

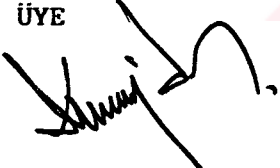
GATA Dişhekimliği Bilimleri Merkezi Ortodonti Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN



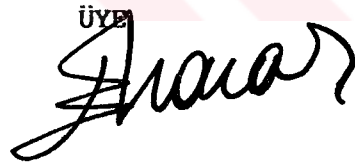
Yalçın İŞİMER
Prof.Diş Tbp.Tuğgeneral
GATA Dişhek.Bil.Merk.Başkanı

ÜYE



Deniz SAĞDIÇ
Doç.Dz.Diş Tbp.Kd.Alb.
GATA Dişhek.Bil.Merk.
Ortodonti AD.Öğ.Üyesi

ÜYE



Prof.Dr.Ayhan ENACAR
H.Ü.Dişhek.Fak.
Ortodonti AD.Öğ.Üyesi

TEZ SAVUNMA TARİHİ. 24 Haziran 1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMENTASYON MERKEZİ

8641-

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DİŞHEKİMLİĞİ BİLİMLERİ MERKEZİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**NİMESULİD ve ASETİLSALİSİLİK ASİDİN
ORTODONTİK DİŞ HAREKETLERİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

86410

Emel SARI
Dz. Diş Tbp. Kd. Ütđm.

ANKARA -1999

**T.C. YÖNETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Yüksek Lisans ve Doktora Planlama Merkezi'nin 9.12.1997 gün ve 0530-102-97/109 sayılı yazısı ile verilmiştir.

Tezimin konusu "Nimesulid ve Asetilsalisilik Asidin Ortodontik Diş Hareketleri Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması"dır.

Araştırmam Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı AR-98/7 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Araştırmamda yardımlarını esirgemeyen Gülhane Askeri Tıp Akademisi Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Ortodonti Anabilim Dalı öğretim üyeleri olan Sayın Doç. Diş Tbp. Kd. Alb. Deniz SAĞDIÇ, Doç. Diş Tbp. Kd. Alb. Osman BENGİ, Doç. Dr. Diş Tbp. Bnb. Hüseyin ÖLMEZ, Yrd. Doç. Dr. Diş Tbp. Yzb. Ümit GÜRTON'a ve Asistan arkadaşlarım ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eczacılık Bilimleri Merkezi Başkanı Sayın Prof. Dr. Ecz. Kd. Alb. Aşkın IŞIMER'e ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına, bu konuyu seçmemi sağlayarak, beni cesaretlendirip, destekleyen danışmanım Sayın Prof. Diş Tbp. Tuğgeneral Yalçın IŞIMER'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

<u>BÖLÜM</u>	<u>Sayfa No</u>
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
III. GEREÇ ve YÖNTEM	45
IV. BULGULAR	60
V. TARTIŞMA	72
VI. SONUÇ	82
VII. ÖZET	84
VIII. SUMMARY	85
IX. KAYNAKLAR	86

GİRİŞ

Ortodonti, orofasial yumuşak dokuların, çenelerin ve dişlerin pozisyonel anomalileri ve patolojik gelişimleri ile ilgilenen bir bilim dalıdır. Başka bir deyişle ortodonti, dişlerin ve çenelerin normale yakın bir estetiğe getirilmesiyle hastanın sosyal çevresine uyum kazanmasını sağlayan ve kötü alışkanlıkları ortadan kaldırmayı hedefleyen bir dişhekimliği sanatıdır (1, 63, 116).

Ortodontide dişlerin ve çenelerin normal konumdan uzaklaşmaları "maloklüzyon" olarak adlandırılır. Varolan anomalinin dentoalveoler bölgede sınırlandığı durumlar "dental maloklüzyonlar", üst ve alt çenenin bazal bölümlerini içine alan deformitelere ise "iskeletsel maloklüzyonlar" denmektedir. Bunların arasında dental maloklüzyonlar geniş bir yer tutmakta ve tedavileri ortodontik diş hareketleriyle gerçekleşmektedir (1, 63).

Ortodontik diş hareketi dişlere uygulanan mekanik ve/veya fizyolojik kuvvetlerle mümkün olabilmektedir. Bir çok araştırmacı tarafından deneysel ve klinik olarak diş hareketinin biyomekaniği geniş bir şekilde incelenmiştir (25, 29, 57, 83, 105, 123). Diş hareketleri periodontal dokularda yıkım ve yeniden şekillenme olaylarıyla meydana gelir. Başarılı bir ortodontik tedavide özellikle alveol kemikte ve periodonsiyumda yeniden şekillenme hedeflenmelidir. Belirli bir süre hafif şiddette uygulanan kuvvet; diş hareketiyle birlikte kemik yıkımının gözlemlendiği, periodonsiyumda bir inflamasyona neden olur (48). Uygulanan kuvvetin fizyolojik sınırlar içinde olması gereği ortodontik tedavilerin oldukça uzun bir zaman dilimine yayılmasına neden olmaktadır. Kuvvet artırıldığında, kan akımının durması sonucu hiyalinizasyon, indirekt kemik yıkımı ve diş hareketinde gecikmeler ortaya çıkar. Ayrıca aşırı kuvvet uygulamalarında köklerde harabiyet, alveoler kret tepesinde yıkım, periodontal fibrillerde yırtılma ve patolojik diş eti değişiklikleri olabilmektedir (1, 102).

Ortodontik tedavilerin en büyük dezavantajı, 1,5-2 yıl kadar uzun bir süre devam etmesi ve hijyen problemleriyle birlikte periodontal sorunların ortaya çıkmasıdır. Bütün bu sorunlar ortodontik tedavilerin çok daha kısa sürede tamamlanabilmesi için araştırmacıları diş hareketlerinin biyokimyası ve histolojisini daha iyi incelemeye ve yeni yöntemler arayışına yöneltmiştir (1, 48).

Son yıllarda araştırmalar mekanik, kimyasal ve elektrik stimülasyon yardımıyla ortodontik diş hareket hızını artırabilecek çalışmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Hormonlar, kimyasal doğru akım (piezo elektrik), palslı elektro manyetik saha (PEMF) uygulamaları ve prostaglandin E (PGE), prostasiklin (PGI₂), tromboksan A₂ (TxA₂), 1.25 dihidroksikolekalsiferol (1.25 D) gibi ajanların lokal enjeksiyonları ile osteoklast aktivasyonunun stimüle edildiği ve ortodontik diş hareketinin hızlandırıldığı bildirilmiştir (95, 124, 149). Fakat bu yöntemlerin bir takım yan etkileri gözlenmiş; örneğin prostaglandinlerin, bir osteoklast aktivatörü olmakla beraber yaygın bir inflamasyona da sebep oldukları tesbit edilmiştir. Yine PEMF uygulamasının santral sinir sistemi üzerine olan yan etkileri tam olarak bilinmemektedir (124).

Ortodontik kuvvet neticesinde meydana gelen gingival dokulardaki lokal doku hasarını takiben, fosfolipaz enziminin aktivasyonu hücrelerin plazma membranındaki fosfolipidlerden araşidonik asit salınmaktadır. Araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla prostaglandinler, tromboksan, prostasiklin oluşurken; lipooksijenaz yolla lökotrienler metabolize olmaktadır. İltihabın habercisi olarak nitelendirilen prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksan ve lökotrienlerin ortama çıkmasıyla trombosit kümeleşmesi, vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, nötrofil kemotaksisi ve kemik yıkımı meydana gelir. Özellikle prostaglandin serisinden olan prostaglandin E₂ (PGE₂) uzun yıllardır kemik yıkımının bir stimülatörü olarak bilinmektedir (61, 65, 93, 96, 97, 121, 142, 143).

Prostaglandinlerin organizmadaki varlığının tesbiti 1930'lu yıllara rastlamaktadır. İlk kez 1934 yılında Van Euler (138) adlı

araştırıcı, insan menisinde asidik lipit yapısındaki bir materyalin düz kasların kasılmasını stimüle ettiğini belirterek, bu materyale prostaglandin adını vermiştir. Ancak sadece prostat bezinden geldiğinin düşünülmesi konusunda büyük bir yanılıya düşülmüştür. Günümüzde vücuttaki tüm hücrelerin prostaglandin üretebilme yeteneğinde olduğu bilinmektedir (121).

Günümüze kadar yapılan hayvan deneylerinde çok yüksek dozda prostaglandin inhibitörleri verilmesiyle osteoklastik aktivasyonun azaldığı ve diş hareketleri miktarında da önemli ölçüde düşüş olduğu tespit edilmiştir (18, 63, 67, 89, 113, 118, 143, 147, 150). Ancak insanlarda ortodontik diş hareketleri sırasında ortaya çıkan mediatörlerle ilgili bilgiler son derece yetersizdir. Dişler üzerine uygulanan mekanik bir kuvveti takiben, periodontal ligament hücrelerinin ürettikleri prostaglandin E gibi mediatörler cep sıvısına diffüze olurlar. Ortodontik diş hareketi sırasında cep sıvısındaki bu mediatörlerin miktarı artar ve araştırmalar için çalışma kolaylığı sağlanır (14, 25, 32, 67, 93, 96, 149, 150,).

Yapılan çalışmalar ortodontik tedavi gören hastalarda zaman zaman ağrı şikayetlerinin olduğunu göstermiştir. Genellikle kuvvet uygulandıktan sonra 4. ve 24. saatlerde ağrı şikayetleri en yüksek düzeyde olup, 7. gün sonunda minimuma inmektedir. Ortodontik tedavinin başlangıcında, periodontal vazodilatasyon ve ağrı ile karakterize akut inflamasyondan doğan şikayetleri elimine etmek için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılabilir. Bu ilaçlar siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek, prostaglandin sentezini baskılamakta ve periferel reseptörlerin duyarlılığını engellemektedirler (5, 18, 48, 56, 63, 89, 122, 133, 134).

Ortodontide kuvvet uygulandıktan sonra bir - iki gün süresince ağrının eliminasyonu için PGE₂'yi en az inhibe eden NSAİİ'lerin kullanılmaları tercih edilerek, diş hareketleri miktarının maksimum tutulması ve tedavi süresinin kısaltılması hedeflenmektedir. Çalışmamızda, cep sıvısının periodonsiyumun kemik ve bağ dokusu değişikliklerini yansıtabilme özelliğinden yararlanılarak, ortodontik

kuvveti takiben ortaya çıkabilecek ağrı Őikayetin kontrolü amacıyla, günümüzde halen en çok tercih edilen ASPİRİN (asetilsalisilik asit) ve PGE₂'yi en az inhibe ettiği iddia edilen MESULİD'in (nimesulid) cep sıvısı PGE₂ zerine etkilerinin karŐılaŐtırılmalı olarak incelenmesi amaçlanmıŐtır.



GENEL BİLGİLER

Ortodontik tedavi, kuvvet uygulanması sonucu alveol kemik içerisinde diş hareketi prensibine dayanmaktadır (25, 29, 83). Dişler üzerine uygulanan kuvvet etkisiyle, alveol kemik ve periodontal ligamentlerde meydana gelen lokal hücresel cevap, çeneler üzerinde dişlerin yeni bir pozisyon kazanmasına sebep olur. Oppenheim (100), Schawartz (119), Gottlieb (46), Reitan (108), ve Storey (125) gibi araştırmacılar yaptıkları histolojik çalışmalarda, ortodontik kuvvetin alveol kemik hücrelerinin fonksiyonunda ve organizasyonunda bazı değişiklikler meydana getirdiğini göstermişlerdir. Bu değişiklikler sonucunda kemikteki yeniden şekillenmeyle beraber, dişin yeni bir konum kazandığını belirtmişlerdir. Takimoto, Onishi ve Nakawa (129), Baumrind ve Buck (7), Rygh ve Sewing (112) ortodontik tedavi sırasında periodontal dokuların enzimatik profilinde ve kimyasal kompozisyonunda değişiklikler meydana geldiğini göstermişlerdir.

Ortodontik diş hareketinin nasıl meydana geldiği konusunda hücre mekanizmasıyla ilgili bir çok teori bulunmaktadır. Basınç ve gerilim hipotezi, kan akımı teorisi, piezoelektrik veya kemiğin eğilmesi teorisi günümüzde en çok kabul gören teorilerdir (23).

Basınç ve Gerilim Hipotezi: Basınç ve gerilim hipotezi ilk kez Scwhartz (119) tarafından 1932'de ortaya konmuş ve periodontal ligamentlerde basınç gelen bölgelerinde yıkım, gerilim bölgelerinde kemik yapımı prensibine dayanmaktadır. Periodontal ligamentin (PDL) yeniden şekillenmesi diş hareketi ve tedavi sonucundaki stabilitenin sağlanması için gereklidir. Yapılan araştırmalarda basınç altındaki PDL'in; kan damarlarının invazyonu sırasında hücresel aktiviteyle değiştiği gösterilmiştir. Makrofajlar adı verilen bu hücrelerin nekroze hyalinize dokuların ortadan kaldırılmasında sorumlu oldukları gözlenmiştir. Ayrıca ortodontik diş hareketinin kan akımı ve osteoklastik aktiviteyle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir ve yapılan çalışmalarda özellikle direkt kemik yıkımının olduğu bölgelerde

vasküler artışla beraber, osteoklastik aktivitenin de arttığı tesbit edilmiştir (10, 66, 105, 111, 117).

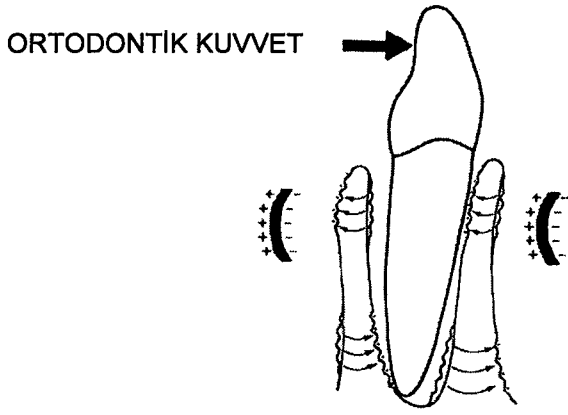
Nixon ve King (91), sıçanların üst birinci azı dişlerine 60 gram şiddetinde mezializasyon kuvveti uygulamışlardır. Yedinci günün sonunda basınç bölgesinde, nekrotik alanların (hyalinizasyon) kenarlarındaki makrofajlardan, yumuşak doku yıkımlarında rol oynayan kollegenaz ve sert doku yıkımında etkili olan prostoglandinlerin salgılandığını bildirmişlerdir.

Ozaki (103), Lilja (74), ve Davidovitch (26) ortodontik kuvvetin neden olduğu basınç ve gerilim bölgelerinde, periodontal dokulardaki yapım ve yıkımın intersitisyel kollejenazlarla (IC) ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Periodontal fibroblastlar ve epitelyal hücreler gelişmemiş formda görülen IC'lerdir. Yapı olarak aynı ancak fonksiyonları birbirinden farklı iki tip IC vardır ki; bunlar nötrofil-IC ve fibroblast-IC tipleridir (123).

Yapılan çalışmalarda nötrofil-IC'lerin rezorpsiyon sahasında, fibroblast-IC'lerin ise apozisyon bölgelerinde baskın olduğu görülmüştür. Saito (113) ve Davidovitch'e (26) göre bu IC'ler, sitokinler (interlökin I β), büyüme faktörleri ve/veya prostaglandinler tarafından aktive edilmektedir. Ancak bu mediatörlerin doku yapımı ve yıkımı sırasındaki rolleri tam olarak anlayamamıştır.

Piezoelektrik Teorisi: Piezoelektrik teorisine göre ise diş hareketi, kemiğin bükülmesiyle oluşan elektrik sinyallerinin oluşturduğu kemiğin metabolizmasındaki değişimlerle oluşmaktadır (105). Ortodontik kuvvetle başlayan mekanik stresler, bir elektrik şarj polarizasyonuna sebep olur. Elektrik iyonlarının pozitif olduğu bölgelerde kemik yıkımı olurken, negatif olan bölgelerde kemik yapımı görülmektedir (104).

Zengo ve arkadaşları (152), dentoalveoler kompleksin elektromanyetik yapısını incelediklerinde, elektronegatif sahalarda osteoblastların, nötral ya da pozitif sahalarda osteoklastların baskın olduğunu göstermişlerdir (Şekil-1).



Şekil-1: Ortodontik diş hareketi sırasında kemiğin eğilmesi. Elektronegatif sahalarda osteoblastik aktivite, elektropozitif sahalarda osteoklastik aktivite izlenmektedir (83).

Davidovitch ve arkadaşları (25), kedilerin kanin dişlerine 80 gramlık kuvvet uygulayarak tipping sağlarken, aynı zamanda uygulanan kuvvetle birlikte doğru akım da vermişlerdir. Sadece ortodontik kuvvet uygulanan hayvanlara nazaran, doğru akımla beraber kuvvet uygulananlarda diş hareketinin daha çok olduğunu ve periodontal hücrelerin siklik nükleotid sayılarında (cAMP ve cGMP) artış olduğunu tesbit etmişlerdir. Ayrıca basınç bölgesinde periodontal ligament hücrelerin pozitif (+) iyonla yüklendiğini ve kemik yıkımında artış olduğunu, gerilim bölgelerinde ise periodontal ligament hücrelerin negatif (-) iyonla yüklenip, kemik formasyonu oluştuğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre, lokal elektrik akımının ortodontik diş hareketini hızlandırabileceğini önermişlerdir.

Stark ve Sinclair (124), kobaylarda yaptıkları çalışmada, deney grubunu palslı elektro manyetik sahanın (PEMF) etkisi altında bırakmışlardır. Araştırmanın sonucunda PEMF'in ortodontik diş hareketini, kemik yapımını ve periodontal membrandaki osteoklast sayısını artırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca PEMF'in kan serum düzeyinde minör değişikliklere sebep olmasının protein metabolizması ve kas aktivitesindeki değişikliklerle ilgili olduğunu bildirmişlerdir.

Kan Akımı Teorisi: Bu teori ise elektrik sinyallerinin oluşturduğu hücre değişikliklerinden çok, periodontal ligamentlerdeki kan damarlarının basınç etkisiyle daralması ve genişlemesi sonucu kan akımı değişikliklerinin oluşturduğu kimyasal ortam farklılaşmasından kaynaklanan hücre değişimine dayanır. Basınç altındaki periodontal ligamentlerde kan akımı artarken, gerilim sahalarında kan akımı azalmaktadır. Kan akımındaki bu hızlı değişimler kimyasal ortamı değiştirmektedir. Örneğin basınç bölgelerinde oksijen seviyesi düşerken, gerilim bölgelerinde yükselmektedir. Diğer metabolitlerin de buna bağlı olarak değişmesi sonucunda hücre değişimleri izlenmektedir (105). Araştırmalara göre uygulanan kuvvetler sonucu, kapillerin genişleyip, sayılarının arttığı, bu olayın daha çok direkt kemik yıkımı ve gerilim bölgelerinde olduğu, vasküler aktivitedeki artışla doğru orantılı olarak kan hacminin ve osteoklastik aktivitenin de arttığı belirtilmiştir (66, 111).

Rygh ve arkadaşları (111), ratlarda deneysel diş hareketlerinde periodontal ligamentlerin yeniden şekillenmesinde, kan damarlarının ve kan kaynaklı hücrelerin rolünü ve davranışlarını, 20 gr'lık kuvveti 2, 7, 14, 21 ve 28 günlük periodlarla uygulayarak incelemişlerdir. Özellikle araştırmada hyalinizasyonun yer almadığı, frontal yıkımla meydana gelen gerilim ve basınç bölgeleri üzerinde durulmuştur. Frontal yıkımla meydana gelen basınç bölgelerinde ve vasküler invazyonun olduğu gerilim bölgelerinde kollegen fibrillerde yaygın kopukluklar gözlenmiştir. Gerilim alanlarında kemikte yeniden şekillenme ve iki farklı durum tesbit edilmiştir:

- *Periodontal membranda vasküler artış;
- *Alveoler kemikte vasküler aktivasyonda artış.

Gerilim ve kemik yıkımının gözleendiği bölgelerde, kan damarlarının yanında makrofajların olduğu bildirilmiştir.

Khouw ve Goldhaber (66), Rhesus maymun ve Alman Shepard köpeklerde hafif kuvvetler uygulayarak 1., 3. ve 7. günlerdeki diş hareketlerini incelemişlerdir. Birinci günde gerilim alanlarında kemik oluşumu başlamadığını, basınç bölgelerinde damarlarda, alveol kret

bölgesindeki alanlarda tam bir tıkanma; fulkrum hattında parsiyel sıkışma olduğunu, üçüncü günde kemik formasyonunun az miktarda oluştuğunu, fakat aktif kemik yıkımının gözlenmediği bildirilmiştir. Yedinci günde meydana gelen değişikliğin birinci güne benzer bulunduğunu belirleyip, gerilim alanlarında damar genişliğinin arttığını ancak sayıca artış olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca yıkım alanlarının, küçük çaplı bir çok damarla karakterize olduğunu göstermişlerdir.

Ortodontik diş hareketi, mekanik kuvvetler karşısında periodontal dokuların biyolojik cevabının bir sonucudur. Birçok araştırmada, diş hareketi sırasında, periodontal ligamentler ve alveol kemikteki yıkım ve yapım olaylarının dokusal değişikliklerle meydana geldiği bildirilmiştir. Özellikle son yıllarda diş hareketi sırasında periodontal dokuların kimyasal ve enzimatik yapısındaki değişimler üzerinde durulmaktadır (67, 118).

Periodontal Ligament: Ortodontik kuvvet sonucunda kemiğin cevabı, periodontal ligament aracılığıyla oluşturulduğu için, diş hareketi periodontal bir fenomen olarak da tanımlanabilir. Periodontal ligament diş kökünün etrafında 0.5mm. kalınlığında olup, majör komponenti, sementden lamina dura adı verilen yoğun kemiksel tabakaya giren kollegen fibrillerdir. Kollegen fibrillerden başka hücresel elemanlar ve doku sıvıları da diğer komponentleri oluştururlar. Vasküler ve nöral yapıların çevresini saran hücresel elemanlar, farklılaşmamış mezenşimal hücreler ve bunlardan farklılaşan fibroblast ve osteoblastlardır. Ayrıca lenfatik sistemdeki monositlerden farklılaşan osteoklast ve sementoklastlar da normal fonksiyon sırasında kemik yapımı işleminde görev alırlar (105, 128).

Ortodontik diş hareketi neticesinde periodontal ligamentlerin genişliğinde ve hücre aktivasyonunda artış olduğu ve hücresel elemanlarda değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (36, 102, 105). Uygulanan ortodontik kuvvetin şiddetine ve hastanın yaşına göre, hücre ve doku hasarının derecesi değişmektedir. Şiddetli ve devamlı kuvvetler periodontal ligamentlerdeki hücresel elemanların nekrozuna

ve kemiğin arkadan öne doğru yıkımına (undermining =indirekt kemik rezorpsiyonu) neden olurlar ve ağrı şikayetleri ortaya çıkabilir. Hafif kuvvetlerde ise önden arkaya doğru kemik yıkımı (frontal rezorpsiyon=direkt rezorpsiyon) görülüp, nispeten ağrısız gerçekleşir. Ortodontide esas olan diş hareketinin, direkt kemik yıkımı ile oluşturulmasıdır. Ancak bütün gayretlere rağmen periodontal ligamentlerin bazı bölgelerinde nekroz ve indirekt kemik yıkımı olacağı bilinmektedir (105).

Bridges ve arkadaşları (13), ratlarda yapmış oldukları çalışmada ortodontik diş hareketlerine, yaşın ve mineral miktarının etkilerini incelemişlerdir. Diş hareketi siklusunun üç bölümde meydana geldiğini, birinci bölümde dokuların viskoelastik yapısından dolayı anlık bir diş hareketi (kısa zamanda çok hızlı diş hareketi), ikinci bölümde bir gecikme periyoduyla birlikte hyalinizasyon ve indirekt kemik yıkımı ve son safhada ise minimal diş hareketi gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Erişkin grupla karşılaştırıldığında, genç ratlarda bir anlık diş hareketinin daha fazla olduğunu, gecikme periodunun daha kısa, son safhadaki diş hareketinin ve yeniden şekillenme olaylarının daha hızlı olduğunu belirtmişlerdir. Genç ratlarda mineral yoğunluğunun, tedavi öncesinde daha az olduğunu tesbit etmişlerdir. Araştırmacılar, genç hayvanlarda diş hareket miktarının mineral yoğunluğuyla bağlantılı olduğunu vurgulamışlardır.

Frustman ve arkadaşları (36), genç ve erişkin 3 kedinin üst ve alt kaninlerini distale doğru itip, 1., 3. ve 5. günlerde diş hareketlerine karşı oluşan değişiklikleri incelemişlerdir. Araştırma sonucunda hyalinizasyonun minimal kabul edilen kuvvetle oluşması sebebiyle her bir tür veya birey için optimal kuvvetlerin farklı olduğunu bildirmişlerdir. Eşit kuvvetlerin üst çene dişlerinde alt çene dişlerine göre daha fazla ve daha hızlı harekete sebep olduğunu belirterek; bunu alt ve üst dişlerde görülen periodontal liflerin sıkışma ve hyalinizasyon derecesinin farklılığına, dolayısıyla; üst çenedeki kemik esnekliğinin daha fazla olmasına bağlamışlardır. Ayrıca osteoklastik aktivitenin beşinci güne kadar başlamadığı belirtilmiştir.

Yamasaki ve Fukuhara (148), 51 adet erkek sıçanın üst birinci ve ikinci azı dişleri arasına elastik bant yerleştirerek, ortodontik diş hareketi ile inflamatuvar olaylar arasındaki ilişkiyi incelemişler ve sonuçta periodontal doku inflamasyonu için, ortodontik kuvvetlerin başlatıcı faktör olduğunu bildirmişlerdir.

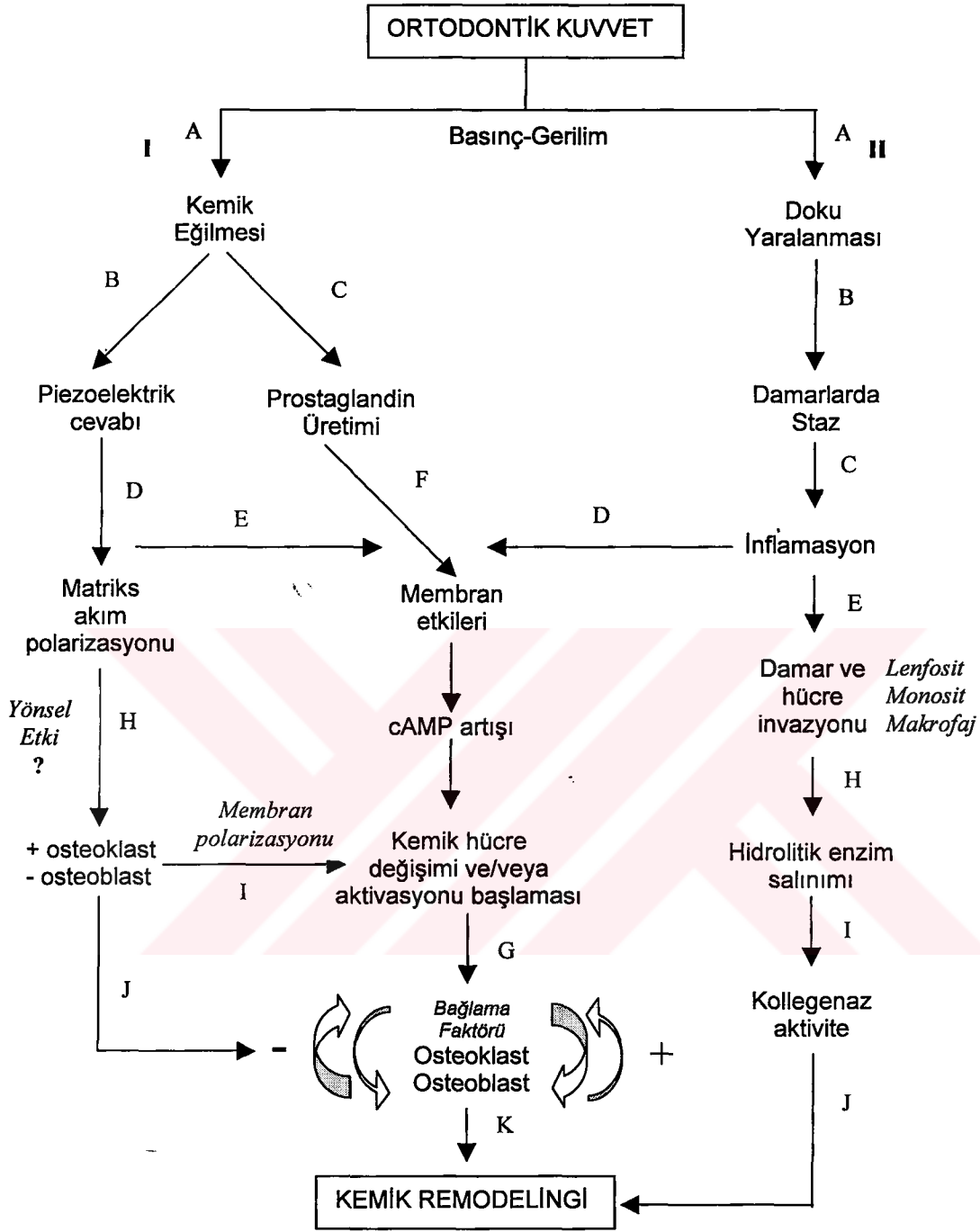
Mostafa ve arkadaşları (83) ortodontik diş hareketinin oluşumunda iki ayrı yol izlendiğini bildirmişlerdir. Birinci yol, kemik gelişimi ve yeniden şekillenmeyi yansıtan fizyolojik cevaptır. İkinci yol ise ortodontik kuvvetten kaynaklanan bir iltihabi doku cevabıdır.

