



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA SİĞARA KULLANIMININ
ORTODONTİK DİŞ HAREKETİNE ETKİSİ**

Burak GÜLNAR

Uzmanlık Tezi

Yrd. Doç. Dr. Ersan İlsay KARADENİZ

Trabzon – 2017



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA SİĞARA KULLANIMININ
ORTODONTİK DİŞ HAREKETİNE ETKİSİ**

Burak GÜLNAR

Uzmanlık Tezi

Yrd. Doç. Dr. Ersan İlsay KARADENİZ

Trabzon – 2017

ONAY SAYFASI

Bu Tez Uzmanlık Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Yrd.Doç.Dr.M.Birol ÖZEL

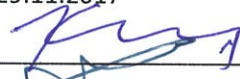
Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Uzmanlık öğrencisi Dt.Burak GÜLNAR'ın hazırladığı "Ratlarda Sıgara Kullanımının Ortodontik Diş Hareketlerine Etkisinin İncelenmesi" başlıklı tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek oy birliği ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

: 29.11.2017

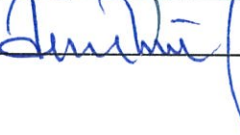
Danışman Yrd.Doç.Dr.Ersan İlsay KARADENİZ

: 

Jüri Üyesi Yrd.Doç.Dr.M.Birol ÖZEL

: 

Jüri Üyesi Prof.Dr.Tamer TÜRK

: 

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Doç.Dr.Fatih Mehmet KORKMAZ
Dekan V.

Kasım – 2017
TRABZON

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

29.11.2017

Burak GÜLNAR

(İmza)

İthaf

Uzmanlık tezimi, canım babaannem Mahiye GÜLNAR'a, canım dedem Tahsin GÜLNAR'a ve heyecanla beklediğim sevgili kızım Nil GÜLNAR'a ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgisini, desteğini ve yardımını esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ersan İlsay KARADENİZ' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Birol ÖZEL'e, Sayın Doç. Dr. Ruhi NALÇACI' ya ve Sayın Doç. Dr. Mehmet BAYRAM' a,

Sevgi ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde beni cesaretlendiren ve varlıkları ile bana güç veren canım eşim Ahsen GÜLNAR'a, canım annem Sevil GÜLNAR'a, canım babam Hasan GÜLNAR'a, biricik ablam Seha GÜLNAR DALAY'a, canım abim Oral DALAY'a, birtanecik yeğenim Aden Arda DALAY'a, canım babam Kemal METE'ye canım annem Munise METE'ye, canım kardeşlerim Zeynep METE, Berna AFŞİN ve Mehmet Yasin AFŞİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca çok şey paylaştığım, sevgi ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın geri kalan kısmında da yanımda olmasını dilediğim dostlarım Alperen KAMILOĞLU' na, Çağatay ÖZTÜRK'e ve Buket PALA MUTLU' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif duyduğum, desteklerini her zaman hissettiğim tüm arkadaşlarıma ve bölüm personelimize,

Teşekkürlerimi sunarım...

Arş. Gör. Dt. Burak GÜLNAR

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

TABLolar DİZİNİ

VII

ŞEKİLLER DİZİNİ

VIII

RESİMLER DİZİNİ

X

KISALTMALAR ve SİMGELER

XI

1. ÖZET

1

2. SUMMARY

2

3. GİRİŞ

4

4. GENEL BİLGİLER

8

4.1. Periodonsiyum

8

4.1.1. Kemik

8

4.1.1.1.Tanım ve Fonksiyon

8

4.1.1.2.Kemiğin Kompozisyonu

8

4.1.1.2.1. Ekstrasellüler Matriks

9

4.1.1.2.1.1.Kollojen

9

4.1.1.2.1.2.Diğer Proteinler

9

4.1.1.2.2. İnorganik Matriks

10

4.1.1.2.2.1.Kalsiyum Hidroksiapatit

10

4.1.1.2.2.2.Brushite

10

4.1.1.3.Kemiğin Yapısı

10

4.1.1.3.1. Kemiğin Mikroskopik Yapısı	10
4.1.1.3.1.1. Woven Kemik	11
4.1.1.3.1.2. Lameller Kemik	11
4.1.1.3.1.3. Kompozit Kemik	12
4.1.1.3.1.4. Demet Kemik	12
4.1.1.3.2. Kemiğin Makroskopik Yapısı	12
4.1.1.3.2.1. Kortikal Kemik	12
4.1.1.3.2.2. Trabeküler Kemik	13
4.1.1.4. Kemik Hücreleri	13
4.1.1.4.1. Osteoprogenitör Hücreler	13
4.1.1.4.2. Osteoblast	14
4.1.1.4.3. Kemik Astar Hücreleri	15
4.1.1.4.4. Osteosit	15
4.1.1.4.5. Osteoklast	16
4.1.1.5. Kemik Biyomekaniği	16
4.1.1.5.1. Kemik Formasyonu (Osteogenez)	16
4.1.1.5.2. Kemik Rezorpsiyonu	17
4.1.1.5.3. Kemik Üretimi ve Remodeling	18
4.1.1.6. Alveolar Kemik	19
4.1.2. Periodontal Ligament	20
4.1.2.1. Periodontal Ligament Tanımı	20
4.1.3. Sement	20
4.1.3.1. Sementin Tanımı ve Fonksiyonu	20
4.2. Diş Hareketi	21
4.2.1. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri	21
4.2.1.1. Basınç-Gerilim Teorisi	21
4.2.1.2. Kemik Bükülmesi-Biyoelektrik Teori	23
4.2.1.3. Ortodontik Diş Hareketi Nasıl Gerçekleşir?	23
4.2.1.4. Diş Hareketi Hızı	25
4.2.1.5. Diş Hareketini Etkileyen Faktörler	26
4.2.1.6. Diş Hareketinin Tipleri	26
4.2.1.6.1. Devrilme	26
4.2.1.6.2. Tork Hareketi	26

4.2.1.6.3. Paralel Hareket	27
4.2.1.6.4. Rotasyon Hareketi	27
4.2.1.6.5. Ekstrüzyon Hareketi	27
4.2.1.6.6. İntrüzyon Hareketi	27
4.2.1.7.Kuvvet Süresi	27
4.3.Sigara İçeriğindeki Sağlığa Zararlı Maddeler	28
4.3.1. Nikotin	28
4.3.2. Karbon Monoksit	28
4.3.3. Kanserojen Maddeler	29
5. GEREÇ VE YÖNTEM	31
5.1.Hayvaların Seçimi ve Hazırlığı	31
5.2.Deney Hazırlığı ve Kullanılan Gereçler	32
5.2.1. Sigara Ünitesi	32
5.3.Hayvan Grupları	35
5.4.İstatistiksel Analiz	42
6. BULGULAR	43
7. TARTIŞMA	59
7.1.Çalışmamızdaki Limitasyonlar	71
8. SONUÇLAR	72
9. KAYNAKÇA	74
10. EKLER	84
10.1. Ek 1. Etik Onay Formu	83
10.2. Ek 2. Öz Geçmiş	85

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Çalışma gruplarının dağılımı	43
Tablo 2: Çalışma Gruplarına Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi	44
Tablo 3: Çalışma Gruplarının Göre T1-T0 Fark (Bonferrioni Karşılaştırması)	45
Tablo 4: Çalışma Gruplarının Bölgelere Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi	47
Tablo 5: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Kontrol Ve Sigara Grubunun Karşılaştırılması	48
Tablo 6: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Kontrol Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	49
Tablo 7: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Kontrol Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	50
Tablo 8: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Sigara Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	52
Tablo 9: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Sigara Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	53
Tablo 10: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Kuvvet Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	55
Tablo 11: Çalışma Gruplarının Palatinal Bölgeye Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi	56
Tablo 12: Çalışma Gruplarının Bukkal Bölgeye Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: Osteositin kök hücreden oluşumunun şeması	14
Şekil 2: Osteoklastogenezin regülasyonu	19
Şekil 3: Bukkal devrilmede baskı veya gerginlik altındaki bölgelerin diyagramatik görünümü	26
Şekil 4: Grupların Tablo Olarak Görünümü	44
Şekil 5: Çalışma Gruplarına Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi	45
Şekil 6: Çalışma Gruplarının Bölgelere Göre T1-T0 Fark Ölçümünün Bukkalde İncelenmesi	46
Şekil 7: Çalışma Gruplarının Bölgelere Göre T1-T0 Fark Ölçümünün Palatinalde İncelenmesi	47
Şekil 8: Palatinalde Kontrol Ve Sigara Grubunun Karşılaştırılması	48
Şekil 9: Bukkalde Kontrol Ve Sigara Grubunun Karşılaştırılması	48
Şekil 10: Palatinalde Kontrol Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	49
Şekil 11: Palatinalde Kontrol Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	50
Şekil 12: Palatinalde Kontrol Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	51
Şekil 13: Bukkalde Kontrol Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	51
Şekil 14: Palatinalde Sigara Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	52
Şekil 15: Bukkalde Sigara Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	53

Şekil 16: Palatinalde Sigara Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	54
Şekil 17: Bukkalde Sigara Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	54
Şekil 18: Palatinalde Kuvvet Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	55
Şekil 19: Bukkalde Kuvvet Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması	56
Şekil 20: Çalışma Gruplarının Palatinal Bölgeye Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi	57
Şekil 21: Çalışma Gruplarının Bukkal Bölgeye Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi	58



RESİMLER DİZİNİ

Resimler	Sayfa
Resimler 1: Wistar Sıçan	31
Resimler 2: Hayvanların Beslenmesinde Kullanılan Besinler	32
Resimler 3a: Sigara Ünitesinin Üstten Görünümü	33
Resimler 3b: Sigara Ünitesi	33
Resimler 4: Sıçanlar Sigara Dumanına Maruz Bırakılırken	34
Resimler 5: Sigaralar Yakılmış Durumda	34
Resimler 6: Pompanın Görünümü	35
Resimler 7: Sıçan Baygın ve İşleme Hazır Durumda	35
Resimler 8: Kullanılan Ölçü Maddesi (A tipi silikon) ve Sıçandan Ölçü Alınırken	37
Resimler 9: Kullanılan Sigara ve İçeriği	38
Resimler 10: Uygulanan Coilin Markası ve Coil Bağlanmış Hali	38
Resimler 11: Uygulanan Anestezik Karışım ve IP Enjeksiyonu	39
Resimler 12: Diseke Edilmiş Maksilla ve Giyotin Aleti	39
Resimler 13: TRIOS 2014-1 Ağız İçi Tarama Cihazı	40
Resimler 14: Taramaların Görüntüsü	40
Resimler 15: Maestro 3D programı ile T0 noktasında bukkal ve palatinalden yapılan ölçümler	42

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltmalar

ECM: Ekstraselüler Matriks

PDL: Periodontal Ligament

RANK: Nükleer Faktör Kappa'nın Reseptör Aktivatörü

RANKL: Nükleer Faktör Kappa'nın Reseptör Aktivatörü Ligandı

Mg: Miligram

Kg: Kilogram

OPG: Osteoprotegrin

PG: Prostoglandin

FACIT: Fibril ile ilişkili kollojen

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

CSF-1: Koloni uyarıcı faktör 1

COHb: Karbon Monoksi Hemoglobin

KTÜ: Karadeniz Teknik Üniversitesi

Simgeler

% Yüzde

1. ÖZET

Ratlarda Sigara Kullanımının Ortodontik Diş Hareketine Etkisi

Bu çalışmanın amacı; sigara kullanımının ortodontik diş hareketi üzerine etkisini ratlar üzerinde incelemektir.

Yaşları 4 hafta olan toplam 40 adet erkek Wistar-Albino sıçan, Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilmiştir. Hayvan deney prosedürü ve bakım işlemleri aynı birimde yapılmıştır. Hayvanlar temin edildikten sonra randomize olarak, her grupta 10 adet deney hayvanı olacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda 9. haftada ölçü alımı dışında işlem uygulanmamıştır. Kuvvet grubunda 9. haftada ölçü alımını takiben ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Sigara grubunda 4. haftada günde 3 defa ve her uygulamada 10 adet sigara içirmekle kaydıyla, 13. haftaya kadar sigara içirme işlemi devam ettirilmiştir. Sigara+kuvvet grubunda 4. haftada günde 3 defa ve her uygulamada 10 adet sigara içirmekle kaydıyla, 13. haftaya kadar sigara içirme işlemi devam ettirilmiştir ve 9. haftada ortodontik kuvvet uygulaması başlatılmıştır. 13. hafta sonunda tüm hayvanların sakrifiye edilmelerini takiben diseke edilen maksillaları TRIOS 2014-1 ağız içi tarama cihazı ile taranmıştır. Kuvvet uygulaması öncesi alınan ölçüler de aynı yöntem ile taranarak dijital modeller hazırlanmıştır. Başlangıç ve bitim modelleri üzerinde yapılan dijital ölçümlerden elde edilen veriler istatistiksel olarak yorumlanmıştır. Gruplar arası incelemede işlem yapılan tarafta ortalama ortodontik diş hareketi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; kuvvet ($p=0.01$) ve sigara+kuvvet ($p=0.01$) grupların ortalama diş hareketi ölçümleri, kontrol grubu ve sigara grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Kuvvet ve sigara+kuvvet gruplarının ortalama ortodontik diş hareketi ölçümleri arasında istatistiksel olarak sigara kuvvet anlamlı olarak ortodontik diş hareketi fazla bulunmuştur ($p>0.05$).

Sonuç olarak, ratlarda sigara uygulamasının ortodontik diş hareketi üzerinde etkisinin var olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Ortodontik Diş Hareketi, Rat

2. SUMMARY

The Effects Of Cigarette Smoke Inhalation On Orthodontic Tooth Movement

Aim of this study was to investigate the effect of cigarette smoke inhalation on orthodontic tooth movement in rats.

Forty male Wistar-Albino rats, all aged 4 weeks, obtained from Karadeniz Technical University Surgical Research and Practice Center, as well as experimental procedures and animal care operations were conducted on the same center. We have separated experimental animals into 4 groups randomly, all groups were including 10 animals. On control group, dental impressions were taken on 9th week, no further procedures applied. On force group, orthodontic force was applied after dental impression on 9th week. On cigarette group, inhalation procedure was started on 4th week. Inhalation procedure includes smoking of 10 cigarettes per time and 3 times per day. We have continued smoking procedure till 13th week. On cigarette and force group inhalation procedure was started on 4th week. Inhalation procedure includes smoking of 10 cigarettes per time and 3 times per day. We have continued smoking procedure till 13th week. On the 9th week, orthodontic force have been applied on this group until 13th week. At the end of the experimental period, all animals were sacrificed. Maxillas were isolated. Isolated maxillas and dental impressions were scanned with TRIOS 2014-1 intraoral scanning device and digital models were obtained. The data obtained from the digital measurements on the start and final models are statistically interpreted. Statistically significant difference observed when collected data of mean orthodontic tooth movement of groups compared to each other ($p<0.05$). When mean orthodontic tooth movement rates evaluated, force ($p=0.01$) and cigarette and force ($p=0.01$) groups showed statistically significant difference compared to control and cigarette groups ($p<0.05$). When mean orthodontic tooth movement rates evaluated between force and force+cigarette groups, there is statistically significant difference in favor of cigarette+force group.

In conclusion, it was found that cigarette smoke inhalation increases the rate of orthodontic tooth movement in rats with this experimental setup.

Key Words: Cigarette Smoke Inhalation, Orthodontic Tooth Movement, Rats



3. GİRİŞ

Tütün 4000 yıllık tarihi olan bir bitki olup, Meksika, Güney Amerika ve Orta Amerika'da uzun zamandır kullandığı bilinmektedir. Tütün 16. yüzyıl başlarında Kristof Kolomb tarafından patates, domates ve mısır gibi besin maddeleri ile beraber Avrupaya taşınmıştır(1). 1559'da Fransa'nın Portekiz büyükelçisi Jean Nicot "tütün" olarak tanınan bu maddeye ismini vermiştir. 1580'li yıllarda Avrupaya yayılan tütün Venedik ve Genova'lı denizciler aracılığı ile İstanbul'a kadar gelmiştir(1, 2). 1874'te Osmanlıda tütün tekeli kurulmuş fakat 10 yıl sonra maddi sıkıntılar yüzünden bir kısım hisseleri bir Fransız şirketine satılarak ortak fabrikalar kurulmuştur(1). Birinci dünya savaşı ile birlikte askerlere 1914'te sigara sağlama kampanyaları başlatılmıştır ve sigara kullanımı ciddi derecede artmıştır. Ülkemizde kurtuluş savaşından sonra Tekel kurumu kurulmuş, yabancı sermaye piyasadan çıkarılmıştır(1).

Amerika ve Avrupada sigaranın sağlığa zararlı etkilerinin 1950'li yıllarda ortaya çıkmasından sonra kamuoyunda etkisi ile devlet tarafından sigara aleyhtarı kampanyalar başlatılmıştır. Bu kampanyalarla birlikte sigara kullanım oranı Amerikada 20 yıl içerisinde %41 düzeyinden %29'a kadar gerilemiştir. Bunun yanı sıra kişi başına tüketilen sigara sayısı da %25 oranında azalmıştır. Ülkemizde bu süreçte sigara kullanımı artmıştır. 7 Kasım 1996'da 'Tütün ürünlerinin zararlarını önleme kanunu' çıkarılmıştır(1). Özlü T'nin 1988 yılında yayımladığı çalışmasında ülkemizde tütün kullanımı 6-10 yaş grubunda %4, 11-14 yaş grubunda %20, 15-18 yaş grubunda %39, 19-21 yaş grubunda %20, 22-25 yaş grubunda %10 oranında olmakla birlikte 26 yaş ve üzeri olan kişilerde %7 oranında olduğu bildirilmiştir(1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dünyadaki sağlık sorunlarının başını çeken problemin sigara olduğunu belirtmektedir. Dünyada her yıl 3 milyon insan sigaradan dolayı hayatını kaybetmektedir. Eğer gerekli önlem almakta geç kalınırsa bu sayının 10 milyona çıkabileceği bildirilmektedir(1). Her yıl ABD'de 400 bin, Avrupadada 1.2 milyon insan sigaraya bağlı sebeplerden ötürü hayatını kaybetmektedir. Sigaranın; AIDS, trafik kazaları, cinayet, alkol ve intihardan daha çok ölüme sebep olduğu bildirilmiştir(3). Tüm kanserlerin %30'u, KOAH'ın %75'i, kalp hastalıklarında %25'i sigarayla ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2000-2015

yılları arasında Türkiye’de sigara kullanımı %14 oranında azalmıştır. 2000-2010 yılları arasında 25 ve 39 yaşları arasında insanların sigara kullanımı %12 oranında bir azalmıştır(4). Buna rağmen sigara kullanımı halen yaygın bir şekilde devam etmektedir. Sigara dünya genelinde yılda 5.4 milyon premature bebek ölümünden sorumludur(5). Sigara dumanının içeriğinde 4000’den daha fazla madde bulunmaktadır(6, 7). Sigara dumanı iki bölümden oluşur; karbon monoksit, karbon dioksit, nitrojen, amonyak, siyanid ve benzenin olduğu 500 farklı gaz, sigara dumanının %95’lik kısmını oluşturur. Geri kalan %5’lik kısımda ise nikotin, nornikotin, ağır metaller gibi 3500 den farklı kimyasal madde ve katran bulunmaktadır(7). Sigara içeriğinde 60’dan fazla kanserojen madde bulunmaktadır(7). Sigaranın insan sağlığı üzerine etkileri ile ilgili çok fazla çalışma bulunmasına rağmen sigara dumanındaki maddelerin istenmeyen etkileri tam anlamıyla netlik kazanmamıştır(8). Nikotinin dolaşım sistemi üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Waldum ve arkadaşlarının 1996 yılında yayımladıkları çalışmada, ratlar 2 yıl boyunca sigara dumanına maruz bırakılmış fakat sigaranın mortalite, ateroskleroz ve tümör oluşumu oranları üzerinde herhangi bir artışa sebep olduğu gözlenmemiştir(8). Sigara dumanı önemli bir karbon monoksit kaynağıdır ve atmosferdeki karbon monoksit konsantrasyonu genellikle % 0,001’den düşüktür(9). Karbondioksitin kan içersindeki taşıyıcısı hemoglobindir. Karbon monoksitin hemoglobine afinitesi, karbondioksite kıyasla %200 daha fazladır (9).

Sigaranın kemik yapıları üzerindeki etkilerinin mekanizmasına ilişkin farklı görüşler mevcuttur. Bazı araştırmacılar bu etkilerin östrojenin hidroksilasyonun artması sonucu, serumdaki biyolojik aktif serbest östrojen seviyesinin düşmesine bağlı olabileceğini bildirilmektedir(10, 11). Laroche ve arkadaşlarının 1993 yılında yayımladıkları çalışmalarında, sigaranın insanlarda osteokalsin düzeyini etkilediği, ancak sadece erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Bazı kaynaklarda sigaranın ana etken maddesi nikotinin vücutta Vitamin D depolanmasını(12), ve osteoblast aktivitesini azalttığı bildirilmektedir(13-15). Nikotinin kemik yoğunluğu üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır(15). Sigara içiminden sonra artan kortizolün, kemik yoğunluğunu azaltabileceği de belirtilmiştir(16). Sigarada yoğun bir şekilde bulunan kadmiyumun kemik yoğunluğu

üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur (17). Buna ek olarak sigaranın kemiklere direkt olarak da toksik etkileri olabileceği bildirilmiştir(18). Nikotin periferik damarlar üzerindeki vazokonstriktör etkisi(19) ve kılcal damarlarda trombosit yığılmasını arttırması(7) bilgileri de, nikotin kemiklerdeki olumsuz etkilerini açıklamada yardımcı olmaktadır. Sigaranın periodontal hücreler üzerinde, farklı yollarla olumsuz etkileri vardır(20). Sigara tükürük akışını azaltır(4). Serum IgG2, periodontal patojenlere karşı savunmada etkilidir(5). Sigara bu savunma hücrelerinin kan düzeylerinde önemli bir azalmaya neden olmaktadır(21). Sigaranın gingival sirkülasyon ve kan akımı üzerine negatif etkileri olduğu saptanmıştır(5, 20). Birçok in vivo ve in vitro çalışmada sigaranın kemik metabolizması üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak sigara, periodontitis varlığında alveolar kemik kaybını arttırmaktadır(21). Birçok hayvan çalışmasında, sigaranın olumsuz etkilerinin sadece kemik metabolizması üzerindeki etkileri ile sınırlı olmadığı belirtilmiştir. Sigaranın osteoblastlar üzerinde negatif etkilerinin olduğu ve osteoklast stimülasyonunu arttırdığı gösterilmiştir(20). Sigara tüketiminin fibroblast kültürü üzerinde olumsuz etkileri olduğu bulunmuştur(20). Bu kanıtlar ışığında sigara kemik rezorpsiyonunda ve remodelasyonunda önemli rol oynayabilir(21). Ortodontik tedavi bazı durumlarda kök rezorpsiyonu gibi olumsuz sonuçlar doğurabilir(22). Kök rezorpsiyonu sürecinden odontoklastlar sorumludur. Odontoklastlar, osteoklastlara H^+ , ATPaz, Cathepsin K, matrix metalloproteinaz-9 ve benzerlerini inhibe etmesi ile benzemektedir. Ayrıca kemik yapım ve yıkımında birinci etkili olan RANK/RANKL sisteminde içermesi yönüyle de benzemektedir(21). Kök rezorpsiyonu sürecinin ve diş hareketinin anlaşılabilmesi için, öncelikle periodonsiyumun yapısının anlaşılması gerekmektedir.

