, Moodley A, Thomadakis G, Lemmer J. Periodontal Biological Events Associated with Orthodontic Tooth Movement: The Biomechanics of the Cytoskeleton and the Extracellular Matrix. *Sci World J*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/894123
 117. Van Schepdael A, Vander Sloten J, Geris L. A mechanobiological model of orthodontic tooth movement. *Biomech Model Mechanobiol*. 2013;12(2):249-265. doi:10.1007/s10237-012-0396-5
 118. Yamaguchi M. Yamaguchi-2009-rankl-opg during tooth movement. 2009:113-119.
 119. Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R, Kasai K. Levels of RANKL and opg in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthod Craniofacial Res*. 2006;9(2):63-70. doi:10.1111/j.1601-6343.2006.00340.x
 120. Yang CY, Jeon HH, Alshabab A, Lee YJ, Chung CH, Graves DT. RANKL deletion in periodontal ligament and bone lining cells blocks orthodontic tooth movement. *Int J Oral Sci*. 2018;10(1):1-9. doi:10.1038/s41368-017-0004-8
 121. Tsuge A, Noda K, Nakamura Y. Early tissue reaction in the tension zone of PDL during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol*. 2016;65:17-25. doi:10.1016/j.archoralbio.2016.01.007
 122. Drummond S, Canavarro C, Perinetti G, Teles R, Capelli J. The monitoring of gingival crevicular fluid volume during orthodontic treatment: A longitudinal

- randomized split-mouth study. *Eur J Orthod.* 2012;34(1):109-113. doi:10.1093/ejo/cjq172
123. Dudic A, Kiliaridis S, Mombelli A, Giannopoulou C. Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: Comparisons between tension and compression sides. *Eur J Oral Sci.* 2006;114(5):416-422. doi:10.1111/j.1600-0722.2006.00387.x
 124. Kapoor P, Kharbanda OP, Monga N, Miglani R, Kapila S. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Prog Orthod.* 2014;15(1):1-21. doi:10.1186/s40510-014-0065-6
 125. Nunes L, Quintanilha L, Perinetti G, Capelli J. Effect of orthodontic force on expression levels of ten cytokines in gingival crevicular fluid. *Arch Oral Biol.* 2017;76:70-75. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.01.016
 126. Kaya S. Ortodontik kuvvetlerin periodonsiyumda meydana getirdiği değişikliklerin incelenmesi. 2016.
 127. Ren Y, Vissink A. Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. *Eur J Oral Sci.* 2008;116(2):89-97. doi:10.1111/j.1600-0722.2007.00511.x
 128. Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin LZ, Megat Abdul Wahab R, Zainal Ariffin Z. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement. *ScientificWorldJournal.* 2011;11:1788-1803. doi:10.1100/2011/761768
 129. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiat M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2001;119(3):307-312. doi:10.1067/mod.2001.110809
 130. Bumann EE, Frazier-Bowers SA. A new cyte in orthodontics: Osteocytes in tooth movement. *Orthod Craniofacial Res.* 2017;20(March):125-128. doi:10.1111/ocr.12176
 131. Brooks PJ, Nilforoushan D, Manolson MF, Simmons CA, Gong SG. Molecular markers of early orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2009;79(6):1108-1113. doi:10.2319/121508-638R.1
 132. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 2013;35(5):644-651. doi:10.1093/ejo/cjs057
 133. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 Years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod.* 2006;28(3):221-240.