Ortodontik diş hareketinin izlediği birinci yolda, ortodontik kuvvet basınç ve gerilim vektörleri oluşturarak kemiğin eğilmesine ve kemiğin yeniden şekillenmesine sebep olur (Şekil-2:I-IIA). Kemiğin bu bükülmesi öncelikle kollegen fibrillerde piezoelektrik oluşumunu sağlar (Şekil-2:IB). Matriksteki elektrik polarizasyonu kemiğin yeniden şekillenmesine neden olur (Şekil-1:IH). Ayrıca basınç karşısında prostaglandinlerin salındığı açıklanmış (Şekil-2:IC), ancak piezoelektrik etkisinin prostaglandin sentezini etkileyip etkilemediği henüz aydınlığa kavuşturulmamıştır (Şekil-2:IE). Membran elektrik polarizasyonu ve prostaglandin sentezi de hücre yüzeyinde siklik nükleotidleri etkileyerek siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesinde artışa sebep olur (Şekil-2:IF) (25, 109, 151). cAMP seviyesindeki artış, hücre farklılaşması ve aktivasyondaki değişikliklerle ilgilidir.

Kemiğin bükülmesi ile içbükey sahada negatif iyonlar ve osteoblastik aktivasyon, dışbükey bölgede ise pozitif iyonlar ve osteoklastik aktivite görülür. Ayrıca nötral bölgede de osteoklastlar mevcuttur (Şekil-2:IH, IJ). Bu olaylar matriksteki polarizasyon akımının kemiğin yeniden şekillenmesini nasıl oluşturduğunu açıklayabilmektedir. Ayrıca matriksteki akım, membran polarizasyonu sağlayarak cAMP seviyesini değiştirebilmektedir. Kemik yıkımı ve yapımı osteoklastlar tarafından üretilen bir ürünle dengelenmektedir. Bu ürün (bağlama faktör) osteoklast aktivasyonunu regüle eder.

Ortodontik diş hareketinin izlediği ikinci yolda ise; ortodontik kuvvetle oluşan doku yıkımı, klasik bir inflamatuvar cevapla sonuçlanır (Şekil-2:IIC). İltihabi olgu, klasik vasküler ve hücrel infiltrasyona neden olur (Şekil-2:IIE). Lenfosit, monosit ve makrofajlar iltihabi dokuya hücum ederek prostaglandin (Şekil-2:IID) ve hidrolitik enzim salınımını sağlar (Şekil-2:IIH).

Lokal inflamasyon osteoklastları aktive eder. Bu osteoklast aktivasyonundaki artış, lokal prostaglandin artışından (Şekil-2:IIF) ve takiben cAMP artışından kaynaklanmaktadır (Şekil-2:IIG). İnfamatuvar cevap hidrolitik enzim salınımı ile karakterizedir (Şekil-2:III) Bu enzim bağ dokusunun yapımı ve yıkımı ile ilgilidir. Kollagenez enzimi stabil formda iken hidrolitik aktivasyonla aktive edilir. Böylece kollagenaz aktivasyondaki artış kemik yapımının artışında da katkıda bulunur (Şekil-2:IIJ).



Şekil-2: Ortodontik kuvvetle meydana gelen iki biyolojik yol (83).

Osteoklastlar: Kemik yıkımından sorumlu tutulan osteoklastların orjini ve etki mekanizması üzerinde bir çok çalışma yapılmakla birlikte, bilgiler günümüzde halen tam bir kesinlik

kazanmış değildir. Bir çok araştırıcı kemik yıkımının osteoklastlarla ilgili olduğunu bildirmiştir. Paget ve hiperparatroidizm gibi patolojik durumlarda, çok sayıda osteoklast varlığı bilinmektedir. Kemik yıkımının multinükleer yabancı hücrelerin faaliyetleriyle asellüler bir olgu olduğu ya da bağ dokusu hücrelerinden gelişen mononükleer osteoklastlarla başladığı konusunda görüşler yoğunluktadır (10, 16, 47, 62, 68, 81, 102, 128, 131).

Bir çok araştırmada osteoklast ve osteoblastların öncü hücrelerin füzyonuyla meydana geldiği belirtilmiştir. Bu konuda iki ayrı görüş vardır; öncü hücreler osteoklast veya osteoblastlara dönüşebilmektedir ya da iki farklı öncü hücre osteoblast veya osteoklast yapma yeteneğindedir. Sonuç olarak osteoblast ve osteoklastların iki ayrı hücre tipinden kaynaklandığı ve osteoklastların hemätopoietik dokulardan kaynaklanan öncü hücrelerin füzyonuyla oluştuğu görüşüne varılmıştır. Ayrıca bu araştırmalarda monositlerin, kemik yıkımını stimüle eden mononükleer hücrelerden meydana geldiği ve monositlerin de makrofajlara ve multinükleer dev hücrelere dönüşebildiği gösterilmiştir (68, 128).

Otero ve arkadaşları (102), ratlarda üst birinci azı dişlerine bukkal yönde kuvvet uygulayarak yedi gün boyunca kemik yıkımını histometrik olarak incelemişlerdir.

Histometrik analize göre, kuvvet uygulandıktan 12 saat sonra kemik yıkımı başlamakta ve 40. saatte en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Ancak osteoklast sayısı 24. saate kadar normal sınırdadır; daha sonra artmaya başlamış, 60. saatte maksimuma ulaşmıştır. 48. saatte osteoklastların %25 oranda artmasına rağmen, yıkım sahası oldukça yaygındır. Bu bulgular kemik yıkımının osteoklast sayısıyla ilgili olmadığını göstermektedir.

Bonucci (10), yapmış olduğu araştırmada osteoklastların, preosteoklast denilen mononükleer hücrelerden meydana geldiğini ve bu hücrelerin osteoklastların hemen yanında, ancak kemiğe bitişik olmadığını göstermiştir.

Chambers ve Path (16), osteoklastların mononükleer fagosit hücrelerin füzyonundan meydana geldiğini ve kemik yıkımı için gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Bu hücrelerin kemik yüzeyinde kümeleştiğini ve kemik yıkımı başlangıcında osteoklastların iki ayrı mekanizma ile etkilendiğini göstermişlerdir; osteoklast aktive edici faktör (OAF) ve lipopolisakkaritler osteoklastları stimüle ederken, aynı zamanda parathormonun ve prostaglandinlerin de aynı işlevi görebileceklerini bildirmişlerdir.

Ayrıca araştırmalar, osteoklastların çevrelerinde şeffaf bir saha bulunduğunu ve kenarları tırtıklı bu sahanın kemik yıkımında rol oynadığını göstermiştir. Osteoklast fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, osteoklast-kemik arası boşluklardan salınan lizozomal ve prekollegenaz enzimleriyle, kemiğin öncelikle organik matriksinin (kollegen fibrillerin) ekstraselüler boşlukta lizise uğradığı; daha sonra kristal kısımların fagosite edilip, stoplazmik vakuollerde biriktirilip çözüldüğü tahmin edilmektedir (10, 83).

Telferd ve Birdgeman (131), eozinofilik stoplazmaları olan osteoklastların kemik yıkımı mekanizmaları açık olmamasına rağmen kemik matriksini eriten kollegenaz ve diğer proteinaz enzimlerin, laktik asit ve sitrat gibi maddeleri salgıladıklarını belirtmişler.

Kanehisa ve Heersche (62), yaptıkları araştırmada osteoklastların farklı zamanlarda farklı oranda kemik yıkımı yaptığını ve aynı sürede aynı osteoklastların iki lakünayı farklı oranda yıkabileceğini göstermişlerdir.

Gothlin ve Ericson (47), osteoklastların kemiğe bakan yüzeyinde tırtıklı kenarları, vezikül ve vakuollerinde kemik apatit kristalleri, mitokondriyel granüllerinde Ca ve P'un bulunduğunu belirtmişlerdir ve multinükleer osteoklastların mononükleer öncü hücrelerin füzyonuyla oluştuğunu bildirmişlerdir.

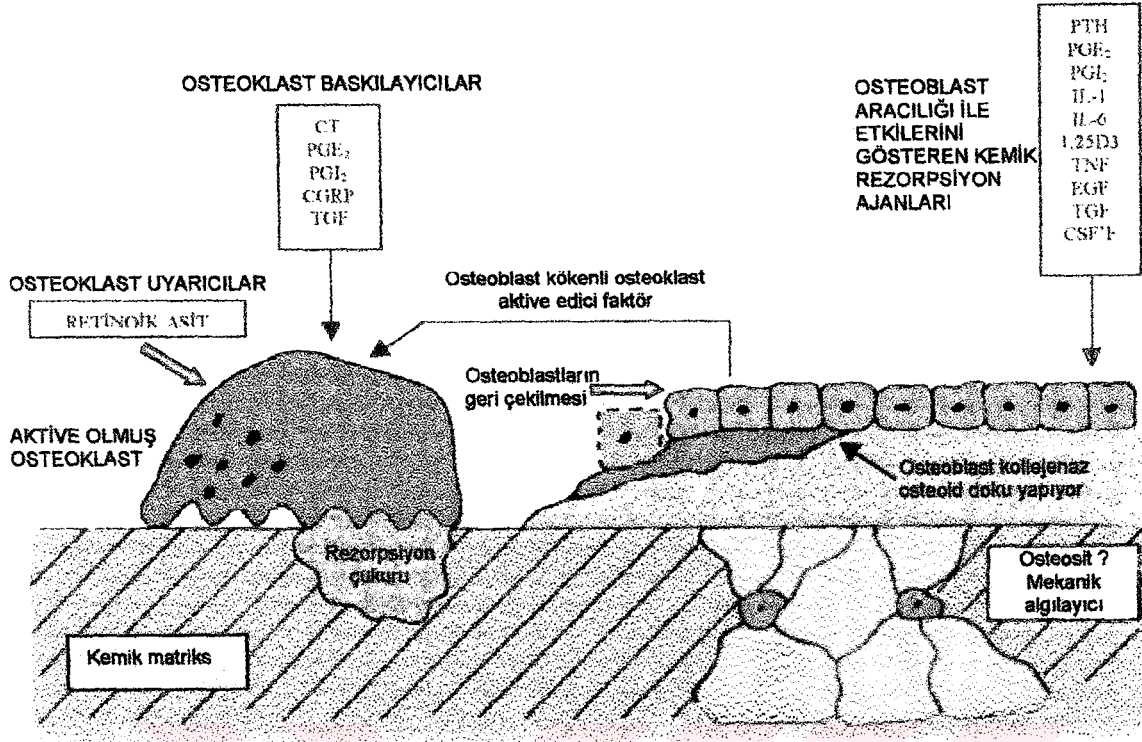
Minkin ve Shapiro (81), monosit ve fagositlerin osteoklast öncüsü olduğunu gösteren hiçbir bulgu olmadığını bildirmişlerdir.

Sandy (117), osteoblastların kemiğin yeniden şekillenmesinde hem yıkım hem de yapım safhasında rol oynadıklarını göstermiştir.

Günümüzde osteoklastların dolaşımdaki mononükleer hücrelerden oluştuğu tartışıldığı gibi; osteoblastlar gibi yerleşik hücrelerin de osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Ayrıca osteoblastlar kemik yüzeyinde yer alarak gelişigüzel osteoklastik aktivasyonları önlerken, paratoid hormon (PTH) gibi hormonların stimülasyonlarıyla şekilleri değişip, yuvarlaklaşırlar ve alttaki mineral dokuyu açığa çıkarırlar (117).

Kemik dokusunun en üst kısmı mineralizasyonu tam olmayan, osteoklastik aktivasyonu engelleyen osteoid dokuyla örtülüdür. Osteoblastlar çeşitli faktörlerle (PTH, PGE₂, PGI₂, IL-1, IL-6...gibi) aktive olarak; bir metaloproteinaz olan kollegenaz enzimi üreterek osteoid dokunun yıkımını sağlarlar. Ancak osteoblastlar kollegen doku yıkımının azalması için de bir metaloproteinaz inhibitörü olan akronim TIMP'i üretirler. Yeni yapılan kemik dokusu içinde osteoblastlar organellerini kaybederek, küçülürler ve osteosit adını alırlar. Osteositler fiziksel kuvvetlerde kemik yüzeyindeki değişikliklere cevap vermektedirler. Bu hipoteze göre yüzeydeki osteoblastlara sitoplazmik yolla işaret göndererek kemik yıkımı ya da yapımını başlatırlar (117).

Osteoklastlar ise osteoblastlardan çok daha az fonksiyonu olan; çok çekirdekli hücrelerdir. Bu hücrelerin hareketi PTH ve 1,25(OH)₂D₃ gibi hormonlarla direkt etkilenmezken, prostaglandin ve kalsitonin gibi bazı hormonlarla direkt etkilenmektedir. Ayrıca A vitamini metabolitleri olan retinol ve retinoik asit osteoklastları direkt aktive ederler (Şekil- 3) (117).



Şekil-3: Kemiğin yeniden şekillenmesi sırasında meydana gelen olaylar ve hücre aktivasyonu: Osteoblastlar esas hücrelerdir ve osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu kontrol eden mediatörlerin salınımıyla görülen kemik yıkım ajanlarına cevap verirler. Ayrıca osteoblastlar mineralizasyonu tamamlanmış osteoid dokuyu açığa çıkaran PTH ajanlarına cevap olarak geriye çekilmektedirler. PTH'ın stimülasyonu ile osteoblastlar kolajenaz üretilip kolajen yıkımı sağlamaktadır (117).

Siklik Nükleotidler (cAMP, cGMP): Günümüzde kemik hücrelerinin çeşitli stimülasyonlarla nasıl etkilendiği açıklanabilmektedir. Araştırmalara göre kemik yıkımı ve osteoklastik aktivitenin artışından sorumlu en önemli maddeler, prostaglandinler ve siklik adenozin monofosfat (cAMP)'dir. Özellikle PGE₁, PGE₂ ve PGI₂, cAMP artışında da tetik görevi üstlenmektedir (17, 42). Mekanik kuvvetler veya bir inflamasyon sonucunda, cAMP ve prostaglandin seviyelerindeki artış arasındaki ilişki önemlidir. Primer stimulus

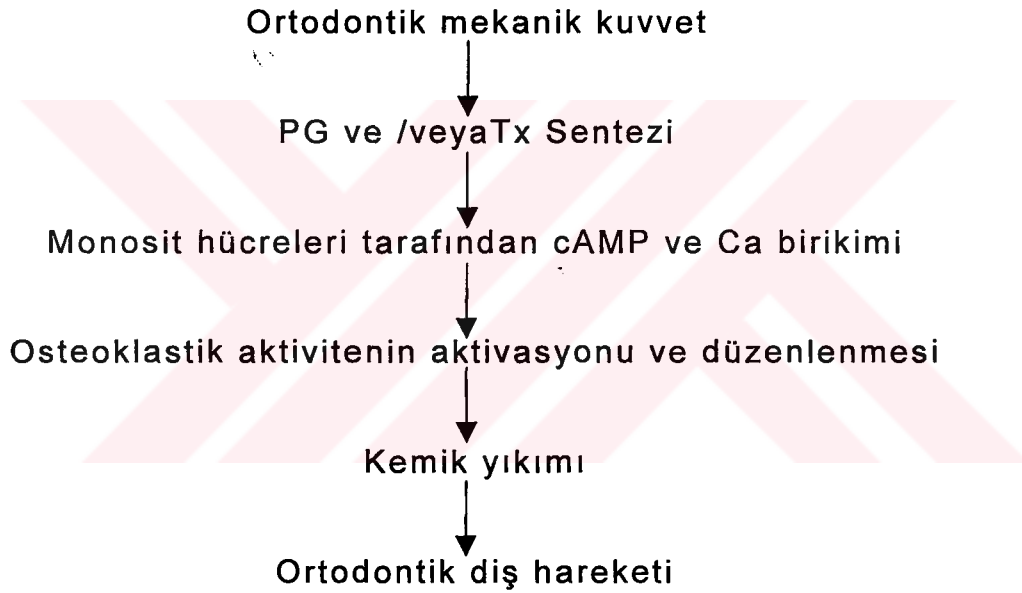
olarak kabul edilen prostaglandinler, lokal iritanlar ve fiziksel stimülasyonlar neticesinde membran fosfolipidlerinden salınırlar. Bu da, kalsiyum iyonları, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanin monofosfat (cGMP) artışını sağlar. Siklik nükleotitler sekonder stimulus olarak bilinir ve bu moleküller, membran etkilerini bir hücre cevabına çevirirler. Böylece ortodontik tedavinin bir cevabı olarak kemik hücrelerinde değişiklikler meydana gelir (26, 83, 110).

İlk kez 1960 yılında Sutherland ve Rall (126) hücre dışı stimülasyonların cAMP yardımıyla hedef hücrelere iletildiğini göstermişlerdir. Daha sonra cAMP'nin bir çok hormon ve ilaçların aktivasyonunda önemli bir öge olduğu tespit edilmiştir. cAMP bir sekonder stimülatör olarak kabul edilirken, Sutherland ve arkadaşları (127) primer stimülatör olarak kabul etmişlerdir. Kemığın yeniden şekillenmesini etkileyen hormonlarda, cAMP'nin rolü bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Murad ve Brewer ve Voughn (84), kalsitonin (TCT) uygulanmış rat kafataslarında, cAMP seviyesinde 3 kat artış olduğunu, parat hormon (PTH) uygulandığında ise cAMP'nin 10 kat arttığını tespit etmişlerdir.

Davidovitch ve Shanfeld (29) kedilerde, ortodontik tedavinin, cAMP düzeyine etkisini incelemişlerdir. Araştırmanın sonucunda, başlangıçta ortodontik kuvvet uygulanan grupta cAMP düzeyinde görülen azalmayı, basınç bölgelerindeki hyalinizasyon ve periodontal ligament hücrelerindeki nekrozise bağlamışlar ve daha sonra 1-2 günden 28 güne kadar devam eden cAMP artışını tesbit etmişlerdir. Ancak cAMP-seviyesinin alt çeneye nazaran üst çenede daha fazla bulunmasını açıklayamamışlardır. Basınç ve gerilim bölgelerinde cAMP seviyesinde fark bulunmamasını ise cAMP'nin hem yıkım hem de yapım süreçlerine aracılık edebildiğinin bir belirtisi olduğunu bildirmişlerdir.

Yamasaki (147), ratların, üst birinci ve ikinci azı dişleri arasına elastik bant yerleştirmiş, deneysel diş hareketi sırasında, osteoklastik kemik yıkımına cAMP, Ca^{+2} ve PG'lerin etkisini araştırmıştır. Araştırmada kemik yıkımı ve osteoklastların varlığı, imidazol (cAMP

aktivatörü ve Tx sentetaz inhibitörü) ve verampil (Ca blokörü) uygulamasıyla inhibe edilmiştir; ancak teofilin (cAMP inhibitörü) ve Quabın (Ca transferini artırır) uygulamasıyla osteoklast sayısında artış olmuştur. Ayrıca DBcAMP (cAMP analogu) ve A-23187 (Ca iyanotörü)'nin, ortodontik tedavi sırasında diş etine lokal verilmesiyle osteoklastların ve kemik yıkımının artmasına sebep olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre ortodontik diş hareketleri neticesinde Ca^{+2} ve cAMP seviyelerinde bir artış olduğunu ve intraselüler sekonder stimülatör olan cAMP ve Ca^{+2} 'un monosit hücrelerinden osteoklast oluşumuna yol açtığı kanısına varmışlardır ve ortodontik diş hareketinin safhalarını belirlemişlerdir (Şekil-4).



- Şekil-4: Ortodontik diş hareketinin süreci (147).

Rygh (110), mekanik kuvvetle ya da ortodontik tedaviyle başlayan bir inflamasyon sonucunda cAMP seviyesinde değişiklik olduğunu bildirmiştir. cAMP ve prostaglandin seviyelerindeki artışlar arasında korelasyon bulunduğunu ve inflamasyonun ortodontik kuvvetten kaynaklanabildiğini vurgulamıştır. Kuvvet uygulandıktan 20 dakika sonra periodontal damar permeabilitesinin arttığını, damar

yaralanmalarıyla beraber makrofaj infiltrasyonu ve morfolojide değişiklikler olduğunu belirtmiştir.

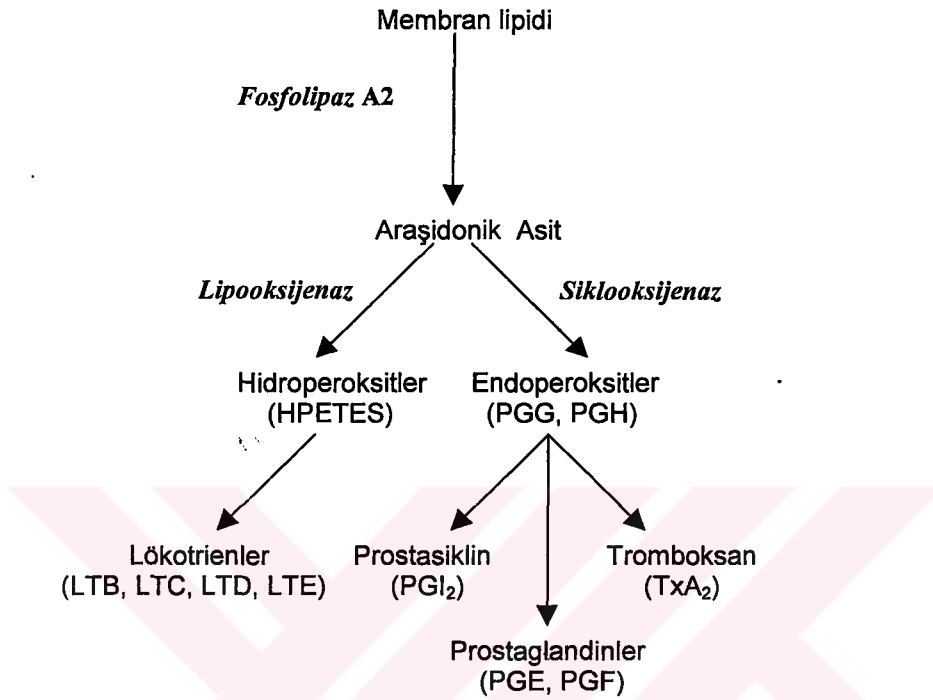
Prostaglandinler: Son yıllarda prostaglandinlerin (PG) organizmadaki yerinin anlaşılmasıyla, ortodontik diş hareketlerinde PG'lerin etkileri araştırılmaya başlanmıştır (20, 59, 65, 141). Prostaglandinlerin de içinde bulunduğu eikozanoidler (sitokinler) yağ asitlerinden olup hücre membranlarından üretilirler ve biyolojik sistemde önemli bir yer tutarlar. Başlıca eikozanoidler prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksan ve lökotrienlerdir (65, 121, 142). 1934 yılında Van Euler (138), insan menisinden izole edilen asit ve yağ tabiatında, düz kasları stimüle eden materyallere prostaglandin (PG) adını vermiş ve prostat bezinden gelmesi konusunda büyük bir yanılığa düşmüştür. 1960 ortalarında insan menisinden ve koyunların damar duvarlarından prostaglandinlerin izolasyonu sağlanmıştır (59, 121, 143).

Günümüzde vücuttaki tüm hücrelerin eikozanoidleri üretebilme yetenekleri olduğu bilinmektedir ve genellikle ilgili dokuda aktive olduktan sonra çok hızlı metabolize edilirler. Bundan dolayı da kan dolaşımında büyük miktarda bulunmazlar (15, 121).

Yağ asidi ön maddesi, hücrelerde serbest olarak bulunmamakla birlikte birçok hücre membranında, fosfolipidlerde ve ester bağlarında yer alır. Eikozanoidlerin biyosentezi, fosfolipidlerin enzimatik hidrolizisi ile yağ asidi salınımına bağlıdır. Genellikle bu hidrolizis fosfolipidler üzerine etkili olan ve hücre stimülasyonu sırasında intraselüler Ca^{+2} iyonunun artışıyla aktif hale geçen fosfolipaz A_2 ile katalize edilir. Hücrelerde eikozanoidlerin sentezine sebep olan stimülasyonlar, hücre membranındaki mekanik değişiklikler ve iskemi ile birlikte hormonlar, trombin ve antijen gibi ajanlardır (59, 121,143).

Genellikle eikozanoidlerin ön maddesi olarak bilinen araşidonik asit (AA) hücre membranlarında ve bütün dokuların hücresel yapılarında fosfolipid ve kolesterol esteri olarak depo edilir. Araşidonik asitten , lipooksijenaz ve siklooksijenaz (PG endoperoksit sentetaz yardımıyla) yolları izlenerek, prostaglandinler ve lökotrienler

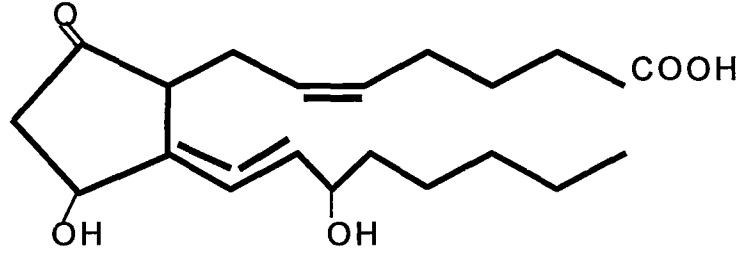
oluşmaktadır (32, 65, 92, 96, 121, 143) (Şekil-5). Günümüzde iki siklooksijenaz (COX) tipi belirlenmiştir; COX-1 hücrelerin yapısında mevcutken, COX-2 inflamatuvar olaylar sırasında salınır (85).



Şekil-5: Eikozanoidlerin sentezi (65).

Prostaglandinler ve diğer eikozanoidlerin başlangıç yapısı 20 karbonlu yağ asidi olup; eklenen karbon halkasına göre yapı değişikliği meydana gelir (Şekil-6). Prostasiklinler, tromboksanlar ve prostaglandinler, araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla sentez edilirken; lökotrienler, hidroperoksit eikozatetranoik asit (HPETES) ve hidroksieikozatetranoik asit (HETES); lipooksijenaz yolla salınırlar. Prostaglandin D, E, F ve I aktif hücrelerden salındığı için, ilk göze çarpan bileşenlerdir. A, B ve C tipleri ise PGE'nin değişimi ile meydana gelir. Prostaglandin G ve H, prostaglandin biyosentezi sırasında oluşan endoperoksit türevleridir. Prostaglandinler tüm canlı dokularda çok kısa zamanda meydana gelir ve genellikle aynı dokuda aktive olarak, çok hızlı metabolize olurlar. Bundan dolayı kan dolaşımında büyük miktarda bulunmazlar (121).

Siklooksijenaz ürünleri olan endoperoksitler (prostaglandin G_2 ve H_2), stabil prostaglandinlerden olan PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ veya PGD_2 'ye, stabil olmayan prostasikline (PGI_2) veya tromboksan A_2 (TxA_2)'ye dönüşebilmektedir (121).



Şekil-6: Prostaglandin E_2 'nin yapısı (121).

