



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA METİLFENİDAT HİDROKLORİD'İN
ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ VE KÖK REZORPSİYONU
ÜZERİNE ETKİSİ**

Burak AKÇE

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Gülay DUMANLI GÖK

Kasım,2022



T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA METİLFENİDAT HİDROKLORİD'İN
ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ VE KÖK REZORPSİYONU
ÜZERİNE ETKİSİ**

Burak AKÇE

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Gülay DUMANLI GÖK

YARD. DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Sibel DEMİRCİ DELİPİNAR

Kasım,2022

BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Burak AKÇE

TEŞEKKÜR

Çalışmamda desteklerini esirgemeyen ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Gülay DUMANLI GÖK'e teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca bilgileriyle ışık tutan, yüreklendirici sözleriyle bana akademik yolda yürüme şevki kazandıran Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof.Dr.Muzaffer GÜLYURT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Başım her sıkıştığında yardımına koşan, zamanını benden esirgemeyen, tezimin histoloji kısmını son derece titiz ve dikkatli bir şekilde tamamlamamı sağlayan, her konuda bilgisinden ve tecrübesinden faydalandığım 2.tez danışmanım Sayın Dr.Öğr.Üyesi Sibel DEMİRCİ DELİPINAR'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Hayatımın en zorlu sürecini tamamlamam esnasında sevgisini, desteğini, inancını ve sabrını benden esirgemeyen hayat arkadaşım Ezgi AKÇE. Hayatımı anlamlandırdığın ve her daim elimi tuttuğun için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni destekleyen, benim için önemli olan her anımda yanımda olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim annem Fatma AKÇE, babam Özcan AKÇE ve ablam Büşra BİCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamdaki her aşamada bana destek olan ve birçok konuda araştırmama katkılarını sunan dönem arkadaşım Doğa ŞİMŞEK'e teşekkür ederim. Çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen Sayın İslim KALELER'e teşekkürlerimi sunarım.

Ortodonti eğitimim süresince bana pratik ve teorik olarak katkıda bulunan, tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaşan Anabilim Dalımızda görev yapmış ve görev yapmakta olan tüm öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım doktora öğrencisi arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin zorlu sürecinde ilaç bulmamı sağlayan Eczane Teknikeri Sayın İsmail YILMAZ ve mikroimplant üreten Sayın Bahattin ÖZKAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER, SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
TABLOLAR	xii
RESİMLER	xiii
ÖZET.....	xv
ABSTRACT	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodonsiyum	3
2.2. Sement.....	4
2.3. Alveolar Kemik.....	5
2.4. Ortodontik Diş Hareketinin Biyolojisi	5
2.4.1. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri	8
2.4.2. Direkt ve İndirekt Kemik Rezorpsiyonu	9
2.4.3. Optimum Ortodontik Kuvvet	10
2.5. Kök Rezorpsiyonu.....	11
2.5.1. Kök Rezorpsiyonunun Tarihsel Süreci.....	11

2.5.2. Kök Rezorpsiyonu Sınıflaması.....	12
2.5.3. Ortodontik Olarak İndüklenmiş İnflamutuar Kök Rezorpsiyonu (OOİKR) Biyolojisi.....	15
2.6.Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler	16
2.6.1. Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonu Sürecini Etkileyen Mekanik Faktörler.....	16
2.6.2. Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonunu Etkileyen Biyolojik ve Sistemik Faktörler.....	18
2.6.3. Ortodontik Tedaviden Bağımsız Meydana Gelen ve Kök Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler	21
2.7.İlaçların Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonu Üzerine Etkileri	22
2.8.Psikostimulanlar	23
2.8.1.Metilfenidat	23
2.9.Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonunun Tanısında ve Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	26
2.9.1.X-Işını Mikro Tomografisi (Mikro BT)	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.Çalışmanın Planlanması ve Deney Gruplarının Oluşturulması	29
3.2.Deney Gruplarına Uygulanacak İşlemler.....	31
3.2.1.Serum Fizyolojik (SF) Grubu (Grup 1)	31
3.2.2.Metilfenidat Sabit Doz Grubu (Grup 2)	31
3.2.3.Metilfenidat Artan Doz Grubu (Grup 3)	31

3.3.Metilfenidat Solusyonunun Hazırlanması.....	32
3.4.Ortodontik Kuvvet Uygulanması.....	34
3.5.Örneklerin Elde Edilmesi.....	37
3.6.Örneklerin Mikro-BT Taramaları ve Görüntülerin Analizi	37
3.7.Örneklerin Histomorfometrik İncelenmesi	39
3.7.1.Hematoksilen Eozin Boyama Prosedürü	41
3.8.İmmünohistokimyasal Değerlendirme	41
3.8.1.İmmünohistokimya Prosedürü	42
3.9.TRAP Boyama	43
3.10.İstatistiksel Değerlendirme.....	43
4.BULGULAR	44
4.1.Sıçanlar ve Kullanılan Apeylerle İlgili Gözlemsel Bulgular	44
4.2.Mikro Bilgisayarlı Tomografi Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi 44	
4.2.1.Deneysel Diş Hareketi Bulguları.....	44
4.2.2.Kök Boyu ve Kök Rezorpsiyonu Bulguları	45
4.2.3. Kemik Kalitesi Bulgularının Değerlendirilmesi.....	47
4.3.Histomorfometrik ve İmmünohistokimyasal Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi	49
5.TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	56
5.1.Tartışma.....	56
5.1.1.Çalışma Amacının Tartışılması	56

5.1.2.Gereç ve Yöntemin Tartışılması.....	57
5.1.3.Bulguların Tartışılması.....	65
5.2.Sonuç ve Öneriler.....	75
6.KAYNAKLAR	77
7.ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
8.EKLER.....	94
Ek 1: Etik Kurul Onayı	94
9.İNTİHAL RAPORU	95

SİMGELER, SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

µm: Mikrometre

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

C-AMP: Ve Siklik Adenozin Monofosfat

COX: Siklooksijenaz

CPP-ACP: Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat

DAB: 3,3'-Diaminobenzidin

DAT: Dopamin Taşıyıcısı

DEHB: Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu

DMFT: Decay-Missing-Filling Teeth

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

H&E: Hematoksilen&Eozin

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HIF1-A: Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör 1 Alfa

IL-1RN: Interleukin 1 Reseptör Antagonist

IL-1B: İnterlökin-1β

IL-6: İnterlökin-6

İÜ HADYЕК: İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

KIBT: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

MAD: Metilfenidat Artan Doz

MDMA: 3,4- Metilendioksimetamfetamin

MG: Milligram

ML: Mililitre

MM: Milimetre

MRNA: Haberci Ribo Nükleik Asit

MSD: Metilfenidat Sabit Doz

NET: Nöroepinefrin Taşıyıcısı

NSAİİ: Non Steroid Antiinflatuar İlaçlar

ODH: Ortodontik Diş Hareketi

OOİİKR: Ortodontik Olarak İndüklenmiş İnflatuar Kök Rezorpsiyonu

OPG: Osteoprotegerin

PDL: Periodontal Ligament

PG: Prostaglandinlerin

PRDT: Perikanalar Rezorpsiyona Dirençli Tabaka

RANK: Nükleer Faktör Kappa B

RANKL: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B Ligandı

SEM: Taramalı Elektron Mikroskobu

SERT: Serotonin Taşıyıcısı

SF: Serum Fizyolojik

SPSS: Statistical Package For The Social Sciences

TME: Temporomandibular Eklem

TNF- A: Tümör Nekroz Faktörü-A

TRAP: Tartarat Rezstan Asit Fosfotaz

UV: Ultraviyole

VEGF: Vaskuler Endotelial Growth Factor



TABLÖLAR

Tablo 1: Farklı Hareket Tipleri İçin Gerekli Optimum Kuvvet Miktarı	11
Tablo 2: Deney Gruplarının Oluşturulması.....	30
Tablo 3: Diş Hareketi (Mikro-BT) Bulguları	44
Tablo 4: Kök Rezorpsiyon Hacmi Değerleri	45
Tablo 5: Kök Boyu Değerleri	46
Tablo 6: Kemik Bulguları (Mikro-BT) Değerleri	47
Tablo 7: İmmünohistokimyasal Bulguların Değerleri	49
Tablo 8: Diş Hareketi (Histolojik) Bulguları	53
Tablo 9: TRAP Boyanma Değerleri	54

RESİMLER

Resim 1: Sıçanların kafes içerisindeki görüntüsü	30
Resim 2: Çalışma Gruplarının Sınıflandırılması ve Uygulanan İşlemler	32
Resim 3: Ritalini suda homojen olarak çözünmesi için kullandığımız vortex V-1 plus cihazı.	33
Resim 4: Ritalinin suda çözünmesi.	33
Resim 5: Hazırlanan solüsyonun görüntüsü.	34
Resim 6: Sıçanlara gavaj yoluyla metilfenidat solüsyonunun verilmesi.....	34
Resim 7: Minivida yerleştirilmesi ve 1.molar dişten çelik ligatür geçirilmesi esnasında kullanılan ağız ekartörünün uygulanması.....	35
Resim 8: Minivida yerleştirilmesi ve 1.molar dişin etrafının çelik ligatür tel ile sarılması.	36
Resim 9: Maksiller 1.molar ile 2.molar diş arasından geçen çelik ligatür teli ile minividanın etrafındaki çelik ligatür teli arasına kapayıcı sarmal yay uygulaması... ..	36
Resim 10: Mikro BT taraması öncesi örneğimizin küçültülmüş halinin görüntüsü... ..	37
Resim 11: Mikro-BT Cihazı (SKYSCAN 1174, Belçika, 2015)	38
Resim 12: X-Y ekseninde sıçanların molar dişlerinin Mikro BT görüntüsü.....	38
Resim 13: Z-Y ekseninde sıçanların 1.molar ile 2.molar dişi arasındaki mesafenin ölçümü.....	39
Resim 14: Mikro-BT’de ölçülen rezorpsiyon alanlarının görüntüsü.	39
Resim 15: Fiksasyon sonrası sıçan maksillası görüntüsü.....	40
Resim 16: Parafin blok haline getirilen dokuların görüntüsü.....	40

Resim 17: Tüm gruplarda OPG immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme)	50
Resim 18: Tüm gruplarda RANKL immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme)	51
Resim 19: Tüm gruplarda VEGF immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme)	51
Resim 20: Tüm gruplarda RANK immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme)	52
Resim 21: Deney gruplarındaki hayvanların maksiller sağ 1.molar ile maksiller sağ 2.molar dişleri arasındaki mesafeyi gösteren resim. (Hematoksilen Eozin Boyama, x2)	53
Resim 22: Tüm gruplarda TRAP (Basınç Bölgesi) immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme)	55
Resim 23: Tüm gruplarda TRAP (Gerilim Bölgesi) immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme)	55

ÖZET

Bu çalışmanın amacı metilfenidat kullanan bireylerde ortodontik tedaviye başlanması durumunda ilacın diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisini incelemektir. Bu amaçla toplam 30 adet wistar albino sıçan kullanılmıştır. 30 adet sıçan 3 ana gruba ve 3 ana grup 2'şer alt gruba ayrılmıştır. 1.grup olan SF grubu; SF-30 ve SF-44 olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. SF-30 grubundaki 5 adet sıçana 30 gün boyunca günlük 5 ml/kg serum fizyolojik çözeltisi gavaj yoluyla verilmiş ve sonrasında sakrifiye edilmiştir. SF-44 grubundaki 5 adet sıçana 44 gün boyunca günlük 5 ml/kg serum fizyolojik çözeltisi gavaj yoluyla verilmiş ve deneyin 31.gününde sıçanın sağ 1.molar dişlerine 50 gram ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmıştır. 14 gün ortodontik kuvvet uygulamasını takiben SF-44 grubundaki 5 adet sıçan sakrifiye edilmiştir. 2.grup olan MSD grubu; MSD-30 ve MSD-44 olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. MSD-30 grubundaki 5 adet sıçana 30 gün boyunca günlük 3 mg/kg metilfenidat çözeltisi gavaj yoluyla verilmiş ve sonrasında sakrifiye edilmiştir. MSD-44 grubundaki 5 adet sıçana 44 gün boyunca günlük 3 mg/kg metilfenidat çözeltisi gavaj yoluyla verilmiş ve deneyin 31.gününde sıçanın sağ 1.molar dişlerine 50 gram ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmıştır. 14 gün boyunca ortodontik kuvvet uygulamasını takiben MSD-44 grubundaki 5 adet sıçan sakrifiye edilmiştir. 3.grup olan MAD grubu; MAD-30 ve MAD-44 olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. MAD-30 grubundaki 5 adet sıçana 1. ve 8.günler arası 3 mg/kg, 9. ve 16. Günler arası 6 mg/kg, 17. ve 24.günler arası 9 mg/kg, 25. ve 30.günler arası ise 12 mg/kg metilfenidat gavaj yoluyla verilmiştir ve sonrasında sakrifiye edilmiştir. MAD-44 grubundaki 5 adet sıçana 1. ve 8.günler arası 3 mg/kg, 9. ve 16. Günler arası 6 mg/kg, 17. ve 24.günler arası 9 mg/kg, 25. ve 44.günler arası ise 12 mg/kg metilfenidat gavaj yoluyla verilmiştir. Deneyin 31.gününde MAD-44 grubundaki 5 adet sıçanın sağ 1.molar dişlerine 50 gram ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmış ve 14 gün ortodontik kuvvet uygulamasını takiben MAD-44 grubundaki 5 adet sıçan sakrifiye edilmiştir. Tüm gruplarda meydana gelen ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu; Mikro Bilgisayarlı Tomografi, histomorfometrik ve immünohistokimyasal değerlendirme yöntemleriyle incelenmiştir. Ortodontik diş hareketi (Mikro-BT ve Histolojik İnceleme), diğer çalışma gruplarına kıyasla

“MAD-44” grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda kök rezorpsiyon hacmi için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Metilfenidat, Ortodontik Diş Hareketi, Mikro Bilgisayarlı Tomografi, Kök Rezorpsiyonu



ABSTRACT

The aim of this study is to examine the effect of the drug on tooth movement and root resorption when orthodontic treatment is initiated in individuals using methylphenidate. A total of 30 wistar albino rats were used for this purpose. 30 rats were divided into 3 main groups and 3 main groups into 2 subgroups. The first group, the SF group; It is divided into 2 subgroups as SF-30 and SF-44. 5 ml/kg saline solution daily for 30 days was given to 5 rats in the SF-30 group by gavage and then sacrificed. 5 ml/kg saline solution was given daily by gavage to 5 rats in the SF-44 group for 44 days, and 50 grams of orthodontic force was applied to the right first molar teeth of the rat on the 31st day of the experiment. After 14 days of orthodontic force application, 5 rats in the SF-44 group were sacrificed. The second group, the MSD group; It is divided into 2 subgroups as MSD-30 and MSD-44. 5 rats in MSD-30 group were given 3 mg/kg methylphenidate solution daily for 30 days by gavage and then sacrificed. 5 rats in the MSD-44 group were given 3 mg/kg methylphenidate solution daily by gavage for 44 days, and 50 grams of orthodontic force was applied to the right first molar teeth of the rat on the 31st day of the experiment. Following orthodontic force application for 14 days, 5 rats in the MSD-44 group were sacrificed. The third group, the MAD group; It is divided into 2 subgroups as MAD-30 and MAD-44. 5 rats in the MAD-30 group were given 3 mg/kg between the 1st and 8th days, 6 mg/kg between the 9th and 16th days, 9 mg/kg between the 17th and 24th days, and between the 25th and 30th days. whereas 12 mg/kg methylphenidate was given by gavage and then sacrificed. 5 rats in MAD-44 group 3 mg/kg between 1st and 8th days, 6 mg/kg between 9th and 16th days, 9 mg/kg between 17th and 24th days, between 25th and 44th days and 12 mg/kg methylphenidate was given by gavage. On the 31st day of the experiment, 50 grams of orthodontic force was applied to the right first molar teeth of 5 rats in the MAD-44 group and after 14 days of orthodontic force application, 5 rats in the MAD-44 group were sacrificed. Orthodontic tooth movement and root resorption in all groups; Micro Computed Tomography was examined by histomorphometric and immunohistochemical evaluation methods. Orthodontic tooth movement (Micro-CT and Histological Examination) was higher in the “MAD-44” group compared to the

other study groups. In our study, no statistically significant difference was found between the groups for root resorption volume.

Keywords: Methylphenidate, Orthodontic Tooth Movement, Micro Computed Tomography, Root Resorption



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde estetiğe verilen önemin artmasıyla beraber ortodontik tedaviler daha popüler hale gelmiştir. Ortodontik tedavi gerektiren anomaliler; dişsel kaynaklı, iskeletsel kaynaklı ve hem dişsel hem iskeletsel kaynaklı sebeplerle oluşabilir. Dişsel kaynaklı anomaliler, bu sorunlar içerisinde geniş bir yer tutar ve tedavisi diş hareketleriyle gerçekleştirilmektedir (Proffit and Fields, 2000).

Ortodontik diş hareketi; mekanik bir kuvvet ile dişlerin köklerini çevreleyen dokuların yeniden şekillenmesine (remodeling) bağlıdır. Kemiğin yeniden şekillenmesi, kemiğin rezorpsiyonu ile başlayan, kemik apozisyonu ile devam eden ve yıkılan kemiğin yeni yapılan kemikle yer değiştirmesi ile sonuçlanan bir süreçtir. Remodeling sürecinde, kemiğin yüzeyinde şekil, boyut veya pozisyon değişikliği meydana gelmektedir. Bu süreç osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler tarafından yönetilmektedir. Osteoblastlar yeni kemik oluşumunu gerçekleştirirken osteoklastlar kemik yıkımından sorumludur. Remodeling, ortodontik diş hareketinin hızını da etkileyen inflamatuvar bir süreçtir (Huang, Ray and Kyrkadines, 2014).

Ortodontik tedavi gören hastalarda şiddetli apikal kök kısalması görülebilir. Ortodontik olarak indüklenen inflamatuvar kök rezorpsiyonu (OOİKR); ortodontik tedavi sırasında karşılaşılan yaygın bir komplikasyondur. Histolojik çalışmalar ortodontik olarak tedavi edilmiş dişlerde OOİKR oluşumunun %90'dan fazla olduğunu bildirmiştir (Berry, Javed, Rossouw, Barmak, 2021; Weltman and Wig, 2010).

Ortodontik olarak indüklenmiş inflamatuvar kök rezorpsiyonu; ağır mekanik kuvvetlerin uygulanması, travmatik okluzyon, metabolik hastalıklar, hastanın cinsiyeti, ortodontik tedavinin süresi, kuvvetin uygulanma tipi ve kemik yoğunluğu gibi nedenler tarafından indüklenir. Ortodontik tedaviye başlamadan önce canlılığını kaybetmiş veya travmaya maruz kalmış dişlere kuvvet uygulanması durumunda diş kaybı meydana gelebilir. Ortodontik diş hareketinin erken evresi periodontal vazodilastasyon ve kılcal damarlardan lökosit göçü ile karakterize akut inflamatuvar yanıtı içerir. Bu enflamatuvar reaksiyonlar, göç eden hücrelerden ve periodontal

hücrelerden salınan sitokinlerin biyolojik aktivitesine bağlıdır (Matsumato, Sringarnboriboon, and Ono,2017; Wu, Turk , Colak, and Darendereliler, 2011).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), genellikle çocuklukta bağlayan ve prevelansı %1,4-3,0 olan n rogele imsel bir bozukluktur (Cody,2016). Metilfenidat  ocuklar arasında en yaygın davranış bozukluğu olan DEHB için en sık reçete edilen ilaçtır. Şiddetli psikolojik krizler yaşayan ergenler arasında uyarıcı ilaçların kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Hafızalarını, odaklanmalarını, dikkatlerini ve okul etkinliklerini geli tirdiklerine inandıklarından birçok  ėrenci metilfenidat amacına uygun olmayan şekilde kullanmaktadır (Aghili, Yasseaei and Zahir, 2017).

Bizim için önemli nokta malokluzyon şikayetiyle kliniğe başvuran hasta ya  grubunun aynı zamanda okul çağında olması, DEHB tedavisi altında olması ve metilfenidat kullanmasıdır. Bu çalışmanın amacı metilfenidatın ortodontik di  hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine muhtemel etkilerini araştırmaktır. Büyüme gelişim döneminde DEHB'nin artan sıklıkta görülmesi, metilfenidatın DEHB'de en sık kullanılan primer ilaç olması, bununla birlikte ortodontik tedaviye olan etkisi, kök rezorpsiyonunda risk faktörü olabileceği ve konu ile ilgili literatür eksikliği bizi bu çalışmaya yönlendirmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecinin daha iyi anlaşılması için diş destekleyen biyolojik yapıların özelliklerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Diş destekleyen dokuların tümüne birden periodonsiyum adı verilmektedir.

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum; sement, alveolar kemik, dişeti ve periodontal ligamentten oluşan bir bütündür. Periodonsiyumun ilk görevi; dişin, sinirlerin ve kan damarlarının mekanik yaralanmadan korunmasıdır (Tomokiyo, Wada and Madea,2019).

Periodontal ligament (PDL) bir tarafta semente diğer tarafta alveolar kemiğe sıkıca sabitlenmiş fibröz bir ağıdır. Mekanik stabilite sağladığı gibi çiğneme ile ilgili yüksek kuvvetlerden diş ve alveol kemiği korumak için amortisör görevi görür (Jong, Bakker and Everts, 2017). PDL kemik iliğiyle kemikteki vasküler kanallar ile iletişim kurarken dişeti bağ dokusuyla kesintisiz olarak devam eder (Newman, Takei, Klokkevold and Carranza, 2015).

Sement ve alveol kemiğe gömülü PDL, kollajen lif demetlerinin bir parçası olan Sharpey lifleri aracılığıyla sement ve alveol kemiğe sabitlenir. Sharpey lifleri olmadan, PDL ile alveolar kemik/sement arasında etkili bir bağlantı olmaz ve periodontal dokuların bütünlüğü bozulur (Liang, Hu and Chang, 2020).

PDL genişliği, diş tipine bağlı olarak 0.15-0.38 mm arasındadır. PDL; sementi, alveolar kemiği ve kendisini vasküler olarak besleme özelliğine sahiptir. PDL bir bağ dokusudur ve apendiküler iskeletteki tendonlar ve diğer bağlarla benzer özellikler taşımaktadır (Jiang, Guo, Chen and Zhou, 2016).

PDL'de; fibroblastlar, osteoblastlar, osteoklastlar, sementoblastlar, sementoklastlar, malessez epitel kalıntıları, nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve mast hücreleri bulunur. PDL hücrelerinin %50-60'ı fibroblastlar tarafından oluşturulmaktadır. PDL hücreleri, ortodontik diş hareketinde de olduğu gibi mekanik streslere karşı cevap verir. Nötrofiller, makrofajlar ve mast hücrelerinin savunma

görevleri vardır. Osteoblastlar, osteoklastlar, sementoblastlar ve sementoklastlar ise periodonsiyumun homeostazında görevlidir (Jiang et al., 2016).

2.2. Sement

Sement; diş köklerini kaplayan ve periodontal ligamentin kollajen lifleri aracılığıyla dişi alveolar kemiğe bağlamaya yarayan mineralize dokudur. Sement; kök uzunluğu boyunca morfolojik, histolojik ve fonksiyonel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle sement; ara sement, hücreli sement ve hücreli sement olmak üzere üç sınıfa ayrılmıştır. Ara sement, mine-sement birleşimde, hücreli sement kökün apikal ve interradiküler kısımlarında, hücreli sement ise kökün koronal ve orta kısmında bulunur (Arzate, Zeicher and Mercado, 2015).

Sementte, intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki tip kollajen lif bulunur. İntrinsik fibriller sementoblastlarca oluşturulurken, ekstrinsik fibriller fibroblastlarca oluşturulur (Romanos, Schröter-Kermani and Bernimoulin, 1991; Selvig, 1965). İntrinsik fibriller, sement yüzeyine paralel olarak veya ekstrinsik fibrillere dik olarak düzenlenir (Yamamoto, Li and Liu, 2010).

Sert dokuların inorganik içeriğini oluşturan hidroksiapatit oranı minede %97, dentinde %70, kemikte %65 iken sementte %45-50 arasındadır (Abou Neel, Aljabo and Strange, 2016). Sementin organik matriksinin büyük bölümüyle beraber Sharpey lifleri de Tip I kollajenden oluşur (Rao, Wang, Kalliecharan and Sodek, 1979). Sement dentine oranla daha az mineralize olup damar sinir paketi içermez ve fizyolojik remodelinge uğramaz (Cohen, Garnick, Ringle, Hanes and Thompson, 1992).

Sementin kalınlığı kemiğin aksine yaşam boyunca artar ancak sürekli bir fizyolojik remodeling gözlenmez. Sement matriksi, sağlam periodontal ligamentin aynı kökle ilgili alanı içindeki özel sementoprogenetor hücrelerinden sürekli toplanan sementoblastlar adı verilen özel hücreler tarafından biriktirilir (Alsulaimani, Doschak, Dederich and Flores, 2015).

2.3. Alveolar Kemik

Alveolar kemik; organik matriks, mineralize dokular ve sudan oluşan sert bir bağ dokusudur. Alveolar kemiğin %40'ı sudan, %37'si kollajenden ve %23'ü mineralize dokulardan oluşmaktadır. (Li, Jacox, Little and Ko, 2018)

Alveolar kemik içerisinde birçok hücre tipi bulundurmasına rağmen en belirgin hücreleri osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerdir. Osteoblastlar, kemik apozisyonundan sorumlu tek çekirdekli hücrelerdir. Osteoblastlar ve fibroblastlar Tip I kollajen matriksini sentezledikleri için önemli bir işlevsel benzerliği paylaşırlar. Osteoklastlar, monositlerin birleşimiyle oluşması nedeniyle çok çekirdekli. Osteositler, kemik apozisyon sürecinde mineralize kemiğe gömülü olan fonksiyonel osteoblastlar tarafından üretilir. Olgun kemikte sayısı en çok olan hücreler osteositlerdir (Li et al., 2018).

Alveolar kemik, mekanik uyarılara yüksek duyarlılığı nedeniyle sürekli yeniden şekillenme sürecine maruz kaldığı için periodonsiyumun en kararsız yapısıdır. Diş çekimi sonrası alveolar kemiğin boyutlarında azalma meydana gelirken aynı zamanda hücresel içeriği de değişir (Monje, Chan, Moreno, Elnayef and Wang, 2015).

Vücuda destek sağlama ve iç organları koruma işlevine ek olarak, kemiğin artık elektrolit seviyelerinin korunmasında kilit roller oynadığı ve hematopoetik progenitör hücrelerinin gelişim yeri olduğu kabul edilmektedir. Fizyolojik kemik remodelingi, vücutta uygun elektrolit seviyelerini korumak için paratiroid hormonu, D vitamini ve fibroblast büyüme faktörünün eylemleriyle endokrin sistemin kontrolü altındadır (Thompkins, 2016).

2.4. Ortodontik Diş Hareketinin Biyolojisi

Ortodontik diş hareketi, dentofasiyal sisteme uygulanan dış kuvvetlere karşı fizyolojik denge oluşturmak üzere meydana gelen biyolojik cevaptır (Proffit and Fields, 2013). Ortodontik diş hareketi, alveolar kemik ve periodontal ligamentte koordineli doku rezorpsiyonu ve oluşumuna dayanır. Ortodontik kuvvet nedeniyle

oluşan diş hareketinin fiziksel davranışında ‘Newton Kanunları’ geçerlidir (Jiang et al., 2013).

Basınç-gerilim teorisi, diş hareketi için hücrel farklılaşma uyarıcısının elektrik sinyallerinden çok kimyasal sinyallere dayandığını savunmaktadır. Bu teoride, kuvvet uygulanmasından birkaç saniye sonra PDL’nin basınca uğradığı yerlerde kan akımı azalmakta, PDL’nin genişlediği yerlerde ise kan akımı artmaktadır. Kan akımındaki değişiklikler kimyasal değişikliklere yol açmaktadır. Kan akışındaki değişiklikler prostoglandinler ve sitokinler gibi biyolojik olarak aktif ajanları serbest bırakarak oksijen seviyesini etkiler. PDL’nin sıkıştığı tarafta kemik rezorpsiyonu, PDL’nin gerildiği tarafta ise kemik apozisyonu gerçekleşir (Jiang et al., 2013).

Piezo-elektrik teoride, diş hareketini başlatan elektrik sinyallerinin piezo-elektrik olduğu düşünülmüştür. Kuvvet etkisiyle şekil değişikliğine uğrayan kemiğin konkav yüzeyinde negatif elektrik yükü, konveks yüzeyinde ise pozitif elektrik yükü meydana gelmektedir. Negatif elektrik yükünün olduğu yüzeyde kemik apozisyonu gözlemlenirken, pozitif elektrik yükünün olduğu yüzeyde ise kemik rezorpsiyonu gözlemlenmektedir (Asiry, 2018)

Davidovitch ve ark., eksojen elektrik akımının ortodontik diş hareketini hızlandırdığını ileri sürmüşlerdir. Bu durum piezo-elektrik tepkinin ‘hücrel ilk haberci’ olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (Davidovitch, Nicolay, Ngan and Shanfeld, 1988).