doi:10.1093/ejo/cjl001

134. Baloul SS. Osteoclastogenesis and Osteogenesis during Tooth Movement. *Front Oral Biol.* 2015;18:75-79. doi:10.1159/000351901
135. Waddington RJ, Embery G. Proteoglycans and orthodontic tooth movement. *J Orthod.* 2001;28(4):281-290. doi:10.1093/ortho/28.4.281
136. Boas Nogueira AV, Chaves de Souza JA, Kim YJ, Damião de Sousa-Neto M, Chan Cirelli C, Cirelli JA. Orthodontic Force Increases Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α Expression and Alveolar Bone Loss in Periodontitis. *J Periodontol.* 2013;84(9):1319-1326. doi:10.1902/jop.2012.120510
137. Feller L, Khammissa RAG, Schechter I, Thomadakis G, Fourie J, Lemmer J. Biological Events in Periodontal Ligament and Alveolar Bone Associated with Application of Orthodontic Forces. *Sci World J.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/876509
138. Struillou X, Boutigny H, Soueidan A, Layrolle P. Experimental Animal Models in Periodontology: A Review. *Open Dent J.* 2010;4(1):37-47. doi:10.2174/1874210601004010037
139. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement - A critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod.* 2004;26(5):483-490. doi:10.1093/ejo/26.5.483
140. Ren Y, Maltha JC, Van 't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Age effect on orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res.* 2003;82(1):38-42. doi:10.1177/154405910308200109
141. Misawa-Kageyama Y, Kageyama T, Moriyama K, et al. Histomorphometric study on the effects of age on orthodontic tooth movement and alveolar bone turnover in rats. *Eur J Oral Sci.* 2007;115(2):124-130. doi:10.1111/j.1600-0722.2007.00428.x
142. Li X, Li M, Lu J, et al. Age-related effects on osteoclastic activities after orthodontic tooth movement. *Bone Jt Res.* 2016;5(10):492-499. doi:10.1302/2046-3758.510.BJR-2016-0004.R2
143. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *Angle Orthod.* 2003;73(1):86-92. doi:10.1043/0003-3219(2003)073<0086:OFMFOT>2.0.CO;2
144. Kassem HE, Talaat IM, El-Sawa A, Ismail H, Zaher A. Orthodontically induced

- osteocyte apoptosis under different force magnitudes in rats: an immunohistochemical study. *Eur J Oral Sci.* 2017;125(5):361-370. doi:10.1111/eos.12366
145. Kaya S, Çifter M, Çekici A, Olgaç V, İşsever H, Işık G. Effects of orthodontic force magnitude on cell apoptosis and RANKL-induced osteoclastogenesis: Studies in a rat model. *J Orofac Orthop.* 2020;81(2):100-112. doi:10.1007/s00056-019-00205-6
 146. Gašperšič R, Štiblar-Martinčič D, Osredkar J, Skalerič U. Influence of subcutaneous administration of recombinant TNF- α on ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 2003;38(2):198-203. doi:10.1034/j.1600-0765.2003.01395.x
 147. De Almeida J, Ervolino E, Bonfietti LH, et al. Adjuvant Therapy With Sodium Alendronate for the Treatment of Experimental Periodontitis in Rats. *J Periodontol.* 2015;86(10):1166-1175. doi:10.1902/jop.2015.150166
 148. Ferreira CL, Clemente V, Jr MS, et al. Periodontal response to orthodontic tooth movement in diabetes-induced rats with or without periodontal disease. 2018;(September 2017):1-10. doi:10.1002/JPER.17-0190
 149. Kirschneck C, Proff P, Fanghänel J, Wolf M, Roldán JC, Römer P. Reference genes for valid gene expression studies on rat dental, periodontal and alveolar bone tissue by means of RT-qPCR with a focus on orthodontic tooth movement and periodontitis. *Ann Anat.* 2016;204:93-105. doi:10.1016/j.aanat.2015.11.005
 150. Kirschneck C, Fanghänel J, Wahlmann U, Wolf M, Roldán JC, Proff P. Interactive effects of periodontitis and orthodontic tooth movement on dental root resorption, tooth movement velocity and alveolar bone loss in a rat model. *Ann Anat.* 2017;210:32-43. doi:10.1016/j.aanat.2016.10.004
 151. Prietto NR, Martins TM, Santinoni C dos S, et al. Treatment of experimental periodontitis with chlorhexidine as adjuvant to scaling and root planing. *Arch Oral Biol.* 2020;110. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.104600
 152. Luan Q, Desta T, Chehab L, Sanders VJ, Plattner J, Graves DT. Inhibition of experimental periodontitis by a topical boron-based antimicrobial. *J Dent Res.* 2008;87(2):148-152. doi:10.1177/154405910808700208
 153. Alencar VBM, Bezerra MM, Lima V, et al. Disodium Chlodronate Prevents Bone Resorption in Experimental Periodontitis in Rats. *J Periodontol.*