Dentofasiyal kompleksin fizyolojik dengesinde, harici olarak uygulanan bir kuvvetle, biyolojik bir cevabın sonucu olarak oluşan hareketin etkileşimine ortodontik diş hareketleri denir.(23). Diş sürmesinin aksine, ortodontik diş hareketleri hem patolojik hem de fizyolojik tepkileri harici olarak uygulanan kuvvetlerle birleştiren bir işlemdir(24). Ortodontik tedavi ile bir dişe uzun süre kuvvet uygulanırsa, bu durumdan periodonsiyum da etkilenir. Kemik bazı alanlarda seçici olarak çıkarılır ve diğer alanlara eklenir.(23)

Burstone'a (25) göre diř hareketi zamanla üç aşamadan oluşmaktadır; bunlar başlangıç, duraklama ve geç duraklama fazıdır. Başlangıçta kuvvet uygulandığında PDL aralığı kadar bir hareket olmaktadır. Bunu hiyalinizasyon tabakası içeren dūřuk diř hareketi olan duraklama fazı takip eder. Bu hiyalinize nekrotik tabakanın tamamen temizlenmesine kadar diř hareketi gözlenmez. Nekrotik dokuların temizlenmesi tamamlandıktan sonra geç duraklama fazı başlar. Geç duraklama aşaması kademeli veya ani diř hareketi ile karakterizedir.

Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalara göre diş hareketinin 4 aşamadan meydana geldiğini bildirilmektedir(26, 27). 1. Aşama başlangıç diş hareketi. (Periodontal Ligament)PDL in sıkışması ile meydana gelir. 2. Aşama diş hareketinin durdurulması ile karakterizedir. PDL in hiyalinizasyonu görülür. Hiyalinizasyon, bir dişe ağır kuvvet uygulandığında daha da fazladır, ancak bu aşama kuvvetten bağımsızdır. 3. Aşamada devamlı diş hareketi artar. Hareket hızı biyolojik limitlere ulaşana kadar devamlı olarak artar. 4. Aşamada diş hareketi sabitlenir. Diş hareketi hızı bireysel olarak farklılık gösterir. Her fazda bu durumlar değişiklik gösterebilir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodonsiyum

Periodonsiyumun görevi, dişleri desteklemek ve sarmaktır. Periodonsiyum, kök sementi, periodontal ligament, alveolar kemik ve dentogingival junction'ın tamamını kapsayan yapıya verilen isimdir (28). Diş hareketi; alveolar kemik, periodontal ligament ve kök sementi arasındaki karmaşık ilişki ile oluşmaktadır. Bu yüzden diş hareketi ve tamir olaylarının nasıl gerçekleştiğini anlamak için periodonsiyumun biyolojik içeriğinin bilinmesi gerekmektedir.

4.1.1. Kemik

4.1.1.1. Tanım ve Fonksiyon

Kemik, yüksek yeniden şekillenme gücüne sahip özelleşmiş bir birleşik dokudur. Vücudun yapısını destekler, kasların hareket kabiliyetini kısıtlar, hayati iç organları ve yapıları korur, mineral homeostazisi ve asit-baz dengesi için destek oluşturur, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin kaynağı olarak görev yapar ve kemik iliğinde hematopoez için ortam sağlar (28).

4.1.1.2. Kemiğin Kompozisyonu

Kemik içinde birkaç farklı hücre tipi mevcuttur. Ekstrasellüler matriks içinde kollojen ve diğer proteinleri barındıran hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat, kemiğe yapısal bütünlük katar. Kemik yapısının %50-70 kadarı mineralize matriks, %20-40'ı organik matriks, %5-10 kadarı su ve <3% kadarı da lipidlerden oluşmaktadır. Kemik mineralleri, kemiğe mekanik sağlamlık ve yük taşıma kuvveti sağlarken, organik matriks elastiklik ve bükülebilirlik sağlamaktadır (28).

4.1.1.2.1. Ekstraselüler Matriks

4.1.1.2.1.1. Kollojen

Kemiğin oranik içeriğinin %90'ı (yaklaşık olarak %94'ü) kollajendir (44). Kemik matriksi büyük oranda tip 1 kollojenden oluşmaktadır, az miktarda da tip 3 ve tip 5 ve FACIT kollojenleri kemik formasyonunun belli aşamalarında kollojen fibrillerinin çapını belirlemede rol oynar (28, 29) FACIT kollojenleri, Fibril ilişkili kollojenler ailesinin üyeleri olup üç sarmallı kesitlidirler. Ekstraselüler matriksin bütünlüğü ve dayanıklılığı açısından moleküler gövde görevi gören nonfibriler kollojenler önem arz etmektedir. Bu ailenin üyeleri kollojen 9,12,14,19,20 ve 21'i kapsamaktadır (28, 29).

4.1.1.2.1.2. Diğer Proteinler

Osteokalsin kemiğe özel bir diğer proteindir, ekstraselüler matriks içinde gömülü olup önemli sinyal fonksiyonları görür (kemik morfojenik proteinleri, büyüme faktörleri, sitokinler, adezyon molekülleri) ya da mineralizasyon sürecinde rol oynarlar (osteopontin, osteonectin, matrix-glaprotein) (30). Ducky ve arkadaşları (30), osteokalsin eksikliği olan farelerde artmış kemik kitlesi gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Bu nedenle osteokalsin eksikliğinin kemik rezorpsiyonunu bozmaksızın kemik formasyonunda artışa sebep olduğunu belirtmişlerdir. Öte yandan osteonectin eksikliğinin osteopeniye ve azalmış kemik formasyonuna sebep olduğu belirtilmiştir (31). Proteoglikanların fonksiyonu açık değildir. Ancak, kemiğin sıkışma dayanımına katkıda bulunduklarına inanılmaktadır. Kemiğin fosfoproteinlerinin, osteopontinin ve kemik sialoproteinlerinin fonksiyonlarının ise vitronektin reseptörleri aracılığıyla osteoklastların kemiğe bağlanmalarını sağlayarak kemik rezorpsiyonunu arttırmak olduğu belirtilmektedir (32).

4.1.1.2.2. İnorganik Matriks

4.1.1.2.2.1. Kalsiyum Hidroksiapatit

Hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kemiğin mineral içeriğinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Ayrıca kemiğin mineral içeriğinde az miktarda karbonat, magnezyum ve asit fosfat bulunur (30). Kemik hidroksiapatit kristali 20-80 nm uzunluğunda ve 2-5 nm kalınlığındadır. Doğal olarak oluşan apatitten dört kat daha küçük olup yapısal olarak daha dağınık olması sebebiyle daha reaktif ve çözülebilir olması sayesinde kimyasal turnovera imkan sağlayarak mineral metabolizmasına destek olabilmektedir (30, 33).

4.1.1.2.2.2. Brushite

Kristalin brushite $[CaHPO_4 \cdot 2H_2O]$, kemik dokusunda biriken en eski katı mineral fazın bir bileşeni gibi görünür ve en düşük mineralleşmiş kemiğe karşılık gelen en düşük yoğunluk fraksiyonlarında bulunur (34).

4.1.1.3. Kemiğin Yapısı

4.1.1.3.1. Kemiğin Mikroskopik Yapısı

Kemik mikroskopik olarak, iki farklı fenotipten oluşur. Bunlar; woven kemik ve lamellar kemiktir. Bura ek olarak bundle kemik ve komposit kemik de kemiğin mikroskopik yapısında mevcuttur.

4.1.1.3.1.1. Woven Kemik

Woven kemiğin embriyonik ve fetal gelişimin karakteristiğidir. Sağlıklı yetişkin iskeletlerinde ligament ve tendon birleşimlerinde veya osteogenik tümör formasyonunda ya da genellikle birkaç haftalık depozisyon sonrasında rezorbe olup yerini lamellar kemiğe bırakmak üzere iyileşmekte olan bir fraktürdeki geçici kallus yapısında görülmesinin yanı sıra bazı patolojik durumlarda da gözlenebilir (30).

Yapısal olarak düzensiz, organizasyonsuz kollojen lif içeriğine ve osteosit dağılımına sahiptir. Mekanik uyarı, hızlı woven kemik üretimini sağlayabilir, sonrasında bu yapı daha dense lamellar kemiğe remodele olacaktır. Bu durum işaret etmektedir ki woven kemik cevabı, fonksiyonel faaliyetlerdeki farklılıklara hızla cevap verebilecek önemli bir araçtır (30).

4.1.1.3.1.2. Lamellar Kemik

Lamellar veya olgun kemik, hem kortikal hem de trabeküler kemikte görülebilmektedir. Yapısal alt üniteler diğer bir deyişle lamellalar, trabeküllere paralel bir şekilde uzanır veya kortikal kemikte görüldüğü üzere osteonların içinde hizalanırlar. 20 kadar konsentrik lamellar tabaka bir araya gelerek 200-300µm kalınlığında bir silindir bileşik oluştururlar. Osteon boyunca merkezi bir kapil uzanır ve osteositlerden oluşan yedi ya da daha az konsantrik halka kapil duvarına eklenir. Primer ve sekonder osteonların ayrımı yapıldığında; primer osteonlar woven kemik konsolidasyonunda olduğu gibi kendiliğinden oluşurlar, sekonder osteonlar veya havers kanalları ise yetişkin insan kemik dokusunun çoğunda görüldüğü gibi önceden oluşan kemiğin yıkımına bağlı olarak oluşurlar (30, 35).

4.1.1.3.1.3. Kompozit Kemik

Kompozit kemik, kemik woven kemik yapısı içerisinde lamellar kemik üretimi ile oluşur. Kompozit kemik belirli bir zaman diliminde normal olarak fonksiyonları yerine getirebilir fakat sonuç olarak lamellar kemiğe dönüşür. Kompozit kemik, ortodontik kuvvet uygulamasından sonra oluşan fizyolojik cevap açısından önemli bir kemikleşme tipidir ve retansiyon süreci ile postoperatif iyileşme döneminde gözlenen baskın kemik tipidir (36).

4.1.1.3.1.4. Demet Kemik

Tendon ve ligamentlerin bağlantıları için özelleşmiş bir lameller yapıya demet kemik denir. Demet kemik genellikle periodontal ligamente komşu olarak görülür (36).

4.1.1.3.2. Kemiğin Makroskopik Yapısı

Farklı insan kemikleri arasında farklı oransal değişiklikler vardır. Fakat buna rağmen, yetişkin insan iskeletinin %80'i kortikal kemik ve %20'si trabeküler kemikten oluşmaktadır (37, 38). Osteonlar kortikal kemik ve trabeküler kemik yapılarının her ikisine de oluşturmaktadır (37, 38). Her iki kemik yapısı da normal olarak lamellar formda olup, kollajen fibrilleri birbirinden farklı oryantasyonlarda seyreder (37, 38).

4.1.1.3.2.1. Kortikal Kemik

Kortikal kemik yoğun ve sert olup, kemik iliği boşluklarını çevreler (37). Hem kortikal kemik hem de trabeküler kemik osteonlardan oluşur(37). Kortikal osteonlara Haversian sistemleri denir. Haversian sistemleri şekil olarak silindirikdir, bazalde yaklaşık olarak 400 nm uzunluğunda ve 200 nm genişliğindedirler ve kortikal kemikle dallanmış bir ağ kurmaktadır (37, 38). Haversian sisteminin duvarları

konsentrik lamelden oluşmaktadır. Genellikle kortikal kemik, trabeküler kemiğe göre daha az metabolik aktivite gösterir (37, 38).

4.1.1.3.2.2. Trabeküler Kemik

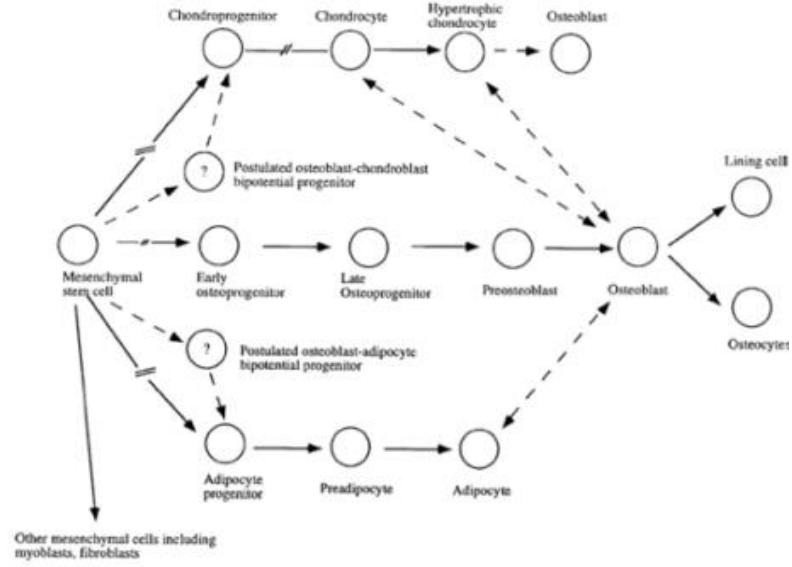
Trabeküler kemik yapısal olarak kemik iliği kompartmanı içerisine serpiştirilmiş trabeküler tabakaların ve çubukların bal peteği şeklindeki ağlarından oluşur(37). Trabeküler osteonlara paket denir. Trabeküler kemik, ortalama 50-400 mm kalınlıktaki çubuk ve tabakalardan oluşmaktadır (37, 38). Kortikal kemiğe kıyasla yoğunluğu daha az olup, daha elastiktir ve Young modülü daha küçüktür, turnover oranı daha yüksektir.

4.1.1.4. Kemik Hücreleri

Kemik dokusunda birbirinden kesin olarak farklı olan üç tip hücre görülmektedir: matriks üreten osteoblast, doku rezorbe eden osteoklast ve osteosit (30). Osteoblast ve osteositler plüripotent mezenşimal kök hücrelerden köken alırken, osteoklastlar hematopoetik kökenlidirler ve öncüleri kemik iliğinin monositik fraksiyonunda yer almaktadır (30, 39, 40).

4.1.1.4.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler, osteoblast oluşumu ve kemik şekillenmesinden sorumlu progenitör hücreler olarak nitelendirilebilir (39). Osteoprogenitör hücreler yassılaştırmış olarak büyümekte olan kemiklerde görülürler. Ovoid bir nükleus, pürüzlü endoplazmik retikulum, serbest ribozomlar ve golgi cisimciği elektron mikroskopunda ayırt edilebilir. Morfolojileri, sitümülasyonları sonucunda daha aktif salınım yapan hücrelerin yani osteoblastların oluşması bulgusuyla uyumludur. Osteositin kök hücreden oluşumuyla ilgili sekansa dair şema şekil 1 de gösterilmektedir.



Şekil 1: Osteositin kök hücreden oluşumunun şeması.

4.1.1.4.2. Osteoblast

Osteoblast hücrelerinin fonksiyonu kemiğin mineralizasyonunu düzenlemektir ve kemik içinde ekstraselüler matrikste yer alırlar. Osteoblastlar yüksek oranda desteğe ihtiyaç duyarlar, çeşitli transmembranöz proteinler (integrinler, konneksinler, katedrinler) aracılığı ile uzamış hücre matriksi ve hücre-hücre teması oluştururlar. İçerdikleri spesifik reseptörler ise (sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörler için) hücresel fonksiyon ile mekanik ve metabolik uyarılara cevap verebilmelerini sağlar(30, 41, 42).

Bu hücrelerin morfolojisi küboidal formda olup, kemik yüzeyinde öncülleri ile birlikte yer alarak kontak halde bir hücre yapısı oluştururlar (30). Aktif olgun osteoblastlar büyük çekirdekli, genişlemiş golgi aygıtına sahip ve uzun endoplazmik retikulumlu hücrelerdir buna ek olarak kemik matriksini de sentezlerler. Osteoblastlar, tip 1 kollajenleri ve diğer matriks proteinlerini, vektörel olarak kemik formasyonunun yüzeyine doğru salgırlar (37). Osteoblastlar aynı zamanda hücre metabolizmasının regülatörleri olan sitokinleri ve kemik remodelinginin mediatörü olan büyüme faktörleri ile morfojenik proteinleri de salgırlar (43). Osteoblastların yaşam süresi 8 hafta kadardır ve günde 0.5-1.5 μm kadar osteoid salgırlar (30). Osteoblastların, kemik rezorpsiyonu üzerinde birkaç farklı yoldan olmak üzere

hormonal kontrollerinin olduğu da öne sürölmüştür (60). Kemik formasyonunun tamamlanmasıyla, osteoblastların %50-70 kadarı programlanmış hücre ölümüne uğrar ve osteositlere ya da kemik astar hücrelerine dönüşürler (37).

4.1.1.4.3. Kemik Astar Hücreleri

Kemik ekstraselüler sıvısına mineral iyonlarının giriş ve çıkış akımlarını kemik astar hücrelerinin düzenlediğı düşünölmektedir. Ayrıca kan-kemik bariyeri olarak hizmet ederler fakat paratiroid hormona veya mekanik kuvvetlere maruz kaldıklarında yeniden osteoblastlara dönüşebilme yeteneklerini korurlar (44). Endosteumdaki kemik astar hücreleri, kemiğin rezorpsiyonundan önce kemiğin yüzeyinden kalkar ve özel bir mikro çevreye sahip ayrı kemik remodeling bölmelerini oluştururlar(37, 45).

4.1.1.4.4. Osteosit

Osteositler, kendi içinde kalsifiye şekilde hapsolmuş bazı osteoblastların fenotiplerini değıştirmesi ile oluşabilirler. Bu hücrelerin gelişmi devam eder fakat göreceli olarak matriks proteini üretimlerini ve hücre organellerini azaltırlar. Diğer benzer durumdaki hücrelerle ve aynı zamanda kemik yüzeyindeki kemik astar hücreleri ile (inaktif osteoblastlar) bağlarını koruyarak interselüler iletişim ağı sağlarlar. Bu hücresel bağlantıların yeni kemik formasyonunun ihtiyacının yönünü hissetmede fonksiyonel bir rolü olduğuna ve kemik rezorpsiyonun hücresel olaylarının organize edilmesinde rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (30). Osteositler farklı bir yöntemle; lakünlerinin hacmini artırma ya da azaltma kaydıyla kemik yapabilmekte ve muhtemelen kemiğı rezorbe edebilmektedirler(48).

Yetişkin kemiğin başlıca hücresi osteositlerdir ve yenilenmesi düşük olan bir iskelette ne osteoklastlar ne de osteoblastlar belirgin değıldir, bu osteosit yapısı aslında kemiğin yapımını ve yıkımını sağlayan hücrelerin mekânsal ve zamansal katılımını düzenleyebilir (30, 46).

4.1.1.4.5. Osteoklast

Osteoklastlar çoğunlukla monosit-makrofaj soyunun mononükleer hücrelerinden türemiştir.(47). Osteoklastların asıl özelliği, Howship lakünaları olarak adlandırılan yerlerde mineralize olmuş kemiğin rezorbe edilmesidir(30). Osteoklastlar çok migrasyonlu, çok çekirdekli ve lizozomal enzim deposu olma özelliği taşıyan polarize hücrelerdir (30, 48). Pleomorfik mitokondri, vakuoller ve lizozomlar gibi birçok eşsiz ultrayapısal özellikler taşırlar(49). Osteoklastlar kemik matriks peptidlerine bağlanan osteoklast zarındaki integrin reseptörleri vasıtasıyla kemik matriksine bağlanır. Osteoklastlardaki integrin reseptörleri ailesi kollajen, fibronektin ve laminin'e bağlanır, ancak kemik rezorpsiyonunu kolaylaştıran ana integrin reseptörü, osteopontin ve kemik sialoproteine bağlanan integrindir (37, 50). Osteoklastların kemik matriksine bağlanması polarize olmalarını sağlar. Matriks metalloproteinaz ve katepsin K içeren asidik veziküllerin mikrotübüller aracılığıyla membrana tutunup membranı eritmesi ile kemik rezorpsiyon alanında kıvrımlı sınır bölgeleri oluşur. Kıvrımlı sınır, Hidrojen iyonlarını H^+ + ATPaz ve klorür kanalları vasıtasıyla salgılar ve asitlendirilmiş veziküllerdeki kathepsin K ve diğer enzimlerin ekzositozuna neden olur. (37, 51). Her osteoklast yaklaşık olarak günde $2 \times 10^5 \mu m^3$ 'luk kemik dokusu rezorbe eder ki bu miktar 7-10 osteoblastın bir günde ürettiği kemik miktarına eşittir. Osteoklastların yaşam süresi ortalama 15-20 gündür (35).

4.1.1.5. Kemik Biyomekaniği

4.1.1.5.1. Kemik Formasyonu (Osteogenez)

Kemik oluşumu (osteogenez), osteoblastlar tarafından osteoid oluşumu prosesi, ardından hidroksiapatit birikmesi olarak tanımlanabilir (52). Literatürde iki tip ossifikasyon tanımlanmıştır; endrokondral ossifikasyon ve intramembranöz ossifikasyon. İki yöntemle oluşturulan kemik dokusunun yetişkin yapısı ayırt edilemez ve hatta her iki yöntem de sonuçta tek bir kemik yapısı oluşumunda rol oynayabilir, kökene dair farklılıklar gözlenmez (53).

İntramembranöz ossifikasyonda, kemik doğrudan mezenşimal hücrelerden osteoblastlara diferansiye olarak osteoblastlar tarafından oluşturulur (54). İlk önce, mezenşimal hücreler kemiğin oluşacağı yere göç eder. Bu mezenşimal hücreden zengin alanlarda, mezenşimal hücreler daha büyür ve yuvarlaklaşır ve osteoblasta, ardından matriks kollajen ve diğer kemik matriks bileşenleri salınımına kadar farklılaşır. Zamanla salgılanan kemik matriks kalsifiye olur ve osteoblastlar osteositler haline gelir. Yeni oluşan kemik matriksinin histolojik görünüşü, küçük, düzensiz şekilli spiküller ve trabekülerdir (54).

Endokondral ossifikasyonda öncelikle hyalin kıkırdak modeli genel kemik şekli ile oluşur. Mezenkimal hücreler gelecekteki kemiğin yerine göç eder ancak bu sefer osteoblastlar yerine kondroblastlara farklılaşırlar. Orta bölgede kıkırdak modeli genişlendikten sonra perikondrium periosta dönüşür ve bu bölgedeki hücreler osteoblast haline gelir. Kondrositlerin ölümü ile birlikte periosttan osteoprogenitör hücreler kan damarları ile boşluğa göç eder ve kıkırdak modeli sonunda kemik ile yer değiştirir (54).

4.1.1.5.2. Kemik Rezorpsiyonu

Kemik rezorpsiyonu, osteoklastların kemik dokusunun ekstraselüler matriksini çıkarmak için harekete geçmesi nedeniyle oluşur. Osteoklastlar kemik matriks peptidlerine bağlanan osteoklast zarındaki integrin reseptörleri vasıtasıyla kemik matriksine bağlanırlar (37). Kemik emilimi başlatıldığında, osteoklastlar polarize olur ve üç farklı zar alanı görünür: buruşuk bir sınır, bir sızdırmazlık bölgesi ve fonksiyonel bir salgı alanı. Kıvrımlı sınıra doğru geniş vezikül taşınması, buruşuk kenar ile kemik yüzeyi olan resorption lacuna (Howship Lacunae) arasında kalan bölgeye hidroklorik asit ve proteazlar (kathepsin K) gönderir. Bu ekstraselüler bölgede kristalimsi hidroksiapatit, asit ile çözünmekte ve bir proteaz karışımı organik matriksi parçalamaktadır. Kollajen ve diğer matriks bileşenlerin bozunma ürünleri, endositozlanır, hücreden taşınır ve işlevsel bir salgı alanından dışarıya egzositozla atılır. Bu transsitotik yol, osteoklastların altta yatan kemiğe sıkı

bağlantılarını kaybetmeden büyük miktarda matriks bozunum ürünlerini kaldırmasına olanak tanır. Aynı zamanda, hücre boyunca geçişi sırasında bozunma ürünlerinin hücre içi olarak daha fazla işlenmesini de kolaylaştırır (55).