Araşidonik asit trombositlerde, tromboksan sentetaz ile tromboksan A_2 (TxA_2)'ye ve damar endotelinde, prostasiklin sentetaz ile PGI_2 'ye çevrilir. PGI_2 damar geçirgenliğini artırarak, vazodilatasyon ve ağrıya sebep olur. Ayrıca PGI_2 'nin iltihabi eksuda sebebi olduğu, deneysel olarak gösterilmiştir (53). PGI 'lerin kemik yıkımını stimüle ettiği bir çok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (2, 3, 32, 45, 67, 96, 106, 135).

Tromboksan A_2 (TxA_2) ise makrofajlar ve trombositlerle (plateletler) birlikte, çeşitli hücrelerden sentez edilebilmektedir. TxA_2 , trombosit kümeleşmesini ve adezyonunu stimüle ederken aynı zamanda, vazokonstriksiyona da sebep olmaktadır. Ancak prostasiklinler, tromboksan A_2 'nin tersine trombosit kümeleşmesini ve damar duvarlarına trombosit bağlantısını engellerler (32,97).

Işimer ve arkadaşları (57) deneysel ortodontik diş hareketi süresince osteoklast aktivasyonuna, prostasiklin kimyasal analogu olan ZK36374 (iloprost)'un etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla 20 ratın 1. molar ve kesici dişleri arasına 20 gr./cm²'lik güç uygulayan bir aparey yerleştirmişler ve üç gün süresince 24 saat arayla deney grubunda 0.01 ml 25 ng/ml iloprost, kontrol grubunda ise 0.01 ml

serum fizyolojik enjekte etmişlerdir. Sonuçta prostasiklinin deneysel diş hareketinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Işimer ve arkadaşları (58), ratlarda deneysel ortodontik diş hareketi sırasında tromboksan A₂ (TxA₂)'in etkilerini incelemişlerdir. Kontrol grubuna TxA₂'nin sentez inhibitörünün çözücüsünü, deney grubuna ise TxA₂'nin sentez inhibitörü olan UK 38 485'i lokal olarak uygulamışlardır. Lokal etkilerini histopatolojik olarak değerlendirmek için osteoklast sayımı yapılmıştır. Bulguların değerlendirilmesi sonucunda, TxA₂'nin damarlarda vazokonstriksiyona neden olması sebebiyle osteoklast sayısında bir azalma olup, ortodontik diş hareketinin de yavaşladığı tesbit edilmiştir.

Araşidonik asitten bir taraftan siklooksijenaz yolla endoperoksitler (prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar) oluşurken, diğer taraftan lipooksijenaz yolla hidroperoksitler oluşmaktadır. Beş tip lipooksijenaz enzimi ayırd edilebilmiştir ve araşidonik asit moleküllerindeki etkiledikleri karbon numarasına göre adlandırılırlar (5, 8, 11, 12 ve 15 lipooksijenaz (LOaz)). Nötrofil lökositlerde bulunan 5-LOaz, lökotrien B₄'ü (LTB₄), bazofil ve eozinofil lökositler ile bazı mast hücresi türlerinde ise aynı enzim vazokonstriktör, bronkokonstriktör ve kapiller permeabilite artırıcı madde olan lökotrien C₄ (LTC₄), lökotrien D₄ (LTD₄) ve lökotrien E₄'ü (LTE₄) oluşturur. Monosit veya makrofajlar ise bu üç madde ile birlikte LTB₄'ü sentez ederler. Trombositler 12-LOaz içererek, 12HPETE ve bu enzimin azalmasıyla 12HETE oluşmasına yardımcı olurlar (Şekil-7) (120).

Mohammed ve arkadaşları (82) ratlarda yaptıkları çalışmada, lökotrienlerin rolünü araştırmışlardır. Anterior dişlerine ortodontik kuvvet uygulanan ratlara PG sentez inhibitörü indometazin, lökotrien (LT) sentez inhibitörü AA861 ve her iki ilacın kombinasyonunu uygulamışlardır. Kontrol grubuna ise distile su vermişlerdir. PGE₂ ve LTB₄ radyoimmünoessey (RIA) ile ölçülmüştür. İndometazin uygulanan grupta diş hareketi inhibisyonu gözlenmiştir. Lökotrien AA861 inhibitörü LTB₄'ü inhibe ederken, PGE₂ üretimini

arttırmaktadır. Bu da ortodontik diş hareketini LT'lerin etkileyebildiğini göstermektedir.

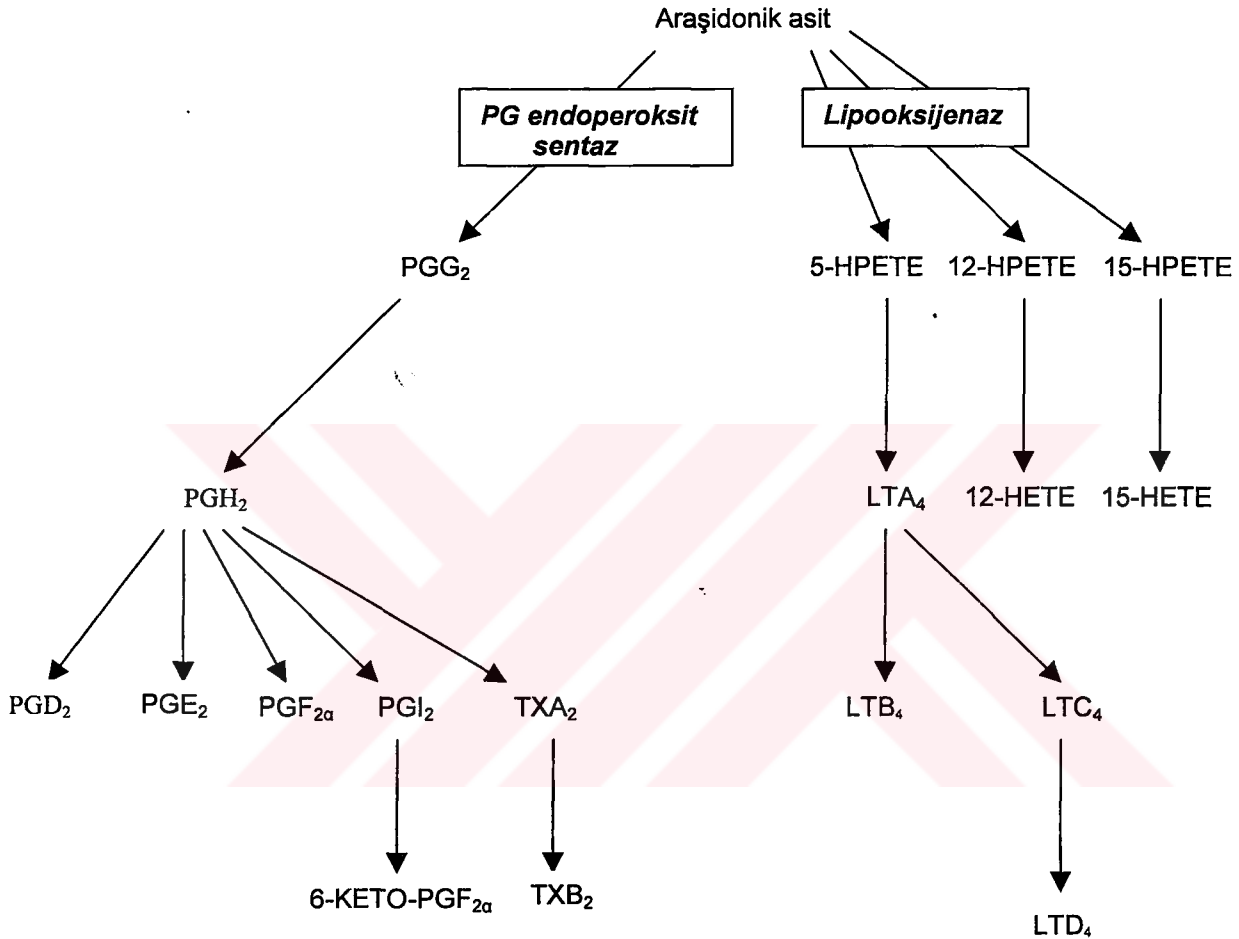
Prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler; hormonların tersine her bir eikozanoid için spesifik olan membran bağlayıcı reseptörlere bağlanarak, düz kaslar ve diğer hücreler üzerinde etkilerini gösterirler. Farklı hücrelerde PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, LTB₄, ve LTD₄ gibi spesifik reseptörler vardır. Bu eikozanoidler hücrede cAMP, cGMP ve hücre içi kalsiyum iyonlarının artışına sebep olurlar. Örneğin PGE₁, PGD₂ ve PGI₂, siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışıyla trombosit agrenasyonunu inhibe ederken, PGG₂, PGH₂ ve TxA₂ intraselüler kalsiyum artışıyla trombosit agregasyonu yapar (65, 111, 121).

Günümüzde lökotrienlerin rolü tam olarak bilinmemekle beraber, prostaglandinlerin rolü kanıtlanmıştır (95). Crunkhorn ve Willis (24), Higgs ve Salmon (53) göre prostaglandinler, vazodilatasyon; Klein ve Raisz (67), Goodson, McClatchy ve Revel (44), Ali ve arkadaşları (3), Raisz ve arkadaşları (107), Vane (136), Goodson ve arkadaşları (45), Albers, Löning ve Lisboa (2), Dewhirst ve arkadaşları (32), Offenbacher ve arkadaşların'a (96) göre kemik yıkımı sebebi olan önemli mediatörlerdir. Ayrıca PGE₂ normal gingivaya göre iltihabi dokularda bulunan, polimorfnüveli lökositler, makrofajlar, eozinofiller, bazofiller, osteoklastlar ve lenfositlerin önemli bir araziidonat metabolitidir (96, 97).

Prostaglandin E ve F serisi ve prostasiklin kemik yapımıyla ilgidir. Arnet (4) prostaglandin aktivasyonunun kompleks bir yapı sergilediğini, bir yandan kemik yıkımını stimüle ederken, diğer taraftan kemik formasyonunu stimüle etmekte olduğunu belirtmiştir. PGE₂ ve PGI₂ kemik yıkımı ve yapımının lokal ürünleri olarak düşünülmektedir ve rezorptif etkilerinin cAMP'den kaynaklandığı belirtilmektedir (14, 118, 122).

1970'lerin başından beri bildirilen görüşler, prostaglandinlerin inflamasyonun oluşumuna aracılık ettiği şeklindedir. Özellikle periodontologlar lokal kemik yıkımını araştırmışlar ve osteolitik

hastalıklardaki kemik yıkımı mediatörlerinin peridontitisteki kemik yıkımı mediatörlerine benzer olduğunu göstermişlerdir. İlk kez 1971'de Goldhaber (39) ratlarda yaptığı çalışmada prostaglandinlerin kemik yıkımını stimüle ettiğini bildirmiştir.



Şekil-7: Prostaglandinler ve diğer eikozanoidlerin araşidonik asitten oluşumu (120).

1973'de Goldhaber (40) yaptığı başka bir çalışmada, indometazinin kemik yıkımın inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmadan iki sonuç çıkarılmıştır: Birincisi insanda gingival dokularda kemik yıkımını stimüle eden bir faktör üretilmektedir; diğer sonuç ise kemik

yıkımını stimüle eden faktör indometazinle inhibe edilmektedir. Bu faktörün PGE₂ gibi araşidonik asit metabolitleri olduğu düşünülmüştür.

Harris ve Goldhaber (51), insanlarda dış kaynaklı kistik yapıların prostaglandin ürettiğini ve böylece kistlerin çevresinde kemik yıkımı meydana gelmesine neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Tashjian (130), fare fibrokarsinomalarından elde edilen bir faktörün dokularda kemik yıkımını stimüle eden PGE₂ olduğu ve indometazinle inhibe edilebileceğini belirtmiştir. Raisz (106) ise kemik yıkımındaki artışın, prostaglandin sentezindeki artışla doğru orantılı olduğunu göstermiştir.

Goodson (42), PGE₁ içeren solüsyonu erişkin ratların kafatasında deri altına enjekte etmiş; kemik yıkımının çok hızlandığını ve prostaglandinlerin kemik yıkımına neden olduğunu tesbit etmiştir.

Robinson (109), romatoid artritli hastalardan elde edilen snovial dokularda, PGE₂ olarak belirlenen ve kemik yıkımını stimüle eden, bir faktörün varlığından bahsetmiştir. Buna göre romatoid artritli hastalardaki kemik yıkımının prostaglandin aracılığıyla olduğunu bildirmiştir.

Ayrıca birçok araştırmacı PGE₂'nin içinde olduğu biyokimyasal mediatörlerin dış hareketlerinde önemli yeri bulunduğunu ve prostaglandinler arasında PGE₂ türünün kemik yıkımında en etkili tür olduğunu bildirmiştir (67, 97).

Klein, -Raisz (67) ve Lee (73) ise sadece PGE'lerin kemik yıkımında etkili tek bir mediatör olmayıp; sitokinler, lökotrienler ve gelişim faktörü gibi inflamatuvar mediatörlerin de bu olayda fonksiyonu olduğunu göstermişlerdir.

Goodson ve Dewhirst (43) kemik yıkımının iltihabi lezyonlarla ilgili olduğunu ve nötrofil granülositlerin, reaksiyon bölgesinde baskın olduğu zaman osteoklastik aktivasyonu stimüle edebildiğini bildirmişlerdir. Zurier (153) ise nötrofil granülositlerin ve makrofajlardan salınan PGE₁ ve PGE₂'nin indometazin tarafından

tamamen olmamakla beraber büyük miktarda indirgendini bildirmiştir. Gomes ve Hausman (41) ve Heijl ve arkadaşları (52) akut inflamatuvar bir olay sırasında üretilen prostaglandinlerin kemik yıkımının mediatörleri olduğunu belirtmişlerdir.

Yamasaki ve arkadaşları (150), ortodontik tedavi gören hastaların üst çene 1. premolarlar arasına lingual ark springleri uygulamışlardır. Bir taraftakine 10 μ g PGE₁ enjekte edilirken, diğer tarafa 1ml. lidokain enjekte etmişlerdir. Bukkal yöndeki diş hareketi, PGE₁ enjekte edilen tarafta, kontrol bölgesine göre daha fazla olmuştur. Daha sonra birinci premolar çekilmiş ve kanin distalizasyonu yapılmaya başlanmıştır. Bu arada tekrar PGE₁ ve lidokain enjekte edilmiştir. Üç hafta sonra PGE₁ enjekte edilen tarafta kanin distalizasyonunun daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca makroskopik, radyografik ve sistemik olarak hiçbir yan etki de görmemişlerdir.

Brudvik ve Rygh (14), ratlarda, lokal olarak PGE₂ enjekte ederek, molar distalizasyonu sırasında kök yıkımını incelemişlerdir. 7. gün sonunda PGE₂ enjekte edilen grupta kök yıkımını daha fazla olduğu görülmüştür.

Lee ratlarda (73), diş hareketi sırasında kemik yıkımını hızlandırmak için lokal ve sistemik olarak 5 gün boyunca PGE₁ uygulamıştır. Lokal uygulamıda kilo kaybı daha fazla olurken, her iki grupta kontrol grubuna göre osteoklast sayısı ve diş hareketinde artış gözlenmiştir. Ancak sistemik uygulamanın lokale göre kemik yıkımında daha etkili olduğu görülmüştür.

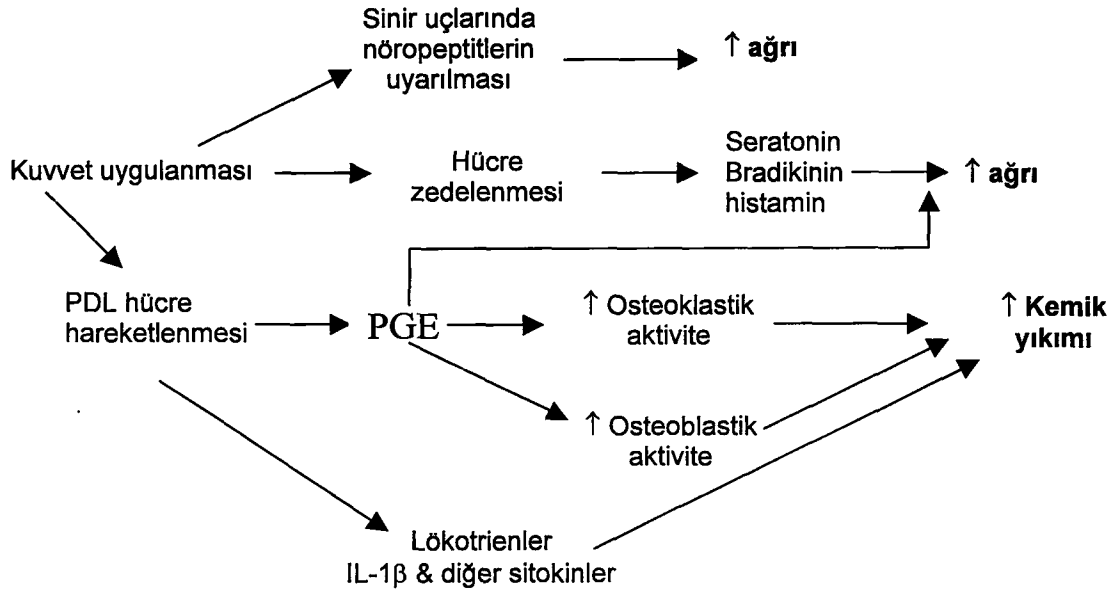
Yamasaki ve arkadaşları (149), maymunlarda PGE₁ ve PGE₂'nin diş hareketleri üzerine olan etkisini 28 gün süreyle uygulayarak incelemişlerdir. Birinci ve beşinci günlerde kontrol tarafında devamlı diş hareketi olurken, PGE₁ ve PGE₂ uygulanan tarafta ise devamlı diş hareketi ile birlikte diş hareket hızının 2 kat arttığını bildirmişlerdir.

Chao ve arkadaşları (17), ratlarda 5 gün süresince PGE₂'yi lokal olarak uygulamışlar, kemik yıkımına ve periodontal membran hücrelerine etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak periodontal

membran osteoklastların toplam sayısında ve her bir osteoklastın nükleus sayısında önemli artış olduğunu gözlemişlerdir.

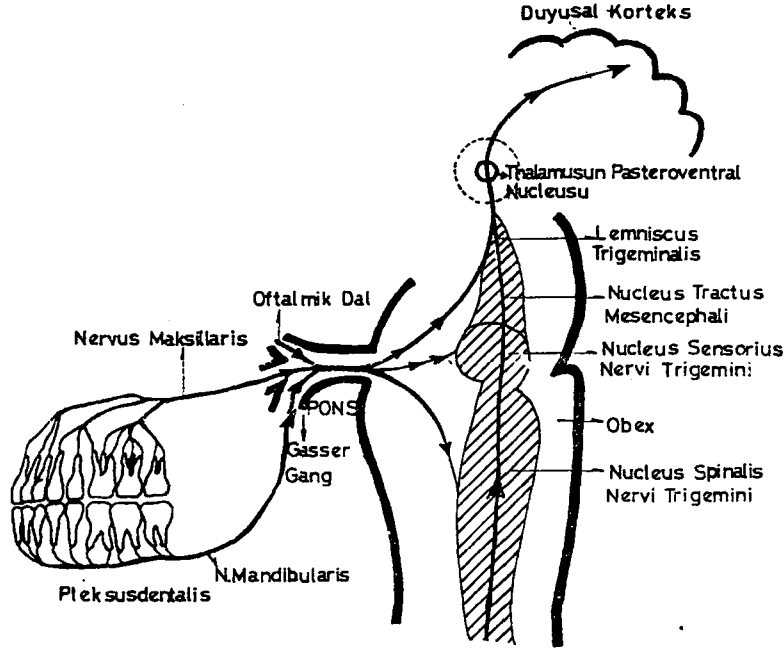
Kemik yıkımında ve yapımında oynadıkları rolün dışında prostaglandinlerin ağrı mediatörü olarak da görev yaptıkları bilinmektedir. Ağrı fibrillerini uyararak kızarıklık, ödem ve ateşe sebep olurlar (35, 54, 60, 89).

Ağrı: Davidovitch ve arkadaşları (28), ortodontik diş hareketi başlangıcının periodontal vazodilatasyon ve ağrı hissiyle karakterize bir inflamasyon olduğunu göstermiştir. Ağrılı uyarılar bölgesel olarak bazı kimyasal maddelerin açığa çıkmasını sağlamakta ve bu maddeler de ağrı reseptörlerini uyarmaktadır. Vücutta doğal olarak bulunan ve ağrı mediatörü olarak görev yapan kimyasal maddeler, bradikinin, histamin, prostaglandinler, potasyum iyonları, asetil kolin ve proteolitik enzimlerdir. Diğerlerine nazaran daha çok ağrı doğuran kimyasal madde bradikininidir. Diğer endojen maddeler bradikininle oluşan ağrıyı potansiyelize etmektedirler (31, 49). Ngan ve arkadaşları (88), Ferreira ve arkadaşları (35), Higgs ve Moncada (54) prostaglandinlerin, ağrı stimulusunun geçişini ve histamin, bradikinin, serotonin ve asetilkolin gibi biyolojik amin ve peptidlerin zararlı etkilerini artırarak hiperaljeziye sebep olduğunu göstermişlerdir (Şekil-8). Frustman ve Bernick (37) periodontal ağrının, basınç, iskemi, inflamasyon ve ödem sebebiyle olduğunu belirtmiştir.



Şekil-8: Prostaglandin E'nin ağrıyı stimüle etmesi ve ortodontik diş hareketi (89).

Diş pulpasında bulunan sinir uçlarından ve çevredeki oluşumlardan kaynaklanan uyarılar (bradikinin, histamin, prostaglandin gibi kimyasal mediatörler), V. Kafa çifti olan N. Trigemini'nin alt ve üst çene afferent bölümleri aracılığı ile beyne iletilir. Bu sinirlerin afferent bölümleri gasser ganglionundaki sinir hücrelerinden geçerek, kalın bir kök halinde encephalona girerler. Bu kalın köke portio majör de denir. Afferent lifler burada yükselen ve inen olmak üzere iki kola ayrılır. Yükselen liflerin bir bölümü, nukleus sensorius superiorde sonlanır. Diğer bir bölümü de, mesencefalona kadar uzanarak nukleus traktus mesencephalide sonlanır. İnen kol traktus spinalis nervi trigemini adını alarak aşağıya doğru uzanır ve nukleus spinalis nervi trigemini isimli çekirdekte sonlanır. İmpulslar buradan lemniskus trigeminalis aracılığıyla talamusun postero-ventral nukleusuna ve bağlantı nöronları aracılığı ile beyin korteksinin karşı dış yan bölümünde bulunan postero-sentral kıvrımlarına giderler. Bu iletim yolunun herhangi bir bölümünde yapılan engelleme ağrı duyusunu ortadan kaldıracaktır (Şekil-9) (31).



Şekil-9: Diş ağrısının izlediği yollar (31).

Cep Sıvısı: Cep sıvısının varlığı uzun yıllardır bilinmesine rağmen ilk kez 1958'de Brill ve Krasse detaylı bir şekilde incelemişlerdir. Araştırmacılar, köpeklerin gingival sulkusuna filtre kağıdı yerleştirerek, cep içine floresan bir materyal enjekte etmiş ve üç dakika içinde bu materyalin kağıt stripler üzerinde toplandığını gözlemlemişlerdir. Daha sonra Brill insanlarda da cep sıvısının var olduğunu göstermiştir (34).

Günümüzde normal gingivada, çok az ya da hiç cep sıvısı bulunmadığı; -"cep sıvısı " olarak isimlendirilen sıvının gerçekte serum kökenli bir "gingival eksuda" olduğu bilinmektedir. Diş çevresindeki bu sıvının marginal gingivada herhangi bir uyararla başlatılan iltihaptan kaynaklandığı düşünülmektedir (12, 20, 34). Ayrıca cep sıvısının iltihabın diğer klinik belirtilerinden birkaç gün önce ortaya çıktığı gözlenmiştir (32, 48, 75, 87, 93, 96, 146, 151).

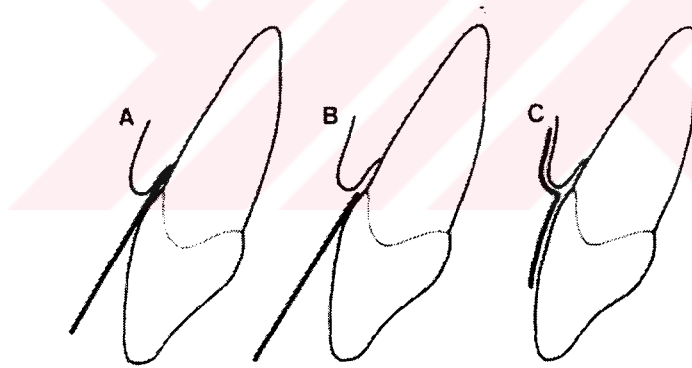
Cep sıvısı ve diş eti iltihabı arasında yakın bir ilişki olduğu ancak histolojik bir yanıtla ilişki bulunamadığı da belirtilmiştir (120). Ayrıca cep sıvısı akışı, cep derinliği ve pH'ın, gingival iltihabın

şiddeti ile orantılı olarak arttığı; yaşın bu ilişkiler üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (11).

Cep sıvısı akışkanlığının, bakterilerin ve partiküllü materyallerin yıkanarak uzaklaştırılmasında rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca lökosit içermesi nedeniyle antibakteriel özelliğe sahip olduğu ve bileşim epitelinin dişe tutunmasını artırdığı gösterilmiştir (34).

Cep sıvısı kağıt striplerle, mikro kapiller pipetlerle ve “gigival washing”ler kullanılarak toplanabilir. Filtre kağıtları sulkus içine (intra sulkuler metod) ya da sulkus girişine (ekstra sulkuler metod) yerleştirilmektedir. Brill tekniğine göre cep içine direnç alınıncaya kadar kağıt şeritler yerleştirilir (Şekil-10A). Ancak bu metotta sulkuler epitel irite etmemeye özen gösterilmezse, sıvı akışı artarak yanlış değerlendirmeler meydana gelebilir (34).

Löe ve Helm-Pedersen’a (76) göre ise kağıt stripler cep girişine ya da cebin dışına yerleştirilerek cep sıvısı toplanabilir (Şekil-10 B ve C). Böylece kağıt stripler sulkuler epitelle temas etmez.



Şekil-10: Filtre kağıtların cep sıvısı toplamak için cep içindeki konumu A: Intrasulkuler metod. B ve C: ekstrasulkuler metod (76).

Mikropipetler ise; standart uzunluk ve çapta olup, cebe yerleştirilerek sıvı absorbe edilir. “Gigival washing” metotunda ise sert damağı ve vestibülü kaplayan özel plastik apreler kullanılarak bir taraftan diğer tarafa doğru, palatal kanallar içinden sıvı şırıngayla ya da pompalanarak alınır (34).

Her üç yöntemde de toplanan cep sıvısı miktarları hassas teraziyle ya da "periotron" denilen elektronik aletlerle tesbit edilir.

Cimasoni (20), 1,5 mm.genişliğindeki kağıt stripleri hafif iltihaplı diş eti sulkusuna 1mm. kadar yerleştirip; 3 dakika beklemiştir. Sonuç olarak yaklaşık 0.1mg. cep sıvısı toplamıştır. Yavuzyılmaz ve arkadaşları (151) ise, 2x10mm.'lik kağıt stripleri 3 dakika, Yamalık (146), 2x15 mm.'lik kağıt şeritleri 5 dakikayı aşmayan sürelerde bırakmışlardır. Cimasoni (20) ile Løe ve Helm-Pedersen (76), 5 dakikayı aşan sürelerde cep içinde bekletilen kağıt şeritlerin yarattığı iritasyon sonucunda sıvı akışının arttığını belirtmişlerdir.

Periodontal dokularda PGE₂ seviyesindeki artışın periodontal yıkıma katkıda bulunduğu ve mekanik stresler ya da iltihabi durumda cep sıvısına PGE₂'nin nüfuz ettiği bilinmektedir. Cep sıvısında 0.09 mikromolar kadar çok düşük seviyede PGE₂ periodontal ataşmandaki kayıp için yeterli olmaktadır (93). Klein ve Raisz'e (67) göre ise kemik yıkımı için 1 mikromolar PGE₂ gerekmektedir.