- 2002;73(3):251-256. doi:10.1902/jop.2002.73.3.251
154. Abe T, Hajishengallis G. Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. *J Immunol Methods*. 2013;394(0):49-54.
 155. Marchesan J, Girnary MS, Jing L, et al. An Experimental Murine Model to Study Periodontitis. *Nat Protoc*. 2018;13(10):2247-2267.
 156. Kuhr A, Popa-Wagner A, Schmoll H, Schwahn C, Kocher T. Observations on experimental marginal periodontitis in rats. *J Periodontal Res*. 2004;39(2):101-106. doi:10.1111/j.1600-0765.2004.00710.x
 157. de Molon RS, Park CH, Jin Q, Sugai J, Cirelli JA. Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microsc Res Tech*. 2018;81(12):1412-1421. doi:10.1002/jemt.23101
 158. Ionel A, Lucaciu O, Tabaran F, et al. Histopathological and clinical expression of periodontal disease related to the systemic inflammatory response. *Histol Histopathol*. 2017;32(4):379-384.
 159. Galvão MP, Chapper A, Rösing CK, Ferreira MB, de Souza MA. Methodological considerations on descriptive studies of induced periodontal diseases in rats. *Pesqui Odontol Bras*. 2003;17(1):56-62. doi:10.1590/S1517-74912003000100011
 160. Kirschneck C, Proff P, Fanghaenel J, Behr M, Wahlmann U, Roemer P. Differentiated analysis of orthodontic tooth movement in rats with an improved rat model and three-dimensional imaging. *Ann Anat*. 2013;195(6):539-553. doi:10.1016/j.aanat.2013.08.003
 161. Kirschneck C, Proff P, Maurer M, Reicheneder C, Römer P. Orthodontic forces add to nicotine-induced loss of periodontal bone . An in vivo and in vitro study Kieferorthopädische Kräfte verstärken nikotininduzierten parodontalen Knochenverlust . In-vivo- und In-vitro-Studie. 2015;(3):195-212. doi:10.1007/s00056-015-0283-7
 162. Mabuchi R, Matsuzaka K, Shimono M. Cell proliferation and cell death in periodontal ligaments during orthodontic tooth movement. *J Periodontal Res*. 2002;37(2):118-124. doi:10.1034/j.1600-0765.2001.10602.x
 163. Xie R, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC. Inflammatory responses in two commonly used rat models for experimental tooth movement: Comparison with ligature-induced periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2011;56(2):159-167.

- doi:10.1016/j.archoralbio.2010.09.007
164. Mirzakouchaki B, Firoozi F, Shahrabaf S. Effect of psychological stress on orthodontic tooth movement in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(2). doi:10.4317/medoral.16.e285
 165. Olyae P, Mirzakouchaki B, Ghajar K, et al. The effect of oral contraceptives on orthodontic tooth movement in rat. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(1):146-150. doi:10.4317/medoral.18048
 166. Na J, Lee BH, Baek JH, Choi ES. Optical approach for monitoring the periodontal ligament changes induced by orthodontic forces around maxillary anterior teeth of white rats. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(6):597-603. doi:10.1007/s11517-007-0300-0
 167. Zhang C, Li T, Zhou C, et al. Parathyroid hormone increases alveolar bone homoeostasis during orthodontic tooth movement in rats with periodontitis via crosstalk between STAT3 and β -catenin. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):1-11. doi:10.1038/s41368-020-00104-2
 168. Okamoto A, Ohnishi T, Bandow K, et al. Reduction of orthodontic tooth movement by experimentally induced periodontal inflammation in mice. *Eur J Oral Sci*. 2009;117(3):238-247. doi:10.1111/j.1600-0722.2009.00625.x
 169. Garat JA, Gordillo ME, Ubios AM. Bone response to different strength orthodontic forces in animals with periodontitis. 2005;40(12):441-445. doi:10.1111/j.1600-0765.2005.00809.x
 170. Kim T, Handa A, Iida J, Yoshida S. RANKL expression in rat periodontal ligament subjected to a continuous orthodontic force. *Arch Oral Biol*. 2007;52(3):244-250. doi:10.1016/j.archoralbio.2006.10.003
 171. Alikhani M, Alyami B, Lee IS, et al. Saturation of the biological response to orthodontic forces and its effect on the rate of tooth movement. *Orthod Craniofacial Res*. 2015;18:8-17. doi:10.1111/ocr.12090
 172. Taddei SR de A, Moura AP, Andrade I, et al. Experimental model of tooth movement in mice: A standardized protocol for studying bone remodeling under compression and tensile strains. *J Biomech*. 2012;45(16):2729-2735. doi:10.1016/j.jbiomech.2012.09.006
 173. Shi J, Liu Z, Kawai T, Zhou Y, Han X. Antibiotic administration alleviates the aggravating effect of orthodontic force on ligature-induced experimental