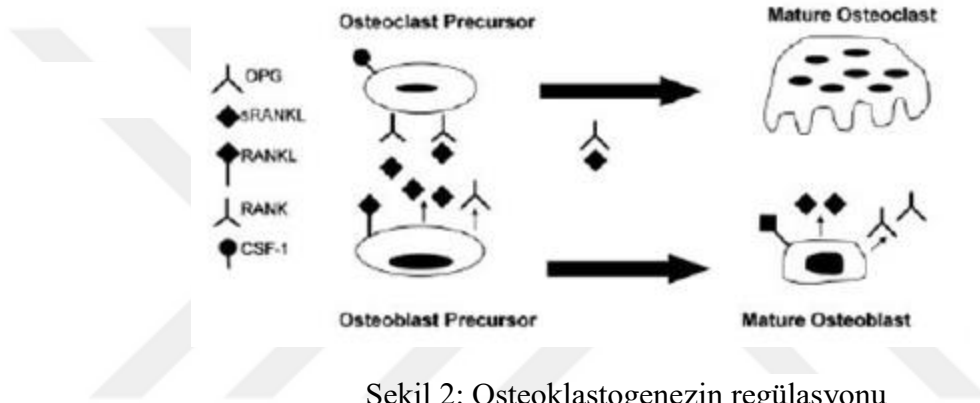
4.1.1.5.3. Kemik Üretimi ve Remodelling

Kemik, metabolik ve yapısal gereksinimleri uyarlamak için büyük bir adaptasyon yeteneğine sahiptir. İki mekanizma, ihtiyaca göre adaptasyon esnekliği sağlar: Kemik üretimi ve remodeling. Kemik üretimi, kemiklerin fizyolojik etkilere veya mekanik güçlere tepki olarak genel şeklini değiştirmesi ve iskeletin karşılaştığı güçlere kademeli olarak tepki vermesine yol açan süreçtir. Kemikler, uyarıcı faktörlere yanıt olarak osteoblastlar ve osteoklastların bağımsız hareketi ile uygun yüzeylere kemiğin eklenmesiyle veya kemik kaybı ile genişleyebilir ya da kemiğin aksında değişiklik meydana gelebilir. Kemik üretimi sırasında, kemik oluşumu ve yıkımı sıkı bir ilişki içinde değildir. Kemik üretimi yetişkinlerde, remodelingden daha azdır(37).

Remodeling durumunda, osteoklastik rezorbsiyon, osteoblast aktivitesi ile doldurulan cepleri terk eder. Remodeling dizisi 5 basamakta gerçekleşir; (56) osteoklast aktivasyonu, (57) osteoklast tarafından eski kemiğin çıkarılması, (58)osteoblast öncüllerinin sement hattı üretmesi, (59)yeni kemik birikimi ve (60)osteoblastların kemik hücreleri haline gelmesi(43). Kemik turnover oranı yaş, kemiğin türü ve kemik bölgesine bağlı olarak değişebilir ancak asla durmaz. Kemik dokusunun tekrar eden depozisyonu ve yıkımı, bir kemiğin işlevini kaybetmeden büyümesini veya remodeling aşaması sırasında komşu yapılarla olan ilişkisini barındırır (43). Bu rezorpsiyon ve apozisyon sürecini kontrol eden mekanizma çok karmaşıktır ve hala net değildir.

Kemik oluşumu ve rezorpsiyon arasındaki koordinasyon, nükleer faktör-Kappa ligandının (RANKL) reseptör-aktivatörü, nükleer faktör-Kappanın (RANK) reseptör-aktivatörü, osteoprotegrinin (OPG) arasındaki etkileşim ve denge tarafından kontrol edilir. Koloni uyarıcı faktör 1 (CSF-1) normalde osteoklast alımını uyarır. Osteoklast

alımını ve aktivasyonunu uyarmak için osteoblastlar ve osteoblast öncülleri tarafından iki tip RANKL üretilir. Membran bağlı form, komşu osteoklast öncülleri üzerindeki membrana bağlı RANK molekülleri ile doğrudan etkileşime girer. Çözünen form, osteoblastlardan veya osteoblast prekürsöründen salınarak hücreler arası boşluk üzerinden yayılır ve yakındaki osteoklast öncülerinde membrana bağlı RANK molekülleri ile etkileşime girer. OPG, RANKL veya sRANKL'ın RANK ile etkileşimini önlemek için bir tuzak reseptörü görevi görür. Osteoblastlar ve osteoblast prekürsörleri tarafından üretilen RANKL ve OPG arasındaki oran RANKL ile uyarılan osteoklastogenezi kontrol eder (Şekil 2)



Şekil 2: Osteoklastogenezin regülasyonu

4.1.1.6. Alveolar Kemik

Alveoler proçes, dişlerin yuvalarını (alveol) içeren çene kemiğidir. Kompakt kemik merkezi süngerimsi olmakla beraber, alveol kemiğini kaplayan kemiğin dış korteks plakalarından (bukkal, dil ve palatinal) oluşur. Alveolü kaplayan korteks plakası ve kemik, alveol kretinde buluşur. Soketi astarlayan kemik, özellikle demet kemik olarak adlandırılır, çünkü periodontal ligament lif demetleri için tutunma alanı sağlar (28). Demet kemiği, içeri giren fiber demetlerinin katmanlarından oluşur ve demetler sokete paralele yakın seyrederekler. Bu demet kemiğinde, yüzeyine neredeyse dik olarak yerleşmiş, periodontal ligamentin ekstrasik kollajen lif demetlerinin ekstremiteleleri Sharpey'nin lifleridir (28, 61). Kemik astar alveolleri kan damarları ve sinir liflerinin içinden geçtiği ve kemik iliğini periodontal ligamenta bağlayan kanallarla perfore edilir(61). Alveolar kemik turnoverı çok hızlı gerçekleşir ve diş yokluğunda kaybedilir. Bu iki özellik, lokal düzenleyici mekanizmaların alveolar kemikte özellikle önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, periodontal

dokuların karşılıklı bağımlılığını açık bir şekilde ortaya koymakta ve periodontal dokuların bir ünite olarak birlikte işlev görmesinin önemli olduğunu altını çizmektedir(28). Diş hareketi esnasında dişi çevreleyen kemik göç etmez ancak kök etrafında yeniden düzenlenir. Alveol duvarı deformasyonu, rezorbe taraf boyunca kemik kaybı ve bununla beraber karşı taraf boyunca eş zamanlı kemiğin depozisyonu yoluyla sağlanır (61).

4.1.2. Periodontal Ligament

4.1.2.1. Periodontal Ligamentin Tanımı

Periodontal ligament, dişin kökünü örten sementin ve soket duvarını oluşturan kemiğin (alveolo-diş ligamenti) arasında bulunan yumuşak, özelleşmiş bir bağ dokusudur (28). Genişliği, 0.15 ve 0.38 mm arasında değişir; en ince kısmı kökün orta üçte birinde bulunur ve yaşla birlikte kalınlıkta aşamalı bir azalma görülür. Temel işlevi dişleri soketlerinde desteklemek ve aynı zamanda çiğneme hareketi güçlerine dayanmalarını sağlamaktır. Ayrıca, periodontal ligament, çiğneme sırasında çenelerin düzgün bir şekilde konumlandırılması için gerekli olan bir duyu reseptörü gibi davranır ve doku homeostazı, onarım ve rejenerasyon için çok önemli bir hücre rezervuarıdır (28).

4.1.3. Sement

4.1.3.1. Sementin Tanımı ve Fonksiyonu

Sement, dişlerin anatomik köklerini kaplayan, heterojen, mineralize ve avasküler bir bağ dokusudur (43). Mine-sement sınırından başlar ve apekse kadar devam eder. Sement, dişi kendisini çevreleyen yapılara bağlayan kollajen liflerin bulunduğu bir yüzeydir. Sementin diğer fonksiyonları, oklüzal ilişkinin (adaptasyon) korunmasına katılım, rezorpsiyon veya kırıktan sonra kök kusurlarının onarımı ve pulpanın korunmasıdır (62). Sement, kemikle benzer fiziksel özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, sementin innervasyonu yoktur, avaskülerdir ve remodelizasyon

kapasitesi çok azdır ya da yoktur, ancak kemiği etkileyen hastalıklar sementi etkiler (63, 64).

4.2. DİŞ HAREKETİ

Ortodontik diş hareketi ve diş sürme hareketi benzer biyolojik temellere dayanmaktadır. Bunlar; kemik yıkım ve kemik yapım mekanizmalarıdır. Fakat, bazı farklılıklar mevcuttur, bu yüzden bu konular ayrı anlatılacaktır.

4.2.1. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri

Diş hareketinde 2 ana mekanizma vardır: periodontal ligament ve kemikte basınç uygulanması ile basınç ve gerilim bölgeleri oluşur. Fakat teoriler diş hareketini tam olarak açıklayamamaktadır.

4.2.1.1. Basınç-Gerilim Teorisi

Oppenheim(65) and Schwarz'ın (66), yaptığı çalışmalara göre diş hareketi periodontal alanda oluşan basınç ve gerilim alanlarına bağlı oluşmaktadır. Basınç alanında, hücre çoğalması azalır, damarlarda daralma, periodontal ligamentte düzensizlik ve liflerde azalma görülmektedir. Gerilme tarafında, PDL lif demetlerinin gerilmesi, hücre çoğalmasında bir artışa neden olur ve sonuç olarak lif üretiminde bir artışa yol açar (67).

Basınç alanında iki tip kemik rezorpsiyonu tanıtılmıştır; bunlar direkt kemik rezorpsiyonu veya frontal rezorpsiyon ile indirek rezorpsiyon veya undermining rezorpsiyondur. Schwarz'a (66) göre kapiller basınç 20-25 g/cm² nin altına düşmemelidir. Bu sınırı aşarsa, sıkıştırma "boğulmuş ve tıkanmış periodonsiyum" yoluyla doku nekrozuna neden olabilmektedir(66). Reitan(68), doku değişikliklerinin birim alan başına kuvvetle ilgili dejenerasyonun varlığını gözlemiştir ve bu değişiklikleri en aza indirmek için girişimlerde bulunulması gerektiğini belirtmiştir. Bu hiyalinleşmiş nekrotik dokunun giderilmesi, bitişik hasar görmemiş

bölgelerden gelen makrofajlar, yabancı cisim dev hücreleri ve osteoklastlar gibi hücresel elementlerin nekrotik dokuyu istila etmesi ile başlamaktadır. Bu hücreler, nekrotik PDL alanının hemen bitişiğindeki kemiğin alt tarafını rezorbe eder ve kemiği nekrotik doku ile birlikte çıkarırlar. Bu işlem undermining rezorpsiyon olarak bilinmektedir(69-71).

Enflamasyonun, kuvvet uygulamasında hücresel iyileştirme ve doku yeniden biçimlendirilmesinden en azından kısmen sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Bu süreç, osteoklastların, sıkıştırılmış PDL'nin bitişiğindeki alveol kemiğinin kenar boşluğunda hizalanması ile direk rezorpsiyona ve undermining rezorpsiyona yol açabilmektedir. Kemik yenilemesinin üçüncü evresi, PDL basınç bölgelerinde kemik kütlesi kaybı ve gerilim bölgelerinde apozisyon ile görülmektedir. (69, 72) Bu olaylar dizisi, basınç-gerginlik teorisinin merkezi temasını oluşturmaktadır.

Fakat bu hipotezlerle ilgili iki ana sorun vardır. Birinci olarak, liflerin sıkışması gerginlik yaratır mı? İkicisi periodonsiyum dokularında farklı basınç geliştirilebilir mi?(69)

Heller and Nanda(73), dağınık kollajen metabolizması olan sıçanlarda, kemiğin ortodontik diş hareketine normal tepkiler verdiklerini göstermektedir. Bu durum ortodontik tedavi sırasında bir diş sürekli olarak kuvvet yüklendiğinde, PDL'nin ana liflerinin Sharpey'nin lifleri vasıtasıyla doğrudan alveolar kemiğe önemli miktarda gerilme kuvveti vermesi muhtemel olmadığını düşündürmektedir (74).

Baumrind(75), PDL'nin sürekli bir hidrostatik sistem olduğunu göstermiştir. Hidrostatik sisteme verilen herhangi bir kuvvet Pascal'ın yasalarına göre eşit derecede iletilecektir. Ayrıca, PDL'de liflerin varlığının bu kanunun işleyişini değiştirmedikçe belirtmiştir. Diş hareketi deneylerinden elde edilen kanıtlar (lokalize vasküler staz, hiyalinizasyon, direkte karışık undermining kemik rezorpsiyonunu), farklı basınçların periodonsiyumda üretilebileceği hipotezini desteklemektedir.(74)

4.2.1.2. Kemik Bükülmesi- Bioelektrik Teori

Farrar(76), alveolar kemik bükülmesinin ortodontik diş hareketlerinde önemli bir rol oynadığını ileri süren ilk kişidir. Baumrind(75) ve Grimm(77) hayvan ve insan çalışmalarıyla bu teoriyi desteklemişlerdir. Bu teoriye göre, dişe uygulanan ortodontik kuvvetler, kuvvet uygulanan bölgenin yakınında tüm dokulara iletilir. PDL'in katı yapılarına ve dişe gelen kemiği bükten bu kuvvetlerdir. Elastikiyetinden ötürü, kuvvet uygulanmasına tepki olarak kemik daha kolay bükülebilir. Kemiğin bükülmesi takiben, kemik döngüsü ile hücresel ve inorganik fraksiyonların yenilenmesi aktif biyolojik süreçtir. Kemik deforme pozisyonunda iken bu işlemler hızlandırılır. Bu yazarlar ayrıca "yeniden yapılanmanın yalnızca alveol tabakasında değil, aynı zamanda kemiğin korpusu içindeki her trabekül yüzeyinde de ilerlediğini belirtmiştir"(69).

Fakat, kemiğin bükülme teorisi "herhangi bir mekanik sıkıştırmanın kemik oluşumunu uyarması ve gerginliğin kemik rezorpsiyonunu uyarması" şeklindeki mevcut ortopedik dogma ile çelişmektedir(74).

4.2.1.3. Ortodontik Diş Hareketi Nasıl Gerçekleşir?

Ortodontik kuvvet uygulamasının başlangıçtaki etkisi fizikseldir ve ardından bunu biyolojik tepki izler. Ortodontik kuvvetler, (ekstra selüler matriks) ECM'yi ve alveol kemiğinin hücrelerini, PDL'yi, dişetini, ilişkili kan damarlarını ve sinirsel unsurları etkiler; ve bu etkileşim, hücrelerin içindeki ve dışındaki çeşitli molekülleri sentezleyen ve harekete geçiren ECM, hücre zarı, hücre iskelet elementleri, çekirdek ve diğer birçok sitoplazmik organellerin yapısında ve işlevinde derin değişiklikler meydana getirir(67, 74, 78, 79). Hücre adezyon molekülleri, ECM'den hücre içine çekme, basma ve kayma gerilmelerini iletir. Bu taşıma, hücrelerin bütünlük ve değişimlere uyum sağlamasını sağlar. Ortodontik yükleme biyokimyasal tepkimelere bağlı olarak ECM'deki fiziksel ve yapısal değişiklikleri, artan çevresel taleplere uyarlamak için ekstra enerji sağlamaktadır ve buna mekanik algılama denmektedir(80, 81). Mekanik algılamayı, mekanik uyarıyı biyokimyasal ve

elektiriksel uyarana dönüştüren mekanotransdüksiyon takip eder. Bu aşamada, sinyal proteinleri, büyüme faktörleri ve iyonlar nükleer matrikse ulaşır. Hücrelere bağlı olarak, bu olaylar gen ekspresyonunu artırır veya azaltır. Mineralize ve mineralize olmayan dokular ile osteoblastlar, osteoklastlar, osteositler, gingival fibroblastlar, kan damarları, sinir dokuları, iltihaplanma hücreleri ve osteoklast öncüleri gibi çok sayıda hücre bu süreç boyunca etkileşime girer ve doku ve hücrelerin her biri mekanik algılamaya karşı kendi tepkisine sahiptir(67). Ortodontik kuvvet alveol kemiğini büker ve elektiriksel dengeyi değiştirerek PDL'yi gerer ve sıkıştır. PDL alanlarında gerilme ile mekanik uyarılara karşı oldukça duyarlı osteositler; osteogenezi etkinleştirir ve osteoblastları, alveol kemik astar hücrelerini ve kemik iliği hücrelerini duyarlı hale getirir. Osteoblastlar ani değişiklikler başlatır, ancak aynı zamanda yaklaşan osteoklastlara resorptif aktivitelerini kontrol etmek için sinyal gönderirler. Bu osteosit → osteoblast → osteoklast zincirinin önemli bileşenleri (Prostaglandin)PGs, TNF- α ve RANK / RANKL / OPG sistemidir. PDL fibroblastları ağırlıklı olarak kendi ECM'sinin sentezinde ve parçalanmasında yer alırken, gingival fibroblastlar kemik remodeling olaylarına katılırlar. 85 genin upregülasyonu ve PDL'de protein sentezi ile ilişkili 23 genin downregülasyonunun kan damarları ve sinirsel unsurlar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(67, 82). P maddesi, CGRP, VIP ve diğer salınan nörotransmitterler, paradent kapiller ağın endotel hücreleri ile etkileşime girer, bunları dolaşan lökositlerle bağlanmaya, paradental ECM'ye geçişlerini arttırmaya teşvik ederler (67, 82). Bu dokulara girdikten sonra göç eden lökositler önemli miktarlarda kemokinler ve sitokinler üretir(67, 83-86). Doğal paradental hücreler (fibroblastlar ve osteoblastlar) tarafından üretilen sitokinler ile birlikte, PDL ve alveol kemiğinde yeniden şekillenme olaylarını indükler ve sürdürürler(87). Sıkıştırılmış PDL'de kollajen üretiminde (tip I ve IV) bir azalmanın yanı sıra, 72 saatlik kuvvet uygulamasından sonra PDL gerilim bölgelerinde tip IV kollajen üretiminde bir artış bildirilmiştir(88). Son zamanlarda ortodontik diş hareketlerinde kan damarlarının rolü çokça dikkat çekmektedir. Mevcut kan damarlarının anjiyogenezi ve yeniden şekillenmesi, mekanik kuvvetler tarafından geliştirilen yeni çevreye uyum sağlamasına yardımcı olur. Ortodontik güç uygulamasını takiben PDL kan damarlarının sayısındaki başlangıçtaki azalma ve daha sonra bir artış bildirilmiştir(88, 89). Bu kan damarları, sitokinlerin ve

kemokinlerin kaynağı olarak hareket ederek mekanik kuvvete bağlı aseptik inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Sıkıştırılmış PDL'de, IL-1 β , IL-1 reseptörü, IL-6, IL-6 reseptörü, IL-8 reseptörü, IL-11 ve TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir; bu durum aseptik inflamasyon varlığını göstermektedir. Ortodontik olarak tedavi edilen dişlere fonksiyonel kuvvet uygulanması, bu dönemlerde diş hareketinin hızını tekrar arttırabilir. Fiziksel, kimyasal veya cerrahi yöntemlerle çok benzer bir etki elde edilebilir. Bu fenomen, yerçekiminin, hemodinamik streslerin ve hareketin fiziksel güçlerinin dokularda kritik bir rol oynadığı gerçeğini vurgular, çünkü hücreler yapısal organizasyonları için tensegrity mimarisi kullanırlar(67, 83-86, 88). Ortodontik diş hareketinin, biyolojik tepkiler uyandıran mekanik yöntemlerle yaratıldığı sonucuna varılabilir. Bu iki sistem (mekanik ve biyoloji), dento-alveoler kompleksin biçim ve işlevinde istenen ve öngörülebilir değişiklikler üretmek için birlikte hareket ederler (67, 83-86). Bu remodeling sürecindeki diğer önemli hücresel katılımcılar, nöro-vasküler ve bağışıklık sistemlerinin türevleridir(67).

Hücreler ve dokular, uygulanan mekanik kuvvetlere cevap vermek için mekanik algılama, iletim ve tepki fenomenini kullanırlar. Bu reaksiyon başlangıçta akut olan, ortodontik cihazın aktivasyonundan birkaç gün sonra kronikleşen aseptik enflamatuvar reaksiyon ile gösterilir. Akut enflamasyon, cihaz yeniden aktive olduğu her seferde paradental dokularda meydana gelir. Dolayısıyla, mekanik yanıt ve iltihaplanmanın diş hareketinin klinik etkisine ulaşmak için şart olduğu düşünülmektedir. Her iki mekanizma da gerçekten uyumlu bir şekilde ortaya çıkarsa ortodontistler fiziksel, kimyasal veya cerrahi olmak üzere ilave uyaranlar kullanarak diş hareket hızını arttırabilirler. Ortodonti alanında mekanik ve biyoloji konusundaki bilgiler sürekli genişlemektedir ve klinik alandaki başarı için giderek daha güçlü bir temel oluşturulmaktadır(83-86).

4.2.1.4. Diş Hareketi Hızı

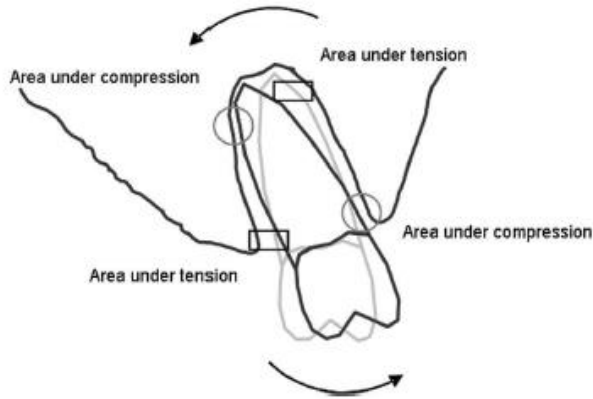
Ortodontik tedavinin amacı, dişleri mümkün olan en etkin şekilde hareket ettirmektir ayrıca dişler ve destekleyici doku için olumsuz etkileri minimize etmektir. Ortodontik diş hareketi sürecini etkileyen birkaç faktör söz konusudur.

4.2.1.5. Diş Hareketini Etkileyen Faktörler

4.2.1.6. Diş Hareketinin Tipleri

4.2.1.6.1. Devrilme

Dişin devrilme hareketi, PDL'nin sınırlı alanlarında meydana gelmektedir. Fulkrum oluşur ve kök kuvvetin karşı tarafına doğru hareket eder. (Şekil 3) Hafif kuvvetler ile bir dişin devrilmesi, diğer diş hareketlerinden daha fazla diş hareketi üretir. Devrilme hareketi sırasında maksimum basınç, alveol kretinin altında ve kök apeksinde oluşur. Fulkrum ve çevresindeki alanlar kuvvet yükü en azdır, bu da PDL'nin yalnızca yarısının kuvvetle yüklendiği anlamına gelir. Bu nedenle devrilme hareketi için ortodontik kuvvetler düşük tutulmalıdır(36).



Şekil 3. Bukkal devrilmede baskı veya gerginlik altındaki bölgelerin diyagramatik görünümü(90)

4.2.1.6.2. Tork Hareketi

Tork hareketi kök apeksinin devrilmesini içerir. İlk sıkıştırma bölgesi kökün orta üçte birinde oluşur. Bu kompresyon alanlarının çıkarılmasından sonra ikinci kompresyon alanı kökün apikal yüzeyindedir, bu bölgede rezorbsiyon meydana gelir(36).

4.2.1.6.3. Paralel Hareket

Paralel hareket, paralel çizgilerle hareket eden ve kuvvetin alveol kemiğine yayılmış kuvvet çiftleri tarafından oluşturulur. Bu tür hareketlerde kullanılan kuvvetler belirli bir seviyeyi aşamaz(36).

4.2.1.6.4. Rotasyon Hareketi

Dönme kuvveti, yerleştirilmiş alanlara değil, tüm PDL'ye dağıtılabilir. Bu nedenle, diğer hareketlerden daha büyük kuvvetler uygulanabilir(36).

