

## ORTODONTİK DİŞ HAREKETİNDE SİTOKİNLERİN ROLÜ

Dr.Emel SARI \*

Yrd.Doç.Dr.Erol AKIN\*\*

Eralp ULUSOY\*\*\*

**ÖZET:** Bu derlemenin amacı, ortodontik tedavi sırasında dişlere uygulanan kuvvetler neticesinde kemik dokuda meydana gelen appozisyon ve rezorpsiyon olaylarını yöneten biyokimyasal faktörlerden olan sitokinlerin incelenmesidir.

**Anahtar Sözcükler:** Sitokin, Ortodontik diş hareketi

**SUMMARY: THE ROLE OF CYTOKINES IN ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT.** Aim of this review is to evaluate the cytokines which is one of the biochemical factors responsible for the apposition and resorption mechanisms occurring in the bone as a result of orthodontic forces during orthodontic treatment.

**Key Words:** cytokine, orthodontic tooth movement

Ortodontik tedavi ile ilgili olarak iki esas biyolojik mekanizmadan bahsedilir. Bunlardan birincisi, kraniyofasiyal iskeletin büyümesi, diğeri ise diş hareketine yerel dokuların cevabıdır. Periodontal ligament (PDL), diş kökünü alveoler kemiğe bağlayan yumuşak doku matriksi olup; kan damarları, sinir uçları, fibroblastlar ve kök hücrelerin birleşiminden meydana gelir. Bir bağlantı görevi yapan PDL, hücreler, damarlar ve hücrelerarası yapılardan oluşan bir sıvıdır. Bu sıvı sadece basınçla hareket eden hareketsiz bir jel yapısındadır. Zayıf bir bariyer olan epitelyal ataçman yardımıyla diş eti cep sıvısından ayrılan PDL, dentinine bileşiminde servikal bölgede sonlanır (1).

\*Kasımpaşa Deniz Hastanesi Diş Servisi

\*\*GATA Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Ortodonti AD

\*\*\*GATA Kardiyoloji AD

Dişler üzerine ortodontik kuvvet uygulandığında PDL ve alveoler kemik yapısındaki sıvılar doku dışına veya içine yayılarak hücrelerin ve matriksin yapısında değişikliklerle beraber sinir uçlarının uyarılmasına sebep olurlar. Sinir uçlarının uyarılmalarıyla bu ileti, kan damarları duvarındaki hedef hücreleri hareketlendirir. Endotelial hücrelerde faaliyet gösteren bu nörotransmitterlere cevap olarak hızlı bir vazodilatasyon, damarlardan dışarı plazma ve hücre çıkışı gözlenir. Bu plazma çıkışı gerilmiş olan PDL'de prostaglandin konsantrasyonunu artırarak kemikte remodeling ve kısmen de rezorpsiyona sebep olur. Bunun yanı sıra PDL kapillerinin dışına göç eden lökositler, çeşitli sitokinleri üreterek PDL fibroblastlarını ve alveoler kemikteki hedef hücreleri aktive ederler. Bu lökositler PDL'de başlangıçta akut daha sonra kronik enflamasyonun meydana gelmesine sebep olurlar. Diğer taraftan gingival fibroblastlar ve kemik hücreleri, uygulanan mekanik kuvvetlere biyokimyasal bir cevap vererek ikincil ulak olarak tanınan kalsiyum iyonlarının, adenosin 3'-5' monofosfat (siklik AMP, cAMP) ve guanosin 3'-5' monofosfat (siklik GMP, cGMP) artışına sebep olur. Böylece hücre aktivitesi ve hücre hareketliliğinde artış gözlenir (Şekil-1) (2).

### SİTOKİNLER:

Ortodontik diş hareketinin başlangıcı, periodontal vazodilatasyon ile beraber kapillerlerden lökositlerin çıkışıyla karakterize akut enflamatuvar bir olaydır. Sitokinler, mononükleer hücrelerden salınan yerel biokimyasal mediatörler olup, doğrudan yada dolaylı olarak kemik hücrelerini etkilemektedirler (3). Sitokinlerin ortak özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (kitap 4):

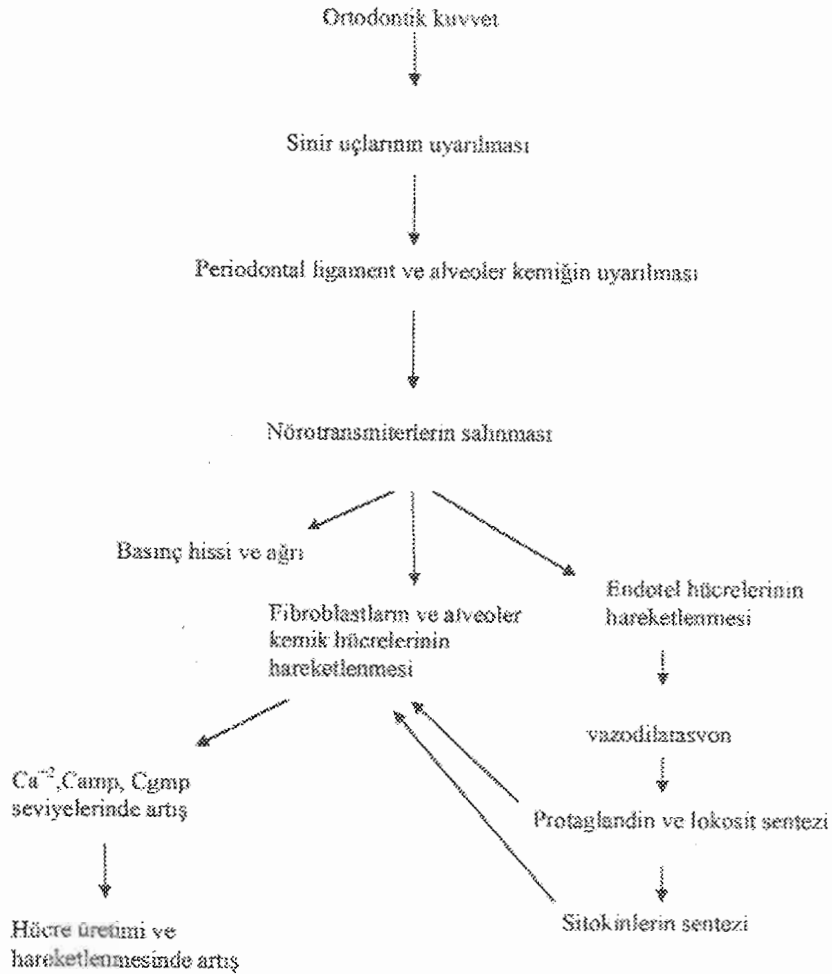
- Sitokinlerin çoğu basit polipeptid veya glikoprotein yapıdadır.

- Sitokinlerin normalde üretimleri düşük miktardadır veya hiç yoktur. Üretim kopyalama veya dönüşüm seviyesinde stimülasyona neden olan çeşitli düzenlemelerle olmaktadır.
- Sitokin üretimi geçicidir ve dar bir alanı etkilemektedir (tipik hareket otokrin veya parakrindir, endokrin değildir).
- Sitokinler özel yüksek afiniteli hücre yüzey reseptörlerine tutunarak etki kazanırlar.

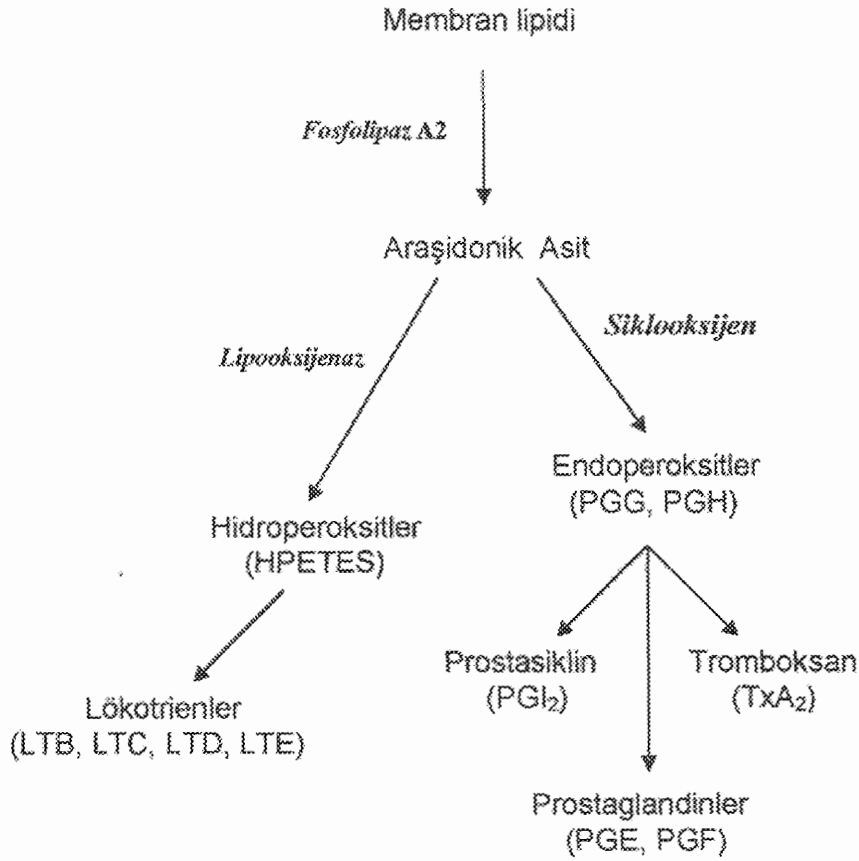
Günümüzde bilinen 50'nin üzerinde sitokin vardır. Bunlar arasında interlekinler, interferonlar, kemotaktik faktörler, tümör nekrozis faktörler, koloni uyarıcı faktör-

ler ve büyüme faktörleri sayılabilir. Bu sayılan sitokinlerin hepsi fibroblastlar ve osteoblastlardan olduğu gibi, lökositlerden de kaynaklanabilir. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda, bu sitokinlerden özellikle interlekin 1 $\alpha$  ve 1 $\beta$  (IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ), IL-2, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\gamma$ ) ve interferon gamma'nın (IFN- $\gamma$ ) kemik yapımında önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (2).

İnterlekin-1, bir monosit/makrofaj ürünü olup, fibroblastların çoğalmalarına, kemik yıkımına ve kırık dokularının küçülmesine sebep olur. IL-1, sinoviyal hücrelerden, fibroblastlardan ve diğer bir çok hücrelerden prostaglandinlerin (PG) ve kollajenazların salınımına sebep olurken aynı zamanda nötrofil



Şekil-1. Ortodontik kuvvet sonrasında, periodontal ligament fibroblastlarının ve alveoler kemik hücrelerinin aktivasyonunun sinir sistemiyle ilişkisini gösteren şematik model (3).



Şekil-2: Eikozanoidlerin sentezi (15).

sekresyonunu uyarır. Yapılan çalışmalarda kronik periodontitisli hastaların cep sıvılarında; sağlıklı olan bireylere göre daha yüksek oranda IL-1 bulunmuştur (2, 3).

İnterlökin'in, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki tipi mevcuttur. Her ikisi de kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynamakla birlikte, IL-1 $\beta$  daha etkilidir. İn vitro çalışmalarda osteoklast aktive edici faktör (OAF)'ün, IL-1 $\beta$ 'nın bir sinonimi olup monosit/makrofaj hücreleri tarafından üretildiği tesbit edilmiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışmada OAF'nin, cAMP birikimini stimüle ettiği gösterilmiştir (3, 5). Dewhirst ve ark. (6) ratlarda IL-1 ve paratroid hormonun çok düşük dozlarda yaygın kemik rezorpsiyonuna sebep olduklarını bildirmişlerdir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , paratroid hormon üzerine sinerjist etkilidir.

Mineralize dokuların hücrelerini etkileyen IL-1'den başka diğer sitokinler de mevcuttur. Bunlardan özellikle periodontal ve enflamatuvar yanıtta ve diş hareketinde etkili olanlardan;

**IFN- $\gamma$ :** ELİZA immunolojik testlerinin günümüzde sık kullanılmasıyla tespit edilen ve diş eti cep sıvısında patogeneizde önemli rol oynayan diğer bir sitokin de IFN- $\gamma$ 'dur. IFN- $\gamma$ , daha çok lenfositler tarafından üretilip; IL-1'in kemik rezorpsiyonu etkisini inhibe ederler (3). Bundan dolayı immün reaksiyonlarda ve iltihabi olaylarda önemli bir regülatör görevleri vardır. Aktif periodontal hastalıklarda cep sıvısındaki IFN- $\gamma$  konsantrasyonu düşük bulunmuştur (7).

**TNF- $\alpha$ :** Cep sıvısında bulunan diğer bir sitokin de TNF- $\alpha$ 'dır. TNF- $\alpha$ , monosit hücrelerinde üretilip, kemik

rezorpsiyonunu başlatan ilk sitokindir. IL-1 üretimine sebep olduğu düşünülen TNF- $\alpha$ , PGE2 ve kollegenaz üretimini ve osteoklast sayısını artırarak kemik rezorpsiyonunu stimüle eder (Şekil 1) (3).

Lowney ve ark. (1) yaptıkları bir çalışmada, ortodontik kuvvet uyguladıkları 20 hastadan cep sıvısı alarak, TNF- $\alpha$  düzeylerini incelemişlerdir. Cep sıvısı örnekleri, ortodontik kuvvet uygulamadan önce ve uygulandıktan sonra alınarak, ELİZA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Kuvvet uygulandıktan sonra basınç altındaki periodontal ligament bölgesinde daha fazla miktarda TNF- $\alpha$  saptanmıştır. Serumda yapılan çalışmalarda ise TNF- $\alpha$  konsantrasyonları düşük bulunmuştur. Bu bulgu TNF- $\alpha$ 'nın yerel olarak salındığını göstermektedir (7).

Erişkin periodontitisli hastaların cep sıvılarındaki IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri indirekt immunofloresan'la araştırılmış, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  hastalıklı bölgelerde yüksek bulunurken, IL-1 $\alpha$  dokuda çok az miktarda gözlenmiştir. Bu bulgular periodontal hastalıkların patogenezinde IL-1 $\beta$ 'nin diğerlerine göre daha önemli bir sitokin olduğunu göstermektedir (7).

**Prostaglandinler:** Son yıllarda prostaglandinlerin (PG) organizmadaki rolünün anlaşılmasıyla, ortodontik diş hareketlerinde PG'lerin etkileri araştırılmaya başlanmıştır (8-10). Yağ asitlerinden olan eikozanoidler hücre membranlarında üretilirler ve biyolojik sistemde önemli bir yer tutarlar. Başlıca eikozanoidler prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksan ve lökotrienlerdir. Tüm hücreler tarafından üretilen eikozanoidler genellikle ilgili dokuda aktive olduktan sonra çok hızlı metabolize edilirler. Bu nedenle kan dolaşımında büyük miktarda bulunmazlar (11,12). 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 (10,13-15) (Şekil-2). Günümüzde iki siklooksijenaz (COX) tipi belirlenmiştir; bunlar COX-1 ve COX-2 olup, enflamatuvar olaylarda rol oynarlar(17).

Prostasiklinler, tromboksanlar ve prostaglandinler, araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla sentez

edilirken; lökotrienler, hidroperoksit eikozatetranoik asit (HPETES) ve hidroksieikozatetranoik asit (HETES)'den, lipooksijenaz yoluyla sentez edilirler. 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 (12).

Araşidonik asit, trombositlerde tromboksan sentetaz ile tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)'ye ve damar endotelinde, prostasiklin sentetaz ile PGI<sub>2</sub>'ye çevrilir. PGI<sub>2</sub>, damar geçirgenliğini artırarak, vazodilatasyon ve ağrıya sebep olur. Ayrıca PGI<sub>2</sub>'nin iltihabi eksuda oluşumuna sebep olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (18). PGI'lerin kemik yıkımını stimüle ettiği bir çok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (14,17,19-24).

Tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ise makrofajlar ve trombositlerle (platelet'ler) birlikte çeşitli hücrelerden sentez edilebilmektedir. TxA<sub>2</sub>, trombosit kümeleşmesini ve adezyonunu stimüle ederken aynı zamanda, vazokonstriksiyona da sebep olmaktadır. Ancak prostasiklinler, tromboksan A<sub>2</sub>'nin aksine trombosit kümeleşmesini ve damar duvarlarına trombosit bağlantısını engellerler (13).

Prostaglandinlerden PGI<sub>2</sub> ve TxA<sub>2</sub>, kardiovasküler sistemde önemli rol oynamaktadırlar. Fizyolojik olarak, TxA<sub>2</sub>'nin antogonisti olan PGI<sub>2</sub>, damar düz kaslarının gevşemesine sebep olarak, trombositlerin adhezyon ve agregasyonunu önleyen, en kuvvetli endojen inhibitördür. Karşıt kuvvetler arasındaki denge sayesinde kardiovasküler hemostazın devamlılığı sağlanır. Kronik ve yaygın bir lezyon, bu dengenin önemli oranda değişmesine neden olur. PGI<sub>2</sub> yapımı yetersizleşir, trombositlerdeki TxA<sub>2</sub>'nin etkisi artar ve lezyonun bulunduğu bölgede agregasyon oluşur. Böylece lokal damar spazmıyla beraber, doku oksijenlenmesinde ve kan akımında bozulma gözlenir (25).

Lipooksijenaz senteziyle ortama çıkan lökotrienler, özellikle de LTB<sub>4</sub> ve 5-HETE, hücreler arası kalsiyum iyonlarının mobilizasyonunu artırırken, prostaglandinler de kalsiyum iyonlarına karşı hücre membran geçişini artırmaktadır (16,26). Mohammed ve ark. (26),

lökotrienlerin ortodontik diş hareketi üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla 122 rat' ta lökotrien inhibitörü olan AA861 uygulamışlar; lökotrienlerin inhibe edildiğini, prostaglandin üretiminin azaldığını ve ortodontik diş hareketinde azalma meydana geldiğini gözlemişlerdir.

Prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler, herbir eikozanoid için spesifik olan membran bağlayıcı reseptörlere bağlanarak, düz kaslar ve diğer hücreler üzerinde etkilerini gösterirler. Farklı hücrelerde PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub>, LTB<sub>4</sub>, ve LTD<sub>4</sub> gibi spesifik reseptörler vardır. Bu eikozanoidler, hücrede cAMP, cGMP ve hücre içi kalsiyum iyonlarının artışına sebep olurlar. Örneğin; PGE<sub>1</sub>, PGD<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>, siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışıyla trombosit agrenasyonunu inhibe ederken, PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> ve TxA<sub>2</sub>, hücre içi kalsiyum artışıyla trombosit agregasyonu yaparlar (14,19,27,28).

Günümüzde lökotrienlerin rolü tam olarak bilinmese de, prostaglandinlerin rolü kanıtlanmıştır. Prostaglandinler, Crunkhorn ve Willis (29)'e göre, vazodilatasyona; Dewhirst ve ark. (14), Offenbacher ve ark. (16), Klein ve Raisz (21), Goodson ve ark. (30), Vane (31) ve Goodson ve ark. (20)'a göre de kemik yıkımına sebep olan önemli mediatörlerdir. Ayrıca PGE<sub>2</sub>, iltihabi dokularda bulunan, nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller, bazofiller, osteoklastlar ve lenfositlerin önemli bir araşidonik asit metabolitidir (16).

Prostaglandin E ve F serisi ile prostasiklin kemik yapımıyla ilgilidir. Arnet (30), prostaglandin aktivasyonunun kompleks bir yapı sergilediğini, bir yandan kemik yıkımını stimüle ederken, diğer yandan kemik formasyonunu stimüle ettiğini belirtmiştir. PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> 'in kemik yıkımı ve yapımının lokal ürünleri olduğu ve rezorptif etkilerinin cAMP'den kaynaklandığı belirtilmektedir (33-35).

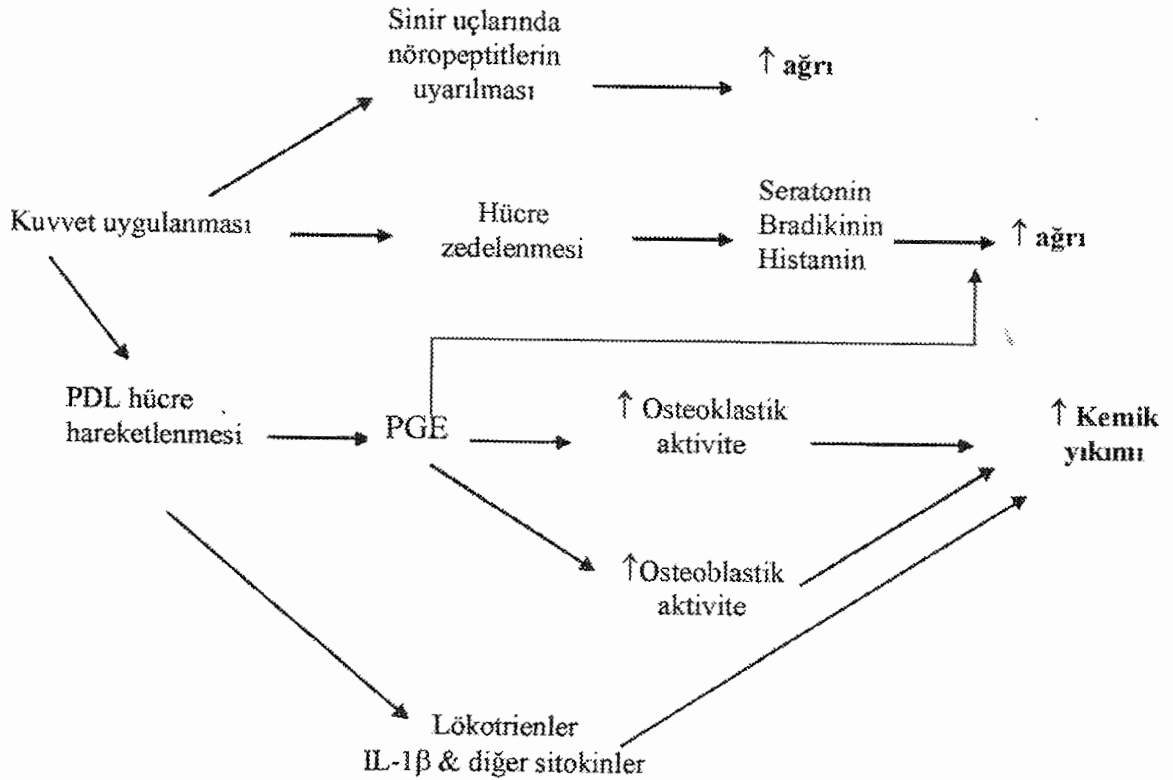
1970'lerin başından beri prostaglandinlerin, enflamasyonun oluşumuna aracılık ettiği şeklinde şekilde görüşler bildirilmiştir. Özellikle periodontologlar, lokal kemik yıkımını araştırmışlar ve osteolitik hastalıklardaki kemik yıkım mediatörlerinin periodontitisteki kemik yıkım mediatörlerine benzer olduğunu göstermişlerdir. İlk kez 1971'de Goldhaber (36) ratlarda yaptığı çalışmada prostaglandinlerin kemik yıkımını stimüle

ettiğini bildirmiştir. Klein ve Raisz (21) ve Lee (37) ise kemik yıkımında etkili mediatörlerin sadece PGE'ler olmadığını; sitokinler, lökotrienler ve gelişim faktörü gibi enflamatuvar mediatörlerin de bu olayda rol oynadığını göstermişlerdir.

Kemik yıkımında ve yapımında etkili olan prostaglandinlerin aynı zamanda; ağrı mediatörü olarak görev yaptıkları, ağrı fibrillerini uyararak kızarıklık, ödem ve ateşe sebep oldukları bilinmektedir (38-41). Ngan ve ark. (42), Ferreira ve ark. (38) ve Higgs ve Moncada (39), ağrı stimulusunun geçişini arttıran prostaglandinlerin, aynı zamanda histamin, bradikinin, serotonin ve asetilkolin gibi biyolojik amin ve peptidlerin zararlı etkilerini de arttırdığını ve hiperaljeziye sebep olduğunu göstermişlerdir (Şekil-3) (42).

Sarı ve ark. (43), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan olan asetilsalisilik asid ve rofekoksibin, ortodontik diş hareketi sırasında, cep sıvısındaki PGE<sub>2</sub> seviyesini inceledikleri bir çalışmada, kuvvet uygulandıktan sonraki 24 ve 48. saatlerde, diş hareket hızının artışına paralel olarak cep sıvısındaki PGE<sub>2</sub> düzeylerinde yükselme olduğu tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmada, bir COX<sub>2</sub> inhibitörü olan rofekoksibin PGE<sub>2</sub> miktarını, COX<sub>1</sub> inhibitörü olan aspirine göre daha az düşürdüğü ve hastaların ağrı şikayetlerini dindirirken diş hareket hızını etkilemediği ortaya konmuştur.

Sitokinlerin PGE üzerine etkileri: IL1 ve TNF-<sub>α</sub> birbirleri üzerine sinerjistik etki göstererek, PGE<sub>2</sub> 'nin üretimini ve kemik rezorpsiyonunu başlattığı gösterilmiştir. Ayrıca bu iki sitokin, fosfolipid metabolizmasını, prostasiklin sentezini ve hematopoietik büyüme faktörü sentezini düzenler ve ateşe sebep olur. TNF-<sub>α</sub> ve IFN-<sub>γ</sub> da bazı fonksiyonel aktiviteleri paylaşırlar. Bu her iki sitokin polimorf nüveli nötrofil fonksiyonunu aktive ederler. IFN-<sub>γ</sub>, α-IFN'nun (TNF üretimini etkilemez) aksine periferik kan monositlerinden TNF üretimini stimüle eder. Bununla beraber IFN-<sub>γ</sub>'nun, özellikle PGE<sub>2</sub> sentezi ve kemik rezorpsiyonuyla ilgili, belirli inflamatuvar reaksiyonları baskıladığı gösterilmiştir. Ancak farklı hücre tiplerine farklı etki göstermekte, monosit hücreleri tarafından üretilen PGE üretimini stimüle eden IL-1<sub>β</sub>'yi baskımlarken, fibroblastlar tarafından üretilen PGE'yi etkilememektedir (43).



Şekil-3: Prostaglandin E'nin ağrıyı stimüle etmesi ve ortodontik diş hareketi (44).

Günümüzde, sitokinlerin fibroblastlar tarafından üretilen PGE üzerine etkileri tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak interlekin-1'in, fosfolipaz-A<sub>2</sub> enzimi yardımıyla, fosfolipidlerden araşidonik asit salınımıyla fibroblastlarda araşidonik asit metabolizmasını aktive ederek, siklooksijenaz yolu ile PG salınımı yaptığı gösterilmiştir. (44). Yine benzer şekilde bu dört sitokinin, 'ikincil ulak' olarak cAMP'nin de üretimini artırdığı gösterilmiştir (35). Ancak cAMP seviyesinin yükselmesi PGE sentezine bağlıdır. Saito ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada sitokinlerin, PGE ve cAMP üretimini artırdığını belirterek, bu etkiyi şu şekilde değerlendirmişlerdir: IL-1 $\beta$  > IL-1 $\alpha$  > TNF- $\alpha$  > IFN- $\gamma$  (45).

Sonuç olarak günümüzde kullanılan hassas immünolojik metodların kullanımıyla (ELİZA, RIA, HLCP) IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve prostaglandinlerin cep sıvısındaki değişik biyolojik aktiviteleri ve ortodontik diş hareketindeki rolleri gösterilebilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Lowney JJ, Norton LA, Shafer DM, Rossomando EF. Orthodontic Forces Increase Tumor Necrosis Factor Alpha in the Human Gingival Sulcus. Am J Orthod Dentofac Orthop, 108(5):519-24, 1995.
2. Grieve WG, 3rd Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM. Prostaglandin E (PGE) and Interleukin-1b (IL-1b) Levels In Gingival Crevicular Fluid During Human Orthodontic Tooth Movement. Am J Orthod Dentofac Orthop, 105:369-374, 1994.
3. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfield JL. Neurotransmitters, Cytokines And The Control Of Alveolar Bone Remodeling In Orthodontics. Dent Clin North Am, 32:411-435, 1988.
4. Thomson AW, Lotze MT. The Cytokine Handbook. Vol. 1., Academic Press, Fourth Edition, North Yorkshire, p.6, 2003.
5. Luben RA, Chen MC, Rosen DM, Mohler MA. Effects Of Osteoclast Activating Factor From Human Lymphocytes On Cyclic Amp Concentrations In Isolated Mouse Bone And Bone Cells. Calcif Tissue Int, Aug 28(1):23-32, 1979.

6. Dewhirst FE. 6-Keto-Prostaglandin E1-Stimulated Bone Resorption In Organ Culture. *Calcif Tissue Int*, 36:380-83,1984.
7. Bulut Ş. Juvenil Ve Hızlı İlerleyen Periodontitisli Hastaların Cep Sıvısı Örneklerinde İnterlökin 1 Beta (Il-1b) Düzeylerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Ankara, 1995.
8. Cimasoni G. The Crevicular Fluid. In: Myers, M.: Monographs In Oral Science. Vol. 3., San Francisco, 1974.
9. Işimer Y, Uzel İ, Özdoğan A. Osteoklast Aktivasyonuna Analjeziklerin Etkileri. *Türk Ortodonti Dergisi*, 2(1):131-137, 1989.
10. Katzung B, Trevor A. Pharmacology. 3rd Edition, Longman Group Ltd, London, 1993.
11. White LW. Pain And Cooperation In Orthodontic Treatment. *J Clin Orthod*, 18:572-5, 1984.
12. Hirsh J, Salzman EW, Harker L, Fuster V, Dalen JE, Cairns VA, Collins R. Aspirin And Other Platelet Active Drugs Relationship Among Dose, Effectiveness and Side Effects. *Chest*, 95(2): 12S-18S, 1989.
13. Smith B. Prostaglandins And Related Eicosanoids. In: Palma, J., Gregoria, J.: Basic Pharmacology In Medicine. 3rd Edition. Mc Grow Hrc Publ. Co., St Louis, Colorado. 1990.
14. Dewhirst FE, Moss DE, Offenbacher S, Goodson JM. Levels Of Prostaglandin E2, Thromboxane, And Prostacyclin In Periodontal Tissues. *J Periodont Res*, 18:156-163, 1983.
15. 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.
16. Offenbacher S, Odle BM, Gray RC, Van Dyke TE. Crevicular Fluid Prostaglandin E Levels As A Measure Of The Periodontal Disease Status of Adult and Juvenile Periodontitis Patients. *J Periodont Res*, 19:1-13, 1984.
17. Wittenberg RH, Willburger S, Kleemeyer KS, Peskar, A. In Vitro Release Of Prostaglandins And Leukotrienes From Sinovial Tissue, Cartilage And Bone In Degenerative Joint Diseases. *Arthritis And Rheumatism*, 36(10):1444-1450, 1993.
18. Mycek M, Haruey R, Chmpe P. Farmakoloji. 2. Baskı, Nobel Tip Kitabevi, 1998.
19. Davidovitch Z, Shanfeld JL. Cyclic AMP Levels In Alveolar Bone Of Orthodontically - Treated Cats. *Arch Oral Biol*, 20:567-574, 1975.
20. Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Soransky SS. Patterns Of Progression And Regression Of Advanced Destructive Periodontal Disease. *J Clin Per*, 9:472-481, 1982.
21. Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: Stimulation Of Bone Resorption In Tissue Culture. *Endocrinology*, 18:1436-40, 1970.
22. Raisz LG, Sandberg AC, Goodson JM, Simmons HA, Mergenhausen SE. Complement-Dependent Stimulation Of Prostaglandin Synthesis And Bone Resorption. *Science*, 185:789-91, 1974.
23. Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The Use Of Crevicular Fluid Prostaglandin E2 Levels As A Predictor Of Periodontal Attachment Loss. *J Periodont Res*, 21:101-112, 1986.
24. Gürton AU, Akın E, Sağdıç D, Ölmez H. Effects of PGI2 and TxA2 Analogs and Inhibitors in Orthodontic Tooth Movement. *Angle Orthod*. 74:526-32, 2004.
25. Pektaş O, Dinçtürk M, Işimer A, Coşkun M. İskemik Kalp Hastalıklarında Koroner Dolaşımdaki Prostaglandin Ve Tromboksan Düzeylerinin Tayini. *Gata Bülteni* 28:871-883, 1986.
26. Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R: Leukotrienes In Orthodontic Tooth Movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 95: 231-237, 1989.
27. Goodson JM. Prostaglandin -Induced Resorption Of The Rat Calvarium. *J. Dent. Res.*, 53: 670, 1974.
28. 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.
29. Crunkhorn P, Willis AL. Actions And Interactions Of Prostaglandins Administered Intradermally In Rat And Man. *Brit J Pharma*, 36:216-217, 1969.
30. Goodson JM, Mcclatchy K, Revel C. Prostaglandin-Induced Resorption Of The Adult Rat Calvaria. *J Dent Res*, 53:670-677, 1974.
31. Vane JR. Pain In Inflammation: An Introduction. In: Bonica JJ, Lindblom U, Iggo A. *Advances In Pain Research And Therapy*. Vol. 5. Raven Press., New York, 1983
32. Arnett TR. Update On Bone Cell Biology. *Eur J Orthod*, 12:81-90, 1990.
33. Brudvik P, Rygh P. Root Resorption After Local Injection Of Prostaglandin E2 During Experimental Tooth Movement. *Eur J Orthod*, 13: 255-26, 1991.
34. Sandy JR, Harris M. Prostaglandins And Tooth Movement. *Eur J Orthod*, 6(3):175-82, 1984.
35. Somjen D, Binderman I, Berger E, Harrell A. Bone Remodelling Induced By Physical Stress Is Prostaglandin E2 Mediated *Biochim Biophys Acta*, 627: 91-100, 1980.
36. Goldhaber P. Tissue Culture Of Bone As A Model System

For Periodontal Research. J Dent Res, 50:287, 1971.

37. Lee WC. Experimental Study Of The Effect Of Prostaglandin Administration On Tooth Movement-With Particular Emphasis Of The Relationship To The Method Of Pge1 Administration. Am J Orthod Dentofac Orthop, 98(3): 231-241, 1990.

38. Ferreira SH, Nakamura M, de Abreu Castro MS. The Hyperalgesic Effects Of Prostacyclin And Prostaglandin E2. Prostaglandins, 16:31-37, 1978.

39. Higgs GA, 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.

40. Jones ML. An Investigation Into The Initial Discomfort Caused By Placement Of An Archwire. Eur J Orthod, 6(1):48-54, 1984.

41. Ngan P, Wilson S, Shanfeld J, Amini H. The Effect Of Ibuprofen On The Level Of Discomfort In Patients Undergoing Orthodontic Treatment. Am J Orthod Dentofac Orthop, 106:88-95, 1994.

42. Ngan P, Kess B, Wilson S. Perception Of Discomfort By Patients Undergoing Orthodontic Treatment. Am J Orthod Dentofac Orthop, 96:47-53, 1989.

43. Sarı E, Ölmez H, Gürton Ü. Comparison Of Some Effects Of Acetylsalicylic Acid And Rofecoxib During Orthodontic Tooth Movement. Am J Orthod Dentofac Orthop, 125:3, 2004

44. Saito S, Ngan P, Saito M, Lanese R, Shanferd J. Interactive Effects Between Cytokines On Pge Production By Human Periodontal Ligament Fibroblasts In Vitro. J Dent Res, 69(8): 1456-1462, 1990.

45. Williams R. Future Directions In Antiinflammatory Therapy. In: Goldman H, Cohen W. Cotemporary Periodontics, Cv. Mosby Co., St Louis, Missoiri, 1990.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Erol AKIN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Dış Hekimliği Bilimleri Merkezi Ortodonti AD,  
ANKARA

erol1akin@hotmail.com