- periodontitis bone loss in mice. *J Periodontal Res.* 2017;52(4):725-733. doi:10.1111/jre.12439
174. Garlet T, Coelho U, Silva J, Garlet G. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *Eur J Oral Sci.* 2007;115(7):355-362.



HAM VERİLER

	PAG M		PAG D	
	R	L	R	L
1 gün 1	0,09	0,08	0,09	0,07
1 gün 2	0,07	0,1	0,08	0,08
1 gün 3	0,08	0,09	0,07	0,09
1 gün 4	0,08	0,08	0,09	0,1
1 gün 5	0,07	0,09	0,07	0,09
1 gün 6	0,06	0,07	0,08	0,09
1 gün 7	0,07	0,08	0,08	0,09
1 gün 8	0,07	0,08	0,07	0,09
1 gün 9	0,08	0,08	0,07	0,09
1 gün 10	0,09	0,09	0,08	0,11
1 gün 11	0,07	0,08	0,08	0,1
1 gün 12	0,08	0,09	0,09	0,1
7 gün 1	0,06	0,1	0,09	0,12
7 gün 2	0,06	0,1	0,1	0,14
7 gün 3	0,08	0,09	0,12	0,13
7 gün 4	0,07	0,09	0,1	0,14
7 gün 5	0,06	0,06	0,09	0,13
7 gün 6	0,07	0,06	0,1	0,15
7 gün 7	0,08	0,08	0,11	0,14
7 gün 8	0,07	0,09	0,12	0,15
7 gün 9	0,06	0,08	0,1	0,14
7 gün 10	0,07	0,08	0,12	0,14
7 gün 11	0,08	0,06	0,13	0,13
7 gün 12	0,09	0,06	0,1	0,15
14 gün 1	0,06	0,05	0,13	0,17
14 gün 2	0,06	0,07	0,15	0,18
14 gün 3	0,07	0,06	0,15	0,17
14 gün 4	0,06	0,06	0,13	0,14
14 gün 5	0,06	0,05	0,12	0,15
14 gün 6	0,07	0,07	0,14	0,16
14 gün 7	0,07	0,08	0,13	0,14
14 gün 8	0,06	0,05	0,15	0,16
14 gün 9	0,05	0,06	0,13	0,15
14 gün 10	0,06	0,05	0,12	0,16
14 gün 11	0,07	0,05	0,13	0,15
14 gün 12	0,06	0,06	0,12	0,16