Günümüzde cep sıvısındaki PGE₂ seviyesi gerek radyoimmünoessey (RIA), gerek enzimimmünoessey (EIA) metotlarıyla ölçülerek periodontal hastalığın şiddeti belirlenebilmektedir (32, 48, 77, 93, 96, 98, 133).

Offenbacher ve arkadaşları (97), 3 yıl süre ile 45 yaşlarında periodontitisi bulunan hastaları takib ederek, cep sıvısı PGE₂ seviyesiyle periodontal ataşman kaybı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Alınan cep sıvısı örneklerinde PGE₂, RIA metoduyla tespit edilmiştir. Sonuç olarak ataşman kaybıyla, PGE₂ seviyesinde doğru orantılı bir ilişki olduğu; PGE₂ seviyesinin, hastalığın şiddeti hakkında kesin ve güvenilir bir sonuç vereceği bildirilmiştir

Offenbacher ve arkadaşları (93), periodontitisli ve gingivitisli hastalarda cep sıvısı örnekleri alarak, RIA yöntemiyle PGE₂ miktarlarını incelemişlerdir. Hastaların üst birinci ve ikinci premolar dişlerinin meziobukkal köşelerine birer "periopaper" strip koyarak, 3 sn.bekletmişler ve 27 sn.'lik eksuda birikim periodundan sonra diğer stripleri 60 sn. süreyle cep içinde bırakmışlardır 0.1-1.0 µl'lik cep

sıvısı örneklerini sıvı nitrojende saklamışlardır. Gingivitisli hastalarda periodontitislere göre daha az PGE₂ miktarı tesbit etmişlerdir.

Offenbacher ve arkadaşları (96), yapmış oldukları bir başka çalışmada, adult ve jüvenil periodontitisli hastalarda periodontal hastalığın şiddetinin belirlenmesi için, cep sıvısında PGE₂ miktarını ölçmüşlerdir. Bu araştırmada periopaper stripler yardımıyla sulkus içinden alınan örnekler sıvı nitrojende saklanmış ve RIA yöntemiyle PGE miktarı ölçülmüştür. Stripler sulkus içine yerleştirilerek cep sıvısı emilimi gözle görülene kadar beklenmiştir. Yaklaşık olarak 0.06-0.36µl. örnek toplanmıştır. Sonuç olarak jüvenil periodontitisli hastalarda, cep sıvısında PGE seviyesinin, adult periodontitisli hastalara oranla daha yüksek miktarda olduğu belirlenmiştir. Ayrıca jüvenil periodontitisli hastalarda PGE miktarı artışına paralel olarak, ağrı ve hiperemide de bir artış olduğu tesbit edilmiştir.

Dewhirst, Noss ve Offenbacher (32) ise, periodontal dokularda prostasiklin (PGI₂), tromboksan A₂ (TxA₂) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) seviyelerini incelemişlerdir. Periodontal cebin farklı derinliklerinde doku örnekleri almışlardır. TxA₂ ve PGI₂'i dokuda stabil hidroliz formları olan tromboksan B₂ (TxB₂) ve 6-keto prostaglandin F_{1α} (6-K-PGF_{1α}) olarak tespit etmişlerdir. Derin sahalardan alınan doku örneklerinde TxB₂ ve PGE₂, sağlıklı diş eti cebinde ise 6-K-PGF_{1α} gözlenmiştir.

Ohm ve arkadaşları (98), biyolojik bakımdan önemli olan sekiz prostaglandini (PGE₁, PGE₂, 13,14 dihidro-15-keto-PGE₂ (DHK-PGE₂), PGF₂, PGF_{1α}, 13,14 dihidro-15-keto-PGF_{2α} (DHK-PGF_{2α}), 6-keto-PGF_{1α} ve TxB₂) gingivitisli, periodontitisli ve sağlıklı bireylerden cep sıvısı örnekleri olarak yüksek basınçlı likid kromatografi (HPLC) ve RIA yöntemleriyle ölçmüşlerdir. HPLC'nin RIA'ya göre daha hassas olduğu tesbit edilmiştir. Periodontal yıkım esnasında Prostaglandinlerin tümünde bir artış olduğu gözlenmiştir. Her üç grupta da artış sırasının TxA₂, PGI₂, TxB₂, 6-keto-PGF_{1α}, PGE₂, DHK-PGE₂, PGE₁, PGF_{2α} ve DHK-PGF_{2α} şeklinde olduğu tesbit edilmiştir.

Nakashima, Roehrich ve Cimasoni (86) ise cep sıvısında osteokalsin (OC), alkalen fosfat (ALP) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) seviyelerini incelemişlerdir. OC ve PGE₂, EIA tekniği ile, ALP ise spektrofotometri yöntemiyle belirlenmiştir. Cep sıvısı örnekleri, kağıt stripler yardımıyla 32 sağlıklı, 72 gingivitisli ve 118 periodontitisli olgudan alınmıştır. Periodontitisli hastalarda PGE₂, OC ve ALP, sağlıklı ve gingivitisli olgulara göre daha yüksek seviyede tespit edilmiştir.

Nelson ve arkadaşları (87), insan ve köpek cep sıvılarında PGE₂'yi EIA yardımıyla ölçerek periodontal hastalığın bir göstergesi olarak kullanmışlardır. Araştırmada 1-3 yaşlarında 11 köpek üzerinde ligatür telleri uygulanarak periodontitis oluşturulmuştur. Cep sıvısı örnekleri kağıt stripler yardımıyla alınmış ve -70 C° deep-freeze'de saklanmıştır. Sonuç olarak periodontitisin cep sıvısında PGE₂ konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Ciğer ve arkadaşları (19), cep sıvısında PGE₂ seviyesindeki değişikliğin, ortodontik diş hareketinin hangi evrelerinde gözlemlendiğini ve NSAİİ'lerin PGE₂ miktarına etkilerini incelemişlerdir. Aspirin alan ve almayan hasta gruplarından oluşan çalışmada, tek taraflı kanin distalizasyonu yapılarak, PGE₂ seviyesi RIA ile saptanmıştır. NSAİİ alımının etkisi, kontrol grubu ile aspirin alan tedavi grubu arasında karşılaştırılıp değerlendirilmiştir.

Grieve ve arkadaşları (48), ortodontik diş hareketi sırasında kemik yıkımının iki mediatörü olan PGE ve interlökin (IL)-1β'nin cep sıvısındaki seviyelerini incelemişlerdir. Çalışmada ortodontik tedavi gören 10 hasta kullanılmıştır. Cep sıvısı örnekleri aktivasyondan sonra, 1., 24., 48. ve 168. saatlerde, kağıt stripler yardımıyla alınmıştır. PGE ve IL-1β seviyeleri RIA ile ölçülmüştür. Tedavi gören grupta PGE ve IL-1β seviyelerinde 24. ve 48. saatlerde çok hızlı bir artış 168. saatte ise başlangıca göre bir düşüş tespit edilmiştir.

Lynch ve Davidovitch (77), kedilerde ortodontik diş hareketi sırasında IL-1β'nin kemik yıkımına etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar diş hareketinin 12. ve 24. saatlerinde periodontal

ligament hücrelerinin IL-1 β ürettiklerini tesbit etmişlerdir. Fotometrik ölçümler yardımıyla PGE ve IL-1 β seviyelerinin aktivasyondan sonraki 24. saatte anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir.

Uematsu ve arkadaşları (133), kanin distalizasyonu yapılan hastaların cep sıvısında bazı sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, tümör nekrozis faktör- α , epidermal büyüme faktörü ve beta 2-mikroglobülin) seviyelerini incelemişlerdir. Cep sıvısı örneklerindeki sitokin seviyeleri aktivasyondan önce ve aktivasyondan sonraki 1., 24. ve 168. saatlerde alınarak ELIZA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Aktivasyondan sonraki 24. saatte tüm sitokinlerin seviyelerinde bir yükselme tesbit edilerek, kemiğin yapımında önemli rolleri olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca Uematsu ve arkadaşları (134), kanin distalizasyonu yapılan hastalarda, transforming büyüme faktörü-beta 1 (TGF-beta 1) seviyesini ELIZA yöntemiyle incelemişlerdir. Cep sıvısı örneklerini aktivasyondan önce ve aktivasyondan sonraki 1., 24. ve 168. saatlerde toplamışlardır. 24. saatte TGF-beta1 seviyesinde yükselme tesbit edilerek; ortodontik diş hareketi sırasında TGF-beta 1'in kemik yapımıyla ilgili olduğu düşünülmüştür.

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): Narkotik olmayan analjeziklere farmakolojik etkilerinden ötürü steroid olmayan (non-steroid) antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler denir. Bu grubun diğer bir adı ise opioid olmayan (non-opioid) analjeziklerdir. Bu grupta yer alan analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, steroid antiinflamatuvar ilaçlar olan glukokortikoidlere göre daha zayıf bulunmaktadır. NSAİİ'lerin tedavide üç temel özelliklerinden yararlanılır; inflamasyonu azaltırlar (antiinflamatuvar), ağrıyı azaltırlar (analjezik) ve ateşi düşürürler (antipiretik) (61, 85).

Antiinflamatuvar Etki: NSAİİ'lar siklooksijenaz enzimini inaktive ederken COX-1 ve COX-2'den oluşan iki yoluda inhibe ederler. İnflamatuvar uyarılar neticesinde salınan prostaglandini engellerler (61, 85).

Analjezik Etki: PGE₂, inflamasyon bölgesinden lokal olarak salınan bradikinin, histamin ve diğer kimyasal mediatörlere, sinir uçlarının daha duyarlı hale gelmesine neden olur. NSAİ'lar PGE₂ sentezini bloke ederek, ağrı duyusunu azaltırlar (15,61,85).

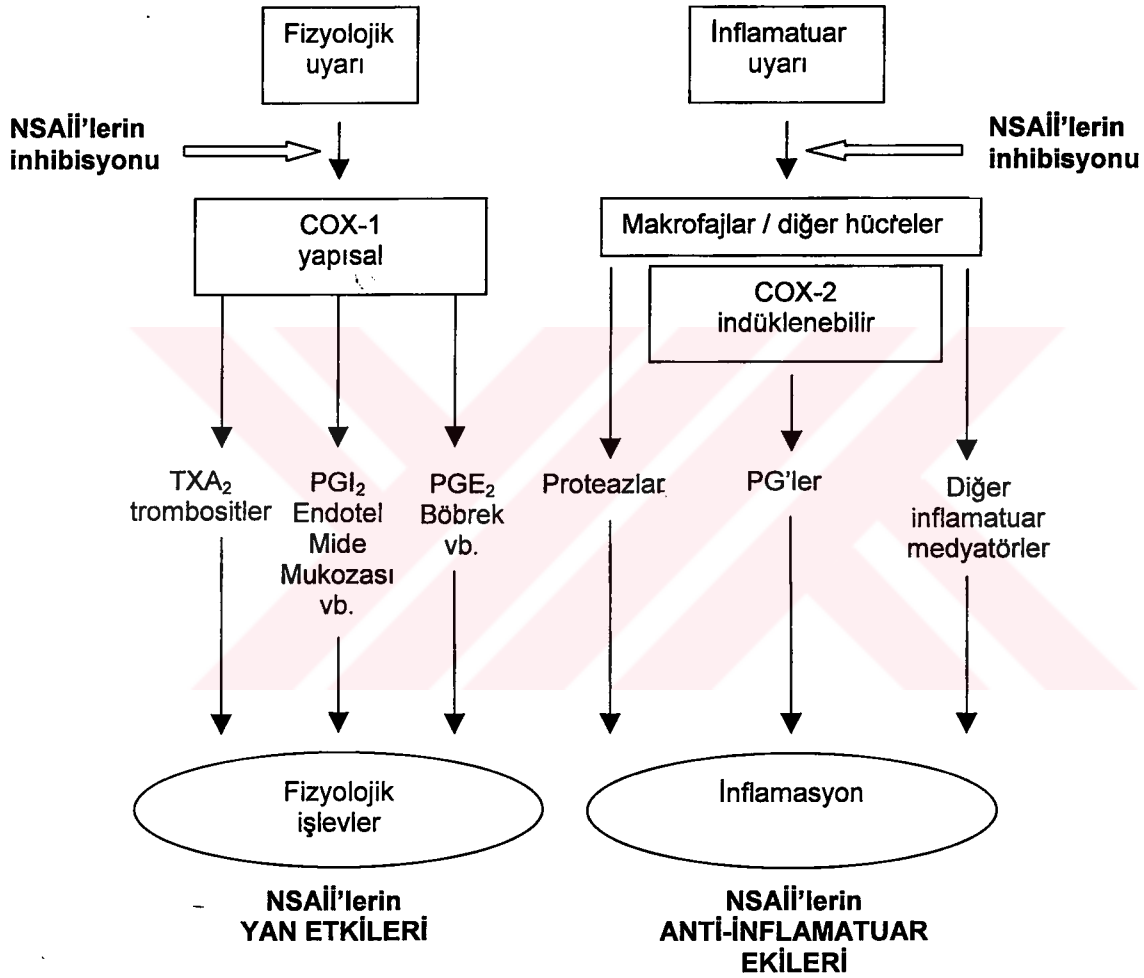
Antipiretik Etki: Ön hipotalamusta yer alan termoregülatör merkezin uyarılmasına bağlı olarak ateş ortaya çıkar. Enfeksiyon, aşırı duyarlılık reaksiyonları veya inflamasyon nedeniyle lökositlerden salgılanan pirojenik (vücutta ateş oluşmasına neden olan) etkili sitokinler tarafından uyarılan PGE₂ sentezi, termoregülatör merkezin ayar noktasını (set-point) yükseltir. NSAİ'lar PGE₂ sentezini ve salınımını azaltarak vücut ısısını düşürürler (15, 61, 85).

Ağrı yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin, periferde prostaglandinlerin yapımını artırdığı bilinmektedir. Dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozonoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etmek narkotik olmayan analjeziklerin pek çoğunda bulunan ortak bir özelliktir (61, 85). Amino asid yapısındaki COX, COX-1 ve COX-2 şeklinde iki ayrı yapıda bulunur (30, 61, 78, 100, 137).

COX-1 bir çok dokunun temel yapısında bulunur ve normal hücre işlevini düzenleyen prostaglandin üreterek adeta bir "ev sahibi" görevini yürütür. Bu şekilde üretilen prostaglandinler mide ve ince bağırsakda koruyucu mukus sentezini stimüle eder. COX-1'in inhibisyonuyla da PGE₂ üretilmeyeceğinden gastrointestinal rahatsızlıklar ortaya çıkar (61, 137).

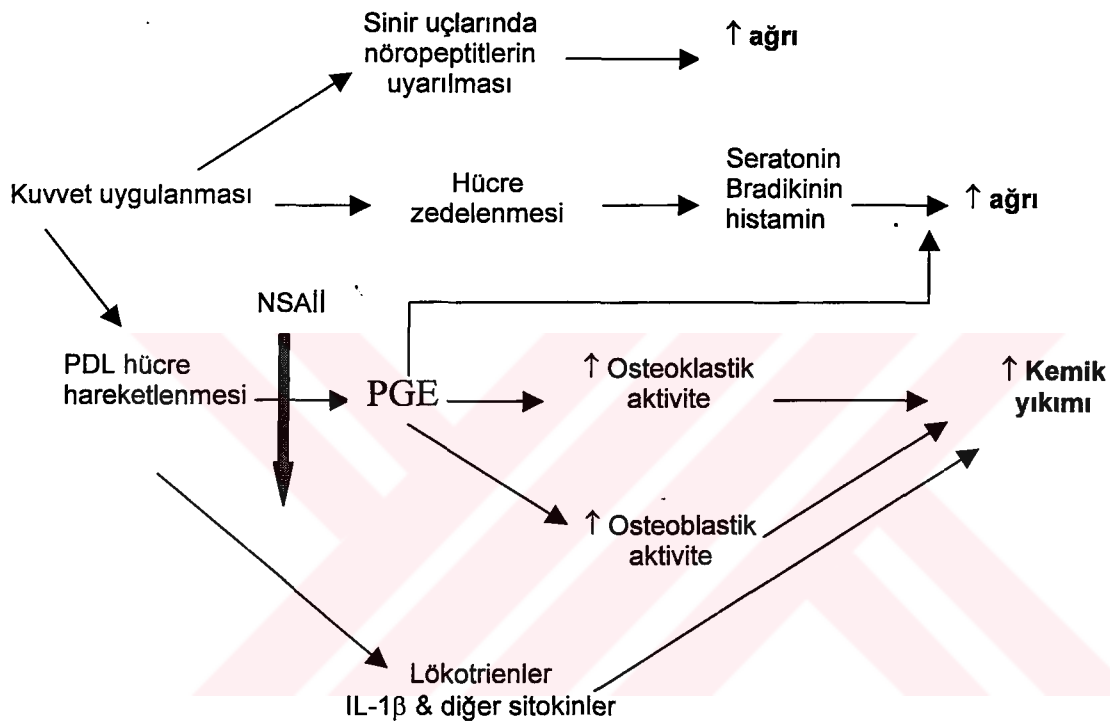
COX-2 - enzimi Xie ve arkadaşları tarafından tesadüfen bulunmuştur. COX-2 ve COX-1 birbirine benzer olmalarına karşın, boyutları ve aktif alanları farklıdır. COX-2 dinlenme durumundaki hücrelerde çok az bulunur ya da yoktur; büyüme faktörleri, forbol esterleri, prostaglandinler, sitokinler ve monositler/makrofajlar içindeki lipopolisakkaritlerle karşılaştıklarında yapımı artar. COX-2 protein düzeyi, kronik inflamasyonda bir çok hücre ve dokudaki prostaglandin yapımı ile paralel olarak yükselir. Günümüzde

kullanılan NSAİİ'lerin çoğu COX-2'ye oranla COX-1'in daha güçlü inhibitörleridir (Şekil-11) (21, 78, 137).



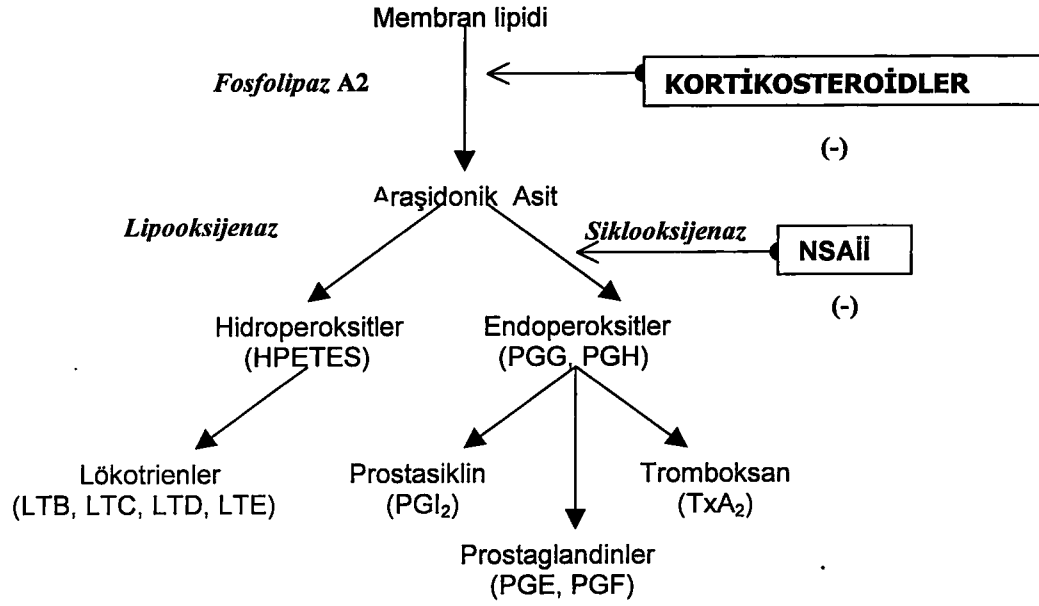
Şekil-11: COX-1'in aktivasyonu fizyolojik süreçlerde rol oynayan PGE₂, TxA₂ ve PGI₂ salınımını sağlar. NSAİİ'lerin COX-1'i inhibe etmesi gastrointestinal irritasyon ve hasar gibi yan etkilere sebep olur. COX-2'nin inhibisyonu ise inflamasyonu azaltır (137).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) prostaglandin E sentezini engelleyerek ağrı hissinin beyne iletilmesini de engel olurlar (Şekil-12) (89).



Şekil-12: Prostaglandin E'nin ağrıyı stimüle etmesi ve ortodontik diş hareketi (89).

Glukokortikoid (kortikosteroidler) ilaçlar ise makrotin denen fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederler. Böylece siklooksijenaz ürünlerinin yanı sıra lipooksijenaz ürünlerinin sentezini de azaltırlar. Bu nedenle glukokortikoidlerin inhibisyon etkisi narkotik olmayan analjeziklere göre daha belirgindir (Şekil-13) (61, 65).



Şekil-13: Eikozanoidlerin sentezi ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların ve kortikosteroidlerin inhibitör etkileri (65).

NSAİİ'lar, prostaglandin sentez inhibitörleri (PSİ) ve prostaglandin sentez inhibitörü olmayanlar (NPSİ) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenir (Tablo-1) (72). Prostaglandin sentezini inhibe eden güçlü ilaçlar, aspirin, diklofenak, indometazin, naproksen, florbiprofen, fenilbutazon, piroksikam ve tolmetindir (61, 65, 121). İlk kez 1971 yılında Vane (135), aspirin ve benzeri ilaçların prostaglandinleri inhibe ettiğini göstermiştir.

Tablo-1: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) major sınıflandırması (72).

Prostaglandin Sentez İnhibitörleri		Nonprostaglandin Sentez İnhibitörleri		
			Antiromatoid Artrit Ajanlar	AntigutAjanlar
<i>Karboksilik Asitler</i>	<i>Enolik Asitler</i>	<i>Para-aminofenoller</i>		
Salisilik	Oksikamlar	Fenasetin	Altın	Kolşisin
Asetik	Pirazolonlar	Asetaminofen	İmmunosupresifler	Allopürinol
Propionik			Penisilamin	Ürikozürük
Fenamik			Levamisol	Probenesid
			Antimalarial	Sülfinpirazon
			Klorokin	
			Hidroksiklorokin	

Antiinflamatuvar analjezikler, prostaglandinlerin doku yıkıcı etkilerini (inflamasyon sırasında osteoklast hücrelerin aktivasyonuna bağlı kemik yıkımı gibi) de önleyebilmektedirler (61, 85).

Günümüze kadar yapılan bir çok araştırmada nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ), siklooksijenaz (CO) enzimini bloke etmesiyle araşidonik asit metabolitlerini (PGE_2 , TxA_2 , $PGF_{2\alpha}$, IL-1 β ...gibi) inhibe ettiği ve sonuç olarak kemik yıkımını engellediği gösterilmiştir (31, 98). Klinik yeterlilik, için tüm siklooksijenaz (CO) ürünlerinin inhibe edilmesi gerekmeksizin sadece PGE_2 ve TxB_2 'nin blokajıyla, yeterli etkinin sağlanacağı görülmüştür. Diğer CO metabolitlerinden olan tümör nekrozis faktör- α ve interlökin-1 β (IL-1 β)'da kemik yıkımına sebep olmaktadır. Ancak bunların aktivasyonları PGE_2 seviyesine bağlı olduğu için doku yıkımının durdurulmasında hedef olarak PGE_2 seçilmektedir (5).

Nyman ve arkadaşları (92), köpeklerde deneysel periodontitis oluşturarak kemik yıkımını 7. günde histolojik olarak tesbit ederken, 2. ve 3. hafta içinde radyografik olarak gözlemlemişlerdir. Daha sonra yüksek dozda indometazin uygulayarak, inflamasyonda azalma, osteoklastik aktivitede ve total alveoler yıkımda gecikme tesbit etmişlerdir.

Offenbacher ve arkadaşları (94), indometazin ve flurbiprofen uygulanan periodontitis köpeklerin cep sıvısındaki bazı araşidonik asit metabolitlerinin (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, TxB_2), kemik yıkımına etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır. Alınan cep sıvısı örnekleri RIA ile incelenmiştir. Indometazin uygulanan köpeklerde PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ ve TxB_2 seviyeleri anlamlı oranda azalmasına rağmen, alveoler kemik kaybında bir azalma gözlenmemiştir. Ancak flurbiprofen uygulanan köpeklerde, cep sıvısı metabolitlerinden olan PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ ve TxB_2 seviyesinde azalmaya paralel olarak, alveoler kemik kaybında da bir azalmanın olduğu tesbit edilmiştir.

Offenbacher ve arkadaşları (95), periodontititsli hastaların cep sıvısında CO ürünlerinin konsantrasyonundaki değişiklikleri

incelenmişlerdir. Araştırmada köpeklerde oluşturulan deneysel periodontitisin NSAİİ'lerle tedavisi takip edilmiştir. Tedavi öncesinde kemik kaybı oranları radyografik olarak tesbit edildikten sonra plesebo, sistemik ibuprofen, sistemik naproksen ve topikal flurbiprofen uygulanmıştır. 6 ay boyunca alınan cep sıvısı (CF) örneklerinde PGE₂ ve TxB₂ seviyeleri ölçülmüştür. Tedavi edilmeyen grupta ilk bir ay sonunda cep sıvısında PGE₂ (CF-PGE₂) miktarı ikiye katlanmış, TxB₂ (CF-TxB₂) ise başlangıçtaki seviyenin 5-6 katı iken çalışma sonuna doğru düşmüştür. Kemik kaybı oranları tedavi edilmeyen grupta %38 artmıştır. NSAİİ uygulanan tüm hastalarda PGE₂, TxB₂ seviyelerinde ve kemik kaybı oranlarında azalma tesbit edilmiştir. Topikal uygulanan flurbiprofenin sistemik olarak kullanılan diğer NSAİİ'lar kadar, CF-PGE₂ ve CF-TxB₂ üzerine etkili olduğu tesbit edilmiştir.

Wittenberg ve arkadaşları (143), dejeneratif eklem hastalığı (osteoartrit, aktif romatoid artrit ve pseudogut) olan hastaların snoviyal dokulardan, kıkırdak ve kemikten salınan prostaglandin ve lökotrienler üzerine indometazin ve diklofenağın etkilerini incelemişlerdir. PGE₂ ve 6-K-PGF_{1α} snovial sıvının en önemli prostaglandinleridir. Farklı dozlarda uygulanan indometazin ve diklofenağın PGE₂ ve 6-K-PGF_{1α}'yı anlamlı olarak azalttığı ve uygulanan ilaçların lökotrienleri etkilemediği bildirilmiştir.

Işimer ve arkadaşları (59), suda eriyen aspirinin osteoklast aktivasyonuna etkilerini belirlemek amacıyla ratlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada; aspirinin osteoklast sayısının azalttığını saptamışlardır.

Wong ve arkadaşları (144), kobaylarda asetilsalisilik asidin ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Kobaylara spring uygulamasını takiben 65 mg./kg./gün aspirin üç doza bölünerek verilmiş ve prostaglandin sentezini inhibe ettiğini tesbit etmişlerdir. Ancak aspirin diş hareketlerini etkilememiştir. Sonuç olarak prostaglandinlerin ortodontik diş hareketleriyle ilgili kemik yıkımının tek bir mediatörü olmayabileceğini belirtmişlerdir.

Nichols (90), ratlarda ligatür teliyle deneysel periodontitis oluşturmuş ve indometazin uygulayarak kemik yıkımının baskılandığını göstermiştir. Ayrıca periodontal hastalığın ilerlemesi engellenip, inflamasyonun gerilediğini tesbit etmiştir.

Weaks-Dybving (139), erişkin maymunlarda ligatür teliyle deneysel periodontitis oluşturarak, indometazin uygulamıştır. Araştırmacı alveoler kemik kaybında ve osteoklastik yoğunlukta azalma gözlemlemiştir

Weaks-Dybving ve arkadaşları (140), ratlarda deneysel periodontitis oluşturarak indometazinin alveoler kemik kaybı üzerine olan etkilerini incelemiştir. İndometazin uygulamasının, kemik yoğunluğundaki ve alveoler kemik yüksekliğindeki azalmayı anlamlı olarak durdurduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca osteoklast yoğunluğundaki artışı da engellediğini tesbit etmiştir. Böylece, periodontitisteki kemik kaybından sorumlu önemli bir mediatör olan prostaglandinlerin, indometazinle inhibe edilebileceğini göstermiştir.

Chumbley ve Tuncay (18), kedilerde ortodontik diş hareketi üzerine aspirin benzeri bir ilaç olan indometazinin etkilerini incelemiştir. Araştırmacılar alt ve üst çenenin, kanin ve üçüncü premolarları arasına coil springler uygulayıp, oral olarak indometazin vermişlerdir. Diş hareket miktarını 21 gün sonunda ölçmüşlerdir. Sonuç olarak ortodontik tedavi sırasında kemik yıkımı üzerinde önemli bir rolü bulunan prostaglandinlerin, aspirin benzeri ilaçlar tarafından inhibe edildiğini tesbit etmişler ve tedavi zamanını uzatabileceği için ortodontik tedavi sırasında kullanılmalarını tavsiye etmemişlerdir.

Ngan ve arkadaşları (89), ortodontik tedavi gören hastalarda ortaya çıkan ağrı şikayetlerinde ibuprofenin etkilerini incelemiştir. Hastalar üç gruba ayrılarak birinci gruba 400mg. ibuprofen, ikinci gruba 650 mg. aspirin ve üçüncü gruba plasebo verilmiştir. Ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra 2., 6. ve 24.. saatler ile 2., 3. ve 7. günlerde ilaçlar verilerek ağrı şikayetleri değerlendirilmiştir. Sonuç

olarak 6. ve 24. saatlerde ve 2. gün sonunda ibuprofenin, aspirinden daha iyi ağrı şikayetlerini elimine ettiğini tesbit etmişlerdir.

Baloş ve arkadaşları (5), periodontal hastalıklarda PGE₂'nin rolünü ve indometazinin PGE₂ üzerine etkilerini köpeklerde incelemişlerdir. Diş eti biopsileri -70C°'de saklanarak PGE₂ seviyeleri RIA yöntemiyle ölçülmüştür. Indometazin tedavisinin sonunda PGE₂ miktarlarının kontrol biopsilerine göre daha düşük değerde olduğu tesbit edilmiştir.

Işimér ve arkadaşları (56), iskemik kalp hastalıklarında antiagregan ilaçların plazma prostaglandin ve tromboksan düzeylerine etkisini incelemişlerdir. Hastalara 5 gün süre ile antiagregan ilaçlardan aspirin, dipiridamol ve aspirinle beraber dipiridamol verilmiştir. Antiagregan ilaç kullanan grubun TxB₂/6-Keto PGF₁ (KS/AsA) (kroner sinüs/kroner arter ostium) oranında kullanmayanlara kıyasla bir azalma saptanmıştır.

Karadede (63), sıçanlar üzerinde düşük doz aspirinin deneysel ortodontik diş hareketlerine etkisini incelemiştir. Deney sonuçları gözlemsel, radyografik ve histomorfometrik ölçümlerle değerlendirilmiştir. Sonuç olarak aspirin uygulanan grupta diş hareket, hız ve miktarının, multinükleer osteoklast ve hawship lakünalarının sayıca çoğaldığını, osteoklastik (laküner) kemik yıkımını fazla olduğunu belirtmiştir .

Sandy ve Harris (118), tavşanlarda ortodontik diş hareketi sırasında flurbiprofenin etkilerini, radyografik ve histolojik olarak incelemişlerdir. Radyografik incelemelerde deney ve kontrol grupları arasında diş hareketi bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Histolojik bakımdan deney grubunda osteoklast sayısında bir azalma görülmüştür.

Günümüze kadar yapılan bir çok deneysel çalışmada ortodontik diş hareketi sırasında kullanılan NSAİ'lerin siklooksijenaz enzimini bloke ederek, PGE₂'yi inhibe ettiği ve bunun sonucunda da kemik yıkımının baskılandığı tesbit edilmiştir (5, 59, 89, 92, 93, 94, 95, 118, 139, 140, 143, 144,). Bu yüzden ortodontik tedaviler sırasında kuvvet

uygulanmasını takiben 4. ve 24. saatlerde ortaya çıkan ağrı şikayetlerinin eliminasyonu için kullanılan NSAİİ'lerin diş hareketini geciktirebileceği düşünülmektedir (89). Araştırmamızda; mekanik değişiklikler ve iltihabi durumlarda cep sıvısına PGE₂'nin nüfuz ettiği bilindiğinden, cep sıvısı örneklerinin incelenmesi hedeflenmiş ve PGE₂'yi en az inhibe ettiği düşünülen nimesulid (Mesulid) ve yıllardır en çok kullanılan analjezik-antiinflamatuvar ilaç olan asetilsalisilik asidin (Aspirin)'nin, PGE₂ üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır.



GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dişhekimliği Bilimleri Merkezi Ortodonti Anabilim Dalın'a tedavi istemiyle başvuran II. Sınıf 1. Bölüm maloklüzyonlu yaş ortalamaları 17.6 ± 2.5 yıl olan 15 erkek, 15 kız toplam 30 bireyden, tedavi başı, 24. saat, 48. saat ve 168. saatlerde elde edilen cep sıvısı örnekleri üzerinde yürütülmüştür.

Klinik ve radyografik muayneleri yapılan hastaların araştırma kapsamına alınmasında, iyi bir ağız hijyenine sahip olmalarına, son 6 ay içinde herhangi bir ilaç kullanmamış olmalarına, 3mm.'den fazla cep derinliğine ve periodontal kemik kaybına sahip olmamalarına özen gösterilmiştir.

Bu çalışma kapsamına alınan bireyler, 5 kız ve 5 erkekten oluşan 10'ar kişilik üç gruba ayrılmıştır;

I.GRUP: Ortodontik kuvvet uygulanmasını takiben asetilsalisilik asit uygulanan 5 kız, 5 erkek toplam 10 birey araştırmamızın I. grubunu oluşturmuşlardır. Tedavi başlangıcı yaş ortalamaları $17,3 \pm 1.6$ 'dır.

II.GRUP: Ortodontik kuvvet uygulanmasını takiben nimesulid uygulanan 5 kız, 5 erkek toplam 10 birey araştırmamızın II. grubunu oluşturmuşlardır. Tedavi başlangıcı yaş ortalamaları $18,4 \pm 2.7$ 'dir

III.GRUP: Herhangi bir antiinflamatuvar ilaç kullanmayan 5 kız, 5 erkek toplam 10 birey araştırmamızın kontrol grubunu oluşturmuşlardır. Tedavi başlangıcı yaş ortalamaları 17.2 ± 3.1 'dir.

KLİNİK ÇALIŞMA:

İki taraflı üst 1. premolar çekimli sabit tedavi endikasyonu konmuş hastalara, maksimum ankıraj sağlanması amacıyla laboratuvarında hazırlanan "Nance Aparey'leri" uygulanmış ve GAC firmasına ait Roth System braketleri tüm üst çene dişlerine direkt bonding yöntemiyle yapıştırılmıştır. 0.016 inch çapında NİTi arklar kullanılarak seviyeleme işlemi bitirildikten sonra 0.016 x 0.022 inch'lik paslanmaz çelik telden arklar bükülmüştür. Ark telleri

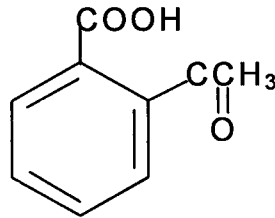
üzerinde kanin braketinin mezialinde yer alacak şekilde kanin kurvatürü, molar dişler bölgesinde ise toe-in ve tip-back bükümleri yapılmıştır. Kanin distalizasyonu amacıyla Dentaurum firmasının ait "nitinol closed-coil springler" kullanılmış, springler 120 gr-F uygulayacak şekilde kanin ve 2. premolar dişler arasına yerleştirilmiştir.

Kanin distalizasyonunun başladığı andan itibaren I. gruptaki hastalara asetilsalisilik asit (1500 mg/gün), II. gruptaki hastalara nimesulid (200 mg/gün) iki gün süreyle kullanılmış III.grup hastalarda ise herhangi bir antiinflamatuvar ilaç uygulanmamıştır.

Asetilsalisilik Asit (Aspirin):

I.Grup hastalarımızda kullanılan asetilsalisilik asit (Aspirin); NSAİl'lar arasında ilk kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçtır (Şekil-14) (85). Uzun yıllardır söğüt ağacının kabuğu olarak bilinip, ağrı ve ateşi kaldırmak için kullanılmıştır. İlk kez Edmund Stone 1763'de İngilter'e başbakanına bir mektup yazarak, söğüt ağacı kabuğu tozunun ağrıyı tedavi edeceğini bildirmiştir. 1829'da Leroux bu kabuk tozunun salisilik asid olacağını göstermiştir. Alman kimyacı Charles Gerhart 1853'de asetilsalisilik asidin kömür katranının bir ürünü olacağını belirtmiştir. 1899'da Heinrich Dreser Aspirin adını vererek, asetilsalisilik asidin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar olduğunu bildirmiştir (72).

Aspirin NSAİl'lar arasında siklooksijenaz yolunu irrevesbl inhibe eden tek ilaçtır. Diğer NSAİl'ların etkileri irreversibl değildir (15, 85).



Şekil-14: Asetilsalisilik asitin karbon yapısı (85).

Aspirin diğer NSAİl'lar gibi siklooksijenaz enzimini inhibe ederken COX-1 ve COX-2 'den oluşan yolu da inhibe eder; ancak

COX-1 üzerine inhibisyon etkisi, COX-2'ye oranla çok daha yüksektir. (61,137).

Aspirin bu şekilde inflamasyonu inhibe ederken, inflamasyon bölgesinden salgılanan bradikinin, histamin ve diğer kimyasal mediatörlere karşı sinir uçlarını duyarlı hale getiren PGE₂ sentezini azaltarak analjezik etki gösterir (15, 61, 85).

Ayrıca, Aspirin pirojenik etkili sitokinler tarafından uyarılan PGE₂ sentezini de inhibe ederek vücut ısısının düşmesini sağlar (15, 61, 85).

Normalde prostasiklin (PGI₂) mide asid salgısını azaltırken, PGE₂ ve PGF_{2α} hem mide hem de incebağırsakta koruyucu mukusun sentezini stimüle eder. Aspirin alındığında prostaglandin ve prostasiklinler sentez edilmez, mukus sekresyonu azalır ve asid sekresyonu artar. Böylece mide rahatsızlıkları, ülser ve/veya kanama görülür (15, 61, 85).

TxA₂ trombosit agregasyonunu artırırken, PGI₂'nin azaltıcı etkisi vardır. Düşük doz Aspirin (60-80 mg/gün) tromboksan üretimini kalıcı olarak inhibe ederken, trombosit agregasyonunu (trombus oluşumunun ilk aşaması) engeller ve kanama zamanı uzayarak antikoagülan etki görülür (61, 85).

Farmokokinetik özellikleri: Aspirin oral yoldan alındıktan 20 dakika sonra mide ve incebağırsaktan emilir. Rektal yoldan absorpsiyon oldukça yavaş ve tercih edilmemektedir; ancak bulantısı olan çocuklarda bu şekilde kullanılabilir. Daha sonra karaciğerde - suda çözünebilen formlarına dönüşen Aspirin böbreklerden atılır (61, 72, 85).

Analjezikler yüksek dozlarda kullanıldığında antiinflamatuvar ve güçlü bir analjezik etki gösterirler. Örneğin 300mg'lık iki adet tablet günde 4 kez kullanıldığında analjezik etki gösterirken, 12-20 tablet uygulanması hem analjezik hem de antiinflamatuvar etki yapar (61). Aspirinin günde 1gr'ın altındaki dozları antiinflamatuvar etki yapmadığı halde, prostaglandin sentezini inhibe eder (61). Düşük doz Aspirinin yarılanma ömrü 3 saatken, yüksek dozun 15 saattir. Yüksek

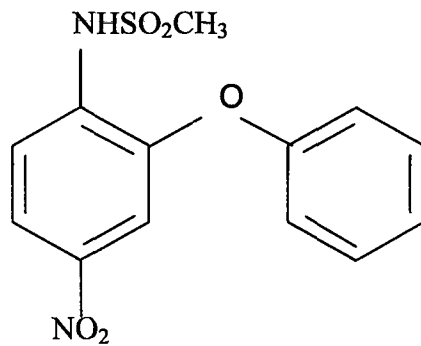
doz Aspirin düşük doz Aspirinden daha etkili olup olmadığı konusunda tam bir kanıt bulunamamıştır (15).

Yan etkileri: En yaygın yan etkisi gastrointestinal sistemde ağrı, yanma, bulantı ve kusmadır. Ayrıca siklooksijenaz yolunu inhibe ederek kanama zamanını uzatır. Toksik dozlarda solunumu deprese eder. Aspirin alan %15 hastada aşırı hassasiyet reaksiyonu görülüp ürtiker, anjionörotik ödem, bronkokonstriksiyon görülebilir (61, 85).

Nimesulid (Mesulid):

II.Grup hastalarımızda kullanılan nimesulid (Mesulid) ise 1974 yılında Belçika ve A.B.D.'de patent altına alınmıştır. Diğer NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında farmakolojik profili çok farklıdır. 1981-1984 yılları arasında yapılan araştırmalarda antiinflamatuvar etkisi plasebodan daha güçlü yada diğer NSAİİ'lara benzer bulunmuştur (137).

Nimesulid (4-nitro-2-phenoxymethanesulfonalid), antipiretik, analjezik, antiinflamatuvar özellikleri olan sulfonilid grubu bir NSAİİ'dir (Şekil-15). Uzun süreli terapötik kullanımda antiinflamatuvar dozlarda (200mg./gün) plasebodan daha ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olmadığı gösterilmiştir (30).



Şekil-15: Nimesulidin yapısal formülü (30).

Yetişkinlerde oral (200mg/gün) ve rektal olarak (400mg/gün) uygulanmaktadır. Ayrıca granül (200mg/gün) ve süspansiyon (200mg/gün) formu bulunmaktadır (29,132,137). Rektal kullanımda

biyoyararlanım daha düşük olduğu için, orale göre dozu iki kat arttırılarak verilmektedir (8).

Nimesulidin antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki mekanizması diğer NSAİ'lara benzer niteliktedir. En önemli özelliği, selektif bir COX-2 inhibitörü olmasından kaynaklanmaktadır (30, 78, 85, 137).

Farmakokinetik yapısı: Nimesulid oral yoldan alındıktan sonra mide ve ince bağırsaktan emilerek, idrar (% 80) ve dışkı (%20) ile atılmaktadır. Diğer NSAİ'lara göre ödemi daha iyi baskıladığı için analjezik etkisi yüksektir. Ayrıca antipiretik olup trombosit agregasyonunu engellemektedir (99).

Alındıktan 1-3 saat içinde plazmada maksimal konsantrasyona ulaşmakta olup, yarılanma ömrü 1 ile 4 saat arasında değişmektedir. Devamlı kullanıldıklarında; ilk kullanımdan sonraki 24-36 saat içinde kanda stabil durumda farmakokinetik özelliğini korur. Açlık ve tokluk nimesulidin emilimini etkilemeyip, farmakokinetik profili yaşla değişmemektedir (30, 78).

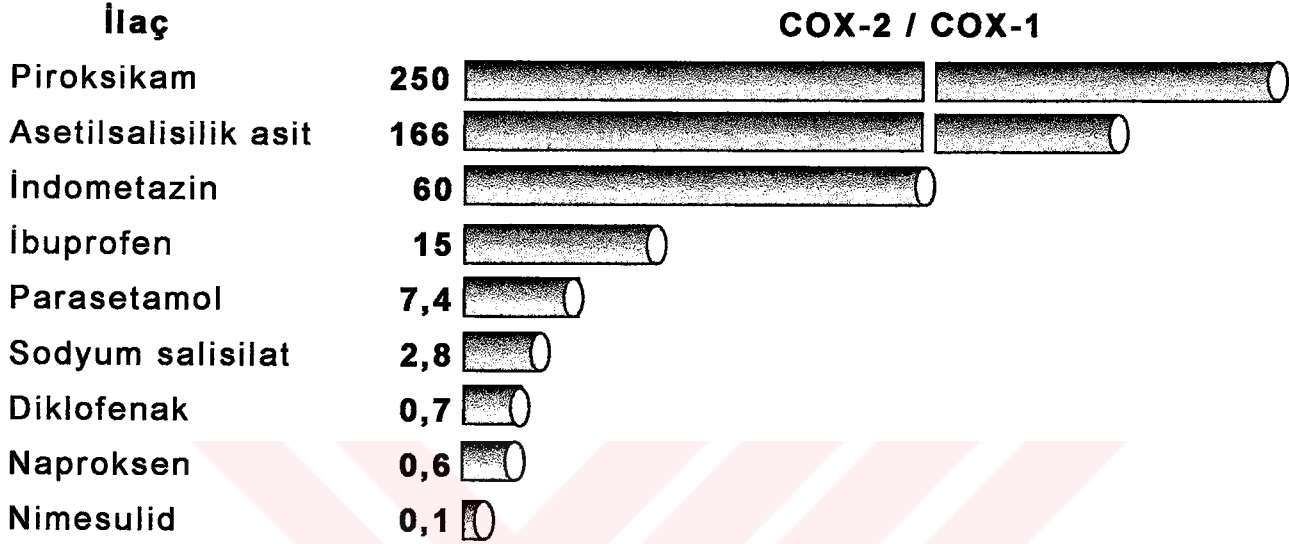
Yan etkileri: Nimesulidle tedavi gören 4945 hastada yan etki oranı %7.1 tesbit edilmiştir. Yan etki olarak midede bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve nadiren alerjik deri reaksiyonları görülmüştür (132).

Asetilsalisilik Asit ve Nimesulidin Karşılaştırılması:

Aspirin COX-1'i geri dönüşümsüz olarak inhibe ederken, çok yüksek dozlarda da COX-2'yi inhibe edebilmektedir. COX-1 inhibisyonu nedeniyle yan etkiler görülmektedir (örneğin gastrointestinal iritasyon gibi). Oysa nimesulid, inflamasyonu fizyolojik olarak, aktif eikozanoidlerin (prostaglandin gibi) yapımını daha az baskılayarak azaltmakta ve böylece yan etki riskini de ortadan kaldırmaktadır (71,137).

Bazı NSAİ'ların COX-2 ve COX-1'e karşı aktiviteleri test edilmiştir. Buna göre piroksikam, COX-1'e karşı COX-2'den 250 kat daha aktif, Aspirin 166, indometazin 60, nimesulid 0.1 kat daha aktiftir. Piroksikam, Aspirin ve indometazin gibi iyi bilinen NSAİ'lar yapısal COX-1 üzerinde, inflamatuvar COX-2'den çok daha güçlü

etkiye sahiptirler, bu da gastrik hasar oluşturma eğilimlerini açıklamaktadır. Nimesulid gibi COX-2'yi üzerinde en yüksek aktiviteye sahip ve COX-2/COX-1'e karşı aktivite oranları daha iyi olan ilaçlar güçlü antiinflamatuvar aktivitelerinin yanında mide ve böbrekler üzerinde daha az yan etkiye sahiptirler (Grafik-1) (71,137).



Grafik-1: Nimesulid hücre koruyucu prostaglandinlerin oluşumunu (COX-1) daha az inhibe ettiği için gastrik tolerabilitesi daha yüksektir (71).

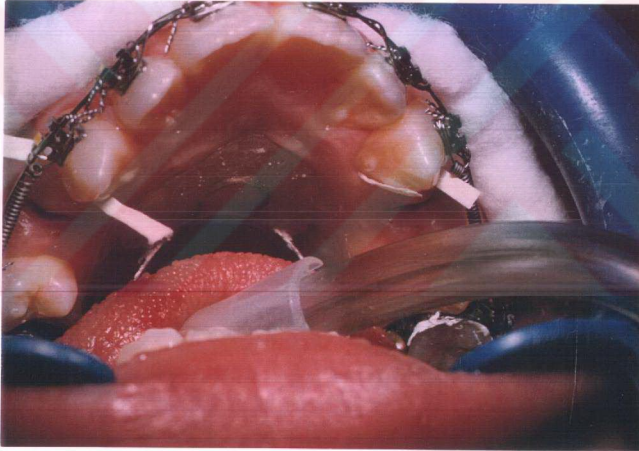
Milvio (80) 14'ü kadın ve 36'sı erkek gripli hasta üzerinde 200mg süppozituar nimesulid ve 1000mg süppozituar Aspirin vererek analjezik ve antipiretik etkilerini 7 gün boyunca karşılaştırmıştır. Nimesulid alan hastaların ateşleri, solunumları ve genel durumları çok daha hızlı bir şekilde düzelmiştir. Ancak her iki grup içinde istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır.

Bernansoci ve Manssera (9), 39 gripli hastaya granül form 100 mg/gün nimesulid ve 500 mg/gün Aspirin + 300 mg/ gün C vitamini uygulamışlardır. Her iki grup hastanın iyileşme hızları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak her iki ilacı kullanan grup aynı hızla iyileşmesine rağmen, nimesulid alanlardan yalnızca 1 hastada mide

ağrısı , diğer gruptaki 6 hastada hafif şiddetde gastrik şikayetler görülmüştür.

Cep sıvısı örneklerinin alınması:

Cep sıvısı örnekleri, tüm bireylerde "kanin distalizasyonu" için ilk kuvvet verildikten hemen sonra ve 24., 48., 168. saatlerde sabah 9°-10° arasında alınmıştır. Örnekler alınmadan önce çalışılacak saha pamuk rulolarla izole edilmiş ve hafifçe hava spreyi uygulanıp kurutulmuştur. 2mmx10mm. boyutunda hazırlanmış filtre kağıtları sağ ve sol kanin dişlerin distobukkal ve distolingual bölgelerine, cep içine 1mm. girecek şekilde bir presel yardımıyla yerleştirilmiştir (Şekil-16).



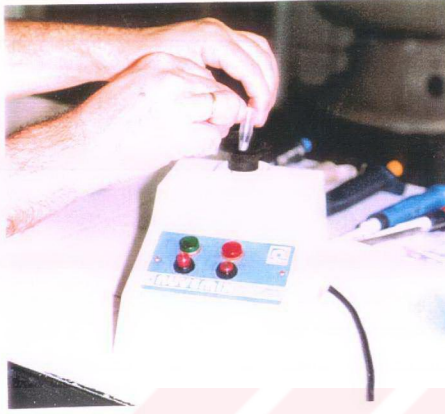
Şekil-16: Cep sıvısının alınması

Bu şekilde toplam dört adet yerleştirilen filtre kağıtları, 3 dakika bekletildi ve daha sonra tek bir eppendorf tüpüne konuldu. Kanamayla kontamine olan kağıt şeritler işlem dışı tutuldu. İşlem öncesi eppendorf tüpüyle birlikte elektronik tartıcıda (Mettler AT-210) tartılan ve ağırlıkları miligram cinsinden not edilen dört kağıt şerit, işlem sonrası tekrar tartılarak aradaki farkın bulunmasıyla cep sıvısı miktarları hesaplandı (Şekil-17).

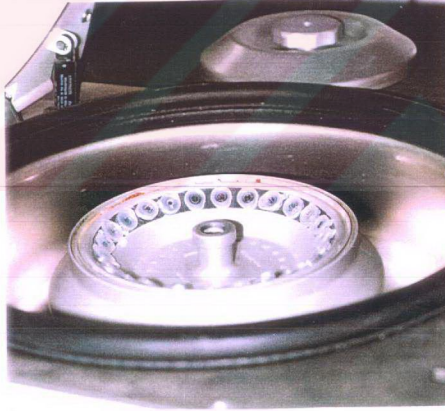


Şekil-17: Eppendorf tüpleriyle birlikte kağıt şeritlerin tartılması.

Eppendorf tüpleri içine 250µl serum fizyolojik eklenerek, 1 dakika Nüvemiks firmasına ait "Vorteks" cihazıyla vortekslenerek, cep sıvısı örneklerinin solüsyona geçişi sağlandı (Şekil-18). Toplanan örneklerin tamamıyla serum fizyolojiğe geçmesi için, kağıt şeritler bir presel yardımıyla tüplerin kapağına sıkıştırılarak, deney tüpleri 2000xg'de 5 dakika santrifüje edildi (Şekil-19). Daha sonra kağıt şeritler ortandan uzaklaştırılıp, eppendorf tüpleri -70 C° derin dondurucuda (Colora UF80-45-S) saklandı.



Şekil -18: Eppendorf tüplerinin vortekslenmesi.



Şekil-19: Eppendorf tüplerinin santrifüje edilmesi.

Deney öncesi ile 24., 48. ve 168. saatlerde toplanarak vorteksleme işleminden geçirilen tüm cep sıvısı örneklerinin PGE_2

düzeýi tesbit işlemlerine Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında başlandı. Cep sıvısındaki PGE₂ düzeyini kantitatif olarak değerlendirmek için Amersham firmasına ait "Biotrak – Prostaglandin E₂ enzim immunoessay (EIA) kiti" kullanıldı.

Cep sıvısı PGE₂ düzeyinin tayini:

Biotrak-PGE₂ EIA kitiyle çalışmaya başlamadan önce, çalışmada kullanılacak "reaktiflerin (kimyasalların) hazırlanması" oda sıcaklığında yapılmıştır.

1. Reaktiflerin Hazırlanması:

a-Çalışma solüsyonu (Assay Buffer): Kitte bulunan stok çalışma solüsyonu 500ml.'lik distile suyla dilüe edildi.

b-Prostaglandin E₂ konjugat: 6ml. çalışma solüsyonuyla dilüe edilerek hazırlandı.

c-Antibody: 6ml.çalışma solüsyonuyla dilüe edilerek hazırlandı.

d-Wash Buffer (yıkama soyüsyonu): Kit içindeki sıvı 500ml. distile suda tamamen çözüldü.

2. Standartların hazırlanması:

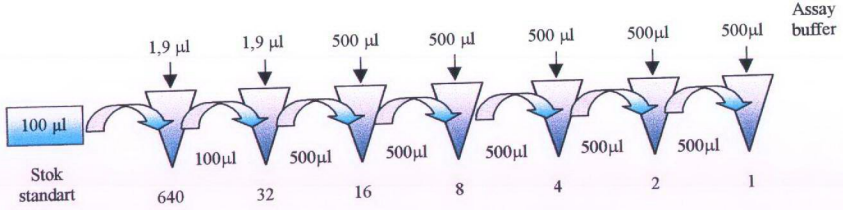
a- 1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 640 pg'lık standartlar için eppendorf tüpler hazırlandı.

b- 32 ve 640 pg'lık tüplere 1.9µl çalışma solüsyonu konuldu.

c- Diğer tüplere (1, 2, 4, 8, 16), sulandırılmış çalışma solüsyonundan 500µl. konuldu.

d- Kit içinde hazır bulunan stok solüsyondan 100µl alınıp, 640pg'lık tüpe ilave edildi.

e- 640pg'lık tüpten 100µl alınıp, 32'lik tüpe konuldu. Bu tüpten de 500µl alınıp 16'lık tüpe ilave edildi. Daha sonra sırayla bir önceki tüpten 500µl solüsyon alınarak bir sonrakine ilave edildi (Şekil-20).



Şekil-20: Standartların hazırlanması.

3. Çalışma metodu:

a-"Mikroplate'in" iki kuyucuğuna 100µl. çalışma solüsyonundan konarak nonspesifik bağlama (NSB) kuyucukları hazırlandı .

b-Daha sonra 50µl. çalışma solüsyonundan alınıp 0 (kör) standart kuyucuklarına konuldu.

c-Hazırlanmış olan standartlardan da en dilüe olandan başlamak üzere 50µl. alınıp duplike (çift) olarak mikroplate kuyucuklarına konuldu.

d-250µl serum fizyolojik ilave edilmiş tüm örneklerden 50µl alınıp NSB, 0 (kör) ve diğer standartlar dışındaki boş mikroplate kuyucuklarına konuldu (Şekil-21).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B	B	32	32	S	S	S	S	S	S	S	S
B*	NSB	NSB	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
C	0	0	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
D	1	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
E	2	2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
F	4	4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
G	8	8	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
H	16	16	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Şekil-21: Mikroplate üzerinde yerleştirilen standart ve örnekler.

e-Kör ve NSB kuyucukları dışındaki tüm kuyucuklara 50µl antibody ilave edildi ve mikroplate'in üstü kapatılarak soğuk odada (2-8°C) inkübe edildi.

f- Bu süre sonunda kör dışındaki kuyucuklara 50µl konjugat ilave edildi. Mikroplate'in üstü kapatılıp, 1 saat buz üzerinde soğuk odada bekletildi.

g-Daha sonra mikroplate, Tri-Continent Scientific firmasına ait "otomatik mikroplate yıkayıcısında" 4 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı (Şekil-22) ve içindeki artık sıvılar tamamen boşaltıldı. Böylece içi boşalan kuyucukların duvarlarında PGE₂'lerin yapışık olarak bulunması sağlandı.