4.2.1.6.5. Ekstrüzyon Hareketi

Diş hareketinin diğer tiplerinden farklı olarak, ekstrüzyon esnasında ideal olarak, PDL'de herhangi bir sıkışma bölgesi oluşturulmaz(36).

4.2.1.6.6. İntrüzyon Hareketi

Kuvvet, genellikle intrüzyonda kök apeksindeki küçük bir bölgede lokalizedir. Kuvvet büyüklüğü dikkatle seçilmelidir(36).

4.2.1.7. Kuvvet Süresi

Devamlı Kuvvet: Ni-Ti sargılı yay(91) ve drum yayı(92), bu tip kuvvet uygulamasının örnekleri olarak verilebilir.

Interrupted Kuvvet: Aktivasyon aralarında kuvvet sıfıra düşer örneğin; ark teli, power chain(36).

Intermittent Kuvvet: hasta apareyi ağızından çıkardığında kuvvet sıfıra düşer taktığında tekrar eski haline döner. Örneğin; yüz maskesi, çıkarılabilir apareyler ve elastikler(36).

4.3. Sigara İçeriğindeki Sağlığa Zararlı Maddeler

4.3.1. Nikotin

Nikotin alkaloid yapısında, renksiz uçucu bir sıvıdır. Kullanılan tütüne göre değişmekle beraber, bir sigaradaki nikotin miktarı 20 (miligram)mg'a kadar çıkabilir. Vücuda alınan nikotin miktarı, sigaranın cinsine, inhalasyon derinliğine ve süresine göre 0.05-2 mg arasında değişebilir. Absorbsiyonu sonucu dolaşıma giren nikotinin %25'i yedi saniye gibi kısa bir sürede beyine ulaşır. Bütün vücut sıvılarına dağılım gösterebilen nikotin, gebelerde plasentadan fetal dolaşıma ve emziren annelerde süte kolaylıkla geçer. Nikotin karaciğerde major metaboliti olan kotinine dönüşür. Kotininin yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve böbreklerden atılır.

Nikotinin uzun süre sigara veya diğer şekillerle alınması yalnızca psişik değil, aynı zamanda fiziksel bağımlılığa da yol açar. Nikotin, santral sinir sistemi üzerine psikostimülan etki eder. Ayrıca hem nöromusküler kavşakta hem de otonomik gangliyonlarda stimulus iletimini önce uyarır, arkasından bloke eder. Nikotin vazopressin, adrenokortikotrop hormon, katekolamin gibi hormonların düzeyinde artışa neden olarak damarlarda vazokonstrüksiyona neden olmaktadır(93, 94)

4.3.2. Karbon Monoksit

Nikotinden sonra sigara kullanmada akut farmakolojik etkisinden en çok söz edilen madde karbon monoksittir. Renksiz, kokusuz bir gazdır. Sigara dumanında yaklaşık %2.9-5.1 oranında bulunur. Sigara dumanında, sigara içinden geçen havada, organik maddelerin tam yanmaması sonucu karbon monoksit oluşur. Sigara dumanında CO %2 gibi yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Sigara dumanındaki CO ve CO₂ 'nin ana kaynağı tütünde bulunan selüloz, pigment ve suda çözünen asitlerdir. Karbon oksitleri tütün dumanında iki fazda oluşmaktadırlar:

1. Ateş bölgesinde yüksek ısıda (400°C-800°C) oksidasyon sonucu.
2. Bu bölgenin arkasındaki piloriz (yanma) bölgesinde düşük ısıda (150°C-400°C) parçalanma sonucu(95).

Karbon monoksitin hemoglobine afinitesi, karbondioksitle kıyasla %200 daha fazladır (9). Böylece karbon monoksi hemoglobin (COHb) oluşur. Neticede, ortamdaki az miktardaki karbon monoksit dahi kanda toksik derişimde, karbon monoksi hemoglobin oluşmasına neden olur. Dolayısıyla asfiksi belirtileri olan halsizlik, renk sararması, iştahsızlık ve sinirlilik gibi tablolar ortaya çıkar. Sigara içen 5 kişinin kanlarında COHb oranı %3.80 olarak saptanırken, sigara içmeyen 10 kişinin kanlarında yapılan araştırmalarda COHb oranı %1.64 bulunmuştur(96). COHb değeri %60'ın üzerine çıkması fataldir. Bu madde kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltarak, doku solunumuna mani olmakta ve sonunda tütün kullananlardaki polisitemiye yol açmaktadır. Sigara kullanmanın kandaki COHb düzeyini arttırdığı birçok araştırmayla gösterilmiştir(9, 96-99).

Sigara tiryakisinin efor kapasitesini de düşüren karbon monoksit, aterosklerotik değışikliklerden ve kalp, damar hastalıklarının oluşumundan sorumlu maddelerden biri olarak görölmektedir. Kandaki COHb düzeyi %2'nin üstünde olduğu zaman baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, koordinasyon, karar verme ve psikomotor bozukluklar, duyarlılık ve kardiovasküler değışiklikler başlar(97).

4.3.3. Kanserojen Maddeler

Sigara içinde binlerce bileşim vardır. Bunların çoğu kanserojendir. Sigara, kanser sürecini hem başlatıcı hem de bu süreci hızlandırıcı maddeleri içermektedir. Sigara gaz fazında buharlaşan nitrosaminler içerir. Bunlar nitrosadimetilamin, nitrosodietilamin ve nitrosopirrolidindir. Ayrıca tütün içinde benzo(a)piren, benzo(a)antrasen gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlarda bulunur. Nitrosaminler ve aromatik hidrokarbonlar tütün alkoloidleri olan nikotin, normikotin, anabasin ve anatabinden oluşur. Bu maddelerin oral kavite kanserlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sigara, radyasyon gibi tek başına kanserojendir (95, 97).

Sigara içindeki benzo(a)piren gibi aromatik hidrokarbonlar kanser oluşumunda çok etkilidir. Bu hidrokarbonlarda kanserojenite potansiyeli düşük olmasına rağmen,

sigara içimindeki doz ve süre önemli faktör olarak görülmektedir. Kanserojen kimyasal ajanlar DNA ile reaksiyona girerek genetik mutasyona yol açabilir.

Sigara, kanser kemoterapisinde ilaç rezistansına neden olur. Sigara ile ilişkisi olmayan kanserli hasta eğer sigara tüketmeye başlarsa kemoterapiye cevap oranı ve cevap süresi azalır(95, 97)

Sigarada 4.000 den fazla zararlı madde vardır. Bunlardan bazıları;

- Hidrojen siyanür (gaz odaları zehiri)
- Aseton (oje sökücü)
- Naftalin (güve kovucu)
- Kadmiyum (akü metali)
- DDT (böcek öldürücü)
- Metanol (roket yakıtı)
- CO (egzoz gazı)
- Amonyak (sıvı deterjan)
- Polonyum-210 (kanserojen)
- Radon (radyasyon)
- Arsenik (fare zehiri)
- Nikotin

Bu çalışmanın amacı; içeriğindeki sayısız kimyasal maddeler nedeniyle sigara dumanı inhalasyonun ortodontik diş hareketi miktarı üzerine etkisini incelemektir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hayvanların Seçimi ve Hazırlığı

Bu çalışma; Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Deney Hayvanları Etik Kurul raporu alındıktan sonra (Etik kurul no:2016/8) KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, KTÜ Araştırma ve Geliştirme Merkezi Deney Hayvanları bölümlerinde yürütülmüştür.

Çalışmada, KTÜ Araştırma ve Geliştirme Merkezi Deney Hayvanları Bölümü tarafından temin edilen ortalama ağırlıkları 200-250gr ve yaşları 4 haftalık olan 50 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanılmıştır(Resim 1). Çalışma süresince deneklere uzman veteriner hekimlerin kontrolünde standart bakım ve besin rejimi (resim 2) uygulanmıştır.



Resim 1: Wistar Sıçan



Resim 2: Hayvanların Beslenmesinde Kullanılan Besinler

5.2. Deney Hazırlığı ve Kullanılan Gereçler

5.2.1. Sigara Ünitesi

Deney hayvanları 45 x 25 x 20 cm ebatlarındaki bir plastik kutuda (Resim 3a,b), bir hava pompası ile sigara dumanına maruz bırakıldı. Ve ayrıca sigara dumanının pasif bir şekilde ortamdaki uzaklaşması için delikler açıldı. Sıçanlar günde üç defa (sabah, öğle ve akşam) 8'er dakika sigaraya maruz bırakıldı (Resim 4) ve her uygulamada sigara içirme ünitesine 10 adet sıçan yerleştirildi. Ayrıca her uygulamada 10 adet sigara yakılarak (Resim 5) haznelerine yerleştirildi. Sigara dumanını, sigara içirme ünitesinin içine doğru yönlendirmek için voltajı ayarlanmış pompa kullanıldı. (Resim 6)



Resim 3 a: Sigara Ünitesinin Üstten Görünümü



Resim 3 b: Sigara Ünitesi



Resim 4: Sıçanlar Sigara Dumanına Maruz Bırakılırken



Resim 5: Sigaralar Yakılmış Durumda



Resim 6: Pompanın Görünümü

5.3. Hayvan grupları

Her biri 200-250 gr ağırlığında toplam 50 adet sıçan (resim 7) , her grupta 10 adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı.



Resim 7: Sıçan Baygın ve İşleme Hazır Durumda

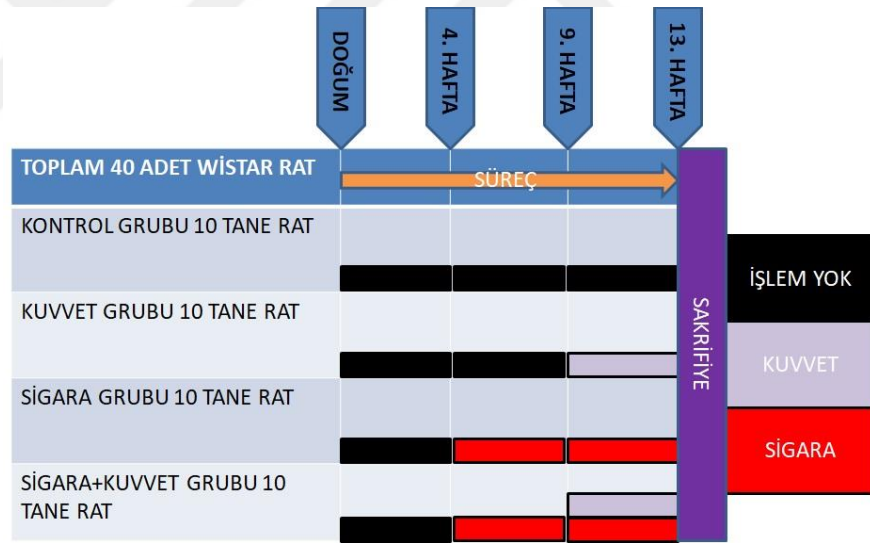
1. Grup: Kontrol grubu 9. haftada dişlerin ölçüsü alındı ve 13. Haftada sakrifiye edildi.

2. Grup: Kuvvet grubu 9. haftada dişlerin ölçüsü alındı, yine 9. haftada kuvvet uygulanmaya başlandı ve 13. haftada sakrifiye edildi.

3. Grup: Sadece sigara grubu 9. haftada dişlerin ölçüsü alındı, 4. haftada sigara uygulanmaya başlandı ve 13. haftada sakrifiye edildi.

4. Grup: Sigara kuvvet grubu 9. haftada dişlerin ölçüsü alındı(Resim 8), 4. haftada sigara uygulanmaya başlandı, 9. Haftada kuvvet uygulanmaya başlandı ve 13. haftada sakrifiye edildi.(Resim 9)(Şekil 4)

Not: Çalışmaya 40 adet ratla başlanmıştır. Kuvvet grubundaki 2 rat anesteziye bağlı olarak ölmüştür.

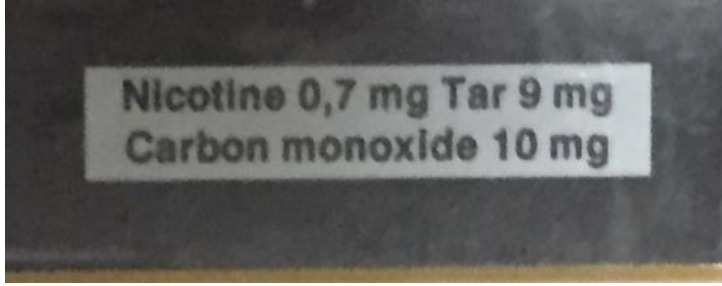


Şekil 4: Grupların Tablo Olarak Görünümü

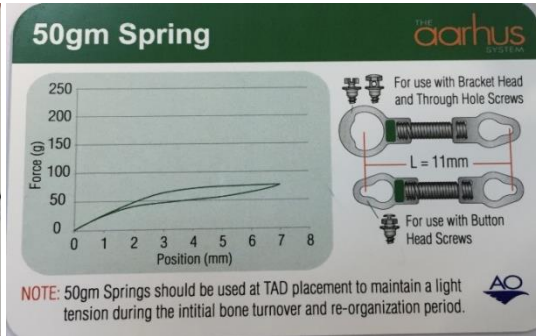


Resim 8: Kullanılan Ölçü Maddesi (A tipi silikon) ve Sıçandan Ölçü Alınırken

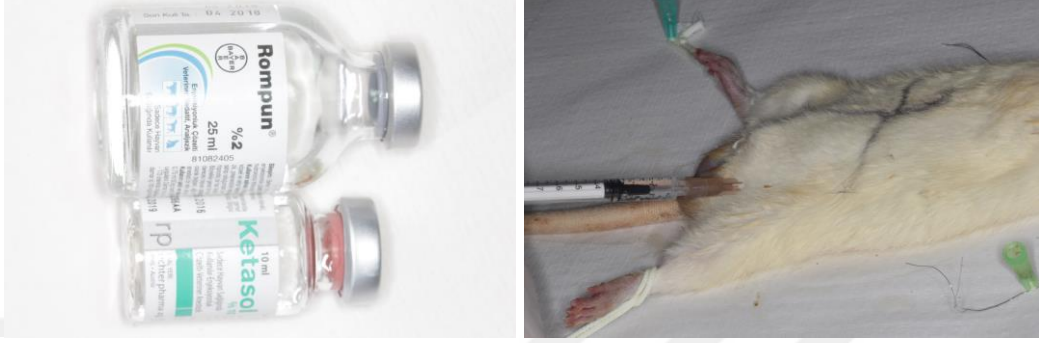
Sigara içen gruplara 4. haftada sigara (King marka sigara ve 0.7 mg Nikotin, 9 mg Katran, 10 mg Karbon Monoksit) uygulanmaya başlandı (resim 9). 13. haftada sigara uygulaması kesildi. Sigara sabah, öğle ve akşam olmak üzere günde 3 defa uygulandı. Her uygulamada 10 adet sıçana 10 adet sigara uygulandı. Kuvvet uygulanan gruplara 9. ve 13. haftalar arası maksiller sol 1. molar ve keser dişlerine 6 mm uzunlukta ve 50 gr'lık kapalı coiller(Aarhus, Ortosistem, Türkiye) bağlandı (Resim 10). 4 hafta kuvvet uygulamasına maruz bırakıldı. Sıçanlara kapalı coil takımı ve ölçü alınabilmesi için standart olarak Ksilazin 10 mg/kg ve Ketamin 80 mg/kg karışımı anestezi madde intra peritoneal (IP) enjekte edilerek (Resim 11) sıçanlar genel anestezi altına alındı. 13. Haftada ise sıçanların genel anestezi altında giyotin aleti kullanılarak kafaları vücutlarından ayrıldı ve maksillaları diseke edildi (Resim 12). Ölçüler ve diseke edilen maksillar TRIOS 2014-1 (Copenhagen K Denmark) ağız içi tarama cihazı ile tarandı (Resim 13). Taramaların 3shape programında T0 ve T1 zamanlarındaki görüntüsü(Resim 14).



Resim 9: Kullanılan Sigara ve İçeriği



Resim 10: Uygulanan Coilin Markası ve Coil Bağlanmış Hali



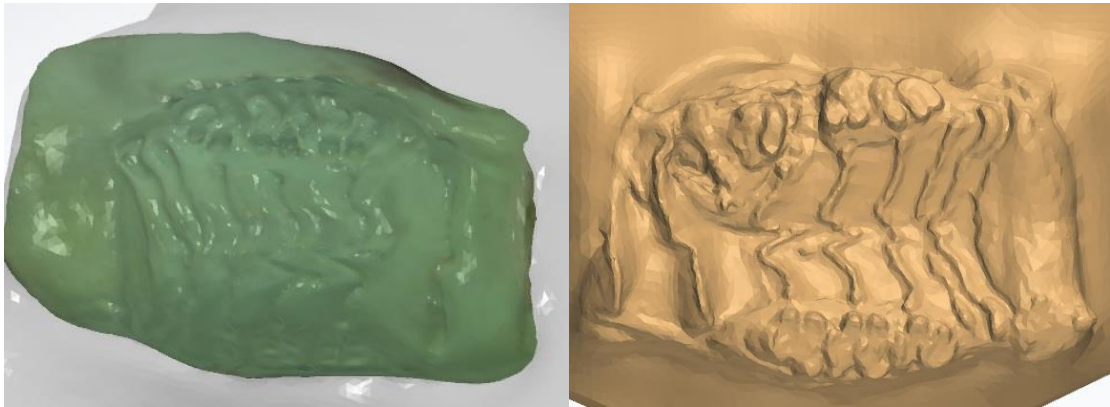
Resim 11: Uygulanan Anestezik Karışım ve IP Enjeksiyonu



Resim 12: Diseke Edilmiş Maksilla ve Giyotin Aleti

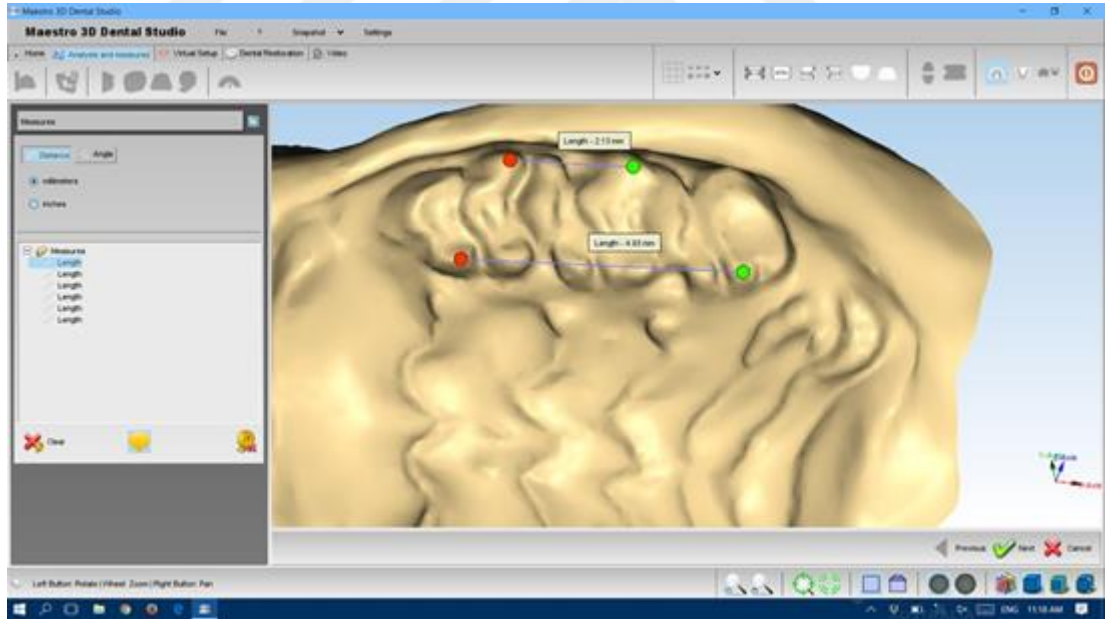


Resim 13: TRIOS 2014-1 Ağız İçi Tarama Cihazı



Resim 14: Taramaların Görüntüsü

Diş hareketi ölçümü Maestro 3D (Age Solutions s.r.l., Pisa, Italy) programı kullanılarak T0 ve T1 zamanlarında elde edilen modeller üzerinde hem bukkal bölgeden hem de palatinal bölgeden olacak şekilde hesaplanmıştır (Resim 15, Resim 16). Bukkal bölgeden yapılan ölçümler üst birinci molar dişin meziobukkal cusp tepesinden üst ikinci molar dişin meziobukkal cusp tepesine olan mesafenin T0 ve T1 modellerinde ölçülerek arasındaki farkın hesaplanması ile elde edilmiştir. Palatinal bölgeden yapılan ölçümler ise üst birinci molar dişin mesiopalatinal cusp tepesinden üst üçüncü molar dişin meziopalatinal cusp tepesine olan mesafenin T0 ve T1 modellerinde ölçülerek aralarındaki farkın hesaplanmasıyla ortaya çıkarılmıştır. Ortalama diş hareket miktarı ise her bir örnek için bukkal ve palatinal bölgeden elde edilen diş hareketi ölçümlerinin ortalamasının alınmasıyla elde edilmiştir.



Resim 15: Maestro 3D programı ile T0 noktasında bukkal ve palatinalden yapılan ölçümler

5.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi konusunda; tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. T0 ve T1 fark ölçüm zamanına göre farklılığının araştırılması amacı ile bölgelere göre incelenmesi amacı ile t testi kullanılmıştır. Palatinal ve Bukkal bölgede fark ölçümlerinin çalışma gruplarına göre farklı olup olmadığının incelenmesi amacı ile t testi analizi uygulanmıştır. Çalışma gruplarının fark ölçümlerine göre farklılığının incelenmesi amacı ile varyans analiz uygulaması yapılmıştır. Farklı olan grupların tespit edilmesi amacı ile Sidak ikili karşılaştırma testi uygulanmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 (IBM, 1804, Westlands Centre, Westlands Road, Quarry Bay, HK) paket programı ile yapılmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen deneklerin %26'sı kontrol, % 26'sı sigara, % 21'i kuvvet ve %26'sı kuvvet+sigara grubu deneklerinden oluştuğu tespit edilmiştir(Tablo 1).

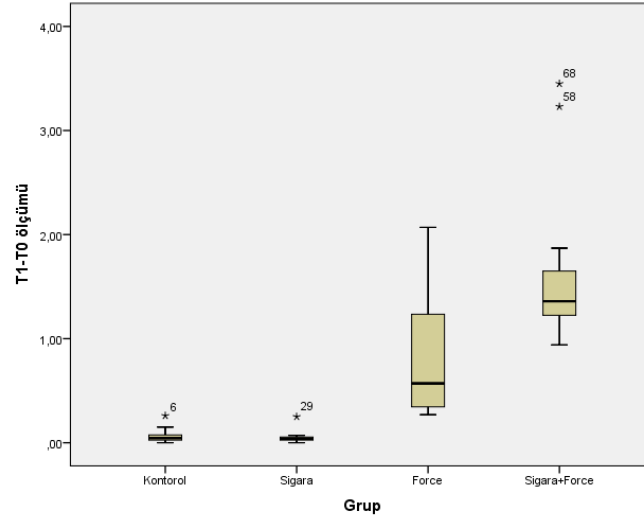
Tablo 1: Çalışma gruplarının dağılımı

Grup	n	%
Kontrol	10	26,3
Sigara	10	26,3
Kuvvet	8	21,1
Sigara+Kuvvet	10	26,3
Total	38	100,0

Çalışma gruplarına göre T1-T0 Fark ölçümlerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farklılığının nedeninin Sigara+Kuvvet grubu T1-T0 fark ölçümlerinin diğer tüm gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kuvvet grubunda T1-T0 fark ölçümlerinin, sigara ve kontrol gruplarındaki fark ölçümlerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sigara ve kontrol gruplarının ölçümleri arasında ise anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür ($F=54,03$, $p<0,05$)(Tablo 2)(Şekil 5).