	RANK				RANK L				OPG			
	R		L		R		L		R		L	
	M	D	M	D	M	D	M	D	M	D	M	D
1 gün 1	37	22	34	37	35	30	37	31	33	28	29	20
1 gün 2	41	36	31	31	37	35	29	34	29	26	26	28
1 gün 3	33	31	28	28	28	26	36	32	22	25	22	19
1 gün 4	29	29	36	31	27	23	31	30	26	23	26	20
1 gün 5	30	34	22	24	29	31	33	35	25	19	25	20
1 gün 6	34	30	29	33	32	30	29	34	20	32	24	28
1 gün 7	27	24	34	36	29	26	36	24	21	24	23	27
1 gün 8	31	22	31	29	24	32	34	31	27	20	29	22
1 gün 9	36	32	28	31	32	25	37	32	22	26	24	21
1 gün 10	25	27	19	37	33	21	31	30	21	24	28	20
1 gün 11	28	33	36	28	30	32	26	33	27	23	19	22
1 gün 12	19	24	30	31	26	33	32	30	21	18	28	20
7 gün 1	39	37	40	38	39	44	41	39	28	33	31	29
7 gün 2	41	40	39	34	46	40	47	37	32	26	30	27
7 gün 3	44	42	32	37	38	34	35	41	34	31	33	34
7 gün 4	37	34	42	40	39	33	36	38	30	34	41	33
7 gün 5	39	40	46	42	46	37	41	35	35	27	36	34
7 gün 6	39	36	38	44	38	40	43	40	36	31	39	32
7 gün 7	41	43	43	39	37	36	41	40	32	35	35	29
7 gün 8	37	39	45	38	47	44	36	39	34	30	31	38
7 gün 9	44	40	39	44	40	35	43	37	32	29	33	31
7 gün 10	40	36	41	36	39	34	43	40	36	31	36	30
7 gün 11	39	41	37	42	42	40	39	42	33	39	39	32
7 gün 12	43	37	33	41	41	39	40	40	29	32	33	37
14 gün 1	44	47	46	44	51	43	39	45	38	35	41	30
14 gün 2	43	42	45	42	40	46	52	40	37	41	40	44
14 gün 3	39	45	39	42	43	39	39	44	40	37	39	38
14 gün 4	47	43	46	40	41	48	43	39	43	40	32	37
14 gün 5	39	41	41	43	46	40	42	40	39	42	33	41
14 gün 6	45	43	46	40	50	47	40	46	44	46	40	33
14 gün 7	47	41	44	42	43	47	38	42	41	39	40	36
14 gün 8	43	40	39	42	45	37	41	44	34	37	37	30
14 gün 9	38	36	41	44	41	48	40	46	46	41	35	39
14 gün 10	41	37	42	39	42	46	45	41	44	40	34	30
14 gün 11	39	42	46	41	44	38	41	40	42	39	31	39
14 gün 12	40	39	38	40	41	43	43	46	45	42	35	34

OHM

D1 (L+O)												K1 (O)											
0,27	0,29	0,91	1,25	0,29	0,24	0,91	0,47	1,48	0,23	0,16	0,62	0,02	0,2	0,49	1,37	0,18	0,34	0,12	0,63	0,53	0,24	0,52	1,4
D7 (L+O)												K7 (O)											
0,87	0,36	0,9	0,67	0,4	0,35	0,76	0,44	0,01	1,32	1,28	1,09	0,39	0,4	0,7	0,91	0,53	0,46	0,86	0,4	0,43	1,25	0,78	0,64
D 14 (L+O)												K 14 (O)											
0,99	0,43	0,9	1,02	1,04	1,5	0,85	1,31	0,7	0,67	0,4	0,58	0,47	0,58	0,56	0,38	1,28	1,2	0,59	0,96	0,12	1,43	0,59	0,93

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ORTODONTİK KUVVETLERİN SAĞLIKLI VE PERİODONTİTİSLİ DOKULARDA MEYDANA GETİRDİĞİ DEĞİŞİKLİKLERİN SIÇANLAR ÜZERİNDE İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **15**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **13**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **7**

2

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

% **1**

3

AYDOĞAN, Zeynep G., ÇELİK, Melek, SAĞIROĞLU, A. Esra, KOLTKA, E. Nursen, ŞEN, Betül, BUDAKÇI, Taşkın, İTİLLİ, Arzu and YAŞAR, Sibel. "Kritik hastada enteral ve kombine enteral-parenteral nütrisyon tedavisi", LOGOS Yayıncılık, 2010.

Yayın

% **1**

4

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

5

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **1**

6

Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

% **1**