Şekil-22: Mikroplate'in yıkanması.

h-Yıkama işleminden sonra tüm kuyucuklara, kit içinde bulunan substratdan 150µl ilave edildi ve üstü kapatılarak 30 dakika oda ısısında (15-30°C) mikroplate çalkalayıcı (Nüve SL350) üzerinde çalkalandı.

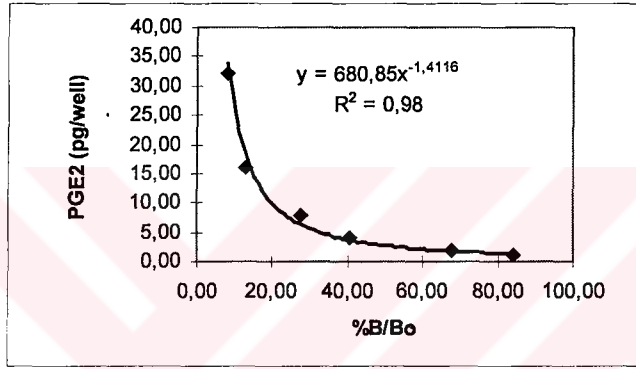
I-Daha sonra tüm kuyucuklara 1M'lük sülfirik asitden 100µl ilave edilerek, optik dansiteleri 30 dakika içinde, 450nm'da Biotek firmasının mikropate okuyucusunda (ELIZA Reader-EL312e) okundu (Şekil-23).



Şekil-23: Mikroplate'in okunması.

Optik okuyucudan elde edilen kör, standart ve absorbans değerlerine göre şekil-24' teki grafik sonucunda elde edilen denklem ($y = 680,85 x^{-1,4116}$, $R^2 = 0,98$) ile örneklerin PGE₂ konsantrasyonları hesaplandı. Elde edilen PGE₂ değerleri, cep sıvısı ağırlıklarına oranlanarak pg/ml cinsinden belirlendi. Cep sıvısının 1mg'nın 1µl'ye eşit olduğu kabul edilerek sonuçlar pg/µl olarak saptandı (Şekil-24).

	pg/well	abs	abs	Ort	%B/B0	Std (pg/well)	%B/B0	Std (pg/well)
blank		0,99	0,78	0,89				
NSB		0,11	0,11	0,11				
std0	0,00	1,24	1,30	1,27	100,00	0,00	100,00	0,00
std1	1,00	1,11	1,05	1,08	83,86	1,00	83,86	1,00
std2	2,00	0,88	0,91	0,89	67,81	2,00	67,81	2,00
std4	4,00	0,63	0,53	0,58	40,71	4,00	40,71	4,00
std8	8,00	0,42	0,44	0,43	27,41	8,00	27,41	8,00
std16	16,00	0,26	0,26	0,26	13,08	16,00	13,08	16,00
std32	32,00	0,20	0,20	0,20	8,39	32,00	8,39	32,00



$$\%B/BO = \frac{(\text{Std veya Örn. Abs} - \text{NSB Abs})}{(\text{Std 0 Abs} - \text{NSB Abs})} \times 100$$

Şekil-24: PGE₂ değerlerinin hesaplanması. Std:Standart, Örn: Örnek, Abs: Absorbans, NSB:Non-Spesifik Bağlama.

İstatistiksel Değerlendirme:

Aspirin, Mesulid ve Kontrol gruplarına ait, deney başlangıcı; 24., 48. ve 168. saatler arasındaki cep sıvısı miktarları ile PGE₂ düzeylerinin grup içi farklarının değerlendirilmesinde non-parametrik istatistiksel analizlerden Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Her üç gruba ait, deney başlangıcı, 24., 48., ve 168. saatlerdeki PGE₂ düzeyi ölçümlerinin gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Mann-Whitney "U" analizinden yararlanılmıştır.

Analizler, Microsoft Windows altında çalışan SPSS paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için 0.05 düzeyi kullanılmıştır.



BULGULAR

Çalışmamıza üst çenede maksimum ankırāja karşı, çift taraflı kanin distalizasyonu yapılan 30 hasta katılmıştır. Bu hastalar 10'ar kişiden oluşan üç gruba ayrılarak springlerin ilk aktivasyonundan hemen sonra I. Gruba Aspirin, II. Gruba Mesulid iki gün süresince verilmiş ve III. Grup Kontrol grubu olarak planlanmıştır. Bireylerin cep sıvısı örnekleri 0., 24., 48. ve 168. saatlerde alınarak PGE₂ seviyesi EIA metoduyla saptanmıştır.

Cep Sıvısı Miktarları:

Araştırmamızda 1mg. cep sıvısı 1µl olarak kabul edilmiş (146). ve ölçüm yapılan saatlerde toplanan ortalama cep sıvısı miktarlarının 0.1µl ile 2.5 µl arasında değiştiği saptanmıştır (Tablo-II).

Tablo-II: Ölçüm yapılan 0., 24., 48. ve 168. saatlere göre cep sıvısı (µl) miktarlarının minimum ve maksimum değerleri.

	Minimum	Maksimum
0.saat	0.1	2.4
24.saat	0.1	2.3
48.saat	0.1	2.5
168.saat	0.2	2.4

Toplanan cep sıvısı miktarları değerlendirildiğinde;

Aspirin grubunda, deney başlangıcında $1.28 \pm 0.72\mu\text{l}$ olarak tesbit edilen cep sıvısı miktarı, 24. saatteki $1.28 \pm 0.64 \mu\text{l}$, 48. saatteki $1.22 \pm 0.62\mu\text{l}$ ve 168. saatteki $1.19 \pm 0.64\mu\text{l}$ düzeyindeki ölçümlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo- III, IV,V).

Mesulid grubunda, deney başlangıcında $1.54 \pm 0.35\mu\text{l}$ olarak tesbit edilen cep sıvısı miktarı, 24. saatteki $0.51 \pm 0.47\mu\text{l}$, 48.

saatteki $1.40 \pm 0.55\mu\text{l}$ ve 168. saatteki $1.64 \pm 0.53\mu\text{l}$ düzeyleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0.05$) (Tablo- III, IV,V).

Kontrol grubunda, deney başlangıcındaki cep sıvısı miktarı $1.42 \pm 0.44\mu\text{l}$ olarak tesbit edilmiş; 24. saatteki $1.46 \pm 0.39\mu\text{l}$, 48. saatteki $1.54 \pm 0.48\mu\text{l}$ ve 168. saatteki $1.47 \pm 0.39\mu\text{l}$ düzeyindeki ölçümlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo- III, IV,V).

Tablo-III: Her üç grupta deney başlangıcı ve 24. saat arasındaki cep sıvısı miktarlarının istatistiksel değerlendirilmesi.

	0. SAAT (μl)		24. SAAT (μl)		P
	X	SD	X	SD	
ASPIRİN GRUBU	1.28	0.72	1.28	0.64	0.833
MESULİD GRUBU	1.54	0.35	0.51	0.47	0.887
KONTROL GRUBU	1.42	0.44	1.46	0.39	0.767

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tablo-IV: Her üç grupta deney başlangıcı ve 48. saat arasındaki cep sıvısı miktarlarının istatistiksel değerlendirilmesi.

	0. SAAT (μl)		48. SAAT (μl)		P
	X	SD	X	SD	
ASPIRİN GRUBU	1.28	0.72	1.22	0.62	0.646
MESULİD GRUBU	1.54	0.35	1.40	0.55	0.609
KONTROL GRUBU	1.42	0.44	1.54	0.48	0.292

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tablo-V: Her üç grupta deney başlangıcı ve 168. saat arasındaki cep sıvısı miktarlarının istatistiksel değerlendirmesi.

	0. SAAT (μ l)		168. SAAT (μ l)		P
	X	SD	X	SD	
ASPIRİN GRUBU	1.28	0.72	1.19	0.64	0.635
MESULİD GRUBU	1.54	0.35	1.64	0.53	0.413
KONTROL GRUBU	1.42	0.44	1.47	0.39	0.072

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Cep Sıvısı PGE₂ Değerleri:

Cep sıvısındaki PGE₂ değerleri pg/ μ l cinsinden belirlenmiştir. Genel olarak PGE₂ düzeylerinin 30 pg/ μ l ile 96 pg/ μ l seviyeleri arasında değiştiği saptanmıştır (Tablo-VI).

Tablo-VI: Ölçüm yapılan 0., 24., 48. ve 168. saatlere göre PGE₂ (pg/ μ l) düzeylerinin minimum ve maksimum değerleri.

	Minimum(pg/ μ l)	Maksimum(pg/ μ l)
0. saat	31	49
24. saat	53	96
48. saat	39	76
168. saat	30	55

Cep sıvısı PGE₂ düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

Aspirin grubunda PGE₂ düzeyi deney başlangıcında 39.2 ± 4.3 pg/ μ l, 24. saatte ise 64.7 ± 5.3 pg/ μ l olarak tesbit edilmiştir. 24. saatteki PGE₂ miktarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-VII).

Mesulid kullananların deney başlangıcı PGE₂ düzeyi 41.5 ± 5.7 pg/ μ l olarak tesbit edilirken, 24. saatte 74.2 ± 7.1 pg/ μ l'lik bir

yükselme gözlenmiştir. 24. saatteki PGE₂ düzeyindeki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (P<0.01) (Tablo-VII).

Kontrol grubunda deney başlangıcı PGE₂ miktarı 40.5 ± 6.1 pg/μl iken, 24. saatte 75.8 ± 13.4 pg/μl'ye yükselmiştir. 24. saatteki bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir (P<0.01) (Tablo-VII).

Tablo-VII: Her üç grupta deney başlangıcı ve 24. saat arasındaki PGE₂ düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi.

	0. SAAT (pg/μl)		24. SAAT (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
ASPIRİN GRUBU	39.2	4.3	64.7	5.3	0.005 **
MESULİD GRUBU	41.5	5.7	74.2	7.1	0.005 **
KONTROL GRUBU	40.5	6.1	75.8	13.4	0.005 **

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Aspirin grubu deney başlangıcı cep sıvısı PGE₂ miktarı 39.2 ± 4.3 pg/μl olarak tesbit edilirken , 48. saatte 52.3 ± 7.5 pg/μl düzeyine yükselmiştir. 48. saatteki PGE₂ miktarındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.05) (Tablo-VIII).

Mesulid grubunda deney başlangıcı 41.5 ± 5.7 pg/μl olarak tesbit edilen cep sıvısı PGE₂ düzeyi, 48. saatte 57.6 ± 9.6 pg/μl'ye yükselmiştir. 48. saatte Mesulid grubunda PGE₂ miktarındaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-VIII).

Kontrol grubu deney başlangıcı cep sıvısı PGE₂ düzeyi 40.5 ± 6.1 pg/μl olarak tesbit edilirken, 48. saatte 58.2 ± 10.9 pg/μl düzeyine yükselmiştir. 48. saatte PGE₂ miktarındaki yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (P<0.01) (Tablo-VIII).

Tablo-VIII: Her üç grupta deney başlangıcı ve 48. saat arasındaki PGE₂ düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi.

	0. SAAT (pg/μl)		48. SAAT (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
ASİRİN GRUBU	39.2	4.3	52.3	7.5	0.011 *
MESULİD GRUBU	41.5	5.7	57.6	9.6	0.005 **
KONTROL GRUBU	40.5	6.1	58.2	10.9	0.005 **

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Aspirin grubunda, deney başlangıcı 39.2 ± 4.3 pg/μl olarak tesbit edilen cep sıvısı PGE₂ miktarı, 168. saatte 39.9 ± 5.9 pg/μl olarak saptanmış ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tesbit edilmiştir (P>0.05) (Tablo-IX).

Mesulid grubu deney başlangıcı PGE₂ düzeyi 41.5 ± 5.7 pg/μl, 168. saatte ise 41.7 ± 5.5 pg/μl bulunmuştur, ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı gözlenmiştir (P>0.05) (Tablo-IX).

Kontrol grubu deney başlangıcı PGE₂ miktarı ise 40.5 ± 6.1 pg/μl ve 168. saatte 43.8 ± 5.3 pg/μl olarak tesbit edilmiştir, 168. saatte gözlenen artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır (P> 0.05) (Tablo-IX).

Tablo-IX: Her üç grupta deney başlangıcı ve 168. saat arasındaki PGE₂ düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi.

	0. SAAT (pg/μl)		168. SAAT (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
ASPIRİN GRUBU	39.2	4.3	39.9	5.9	0.719
MESULİD GRUBU	41.5	5.7	41.7	5.5	1.000
KONTROL GRUBU	40.5	6.1	43.8	5.3	0.153

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Genel olarak tüm gruplarda cep sıvısı PGE₂ düzeyinin 24. saatte artış gösterdiği, 48. ve 168. saatlerde bir düşüş gözlenmekle birlikte deney başlangıcına oranla değerlerin yüksek olduğu saptanmıştır (Grafik-2).

Aspirin grubunda 24. saatte 64.7 ± 5.3 pg/μl olarak tesbit edilen cep sıvısı PGE₂ düzeyi, 48. saatte 52.3 ± 7.5 pg/μl düzeyine düşmüştür. 48. saatteki PGE₂ miktarındaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-X).

Mesulid grubunda cep sıvısı PGE₂ miktarı 24. saatte 74.2 ± 7.1 pg/μl iken, 48. saatte 57.6 ± 9.6 pg/μl'ye düşmüştür. Mesulid grubunda PGE₂ düzeyindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-X).

Kontrol grubu PGE₂ miktarı ise 24. saatte 75.8 ± 13.4 pg/μl'den, 48. saatte 58.2 ± 10.9 pg/μl düzeyine düşmüştür. Kontrol grubunda PGE₂ miktarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (P<0.01) (Tablo-X).

Tablo-X: Her üç grupta 24 - 48 saatlar arasındaki PGE₂ düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

	24. SAAT (pg/μl)		48. SAAT (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
ASPIRİN GRUBU	64.7	5.3	52.3	7.5	0.005 **
MESULİD GRUBU	74.2	7.1	57.6	9.6	0.005 **
KONTROL GRUBU	75.8	13.4	58.2	10.9	0.005 **

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Her üç grupta 24. saat ve 168. saat cep sıvısı PGE₂ düzeyleri karşılaştırıldığında;

Aspirin grubunda cep sıvısı PGE₂ düzeyi 24. saatte 64.7 ± 5.3 pg/μl olarak tesbit edilirken, 168. saatte 39.9 ± 5.9 pg/μl'ye düşmüştür. 168. saatteki PGE₂ seviyesindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-XI).

Mesulid grubunda 24. saatte PGE₂ miktarı 74.2 ± 7.1 pg/μl iken, 168. saatte 41.7 ± 5.5 pg/μl düzeyine düşmüştür. Mesulid kullananlar için 168. saatte PGE₂ seviyesindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-XI).

Kontrol grubu için 24. saatteki cep sıvısı PGE₂ miktarı 75.8 ± 13.4 pg/μl olarak tesbit edilirken, 168. saatte 43.8 ± 5.3 pg/μl düzeyine düşmüştür. 168. saatte PGE₂ seviyesindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-XI)

Tablo-XI: Her üç grupta 24 - 168 saatler arasındaki PGE₂ düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

	24. SAAT (pg/μl)		168. SAAT (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
ASPIRİN GRUBU	64.7	5.3	39.9	5.9	0.005 **
MESULİD GRUBU	74.2	7.1	41.7	5.5	0.005 **
KONTROL GRUBU	75.8	13.4	43.8	5.3	0.005 **

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Aspirin, Mesulid ve Kontrol gruplarında 48. ve 168. saatlerde ölçülen cep sıvısı PGE₂ düzeyleri karşılaştırıldığında;

Aspirin grubunda cep sıvısı PGE₂ düzeyi 48. saatte 52.3 ± 7.5 pg/μl iken, 168. saatte 39.9 ± 5.9 pg/μl olarak tesbit edilmiştir. 168. saatte PGE₂ seviyesindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-XII).

Mesulid grubunun 48. saatteki cep sıvısı PGE₂ düzeyi 57.6 ± 9.6 pg/μl,'den 168. saate 41.7 ± 5.5 pg/μl'ye düşmüştür. Mesulid kullananların 168. saatte PGE₂ seviyesindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-XII).

Kontrol grubu için 48. saatte cep sıvısı PGE₂ miktarı 58.2 ± 10.9 pg/μl olarak tesbit edilirken,. 168. saatte ise 43.8 ± 5.3 pg/μl düzeyine düşmüştür 168. saatte tesbit edilen PGE₂ düzeyindeki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (P<0.01) (Tablo-XII).

Tablo-XII: Her üç grupta 48 - 168 saatler arasındaki PGE₂ düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

	48. SAAT (pg/μl)		168. SAAT (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
ASPIRİN GRUBU	52.3	7.5	39.9	5.9	0.005 **
MESULİD GRUBU	57.6	9.6	41.7	5.5	0.005 **
KONTROL GRUBU	58.2	10.9	43.8	5.3	0.005 **

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Her üç grupta deney başlangıcı ,24., 48. ve 168. saatlerde ölçülen cep sıvısı PGE₂ düzeyleri karşılaştırıldığında ;

Aspirin ve Kontrol grupları arasında deney başlangıcı, 48. saat ve 168. saat değerleri arasında bir farklılık bulunmazken (P>0.05), Aspirin grubunda 24.saat PGE₂ düzeyinin, Kontrol grubuna göre daha düşük belirlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.05) (Tablo-XIII).

Tablo-XIII: Aspirin ve Kontrol grupları arasında deney başlangıcı, 24., 48., ve 168. saatlerde PGE₂ düzeyleri farklılıklarının istatistiksel değerlendirmesi.

	ASPIRİN GRUBU (pg/μl)		KONTROL GRUBU (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
0. SAAT	39.2	4.3	40.5	6.1	0.529
24. SAAT	64.7	5.3	75.8	13.4	0.015 *
48. SAAT	52.3	7.5	58.2	10.9	0.481
168. SAAT	39.9	5.9	43.8	4.3	0.190

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Mesulid ve Kontrol grupları karşılaştırıldığında deney başlangıcı, 24., 48. ve 168. saatlerdeki cep sıvısı PGE₂ düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0.05) (Tablo-XIV)

Tablo-XIV: Mesulid ve Kontrol grupları arasında deney başlangıcı, 24., 48., ve 168. saatlerde PGE₂ düzeyleri farklılıklarının istatistiksel değerlendirmesi.

	MESULİD GRUBU (pg/μl)		KONTROL GRUBU (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
0. SAAT	41.5	5.7	40.5	6.1	0.912
24. SAAT	74.2	7.1	75.8	13.4	0.796
48. SAAT	57.6	9.6	58.2	10.9	1.000
168. SAAT	41.7	5.5	43.8	4.3	0.529

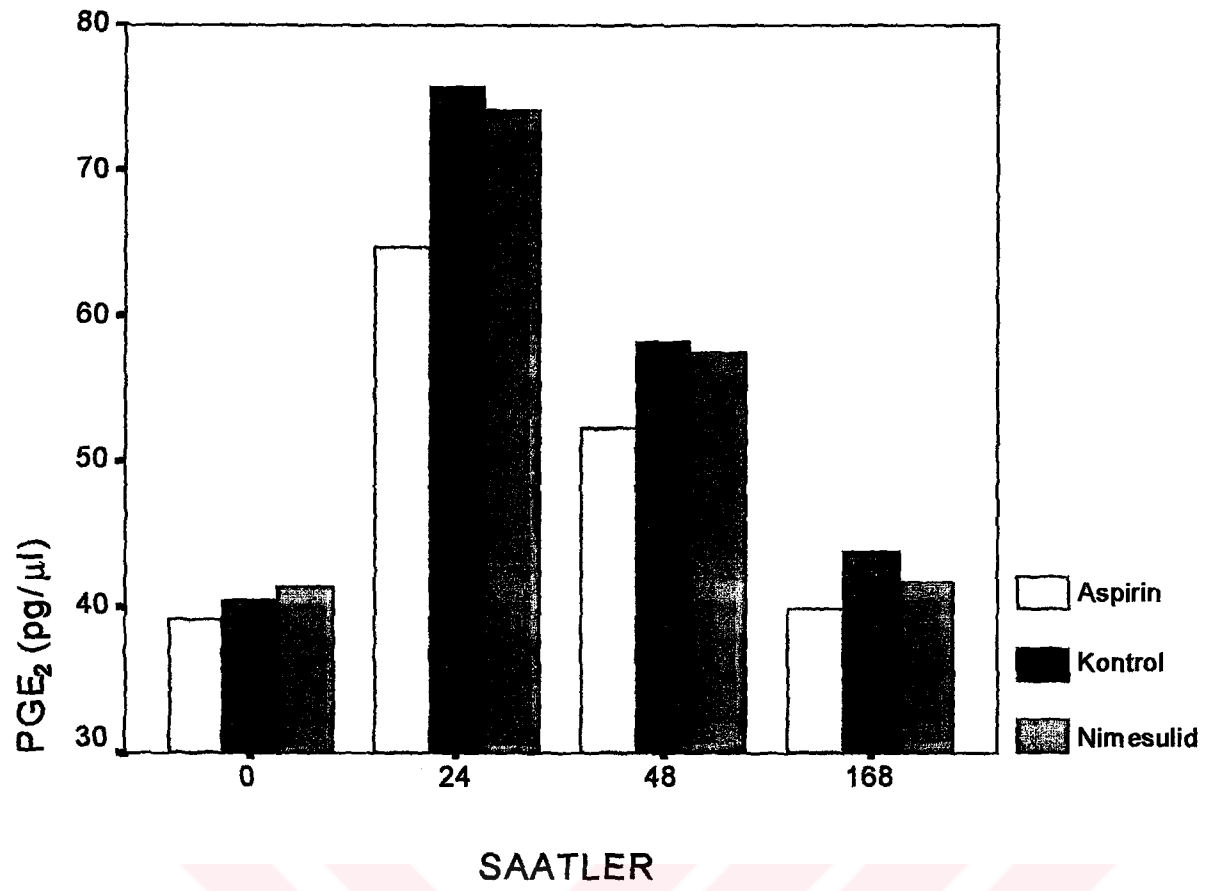
n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Aspirin ve Mesulid grupları karşılaştırıldığında ise deney başlangıcı, 48. ve 168. saat değerleri arasında bir fark bulunmazken (P>0.05), 24. saatte Aspirin grubundaki cep sıvısı PGE₂ seviyesinin Mesulid grubuna göre daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01) (Tablo-XV).

Tablo-XV: Aspirin ve Mesulid grupları arasında deney başlangıcı, 24., 48., ve 168. saatlerde PGE₂ düzeyleri farklılıklarının istatistiksel değerlendirmesi.

	ASPIRİN GRUBU (pg/μl)		MESULİD GRUBU (pg/μl)		P
	X	SD	X	SD	
0. SAAT	39.2	4.3	41.5	5.7	0.529
24. SAAT	64.7	5.3	74.2	7.1	0.004 **
48. SAAT	52.3	7.5	57.6	9.6	0.315
168. SAAT	39.9	5.9	41.7	5.5	0.529

n=10 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001



Grafik-2: Kontrol, Aspirin ve Mesulid kullanan gruplarda cep sıvısında PGE₂ (pg/μl) düzeyleri

TARTIŞMA

Ortodontik tedavinin tüm tarihsel gelişimi boyunca, “diş etki eden kuvvetlerin sonucu olarak hareket eder” prensibi göz önünde tutulmuştur. Bir çok araştırmacı yaptığı histolojik çalışmalarda ortodontik kuvvetlerin, periodontal membran hücrelerinin fonksiyonunda ve organizasyonunda değişiklikler yaparak, kemiğin yeniden şekillenmesiyle ortodontik diş hareketinin gerçekleştiğini göstermiştir (23, 25, 28, 83).

Ortodontik diş hareketinin nasıl meydana geldiği konusunda günümüzde kabul edilen üç teori vardır. Bunlar, basınç-gerilim hipotezi, piezoelektrik ve kan akımı teorisidir.

Basınç-gerilim hipotezi, ilk kez Schwartz (119), tarafından ortaya konmuştur ve periodontal ligamentlere basınç gelen bölgelerde yıkım, gerilen bölgelerde ise kemik yapımı prensibine dayanmaktadır. Piezoelektrik teorisine göre ise, kemiğin bükülmesiyle oluşan elektrik sinyalleri kemiğin metabolizmasında bir elektrik şarj polarizasyonuna sebep olarak, kemiğin metabolizmasını değiştirmektedir. Kan akımı teorisi ise, elektrik sinyallerinin oluşturduğu hücre değişikliklerinden çok, periodontal ligamentlerdeki kan damarlarının basınç etkisiyle daralıp-genleşmesi sonucu, kan akımı değişikliklerinin oluşturduğu kimyasal ortam farklılaşmasından kaynaklanan hücre değişimine dayanmaktadır (105).

Ortodontik kuvvet sonucu kemiğin cevabı, periodontal ligament aracılığı ile oluştuğu için diş hareketinde oldukça önemli rolleri olduğu bir çok araştırmada tesbit edilmiş (36,105, 128) ve bu görüşü Bridge (13), Frustman ve arkadaşları (36), Yamasaki ve Fukuhara(148) yaptıkları çalışmalarla desteklemişlerdir.

Bir çok araştırmacı kemik yıkımının osteoklastlarla ilgili olduğunu göstermiştir (10,16, 47, 62, 68, 81, 102, 128, 131). Osteoklastların orjini hakkında çok farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar osteoklastların hematopoietik dokulardan kaynaklanan öncü hücrelerin füzyonuyla meydana geldiğini bildirirken (68,128), Bonucci (10), Chambers ve Path (16), preosteoklast denilen mononükleer hücrelerin

füzyonuyla oluştuğunu bildirmişlerdir. Sandy (117) ise osteoblastların, osteoklastların oluşumu ve fonksiyonunu düzenlediğini tesbit etmiştir. Minkin ve Shapiro (81) ise monosit ve fagositlerin osteoklast öncüsü olduğunu gösteren hiçbir bulgu olmadığını bildirmiştir.

Özellikle son yıllarda ortodontik diş hareketleri sırasında dokulardaki histolojik değişiklikler ana araştırma konularından biri olmuştur. Kemik yıkımının altında yatan biyokimyasal mekanizma oldukça komplekstir ve tam olarak bilinmemesine rağmen, prostaglandinlerin bu olayda oldukça önemli bir mediatör olduğu bir gerçektir. Bir çok araştırmacı diş çevresi dokularda prostaglandinlerin varlığında ortodontik diş hareketi olduğunu belirtmiştir (5, 17, 18, 32, 48, 67, 87, 92, 93, 96, 110, 118, 144, 149).

Günümüzde prostaglandinlerin tüm dokularda üretilebildiği, mekanik değişimler ve iskemi ile birlikte hormonlar, trombin ve antijen gibi ajanlarla karşılaştıklarında yapımlarının arttığı bilinmektedir (59, 121, 142, 143). Prostaglandinler araşidonik asitten üretilerek, komşu hücrelerin reseptörlerini uyarıp, intraselüler cAMP artışını sağlar. Böylece osteoklastlar, monositlerden farklılaşarak kemik yıkımında rol alırlar (65, 85, 96, 97, 121, 143,).

İlk kez Goldhaber (39) prostaglandinlerin kemik yıkımını stimüle ettiğini bildirmiştir. Daha sonra bu görüş bir çok araştırmacı tarafından desteklenmiştir (40, 42, 51, 106, 109, 130). Dewhirst ve arkadaşları (32), Klein ve Raisz (67) ise prostaglandinlerden özellikle E serisinin kemik metabolizmasında önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. Arnet (4) ise prostaglandinlerin kemik yıkımını stimüle ederken aynı zamanda kemik formasyonunuda da rol oynadığını göstermişlerdir. Lee (73), Klein ve Raisz (67) de prostaglandinlerden özellikle E serisinin ortodontik diş hareketi sırasında kemik yıkımını stimüle ettiğini belirtmiştir. Ancak sadece PGE'nin kemik yıkımında tek mediatör olmayıp, sitokinler, lökotrienler ve gelişim faktörü gibi inflamatuvar mediatörlerin de kemik yıkımından sorumlu olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan çalışmalar, PGE₁ ve PGE₂'nin ortodontik diş hareketi sırasında dişlerin submukozalarına lokal enjeksiyonunu takiben, diş hareketinde artış olduğunu göstermiştir. Yamasaki ve arkadaşları (149), PGE₁ ve PGE₂'yi maymunlarda; Chao ve arkadaşları (17) PGE₂'yi ratlarda, lokal olarak uygulayarak osteoklast sayısında artış olduğunu tesbit etmişlerdir. Yamasaki ve arkadaşları (150), ortodontik tedavi gören hastalara PGE₁'i submukozal olarak enjekte ettiğinde, kanin distalizasyonunun kontrol grubuna göre daha hızlı olduğunu gözlemlemiştir.

Prostaglandinlerin kemik yıkımıyla ilgili bir mediatör olmaları ve bir çok araştırmaya göre kemik yıkımından özellikle prostaglandinlerden E serisinin sorumlu tutulması dolayısıyla araştırmamızda, PGE₂ düzeyinin tesbit edilmesi tercih edilmiştir.

Ortodontik kuvvet uygulandıktan ve ortodontik diş hareketi başladıktan hemen sonra ağrı hissi ve periodontal vazodilatasyonla karakterize, bir akut inflamatuvar cevap oluşmaktadır. Ngan ve arkadaşları (89), Ferreira ve arkadaşları (35) ve Higgs ve Salmon (53) yapmış oldukları çalışmalarda prostaglandinlerin ağrı stimulusunun geçişini artırdığını, histamin, bradikinin, serotonin ve asetil kolin gibi biyolojik amin ve peptitlerin zararlı etkilerini artırarak hiperaljeziye sebep olduklarını göstermişlerdir. Davidovitch ve arkadaşları (28) ortodontik diş hareketinin periodontal vazodilatasyon ve ağrı hissiyle karakterize bir inflamasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Ngan ve arkadaşları (89), hastalarda genellikle ağrı şikayetlerinin ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra 4. ve 24. saatlerde olduğunu, 24. saatten sonra 7. gün sonuna doğru azaldığını göstermişlerdir.

Teorik olarak ortodontik uygulamalardan sonra ortaya çıkan rahatsızlıklar inflamatuvar cevabın baskılanmasıyla önlenebilmektedir. Günümüze kadar yapılan bir çok çalışmada ortodontik diş hareketi sırasında ağrı şikayetlerinin eliminasyonu için Aspirin, indometazin, ibuprofen, flurbiprofen gibi NSAİ'lar kullanılarak, siklooksijenaz inhibisyonu meydana geldiği gösterilmiştir (5, 18, 56, 63, 90, 92, 94, 95, 118, 139, 140, 143, 144). Bu inhibisyon

prostaglandin sentezini inhibe eder ve böylece periferik reseptörlerin hassasiyeti önlenir. Nonsetroid antiinflamatuvar ilaçların, arasıdonik asit metabolizmasını inhibe edip etmeyeceği 1979'dan beri araştırılmakla beraber, yapılan çalışmaların bir çoğu hayvan deneyleri olup insanlarda, NSAİl'ların periodontal hastalığın seyrini ve kemik yıkımına etkileri yönündeki çalışmalar oldukça kısıtlıdır (5, 18, 59, 63, 89, 92, 94, 95 , 118, 143, 144). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada "aspergum" denilen analjezik bir sakızın ortodontik uygulamalardan sonra çiğnenmesinin hastaların %63'ünde rahatlama sağladığı bildirilmiştir (141).

Ortodontik tedavilerin en büyük dezavantajı ise oldukça uzun süre devam etmesi ve hijyen problemleriyle birlikte periodontal sorunların ortaya çıkmasıdır. Ortodontik tedavi gören hastalarda NSAİl'ların kullanılmasının diş hareketi hızını yavaşlattığı düşünüldüğünden, son yıllarda araştırmalar ortodontik tedavi süresini en az etkileyecek antiinflamatuvar ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır (18, 59, 63, 89, 94, 118, 144). Araştırmamızda da ortodontik tedavi gören hastalarımızda, kuvvet uygulandıktan sonra meydana gelen ağrı şikayetlerini elimine etmek için PGE₂'yi en az inhibe ettiği düşünülen nimesulid ve günümüzde en sık kullanılan asetilsalisilik asit kullanımının, cep sıvısı PGE₂ seviyesi üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

NSAİl'lar siklooksijenaz yolun iki enzimi olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek prostaglandin salınımını engellerler. Aspirin, COX-1 ve COX-2'yi aynı anda inhibe ederken, COX-1 üzerine inhibisyonu, COX-2'ye oranla daha yüksektir (21, 61, 71). Mesulidin en önemli özelliği ise selektif bir COX-2 inhibitörü olmasından kaynaklanmaktadır. Bir çok hücrenin temel yapısında bulunan COX-1 hücre işlevini düzenleyen prostaglandin üreterek, mide ve incebağırsak mukozasını koruyan mukus sentezini stimüle eder. Mesulid, hücre koruyucu prostaglandinlerin oluşumunu yani COX-1'i daha az inhibe ettiği için gastrik tolerabilitesi daha yüksektir (4,12).

Araştırmamızda, Aspirin (1500mg/gün) ve prostaglandinleri daha az inhibe ettiği düşünülen Mesulid (200mg/gün) , Ngan(88),

Davidovitch (28), Grieve (48) ve Higgs (54) gibi araştışıcıların çalışmaları gözönünde tutularak iki gün süresince hastalarımıza kullandırılmıştır.

Yapılan bir çok araştışmada, gerek iltihabi olaylarda gerekse de mekanik stimlatrlerle periodontal ligament hücrelerinde siklooksijenaz ürünleri olan endoperoksidazlar (PGI_2 , PGE, TxA₂ gibi) ve hidroksiperoksidlerin (HPETE) retiminin arttığı gösterilmiştir (17, 32, 65, 93, 96, 97). Bu rnlerin tümü gingival cep sıvısına geçebilmektedir. Araştışmalara göre, cep sıvısının diş eti iltihabını göstermek açısından hassas bir kriter olmakla beraber, histolojik değişiklikleri yansıtmadığı tesbit edilmiştir. Günümüze kadar yapılan pek çok araştışmada, cep sıvısında PGE₂, IL-1 β , OC, ALP, TxB₂, PGI_2 gibi mediarler çeşitli yöntemlerle incelenerek, gingivitis, jüvenil ve adult periodontitis gibi diş eti hastalıkları ile ortodontik diş hareketi seyri incelenmiştir. Gelecekte bir tanı aracı olarak, cep sıvısı analizlerinin klinik uygulamalarda kullanılabileceği dşnlmektedir (32, 48, 86, 87, 93, 96, 97).

Cep sıvısının alınması oldukça basit, ağrısız ve doku biopsisi gerektirmemektedir. Ayrıca cep sıvısında tesbit edilen PGE sadece yüzeyel klinik inflamasyon bulgularını ya da ataşman kaybını yansıtmakla kalmayıp, daha derindeki apikal bölge yıkımını da göstermektedir. Cep sıvısı, kağıt stripler, mikrokapiller pipetler ve gingival washingler kullanılarak toplanabilmektedir. Filtre kağıtları sulkus içine ya da sulkus girişine yerleştirilip belirli bir süre beklenerek alınmaktadır (20, 32, 93, 96).

Bir çok araştışmada, cep sıvısı alınması için çok farklı boyutlarda kağıt stripler, farklı sürelerde cep içinde tutularak sıvı toplanması hedeflenmiştir. Cimasoni (20) 1,5 mm genişliğinde kağıt stripleri sulkus içine 1mm kadar yerleştirip, 3 dakika beklemiştir, Grieve ve arkadaşları (48), "periopaper" denilen kağıt stripleri 1mm kadar cep içine yerleştirerek 30 saniye bırakırken, Nakashima ve arkadaşları (86), 2x7mm'lik 1. filtre kağıdını cep içine yerleştirerek 1 dakika bekledikten sonra 2. kağıdı aynı yere yerleştirerek 1 dakika daha beklemiştir. Yavuzylmaz ve arkadaşları (151), 2x10 mm

boyutundaki filtre kağıtları cep içinde 3 dakika bırakırken, Yamalık (146) 2x15mm boyutundaki filtre kağıtları 5 dakikayı aşmayacak şekilde bırakmıştır. Ancak Loe, Helm-Pedersen (75) ve Cimasoni (20), cep içinde 5 dakikadan fazla tutulan filtre kağıtlarının iritasyona sebep olarak, vasküler permeabilitenin artışı sonucu sıvı akışının arttığını belirtmişlerdir.

Araştırmamızda, Yavuzyılmaz ve arkadaşlarının (151) çalışmalarına uygun olarak 2x10 mm boyutunda hazırlanmış filtre kağıtları cep içinde 1 mm. kadar yerleştirip 3 dakika kadar beklenerek cep sıvısı toplanmıştır. Bu arada kanla kontamine olmuş olan filtre kağıtları çalışma dışında bırakılmıştır.

Cep sıvısı örnekleri, radyoimmunessey (RIA), enzimimmunessey (EIA) ve yüksek basınçlı likid kromatografi (HPLC) yöntemleriyle incelenebilmektedir. Kromatografik metodlar, genellikle gingival dokular için kullanılmaktadır ve cep sıvılarının değerlendirilmesi için çalışılması oldukça zordur (86, 87, 93). Ohm ve arkadaşları (98), gingivitisli, periodontitisli ve sağlıklı bireylerden cep sıvısı olarak yüksek basınçlı likid kromatografi (HPLC) ve RIA yöntemiyle prostaglandinleri incelemiştir. Sonuç olarak (HPLC)'nin RIA'ya göre daha hassas olduğunu tesbit edilmiştir.

Immunesseyler, kompleks matrikslerde kimyasal materyallerin ölçülmesi için tercih edilen metodlar olup, radyoimmunessey (RIA) ve enzimimmunessey (EIA) olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Özellikle çok küçük miktarlardaki örneklerin ölçülebilmesi; örnekler için hemen hemen hiç ön hazırlık gerektirmemesi, immunesseylerin bir avantajıdır.

Nelson ve arkadaşları (87) ve Nakashima ve arkadaşları (86) cep sıvısında PGE₂ miktarını EIA ile ölçerken, Offenbacher (32, 93, 96), RIA ile çalışmalar yapmıştır. Nelson ve arkadaşları (87), EIA yönteminin RIA'ya göre kullanımının çok daha kolay olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca EIA'da, RIA'daki saklama güçlüğü olan izotoplar bulunmamaktadır ve raf ömürleri daha uzundur. Bunun yanı sıra EIA ile yapılan çalışma sonuçları oldukça yeterlidir ve EIA kitleri,

RIA kitlerine göre daha ekonomiktir. Araştırmamızda da kullanım kolaylığı ve ekonomik olması nedeniyle EIA kitleri tercih edilmiştir.

Ortodontik diş hareketi sırasında ortaya çıkan kemik yıkımıyla ilgili çalışmalarda farklı süreler kullanılmıştır. Yapılan hayvan deneylerinde, Işimer ve arkadaşları (59), Aspirinin etkilerini inceledikleri çalışmalarında 3. gün sonunda , osteoklast sayısında azalma tesbit ederken, Nyman ve arkadaşları (92) kemik yıkımını 7. günde histolojik olarak, 2. ve 3. haftalarda radyolojik olarak göstermişlerdir. Otero ve arkadaşları (102), osteoklastik yıkımın 20. saatte artmaya başladığını ve 60. saatte maksimum olduğunu tesbit etmişlerdir. Ayrıca Klein ve Raisz (67) ratlarda ortodontik diş hareketi sırasında prostaglandinlerin 48. ve 96. saatlerde kemik yıkımını stimüle ettiğini bildirmişlerdir. Yamasaki ve arkadaşları (149), PGE₁ ve PGE₂'yi maymunlarda 28 gün boyunca, Chao ve arkadaşları (17), ratlarda PGE₂'yi 5 gün süresince , Brudvik ve Rygh (14) PGE₂'yi 3., 5. ve 7. günlerde ratlarda uygulayarak kemik yıkımına etkilerini incelemişlerdir. Lynch ve Davidovitch (77), kedilerde, ortodontik diş hareketi sırasında 24. saatte PGE ve IL-1 β yoğunluğunda artış tesbit etmişlerdir. Grieve ve arkadaşları (48) ise ortodontik diş hareketi uygulanmış 10 hastada 0. 1., 24., 48., ve 168. saatlerde cep sıvısı örnekleri alarak RIA metoduyla PGE₂ ve IL-1 β seviyelerini ölçmüşlerdir.

Araştırmalara göre kemik yıkımı 7 gün içinde histolojik olarak tesbit edilebilmektedir. Çalışmamız, diğer araştırmalarda tesbit edilen sürelerden yola çıkarak 7 gün sürdürülmüş ve Grieve ve arkadaşlarının (48) araştırmaları gözönünde tutularak deney başlangıcında, 24., 48. ve 168. saatlerde cep sıvısı örnekleri alınarak PGE₂ seviyesi ölçülmüştür.

Araştırma bulgularımız incelendiğinde;

Aspirin, Mesulid ve kontrol grubu hastalarımızın deney başlangıcı cep sıvısı miktarları, 24., 48. ve 168. saatlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P>0.05).

Bu bulgumuz NSAİl'lerin ve mekanik streslerin cep sıvısı miktarını 7 gün süresince etkilemediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda her üç grupta deney başlangıcı PGE₂ düzeyleri, 24., 48. ve 168. saatlerde ölçülen PGE₂ miktarları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, 24. ve 48. saatlerde PGE₂ düzeylerinde anlamlı bir yükselme tesbit edilmiştir (P<0.01). Deney başlangıcına göre 24. saatteki PGE₂ miktarında saptanan artış her üç grupta da istatistiksel olarak P<0.01 düzeyinde anlamlı bulunurken, 48. saatte gözlenen artışların Aspirin grubunda P<0.05, Mesulid ve kontrol gruplarında ise P<0.01 düzeyinde anlamlı olduğu tesbit edilmiştir.

Her üç grupta da 168. saat ölçümleri, deney başlangıcı PGE₂ düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlanmamıştır (P>0.05).

Araştırmamızda elde edilen bulgularda, cep sıvısı PGE₂ düzeyinde 24. ve 48. saatlerde görülen anlamlı artışlar, Grieve ve arkadaşları (48) ile Lynch ve Davidovitch (77)'in bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Klein ve Raisz (67) ise rat deneylerinde, PGE₂ düzeyindeki artışın 48. saatte görülmeye başladığını tesbit etmişlerdir ve bulgularımızla uyumlu değildir. Ayrıca Ngan ve arkadaşları (89), ağrı şikayetlerinin 6. ve 24. saatlerdeki PGE₂ düzeyi artışına bağlı olarak geliştiğini tesbit etmiştir; bulgularımızdaki 24. saat PGE₂ düzeyi artışı ile uyumlu görülmektedir.

24. saat bulguları 48. ve 168. saat bulgularıyla karşılaştırıldığında, her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu tesbit edilmiştir (P<0.01). 48. ve 168. saat bulgularıyla karşılaştırıldığında ise, yine her üç grupta da anlamlı bir azalma gözlenmiştir (P<0.01).

Bu durum ortodontik kuvvet uygulanmasını takiben periodontal ligament fibroblastlarındaki aktivasyonun 24. saatte en yüksek seviyeye ulaşmasına bağlanmıştır. 48. ve 168. saatlerde PGE₂ seviyesinde tesbit edilen düşüşlerin, ortodontik kuvvet şiddetindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. 24. saatte en yüksek seviyeye ulaşarak, 168. saatlerde düşmeye başlayan cep sıvısı PGE₂ düzeyi Grieve ve arkadaşlarının (48) bulgularıyla benzerlik arz etmektedir.

Gruplar arası ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

Aspirin ve kontrol grupları arasında, deney başlangıcı, 24., 48. ve 168. saat PGE₂ seviyeleri karşılaştırıldığında, deney başlangıcı, 48. ve 168. saat ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (P>0.05), Aspirin grubunda tesbit edilen 24. saat PGE₂ düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.05).

Mesulid ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise deney başlangıcı, 24., 48. ve 168. saat PGE₂ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P>0.05).

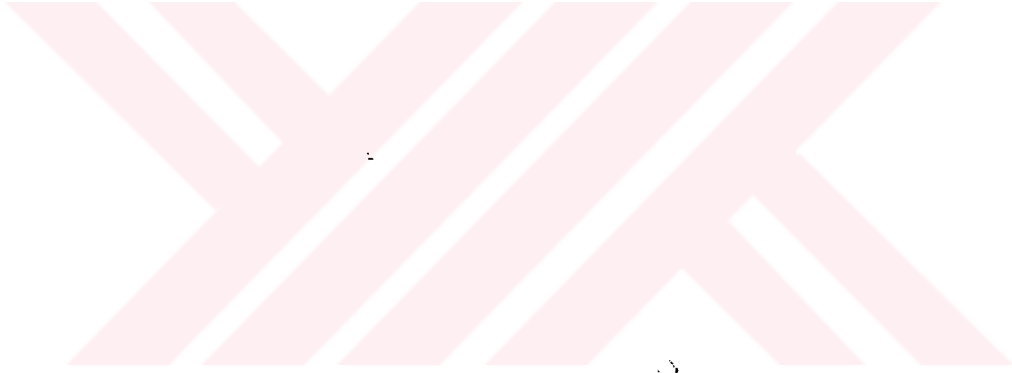
Aspirin grubunda, kontrol grubuna göre 24. saat PGE₂ düzeyinde tespit edilen azalma, Aspirinin PGE₂ sentezini inhibe ettiğini düşündürmektedir ve NSAİİ'lerle yapılan pekçok araştırmanın bulgularıyla uyumludur (18, 56, 59, 92, 94, 95, 118, 135, 140, 143, 144). 48. ve 168. saatlerde ise, kontrol grubu ile fark bulunmaması Aspirinin siklooksijenaz enzimini bloke ederek araşidonik asit metabolitlerin sentezini inhibe edici etkisinin azaldığını göstermektedir.

Mesulid grubunda ise kontrol grubuna göre tüm ölçüm saatlerinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmaması, Mesulidin PGE₂ sentezini anlamlı düzeyde inhibe etmediğini düşündürmektedir. Bu bulgumuz Cipollini (21) ve Lecomte (71)'nin, Mesulidin COX-2 enzimini inhibe ederek fizyolojik olarak salınan prostaglandinleri daha az baskıladığı görüşü ile uyumlu bulunmuştur.

Aspirin ve Mesulid grupları karşılaştırıldığında ise deney başlangıcı, 48. ve 168. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (P>0.05), 24. saatte Aspirin grubundaki cep sıvısı PGE₂ düzeyinin düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0.01).

Bu bulgu, Aspirinin Mesulide göre, periodontal fibroblastların en aktif olduğu 24. saatte cep sıvısında PGE₂ seviyesini daha fazla düşürdüğünü göstermektedir. Bu da Aspirinin COX-1 enzimi üzerine COX-2'den daha etkili olup, prostaglandinleri Mesulide göre daha fazla inhibe etmesiyle açıklanabilir (71,137).

Araştırma bulgularımız özetlenecek olursa ortodontik kuvvet uygulanan hastalarımızda cep sıvısı miktarlarının zamana bağlı olarak artış göstermediği tespit edilmiştir. Aspirin, Mesulid ve kontrol gruplarında deney başlangıcına göre 24. ve 48. saatlerde cep sıvısı PGE₂ düzeylerinde görölen artış, aktivasyondaki azalmaya bağlı olarak 168. saatte düşmüştür. Mesulidin, Aspirine oranla PGE₂'yi daha az etkilediği düşünölmektedir.



SONUÇ

Bu çalışmada, Aspirin, Mesulid ve kontrol gruplarının; deney başlangıcı, 24., 48. ve 168. saatlerdeki cep sıvısı miktarları ve PGE₂ seviyeleri EIA tekniği ile incelenmiştir. Elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucunda ;

1. Araştırmada kullanılan NSAİl'lerin ve uygulanan ortodontik kuvvetlerin cep sıvısı miktarlarını etkilemediği tespit edilmiştir,
2. Her üç grubun PGE₂ seviyesinde 24. ve 48. saatlerde bir yükselme gözlenmiştir,
3. Tüm gruplarda cep sıvısı PGE₂ seviyesinde 168. saatte bir düşme saptanmıştır,
4. Aspirin grubunun 24. saatte tespit edilen cep sıvısı PGE₂ düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur,
5. Aspirin grubunun deney başlangıcı 48. ve 168. saatlerdeki cep sıvısı PGE₂ düzeyleri ile kontrol grubu arasında bir fark tespit edilmemiştir,
6. Mesulid ve kontrol gruplarının deney başlangıcı, 24., 48. ve 168. saatlerdeki cep sıvısı PGE₂ düzeyleri karşılaştırıldığında, aralarında bir fark saptanmamıştır,
7. Aspirin grubunun 24. saatteki cep sıvısı PGE₂ düzeyi Mesulid grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlara göre periodonsiyumda üretilen ve kemik yıkımına sebep olan PGE₂'nin cep sıvısında ortodontik diş hareketi sırasında tespit edilebildiği ve aktivasyondan sonraki yedi gün içinde tekrar başlangıç seviyesine kadar düşebildiği söylenebilir.

Her üç grupta 24. ve 48. saatlerde cep sıvısı PGE₂ seviyesindeki yükselme, periodontal fibroblastların aktivasyonundaki artışa bağlanabilir.

Mesulidin osteoklastlar üzerine olan etkileri konusunda bir çalışmaya rastlanmamasına rağmen; hastaların ağrı şikayetlerini elimine etmek için, Aspirine göre prostaglandinleri daha az inhibe

etmesi dolayısıyla, ortodontik tedaviler sırasında kullanılması önerilebilir.



ÖZET

Bu çalışmadaki amacımız, ortodontik diş hareketi sırasında cep sıvısı miktarı ve PGE₂ düzeyi değişimlerini incelemektir.

Araştırmada yaş ortalamaları 17.6 ± 2.5 olan 30 hasta; Aspirin, Mesulid ve hiçbir ilaç kullanmayan kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Cep sıvısı örnekleri deney başlangıcı, 24., 48. ve 168. saatlerde alınmış ve EIA yöntemiyle incelenmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede aynı gruba ait değişimler Wilcoxon testi ile, gruplar arası değişimler ise Mann-Whitney "U" testi ile karşılaştırılmıştır.

Araştırmamızda her üç grupta toplanan cep sıvısı miktarlarında zamana bağlı olarak bir artış tespit edilmemiştir. Tüm deney gruplarının cep sıvısı PGE₂ seviyesinde, 24. ve 48. saatlerde periodontal ligament fibroblastlarında aktivasyona bağlı olarak bir yükselmeyi takiben, 168. saatte ortodontik kuvvet aktivasyonundaki azalmaya bağlı olarak bir düşme görülmüştür. Mesulidin ise Aspirine göre prostaglandinleri daha az inhibe ettiği tespit edilmiştir.

SUMMARY

The purpose of our study is to examine the variations in gingival crevicular fluid and PGE₂ levels during orthodontic tooth movement.

In our research, 30 patient of mean age 17.6 ± 2.5 were divided in 3 groups of Aspirin, Mesulid and Control groups.

Gingival crevicular fluid was sampled at the beginning of the experiment and at 24th, 48th, and 168th hours and samples were determined by EIA.

In statistical evaluation, the comparison was made with Wilcoxon test in the variation of the same group and with Mann-Whitney "U" test in the variations between groups.

In our study, no increase by time was established in gingival crevicular fluid levels of 3 groups. In each group, the PGE₂ levels were increased by the activation of periodontal ligament fibroblasts at 24th and 48th hours, while a decrease was observed at 168th hour because of the decrease in activation. It was established that Mesulid has a low inhibition effect on prostaglandins when compared with Aspirin.

KAYNAKLAR

1. AKIN, E.: Nitrik Oksit'in Ortodontik Diş Hareketlerinde Osteoklast Aktivitesi Üzerine Olan Etkilerinin Deneysel Olarak Araştırılması. Doktora Tezi, G.A.T.A. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara-1997.
2. ALBERS, H.K., LÖNING, T., LISBOA, B.P.: Biochemische and Morphologische Untersuchungen Über die Prostaglandine E and F in der Mormalen und Endzündich Gingiva. Deutsche Zahnärztliche Zeitschript., 34:440-443, 1979 (Kaynak 29'dan Alınmıştır).
3. ALİ, N.N., AUGER, D.W., BENNETT, A.: Effect of Prostacyclin and Its Breakdown Product 6-oxo-PGF_{1α} on Bone Resorption in Vitro. In: Vane, J.R., Bergstom, S.: Prostacyclin. Raven Press, New York, 1979 (Kaynak 32'den Alınmıştır).
4. ARNETT, T.R.: Update on Bone Cell Biology. Eur. J. Orthod., 12:81-90, 1990.
5. BALOŞ, K., EREN, K., BARAN, C., KORALP, L., ŞAHİN, G.: Periodontal Hastalıkta PGE₂'nin Rolü. G.Ü. Dişhek. Fak. Der., 5(2):45-53, 1988.
6. BARAN, S., SOYDAN, N., AKALAR, M., KARADEDE, İ.: Sıçanlarda Deneysel Ortodontik Diş Hareketi Eşliğinde Lokal Uygulanan 1,25 Dihidroksikolekalsiferol (1,25 D)'ün Howship Lakünalarına Etkisinin Araştırılması. D.Ü. Diş Hek. Fak. Der., 3(1-2): 92-96, 1992.
7. BAUMRIND, S., BUCK, D.L.: Rate Changes in Cell Replication and Protein Synthesis in The Periodontal Ligament Incident to Tooth Movement. Am. J. Orthod., 57:109-131, 1970.
8. BERNAREGGI, A.: The Pharmacokinetic Profile of Nimesulide in Healthy Volintees. Drugs, 46(1):64-72, 1993.

9. BERNANSOCI, P., MANSSERA, E.: Evaluation of a New Pharmaceutical Form of Nimesulide for the Treatment of Influenza. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 11(10):739-743, 1985.
10. BONUCCI, E.: New Knowledge on the Origin, Function and Fate of Osteoclast. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 158:252-269, 1981.
11. BORDEN, S.M., GOLUB, L.M.: The Effect of Age and Sex on The Relationship Between Crevicular Fluid Flow and Gingival Inflammation in Humans. *J. Periodot. Res.*, 12:160, 1977.
12. BOURNE, G.H.: Phosphatase and Calcification. *Physiology and Pathology Vol. 2*, Acad. Press., New York-London, 79, 1972 (Kaynak 146'dan Alınmıştır).
13. BRIDGES, T., KING, G., MOHAMMED, A.: The Effects of Ages on Tooth Movement and Mineral Density in the Alveoler Tissues of the Rat. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, 93(3): 245-250, 1988.
14. BRUDVIK, P., RYGH., P.: Root Resorption After Local Injection of Prostaglandin E₂ During Experimental Tooth Movement. *Eur. J. Orthod.*, 13: 255-26,1963,1991
15. CHAIRMAN, J.H., SALZMAN, E., HARKER, L., FUSCER, V.: Aspirin and Other Platelet Active Drugs. *Chest*, 95(2): 12-18, 1989.
16. CHAMBERS, T.J., PATH, M.R.C.: The Cellular Basis of Bone Resorption. *Clin. Orthop.*, 151: 283-293, 1980.
17. CHAO, C.F., SHIH, C., WANG, T.M., LO, T.H.: Effects of Prostaglandin E₂ on Alveoler Bone Resorption During Orthodontic Tooth Movement, *Acta. Anat.*, 132: 304-309, 1988.
18. CHUMBLEY, A.B., TUNCAY, O.C.: The Effects of Indomethacin (an Aspirin-Like Drug) on the Rate of Orthodontic Tooth Movement. *Am.*

J. Orthod. Dentofac. Orthod., 89(4): 312-314, 1986.

19. CİĞER, S., ÇAĞİNER, İ., KORAY, Z.: Ortodontik Diş Hareketleri sırasında Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç Almış ve Almamış Bireylerin Cep Sıvısında PGE₂ Tayini. 5. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi. 7-12 Ekim 1996, Belek-Antalya
20. CIMASONI, G.: The Crevicular Fluid. In: Myers, M.: Monographs in Oral Science. Vol. 3., San Francisco, 1974 (Kaynak 146'dan Alınmıştır).
21. CIPOLLINI, F.: Endoscopic Assesment of The Effects of Nimesulide on The Gastric Mucosa. Comparison with Indomethacin. Current Therapeutic Res., 46(6):121-130, 1989.
22. COLLET, A., STEWART, A.: Eicosanoids: Physiology Update and Orthodontic Implications. Aust. Orthod. J., 12(2):116-123, 1991.
23. COLLINS, M.K., SINCLAIR, P.M.: The Local Use of Vitamin D to Increase the Rate of Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthod., 94(4): 278-284, 1988.
24. CRUNKHORN, P., WILLIS, A.L.: Actions and Interactions of Prostaglandins Administered Intradermally in Rat and Man. Brit. J. Pharma., 36:216-217, 1969.
25. DAVIDOVITCH, Z., FINKELSON, M., STEIGMAN, S.: Electric Currents Bone Remodelling and Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod., 77(1)33-47, 1980.
26. DAVIDOVITCH, Z., MONTGOMERY, P.C., ECKERDAL, O.: Cellular Localization of Cyclic AMP in Periodontal Tissues During Experimental Tooth Movement in Cat. Calcif. Tissue Res., 19:317-329, 1976.

27. DAVIDOVITCH, Z., NICOLAY, O., SHANFELD, J.: Neurotransmitters Cytokines And The Control of Alveolar Bone Remodelling in Orthodontics. Dent. Clin. North. Am., 32:411-435, 1988 (Kaynak 123'ten Alınmıştır).
28. DAVIDOVITCH, Z., NICOLAY O.F., NGAN, P.W., SHANFIELD, J.L.: Neurotransmitters, Cytokines and The Control of Alveolar Bone Remodeling in Orthodontics. Dent. Clin. North. Am., 32:411-435, 1988.
29. DAVIDOVITCH, Z., SHANFELD, J.L.: Cyclic AMP Levels in Alveolar Bone of Orthodontically-Treated Cats. Arch. Oral. Biol., 20:567-574, 1975.
30. DAVIS, R.: Nimesulid: Update of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficiency. Drugs., 48(3):431-454, 1994.
31. DEMİRALP, S., DEMİRALP, S.: Dişhekimliğinde Anestezi. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1987.
32. DEWHIRST, F., MOSS, D., OFFENBACHER, S., GOODSON, M.: Levels of Prostaglandin E₂, Thromboxane, and Prostacyclin in Periodontal Tissues. J. Periodont. Res., 18:156-163, 1983.
33. EGG, D.: Concentrations of Prostaglandins D₂, E₂, PGF_{2α} in Synovial Fluid from Patients with Inflammatory Joint Disorders and Osteoarthritis. 2 Rheumatol, 43:89-96, 1984 (Kaynak 143'ten Alınmıştır).
34. FERMIN, A., CARRANZA, Jr., Dr. ODONT: Glickman's Clinical Periodontology. 7 th Edition. WB. Saunders Co., Philadelphia, 1990.
35. FERREIRA, S.H., NAKAMURA, M., CASTRO, M.: The Hyperalgesic Effects of Prostacyclin and Prostaglandin E₂. Prostaglandins, 16:31-

37, 1978.

36. FRUSTMAN, C., BERNICK, S., ALTRICH, D.: Differential Response Incident to Tooth Movement. *Am. J. Orthod.* 59(6): 600-608, 1971.
37. FRUSTMAN, L., BERNICK, S.: Clinical Consideration of the Periodontium. *Am. J. Orthod.*, 61:138-55, 1972.
38. FUSETTI, G: Tolerability of Nimesulide: Epidemiological data. *Drugs.*, 46(1):27-280, 1993.
39. GOLDHABER, P.: Tissue Culture of Bone as a Model System for Periodontal Research. *J. Dent. Res.*, 50:278, 1971.
40. GOLDHABER, P.: Bone Resorption in Tissue Culture and its Relevance to Periodontal Disease. *J. Am. Dent. Assoc.* 87:1027, 1973 (Kaynak 142'den Alınmıştır).
41. GOMES, B.C., HAUSMANN, E.: Prostaglandins: Bone-Resorption Stimulating Factors Released From Monkey Gingiva. *Calcif. Tissue Res.*, 19:285, 1976 (Kaynak 92'den Alınmıştır).
42. GOODSON, J.M.: Prostaglandin -Induced Resorption of the Rat Calvarium. *J. Dent. Res.*, 53: 670, 1974.
43. GOODSON, J.M., DEWHIRST, F.E.: Prostaglandin E Levels and Human Periodontal Disease. *Prostaglandins*, 6:81, 1974 (Kaynak 92'den Alınmıştır).
44. GOODSON, J.M., McCLATCHY, K., REVEL, C.: Prostaglandin-Induced Resorption of the Adult Rat Calvaria. *J. Dent. Res.*, 53:670-677, 1974.
45. GOODSON, J.M., TANNER, A.C.R., HAFFANJEE, A.: Patterns of

Progression and Regression of Advanced Destructive Periodontal Disease. J. Clin. Per., 9:472-481, 1982.

46. GOTTLIEB, B.: Some Orthodontic Problems in Histologic Illumination. Am. J. Orthod. Oral Surg., 32:113-133, 1946 (Kaynak 29'dan Alınmıştır).
47. GOTHLIN, G., ERICSON, J.L.E.: The Osteoclasts. Clin. Orthop., 120: 201-231, 1976.
48. GRIEVE, W. JOHNSON, G., MOORE, R., REINHARDT, A.: Prostaglandin E (PGE) and Interleukin-1 β (IL-1 β) Levels in Gingival Crevicular Fluid During Human Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 105:369-374, 1994.
49. GUYTON, A., HALL, J.: Tıbbi Fizyoloji. 9. Basım, Nobel Tıp Kitabevi, 1996.
50. HANCOCK, E.B., CRAY, R.J., O'LEARY, T.J.: The Relationship Between Gingival Crevicular Fluid and Gingival Inflammation. J. Periodent., 50:13, 1979.
51. HARRIS, M., GOLDHABER, P.: The Production of Bone Resorbing Factor by Dental Cysts in Vitro. J. Oral. Surg., 10:334, 1973.
52. HEIJL, L., RIFKIN, B.R., ZANDER, H.A.: Conversion of Chronic Gingivitis to Periodontitis in Squirrel Monkeys. J. Periodont. 47:710, 1976 (Kaynak 92'den Alınmıştır).
53. HIGGS, G.A., SALMON, J.A.: Prostacyclin in Inflammation. In: Vane, J.R., Bergstrom, S.: Prostacyclin, Raven Press, New York, 1979 (Kaynak 32'den Alınmıştır).
54. HIGGS, G.A., MONCADA, S.: Interactions of Arachidonate Products with Other Pain Mediators. In: Bonica, J.J., Lindblom, U.,

Iggo, A.: Advances in Pain Research and Therapy. Vol. 5. Raven Press., New York, 1983.

55. IŞİMER, A., PEKTAŞ, O., DİNÇTÜRK, M., COŞKUN, M., KARAEREM, H.: İskemik Kalp Hastalıklarında Koroner Dolaşımdaki Prostaglandin ve Tromboksan Düzeylerinin Tayini. GATA Bülteni, 28:871-883, 1986.
56. IŞİMER, A., PEKTAŞ, O., DİNÇTÜRK, M., KUMBAY, E., ARSLAN, M., KARAEREM, H.: İskemik Kalp Hastalığında Plazma Prostaglandin ve Tromboksan Düzeylerine Antiagregan İlaçların Etkisi. GATA Bülteni, 28:897-908, 1986.
57. IŞİMER, Y., IŞİMER, A., UZEL İ.: Osteoklast Aktivasyonuna Prostaglandin Etkileri. Türk Ortodonti Dergisi, 3(2):108-111, 1990.
58. IŞİMER, Y., UZEL, İ., IŞİMER, A.: Ratlarda Uygulanan Deneysel Ortodontik Diş Hareketlerinde Tromboksan (TxA₂)'ın Etkilerinin Araştırılması. Türk Ortodonti Dergisi, 1(2):236-244, 1988.
59. IŞİMER, Y., UZEL, İ., ÖZDOĞAN, A.: Osteoklast Aktivasyonuna Analjeziklerin Etkileri. Türk Ortodonti Dergisi, 2(1):131-137, 1989.
60. JONES, M.: An Investigation into the Initial Discomfort Caused by Placement of an Archwire. Eur. J. Orthod., 6:48-54, 1984.
61. KANAALP, O.S.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı, Ankara, 1992.
62. KANEHISA, J., HEERSCHKE, J.N.M.: Osteoclastic Bone Resorption: In Vitro Analysis of the Rate of Resorption and Migration of Individual Osteoclast. Bone., 9: 73-79, 1988.
63. KARADEDE, M.İ.: Düşük Doz Aspirinin Deneysel Ortodontik Diş Hareketleri Üzerine Olan Etkisinin Sıçanlarda İncelenmesi. Doktora

Tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, 1992.

64. KASONO, K., SATO, Y., TSUSHIMA, T., SHIZUMA, K.: Inhibitory Effect of Interleukin-4 of Osteoclast-Like Cell Formation in Mouse Bone Marrow Culture-Bone and Mineral, 21: 179-188, 1993.
65. KATZUNG, B., TREVOR, A.: Pharmacology. 3rd Edition, Longman group Ltd, London, 1993.
66. KHOUW, F.E., GOLDHABER, P.: Changes in Vasculature of the Periodontium Associated With Tooth Movement in the Rhesus Monkey and Dog. Arch. Oral. Biol., 15: 1125-1132, 1970.
67. KLEIN, D.C., RAISZ, L.G.: Prostaglandins: Stimulation of Bone Resorption in Tissue Culture. Endocrinology, 18:1436-40, 1970.
68. KOEFFLER, H.D., MUNDY, G.R., GOLDE, D.W.: Production of Bone Resorbing Activity in Poorly Differentiated Monocytic Malignancy. Cancer, 41:2438, 1978 (Kaynak 10'dan Alınmıştır).
69. KOKKINOS, P.P., SHAYE, R., ALAM, B.S., ALAM, S.Q.: Dietary Lipids, Prostaglandin E₂ Levels and Tooth Movement in Alveolar Bone of Rats. Calcif. Tiss. Int., 53: 333-337, 1993.
70. KVAM, E.: Cellular Dynamics on The Pressure Side of the Rat Periodontium Following Experimental Tooth Movement. J. Dent. Res., 80:369-383, 1972.
71. LECOMTE, B.: Treatment of Tendinitis and Bursitis: A Comparison of Nimesulide and Naproxen Sodium in A Double-Blind Paralell Trial. Eur. J. Rheum. Inf., 14(4):187-190, 1994.
72. LEE, J., KATAYAMA, S.: Inflammation and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. In: Smith, C., Reynond, A.: Textbook of Pharmacology 2nd Edition, W.B. Saunders Co. Sydney, 1992.

73. LEE, W.: Experimental Study of the Effect of Prostaglandin Administration of Tooth Movement-With Particular Emphasis of the Relation to the Method of PGE₁ Administration. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 98: 231-241, 1990.
74. LILJA, E., BJÖRMESTEDT, T.: Cellular Enzyme Activity Associated with Tissue Degradation Following Orthodontic Tooth Movement in Man. Scand. J. Dent. Res., 91:381-390, 1983 (Kaynak 123'dan Alınmıştır).
75. LÖE, H., HELM-PEDERSEN, P., JENSEN, S.B.: Experimental Gingivitis in Man. J. Periodontol., 36:117, 1965 (Kaynak 146'dan Alınmıştır).
76. LÖE, H., HELM-PEDERSEN, P.: Absence and Presence of Fluid From Normal and Inflamed Gingiva. Periodontics., 3:171, 1965 (Kaynak 146'dan Alınmıştır).
77. LYNCH, R.R., DAVIDOVITCH, Z.: Interleukin-1 β at Bone Resorption Sites: Localization During Tooth Movement in Vivo., J. Dent. Res., 67:147-4, 1988 (Kaynak 48'den Alınmıştır).
78. MAGNI, E.: Nimesulide: An Overwiev. Drug., 3(2):1-3, 1991.
79. MARKLUND, M., LERNER, U.H., PERSSON, M., RAMSJÖ, M.: Bradykinin and Thrombin Stimultes Release of Arachidonic Acid and Formation of Prostanoids in Human Periodontal Ligament Cells. Eur. J. Orthod., 16: 213-221, 1994.
80. MILVIO, C.: Treatment of Influenza Syndrome. Clin. Trials J., 22(1):111-117, 1985.
81. MINKIN, C., SHAPIRO, I.M.: Osteoclasts, Mononuclear Phagocytes and Physiological Bone Resorption. Calcif. Tissue. Int., 39: 357-359, 1986.

82. MOHAMMED, A.H., TATAKIS, D.N., DZIAK, R.: Leukotrienes in Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 95: 231-237, 1989.
83. MOSTAFA, Y., WEAKS, -DYBVING, M., OSDOBY, P.: Orchestration of Tooth Movement. Am. J. Orthod., 83(3): 245-250, 1983.
84. MURAD, F., BREWER, H.B.: Effect of Thyrocalciton on Adenosine 3'-5' -Cyclic Phosphate Formation by Rat Kidney and Bone. Proc. Natn. Acad. Sci., 65:446-453, 1970 (Kaynak 28'den Alınmıştır).
85. MYCEK, M., HARUEY, R., CHMPE, P.: Farmakoloji. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 1998.
86. NAKASHIMA, K., ROEHRICH, N. CIMASONI, 6.: Osteocalcin, Prostaglandin E₂ and Alkaline Phosphatase in Gingival Crevicular Fluid: Their Relations to Periodontal Status. J.Clin. Periodont., 21:327-333,1994.
87. NELSON, S.L., HYMD, B.A., PICKRUM, N.M.: Automated Enzyme Immunoassay to Measure Prostaglandin E₂ In Gingival Crevicular Fluid. J. Periodont. Res.: 27:143-148, 1992.
88. NGAN, P., KESS, B., WILSON, S.: Perception of Discomfort by Patients Undergoing Orthodontic Treatment. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 96:47-53, 1989.
89. NGAN, P., WILSON, S., SHANFELD. J., ANINI, H.: The Effect of Ibuprofen on the Level of Discomfort in Patients Undergoing Orthodontic Treatment. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 106:88-95, 1994.
90. NICHOLS, F.C.: Bone Imaging of Experimentally Induced Periodontal Disease: Effects of Indomethacin. J. Dent. Res., 58:1298, 1979 (abstract).

91. NIXON, C., KING, G.: Macrophage Chemotaxis in Experimental Tooth Movement in the Rat. *Arch. Oral Biol.*, 30(10): 739-743, 1985.
92. NYMAN, S., SCHROEDER, H., LINDHE, J.: Suppression of Inflammation and Bone Resorption by Indomethacin During Experimental Periodontitis in Dogs. *J. Periodont.*, 50(9): 450-461, 1979.
93. OFFENBACHER, S., FARR, D.H., GOODSON, J.M.: Measurement of Prostaglandin E in Crevicular Fluid. *J. Clin. Periodont.*, 8:359-367, 1981.
94. OFFENBACHER, S., JEEFCOAT, M.K., HOWEL, T.H., JOHNSON, H.G., HALL, C.M.: Indomethacin or Flurbiprofen Treatment of Periodontitis in Beagles: Effect on Crevicular Fluid Arachidonic Acid Metabolites Compared with Effect On Alveolar Bone Loss. *J. Periodont. Res.*, 23:134-138, 1988.
95. OFFENBACHER, S., JEEFCOAT, M.K., HOWELL, T.H., JOHNSON, H.G., HALL, C.M.: Effect of NSAID's on Beagle Crevicular Cyclooxygenase Metabolites and Periodontal Bone Loss. *J. Periodont. Res.*, 27:207-213, 1992.
96. OFFENBACHER, S., ODLE, B.M., GRAY, R.C., VAN DYKE, T.E.: Crevicular Fluid Prostaglandin E Levels as a Measure of the Periodontal Disease. *J. Periodont. Res.*, 19:1-13, 1984.
97. OFFENBACHER, S., ODLE, B.M., VAN DYKE, T.E.: The Use of Crevicular Fluid Prostaglandin E₂ Levels as a Predictor of Periodontal Attachment Loss. *J. Periodont. Res.*, 21:101-112, 1986.
98. OHM, K., ALBERS, H.K., LISBOA, B.P.: Measurement of Eight Prostaglandins in Human Gingival and Periodontal Disease Using

High Pressure Liquid Chromatography And Radyoimmunoassay. J. Periodont. Res., 19:501-511, 1984.

99. OLIVE, G., REY, E.: Effect of Age and Disease on the Pharmacokinetics of Nimesulide. Drugs., 46(1):73-78, 1993.
100. OPPENHEIM, A.: Tissue Changes, Particularly in the Bone, Incident to Tooth Movement. Am. J. Orthod., 3:113-132, 1911 (Kaynak 28'den Alınmıştır).
101. ORBAN, J.E., STALLARD, R.E.: Gingival Crevicular Fluid. A Reliable Predictor of Gingival Health. J. Periodontol., 40:231-239, 1969.
102. OTERO, R.L., PARODI, R.J., LIBIOS, A.M., CARANZA, J.R., CABRINI, R.L.: Histologic and Histometric Study of Bone Resorption After Tooth Movement in Rats. J. Periodont. Res., 8: 327-333, 1973
103. OZAKI, T., MIURA, F., SHIMIZU, M.: Collagenolytic Activity During Tooth Movement in Rabbit. Arch. Oral Biol., 16:1123-1126, 1971.
104. PAWLUK, R.J., BASSETT, C.A.L.: Electromechanical Factors in Healing Cortical Bone Defects: Calcif. Tissue Res., 4:130-131, 1970.
105. PROFFIT, W., FIELDS, H.W., ACKERMAN, J., THOMAS, P., TULLOC, J.F.: Contemporary Orthodontics, The C.V. Mosby Co., St Louis, Missouri, 1986.
106. RAISZ, L.G.: Complement-Dependent Stimulation of Prostaglandin Synthesis and Bone Resorption. Science, 185:789, 1974.
107. RAISZ, L.G., VANDERHOEK, J.Y., SIMMONS, H.A.: Prostaglandin Synthesis by Fetal Rat Bone in Vitro: Evidence For a Role of

Prostacyclin. Prostaglandins, 17:905-914, 1979 (Kaynak 32'den Alınmıştır).

108. REITAN, K.: Tissue Behavior During Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod., 46:881-900, 1960 (Kaynak 29'dan Alınmıştır).
109. ROBINSON, D.R.: Prostaglandin-Stimulation Bone Resorption by Rheumatoid Synovia. J. Clin. Invest., 56:1181, 1975.
110. RYGH, P.: Ultra Structural Changes in Pressure Zones of Human Periodontium Incident to Orthodontic Tooth Movement. Arch. Odontol. Scand., 31:109-122, 1973 (Kaynak 83'den Alınmıştır).
111. RYGH, P., BOWLING, K., HOVLANDSDAL, L., WILLIAMS, S.: Activation of the Vascular System: A Main Mediator of Periodontal Fiber Remodelling in Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthod., 89(6): 453-467, 1986.
112. RYGH, P., SEWING, K.A.: Erythrocytin Crystallization in Rat Molar Periodontium Incident to Tooth Movement. Scand. J. Dent. Res., 81:62-73, 1973 (Kaynak 29'dan Alınmıştır).
113. SAITO, S., NGAN, P., ROSOL, T., SAITO, M., SHIMIZU, H., SHINJO, N., SHANFEL, J., DAVIDOVITCH, Z.: Involvement of PGE Synthesis in the Effect of Intermittent Pressure and Interleukin-1 β on Bone Resorption. J. Dent. Res., 70(1): 27-33, 1991.
114. SAITO, S., NGAN, P., SAITO, M., SHANFERD, J.: Interactive Effects Between Cytokines on PGE Production by Human Periodontal Ligament Fibroblasts in Vitro. J. Dent. Res., 69(8): 1456-1462, 1990.
115. SAITO, S., YAMASAKI, K., YAMADA, S., MATSUMOTO, A., AKATSU, T., TAKAHASHI, N., SHIBASAKI, Y., SUDA, T.,

- FUKUHARA, T.: A Stable Analogue of Thromboxane A₂, 12-Methano Thromboxane A₂, Stimulates Bone Resorption in Vitro and Osteoclast-Like Cell Formation in Mouse Marrow Culture. *Bone and Mineral*, 12: 15-23, 1991.
116. SALZMANN, J.A.: *Orthodontics in Daily Practice*. J.B. Lippincott Co., Philadelphia. Toronto, 1974.
117. SANDY, J.R.: Tooth Eruption and Orthodontic Movement. *Br. Dent. J.*, 172:141-149, 1992.
118. SANDY, J.R., HARRIS, M.: Prostaglandins and Tooth Movement. *Eur. J. Orthod.*, 18: 331-352, 1984.
119. SCHWARTZ, A.M.: Tissue Changes Incident to Orthodontic Tooth Movement. *Int. J. Orthod.*, 18:331-352, 1982 (Kaynak 29'dan Alınmıştır).
120. SHAPIRO, L., GOLDMAN, H., BLOOM, A.: Sulcular Exudate Flow in Gingival Inflammation. *J. Periodontol.*, 50:301-312, 1979.
121. SMITH, B.: Prostaglandins and Related Eicosanoids. In: Palma, J., Gregoria, J.: *Basic Pharmacology in Medicine*. 3rd Edition. McGraw HRC Publ. Co., St Louis, Colorado. 1990.
122. SOMJEN, D., BINDERMAN, I., BERGER, E., HARRELK, A.: Bone Remodelling Induced by Physical Stress is Prostaglandin E₂ Mediated. *Biochim. Biophys. Acta.*, 627: 91-100, 1980
123. SORSA, T., INGMAN, T., MIKKONEN, T., SUOMALAINEN, L.M.: Characterization of Interstitial Collagenase in Gingival Crevicular Fluid During Orthodontic Tooth Movement in Man. In: Davidovitch, Z.: *The Biological Mechanism of Tooth Movement and Craniofacial Adaptation*, The Ohio State University College of Dentistry, Ohio,

USA, 1992..

124. STARK, T.M., SINCLAIR, P.M.: Effect of Pulsed Electromagnetic Fields on Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 91(1): 91-104, 1987.
125. STOREY, E.: The Nature of Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod., 63:292-314, 1973 (Kaynak 29'dan Alınmıştır).
126. SUTHERLAND, E. W., RALL, T.W.: The Relation of Adenosine-3'-5'-Phosphate and Other Hormones. Pharmacol. Rev., 12:265-299, 1960 (Kaynak 29'dan alınmıştır).
127. SUTHERLAND, E.W., OYE, H., BUTCHER, R.W.: The Action of Epinephrine and the Role of the Adenyl Cyclase System in Hormone Achen. Recent Prog. Horm. Res., 21:623-646, 1965 (Kaynak 29'dan Alınmıştır).
128. SUTTON, J.S., WEISS, L.: Ultrastructure of Giant Cell Tumors of Bone. Human Pathol. 3:569, 1972 (Kaynak 10'dan Alınmıştır).
129. TAKIMATO, K., ONISHI, K., NAKAWA, H.: Change of Alkaline Phosphatase Activity in Alveolar Bone During the Experimental Tooth Movement. J. Jap. Orthod. Soc., 24:182-186, 1965 (Kaynak 29'dan Alınmıştır).
130. TASHJIAN, A.H.: Evidence That the Bone Resorption Stimulating Factor Produced by Mouse Fibrosarcoma Cells is Prostaglandin E₂. J. Exp. Med., 136:1329, 1972 (Kaynak 142'den Alınmıştır).
131. TELFERD, I.R., BRIDGEMAN, C.F.: Introduction to Functional Histology. New York, Harper and Row Publishers, 1989.
132. TOGNELLA, S.: Nimesulide: New Clinical Opportunities. Drugs.,

46(1):275-276, 1993.

133. UEMATSU, S., MOGI, M., DEGUCHI, T.: Interleukin (IL)-1 beta, IL-6, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Epidermal Growth Factor, and Beta 2-Microglobulin Levels are Elevated in Gingival Crevicular Fluid During Human Orthodontic Tooth Movement. *J. Dent. Res.*, 75(1):562-567, 1996.
134. UEMATSU, S., MOGI, M., DEGUCHI, T.: Increase of Transforming Growth Factor-Beta 1 in Gingival Crevicular Fluid During Human Orthodontic Tooth Movement. *Arch. Oral. Biol.*, 41(11):1091-1095, 1996.
135. VANE, J.R.: Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs. *Nature. New Biology*, 231:232-235, 1971 (Kaynak 97'den Alınmıştır).
136. VANE, J.R.: Pain in Inflammation: An Introduction. In: Bonica, J.J., Lindblom, U., Iggo, A.: *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 5. Raven Press., New York, 1983.
137. VANE, S.J.: Improved Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs: COX-2 Enzyme Inhibitors. *Proceeding of a Conferance, Regent's College, London*, 1995.
138. VAN EULER, U.S.: On the Specific Vazodilating and Pain Muscle Stimulating Substances From Accessory Genital Glands in Man and Certain Animals. *J. Physiol.*, 88:213-219, 1936 (Kaynak 59'dan Alınmıştır).
139. WEAKS-DYBVIING, M.: The Effect of Indomethacin on Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 17:90, 1982.

140. WEAKS-DYBVING, M., SANAVI, F., ZANDER, H.: The Effect of Indomethacin of Alveolar Bone Loss In Experimental Periodontitis. *J. Periodont. Res.*, 17:90-100, 1982.
141. WHITE, L.W.: Pain and Cooperation in Orthodontic Treatment. *J. Clin. Orthod.*, 18:572-5, 1984.
142. WILLIAMS, R.: Future Directions in Antiinflammatory Therapy. In: Goldman, H., Cohen, W.: *Cotemporary Periodontics*, CV. Mosby Co., St Louis, Missouri, 1990.
143. WITTENBERG, R.H., ROLAND, E., WILLBURGER, S., BERNHARD, A.: In Vitro Release of Prostaglandins and Leukotrienes from Sinovial Tissue, Cartilage and Bone in Degenerative Joint Disease. *Arthritis and Rheumatism*, 36(10):1444-1450, 1993.
144. WONG, A., REYNOLDS, E., WEST V.: The Effect of Acetylsalicylic Acid on Orthodontic Tooth Movement in the Guinea pig. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, 102:360-5, 1992.
145. YAMAMATO, T.T., KAWAKAMI, M., KOBAYASHI, Y., YAMASHIRO, T., SAKUDA, M.: The Effect of Local Application of 1,25-Dihydroxycholecalciferol on Osteoclast Numbers in Orthodontically Treated Rats. *J. Dent. Res.*, 71(1): 53-59, 1992.
146. YAMALIK, N.: Jüvenil Periodontitis, Hızlı İlerleyen Periodontitis ve Erişkin Periodontitisli Hastalarda Cep Sıvısı, Salya, Serum Alkalen Fosfataz ve Pseudokolinesteraz Enzim Aktivite Düzeylerinin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1989.
147. YAMASAKI, K.: The Role of Cyclic AMP, Calcium and

Prostaglandins in the Induction of Osteoclastic Bone Resorption Associated with Experimental Tooth Movement. J. Dent. Res., 62(8):877-881, 1983.

148. YAMASAKI, K., FUKUHARA, I.: Behavior of Mast Cells in Periodontal Ligament Associated with Experimental Tooth Movement in Rats. J. Dent. Res., 61(12): 1447-1450, 1982.
149. YAMASAKI, K., SHIBATA, Y., FUKUHARA, T.: The Effect of Prostaglandins on Experimental Tooth Movement in Monkeys (Macaca Fuscata). J. Dent. Res., 61(12): 1444-1446, 1982.
150. YAMASAKI, K., SHIBATA, Y., IMAI, S., TANI, Y., SHIBASAKI, Y., FUKUHARA, T.: Clinical Application of Prostaglandin E₁ (PGE₁) Upon Orthodontic Tooth Movement. Am. J. Orthod., 85(6): 508-518, 1984.
151. YAVUZYILMAZ, E., YAMALIK, N., BULUT, Ş., ÖZEN, S., ERSOY, F., SAATÇI, Ü: The Gingival Cervicular Fluid Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α Levels in Patients with Rapidly Progressive Periodontitis. Aust. Dent. J., 40(1):46-9, 1995.
152. ZENGO, A.N., PAWLUK, R.J., BASSETT, C.A.L.: Stress-Induced Bioelectric Potentials in the Dentoalveolar Complex. Am. J. Orthod., 74:17-27, 1973.
153. ZURIER, R.B.: Prostaglandin Release From Human Polymorphonuclear Leucocytes. Adv. Prostagl. Thrombox. Res., 2:815, 1976 (Kaynak 92'den Alınmıştır).