Tablo 2: Çalışma Gruplarına Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi

Grup	n	X	s.s	F	p	İkili Karşılaştırma
Kontrol	10	0,06	0,06	54,03	0,01	Sigara+Kuvvet> Kuvvet>sigara, kontrol
Sigara	10	0,05	0,05			
Kuvvet	8	0,81	0,58			
Sigara+Kuvvet	10	1,55	0,67			



Şekil 5: Çalışma Gruplarına Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi

Çalışma gruplarının Bonferrioni testi ile incelenmesinde, T1-T0 Fark ölçümlerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farklılığın nedeninin Sigara+Kuvvet grubu T1-T0 fark ölçümlerinin diğer tüm gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kuvvet grubunda T1-T0 fark ölçümlerinin, sigara ve kontrol gruplarındaki fark ölçümlerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sigara ve kontrol gruplarının ölçümleri arasında ise anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma Gruplarının Göre T1-T0 Fark (Bonferrioni Karşılaştırması)

(I) Grup	(J) Grup	Ortalamadan Fark (I-J)	s.hata	p
Kontrol	Sigara	0,02	0,14	1,00
	Kuvvet	-,74963*	0,15	0,01
	Sigara+Kuvvet	-1,48550*	0,14	0,01
Sigara	Kontrol	-0,02	0,14	1,00
	Kuvvet	-,76663*	0,15	0,01
	Sigara+Kuvvet	-1,50250*	0,14	0,01
Kuvvet	Kontrol	,74963*	0,15	0,01
	Sigara	,76663*	0,15	0,01
	Sigara+Kuvvet	-,73587*	0,15	0,01
Sigara+Kuvvet	Kontrol	1,48550*	0,14	0,01
	Sigara	1,50250*	0,14	0,01
	Kuvvet	,73587*	0,15	0,01

*farklı olan grupları gösterir(p<0,05)

Kontrol grubunda palatinal ve bukkal bölgede yapılan ölçümlerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir(t=1,43,p>0,05).

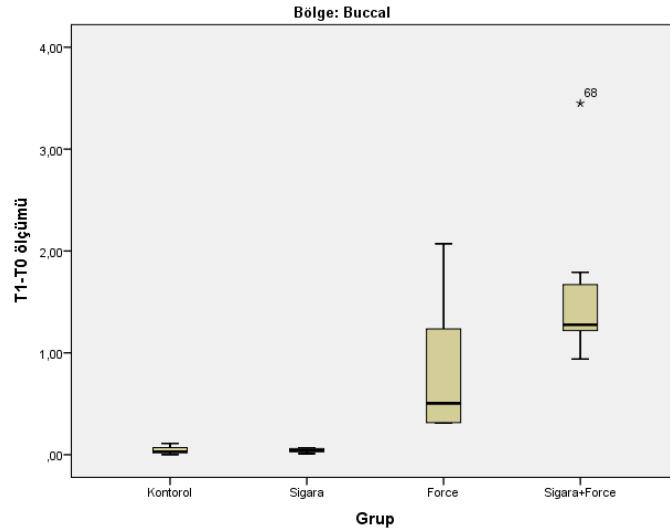
Sigara grubunda palatinal ve bukkal bölgede yapılan ölçümlerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir(t=0,55,p>0,05).

Kuvvet grubunda palatinal ve bukkal bölgede yapılan ölçümlerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir(t=0,01,p>0,05).

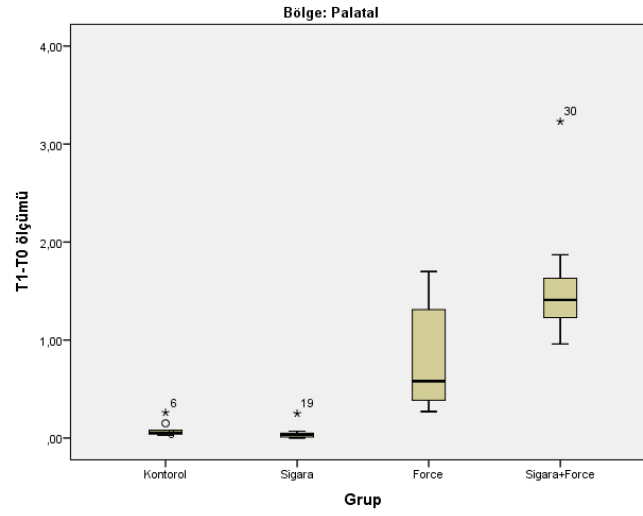
Sigara+Kuvvet grubunda palatinal ve bukkal bölgede yapılan ölçümlerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir ($t=0,03$, $p>0,05$)(Tablo 4)(Şekil 6 ve 7).

Tablo 4: Çalışma Gruplarının Bölgelere Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi

Grup	Bölge	n	X	s.s	t	p
Kontrol	Palatinal	10	0,08	0,07	1,43	0,17
	Bukkal	10	0,05	0,04		
Sigara	Palatinal	10	0,05	0,07	0,55	0,59
	Bukkal	10	0,04	0,02		
Kuvvet	Palatinal	8	0,82	0,55	0,01	0,99
	Bukkal	8	0,81	0,65		
Sigara+Kuvvet	Palatinal	10	1,55	0,65	0,03	0,97
	Bukkal	10	1,54	0,72		



Şekil 6: Çalışma Gruplarının Bölgelere Göre T1-T0 Fark Ölçümünün Bukkalde İncelenmesi



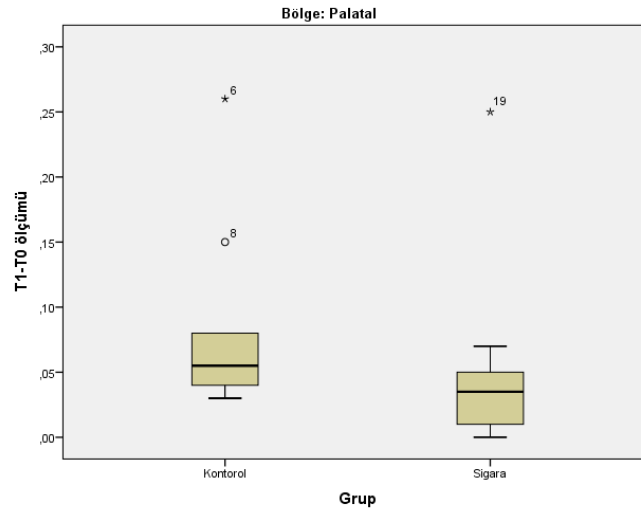
Şekil 7: Çalışma Gruplarının Bölgelere Göre T1-T0 Fark Ölçümünün Palatinalde İncelenmesi

Palatinal bölgede kontrol ve sigara grubu deneklerinin yapılan ölçümleri arasında farklılıklar olmadığı, kontrol ve sigara grubu deneklerinin fark ölçümlerinin benzer olduğu gözlemlenmiştir($t=0,90, p>0,05$).

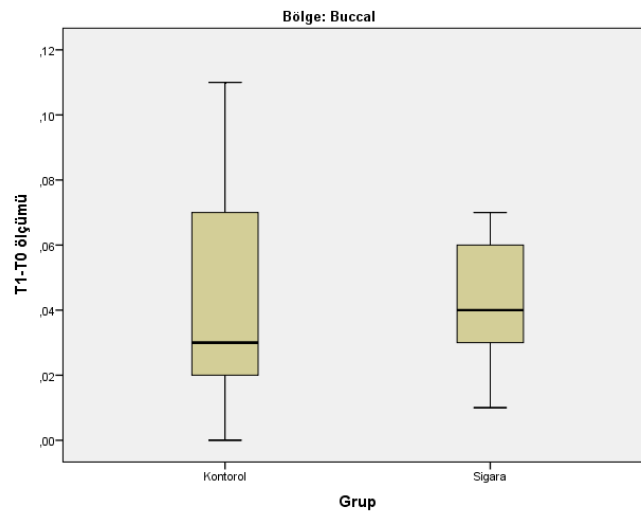
Bukkal bölgede kontrol ve sigara grubu deneklerinin yapılan ölçümleri arasında farklılıklar olmadığı, kontrol ve sigara grubu deneklerinin fark ölçümlerinin benzer olduğu gözlemlenmiştir($t=0,36, p>0,05$)(Tablo 5)(Şekil 8 ve 9).

Tablo 5 : Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Kontrol Ve Sigara Grubunun Karşılaştırılması

Bölge	Grup	n	X	s.s	t	p
Palatinal	Kontrol	10	0,08	0,07	0,90	0,38
	Sigara	10	0,05	0,07		
Bukkal	Kontrol	10	0,05	0,04	0,36	0,72
	Sigara	10	0,04	0,02		



Şekil 8 : Palatinalde Kontrol Ve Sigara Grubunun Karşılaştırılması



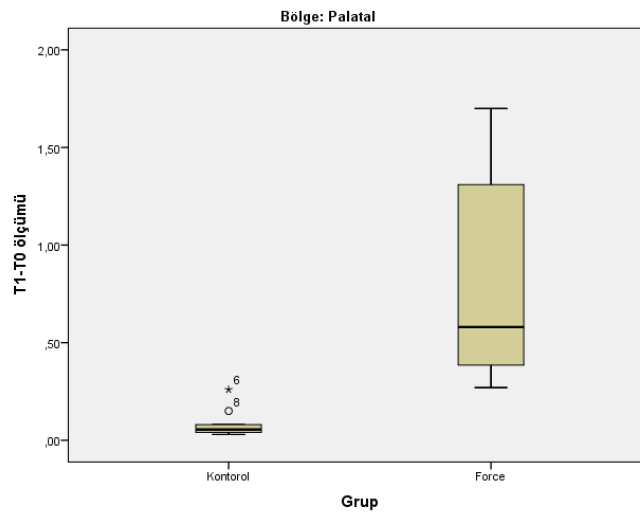
Şekil 9 : Bukkalde Kontrol Ve Sigara Grubunun Karşılaştırılması

Palatinal bölgede kontrol ve kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, kontrol grubu deneklerinin fark ölçümlerinin kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir($t=-4,17, p<0,05$).

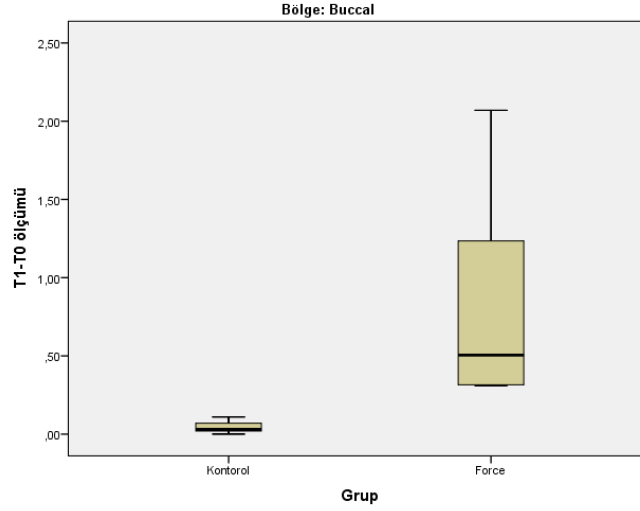
Bukkal bölgede kontrol ve kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, kontrol grubu deneklerinin fark ölçümlerinin kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir($t=-3,77, p<0,05$)(Tablo 6)(Şekil 10 ve 11).

Tablo 6: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Kontrol Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Bölge	Grup	n	X	s.s	t	p
Palatinal	Kontrol	10	0,08	0,07	-4,17	0,01
	Kuvvet	8	0,82	0,55		
Bukkal	Kontrol	10	0,05	0,04	-3,77	0,01
	Kuvvet	8	0,81	0,65		



Şekil 10: Palatinalde Kontrol Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması



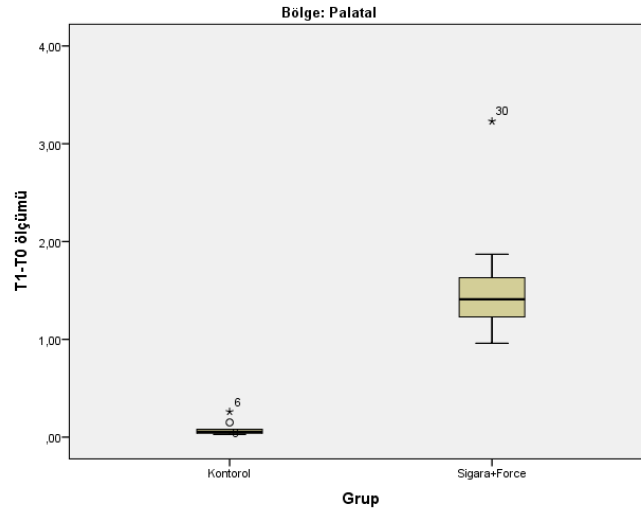
Şekil 11: Palatinalde Kontrol Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Palatinal bölgede kontrol ve kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, kontrol grubu deneklerinin fark ölçümlerinin kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir($t=-4,17, p<0,05$).

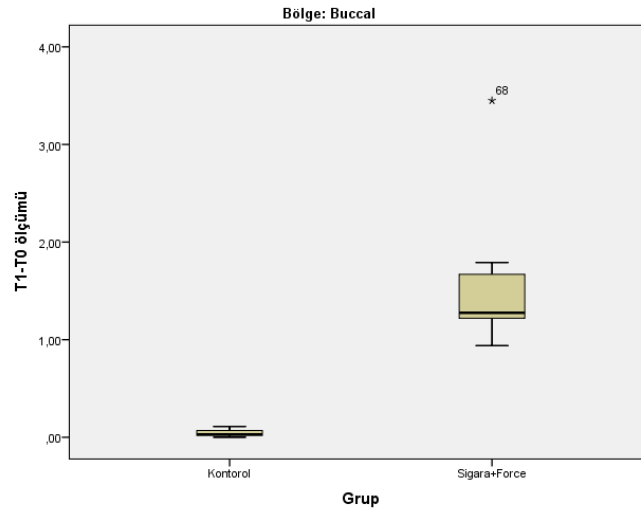
Bukkal bölgede kontrol ve kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, kontrol grubu deneklerinin fark ölçümlerinin kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir($t=-3,77, p<0,05$)(Tablo 7)(Şekil 12 ve 13).

Tablo 7: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Kontrol Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Bölge	Grup	n	X	s.s	t	p
Palatinal	Kontrol	10	0,08	0,07	-7,14	0,01
	Sigara+Kuvvet	10	1,55	0,65		
Bukkal	Kontrol	10	0,05	0,04	-6,60	0,01
	Sigara+Kuvvet	10	1,54	0,72		



Şekil 12: Palatinalde Kontrol Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması



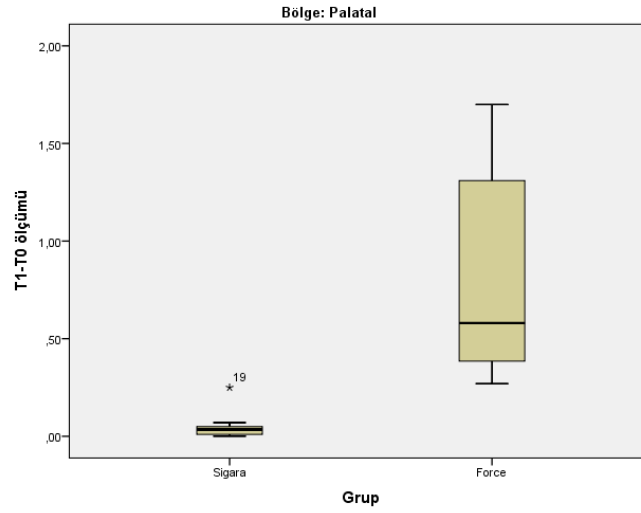
Şekil 13: Bukkalde Kontrol Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Palatinal bölgede sigara ve kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, sigara grubu deneklerinin fark ölçümlerinin kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir ($t=-4,33$, $p<0,05$).

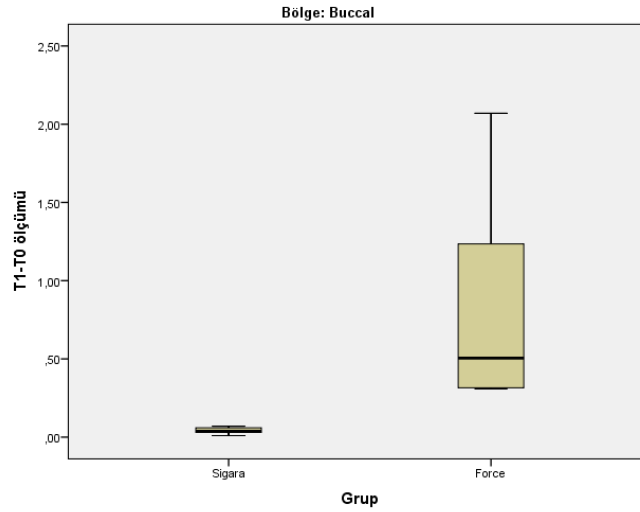
Bukkal bölgede kontrol ve kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, sigara grubu deneklerinin fark ölçümlerinin kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir ($t=-3,80$, $p<0,05$) (Tablo 8) (Şekil 14 ve 15).

Tablo 8: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Sigara Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Bölge	grup	n	X	s.s	t	p
Palatinal	Sigara	10	0,05	0,07	-4,33	0,01
	Kuvvet	8	0,82	0,55		
Bukkal	Sigara	10	0,04	0,02	-3,80	0,01
	Kuvvet	8	0,81	0,65		



Şekil 14: Palatinalde Sigara Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması



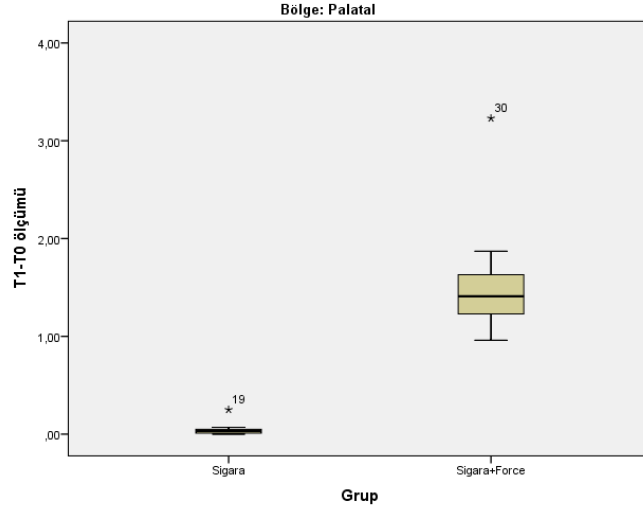
Şekil 15: Bukkalde Sigara Ve Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Palatinal bölgede sigara ve sigara + kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, sigara grubu deneklerinin fark ölçümlerinin sigara + kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir ($t=-7,28$, $p<0,05$).

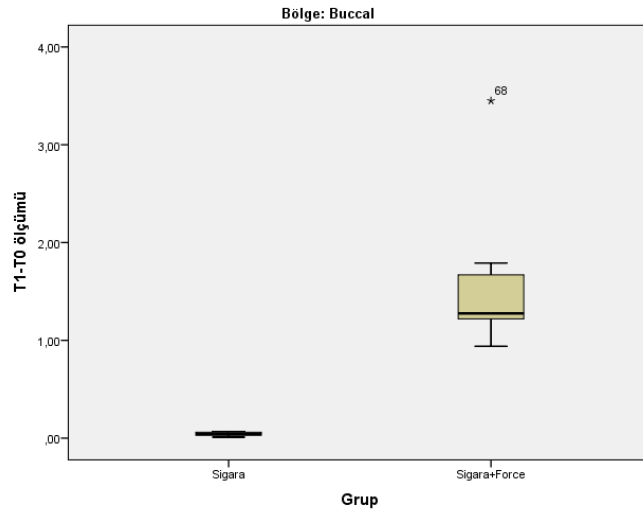
Bukkal bölgede sigara ve sigara + kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, sigara grubu deneklerinin fark ölçümlerinin sigara + kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir ($t=-6,63$, $p<0,05$)(Tablo 9)(Şekil 15 ve 16).

Tablo 9: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Sigara Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Bölge	grup	n	X	s.s	t	p
Palatinal	Sigara	10	0,05	0,07	-7,28	0,01
	Sigara+Kuvvet	10	1,55	0,65		
Bukkal	Sigara	10	0,04	0,02	-6,63	0,01
	Sigara+Kuvvet	10	1,54	0,72		



Şekil 16: Palatinalde Sigara Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması



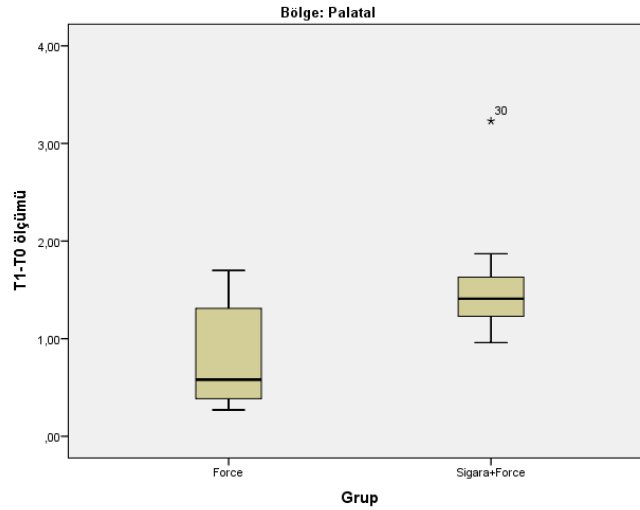
Şekil 17: Bukkalde Sigara Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Palatinal bölgede kuvvet ve sigara + kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, kuvvet grubu deneklerinin fark ölçümlerinin sigara + kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir ($t=-2,56$, $p<0,05$).

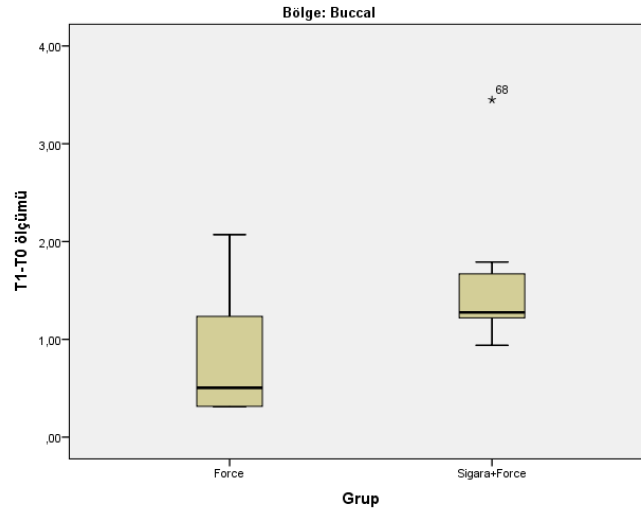
Bukkal bölgede kuvvet ve sigara + kuvvet grubu deneklerinin yapılan ölçümleri farklı olduğu, kuvvet grubu deneklerinin fark ölçümlerinin sigara + kuvvet grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gözlemlenmiştir ($t=-2,25$, $p<0,05$)(Tablo 10)(Şekil 18 ve 19).