Burstone 1962’de ortodontik diş hareketinin üç fazı olduğunu savunmuştur. Bunlar; Başlangıç aşaması, gecikme aşaması ve gecikme sonrası aşamasıdır (Burstone, 1962). Başlangıç aşaması, dişe kuvvet uygulanmasından hemen sonra meydana gelir. Dişin periodontal aralıkta yer değiştirmesi nedeniyle hızlıdır. Başlangıç aşaması 24 saat ile iki gün arasında gerçekleşir. Başlangıç aşamasından sonra hareketin çok az olduğu veya hiç olmadığı gecikme aşaması vardır. Bu aşamanın nedeni, sıkıştırılmış periodontal ligamentin hyalinizasyonudur. Gecikme evresinde diş hareketi yirmi gün ile otuz gün arasında durur. Sıkıştırılmış kemik ve sıkıştırılmış periodontal bağlardan gelen nekrotik doku; makrofajlar, dev yabancı

cisim hücreleri ve osteoklastlar tarafından uzaklaştırılır. Hyalinize dokunun ortadan kalkması ile diş hareketinin gerçekleştiği ve genellikle ilk kuvvet uygulamasından kırk gün sonra görülen aşama gecikme sonrası aşamasıdır (Asiry, 2018).

Ortodontik diş hareketi inflamatuvar bir süreçtir. Bu süreçte periodontal dokularda inflamatuvar medyatörlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı gibi hücreyel değişiklikler meydana gelir. Ortodontik kuvvet uygulamasını takiben sinir hücreleri, bağışıklık sistemi hücreleri ve endokrin sistem hücreleri arasında etkileşim artar. Enflamasyon ve doku yıkımının meydana geldiği bölgelerde hücreler; sitokinler aracılığı ile birbirleriyle iletişim kurabilir (Yamaguchi, 2009).

Ortodontik kuvvet uygulamasını takiben araşidonik asit metabolitleri (eikozanoidler), nörotransmitterler ve siklik AMP (C-AMP) gibi ikincil haberciler ortaya çıkar. Bunlar sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve koloni uyarıcı faktörlerin salınımını tetikler. Sitokinler ve eikozanoidler, enflamatuvar sürecin tüm aşamalarında yer alır (Grant, Wilson, Rock and Chapple, 2013).

Sitokinler, bağışıklık sisteminin hücreleri arasında sinyal görevi gören proteinlerdir. İnterlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) kemiğin yeniden şekillenmesinde, kemik rezorpsiyonunda ve yeni kemik oluşumunda rol oynadığı düşünülen proinflamatuvar sitokinlerdir. Rezorpsiyon bölgesinde ilk görülen sitokin IL-1 β 'dır. Ortodontik diş hareketi sırasında dişeti fibroblast hücrelerinde IL-1 β miktarı artar. IL-6, osteoklastların oluşumunu ve önceden oluşmuş osteoklastların kemik yıkım aktivitesini artırır. Ortodontik diş hareketi sırasında dişeti sulkusunda TNF- α seviyesi yükselir (Alhashimi, Frithiof, Brudvik and Bakht, 2001).

Nükleer faktör kappa B (RANK), nükleer faktör kappa B ligandı (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) tümör nekroz faktör ailesinin üç üyesi ve tümör nekroz faktör reseptörü olup kemiğin yeniden şekillenmesi ile ilgilidir. Kemiğin yeniden şekillenmesiyle ilgili biyolojik yollar kök rezorpsiyonu yollarıyla benzer olduğundan RANK/RANKL/OPG sistemi kök rezorpsiyonu hakkında bilgi edinmemize katkı sağlar (Conti, Suzuki, Garcez and Suzuki, 2019). Apikal bölgede şiddetli eksternal kök rezorpsiyonu görülen hastalarda OPG seviyesinde azalma,

RANKL miktarında artış gözlemlenir (Yamaguchi, Aihara, Kojima and Kasai, 2006; Tyrovola, Perrea, Halazonetis, Dontas and Valchos, 2010).

2.4.1. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri

Ortodontik diş hareketi yüzyıllardır gerçekleştirilmesine rağmen hareketinin oluşum mekanizması sadece yüz yıldan biraz fazla bir zamandır araştırılmaktadır ve aydınlatılmaya çalışılmaktadır (Will, 2016). Ortodontik diş hareketinin gerçekleşmesiyle ilgili birçok farklı teori öne sürülmüştür ve bu teorilerden biri basınç gerilim teorisidir. Bu teoride Angle (1908), Hecht (1900), Sandstedt (1904), Pfaff (1906) ve Oppenheim (1911) basınç tarafında kemikte rezorpsiyon gerçekleştiğini, gerilim tarafında ise kemik apozisyonu oluştuğunu bildirmişlerdir (Oppenheim, 2007).

Diş uygulanan ortodontik kuvvet, remodeling adı verilen alveolar kemiğin rezorpsiyonu ve apozisyonu sonucunda diş hareketi ile sonuçlanmaktadır. Bu kuvvet biyolojik aktiviteye dönüştürülmektedir. Bu aktivite tam olarak açıklanamasa da kemik eğme teorisi, bioelektrik (piezoelektrik) teori ve basınç gerilim teorisi olmak üzere üç olası diş hareketi teorisi savunulmaktadır (Asiry,2018).

2.4.1.1. Kemik Eğme Teorisi

Farrar (1888), diş ortodontik kuvvet uygulandığında kuvvetin uygulandığı bölgenin yakınındaki tüm dokulara iletilildiğini belirtmektedir. Bu kuvvetler kemiği, dişi ve periodontal dokuların sert yapılarını bükmektedir. Kemik diğer yapılara göre daha elastik olduğu için kolayca bükülür ve dişin hareket süreci hızlanmaktadır (Asiry,2018).

2.4.1.2. Bioelektrik Teori

Bioelektrik teori, Bassett ve Becker (1962) tarafından öne sürülmektedir. Bu teoriye göre diş hareketini başlatan elektrik sinyallerinin piezo-elektrik olduğu düşünülmektedir (Asiry,2018). Piezo elektrik, kuvvet uygulandığı zaman ortaya çıkar

ancak kuvvet korunsa bile ortadan hızlı bir şekilde kaybolmaktadır. Kuvvet bittiğinde ise karşı tarafta eşit miktarda sinyal üretilmektedir. (Asiry, 2018; Norton, Hanley and Turkewicz, 1984).

Kemik büküldükten sonra iyonlar, elektrik sinyallerine ve sıcaklık değişimine neden olan elektrik alanının varlığında birbirleriyle etkileşime girmektedir ve ‘akış potansiyeli’ olarak adlandırılan küçük bir voltaj gözlenmektedir. Akış potansiyeli, piezo elektrik sinyallerden farklıdır ve hücrel aktiviteyi değiştirebilen harici elektrik alanı tarafından üretilmektedir. Kemikte bulunan ve strese girmeyen, ‘biyoelektriksel potansiyel’ olarak adlandırılan başka bir sinyal türü daha vardır. Metabolik olarak aktif olan kemik, aktivitesi ile orantılı olarak elektronegatif değişiklikler göstermektedir. Bu teoride konkav yüzeyde elektronegatif, konveks yüzeyde ise elektropozitif yüklü alan gözlenmektedir. Elektronegatif yüklü alanda kemik apozisyonu gözlenirken elektropozitif yüklü alanda ise kemik rezorpsiyonu gözlenmektedir (Asiry,2018).

2.4.1.3. Basınç Gerilim Teorisi

Sandstedt (1904), Oppenheim (1911) ve Schwarz (1932) yaptıkları histolojik çalışmalarda, dişin periodontal boşlukta basınç ve gerilim tarafı oluşturarak hareket ettiğini savunmuşlardır (Asiry,2018). Bu teoriye göre PDL’nin basınca uğradığı yerlerde kan akımı azalmakta, PDL’nin gerildiği yerlerde ise kan akımı artmaktadır. Kan akımındaki değişiklikler kimyasal değişikliklere yol açmaktadır. Kimyasal değişiklikler hücrel farklılaşma ve hücrel aktiviteyi meydana getirirler ve sonucunda PDL’nin basınca uğradığı tarafta kemik rezorpsiyonu, PDL’nin gerildiği tarafta ise kemik apozisyonu gerçekleşmektedir (Asiry,2018; Masella and Meister, 2006).

2.4.2. Direkt ve İndirekt Kemik Rezorpsiyonu

Periodonsiyumda görülen histolojik değişiklikler, diş hareketi tiplerinin hepsinde birbirine benzer şekilde olmaktadır. Ortodontik kuvvetin şiddeti fazla

olduğunda, başlangıçta görülen histolojik olaylar farklı olmasına rağmen, daha sonra görülen histolojik olaylar aynıdır (Ülgen, 1993).

Hafif kuvvetlerin etkisiyle basınç tarafındaki periodonsiyumda hücre sayısı artmaktadır. Kuvvet uygulandıktan 2-3 gün sonra, basınç altındaki alveol kemiği yüzeyi boyunca osteoklast hücreleri görülmektedir. Osteoklastlar, alveol kemikten hareket yönüne doğru hareket eder ve rezorpsiyon sürecini başlatmaktadır. Bu duruma ‘direkt kemik rezorpsiyonu’ adı verilir (Ülgen, 1993; Reitan, 1967).

Uygulanan ortodontik kuvvetin şiddeti fazlaysa, basınç altında sıkışan periodonsiyumda ‘hyalinizasyon’ meydana gelmektedir. Hyalinizasyon, sement ile alveol kemik arasında sıkıştırılmış olan dokunun hücresiz, camsal görünümüdür. Hyalinizasyon bölgesinde hücresel faaliyet durduğundan, alveol kemiğin boşluklarında oluşan osteoklastlarla, arkadan periodonsiyuma doğru rezorpsiyon görülmektedir. Bu duruma ‘indirekt kemik rezorpsiyonu’ adı verilmektedir. Hyalinizasyon ve indirekt kemik rezorpsiyonu, diş hareketinin başlangıç aşamasında görülmektedir. Hyalinize doku çözüldükten sonra kemik yıkımı direkt kemik rezorpsiyonu ile devam etmektedir (Ülgen, 1993; Reitan, 1967).

2.4.3. Optimum Ortodontik Kuvvet

Optimum ortodontik kuvvet; diş köküne, PDL’ye ve alveolar kemiğe minimal geri dönüşümsüz hasar verirken mümkün olan en kısa zaman içerisinde diş istenilen bölgeye hareket ettirebilen kuvvettir. Hücresel yanıt, doku hasarı, ağrı ve relaps eğilimi gibi biyolojik göstergeler önemli olsada, optimum ortodontik kuvvet, kuvvet büyüklüğü ve diş hareket hızı arasındaki ilişkiye dayanmaktadır (Ren, Maltha and Kuipers-Jagtman, 2004).

Ortodontik diş hareketinde hyalinizasyon dokusu oluşumu kaçınılmazdır. Ortodontik kuvvet uygulaması sonrası oluşan hyalinize alan ne kadar büyük olursa ortodontik diş hareketinin başlaması o kadar gecikmektedir (Theodorou, Kuipers-Jagtman, Bronkhorst and Wagener, 2019).

Farklı hareket tipleri için gerekli optimum kuvvet miktarı; devrilme hareketi için 35-60 gram, gövdesel hareket için 70-120 gram, dikleşme hareketi için 50-100 gram, rotasyon hareketi için 35-60 gram, ekstrüzyon için 35-60 gram, intrüzyon için 10-20 gram olarak belirtilmiş ve Tablo 1’de gösterilmiştir (Proffit and Fields, 2013).

Tablo 1: Farklı Hareket Tipleri İçin Gerekli Optimum Kuvvet Miktarı

Hareket Tipi	Kuvvet (Gram)
Tipping (Devrilme)	35-60
Translasyon (Paralel Hareket)	70-120
Uprighting (Dikleşme Hareketi)	50-100
Rotasyon	35-60
Ekstrüzyon	35-60
Intrüzyon	10-20

2.5. Kök Rezorpsiyonu

Kök rezorpsiyonu; travma, enfeksiyon, kemik yoğunluğunu değiştiren bazı ilaçların kullanımı, hormonal durum değişimi gibi sebepler nedeniyle sement ve dentinin patolojik kaybindan kaynaklanan kök apeksinin kısalması olarak tanımlanabilmektedir. Uzun süren ortodontik tedavilerde kök rezorpsiyonu riski artmaktadır (Yi, Li, Li, Li and Zhao, 2016; Heithersay, 2007; Darcey,2016).

Minimum iyatrojenik yan etkilerle en yüksek diş hareketi oranına ulaşılması ortodonti pratiğinde ortak bir hedeftir. Optimum kuvvet büyüklüğü henüz tam olarak belirlenemediği için ortodontik olarak indüklenmiş inflamatuvar kök rezorpsiyonu (OOİİKR) riski hala devam etmektedir (Rascoe, Meira and Catteneo, 2015).

2.5.1. Kök Rezorpsiyonunun Tarihsel Süreci

19. yüzyılın başlarında ağız hastalıklarına bağlı diş yapısında meydana gelen tahribat, ‘absorbsiyon ve rezorpsiyon’ kavramlarının tanımlanmasıyla literatüre girmiştir. Bell 1829 yılında hem internal hem de eksternal defektlerin varlığını gözlemlemiştir. Absorbsiyon kavramı 19.yüzyılın ortalarında, Bates’in 1856’da absorbsiyon sürecini tartışmasıyla devam ettirilmiştir. Ancak daimî dişlerde bir absorbsiyon vakasıyla karşılaştığında dikkat çekici ve anlamlı bir gözlem yapan ilk araştırmacı John Tomes olmuştur. John Tomes vakasını 1859 yılında yayınlamıştır.

19. yüzyılın sonlarına doğru ise W.H. Rollins absorbsiyon sürecini hücresel mekanizmalar ile detaylandırmaya çalışmıştır. Nowell 1906 yılında, dentinoklastik etki ve ardından yeni sement birikmesi nedeniyle oluşan absorbsiyon alanlarını çizimleriyle göstermiştir (Gutmann, 2017).

Araştırmacılar absorbsiyon ve rezorpsiyon terimlerinden birini tercih etmiş veya bu terimleri birbirlerinin yerine kullanmışlardır. Becks ve Marshall 1922 yılında rezorpsiyon veya absorbsiyon kavramının kullanımıyla ilgili bu konuda çalışma yapan araştırmacılar üzerinde anket düzenlemiştir ancak net bir görüş birliğine varılamamıştır. Rezorpsiyonun tanımı; yıkıma uğrayan doku kalıntılarının kan ve lenfatik dolaşım tarafından uzaklaştırılması süreci olarak ilk kez Marshall tarafından 1934 yılında yapılmıştır. Gottlieb ve Orban ile Kronfeldin yaptığı çalışmalar sonrası ise absorbsiyon yerine rezorpsiyon kavramı daha sık kullanılmaya başlanmıştır (Gutmann, 2017).

Araştırmacılar arasında ortodontik diş hareketinin kök rezorpsiyonuna neden olup olmadığı konusunda anlaşmazlıklar olmuştur (Becks, 1939). Oppenheim 1936 yılında; kökün şekli, ortodontik hareketin tipi, ortodontik kuvvetin miktarı ve sıklığı ile kullanılan aparey türünün kök rezorpsiyonu miktarını etkilediğini belirtmiştir (Oppenheim, 1935).

McLaughlin 1969 yılında yayınladığı makalesinde, bir dişe uygulanması gereken kuvvetin dişin kök hacmine göre olması gerektiğini savunurken, bu kuvvetin kök ucunda yarattığı rezorpsiyon miktarını ölçmeye çalışmıştır (McLaughlin, 1969). Newman 1975 yılında yayınladığı makalesinde, kök rezorpsiyonu başlangıcı ile ilgili faktörler tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve travma gibi faktörlerin kök rezorpsiyonunu etkilediğini bildirmiştir (Newman, 1975). Son yıllarda kullanılan ilaçların veya çeşitli sistemik hastalıkların diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

2.5.2. Kök Rezorpsiyonu Sınıflaması

Kök rezorpsiyonu; fizyolojik veya patolojik olarak ortaya çıkabilen, klastik aktiviteler sonucu diş sert dokularında meydana gelen kayıptır. Süt dişlenme

döneminde görülen kök rezorpsiyonu, erken rezorpsiyon meydana gelmedikçe fizyolojik bir süreç olarak değerlendirilmektedir (Patel, Ricucci, Durak and Tay, 2010).

Kök rezorpsiyonu; internal kök rezorpsiyonu ve eksternal kök rezorpsiyonu olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Internal kök rezorpsiyonu kısa vadede diş dokularında yıkıma neden olduğundan tespit edildiği gibi kök kanal tedavisi yapılarak durdurulması gereken bir patolojidir. Eksternal kök rezorpsiyonunda enfeksiyon, periodontal sulkustan kaynaklanabilmektedir. Sulkusta yeterli enfeksiyon kontrolü olası olmadığından kesin bir tedavi biçimi yoktur (Fuss, Thesis and Lin, 2003).

Internal kök rezorpsiyonu, kanal duvarlarının orta ve apikal 1/3'lük kısmındaki intraradiküler dentin ve dentin tübüllerinin, klastik aktiviteler sonucu ilerleyici yıkımıdır (Fuss et al., 2003). Eksternal kök rezorpsiyonu ise, odontoklastik aktivite sonucu periodontal aralıkta başlayan ve pulpaya doğru ilerleyen rezorpsiyon türüdür (Warnsinck and Shemesh, 2018).

Eksternal kök rezorpsiyonu, kök içerisinde mesiodistal veya koronal-apikal yönde yayılabilir. Kök kanalı, perikanalar rezorpsiyona dirençli tabaka (PRDT) olarak adlandırılan koruyucu bir tabaka ile çevrilidir. PRDT, esas olarak predentinin oluşur ve rezorptif sürece dirençlidir. Nano Bilgisayarlı tomografi ile alınan görüntülerde bu tabakanın kalınlığı 490 µm'a kadar ulaşabilmektedir. PRDT varlığı nedeniyle eksternal rezorpsiyondan etkilenen dişler genellikle semptom göstermezler ancak rezorpsiyonunun şiddetli olduğu vakalarda kök kanalı delinebilmektedir (Patel, Foschi, Mannocci and Patel, 2018).

Eksternal kök rezorpsiyonu histolojik ve klinik belirtilerine göre; yüzey rezorpsiyonu, inflamatuvar kök rezorpsiyonu ve replasman rezorpsiyonu olmak üzere üç sınıfa ayrılabilir (Ne, Witherspoon and Gutmann, 1999). Yüzey rezorpsiyonu, uygun bir periodontal iyileşme türü olarak kabul edilmektedir ve genellikle radyografik olarak tespit edilememektedir (Souza, Dutra, Kuntze, Bortoluzzi and Flores-Mir, 2018). İnflamatuvar kök rezorpsiyonu; enfeksiyon, travma veya ortodontik diş hareketi gibi bir dizi mekanik veya kimyasal uyarıdan sonra

iltihaplanmaya ve kök ucu kaybına yol açan patolojik bir süreçtir. Replasman rezorpsiyonu ise periodontal bağ hücrelerinin kaybı ile beraber kök dokusunun yerini kemik dokusunun alması olarak tanımlanmaktadır (Yoshpe, Einy, Ruparel, Lin and Kaufman, 2020).

Patel ve ark. tarafından yapılan ve 2017’de yayınlanan makalelerinde, eksternal kök rezorpsiyonu için konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) yardımıyla yeni bir üç boyutlu sınıflandırma yapılmıştır. Yeni sınıflamada; eksternal kök rezorpsiyonunun lezyon yüksekliği, eksternal kök rezorpsiyonunun çevresel yayılımı ve eksternal kök rezorpsiyonunun kök kanalına olan yakınlığı değerlendirilmektedir. (Patel et al., 2018)

Lezyon yükseklik derecesine göre 4 grupta incelenmiştir;

1. Mine-sement birleşimi seviyesinde veya kemik kretinin koronalinde bulunan lezyon,
2. Kökün koranal 1/3’üne kadar uzanan lezyon
3. Kökün orta 1/3’üne kadar uzanan lezyon
4. Kökün apikal 1/3’üne kadar uzanan lezyon

Lezyon çevresel yayılımına göre 4 grupta incelenmiştir;

1. Lezyon çevresi $\leq 90^\circ$ olan lezyon
2. Lezyon çevresi $>90^\circ$ ile $\leq 180^\circ$ bulunan lezyon
3. Lezyon çevresi $>180^\circ$ ile $\leq 270^\circ$ bulunan lezyon
4. Lezyon çevresi $>270^\circ$ olan lezyon

Lezyon kök kanalına olan yakınlığına göre 2 grupta incelenmiştir;

1. Dentine kadar uzanan lezyon
2. Olası pulpa tutulumu olan lezyon

2.5.3. Ortodontik Olarak İndüklenmiş İnflamatuvar Kök Rezorpsiyonu (OOİİKR) Biyolojisi

Ortodontik olarak indüklenmiş inflamatuvar kök rezorpsiyonu, ortodontik kuvvet uygulaması sonrasında ortaya çıkan hyalinize dokunun çözünmesi ve PDL'in reorganizasyonu sırasında oluşan, hyalinize dokuya komşu sement yüzeyinde dentin ve sement kaybıyla sonuçlanan patolojik bir süreçtir (Feller, Khammisa, Thomadakis, Fourie and Lemmer, 2016).

Ortodontik kuvvet uygulamaları, iltihap özelliklerinin tümünü birden içeren lokal bir süreci başlatmaktadır. Diş hareketi için gerekli olan bu iltihaplanma, kök rezorpsiyon sürecinin arkasındaki temel bileşendir. Bu nedenle, ortodontik kuvvetin neden olduğu kök rezorpsiyonu, daha doğru bir şekilde ortodontik olarak indüklenen inflamatuvar kök rezorpsiyonu (OOİİKR) olarak adlandırılmalıdır. OOİİKR, diş hareketinin kaçınılmaz bir patolojik sonucudur (Brezniak and Wasserstein, 2002).

OOİİKR şiddetine göre 3 grupta incelenmektedir;

1. Yeniden şekillenme ile beraber görülen sement veya yüzey rezorpsiyonu: Sementin sadece dış yüzeyinde rezorpsiyon görülür. Rezorpsiyon bölgesi tamamen iyileşir veya yeniden şekillenir.

2. Onarımlı dentin rezorpsiyonu (derin rezorpsiyon): Sement ve dentinin dış yüzeyinde rezorpsiyon görülür. Rezorpsiyon ve iyileşme sürecinden sonra oluşan kökün son şekli orijinal formundan farklı olabileceği gibi aynı da kalabilir.

3. Çevresel apikal kök rezorpsiyonu: Kök apeksindeki sert dokuların tamamında belirgin rezorpsiyon görülür. Kök kısalmasının en belirgin olduğu ve rejenerasyonun mümkün olmadığı gruptur (Brezniak and Wasserstein, 2002).

Ortodontik kuvvet uygulaması sonrası hareket eden dişlerin %90'ından fazlasında apikal kök rezorpsiyonu histolojik olarak fark edilir. Radyolojik olarak fark edilebilen kök rezorpsiyonu oranı ise daha azdır. Ortodontik olarak tedavi edilen dişlerin %48-66'sı hafif ile orta derecede (2.5 mm'den az), %1-5'i şiddetli (4

mm'den fazla) apikal kök rezorpsiyonu gösterir (Sondeijker, Lamberts, Beckmann, Kuitert and van Westing, 2020).

Morfolojik ve fonksiyonel özellikleri osteoklastlara son derece benzer olan odontoklast hücreleri, kök rezorpsiyonu sürecinde önemli rol oynar. PDL ve kemik iliğinde bulunan mononükleer hematopoietik öncü hücreler odontoklast hücrelerine farklılaşırlar. Aktive olmuş odontoklastlar mineral matrikse yapışarak rezorpsiyonu başlatır (Iglesias-Linares and Hartsfield, 2016).

İnflamatuvar kök rezorpsiyonu ile osteoklastik kemik rezorpsiyonunun hücresel mekanizmaları benzerlik gösterdiğinden dolayı OPG/RANK/RANKL sisteminin koordinasyonu yalnızca kemik remodelinginde değil kök rezorpsiyonu mekanizmasında da rol oynar (Tyrovola, Spyropoulos, Makou and Perrea, 2010).

2.6.Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler

Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonunun etyolojisi, kompleks ve multifaktöriyeldir. Kök rezorpsiyonu; genetik yatkınlık, bireysel duyarlılık ve dış faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanır. Ortodontik kuvvetin büyüklüğü, tedavi süresi, apikal yer değiştirme miktarı, kuvvet uygulama yöntemi, tedavi tekniği, aparey tipi, kökün morfolojik özellikleri, kök yüzeyinin kortikal maksillar ve mandibular kemik yoğunluğuna yakınlık derecesi, hastanın travma öyküsü, zararlı ağız alışkanlıkları, malokluzyonun tipi ve şiddeti, hastanın yaşı ve cinsiyeti, kraniofasiyal sendromlar, sistemik faktörler, ilaçlar ve hormon eksikliği gibi birçok faktör ortodontik diş hareketinden sonra oluşan eksternal apikal kök rezorpsiyonu ile ilişkilendirilir (Nieto-Nieto, Solano and Yañez-Vico, 2017).

2.6.1. Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonu Sürecini Etkileyen Mekanik Faktörler

Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini etkileyen mekanik faktörler; uygulanan kuvvetin şiddeti, tedavisi süresi, ortodontik diş hareketinin tipi, ortodontik kuvvetin dağılımı ve tedavi mekanikleri olarak sıralanabilir. Harry ve

Sims uygulanan kuvvet miktarının kök yüzeyinde stresi arttırdığını ve bu durumun kök rezorpsiyonunu hızlandırdığını bildirmektedir (Harry and Sims, 1982). Schwarz, 26 gr/cm² den fazla olan kuvvetlerin periodontal iskemiye neden olduğunu ve bu durumun kök rezorpsiyonuna yol açabileceğini belirtmektedir (Schwarz, 1932). Ortodontik tedavi süresi uzadıkça kök rezorpsiyonu riskinin arttığı bildirilmiştir (Roscoe, Meira and Cattaneo, 2015; Krishnan, 2017). Tüm hareket tiplerinde az da olsa kök rezorpsiyonu riski bulunmaktadır. İntrüzyon ve tork hareketlerinin kök rezorpsiyonu için en riskli hareket tipi olduğu belirtilmektedir (Brezniak and Wasserstein, 1993; Krishnan, 2017). Reitan, devrilme hareketinden kaynaklanan kök rezorpsiyon riskinin, translasyon hareketinden kaynaklanan kök rezorpsiyon riskinden daha fazla olduğunu bildirmektedir (Reitan, 1985). Diş hareketi tipinin kök rezorpsiyonu için kritik bir faktör olduğu belirtilmektedir. Ekstrüzyonun kök rezorpsiyonu oluşturma riskinin diğer hareket tiplerine göre daha az olduğu bildirilmektedir (Nakano, Hotokezaka, Hashimoto, Sirisoontorn, Arita ,2014; Han, Huang, Von den Hoff, Zeng and Kuijpers-Jagtman, 2005). Ortodontik diş hareketi oluşumunda sürekli kuvvetlerin aralıklı kuvvetlere göre etkin olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte, sürekli kuvvetlerin aralıklı kuvvetlere göre daha fazla kök rezorpsiyonu oluşturduğu bildirilmektedir (Brezniak and Wasserstein, 1993; Hall, 1972). Ortodontik tedavi mekaniğinin kök rezorpsiyonunda önemli bir rol oynadığı ifade edilmektedir. Hareketli apareylerin sabit mekaniklere göre daha az kök rezorpsiyonuna neden olduğu görüşü yaygındır. Beck ve Harris, Begg tekniği ile Edgewise tekniği arasında rezorpsiyon miktarı ve insidansı ile ilişkili olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmazken, McNab ve ark. Begg tekniği ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek kök rezorpsiyonu insidansı olduğunu bildirmektedirler. (Krishnan, 2017; Beck and Harris, 1994; McNab, Battistutta, Taverne, Symons, 2000)

Linge ve Linge, intermaksiller elastik kullanımının kök rezorpsiyonunu önemli ölçüde arttırdığını bildirmektedirler. Ankraj arttırmak için kullanılan Sınıf III elastiklerin mandibular birinci moların distal kökünde rezorpsiyonu arttırdığı belirtilmektedir (Linge and Linge, 1983). Kök rezorpsiyonu riski açısından değerlendirildiğinde çekimli ve çekimsiz tedavilerin bir farkı olmadığına yönelik çalışmalar bulunmakla beraber, çekimli tedavilerde çekimsiz tedavilere göre artmış

oranda rezorpsiyon riskinin bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (Sameshima and Sinclair, 2001; McFadden, Engstrom, Engstrom, Anholm, 1989; Maues, do Nascimento, Vilella Ode, 2015). Hızlı üst çene genişletmesi ve headgear kullanımının maksiller 1.molarlarda şiddetli kök rezorpsiyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Brezniak and Wasserstein, 1993; Hill, 1987). ‘Multi-loop edgewise archwire’ tekniğinin kök rezorpsiyonu için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Motokawa, Sasamoto, Kaku, Kawata and Matsuda, 2012).

2.6.2. Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonunu Etkileyen Biyolojik ve Sistemik Faktörler

Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini etkileyen mekanik faktörler; bireysel duyarlılık, genetik, yaş, cinsiyet, sistemik faktörler, beslenme, alkol ve sigara kullanımı, alveolar, kemik yoğunluğu, alerji ve dentisyonunun durumu olarak sıralanabilir. Bireylerin ortodontik tedavi altında olup olmadığını gözetmeksizin kök rezorpsiyon riskini belirlemede önemli bir faktör olarak kabul edilir (Pizzo, Licata, Guiglia and Giuliana, 2007). 1975 yılında Newman eksternal kök rezorpsiyonunun ailesel geçiş sergilediğini bildirmiştir. Bu bildiriden sonra genetik ile eksternal kök rezorpsiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sayısında artış gözlemlenmiştir (Newman, 1975). Al Qawasmi ve ark.’ları ortodontik olarak tedavi edilen bireylerdeki IL-1 β polimorfizminin eksternal kök rezorpsiyonu üzerindeki genetik etkide rol oynadığını ve IL-1 β allel 1’in eksternal kök rezorpsiyonu için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Gulden ve ark.’ları ise yaptıkları vaka kontrol çalışmasında IL-1 β allelleri arasında herhangi bir fark olmadığını bildirmişlerdir (Al-Qawasmi, Hartsfield, Everett, Flury and Liu, 2003; Gulden, Eggermann, Zerres, Beer and Meinelt, 2009). Iglesias ve ark.’ları IL-1RN tek nükleotid polimorfizmi rs419598’in allel TT’sinin eksternal kök rezorpsiyonu ile yüksek ve pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermişlerdir (Iglesias-Linares, Yañez-Vico, Ballesta-Mudarra, Ortiz-Ariza, Ortega-Rivera, 2012). IL-6 tek nükleotid polimorfizmi ile eksternal kök rezorpsiyonu arasında herhangi bir ilişki bildirilmemesine rağmen, araştırmalar ortodontik diş hareketi sırasında dişeti oluşu sıvısındaki IL-6 seviyesinin değiştiğini ve kök rezorpsiyon dokularında IL-6

seviyesinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilere sahip çok işlevli bir sitokin olarak IL-6, eksternal kök rezorpsiyonunda önemli bir rol oynayabilir (Guo, He, Gu, Liu and Chen, 2016).

Kök rezorpsiyonu sürecinde yer alan tüm dokular yaşlanmayla birlikte değişiklik gösterirler. Yaşlanmayla birlikte vasküleritesi azalan periodontal membran daralırken sement kalınlığı ve kemik yoğunluğu artar. Bu değişiklikler nedeniyle yetişkinlerde kök rezorpsiyonuna karşı duyarlılık daha fazladır (Brezniak and Wasserstein, 1993).

Kök rezorpsiyonu ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyet ve kök rezorpsiyonu arasında korelasyon gözlemlenmemekle beraber bazı çalışmalarda kök rezorpsiyonu insidansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (Brezniak and Wasserstein, 1993; Guo et al, 2016).

Endokrin hastalıklar ile kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Hipotiroidizm, hipopitüitarizm, hiperpitüitarizm, hiperparatiroidizm, hipofosfatami ve Paget hastalığı kök rezorpsiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Becks, 1939; Goldie and King, 1984; Goultschin, Nitzan and Azaz, 1982; Tangney, 1979; Smith, 1978). Goldie ve King 1984 yılında yayınladıkları makalelerinde, hipokalsemi nedeniyle kemik yoğunluğunda azalma olduğunu ve bu durumun ortodontik diş hareketini kolaylaştırırken aynı zamanda kök rezorpsiyonu insidansını azalttığını belirtmişlerdir (Goldie and King, 1984). Verna ve ark 2003 yılında yayınladıkları makalelerinde, hipertirodizmin ortodontik diş hareketi miktarını arttırdığı ancak kök rezorpsiyonu miktarını etkilemediğini bildirmişlerdir (Verna, Dalstra and Melsen, 2003).

Askorbik asidin (C vitamini) osteoklast stimülasyonundaki kritik rolü çeşitli araştırmalarla doğrulanmıştır. C vitaminin başlıca etkisi PDL üzerinedir. C vitamini, osteoklastların ömrünü ve proliferasyonunu artırır. C vitamini eksikliği, osteogenezi ve periodontal ligament organizasyonunu durdurur. Ortodontik tedavi sırasında C vitamini eksikliğinin doku üzerindeki etkisinden dolayı diş hareketini azalttığı gösterilmiştir. C vitamini eksikliği, ortodontik diş hareketi için önemli olan kollajen

liflerinin bozulmasını ve yenilenmesini engeller. İnsan vücudu C vitamini sentezleyemez. Ortodontik tedavi gören bireylerin kan seviyesinde istenilen C vitamini miktarı %17-75 arasında olmalıdır (Miresmaeili, Mollaei, Azar, Farhadian and Mani Kashani, 2015).

Diyetle alınan kalsiyum ve D vitamini, kök rezorpsiyonu etyopatolojisinde önemli bir biyolojik faktördür. Bielaczyc ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmalarında, kalsiyum ve D vitamininden eksik beslenen sıçanlarda ortodontik diş hareketinden sonra basınç bölgesinde kök rezorpsiyonu miktarının arttığını bildirmişlerdir (Bielaczyc and Golebiewska, 1997).

Aşırı alkol tüketimi, osteoklast rezorpsiyonunu arttırarak osteogenezi inhibe eder ve kemiğe zarar verir. Osteoklast rezorpsiyonunun artmasıyla kemik rezorpsiyonunda meydana gelen azalma nedeniyle ortodontik diş hareketinde yavaşlama olduğu bildirilmiştir (Yang, Wang, Li, Nie and Cui, 2020). Ortodontik diş hareketi, alveolar süreçte kemik rezorpsiyonu ve oluşumu içerdiğinden, ilgili yolaklarda yer alan herhangi bir maddeden etkilenebilir. Sigara dumanı ve nikotin, kemik hücrelerini ve kemik metabolizmasını etkiler. Kemik mineralizasyonunu inhibe ederek kemik yoğunluğunun azalmasına neden olurken osteoklast ve osteoklast benzeri hücrelerin oluşumunu arttırarak kemik yıkımını arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle, nikotin bağımlısı bireylerde ortodontik diş hareketi hızı ve kök rezorpsiyonunda artış bildirilmiştir (Arajuo, Rocha, Arajuo Johann and Pereira, 2018).

Alveolar kemik yoğunluğu ile kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda tartışmalı raporlar bulunmaktadır. Birçok araştırmacı, alveolar kemik ne kadar yoğunsa, ortodontik tedavi sürecinde o kadar fazla kök rezorpsiyonunun meydana geldiğini hipotezini savunurken; bazı araştırmacılar kemik yoğunluğunun kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketini etkilemediğini savunmuştur (Reitan, 1985; Hall, 1978, Remmelnick, 1984). Wainwright, kemik yoğunluğunun diş hareket hızını etkilediğini ancak kök rezorpsiyonunu etkilemediğini bildirmiştir (Wainwright, 1973).

Astım gibi alerjik bir durumda uyarılan inflamatuvar medyatörlerin çoğu kan damarı yoluyla taşınır. Ortodontik diş hareketi sırasında inflamatuvar medyatörler periodontal ligamentin ekstrasvasküler boşluğuna nüfuz eder. Bu nedenle alerjisi veya astımı olan bireylerde ortodontik tedaviden sonra kök rezorpsiyonu görülme olasılığının daha yüksek olduğuna dair hipotezler bulunmaktadır (Dos Santos, Bellini-Pereira, Medina and Normando, 2021).

Dişlerin kök rezorpsiyonuna eğilimleri birbirlerinden farklıdır. Ortodontik tedavi sonrası incelenen dişlerin hepsinde kök rezorpsiyonu kanıtı görülmesine rağmen çoğu çalışmada maksiller dişlerin mandibular dişlerden daha hassas olduğu bildirilmiştir. Maksiller kesici dişlerin kök yapıları ve kemik ve periodontal membran ilişkileri kuvvetleri apekse aktarma eğilimindedir. Bu nedenle kök rezorpsiyonundan en çok etkilenen dişler maksiller kesici dişlerdir. Maksiller ve mandibular kesici dişlerde kök rezorpsiyonu görülmemesi durumunda, diğer dişlerde belirgin kök rezorpsiyonu oluşma ihtimalinin düşük olduğu bildirilmiştir (McFadden et al., 1989; Phillips, 1955; Massler and Perreault, 1954; DeShields, 1969; Goldson and Henrikson, 1975).

2.6.3. Ortodontik Tedaviden Bağımsız Meydana Gelen ve Kök Rezorpsiyonunu Etkileyen Faktörler

Ortodontik tedaviden bağımsız meydana gelen ve kök rezorpsiyonu sürecini etkileyen faktörler; bleaching uygulamaları, yaş, endodontik tedavi, kötü ağız alışkanlıkları ve periodontal hastalık olarak sıralanabilir. Bleaching uygulamaları kök rezorpsiyonu riskini arttırabilir. Ancak vital diş beyazlatma sonrası çoklu kök rezorpsiyonu nadir görülen bir durumdur (Zimmerli, Jeger and Lussi, 2010; Velloso, de Freitas, Alves, Silva and Barboza, 2017). Ortodontik tedavi olmasa bile yaşla birlikte kök rezorpsiyon insidansı artmaktadır (Massler and Malone, 1954). Kanal tedavisi yapılmış dişlerin artan dentin sertliği ve yoğunluğu nedeniyle kök rezorpsiyonuna daha dirençli olduğu öne sürülmüştür (Brezniak and Wasserstein, 1993). Tırnak yeme ve dil itimi kök rezorpsiyonu oluşumunda risk faktörüdür. Periodontal hastalıklar ve patolojik lezyonlar kök rezorpsiyon riskini arttırır (Rupp, 1995).

2.7.İlaçların Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonu Üzerine Etkileri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilaç, fizyolojik sistemlerin ve patolojik durumların değişimini sağlamak veya araştırmak için alıcının yararına olan herhangi bir madde veya ürünü olarak tanımlanmıştır. Ortodontik tedavi esnasında ağrıyı azaltmak, temporomandibular eklem (TME) problemlerini gidermek ve bazı enfeksiyonlarla savaşmak için ilaçlar reçete edilir (Diravidamani, Sivalingam and Agarwal, 2012).

Ortodontik tanı ve tedavi planlaması yapılırken, klinik muayene ve tanı kayıtlarının yanı sıra dikkatli bir tıbbi öykü de gereklidir. Hastanın kullandığı ilaçlar, genel sağlık durumunu değerlendirmemize katkı sağlamakla beraber ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerinde olası etkileri olması açısından da önemlidir. İlaçlar, ortodontik diş hareket hızını olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilir (Makrygiannakis, Kaklamanos and Athanasiou, 2018; Karthi, Anbuslevan, Senthilkumar, Tamizharsi and Raja, 2012).

Ortodontik tedavide ağrı kesici olarak kullanılan en yaygın ilaç grubu non steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)'dir. Bu ilaçlar, hücresel plazma membranında prostaglandinlerin (PG) arasıdonik asitten dönüşümünü modüle eden enzim siklooksijenazın (COX) inhibisyonu ile işlev görür. PGE₁ ve PGE₂ gibi PG'lerin kemik rezorpsiyonunda önemli görevleri vardır. COX₁ ve COX₂ olmak üzere iki tür COX izoformu tanımlanmıştır. COX₁, doku homeostazında görevlidir. COX₂, sitokinler tarafından uyarılır ve inflamasyon gelişimini sağlar (Karthi et al., 2012).

Asetil salisilik asit (aspirin), diklofenak, indometazin, ibuprofen, flurbiprofen, naproksen, selekoksib ve asetaminofen gibi NSAİİ'lerin alt grupları, ortodontik tedavi sırasında ağrı kesici olarak kullanılabilir. Aspirin, indometazin ve naproksen her iki COX türünü de baskılayarak PG sentezini etkili bir şekilde inhibe eder. Asetaminofen ise PG'leri inhibe etmeden ağrıyı baskılar ve ortodontik diş hareketini etkilemez. Bu sebeple ortodontik ağrıyı hafifletmek için tercih edilen ilaç grubu asetaminofendir (Karthi et al., 2012).

2.8.Psikostimulanlar

Psikostimulanlar, monoamin geri alım taşıyıcılarına karşı yüksek bir afinitesi olan ve santral sinir sistemini uyaran ilaçlardır (Berquist and Fantegrossi, 2018). Psikostimulanların dünya çapında yaygın ve artan kullanımı, çok sayıda fiziksel ve zihinsel problemi beraberinde getirmesi nedeniyle büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Kokain, metamfetamin/amfetamin, 3,4- metilendioksimetamfetamin (MDMA) gibi maddelerin yanı sıra dekstroamfetamin ve metilfenidat gibi uyarıcılar da psikostimulan sınıfına girmektedir (Lappin and Sara, 2019).

Psikostimulanlar, monoamin geri alım taşıyıcılarını engelleyebilirler veya bu taşıyıcılarda substrat/salgılayıcı görev alabilirler. Dopamin taşıyıcısı (DAT) üzerindeki dopaminerjik, norepinefrin taşıyıcısı (NET) üzerindeki noradrenerjik ve seratonin taşıyıcısı (SERT) üzerindeki seratonerjik aktiviteyi etkileyebilirler. Kokain; DAT, NET ve SERT'na karşı seçici olmayan, pasif bir geri alım inhibitörüdür. Metamfetamin/amfetamin ve MDMA ise bu taşıyıcılarda substrat/salgılayıcı işlev görmektedir (Berquist and Fantegrossi, 2018).

Psikostimulanlar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan bireylerde en çok tercih edilen ilaç grubudur. Hastaların yaklaşık %90'ı, DEHB'li çocukların ise %73-77'si psikostimulan ilaçlara yanıt verirler (Faraone, 2018; Çetin, Pehlivan Türk, Ünal, Uslu ve İşeri, 2008).

2.8.1.Metilfenidat

Metilfenidat; iki kiral merkezli, farmakokinetik yarı ömrü 2-3 saat ve etki süresi 1-4 saat olan kısa etkili bir psikostimulandır. Ağız alımından yaklaşık 2 saat sonra maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşır. Gastrointestinal sistemden rahatça emilir ve beyne geçişi kolaydır (Kimko, Cross and Abernethy, 1999).

DEHB, çocukluk çağında en sık görülen psikopatolojilerden biridir. DEHB'nin etyolojisi multifaktöriyel olup genetik ve çevresel etkenler (annenin hamilelik döneminde sigara veya alkol kullanması, erken doğum vb.) rol oynamaktadır. Hiperaktivite, dürtüsellik ve gelişimsel dikkat eksikliği temel

belirtileridir. Bu belirtiler çocukların; okul görevlerinde, sosyal yaşantılarında ve günlük faaliyetlerinde önemli hasarlara yol açabilir. Bu nedenle DEHB'nin erken tanı ve tedavisi çok önemlidir (Shirafkan, Mahmoudi-Gharaei, Fotouhi, Mozaffarpur, Yaseri and Hoseini, 2020).

DEHB'nin ağırlıklı olarak hiperaktivite, ağırlıklı olarak dikkatsizlik ve bu iki tipin kombinasyonu olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. DEHB'ye sıklıkla zihinsel ve davranışsal bozukluklar eşlik etmektedir (Shirafkan et al. 2020; Sharma and Couture, 2014).

DEHB'nin tedavisi; davranış terapisi, ilaç tedavisi veya bunların kombinasyonundan oluşur. DEHB tedavisinde en çok kullanılan ilaç grubu metilfenidattır (Sharma and Couture, 2014; Safer, Zito and Fine, 1996). Metilfenidatın günlük alımda tavsiye edilen oral doz miktarı 0.25-1 mg'dır (Volkow, Wang, Fowler, Gatley and Logan, 1998). İlacın dozu klinik olarak bireyin yanıtına göre belirlenir. İlaç dozunun maksimum fayda sağlarken minimum yan etki göstermesi için titre edilmesi önerilmektedir (Ching, Eslick and Poulton, 2019). Metilfenidatın diğer psikostimülanlara göre emiliminin yavaş, fiziksel zarar verme olasılığının düşük, vücuttan atılımının kolay ve başka ilaçlarla etkileşiminin az olması nedeniyle daha çok tercih edildiği görülmektedir (Sharma and Couture, 2014).

Metilfenidat, hücre dışı dopamin ve norepinefrin miktarını artırır. DAT ve NET'i bloke ederek dopamin ve norepinefrinin geri alımını engeller. DAT, metilfenidatın ana hedefidir. DAT geni ise DEHB ile ilişkilidir. DEHB'ye sahip bireylerin beyin striatumlarında anormal derecede DAT geni seviyeleri saptanmıştır. Metilfenidatın DAT'ı etkilemesiyle DEHB semptomlarında azalma görülmektedir (Madras, Miller and Fischman, 2005; Volkow, Fowler, Wang, Ding and Gatley, 2002).

2.8.1.1 Metilfenidatın Yan Etkileri

Tedavi için uygulanan ilacın veya yöntemin kullanım amacı dışında sebep olduğu olumsuz etkiye yan etki denir (Akıcı ve Şardaş, 2009). Metilfenidatın en sık

görülen yan etkileri uykusuzluk ve sinirlilik halidir. Aşırı doz metilfenidat kullanımında ise taşikardi, hipertansiyon, hipertermi, aritmi ve daha ciddi akut tehlikeler görülebilir (Shellenberg, Stoops, Lile and Rush, 2020).

Metilfenidatın kemik homeostazını etkileyerek büyüme gelişimi baskıladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Komatsu, Thanos, Mary, Janda and John, 2012; Batterson, Southard, Dawson, Staley and Qian, 2005). İlacın kemik homeostazındaki etkisi göz önüne alındığında diş hareketini de etkileyebileceği bildirilmiştir (Aghili et al., 2017).

Metilfenidat, kas ve iskelet sistemini olumsuz yönde etkileyerek çocuklarda büyüme yetersizliği ve osteopeniye neden olabilir. Anoreksiya ve iştahsızlık metilfenidatın yan etkileri arasında sayılmaktadır. Bu yan etkilerin büyüme eksikliği ve osteopeniye neden olduğu düşünülse de metilfenidat, osteoklastlar ve leptin metabolizması üzerinde doğrudan etkilidir ve kemik rezorpsiyonunu artırır. Kemik yoğunluğundaki azalma hem akut travma sonucu oluşan kemik kırığı miktarını hem de stres kırığı miktarını arttırabilir (Ben-Ami, Ankory, Kadar, Rotman and Snir, 2018).

Çürük, eksik ve dolgulu dişlerin toplamını göstermek için DSÖ tarafından DMFT (Decay-Missing-Filling Teeth) indeksi tanımlanmıştır (Becker, Levin, Shochat and Einy, 2017). DEHB olan çocuklarda DMFT indeksi sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir (Hidas, Noy, Birman, Shapira and Matot, 2011). Bazı çalışmalarda metilfenidatın tükürük akış hızını azaltarak ağız kuruluğuna neden olduğu bildirilmişken (Friedlander ,2006; Pataki Carlson, Kelly, Rapport and Biancaniello, 1993), bazılarında tükürük akış hızını etkilemediği bildirilmiştir (Friedlander and Friedlander, 1992).

DEHB olan çocuklarda, uykuda solunum bozukluğu ve obstrüktif uyku apnesi gibi uyku ile ilgili solunum bozuklukları sıklıkla görülür. Çocuklarda obstrüktif uyku apnesi; lenfoid dokuların aşırı büyümesi, hava yolu inflamasyonu ve üst solunum yolu hacminin azalmasına neden olan kraniofasiyal deviasyonlar gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Horlama ve sık uyanma obstrüktif uyku apnesinin başlıca semptomlarıdır. Ayrıca, obstrüktif uyku apnesi olan çocuklarda dilin daha aşağıda

konumlandığı bildirilmiştir. Bu nedenlerle, obstrüktif uyku apnesi olan çocuklarda yan çapraz kapanış prevelansı daha yüksektir (Andersson, Sonnesen, 2018).

2.9.Ortodontik Diş Hareketi ve Kök Rezorpsiyonunun Tanısında ve Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Kök rezorpsiyonunun tanısı ve değerlendirilmesinde; radyografiler (Ketcham, 1929; Ahuja, Mhaske, Mishra, Bhardwaj and Dwivedi, 2017), taramalı elektron mikroskobu (SEM) (Kvam, 1972), ışık mikroskobu (Reitan, 1974; Aghili et al., 2017,) ve bilgisayarlı tomografi (BT) (Wang, Yang, Zhang, Luo and Zheng, 2017) gibi teşhis araçlarından yararlanılır.

Ortodontik tanı ve tedavi planlamasında radyografiler önemli bir yere sahiptir. Konvansiyonel panoramik filmler tedavi öncesi rutin olarak alınmaktayken günümüz teknolojisiyle beraber bu filmlerin dijital halleri de elde edilebilmektedir. Benzer bir gelişim sefalometrik radyografilerde de görülmektedir. Sefalometrik radyografiler tedavi öncesi rutin olarak alınmaktayken gelişen teknolojiyle birlikte yazılım destekli sefalometrik incelemeler ve üç boyutlu görüntü analizleri de yapılabilmektedir (Tanna, AlMuzaini and Mupparapu, 2021).

Kök ucunda oluşan lezyonların iki boyutlu olarak görüntülenmesinde periapikal radyografi sıklıkla kullanılır (Tsai, Torabinejad, Rice and Azevedo, 2012). Hastanın daha az radyasyona maruz kalması, koltukta geçirdiği zamanın azalması, eklemler de dahil olmak üzere yüzünün alt yarısının tamamının bir filmde gözlemlenebilmesi panoramik filmin avantajlarıdır. Bununla birlikte, panoramik filmlerde büyütme oranı %20-35 arasındayken periapikal filmlerde büyütme oranı %5'ten daha azdır. Ayrıca, periapikal radyografilerde panoramik radyografilere göre distorsiyon miktarı daha azdır. Bu nedenlerle; genel teşhis için panoramik radyografi yeterliyken, periapikal patolojilerin değerlendirilmesinde periapikal radyografi tercih edilir (Sameshima and Asgarifar, 2001). Hem periapikal radyografi hem de panoramik radyografi iki boyutta bilgi verdiği için bukkal ve lingual defektlerin izlenmesi mümkün değildir (Brezniak and Wasserstein, 2002).

BT, üç boyutlu görüntü sağlaması nedeniyle en doğru radyografik teşhis aracı olarak kabul edilir (Wihokrat, Vorakulpipat, Manosuthi and Waikakul, 2021). Kök rezorpsiyonu üç boyutlu topografik bir değişiklik olduğu için panoramik ve periapikal radyografiler gibi iki boyutta bilgi veren radyografilerin ölçümünde sınırlamalar vardır. Buna karşın BT, kök rezorpsiyonu teşhis ve ölçümünde daha net sonuçlar verir (Li, Deng, Mei, Li and Zhang, 2020).

Kök rezorpsiyonu teşhisinde, radyografik incelemelere ek olarak histolojik incelemeler de yapılabilir. Histolojik kesitler alınarak ışık mikroskopisi altında kök rezorpsiyonu miktarı ve alveol kemiğin yapısı değerlendirilebilir (Liao and Chang, 1990).

Tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP), osteoklastlarda bol miktarda bulunur ve osteoklastlar için sitokimyasal bir belirteçtir (Cole and Walters, 1987). Kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketi sırasında bölgede gözlenen osteoklast, sementoklast ve odontoklast gibi yıkıcı hücrelerin olgun formları tarafından yüksek oranda TRAP salgılanır (Ben-David, Srouji, Shapira- Schweitzer, Kossever and Ivanir, 2013). Son dönemlerde ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu miktarının belirlenmesinde TRAP boyama ile ışık mikroskobu altında inceleme sıklıkla yapılmaktadır (Moutsatsos, Turgeman, Zhou, Kurkalli and Pelled, 2001).

SEM, odaklanmış elektron demeti ile yüzey taraması yaparak apikal kök yüzeyinin tamamını değerlendirmemizi sağlayan elektron mikroskobu tipidir. Yalnızca kısmi bir görünüm veren ve diğer düzlemlerde rezorpsiyon alanlarını gözden kaçırabildiğimiz histolojik kesitlere göre daha güvenilirdir (Malueg, Wilcox and Johnson, 1996).

Kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketinin değerlendirilmesi için kullanılan birçok yöntem bulunmasına rağmen altın standart mikro bilgisayarlı tomografi (Mikro BT) sistemidir.

2.9.1.X-Işını Mikro Tomografisi (Mikro BT)

Mikro BT, kök ucunu incelemek için en önemli ve doğru araçtır. Bilgisayarlı tomografi ile 1-2 mm kalınlıkta kesitler alınabilirken Mikro BT sayesinde mikrometre (μm) cinsinden kesitler elde edilebilmektedir (Lin, Fu, Ren, Yang and Duan, 2021). Mikro BT taramasında, kendi etrafında 180° veya 360° dönen nesneden seri kesitsel görüntüler alınır. Kesitsel görüntüler birleştirilip düzeltildikten sonra üç boyutlu modeller elde edilir.

Mikro BT, diş hekimliğinde; kök kanalının morfolojisi, kök kanal preparasyonunun değerlendirilmesi (Rhodes, Ford, Lynch, Liepins and Curtis, 1999), kök kanal dolum miktarının belirlenmesi (Nhata, Machado, Vansan, Batista Sidney and Rosa, 2014), implant kalınlığının ölçülmesi, implant çevresindeki kemik kalınlığının ölçülmesi (Kim, Choi, Li, Kim and Ko, 2008) ve dişlerin mineral konsantrasyonunun belirlenmesinde (Neves, Coutinho, Vivan, Cardoso and Jaecques) kullanılır. Ayrıca, son yıllarda trabeküler ve kortikal kemik morfolojisini değerlendirmek için mikro BT kullanımı yaygınlaşmıştır (Bouxsein, Boyd, Christiansen, Guldverg and Jepsen, 2010).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Planlanması ve Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamız; randomize, prospektif ve kontrollü hayvan deneyi olarak planlanmıştır. Örneklem büyüklüğü gücün %95, alfa düzeyinin 0.05, etki büyüklüğünün 3.269 olduğu power analizinde kök rezorpsiyonunun dağılımı için G Power Software Version 3.1.9.2'ye göre 5 olarak belirlenmiştir. Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (İÜ HADYEK) 08.12.20 tarihli ve 66430 sayılı onayı ile etik olarak uygun görülmüştür.

Çalışmamızda kullanılan deney hayvanları, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü tarafından temin edilmiş ve hayvanların bakımı İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvarlarında yapılmıştır. Sıçanlar standart deney kafesleri içerisine bir kafeste en fazla 4 sıçan olacak şekilde konulmuştur. Aydınlatma için gündüz gün ışığından faydalanılmıştır ve hayvanlar gece karanlıkta tutulmuştur. Hayvan odasında sıcaklık 22 ± 1 °C, nem oranı %40-60 arasında olacak şekilde ayarlanmıştır. Sıçanlar ad libitum, saf su ve standart sıçan yemi ile beslenmiştir. Kafesler her gün muntazam olarak temizlenmiştir. Gün içerisinde iki kez oda havalandırılmıştır. Kafes içerisine doğrudan ışık girmemiş olup ışık şiddeti 40 lüks olarak ayarlanmıştır.

Çalışmamızda 30 adet 6 haftalık Wistar albino erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar 100-150 gr. ağırlığında seçilerek rastgele 10'arlı 3 ana gruba ayrılmıştır. Sıçanların gruplandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.



Resim 1: Sıçanların kafes içerisindeki görüntüsü

Tablo 2: Deney Gruplarının Oluşturulması

GRUP ADI	SAYI	DENEY GRUBUNA UYGULANACAK İŞLEMLER
SF	10	Serum fizyolojik grubu
SF-30	5	30 gün boyunca serum fizyolojik verilen grup
SF-44	5	30 gün serum fizyolojik verildikten sonra 14 gün ODH gerçekleştirilen grup
MSD	10	Metilfenidat Sabit Doz Grubu
MSD-30	5	30 gün boyunca Sabit doz metilfenidat verilen grup
MSD-44	5	30 gün boyunca sabit doz metilfenidat verildikten sonra 14 gün ODH gerçekleştirilen grup
MAD	10	Metilfenidat Artan Doz grubu
MAD-30	5	30 gün boyunca artan doz metilfenidat verilen grup
MAD-44	5	30 gün boyunca artan doz metilfenidat verildikten sonra 14 gün ODH gerçekleştirilen grup

Çalışmanın deneysel aşamaları; İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvarlarında yapılmıştır. Deneklerin Mikro-BT taramaları İstanbul Üniversitesi 3 Boyutlu Tıbbi ve Endüstriyel Laboratuvarında (3B TETLAB) gerçekleştirilmiştir. İmmunohistokimyasal incelemeler ise Biruni Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

3.2.Deney Gruplarına Uygulanacak İşlemler

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

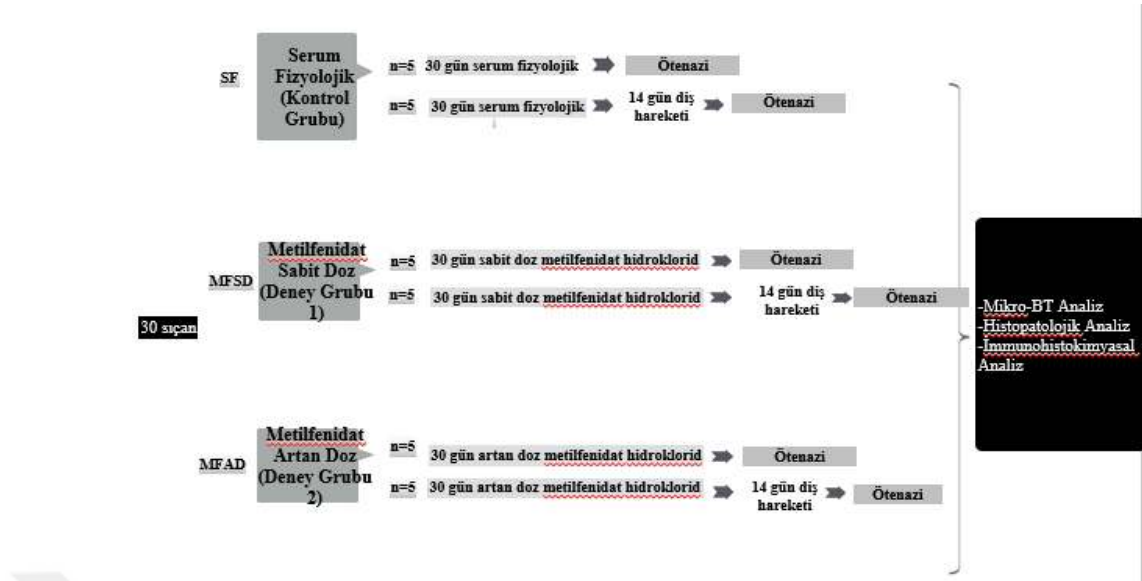
Bu grubumuzda ilaç kullanılmadan ortodontik kuvvet uygulamasının diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır ve 10 adet sıçana 30 gün boyunca günlük 5 ml/kg serum fizyolojik çözeltisi gavaj yoluyla verilmiştir. Deneyin 31.gününde 5 adet sıçan sakrifiye edilmiş olup kalan 5 adet sıçanın sağ 1.molar dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmış ve deney sonuna kadar serum fizyolojik çözeltisi verilmiştir. Ortodontik kuvvet uygulamasını takiben 14.günde kalan 5 adet sıçan sakrifiye edilmiştir.

3.2.2.Metilfenidat Sabit Doz Grubu (Grup 2)

Bu grubumuzda sabit doz metilfenidatın ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır ve 10 adet sıçana 30 gün boyunca günlük 3 mg/kg metilfenidat çözeltisi gavaj yoluyla verilmiştir. Deneyin 31.gününde 5 adet sıçan sakrifiye edilmiş olup kalan 5 adet sıçanın sağ 1.molar dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmış ve deney sonuna kadar sabit dozda metilfenidat çözeltisi verilmiştir. Ortodontik kuvvet uygulamasını takiben 14.günde kalan 5 adet sıçan sakrifiye edilmiştir.

3.2.3.Metilfenidat Artan Doz Grubu (Grup 3)

Bu grubumuzda artan doz metilfenidatın ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır 10 adet sıçana 1. ve 8.günler arası 3 mg/kg, 9. ve 16. Günler arası 6 mg/kg, 17. ve 24.günler arası 9 mg/kg, 25. ve 30.günler arası ise 12 mg/kg metilfenidat gavaj yoluyla verilmiştir. Deneyin 31.gününde 5 adet sıçan sakrifiye edilmiş olup kalan 5 adet sıçanın sağ 1.molar dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmıştır. Kalan 5 adet sıçana sakrifiye edilene kadar günlük 12 mg/kg metilfenidat gavaj yoluyla verilmiştir. Ortodontik kuvvet uygulamasını takiben 14.günde kalan 5 adet sıçan sakrifiye edilmiştir.



Resim 2: Çalışma Gruplarının Sınıflandırılması ve Uygulanan İşlemler

3.3. Metilfenidat Solusyonunun Hazırlanması

Deney gruplarındaki ilaç dozları aşağıdaki formüle göre belirlenmiştir;

$$\text{İnsan Dozu} = \frac{\text{Sıçan Dozu} \times \text{Sıçan Dönüştürme Faktörü}}{\text{İnsan Dönüştürme Faktörü}}$$

Çalışmamızda farklı deney gruplarına günlük olarak 3 mg/kg, 6 mg/kg, 9 mg/kg ve 12 mg/kg metilfenidat uygulaması yapılmıştır.

Çalışmamızda sıçanların ağırlıkları her gün gavaj yapılmadan hemen önce ölçülmüştür. 10 ml su içerisinde 20 mg metilfenidat bulunan çözelti hazırlanmış ve sıçanların ağırlığına uygun doz gavaj yoluyla verilmiştir. Yaklaşık 150 gram olan ve sabit doz metilfenidat grubunda bulunan sıçanlara günlük 0,25 ml çözelti gavaj yoluyla verilirken; yaklaşık 150 gram olan ve artan doz metilfenidat grubunda bulunan sıçanlara değişken olarak günlük 0,25 ml, 0,50 ml, 0,75 ml ve 1 ml çözelti gavaj yoluyla verilmiştir.

Metilfenidatın (Ritalin, Novartis) 10 mg tablet şeklinde piyasa formu bulunmaktadır. Ritalin, suda çözünebilen bir ilaçtır. Ritalin 10 mg tablet vorteks yardımıyla suda çözölmüştür. İlaç günlük olarak hazırlanmış olup insölin enjektörü kullanılarak sıçanlara gavaj yoluyla verilmiştir.



Resim 3: Ritalini suda homojen olarak çözünməsi için kullandığımız vortex V-1 plus cihazı.



Resim 4: Ritalinin suda çözünməsi.



Resim 5: Hazırlanan solüsyonun görüntüsü.



Resim 6: Sıçanlara gavaj yoluyla metilfenidat solüsyonunun verilmesi.

3.4.Ortodontik Kuvvet Uygulanması

Sıçanlara uygulanan tüm işlemler genel anestezi altında gerçekleştirilmiş olup anestezi için intraperitoneal 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar %10, Pfizer, USA) ve 10 mg/kg ksilazin hidroklorid (Xylazin Bio %2, Bioveta, Çekya) kombinasyonu kullanılmıştır. Sıçanların ağız içi uygulamalarında yeterli ağız açıklığını sağlamak, başı uygun konuma getirmek ve yumuşak dokuların ekartasyonu için özel tasarlanmış ağız ekartörü kullanılmıştır. Sıçanların sağ maksiller 1.molar ile 2.molar dişleri arasındaki gingival embraşürlerinden 0,010” ligatür teli geçirilmiş ve 1. molar dişin etrafına bağlanıp kompozitle sabitlenmiştir. Sıçanların sağ maksiller 1.molar dişlerinin 12-14 mm mezialine çapı 1.2 mm uzunluğu 4 mm özel olarak üretilmiş minividalar (Osmed Dental, İstanbul) yerleştirilmiştir. Minividalar sağ maksiller

kesici dişlerin distaline, maksiller kemikle 45° açı yapacak şekilde ve alveolar kemiğin 1.5 mm içerisine konulmuştur. Minividanın etrafı çelik ligatür teli ile sarılmıştır. Sağ maksiller 1.molar ile 2.molar diş arasından geçen çelik ligatür teli ile minividanın etrafındaki çelik ligatür teli arasına 50 gramlık kuvvet uygulayacak şekilde 6 mm eyeletli Ni-Ti kapayıcı sarmal yay (Ni-Ti Closed Coil Spring, American Orthodontics, USA) konulmuştur. Kapayıcı yayın uyguladığı kuvvet, kuvvet ölçer yardımıyla ölçülmüştür. 1.molar dişin etrafındaki çelik ligatür telinin diştten ayrılmasını önlemek için self etch bonding (Gluma Self Etch Bond, Kulzer GmbH, Hanau, Germany) ve akışkan kompozit (Han fil flow, Nanobased Light Curing Flowable Composite Resin, Han Dae Chem., Belgium) kullanılmıştır.

Minivida yerleştirilmesi ve kuvvet uygulaması tamamlandıktan sonra, deney hayvanlarının takibine başlanmıştır. Minivida kaybı yaşayan sıçanlar hemen anesteziye alınmıştır ve sağ maksiller 1.molar dişlerine aynı prosedür uygulanarak ortodontik kuvvet uygulaması yapılmıştır.



Resim 7: Minivida yerleştirilmesi ve 1.molar diştten çelik ligatür geçirilmesi esnasında kullanılan ağız ekartörünün uygulanması.



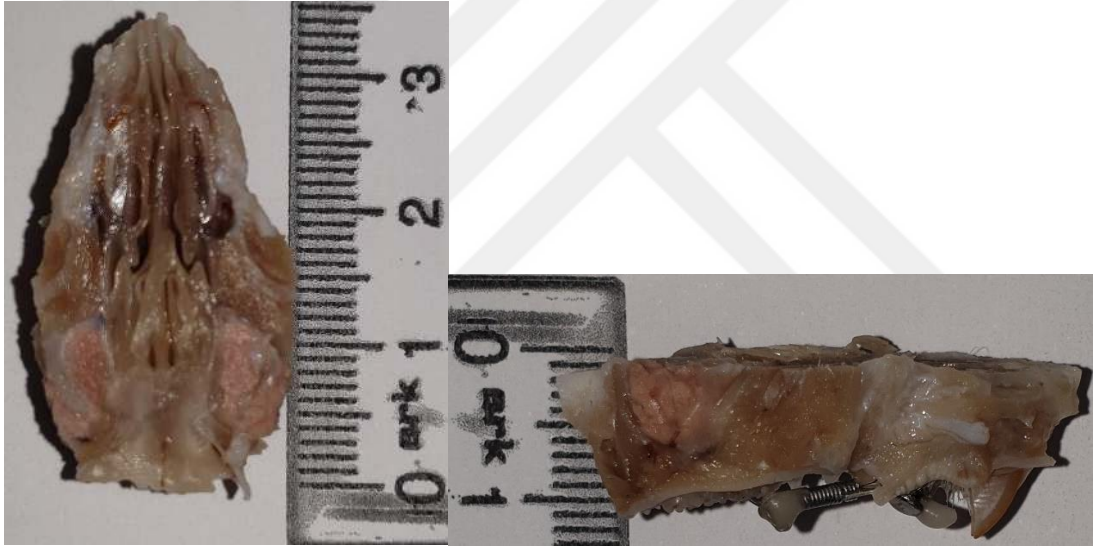
Resim 8: Minivida yerleştirilmesi ve 1.molar dişin etrafının çelik ligatür tel ile sarılması.



Resim 9: Maksiller 1.molar ile 2.molar diş arasından geçen çelik ligatür teli ile minividanın etrafındaki çelik ligatür teli arasına kapayıcı sarmal yay uygulaması.

3.5.Örneklerin Elde Edilmesi

Deney bitiminde tüm gruptaki sıçanlar anesteziye alınmıştır. Anestezi sonrası göğüs kafesleri açılarak kalplerinden ponksiyonla 5 ml kan alınıp sakrifiye edilmiştir. Tüm gruplarda sakrifiye edilen sıçanların kafaları vücutlarından keskin bir makas yardımıyla ayrılmış daha sonrasında maksilla ve mandibula diseke edilip %10'luk formolde fikse edilmiştir. Bu aşamada sıçanların 1.molar dişlerinde bulunan çelik ligatür teli ile minividalar çıkarılmıştır. Tüm gruplarda elde edilen örneklerin mikro-BT görüntüleri İstanbul Üniversitesi 3 Boyutlu Tıbbi ve Endüstriyel Laboratuvarında (3B TETLAB) incelenmiştir. Mikro BT sonrası immunohistokimyasal incelemeler ise Biruni Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.



Resim 10: Mikro BT taraması öncesi örneğimizin küçültülmüş halinin görüntüsü.

3.6.Örneklerin Mikro-BT Taramaları ve Görüntülerin Analizi

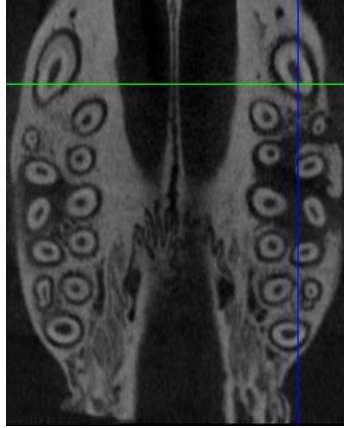
Örneklerin tamamı 50 kV güç ve 100 μ A akım ile çalışan Skyscan Mikro-BT cihazına tarama için yerleştirilmiştir (Resim 2). 1,3 megapiksel kamera yardımıyla, örneklerin her birinden 17 μ m piksel boyutunda 1304x1024 piksel çözünürlüğünde kesitler elde edilmiştir. Örneklerin taranmasında 0,5 mm Al filtresi kullanılmıştır.

Taramalar vertikal ekseninde 360° dönme açısı, 1400 ms kamera ekspozür zamanı ve 0.6° dönme aralığı ile gerçekleştirilmiştir.

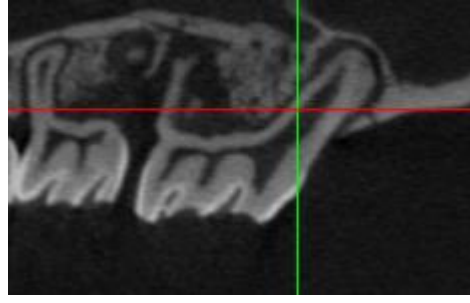
Mikro BT taraması ile elde edilen görüntüler, NRecon (v.1.7.5.4. Bruker-micro CT) yazılımında gerekli artifakt düzenlemeleri yapılarak rekonstrükte edilmiştir. Ölçümlerin yapılabilmesi için CTAn (v.1.20.3.0, Bruker Micro CT, 2012) programı kullanılmıştır. Örneklerin tamamının 1.molar diş ile 2.molar diş arasındaki mesafe ölçümü CTAn programında yapılmıştır. Her bir örnekte, 1.molar dişin mesiobukkal kökünün toplam rezorpsiyon hacmi üç boyutlu olarak ölçülmüştür.



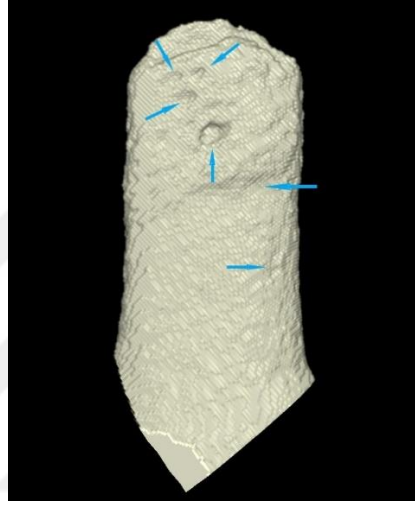
Resim 11: Mikro-BT Cihazı (SKYSCAN 1174, Belçika, 2015)



Resim 12: X-Y ekseninde sıçanların molar dişlerinin Mikro BT görüntüsü.



Resim 13: Z-Y ekseninde sıçanların 1.molar ile 2.molar dişi arasındaki mesafenin ölçümü.



Resim 14: Mikro-BT’de ölçülen rezorpsiyon alanlarının görüntüsü.

3.7.Örneklerin Histomorfometrik İncelenmesi

Hayvanların maksillaları orta hattan longitudinal olarak iki eşit parçaya ayrılmış ve işlem görmüş olan sağ maksilla ışık mikroskopik incelemeler için %4'lük tamponlanmış nötral formaldehit (Atabay Kimya, İstanbul) ile 24 saat fikse edildikten sonra sırasıyla %70, %90, %96 ve %100'lük yükselen etanol serilerinde (Merck) bekletilerek dehidratasyon işlemi uygulanmıştır. Dokular şeffaflaştırma işlemi için 3x5 dk toluolde (Riedel-de Haën) bekletildikten sonra infiltrasyon işlemi için 56 °C'lik etüv içerisinde, yumuşak parafin (46-48 °C) ve sert parafin (56-58 °C)'de 45'er dakika bekletilmiştir. Rutin doku takibi tamamlanan maksillalar, sert parafin içerisine gömülmüş ve kalıpların oda ısısında sertleşmesi beklenmiştir. Parafin blok haline getirilen doku örneklerinden mikrotom aracılığı ile 5 µm kalınlığında seri kesitler alınmış ve pozitif şarjlı lamalar (Thermo Scientific, USA)

üzerine yapıştırılmıştır. Deparafinizasyon ve hidrasyon işlemlerinden sonra örneklerle, histomorfometrik incelemeler için Hematoksilen&Eozin (H&E) boyası uygulandı. Diş hareketinin hesaplanması için alınan longitudinal kesitlerin, Nikon DS-Fİ2 kamera ataçmanlı Nikon Eclipse E200 ışık mikroskopi kullanılarak x2 büyütmede fotoğrafları çekilmiştir. Çekilen fotoğraflar İmage J-Win64 programı kullanılarak 1. Molar ve 2. Molar diş arasındaki mesafe ölçülmüştür. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.



Resim 15: Fiksasyon sonrası sıçan maksillası görüntüsü.



Resim 16: Parafin blok haline getirilen dokuların görüntüsü.

3.7.1.Hematoksilen Eozin Boyama Prosedürü

Parafin dokulardan alınan kesitler ksilol içerisinde 2 saat bekletilip deparafinize edilmiştir. Deparafinizasyon sonrası dokular inen etanol serisinde 5'er dakika bekletilerek ile hidrasyon sağlanmıştır. Hidrasyon sonrası dokular distile su ile çalkalanıp üzerlerine hematomoksilen boya damlatılmış ve 15 dakika beklenmiştir. Hematomoksilen boyama sonrası dokular akarsu altında yıkanıp farklılaştırma işlemi için %1'lik asit-alkol çözeltisiyle çalkalanmıştır. Çalkalanan dokular morartma işlemi için akarsu altında 10 dakika yıkanmış ve üzerlerine eozin boya damlatılıp ile 1-3 dakika beklenmiştir. Dokular tekrardan akarsu altında yıkanmış ve dehidrasyon işlemi için yükselen etanol serisinde 5'er dakika bekletilmiştir. Dehidrasyon sonrası dokular ksilol ile şeffaflaştırılmış ve entellan ile kapanmıştır.

3.8.İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Doku örneklerinde, hücre ve doku antijenlerini göstermek amacı ile işaretlenmiş monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılarak Streptavidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal boyama işlemi uygulanmıştır.

İmmünohistokimyasal incelemeler için parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere VEGF (Vasküler Endotelial Growth Factor) (Santacruz Biotechnology, SC-53462), OPG (Thermo Fisher, PA586053), RANK (Thermo Fisher, PA588904) ve RANKL (Thermo Fisher, MA516156) primer antikorları uygulanmıştır. Her bir hayvan için random 5 alandan x40 büyütmede fotoğraf çekilmiştir. Çekilen fotoğraflarda Image-J programında boyanma yoğunluğu ölçüldü. Elde edilen veriler, Kruskal Wallis testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen immünohistokimyasal boyamalar görsel yanlılıktan kaçınmak amacıyla görüntü işleyen bir program (Image-J 1.53q) aracılığıyla skorlanmıştır. Geleneksel yöntemler görüntülerin yoğunluğunun geniş bir skalada puanlanması ile sağlanmaktadır. Dijital yöntemler her kesitin boyanma yoğunluğu için nicel bir değer sunar ve bu değerler istatistiksel olarak değerlendirilir. Dijital görüntü geliştirici

program dijital görüntü haline getirilmiş kesit bölgelerini renk dekonvolüzyonu ile DAB, hematoksilen ve ek imaj olarak üç histogram profiline ayırır. Bu ölçek 0-255 aralığındadır. Kesit veya antikor tipi için en uygun olan eşik derecesi elle belirlenir. Çalışmamızda örneklerimizden alınan kesitler ışık mikroskobu ile x40 büyütmede 5'er adet dijital görüntü alınmıştır. Bu görüntüler Image J programı içerisinde bir denek için ortalama bir değer tespit edilerek skorlanmıştır. Ortaya çıkan piksel yoğunlukları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.8.1.İmmünohistokimya Prosedürü

Kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 saat toluende bekletilmiştir. Dokular hidratasyon amacıyla sırasıyla %100-%96-%90-%70'lik inen alkol serilerinden geçirildikten sonra 3x5 dk fosfat tamponu ile yıkanmıştır. Antijenik epitopların açığa çıkarılması amacıyla mikrodalga fırının orta ayarında 3x5 dk. sitrat tamponu ile antijen geri-kazandırma işlemi yapılmıştır. Kesitler oda ısısına soğutulmuştur. Kesitler fosfat tamponu ile 3x5 dk yıkandı ve dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini durdurmak için %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) içerisinde 10 dk bekletilmiştir. Fosfat tamponu ile 3x5 dk yıkanan kesitler, boyama haznesine dizildikten sonra, 5 dk. UV blokta bekletilmiştir (özgün olmayan bağlanmayı engellemek ve istenmeyen zemin boyanmasını önlemek için). UV bloktan sonra yıkama yapılmadan uygun dilüsyon oranlarında sulandırılan primer antikor damlatılmış ve kesitler +4 °C'de 1 gece bekletilmiştir. İnkübasyon süresi tamamlanan kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve sekonder antikor damlatılarak 30 dk. beklenmiştir. Kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve streptavidin-peroksidazda 30 dk. bekletilmiştir. Kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve 3,3'-diaminobenzidin (DAB) damlatılarak mikroskop altında renkli reaksiyon oluşana kadar takip edilmiştir. Reaksiyon veren kesitler distile suya alınarak reaksiyon durdurulmuştur. Nükleus boyası olarak Mayer Hematoksilen kullanılmıştır (30 sn). Fosfat tamponu ile morartma işlemi yapılan kesitler distile sudan geçirildikten sonra dehidratasyon işlemi için 2x5 dk %96 alkol, 2x5 dk %100 alkol, 30 dk toluenden geçirilerek entellan ile kapatılmıştır.

3.9.TRAP Boyama

Sağ maksillalardan 5 µm kalınlığında alınan kesitlere TRAP boyama uygulanmış ve her bir denek için x40 büyütmede 5'er fotoğraf çekilmiştir. Çekilen fotoğraflarda pozitif olarak boyanan monosit kökenli osteoklastlar sayılmıştır. Elde edilen veriler, Kruskal Wallis testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Sıçanların sağ 1.molar dişlerinin meziobukkal kökünün en uzun izlendiği parasagittal kesitlerden komşu 5'er tanesi alınmış ve TRAP boyama için hazırlanmıştır. TRAP ile boyama, ilgili bölgedeki osteoklast, sementoklast ve odontoklastların belirlenebilmesi için TRAP Kit (Acid Phosphatase, Leukocyte, Sigma-Aldrich, Germany) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Örnekler ksilen ve alkolden geçirildikten sonra distile su ile yıkanmıştır. Acid Phosphatase, Leukocyte (TRAP) Kit'in üretici firma tarafından önerilen prosedürü uygulanarak TRAP boyaması gerçekleştirilmiştir.

3.10.İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü, gücün %95, alfa düzeyinin 0.05, etki büyüklüğünün 3.269 olduğu power analizinde kök rezorpsiyonunun dağılımı için G Power Software Version 3.1.9.2'ye göre 5 olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, Kolmogorov-Smirnov değerleri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark çıkması durumunda, anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-Hoc testi olarak Dunnet testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Çalışmanın bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans tabloları şeklinde verilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.Sıçanlar ve Kullanılan Apareylerle İlgili Gözlemsel Bulgular

Deneyimizin sonunda ortodontik diş hareketi yaptırılan tüm sıçanlarda makroskobik olarak 1. ve 2.molar dişler arasında diastemalar meydana gelmiştir. Diastema alanlarında plak tutulumu gözlemlenmiştir. Deney süresinde yapılan ağız içi kontrollerde apareylerin fizyolojik fonksiyonu engellemediği görülmüştür. Çalışma süresince MSD-44 ve MAD-44 gruplarından 2’şer sıçanda minivida kaybı yaşanmıştır. Sıçanlar yeniden anesteziye alınarak kaybedilen minividalara yerine yenileri yerleştirilmiştir. Çalışmamızda kullanılan apareyler deneklerde kilo kaybına yol açmamıştır.

4.2.Mikro Bilgisayarlı Tomografi Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi

4.2.1.Deneysel Diş Hareketi Bulguları

Çalışma başlangıcında sıçanlardın 1.molar ve 2.molar dişleri arasında diastema olmadığı görülmüş ve iki diş arası mesafe 0 olarak kabul edilmiştir. Çalışma sonunda alınan mikro-BT görüntülerinde ölçülen maksiller sağ 1.molar ve 2.molar dişleri arasındaki uzaklıkların değerlendirilmesi yapılmış ve sonuçlar tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3: Diş Hareketi (Mikro-BT) Bulguları

Değişken	Gruplar	Ort±SS	Median(Min-Max)	Post-Hoc
Diş Hareketi (Mikro-BT)	(1) SF-44	158,44±14,04	159 (137,6-172)	1-3
	(2) MSD-44	212,64±64,21	223,60 (120,4-292,4)	
	(3) MAD-44	324,88±78,46	354,80 (203,2-395,6)	

Kruskall Wallis Test, Post-Hoc; Dunnet Test

Tablo 3’te yer aldığı gibi çalışma grupları diş hareketi (Mikro-BT) değerlerine göre karşılaştırılmıştır. Diş hareketi (Mikro-BT) için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Diş hareketi (Mikro-BT), diğer çalışma gruplarına kıyasla “MAD-44” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq$

0.05). Yapılan post-hoc testi sonucunda MAD-44 ve SF-44 grupları arasında diş hareketi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p \leq 0.01$).

4.2.2.Kök Boyu ve Kök Rezorpsiyonu Bulguları

Tüm gruplara ait kök yüzeyinin 3 farklı bölgesindeki rezorpsiyon krater hacimlerinin ve kök yüzeylerindeki toplam rezorpsiyon krater hacimlerinin tanımlayıcı değerleri ile grupların karşılaştırılmasına ait istatistiksel bulgular tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Kök Rezorpsiyon Hacmi Değerleri

Değişkenler	Gruplar	Ort±SS	Median(Min-Max)	Post-Hoc
APİKAL	(1) SF-30	0,0096±0,0049	0,0075 (0,0067-0,0182)	-
	(2) SF-44	0,0264±0,0345	0,0112 (0,002-0,0859)	
	(3) MSD-30	0,0106±0,0056	0,0093 (0,0045-0,0168)	
	(4) MSD-44	0,0325±0,0256	0,0391 (0,004-0,0626)	
	(5) MAD-30	0,0185±0,0098	0,0202 (0,008-0,0303)	
	(6) MAD-44	0,0374±0,0221	0,0401 (0,0048-0,0644)	
ORTA	(1) SF-30	0,0089±0,0036	0,009 (0,0039-0,0136)	-
	(2) SF-44	0,009±0,0047	0,0109 (0,0021-0,0141)	
	(3) MSD-30	0,0068±0,0064	0,0051 (0,0014-0,0178)	
	(4) MSD-44	0,0114±0,0097	0,0102 (0,0038-0,0278)	
	(5) MAD-30	0,0121±0,0037	0,0134 (0,0077-0,0166)	
	(6) MAD-44	0,0156±0,0092	0,0148 (0,0049-0,0302)	
KORONAL	(1) SF-30	0,0051±0,0028	0,0054 (0,0023-0,0092)	-
	(2) SF-44	0,008±0,0089	0,0037 (0,003-0,0238)	
	(3) MSD-30	0,0034±0,0027	0,0026 (0,0014-0,0081)	
	(4) MSD-44	0,0022±0,0018	0,0013 (0,0007-0,0052)	
	(5) MAD-30	0,0066±0,0037	0,0049 (0,003-0,0124)	
	(6) MAD-44	0,0118±0,0127	0,0046 (0,0018-0,0324)	
TOPLAM HACİM	(1) SF-30	0,0235±0,0042	0,0246 (0,0166-0,0271)	-
	(2) SF-44	0,0374±0,0221	0,0217 (0,0117-0,1028)	
	(3) MSD-30	0,0325±0,0256	0,016 (0,0091-0,0427)	
	(4) MSD-44	0,0461±0,0231	0,0452 (0,0149-0,0783)	
	(5) MAD-30	0,0096±0,0049	0,031 (0,0292-0,0516)	
	(6) MAD-44	0,0648±0,0309	0,079 (0,0115-0,0873)	

Kruskal Wallis Test, Post-Hoc; Dunnet Test

Tablo 4'te yer aldığı gibi çalışma grupları kök rezorpsiyon hacmi değerlerine göre karşılaştırılmıştır. Kök rezorpsiyon hacmi için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 5: Kök Boyu Değerleri

Değişkenler	Gruplar	Ort±SS	Median(Min-Max)	Post-Hoc
Kök Boyu (mm)	(1) SF-30	2,23±0,08	2,23 (2,13-2,32)	-
	(2) SF-44	2,3±0,29	2,24 (1,96-2,63)	
	(3) MSD-30	2,26±0,12	2,22 (2,13-2,41)	
	(4) MSD-44	2,35±0,17	2,25 (2,19-2,58)	
	(5) MAD-30	2,21±0,1	2,25 (2,06-2,31)	
	(6) MAD-44	2,32±0,07	2,33 (2,24-2,41)	

Kruskall Wallis Test, Post-Hoc; Dunnet Test

Tablo 5’te yer aldığı gibi tüm çalışma grupları kök boyu değerlerine göre karşılaştırılmıştır. Kök boyu için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

4.2.3. Kemik Kalitesi Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 6: Kemik Bulguları (Mikro-BT) Değerleri

Değişkenler	Gruplar	Ort±SS	Median(Min-Max)	Post-Hoc
Trabeküler Kalınlık (mm)	(1) SF-30	0,0096±0,0049	0,0075 (0,0067-0,0182)	-
	(2) SF-44	0,0264±0,0345	0,0112 (0,002-0,0859)	
	(3) MSD-30	0,0106±0,0056	0,0093 (0,0045-0,0168)	
	(4) MSD-44	0,0325±0,0256	0,0391 (0,004-0,0626)	
	(5) MAD-30	0,0185±0,0098	0,0202 (0,008-0,0303)	
	(6) MAD-44	0,0374±0,0221	0,0401 (0,0048-0,0644)	
Yüzdelik Kemik Hacmi (%)	(1) SF-30	0,0089±0,0036	0,009 (0,0039-0,0136)	2-5
	(2) SF-44	0,009±0,0047	0,0109 (0,0021-0,0141)	
	(3) MSD-30	0,0068±0,0064	0,0051 (0,0014-0,0178)	
	(4) MSD-44	0,0114±0,0097	0,0102 (0,0038-0,0278)	
	(5) MAD-30	0,0121±0,0037	0,0134 (0,0077-0,0166)	
	(6) MAD-44	0,0156±0,0092	0,0148 (0,0049-0,0302)	
Trabeküler Ayrılma (mm)	(1) SF-30	0,0051±0,0028	0,0054 (0,0023-0,0092)	-
	(2) SF-44	0,008±0,0089	0,0037 (0,003-0,0238)	
	(3) MSD-30	0,0034±0,0027	0,0026 (0,0014-0,0081)	
	(4) MSD-44	0,0022±0,0018	0,0013 (0,0007-0,0052)	
	(5) MAD-30	0,0066±0,0037	0,0049 (0,003-0,0124)	
	(6) MAD-44	0,0118±0,0127	0,0046 (0,0018-0,0324)	
Kemik Mineral Yoğunluğu Değeri (gr/cm³)	(1) SF-30	0,89±0,10	0,88 (0,80-1,020)	2-5
	(2) SF-44	0,70±0,09	0,72 (0,58-0,82)	
	(3) MSD-30	0,83±0,06	0,82 (0,78-0,91)	
	(4) MSD-44	0,88±0,11	0,87 (0,72-1,02)	
	(5) MAD-30	0,94±0,07	0,92 (0,86-1,02)	
	(6) MAD-44	0,84±0,11	0,81 (0,74-1,01)	

Kruskall Wallis Test, Post-Hoc; Dunnet Test

Tablo 6’da yer aldığı gibi çalışma grupları Trabeküler Kalınlık, Yüzdelik Kemik Hacmi, Trabeküler Ayrılma ve Kemik Mineral Yoğunluğu değerlerine göre karşılaştırılmıştır. Trabeküler Kalınlık için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yüzdelik Kemik Hacmi değerleri için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Yüzdelik Kemik Hacmi değeri diğer çalışma gruplarına kıyasla “MAD-30” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Yapılan post-hoc testi sonucunda SF-44 ve MAD-30 grupları arasında Yüzdelik Kemik Hacmi değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p \leq 0.05$).

Trabeküler Ayrılma değerleri için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Kemik Mineral Yoğunluğu Değeri için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Kemik Mineral Yoğunluğu Değeri, diğer çalışma gruplarına kıyasla “MAD-30” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.05$). Yapılan post-hoc testi sonucunda MAD-30 ve SF-44 grupları arasında Kemik Mineral Yoğunluğu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p \leq 0.05$).



4.3.Histomorfometrik ve İmmunohistokimyasal Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 7: İmmunohistokimyasal Bulguların Değerleri

Değişkenler	Gruplar	Ort±SS	Median(Min-Max)	Post-Hoc
OPG	(1) SF-30	6,80±2,64	6,82 (2,69-9,98)	1-4
	(2) SF-44	3,14±1,80	3,73 (0,28-4,75)	
	(3) MSD-30	5,25±1,97	5,20 (2,54-7,98)	
	(4) MSD-44	1,80±0,60	1,83 (0,86-2,54)	
	(5) MAD-30	3,92±0,66	3,86 (3,30-4,82)	
	(6) MAD-44	2,48±1,66	2,47 (0,68-5,13)	
RANKL	(1) SF-30	0,38±0,25	0,36 (0,14-0,68)	1-2 1-6 2-3
	(2) SF-44	5,97±1,71	5,57 (4,46-8,71)	
	(3) MSD-30	0,49±0,28	0,48 (0,12-0,84)	
	(4) MSD-44	4,41±0,77	4,41 (3,56-5,63)	
	(5) MAD-30	0,81±0,55	0,83 (0,25-1,43)	
	(6) MAD-44	5,36±0,65	5,36 (4,32-6,09)	
VEGF	(1) SF-30	0,21±0,13	0,14 (0,10-0,39)	1-4 1-6
	(2) SF-44	3,74±2,75	2,25 (1,49-6,82)	
	(3) MSD-30	2,04±1,46	1,67 (0,75-4,50)	
	(4) MSD-44	3,16±0,63	2,96 (2,37-3,97)	
	(5) MAD-30	1,61±1,05	1,61 (0,21-3,16)	
	(6) MAD-44	3,07±0,39	3,07 (2,51-3,45)	
RANK	(1) SF-30	0,18±0,07	0,18 (0,077-0,278)	1-4 1-6
	(2) SF-44	2,34±0,98	2,242 (1,236-3,913)	
	(3) MSD-30	0,54±0,24	0,492 (0,198-0,812)	
	(4) MSD-44	5,47±1,43	4,708 (4,126-7,114)	
	(5) MAD-30	0,80±0,58	0,745 (0,102-1,696)	
	(6) MAD-44	5,54±3,43	5,54 (1,903-10,336)	

Kruskal Wallis Test, Post-Hoc; Dunnet Test

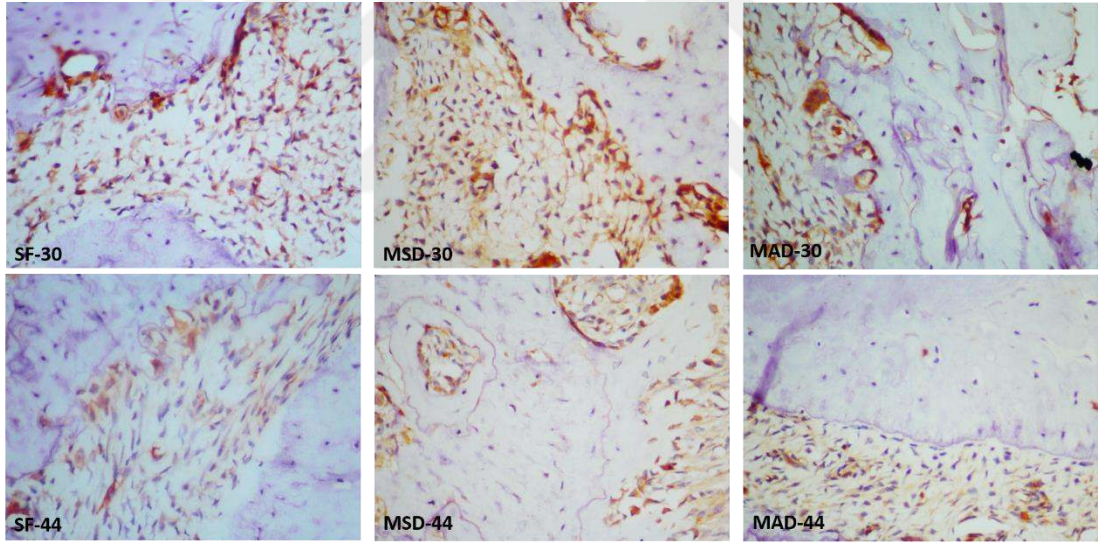
Tablo 7’de yer aldığı gibi çalışma grupları OPG, RANKL VEGF ve RANK değerlerine göre karşılaştırılmıştır. OPG değerleri için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. OPG değeri diğer çalışma gruplarına kıyasla “SF-30” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.005$). Yapılan post-hoc testi sonucunda SF-30 ve MSD-44 grupları arasında OPG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p \leq 0.01$).

RANKL değerleri için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. RANKL değeri, diğer çalışma gruplarına kıyasla “SF-44” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.001$). Yapılan post-hoc testi sonucunda SF-30 ve MAD-44 ($p \leq 0.05$), SF-30 ve SF-44 ($p \leq 0.001$) ve MSD-30 ve SF-44 ($p \leq 0.05$)

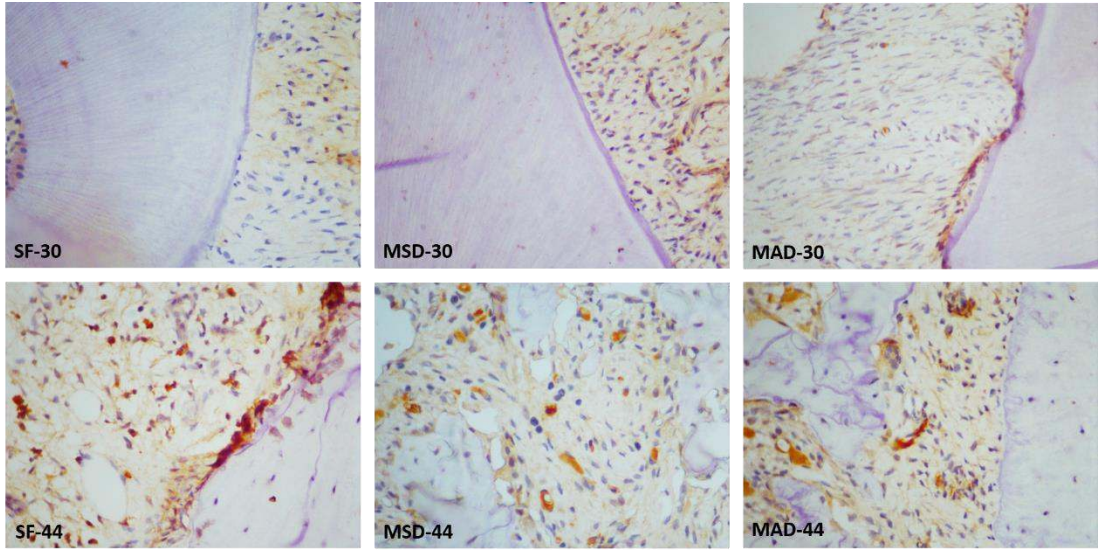
grupları arasında RANKL değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

VEGF değerleri için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. VEGF değeri, diğer çalışma gruplarına kıyasla “MSD-44” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.005$). Yapılan post-hoc testi sonucunda SF-30 ve MAD-44 ($p \leq 0.01$) ve SF-30 ve MSD-44 ($p \leq 0.05$) grupları arasında VEGF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

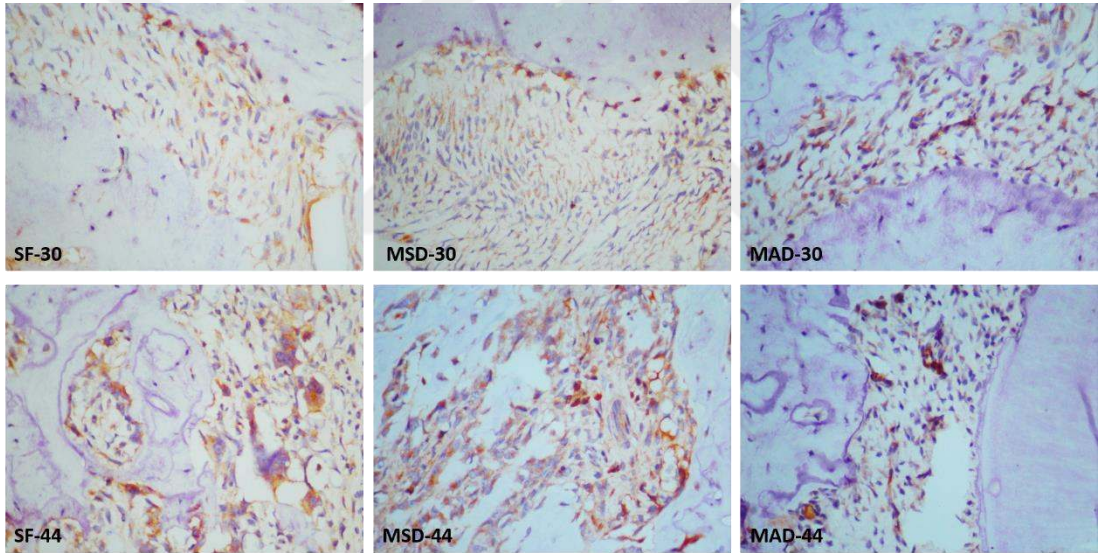
RANK değeri için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. RANK değeri, diğer çalışma gruplarına kıyasla “MAD-44” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.001$). Yapılan post-hoc testi sonucunda SF-30 ve MAD-44 ($p \leq 0.005$) ve SF-30 ve MSD-44 ($p \leq 0.005$) grupları arasında RANK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.



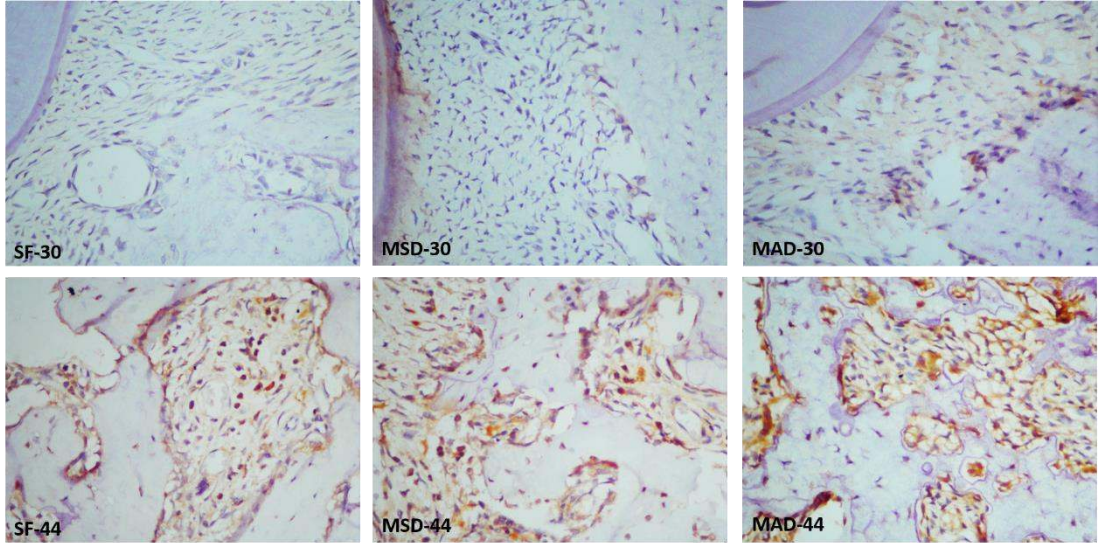
Resim 17: Tüm gruplarda OPG immünreaktivitesini gösteren ışık mikroyrafları (x40 büyütme)



Resim 18: Tüm gruplarda RANKL immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x40 büyütme)



Resim 19: Tüm gruplarda VEGF immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x40 büyütme)



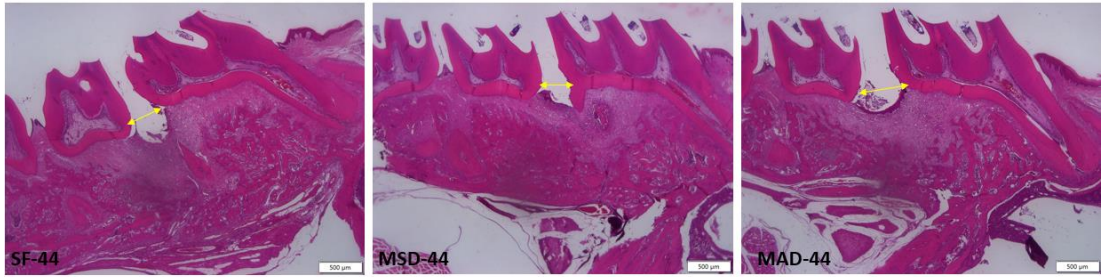
Resim 20: Tüm gruplarda RANK immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme)

Tablo 8: Diş Hareketi (Histolojik) Bulguları

Değişkenler	Gruplar	Ort±SS	Median(Min-Max)	Post-Hoc
Diş Hareketi (Histolojik)	(1) SF-44	440832±57910,52	424752 (383185-537340)	1-3
	(2) MSD-44	574558,2±40716,93	554022 (548140-644990)	
	(3) MAD-44	620581±60763,15	620044 (552541-715697)	

Kruskall Wallis Test, Post-Hoc; Dunnet Test

Tablo 8’de yer aldığı gibi çalışma grupları diş hareketi açısından karşılaştırılmıştır. Gerçekleşen diş hareketi için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Gerçekleşen diş hareketi diğer çalışma gruplarına kıyasla “MAD-44” grubunda daha yüksek bulunmuştur (p=0.006). Yapılan post-hoc testi sonucunda SF-44 ve MAD-44 grupları arasında gerçekleşen diş hareketi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.006).



Hematoksilen-Eozin

Resim 21: Deney gruplarındaki hayvanların maksiller sağ 1.molar ile maksiller sağ 2.molar dişleri arasındaki mesafeyi gösteren resim. (Hematoksilen Eozin Boyama, x2)

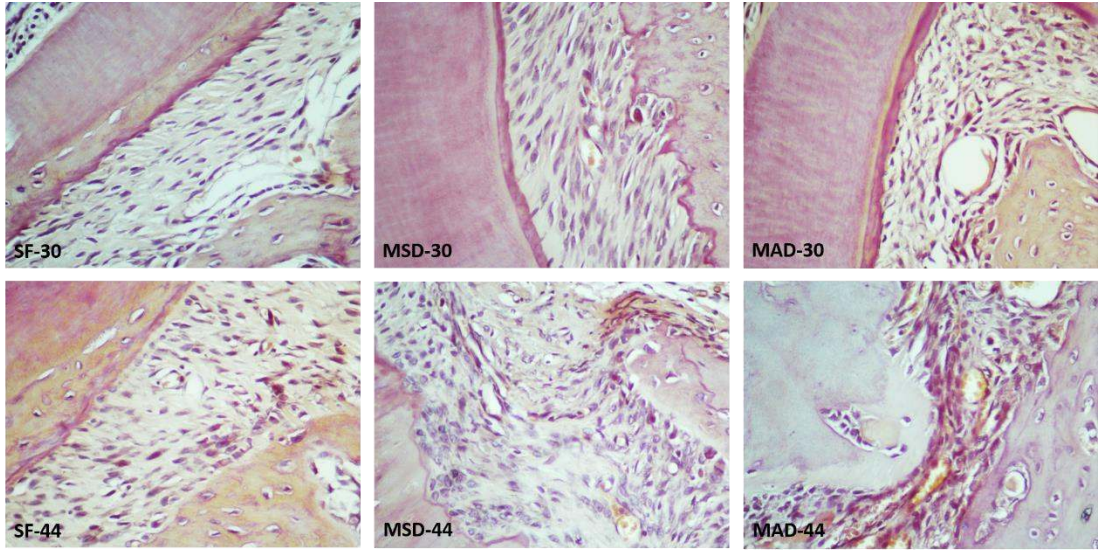
Tablo 9: TRAP Boyanma Değerleri

Değişkenler	Gruplar	Ort±SS	Median(Min-Max)	Post-Hoc
TRAP (BASINÇ BÖLGESİ)	(1) SF-30	20,40±8,76	16 (16-36)	
	(2) SF-44	52,40±13,37	56 (30-66)	1-6
	(3) MSD-30	15,06±2,61	16 (12-18)	3-4
	(4) MSD-44	93,20±37,14	100 (36-136)	3-6
	(5) MAD-30	26±4,90	26 (22-34)	
	(6) MAD-44	132,80±50,05	110 (92-216)	
TRAP (GERİLME BÖLGESİ)	(1) SF-30	8,40±3,58	8 (4-12)	1-4
	(2) SF-44	27,20±8,32	26 (16-38)	1-6
	(3) MSD-30	10,40±4,34	12 (4-14)	3-4
	(4) MSD-44	108±27,50	110 (66-140)	3-6
	(5) MAD-30	25,20±3,03	26 (20-28)	
	(6) MAD-44	104±41,64	104 (54-168)	

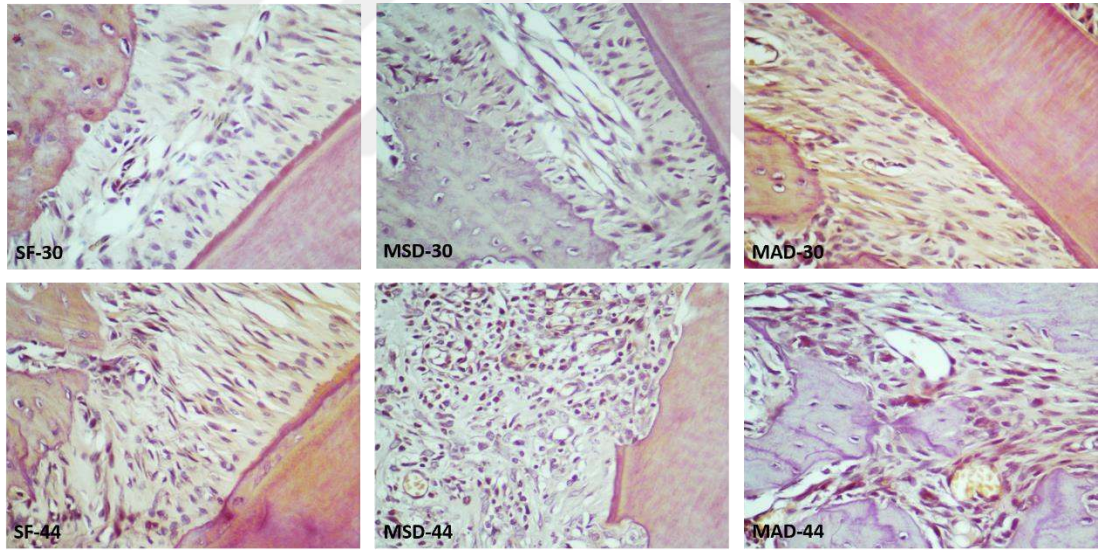
Kruskal Wallis Test, Post-Hoc; Dunnet Test

Tablo 9’da yer aldığı gibi çalışma grupları TRAP (Basınç Bölgesi) ve TRAP (Gerilme Bölgesi) değerlerine göre karşılaştırılmıştır. TRAP (Basınç Bölgesi) için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. TRAP (Basınç Bölgesi) değeri diğer çalışma gruplarına kıyasla “MAD-44” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.001$). Yapılan post-hoc testi sonucunda SF-30 ve MAD-44 ($p \leq 0.01$), MSD-30 ve MAD-44 ($p \leq 0.001$), MSD-30 ve MSD-44 ($p \leq 0.01$) grupları arasında TRAP (Basınç Bölgesi) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

TRAP (Gerilme Bölgesi) için çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. TRAP (Gerilme Bölgesi) değerleri, diğer çalışma gruplarına kıyasla “MSD-44” grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.001$). Yapılan post-hoc testi sonucunda SF-30 ve MAD-44 ($p \leq 0.005$), SF-30 ve MSD-44 ($p \leq 0.005$), MSD-30 ve MAD-44 ($p \leq 0.01$), MSD-30 ve MSD-44 ($p \leq 0.005$) grupları arasında TRAP (Gerilme Bölgesi) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.



Resim 22: Tüm gruplarda TRAP (Basınç Bölgesi) immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x40 büyütme)



Resim 23: Tüm gruplarda TRAP (Gerilim Bölgesi) immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x40 büyütme)

5.TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1.Tartışma

5.1.1.Çalışma Amacının Tartışılması

Ortodontik diş hareketi ve OOİKR birbirinden bağımsız olarak düşünülemeyen iki fenomendir. Ortodontik tedavinin temel prensipleri arasında hastanın sistemik ve biyolojik durumu göz önüne alınarak, optimum sürede hastaya ideal düzeyde fonksiyon sağlamak, etkin tedavi mekaniklerini kullanmak, fonasyon ve estetik kazandırmak sayılabilir. Uygun tedavi mekaniklerinin kullanılması ve hastanın sistemik, hormonal ve biyolojik durumunun dikkate alınması tedavinin etkin bir şekilde yönetilebilmesini, ideal hızda tedavinin sonuçlanmasını ve tedavinin kaçınılmaz bir sonucu olan kök rezorpsiyon miktarının da kontrol edilmesini sağlar.

Literatür incelemesi yapıldığında ortodontik diş hareketi ve ortodontik tedaviyle indüklenen ve tedaviden bağımsız olarak ortaya çıkan kök rezorpsiyonunun kompleks ve multifaktöriyel bir etyolojinin kontrolünde olduğu anlaşılmaktadır (Schwarz, 1932; Massler, 1954; Zimmerli et al., 2010; Roscoe et al., 2015).

Kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketini etkileyen en temel medikal ajanlar; NSAİ, eikazanoidler (prostaglandin, tromboksan, prostasiklin, lökotriyen), kortikosteroidler, tiroid hormonu, paratiroid hormonu, östrojen ve vitaminler olduğu görülmektedir (Atik ve Cığer, 2012). Bu ilaçların ortak özelliği ise kemik metabolizması üzerine etkilerinin olmasıdır. Ortodontik diş hareketi süresince kemik rezorpsiyonu ve kemik apozisyonu bir döngü içerisinde olduğundan dolayı tüm ortodontik hastaların ilaç alım öyküsünü elde etmek oldukça önemlidir.

Kemik metabolizması üzerinde etkili olan diğer bir ilaç ise DEHB'nin primer ilacı olan metilfenidattır. Literatür taraması yapıldığında metilfenidatın ortodontik diş hareketi üzerinde etkisini inceleyen yalnızca bir çalışma (Aghiki et al. 2017) bulunsa da, kök rezorpsiyonu üzerinde etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Malokluzyon şikayetiyle kliniğe başvuran hasta grubunun aynı zamanda DEHB tedavisi altında olması, metilfenidatın bu tedavide kullanılan primer ilaç olması ve bununla birlikte ortodontik tedaviye olan etkisi ile kök rezorpsiyonu risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Bu konu ile ilgili literatür eksikliği bizi bu çalışmaya yönlendirmiştir ve çalışmamızın literatürde ilk olması bu anlamda önemlidir.

5.1.2.Gereç ve Yöntemin Tartışılması

Ortodontik diş hareketi çalışmaları premolar dişlerin çekiminden sonra distalizasyon sürecini, kök rezorpsiyonu üzerine yapılan çalışmaların çoğu ise premolar dişler üzerine distal yönde kuvvet uygulandıktan sonra premolar dişlerin çekimini içermektedir (Aras, Cheng, Turk, Elekdag and Jones, 2012). Klinik olarak ortodontik diş hareketi miktarını inceleyen çalışmalar süreci aydınlatsa da kök rezorpsiyonu çalışmalarında diş çekimi sonrası yapılan incelemeler rezorpsiyon sürecini aydınlatılabilmek için yetersiz kalmaktadır. Çünkü periodonsiyumda meydana gelen değişimlerin incelenmesi bu yöntemle mümkün değildir. Kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketi birçok faktörden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle deney hayvanı kullanımı bu tür çalışmalarda yeterli inceleme yapabilme imkânı sağlamaktadır.

Deney hayvanı çalışmaları; ilaçların toksik dozlarının belirlenmesi, yan etki bildirimi, biyolojik mekanizmalarının araştırılması ya da yeni tedavi yöntemlerinin klinik uygulama öncesi denenebileceği, literatüre bilimsel katkısı yüksek düzeyde olan uygulamalardır. Ortodonti literatüründe deney hayvanı çalışmaları; diş hareketini hızlandırma, kök rezorpsiyonunu engelleme ve ilaçların kök rezorpsiyonu üzerine etkisini araştırma gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Huang et al., 2014; Corrêa, Almeida, Lopes, Franco and Matos, 2017).

Literatür incelemesi yapıldığında kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketi çalışmalarında sıçan, kobay, kedi, köpek, gine domuzu, tavşan ve maymun gibi birçok deney hayvanının kullanıldığı görülmektedir (Reitan and Kvam, 1971). Sıçanlar; ucuz olmaları, kolay temin edilmeleri, zor şartlarda uzun süre

yaşayabilmeleri, histolojik örneklerinin hazırlanması diğer hayvan modellerini göre kolay olması ve denek sayısının artırılması yoluyla verilen istatistiksel değerlendirmeye olanak sağlaması gibi pek çok avantaja sahiptir. Ancak sıçanların alveol kemik yapısının daha yoğun olması, osteon yapısının olmaması, kemik iliği boşluğunun daha az olması, PDL’de elastik liflerinin olmaması ve alveol kemiği boyunca uzanan osteid dokunun az olması gibi dezavantajları da vardır (Reitan and Kvam, 1971). Ayrıca, sıçanlarda sistemik kalsiyum dengesi insanlardan farklı olarak ince bağırsak tarafından kontrol edilmektedir (Ruth, 1953). Sıçanların biyolojik yapıları insanlardan daha farklı olmasına rağmen kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketi için iyi bir model olarak kabul edilmektedirler (Ren, Maltha, Kuijpers-Jagtman, 2004). Bu nedenle çalışmamızda wistar albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır.

Deney hayvanların yaş ve cinsiyetleri, araştırılan konuya göre farklılık göstermektedir. Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarında, deneğin kemik metabolizmasının cinsiyetten ve yaştan ne ölçüde etkilendiği değerlendirilmelidir. Menstrual döngü kemik remodelingini etkiler (Storey, 1954). Bu yüzden çalışmamızda erkek sıçanlar tercih edilmiştir. Metilfenidat, ergenlik çağına yaklaşmış ve ergenlik çağındaki bireyler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır (Moran, Ongur, Hsu, Castro and Perlis, 2019). Bu dönem sıçanların yaklaşık 6.haftasına eşdeğerdir. Sıçanların büyüme atılımları 8.haftalarda sonlanmakta ve seksüel erişkinliğe ulaşmaktadırlar. Bu nedenle çalışmamızda 6-8 haftalık sıçanlar kullanılmıştır.

İlaçların, kök rezorpsiyonu ve ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda genellikle sham grubu olarak adlandırılan bir grup oluşturulduğu görülmektedir. Çalışmalarda sham grubuna herhangi bir ajan verilmeyebildiği gibi sadece serum fizyolojik de verilebilir (Liu, Igarashi, Haruyama, Saeki and Shinoda, 2004; Guan, Lin, Yan, Chen and Wang, 2017). Bununla birlikte ilacın etken maddesi direkt olarak verilemiyor ve sıçana verilmesi için bir çözücüye ihtiyaç duyuluyor olabilir. Çalışmamızda kullanılan metilfenidat, serum fizyolojik içinde çözünebildiğinden ve serum fizyolojik de kolay ulaşılabilen bir çözücü olduğundan dolayı, farklı dozlarda metilfenidat sıçanlara gavaj yoluyla serum fizyolojik içerisinde çözülerek verilmiştir.

Çalışmamızda, Aghili ve ark'larının çalışmasına benzer olarak farklı deney gruplarına günlük olarak 3 mg/kg, 6 mg/kg, 9 mg/kg ve 12 mg/kg metilfenidat uygulaması yapılmıştır (Aghili et al., 2017). Metilfenidatın piyasadaki 10 mg'lık tablet formu (Ritalin, Novartis)'nın içerisinde etken madde olan 10 mg metilfenidatı çözmek için 5 ml serum fizyolojik kullanılmıştır. Yaklaşık 150 gram olan ve sabit doz metilfenidat grubunda bulunan sıçanlara günlük 0,25 ml çözelti gavaj yoluyla verilirken; yaklaşık 150 gram olan ve artan doz metilfenidat grubunda bulunan sıçanlara değişken olarak günlük 0,25 ml, 0,50 ml, 0,75 ml ve 1 ml çözelti gavaj yoluyla verilmiştir. Metilfenidatın sıçanlarda kemik dansitesine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 10 mg/kg ve 20 mg/kg doz metilfenidat 60 gün boyunca uygulanmıştır (Turkbay, Dundaroz, Ruflen and Sohmen, 2003). Komatsu ve ark.'ları, 4 haftalık erkek sıçanlara 13 hafta boyunca düşük doz (4-10 mg/kg) ve yüksek doz (30-60 mg/kg) metilfenidat uygulaması yapmışlar ve sonucunda sıçanların kemik mineral seviyelerinde düşüş gözlemlemişlerdir (Komatsu, Thanos, Mary, Janda and John, 2012). Thanos ve ark'ları, sıçanlara günde 8 saat boyunca sınırlı erişim sağlayarak 4-10 mg/kg/gün, 20-30 mg/kg/gün ve 30-60 mg/kg/gün dozlarında metilfenidat uygulaması yapmışlar ve 4-10 mg/kg metilfenidat uygulamasının tipik olarak reçete edilen metilfenidat ile üretilen plazma seviyesinde olduğunu bildirmişlerdir (Thanos, Robison, Steier, Hwang and Cooper, 2015). Metilfenidatın tedavi edici dozunun 0,25-1 mg/gün olduğu belirtilmiştir (Volkow et al., 1998). Çalışmamızda metilfenidatın kanda belirli bir konsantrasyona ulaşması için dış hareketi öncesi 30 gün boyunca sıçanlara gavaj yoluyla verilmiştir ve Aghili ve ark.'larının çalışmasına benzer olarak 14 gün boyunca ODH gerçekleştirilirken de ilaç uygulamasına devam edilmiştir (Aghili et al., 2017).

Literatürde birçok farklı deneysel diş hareketi ve kök rezorpsiyonu modeli vardır. Ortodontik diş hareketinin deney hayvanlarında gerçekleştirildiği çalışmalarda; keserler arasına açıcı yay koyma, keser ve molar diş arasına kapayıcı yay koyma, elastik ligatür kullanma ve geçici ankraj apareyleri kullanımı gibi birçok farklı yöntem olduğu bildirilmiştir (Weltman and Wig, 2010; Aghili et al., 2017; Kaipatur, Major, Stevenson, Pehowich and Adeeb, 2015; Ren et al., 2014). Sıçanların keser dişleri uzadığından dolayı ortodontik kuvvet uygulaması keser diş ile bağlantılı olursa sıçanların beslenmesi bozulabilir ve uygulanan kuvvet stabil

olmayabilir (Drevensek, Volk, Sprogar and Drevensel, 2009). Bu nedenle çalışmamızda keser dişlere herhangi bir kuvvet uygulanmamış olup bunun yerine minivida ile 1.molar diş arasına kapayıcı yay uygulaması yapılmıştır. Sıçanlarda ortodontik diş hareketi gerçekleştirmek için minividanın kullanıldığı ilk çalışma Kaipatur ve ark.'ları tarafından gerçekleştirilmiştir (Kaipatur et al., 2015).

Deneyisel çalışmalarda sabit ve sürekli kuvvetlerin uygulanması önerilmektedir (Van Leeuwen, Maltha and Kuijpers-Jagtman, 1999). Sıçanların her bir yarım çenesinde 1 adet keser ve 3 adet molar diş bulunmaktadır. Sıçanların molar dişleri, insanların molar dişlerinden yaklaşık 50 kat daha küçüktür. Bu sebeple sıçanlarda sabit ve sürekli bir ortodontik kuvvet üretmek için etkili bir tasarım modeli oluşturmak zordur (Ren et al., 2004).

Brudvik ve Rygh, OOIİKR üzerine yaptıkları çalışmalarında wistar albino sıçanları tercih etmişler ve deneklerin maksiller 1.molar dişleri ile keser dişleri arasına kapayıcı yay uygulamasını tanıtmışlardır (Brudvik and Rygh, 1994). Brudvik ve Rygh'ın tanıttığı bu sistemde keser dişlerin erüpsiyonunun azaldığı ve ortodontik kuvvet yönünün sabit kaldığı belirtilmiştir (Drevensek et al., 2009).

İlk olarak Waldo ve Rothblatt tarafından tanımlanan ortodontik diş hareketi hayvan modellerinden biri de sıçanların 1.molar ile 2.molar dişleri arasına elastik ligatür geçirmektir (Waldo and Rothblatt, 1954). Bu yöntemin kolay uygulanabilir olduğu ancak kuvvet ölçümü yapılamadığı ve lastik parçalarının gingival dokuları irrite edebileceği belirtilmiştir (Ren et al., 2004).

Diş hareketinin birkaç fazının bulunduğu hem klinik hem de hayvan çalışmalarıyla ispatlanmıştır (Proffit and Fields, 2000). Sıçanlarda diş hareketi sürecinin; erken dönem (1-4 gün), gecikme dönemi (4-7 gün) ve geç dönem (10-14 gün) olmak üzere 3 temel safhadan oluştuğu bildirilmiştir. Sıçanlarda diş hareketinin gerçekleşmesi için en az 2 hafta deney süresinin olması gerektiği belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda deneklerin sağ maksiller 1.molar dişlerine 14 gün boyunca ortodontik kuvvet uygulanmıştır (Van Leewuen and Rygh, 1999). King ve ark.'ları sıçanlarda diş hareketi sürecini gözlemlemek için kuvvet uygulaması sonrası

1,3,5,7,10 ve 14.günde gözlem yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (King, Keeling, McCoy and Ward, 1991).

Literatür incelemesi yapıldığında sıçan modelinde ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarının deney süreçlerinin farklı olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda sabit bir deney süreci izlenirken, bazı çalışmalarda süreç zamana bağımlı olarak değerlendirilmiştir (Sirisoontorn, Hotokezaka, Hashimoto, Gonzales and Luppapornlarp, 2012; Crowther, Shen, Almuzian, Jones and Walsh, 2017).

Rafiei ve ark.'ları fluoksetinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 21 günlük bir deney süreci tercih ederken, Crowther ve ark.'ları CPP-ACP'in ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında 28 günlük bir deney süreci tercih etmişlerdir (Crowther et al., 2017). Goldie ve ark.'ları ise kalsiyum eksikliği oluşturdukları laktasyon dönemindeki sıçanlarda meydana gelen ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu sürecini inceledikleri çalışmalarında diş hareketi ve kök rezorpsiyon miktarı ölçümünü 1.gün, 4.gün, 7.gün, 10.gün ve 14.günde yapmışlardır (88). Sirisoontorn ve ark.'ları ovariektomi yapılan ratlarda sistemik zoledronik asidin diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisini inceledikleri in vivo Mikro-BT çalışmalarında deney periyodunu 28 gün olarak belirlemişler ve diş hareketi ve kök rezorpsiyonu miktarını 1. gün, 3. gün, 7. gün, 14. gün, 21. gün ve 28. günde değerlendirmişlerdir (Sirisoontorn et al., 2012). Kaipatur ve ark.'ları bifosfonatın ortodontik diş hareketi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında 0.hafta, 4.hafta ve 8.hafta diş hareket miktarını ölçmüşlerdir (Kaipatur et al., 2015).

Literatürde diş hareketi ve kök rezorpsiyonu değerlendirme çalışmalarında en az 14 günlük deney periyodu olması gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da sıçanların sağ maksiller 1.molar dişlerine 14 gün boyunca ortodontik kuvvet uygulanmıştır.

Ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu çalışmalarında optimum kuvveti belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen ortak fikir birliğine varılamamıştır (King et al., 1991; King and Fischlschweiger, 1982; Gonzales, Hotokezaka, Yoshimatsu, Yozgatian and Darendereliler, 2008). King ve

Fischlschweiger kapayıcı yayın keser ve 1.molar diş arasında uzandığı sıçan modelinde maksimum 40 gram kuvvetle maksimum diş hareketi elde edildiğini, daha yüksek kuvvetlerde ise diş hareketinin azaldığını bildirmişlerdir (King and Fischlschweiger, 1982). Nakano ve ark.'ları sıçanlarda tipping ve translasyon hareketinin gerçekleşeceği optimum kuvvet düzeyini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında; en çok tipping hareketinin sıçan molar dişine uygulanan 10 gram kuvvet ile oluşacağını, en çok translasyon hareketinin ise 50 gram kuvvet ile oluşacağını bildirmişlerdir (Nakano et al., 2014). Gonzales ve ark.'ları kapayıcı yayın keser ve 1.molar diş arasına uzandığı sıçan modelinde, sıçan dişlerine 10,25,50 ve 100 gramlık kuvvet uygulamışlardır. Sürecin sonunda en fazla diş hareketinin 10 gram kuvvet uygulanan grupta gerçekleştiğini bildirmişlerdir (Gonzales et al., 2008).

Literatürdeki kök rezorpsiyonu çalışmalarında sıçan 1.molar dişlerine uygulanan kuvvet ve maksimum kuvvet uygulama süreci Higashi ve ark.'ları tarafından 50 gram-7 gün (Higashi, Andrello, Tondelli, de Oliveira and de Paula Ramos, 2016), Choi ve ark.'ları tarafından 60 gram-14 gün (Choi, Baek, Lee and Chang, 2010), Güleç ve ark.'ları tarafından 40 gram-21 gün (Güleç ve ark., 2017) ve Rafiei ve ark.'ları tarafından 50 gram-21 gün (Rafiei, Sadeghian, Torabinia and Hajhashemi, 2016) olarak tercih edilmiştir.

Hem diş hareketi hem de kök rezorpsiyonu çalışmalarında optimum kuvvet için görüş birliğine varılamadığından dolayı çalışmamızda 1.molar ile minivida arasına kapayıcı yay konularak 50 gram kuvvet ve 14 gün uygulama süresi tercih edilmiştir.

Literatürde sıçanlarda yapılan ortodontik diş hareketi çalışmalarında gerçekleşen diş hareketi miktarının; dijital kumpas (Gurtom, Akin, Sagdic and Olmez, 2004), lateral sefalometrik radyografi (Gonzales, Hotokezaka, Matsuo, Shibazaki and Yozgatian, 2009) ya da Mikro-BT (Higashi et al., 2016) yardımıyla ölçüldüğü görülmektedir. Günümüz altın standardı olan Mikro-BT, görüntüler üzerinde hassas ölçümler yapılmasına olanak sağlamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda 1.molar ile 2.molar diş arasındaki mesafenin ölçümü Mikro-BT görüntüleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Ayrıca sıçanlardan alınan kesitler

hematoksilen eozin ile boyanmış ve ışık mikroskobu altında 1.molar ile 2.molar diş arası mesafe ölçümü gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda diş hareketi gerçekleştiren kontrol grubu, sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştiren grup ve ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen gruplarda bulunan tüm sıçanların 1.molar ve 2.molar dişleri arasında diastema meydana geldiği görülmüştür.

Literatürde sıçanlarda yapılan kök rezorpsiyonu çalışmalarında rezorpsiyon miktarının; histopatolojik inceleme (Choi et al., 2010; Aghili et al., 2017), SEM görüntülerinin analizi (Sirisoontorn et al., 2012), immunohistokimyasal inceleme (Kirschneck, Meier, Bauer, Proff and Fanghanel, 2017), ve Mikro-BT görüntülerinin analizi (Higashi et al., 2016) sayesinde ölçüldüğü görülmektedir.

Sıçanların 1.molar dişlerinde 5 adet kök vardır ve ortodontik diş hareketi çalışmalarında en fazla distal köklerde rezorpsiyon meydana gelmektedir (Brudvik and Rygh, 1994). Ancak bu kökler çok ince ve küçük olduğundan dolayı değerlendirmeye alınmamaktadır. Sıçan molar dişlerindeki en büyük ve en kalın kökün meziobukkal kök olması, meziobukkal kökün histolojik kesit kalitesinin yüksek olması, kökün dişin ortasında bulunması, uygulanan kuvvetle yaklaşık olarak aynı düzlemde olması ve literatürdeki çalışmalarda incelenen kök olması nedeniyle çalışmamızda kök rezorpsiyonu değerlendirilmesinde meziobukkal kök incelemeye alınmıştır.

OPG ile RANKL birbirleri ile uyumlu ve antagonist olarak çalışan moleküllerdir. RANK, preosteoklast hücrelerinin üzerinde bulunan bir reseptördür. RANKL sitokininin RANK'a bağlanması ile klastogenez aktive olmaktadır. OPG'nin RANKL sitokinine bağlanması, RANKL'ın RANK reseptörüne bağlanmasını inhibe ettiğinden dolayı rezorpsiyon sürecini durdurur (Tsuda, Goto, Mochizuki, Yano and Kobayashi, 1997). Ortodontik diş hareketi sırasında RANK; osteoklastlarda, odontoklastlarda ve sementoklastlarda, RANKL ise osteoblastlarda, odontoblastlarda ve osteoklastlarda saptanmıştır. OPG molekülü de osteoblastlarda, odontoblastlarda ve mezenkimal hücrelerde belirlenmiştir (Hasegawa, Yoshimura, Kikuri, Yawaka and Takeyama, 2002; Shiotani, Shibasaki and Sasaki, 2001).

Diş hareketi sırasında basınç bölgesinde RANKL miktarı artmaktadır (Shiotani et al., 2001). RANKL'ın artmasıyla rezorpsiyon süreci başlayıp diş hareketi oluşur ancak kök yüzeyinde de sert doku rezorpsiyonu başlamaktadır (Kanzaki, Chiba, Arai, Takahashi and Haruyama, 2006). Gerilme etrafında ise OPG miktarında artış görülmektedir (Tsuji, Uno, Zhang and Tamura, 2004). Diş hareketi sırasında PDL'nin hem basınç alanında hem de gerilim alanında salgılanan OPG/RANKL oranının hem diş hareketi hızı hem de kök rezorpsiyonu üzerine etkinliği belirtilmiştir (Tyrovola, Spyropoulos, Makou and Perrea, 2008). Bu nedenle çalışmamızda immunohistokimyasal incelemeler için parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere OPG, RANK, RANKL primer antikolar uygulanmıştır.

VEGF, vasküler permeabilite ve anjiogenezin düzenlenmesindeki primer sitokindir. Bu sitokin kan damarları ile sıkı bir ilişki içerisindedir. Ortodontik diş hareketinin başlangıç fazında IL-1 β , VEGF gibi sitokinler periodontal ligamentin anjiogenezini indüklerler. VEGF mRNA'sı ortodontik diş hareketi sırasında sıçanların periodontal ligamentinin gerilim bölgesindeki osteoblastlarında ve fibroblastlarında tespit edilmiştir. Bu nedenle VEGF, periodontal ligamentin yeniden şekillenmesinde rol oynar. Ayrıca kemik rezorpsiyonu oluşumunda da görevi vardır (Di Domenico, D'apuzzo, Feola, Cito and Monsurro, 2012). VEGF'in tüm bu görevleri göz önüne alınmıştır ve çalışmamızda immunohistokimyasal incelemeler için parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere VEGF primer antikoru uygulanmıştır.

TRAP, osteoklast fonksiyonunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmekte ve osteoklastlarda bol miktarda bulunmaktadır (Cowan, Shi, Aalami, Chou and Mari, 2004). TRAP sadece osteoklast, odontoklast ve sementoklast gibi yıkıcı hücrelerin olgun formları tarafından salgılanır (Houston, 1964). Ortodontik diş hareketi gerçekleşirken kemik ve kök rezorpsiyonu meydana gelmekte ve bu esnada ortaya çıkan yıkıcı hücreler, yüksek oranda TRAP konsantrasyonu içermektedirler (Ben-David et al., 2013). Histolojik değerlendirmede TRAP boyama, rezorpsiyon sürecinin değerlendirilmesinde belirleyici bir role sahiptir (Cowan et al., 2004). TRAP boyama, tanımlanamayan rezorptif hücrelerin görülmesinde sıklıkla

kullanılmaktadır (Moutsatsos et al., 2001). Bu nedenle çalışmamızda parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere TRAP boyama uygulanmıştır.

5.1.3.Bulguların Tartışılması

Çalışmamızda ortodontik kuvvet uygulanan gruplardaki tüm sıçanların 1.molar ve 2.molar dişleri arasında diastema meydana gelmiştir.

Metilfenidat, hücre dışı dopamin ve norepinefrini artırır. DAT ve NET'i bloke ederek dopamin ve norepinefrin alımını engeller (Kuczenski and Segal, 1997). Metilfenidat, monoamin geri alım taşıyıcılarını engelleyebilir veya bu taşıyıcılarda substrat/salgılayıcı görev alabilir. DAT üzerindeki dopaminerjik, NET üzerindeki noradrenerjik ve SERT üzerindeki seratonerjik aktiviteyi etkileyebilir (Berquist and Fantegrossi, 2018). DAT ve NET'in kemik metabolizması üzerindeki etkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bliziotis ve ark.'ları, homozigot DAT silinmesi olan farelerin kemik kütlelerinin azaldığını ve kemik kalsiyum içeriklerinin daha az olduğunu bildirmişlerdir (Bliziotis, Gunness, Eshleman and Wiren, 2002). Dopamin, böbrekler tarafından salınan fosfat miktarını düzenler. DAT'ın silinmesi, kalsiyum ve fosfatın emilimi ve salgılanmasını etkileyerek kemik mineral metabolizmasını etkileyebilir (Bliziotis et al., 2002). Ma ve ark.'ları, norepinefrin geri alımının kemik rezorpsiyonunu ve kusurlu kemik oluşumunu azalttığını bildirmişlerdir (Ma, Krueger, Redmon, Uppuganti and Nyman, 2013). DAT ve NET'in blokajının iskelet bütünlüğü ve yapısını etkileyerek kemik rezorpsiyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Bliziotis et al., 2002).

Komatsu ve ark.'ları, genç sıçanlara uzun süreli metilfenidat uygulamasının kemiğin mineral yoğunluğunu azalttığını ve apendiküler kemikleri zayıflattığını bildirmişlerdir (Komatsu et al., 2012). Lahat ve ark.'ları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metilfenidat kullanan çocuklarda kemik mineral yoğunluğu ve döngüsünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (Lahat, Ben-Shlomo, Evans and Bistrizter, 2000). Batterson ve ark.'ları, günlük ortalama 30 mg metilfenidat tedavisi gören 7-16 yaş arası 42 çocukta yaptıkları çalışmalarında

metilfenidatın diş gelişimine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (Batterson, Southard, Dawson, Staley and Qian, 2005). Safer ve ark.'ları, yüksek dozlarda metilfenidat ve deksroamfetamin kullanan hastalarda kontrol gruplarına kıyasla büyümenin daha az olduğunu bildirmişlerdir (Safer, Allen and Barr, 1972). Lisska ve ark.'ları, tedavi altında olmayan ikiz kardeşlerine kıyasla tedavi altında olan ve 2 yıldır metilfenidat kullanan kardeşlerin boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptamıştır (Lisska and Rivkees, 2003).

Literatür incelemesi yapıldığında, ilaçların kemik metabolizması ve ortodontik diş hareketi üzerine etkisinin incelendiği birçok çalışma bulunmasına rağmen, metilfenidatın ortodontik diş hareketi üzerine etkisini inceleyen yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Aghili ve ark.'ları, sıçanlarda metilfenidatın ortodontik diş hareketi ve kemik dokusunun histolojik özellikleri üzerine etkisini incelediği çalışmalarında, 50 gram kuvvet ile 14 gün boyunca ortodontik diş hareketi gerçekleştirdikleri kontrol gruplarında 1.molar ve 2.molar diş arasında oluşan diastema miktarının ortalama 0,20 mm, sabit doz metilfenidat verilen grupta ortalama 0,17 mm, artan doz metilfenidat verilen grupta ortalama 0,1 mm olduğunu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve metilfenidatın diş hareketini etkilemediğini bildirmişlerdir (Aghili et al., 2017).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak en fazla diş hareketi grup artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen gruptur. Diş hareketi gerçekleştirilen kontrol grubu ile artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup, diş hareketi miktarı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diş hareketi gerçekleştirilen kontrol grubundan yüksektir. Diş hareketi gerçekleştirilen kontrol grubu, Sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen gruplarında maksiller sağ 1.molar ve 2.molar diş arasındaki mesafe ortalama sırasıyla 159 µm, 223,6 µm ve 354,8 µm olarak ölçülmüştür.

Metilfenidatın terapötik dozu 0,25-1 mg/gün'dür (Aghili, 2017). Çalışmamızda sıçanlarda metilfenidatın ortodontik diş hareketi üzerine etkisini

değerlendirmek için sabit ve artan doz ilaç uygulaması yapılmıştır. İlaç dozunun sıçanlarda kullanılmak üzere benzer bir doza dönüştürülmesi Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gıda ve ilaç idaresinin önerdiği prosedür uygulanmıştır.

Çalışmamızın diş hareketi miktarına bağlı Mikro-BT bulguları literatürden farklı olarak en fazla diş hareketi meydana gelen grubun artan doz metilfenidat verilen grup olduğunu, kontrol grubu ile artan doz metilfenidat verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, sabit doz metilfenidat verilen grupta da diş hareketinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu fakat istatistiksel anlamlı olmadığını göstermektedir. Başka bir deyişle doza bağlı olarak diş hareketinde de artış tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ortodontik diş hareketi sıçanlardan alınan kesitlerin Hematoksilen Eozin boyanmasıyla histolojik olarak da değerlendirilmiştir ve histopatolojik bulgularla Mikro-BT bulguları birbirini destekler niteliktedir.

Literatürde metilfenidatla benzer farmakolojik mekanizmalara sahip ve kemiği modüle eden ilaçların ortodontik tedavi üzerine etkilerinin değerlendirildiği birkaç çalışma yapılmıştır.

Mirhashemi ve ark.'larının, seçici seratonin geri alım inhibitörü olan ve depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan fluoksetinin sıçanlarda ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, fluoksetinin kemik yoğunluğunu azalttığını ve bu durumun da sıçanlarda daha fazla diş hareketi ile sonuçlandığını bildirmişlerdir (Mirhashemi, Ahman Akhoundi, Sheikhzadeh, Momeni and Dehpour, 2015). Metilfenidat ve fluoksetinin kemiğe etkileri benzer olup bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile uyumludur.

Setirizin, antiseratoninerjik olmayan histamin reseptör antagonistidir. Sperl ve ark.'larının, sıçanlarda setirizinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında; setirizinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. (Sperl, Gattner, Deschner, Wolf and Proff, 2020).

Metilfenidat gibi kemik rezorpsiyonu yönünde yan etkileri olan ilaçların aksine kemiği koruma etkileri bulunan ilaçların ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri metilfenidattan beklenen etkilerin tersi olmalıdır. Bifosfonat grubu ilaçlar bunlardan bir tanesidir ve doğrudan kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek etkisini gösterir. Aledronat sodyum ve zoledronik asit bifosfonat grubu ilaçların iki türü olarak sayılabilir. Franzoni ve ark.'larının, sıçanlarda aledronat sodyum ve zoledronik asidin ortodontik diş hareketini inceledikleri çalışmalarında; her iki ilacın da periodontal dokular üzerinde benzer etki göstererek diş hareketini yavaşlattığını bildirmişlerdir (Franzoni, Soares, Zaniboni, Vedovello Filho and Santamaria, 2020). Bifosfonat ilaç grubu osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiğinden dolayı metilfenidat ile zıt etki göstererek ortodontik diş hareketini yavaşlatmış olabilir.

Literatürde metilfenidatın ortodontik diş hareketi üzerine etkilerin değerlendirildiği yalnızca bir çalışma olmasına rağmen, ilacın kök rezorpsiyonu üzerine etkilerin incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kök rezorpsiyonu günümüzde altın standart olan Mikro-BT ile değerlendirilmiştir. Mikro-BT ile elde edilen görüntülerde sağ 1.molar dişe ait meziobukkal kök trifurkasyon noktasından ayrılarak analize hazır hale getirilmiştir. Meziobukkal kök uzunluğu belirlenerek mevcut uzunluk Ru ve ark.'larının önerdiği yöntemle; apikal, orta ve koronal bölge olmak üzere 3 parçaya ayrılmıştır (Ru, Liu, Zhuang, Li and Bai, 2013). Üç parçaya ayrılan bölgelerdeki kemik rezorpsiyon hacimleri ile toplam rezorpsiyon hacimleri ayrı olarak değerlendirilmiştir. Bu yöntem rezorpsiyon lakünlerinin bölgesel olarak yer değişimini daha iyi olarak inceleyebilmek için tercih edilmiştir.

Foo ve ark.'ları sistemik flor alımının kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, sıçanların mandibular 1.molar dişlerine 14 gün boyunca 100 gram kuvvet uygulamışlar ve mezial ile distal köklerde oluşan toplam rezorpsiyon hacmini Mikro-BT görüntülerinden hesaplamışlardır. Flor verilmeyen ve ortodontik kuvvet uygulanmayan grupta $0,081 \times 10^7 \mu\text{m}^3$, flor verilen ve ortodontik kuvvet uygulanan grupta $0,05 \times 10^7 \mu\text{m}^3$, flor verilmeyen ve ortodontik kuvvet

uygulanan grupta $0,78 \times 10^7 \mu\text{m}^3$ ve flor verilen ve ortodontik kuvvet uygulanan sıçanlarda ise $0,425 \times 10^7 \mu\text{m}^3$ rezorpsiyon hacmi elde etmişlerdir (Foo, Jones and Darendereliler, 2007).

Çalışmamızdaki tüm sıçanların meziobukkal kök boyu ölçümü Mikro-BT yardımıyla yapılmıştır. Kök boyları için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tüm gruplara ait kök yüzeyinin 3 farklı bölgesindeki rezorpsiyon krater hacimleri ve kök yüzeylerindeki toplam rezorpsiyon krater hacimleri karşılaştırılmıştır. Kök rezorpsiyon hacmi için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum ilacımızın kök rezorpsiyonu üzerine etkisi olmadığını düşündürmektedir. Metilfenidat kemiğin mineralizasyonu azaltarak diş hareketinin daha kolay gerçekleşmesini sağladığı için köklerde rezorpsiyon hacmi açısından anlamlı bir farklılık oluşmamış olabilir.

Çalışmamızda ortodontik diş hareketi gerçekleştirilmeyen gruplar arasında da kök rezorpsiyonu hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgulardan metilfenidatın ortodontik kuvvetten bağımsız olarak kök rezorpsiyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda Mikro-BT kullanılarak kemik dokusunda; trabeküler kalınlık (mm), yüzdelik kemik hacmi (%), trabeküler ayrılma (mm) ve kemik mineral yoğunluğu (gr/cm^3) değerlendirilmiştir.

Suzuki ve ark.'ları, sıçanlarda kortikoponksiyon ve düşük doz lazer tedavisinin ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerinin Mikro-BT ile değerlendirilmesini inceledikleri çalışmalarında, sıçanların sol üst 1.molar ve sağ üst 1.molar dişlerine 14 ve 21 gün süreyle mezial yönde 50 gram kuvvet uygulamışlardır. Trabeküler kalınlık, yüzdelik kemik hacmi ve kemik yoğunluk değeri tüm grupların basınç tarafında daha düşük gerilim tarafında daha yüksek olarak belirlenmiştir. Trabeküler ayrılma ise 14.günde kontrol grubuna kıyasla tüm deney gruplarında artış gösterirken deney grupları arasında 14.gün ile 21.günler arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (Suzuki et al., 2018).

Nishio ve ark.'ları, sıçanlarda diş çekimini takiben eksojen retinoik asidin diş hareketi ve periodonsiyum iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, 32 sıçanı 8'erli 4 gruba ayırmışlardır. 8 sıçanın 1.molar dişine tek taraflı kuvvet uygulanmış ve isotretinoin verilmiştir. 8 sıçanın ise çift taraflı olarak 1.molar dişlerinin çekimi sonrasında 2.molar dişine tek taraflı olarak ve 7 gün boyunca 50 cN kuvvet uygulanmıştır. Kontrol grubundaki sıçanlara ayçiçek yağı verilmiş ve benzer işlemler uygulanmıştır. Bu çalışmada kontrol ve deney gruplarının yüzdelik kemik hacimlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (Nishio, Rompré and Moldovan, 2017).

Ulrich ve ark.'ları, ortodontik diş hareketi sırasında hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF 1- α) nın kemik ve kök rezorpsiyonundaki rolünü inceledikleri çalışmalarında, nikotinin osteoklastogenizi desteklediğini ancak yüzdelik kemik hacmi ve trabeküler kalınlığının sadece kuvvetten etkilendiğini bildirmişlerdir (Ulrich, Schröder, Bauer, Spanier and Jantsch, 2021).

Çalışmamızda trabeküler kalınlık (mm) ve trabeküler ayrılma (mm) için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde metilfenidatın kemik rezorpsiyonuna neden olduğuna dair bulgular olsa da çalışmamız sonuçlarını karşılaştıracığımız herhangi bir veri bulunmamaktadır. Yüzdelik kemik hacmi ve kemik mineral yoğunluğu en yüksek bulunan grup artan doz metilfenidat verilen kontrol grubudur. Hem yüzdelik kemik hacmi hem de kemik mineral yoğunluğu değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sadece diş hareketi gerçekleştirilen kontrol grubu ve artan doz metilfenidat verilen kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu farklılığın ortodontik diş hareketi nedeniyle oluştuğu metilfenidatın yeni kemik oluşumunu olumsuz etkilemediği düşünülmektedir.

RANK ligandı (RANKL, OPG Ligandı) ve reseptörü RANK; osteoblastlarda ve preosteoklastik hücrelerde bulunup osteoklast oluşumu ve osteoklastogenezi uyaran anahtar faktörlerdir. OPG ise RANK/RANKL etkileşimlerini inhibe eden bir proteindir (Yamaguchi and Fukasawa, 2021). Kanzaki ve ark.'ları, periodontal dokuya lokal RANKL geni transferinin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini

incelediği çalışmalarında, RANKL geni transferinin osteoklastogenezi aktive ettiğini ve deneysel diş hareketi miktarını arttırdığını bildirmişlerdir (Kanzaki, Chiba, Arai, Takahashi and Haruyama, 2006). Nishijima ve ark.'ları ortodontik diş hareketi gerçekleşirken basınç bölgesinde; OPG seviyesinde azalma, RANKL seviyesinde artış olduğunu bildirmişlerdir (Nishijima, Yamaguchi, Kojima, Aihara and Nakajima, 2006). Noguchi ve ark.'ları, TNF- α 'nın ortodontik diş hareketi esnasında RANK oluşumunu uyardığını ve basınç bölgesinde RANK miktarında artış olduğunu belirtmişlerdir (Noguchi, Kitaura, Ogawa, Qi and Shen, 2020).

Fujita ve ark.'ları, düşük dozda lazerin ortodontik diş hareketi hızına etkisini inceledikleri çalışmalarında, RANK ve RANKL primer antikorlarının kontrol grubuna oranla düşük doz lazer verilen grupta önemli ölçüde arttığını ve bu durumun ortodontik diş hareketini hızlandığını bildirmişlerdir (Fujita, Yamaguchi, Utsunomiya, Yamamoto and Kasai, 2008).

Ulrich ve ark.'ları, ortodontik diş hareketi sırasında hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF 1- α)nın kemik ve kök rezorpsiyonundaki rolünü inceledikleri çalışmalarında; basınca, nikotine ve hipoksiye maruz kalan periodontal ligament fibroblastlarında, RANKL/OPG ve HIF1- α seviyelerini belirlemişler ve osteoklastogenezde nikotin kaynaklı artışın, hipoksi kaynaklı artıştan daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (Ulrich et al., 2021).

Liu ve ark.'ları, sıçanlarda resveratrolün ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine baskılayıcı etkilerini inceledikleri çalışmalarında, kontrol grubunda ortalama RANKL oranının ilaç verilen gruplara oranla daha yüksek olduğunu, OPG oranının ise ilaç verilen gruplara oranla kontrol grubunda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Liu, Wang, Zhang, Yang and Nie, 2020). Resveratrol osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiğinden dolayı metilfenidat ile zıt etki göstererek ortodontik diş hareketini yavaşlatmış olabilir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak OPG değeri diş hareketinin gerçekleştiği basınç tarafında azalmıştır. OPG değeri diğer çalışma gruplarına kıyasla sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grupta daha düşük bulunmuştur. Diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve sabit doz

metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup arasında OPG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup ve diş hareketi gerçekleştirilen kontrol gruplarıyla diş hareketi gerçekleştirilmeyen gruplar arasında anlamlı fark bulunmasa da bu gruplarda da OPG miktarı diş hareketi gerçekleştirilmeyen gruplara kıyasla azalmıştır. Bu sonuçlar literatürle uyumlu olarak metilfenidatın basınç tarafında OPG miktarını azalttığını ve bu durumun diş hareketini hızlandırdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak RANKL değeri diş hareketinin gerçekleştiği basınç tarafında artmıştır. RANKL değeri, diğer çalışma gruplarına kıyasla diş hareketi gerçekleştirilen kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup, diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve diş hareketi gerçekleştirilen kontrol grubu ile sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilmeyen grup ve diş hareketi gerçekleştirilen kontrol grubu arasında RANKL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Ortodontik diş hareketi gerçekleştirilmeyen gruplarda RANKL değeri büyüktür. Küçüğe artan doz metilfenidat verilen grup, sabit doz metilfenidat verilen grup ve kontrol grubu olarak sıralanmıştır. Ancak bu gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bu sonuçlar literatürle uyumlu olarak metilfenidatın basınç tarafında RANKL miktarını arttırdığını ve bu durumun diş hareketini hızlandırdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak RANK değeri diş hareketinin gerçekleştiği basınç tarafında artmıştır. RANK değeri, diğer çalışma gruplarına kıyasla artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grupta daha yüksek bulunmuştur. Diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup ile diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup grupları arasında RANK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Diş hareketinin gerçekleştirildiği ancak metilfenidatın verilmediği grup ile diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar literatürle uyumlu

olarak metilfenidatın basınç tarafında RANK miktarını anlamlı düzeyde arttırdığını ve ortodontik diş hareketini hızlandırdığını düşündürmektedir.

Ortodontik diş hareketi enflamasyonun tüm özelliklerini içeren yerel bir süreçtir (Proffit et al. 2000). Enflamatuar süreç, en önemli proanjiogenik faktörlerden biri olan VEGF üretimini uyarır. VEGF; kemik anjiogenezinde, kemiğin yeniden şekillenmesinde, osteoblast ve osteoklast farklılaşmasında ve PDL’de RANKL ekspresyonunda rol oynar (Santa-Maria Jr, Bagne, Zaniboni, Mendonça and Esquisatto, 2020).

Santa-Maria Jr ve ark.’ları, periodontitis ve diabetes mellitusu bulunan sıçanların diş hareketini inceledikleri çalışmalarında, periodontitiste ortaya çıkan enflamatuar hücrelerin endotel hasarına ve mikrodolaşım yetmezliğine neden olarak oksijen konsantrasyonunu azalttığı ve VEGF miktarında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte diabetik sıçanlarda ortodontik diş hareketi esnasında VEGF miktarında artış olduğunu belirtmişlerdir (Santa-Maria Jr et al., 2020).

d’Apuzzo ve ark.’ları, sıçanlarda ortodontik diş hareketi sırasında periodontal dokularının yeniden şekillenmesini inceledikleri çalışmalarında, VEGF’in vasküler endotelial hücrelerin yanı sıra osteoblastlarda, osteoklastlarda, hyalinize dokuya bitişik fibroblastlarda ve nekrotik alanlarda da bulunarak periodontal ligamentin yeniden şekillenmesinde olduğu kadar kemik rezorpsiyonu ve oluşumunda da önemli bir yere sahip olduğunu bildirmişlerdir (d’Apuzzo, Cappabianca, Ciavarella, Monsurrò and Silvestrini-Biavati, 2013).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak VEGF değeri diş hareketinin gerçekleştiği sıçanlarda daha yüksek bulunmuştur. VEGF değeri, diğer çalışma gruplarına kıyasla sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grupta daha yüksek bulunmuştur. Diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup ile diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grupları arasında VEGF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Diş hareketinin gerçekleştirildiği ancak metilfenidatın verilmediği grup ile diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu

arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar metilfenidatın VEGF miktarını anlamlı düzeyde arttırarak RANKL ekspresyonunu etkilediğini ve ortodontik diş hareketini hızlandırdığını düşündürmektedir.

Osteoklastlar, monosit/makrofaj ailesinin hematopoietik öncülerinden farklılaşan özel hücrelerdir. TRAP ise osteoklastların sadece olgun formlarından salgılanmakta ve osteoklast fonksiyonunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (Houston,1964; Cowan et al., 2004; Yamaguchi et al., 2010).

Yamaguchi ve ark.'ları, sıçanlarda düşük doz lazer uygulamasının ortodontik diş hareket hızına olan etkisini inceledikleri çalışmalarında, düşük doz lazer verilen sıçanlarda çok çekirdekli osteoklastların ve TRAP pozitif hücre sayısının, lazer verilmeyen gruba kıyasla daha fazla olduğunu ve düşük doz lazerin ortodontik diş hareketini hızlandırdığını bildirmişlerdir (Yamaguchi et al., 2010)

Liu ve ark.'ları, sıçanlarda resveratrolün ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine baskılayıcı etkilerini inceledikleri çalışmalarında, kontrol gruplarında TRAP pozitif osteoklastların sayısının ilaç verilen gruba oranla daha yüksek olduğunu ve resveratrolün diş hareketini yavaşlattığını bildirmişlerdir (Liu et al., 2020). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile uyumludur. Çünkü resveratrol kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken metilfenidat kemik rezorpsiyonu miktarını arttırarak diş hareketini hızlandırmaktadır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak TRAP değeri diş hareketinin gerçekleştiği hem basınç bölgesinde hem de gerilim bölgesinde daha yüksek bulunmuştur. TRAP (Basınç Bölgesi) değeri diğer çalışma gruplarına kıyasla artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grupta daha yüksek bulunmuştur. Diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup, sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilmeyen grup ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup ile sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilmeyen grup ve sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup arasında TRAP (Basınç Bölgesi) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. TRAP (Gerilme Bölgesi) değerleri, diğer çalışma

gruplarına kıyasla sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grupta daha yüksek bulunmuştur. Diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup, diş hareketi gerçekleştirilmeyen kontrol grubu ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup, sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilmeyen grup ve artan doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen grup ile sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilmeyen grup ve sabit doz metilfenidat verilip diş hareketi gerçekleştirilen gruplar arasında TRAP (Gerilme Bölgesi) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar metilfenidatın osteoklast sayısını arttırarak kemik metabolizmasını etkilediğini ve buna bağlı olarak ortodontik diş hareketini hızlandırdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ortodontik diş hareketinin gerçekleştiği basınç tarafında literatürle uyumlu olarak; OPG miktarında azalma, RANK, RANKL, VEGF ve TRAP miktarında artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar metilfenidatın DAT ve NET'in blokajı ile kemiğin yapısını etkilediğini ve diş hareketini hızlandırdığını desteklemektedir.

5.2.Sonuç ve Öneriler

Metilfenidat kullanan bireylerin ortodontik tedaviye başlaması durumunda ilacın diş hareketi üzerine olan etkilerini ve bu bireylerin ortodontik tedaviden bağımsız ve ortodontik tedavi ile indüklenen iltihabi kök rezorpsiyonuna eğilimini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamız; Mikro-BT, histomorfometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Wistar albino cinsi sıçanlar, ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonunun incelenmesi için uygun hayvanlardır. 1.molar diş ve bu dişin 12-14 mm mezialine yerleştirilen minivida arasına kapayıcı sarmal yay ile 50 gram kuvvet uygulaması sonucunda diş hareketi elde edilebilmiştir. Ortodontik kuvvet sıçanların kesici dişlerine uygulanmadığı için herhangi bir beslenme problemi oluşmamıştır ve sıçanlarda kilo kaybı gözlemlenmemiştir.

2. Çalışmamızda literatürden farklı olarak en fazla diş hareketi oluşan grup MAD-44 grubudur. MAD-44 ile SF-44 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. MSD-44 grubunda oluşan diş hareketi miktarı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SF-44 grubundan yüksektir. Bu nedenle metilfenidatın ortodontik diş hareketini hızlandırdığı düşünülmüştür.
3. Çalışmamızda kök rezorpsiyon hacmi için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle metilfenidatın kök rezorpsiyonu üzerine etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.
4. Mikro-BT bulguları değerlendirildiğinde trabeküler kalınlık, yüzdelik kemik hacmi, trabeküler ayrılma ve kemik mineral yoğunluğu parametrelerine göre metilfenidatın yeni kemik oluşumunu olumsuz etkilemediği görülmüştür.
5. İmmunohistokimyasal bulgular değerlendirildiğinde kontrol grubu ile deney grupları arasında OPG, RANK, RANKL, VEGF ve TRAP seviyelerinde anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir.
6. Bölgede tanımlanamayan çok çekirdekli rezorptif hücreler TRAP boyama ile başarılı bir şekilde tespit edilebilmiştir.
7. Tedavi sırasında metilfenidat kullanan hastalarda kök rezorpsiyonu oluşmadan diş hareketinin hızlanabileceği ve ortodontik açıdan güvenle kullanılabileceği düşünülmekte fakat bu kanıya varmadan önce klinik olarak test edilmesi gerekmektedir.

6.KAYNAKLAR

- Abou Neel, EA., Aljabo, A., Strange, A. (2016), Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine*, 11:4743-4763.
- Aghili, H., Yassaei, S., Zahir S. (2017), Effect of Methylphenidate on Orthodontic Tooth Movement and Histological Features of Bone Tissue in Rats: An Experimental Study. *J Clin Diagn Res*, 11(7):ZF01-ZF05.
- Ahuja, PD., Mhaske, SP., Mishra, G., Bhardwaj, A., Dwivedi, R., Mangalekar, SB. (2017), Assessment of Root Resorption and Root Shape by Periapical and Panoramic Radiographs: A Comparative Study. *J Contemp Dent Pract*, 18(6):479-483.
- Akıcı, A., Şardaş, S. (2009), *Acilde Klinik Toksikoloji 1.İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.*
- Alhashimi, N., Frithiof, L., Brudvik, P., Bakhet, M. (2001), Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 119(3):307-12.
- Al-Qawasmi, RA., Hartsfield JK, Jr., Everett, ET., Flury, L., Liu, L., Foroud, TM., Macri, JV., Roberts, WE. (2003), Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 123(3):242-52.
- Alsulaimani, M., Doschak, M., Dederich, D., Flores, MC, (2015). Effect of low-level laser therapy on dental root cementum remodeling in rats. *Orthod Craniofac Res*, 18(2):109-16.
- Andersson H, Sonnesen L. (2018), Sleepiness, occlusion, dental arch and palatal dimensions in children attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Paediatr Dent*, 19(2):91-97.
- Aras, B., Cheng, LL., Turk, T., Elekdag-Turk, S., Jones, AS., Darendeliler, MA. (2012), Physical properties of root cementum: part 23. Effects of 2 or 3 weekly reactivated continuous or intermittent orthodontic forces on root resorption and tooth movement: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 141(2): e29-37.
- Araujo, CM., Rocha, AC., Araujo, BMM., Johann, ACBR., Pereira, LF., Tanaka, OM., Guariza Filho, O., Camargo, ES. (2018), Effect of acute administration of nicotine and ethanol on tooth movement in rats. *Braz Oral Res*, 32: e96.
- Arzate, H., Zeichner, M., Mercado, G. (2015), Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontology 2000*, 67(1):211-33.
- Asiry, MA. (2018), Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. *Saudi J Bio Sci*, 25(6):1027-1032.

Atik, E., Cığer, S. (2012), İlaçların Ortodontik Diş Hareketi Üzerindeki Etkileri. EÜ Dişhek Fak Derg, 33(1): 13-20.

Batterson, KD., Southard, KA., Dawson, DV., Staley, RN., Qian, F., Slayton, RL. (2005), The effect of chronic methylphenidate administration on tooth maturation in a sample of Caucasian children. *Pediatr Dent*, 27(4):292-97

Batterson, KD., Southard, KA., Dawson, DV., Staley, RN., Qian, F., Slayton RL. (2005), The effect of chronic methylphenidate administration on tooth maturation in a sample of Caucasian children. *Pediatr Dent*, 27(4):292-7.

Beck, BW., Harris, EF. (1994), Apical root resorption in orthodontically treated subjects – analysis of edgewise and light wire mechanics. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 105:350–361.

Becker, T., Levin, L., Shochat, T., Einy, S. (2007), How Much Does the DMFT Index Underestimate the Need for Restorative Care?. *J Dent Educ*, 71(5):677-81.

Becks, H. (1939) , Orthodontic prognosis: Evaluation of routine dentomedical examinations to determine “good and poor risks”. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 25(7):610-624.

Becks, H. (1939), Orthodontic prognosis: evaluation of routine dentomedical examination to determine "'good and poor risks.'" *Am J Orthod*, 25:610-24.

Ben-Ami, IS., Ankory, R., Kadar, A., Rotman, D., Snir, N., Schermann, H. (2018), The Effect of Previous Methylphenidate Use on Incidence of Stress Fractures in Military Recruits. *J Bone Joint Surg Am*, 100(11):930-935.

Ben-David, D., Srouji, S., Shapira-Schweitzer, K., Kossover, O., Ivanir, E., Kuhn, G., Müller, R., Seliktar, D., Livne, E. (2013), Low dose BMP-2 treatment for bone repair using a PEGylated fibrinogen hydrogel matrix. *Biomaterials*, 34(12):2902-10.

Berquist MD, Fantegrossi WE. (2018), Discriminative Stimulus Effects of Psychostimulants. *Curr Top Behav Neurosci*, 39:29-49.

Berry, S., Javed, F., Rossouw, PE., Barmak, BA. (2021), Influence of thyroxine supplementation on orthodontically induced tooth movement and/or inflammatory root resorption: A systematic review. *Orthod Craniofac Res*, 24(2):216-213.

Bielaczyc, A., Gołebiewska, M. (1997), Ultrastructural changes on the root surface in "pressure zone" after experimental movement of teeth in young rats fed a low calcium and vitamin D-deficient diet. *Rocz Akad Med Białymst*, 2:147-52.

Bliziotis, M., Gunness, M., Eshleman, A., Wren, K. (2002), The role of dopamine and serotonin in regulating bone mass and strength: studies on dopamine and serotonin transporter null mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2(3):291-95.

- Bouxsein, ML., Boyd, SK., Christiansen, BA., Guldberg, RE., Jepsen, KJ., Müller, R. (2010), Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*, 25(7):1468-86.
- Brezniak, N., Wasserstein, A. (1993), Root resorption after orthodontic treatment: Part 2. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 103(2):138-46
- Brezniak, N., Wasserstein, A. (2002), Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part I: The basic science aspects. *Angle Orthod*, 72(2):175-9.
- Brezniak, N., Wasserstein, A. (2002), Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: The clinical aspects. *Angle Orthod*, 72(2): 180-184.
- Brudvik, P., Rygh, P. (1994), Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod*, 16:265-73.
- Brudvik, P., Rygh, P. (1994), Root resorption beneath the main hyalinized zone. *Eur J Orthod*, 16: 249-263.
- Burstone, C.J., 1962. The biomechanics of orthodontic tooth movement. In: Kraus, B.S., Riedel, R. A. (Eds.), *Vistas in Orthodontics*. Lea and Febiger, Philadelphia.
- Ching, C., Eslick, GD., Poulton, AS. (2019), Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder A Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 173(7):630-639.
- Choi, J., Baek, SH., Lee, JI., Chang, YI. (2010), Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 138(5): 541-548.
- Cody, J. (2016), Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chem Neurosci*, 7(8):1030-40.
- Cohen, M., Garnick, JJ., Ringle, RD., Hanes, PJ., Thompson, WO, (1992). Calcium and phosphorus content of roots exposed to the oral environment. *J Clin Periodontol*, 19(4): 268-273.
- Cole, AA., Walters, LM. (1987), Tartrate-resistant acid phosphatase in bone and cartilage following decalcification and cold-embedding in plastic. *J Histochem Cytochem*, 35(2):203-6.
- Conti, C., Suzuki, H., Garcez, SA., Suzuki, SS. (2019), Effects of Photobiomodulation on Root Resorption Induced by Orthodontic Tooth Movement and RANKL/OPG Expression in Rats. *Photochem Photobiol*, 95(5):1249-1257.
- Corrêa, AS., Almeida, VL., Lopes, BMV., Franco, A., Matos, FR., Quintans-Júnior, LJ., Rode, SM., Paranhos, LR. (2017), The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol used for pain control of orthodontic tooth movement: a systematic review. *An Acad Bras Cienc*, 89(4):2851-2863.

Cowan, CM., Shi, YY., Aalami, OO., Chou, YF., Mari, C., Thomas, R., Quarto, N., Contag, CH., Wu, B., Longaker, MT. (2004), Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. *Nat Biotechnol*, 22(5):560-7.

Crowther, L., Shen, G., Almuzian, M., Jones, A., Walsh, W., Oliver, R., Petocz, P., Tarraf, NE., Darendeliler, MA. (2017), Does systemic administration of casein phosphopeptides affect orthodontic movement and root resorption in rats? *Eur J Orthod*, 39(5): 541-546.

Çetin, FÇ., Pehlivan Türk, B., Ünal, F., Uslu, R., İşeri, E. ve Türkbay, T. (2008), Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı. Cinsel istismar 1. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

d'Apuzzo, F., Cappabianca, S., Ciavarella, D., Monsurrò, A., Silvestrini-Biavati, A., Perillo, L. (2013), Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. *Scientific World Journal*, 2013:105873.

Darcey, J., Qualtrough, A. (2016), Root Resorption: Simplifying Diagnosis and Improving Outcomes. *Prim Dent J*, 5(2):36-45.

Davidovitch, Z., Nicolay, OF., Ngan, PW., Shanfeld JL. (1988), Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*, 32(3):411-35.

DeShields, RW. (1969), A study of root resorption in treated Class II Division I malocclusion. *Angle Orthod*, 39:231-45.

Di Domenico, M., D'apuzzo, F., Feola, A., Cito, L., Monsurrò, A., Pierantoni, GM., Berrino, L., De Rosa, A., Polimeni, A., Perillo, L. (2012), Cytokines and VEGF induction in orthodontic movement in animal models. *J Biomed Biotechnology*, 2012:201689.

Diravidamani, K., Sivalingam, SK., Agarwal, V. (2012), Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *J Pharm Bioallied Sci*, 4(2):299-303.

Dos Santos, CCO., Bellini-Pereira, SA., Medina, MCG., Normando, D. (2021), Allergies/asthma and root resorption: a systematic review. *Prog Orthod*, 22(1):8.

Drevensek, M., Volk, J., Sprogar, S., Drevensel, G. (2009), Orthodontic force decreases the eruption rate of rat incisors. *Eur J Orthod*, 31 (1):46-50.

Faraone, SV. (2018), The Pharmacology of Amphetamine and Methylphenidate: Relevance to the Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Other Psychiatric Comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev*, 87:255-270.

Feller, L., Khammissa, RA., Thomadakis, G., Fourie, J., Lemmer, J. (2016), Apical External Root Resorption and Repair in Orthodontic Tooth Movement: Biological Events. *Biomed Res Int*, 2016:4864195.

Foo, M., Jones, A., Darendeliler, MA. (2007) Physical properties of root cementum: Part 9. Effect of systemic fluoride intake on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 131(1): 34-43.

Franzoni, JS., Soares, FMP., Zaniboni, E., Vedovello Filho, M., Santamaria, MP., Dos Santos, GMT., Esquisatto, MAM., Felonato, M., Mendonca, FAS., Franzini, CM., Santamaria, M Jr. (2017), Zoledronic acid and alendronate sodium and the implications in orthodontic movement. *Orthod Craniofac Res*, 20(3):164-169.

Friedlander, AH. (2006), The neuropathology, medical management and dental implications of autism. *J Am Dent Assoc*, 137(11):1517-27.

Friedlander, AH., Friedlander, IK. (1992), Dental management considerations in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dent Child*, 59:196-201.

Fujita, S., Yamaguchi, M., Utsunomiya, T., Yamamoto, H., Kasai, K. (2008), Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthod Craniofac Res*, 11(3):143-55.

Fuss, Z., Thesis, I., Lin, S. (2003), Root resorption--diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dental Traumatology*, 19(4):175-82.

Goldie, RS., King, GJ. (1984), Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. *Am J Orthod*, 85(5):424-30.

Goldson, L., Henrikson, CO. (1975), Root resorption during Begg treatment. A longitudinal roentgenologic study. *Am J Orthod*, 68:55-66.

Gonzales, C., Hotokezaka, H., Matsuo, K., 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. *Angle Orthod*, 79(4): 715-726.

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. *Angle Orthod*, 78(3): 502-509.

Goultchin, J., Nitzan, D., Azaz, B. (1982), Root resorption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 54:586-90.

Grant, M., Wilson, J., Rock, P., Chapple, I. (2013), Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod*, 35(5):644-51.

- Guan, L., Lin, S., Yan, W., Chen, L., Wang, X. (2017), Effects of calcitonin on orthodontic tooth movement and associated root resorption in rats. *Acta Odontol Scand*, 1-8.
- Guo, Y., He, S., Gu, T., Liu, Y., Chen, S. (2016), Genetic and clinical risk factors of root resorption associated with orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 150(2):283-9.
- Gurton, AU., Akin, E., Sagdic, D., Olmez, H. (2004), Effects of PGI₂ and TxA₂ analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*, 74: 526-532.
- Gutmann, JL. (2017), Some historical musings on tooth/root resorption. *J Istanbul Univ Fac Dent*, 51(3):1-9.
- Gülden, N., Eggermann, T., Zerres, K., Beer, M., Meinelt, A., Diedrich, P. (2009), Interleukin-1 polymorphisms in relation to external apical root resorption (EARR). *Journal Orofac Orhtop*, 70(1):20-38.
- Güleç, A., Bakkalbaşı, BC., Cumbul, A., Uslu, U., Alev, B., Yarat, A. (2017), Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: A histomorphometric study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 151(1): 92-104.
- Hall, A. (1978), Upper incisor root resorption during Stage II of the Begg technique. *Br J Orthod*, 5:47-50.
- Han, G., Huang, S., Von den Hoff, JW., Zeng, X., Kuijpers-Jagtman, AM. (2005), Root Resorption after Orthodontic Intrusion and Extrusion: An Intraindividual Study. *Angle Orthod*, 75(6):912-8.
- Harry, MR., Sims, MR. (1982), Root resorption in bicuspid intrusion: a scanning electromicroscopic study. *Angle Orthod*, 52:235- 58.
- Hasegawa, T., Yoshimura, Y., Kikuri, T., Yawaka, Y., Takeyama, S., Matsumoto, A., Oguchi, H., Shirakawa, T. (2002), Expression of receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin in culture of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 37:405-11.
- Heithersay, GS. (2007), Management of tooth resorption. *Aus Dent J*, 52:105-21.
- Hidas, A., Noy, AF., Birman, N., Shapira, J., Matot, I., Steinberg, D., Moskovitz, M. (2011), Oral health status, salivary flow rate and salivary quality in children, adolescents and young adults with ADHD. *Arch Oral Biol*, 56(10):1137-41.
- Higashi, DT., Andrello, AC., Tondelli, PM., de Oliveira Toginho Filho, D., de Paula Ramos, S. (2016), Three consecutive days of application of LED therapy is necessary to inhibit experimentally induced root resorption in rats: A microtomographic study. *Lasers Med Sci*.

Hill, FJ. (1987), Iatrogenic root resorption of upper first permanent molars associated with orthodontic treatment. Report of a case. *Br J Orthod*, 14:109-13.

Houston, WJ. (1964), A new design of rat mouth prop. *J Dent Res*, 43:458-461.

Huang, H., Ray C, W., Kyrkadines, S. (2014), Accelerated Orthodontic Tooth Movement: Molecular Mechanisms. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 146(5):620-32.

Huang, H., Williams, RC., Kyrkanides, S. (2014), Accelerated orthodontic tooth movement: molecular mechanisms. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 146(5):620-32.

Iglesias-Linares, A., Hartsfield, JK. (2016), Cellular and Molecular Pathways Leading to External Root Resorption. *J Dent Res*, 96(2):145-152.

Iglesias-Linares, A., Yañez-Vico, R., Ballesta-Mudarra, S., Ortiz-Ariza, E., Ortega-Rivera, H., Mendoza-Mendoza, A., Solano-Reina, E., Perea-Pérez, E. (2012), Postorthodontic external root resorption is associated with IL1 receptor antagonist gene variations. *Oral Dis*, 18(2):198-205.

Jiang, N., Guo, N., Chen, M., Zhou, J. (2016), Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. *Front Oral Biology*, 18:1-8.

Jong, DT., Bakker, DA., Everts, V. (2017), The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *J Periodontal Res*, 52(6):965-974.

Kaipatur, N., Major, P., Stevenson, T., Pehowich, D., Adeeb, S., Doschak, M. (2015), Impact of selective alveolar decortication on bisphosphonate burdened alveolar bone during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol*, 60(11):1681-9.

Kanzaki H, Chiba M, Arai K, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. (2006), Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene Therapy*, 13(8):678-85.

Kanzaki, H., Chiba, M., Arai, K., Takahashi, I., Haruyama, N., Nishimura, M., Mitani, H. (2006), Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene Ther*, 13(8):678-85.

Karthi, M., Anbuslevan, GJ., Senthilkumar, KP., Tamizharsi, S., Raja, S., Prabhakar, K. (2012), NSAIDs in orthodontic tooth movement. *J Pharm Bioallied Sci*, 4(2):304-6.

Ketcham, AH. (1929), A progress report of an investigation of apical root resorption of vital permanent teeth. *Int J Orthod Oral Surg Radiogr*, 15(4): 310-328.

Kim, SH., Choi, BH., Li, J., Kim, HS., Ko, CY., Jeong, SM., Xuan, F., Lee, SH. (2008), Peri-implant bone reactions at delayed and immediately loaded implants: an experimental study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105(2):144-148.

Kimko, HC., Cross, JT., Abernethy, DR. (1999), Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate. *Clin Pharmacokinet*, 37(6):457-70.

King, GJ., Fischlschweiger, W. (1982), The effect of force magnitude on extractable bone resorptive activity and cemental cratering in orthodontic tooth movement. *J Dent Res*, 61(6): 775-779.

King, GJ., Keeling, SD., McCoy, EA., Ward, TH. (1991), Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 99(5): 456-465.

Kirschneck, C., Meier, M., Bauer, K., Proff, P., Fanghanel, J. (2017), Meloxicam medication reduces orthodontically induced dental root resorption and tooth movement velocity: a combined in vivo and in vitro study of dental-periodontal cells and tissue. *Cell Tissue Res*, 368(1): 61-78.

Komatsu, DE., Thanos, PK., Mary, MN., Janda, HA., John, CM., Robison, L., Ananth, M., Swanson, JM., Volkow, ND., Hadjiargyrou, M. (2012), Chronic exposure to methylphenidate impairs appendicular bone quality in young rats. *Bone*, 50(6):1214-22.

Komatsu, DE., Thanos, PK., Mary, MN., Janda, HA., John, CM., Robison, L., Ananth, M., Swanson, JM., Volkow, ND., Hadjiargyrou, M. (2012), Chronic exposure to methylphenidate impairs appendicular bone quality in young rats. *Bone*, 50(6):1214-22.

Krishnan, V. (2017), Root Resorption with Orthodontic Mechanics: Pertinent Areas Revisited. *Aus Dent J*, 1.71-77.

Kuczenski, R. and Segal, DS. (1997), Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem*, 68(5):2032-37.

Kvam, E. (1972), Scanning electron microscopy of tissue changes on the pressure surface of human premolars following tooth movement. *Scand J Dent Res*, 80(5): 357-368.

Lahat, E., Weiss, M., Ben-Shlomo, A., Evans, S., Bistritzer, T. (2000), Bone mineral density and turnover in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving methylphenidate. *J Child Neurol*, 15(7):436-39.

Lappin, JM., Sara, GE. (2019), Psychostimulant use and the brain. *Addiction*, 114(11):2065-2077.

Li, Y., Deng, S., Mei, L., Li, Z., Zhang, X., Yang, C., Li, Y. (2020) Prevalence and severity of apical root resorption during orthodontic treatment with clear aligners and fixed appliances: a cone beam computed tomography study. *Prog Orthod*, 21(1):1.

- Li, Y., Jacox, LA., Little, SH., Ko, CC. (2018), Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung J Med Sci*, 34(4):207-214.
- Liang, Y., Hu, Z., Chang, B. (2020), Quantitative characterizations of the Sharpey's fibers of rat molars. *J Periodontal Res*, 55(2):307-314.
- Liao, SC., Chang, HP. (1990), [The study of root resorption of human deciduous teeth. I. Histological observation by light microscope]. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, (62):88-99.
- Lin, X., Fu, Y., Ren, G., Yang, X., Duan, W., Chen, Y., Zhang, Q. (2021), Micro-Computed Tomography Guided Artificial Intelligence for Pulp Cavity and Tooth Segmentation on Cone-beam Computed Tomography. *J Endod*, 47(12):1933-1941.
- Linge, BO., Linge, L. (1983), Apical root resorption in upper anterior teeth. *Eur J Orthod*, 5:173-83.
- Lisska, MC., Rivkees, SA. (2003), Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 16(5):711-718.
- Liu, L., Igarashi, K., Haruyama, N., Saeki, S., Shinoda, H., Mitani, H. (2004), Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod*, 26(5): 469-473.
- Liu, XC., Wang, XX., Zhang, LN., Yang, F., Nie, FJ., Zhang, J. (2020), Inhibitory effects of resveratrol on orthodontic tooth movement and associated root resorption in rats. *Arch Oral Biol*, 111:104642.
- Ma, Y., Krueger, JJ., Redmon, SN., Uppuganti, S., Nyman, JS., Hahn, MK. (2013), Extracellular norepinephrine clearance by the norepinephrine transporter is required for skeletal homeostasis. *J Biol Chem*, 288(42):30105-13.
- Madras, BK., Miller, GM., Fischman AJ. (2005), The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11):1397-409.
- Makrygiannakis, MA., Kaklamanos, EG., Athanasiou, AE. (2018), Does common prescription medication affect the rate of orthodontic tooth movement? A systematic review. *Eur J Orthod*, 40(6):649-659.
- Malueg, LA., Wilcox, LR., Johnson, W. (1996), Examination of external apical root resorption with scanning electron microscopy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82(1):89-93.
- Masella, MS., Meister, M. (2006) , Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 129(4):458-68.
- Massler, M., Malone, AJ. (1954), Root resorption in human permanent teeth. *Am J Orthod*, 40(8): 619-633.

Massler, M., Perreault, JG. (1954), Root resorption in the permanent teeth of young adults. *J Dent Child*, 21:158-64.

Matsumoto, Y., Sringkarnboriboon, S., Ono, T. (2017), Proinflammatory mediators related to orthodontically induced periapical root resorption in rat mandibular molars. *Eur J Orthod*, 39(6):686-91.

Maues, CP., do Nascimento, RR., Vilella Ode, V. (2015), Severe root resorption resulting from orthodontic treatment: prevalence and risk factors. *Dental Press J Orthod*, 20(1): 52-58.

McFadden, WM., Engstrom, C., Engstrom, H., Anholm, JM. (1989), A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 96(5): 390-396.

McLaughlin, KD. (1964). Quantitative determination of root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod*, 50(2).

McNab, S., Battistutta, D., Taverne, A., Symons, AL. (2000), External apical root resorption following orthodontic treatment. *Angle Orthod*, 77:227–232.

Miresmaeili, A., Mollaei, N., Azar, R., Farhadian, N., Mani Kashani, K. (2015), Effect of Dietary Vitamin C on Orthodontic Tooth Movement in Rats. *J Dent Tehran*, 12(6):409-13.

Mirhashemi, AH., Ahmad Akhouni, MS., Sheikhzadeh, S., Momeni, N., Dehpour, A., Alaeddini, M., Kheirandish, Y., Farhadifard, H., Ansari, E. (2015), Effect of Fluoxetine Consumption on Orthodontic Tooth Movement in Rats. *J Dent (Tehran)*, 12(12):882-9.

Monje, A., Chan, HL., Moreno, PG., Elnayef, B., Wang, F., Wang HL. (2015), Alveolar Bone Architecture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*, 86(11):1231-48.

Moran, LV., Ongur, D., Hsu, J., Castro, VM., Perlis, RH., Schneeweiss, S. (2019), Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *N Eng J Med*, 380(12):1128-1138.

Motokawa, M., Sasamoto, T., Kaku, M., Kawata, T., Matsuda, Y., Terao, A., Tanne, K. (2012), Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. *Eur J Orthod*, 34(3):350-6.

Moutsatsos, IK., Turgeman, G., Zhou, S., Kurkalli, BG., Pelled, G., Tzur, L., Kelley, P., Stumm, N., Mi, S., Müller, R., Zilberman, Y., Gazit, D. (2001), Exogenously regulated stem cell-mediated gene therapy for bone regeneration. *Mol Ther*, 3(4):449-61.

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. *Angle Orthod*, 84(6):1079-85

Ne, RF., Witherspoon, DE., Gutmann JL. (1999), Tooth resorption. *Quintessence International*. 30(1):9-25.

Neves Ade, A., Coutinho, E., Vivan, Cardoso, M., Jaecques, SV., Van Meerbeek, B. (2010), Micro-CT based quantitative evaluation of caries excavation. *Dent Mater*, 26(6): 579-588.

Newman, M, Takei, H., Klokkevold PR., Carranza FA. Anatomy of the periodontium. In: Joseph P, Fiorellini S, Panagiota S. Eds. *Carranza's Clinical Periodontology*, St.Louis: Elsevier Saunders; 2015: 9-39.

Newman, WG. (1975), Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod*, 67:522–39.

Nhata, J., Machado, R., Vansan, LP., Batista Sidney, G., Rosa, TP., Leal Silva, EJ. (2014), Micro-computed tomography and bond strength analysis of different root canal filling techniques. *Indian J Dent Res*, 25(6):698-701.

Nieto-Nieto, N., Solano, JE., Yañez-Vico, R. (2017), External apical root resorption concurrent with orthodontic forces: the genetic influence. *Acta Odontol Scand*, 75(4):280-287.

Nishijima, Y., Yamaguchi, M., Kojima, T., Aihara, N., Nakajima, R., Kasai, K. (2006), Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthod Craniofac Res*, 9(2):63-70.

Nishio, C., Rompré, P., Moldovan F. (2017), Effect of exogenous retinoic acid on tooth movement and periodontium healing following tooth extraction in a rat model. *Orthod Craniofac Res*, 1:77-82.

Noguchi, T., Kitaura, H., Ogawa, S., Qi, J., Shen, WR., Otori, F., Marahleh, A., Nara, Y., Pramusita, A., Mizoguchi I. (2020), TNF- α stimulates the expression of RANK during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol*, 117:104796.

Norton, LA., Hanley, KJ., Turkewicz, J. (1984), Bioelectric perturbations of bone. *Angle Orthod*, 54(1):73-87.

Oppenheim, A. (1935). Biologic orthodontic therapy and reality: Part III. *Angle Orthod*. *Angle Orthod*, 5(3): 159-211.

Oppenheim, A. (2007), Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement. *Eur J Orthod*, 29(1): 2-15.

Pataki, CS., Carlson, GA., Kelly, KL., Rapport, MD., Biancaniello, TM. (1993), Side effects of methylphenidate and desipramine alone and in combination in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32:1065–72.

- Patel, S., Foschi, F., Mannocci, F., Patel, K. (2018), External cervical resorption: a three-dimensional classification. *International Endodontics Journal*, 51(2):206-214.
- Patel, S., Ricucci, D., Durak, C., Tay, F. (2010), Internal Root Resorption: A Review. *Journal of Endodontics*, 36(7):1107-21.
- Phillips, JR. (1955), Apical root resorption under orthodontic therapy. *Angle Orthod*, 25:1-22.
- Pizzo, G., Licata, ME., Guiglia, R., Giuliana, G. (2007), Root resorption and orthodontic treatment. Review of the literature. *Minerva Stomatologica*, 56(1-2):31-44.
- Proffit W, Fields H. The biologic basis of orthodontic therapy. *Contemporary Orthodontics*, Missouri: Elsevier Mosby; 2013:278-312.
- Proffit WR, Fields HW. *Contemporary Orthodontics*, 3rd Ed. St. Louis. Mosby. 2000.
- Rafiei, M., Sadeghian, S., Torabinia, N., Hajhashemi, V. (2016), Systemic effects of fluoxetine on the amount of tooth movement, root resorption, and alveolar bone remodeling during orthodontic force application in rat. *Dent Res J*, 12(5): 482-487.
- Rao, LG., Wang, HM., Kalliecharan, R., Sodek, J. (1979), Specific immunohistochemical localization of type I collagen in porcine periodontal tissues using the peroxidase-labelled antibody technique. *Histochem J*, 11(1):73-82.
- Rascoe, MG., Meira, JB., Cattaneo, PM. (2015), Association of orthodontic force system and root resorption: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 147(5):610-26.
- Reitan, K. (1967), Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics*, 53(10):721-745.
- Reitan, K. (1974), Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod*, 44(1): 68-82.
- Reitan, K. (1985), Biomechanical principles and reactions. In: Graber TM, Swain BF. *Orthodontics current principles and techniques*. St. Louis: CV Mosby, 101-92.
- Reitan, K., Kvam, E. (1971), Comparative behaviour of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Angle Orthod*, 41: 1-14.
- Rommelnick, HJ. (1984), The effect of anteroposterior incisor repositioning on the root and cortical plate: a follow-up study. *J Clin Orthod*, 18:42-9.
- Ren, Y., Maltha, JC., Kuijpers-Jagtman, AM. (2004), Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: A mathematic model. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 125(1):71-7.

Ren, Y., Maltha, JC., Kuijpers-Jagtman, AM. (2004), The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod*, 26: 483-490.

Ren, Y., Maltha, JC., Kuijpers-Jagtman, AM. (2004), The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod*, 26: 483-490.

Rhodes, JS., Ford, TR., Lynch, JA., Liepins, PJ., Curtis, RV. (1999), Micro-computed tomography: a new tool for experimental endodontology. *Int Endod J*, 32(3): 165-170.

Romanos, G., Schröter-Kermani, C., Bernimoulin, J. Collagen as a basic element of the periodontium- immunohistochemical aspects in the human and animals. 2. Cementum and periodontal ligament. *Parodontologie*, 1991; 2(1): 47-59.

Roscoe, MG., Meira, JB., Cattaneo, PM. (2015), Association of orthodontic force system and root resorption: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 147(5):610-26.

Ru, N., Liu, S., Zhuang, L., Li, S., Bai, Y. (2013), In vivo microcomputed tomography evaluation of rat alveolar bone and root resorption during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*, 83(3): 402-409.

Rupp R. (1995), Root resorption related to orthodontics and other factors: a review of the literature. *G Jen Orthod*, 6(3):25-9.

Ruth, EB (1953), Bone studies. II. An experimental study of the Haversian-type vascular channels. *Am J Anat*, 93(3): 429-455.

Safer, D., Allen, R., Barr, E. (1972), Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *New England Journal of Medicine*, 287(5):217-220.

Safer, DJ., Zito, JM., Fine, EM. (1996), Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics*, 98(6), 1084-1088.

Sameshima, GT., Asgarifar, KO. (2001), Assessment of Root Resorption and Root Shape: Periapical vs Panoramic Films. *Angle Orthod*, 71(3):185-89.

Sameshima, GT., Sinclair, PM. (2001), Predicting and preventing root resorption: Part II. Treatment factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 119(5):511-515.

Santamaria-Jr, M., Bagne, L., Zaniboni, E., Santamaria, MP., Jardini, MAN., Felonato, M., Dos Santos, GMT., Mendonça, FAS., Esquisatto, MAM. (2020), Diabetes mellitus and periodontitis: Inflammatory response in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*, 23(1):27-34.

Schwartz, AM. (1932), Tissue changes incidental to tooth movement. *Int J Orthod* 18:331-52.

Selvig, KA. (1965) , The fine structure of human cementum. *Acta Odontol Scand*, 23(4):423-41.

Sharma, A., Couture, J. (2014), A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*, 48(2):209-25.

Shellenberg, TP., Stoops, WW., Lile, JA., Rush, CR. (2020), An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 13(8):825-833.

Shiotani, A., Shibasaki, Y., Sasaki, T. (2001), Localization of receptor activator of NFkappaB ligand, RANKL, in periodontal tissues during experimental movement of rat molars. *J Electron Microsc*, 50(4):365-9.

Shirafkan, H., Mahmoudi-Gharaei, J., Fotouhi, A., Mozaffarpur, SA., Yaseri, M., Hoseini, M. (2020), Individualizing the dosage of Methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *BMC Med Res Methodol*, 20(1):56.

Sirisoontorn, I., Hotokezaka, H., Hashimoto, M., Gonzales, C., Luppapornlarp, S., Darendeliler, MA., Yoshida, N. (2012), Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 141(5): 563-573.

Smith, NHH. (1978), Monostotic Paget's disease of the mandible, presenting with progressive resorption of the teeth. *Oral Surg Oral Mcd Oral Pathol*, 46:246-53.

Sondeijker, CFW., Lamberts, AA., Beckmann, SH., Kuitert, RB., van Westing, K., Persoon, S., Kuijpers-Jagtman, AM. (2020), Development of a clinical practice guideline for orthodontically induced external apical root resorption. *Eur J Orthod*, 42(2):115-124.

Souza, BDM., Dutra, KL., Kuntze, MM., Bortoluzzi, EA., Flores-Mir, C., Reyes-Carmona, J., Felipe, WT., Porporatti, AL., De Luca Canto G. (2018), Incidence of Root Resorption after the Replantation of Avulsed Teeth: A Meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 44(8):1216-1227.

Sperl, G., Gattner, J., Deschner, J., Wolf, M., Proff, P., Schröder, A., Kirschneck, C. (2020), Effects of Histamine Receptor Antagonist Cetirizine on Orthodontic Tooth Movement. *Biomedicines*, 8(12):583.

Storey, E. (1954), Bone changes associated with tooth movement: the influence of the menstrual cycle on the rate of tooth movement. *Aust J Dent*, 59: 147.

Tangney, NJ. (1979), Hypophosphatasia: a case report and literature review. *J Irish Med Assoc*, 72:530-1.

Tanna, NK., AlMuzaini, AAAY., Mupparapu, M. (2021), Imaging in Orthodontics. *Dent Clin North Am*, 65(3):623-641.

- Thanos, PK., Robison, LS., Steier, J., Hwang, YF., Cooper, T., Swanson, JM., Komatsu, DE., Hadjiargyrou, M., Volkow, ND. (2015), A pharmacokinetic model of oral methylphenidate in the rat and effects on behavior. *Pharmacol Biochem Behav*, 131:143-53.
- Theodorou, CI., Kuijpers-Jagtman, AM., Bronkhorst, EM., Wagener, FADGT. (2019), Optimal force magnitude for bodily orthodontic tooth movement with fixed appliances: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 156(5):582-592.
- Tomokiyo, A., Wada, N., Madea, H. (2019), Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium. *Stem Cells Dev*, 28(15):974-85.
- Tompkins, KA. (2016), The osteoimmunology of alveolar bone loss. *Connect Tissue Res*, 57(2):69-90.
- Tsai, P., Torabinejad, M., Rice, D., Azevedo, B. (2012), Accuracy of cone-beam computed tomography and periapical radiography in detecting small periapical lesions. *J Endod*, 38(7):965-70.
- Tsuda, E., Goto, M., Mochizuki, S., Yano, K., Kobayashi, F., Morinaga, T., Higashio, F. (1997), Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 234(1):137-42.
- Tsuji, K., Uno, K., Zhang, GX., Tamura, M. (2004), Periodontal ligament cells under intermittent tensile stress regulate mRNA expression of osteoprotegerin and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and 2. *J Bone Miner Metab*, 22(2):94-103.
- Türkbay, T., Dünderöz, CA., Ruflen ve Sohmen, T. (2003), Evaluation of Bone Mineral Density in Rats Administered Methylphenidate. *Bull Clin Psychopharmacol*, 13, 118-121.
- Tyrovola, JB., D. Perrea, DJ., Halazonetis, I. Dontas, Valchos, IS., Makou, M. (2010), Relation of soluble RANKL and osteoprotegerin levels in blood and gingival crevicular fluid to the degree of root resorption after orthodontic tooth movement. *J. Oral Sci*. 52(2), 299–311.
- Tyrovola, JB., Spyropoulos, MN., Makou, M., Perrea, D. (2008), Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci*, 50(4):367-76.
- Tyrovola, JB., Spyropoulos, MN., Makou, M., Perrea, D. (2010), Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *J Oral Sci*, 50(4): 367-76.
- Ullrich, N., Schröder, A., Bauer, M., Spanier, G., Jantsch, J., Deschner, J., Proff, P., Kirschneck, C. (2021), The role of HIF-1 α in nicotine-induced root and bone resorption during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod*, 43(5):516-526.
- Ülgen, M. (1993), *Ortodontik Tedavi Prensipleri*. 4. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, s: 251-267.

- Van Leeuwen, EJ., Maltha, JC., Kuijpers-Jagtman, AM. (1999), Tooth movement with light continuous and discontinuous forces in beagle dogs. *Eur J Oral Sci*, 107: 468-474.
- Velloso, GR., de Freitas, MM., Alves, A., Silva, A., Barboza, E., Moraschini, V. (2017), Multiple external cervical root resorptions after home whitening treatment: a case report. *Aus J Dent*, 62(4):528-533.
- Verna, C., Dalstra, M., Melsen, B. (2003), Bone turnover rate in rats does not influence root resorption induced by orthodontic treatment. *Eur J Orthod*, 25(4): 359-363.
- Volkow, ND., Fowler, JS., Wang, GJ., Ding, YS., Gatley, SJ. (2002), Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6):557-66.
- Volkow, ND., Wang, GJ., Fowler, JS., Gatley, SJ., Logan, J., Ding, YS., Hitzemann, R., Pappas, N. (1998), Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1325-1331.
- Wainwright, WM. (1973), Faciolingual tooth movement: its influence on the root and cortical plate. *Am J Orthod*, 64:278-302.
- Waldo, CM., Rothblatt, JM. (1954), Histologic response to tooth movement in the laboratory rat; procedure and preliminary observations. *J Dent Res*, 33(4): 481-486.
- Wang, G., Yang, L., Zhang, YF., Luo, SL., Zheng, JW. (2017), A retrospective study on incisor root resorption in patients treated with bracketless invisible appliance. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 26(1): 121-124.
- Warnsinck, CJ., Shemesh, H. (2018), External cervical root resorption. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 125(2):109-115.
- Weltman B., Wig K. (2010), Root resorption associated with orthodontic tooth movement: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 137(4):462-76.
- Wihokrat, S., Vorakulpipat, C., Manosuthi, P., Waikakul, A. (2021), Proximity of mandibular third molar root(s) to surrounding cortical bone: cone beam computed tomography (CBCT) and panoramic findings. *Oral Maxillofac Surg*,
- Will, LA. (2016), Orthodontic tooth movement: A Historic Prospective. *Front Oral Biol*, 18: 46-55.
- Wu, A., Turk, T., Colak, C., Darendereliler, M.A. (2011), Physical properties of root cementum: Part 18. The extent of root resorption after the application of light and heavy controlled rotational orthodontic forces for 4 weeks: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 139(5):e495-503.

Yamaguchi M, Fukasawa S. (2021), Is Inflammation a Friend or Foe for Orthodontic Treatment?: Inflammation in Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption and Accelerating Tooth Movement. *Int J Mol Sci*, 22(5):2388.

Yamaguchi, M. (2009), RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*, 12(2):113-9.

Yamaguchi, M., N. Aihara, T. Kojima and K. Kasai (2006) RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. *J. Dent. Res.* 85(8), 751–756.

Yamamoto, T., Li, M., Liu, Z. (2010). Histological review of the human cellular cementum with special reference to an alternating lamellar pattern. *Odontology*, 98(2):102-9.

Yang, F., Wang, XX., Li, J., Nie, FJ., Cui, Q., Fu, YJ., Zhang, J. (2020), The effects of binge alcohol exposure on tooth movement and associated root resorption in rats. *Alcohol*, 88:1-9.

Yi, J., Li, M., Li, Y., Li, X., Zhao, Z. (2016), Root resorption during orthodontic treatment with self-ligating or conventional brackets: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 16(1):125.

Yoshpe, M., Einy, S., Ruparel, N., Lin, S., Kaufman, AY. (2020), Regenerative Endodontics: A Potential Solution for External Root Resorption (Case Series). *Journal of Endodontics*, 46(2):192-199.

Zimmerli, B., Jeger, F., Lussi, A. (2010), Bleaching of nonvital teeth. A clinically relevant literature review. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 120(4):306-20.

7.EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Tarih ve Sayı: 15.01.2021-1928



Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülay DUMANLI GÖK
Biruni Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi/Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ortodonti Ana Bilim Dalı

Karar No:2020/34

Başvuru : 08.12.2020/ 66430

Toplantı Tarihi : 25.12.2020

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Burak AKÇE**'ye ait "Sıçanlarda Metilfenidat Hidroklorid'in Ortodontik Dış Hareketi ve Kök Rezorpsiyonu Üzerine Etkisi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	30
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		30.12.2020/30.07.2022

e-imzalı
Prof. Dr. Ufuk KOLAK
Başkan

e-imzalı
Prof. Dr. Alper OKYAR
Başkan Yardımcısı

e-imzalı
Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL
Üye

e-imzalı
Prof. Dr. Büket AYBAR
Üye

e-imzalı
Prof. Dr. Hatice Bilge BECERİR
Üye

e-imzalı
Prof. Dr. Uğur AKSU
Üye

e-imzalı
Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

e-imzalı
Dr. Öğr. Üyesi Aydın ÇEVİK
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Fatma TEKELİ
Üye

e-imzalı
Mak. Yük. Müh. Dr. Burak
OLGUN
Üye

e-imzalı
Av. Selma DEMİR
Üye

8.İNTİHAL RAPORU

SIÇANLARDA METİLFENİDAT HİDROKLORİD'İN ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ VE KÖK REZORPSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 18	% 17	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 14
2	iksadyayinevi.com İnternet Kaynağı	% 1
3	acikerisim.kirklareli.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
4	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
7	Nuri DÜZGÜN, Hıdır ESME, Pınar KARABAĞLI, Mehmet Sinan İYİSOY, Melike DURAN. "Effect of Morphine Sulphate on Histopathologic Changes in Lung Tissue After Ischemia Reperfusion Injury", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2017 Yayın	<% 1