Tablo 10: Bukkal Ve Palatinal Bölgelerde Kuvvet Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Bölge	Grup	n	X	s.s	t	p
Palatinal	Kuvvet	8	0,82	0,55	-2,56	0,02
	Sigara+Kuvvet	10	1,55	0,65		
Bukkal	Kuvvet	8	0,81	0,65	-2,25	0,04
	Sigara+Kuvvet	10	1,54	0,72		



Şekil 18: Palatinalde Kuvvet Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

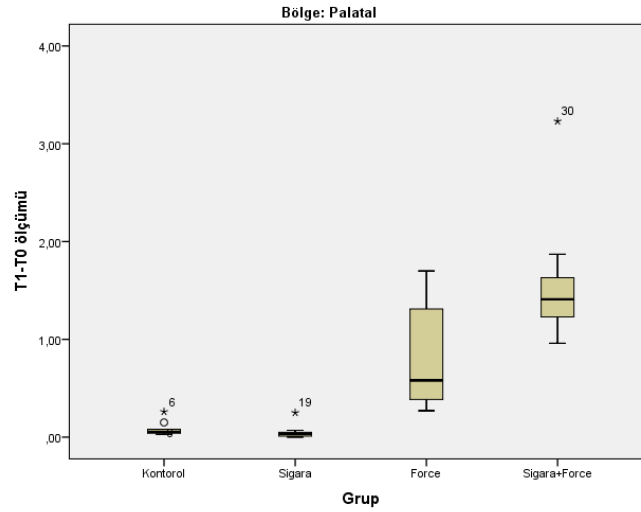


Şekil 19: Bukkalde Kuvvet Ve Sigara+Kuvvet Grubunun Karşılaştırılması

Palatinal Bölgede Çalışma gruplarına göre Fark ölçümlerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farklılığının nedeninin Palatinal Bölgede Sigara+Kuvvet grubu fark ölçümlerinin diğer tüm gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kuvvet grubu fark ölçümlerinin sigara ve kontrol gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Sigara ve kontrol gruplarının ölçümleri arasında ise anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür ($F=28,48$, $p<0,05$)(Tablo 11)(Şekil 20).

Tablo 11: Çalışma Gruplarının Palatinal Bölgeye Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi

Bölge	Grup	n	X	s.s.	F	p	İkili Karşılaştırma
Palatinal	Kontrol	10	0,08	0,07	28,48	0,01	Sigara+Kuvvet> Kuvvet>sigara, kontrol
	Sigara	10	0,05	0,07			
	Kuvvet	8	0,82	0,55			
	Sigara+Kuvvet	10	1,55	0,65			

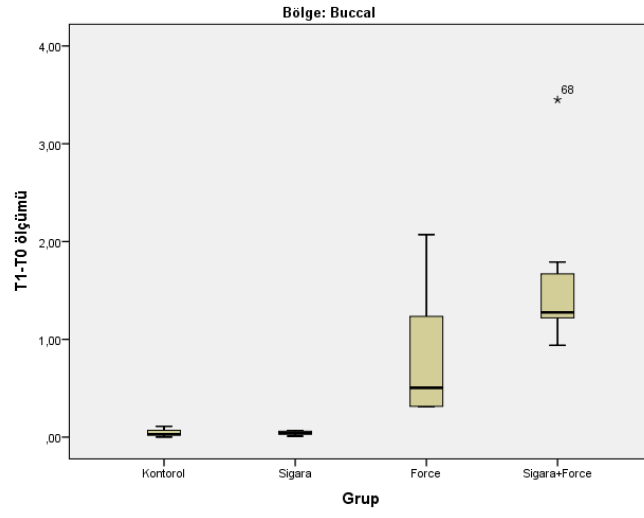


Şekil 20: Çalışma Gruplarının Palatinal Bölgeye Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi

Bukkal Bölgede Çalışma gruplarına göre Fark ölçümlerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farklılığının nedeninin Bukkal Bölgede Sigara+Kuvvet grubu fark ölçümlerinin diğer tüm gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kuvvet grubu fark ölçümlerinin sigara ve kontrol gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Sigara ve kontrol gruplarının ölçümleri arasında ise anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür ($F=23,19$, $p<0,05$)(Tablo 12)(Şekil 21).

Tablo 12: Çalışma Gruplarının Bukkal Bölgeye Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi

Bölge	Grup	n	X	s.s.	F	p	İkili Karşılaştırma
Bukkal	Kontrol	10	0,05	0,04	23,19	0,01	Sigara+Kuvvet> Kuvvet>sigara, kontrol
	Sigara	10	0,04	0,02			
	Kuvvet	8	0,81	0,65			
	Sigara+Kuvvet	10	1,54	0,72			



Şekil 21: Çalışma Gruplarının Bukkal Bölgeye Göre T1-T0 Fark Ölçümünün İncelenmesi

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda erkek Wistar Albino ırkı ratlar kullanılmıştır. Sigara veya nikotin ile ilgili birçok deneysel çalışmaya bakıldığında da Wistar Albino ırkı ratların kullanıldığı görülmektedir(100-104).

Genç erişkin dönemde sigara kullanma alışkanlığı edinmemiş kişilerin, daha sonraki yıllarda sigaraya başlamaları beklenmemektedir. Günümüzde sigara kullanıcılarının çoğu 25 yaşından önce, çoğunlukla da ergenlik döneminde sigaraya başlamaktadır. Gelişmiş ülkelerde sigaraya başlama yaşı her on kişiden sekizi için 13–19 yaş arasındadır. Gelir düzeyi düşük ülkelerde ise bu dönem yirmili yaşların başları olup son yıllarda daha da genç yaş grubuna kaydığı görülmektedir(105). Kişi başına sigara tüketimi bakımından, Avrupa ülkeleri arasında Yunanistan'dan sonra ikinci sırada yer alan ülkemizde gelişmiş ülkelerdeki eğilimin tersine sigara içme alışkanlığı giderek artmaktadır. Sigara kullanma sıklığının görece olarak daha düşük olduğu çocuklar, gençler ve kadınlar, ciddi sağlık sorunlarına yol açan bu alışkanlığa karşı korunması gereken en önemli risk gruplarını oluşturmaktadır(106).

Türkiye'de 13-15 yaş arasında sigara içme oranı erkeklerde % 11,1 bayanlarda % 4,4'tür. 18 yaş üzeri erişkinlerde sigara içme oranı ise erkeklerde % 52 bayanlarda % 17 olarak bildirilmiştir(107). Çeşitli çalışmalarda ülkemiz için sigaraya başlama yaşının 13-17 arasında değiştiği gösterilmiştir(107).

Sigara tüketimindeki değişiklikler konusunda elde edilen verilerden yararlanılarak yapılan projeksiyonlar sonucunda 1998 ile 2008 yılı karşılaştırıldığında Yeni Zelanda ve İngiltere'de %20 ve üzerinde azalma olacağı, bu azalmanın ABD, Macaristan, Fransa, Portekiz ve İspanyada %10 - 20 arasında olacağı, Kanada, Hindistan ve pek çok Avrupa ülkesinde azalmanın %10'un altında kalacağı ifade edilmektedir. Çin, Rusya, Arjantin, Kolombiya artışların %10'un altında kalacağı ülkeler olarak tahmin edilmektedir (108).

Global tütün epidemisi üzerine DSÖ'nün yayınladığı 2008 raporuna göre Türkiye'nin nüfusu 73.193.000 olup nüfusun % 70,8'i 15 yaş üzeri erişkinlerden oluşmaktadır. % 67'si şehirlerde yaşamaktadır. Kişi başına düşen yıllık gelir 8420 dolar olup fakirlik oranı % 3,4'tür. Okur-yazarlık oranı % 87,4'dür. 13-15 yaş arasında sigara içme oranı erkeklerde % 11,1, bayanlarda % 4,4 olup her iki cins ortak olarak % 8,4 olarak belirtilmiştir. 18 yaş üzeri erişkinlerde sigara içme oranı; her gün sigara içen erkeklerde % 49,9 bayanlarda % 15,6 ve her iki cins ortak olarak % 32,7 olup; halen sigara içme oranı ise erkeklerde % 52,0 bayanlarda % 17,3 her iki cins ortak olarak % 36,4'tür. Yaş standardize edildiğinde erişkinlerde günlük sigara içme prevalansı % 30,1 olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalarda ülkemiz için sigaraya başlama yaşının 13-17 arasında değiştiği belirtilmektedir (107). Türkiye kişi başına sigara tüketimi yönünden Avrupa ülkeleri arasında Yunanistan'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır (109).

Sigara kullanımı genel sağlık üzerinde oldukça zararlı bir etkiye sahiptir. Son yıllarda yapılan vaka kontrollü çalışmalarda sigaranın akciğer, oral kavite, farinks, larinks, özafagus, pankreas, mesane ve renal pelvis kanserlerinin yanı sıra nazal kavite, paranasal sinüsler, nazofarinks, karaciğer, mide, böbrek, serviks, uterus ve kolorektal kanserlerine de yol açtığı tespit edilmiştir(94).

Tütün, oral ve sistemik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür(110, 111). Bununla birlikte, duman inhalasyonunun ortodontik diş hareketine etkisi tamamen bilinmemektedir.

Sigaranın osteoklastogenezisin aktivasyonu nedeniyle yola çıktığımız bu çalışmamızda sigara duman inhalasyonunun bir sıçan modelinde diş hareketi üzerinde belirgin bir artışa neden olduğunu gösterilmiştir.

Bu in vivo çalışmada, bir insanın ortalama günlük sigara içiminin dozuna karşılık gelen bir dozda kronik olarak sigara dumanını inhale eden sıçanlarda ortodontik diş hareketi üzerine etkisini araştırmak hedeflenmiştir. Bulgularımıza göre , sigara inhalasyonunun, ortodontik diş hareketini önemli derecede arttırdığı

ayrıca periodontal ligament içerisinde altta yatan osteoklast aktivitesini ve inflamasyonunu arttırdığı düşünülmektedir.

Kara M.'nin yaptığı tez çalışmasında(112) deneysel aşama sonunda ratların canlı ağırlığı kontrol grubu erkeklerde 331.06 ± 5.33 gr, deney grubu erkeklerde 263 ± 5.09 gr olarak tespit edilmiştir. Ratlarda araştırmalar için öngörülen canlı ağırlık erkeklerde 250-350gr, dişilerde 200-250gr olarak belirtilmiştir(113).

Kısa vadede, nikotin enerji harcamasını artırır ve iştahı azaltabilir; bu da sigara kullananların neden daha düşük vücut ağırlığına sahip olduklarını ve sigara kullanımının bırakılmasının ardından sıklıkla kilo almasının nedenini açıklayabilir(114).

Grunberg(115) yaptığı literatür taramasında sigaranın etkisiyle genel olarak gıda tüketiminde azalmanın canlı ağırlık kaybına neden olabileceğini ama bu konuda kesin bilgi olmadığını belirtmiştir. Syverson ve arkadaşları(116) yaptıkları çalışmada nikotine maruz bırakılan ratlarda çalışma grubu ve kontrol grupları arasında yem tüketimi açısından bir farklılık olmadığını bulmuşlardır. Broulik ve Jarab(117) yem tüketimini ölçmüş ve aynı şekilde gruplar arasında farklılık olmadığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada 4. haftada hayvanların ağırlıkları ölçülmüştür. 4. haftada hayvanların ortalama ağırlıkları kontrol grubunda 154,3 gr, kuvvet grubunda 149,8 gr, sadece sigara grubunda 151,6 gr, sigara kuvvet grubunda 149,7 gr. olarak ölçülmüştür. 9. haftada ortalama ağırlıkları kontrol grubunda 321,4 gr, kuvvet grubunda 323,2 gr, sadece sigara grubunda 248,4 gr, sigara kuvvet grubunda 234,2 gr. olarak ölçülmüştür. 13. hafta ortalama ağırlıkları incelendiğinde ise kontrol grubunda 401,8 gr, kuvvet grubunda 395,3 gr, sadece sigara grubunda 293,1 gr, sigara kuvvet grubunda 274,7 gr. olarak ölçülmüştür. 4-9. haftalar arasında ağırlık farkları incelendiğinde kontrol grubunda 167,1 gr, kuvvet grubunda 173,4 gr, sadece sigara grubunda 96,8gr, sigara kuvvet grubunda 84,5 gr fark görülmüştür. 9-13. haftalar arasında ağırlık farkları incelendiğinde kontrol grubunda 80,4 gr, kuvvet

grubunda 72,1 gr, sadece sigara grubunda 44,7 gr, sigara kuvvet grubunda 40,5 gr fark bulunmuştur. Tüm gruplarda ağırlık artışı görülmüştür. Sigaranın ağırlık artışı azalttığı tespit edilmiştir. Ortodontik kuvvet uygulanmasının da sigaradan daha düşük olmak kaydıyla ağırlık artışında azalmaya neden olduğu görülmüştür.

Sigara içilmesinin kemiğe etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Hormonların kemik yoğunluğu üzerindeki etkisi çokça tartışılmıştır; Bununla birlikte, hormonal profil açısından sigara içenler ve içmeyenler arasında fark bulunmamaktadır (12, 16, 98, 99, 118). In vitro çalışmalar, sigara dumanı bileşiklerinin kemik metabolizmasından ve yeniden şekillenmeden sorumlu hücreler üzerinde sitotoksik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Nikotin, yüksek seviyelerde antiproliferatif etkilere ve çok düşük seviyelerde uyarıcı etkilere sahip osteoblast kültürleri üzerinde bifazik bir etki gösterdiği bildirilmiştir (119). Henemyre ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (120), klinik açıdan ilgili seviyelerde nikotinin osteoklastlara toksik olmadığını gözlemlemişleridir. Osteoklastların farklılaşmasını ve kemiğin ana bileşenini oluşturan kalsiyum fosfatın emilimini uyardığı belirtilmiştir. Sigara dumanı ekstraktının etkisi, insan osteoprogenitör hücreleri ve osteoblast benzeri hücreler üzerinde değerlendirilmiştir. Sigara dumanı özütü, osteoprogenitör hücrelerin çoğalmasını ve osteoprogenitör hücrelerin osteoblast benzeri hücrelere doğru farklılaşmasını inhibe ettiği belirtilmiştir(121). Kemik onarımı ve yeniden şekillendirilmesi için önemli moleküller olan fibronektin ve trombosit kökenli büyüme faktörü-BB için her iki hücre tipinin kemotaktik cevabı, sigara dumanı özütü ile engellediği bildirilmiştir (122). Sigara dumanı özütü, her iki hücre tipinde fibronektin üretimini de engellediği gösterilmiştir (122). Buna ek olarak, nikotinin, sağlam kemiği besleyen damarların daralmasına sebep olduğu (123) ve ossifikasyon alanlarındaki anjiyojeneze (124, 125) ve osteojenezise engel olduğu bildirilmiştir (125). Kemik yenileme süreci, kemiğin kendi kendini yenilediği ve yapısal olarak yetkin kaldığı mekanizma olduğu için, yeniden biçim verme ile ilgili vasküler ve hücresel olaylarda meydana gelen değişiklikler, kemik yoğunluğu üzerindeki sigara etkileri ile ilişkili olabilir. Ortego-Centeno ve arkadaşlarının 1997’de yaptığı bir meta-analiz çalışması, mevcut sigara içicilerinin sigara

bırakanlara kıyasla daha düşük bir kemik yoğunluğuna sahip olduğunu ve sigarayı bırakanlar ile hiç sigara içmemiş bireylerin kemik yoğunluklarının ise benzer olduğunu göstermiştir (126). Sigara içmenin kırık riski üzerindeki etkisi, 232 erkek ve kadın üzerinde araştırılmıştır (127). Sigara içme öyküsü, kırık riskinde belirgin olarak artma ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, sigarayı bırakan bireyler için risk oranlarının aktif sigara içicilerinden daha düşük olduğu belirtilmiştir (127).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre sigara içirilen ratlarda ortodontik diş hareketinde artış görülmüştür. Bu sonuç, osteoklastik aktivitede artış ve kemik yoğunluğunda azalma olduğunu belirten çalışmaların sonuçları ile uyumludur.(Tablo 2)

Nikotinin sistemik uyarıcı ve psikoaktif etkisi, sinir sisteminin hücre membranına dayalı nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanması ile açıklanmaktadır (128, 129). Bununla birlikte, kemo-analitik yöntemler, periodontal ataçmanın(130) fibroblastların ve tütün tüketimi sırasında dişlerin kök yüzeylerinin de nikotinden zengin olduğunu göstermiştir; bu durum periodontal dokularda olası lokal etkileri işaret etmektedir(131).

Bu çalışmada dişin çevre dokularında nikotin artışına bağlı olarak osteoklastik aktivite artmış olabilir. Bu durum da, ortodontik diş hareketinin sigara içirilen ratlarda daha fazla olduğunu açıklayabilir.(Tablo 2)

Pek çok çalışma, sigara ile yetersiz oral hijyen arasında ilişki olduğunu belirtmektedir (132-138).

Riley ve ark. (139)sigara içenlerde oral ağrı riskinin arttığını, sigarayı bırakmaya bağlı olarak riskin önemli oranda düştüğünü bildirmektedir. Sigara, ayrıca dişler ve kompozit restorasyonlar üzerinde renklenme oluşturur, tat ve koku

algılamasını düşürür(140). Bunun yanında periodontal hastalık, diş kayıpları ve yumuşak doku lezyonu oluşumu riskini arttırır(141, 142).

Tütün, ağız kanserlerinin en az %80'nin ana nedenleri arasında kabul edilmektedir (143). Bununla birlikte, tütünün sigara formunun kullanılması hastalık riskini yılda 4-12 kat arttırmaktadır(144).

Çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalar, nikotinin periodontal dokular üzerinde proenflamatuvar bir etkiye sahip olabileceğini ve kemik metabolizmasını etkileyebileceğini belirtmiştir. (145, 146). Bu çalışmada sigara uygulanan sıçanlarda ortodontik diş hareketi artmıştır. Bu durum sigaranın içeriğinde bulunan nikotinin kemiğin yıkım metabolizmasını arttırmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Osteoklast aktivasyonu ve farklılaşması için ana mekanizma RANKL ile osteoklast öncü hücrelerin RANK-reseptörü arasındaki etkileşimdir(74). IL-1 β ve IL-6'nın hem parakrin hem de otokrin mekanizması ile periodontal bağ fibroblastları tarafından RANKL sentezini indüklediği bildirilmiştir(74, 147).

Bu çalışmada sigara dumanını inhale eden sıçanlarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında ortodontik diş hareketi miktarı anlamlı olarak fazla bulunmuştur.(Tablo 2) Çalışmamızda histolojik bir değerlendirme yapılmamasına rağmen sigaranın osteoklast hücreleri ve RANKL üzerinde aktive edici etkisi olduğu ve dolayısıyla ortodontik diş hareketinin artmasının, osteoklast hücreleri ve RANKL'ın kemik yıkımını arttırmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Öte yandan, ortodontik diş hareketi, periodontal bağ ve kemik içerisinde benzer fakat kontrollü bir inflamatuvar süreç tarafından yönetilir(74). Proinflamatuvar sitokinler ve sinyal molekülleri, kuvvet uygulamasından sonra ilgili hücrelerin (periodontal ligament fibroblastları, osteositler) ve dokuların mekanik deformasyonu ile serbest bırakılır(74). Sonuç olarak, bir rekonstrüksiyon süreci, periodontal doku ve komşu kemikte ve aynı zamanda kan akımı ve vaskülarizasyonda bir değişiklik ile tetiklenir(74, 148, 149). Bu durum, periodontal bağın sıkışma bölgelerinde

osteoklastogenezis ve kemik rezorpsiyonunda bir artışa neden olurken, buna karşın osteogenezis ile osteoblastların alımları gerilme bölgelerinde artar ve böylece genel olarak istikrarlı diş hareketine olanak tanır(74).

Li J. ve arkadaşları(21) yaptıkları çalışmada sıçanlara ortodontik kuvvetle birlikte intraperitoneal enjeksiyon yoluyla nikotin uygulamışlardır. Nikotinin osteoklast aktivitesini arttırdığını ve RANKL sistemini aktive ettiğini belirtmişlerdir. Osteoklast aktivitesinde ve osteoklastogenezdeki sigara kaynaklı artış, ortodontik diş hareketinin hızlanmasını açıklar. Ortodontik diş hareketi sırasında sigara dumanı maruziyetinin, proinflatuar sitokinlerin salınımını ve dolayısıyla periodontal bağın sıkışma alanlarındaki osteoklastların RANKL aracılı diferansiyasyonunu sinerjik olarak arttırdığı belirtilmiştir. Bu durum da alveolar kemiğin hareket yönünde artmış rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır. Buna ek olarak, periodontal kemiğin ilerleyen kayıpları(10) ve dolayısıyla periodontal bağ üzerine uygulanan yüksek kuvvetler ve ayrıca kemik yoğunluğunun (kemik hacmi / trabeküler kalınlık)(150) azalması, gözlenen diş hareketinin hızlanmasına katkıda bulunabilir. Bu hızlanma ortodontik tedavide istenen bir etki olacaktır, çünkü tedavi süresi ve beyaz nokta lezyonları (başlangıç çürükleri) ve tedavi süresince artan diş eti iltihabı gibi ilişkili riskleri azaltabilir(151).

Nikotin ve ortodontik diş hareketinin etkileşimi hakkında henüz çok az şey bilinmektedir. Kirschneck C. ve arkadaşlarının(145), yaptıkları sıçan modelinde ortodontik kuvvet uygulamasının ve diş hareketinin, nikotinle ilişkili periodontal kemik kaybını belirgin olarak arttırdığını belirtmişlerdir.

Pinto Jr. ve Leone A., yayımladıkları çalışmalarında, ortodontik diş hareketleri üzerine nikotinin etkisini açıklayan olası etki mekanizmasını, kan damarlarının muhtemel lokal vazokonstriksiyonu ve / veya periodontal hipoksiye neden olabilecek azalmış anjiyojenez ile açıklamaktadırlar (125, 152). Ortodontik kuvvetler, kan damarlarının(148) sıkışması nedeniyle periodontal bağda dolaşım bozukluklarına yol açabileceğinden ve hipoksik durumlara neden olduğu kabul edildiğinden(149),

ortodontik olarak indüklenen hipoksik etkiler, nikotinle indüklenen hipoksi ile ilişkilendirilebilir. Kim ve arkadaşları(153) nikotinin, periodontal bağ hücrelerinde hipoksi indüklenebilir faktör (HIF) 1 α 'nın artmış ekspresyonu ile prostaglandin E2 ve MMP sentezini uyardığını bildirerek bu hipotezi desteklemiştir.

Sodagar A. ve arkadaşları, 2011 de yaptıkları çalışmada ratlara nikotin tatbikinin ortodontik diş hareketine etkisini incelemişlerdir. Çalışmalarında 32 adet Sprague-Dawley rat kullanmışlardır. Nikotinin ortodontik diş hareketi miktarını arttırdığını belirtmişlerdir(154).

Proffit ve ark.(23), basıncın bir noktaya kadar yükselmesiyle birlikte diş hareketinin arttığını, geniş bir aralıkta yaklaşık olarak aynı seviyede kaldığını ve daha sonra aşırı derecede ağır basınçla azalabileceğini varsaymışlardır(155). Ren ve ark.(156) kuvvetin büyüklüğüne karşı resorbe edilecek kemik hacmini matematiksel olarak test etmiş ve sonuçları Profit'in hipotezini kısmen desteklemiştir. Nakano ve ark.(22) yaptığı çalışmada aşırı derecede kuvvet uygulandığında diş hareketinin azaldığını bildirmiştir. Tüm diş hareketleri arasında, hafif kuvvetler uygulandığında devrilme hareketinde en fazla miktarda diş hareketi elde edilirken, ağır kuvvetlerin daha az diş hareketine neden olduğu belirtilmiştir. Devrilme veya gövdesel diş hareketleri için, kuvvet büyüklüğü belirli bir eşiği aştığında diş hareketinin azaldığı gösterilmiştir(22). Böyle aşırı bir ortodontik kuvvet hiyalin dejenerasyona neden olabileceği ve diş hareketinin miktarında bir azalmaya neden olabileceği vurgulanmıştır (157, 158). Sıçan maksiller birinci molarına 10 ila 100 g arasında ortodontik kuvvetler uygulandığında, dişin devrilme hareketi gövdesel diş hareketine kıyasla daha hızlı gözlenmiştir(22).

Gonzales C. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada flor uygulamasının diş hareketi üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmalarında 50 adet sıçan kullanmışlardır. Gruplarda sıçanlar rastgele seçilerek 5 gruba ayırmışlardır. 1. gruba flor ve kuvvet uygulamamışlardır. 2. gruba sadece flor uygulamışlardır. Diğer 3 grup çalışma grubu olarak dizayn edilmiştir. Bu 3 gruba doğumdan itibaren 2,4 ve 12. haftalara kadar flor uygulanmıştır. Kuvvet uygulaması 10. haftada başlamıştır ve 2 hafta sürmüştür.

Sıçanlar 12. Haftada sakrifiye edilmiştir. Sıçanlara ortodontik kuvvet üst 1. Molar diş ve keser dişleri arasına 50gr kapalı coil spring yerleştirilerek uygulanmıştır.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada 50g ortodontik kuvvet uygulanmıştır ve kapalı coil spring 1. molar ve keser dişler arasına yerleştirilmiştir.(Resim 10)

Literatürde deneysel sigara modeli oluşturmak için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar temel olarak yalnızca nazal uygulama ve hayvanın bütün vücuduyla sigara dumanına maruz bırakılmasıdır (159, 160). Fakat nazal uygulama özel ekipman gerektirmektedir ve hayvanların sabitlenmesi gerektiği için stres oluşturmaktadır. Tüm vücudun sigaraya maruz bırakıldığı model için farklı yöntemler kullanılmıştır. Deneklerin bulunduğu kafesin altında başka bir odacıkta sigara dumanı biriktirilmesi (161), deneklerin bulunduğu odanın içinde sigara yakılması (162), hava pompası yardımıyla başka bir odacıkta oluşturulan dumanın deneklerin bulunduğu odaya verilmesi (163) gibi çeşitli sistemler kullanılmıştır. César-Neto, J. B ve ark. yaptığı çalışmada 45x25x20cm³ akrilik kutuda ve her uygulamada 5 sıçan kutuya yerleştirilmiştir. Sıçanlar günde 3 defa ve her uygulama 8 dk olacak şekilde sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Her uygulamada 10 adet sigara kullanmışlardır(164). Nociti Jr FH yaptığı çalışmada önceki çalışma ile aynı diyaında 45x25x20cm³ akrilik kutuda ve her uygulamada 5 sıçan kutuya yerleştirilmiştir. Sıçanlar günde 3 defa ve her uygulama 8 dk olacak şekilde sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Sıçanlara uygulama yapıldığında 10 adet sigara kullanmışlardır(165). Gonzales YM. ve ark.(166) yaptığı çalışmada insanların günlük içtiği sigara sayısının, sıçanlarda ne kadar sigaraya tekabül ettiğini değerlendirmek için; nikotinin kanda ölçülebilen metaboliti olan kotinin değerlerine bakmışlardır. İnsanda günlük 10-20 adet arasında sigara tüketiminin, sıçanlarda günde 3 defa 8'er dakika sigara dumanına maruz bırakılmasının eşitliği sağladığını belirtmişlerdir. Francisco Humberto Nociti Jr. ve ark.(165) yaptığı çalışmada günde 3 defa 8'er dakika ve her uygulamada 10 adet sigaranın dumanını inhale eden sıçanların, içtiği sigara miktarının ağır bir sigara içicisine benzediğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada benzer bir düzenekle denekler sigara dumanına maruz bırakılmıştır.(Resim 4)

Yapılan çeşitli çalışmalarda sıçanlara kuvvet uygulama zamanlarını incelenmiştir. Gonzales C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlara 10 ve 12. haftalar arası kuvvet uygulanmıştır(167). Fujimara ve ark. yaptığı çalışmada sıçanlara 8. haftada kuvvet uygulanmaya başlanmıştır ve kuvvet uygulaması 12 gün sürmüştür(168). Benzer şekilde Kitaura H ve ark. (169) yaptıkları çalışmada da sıçanlara 12 gün boyunca kuvvet uygulamıştır. Gonzales C. ve arkadaşları sıçanlara 10. haftada kuvvet uygulamışlar ve bu uygulamayı iki hafta sürdürmüşlerdir(170).

Bu çalışmada ratlara 9. haftada kapalı coil uygulandı. Ortodontik kuvvet uygulaması dört hafta sürmüştür.(Resim 10)

Sodagar A ve arkadaşları(154), nikotinin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, 5mm lik kapalı coil springi, ratların 1. molarları ve keser dişleri arasına yerleştirmişlerdir. Yaptıkları değerlendirmenin sonucunda kontrol grubunda ortalama 0.21mm ortodontik diş hareketi, sırasıyla 0.5mg , 0.75mg, 1mg nikotin uyguladıkları gruplarda 0.47mm, 0.62mm ve 0.78mm ortodontik diş hareketinin varlığını belirtmişlerdir. Bu hareket miktarlarını 13 günde elde ettiklerini ifade etmişlerdir.

Bu çalışmada 4 haftalık kuvvet uygulanan süreçte; ortalama olarak kontrol grubunda 0,06mm, sigara grubunda 0,05mm, kuvvet grubunda 0,81mm ve sigara+kuvvet grubunda 1.55mm ortodontik diş hareketi miktarı bulunmuştur.(Resim 14)

Gonzales C. ve arkadaşları(171), sıçan molarında kuvvet büyüklüğü ve süre etkilerinin diş hareketi miktarı ve kök resorpsiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında 60 adet 10 haftalık erkek wistar cinsi rat kullanmışlardır. Hayvanlara 1. molar ve keser dişleri arasına 10, 25, 50 ve 100grlık coil springler farklı kuvvetlerin etkisini değerlendirmek amacı ile uygulanmıştır.

Ayrıca süreci değerlendirmek amacı ile ortodontik kuvveti 3, 14 ve 28 gün süreyle uygulamışlardır. 28. günde ölçülen ortodontik diş hareketi miktarı ortalama sırasıyla 10gr, 25gr, 50gr ve 100grlık gruplarda; 0.79mm, 0.65mm, 0.64mm ve 0.66mm olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada çalışma gruplarında ki sıçanlara 28 gün boyunca 50gr ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Diş hareketi miktarlarını değerlendirdiğimizde kontrol grubunda 0,06mm, sigara grubunda 0,05mm, kuvvet grubunda 0,81mm ve sigara+kuvvet grubunda 1.55mm ortodontik diş hareketi miktarı bulunmuştur. Her iki çalışmanın sonuçları örtüşmektedir.

Sirisoontorn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada overleri alınmış sıçanlara zoledronik asit uygulayarak ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonunu incelemişlerdir. 50 adet ve 10 haftalık diş wistar sıçanlar üç gruba ayrılmıştır. Gruplar overektomi, kontrol ve overektomi+zoledronik asit grubu olarak belirlenmiştir. Sıçanlara overektomi yapıldıktan 4 hafta sonra 4 hafta boyunca 25gr kapalı coil springler uygulamışlardır. Overektomi grubundaki ortodontik kuvvet uygulanan sıçanlarda; kontrol ve overektomi+zoledronik gruplarındaki ortodontik kuvvet uygulanan sıçanlardan anlamlı olarak daha fazla diş hareketi bulmuşlardır(172). 28. günde hayvanlar öldürüldükten sonra overektomi+zoledronik asit grubunda 0.36mm diş hareketi, kontrol grubunda 0.35mm diş hareketi ve overektomi grubunda 0.72mm diş hareketi gözlemlemişlerdir.

Bu çalışmada, 50gr kapalı coil spring kullanılarak 4 hafta boyunca ortodontik kuvvet uygulanan kuvvet grubunda 0.81mm diş hareketi gözlenmiştir.(Tablo 2)

Gonzales C. ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada orta ve ağır kuvvetlerin ortodontik diş hareketi miktarını etkilemeyeceği hipotezini değerlendirmişlerdir. Sıçanlara 10, 25 ,50 ve 100gr ortodontik kuvvet uygulamışlardır. 3. 14. ve 28. günde ortodontik diş hareketi miktarını incelemişlerdir. 3. günde ortodontik diş hareketi miktarı kuvvet büyüklüğü ile ilişkilendirilmediğini belirtmişlerdir. 14. günde 10, 25 ve 50gr ortodontik kuvvet uygulanan gruplarda, 100gr ortodontik kuvvet uygulanan gruba kıyasla ortodontik diş hareketinde anlamlı fark bulmuşlardır. 28. günde en fazla ortodontik diş hareketi, 10gr ortodontik kuvvet uygulanan grupta bulunmuştur.

Yaptıkları çalışma ile düşük kuvvetlerle daha fazla ortodontik kuvvet elde edilebileceğini belirtmişlerdir. 28. günde 10gr kuvvet uygulanan grupta 0.79mm diş hareketi bulunmuştur. Sırasıyla 25, 50 ve 100gr kuvvet uygulanan gruplarda 0,65mm, 0,64mm ve 0,66m diş hareketi gözlemlemişlerdir. Çalışmaya başlama sebebi olan ağır ve orta kuvvetler ortodontik diş hareketi miktarını değiştirmez hipotezini çürütmüşlerdir(171).

Bu çalışmada 28 günlük ortodontik kuvvet uygulama süresi boyunca, kuvvet grubunda 0,81mm ve sigara+kuvvet grubunda 1,55mm diş hareketi gözlenmiştir.(Tablo 10)

Sodagar A. ve arkadaşları, sıçanlarda nikotinin ortodontik diş hareketi üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında 32 adet erkek Spraque-Dawley cinsi rat kullanmışlardır. 32 adet sıçanı 4 gruba ayırmışlardır. 1. grup kontrol grubu, diğer 3 grubu da çalışma grupları olarak belirlemişlerdir. Çalışma gruplarına 13 gün boyunca sırasıyla kilogram başına 0.5mg, 0.75mg ve 1mg gruplara nikotin uygulamışlardır. Ayrıca çalışma gruplarına 5 mmlik kapalı coil springler 1. molar ve 1. keser arasına yerleştirilmiştir. Nikotinin doz bağımlı olarak diş hareketini arttırdığını belirtmişlerdir. Bu etkininde nikotinin kemik rezorpsiyonunu arttırdığı için olduğunu belirtmişlerdir(154).

Bu çalışmada 40 adet sıçanla başlanmıştır. Deney sırasında anestezi dozuna bağlı olarak ya da bilinmeyen bir sebepten dolayı kuvvet grubundan iki adet sıçan ölmüştür. Bu yüzden deney 38 adet sıçanla tamamlanmıştır. Sıçanlar 4 gruba ayrılmıştır.

1. Grup Kontrol grubu: 9. haftada dişlerin ölçüsü alınmıştır ve 13. Haftada sakrifiye edilmiştir.

2. Grup Kuvvet grubu: 9. haftada dişlerin ölçüsü alınmıştır, yine 9. haftada kuvvet uygulanmaya başlanmıştır ve 13. haftada sakrifiye edilmiştir.

3. Grup Sadece sigara grubu: 9. haftada dişlerin ölçüsü alınmıştır, 4. haftada sigara uygulanmaya başlanmıştır ve 13. haftada sakrifiye edilmiştir.

4. Grup Sigara kuvvet grubu: 9. haftada dişlerin ölçüsü alınmıştır, 4. haftada sigara uygulanmaya başlanmıştır, 9. Haftada kuvvet uygulanmaya başlanmıştır ve 13. haftada sakriye edilmiştir. Ortodontik kuvvet 50gr lık kapalı coil springler kullanılarak 1. molar ve keser dişleri arasına uygulanmıştır.

Bu çalışmada kuvvet ve sigara+kuvvet gruplarında kontrol ve sadece sigara gruplarına göre ortodontik diş hareketini miktarını anlamlı olarak fazla bulunmuştur. (Tablo 2) Ayrıca kuvvet ve sigara+kuvvet grupları karşılaştırıldığında ortodontik diş hareketi miktarı sigara+kuvvet grubunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur (Tablo 10)

7.1. Çalışmamızdaki Limitasyonlar

Çalışmamızdaki en temel limitasyonlar şunlardır;

1. Histolojik olarak bir değerlendirmenin olmaması,
2. Hücresel bazdaki değişikliklerin bilinmemesi,
3. Deneklerin sıçan olması ve insanlardaki etkilerin nasıl olacağı bilinmemesidir.

Literatürde nikotin enjeksiyonunun ortodontik diş hareketine etkisi ile ilgili yayınlar olmasına rağmen, sigara dumanı inalasyonunun ortodontik diş hareketi üzerine etkisini araştıran yayın bulunmamıştır. Bu yüzden sigara dumanı inhalasyonunun ortodontik diş hareketi üzerine etkisini daha detaylı incelemek adına daha fazla araştırma yapılmalıdır.

8. SONUÇLAR

Çalışmamızda, sigara dumanının diş hareketi hızı üzerine olan etkileri incelenmiş ve şu sonuçlara ulaşılmıştır;

1. Sigaranın diş hareketi hızını anlamlı miktarda arttırdığı bulunmuştur.
2. Kuvvet grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, kuvvet grubunda ortodontik diş hareketi gözlenirken kontrol grubunda gözlenmemiştir.
3. Kontrol grubu ve sigara kuvvet grubu karşılaştırıldığında, sigara kuvvet grubunda ortodontik diş hareketi gözlenirken kontrol grubunda gözlenmemiştir.
4. Kontrol grubu ve sadece sigara grubu karşılaştırıldığında, ortodontik diş hareketi benzer bulunmuştur.
5. Kuvvet grubu ve sadece sigara grubu karşılaştırıldığında, kuvvet grubunda ortodontik diş hareketi gözlenirken sadece sigara grubunda gözlenmemiştir.
6. Kuvvet grubu ve sigara kuvvet grubu karşılaştırıldığında ortodontik diş hareketi sigara kuvvet grubunda, kuvvet grubuna göre anlamlı olarak fazla gözlenmiştir .
7. Sadece sigara grubu ve sigara+kuvvet grubu karşılaştırıldığında, sigara+kuvvet grubunda ortodontik diş hareketi sadece sigara grubundan daha fazla gözlenmiştir.
8. Sigaranın insanlarda diş hareketi üzerine etkileri ile çalışma yoktur bu bilgiler ışığında daha fazla araştırma yapılmalıdır.

9 . KAYNAKÇA

1. T. Ö (2000). Sigara Hakkında Bilmek İstedikleriniz. Derya Kitapevi Popüler Sağlık Kitapları Dizisi(Trabzon).
2. J. L (1998). A History of Tobacco. Quiller Press The Forest Guide Smoking In London(London).
3. P. D (1998). First Report of The Scientific Committee on Tobacco and Healt. Great Britain Scientific Committee on Tobacco and Healt (Britain).
4. P. S (1981). Periodontoloji. (Istanbul): 41-64.
5. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ (1996). Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. Journal of periodontology 67(10s): 1094-1102.
6. Jaffe JH (1985). Drug addiction and drugs abuse. The pharmacological basis of therapeutics: 532-581.
7. Porter SE, Hanley EN (2001). The musculoskeletal effects of smoking. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 9(1): 9-17.
8. Waldum HL, Nilsen OG, Nilsen T, Rørvik H, Syversen U, Sandvik AK, Haugen OA, Torp SH, Brenna E (1996). Long-term effects of inhaled nicotine. Life sciences 58(16): 1339-1346.
9. Şanlı Y, Kaya S, Pirinççi İ, Yavuz H, Baydan E, Demet Ö, Bilgili A (1995). Veteriner klinik toksikoloji. Medisan Yayın Serisi Ankara Yayın (21).
10. Simon MR (1984). The rat as an animal model for the study of senile idiopathic osteoporosis. Cells Tissues Organs 119(4): 248-250.
11. Spangler JG (1999). Smoking and hormone-related disorders. Primary Care: Clinics in Office Practice 26(3): 499-511.
12. Fung YK, Iwaniec U, Cullen DM, Akhter MP, Haven MC, Timmins P (1999). Long-Term Effects of Nicotine on Bone and Calcitropic Hormones in Adult Female Rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 85(6): 181-187.
13. Laroche M, Lasne Y, Felez A, Moulinier L, Bon E, Cantagrel A, Léophonte P, Mazières B (1994). Osteocalcin and smoking. Revue du rhumatisme (Ed francaise: 1993) 61(6): 433-436.
14. Fang M, Frost P, Iida-Klein A, Hahn T (1991). Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. Bone 12(4): 283-286.
15. Hadley MN, Reddy SV (1997). Smoking and the human vertebral column: a review of the impact of cigarette use on vertebral bone metabolism and spinal fusion. Neurosurgery 41(1): 116-124.
16. Law M, Cheng R, Hackshaw A, Allaway S, Hale A (1997). Cigarette smoking, sex hormones and bone density in women. European journal of epidemiology 13(5): 553-558.
17. Barlas H, Ubay G, Soyhan B, Bayat C (2001). Heavy metal concentrations of cigarettes in Turkey. Fresenius Environmental Bulletin 10(1): 80-83.
18. Slemenda CW. (1994). Cigarettes and the skeleton. Mass Medical Soc; p.
19. Read RC (1984). Systemic effects of smoking. The American Journal of Surgery 148(6): 706-711.
20. Giorgetti APO, Neto C, Batista J, Casati MZ, Sallum EA, Nociti Júnior FH (2012). Cigarette smoke inhalation influences bone healing of post-extraction tooth socket: a histometric study in rats. Brazilian dental journal 23(3): 228-234.
21. Li J, Wang X, Li N, Zhenga D, Su Y, Zhang J (2015). Short-term effects of nicotine on orthodontically induced root resorption in rats. The Angle Orthodontist 86(2): 199-205.

22. Nakano T, Hotokezaka H, Hashimoto M, Sirisoontorn I, Arita K, Kurohama T, Darendeliler MA, Yoshida N (2014). Effects of different types of tooth movement and force magnitudes on the amount of tooth movement and root resorption in rats. *The Angle Orthodontist* 84(6): 1079-1085.
23. WR P (2007). Biomechanics, mechanics and contemporary orthodontic appliances In: Proffit WR, Fields HWJ, Sarver DM, editors. *Contemporary Orthodontics* 4th ed. St. Louis: Mosby: 331-358.
24. Wise G, King G (2008). Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *Journal of dental research* 87(5): 414-434.
25. Burstone CJ (1962). The biomechanics of tooth movement. 11% Kraus. BS, and Reidel, RA (editors): *Vistas in Orthodontics*, Philadelphia: 197.
26. Pilon JJ, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC (1996). Magnitude of orthodontic forces and rate of bodily tooth movement. An experimental study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 110(1): 16-23.
27. Van Leeuwen EJ, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM (1999). Tooth movement with light continuous and discontinuous forces in beagle dogs. *European journal of oral sciences* 107(6): 468-474.
28. Nanci A, Bosshardt DD (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology* 2000 40(1): 11-28.
29. Brodsky B, Persikov AV (2005). Molecular structure of the collagen triple helix. *Advances in protein chemistry* 70: 301-339.
30. Sommerfeldt D, Rubin C (2001). Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *European Spine Journal* 10: S86-S95.
31. Delany A, Amling M, Priemel M, Howe C, Baron R, Canalis E (2000). Osteopenia and decreased bone formation in osteonectin-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation* 105(7): 915.
32. Sandberg MM (1991). Matrix in cartilage and bone development: current views on the function and regulation of major organic components. *Annals of medicine* 23(3): 207-217.
33. Weiner S, Traub W (1992). Bone structure: from angstroms to microns. *The FASEB journal* 6(3): 879-885.
34. Roufosse A, Landis W, Sabine W, Glimcher M (1979). Identification of brushite in newly deposited bone mineral from embryonic chicks. *Journal of ultrastructure research* 68(3): 235-255.
35. Albright JA, Skinner HCW (1987). Bone: structural organization and remodeling dynamics. *The Scientific Basis of Orthopaedics* 2: 161-198.
36. Roberts WE, Huja SS (2016). Bone physiology, metabolism, and biomechanics in orthodontic practice. *Orthodontics-E-Book: Current Principles and Techniques* 50: 99.
37. Clarke B (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 3(Supplement 3): S131-S139.
38. Eriksen E, Axelrod D, Melsen F. *Bone Histomorphometry*, (1994). Ed Eriksen EF Raven Press, New York.
39. Aubin JE (1998). Bone stem cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 72(S30-31): 73-82.
40. Fujikawa Y, Quinn J, Sabokbar A, McGee J, Athanasou N (1996). The human osteoclast precursor circulates in the monocyte fraction. *Endocrinology* 137(9): 4058-4060.
41. Ferrari SL, Traianedes K, Thorne M, Lafage-Proust MH, Genever P, Cecchini MG, Behar V, Bisello A, Chorev M, Rosenblatt M (2000). A role for N-cadherin in the development of the differentiated osteoblastic phenotype. *Journal of Bone and Mineral Research* 15(2): 198-208.

42. Lecanda F, Towler DA, Ziambaras K, Cheng S-L, Koval M, Steinberg TH, Civitelli R (1998). Gap junctional communication modulates gene expression in osteoblastic cells. *Molecular biology of the cell* 9(8): 2249-2258.
43. Nanci AT. (2008). *Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function*. St. Louis: Mosby. Elsevier; p.
44. Dobnig H, Turner RT (1995). Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 136(8): 3632-3638.
45. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F (2001). Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *Journal of Bone and Mineral Research* 16(9): 1575-1582.
46. Burger EH, Klein-Nulend J (1999). Mechanotransduction in bone—role of the lacuno-canalicular network. *The FASEB Journal* 13(9001): S101-S112.
47. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423(6937): 337.
48. Teitelbaum SL (2000). Bone resorption by osteoclasts. *Science* 289(5484): 1504-1508.
49. Walker DG (1972). Enzymatic and electron microscopic analysis of isolated osteoclasts. *Calcified Tissue International* 9(1): 296-309.
50. Ross FP, Teitelbaum SL (2005). $\alpha\beta 3$ and macrophage colony-stimulating factor: partners in osteoclast biology. *Immunological reviews* 208(1): 88-105.
51. Teitelbaum SL (2000). Osteoclasts, integrins, and osteoporosis. *Journal of bone and mineral metabolism* 18(6): 344-349.
52. Downey PA, Siegel MI (2006). Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Physical therapy* 86(1): 77-91.
53. Sperber GH, Guttman GD, Sperber SM (2001). *Craniofacial Development* (Book for Windows & Macintosh) PMPH-USA.
54. Ross M, Kaye G, Pawlina W (2003). *Histology: A text and atlas* lippincott williams and wilkins. A Wolters Kluwer Company, Baltimore and Tokyo: 680.
55. Vaananen H, Zhao H, Mulari M, Halleen JM (2000). The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci* 113(3): 377-381.
56. Henry JL, Weinmann JP (1951). The pattern of resorption and repair of human cementum. *The Journal of the American Dental Association* 42(3): 270-290.
57. Massler M, Malone AJ (1954). Root resorption in human permanent teeth: a roentgenographic study. *American Journal of Orthodontics* 40(8): 619-633.
58. Harris DA, Jones AS, Darendeliler MA (2006). Physical properties of root cementum: part 8. Volumetric analysis of root resorption craters after application of controlled intrusive light and heavy orthodontic forces: a microcomputed tomography scan study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 130(5): 639-647.
59. Barbagallo LJ, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA (2008). Physical properties of root cementum: part 10. Comparison of the effects of invisible removable thermoplastic appliances with light and heavy orthodontic forces on premolar cementum. A microcomputed-tomography study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 133(2): 218-227.
60. Deane S, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA (2009). Physical properties of root cementum: part 12. The incidence of physiologic root resorption on unerupted third molars and its comparison with orthodontically treated premolars: a microcomputed-tomography study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 136(2): 148. e141-148. e149.

61. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M (1997). Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontology* 2000 13(1): 76-90.
62. Bosshardt D (2005). Are cementoblasts a subpopulation of osteoblasts or a unique phenotype? *Journal of Dental Research* 84(5): 390-406.
63. Saygin NE, Giannobile WV, Somerman MJ (2000). Molecular and cell biology of cementum. *Periodontology* 2000 24(1): 73-98.
64. Bosshardt DD, Selvig KA (1997). Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontology* 2000 13(1): 41-75.
65. Oppenheim A (1911). Tissue Changes, Particularly of the Bone, Incident to Tooth Movement, *Oesterr.-ungar. Vrtljschr f Zahnhe*, Wien.
66. AM S (1932). Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. *Int J Orthod* 18: 331-352.
67. Krishnan V, Davidovitch Z (2009). On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research* 88(7): 597-608.
68. Reitan K (1957). Some factors determining the evaluation of forces in orthodontics. *American Journal of Orthodontics* 43(1): 32-45.
69. Krishnan V, Davidovitch Ze (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 129(4): 469. e461-469. e432.
70. Kardos TB, Simpson LO (1980). A new periodontal membrane biology based upon thixotropic concepts. *American journal of orthodontics* 77(5): 508-515.
71. Yee J, Kimmel D, Jee W (1976). Periodontal ligament cell kinetics following orthodontic tooth movement. *Cell Proliferation* 9(3): 293-302.
72. Mostafa YA, Weeks-Dybvig M, Osdoby P (1983). Orchestration of tooth movement. *American journal of orthodontics* 83(3): 245-250.
73. Heller IJ, Nanda R (1979). Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement: an experimental study. *American journal of orthodontics* 75(3): 239-258.
74. Meikle MC (2006). The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *The European Journal of Orthodontics* 28(3): 221-240.
75. Baumrind S (1969). A reconsideration of the propriety of the "pressure-tension" hypothesis. *American journal of orthodontics* 55(1): 12-22.
76. Farrar JN (1888). *A Treatise on the Irregularities of the Teeth and Their Correction: Including, with the Author's Practice, Other Current Methods* De Vinne Press.
77. Grimm FM (1972). Bone bending, a feature of orthodontic tooth movement. *American journal of orthodontics* 62(4): 384-393.
78. Kerrigan J, Mansell J, Sandy J (2000). Matrix turnover. *Journal of Orthodontics* 27(3): 227-233.
79. Masella RS, Meister M (2006). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 129(4): 458-468.
80. Apodaca G (2002). Modulation of membrane traffic by mechanical stimuli. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 282(2): F179-F190.
81. Poirier CC, Iglesias PA (2007). An integrative approach to understanding mechanosensation. *Briefings in bioinformatics* 8(4): 258-265.
82. Koyama Y, Mitsui N, Suzuki N, Yanagisawa M, Sanuki R, Isokawa K, Shimizu N, Maeno M (2008). Effect of compressive force on the expression of inflammatory cytokines and their receptors in osteoblastic Saos-2 cells. *Archives of oral biology* 53(5): 488-496.

83. Andrade Jr I, Silva T, Silva G, Teixeira A, Teixeira M (2007). The role of tumor necrosis factor receptor type 1 in orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research* 86(11): 1089-1094.
84. Maeda A, Soejima K, Bandow K, Kuroe K, Kakimoto K, Miyawaki S, Okamoto A, Matsuguchi T (2007). Force-induced IL-8 from periodontal ligament cells requires IL-1 β . *Journal of dental research* 86(7): 629-634.
85. Yamaguchi M, Aihara N, Kojima T, Kasai K (2006). RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. *Journal of dental research* 85(8): 751-756.
86. Yamaguchi M, Ozawa Y, Mishima H, Aihara N, Kojima T, Kasai K (2008). Substance P increases production of proinflammatory cytokines and formation of osteoclasts in dental pulp fibroblasts in patients with severe orthodontic root resorption. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 133(5): 690-698.
87. Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP (2007). Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *European journal of oral sciences* 115(5): 355-362.
88. Anastasi G, Cordasco G, Matarese G, Rizzo G, Nucera R, Mazza M, Militi A, Portelli M, Cutroneo G, Favaloro A (2008). An immunohistochemical, histological, and electron-microscopic study of the human periodontal ligament during orthodontic treatment. *International journal of molecular medicine* 21(5): 545-554.
89. Ren Y, Maltha JC, Stokroos I, Liem RS, Kuijpers-Jagtman AM (2008). Effect of duration of force application on blood vessels in young and adult rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 133(5): 752-757.
90. Chan E, Darendeliler MA (2006). Physical properties of root cementum: part 7. Extent of root resorption under areas of compression and tension. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 129(4): 504-510.
91. Miura F, Mogi M, Ohura Y, Karibe M (1988). The super-elastic Japanese NiTi alloy wire for use in orthodontics part III. Studies on the Japanese NiTi alloy coil springs. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 94(2): 89-96.
92. Darendeliler MA, Darendeliler H, Üner O (1997). The drum spring (DS) retractor: a constant and continuous force for canine retraction. *European Journal of Orthodontics* 19(2): 115-130.
93. Koren G (1995). Fetal toxicology of environmental tobacco smoke. *Current opinion in pediatrics* 7(2): 128-131.
94. Lambers DS, Clark KE (1996). The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Seminars in perinatology*, 115-126.
95. Öncel S (1994). zmir metropolünde al› flar› k personelinin sigara konusundaki tutum ve davran› flar›. IV. Ulusal Halk Sağ› Kongresi Bildiri Kitab› zmir: 671-673.
96. Özalp Ü (2002). Sigara Dumanının Kimyasal Bileşimi. *Sigara Ve Sağlık*: 30-41.
97. Uysal H, Özyurda F (1991). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde çalışan hemşirelerde sigara içme durumu ve sigaraya başlama nedenlerinin tespiti [Tez]. Ankara: Ankara Üniversitesi.
98. Ward KD, Klesges RC (2001). A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcified tissue international* 68(5): 259-270.
99. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Dunning DG, Patil KD (2000). The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females. *Journal of Clinical Periodontology* 27(9): 658-664.
100. César-Neto JB, Duarte PM, Sallum EA, Barbieri D, Moreno Jr H, Nociti Jr FH (2003). A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. *Journal of periodontology* 74(10): 1454-1459.

101. Kuo W-H, Chen J-H, Lin H-H, Chen B-C, Hsu J-D, Wang C-J (2005). Induction of apoptosis in the lung tissue from rats exposed to cigarette smoke involves p38/JNK MAPK pathway. *Chemico-biological interactions* 155(1): 31-42.
102. Xu L, Cai B-Q, Zhu Y-J (2004). Pathogenesis of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease and therapeutic effects of glucocorticoids and N-acetylcysteine in rats. *Chinese medical journal* 117(11): 1611-1619.
103. Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis N, Miyagawa I (1998). Effects of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats. *Urological research* 26(1): 45-48.
104. Czekaj P, Pałasz A, Lebda-Wyborny T, Nowaczyk-Dura G, Karczewska W, Florek E, Kamiński M (2002). Morphological changes in lungs, placenta, liver and kidneys of pregnant rats exposed to cigarette smoke. *International archives of occupational and environmental health* 75: 27-35.
105. The W (1999). Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. *Tobacco Control* 8(2): 196.
106. Bilir N, Doğan B, Yıldız AN (1997). Sigara içme konusundaki davranışlar ve tutumlar. Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, Ankara.
107. Sancak R, Dünder C, Öztürk F, Kalaycı A, Çetinkaya F (1997). Kırsal ve kentsel alandaki lise ve ortaokul öğrencilerinde sigara içme durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 40: 385-393.
108. Mackay J, Eriksen M (2002). The Tobacco Atlas (World Health Organization, Geneva).
109. Arbak P, Erdem F, Karacan Ö, Özdemir Ö (2000). Düzce Lisesi öğrencilerinde sigara alışkanlığı. *Solunum Dergisi* 2: 17-21.
110. Tanaka H, Tanabe N, Shoji M, Suzuki N, Katono T, Sato S, Motohashi M, Maeno M (2006). Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the formation of osteoclast-like cells by increasing macrophage colony-stimulating factor and prostaglandin E₂ production by osteoblasts. *Life sciences* 78(15): 1733-1740.
111. Wipfli H, Samet J (2009). Global economic and health benefits of tobacco control: part 2. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 86(3): 272-280.
112. Kara M (2002). Ratlarda gelişme döneminde sigara inhalasyonunun iskelet sistemi üzerine etkisinin morfolojik yöntemlerle belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.
113. A N (1998). Laboratuvar Hayvanları Yetiştiriciliği. Adnan Menderes Üniversitesi Yayınları 43-64.
114. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J (2008). Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *The American journal of clinical nutrition* 87(4): 801-809.
115. Grunberg NE (1985). Nicotine, cigarette smoking, and body weight. *Addiction* 80(4): 369-377.
116. Syversen U, Nordsletten L, Falch J, Madsen J, Nilsen O, Waldum H (1999). Effect of lifelong nicotine inhalation on bone mass and mechanical properties in female rat femurs. *Calcified tissue international* 65(3): 246-249.
117. Broulik P, Jařáb J (1993). The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content in mice. *Hormone and metabolic research* 25(04): 219-221.
118. Iwaniec U, Fung Y, Cullen D, Akhter M, Haven M, Schmid M (2000). Effects of nicotine on bone and calciotropic hormones in growing female rats. *Calcified tissue international* 67(1): 68-74.
119. Walker L, Preston M, Magnay J, Thomas P, El Haj A (2001). Nicotinic regulation of c-fos and osteopontin expression in human-derived osteoblast-like cells and human trabecular bone organ culture. *Bone* 28(6): 603-608.

120. Henemyre CL, K. Scales D, Hokett SD, Cuenin MF, Peacock ME, Parker MH, Brewer PD, Chuang AH (2003). Nicotine stimulates osteoclast resorption in a porcine marrow cell model. *Journal of periodontology* 74(10): 1440-1446.
121. Liu X, Zhu Y, Umino T, Spurzem J, Romberger D, Wang H, Reed E, Rennard S (2001). Cigarette smoke inhibits osteogenic differentiation and proliferation of human osteoprogenitor cells in monolayer and three-dimensional collagen gel culture. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 137(3): 208-219.
122. Liu X, Kohyama T, Kobayashi T, Abe S, Kim HJ, Reed EC, Rennard SI (2003). Cigarette smoke extract inhibits chemotaxis and collagen gel contraction mediated by human bone marrow osteoprogenitor cells and osteoblast-like cells. *Osteoporosis international* 14(3): 235-242.
123. Feitelson J, Rowell P, Roberts C, Fleming J (2003). Two week nicotine treatment selectively increases bone vascular constriction in response to norepinephrine. *Journal of orthopaedic research* 21(3): 497-502.
124. Daftari TK, Whitesides Jr TE, Heller JG, Goodrich AC, McCarey BE, Hutton WC (1994). Nicotine on the Revascularization of Bone Graft: An Experimental Study in Rabbits. *Spine* 19(8): 904-911.
125. Pinto JR, Bosco A, Okamoto T, Guerra JB, Piza IG (2002). Effects of nicotine on the healing of extraction sockets in rats. A histological study. *Brazilian dental journal* 13(1): 3-10.
126. Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Jodar E, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J (1997). Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcified tissue international* 60(6): 496-500.
127. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D (2005). Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 16(2): 155-162.
128. Malhotra R, Kapoor A, Grover V, Kaushal S (2010). Nicotine and periodontal tissues. *Journal of Indian Society of Periodontology* 14(1): 72.
129. Matta SG, Balfour DJ, Benowitz NL, Boyd RT, Buccafusco JJ, Caggiula AR, Craig CR, Collins AC, Damaj MI, Donny EC (2007). Guidelines on nicotine dose selection for in vivo research. *Psychopharmacology* 190(3): 269-319.
130. Hanes PJ, Schuster GS, Lubas S (1991). Binding, uptake, and release of nicotine by human gingival fibroblasts. *Journal of periodontology* 62(2): 147-152.
131. Cuff MJ, McQuade MJ, Scheidt MJ, Sutherland DE, Van Dyke TE (1989). The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *Journal of Periodontology* 60(10): 564-569.
132. Brodeur J-M, Payette M, Benigeri M, Charbonneau A, Olivier M, Chabot D (2001). Periodontal diseases among Quebec adults aged 35 to 44 years. *JOURNAL-CANADIAN DENTAL ASSOCIATION* 67(1): 34-35.
133. Gilbert GH, Stoller EP, Duncan RP, Earls JL, Campbell AM (2000). Dental self-care among dentate adults: contrasting problem-oriented dental attenders and regular dental attenders. *Special Care in Dentistry* 20(4): 155-163.
134. Jette AM, Feldman HA, Tennstedt SL (1993). Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *American Journal of Public Health* 83(9): 1271-1276.
135. Locker D (1992). Smoking and oral health in older adults. *Canadian journal of public health= Revue canadienne de sante publique* 83(6): 429-432.
136. Millar WJ, Locker D (2007). Smoking and oral health status. *Journal of the Canadian Dental Association* 73(2).

137. Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, Schenkein JG, Tew JG (1995). Smoking and its effects on early-onset periodontitis. *The Journal of the American Dental Association* 126(8): 1107-1113.
138. Terrades M, Coulter W, Clarke H, Mullally B, Stevenson M (2009). Patients' knowledge and views about the effects of smoking on their mouths and the involvement of their dentists in smoking cessation activities. *British dental journal* 207(11): E22-E22.
139. Riley JL, Tomar SL, Gilbert GH (2004). Smoking and smokeless tobacco: increased risk for oral pain. *The Journal of Pain* 5(4): 218-225.
140. Almas K, Al-Hawish A, Al-Khamis W (2003). Oral hygiene practices, smoking habit, and self-perceived oral malodor among dental students. *J Contemp Dent Pract* 4(4): 77-90.
141. Hyman JJ, Reid BC (2003). Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *Journal of clinical periodontology* 30(3): 230-237.
142. Jansson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H (2001). Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *Journal of clinical periodontology* 28(8): 762-768.
143. Macfarlane G, Zheng T, Marshall J, Boffetta P, Niu S, Brasure J, Merletti F, Boyle P (1995). Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 31(3): 181-187.
144. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, Serraino D, La Vecchia C (1990). Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer research* 50(20): 6502-6507.
145. Kirschneck C, Proff P, Maurer M, Reicheneder C, Römer P (2015). Orthodontic forces add to nicotine-induced loss of periodontal bone. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie* 76(3): 195-212.
146. Chang YC, Tsai CH, Yang SH, Liu CM, Chou MY (2003). Induction of cyclooxygenase-2 mRNA and protein expression in human gingival fibroblasts stimulated with nicotine. *Journal of periodontal research* 38(5): 496-501.
147. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H (2002). Periodontal Ligament Cells Under Mechanical Stress Induce Osteoclastogenesis by Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand Up-Regulation via Prostaglandin E2 Synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research* 17(2): 210-220.
148. Khouw F, Goldhaber P (1970). Changes in vasculature of the periodontium associated with tooth movement in the rhesus monkey and dog. *Archives of oral biology* 15(12): 1125IN1127-1132IN1111.
149. Niklas A, Proff P, Gosau M, Römer P (2013). The role of hypoxia in orthodontic tooth movement. *International journal of dentistry* 2013.
150. Hapidin H, Othman F, Soelaiman I-N, Shuid AN, Luke DA, Mohamed N (2007). Negative effects of nicotine on bone-resorbing cytokines and bone histomorphometric parameters in male rats. *Journal of bone and mineral metabolism* 25(2): 93-98.
151. Kirschneck C, Christl J-J, Reicheneder C, Proff P (2016). Efficacy of fluoride varnish for preventing white spot lesions and gingivitis during orthodontic treatment with fixed appliances—a prospective randomized controlled trial. *Clinical oral investigations* 20(9): 2371-2378.
152. Leone A, Landini L (2013). Vascular pathology from smoking: look at the microcirculation! *Current vascular pharmacology* 11(4): 524-530.
153. Kim YS, Shin SI, Kang KL, Chung JH, Herr Y, Bae WJ, Kim EC (2012). Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the production of MMPs and prostaglandin E2 by hypoxia-inducible factor-1 α up-regulation in human periodontal ligament cells. *Journal of periodontal research* 47(6): 719-728.

154. Sodagar A, Donyavi Z, Arab S, Kharrazifard MJ (2011). Effect of nicotine on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 139(3): e261-e265.
155. Sandstedt C (1901). *Nagra bidrag til tandregleringens teori*. Stockholm: PA Nordstedt & Stoner.
156. Ren Y, Maltha JC, Van't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM (2004). Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a mathematic model. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* 125(1): 71-77.
157. Brudvik P, Rygh P (1993). The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *The European Journal of Orthodontics* 15(4): 249-263.
158. Brudvik P, Rygh P (1994). Root resorption beneath the main hyalinized zone. *The European Journal of Orthodontics* 16(4): 249-263.
159. Cesar-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Nociti FH (2005). Bone density around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 20(5).
160. Rinaldi M, Maes K, De Vleeschauwer S, Thomas D, Verbeken EK, Decramer M, Janssens W, Gayan-Ramirez GN (2012). Long-term nose-only cigarette smoke exposure induces emphysema and mild skeletal muscle dysfunction in mice. *Disease models & mechanisms* 5(3): 333-341.
161. César-Neto J, Duarte P, De Oliveira M, Tambeli C, Sallum E, Nociti F (2007). Smoking modulates interleukin-6: interleukin-10 and RANKL: osteoprotegerin ratios in the periodontal tissues. *Journal of periodontal research* 42(2): 184-191.
162. Delibas N, Ozcankaya R, Altuntas I, Sutcu R (2003). Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and NMDA receptor subunits 2A and 2B concentration in rat hippocampus. *Cell biochemistry and function* 21(1): 69-73.
163. KURUŞ M, SÖĞÜTLÜ G, FIRAT Y, EŞREFOĞLU M, YOLOĞLU S, ÖZTÜRK F, OTLU A (2009). Sigara Dumanına Maruz Kalmış Sıçanların Tiroid Dokusunda Görülen Histopatolojik Değişiklikler ve Resveratrolün Bu Değişikliklere Etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 29(5): 1183-1190.
164. César-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH (2006). The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *Journal of periodontal research* 41(2): 118-123.
165. Nociti Jr FH, Neto JBC, Carvalho M, Sallum EA, Sallum AW (2002). Intermittent cigarette smoke inhalation may affect bone volume around titanium implants in rats. *Journal of periodontology* 73(9): 982-987.
166. Gonzalez Y, De Nardin A, Grossi S, Machtei E, Genco R, De Nardin E (1996). Serum cotinine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *Journal of dental research* 75(2): 796-802.
167. Gonzales C, Hotokezaka H, Karadeniz EI, Miyazaki T, Kobayashi E, Darendeliler MA, Yoshida N (2011). Effects of fluoride intake on orthodontic tooth movement and orthodontically induced root resorption. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 139(2): 196-205.
168. Fujimura Y, Kitauro H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, Yoshida N (2009). Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *The European Journal of Orthodontics* 31(6): 572-577.
169. Kitauro H, Fujimura Y, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Jang I, Morita Y, Yoshida N (2009). An M-CSF Receptor c-Fms Antibody Inhibits Mechanical Stress-Induced Root Resorption during Orthodontic Tooth Movement in Mice. *The Angle orthodontist* 79(5): 835-841.

170. Gonzales C, Hotokezaka H, Matsuo K-I, Shibazaki T, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N (2009). Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. *The Angle orthodontist* 79(4): 715-726.
171. Gonzales C, Hotokezaka H, Yoshimatsu M, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N (2008). Force magnitude and duration effects on amount of tooth movement and root resorption in the rat molar. *The Angle orthodontist* 78(3): 502-509.
172. Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, Gonzales C, Luppapanornlarp S, Darendeliler MA, Yoshida N (2012). Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 141(5): 563-573.



10. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

 T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayı : 53488718 - 198
Konu: Onay Belgesi hk. 18/04/2016

Sayın, Y.Doç.Dr.Ersan İlsay KARADENİZ
Ortodonti ABD.

“Ratlarda Sigara Kullanımının Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonuna Etkisi” başlıklı 2016/8 protokol no.lu tez çalışması incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Bilal KUTRUP
Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

61080 – Trabzon / TÜRKİYE
Tel: +90 (462) 377 5403 Faks: +90(462)325 2270 Elektronik Ağ: www.ktu.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin İrtibat
Şerafettin YILMAZ
e posta:
serafettinyilmaz@ktu.edu.tr

Ek 1. Etik Kurul Onayı(Devam)

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Çalışmasının Adı : “Ratlarda Sigara Kullanımının Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonuna Etkisi”
Çalışmacılar : Y.Doç.Dr.Ersan İlsay KARADENİZ, Arş.Gör.Dt.Burak GÜLNAR, Doç.Dr.Mehmet BAYRAM
Anabilim Dalı : Ortodonti

Etik Kurul Dosya No 2016/ 8	Etik Kurul Toplantı Tarihi 12/04/2016	Etik Kurul Toplantı No 2016-03	Etik Kurul Karar No 2
--	--	---	--------------------------------------

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu’nda Prof.Dr.Bilal KUTRUP’un başkanlığında toplanıp; “Ratlarda Sigara Kullanımının Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonuna Etkisi” başlığını taşıyan tez çalışmanın, Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (12.04.2016)

Prof. Dr. Bilal KUTRUP
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Öz Geçmiş Formu

ÖZGEÇMİŞ FORMU

Ad:	Burak
Soyad:	Gölnar
Doğum Yeri:	Kastamonu
Doğum Tarihi:	04.04.1987
Görev Yeri:	KTÜ Diş Hek.Fak. Ortodonti A.D
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	dtburakgölnar@gmail.com

Tarih	Eğitim
2006-2012	Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
2013- ...	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Özgeçmiş Sahibinin Adı ve Soyadı: Burak GÖLNAR

Tarih: 29/11/2017

İmza:

10. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

	T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ KTÜ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
Sayı : 53488718 - 198 Konu: Onay Belgesi hk.	18/04/2016
Sayın, Y.Doç.Dr.Ersan İlsay KARADENİZ Ortodonti ABD.	
“Ratlarda Sigara Kullanımının Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonuna Etkisi” başlıklı 2016/8 protokol no.lu tez çalışması incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.	
Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.	
 Prof.Dr.Bilal KUTRUP Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	
Ek: 1 adet onay belgesi	
61080 – Trabzon / TÜRKİYE Tel: +90 (462) 377 5403	Faks: +90(462)325 2270 Elektronik Ağ: www.ktu.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin İrtibat Şerafettin YILMAZ e posta: serafettinyilmaz@ktu.edu.tr	

Ek 1. Etik Kurul Onayı(Devam)

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Çalışmanın Adı : “Ratlarda Sigara Kullanımının Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonuna Etkisi”
Çalışmacılar : Y.Doç.Dr.Ersan İlsay KARADENİZ, Arş.Gör.Dt.Burak GÜLNAR, Doç.Dr.Mehmet BAYRAM
Anabilim Dalı : Ortodonti

Etik Kurul Dosya No 2016/ 8	Etik Kurul Toplantı Tarihi 12/04/2016	Etik Kurul Toplantı No 2016-03	Etik Kurul Karar No 2
--	--	---	--------------------------------------

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu’nda Prof.Dr.Bilal KUTRUP’un başkanlığında toplanıp; “Ratlarda Sigara Kullanımının Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonuna Etkisi” başlığını taşıyan tez çalışmanın, Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (12.04.2016)

Prof. Dr. Bilal KUTRUP
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Öz Geçmiş Formu

ÖZGEÇMİŞ FORMU

Ad:	Burak
Soyad:	G�lnar
Doğum Yeri:	Kastamonu
Doğum Tarihi:	04.04.1987
Görev Yeri:	KT� Diş Hek.Fak. Ortodonti A.D
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	dtburakgulnar@gmail.com

Tarih	Eğitim
2006-2012	Başkent Üniversitesi Diş Hekimliğı Fakültesi
2013- ...	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliğı Fakültesi

 zgemiş Sahibinin Adı ve Soyadı: Burak G LNAR

Tarih: 29/11/2017

İmza: