

# ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ

(Hücrel ve Moleküler Reaksiyonlar)

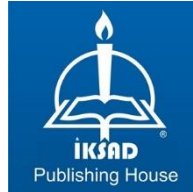
Dr. Öğr. Üyesi Ersin YILDIRIM



İKSAD  
Publishing House

**ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ**  
**(Hücreşel ve Moleküler Reaksiyonlar)**

**Dr. Öğr. Üyesi Ersin YILDIRIM**



Copyright © 2021 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,  
distributed or transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or  
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,  
except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other  
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic  
Development and Social  
Researches Publications®  
(The Licence Number of Publisher: 2014/31220)  
TURKEY TR: +90 342 606 06 75  
USA: +1 631 685 0 853  
E mail: iksadyayinevi@gmail.com  
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.  
Iksad Publications – 2021©

**ISBN: 978-605-74646-6-8**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
February / 2021  
Ankara / Turkey  
Size = 16x24 cm

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>3</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>5</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>8</b>
2.1. Diş Destek Kompleksinin Temel Hücrel Yapısı .....	8
2.2. Kemik Fizyolojisi .....	10
2.2.1. Osteoblastlar .....	10
2.2.2. Osteositler .....	11
2.2.3. Osteoklastlar .....	12
2.2.4. Kemik döngüsü .....	13
2.3. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri .....	15
2.3.1. Basınç-Gerilim Teorisi.....	16
2.3.2. Kemik Bükülme Teorisi.....	19
2.3.3. Biyolojik Elektrik Teorisi .....	20
2.4. Ortodontik Diş Hareketinde Optimal Kuvvetler.....	22
2.5. Ortodontik Diş Hareketinin Aşamaları.....	26
2.6. Ortodontik Diş Hareketinde Rol Oynayan Önemli Sinyal Molekülleri ve Metabolitleri.....	29
2.6.1. Sitokinler.....	31
2.6.2. Büyüme faktörleri .....	35
2.6.3. Prostaglandinler .....	38
2.6.4. Koloni uyarıcı faktörler.....	40
2.6.5. Nörotransmitterler.....	40
2.6.6. Hücre içi ikinci haberciler (cAMP, cGMP) .....	43
2.6.7. Araşidonik asit .....	44
2.6.8. Matriks Metaloproteinazları (MMP'ler).....	44

2.6.9. Kemokinler .....	45
2.6.10. Nitrik Oksit .....	47
2.6.11. D Vitamini .....	47
2.7. Mekanik Sinyallerin Biyokimyasal Sinyallere Çevrilmesi (Mekanotransduksiyon) .....	49
2.8. Ortodontik Diş Hareketinde Modeling ve Remodeling .....	58
2.8.1. Osteoklast Oluşumu ve Kemik Rezorpsiyonu .....	59
2.8.2. Osteoblast Oluşumu ve Kemik Apozisyonu .....	68
2.8.3. Osteositlerin Modeling ve Remodelingdeki Rolü.....	73
2.8.4. Kemik Remodelingin Dişeti Oluğu Sıvısındaki Biyolojik Belirteçleri.....	75
2.8.5. Periodontal Ligamentin Remodelingi .....	77
2.8.6. Dişetinde Meydana Gelen Remodeling .....	82
2.9. Ortodontik Diş Hareketini Etkileyen İlaçlar.....	84
2.10. Hızlandırılmış Ortodontik Diş Hareketi .....	88
<b>SONUÇ.....</b>	<b>98</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>100</b>

## ÖNSÖZ

Ortodontik diş hareketi, dışarıdan uygulanan kuvvetlere karşı hem patolojik hem de fizyolojik cevapları barındıran bir süreçtir. Ortodontik diş hareketi sırasında, diş destek dokularında, küçük çaplı geri dönebilir yaralanmalar ve alveol kemiğinin mekanik gerilimlere fizyolojik adaptasyonu meydana gelmektedir. Bu nedenle, ortodontik diş hareketinin tam olarak anlaşılabilmesi için, mekanik kuvvetlere cevap olarak diş ve çevre destek dokularında oluşan dokusal, hücrel ve moleküler biyokimyasal reaksiyonlar ile enflamasyon mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir.

Son yıllarda tıbbın tüm alanlarında görülen hızlı gelişmeler ve artan bilgi birikimi sayesinde ortodontik diş hareketindeki biyolojik mekanizmalar daha anlaşılır hale gelmeye başlamıştır. Çalışmalar ve literatüre kazandırdıkları, bu konudaki bilgimizi genişletmenin yanında klinik yeteneklerimizi de güçlendirecektir. Bu sayede, ortodonti biyolojik olarak daha doğru ve hasta dostu hale gelecektir.



## 1. GİRİŞ

Dişlere kuvvet uygulanması yoluyla elde edilen ortodontik diş hareketi, diş ve destek dokularında (pulpa, periodontal ligament, alveol kemiği ve dişeti) yeniden şekillenme (remodeling) olaylarının meydana gelmesi ile karakterizedir. Diş ve çevre dokularının biyolojik sistemi, reseptör hücreler ve sinyal mekanizmaları yoluyla, uygulanan kuvvetin büyüklüğü, süresi ve yönündeki değişimlere göre tepki vererek sonuçta kemik remodelingi ve ortodontik diş hareketinin oluşmasını sağlamaktadır. Farklı büyüklük, frekans ve sürelerde uygulanan mekanik kuvvetler, bu dokularda geniş çaplı makroskopik ve mikroskopik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ortodontik diş hareketi, fizyolojik diş hareketi ve erupsiyondan oldukça farklıdır. Ortodontik diş hareketi, eşsiz bir şekilde, periodontal ligamentte aniden sıkışma ve gerilme alanları oluşturması ile karakterizedir (Reitan, 1960). Fizyolojik diş hareketi ise, süngerimsi kemik içinde ya da büyüme nedeniyle kortikal kemik içerisinde, çoğunlukla bukkal yönde oluşan yavaş bir süreçtir. Ortodontik diş hareketi, uygulanan kuvvetin fiziksel karakterine ve periodontal ligamentin büyüklüğüne ve biyolojik cevabına bağlı olarak, hızlı ya da yavaş bir şekilde oluşabilmektedir (Rygh ve Brudvik, 1995). Kuvvete bağlı gerilimler, periodontal ligamentin vaskülarizasyonunu ve kan akımını değiştirerek, nörotransmitterler, sitokinler, büyüme faktörleri, koloni uyarıcı faktörler ve araşidonik asit metabolitleri gibi çeşitli anahtar moleküllerin lokal sentezi ve salınımı ile sonuçlanmasına sebep olurlar. Bu moleküller, diş içerisindeki ya da çevresindeki farklı



hücre tipleri tarafından oluşturulan ve doku depozisyonu ya da rezorpsiyonu için uygun bir mikro çevre sağlayan, pek çok hücrenel cevaba sebep olabilirler (Davidovitch, 1991; Davidovitch ve ark., 1988).

Yirminci yüzyılın başlarında yapılan çalışmalar, özellikle diş hareketinden sonra diş destek dokularında oluşan histolojik değişiklikleri analiz etmeye odaklanmışlardır. Bu çalışmalar, mekanik gerilime uğrayan periodontal ligamentte, fibroblastlar, endotel hücreleri, osteoblastlar, osteositler ve endosteal hücreleri içeren, büyük çaplı hücrenel aktivite olduğunu göstermiştir (Davidovitch, 1995). Bu bulguların yanı sıra, mekanik stresler tarafından, dokuların hücrenel, moleküler ve genetik düzeydeki yapısal özelliklerinin değiştirildiği keşfedilmiştir. Ortodontik kuvvetlere karşı oluşan, moleküler ve genetik seviyedeki hücrenel cevaplara ilişkin, güncel literatürde çok fazla veri bulunmaktadır. Mekanik tedavilerin başlangıç safhasındaki hızlı reaksiyonlar ve sonrasındaki daha yavaş adaptasyon değişimleri literatürde çok iyi bir şekilde açıklanmıştır. Ancak, hücrenel biyolojiye odaklanma konusuyla karşılaştırıldığında, mekanik kuvvetler ve diş hareketi konusunda daha çok araştırma yapılmıştır (Sabane ve ark., 2016).

Bu kitapta ortodontik kuvvetlere karşı oluşan dokusal, hücrenel ve moleküler reaksiyonlar, ortodontik diş hareketinde meydana gelen histolojik ve kimyasal değişimler hakkında temel bilgiler sunulması hedeflenmektedir. Ayrıca, ortodontik kuvvete cevap olarak, kemik, periodontal ligament ve dişetinde oluşan remodeling süreçleri

hakkında kısa bir tanımlama ile birlikte, ortodontik diş hareketi üzerinde etkili olabilecek ilaç etkileşimleri ve hızlandırılmış diş hareketi çalışmaları hakkında son gelişmelerle ilgili bilgiler verilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diş Destek Kompleksinin Temel Hücresel Yapısı

Periodonsiyum olarak adlandırılan diş destek kompleksi, diş çevreleyen, destekleyen ve alveolar kemiğe bağlayan dokular bütünüdür. Hem yumuşak dokuları (periodontal ligament (PDL) ve dişeti) hem de sert dokuları (sement ve alveol kemiği) içermektedir.

Dişlerin kemik boyunca hareket etme yeteneği, diş komşu kemiğe bağlayan PDL'ye dayanır. PDL, kolajen lif demetleri, hücreler, nöral ve vasküler bileşenler ve doku sıvılarından oluşan yoğun ve lifli bir bağ dokusu yapısıdır. Birincil işlevi, çiğneme kuvvetlerine dayanmalarına izin verecek şekilde dişleri soket içinde desteklemektir. PDL ortalama olarak 0,2 mm genişliğe sahiptir. Kök boyunca bulunduğu yere bağlı olarak, PDL genişliği 0.15 ila 0.38 mm arasında değişebilir, en ince kısmı kökün orta üçte birinde bulunur. PDL alanı yaşla birlikte giderek azalmaktadır (Nanci ve Bosshardt, 2006). PDL boşluğunun büyük bölümü, hücreler arası maddeye gömülü halde olan kolajen lif demetleri (esas olarak Tip I) tarafından oluşmaktadır. Bu liflerin sement ve alveol kemiğine giren terminal kısımlarına Sharpey lifleri adı verilmektedir. Bu lifler, ana lifler, aksesuar lifler ve oksitalan (elastik) lifler olarak ayrılabilir. Ana lifler ayrıca dişle olan yönlerine ve konumlarına göre, transseptal lif (veya interdental ligament) ve alveolodental ligament olarak kategorize edilebilir. Transseptal lifler, dişlerin hizalanmasını korumak için interproksimal olarak uzanarak komşu dişlerin sementlerine bağlanır. Alveolodental ligament lif grubu ise çiğneme sırasında dişlerin sıkıştırma

kuvvetlerine dayanmasına yardımcı olur. Ana liflere ek olarak, alveol kemiğinden semente bağlanan farklı düzlemlerdeki aksesuar lifler ise daha ziyade dişin rotasyonunu önlemek amacıyla teğet şekilde ilerler. PDL boşluğunda liflerin yanı sıra, farklı işlevlere sahip paradental hücreler de bulunur. Bu hücreler: 1) Toplam PDL hücrel yapısının %50-60'ını oluşturan esnek fibroblastlar, osteoblastlar ve sementoblastlar; 2) rezorbe edici özelliğe sahip osteoklastlar, sementoklastlar; 3) farklılaşmamış mezenkimal hücreleri de içeren progenitör hücreler; 4) makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler gibi savunma hücreleri; ve 5) epitelyal hücreler, yani Hertwig epitel kök kımı kalıntılarıdır (Nanci ve Bosshardt, 2006). Bu farklı hücre tipleri, periodonsiyumun homeostazına katılmaktadırlar. Ayrıca PDL boşluğu, vasküler sistemden türetilen ve interstisyel sıvı olarak bilinen doku sıvısıyla doldurulur. Bu sıvı, PDL boşluğunun bir çeşit amortisör görevi görerek dişlere yüklenen kuvvetleri eşit şekilde dağıtmasına izin vermektedir.

Alveolar kemik, mineralize doku, organik matris ve sudan oluşan mineralize bir bağ dokusudur (Schroeder, 1986). Alveolar kemiğin çoğunluğu trabeküler yapıdayken, PDL boşluğunun bitişiğinde lamina dura adı verilen kompakt bir kemik plakası bulunmaktadır. PDL liflerinin bir ucu lamina durayı delerek alveolar kemiğe bağlanırken, diğer uçları semente bağlanmaktadır. Birden çok hücre tipi, yani osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler, alveolar kemiğin homeostazında ve işlevinde kritik roller oynarlar. Ayrıca alveolar

kemik içinde makrofajlar, endotelial hücreler ve adipositler de bulunabilir.

## 2.2. Kemik Fizyolojisi

Kemik iki ana yapıtaşını (mineral ve kollajen) içeren bileşik bir materyaldir. Kemikğin, %27'sini tip 1 kollajen yapı iskelesi, %70'ini kollajen yapıdan köken alan bir mineral matriks oluşturur. Matriksin geri kalan %3'ü, küçük kollajenler ve osteokalsin, osteonektin, osteopontin, fosfoproteinler, sialoproteinler, glikoproteinler, lipitler ve glikosaminoglikanlar gibi diğer proteinleri içerir. Matriks ayrıca çok çeşitli polipeptit büyüme faktörleri içermektedir. Bu faktörlerin çoğu onları inaktif hale getiren bağlayıcı proteinlere bağlıdır. Bu büyüme faktörleri, bağlandıkları proteinlerden ve matriksten, osteoklast asit hidrosilazlar sayesinde kurtulur. Matriks içinde bulunan kan damarları özellikle hücrel olaylarda olmak üzere kemik fonksiyonunda oldukça önemlidir (Gill ve Naini, 2011). Temel kemik hücre tipleri osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır.

### 2.2.1. Osteoblastlar

Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden kaynaklanan osteoblastlar, olgunlaşmamış pre-osteoblast formundan olgun ve fonksiyonel osteoblast formuna dönüşürler. Olgun osteoblastlar, organik matriksi veya osteoidi oluşturan hem kolajen hem de kolajen olmayan kemik proteinlerini sentezler. Osteoid içerisindeki kemik proteinlerinin %90'ını tip I kollajen oluşturmaktadır. Kemik oluşumundaki rolünün yanı sıra osteoblastlar, hormonal ve mekanik uyarılara yanıt olarak

osteoklast göçü ve aktivasyonundan da sorumludur. Ayrıca osteoblastların, kemik rezorpsiyonunda rol oynayan paratiroid hormonu (PTH) ve sitokinlerin çoğu için sahip oldukları reseptörler, osteoblast ve osteoklast etkileşimleri açısından oldukça önemlidir (Gill ve Naini, 2011).

PDL'deki mezenkimal progenitör hücrelerden, osteoblast gelişimini etkileyen birkaç faktör gösterilmiştir. Bu faktörler arasında kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler), transforme edici büyüme faktörü (TGF- $\beta$ I ve II), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I ve II), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) bulunmaktadır (Alarcon ve ark., 2013).

Osteoblastların kemik yapımı yeteneklerine ilave olarak, ortodontik diş hareketinden kaynaklı gerilimlere, mekanotransdüksiyon olarak bilinen bir süreç yoluyla doğrudan yanıt verdiği de inanılmaktadır (Sandy ve ark., 1993).

### **2.2.2. Osteositler**

Esas işlevleri proprioseptif ve responsif duyu olan osteositler, terminal olarak farklılaşmış osteoblastlardır ve ürettikleri matris ile kendilerini kemik içine hapsederler de kanaliküller yoluyla diğer osteositlere ve yüzey aktif osteoblastlara bağlı kalmaya devam ederler (Nomura ve Takano-Yamamoto, 2000). Oldukça sert bir matris içinde gömülü olan osteositler, ortodontik diş hareketinde olduğu gibi kemiğe gelebilecek herhangi bir mekanik kuvveti tespit etmek için ideal konumdadırlar. Kemik içindeki mekanosensör hücreler olduğu

tespit edilen osteositler, diğer osteosit, osteoblast ve osteoklast progenitörleri ile iletişim sağlayan bir laküner-kanaliküler ağ oluştururlar (Weinbaum ve ark., 1994). Bu iletişim, iyonların doğrudan değiş tokuşuna izin veren protein kanalları (*gap junction*) yoluyla gerçekleşmektedir. Osteositlerin osteoblastlara sinyal göndermesi, kemik rezorpsiyonuna neden olan osteoklastların toplanması ve aktivasyonunu sağlar (Gill ve Naini, 2011).

### 2.2.3. Osteoklastlar

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonunun ana hücreleridir. Dikkat çekici bir görünüme sahip olan osteoklastların her birinin çok sayıda çekirdeği ve oldukça aktif bir periferik sitoplazması bulunmaktadır. Bu aktif periferik sitoplazma, osteoklastların kemik matriksinin bir kısmını 'mühürlemesi' ve kemiğin çözünmesi için asidik ortam oluşmasını sağlamasının yanı sıra büyüme faktörlerinin bağlı oldukları proteinlerinden ayrılmasında da önemli rol oynayan morfolojik bir özelliktir. Ortamın asiditesi genellikle gizli (inaktif) bir formda bulunan büyüme faktörlerinin aktifleşmelerini sağlamaktadır (Gill ve Naini, 2011).

Osteoklastlar, osteoblastlardan gelen spesifik sinyallere yanıt olarak dolaşımdaki monositlerin füzyonu ile oluşur. Kan damarı içinde mevcut olabilecek birkaç osteoklast da rezorpsiyon aktivitesinin görüldüğü spesifik bölgelere taşınabilir. Bu osteoblast-osteoklast etkileşimleri son yıllarda heyecan verici bir keşif alanı olmuştur. Osteoblastın aksine, osteoklastların, kalsitonin ve retinoik asit gibi hormonlar için çok az reseptörü bulunmaktadır. Osteoklastların

reseptörlerine sahip olduğu hormonların çoğunun inhibe edici etkileri vardır (örn. Prostaglandin E2) ve bunlar osteoklast aktivitesinde bir azalmaya neden olurlar. Bazı hormonlar ise osteoklast aktivitesinin inhibisyonu için önemli bir yol olan hücre içi siklik AMP (cAMP, ikinci haberci) seviyelerini yükseltirler (Nomura ve Takano-Yamamoto, 2000).

#### 2.2.4. Kemik döngüsü

Frost'un (2001) öncülük ettiği kemik döngüsü tanımlaması, daha önceleri birbiriyle ilişkisiz gibi görülen osteoporoz, kemik iyileşmesi, kemik mekaniği, metabolik ve genetik kemik hastalıkları ve iskeletsel büyüme ve gelişim gibi sayısız kemik sürecini kavramamızı ve araştırmacı ve klinisyenler tarafından önemli kavramlar olarak ele alınmasını sağlamıştır.

Kemik döngüsü birbirine bağlı ancak birbirinden farklı iki süreçten, Frost'un (2001) tanımıyla "modeling" ve "remodeling"ten oluşur. Modeling, belirli bir zaman periyodunda ve hassas bir şekilde kemik yüzeyinde sürekli gerçekleşen kemik yapımı (osteogenesis) ve kemik yıkımı (rezorpsiyon) ile karakterizedir. İskeletsel şekil değişikliği ve sert dokularda yer değişimi ile sonuçlanmaktadır. Modeling sürecine, kemiklerin diğer kemiklerle ilişki içerisinde hareket ettiği ve şekil değiştirdiği, iskeletsel gelişimde sık rastlanmaktadır.

Kemik remodelingi, iskeletin hayat boyunca sürekli onarım ve yenilenme ihtiyacına cevap veren döngüsel bir süreçtir. Frost (2001), remodeling döngüsü ile ilgili koordineli olaylar dizisi oluşturan, temel



bir multiselüler ünite tanımlamıştır. Bir remodeling döngüsü 4 fazdan oluşmaktadır: Aktivasyon, rezorpsiyon, tersine dönme (*reversal*) ve oluşma (*formation*). Olayların gerçekleşme sırası çok sayıda yayında doğrulanmış ve iskeletin kendini onarma yöntemi olarak kabul edilmiş olsa da temel multiselüler üniteleri kontrol eden hassas mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Diş hareketi sırasında, basınç alanlarında oluşan histolojik olayların zamanlaması, remodeling döngüsü ile uyumaktadır (King ve ark., 1991). Bu, basınç alanlarında doku hasarına dair bol miktarda kanıtla birlikte, ortodontik basınç bölgelerinde, remodelingin en çok rastlanan kemik döngüsü süreci olduğunu kuvvetli bir şekilde akla getirmektedir.

Bir önemli düşünce de remodeling döngüsünün nasıl başladığıdır. Pek çok deneye dayalı kanıt, kemik remodelingini, mikro hasara ve sonrasında gelişen hücresel aktiviteye bağlamıştır. Yorgunluk veya travma sebebiyle kemikte oluşan mikro çatlaklar, remodeling döngüsünün başlangıcında önemli bir rol oynayabilir (Galley ve ark., 2006). Çünkü çatlak yer değişimleri, ekstraselüler matriks içerisine doğrudan biyoaktif moleküllerin salgılanması ile bir cevabın tetiklenmesine sebep olabilen, osteosit hücre çıkıntılarını parçalama yeteneğine sahiptir (Hazenberg ve ark., 2006). Ortodontik diş hareketi sırasında, basınç alanlarındaki mikro çatlakların yaygınlığının artması, bunların ortodontik kemik remodelingi başlangıcında önemli oldukları düşüncesini de artırmaktadır (Verna ve ark., 2004).

Bir diğer önemli kemik remodelingi görüşü, rezorpsiyon ve formasyon arasındaki bağlantıdır. Bağlantı mekanizması, “onarım

sırasında kemik ne kaybeder ne de kazanır” sistemi olarak kabul edilmiştir. Bağlantı mekanizması, tam olarak anlaşılmasa da temel multiselüler ünite hücrelerince serbestlenen parakrin molekülleri tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. Diş hareketinde onarımın erken safhalarında, lakunalar ve sementoblastlar içerisinde bazı parakrin faktörlerin (ör; IGF-II, IGFBP-5 ya da -6) ortaya çıkması, bunların remodeling sırasını kontrol etmeleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Hazenbergl ve ark., 2006).

Bağlantı ile ilgili bir diğer konu rezorpsiyon ve formasyonun göreceli olarak meydana gelme süreleri ile ilgilidir. Resorpsiyon çok hızlı olurken, formasyon oldukça yavaştır. Büyük çaplı remodelingler esnasında bu durum kemikler için önemli sonuçlar doğurmaktadır (örneğin perimenapozal periyod sırasında) (Recker ve ark., 2004). Bu gibi durumlarda kemik formasyonu, oluşan geniş çaplı rezorpsiyona ayak uyduramamakta ve net bir kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır.

### **2.3. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri**

Ortodontik diş hareketi, dışarıdan uygulanan bir kuvvetle, dentofasiyal kompleksin fizyolojik dengesindeki bozulmaya karşı oluşan biyolojik bir cevabın sonucu olarak tanımlanmıştır (Proffit ve ark., 1999). Kuvvet yoluyla oluşturulan diş hareketinin ve bununla ilgili bazı konseptlerin biyolojik temelleri, 19. yüzyılda büyük ölçüde incelenmiştir.

Dişe uygulanan ortodontik kuvvet, remodeling olarak adlandırılan alveolar kemik yapımı (depozisyon) ve kemik yıkımı (rezorpsiyon) ile

meydana gelen bir diş hareketi ile sonuçlanır. Bu kuvvet, henüz tam olarak anlaşılammış olsa da biyolojik aktiviteye dönüştürülmektedir.

Kuvvetin biyolojik bir aktiviteye dönüşümünü açıklamaya çalışan üç olası diş hareketi teorisi bulunmaktadır:

- (1) Basınç-gerilim teorisi
- (2) Kemik bükülme teorisi
- (3) Biyolojik elektrik teorisi

### **2.3.1. Basınç-Gerilim Teorisi**

Sandstedt (1904), Oppenheim (1911) ve Schwarz (1932) tarafından yapılan histolojik araştırmalar, bir dişin basınç ve gerilim tarafı oluşturarak periodontal boşlukta hareket ettiğini öne sürmüştür. Periodontal ligamentin sıkışması nedeniyle meydana gelen kan akışı değişikliği, basınç tarafında oksijen seviyesinin azalmasına, gerilim tarafında ise oksijen seviyesinin artmasına neden olur. Bu hipotezde, basınç tarafında periodontal ligamentin düzensizlik gösterdiği ve lif üretiminde azalma olduğu belirtilmektedir. Yine bu bölgelerde, görünüşe bakılırsa vasküler sıkışma nedeniyle, hücre üretimi azalmaktadır. Gerilim tarafında ise, periodontal lif demetlerinin gerilmesiyle oluşan uyarı sonucu hücre üretiminde bir artış meydana gelmektedir. Bu artmış proliferatif aktivite lif üretiminde de artışa sebep olmaktadır (Baumrind, 1969). Tuncay (2006), düşük oksijen seviyesinin Adenosin trifosfat (ATP) aktivitesinde azalmaya neden olduğunu gözlemlemiştir. Bu değişiklikler doğrudan veya dolaylı olarak hücresel aktivite ve farklılaşma üzerinde etkili olabilir.

Schwarz (1932), bu konsepti detaylandırarak, kuvvetin büyüklüğüne karşı oluşan doku yanıtını kapiller kan basıncı ile ilişkilendirmiştir. Eğer uygulanan kuvvet kapiller kan basıncını aşarsa (kök yüzeyi için 20-25 g/cm<sup>2</sup>), oksijensiz kalacak periodonsiyum nedeniyle doku nekrozu oluşabilir (Krishnan ve Davidovitch, 2006). Daha da yüksek kuvvet seviyeleri, diş ve kemik arasında fiziksel temasla sonuçlanarak, basınç alanlarında rezorpsiyon ve komşu kemik iliği boşluklarında hyalizasyon ya da undermining rezorpsiyon oluşacaktır. Ortodontik diş hareketinde basınç-gerilim konsepti, çoğunlukla periodonsiyum histolojik çalışmaları ile incelenmiştir. Periodontal ligament genişliğindeki değişimlerin, hücre popülasyonunda değişime ve hücresel aktivitede bir artışa neden olduğu kabul edilmiştir. Periodontal ligamentte, hücre ve doku hasarına dair kanıtlarla birlikte, bariz bir kollajen lif bozulması mevcuttur. Hyalinizasyonun ilk işareti, hücrelerde piknotik çekirdeklerin (*pyknotic nuclei*) varlığıdır. Bunu, hücreden yoksun alanlar ya da tamamen hücresiz bölgeler takip eder. Problemin çözümü, zarar görmemiş komşu bölgelerden nekrotik dokuya, makrofajlar, yabancı cisim dev hücreleri ve osteoklastlar gibi hücresel elemanların hücum etmesiyle başlar. Bu hücreler aynı zamanda, nekrotik periodontal ligament alanlarına komşu kemiğin alt kısımlarını da rezorbe ederler ve nekrotik doku ile birlikte ortadan kaldırırlar. Komşu kemiğin, alttan rezorbe edildiği bu süreç, indirek kemik rezorpsiyonu (*undermining rezorpsiyon*) olarak bilinmektedir (Kardos ve Simpson, 1980; Yee ve ark., 1976).

Süregelen tartışmalar, enflamasyonun, en azından kısmen, kuvvet uygulanan bölgelerdeki hücresel akının ve doku remodelinginin sorumlusu olabileceğini akla getirmektedir. Bu süreç, frontal (osteoklastların, sıkıştırılmış periodontal ligamente komşu alveoler kemik sınırında sıralandığı ve direkt kemik rezorpsiyonu oluşturduğu) rezorpsiyona ya da undermining rezorpsiyona neden olabilir. Kemik remodelinginin üçüncü fazı, periodontal ligament basınç bölgelerinde kemik kütlesi kaybı ve gerilim bölgelerinde apoziyondan meydana gelir (Mostafa ve ark., 1983). Bu olaylar silsilesi, basınç-gerilim hipotezinin ana temasını oluşturmaktadır.

Baumrind (1969), basınç-gerilim hipotezinin kurallarını tekrar ele alarak, kavramsal bir hatasına dikkat çekmiştir. Periodontal ligamentin kesintisiz bir hidrostatik sistem olduğunu kabul ederek, uygulanacak herhangi bir kuvvetin, tüm bölgelerine eşit olarak dağılabileceğini öne sürmüştür. Bu konsepti, temel bir fizik kanunu olan, Pascal kanununa dayandırmıştır. Ayrıca, periodontal ligament içerisindeki lif mevcudiyetinin, bu kanunun işleyişini değiştirmediğini, çünkü aynı zamanda homojen bir sıvılaşmış kütlede de var olduğunu ifade etmiştir. Periodontal ligamentte, basınç-gerilim hipotezinde bahsedildiği gibi, farklı basıncın oluşabileceği tek bölümü katı olarak tanımlamıştır (kemik, diş ve periodontal ligamentin kendine has katı fraktürleri). Bu sebeple, 1969 yılında, kemik bükülmesi (*bone-bending*) teorisi olarak bilinen alternatif bir hipotez önermiştir. Ortodontik kuvvetlerin rutin olarak alveoler kemikte bükülmeler

oluşturduğunu ve bu gerilimlere periodontal ligament değişimlerinin eşlik ettiğini belirtmiştir.

### 2.3.2. Kemik Bükülme Teorisi

Alveolar kemik bükülmesinin, ortodontik diş hareketinde önemli bir rol oynayabileceği fikri ilk olarak Farrar tarafından 1888 yılında öne sürülmüştür. Farrar (1888), dişe bir ortodontik kuvvet uygulandığında, kuvvetin uyguladığı alanın yakınındaki tüm dokulara etki ettiğini belirtmiştir. Bu hipotez daha sonra Baumrind (1969)'in ratlarda ve Grimm (1972)'in insanlarda gerçekleştirdikleri deneylerle doğrulanmıştır. Uygulanan bu kuvvetler kemik, diş ve periodontal ligamentin solit yapılarını bükmektedir (Kashyap, 2016). Kemiğin diğer dokulara göre daha elastik olduğu ve kuvvet uygulamasına cevap olarak daha kolay büküldüğü tespit edilmiştir. Kemik bükülmesini takip eden aktif biyolojik süreçler, kemik döngüsünü ve hücrel ve inorganik kısımların yenilenmesini içermektedir. Bu süreçler, kemik deforme pozisyonda tutulduğunda hızlanmaktadır. Bu araştırmacılar ayrıca, “reorganizasyonun sadece alveol kemiği lamina durasında değil, aynı zamanda, kemik korpusu içerisindeki her trabekülün yüzeyinde de meydana geldiğini” belirtmişlerdir. Dişe uygulanan kuvvet, stres çizgilerinin oluşumu ile tüm kemik içine dağılır ve kuvvet uygulaması stres çizgilerine dik bir hat üzerinde dizilen hücrelerin değişmiş biyolojik cevapları için bir uyarın haline gelir. Değişen hücrel aktivite, dış kuvvetlere uyum sağlayabilmesi için kemiğin şeklini ve iç düzenini modifiye eder. Bu aynı zamanda çekim boşluğuna yakın bölgelerde ve tam olarak kalsifiye olmamış

daha esnek kemik yapısına sahip pediatrik hastalarda meydana gelen hızlı diş hareketini de açıklar (Baumrind, 1969).

Bu teori yardımıyla ve Wolff kanunundan aldıkları destekle araştırmacılar şu sonuçlara ulaşmışlardır: (1) Çapraşık dişlerin seviyelenmesinin hızlı olabilmesi için daha fazla kemik esnemesine ihtiyaç duyulduğundan, kütleli diş hareketi göreceli olarak yavaştır, kemiğin inceliği ise esnekliği kolaylaştırır; (2) çekim boşluğuna doğru diş hareketi daha hızlıdır ; (3) yetişkinlere göre daha az kalsifiye olmuş ve daha esnek kemiklere sahip olan çocuklarda diş hareketi göreceli olarak daha hızlıdır.

### **2.3.3. Biyolojik Elektrik Teorisi**

1962'de Bassett ve Becker tarafından önerilen bu teoriye göre, alveolar kemik her esnediğinde veya büküldüğünde ortaya çıkan elektrik sinyalleri bir dereceye kadar diş hareketinden sorumludur. Başlangıçta piezoelektrik sinyaller olduğu düşünülen bu sinyallerin özelliği:

(a) Hızlı bir zayıflama oranına sahiptirler, yani kuvvet uygulandığı anda oluşur ve kuvvet devam etse de hızla kaybolur.

(b) Kuvvet ortadan kalktığında karşı tarafta eşit sinyal üretirler (Proffit ve ark., 1999).

Kemik büküldükten sonra, elektrik alanının varlığında iyonlar birbirleriyle etkileşime girerek elektrik sinyallerine ve sıcaklık değişikliğine neden olur ve "akış potansiyeli" olarak adlandırılan küçük bir voltaj gözlenir. Piezoelektrik sinyallerden farklıdır ve

hatta hücreyel aktiviteyi değiştiren harici elektrik alan tarafından da üretilebilirler. Kemikte stres altında olmayan ve “biyoelektrik potansiyel” olarak adlandırılan başka bir sinyal türü de vardır. Metabolik olarak aktif olan kemik, aktivitesi ile orantılı olan elektronegatif değişiklikler gösterir (Sabane ve ark., 2016). Alveolar kemiğin ortodontik kuvvetler tarafından bükülmesini periodontal ligamentte meydana gelen değişiklikler takip eder (Grimm, 1972). Ortodontik kuvvet ile dento alveolar kompleks arasındaki elektro-kimyasal ilişkinin doğası değerlendirildiğinde; elektronegatif yüklü alanın yüksek seviyelerde osteoklastik aktiviteyle, elektropozitif yüklü alanın ise yüksek seviyede osteoblastik aktiviteyle karakterize olduğu sonucuna varılmıştır (Zengo ve ark., 1973). Davidovitch ve ark. (1980a, 1980b)’na göre, ekzojen elektrik akımı, ortodontik kuvvetlerle birlikte ortodontik diş hareketini hızlandırır. Bu durum, kemik bükülmesine bağlı piezoelektrik yanıtın "hücreyel ilk haberci" olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir.

Süregelen tartışmalardan da anlaşılacağı üzere, bu hipotezlerden hiçbirisi, diş hareketindeki biyolojik mekanizmanın detaylı doğası hakkında kesin ve net bir bilgi sağlamamaktadır. 20.nci yüzyılda ve 21.inci yüzyılın başlarında gerçekleştirilen, histolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalar, diş hareketinde hem fiziksel hem de biyolojik pek çok olağanüstü olayın rol oynadığını göstermiştir. Mekanik kuvvetlerin uygulanmasıyla hem periodontal ligament ekstraselüler matris hem de alveolar kemik hücrelerinin birlikte yanıt vermesiyle doku remodelingi meydana gelmektedir (Davidovitch,



1991). Diş hareketinin erken evresinde, periodontal ligament sıvıları kayarak, hücre ve matrikste bozulmalara sebep olmaktadır. Bu fizikokimyasal olaylar ve etkileşimlere verilen cevapta, sitokinler, büyüme faktörleri, koloni uyarıcı faktörler ve vazoaaktif nörotransmitterler serbestlenerek, diş hareketini kolaylaştıran remodeling aktivitesi başlatılmakta ve desteklenmektedir.

#### **2.4. Ortodontik Diş Hareketinde Optimal Kuvvetler**

Ortodontik kuvvet, “diş hareketi oluşturmak maksadıyla diş uygulanan, genellikle ortopedik bir kuvvetten daha düşük bir miktardaki kuvvet” olarak tanımlanmışken; ortopedik kuvvet ise, “günde 12 ila 16 saat uygulandığında, diş aracılığı ile maksillofasiyal kompleks üzerinde iskeletsel bir etki oluşturduğu farzedilen, ortodontik kuvvete göre daha yüksek miktardaki bir kuvvet,” şeklinde tanımlanmaktadır (Daskalogiannakis, 2000). Bu tanımlama, ortodontik ve ortopedik kuvvetler arasında büyüklük hariç anlaşılabilir bir ayrım olmadığını göstermektedir; ayrıca literatürde, ortodontik kuvvetlerin özellikleri hakkında birbirinden oldukça farklı çok sayıda kişisel görüş bulunmaktadır.

Klasik olarak, ortodontik diş hareketindeki ideal kuvvetler, kapiller kan basıncının hafif üzerindeki kuvvetlerdir. Bu durumda basınç tarafında kemik rezorpsiyonu, gerilim tarafında ise kemik depozisyonu görülür (Schwarz, 1932). Ortodontik diş hareketi, periodontal ligamentin sıkışma alanlarında oluşan kemik rezorpsiyonu ve gerilme alanlarında oluşan kemik depozisyonu aracılığıyla meydana gelmektedir. Ortodontik kuvvetler, kan akımındaki değişim

ve sınırlı elektrokimyasal alan nedeniyle, periodontal ligament aralığının hemostatik düzenini altüst eder. Bu ani değişim, alveol kemiği konturunu yeniden biçimlendiren biyokimyasal ve hücrel olayları başlatmaktadır (Toms ve ark., 2002). Optimal ortodontik kuvvetin, diş istenen pozisyona, hastaya rahatsızlık ya da doku hasarı vermeden, hızlı ve verimli bir şekilde hareket ettirdiği varsayılmaktadır. Aslında optimal kuvvet, ortodontistin diş, diş ve çevre dokulara travma uygulamadan ve diş kökünü fazla zorlamadan ya da tehlikeli bölgelere (alveol kemiğinin kompakt tabakasına) yönlendirmeden hareket ettirmesine imkan veren, uygun mekanik yöntemlere dayanmaktadır. Ancak ideal şekilde diş hareketi nadiren gerçekleşir. Genellikle kuvvet eşit olarak uygulanamaz ve ortodontik diş hareketi bir dizi devrilme (*tipping*) ve dikleşme (*uprighting*) hareketiyle oluşur. Bazı bölgelerde aşırı basınç, periodontal ligament hücrel bileşenlerinin kaybolduğu hyalinizasyona neden olur. Hyalinize bölge buzlu cam görünümündedir ancak bu görünüm, basınç düşürüldüğünde ve periodontal ligament sağlıklı hücrelerle yeniden dolduğunda normale döner. Bu durumda, osteoklastların 'frontal' rezorpsiyon yerine kemiği 'zayıflattığı' farklı bir rezorpsiyon türü görülür (*undermining* rezorpsiyon) (Reitan, 1957). Bu nedenle kullanılan kuvvetler hafif olmalıdır ve çok düşük kuvvet seviyelerinin de dişleri hareket ettirebildiği kabul edilmektedir.

Geleneksel olarak, ortodontik kuvvetler hafif (*light*) ya da ağır (*heavy*) olarak kategorize edilmekte ve hafif kuvvetlerin daha nazik ve dolayısıyla ağır kuvvetlere göre daha fizyolojik olduğu

farzedilmektedir. Ancak Burstone (1962), ortodontik kuvvetlerin hiçbir zaman periodontal ligamentin her tarafına eşit olarak dağılmadığını rapor etmiş; Storey (1973), uygulanan ortodontik kuvvetler hafif bile olsa, her zaman bir miktar travma oluştuğunu gözlemlemiştir. Ayrıca, mevcut enstrumanlarla, köklere ya da kökün farklı bölümlerine tedavi sırasında uygulanan kuvvetin miktarını hassas bir şekilde ölçmek imkansızdır. Bu nedenle, günümüzde, periodonsiyumda uygun biyolojik cevap oluşturmak için kemiğin frontal rezorpsiyonunu uyarma yeteneğinden dolayı, hafif kuvvetlerin tercih edildiği ifade edilebilir. Hafif kuvvetlerin aksine, ağır kuvvetler çoğu kez periodontal ligamentin nekrozuna (hyalinizasyon) ve indirekt (*undermining*) kemik rezorpsiyonuna sebep olurlar ve kök rezorpsiyonu ile ilişkilidirler (Reitan, 1957).

Kemiğe farklı kuvvetlerin uygulanmasına ilişkin çalışmalar, aralıklı (*intermittent*) kuvvetlerin, sürekli (*continuous*) kuvvetlerden daha fazla kemik döngüsü oluşturduğunu göstermektedir. Pratikte bunu klinik olarak uygulamak zor olsa da çiğneme sırasında oluşan okluzal temasların 'aralıklı' etkisiyle dişlere komşu kemikte meydana gelen sağlıklı kemik döngüsünün, ortodontik diş hareketindeki etkinliğini de açıklayabilir (Ren ve Vissink, 2008)

Optimal ortodontik kuvvet konsepti zaman içerisinde değişime uğramıştır. Optimal kuvveti Schwarz 1932 yılında şu şekilde tanımlamıştır: “Doku basıncını, kapiller damarlarının kan basıncına yaklaştıracak bir değişikliğe yol açan ve böylece, sıkıştırılmış periodontal ligament içinde tıkanmalarını önleyen kuvvet”. Schwarz

(1932)'a göre, optimumdan aşağı kuvvetler, reaksiyon oluşturmazken, bu seviyeden yüksek kuvvetler ise doku nekrozuna sebep olmaktadır ve bu da alveol kemiğinin frontal rezorpsiyonuna engel olmaktadır. Oppenheim (1942) ve Reitan (1957), periodontal ligament içinde hücrel basınç alanları göstererek, diş hareketi için hafif kuvvetler uygulanmasını tavsiye etmişlerdir. Storey ve Smith de 1952 yılında aynı bulguyu rapor ettikleri çalışmalarında, ortodonti hastalarında kaninlerin distal hareketini incelemişler ve diş-kemik arayüzeyinde bir optimum basınç aralığı (150-200g) olduğunu ve bunun maksimum seviyede diş hareketi oluştuğunu öne sürmüşlerdir. Bu aralıktan aşağıdaki bir basınç diş hareketi oluşturmamaktadır. Kuvvet optimumu aştığında ise diş hareketi miktarı azalmakta ve bir hafta içerisinde sifıra yaklaşmaktadır.

Güncel optimum kuvvet konsepti ise, optimum kuvveti, periodontal destek dokularının remodelingi yoluyla denge sağlamayı amaçlayan bir hücrel yanıtı uyaran, harici bir mekanik uyarıcı olarak görmektedir. Yani, kök, periodontal ligament ve alveol kemiğinde minimal geri dönüşümsüz hasar ile maksimum diş hareketi sağlayan mekanik yükleme miktarı, optimal olarak değerlendirilmektedir. Bu kavram, doku hasarı olmadan ve maksimum hasta konforu ile maksimum diş hareketi hızı üretebilen, belirli büyüklük ve zamansal (sabit/azalan, sürekli/aralıklı) özelliğe sahip bir kuvvetin varolduğu anlamına gelmektedir (Proffit ve ark., 1999; Ren ve ark., 2003). Ancak, bu konseptte göre, optimal kuvvet, her diş ve her hasta için değişebilmektedir. Klinik olarak, aktif tedavi sırasında, ortodontik

kuvvet miktarı ile diş hareketi hızı arasındaki ilişkinin, optimal kuvvetin kişisel bazda belirlenmesinde pratik bir yöntem olacağı düşünülmektedir.

### **2.5. Ortodontik Diş Hareketinin Aşamaları**

Burstone 1962'de, diş hareketinin üç aşamasını tanımlamıştır: Başlangıç aşaması, duraklama aşaması, duraklama sonrası aşama. Başlangıç aşaması, diş kuvvet uygulandıktan hemen sonra gerçekleşir. Dişin periodontal boşlukta yer değiştirmesi nedeniyle hareket hızlıdır. İlk aşamanın zaman dilimi genellikle yirmi dört saat ile iki gün arasında gerçekleşir (Burstone, 1962). Diş, kemik soketi içinde hareket eder. Dişe uygulanan kuvvet nedeniyle periodontal ligamentte meydana gelen sıkışma ve gerilme, damarların ekstrasvazasyonuna, enflamatuar hücrelerin kemoatraksiyonuna, osteoblast ve osteoklast öncülerinin bölgeye akınına neden olur. Başlangıç aşamasından sonra, hareketin minimal olduğu veya bazen hiç hareketin olmadığı bir duraklama aşaması vardır. Bu aşamanın nedeni, sıkıştırılmış periodontal ligamentin hyalinizasyonudur. Nekroze doku hücreler tarafından ortadan kaldırılınca kadar hareket gerçekleşmez (Kashyap, 2016). Duraklama aşamasında diş hareketi yirmi ila otuz gün durur ve bu süre zarfında tüm nekrotik doku, komşu kemik iliğinin rezorpsiyonuyla birlikte çıkarılır. Kemik ve periodontal ligamentin sıkışma alanlarındaki nekrotik doku, makrofajlar, yabancı cisim dev hücreleri ve osteoklast hücreleri tarafından uzaklaştırılır. Üçüncü aşama, dişin hareketinin kademeli olarak veya aniden arttığı ve genellikle ilk kuvvet uygulamasından kırk gün sonra görülen

duraklama sonrası aşamadır (Krishnan ve Davidovitch, 2006). Diş hareketinin devam ettiği süre boyunca, sürekli nekrotik doku oluşumu ve uzaklaştırılmasının meydana geldiği varsayılmaktadır (Melsen, 1999).

Hücreyel ve dokusal reaksiyonlar, diş hareketinin başlangıç safhasında, kuvvet uygulanmasının hemen ardından başlamaktadır. Periodontal ligamentin basınç ve gerilim alanlarında, liflerin ve hücrelerin sıkışması ve gerilmesi nedeniyle, osteoklastların ve osteoblast öncülerinin akınının kompleks sürecinin yanı sıra, iltihabi hücrelerin ekstrasvasyonu ve kemoatraksiyonu da başlamaktadır. Basınç bölgelerinde hyalinize alanların varlığının, erken dönemde bile görülebileceği ortaya konmuştur (von Böhl ve ark., 2004). Osteoklastik ve osteoblastik aktivitenin varlığı, sırasıyla tartarat dirençli asit fosfataz (*tartarate resistant acid phosphatase*, TRAP) ve alkalın fosfataz aktivitesi ile gösterilmiştir.

İkinci safhada, sıkışma alanları, normal periodontal ligament lif diziliminin deforme olmuş görünümü ile kolayca tanınabilir. Bu deformasyona bağılı olarak kan akımının bozulması, hyalinize alanların oluşmasına ve diş hareketinde bir duraklamaya sebep olur. Sadece nekrotik dokuların ortadan kaldırılması ve kemik rezorpsiyonu, diş hareketinin kaldığı yerden devam etmesini sağlamaktadır. Kemik rezorpsiyonu, komşu kemik iliği boşluklarından ve canlı periodontal ligament istikametinden olmaktadır. Bu kapsamlı süreç, periodontal ligamentin zarar görmemiş komşu bölgelerinden ve alveoler kemik iliği boşluklarından, makrofajlar, yabancı cisim dev

hücreleri ve osteoklastlar gibi fagositik hücrelerin akınına ihtiyaç duymaktadır. Bu hücreler, sıkışmış periodontal ligament alanlarındaki ve komşu alveoler kemikteki nekrotik dokuları kaldırmak için birlikte ve eş zamanlı çalışırlar. Periodontal ligamentin gerilme alanlarında, hareketsiz osteoblastlar (kemik yüzeyi astar hücreleri, *bone surface lining cells*) genişler ve yeni kemik matriksini (osteoid) oluşturmaya başlarlar. Periodontal ligament kılcal damarları etrafındaki fibroblast benzeri hücre (*pericytes*) popülasyonundan, yeni osteoblast öncülleri oluşur. Bu preosteoblastlar çoğalır (prolifere olarak) ve gerilmiş Sharpey lifleri boyunca alveol kemiği yüzeyine doğru göç ederler. Eş zamanlı olarak, gerilim alanlarında periodontal ligament fibroblastları çoğalarak çevrelerindeki matriksi yeniden şekillendirirler.

Ortodontik diş hareketinin hızlanma fazı olarak bilinen üçüncü safhası ve doğrusal faz olarak bilinen dördüncü safhası, ilk kuvvetin uygulanmasından yaklaşık 40 gün sonra başlar. Dişin basınç alanları, oryantasyonu düzgün olmayan kollajen lif yapısı sergiler. Bu bölgelerde direkt ya da frontal rezorpsiyonu belirten düzensiz kemik yüzeyleri bulunmaktadır. Ancak, bu safhada bile basınç bölgelerinde hyalinizasyon alanlarının varlığını gösteren çalışmalar, bunun sebebini uygulanan aşırı kuvvetlere bağlamaktadır (von Böhl ve ark., 2004). Bu bulgu, nekrotik dokuların oluşumu ve ortadan kaldırılmasının, diş hareketi boyunca süregelen bir olay olduğunu, münferit ve dönemsel olmadığını ileri sürmektedir. Bu sonuç Melsen (1999)'in, "*Basınç alanlarındaki indirekt kemik rezorpsiyonu, kuvvete karşı oluşan bir reaksiyon değil, hyalinize dokuya komşu iskemik kemiği ortadan*

*kaldırma girişimidir. Sonrasında meydana gelen direkt kemik rezorpsiyonu remodeing sürecinin bir parçası olarak değerlendirilebilir.”* şeklindeki hipotezi ile desteklenmektedir. Üçüncü ve dördüncü safhalarda gerilim alanları, alkalın fosfataz pozitif osteoblastik hücreler tarafından kanıtlanmış olarak, açıkça kemik depozisyonu göstermektedir.

## **2.6. Ortodontik Diş Hareketinde Rol Oynayan Önemli Sinyal Molekülleri ve Metabolitleri**

Mekanik streslere karşı oluşan biyolojik yanıtların kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu ile nasıl sonuçlandığının tam olarak anlaşılabilmesi için öncelikle bu kuvvetlerin hücrelere nasıl aktarıldığını incelemek gerekir.

Harici bir kuvvetin uygulanmasından hemen sonra verilen tepki, periodontal ligament ve alveolar kemik matriksindeki gerilmedir, bu da her iki dokuda da sıvı akışına neden olur (Henneman ve ark., 2008). Sıkışma bölgesinden gerilim bölgesine akan sıvı akışı hücrelerde de bir gerilime neden olur ve ayrıca hücre duvarını geçerek ekstraselüler matrikse bağlanan intraselüler hücre iskeletini gerer. Tüm bu değişiklikler sonucunda, hücre zarı, hücre iskeleti ve çevreleyen matriks üzerine bir kuvvet gelir. Bu kuvvetlere yanıt olarak periodontal ligamentteki hücreler, osteoblastlar ve osteositler aktive olur ve bunu çeşitli biyolojik yanıtlar izler. Periodontal ligament yeniden modellenir ve dişin hareket etmesine izin vermek için kemik yapımı ya da rezorpsiyonu meydana gelir. Bu olayın net olmayan kısmı, hücrelerin matriksi yok eden veya matriksi oluşturan



molekülleri ne zaman üreteceklerini nasıl anladıklarıdır (Huang ve ark., 2014).

Anında hücre sel yanıtlar, direkt olarak hücre zarı ile ilişkili ya da çekirdeksel bir yanıt a neden olan hücre içi ikinci haberci yollarının tetiklenmesiyle ilişkili olan tepkilerdir. Ardından, osteoklastların toplanması ve aktivasyonundan veya kemik oluşturan büyüme faktörlerinin salgılanmasından sorumlu olan başka sinyal molekülleri üretilir. Membran enzimleri (fosfolipaz A2) tarafından, substratın (araşidonik asit), prostaglandin ve lökotrien üretimi için uygun hale getirildiği indirekt bir aktivasyon yolu mevcuttur. Bu bileşiklerin her ikisi de dış hareketinde rol oynamaktadır. Bu eikosanoidler, hücre içi ikinci haberciler olan cAMP ve inositol fosfatı aktive eder. Bunların her ikisi de hücreye G-proteini kontrollü iyon kanalları yoluyla da girebilen hücre içi kalsiyumu yükseltir (Krishnan ve Davidovitch, 2006).

Ortodontik diş hareketinin başlangıç safhasında genellikle periodontal damarların genişlemesi ve lökositlerin kılcal damarların dışına göçü ile karakterize bir akut iltihabi cevap meydana gelmektedir. İltihabi süreç, çoğunlukla eksudatiftir ve kılcal damarlardan paradental gerilim alanlarına plazma ve lökositlerin çıkışı gözlenir. Bu göçmen hücreler, lokal biyokimyasal sinyal molekülleri olan ve paradental hücrelerle direkt ya da indirekt etkileşime giren sitokinleri üretirler. Sitokinler, parakrin ya da otokrin sinyal molekülleri vazifesi görürler ve çoğunlukla diğer sistemik ve lokal sinyal molekülleriyle birlikte, hedef hücreler tarafından, prostaglandinler, büyüme faktörleri ve

sitokinleri içeren çok sayıda maddenin sentezlenmesi ve salgılanmasını sağlarlar (Krishnan ve Davidovitch, 2006).

Bir ya da 2 gün sonra, iltihabın akut safhası azalarak yerini fibroblastlar, endotel hücreleri, osteblastlar ve alveoler kemik iliği hücrelerini içeren, çoğunlukla proliferatif, kronik bir sürece bırakır. Bu period sırasında, lökositler gerilmiş paradental dokulara doğru göç etmeye devam ederler ve remodeling sürecini düzenlerler.

Kronik iltihap bir sonraki klinik randevuya kadar devam eder, ortodontist diş hareketi sağlayan aygıtı aktive ettiğinde, devam eden kronik iltihap üzerine ilave olacak şekilde yeni bir akut iltihabi periyot başlar. Akut iltihap periyotları, hasta tarafından ağrı hissi ve fonksiyon (çiğneme) azlaması şeklinde algılanır. Bu fenomenlerin yansımaları hareket eden dişin dişeti oluğunda tespit edilebilir. Sitokinler ve prostaglandinler gibi iltihabi mediatörlerin konsantrasyonunda geçici olarak anlamlı bir artış olur. Ortodontik diş hareketinde rol oynayan önemli sinyal molekülleri ve metabolitleri aşağıda detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

### **2.6.1. Sitokinler**

Sitokinler, hücre-hücre iletişimde otokrin veya parakrin tarzda, düşük konsantrasyonlarda yakındaki hedef hücreler üzerinde etki eden hücre dışı sinyal proteinleridir. Bu kısa menzilli hücre dışı proteinler diğer hücrelerin aktivitesini modüle eden pro-enflamatuar proteinlerdir (Proffit ve ark., 1999). Önceleri bu proteinlerin sadece lenfositler tarafından üretildiği düşünülerek "lenfokinler" olarak

tanımlanmış; daha sonra birçok farklı hücre tarafından da üretildikleri keşfedilerek "sitokinler" olarak yeniden adlandırılmıştır. Sitokin üreten diğer enflamatuar hücreler osteoblast, fibroblast, endotel hücreleri ve makrofajlardır (Sabane ve ark., 2016). Günümüzde enflamasyonun farklı aşamalarında görülen 50'den fazla sitokin tanımlanmıştır.

Kemik metabolizmasını ve dolayısıyla ortodontik diş hareketini etkilediği tespit edilen sitokinler arasında interlökin 1 (IL-1), interlökin 2 (IL-2) interlökin 3 (IL-3), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktörü alfa (TNF $\alpha$ ), interferon gama (IFN $\gamma$ ) ve osteoklast farklılaşma faktörü (*osteoclast differentiation factor*, ODF) sayılabilir. Bunlar arasında en güçlü olanı, osteoklastlar tarafından eksprese edilen ve IL-1 tip 1 reseptörü aracılığıyla osteoklast fonksiyonunu doğrudan uyararak IL-1'dir. IL-1 salgılanması, nörotransmitterler, bakteriyel ürünler, diğer sitokinler ve mekanik kuvvetler dahil olmak üzere çeşitli uyarılar tarafından tetiklenir (Davidovitch, 1995). IL-1, farklı genleri kodlayan 2 forma sahiptir:  $\alpha$  ve  $\beta$ . Bu interlökinlerin sistemik ve lokal olarak benzer biyolojik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu eylemler arasında lökositleri çekmek ve fibroblastları, endotel hücrelerini, osteoklastları ve osteoblastları uyararak kemik rezorpsiyonunu tetiklemek ve kemik oluşumunu inhibe etmek yer alır (Sabatini ve ark., 1988). Osteoblastlar, IL-1 için hedef hücrelerdir ve bu da kemiği yeniden rezorbe etmek için osteoklastlara mesajlar iletir (Davidovitch, 1995).

Bir başka pro-enflamatuar sitokin olan TNF $\alpha$ 'nın akut veya kronik enflamasyonu başlattığı ve kemik rezorpsiyonunu uyardığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar TNF $\alpha$ 'nın, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) varlığında osteoklast progenitörlerinin osteoklastlara farklılaşmasını doğrudan uyardığını göstermiştir (Davidovitch ve ark., 1995; Saito ve ark., 1990; Alhashimi ve ark., 2000; 2001).

Ortodontik dış hareketinin bir parçası olarak kemik remodellingi sırasında IFN $\gamma$ 'nın da rolü olduğu düşünülmektedir. IFN $\gamma$  daha çok, inflamasyon sırasında bağışıklık aktivasyonunun erken bir belirteci olan, makrofajlarda majör doku uyumu kompleks antijenlerinin güçlü bir indükleyicisi olarak bilinir. Ayrıca IL-1 ve TNF $\alpha$  gibi diğer sitokinlerin sentezini de uyarır. Bu sitokinlerin, potansiyel olarak önemli bir osteoblast-osteoklast birleştirme faktörü olan nitrik oksit üretimini indüklediği, IFN $\gamma$ 'nın ortodontik tedavi sırasında efektör T hücrelerinin apoptozisi ile kemik rezorpsiyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (Alhashimi ve ark., 2000).

TNF ile ilişkili ligand RANKL (*receptor activator of nuclear factor-Kappa ligand*) ve onun iki reseptörü olan RANK ve osteoprotegrin (OPG) ile RANKL/RANK/OPG sistemi sitokinlerinin kemik remodellingini indüklemedeki rolü yakın zamanda gösterilmiştir (Drugarin, 2003). RANKL, birçok hormonun ve sitokinin osteoresorptif etkisini göstermesine neden olan osteoklast oluşumu ve aktivasyonunun regülatörüdür. Kemik sisteminde RANKL, osteoblastlardan sentezlenir ve etkisini, osteoklast kök hücreleri üzerindeki RANK reseptörüne bağlanarak gösterir. Bu bağlanma,

hematopoitik osteoklast öncüllerinin olgun osteoklastlara hızlı bir şekilde farklılaşmasına yol açar. OPG, RANKL bağlanması için RANK ile yarışan, osteoblastik hücreler tarafından üretilen bir tuzak reseptördür. OPG'nin kemik hücreleri üzerindeki biyolojik etkileri arasında osteoklast farklılaşmasının son aşamalarının inhibisyonu, matriks osteoklastlarının aktivasyonunun baskılanması ve apoptozun indüksiyonu bulunur. Böylelikle kemiğin remodellingi, RANK-RANKL bağlanması ve OPG üretimi arasındaki bir denge ile kontrol edilir. OPG'nin hem membrana bağlı hem de çözünebilir formlarda mevcut olduğu ve ekspresyonunun CD40 uyarımı ile regüle edildiği öne sürülmüştür. CD40, tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ailesine ait bir hücre yüzey reseptörüdür (Van Kooten ve Banchemau, 1996). B lenfositler, monositler, dendrit hücreleri, IL-6- ve IL-8 salgılayan birçok hücrede (endotel hücreleri, bazofiller, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi) görülebilir. Yakın zamanda, CD40-CD40L (CD40'ın aracılık ettiği hücresel yanıtlar, TNF gen ailesine ait olan karşı reseptör CD40L tarafından tetiklenir) etkileşiminin ortodontik diş hareketi sırasında aktif bir süreç olduğu ve ortodontik kuvvetin T hücrelerini aktiflediği bulunmuştur (Alhashimi ve ark., 2004). Bu tür bir aktivasyon, enflamatuar mediyatörlerin indüksiyonunda ve ardından kemik remodellinginde rol oynayabilmektedir. Kanzaki ve ark. (2004), periodontal dokulara OPG gen transferinin RANKL aracılı osteoklastogenezi inhibe ettiğini ve ratlarda deneysel diş hareketini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Görüldüğü üzere, çok sayıda çalışma, kemik remodelinginin, özellikle kemik rezorpsiyonunun, ortodontik

kuvvete yanıt olarak salınan sitokinler tarafından düzenlendiğini açıkça ortaya koymaktadır.

### 2.6.2. Büyüme faktörleri

Kemik, TGF $\beta$ 1, aktivinler, inhibinler ve kemik morfojenetik proteini gibi bol miktarda transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF $\beta$ ) içermektedir (Katagiri ve Takahashi, 2002). Bu küçük polipeptit, fibroblastlar ve osteoblastlar gibi birkaç hücre tipi tarafından üretilir ve latent formda ekstraselüler matriks (*Extracellular matrix*, ECM)'de biriktirilir. En zengin TGF $\beta$  kaynakları, trombositler ve kemiklerdir. Bunlar monositleri ve fibroblastları ortama çeker ve in vitro anjiyogenezi uyarır (Merwin ve ark.,1990). Bu faktörler, hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz gibi biyolojik aktivitelerin yanı sıra, kemik remodellingi gibi birçok gelişimsel süreçlerde de rol oynar (Davidovitch, 1995). TGF $\beta$ 'nin, RANKL ve M-CSF ile uyarılan hemopotik hücrelerde osteoklast farklılaşmasını arttırdığı gösterilmiştir (Quinn ve ark., 2001). Son zamanlarda, TGF $\beta$ 'nin sinyalleri (özellikle kemik morfojenetik proteinlerinin) membrandan çekirdeğe yönlendirebilen bir sinyal dönüştürücü protein ailesi tanımlanmıştır (Heldin ve ark.,1997). Sinyal dönüştürücü protein aileleri, serin/treonin kinaz aktivitesine sahip hücre yüzey reseptörleri tarafından fosforillenir ve bu konumda sinyal çekirdeğe doğru yer değiştirir. Daha sonra, çekirdeğin içinde, transkripsiyon faktörleri, TGF $\beta$ 'ya hücrel yanıtlar üretir (Shi, 2001). TGF $\beta$ 'nin latent formdaki izoformları (TGF $\beta$ 1,  $\beta$ 2 ve  $\beta$ 3) kemik matriksinde bol

miktarda bulunur. Bu izoformların ayrıca kollajen ve non-kollajen proteinlerin sentezini arttırdığı gösterilmiştir (Davidovitch, 1995).

Diğer iki büyüme faktörü olan, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin-benzeri büyüme faktörünün (IGF) de fonksiyonları aynıdır (Davidovitch, 1995). FGF'nin hedef hücreleri fibroblastlar, endotel hücreleri, myoblastlar, kondrositler ve osteoblastlardır.

IGF I ve II de diş hareketi sırasında önemli olabilmektedir. Bu polipeptid ailesi, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eder ve insülin benzeri metabolik etkilere sahiptir. Karaciğer, insanlarda ve kemirgenlerde IGF I üreten ana organdır ve üretimi, büyüme hormonları, östrojen ve insülin gibi birkaç faktör ve ayrıca açlık tarafından modüle edilir (Davidovitch, 1995). IGF tip I reseptörü yapısal olarak insüline benzeyen, hücre dışı bir ligand bağlama alanına sahip olan trans-membran glikoproteinidir ve tirozin kinaz aktivitesine sahip bir sitoplazmik kısım vardır. Bununla birlikte, IGF tip II reseptörleri, katyon-bağımsız, proteini hedefleyen bir lizozomal enzim olarak işlev gören mannoz 6-fosfat reseptörü ile aynıdır (Cohick ve Clemmons, 1993). Kemik hücrelerinde, IGF I'in etkisi, büyüme hormonu dahil olmak üzere PTH, D3 vitamini, kortikosteroidler, TGF $\beta$ , IL 1 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi çeşitli sistemik ve lokal faktörler tarafından düzenlenir. IGF I'in, kültürdeki PDL hücrelerine eklendiğinde, DNA sentezinde doz bağımlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Blom ve ark., 1992). IGF II'nin hem kalsiyum akışını hem de DNA sentezini etkilediği fibroblastlardaki rolü ile ilgili olarak da kanıtlar artmaktadır. Etkiye,

osteokalsinin hızlı ve sürekli salınımı aracılık etmektedir. PTH ve ilgili peptidin, IGF I etkisini artırdığı kanıtlanmıştır (Cohick ve Clemmons, 1993).

Ortodontik kuvvet tarafından periodontal vaskülaritede mekanik bir hasar oluştuğunda, plateletler kan damarlarından damar dışı boşluğa göç ederler. Bu plateletler, mezenkimal hücreler için PDGF formunda ana büyüme faktörü kaynağıdır (Deuel ve ark., 1991). Başlangıçta, PDGF sadece plateletlerden izole edilmiştir, ancak daha sonra çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlendiği bulunmuştur. İki farklı PDGF reseptörü türü tanımlanmıştır,  $\alpha$  reseptörü (3 izoformun tümünü, PDGF AA, PDGF AB ve PDGF BB'yi bağlar) ve  $\beta$  reseptörü (sadece PDGF BB'ye bağlanır). İki reseptör yapı bakımından benzerdir. Hücre dışı bir ligand bağlama kısmı, tek bir transmembran ankraj alanı ve yüksek oranda tirozin kinaz hücre içi proteinini içermektedirler. PDGF hücre dışı kısma bağlandığında, reseptör, tirozin kinazların aktivasyonu ile dimerizasyon ve otofosforilasyona uğrar (Sandy, 1998). Ligand-reseptör kompleksi daha sonra absorbe edilir ve degrade olur. Böylece birkaç olaya sebebiyet verirler:(1) fosfolipaz A2'nin aktivasyonu (siklooksijenaz ve lipoksijenaz aktivitesi yoluyla prostaglandinlerin ve lökotrienlerin oluşumuna yol açan araşidonik asit salınımı); (2) fosfolipaz-C $\gamma$ 'nın bir G-proteini yoluyla aktivasyonu (PIP2'nin bozulması ve IP3 ve DAG oluşumu ile birlikte); ve (3) artmış tirozin kinaz aktivitesi ile substrat proteinlerinin bir oligomerize büyüme faktörü reseptörüne toplanması (Farndale ve ark., 1988). Proteinler arasında PI3 kinaz, Ras-GAP ve PLC- $\gamma$



bulunmaktadır. Davidai ve ark. (1992) ve Sandy ve ark. (1998), farklı deneylerle bu yolağın kemik hücrelerinde mitogenezde önemli olduğunu öne sürmüşler; bu sonuca, tirozin kinaz inhibitörlerinin, PDGF ile uyarılan hücre proliferasyonunu ve reseptör fosforilasyonunu bloke edebildiğini gözlemleyerek ulaşımlardır.

Bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), anabolik remodelling sırasında ECM ile ilişkili salgılanan başka bir proteindir (Safadi ve ark., 2003). Bu sinyal molekülü, vasküler invazyonu artırır, osteoblast öncüllerinin proliferasyonunu uyarır ve osteoblastlar tarafından yeni kemiğin mineralizasyonunu teşvik eder. Alveolar kemikte CTGF, PDL'ye yakın osteoblastlarda ve osteositlerde lokalizedir. 12 saatlik deneysel dış hareketinden sonra, CTGF osteoblastlarda eksprese edilir ve hareketli kökün her iki tarafında kemiğin derinliklerinde osteositlere uzanır (Yamashiro ve ark., 2001).

### **2.6.3. Prostaglandinler**

Prostaglandin ismi, bu kimyasal maddeyi ilk olarak insan spermi bileşiminde keşfeden Von Euler (1934) tarafından, ana kaynağının prostat bezi olduğuna inanılarak verilmiş olsa da daha sonra, vücuttaki çoğu hücre tiplerinin prostaglandin ürettiği tespit edilmiştir. Araşidonik asit metabolizmasından türetilen prostaglandinler, vazodilatasyonda, enflamatuar hücrelerin adezyonunda ve vasküler geçirgenlikte enflamatuar mediatör olarak rol oynarlar. Prostaglandinlerin mekanik streslerde de önemli bir mediatör oldukları ileri sürülmüş (Harell ve ark., 1977); bu bulguyu takiben, kemirgenlerin parodontal dokularına lokal prostaglandin

enjeksiyonundan sonra osteoklast sayısında bir artış olduğu tespit edilmiştir (Yamasaki ve ark., 1984). Bu ilişki, bir antienflamatuar ajan ve prostaglandin sentezinin spesifik bir inhibitörü olan indometokin uygulamasından sonra diş hareketi miktarında azalma meydana gelmesi ile de gösterilmiştir (Chumbley ve Tuncay, 1986). Mekanik stimülasyon sırasında prostaglandinler, doğrudan enflamatuar hücreler tarafından veya dolaylı olarak TNF-alfa gibi sitokinler tarafından üretilmektedir (Perkins ve Kniss, 1997).

Çeşitli araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen klinik ve hayvan deneyleri, prostaglandinlerin ( $PGE_1$  ve  $PGE_2$ ), kemik rezorpsiyonu uyarımındaki rolünü tanımlamıştır (Klein ve Raisz, 1970; Lee, 1990; Leiker ve ark., 1995). Prostaglandinlerin, osteoklastlar üzerinde, sayılarının ve girintili sınır oluşturma kapasitelerinin artırılmasında doğrudan etkili oldukları ve kemik rezorpsiyonunu etkiledikleri rapor edilmiştir. Diğer kemik rezorbe edici ajanlar gibi,  $PGE_2$  de kemik rezorpsiyonuna ilaveten, osteoblastik hücre farklılaşmasını ve yeni kemik oluşumunu uyarmaktadır. Çalışmalarda ayrıca, büyüme faktörleri (trombosit türevi büyüme faktörü), hormonlar (parathormon, PTH) ve interlökinler gibi diğer ajanların ya da  $PGE_2$  üretimini uyaran diğer sitokinlerin, kemik remodelingi ve diş hareketini etkilediklerini tespit edilmiştir (Kale ve ark., 2004). Ratlardaki ortodontik diş hareketi ve osteoklastik aktivitede, prostasiklin ve tromboksan A2 etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, bu benzer maddelerin çok çekirdekli osteoklast sayısını, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve

ortodontik diş hareketi miktarını artırdığı tespit edilmiştir (Gurton ve ark., 2004).

#### 2.6.4. Koloni uyarıcı faktörler

Koloni uyarıcı faktörler (*colony-stimulating factors*, CSF), granülositler (G-CSF), makrofajlar (M-CSF) veya her iki hücre tipi (GM-CSF) ile ilgili olan molekülleri içerir ve osteoklast oluşumu yoluyla kemik remodelinginde ve dolayısıyla ortodontik diş hareketinde belirli bir etkiye sahiptirler (Davidovitch, 1995). Bu moleküller, granülositlerin ve monosit-makrofajların üretimini, olgunlaşmasını ve işlevini düzenlemek için etkileşime giren spesifik glikoproteinlerdir. Fibroblastlar ve endotelial hücreler M-CSF'yi sentezler. Kemik iliği hücrelerinin 10 gün boyunca M-CSF ile kültürlenmesi sonucunda osteoklastların oluşabileceği gösterilmiştir (Kahn ve Simmons, 1975). Epidermal büyüme faktörü, PDGF, FGF ve IL-1 ile fibroblastların uyarılmasının, bu hücreler tarafından M-CSF ekspresyonunu indüklediği de gösterilmiştir (Falkenberg ve ark., 1990). Takahashi ve ark. (1991) da potansiyel açısından, M-CSF'nin kemik iliği hücrelerini osteoklast üretmeye teşvik etmede en güçlü aday olduğunu, ardından GM-CSF, IL-3 ve G-CSF'nin geldiğini bildirmiştir.

#### 2.6.5. Nörotransmitterler

Sinirlerin diş hareketiyle ilişkisi, önemli bir araştırma konusu olmuştur. Periodontal ligament iki çeşit sinir ucuyla bol miktarda desteklenmektedir: Ruffini benzeri (*Ruffini-like*) sonlanan ve

nosiseptif sonlanan (Burstone, 1962). Her iki sonlanma şekli de ortodontik kuvvet gibi, dış uyaranlara yanıt olarak kendi yapılarını değiştirebilmektedir (Nakanishi ve ark., 2004; Kobayashi ve ark., 1998). Diş kökünün apikal yarısındaki mekanoreseptörlerin düşük bir eşikleri olduğu ve periodontal ligamentin minör gerilimlerine bile yanıt verdikleri bildirilmiştir (Linden, 1990). Buna karşılık, nosiseptörlerin yüksek bir eşikleri vardır ve ağır kuvvetler, doku hasarı ve inflamatuvar mediatörler tarafından aktif hale getirilirler. Kuvvet algılayıcı periodontal ligament sinir lifleri ya myelinsiz C lifleri ya da küçük myelinli A $\delta$  (A-delta) lifleridir (Vandevska-Radunovic, 1999). Mekanoreseptörler fizyolojik koşullarda sessizdirler ancak, P maddesi, vazoaaktif intestinal polipeptid ve kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP) gibi çeşitli nöropeptidler içermektedirler (Jacobsen ve Heyerans, 1997). Bu nöropeptidler genellikle periferik ve santral sinir uçlarında depolanır ve bu sinir uçları gerilime uğradığında salınır.

Ortodontik diş hareketi hem mekanosensitif hem de nosiseptif periodontal sinir liflerinin sayısını, fonksiyonel özelliklerini ve dağılımını etkiler. P maddesinin artmış immünreaktivitesi diş hareketinin erken aşamalarında periodontal ligament içinde gösterilmiştir. Bu nöropeptidin, vazodilatasyona ve vasküler geçirgenlik artışına neden olduğu; inflamasyona eşlik eden artmış yerel kan akımına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Davidovitch, 1995). P maddesinin insan periodontal ligament fibroblastları ile in vitro inkübasyonunun, 1 dakika içerisinde, hücrelerdeki cAMP ve

ortamdaki PGE<sub>2</sub> konsantrasyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı kanıtlanmıştır (Davidovitch ve ark., 1988).

Ortodontik diş hareketi ile ilgili bir diğer nörotransmitter kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP)'dir. Ratlarda deneysel diş hareketi sırasında CGRP, periodontal ligament ve diş pulpası içinde belirlenmiş; periodontal ligament gerilim alanlarındaki fibroblastlarda, molar hareketinin 3. gününden sonra, CGRP immünreaktivitesinde bir yoğunluk tespit edilmiştir (Kvinnslund ve Kvinnslund, 1990). Norevall ve ark. (1995) ise, kedilerde periodontal ligament gerilim alanlarında, tedavinin başlamasından 1 saat sonra, CGRP için yoğun immünreaktivite gözlemlemişlerdir. Saito ve ark. (1990) da yine kedilerde, hareket eden dişin pulpasında ve sıkışmış periodontal ligamentte, başka bir nöropeptid olan vazoaaktif intestinal polipeptide karşı yoğun reaktivite bulgusunu rapor etmişlerdir.

Periodontal ligament sinir uçlarından salgılanan vazoaaktif nörotransmitterlerin, diş hareketinin ilk günlerinde lökositlerin kılcal damarların dışına göç etmelerine neden olduğu öne sürülmüştür. (Rygh ve Selvig, 1973; Storey, 1973) Bu hücreler, immün reaksiyonlara katılımlarının (nekrotik dokuların fagositozu) yanı sıra, kemoatraksiyondan mitogenesisin uyarılması ve hücre farklılaşmasına kadar çeşitli fonksiyonları yerine getiren çok sayıda sinyal moleküllerini de üretmektedirler. Lökositlere ilaveten, aynı zamanda, osteoblastlar, fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve trombositler gibi diğer periodontal ligament hücre tipleri de bu molekülleri sentezler ve salgırlar. Bu hücrelerin ürünleri, sitokinler,

büyüme faktörleri ve koloni uyarıcı faktörler gibi farklı kategorilere ayrılabilir. Bu ligandların her biri, hedef hücrelerin aktivasyonuna neden bir otokrin veya parakrin tarzında hareket edebilir (Davidovitch, 1995).

### 2.6.6. Hücre içi ikinci haberciler (cAMP, cGMP)

Uygulanan kuvvetler tarafından, paradental dokular sıkıştıkça, hücrelele dakikalar içerisinde, immun sistem ve sinir sistemi hücreleri ürünü ilk habercilerin etkisi altına girerler. Bu sinyal moleküllerinin hücre membranı reseptörlerine bağlanması, sitoplazmik ATP ve GTP'nin sırasıyla, adenozin 3', 5'-monofosfat (cAMP) ve guanozin 3', 5'-monofosfat (cGMP) haline enzimatik çevrimine sebep olur. Bu moleküller, hücre içi ikinci haberciler olarak bilinir. İç sinyalleşme sistemleri, birçok dış uyarının sınırlı menzile sahip iç sinyallere ya da ikinci habercilere çevrildiği olaylardır (Sandy ve ark., 1993). cAMP ve cGMP kemik remodeingi ile ilişkili iki ikinci habercidir (Reitan ve Rygh, 1994). Kemik hücreleri, hormonal ya da mekanik uyarılara cevapta, in vivo ve in vitro cAMP üretirler. cAMP seviyelerindeki değişim, poliaminlerin, nükleik asitlerin senteziyle ve hücresele ürünlerin salgılanmasıyla ilişkilidir. cAMP etkisi, spesifik substrat proteinlerinin protein kinaz tarafından fosforilasyonu yoluyla düzenlenir. Bu rolün aksine, cGMP, hem endokrin hem de nonendokrin mekanizmaların hücre içi düzenleyicisi olarak kabul edilir (Davidovitch, 1995). Bu sinyalleşme molekülü, nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezlenmesinin yanı sıra, hücresele ürünlerin salgılanmasında da anahtar bir rol oynar.

İki ana ikinci haberci sistemi tanımlanmıştır: Döngüsel nükleotid yolu (*cyclic nucleotide pathway*) ve fosfatidil inositol (*phosphatidyl inositol*, PI) çift yönlü sinyal sistemi (Sandy ve Farndale, 1991).

### **2.6.7. Araşidonik asit**

Hücre membranı fosfolipitlerinin ana komponenti olan araşidonik (*eicosatetraenoic*) asit, fosfolipaz enzimi etkisine bağlı olarak serbestlenir. Serbestlenen asit, iki yolla metabolize edilebilir: siklooksijenaz yolu (prostaglandinleri ve tromboksanları üreten siklooksijenaz enzimi yardımıyla) ve lökotrienlerin (orijinal olarak lökositlerde molekül omurgasında 3 çift bağ (triens) ile gösterilmiştir) ve hidroksiekosatetranolik asitlerin serbestlenmesine neden olan lipooksijenaz yolu (Sandy ve ark., 1993). Ortodontik diş hareketindeki kemik remodelingi sürecinde bu eikosanoid'lerin ilişkisine dair kanıtlar oldukça fazla incelenmiş ve yayınlanmıştır.

### **2.6.8. Matriks Metaloproteinazları (MMP'ler)**

Hücre dışı matriksin düzenlenmesi, kemik remodelinginin ayrılmaz ve önemli bir parçasıdır. Hücre dışı matriks bozucu metalo enzimleri toplu olarak matriks metaloproteinazları (MMP'ler) olarak bilinir. Bu enzim ailesi aynı zamanda metaloproteinazların doku inhibitörleri (*tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMP'ler,) olarak adlandırılan endojen inhibitörler tarafından düzenlenir. MMP ailesi sürekli artmaktadır ve metalo olarak adlandırılmalarının nedeni, aktivite için çinko ve kalsiyum iyonlarına bağımlı olmalarıdır. Nötr pH'da hareket ederler ve bağ dokularının ana makromoleküllerini sindirmeleri

nedeniyle önemlidirler. MMP'lerin miktarı TIMP'leri aştığı durumlarda doku yıkımının meydana geldiği vurgulanmaktadır. Kemik rezorpsiyonundaki önemli nokta, osteoklastların kalsifiye matrisi kaldırabilmesi için öncelikle kemiği kaplayan ince osteoid tabakasının kaldırılması gerektiğidir. Osteoblastlar, uyarıldıklarında, osteoid tabakanın kaldırılmasından sorumlu MMP'leri (esas olarak kolajenaz) üretirler (Domon ve ark., 1999; Takahashi ve ark., 2003; Leonardi ve ark., 2007).

Özetle, bir hormon veya mekanik kuvvet tarafından uyarılan osteoblastlar, osteoklastların aktivasyonu ve toplanması için çözünür bir aracı üretirler (RANKL/RANK). Ek olarak, osteoblastlar mineralize olmayan osteoid tabakanın parçalanması için MMP'ler üretirler. Osteoid kaldırıldıktan sonra, mineralize matris açığa çıkar ve osteoklastlar kemiği kaldırabilirler. Osteositler sert bir matris içine yerleşmiş olduğundan, mekanik gerilimlerdeki değişiklikleri tespit etmek için ideal olarak konumlandırılmıştır. Yüzeydeki osteoblastlara verdikleri sinyal, kemik oluşumu veya kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır (Ingman ve ark., 2005).

### **2.6.9. Kemokinler**

Enflamatuar süreçleri ve göçü düzenleyen küçük kemotaktik sitokinler olan kemokinler; doku hasarı ve enflamasyonun en önemli göstergelerden biri olarak da karşımıza çıkan geniş bir polipeptid ailesidir. Osteoblastlar ve osteoklastlar için hücre öncüsü gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir. Bu nedenle, ortodontik dış hareketiyle ilişkili kemik remodelinginin potansiyel modülatörleridir. Osteoklast



öncüleri, kemokin reseptörlerini eksprese eder ve kemokinler tarafından sağlanan kemotaktik sinyaller, kemik dokularına göçlerinin yanı sıra osteoklastların farklılaşması, hayatta kalması ve aktivasyonunu başlatabilir. Osteoklast aktivasyonu ayrıca RANK-RANKL bağlanımını da gerektirir. Osteoblastların ayrıca birkaç kemokin reseptörünü eksprese ettiği bulunmuştur ve kemokinlerin bağlanması, osteoblastlarda hem proliferasyonu hem de kolajen tip I mRNA ekspresyonunu indükler. Ayrıca hücrelerin hayatta kalmasını da teşvik ederler. Ortodontik diş hareketi sırasında sıkıştırılmış ve gerilmiş periodontal ligamentte kemokinlerin farklı şekillerde ekspresyonuna dair kanıtların mevcudiyeti, kemokinlerin ortodontik kuvvete yanıt olarak farklı kemik remodelingine ve ayrıca sıkışma ve gerilim alanlarında farklı mikro ortamların oluşmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Garlet ve ark., 2007).

Periodontal ligamentin sıkışması nedeniyle kan akımı basınç tarafında azaldıkça, bazı hücreler apoptoza uğrarken, diğerleri ölür ve nekroz ile sonuçlanır. Bu hücre ölümlerine, komşu alveoler kemiğin içindeki bir miktar osteosit ve osteoblast da dahildir. Bu durum, diğer enflamatuvar ve öncü hücreleri vasküler dolaşımdan ekstravasküler boşluğa çekebilen küçük proteinler olan kemokinlerin salınmasıyla akut inflamatuvar yanıtı neden olur. (Al-Ansari ve ark., 2015). Ortodontik diş hareketi sırasında monositleri çeken, monosit kemoatraktan protein-1 (*monocyte chemo attractant protein-1*, MCP-1) olarak bilinen kemokinler salınmaktadır (Taddei ve ark., 2012). Bu

monositler, kan dolaşımından çıkıp dokuya girdikten sonra makrofajlar veya osteoklastlar haline gelirler.

### 2.6.10. Nitrik Oksit

Nitrik oksidin ortodontik diş hareketi sırasında ilk vasküler sinyal transdüksiyon belirteci rolü olduğu öne sürülmektedir (Akin ve ark., 2004; D'Attilio ve ark., 2004; Hayashi ve ark., 2002; Shirazi ve ark., 2002; Yoo ve ark., 2004). Nitrik oksit çeşitli hücreler tarafından üretilir ve kan damarlarında, sinirlerde ve PDL fibroblastlarında bulunur. Bu molekülün kemiğin remodelinginde (Collin-Osdoby ve ark., 1995) ve kan damarlarının ve sinirlerinin regulyasyonunda rol aldığı bildirilmiştir (Toda ve Okamura, 2003). Hafif sürekli kuvvetlerin etkisi altındaki diş hareketinin ilk aşamalarında 1 ila 3 saat içinde (Yoo ve ark., 2004) veya tedavinin başlangıcından itibaren 6 saat sonra (Proffit, 1999), diş çevresi dokularda nitrik oksit sentaz aktivitesinin arttığı bulunmuştur.

### 2.6.11. D Vitamini

Ortodontik diş hareketinde önemli bir faktör olarak tanımlanan bir başka ajan da 1, 25, dihidroksikloekalsiferol'dur. (1, 25, *dihydroxycholecalciferol*, 1, 25 DHCC, *calcitriol*) (Collins ve Sinclair, 1988; Takano-Yamamoto ve ark., 1992a). Bu ajan, D vitamininin biyolojik olarak aktif bir formudur ve kalsiyum hemostazında güçlü bir rolü vardır. Serum kalsiyum seviyesindeki bir düşüş paratiroid hormonunun salgılanmasını uyarır. Paratiroid hormonu da  $PO_4^{-3}$  salgılanmasını, böbrekten  $Ca^{++}$  reabsorbsiyonunu ve 25,

hidroksikloekalsiferol'ün 1, 25 DHCC'a hidroksilasyonunu artırır. Son molekülün, öncü hücrelerden osteoklastların farklılaşmalarını uyarması nedeniyle, kemik rezorpsiyonunun güçlü bir uyarımı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mevcut osteoklastların aktivitesinin artırılmasında da rol oynamaktadır. Kemik rezorpsiyonu aktivitesine ilave olarak, 1, 25 DHCC, doza bağlı olarak, kemik mineralizasyonu ve osteoblastik hücre farklılaşmasını da uyardığı bilinmektedir (Kale ve ark., 2004).

Ratlarda, lokal 1, 25, DHCC ve PGE<sub>2</sub> uygulamasının diş hareketi üzerine etkileri karşılaştırıldığında her iki molekülün de diş hareketini, kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artırdığının rapor edildiği bir çalışmada, diş hareketi sırasında kemik döngüsünün düzenlenmesinde, 1, 25, DHCC'nin kemik formasyonu ve rezorpsiyonu üzerindeki dengeli etkisi nedeniyle, PGE<sub>2</sub>'ye göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Kale ve ark., 2004). Ratlarda diş hareketi sırasında 1, 25, DHCC'nin alveoler kemik formasyonundaki etkisini tespit etmeye çalışan bir başka çalışmada ise, tekrarlanan 1, 25, DHCC enjeksiyonu uygulanan dişin gerilmiş periodontal ligament bölgesindeki yükselmiş osteoblast yüzeyi ile ilgili mineral apozisyon miktarında anlamlı bir artış gözlenmiş; 1, 25-Dihidroksi vitamin D3 (1, 25(OH)2D3)'ün lokal olarak uygulanmasının, diş destek dokularının, özellikle alveol kemiğinin, ortodontik tedaviden sonra yeniden düzenlenmesini hızlandıracağı sonucuna varılmıştır (Kawakami ve Takano-Yamamoto, 2004).

Ortodontik kuvvetler, biyolojik profilleri büyük ölçüde farklı olabilecek hastalara uygulanmaktadır. Vitamin D3 buna örnek olarak gösterilebilir. Vitamin D3, kalsiyum hemostazının düzenlenmesine, PTH ve kalsitoninle birlikte aktif olarak katılmaktadır. Ancak, hastaların kan seviyesinde, yaş, cinsiyet, sentezlenme ve hidroksilasyon miktarı gibi varyasyonlara bağlı olarak, geniş bir aralıkta bulunabilmektedir. Ayrıca, vitamin D3'ün aktif formu normal besinlerle değil genellikle ilave besin olarak tüketilmektedir (vitamin tableti şeklinde). Açıkça, paradental hücreler etrafındaki konsantrasyonunun artması, ortodontik kuvvetlere maruz kaldıklarında hücrelerle sinerjik reaksiyon oluşturarak hızlı diş hareketine sebep olur. Ortodontik diş hareketi sırasında benzer yanıtlar değişik faktörlerle de ortaya çıkabilmektedir. Bu faktörlerin, sitokinler ya da hormonlar gibi hastaya ait lokal ya da sistemik özelliklerinden kaynaklanabileceği gibi, ilaçlar ve elektrik akımı gibi dış kaynaklı da olabileceği unutulmamalıdır.

### **2.7. Mekanik Sinyallerin Biyokimyasal Sinyallere Çevrilmesi (Mekanotransduksiyon)**

Ortodontik diş hareketinde rol oynayan hareket ettirici kuvvetler esasen mekaniktir. Bu mekanik kuvvetler, tedavide kullanılan çeşitli aygıtlar ve orofasiyal kas sistemi tarafından oluşturulur. Doğrudan ortodontideki mekanotransduksiyon mekanizmasına yönelik birkaç çalışma olsa da diğer sistemlerdeki mekano-transduksiyon araştırmalarını göz önünde bulundurarak, olası mekanizmalar hakkında daha fazla şey öğrenebiliriz.

Mekanik sinyallerin dokular tarafından dönüştürülmesinde, birbiri ile ilişkili dört temel adım vardır: Mekanik sinyallerin hücreler tarafından algılanması, bu mekanik sinyallerin biyokimyasal sinyallere çevrilmesi, biyokimyasal sinyallerin efektör hücrelere iletilmesi ve efektör hücre yanıtı.

Osteositler, sahip oldukları birtakım özellikler nedeniyle, kemik içerisindeki en önemli mekanosensitif (mekanik sinyalleri algılayıcı) eleman olmaya adaydır. Kemik dokusunun her yerinde bulunurlar ve substrat bozulmalarını kolayca algılayabilecek şekilde biçimlenmiş hücresel çıkıntılara sahiptirler. Osteosit hücre çıkıntıları, kapalı bir alandaki perikanalikuler sıvı içerisine girmiş vaziyettedir ve bu sebeple mekanik düzensizlik nedeniyle sıvıdaki akışta meydana gelen küçük değişimlerden etkilenirler. Osteosit çıkıntıları, birbirleriyle ve osteoblastlarla düşük dirençli gap birleşmeleri (*gap junctions*) yoluyla bağlıdır ve bu bağlantı şekli dokunun her tarafına sinyal iletimini kolaylaştırmaktadır (Burger ve Klein-Nulend, 1999).

Kemik kanalcıklarındaki sıvı akışı, büyük ölçüde bölgeye özgü ve uygulanan kuvvete bağlıdır (Knothe Tate ve ark., 2000). Kanalcıklar etrafındaki geçirgenlikte meydana gelen bölgesel değişimlerin, osteositlerin yaşayabilirliğinde ve kemik içi hücrelerarası iletişimde etkili olduğu gösterilmiştir. Kuvvet yüklemesi sıvı akışı probunu 70 kDa üzerine yükseltmektedir (Tami ve ark., 2003) ve sıvı akışındaki rutin fiziksel aktivitelerle oluşandan fazla olan bu dalgalanmanın, lakuner-kanalikuler sistemde gelişmiş kalsiyum iyon mobilizasyonu ve osteopontin belirginliği yoluyla yanıt veren hücre sayısını

artırması, sıvı akışının kemik hücresi mekanik duyarlılığında önemli bir sinyal olabileceğini düşündürmektedir (You ve ark., 2000). Bu düşünceyi destekleyen iki kanıt daha mevcuttur: Sıvı akışındaki dalgalanma, kemik hücreleri tarafından oluşturulan RANK belirginliğini inhibe etmektedir (Kurokouchi ve ark., 2001); ve kemik hücrelerinin membranlarından dışarı doğru uzanan çıkıntıları, özellikle siliaları, sıvı akışı sırasında başka yöne çevrilir ve dinamik sıvı akışına osteojenik ve kemik rezorpsiyonu yanıtı için gereklidirler (Malone ve ark., 2007).

Kuvvet uygulanan kemikte hem doku deformasyonu hem de sıvı sıkışması meydana gelmesine rağmen, bu sinyaller farklı yollarla da oluşabilir. Örneğin, uyarılmış (*pulsating*) sıvı akımı hem nitrik oksit hem de PGE<sub>2</sub> seviyelerini artırırken; döngüsel substrat gerilimi ise sadece nitrik oksit salınımını stimüle eder, PGE<sub>2</sub> üzerine etkisi yoktur. Ayrıca, sıvı sıkışması kemik matriksi kollajen sentezinde azalmaya sebep olurken; substrat gerilimi, kollajen sentezini artırmaktadır (Mullender ve ark., 2004). Bunlara ilaveten, in vitro sonuçlar, pulsatil sıvı akışına yanıtta PGE<sub>2</sub>'deki kısa dönem değişikliklerin, osteogenesisisteki uzun dönem değişikliklerle uyum göstermediğini belirtmektedir (Nauman ve ark., 2001).

Bazı araştırmacılar da kemik dokusu içerisindeki osteositlerin, osteositik kanal ağı yoluyla trabeküler yüzeye gerilimle ilgili sinyaller göndererek, osteoklast ve osteoblast akımını kontrol edebildiğini idda etmektedirler. (Ruimerman ve ark., 2005). Bir gap birleşimi proteini olan connexin 43'ün belirginleşmesinin, ortodontik kuvvet

uygulamasını takiben yükselmesi, diş hareketi sırasında oluşan remodeling olaylarının koordinasyonunda, düşük dirençli gap birleşimleri yoluyla sinyalleşmenin önemli olabileceğini düşündürmektedir (Su ve ark., 1997).

Kemiğin mekanik duyarlılık sistemi, tekrarlanan gerilim uygulamalarında daha az duyarlı hale gelmektedir (Hayashi ve ark., 2004). Duyarlılıktaki bu azalmayı ortadan kaldırmak amacıyla, deneysel protokol olarak yüklemeler arasına “istirahat” (*rest*) periodu eklenen bir çalışmada, bu yöntemle mekanik yüklemelere karşı oluşan anabolik cevapta anlamlı bir artış sağlandığı gösterilmiştir (Turner ve Robling, 2005). Bu yaklaşım, deneysel ortodontik diş hareketi çalışmalarında da denenmiş (Hayashi ve ark., 2004; Konoo ve ark., 2001; Nakao ve ark., 2007) ve ortodontik tedavi protokolüne istirahat periyodu eklenmesinin, diş hareketinden fedakarlık etmeden, doku hasarının azaltılmasına da önemli katkı sağlayacağı değerlendirilmiştir.

Mekanik sinyallerin biyokimyasal sinyallere dönüşümü, integrin-aktin sitoskeletal mekanizma yoluyla tamamlanmaktadır. Son yıllarda, substratlardaki mekanik gerilimlerin biyokimyasal sinyallere dönüştürüldüğü bu mekanizma üzerine önemli bir gelişme kaydedilmiştir. Substrat distorsiyonu, fosfoinositol 3-kinaz'ın aktivasyonu, integrin  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ 'te adaptif bir değişiklik başlatır. Ardından, integrin'in ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanmasında bir artış meydana gelir. Jun N-terminal Kinaz (JNK),

sinyal yolunun mekanik gerilim stimulasyonu, bu yeni integrin ekstraselüler matriks bağına bağlıdır (Katsumi ve ark., 2005).

Ayrıca, hücreler tarafından mekanik kuvvetlere karşı oluşturulan cevap aynı zamanda, hücre iskeletinin yapısal mimarisindeki dinamik değişiklikler ile yakından ilgilidir. Hücre iskeleti, birbirine son derece bağlı, korteks, gerilim lifleri, orta lifler, mikro lifler, mikrotübüller ve fokal adhezyonlar'dan meydana gelen altyapı setinden oluşmaktadır. Hücre iskeleti, uygulanan gerilimlere cevap sırasında, hücrelerin mekanik özelliklerinin kompleks yollarla değişime uğramasıyla, yumuŐayıp katılaŐır (Chaudhuri ve ark., 2007). Herhangi bir altyapı elemanının yok edilmesi, hücrenin bu değişiklikleri hücre içi tutarlılık dahilinde yapma yeteneğinin kaybı ile sonuçlanmaktadır (Milan ve ark., 2006). Fokal adhezyonlar, sitoskelatal aktini ekstraselüler matrikse bağlayan protein agregatlarıdır (Adachi ve ark., 2003). Bunlar, aktin fiber gücü arttıkça, boyut olarak büyümekte ve oryantasyonları ile morfolojileri değişmektedir (Besser ve Safran, 2006; Endlich ve Endlich, 2006). Hücre içi sinyalleşme ile sitoskeletal kompleksteki fiziksel değişikliklerin nasıl meydana geldiği konusunda Őimdi yeni bir anlayıŐ kazanmaya baŐlıyoruz. İlk önce, kuvvet yüklemesine cevap olarak hücre iskeletinde oluşan gerilimin, membran lipid çift katmanının Şeklini değiştirmesi, selektif iyon kanalı davranıŐında değişim ile sonuçlanır (Hamill ve Martinac, 2001). Ayrıca, G-protein-çifti reseptörler, çeşitli mekanik uyarılara cevapta, ligand bağlarından bağımsız olarak, yapılarını deđiŐtirebilirler. (Chachisvilis ve ark., 2006).



Yakın zamanda, bir aktin izoformu olan ve kas hücrelerinde ve kas hücresi olmayan diğer bazı hücre tiplerinde (ör: miyofibroblast), hücre tarafından oluşturulan mekanik gerilimle bağdaştırılan alfa-düz kas aktini (*alpha-smooth-muscle actin*, SMA) için bir mekanotransduksiyon rolü tanımlanmıştır. Bu tanımlama, SMA'nın mekanosensör elementlere, kuvvetle indüklenen belirginliklerini artırmak için, fiziksel olarak bağlanma yeteneğine dayandırılmaktadır (Wang ve ark., 2006). Bu durumda, hücreler fokal adhezyon oluşturmak için bir ileri besleme (*feed-forward*) artış döngüsünden istifade etmektedirler: P38 MAP kinazın SMA filamentlerine bağlanması, Rho sinyal yolunun aktivasyonu ve serum yanıt faktörünün genom içinde SMA desteğinin CARG-B kompartmanına bağlanması.

Sinyallerin hücreler arası yayılımı, mekanotransduksiyonda üçüncü adımı oluşturmaktadır. Birkaç sinyal yolu kemik mekanotransduksiyonunda potansiyel önemli olarak ortaya çıkmaktadır: Membran iyon kanalları ile ilişkili katyonlar, nükleotidler, ikinci haberciler ve mitojen aktive protein kinaz (*mitogen activated protein kinase*, MAP-kinaz). Günümüzde, birbirinden farklı bu yolların, mekanotransduksiyon sürecinde birbirleri ile etkileşimlerinin nasıl olduğu konusuna açıklık getirmek için ortak bir görüş hakimdir.

Osteoblastlar içinde mekanosensitif katyon kanallarının açılması ve protein tirozin kinaz aktivasyonu, özellikle FAK, olası transduksiyon yolları olarak dikkat çekmektedir. Osteoblastlar içinde büyük

iletkenliğe sahip potasyum (K<sup>+</sup>) kanallarının yüksek belirginliği ve membran gerilimlerine yanıt olarak açılma yetenekleri, bunları kemik mekanoreseptörü olma açısından en önemli aday haline getirmektedir (Rezzonico ve ark., 2003).

Wnt yüzey reseptörü, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 5 (*low-density lipoprotein receptor related protein 5*, LRP5), kemik kütlelerinin önemli bir düzenleyicisi olarak öne sürülmüştür. Lrp5-null (Lrp5<sup>-/-</sup>) farelerde, mekanik olarak gerilmiş yüzeylerde normal osteoblast akını olmasına rağmen, kemik mineral yoğunluğunun ve mekanik yüklenme karşısındaki gücünün azalmış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, osteoblastların mekanik bir uyarın sonrası kemik matriksi proteini olan osteopontin sentezleme yeteneğindeki bir defekte bağlanmıştır ve bu sinyal yolunun, mekanik yüklemeye karşı osteojenik yanıt için önemli olabileceğini düşündürmektedir (Sawakami ve ark., 2006).

Ekstraselüler nükleotidler mekanik veya inflamatuvar uyarılara yanıtta serbestlenirler ve osteoblastlardaki P2 reseptörleri ile sinyalleşir. P2X7 reseptörleri büyük membran gözenekleri oluşumunu indükleyebilen, ATP-bağımlı katyon kanallarıdır. P2X7 reseptörünün bozulması, periosteal kemik oluşumunda azalmaya ve iskeletin mekanik uyarılara karşı duyarsızlığına sebep olur. Yakın zamanda, bu reseptörlerle bağlantılı yeni bir sinyalleşme eksenini tanımlanmıştır: Fosfolipazlar aracılığıyla lisofosfatidik asit (*lysophosphatidic acid*, LPA) üretimi, Rho-ilişkili kinaz aktivasyonu ve mekanotransduksiyon sırasında osteogenesis (Panupinthu ve ark., 2007).

Nitrik oksit ve prostaglandinler de mekanotransduksiyon yolları içerisinde dahil edilmiştir. Rezorpsiyonu inhibe eden ve kemik oluşumunu destekleyen kısa ömürlü bir serbest radikal olan nitrik oksit, mekanik zorlanmaya yanıt olarak hem osteoblastlar hem de osteositler tarafından saniyeler içerisinde serbestlenir (Bakker ve ark., 2001). Kalvaryal kemik (kafatası kemikleri) hücrelerinin de sıvı akışı değişikliklere yanıt olarak prostaglandin serbestledikleri gösterilmiştir (Ajubi ve ark., 1999). Ayrıca, yüklenmeye bağlı osteogenezis, prostaglandin inhibitörü olan indometazin ile bloke edilebilir (Forwood, 1996), ve prostaglandin reseptör agonistleri yeni kemik oluşumu artırmaktadır (Hagino ve ark., 2005).

Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal iletim yolları da kemiğin mekanik yanıtında önemli gibi görünmektedir. MAPK'lar, c-Jun ve c-Fos fosforilasyonunu artırmak için, gerilim tarafından hızla indüklenir. Bu indüksiyona, AP-1 bağlama aktivitesi içeren, artmış fosfo-c-Jun eşlik eder. AP-1'in, osteoblast farklılaşmasının başlangıcındaki gen aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli olduğunun bilinmesinden dolayı, AP-1 bileşenlerini hedef alan farklı MAPK'ların bir etkileşiminin mekanik uyarıya karşı osteojenik yanıtı zorladığına dair bazı iddialar vardır (Peverali ve ark., 2001). Bu fikir ayrıca, AP-1 proteini üretimi üzerindeki indüktif etkilerin, p38 mitojen aktive protein kinazın (MAPK), MAPK kinazın (MEK) ve Rho-ilişkili protein kinazın (RhoK) özel inhibitörleri ile kısmen veya tamamen ortadan kaldırılabileceğinin gösterilmesiyle de desteklenmiştir.

Efektör kemik hücreleri, mekanik yüklemeyi takiben, kemik remodelingiyle ilişkili çok sayıda molekül sentezlerler. Önemli bir non-kollajenöz kemik matriksi glikoproteini olan osteopontin'in (OPN), mekanik yüklemeye yanıtta özel bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir (Terai ve ark., 1999). OPN'nin, integrinler ve CD44 üzerinden gerçekleştirdiği hücre bağlantısını sağlayan bir Arg-Gly-Asp (RGD) dizaynı taşıdığı için, osteoklastların kemik matriksine tutunmasını artırarak, kemik rezorpsiyonunu destekleyebileceği yönünde birtakım iddialar vardır (Reinholt ve ark., 1990). Bunun yanı sıra, OPN'nin, önemli bir kalsiyum bağlama bölgesi olabilecek ve aspartik asit çökeltisinden oluşan uzantıya da sahip olması nedeniyle, kalsifikasyonun düzenlenmesinde rol oynayabileceği de ileri sürülmektedir (Denhardt ve Guo, 1993).

Ortodontik diş hareketinde, alveol kemiğinde OPN belirginliği artmaktadır (Terai ve ark., 1999), ve OPN *knock-out* farelerde, azalmış seviyede kemik rezorpsiyonu olduğu tespit edilmiştir (Ishijima ve ark., 2002). Ayrıca, ortodonti sırasında RGD peptid enjeksiyonu, osteoklast sayısını azaltmakta (Nomura ve Takano-Yamamoto, 2000) ve diş hareketini inhibe etmektedir (Dolce ve ark., 2003). Yakın zamanda, OPN *knock-out* farelerde kemik remodelinginin baskılanmış olduğunun gözlemlenmesiyle, diş hareketi ile ilişkili kemik remodelingi sürecinde OPN'nin kritik rolü daha fazla destek kazanmıştır. Ayrıca, aktivitesi artırılmış genetiği değiştirilmiş farelerdeki belirginliğinin incelenmesi, OPN geninin 5.5-kb üst

bölgesinde bir mekanik stres cevap elementi mevcudiyeti in vivo olarak göstermiştir (Fujihara ve ark., 2006).

## **2.8. Ortodontik Dış Hareketinde Modeling ve Remodeling**

Kemik modelingi, kemiğin şekli, boyutu veya pozisyonunda değişimle sonuçlanan, kemik yüzeylerinde birbirinden bağımsız olarak gerçekleşebilen, aktivasyon-rezorpsiyon (katabolik) veya aktivasyon-formasyon (anabolik) sürecidir (Frost, 2001). Kemik remodelingi ya da kemik döngüsü ise, kemik rezorpsiyonu ile başlayıp, ardından kemik oluşumu aşaması ile devam eden, eski kemiğin yeni kemikle değişimiyle sonuçlanan, birbirine sıkı sıkıya bağlı lokal bir süreçtir (Hadjidakis ve Androulakis, 2006; Hattner ve ark., 1965).

Hem modeling hem de remodeling, ortodontik dış hareketinin hızını belirlemede önemli rol oynayan faktörlerdir. Kemik modelingi, ortodontik dış hareketi sırasında aslen enflamatuar bir süreçtir ve dış hareketi için hız sınırlayıcı faktör, periodontal ligamente (PDL) komşu kemik yüzeyindeki rezorpsiyondur (Roberts ve ark., 2004). Kemik remodelingi, her ne kadar fizyolojik koşullar altında kemikte boyut veya şekil değişikliğine neden olmadan sadece iç yapısını yenilese de ortodontik dış hareketi sırasında hızı da etkilmektedir (Verna ve ark., 2000).

Hem kemik modelingi hem de remodelingi, osteoklast, osteoblast ve osteositlerin hücresel aktiviteleri ile kontrol edilir. Kemik modelingi sırasında osteoklastlar rezorpsiyonu gerçekleştirirken, osteoblastlar kemik yapımını gerçekleştirmektedir. Kemik remodelingi sürecinin

rezorpsiyon-formasyon döngüsü de çok iyi organize olmuş osteoklastlar ve osteoblastlar tarafından gerçekleştirilir. (Frost, 1990). Modeling ve remodeling miktarları hem biyokimyasal hem de mekanik faktörler tarafından düzenlenmektedir (Hadjidakis ve Androulakis, 2006; Kim ve ark., 2006; Seeman, 2009). Yapılan çalışmalar, ortodontik tedavinin, alveolar kemik modelinginin (Roberts ve ark., 2004) yanı sıra, sayı ve fonksiyon açısından artmış osteoklast ve osteoblastların görüldüğü daha aktif rezorpsiyon-formasyon döngülerine sahip ve kemik remodeling aktivitesini arttıran bölgesel hızlandırıcı fenomene (*Regional Acceleratory Phenomenon*, RAP) benzeyen (Frost, 1983) kemik remodelingini de uyardığını göstermiştir (King ve ark., 1991; Melsen, 1999; Verna ve ark., 1999). Osteoblastların mekanik kuvvetler, enflamatuar uyaranlar veya hipoksi ile aktivasyonu, ortodontik diş hareketinde ilk ve gerekli adım olarak görünmektedir. Aktive olmuş osteoblastlar, osteoklast oluşumunun spesifik mediatörlerinin ekspresyonundan ve kemik rezorpsiyonunun başlatılmasından sorumludurlar.

### 2.8.1. Osteoklast Oluşumu ve Kemik Rezorpsiyonu

Osteoklast biyolojisi 1990'ların sonunda, osteoklastogenesi düzenleyen bir dizi kritik molekülün keşfi ve aynı zamanda bunların birbirleri ile olan etkileşimlerinin izahı ile bir devrim geçirmiştir. İzole kültürdeki osteoklastlar, nispeten daha az aktiviteye sahiptir ve paratiroid hormon (PTH) veya sitokinler gibi kemiğe özgül birikim gösteren (*bone-seeking*) hormonlarla uyarılmazlar. Osteoklastlar sadece, osteoblastlar ve kemiğe özgül birikim gösteren hormonlarla

birlikte kültürlendiği zaman hareketlilik göstermeye veya kemik, dentin gibi kalsifiye matriksleri rezorbe etmeye başlarlar. Yani bir başka deyişle osteoblastlar tarafından aktive edilmeden osteoklastlar kemiği rezorbe edemezler. Yıllarca bu sinyallerin neleri içerdiği tam olarak bilinmemiş; kontrol mekanizmaları ve kemik remodelingini kontrol eden geri besleme döngüleri sadece tahmin edilebilmiştir. Son zamanlarda ise bir dizi önemli keşif durumu açıklığa kavuşturmuştur. Özellikle, ilk önce, TNF ligand ailesinin bir üyesi olan RANKL'ın, diğer hücre tiplerinin üzerinde olduğu gibi, osteoblastlar ve stromal hücreler üzerinde membrana bağlı bir protein olduğu tespit edilmiştir (Anderson ve ark., 1997; Wong ve ark., 1997; Yasuda ve ark., 1998a). Yüzeyleri üzerinde RANKL bulunan hücreler ile RANK reseptörü taşıyan osteoklast öncüleri arasında hücreden hücreye sinyalleşme, osteoklast formasyonu ve aktivasyonunu indüklemektedir (Yasuda ve ark., 1999). RANKL'ın, ikisi transmembran protein, üçüncüsü (RANKL3) ise çözünebilir bir form olan üç izoformu tanımlanmıştır (Ikeda ve ark., 2001). RANKL için reseptör olan, osteoklast öncüleri üzerindeki NF-kappaB (NF-kB) reseptör aktivatörü (RANK) ilk defa Anderson ve ark. (1997) tarafından tanımlanmıştır.

Ortodontik diş hareketinin hızını belirleyen safhanın sıkışma (kompresyon) tarafındaki kemik rezorpsiyonu olduğu düşünülmektedir. Histolojik çalışmalar, ortodontik diş hareketi sırasında sıkışma tarafında osteoklast oluşumunun indüklendiğini göstermektedir (Cho ve ark., 2007; Mostafa ve ark., 2009; Iino ark., 2007; Wang ve ark., 2009). Osteoklast oluşumu, stromal ve

osteoblastik hücre kaynaklı faktörlerin osteoklast öncüleri üzerindeki etkilerine bağlıdır. İlk önemli adım, tümör nekroz faktörünün (TNF) ve TNF reseptör süper ailesinin üç üyesinin osteoklast oluşumuna ve aktivasyonuna katılmasıdır. Osteoklastların oluşumunda iyi bilinen bir adım, hemopoietik progenitörlerin veya pre-osteoklastların farklılaşmasını ve çoğalmasını uyaran makrofaj koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) etkisidir. Bu pre-osteoklastlar, tümör nekroz faktörü reseptör (TNFR) ailesinin üyesi bir protein olan ve RANK (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B*) adı verilen bir reseptörü eksprese ederler. Bu reseptörlere bağlanacak ligand (reseptöre bağlanan ve aktivasyonu sağlayan molekül) olan RANKL ise, osteoblastlar tarafından üretilir. RANKL, osteoklastların monositik öncülerden farklılaşması ve osteoklast fonksiyonunun devamı açısından önemlidir. RANKL/RANK bağlanması osteoklastların farklılaşması, fonksiyonu ve hayatta kalması için çok önemlidir. Öte yandan, osteoblastik hücre kaynaklı başka bir faktör olan osteoprotegerin (OPG), osteoklastogenesis uyarımının baskılanması ve ince ayarı maksadıyla kesinlikle ihtiyaç duyulan bir başka moleküldür. Osteoblastlar tarafından üretilen ve salgılanan OPG, RANKL / RANK bağlanmasını engelleyebilen ve RANKL için tuzak yemi-reseptör (*decoy-receptor*) olarak işlev gören bir glikoproteindir. Osteoprotegerinin RANKL'a bağlanması, membranı üzerinde RANKL bulunan hücreler ile osteoklast öncüleri arasında oluşan hücreden hücreye sinyalleşmeyi baskılayarak osteoklastogenesisi inhibe eder. (Yasuda ve ark., 1998b, 1999). Bu nedenle, fonksiyonel osteoklastların oluşumu ve kemik



remodelinginin başlangıç aşamasının aktivasyonu, büyük ölçüde osteoblastik hücreler tarafından eksprese edilen RANKL/OPG oranı ve osteoklast öncü hücreleri tarafından RANK ekspresyonu tarafından belirlenmektedir (Theoleyre ve ark., 2004). Adolesan hastalarda 24 saatlik sürekli sıkıştırma kuvvetinden sonra dişeti oluşu sıvısındaki RANKL seviyesi, kontralateral kontrol tarafındakine göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Nishijima ve ark., 2006). Özellikle sıkıştırma kuvvetiyle, PDL ve alveolar kemikteki osteoblastlarda, osteositlerde ve fibroblastlarda, ortodontik kuvvet uygulanmasından 3 saat sonra RANKL ekspresyonu artmakta ve en az 5 gün sonrasına kadar yüksek seviyede kalmaktadır (Baloul ve ark., 2011; Brooks ve ark., 2009; Garlet ve ark., 2007; Kook ve ark., 2011; Oshiro ve ark., 2002; Sanuki ve ark., 2010; Shiotani ve ark., 2001; Zhang ve ark., 2010). Bununla birlikte, çekme gerilimi, osteoblastik hücre kültürlerinde RANKL'nin mRNA seviyesini önemli ölçüde azaltmaktadır (Tang ve ark., 2006). RANKL'nin gen tedavisi ile lokal olarak verilmesi osteoklast oluşumunu önemli ölçüde uyarmakta ve ortodontik diş hareketini hızlandırmaktadır (Kanzaki ve ark., 2006; Iglesias-Linares ve ark., 2011). RANKL'in aksine, adolesan hastalarda ortodontik kuvvet uygulamasından 1 saat sonra sıkışma tarafındaki dişeti oluşu sıvısında OPG konsantrasyonu bazal seviyeye kıyasla azalmakta (Toygar ve ark., 2008) ve 24 saat sonra kontralateral taraftakine göre anlamlı derecede daha düşük olmaktadır (Nishijima ve ark., 2006). Diğer çalışmalar da ortodontik diş hareketi sırasında OPG ekspresyonunun, RANKL'in aksine, sıkıştırma kuvveti ile azaldığını, çekme kuvveti ile arttığını göstermiştir (Zhang ve ark.,

2010; Garlet ve ark., 2007; Sanuki ve ark., 2010; Tang ve ark., 2006; Kobayashi ve ark., 2000). Beklendiği gibi, OPG'nin lokal olarak uygulanması, kemik remodelingi ve ortodontik diş hareketini önemli ölçüde engellemektedir (Kanzaki ve ark., 2004; Dunn ve ark., 2007). Sıkıştırma ve çekme gerilmeleri ile RANKL ve OPG ekspresyonunun karşılıklı regülasyonu, bir tarafta baskın kemik rezorpsiyonunu ve diğer tarafta baskın kemik oluşumunu koordine ederek normal diş hareketini mümkün kılmaktadır.

Erken öncü osteoklastların farklılaşması için çok önemli olan bir başka stromal ve osteoblastik hücre kaynaklı faktör de Makrofaj koloni uyarıcı faktördür (M-CSF) (Udagawa ve ark., 1990). Ortodontik diş hareketinin erken safhasında, PDL ve alveolar kemikteki osteoblast ve fibroblastlarda M-CSF ekspresyonu tespit edilmiştir (Baloul ve ark., 2011, Kaku ve ark., 2008). Sıkıştırma kuvveti, osteoblastik MC3T3-E1 hücre kültürlerinde M-CSF ekspresyonunu arttırmaktadır (Sanuki ve ark., 2010). Optimum bir M-CSF dozunun lokal olarak uygulanması, osteoklast sayısını önemli ölçüde artırmakta ve sıçanlarda ortodontik diş hareketini hızlandırmaktadır (Brooks ve ark., 2011). M-CSF reseptörü olan bir c-Fms antikorumun lokal olarak günlük enjeksiyonu, osteoklast oluşumunu ve dolayısıyla diş hareketini önemli ölçüde inhibe eder (Kitaura ve ark., 2008). M-CSF'nin erken regülasyonu ortodontik diş hareketi için belirgin bir şekilde önemlidir.

Bu nedenle, M-CSF, RANKL ve OPG'nin osteoblastlar tarafından ekspresyon paternleri diş hareketinde kilit rol oynamaktadır.

Osteoblastik hücrelerdeki M-CSF ve RANKL'in mekanik kuvvet indüksiyonu başka mediatör faktörler tarafından sağlanır. Sıkışma kuvveti, PDL ve osteoblastik hücrelerde prostaglandin (PG) üretiminin çoğundan sorumlu baş enzim olan siklooksijenaz (COX)-2 ekspresyonunu önemli ölçüde uyarır (Sanuki ve ark., 2010; Kanzaki ve ark., 2002) ve böylece prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) üretimini artırır (Kanzaki ve ark., 2002; Sanuki ve ark., 2007). Sıkışma kuvveti ayrıca osteoblastlardaki PGE<sub>2</sub> reseptörleri EP2 ve EP4 ekspresyonunu önemli ölçüde artırır (Sanuki ve ark., 2007). PGE<sub>2</sub>, osteoblastik hücrelerde RANKL ekspresyonunu artırıp OPG ekspresyonunu azaltarak osteoklast oluşumunu uyardığı bilinen bir faktördür. Öte yandan, COX-1 ve COX-2 inhibitörleri veya spesifik COX-2 inhibitörleri, osteoblastik hücreler tarafından RANKL ekspresyonunun azaltılmasını sağlar (Sanuki ve ark., 2010; Kanzaki ve ark., 2002) ve ortodontik diş hareketini azaltır (Walker ve Buring, 2001; Arias ve Marquez-Orozco, 2006). Sıkışma kuvveti tarafından COX-2 stimülasyonu ve PGE<sub>2</sub> üretiminin, RANKL oluşumunu sağlamaya aracılık ettiği açıktır. Sıkışma kuvveti ayrıca osteoblastlardaki interleukin (IL)-17 ve reseptörlerinin ekspresyonunu artırır. Sıkışma kuvvetinin yokluğunda, hücre kültürlerine IL-17 eklendiğinde, M-CSF ve RANKL ekspresyonunu artırıp OPG ekspresyonunu azaltarak sıkıştırma kuvvetinin etkilerini taklit etmesi, IL-17'nin aynı zamanda sıkışma kuvvetinin etkilerine aracılık ettiğini göstermektedir (Zhang ve ark., 2010). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörü VEGFR-1'in ekspresyonu ortodontik diş hareketi sırasında mekanik kuvvetlerle yoğunlaşır (Kaku ve ark., 2008; Miyagawa ve

ark., 2009; Kohno ve ark., 2002; Nakai ve ark., 2009). VEGF'ye karşı nötrleştirici bir antikor, mekanik stresle oluşun RANKL ve VEGFR-1'in indüksiyonunu kısmen inhibe etmektedir; bu durum mekanik kuvvetle oluşun RANKL indüksiyonuna VEGF'nin bir otokrin yolla aracılık ettiğini gösterir (Nakai ve ark., 2009).

Ortodontik dış hareketine inflamatuvar yanıt, çeşitli sitokinlerin üretimi ve salınması ile ilişkilidir. 24 saatlik ortodontik kuvvet uygulamasından sonra, insanlarda dişeti oluşu sıvısında IL-1, IL-6 ve doku nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ 'nın protein seviyeleri önemli ölçüde artar (Uematsu ve ark., 1996a). İnterferon- $\gamma$  ekspresyonu yapan hücre sayısı dış hareketi ile önemli ölçüde artmaktadır (Alhashimi ve ark., 2000). Sıkışma ve gerilim alanlarında sitokinlerin ekspresyonlarının farklı olduğu gösterilmiştir: Sıkışma tarafında daha yüksek seviyelerde TNF- $\alpha$  ve matriks metalloproteinaz-1 mevcutken, gerilim tarafında ise IL-10, metalloproteinaz-1'in doku inhibitörü ve kollajen-1 daha yüksek seviyelerde mevcuttur (Garlet ve ark., 2007). Ren ve ark. (2007), TNF- $\alpha$  seviyesinin dış hareketinden hemen (24 saat) sonra, IL-1b, IL-6 ve IL-8 seviyeleriyle birlikte arttığını bildirmiştir. TNF- $\alpha$ , IL-1b ve IL-6 gibi sitokinlerin bazıları osteoklast farklılaşmasını, fonksiyonunu ve hayatta kalmasını stimule ederek kemik remodeling sürecinin ve dış hareketinin aktivasyonuna katkıda bulunabilir (Glantschnig ve ark., 2003; Yao ve ark., 2008; Kayamori ve ark., 2010). Ayrıca TNF- $\alpha$  ekspresyonu olmayan farelerde dış hareketinin daha yavaş olması bu sitokinin ortodontik dış hareketindeki rolünü teyit emektedir (Yoshimatsu ve ark., 2006).

Osteoklast öncülerinin birleşerek osteoklastları oluşturmaları için bir transmembran reseptör molekülü olan dendritik hücre-özel transmembran protein'e (*dendritic cell-specific transmembrane protein*, DC-STAMP) ihtiyaç duydukları görülmüştür (Kukita ve ark., 2004; Yagi ve ark., 2005). DC-STAMP'ın gen belirginleşmesi, osteoklast öncülerinde RANKL tarafından uyarılır ve bu etkinin RNA aracılığı ile inhibisyonu, osteoklast oluşumunu baskılar. (Kukita ve ark., 2004). DC-STAMP'tan yoksun *knock-out* fareler de çok çekirdekli osteoklastlara sahip değildirler, ancak, tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP)-pozitif tek çekirdekli hücelere sahiptirler (Yagi ve ark., 2005).

Osteoklast füzyonunu etkileyebilen bir başka salgılanmış molekül, dalgalı benzeri protein-1'dir (*frizzled-related protein-1*, SFRP-1) ve osteoklastogenesi baskılar (inhibe eder) (Häusler ve ark., 2004). Bu molekül, dental folikül tarafından da salgılanır ve *in vitro* osteoklastogenetik çalışmalar göstermiştir ki, osteoklast oluşumunu engellemesine rağmen, SFRP-1 konsantrasyonundaki artış TRAP-pozitif tek çekirdekli hücrelerin artışı ile sonuçlanmaktadır (Liu ve Wise, 2007). Böylece, SFRP-1, osteoklastogenesinin önlenmesinde öncü hücrelerin füzyonunun engellenmesi yolu ile etki gösterebilmektedir.

Ortodontik diş hareketinde osteoklastogenesi, kuvvet uygulanması sonucu oluşan, birbiriyle ilişkili iki değişiklik tarafından başlatılır: Periodontal ligamentte inflamatuvar süreçlerle devam eden doku hasarı, alveoler prosesin deformasyonu. Kuvvet uygulanmasını

takiben birkaç gün içerisinde, sıkışma alanlarında beliren osteoklastlar ve öncü hücreler, tartarat dirençli ATPaz ve H(+)-ATPaz immünohisto-kimyasal sentezi ile belirlenir. Tek çekirdekli pre-osteoklastlar tarafından temsil edilen osteoklast indüksiyonu, alveol kretinde öncelikle vasküler ve kemik iliği alanlarında meydana gelir, daha sonra periodontal ligament bölgesinde bir artışla devam eder. (Yokoya ve ark., 1997; Rody ve ark., 2001). Sıkışma alanlarında gerilme alanlarından daha fazla sayıda olması, periodontal ligament ve alveol kemiğindeki gerilim tahminlerinin yapıldığı sonlu elemanlar metodu ile uyum göstermektedir (Kawarizadeh ve ark., 2004). Proinflamatuvar sitokinlerdeki (IL-1, 6, 8, ve TNF $\alpha$ ) artış da bu dağılımla uyum göstermektedir (Alhashimi ve ark., 2001; Bletsa ve ark., 2006; Lee ve ark., 2007), çünkü sitokinler, diş hareketinde osteoklastogenesisin en önemli başlatıcılarıdır. Araştırmalar ayrıca, bu sitokinlerin prostoglandin biyosentezinde, bradikinin ve trombin ile sinerjistik ilişki içinde olduklarını ve bu sayede inflamatuvar kemik rezorpsiyonuna aracılık ettiğini göstermiştir (Marklund ve ark., 1994; Ransjo ve ark., 1998). rhVEGF'in bölgesel yönetiminin, osteopetrotik (op/op) farelerde, diş hareketi sırasında basınç alanlarında, osteoklast sayısını önemli derecede artırdığı (Kaku ve ark., 2001), ve anti-VEGF antikoru ile tedavi osteoklast sayısını ve diş hareketi miktarını azaltacağı (Kohno ve ark., 2005) yönünde kanıtlar da mevcuttur.

Sıkışma alanlarından osteoklastların temizlenmesi, ratlarda aparey aktivasyonunu takip eden 5 ve 7.nci günler arasında gerçekleşir (King ve ark., 1991). Bu, kısmen osteoklast apoptosisi ile başlayıp, sekonder

nekroz ile devam eder (Noxon ve ark., 2001). Fiziksel kuvvetler, osteoklast apoptosisini teşvik eden bazı protein kinaz yollarını (p38 MAPK ve JNK/SAPK) aktive etmek için özel reseptör benzeri moleküller (integrinler, fokal adezyon proteinleri ve sitoskeleton) vasıtasıyla etki etmektedirler. Hücre fenotipi, ve fiziksel stimulusun karakteri hangi yolun aktive edileceğini belirler ve dolayısıyla, farklı hücre tiplerinde, spesifik bir stimulusa cevabın çeşitliliğine imkan verir (Hsieh ve Nguyen, 2005). Osteoklastlara ilaveten, osteositlerin de ortodontik sıkışma alanlarında apoptosise uğradıkları gösterilmiştir (Hamaya ve ark., 2002), ancak, bu iki mekanizmanın nasıl farklı olabildiğinin detayları halen belirsizliğini korumaktadır. Bu durum kullanılmamaya ilgilidir (Bakker ve ark., 2004), sıkışma alanlarında periodontal ligament temel fibrillerindeki boşalmanın önemli olabileceğini akla getirmektedir.

### **2.8.2. Osteoblast Oluşumu ve Kemik Apozisyonu**

Osteojenik aktiviteyi gerilme kuvvetleri belirler ve osteoblast akımını uygulanan kuvvetin tipi belirler. İskeletsel osteogenesisinde statik kuvvetler önemli bir rol oynamaktayken; ortodontik diş hareketinde ise osteogenesis, bir eşik değerin üzerindeki yüklemeler tarafından oluşturulur ve bu yüklemelerin en önemli karakteristik özellikleri gerilme oranı, genişliği (amplitude) ve süresidir (Forwood ve Turner, 1995). İlk başta, diş hareketi ile ilişkili osteogenesis nadiren görülür, çünkü, çoğu ortodontik aygıt, kuvvetleri statik olarak ya da yavaşça dağıtacak şekilde tasarlanmıştır. Ancak, çiğneme, yutkunma ve konuşma sırasında değişken kuvvetlere sürekli maruz kalan

dentisyona uygulanan kuvvetlerin nadiren statik olarak kalacağını unutmamak gerekir.

Ortodontik diş hareketindeki osteogenesis, çeşitli osteoinduktif moleküller aracılığıyla gerçekleşir. Genellikle, bu moleküllerin çoğu, gerilim kuvvetleri tarafından düzenlenir ve periodontal ligamette osteoblast öncü hücrelerinin proliferasyonunun uyarılması ile harekete geçerler; bunu kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu ve kemik formasyonu takip eder. Ortodontik diş hareketi ile ilişkili olduğu tespit edilen moleküller şunlardır: TGF $\beta$  (Brady ve ark., 1998), çeşitli BMP'ler (Mitsui ve ark., 2006), kemik sialoproteinleri (*bone sialoprotein*, BSP) (Domon ve ark., 2001), ve epidermal büyüme faktörü (*epidermal growth factor*, EGF) (Gao ve ark., 2002; Guajardo ve ark., 2000).

Osteoblastların proliferasyonu, farklılaşması, hayatta kalması ve fonksiyonu, sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi bir dizi ekstraselüler faktörün yanı sıra osteoklastik hücrelerle olan etkileşimler tarafından düzenlenir. Dönüştürücü Büyüme Faktörü (*Transforming growth factor*, TGF)- $\beta$ 1, osteoblastik hücreler üzerindeki kemotaktik etkileriyle kemik oluşumunu artıran, RANKL'i azaltıp OPG ekspresyonunu artırarak osteoklast oluşumunu önlerken osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik eden bir salgı proteindir (Janssens ve ark., 2005). İnsanda ortodontik diş hareketinden 24 saat sonra, dişeti oluğu sıvısındaki TGF- $\beta$ 1 protein konsantrasyonu önemli ölçüde artmaktadır (Uematsu ve ark., 1996b). Dişeti oluğu sıvısındaki TGF- $\beta$ 1 protein konsantrasyonlarını



gözlemleyen başka bir insan deneyinde, ortodontik kuvvet uygulamasından 24 saat sonra sıkışma tarafının, gerilim tarafına göre daha yüksek bir konsantrasyona sahip olduğu bulunmuştur (Barbieri ve ark., 2013). İnsan PDL'inde TGF- $\beta$ 1'nin mRNA seviyesi, 7 günlük kuvvet uygulamasından sonra hem sıkışma hem de gerilim tarafında benzer şekilde artmıştır (Garlet ve ark., 2007). Bununla birlikte, sıçanlarda yapılan bir başka deney, PDL'deki TGF- $\beta$ 1 proteini seviyesinin, kuvvet uygulamasından 5 ila 7 gün sonra, gerilim tarafında, sıkışma tarafından çok daha yüksek olduğunu göstermiştir (Wang ve ark., 2000). Bu tutarsızlığın sebebi, farklı türe veya deneysel protokole bağlı olabilir. TGF- $\beta$ 1'in ortodontik diş hareketi ile uyarılması, faktörün, diş hareketi sırasında uyarılmış kemik remodelinginin bir parçası olarak aktif kemik oluşum sürecine dahil olduğunu gösterir. Yukarıda belirtildiği gibi, VEGF ekspresyonu ortodontik diş hareketinin erken döneminde artar. Street ve Lenehan (2009) VEGF'nin kültüre edilmiş primer insan osteoblastlarının apoptozunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini ve alkalın fosfataz salınımını teşvik ettiğini keşfetmişlerdir. Alkalın fosfataz ve osteokalsin gibi marker moleküllerin ekspresyonu ile değerlendirilen osteoblastik hücrelerin farklılaşması, VEGF stimülasyonu ile önemli ölçüde artmaktadır (Tan ve ark., 2010). Dolayısıyla VEGF, mekanik kuvvete tepki olarak katabolik etkilerine ek olarak anabolik etkilere de sahip olabilir. Wnt sinyali, mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşma süreci için önemlidir (Bennett ve ark., 2005). Kanonik Wnt sinyal yolu, hücre içi bir sinyal molekülü olan  $\beta$ -katenin'in stabilizasyonu ve nükleer translokasyonu yoluyla gen ekspresyonunu

düzenler. PDL hücreleri üzerindeki basınç kuvveti geçici sitoplazmik birikime ve  $\beta$ -katenin'in nükleer translokasyonuna neden olarak mekanik kuvvetin kemik oluşumu üzerindeki etkilerine aracılık etmede Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalinin rolünü düşündürmektedir (Premaraj ve ark., 2011).

Kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler) mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara dönüşümü ile osteoblastların farklılaşması ve fonksiyonunda da önemlidirler (Wozney ve ark., 1988; Katagiri ve Takahashi, 2002). Optimum büyüklükteki basınç kuvvetleri, BMP'lerin ekspresyonunu ile Runx2 ve Osterix'in osteoblast farklılaşması için önemli olan transkripsiyon faktörlerini indükleyebilir ve ayrıca osteoblastik Saos-2 hücre kültürlerinde mineralizasyonu teşvik edebilir. BMP'nin bir antagonisti olan Noggin, basınç kuvvetinin neden olduğu osteoblast farklılaşmasını ve mineralizasyonunu inhibe eder, ayrıca BMP'lerin basınç kuvvetinin neden olduğu osteoblast farklılaşmasına aracılık etmesini destekler (Mitsui ve ark., 2006). Bununla birlikte, BMP-2'nin lokal enjeksiyonu ortodontik diş hareketinin hızını arttırmaz, bu da tek başına kemik oluşumunu arttırmanın ortodontik diş hareketini hızlandırmada kemik rezorpsiyonunu arttırmak kadar etkili olmayabileceğini düşündürmektedir (Iglesias-Linares ve ark., 2012).

Alveolar kemik iliği, PDL ve periosteumdaki multiplural kök hücreler, kemik remodelinginin düzenlenmesi ve diş hareketinde önemli rol oynamaktadır. İnsan mezenkimal kök hücreleri (MSC'ler), osteoblastik ve kondrositik belirteçlerin ekspresyonunun artmasıyla

osteo-kondrojenik türe farklılaşmak için mekanik gerilim tarafından transkripsiyonel olarak kontrol edilirler (Friedl ve ark., 2007). Gerilim kuvvetleri, 3 boyutlu kollajen matris kültürlerinde önemli ölçüde artırılmış BMP-2 mRNA seviyesine sahip insan MSC'leri üzerinde osteojenik farklılaşma etkilerine sahiptir (Sumanasinghe ve ark., 2006). Hipoksik koşullar altında MSC'ler tarafından, VEGF, *surviving* p21, sitokrom c, kaspazlar, fosforile Akt gibi çoklu hücre içi ve hücre dışı moleküllerin ekspresyonu uyarılır (Chacko ve ark., 2010; Wang ve ark., 2007). TNF, IL-1 $\beta$ , and TGF-  $\beta$ 1 gibi enflamatuar sitokinler, MSC'leri VEGF üretmeleri için uyarır (Wang ve ark., 2007; Luo ve ark., 2012). VEGF, doğrudan MSC'lere etki eder ve osteoprogenitör hücrelerin artışı destekleyen kemotaktik faktörlerin (nörohilin 1 ve 2) ekspresyonunu uyarır (Fiedler ve ark., 2005). Bu nedenle, ortodontik diş hareketi sırasında mekanik, hipoksik ve enflamatuar uyaranlar altında MSC'lerin sadece kendi kaderlerini belirlemekle kalmayıp aynı zamanda osteoblast ve osteoklastların artış ve işlevini düzenleyen çeşitli faktörlerin kaynağı olması ve kemik remodelingi seviyesi ile diş hareket hızını belirlemesi son derece mümkündür. MSC'ler ayrıca ortodontik diş hareketini hızlandıran diğer çeşitli yaklaşımlardan da etkilenir. 1,25 Dihidroksi D3 vitamini, MSC'lerin osteoblastlara farklılaşmasını doğrudan uyarır ve bu etki TGF- $\beta$  tarafından sinerjik olarak artırılır (Liu ve ark., 1999). Düşük enerjili lazer uygulaması, MSC'lerin çoğalmasını ve osteoblastlara farklılaşmasını teşvik eder (Soleimani ve ark., 2012). Darbeli elektromanyetik alanlar (Esposito ve ark., 2012; Jansen ve ark., 2010) ve elektrik akımı (Kim ve ark., 2009) da hücre kültüründe insan

MSC'lerinin osteoblastlara farklılaşmasını arttırır. MSC'lerin kemik remodelingi ve ortodontik diş hareketindeki rolünü anlamamıza yardımcı olmak için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 2.8.3. Osteositlerin Modeling ve Remodelingdeki Rolü

Osteositler, kemik oluşumu sırasında kemik matrisine gömülen terminal olarak farklılaşmış osteoblastlardır. Yıldız şeklindeki bu hücreler uzun sitoplazmik uzantılar veya dendritler yoluyla diğer osteositler, kemik yüzey hücreleri, kemik iliği hücreleri ve endotel hücreleri ile fonksiyonel bir ağ oluştururlar. Bu osteosit ağı, sırasıyla hücre gövdelerinin ve dendritlerin bulunduğu kemik matrisi içindeki lakün-kanalikül sistemini işgal eder. Hücreden hücreye sinyalleşme ve materyal iletimleri, osteositlerin dendritleri ile interstisyel sıvı dolu lakün-kanalikül sistemi arasındaki boşluklar aracılığıyla gerçekleşir. Kemik üzerine gelen mekanik yüklemeler kemik yapısında gerilime neden olabilmekte, bu gerilim, osteositlerin yüzeyinde kayma stresi oluşturan, osteositlerin sitoplazmik membranındaki mekanik mekanizmaları aktive eden (Weinbaum ve ark., 1994) ve hücre içi sinyal yollarını (özellikle kanonik Wnt yolu ve protein kinaz A yolu) (Bonewald, 2011) tetikleyen lakün-kanalikül sistemindeki interstisyel sıvı akışı ile sonuçlanmaktadır. Bu sinyal yolları, osteoklastlar, osteoblastlar ve kemik remodelingi için çok önemli olan biyokimyasal faktörlerin üretim miktarında değişikliklere yol açar.

Osteositler M-CSF, RANKL ve OPG'yi eksprese eder ve osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu düzenler (Zhao ve ark., 2002). Bu

faktörlerin osteositler tarafından ekspresyonu, kemikteki mikro hasardan ve ortodontik diş hareketi sırasındaki mekanik yüklemelerden etkilenir. Kemikteki mikro hasar osteosit apoptozuna neden olur ve apoptotik gövdeler osteoklast oluşumunu indükleyen RANKL içerir. (Kogianni ve ark., 2008). Hücre kültürlerinde de indüklenen osteosit hasarı, M-CSF ve RANKL üretiminin ve osteoklast oluşumunun artması ile sonuçlanmıştır (Kurata ve ark., 2006). Farelerde osteoklast oluşumundan önce osteosit apoptozunun, ortodontik diş hareketi ile akut olarak indüklendiği gösterilmiştir (Moin ve ark., 2014). Rezorpsiyon lakunalarına yakın osteositlerde RANKL ekspresyonu artmıştır (Shiotani ve ark., 2001). Hedeflenmiş osteosit ablasyonu, ortodontik diş hareketi sırasında osteoklast oluşumunu ve kemik rezorpsiyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (Matsumoto ve ark., 2013). Öte yandan, sıvı akışından 12 saate kadar mekanik yükleme, kültürlenmiş osteositlerde RANKL / OPG oranını ve osteoklast oluşum potansiyelini önemli ölçüde azaltmıştır. (You ve ark., 2008; Cui ve ark., 2012). Mekanik yükün ortodontik diş hareketi sırasında osteoklast oluşumu üzerindeki engelleyici etkisi açıkça gösterilmemiştir ve daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Sklerostin, osteositler tarafından üretilen bir protein faktördür. Osteoblastik hücrelerde kanonik Wnt sinyal yolunu antagonize ederek osteoblastların işlevini ve hayatta kalmasını ve kemik oluşumunu engeller. Mekanik yüklemenin sklerostin ekspresyonunu azalttığı ve kemik oluşumunu desteklediği bildirildi (Robling ve ark., 2008). Matsuda ve ark. (Matsuda ve ark., 2014), kemik oluşumunun meydana

geldiği gerilim tarafında alveolar kemiğin yüzeyel bölgesinde sklerostin ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır. Fibroblast büyüme faktörü-23, osteoblast farklılaşmasını ve matris mineralizasyonunu inhibe eden bir başka osteositten türetilmiş faktördür (Yoshiko ve ark., 2007; Wang ve ark., 2008). Fibroblast büyüme faktörü-23 ekspresyonu, ortodontik diş hareketi sırasında, sklerostin'e benzer şekilde, gerilim tarafındaki kemik oluşumu bölgesinde önemli ölçüde azalmıştır (Matsuda ve ark., 2014). Bu çalışmalar, ortodontik diş hareketi sırasında osteositlerin bölgeye özgü kemik oluşumunda önemli bir rol oynadığını kuvvetle desteklemektedir.

#### **2.8.4. Kemik Remodelingin Dişeti Oluğu Sıvısındaki Biyolojik Belirteçleri**

Dişeti oluğu sıvısı (*gingival crevicular fluid-GCF*), gingival marjinde ortaya çıkmakta ve transuda veya eksuda olarak çeşitli şekillerde tanımlanabilmektedir. Akış hızı, dişeti iltihabının derecesi ile ilişkilidir ve minimal iltihaplanma vakalarında dakikada 0,05 ila 0,20 µl'lik bir oran bildirilmiştir. Toplam sıvı akışı günde 0,5 ila 2,4 ml arasındadır (Ferguson, 1999). Ortodontik diş hareketiyle ilgili son çalışmalarda, GCF aynı bölgeden tekrarlayan örnekler alma kolaylığı ve noninvaziv yapısı nedeniyle, platin spiraller, filtre kağıdı şeritleri ve mikropipetler yardımıyla toplanarak kullanılmaktadır. Toplanan sıvı, prostaglandin üretimi gibi çeşitli biyokimyasal belirteçleri ve IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , epidermal büyüme faktörleri,  $\beta$ 2 mikroglobulin, katepsin, aspartat aminotransferaz, alkalın fosfataz ve laktat

dehidrojenaz gibi çeşitli hücre dışı ve hücre içi faktörlerin etkisini analiz etmek için kullanılmaktadır.

Alveolar kemik ve PDL'deki remodeling değişiklikleri, ortodontik tedavinin biyolojik belirteçleri olarak kullanılabilen çeşitli hücre medyatörlerinin veya enzimlerinin üretimini indüklemektedir (Sugiyama ve ark., 2002; Waddington ve Embery, 2001). Bu konuda yapılan ilk çalışmalar neticesinde, GCF'de paradental dokulardaki biyokimyasal yanıtlara dair kanıtları sağlayan birçok proteoglikan ve doku proteini tanımlanmıştır (Waddington ve Embery, 2001; Last ve ark., 1985). Ortodontik diş hareketinin basınç tarafındaki GCF'de varlığı gösterilen kondroitin-4-sülfat, bu konudaki ilk bulgu olmuştur (Last ve ark., 1985). Ortodontik tedavi modeli plak ve hastalıkla ilgili olmayan bir süreç olduğundan, kondroitin-4-sülfat artışı derin dokularda biyolojik bir değişiklik olduğunu göstermektedir. Daha sonra, ortodontik tedavi sırasında GCF'de, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , PGE $_2$ , epidermal büyüme faktörleri,  $\beta$ 2 mikroglobulin ve TGF $\beta$  gibi birkaç hücre medyatörünün yükseldiği bulunmuştur (Grieve ve ark., 1994; Lee ve ark., 2004; Lowney ve ark., 1995; Uematsu ve ark., 1996a, 1996b).

Griffiths ve arkadaşları (Griffiths ve ark., 1998), GCF'de, ortodontik kuvvetlerle ilişkili olan dişlerden kaynaklanan osteokalsin varlığını göstermiştir. Insoft ve ark. (1996), ortodontik tedavinin ilk 3 haftasında alkalın fosfataz seviyelerinin arttığını, sonraki haftalarda asit fosfatazın arttığını bulmuştur. Perinetti ve ark. (2003), GCF'de aspartat aminotransferaz aktivitesi ile birlikte alkalın fosfataz

aktivitesini de göstermiştir. Serra ve ark. (2003), ortodontik kuvvet uygulamasından sonra GCF'de laktat dehidrojenaz aktivitesinde bir artış gözlemlemiş ve bunun periodontal metabolizma için hassas bir belirteç olduğunu öne sürmüştür. Sugiyama ve ark. (2002), GCF'de katepsin B miktarında bir artış olduğunu bildirmiş ve ECM degradasyonunda rol oynamasını öne sürmüştür. Apajalahti ve ark. (2003), 4 ila 8 saatlik ortodontik kuvvet uygulamasından sonra GCF'de önemli ölçüde yüksek miktarda MMP-8 bulmuştur. GCF'de MMP-8'in artan ekspresyonu ve aktivasyonunun ortodontik kuvvet uygulamasına bağlı periodontal remodeling değişikliklerini yansıttığını öne sürmüşlerdir. GCF'de bu tür belirteçlerin varlığının ortodontik tedavi sırasında kemiğin remodeling aktivitelerini belirlemede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Dişeti oluğu sıvısı, gelecekteki araştırmalar için umut verici ve güçlü bir alan olarak kabul edilebilir.

### **2.8.5. Periodontal Ligamentin Remodelingi**

PDL ve alveolar kemik hücreleri in vivo olarak çiğneme, parafonksiyonlarda ve ortodontik diş hareketleri sırasında fiziksel kuvvetlere maruz kalmaktadır (Beersten ve ark., 1997). Ortodontik kuvvetler, PDL'nin ve dişeti bağ dokusu matrikslerinin yeniden şekillenmesine neden olur. Rygh ve Brudvik (1995), ortodontik kuvvet uygulamasından sonra rat PDL'sinde histolojik ve histokimyasal reaksiyonları tanımlamıştır. Gerilim bölgelerinde PDL'nin genişlemesi gözlenmiş; diş alveol kemiğinden uzaklaşmıştır. Uzatılmış PDL'de, bağ dokusu hücrelerinin sayısındaki artışla birlikte,



görünüşe göre birkaç hücrenel süreç de aktive edilmektedir. Bu ilk aşamayı, soket duvarının kenarında osteoid dokunun birikmesi izler. PDL gerilim bölgesindeki kan damarları şişer ve fibroblastlar gerilme yönünde yeniden düzenlenir. Gerilmiş fibroblastlar, PDL'nin ortasında iğ şeklinde, alveolar kemiğin yakınında ise küresel şekilde görülmektedir. Garant ve Cho (1979)'nun bulguları, bu fibroblastların, komşu alveolar kemik soketi duvarında yeni bir matriksin birikmesiyle eş zamanlı olarak PDL'de yeni Sharpey lifleri salgıladıklarını göstermektedir. Bu yeni sentezlenen kollajen liflerinin bir kısmı yeni oluşan osteoide dahil edilirken diğer kısmı PDL'ye gömülüdür. Liflerin uzaması ise mevcut olanlara yeni fibrillerin eklenmesiyle meydana gelmektedir.

Kemirgen çenelerinin histolojik olarak incelenmesi sonucunda, PDL'nin gerilim alanlarındaki kan damarlarında vasküleritede büyük bir artış gözlemlenmiştir. Transmisyon elektron mikroskopik (TEM) çalışmaları, vasküler infiltrasyonla birlikte birçok hücrenin paravasküler olarak tanımlanmasına izin vermiştir. Proteinler ve sıvılarla birlikte PDL kapillerlerinden göç etmiş gibi görünen makrofajlar ve lökositlerin, kuvvet kaynaklı doku remodellingine katılan çeşitli sinyal moleküllerini üretebildikleri bilinmektedir. PDL aşırı gerildiğinde oluşan ağrı ise, vücudun ağrılı işlevi sınırlayarak zararlı uyarılara karşı koyma çabası olarak kabul edilir. Bu azaltılmış işlev, hasarlı dokunun onarılmasına ve değiştirilmesine yardımcı olur. Belirli bir stres seviyesinin ötesinde ise, gerilmiş lifler arasında

meydana gelen hücre ölümü ve PDL'ye vasküler tedarik azalmaktadır (Rygh ve Brudvik, 1995).

Dişin hareket ettirildiği basınç tarafında ise, PDL boşluğunda daralma ve alveol kemiğinde deformasyon vardır. Uygulanan kuvvetin büyüklüğüne bağlı olarak, bu bölgedeki tepki farklılık gösterir; hafif kuvvetler direkt kemik rezorpsiyonuna neden olurken, ağır kuvvetler hyalinizasyona neden olur. Ratlarda, ortodontik kuvvet uygulamasından birkaç saat sonra, PDL'de alveolar kemik yüzeyi boyunca osteoklastların belirlediği, pozitif TRAP boyama ile kanıtlanmıştır (Keeling ve ark.,1993; King ve ark.,1997; Noxon ve ark., 2001). Elektron mikroskobu çalışmaları ile osteoklastların dalgalı sınırlarının rezorbe olan kemik yüzeyi ile yakın temas halinde olduğu; osteoklastların yakınında ise, artan miktarlarda hücre içi kolajen profillere sahip fibroblastlar gözlemlenmiştir (Garant, 1976; Hughes ve King, 1998; Noxon ve ark., 2001; Rody ve ark., 2001; Rygh ve Brudvik, 1995). Yeni kolajen oluşumu ve lokalize kemik apozisyonu yoluyla alveolar kemiğe bağlanmanın yanı sıra, PDL boyunca kapsamlı kolajen remodellingi olduğu açıktır. PDL'nin lokalize bir bölgesinde artan basınç, osteoklastların farklılaşmasını engelleyebilmekte; bu durumda, hyalinizasyon olarak bilinen bir dizi dejeneratif doku reaksiyonu gerçekleşmektedir (Rygh ve ark., 1986; Rygh ve Brudvik, 1995).

Sıkıştırılmış PDL'deki doku değişiklikleri, ödem, kan damarlarının kademeli olarak tahrip olması ve damar duvarlarının bozulması ve ardından kan bileşenlerinin damar dışı boşluğa sızmasıyla karakterize

edilir. Bu bölgelerdeki fibroblastlarda görülen değişiklikler, endoplazmik retikulumun orta derecede şişmesi, vakuollerin oluşumu ve sitoplazma yırtılması ve kaybıdır. Bu parçalanma sonucunda, birkaç haftalık bir süre içinde parçalanmaya maruz kalan izole çekirdekleri ardında bırakır. Parçalanmış madde PDL'de kaldığı sürece doku parlak bir görünüme sahiptir. Dejeneratif süreç, basınç devam ettiği sürece sürdürülür. Zamanla, basınç bölgelerinde biriken eritrosit parçalanma ürünleri kristalleşmeye uğrayabilir (Rygh ve Selvig, 1973). Periferik hasar görmemiş bağ dokusu ve kemik iliği boşluklarından fagositoz hücrelerinin istilası ile nekrotik doku uzaklaştırılana kadar dış hareketi olmaz. Bu uzaklaştırma 3 ila 5 hafta sonra tamamlanır ve post-hyalinize PDL, belki de daha büyük mekanik etkilere dayanmak için tedaviden öncekine göre belirgin şekilde daha geniştir (Rygh ve ark., 1986; Rygh ve Brudvik, 1995). Ankiloz meydana gelmediği sürece, kuvvet uygulanmasından sonraki genel eğilim PDL genişliğinin korunmasıdır.

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, PDL'nin hem kuvvet aktarımı aracı hem de uygulanan kuvvetlere yanıt olarak alveolar kemiğinin yeniden şekillenmesine etkili bir araç olduğunu göstermiştir (Verna ve ark., 2004). Howard ve ark. (1998), mekanik kuvvetin PDL hücreleri tarafından fibronektin ve kollajen sentezini indükleyebileceğini bulmuşlardır. Mevcut kanıtlar, adenil siklazın gerilmesiyle aktive olan iyon kanalları ve mekanik kuvvetlere yanıt olarak hücre iskelet organizasyonundaki değişiklikler gibi mekanosensör sinyal sistemlerinin varlığını göstermektedir (Kerrigan ve ark., 2000; Sandy

ve Farndale, 1991; Sandy, 1998; Talic ve ark., 2004; Waddington ve Embery, 2001).

PDL iki tür reseptörle bolca desteklenir: Ruffini benzeri sonlanmalar ve serbest sinir uçları (Maeda ve ark., 1987). Bu reseptörler, ortodontide uygulananlar gibi mekanik kuvvetlere yanıt olarak PDL'nin yapısını ve hücresel işlevlerini değiştirmede anahtar rol oynarlar (Nakanishi ve ark., 2004). PDL fibroblastlarının mekanik kuvvetlere en hızlı tepkisi, hücre içi kalsiyum iyonlarının konsantrasyonunun yükselmesi ve aktin filaman polimerizasyonundaki değişikliklerdir. Kalsiyum iyonlarının akışı daha sonra, hücre iskeletini düzenleyen proteinler de dahil olmak üzere diğer efektörleri güçlü bir şekilde indükleyebilir (Bibby ve McCulloch, 1994; McCulloch ve ark., 2000). Redlich ve ark. (2001), kültürlenmiş insan PDL fibroblastlarında ortodontik kuvveti simüle eden eksternal basınçtan sonra tropoelastin geninin zamana bağlı önemli bir yukarı-regülasyonunu bildirmiştir.

In vitro mekanik yüklemeye uzun vadeli yanıtlar, artan kolajen sentezine yol açacak olan hücre bölünmesinin uyarılmasını ve kuvvet kaynaklı aşağı akış değişiklikleri olarak alkalın fosfataz aktivitesinin uyarılmasını içerebilir (Bumann ve ark., 1997). Hayvanlarda ve insanlarda mekanik kuvvet uygulamasının ardından nitrik oksit sentaz üretiminde artış olduğunu göstermiştir (Akin ve ark., 2004; D'Attilio ve ark., 2004; Hayashi ark., 2002; Shirazi ark., 2002; Yoo ve ark., 2004). Bu immünohistokimyasal bulgu, nitrik oksidin, osteoblastlar ve osteoklastların işlevlerini düzenlemek suretiyle kemik

metabolizmasını modüle ederek, ortodontik diş hareketinin anahtar bir düzenleyicisi olabileceğini düşündürmektedir (D'Attilio ve ark., 2004). Takahashi ve ark. (2003), MMP-8 ve MMP-13 genlerinin ekspresyonunun farklı regülasyonunu göstermiş ve bu farklılığın PDL yeniden şekillenmesinin spesifik özelliklerini tanımlamada önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Bu alandaki güncel araştırmalar, mekanik transdüksiyon yoluyla uyandırılan sinyal mekanizmalarını incelemeye ve PDL ve kemik hücrelerindeki mekanosensörlerin doğasını belirlemeye yöneliktir.

### **2.8.6. Dişetinde Meydana Gelen Remodeling**

Ortodontik kuvvet uygulamasından sonra PDL, alveolar kemik ve sementteki hücresel ve hücre dışı değişiklikler kapsamlı bir şekilde araştırılmasına rağmen, dişetinde meydana gelen değişiklikler konusu daha az ilgi görmüştür. Ortodontik kuvvetin iletilmesinden sonra dişetinde iki farklı süreç meydana gelmektedir. Birincisi, yırtılmış ve kopmuş kollajen lifleri ile kendini gösteren dişeti bağ dokusunda bir hasar vardır; ikincisi, hem kolajen hem de elastin için genler aktive edilirken, doku kolajenazları için olanlar ise inhibe edilmektedir (Redlich ve ark., 1999). Mekanik gerilimlerin insan dişeti fibroblastları üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, *forkhead box* (FOX) ailesi üyelerinin (fibroblast apoptoz medyatörleri), fosforilasyon durumu, lokalizasyonu ve çoğalan hücre nükleer antijenlerinin seviyeleri (gerilimle uyarılan proliferasyon için) ölçülmüş; mekanik kuvvetin, insan gingival fibroblastlarına anti-

apoptopik ve proliferatif uyarılar verebileceği gösterilmiştir (Danciu ve ark., 2004).

Ortodontik tedavi sırasında çekim boşlukları kapatılırken dişetinde doku birikimi olduğu ve dişeti papillalarının genişlediği görülmektedir. Bu doku birikimi hem retraksiyon hem de kompresyona bağlanır. Doku birikimine komşu olarak, tedaviden yıllarca sonra bile devam eden, hem epitel hem de bağ dokusunun dikey yarıkları bildirilmiştir (Rivera Circuns ve Tulloch, 1983). Histolojik çalışmalar, çekim bölgelerinde kesilen transseptal liflerin, iyileşme aşamasında yeniden oluştuklarını göstermiştir (Chase ve Revesz, 1944). Bu yeni oluşan kolajen lifler, dişlerin çekim boşluğuna doğru ortodontik olarak hareket ettirilerek yaklaştırılmasından sonra, birbirine sarılıp sıkışmış bir futbol topu görünümüne sahiptirler. Transseptal lif alanında oksitalan lif ve glikozaminoglikan (GAG) miktarında artışlar vardır. Yeni oluşan kollajen tarafından prolin alımının önemli ölçüde arttığı bildirilmekte; bu da gingival fibroblastlar tarafından sentez hızında bir artış olduğunu düşündürmektedir (Boisson ve Gianelly, 1981). Transmisyon elektron mikroskobu ile yapılan ultrastrüktürel analiz, hem sıkışma hem de gerilim bölgelerinde yeni oluşan dişeti kollajen liflerinin çaplarının arttığını göstermiştir. Dahası, basınç bölgelerinde dişeti elastik liflerinin sayısı ve boyutunda gerilim bölgelerine göre hafif bir artış vardır (Redlich ve ark., 1999).

Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile in vitro olarak gingival fibroblastlar üzerine yapılan çalışmalar, tip I kolajen gen

transkripsiyon seviyelerinin önemli ölçüde arttığını gösterirken; doku kolajenazının (MMP1) mekanik kuvvetlerden sonra azaldığını göstermiştir (Redlich ve ark., 1998). Bolcato-Bellemin ve ark. (2000), çeşitli MMP'leri, TIMP'leri ve alfa ve beta integrin alt birimlerini kodlayan mRNA'ları ölçmek için PDL ve dişetindeki insan fibroblastlarını mekanik kuvvete maruz bırakmışlar; her iki tipteki gerilmiş fibroblastların MMP'leri ve TIMP'leri kodlayan aynı mRNA modeline sahip olduğunu, ancak mekanotransdüksiyon protein reseptörleri olarak işlev gördüğü bilinen çeşitli integrin alt birimlerini kodlayanlarınsa farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgu, yeterli doku stabilitesini muhafaza etmek için gerekli olan kolajen sentezi ve bozunması arasında bozulmuş bir denge olduğunu göstermektedir. Bu veriler dişeti üzerindeki ortodontik kuvvet etkilerinin çekim boşluğu kapanması ve rotasyon düzeltmelerinde benzer olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu bulgular, tedavi sonrası nüksetme nedeninin büyük olasılıkla, yeni elastik liflerin ve GAG'ların biyosentezinin neden olduğu sıkıştırılmış dişetin artan esnekliği olduğunu da göstermektedir. Bu şekilde dişeti, ortodontik tedavi sırasında elastik deformasyona uğrar ve tedavi sonrası retansiyon döneminde nükse neden olabilir.

### **2.9. Ortodontik Diş Hareketini Etkileyen İlaçlar**

Ortodontik tedaviler öncesinde ve tedavi sırasında gözönünde bulundurulması gereken önemli hususlardan biri de farklı ilaç tedavilerinin veya bilinçsiz ilaç kullanımının diş hareketi üzerine birtakım etkilerinin olabileceğidir. Ortodontik tedaviye başlamadan

önce hastalar tarafından kullanılan reçeteli ya da reçetesiz ilaçlar ile diyet takviyeleri hakkında bilgi alınması, ortodontik diş hareketi sırasında ilaç reçete edilirken de dikkatli olunması gerekmektedir.

Kullanılan ya da kullanılacak ilaçlar hakkında bilgi sahibi olunması, farklı ilaçların, eikozanoidler veya prostanoidler gibi sinyal molekülleri üzerindeki olası etkileri nedeniyle, ortodontik biyolojik diş hareketini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen yolların ve patolojik tepkilerin düzenlenmesi açısından önemlidir. (Bartzela ve ark., 2009).

Lökotrienler, COX'tan bağımsız olarak oluşan tek eikozanoidlerdir. Lökotrienler, inflamasyonda ve astım gibi alerjik hastalıklarda önemli bir role sahiptir, ancak sıçanlar üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında, ortodontik diş hareketi üzerinde de bazı etkileri olduğu bulunmuştur. Çalışmada, lökotrien sentezinin seçici inhibisyonundan sonra ortodontik diş hareketinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (Mohammed ve ark., 1989). Bu nedenle, bu bulgular lökotrienleri inhibe eden ilaçların ortodontik diş hareketini dolaylı olarak azalttığını göstermektedir. *Zafirlukast* ve *Montelukast* gibi ilaçlar, lökotrien reseptörünü bloke ederek, lökotrien sentezinin inhibisyonuna benzer bir etki gösterirler. Lökotrien sentezini inhibe etmek için başka bir yaklaşım, araşidonik asidin lökotrienlere dönüştürülmesine yardımcı olan lipooksijenaz enziminin seçici olarak bloke edilmesidir. Bu da *Zileuton* gibi ilaçlarla elde edilmektedir. Bu nedenle lökotrien sentezini inhibe eden ve astım tedavisinde kullanılan



bu ilaçlar (*Zafirlukast, Montelukast ve Zileuton*) ortodontik diş hareketini azaltırlar (Bartzela ve ark., 2009).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), birçok hasta tarafından baş ağrısı, migren, gut, romatoid artrit, osteoartrit, ameliyat sonrası ağrı, kardiyovasküler hastalıklar ve kolorektal kanser gibi çok farklı durumlar için kullanılabilir. Bu nedenle kullanım dozları yüksek ya da düşük, kullanım süreleri uzun ya da kısa olabilir. NSAİİ'ler, kimyasal bileşimlerine bağlı olarak, Salisilatlar, Arilalkanoik asitler, Arilpropionik asitler, Oksikamlar ve Coxibler gibi farklı gruplara ayrılabilir. Etki mekanizmaları neredeyse benzer olan bu farklı NSAİİ'ler, prostasiklinler ve tromboksanlar üzerindeki etkileri nedeniyle diş hareketini baskılama eğilimindedirler (Bartzela ve ark., 2009; Laudano ve ark., 2001; Seibert ve ark., 1994). Ayrıca, prostaglandinler tarafından üretilen enflamatuar reaksiyonun inhibisyonu nedeniyle, ortodontik diş hareketini yavaşlatma eğilimindedirler. (Diravidamani et al., 2012).

Parasetamol (Asetaminofen) ise, benzer kimyasal yapıya sahip olmasına rağmen, NSAİİ'ler altında sınıflanmamaktadır. Genellikle analjezik olarak kullanılan parasetamolün anti-enflamatuar etki eksikliği, kan pıhtılaşması ve mide üzerinde yan etkisini azaltmaktadır. Tavşanlar üzerinde yapılan iki önemli hayvan çalışmasında, parasetamolün ortodontik diş hareketi oranı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. (Arias ve Marquez-Orozco, 2006; Roche ve ark., 1997). Bu nedenle, parasetamol

ortodontik tedavi sırasında ağrıyı yönetmek için kullanılacak güvenli bir ilaç olarak düşünülebilir (Bartzela ve ark., 2009).

Ortodontik dış hareketini etkileyen bir diğer önemli ilaç grubu, kalsiyum homeostazı üzerindeki doğrudan etkisi nedeniyle kemik metabolizmasını etkileyen, bu nedenle ortodontik tedavi ve dış hareketi üzerinde önleyici bir etkiye sahip olan bisfosfonatlardır (Adachi ve ark., 1997). Bisfosfonatlar osteoporoz, Paget hastalığı ve kemik metastazı gibi kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bisfosfonatların yarı ömrü 10 yıldır, bu nedenle terapötik dozun tamamlanmasından sonra bile kemik metabolizmasını etkilemeye devam ederler (Bartzela ve ark., 2009).

Kortikosteroidler ortodontik dış hareketini dozajına ve zamanlamasına bağlı olarak artırabilir (Verna ve ark., 2000). Ancak, kortikosteroidlerin zamana ve doza bağlı bir şekilde, in vitro kemik rezorpsiyonunu (artan osteoklast aktivitesi ve/veya oluşumu şeklinde) uyararak, dış hareketini engellediğini iddia eden araştırmacılar da vardır (Swanson ve ark., 2006).

Paratiroid hormonu (PTH), kanda düşük kalsiyum konsantrasyonu olduğunda paratiroid bezleri tarafından salgılanır. PTH'nin ana etkisi, kemik rezorpsiyonunu uyararak kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaktır. Bu nedenle PTH, kemik rezorpsiyonunu uyararak ortodontik dış hareket hızını artırır. (Soma ve ark., 2000).

Östrojenler, menopozdan sonra azalarak osteoporozu yol açan kadın cinsiyet hormonlarıdır. Bu nedenle, östrojenlerin dış hareket oranını

azalttığı düşünülebilir (Haruyama ve ark., 2002; Yamashiro ve Takano-Yamamoto, 2001).

Tiroid bezi, kalsiyum regülasyonu ve yeniden emiliminde önemli rol oynayan iki hormon olan tiroksin ve kalsitonin salgılar. Kalsitoninin diş hareket hızı üzerindeki etkisini gösteren bir çalışma olmamasına rağmen, tiroksinin lokal olarak enjekte edilmesiyle osteoklastları aktive ederek diş hareket hızını artırdığını gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur (Shirazi ve ark., 1999; Verna ve ark., 2000).

D3 Vitamini (1,25 dihidroksikolekalsiferol), serum kalsiyum ve fosfat seviyelerini intestinal absorpsiyon ve reabsorpsiyonunu sağlamak suretiyle düzenleyen bir hormondur. D3 vitamini eksikliği, güneş ışığına yetersiz maruz kalmayla birlikte düşük alımdan kaynaklanabilir, sonunda osteoporoza yol açar ve kemik mineralizasyonu azalır. Sıçanlarda D3 vitamininin ortodontik diş hareketi oranı üzerindeki etkisi araştırılmış ve sonuçlar D3 vitamininin diş hareketini artırabileceğini göstermiştir (Al-Ansari ve ark., 2015).

## **2.10. Hızlandırılmış Ortodontik Diş Hareketi**

Ortodontik diş hareketi hızı esasen, alveolar kemiğin, yeni biyomekanik ortama adapte olurken modeling ve remodeling hızına bağlıdır. Alveolar modeling ve remodeling oranı, mekanik ve biyokimyasal faktörlerin, özellikle sitokinler ve prostaglandinlerin kontrolü altındaki kemik hücrelerinin (osteoklastlar, osteoblastlar ve osteositler) aktivite düzeyine göre belirlenmektedir. Osteoklast aktivasyonu, hızlandırılmış diş hareketi için gerekli olan artmış kemik

modelingi ve remodelingi için oldukça önemlidir. Osteoblastik hücre türevi sitokinler M-CSF ve RANKL/OPG oranı, osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu belirler. Ortodontik diş hareketini hızlandıran yöntemler, VEGF, TNF- $\alpha$ , interferon- $\beta$ , IL'ler, matriks metaloproteinazlar gibi sitokinlerin üretimini teşvik eden kan akışı değişiklikleri, hipoksi ve doku hasarı yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak M-CSF'yi uyarır ve RANKL/OPG oranını arttırlar. Aynı zamanda, diş hareketini hızlandıran bazı yöntemler, TGF- $\beta$ , BMP'ler, VEGF gibi sitokinler yoluyla mezenkimal kök hücrelerinin osteoblastlara farklılaşmasını stimule ederek osteoblast fonksiyonunu da arttırlar. En çok sayıdaki kemik hücresi olan osteositler de apoptoz yoluyla osteoklast oluşumunu indükleyerek diş hareketini hızlandıran yöntemlerin etkilerine aracılık edebilirler. Ancak osteositlerin rolü hala net değildir.

Diş hareketinin hızlandırılması fikri sadece ortodontik tedavi süresinin kısaltılması amacıyla değil; komplikasyonların azaltılması, gelişmiş farklı diş hareketlerinin gerçekleştirilebilmesi, tedavi sonrası stabilitenin sağlanabilmesi gibi birçok potansiyel faydası nedeniyle de uzun zamandır mevcut olan ve üzerinde çalışılan bir konudur. Ortodontide diş hareketini hızlandırma girişimleri, Angle'ın modern ortodonti alanındaki çığır açan çalışmalarıyla neredeyse çağdaş olan 1890'lara kadar uzanabilir. (Brin ve ark., 2003; Fitzpatrick, 1980; Hassan ve ark., 2010; Ikeda ve ark., 2004; Jiang ve ark., 2010; Richter ve ark., 2011; Sunku ve ark., 2011). O yıllarda ve sonraki yarım yüzyıl boyunca, diş hareketini hızlandırma girişimleri, mekanik direnci

azaltmak amacıyla hem korteksin hem de alveolar kemiğin medullasının tamamen kesildiği bir cerrahi prosedür olan osteotomi ile sınırlı kalmıştır. Köle 1959 yılında, osteotominin yerine, invazivliği azaltmak için subapikal bölge hariç medullaya girmeden sadece kemik korteksinin perforasyonu olan kortikotomiye tanıtılmıştır. Böylece osteotomiye göre daha az travmatik olan kortikotomi, hızlandırılmış diş hareketi için tercih edilen bir cerrahi yöntem olarak yerini almıştır (Generson ve ark., 1978). Ancak, klinik yöntemlerdeki gelişime rağmen, hızlandırılmış diş hareketinin biyolojisi keşfedilene kadar bilimsel açıklama olarak, osteotomi veya kortikotomiden sonra mekanik direncin azalması nedeniyle dişlerin etrafındaki dokularla birlikte blok halinde hareket etmesi olduğuna inanılmıştır (Anholm ve ark., 1986; Duker, 1975; Gantes ve ark., 1990).

Wilcko ve ark., 2001 yılında bu inancı sorguladıkları çalışmalarında, alveolar kemiğin demineralizasyon ve remineralizasyon sürecini incelemişler ve kortikotominin, kemik remodeling aktivitesini arttıran bölgesel hızlandırıcı fenomene (*Regional Acceleratory Phenomenon*, RAP) benzer bir etki yaptığını tespit etmişlerdir. Bu tespitle uyumlu olarak, farklı çalışmalarda da kemik remodelingini stimüle eden cerrahi olmayan girişimlerin de ortodontik diş hareketini hızlandırabildiği gösterilmiştir (Nishimura ve ark. 2008; Kale ve ark. 2004).

Maksilla ve mandibula alveoler veya bazal kemiklerine doğrudan müdahale edilen kortikotomi destekli ortodonti, piezoinsizyon destekli ortodonti gibi cerrahi klinik prosedürlerde RAP, bir yara iyileşme

süreci olarak indüklenerek ortodontik diş hareketi hızlanmaktadır (Mostafa ve ark., 2009). Travma sonrası yara iyileşme süreci de tam olarak aynı olmasa da benzerdir. Cerrahi olmayan çeşitli fiziksel ve farmakolojik yöntemlerin de kemik remodelingini arttırarak diş hareketini kolaylaştırdığı hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir (Nimeri ve ark., 2013).

Hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan çalışmalar, kortikotominin diş hareketini yaklaşık iki kat hızlandırdığını (Iino ve ark., 2007; Wilcko ve ark., 2009); hızlandırıcı etkisinin ise işlemden sonraki ilk birkaç hafta içinde gerçekleştiğini göstermiştir (Sanjideh ve ark., 2010). Her ne kadar hem kortikotomi hem de osteotomi diş hareketini hızlandırırsa da hedefe farklı mekanizmalarla ulaşmaktadırlar: Kortikotomi, RAP'i indüklerken, osteotomi distraksiyon osteogenezisine benzer bir şekilde etki etmektedir (Lee ve ark., 2008; Wang ve ark., 2009). Alveolar kortikotomi, periodontal olarak hızlandırılmış osteojenik ortodonti adı verilen ve muhtemelen günümüzde diş hareketini hızlandırmak için en sık kullanılan klinik prosedürün en önemli adımıdır (Wilcko ve ark., 2001;2009). Bu yöntemle ilgili teknikler, klinik uygulamalar, endikasyonlar, kontrendikasyonlar, sınırlamalar ve komplikasyonlar oldukça iyi tanımlanmış ve özetlenmiştir (Hassan ve ark., 2010; Lee ve ark., 2008; Oliveira ve ark., 2010; Wilcko ve ark., 2009). Her ne kadar vaka raporlarında ve hayvan deneylerinde yöntemin oldukça etkili olduğu gösterilmiş olsa da birtakım engeller daha yaygın kullanımının önüne geçmektedir. Ağrı, ödem, hematoma ve morbidite gibi cerrahi

komplikasyonlar hasta deneyimini ve prosedürün kabulünü olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ortodontik tedavi maliyetine ilave bir cerrahi prosedür maliyeti de endişe verici olabilir.

Piezoinsizyon destekli ortodontik tedavi, cerrahi kortikotominin dezavantajlarını gidermek için geliştirilmiştir (Dibart ve ark., 2009). Periodontal olarak hızlandırılmış osteojenik ortodontide, alveolar kortikotomide olduğu gibi diş hareketi hızlanır, ancak tam kalınlıktaki flepler yerine, dişeti dokuları ve periosteumdan kemiğin korteksine ulaşmak için küçük dikey kesikler yapılır. Kemik greftleri, dikey kesileri birleştiren tünellere yerleştirilir. Literatürdeki olgu sunumlarına göre, piezoinsizyonun diş hareketinin hızlandırılması ve periodontal dokuların daha az travma ile artırılmasında etkili olduğu görülmektedir. (Dibart ve ark., 2009; 2010; Keser ve Dibart, 2011). Piezoinsizyon ile oluşturulan doğrudan kemik hasarına ek olarak, birçok modern ticari piezotom yüksek frekanslı titreşim içerdiğinden, kemik remodelinginin aktivasyonunda titreşimin de rolü olabilir. Diş hareketini hızlandırmak, etkinliğini ve uzun vadeli sonuçlarını değerlendirmek için piezoinsizyon mekanizmaları hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Piezoinsizyonun da cerrahi bir prosedür olması nedeniyle bazı potansiyel riskleri vardır.

Önce cerrahi yaklaşımı (*surgery-first orthodontics*), şiddetli dentofasiyal deformitenin düzeltilmesi için ortognatik cerrahiye ihtiyaç duyan hastalarda tedavi süresini önemli ölçüde kısaltma stratejisidir (Nagasaka ve ark., 2009; Baek ve ark., 2010; Villegas ve ark., 2010; Sugawara ve ark., 2010). Geleneksel kapsamlı ortodontik-

ortognatik cerrahi tedavisi, iskeletsel uyumsuzlukların optimum şekilde düzeltilebilmesi amacıyla öncelikle dişlerin seviyelendiği ve dekompanse edildiği ortodontik tedavi ile başlar. Ameliyattan sonra, okluzyonun sağlanması için bir süre daha ortodontik tedavi gereklidir. Tipik olarak, toplam tedavi süresi yaklaşık 24 ila 30 aydır. Çalışmalar, ortognatik cerrahi sonrası diş hareketinin, rutin ortodontik tedaviden çok daha hızlı olduğunu göstermiştir. Bunun sebebinin kemikteki cerrahi yaralanma tarafından stimule edilen RAP olduğu düşünülmektedir (Liou ve ark., 2011a). Önce cerrahi yaklaşımı için hasta seçimi dikkatli yapılmalı ve belirli prosedürlere uymalıdır (Liou ve ark., 2011b).

Ortodontik diş hareketi hızını artırmak için kullanılan bir başka yöntem, rezonans titreşimidir. Rezonans titreşimi, bir nesnenin doğal frekansına eşit bir frekans uygulanması temeline dayanmaktadır. Rat birinci molarlarına haftada bir kez 8 dakika uygulanan rezonans titreşiminin (60 Hz), kontrol grubuna kıyasla diş hareketini %15 arttırdığı ve PDL'de daha fazla RANKL ekspresyonu ve osteoklast oluşumunu stimule ettiği bulunmuştur (Nishimura ve ark., 2008). Son zamanlarda, ortodontik diş hareketi hızını artırabileceği düşünülen ticari titreşim cihazları kullanılsa da sabit frekansta (4 Hz) titreşim sağlayan bu cihazların biyolojik veya klinik etkileri konusunda hala çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan pek çok çalışmaya göre düşük enerjili lazer ışınlanması da ortodontik diş hareketini hızlandırabilmektedir (Cruz ve ark., 2004; Fujita ve ark., 2008; Genc



ve ark., 2013; Kawasaki ve Shimizu, 2000; Sousa ve ark., 2011; Sun ve ark., 2001; Yamaguchi ve ark., 2010; Yoshida ve ark., 2009). Bununla birlikte, bazı çalışmalar düşük enerjili lazer ışınlamasının diş hareketini hızlandırmadığını (Gama ve ark., 2010; Kim ve ark., 2010; Markezan ve ark., 2010) ve hatta yavaşlatabileceğini de göstermektedir (Seifi ve ark., 2007). Farklılıklar, bu çalışmalarda kullanılan lazerlerin dalga boyları, ışınlama dozları, yerleri ve frekansları gibi farklı tedavi protokolleri ile açıklanabilir. Çeşitli çalışmalar, düşük enerjili lazer ışınlamasının, osteoklast ve osteoblastların (Altan ve ark., 2012; Habib ve ark., 2010; Kawasaki ve Shimizu, 2000; Sun ve ark., 2001; Yoshida ve ark., 2009) yanı sıra matris metalloproteinaz-9, katepsin K,  $\alpha V\beta 3$  integrin (Yamaguchi ve ark., 2010), RANK/RANKL/OPG sistemi (Fujita ve ark., 2008), temel fibroblast büyüme faktörü (Zhu ve ark., 2002) gibi moleküler belirteçlerin artan sayıları ve işlevleri ile karakterize alveolar kemik remodeling aktivitesini uyardığını bildirmiştir. Noninvaziv olması ve göreceli kullanım kolaylığı nedeniyle, düşük seviyeli lazer ışınlaması ortodontik diş hareketini hızlandırmak için umut verici görünmektedir. Ancak, yöntemi klinik olarak daha uygulanabilir hale getirmek için etkisinin artırılması ve ışınlama sıklığının azaltılması açısından etkili protokolü keşfetmek amacıyla daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Statik manyetik alan (Darendeliler ve ark., 1995; Sakata ve ark., 2008) ve darbeli (*pulsed*) elektromanyetik alan (Chen, 1991; Darendeliler ve ark., 1995; Stark ve Sinclair, 1987) gibi manyetik alanlar, hayvan

çalışmalarında ortodontik diş hareketinin hızını arttırmıştır. Histolojik analizler, manyetik alanların etkisi altında alveolar kemik remodelinginin kemik hücrelerinin aktivite artışı ve gerilim tarafında yeni kemik oluşumunun artışı şeklinde aktive olduğunu ileri sürmüştür. (Chen, 1991; Darendeliler ve ark., 1995; Stark ve Sinclair, 1987). PDL'deki hyalinizasyonun statik manyetik alanla tedavi edilen grupta azaldığı ve hızlandırılmış diş hareketine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (Sakata ve ark., 2008). Bununla birlikte, bir çalışma statik manyetik alanın diş hareket hızını arttırmadığı gibi kök rezorpsiyonunu artırdığını ve bu yöntemin etkinliği ve güvenliği ile ilgili endişeleri doğrulduğunu göstermiştir (Tengku ve ark., 2000). Manyetik alanların diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerindeki etkisini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kedilerde 14 gün boyunca sürekli olarak 15  $\mu$ A elektrik akımı uygulaması, kanin retraksiyonunu iki katın üzerinde arttırmıştır (Davidovitch ve ark., 1980b). Histolojik çalışmalar, PDL'de artmış hücrel aktiviteye sahip osteoblast sayılarının önemli ölçüde arttığını, katot tarafında daha fazla kemik oluşumu ve anot tarafında daha fazla kemik rezorpsiyonu ile kemik remodelinginde artış olduğunu göstermiştir (Davidovitch ve ark., 1980a; 1980b). Alternatif olarak, yaklaşık 10  $\mu$ A akımla 6 V'luk 1 Hz kare dalga şeklinde uygulandığında mikropülsiyonlu elektrik akımı, gerilim tarafında daha fazla osteoblast ve kemik oluşumu, sıkışma tarafında daha fazla osteoklast benzeri hücre oluşumu ile ortodontik diş hareketini hızlandırmıştır (Hashimoto, 1990). Bununla birlikte, elektrik kaynağı

bu yöntemin klinik kullanımı için bir sorun oluşturmaktadır. Mikrofabrikasyon biyokatalitik yakıt hücrelerinin (enzim pilleri) bu sorunu çözebileceği düşünülmektedir (Kolahi ve ark., 2009).

Paratiroid hormonu, kemik remodelingini ve kalsiyum homeostazını düzenleyen başlıca hormondur. Hem kemik rezorpsiyonunu stimule ederek hem de kalsiyum reabsorpsiyonunun yukarı regüle ederek serum kalsiyum konsantrasyonunu yükseltir. Böbreklerde 25-hidroksi D3 1-alfa-hidroksilaz enzimini uyararak, ince bağırsaklarda kalsiyum emilimini artıran 1,25 dihidroksi D3 vitamini oluşumunu artırır. Hayvan çalışmaları, paratiroid hormonun sürekli sistemik infüzyonun veya kronik lokal enjeksiyonunun ortodontik diş hareketini yaklaşık 1.6 ila 2 kat hızlandırdığını ve osteoklast sayılarını önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (Soma ve ark., 1999; 2000). Paratiroid hormonunun kronik yüksekliğinin, özellikle böbrekler ve kemikler olmak üzere pekçok organda patolojik değişikliklere yol açtığı iyi bilinmektedir. Bahsedilen bu kısa süreli çalışmalar, bu sistemik hormonun diş hareketini hızlandırmak için kullanılan dozlarının, özellikle böbrek fonksiyonu ve kemik yapısı üzerine uzun dönem etkilerini gösterememektedir. Bu nedenle paratiroid hormonunun ortodontik tedavide klinik kullanımının güvenilirliği konusunda endişeler halen devam etmektedir. Her ne kadar kontrollü salınım sistemleri ile lokal enjeksiyonun etkinliği artırılıp riskler azaltılabilse de daha etkili bir salınım sistemi arayışı hala devam etmekte ve güvenlik dikkatle incelenmektedir.

1,25 Dihidroksi D3 vitamini, yukarıda belirtildiği gibi, ince bağırsaklarda kalsiyum emilimini artırır. Ayrıca kemik remodelingini artırmak için kemik hücrelerine de etki eder (Suda ve ark., 2003). Hayvan çalışmaları, 1,25 dihidroksi D3 vitamininin lokal enjeksiyonunun ortodontik diş hareketini yaklaşık 1.2 ila 2.5 kat hızlandırdığını göstermiştir (Collins ve Sinclair, 1988; Kale ve ark., 2004; Takano-Yamamoto ve ark., 1992b). Histolojik incelemeler, 1,25 dihidroksi D3 vitamininin mekanik kuvvete sinerjik olarak (Takano-Yamamoto ve ark., 1992a), doza bağlı bir şekilde osteoklast oluşumunu uyardığını ve önemli ölçüde daha fazla alveoler kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu göstermektedir (Collins ve Sinclair, 1988). Öte yandan, osteoblast oluşumu ve kemik oluşumunun da 1,25 dihidroksi D3 vitamini uyarımı altında yükseldiği ve 1,25 dihidroksi D3 vitamininin kemik hacmi üzerinde daha dengeli bir etkisi olduğu görülmektedir (Kale ve ark., 2004; Kawakami ve ark., 2004). Hayvanlara 1,25 dihidroksi D3 vitamini enjeksiyonunun sık aralıklarla yapılması, bu faktörün insanlarda klinik uygulamada kullanılmasını sorgulanabilir hale getirmektedir. Paratiroid hormonu gibi, bu sistemik faktörün de ortodontik tedavide güvenli kullanımı araştırılmalıdır.

PG'ler, kemik remodelingini de düzenleyen lokal otokrin/parakrin lipit inflamatuvar faktörlerdir. Çeşitli hayvan deneyleri, PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> veya PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> analoglarının ya da tromboksan A<sub>2</sub>'nin lokal uygulanmasının ortodontik diş hareketinin hızını arttırdığını göstermiştir (Gurton ve ark., 2004; Kale ve ark., 2004; Leiker ve ark., 1995; Seifi ve ark., 2003; Sekhavat ve ark., 2002). İnsan hastalarda

lokal submukozal PGE<sub>1</sub> enjeksiyonu da diş hareketini 1,6 kat hızlandırmada başarılı olmuştur (Yamasaki ve ark., 1984). Alternatif olarak, ortodontik diş hareketi, prostaglandin oluşumunun hız sınırlayıcı basamağını katalize eden COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eden nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar tarafından azaltılmaktadır (Arias ve Marquez-Orozco, 2006; Walker ve Buring, 2001). PG'lerin güçlü bir ağrı indükleyici olması nedeniyle, hastalardan gelecek ağrı şikayeti, PG'lerin klinik kullanımıyla ilgili ciddi bir endişe uyandırmaktadır. Bir diğer endişe de çeşitli bağımsız çalışmalarda belirtildiği gibi, hızlandırılmış diş hareketiyle birlikte artan kök rezorpsiyonudur (Leiker ve ark., 1995; Seifi ve ark., 2003; Sekhavat ve ark., 2002).

## SONUÇ

Sadece uygulanan mekanik kuvvetlerin miktarı ve yönünün analizi, ortodontik diş hareketi mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktadır. Farklı gerilimlerin dokularda oluşturduğu karmaşık etkileşimler, gen ekspresyonları ve sinyal yollarının aktivasyonları da eklendiğinde, ortodontik diş hareketinin mekanizmasını açıklamak daha karmaşık bir hale gelebilmektedir.

Diş hareketinin biyolojisi hakkındaki önceki verilerin yorumlanmasına dayanarak, diş hareketi hızının, dişlere ortodontik kuvvetler uygulandıktan sonra inflamatuvar sürecin bir sonucu olan kemik remodelingine bağlı olduğu sonucuna varılabilir. Ortodontik diş hareketi planlanırken sitokinler, interlökinler, büyüme faktörleri, RANKL reseptörleri ve osteoprotegerinler gibi kimyasal mediatörlerin

kemik remodeling süreçlerindeki rolü göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, ortodontik diş hareketi sırasında ilaç reçete edilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü NSAİİ'lar, bisfosfonatlar, eksojen tiroksin, steroidler vb. gibi bazı ilaçlar diş hareketini artırabilir veya azaltabilir.

Özetle, ortodontik diş hareketi, sadece mekanik ve fiziksel faktörlerden oluşmayan, karmaşık gibi görünen ancak yapılan araştırmalar ışığında önemli noktaları aydınlatılmış olan hücrel ve moleküler faktörleri de içeren bir kavramdır.

## KAYNAKÇA

- Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H (1997). Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res.*73:1478-1486.
- Adachi T, Sato K, Tomita Y (2003). Directional dependence of osteoblastic calcium response to mechanical stimuli. *Biomech Model Mechanobiol.* 2:73-82.
- Ajubi NE, Klein-Nulend J, Alblas MJ, Burger EH, Nijweide PJ (1999). Signal transduction pathways involved in fluid flow-induced PGE2 production by cultured osteocytes. *Am J Physiol.* 276:171-178.
- Akin E, Gurton AU, Olmez H (2004). Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*126:608-614.
- Al-Ansari S, Sangsuwon C, Vongthongleur T, Kwai R, Teo M, Lee YB, et al. (2015). Biological principles behind accelerated tooth movement. *Seminars Orthod.* 21(3):151-161.
- Alarcon JA, Linde D, Barbieri G, Solano P, Caba O, Rios-Lugo MJ, Sanz M, Martin C. (2013). Calcitonin gingival crevicular fluid levels and pain discomfort during early orthodontic tooth movement in young patients. *Arch Oral Biol.* 58:590–5.
- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhtiet M (2000). Orthodontic movement induces high numbers of cells expressing interferon  $\gamma$  at mRNA and protein levels. *J Interferon Cytokine Res.*20:7-12.

- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M (2001). Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 119:307-312.
- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M (2004). CD 40-CD 40L expression during orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 74:100-105.
- Altan BA, Sokucu O, Ozkut MM, Inan S (2012). Metrical and histological investigation of the effects of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement. *Lasers Med Sci.* 27:131-140.
- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. (1997). A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature.* 390:175–179.
- Anholm JM, Crites DA, Hoff R, Rathbun WE (1986). Corticotomy-facilitated orthodontics. *CDA J.* 14:7-11.
- Apajalahti S, Sorsa T, Railavo S, Ingman T (2003). The in vivo levels of matrix metalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid during initial orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 82:1018-1022.
- Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, et al. (1999). Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors. *J Exp Med.* 190:1741-1754.



- Arias OR, Marquez-Orozco MC (2006). Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*130:364-370.
- Baek SH, Ahn HW, Kwon YH, Choi JY (2010). Surgery-first approach in skeletal Class III malocclusion treated with 2-jaw surgery: evaluation of surgical movement and postoperative orthodontic treatment. *J Craniofac Surg.*21:332-338.
- Bakker AD, Soejima K, Klein-Nulend J, Burger EH (2001). The production of nitric oxide and prostaglandin E(2) by primary bone cells is shear stress dependent. *J Biomech.* 34:671-677.
- Baloul SS, Gerstenfeld LC, Morgan EF, Carvalho RS, Van Dyke TE, Kantarci A (2011). Mechanism of action and morphologic changes in the alveolar bone in response to selective alveolar decortication facilitated tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*139(4 Suppl):83-101.
- Barbieri G, Solano P, Alarcon JA, Vernal R, Rios-Lugo J, Sanz M, et al. (2013). Biochemical markers of bone metabolism in gingival crevicular fluid during early orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.*83:63-69.
- Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC (2009). Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*135:16-26.

- Bassett CA, Becker RO (1962). Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science*. 137(3535): 1063-1064.
- Baumrind S (1969). A reconsideration of the property of the pressure tension hypothesis. *Am J Orthod*. 55:12-22.
- Beersten W, McCulloch CA, Sodek J (1997). The periodontal ligament: a unique multi functional connective tissue. *Periodontology 2000*.13:20-40.
- Bennett CN, Longo KA, Wright WS, Suva LJ, Lane TF, Hankenson KD, et al. (2005). Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci USA*.102: 3324-3329.
- Besser A, Safran SA (2006). Force-induced adsorption and anisotropic growth of focal adhesions. *Biophys J*. 90:3469-3484.
- Bibby KJ, McCulloch CA (1994). Regulation of cell volume and intracellular calcium in attached human fibroblasts responding to antiosmotic buffers. *Am J Physiol*.266:C1639-1649.
- Bletsa A, Berggreen E, Brudvik P (2006). Interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha expression during the early phases of orthodontic tooth movement in rats. *Eur J Oral Sci*. 114:423-429.
- Blom S, Holmstrup P, Dabelsteen E (1992). The effect of insulin like growth factor 1 and human growth hormone on periodontal ligament fibroblast morphology, growth pattern, DNA synthesis and receptor binding. *J Periodontol*.63:960-968.

Bober LA, Grace MJ, Pugliese-Sivo C, Rojas-Triana A, Sullivan LM, Narula SK (1995). The effects of colony stimulating factors on human monocyte cell function. *Int J Immunopharmacol.* 17:385-392.

Boisson M, Gianelly AA (1981). Collagen synthesis in rat gingiva during tooth movement. *Am J Orthod.*80:289-299.

Bolcato-Bellemin AL, Elkaim R, Abehseia A, Fausser JL, Haikel Y, Tenenbaum H (2000). Expression of mRNAs encoding for alpha and beta integrin subunits, MMPs, and TIMPs in stretched human periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Dent Res.*79:1712-1716.

Bonewald LF (2011). The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.*26: 229-238.

Boyce BF, Yoneda T, Lowe C, Soriano P, Mundy GR (1992). Requirement of pp60c-src expression for osteoclasts to form ruffled borders and resorb bone in mice. *J Clin Invest.* 90:1622-1627.

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 423:337-342.

Brady TA, Piesco NP, Buckley MJ, Langkamp HH, Bowen LL, Agarwal S (1998). Autoregulation of periodontal ligament cell phenotype and functions by transforming growth factor-beta1. *J Dent Res.* 77:1779-1790.

- Brin I, Tulloch JF, Koroluk L, Philips C (2003). External apical root resorption in Class II malocclusion: a retrospective review of 1-versus 2-phase treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*124:151-156.
- Brooks PJ, Heckler AF, Wei K, Gong SG (2011). M-CSF accelerates orthodontic tooth movement by targeting preosteoclasts in mice. *Angle Orthod.*81:277-283.
- Brooks PJ, Nilforoushan D, Manolson MF, Simmons CA, Gong SG (2009). Molecular markers of early orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.*79:1108-1113.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C. et al. (1998). Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 12:1260-1268.
- Bumann A, Carvalho RS, Schwarzer CL, Yen EH (1997). Collagen synthesis from human PDL cells following orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.*19:29-37.
- Burger EH, Klein-Nulend J (1999). Mechanotransduction in bone—role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J.* 13:101-112.
- Burstone CJ (1962). The biomechanics of tooth movement. In: Kraus, B.S., Riedel, R. A. (Ed.), *Vistas in Orthodontics*. Lea and Febiger, Philadelphia.

- Chachisvilis M, Zhang YL, Frangos JA (2006). G protein-coupled receptors sense fluid shear stress in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103:15463-15468.
- Chacko SM, Ahmed S, Selvendiran K, Kuppusamy ML, Khan M, Kuppusamy P (2010). Hypoxic preconditioning induces the expression of prosurvival and proangiogenic markers in mesenchymal stem cells. *Am J Physiol Cell Physiol*.299: 1562-1570.
- Chase SW, Revesz J (1944). Reestablishment of transseptal fibers following extraction. *J Dent Res*.23:333-336.
- Chaudhuri O, Parekh SH, Fletcher DA (2007). Reversible stress softening of actin networks. *Nature*. 445:295-298.
- Chen Q (1991). Effect of pulsed electromagnetic field on orthodontic tooth movement through transmission electromicroscopy. *Zhonghua Kou QiangYiXue Za Zhi*.26:7-10.
- Cho KW, Cho SW, Oh CO, Ryu YK, Ohshima H, Jung HS (2007). The effect of cortical activation on orthodontic tooth movement. *Oral Dis*.13:314-319.
- Chumbley AB, Tuncay OC (1986). The effect of indomethacin (as aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*.89:312-314.
- Cohick WS, Clemmons DR (1993). The insulin-like growth factors. *Ann Rev Physiol*.55:131-153

- Collin-Osdoby P, Nickols GA, Osdoby P, et al. (1995). Bone cell function, regulation and communication: a role for nitric oxide. *J Cell Biochem*.57:399-408.
- Collins MK, Sinclair PM (1988). The local use of vitamin D to increase rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*.94:278-284.
- Cruz DR, Kohara EK, Ribeiro MS, Wetter NU (2004). Effects of low-intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: a preliminary study. *Lasers Surg Med*.35:117-120.
- Cui L, Li XT, Zhang D (2012). Effect of fluid flow induced shear stress on osteoclast formation induced by osteocyte. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*.34:207-211.
- D'Attilio M, Maio FD, D'Arcangela C, Filippi MR, Felaco M, Lohinai Z, et al. (2004). Gingival endothelial and inducible nitric oxide synthase levels during orthodontic treatment: a cross sectional study. *Angle Orthod*.74:851-858.
- Danciu TE, Gagari E, Adam RM, Damoulis PD, Freeman MR (2004). Mechanical strain delivers anti-apoptotic and proliferative signals to gingival fibroblasts. *J Dent Res*.83:596-601.
- Darendeliler MA, Sinclair PM, Kusy RP (1995). The effects of samarium-cobalt magnets and pulsed electromagnetic fields on tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*.107:578-588.
- Darnay BG, Ni J, Moore PA, Aggarwal BB (1999). Activation of NF-kappaB by RANK requires tumor necrosis factor receptor-

associated factor (TRAF) 6 and NF-kappaB-inducing kinase. Identification of a novel TRAF6 interaction motif. *J Biol Chem.* 274:7724-7731.

Daskalogiannakis J (2000). Glossary of orthodontic terms. *Quintessence.* Berlin.

Davidai G, Lee A, Schwartz I, Hazum E (1992). PDGF induce tyrosine phosphorylation in osteoblast like cells-relevance to mitogenesis. *Am J Physiol.*263:205-209.

Davidovitch Z (1995). Cell biology associated with orthodontic tooth movement. In: Berkovitz BB, Moxham BJ, Newman HN, editors. The periodontal ligament in health and disease. *Mosby.* St Louis.

Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E (1980a). Electric currents, bone remodeling and orthodontic tooth movement I. The effect of electric currents on periodontal cyclic nucleotides. *Am J Orthod.* 77(1):14-32.

Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E (1980b). Electric currents, bone remodeling and orthodontic tooth movement II. Increase in the rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotides level by combined force and electric currents. *Am J Orthod.* 77(1):33-47.

Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. (1988). Neurotransmitters, cytokines and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am.*, 32, 411-435.

- Davidovitch Z. (1991). Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med.*, 2, 411-50.
- Davidovitch Z. (1995). Cell biology associated with orthodontic tooth movement. In: Berkovitz BB, Moxham BJ, Newman HN, editors. *The periodontal ligament in health and disease*. St Louis: Mosby.
- Denhardt DT, Guo X (1993). Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J.* 7:1475-1482.
- Deuel TF, Kawahara RS, Mustoe TA, Pierce AF (1991). Growth factors and wound healing: platelet derived growth factor as a model cytokine. *Ann Rev Med.*42:567-584.
- Dibart S, Sebaoun JD, Surmenian J (2009). Piezocision: a minimally invasive, periodontally accelerated orthodontic tooth movement procedure. *Compend Contin Educ Dent.*30:342-344.
- Dibart S, Surmenian J, Sebaoun JD, Montesani L (2010). Rapid treatment of Class II malocclusion with piezocision: two case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent.*30:487-493.
- Diravidamani K, Sivalingam SK, Agarwal V (2012). Drugs influencing orthodontic tooth movement: an overall review. *J. Pharm. Bio Allied Scis.* 4 (2), S299-S303.
- Dolce C, Vakani A, Archer L, Morris-Wiman JA, Holliday LS (2003). Effects of echistatin and an RGD peptide on orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 82:682-686.



- Domon S, Shimokawa H, Yamaguchi S, Soma K (2001). Temporal and spatial mRNA expression of bone sialoprotein and type I collagen during rodent tooth movement. *Eur J Orthod.* 23:339-348.
- Drugarin D, Drugarin M, Negru S, Cioace R (2003). RANK-RANKL/OPG molecular complex-control factors in bone remodeling. *TMJ.*53:296-302.
- Duker J (1975). Experimental animal research into segmental alveolar movement after corticotomy. *J Maxillofac Surg.*3:81-84.
- Dunn MD, Park CH, Kostenuik PJ, Kapila S, Giannobile WV (2007). Local delivery of osteoprotegerin inhibits mechanically mediated bone modeling in orthodontic tooth movement. *Bone.*41: 446-455.
- Endlich N, Endlich K (2006). Stretch, tension and adhesion—adaptive mechanisms of the actin cytoskeleton in podocytes. *Eur J Cell Biol.* 85:229-234.
- Esposito M, Lucariello A, Riccio I, Riccio V, Esposito V, Riccardi G (2012). Differentiation of human osteoprogenitor cells increases after treatment with pulsed electromagnetic fields. *In Vivo.*26: 299-304.
- Falkenberg JHF, Harrington MA, Walsh WK, Daub R, Broxmeyer HE (1990). Gene expression and release of macrophage colony stimulating factor in quiescent and proliferating fibroblasts:

effects of serum, fibroblast growth promoting factors and IL-1. *J Immunol.*144:4657-4662.

Farndale RW, Sandy JR, Atkinson SJ, Pennington SR, Meghji S, Meikle MC (1988). Parathyroid hormone and prostaglandin E2 stimulate both inositol phosphates and cyclic Amp accumulation on mouse osteoblast cultures. *Biochem J.* 252:263-268.

Farrar JN (1888). Irregularities of the Teeth and Their Correction. *De Vinne Press*, New York, p. 658.

Ferguson DB (1999). Oral bioscience. *Churchill Livingstone*, Edinburgh.

Fiedler J, Leucht F, Waltenberger J, Dehio C, Brenner RE (2005). VEGF-A and PlGF-1 stimulate chemotactic migration of human mesenchymal progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.*334:561-568.

Fitzpatrick BN. Corticotomy (1980). *Aust Dent J.*25:255-258.

Forwood MR (1996). Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *J Bone Miner Res.* 11:1688-1693.

Forwood MR, Turner CH (1995). Skeletal adaptations to mechanical usage: results from tibial loading studies in rats. *Bone.* 17(4 Suppl):197S-205S.

Franzoso G, Carlson L, Xing L, Poljak L, Shores EW, Brown KD, et al. (1997). Requirement for NF-kappaB in osteoclast and B-cell development. *Genes Dev.* 11:3482-3496.

- Friedl G, Schmidt H, Rehak Ī, Kostner G, Schauenstein K, Windhager R (2007). Undifferentiated human mesenchymal stem cells (hMSCs) are highly sensitive to mechanical strain: transcriptionally controlled early osteochondrogenic response in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*.15:1293-1300.
- Frost HM (1983). The regional acceleratoryphenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J*.31:3-9.
- Frost HM (1990). Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolffs law: the remodeling problem. *AnatRec*.226:414-422.
- Frost HM. (2001). Cybernetic aspects of bone modeling and remodeling, with special reference to osteoporosis and whole-bone strength. *Am J Hum Biol*.13:235-248.
- Fujihara S, Yokozeki M, Oba Y, Higashibata Y, Nomura S, Moriyama K (2006). Function and regulation of osteopontin in response to mechanical stress. *J Bone Miner Res*. 21:956-964.
- Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K (2008). Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthod Craniofac Res*.11:143-155.
- Galley SA., Michalek DJ, Donahue SW. (2006). A fatigue microcrack alters fluid velocities in a computational model of interstitial fluid flow in cortical bone. *J Biomech*.39:2026-2033.

- Gama SK, Habib FA, Monteiro JS, Paraguassu GM, Araujo TM, Cangussu MC, et al. (2010). Tooth movement after infrared laser photo-therapy: clinical study in rodents. *Photomed Laser Surg.*28:79-83.
- Gantes B, Rathbun E, Anholm M (1990). Effects on the periodontium following corticotomy-facilitated orthodontics. Case reports. *J Periodontol.*61:234-8.
- Gao Q, Zhang S, Jian X, Zeng Q, Ren L (2002). Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in rat periodontal tissues during orthodontic tooth movement. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 37:294-296.
- Garant PR (1976). Collagen resorption by fibroblasts. *J Periodontol.* 47:380-390.
- Garant PR, Cho MI (1979). Auto radiographic evidence of the coordination of the genesis of sharpeys fibres with new bone formation in the periodontium of the mouse. *J Periodont Res.*14:107-114.
- Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP (2007). Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *Eur J Oral Sci.*115:355-362.
- Genc G, Kocadereli I, Tasar F, Kilinc K, El S, Sarkarati B (2013). Effect of low-level laser therapy (LLLT) on orthodontic tooth movement. *Lasers Med Sci.*28:41-47.

- Generson RM, Porter JM, Zell A, Stratigos GT (1978). Combined surgical and orthodontic management of anterior open bite using corticotomy. *J Oral Surg.*36:216-219.
- Gill DS., Naini FB. (2011). Orthodontics: Principles and Practice. *Blackwell Publishing.* p. 273
- Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, Rodan GA, Reszka AA (2003). M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ.*10:1165-1177.
- Grieve WG III, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, Dubois LM (1994). Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 beta (IL-1beta) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*105:369-374.
- Griffiths GS, Moulson AM, Petrie A, James IT (1998). Evaluation of osteocalcin and pyridinium cross links of bone collagen as markers of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *J Clin Periodont.*25:492-498.
- Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, Hofstetter W, Felix R, Fleisch HA, et al. (1994). c-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science.* 266:443-448.
- Grimm FM (1972). Bone bending a feature of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 62(4): 384-393.

- Guajardo G, Okamoto Y, Gogen H, Shanfeld JL, Dobeck J, Herring AH, et al. (2000). Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in cat paradental tissues during tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 118:210-219.
- Gurton AU, Akin E, Sagdic D, Olmez H (2004). Effects of PGI<sub>2</sub> and TxA<sub>2</sub> analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.*74:526-532.
- Habib FA, Gama SK, Ramalho LM, Cangussu MC, Santos Neto FP, Lacerda JA, et al. (2010). Laser-induced alveolarbone changes during orthodontic movement: a histological study on rodents. *Photomed Laser Surg.*28:823-830.
- Hadjidakis DJ, Androulakis II (2006). Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.*1092:385-396.
- Hagino H, Kuraoka M, Kameyama Y, Okano T, Teshima R (2005). Effect of a selective agonist for prostaglandin E receptor subtype EP<sub>4</sub> (ONO-4819) on the cortical bone response to mechanical loading. *Bone.* 36:444-453.
- Hamaya M, Mizoguchi I, Sakakura Y, Yajima T, Abiko Y (2002). Cell death of osteocytes occurs in rat alveolar bone during experimental tooth movement. *Calcif Tissue Int.* 70:117-126.
- Hamill OP, Martinac B (2001). Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiol Rev.* 81:685-740.

- Harell A, Dekel S, Bindermen I (1977). Biochemical effect of mechanical stress on cultured bone cells. *Calcif Tissue Res.* 22(Suppl):202-207.
- Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H (2002). Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J. Dent. Res.* 81, 406-410.
- Hashimoto H (1990). Effect of micro-pulsed electricity on experimental tooth movement. *Nihon Kyosei Shika Gakkai Zasshi.*49: 352-361.
- Hassan AH, Al-Fraidi AA, Al-Saeed SH (2010). Corticotomy assisted orthodontic treatment: review. *Open Dent J.*4:159-164.
- Hattner R, Epker BN, Frost HM (1965). Suggested sequential mode of control of changes in cell behaviour in adult bone remodelling. *Nature.*206:489-490.
- Häusler KD, Horwood NJ, Chuman Y, Fisher JL, Ellis J, Martin TJ, et al. (2004). Secreted frizzled-related protein-1 inhibits RANKL-dependent osteoclast formation. *J Bone Miner Res.* 19:1873-1881.
- Hayashi H, Konoo T, Yamaguchi K (2004). Intermittent 8-hour activation in orthodontic molar movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 125:302-309.
- Hayashi K, Igarashi K, Miyoshi K, Shinoda H, Mitani H (2002). Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*122:306-309.

- Hazenberg JG, Freeley M, Foran E, Lee TC, Taylor D. (2006). Microdamage: a cell transducing mechanism based on ruptured osteocyte processes. *J Biomech.* 39:2096-2103.
- Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke (1997). TGF  $\beta$  signaling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature.*319:511-514.
- Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC (2008). Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod.*30:299-306
- Howard PS, Kucich U, Taliwal R, Korostoff JM (1998). Mechanical forces alter extracellular matrix synthesis by human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodont Res.*33:500-508.
- Hsieh MH, Nguyen HT (2005). Molecular mechanism of apoptosis induced by mechanical forces. *Int Rev Cytol.* 245:45-90.
- Huang H, Williams RC, Kyrkanides S (2014). Accelerated orthodontic tooth movement: molecular mechanisms. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*146(5):620-632.
- Hughes B, King GJ (1998). Effect of orthodontic appliance reactivation during the period of peak expansion in the osteoclast population. *Anat Rec.*251:80-86.
- Iglesias-Linares A, Moreno-Fernandez AM, Yanez-Vico R, Mendoza-Mendoza A, Gonzalez-Moles M, Solano-Reina E (2011). The use of gene therapy vs. corticotomysurgery in accelerating orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.*14:138-148.



- Iglesias-Linares A, Yanez-Vico RM, Moreno-Fernandez AM, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E (2012). Corticotomy-assisted orthodontic enhancement by bone morphogenetic protein-2 administration. *J Oral Maxillofac Surg.*70:e124-132.
- Iino S, Sakoda S, Ito G, Nishimori T, Ikeda T, Miyawaki S (2007). Acceleration of orthodontic tooth movement by alveolar corticotomy in the dog. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*131:448.e1-8.
- Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K (2001). Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and their differential expression in bone and thymus. *Endocrinology.* 142:1419-1426.
- Ikeda T, Yamaguchi M, Meguro D, Kasai K (2004). Prediction and causes of open gingival embrasure spaces between the mandibular central incisors following orthodontic treatment. *Aust Orthod J.*20:87-92.
- Ingman T, Apajalahti S, Mäntylä P, Savolainen P, Sorsa T (2005). Matrix metalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: a pilot study during 1 month of follow-up after fixed appliance activation. *Eur J Orthod.*27(2):202-207.
- Insoft M, King GJ, Keeling SD (1996). The measurement of acid and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid during

orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*109:287-96.

Iotsova V, Caamano J, Loy J, Yang Y, Lewin A, Bravo R (1997). Osteopetrosis in mice lacking NF-kappaB1 and NF-kappaB2. *Nat Med.* 3:1285-1289.

Ishijima M, Tsuji K, Rittling SR, Yamashita T, Kurosawa H, Denhardt DT, et al. (2002). Resistance to unloading-induced three-dimensional bone loss in osteopontin-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 17:661-667.

Jacobsen EB, Heyerans KJ (1997). Pulpal interstitial tissue fluid pressure and blood flow after denervation and electrical tooth stimulation in the ferret. *Arch Oral Biol.*42:407-415.

Jansen JH, van der Jagt OP, Punt BJ, Verhaar JA, van Leeuwen JP, Weinans H, et al. (2010). Stimulation of osteogenic differentiation in human osteoprogenitor cells by pulsed electromagnetic fields: an in vitro study. *BMC Musculoskelet Disord.*11:188.

Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W (2005). Transforming growth factor-beta 1 to the bone. *Endocr Rev.*26:743-774.

Jiang RP, McDonald JP, Fu MK (2010). Root resorption before and after orthodontic treatment: a clinical study of contributory factors. *Eur J Orthod.*32:693-697.

Kahn AJ, Simmons DJ (1975). Investigations of cell lineage in bone using a chimera of chick and quail embryonic tissue. *Nature*.258:325-327.

Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, Tsuka N, Koseki H, Sunagawa H, et al. (2008). VEGF and M-CSF levels in periodontal tissue during tooth movement. *Biomed Res*.29:181-187.

Kaku M, Niida S, Kawata T, Maeda N, Tanne K (2000). Dose- and time-dependent changes in osteoclast induction after a single injection of vascular endothelial growth factor in osteopetrotic mice. *Biomed Res*. 21:67-72.

Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Asan E (2004). Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*.125:607-614.

Kanzaki H, Chiba M, Arai K, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, et al. (2006). Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *GeneTher*. 13:678-685.

Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H (2001). Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. *J Dent Res*. 80:887-891.

Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H (2002). Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis

by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *J Bone Miner Res.* 17:210-220.

Kanzaki H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H (2004). Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 83:920-925.

Kardos BT, Simpson LO (1980). A new periodontal membrane biology based on thixotropic concepts. *Am J Orthod.* 77:508-515.

Kashyap S (2016). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement: a brief overview. *NJDSR.* 1(4): 28-31.

Katagiri T, Takahashi N (2002). Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis.*8:147-159.

Katagiri T, Takahashi N (2002). Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis.*8:147-159.

Katsumi A, Naoe T, Matsushita T, Kaibuchi K, Schwartz MA (2005). Integrin activation and matrix binding mediate cellular responses to mechanical stretch. *J Biol Chem.* 280:16546-16549.

Kawakami M, Takano-Yamamoto TT (2004). Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Metab.*22:541-546.

Kawarizadeh A, Bourauel C, Zhang D, Gotz W, Jager A (2004). Correlation of stress and strain profiles and the distribution of

osteoclastic cells induced by orthodontic loading in rat. *Eur J Oral Sci.* 112:140-147.

Kawasaki K, Shimizu N (2000). Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med.*26:282-291.

Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi H, Morita K, Omura K, et al. (2010) Roles of interleukin-6 and parathyroid hormone- related peptide in osteoclast formation associated with oral cancers: significance of interleukin-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. *Am J Pathol.*176:968-980.

Keeling SD, King GJ, McCoy EA, Valdez M (1993). Serum and alveolar bone phosphatase changes reflect bone turnover during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*103:320-326.

Kerrigan JJ, Mansell JP, Sandy JR (2000). Matrix turnover. *J Orthod.*27:227-233.

Keser EI, Dibart S (2011). Piezocision-assisted Invisalign treatment. *Compend Contin Educ Dent.*32:46-48.

Kim CH, You L, Yellowley CE, Jacobs CR (2006). Oscillatory fluid flow- induced shear stress decreases osteoclastogenesis through RANKL and OPG signaling. *Bone.*39:1043-1047.

Kim IS, Song JK, Song YM, Cho TH, Lee TH, Lim SS, et al. (2009). Novel effect of biphasic electric current on in vitro osteogenesis

and cytokine production in human mesenchymal stromal cells. *Tissue Eng Part A*.15:2411-2422.

Kim YD, Kim SS, Kim SJ, Kwon DW, Jeon ES, Son WS (2010). Low-level laser irradiation facilitates fibronectin and collagen type I turnover during tooth movement in rats. *Lasers Med Sci*.25:25-31.

King GJ, Keeling SD, Wronski TJ. (1991). Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone*.12:401-409.

King GJ, Latta L, Ruttenberg AO, Keeling SD (1997). Alveolar bone turnover and tooth movement in male rats after removal of orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 111:266-275.

Kitaura H, Yoshimatsu M, Fujimura Y, Eguchi T, Kohara H, Yamaguchi A, et al. (2008). An anti-c-Fms antibody inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res*.87:396-400.

Klein DC, Raisz LG (1970). Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*.86:1436-1440.

Kobayashi H, Ochi K, Saito I, Hanada K, Maeda T (1998). Alterations in ultra structural localization of growth associated protein 43 (GAP-43) in periodontal Ruffini endings of rat molars during experimental tooth movement. *J Dent Res*.77:503-517.

Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, Kanaoka K, Miyazaki-Kawashita Y, Nakashima T, et al. (2000). Force-induced

osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by elevation in transforming growth factor beta and osteoprotegerin expression. *J Bone Miner Res.*15:1924-1934.

Kogianni G, Mann V, Noble BS (2008). Apoptotic bodies convey activity capable of initiating osteoclastogenesis and localized bone destruction. *J Bone Miner Res.*23:915-927.

Kohno S, Kaku M, Kawata T, Fujita T, Tsutsui K, Ohtani J, et al. (2005). Neutralizing effects of an anti-vascular endothelial growth factor antibody on tooth movement. *Angle Orthod.* 75:797.804.

Kohno T, Matsumoto Y, Kanno Z, Warita H, Soma K (2002). Experimental tooth movement under light orthodontic forces: rates of tooth movement and changes of the periodontium. *J Orthod.*29:129-135.

Kolahi J, Abrishami M, Davidovitch Z (2009). Microfabricated biocatalytic fuel cells: a new approach to accelerating the orthodontic tooth movement. *Med Hypotheses.*73:340-341.

Konoo T, Kim YJ, Gu GM, King GJ (2001). Intermittent force in orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 80:457-460.

Kook SH, Jang YS, Lee JC (2011). Human periodontal ligament fibro- blasts stimulate osteoclastogenesis in response to compression force through TNF-alpha-mediated activation of CD4+ T cells. *J Cell Biochem.*112:2891-2901.

- Köle H (1959). Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*12:515-529.
- Krishnan V, Davidovitch Z (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Ortho.* 129(4):469.e1-32.
- Kukita T, Wada N, Kukita A, Kakimoto T, Sandra F, Toh K, et al. (2004). RANKL-induced DC-STAMP is essential for osteoclastogenesis. *J Exp Med.* 200:941-946.
- Kurata K, Heino TJ, Higaki H, Vaananen HK (2006). Bone marrow cell differentiation induced by mechanically damaged osteocytes in 3D gel-embedded culture. *J Bone Miner Res.*21:616-625.
- Kurokouchi K, Jacobs CR, Donahue HJ (2001). Oscillating fluid flow inhibits TNF-alpha-induced NF-kappa B activation via an Ikappa B kinase pathway in osteoblast-like UMR106 cells. *J Biol Chem.* 276:13499-13504.
- Kvinnslund I, Kvinnslund S (1990). Changes in CGRP-immunoreactive nerve fibers during experimental tooth movement in rats. *Eur J Orthod.*12:320-329.
- Last KS, Stanbury JB, Embery G (1985). Glycosaminoglycans in human gingival crevicular fluid as indicators of active periodontal disease. *Arch Oral Biol.*30:275-281.



- Laudano OM, Cesolari JA, Esnarriaga J, Rista M, Piombo G, Maglione C (2001). Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. *Dig Dis Sci.* 46:779-784.
- Lee KJ, Park YC, Yu HS, Choi SH, Yoo YJ (2004). Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin-1 $\beta$  and prostaglandin E2 production in gingival crevicular fluid. *Am J Orthod. Dentofacial Orthop.*125:168-177.
- Lee W (1990). Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 98:238-241.
- Lee W, Karapetyan G, Moats R, Yamashita DD, Moon HB, Ferguson DJ, et al. (2008). Corticotomy/osteotomy assisted tooth movement microCTs differ. *J Dent Res.*87:861-867.
- Lee YH, Nahm DS, Jung YK, Choi JY, Kim SG, Cho M (2007). Differential gene expression of periodontal ligament cells after loading of static compressive force. *J Periodontol.* 78:446-452.
- Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK (1995). The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*108:380-388.
- Leonardi R, Talic NF, Loreto C (2007). MMP-13 (collagenases 3) immunolocalisation during initial orthodontic tooth movement in rats. *Acta Histochem.*109(3):215-220.

- Linden RWA (1990). An update on the innervation of the periodontal ligament. *Eur J Orthod.*12:91-100.
- Liou EJ, Chen PH, WangYC, Yu CC, Huang CS, Chen YR (2011a). Surgery-first accelerated orthognathic surgery: postoperative rapid orthodontic tooth movement. *J Oral Maxillofac Surg.*69:781-785.
- Liou EJ, Chen PH, WangYC, Yu CC, Huang CS, Chen YR (2011b). Surgery-first accelerated orthognathic surgery: orthodontic guidelines and setup for model surgery. *J Oral Maxillofac Surg.*69: 771-780.
- Liu D, Wise GE (2007). A DNA microarray analysis of chemokine and receptor genes in the rat dental follicle—role of secreted frizzled-related protein-1 in osteoclastogenesis. *Bone.* 41:266-272.
- Liu P, Oyajobi BO, Russell RG, Scutt A (1999). Regulation of osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells: interaction between transforming growth factor-beta and 1,25(OH)(2) vitamin D(3) In vitro. *Calcif Tissue Int.*65:173-180.
- Lowney JJ, Norton LA, Shafer DM, Rossomando EF (1995). Orthodontic forces increase tumor necrosis factor  $\alpha$  in human gingival sulcus. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*108:19-24.
- Luo Y, Wang Y, Poynter JA, Manukyan MC, Herrmann JL, Abarbanell AM, et al. (2012). Pretreating mesenchymal stem cells w'th interleukin-1beta and transforming growth factor-beta

synergistically increases vascular endothelial growth factor production and improves mesenchymal stem cell-mediated myocardial protection after acute ischemia. *Surgery*.151:353-363.

Maeda T, Iwanaga T, Fujita T, Takahashi Y, Kobuyashi S (1987). Distribution of nerve fibers immunoreactive to neurofilament protein in rat molars and periodontium. *Cell Tissue Res*.249:13-23.

Malone AM, Anderson CT, Tummala P, Kwon RY, Johnston TR, Stearns T (2007). Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:13325-13330.

Marklund M, Lerner UH, Persson M, Ransjo M (1994). Bradykinin and thrombin stimulate release of arachidonic acid and formation of prostanoids in human periodontal ligament cells. *Eur J Orthod*. 16:213-221.

Marquezan M, Bolognese AM, Araujo MT (2010). Effects of two low-intensity laser therapy protocols on experimental tooth movement. *Photomed Laser Surg*.28:757-762.

Matsuda K, Haga-Tsujimura M, Yoshie S, Shimomura-Kuroki J (2014). Characteristics of alveolar bone associated with physiological movement of molar in mice: a histological and histochemical study. *Odontology*.102:98-104.

- Matsumoto T, Iimura T, Ogura K, Moriyama K, Yamaguchi A (2013). The role of osteocytes in bone resorption during orthodontic tooth movement. *J Dent Res.*92:340-345.
- McCulloch CAG, Lekic P, Mckee MD (2000). Role of physical forces in regulating the form and function of periodontal ligament. *Periodontology 2000.*24:56-72.
- Melsen B (1999). Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 69(2):151-158.
- Merwin JR, Anderson JM, Kocher O, Van Italic CM, Madri JA (1990). Transforming growth factor beta 1 modulates extracellular matrix organization and cell-cell junctional complex during in vitro angiogenesis. *J Cell Physiol.*142:117-128.
- Milan JL, Wendling-Mansuy S, Jean M, Chabrand P (2006). Divided medium-based model for analyzing the dynamic reorganization of the cytoskeleton during cell deformation. *Biomech Model Mechanobiol.* 6:373-390.
- Mitsui N, Suzuki N, Maeno M, Yanagisawa M, Koyama Y, Otsuka K, et al. (2006). Optimal compressive force induces bone formation via increasing bone morphogenetic proteins production and decreasing their antagonists production by Saos-2 cells. *Life Sci.* 78:2697-2706.
- Mitsui N, Suzuki N, Maeno M, Yanagisawa M, Koyama Y, Otsuka K, et al. (2006). Optimal compressive force induces bone

formation via increasing bone morphogenetic proteins production and decreasing their antagonists production by Saos-2 cells. *Life Sci.*78:2697-2706.

Miyagawa A, Chiba M, Hayashi H, Igarashi K (2009). Compressive force induces VEGF production in periodontal tissues. *J Dent Res.*88:752-756.

Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R (1989). Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Ortho.* 95:231-237.

Moin S, Kalajzic Z, Utreja A, Nihara J, Wadhwa S, Uribe F, et al. (2014). Osteocyte death during orthodontic tooth movement in mice. *Angle Orthod.* 84(6):1086-1092.

Mostafa YA, Fayed MMS, Mehanni S, El Bokle NN, Heider AM (2009). Comparison of corticotomy-facilitated vs standard tooth-movement techniques in dogs with miniscrews as anchor units. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*136:570-577.

Mostafa YA, Weaks-Dybrig M, Osdoby P (1983). Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod.* 83:245-250.

Mullender M, El Haj AJ, Yang Y, van Duin MA, Burger EH, Klein-Nulend J (2004). Mechanotransduction of bone cells in vitro: mechanobiology of bone tissue. *Med Biol Eng Comput.* 42:14-21.

- Nagasaka H, Sugawara J, Kawamura H, Nanda R (2009). "Surgery first" skeletal Class III correction using the skeletal anchorage system. *J Clin Orthod.*43:97-105.
- Nakai T, Yoshimura Y, Deyama Y, Suzuki K, Iida J (2009). Mechanical stress up-regulates RANKL expression via the VEGF autocrine pathway in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Mol Med Report.*2:229-234.
- Nakanishi H, Seki Y, Kohno T, Muramoto T, Toda K, Soma K (2004). Changes in response properties of periodontal mechanoreceptors after experimental orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod.*74:93-99.
- Nakao K, Goto T, Gunjigake KK, Konoo T, Kobayashi S, Yamaguchi K (2007). Intermittent force induces high RANKL expression in human periodontal ligament cells. *J Dent Res.* 86:623-628.
- Nanci A, Bosshardt DD. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000.* 40:11-28.
- Nauman EA, Satcher RL, Keaveny TM, Halloran BP, Bikle DD (2001). Osteoblasts respond to pulsatile fluid flow with short-term increases in PGE(2) but no change in mineralization. *J Appl Physiol.* 90:1849-1854.
- Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R (2013). Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment-a frontier in orthodontics. *Prog Orthod.*14:42.

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

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

Nishimura M, Chiba M, Ohashi T, Sato M, Shimizu Y, Igarashi K, et al. (2008). Periodontal tissue activation by vibration: intermittent stimulation by resonance vibration accelerates experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*133:572-83.

Nomura S, Takano-Yamamoto T. (2000). Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol.* 19:91-96.

Norevall LI, Forsgren S, Matsson L (1995). Expression of neuropeptides (CGRP, substance P) during and after orthodontic tooth movement in the rat. *Eur J Orthod.*17:311-325.

Noxon SJ, King GJ, Gu G, Huang G (2001). Osteoclast clearance from periodontal tissues during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 120:466-476.

- Oliveira DD, de Oliveira BF, Soares RV (2010). Alveolar corticotomies in orthodontics: indications and effects on tooth movement. *Dent Press J Orthod.*15:144-157.
- Oppenheim A (1911). Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement. *Am J Orthod.* 3:57-67
- Oppenheim A (1942). Human tissue response to orthodontic intervention of short and long duration. *Am J Orthod Oral Surg.*28:263-301.
- Oshiro T, Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T (2002). Osteoclast induction in periodontal tissue during experimental movement of incisors in osteoprotegerin deficient mice. *Anat Rec.*266:218-225.
- Oshiro T, Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T (2002). Osteoclast induction in periodontal tissue during experimental movement of incisors in osteoprotegerin-deficient mice. *Anat Rec.* 266:218-225.
- Panupinthu N, Zhao L, Possmayer F, Ke HZ, Sims SM, Dixon SJ (2007). P2X7 nucleotide receptors mediate blebbing in osteoblasts through a pathway involving lysophosphatidic acid. *J Biol Chem.* 282:3403-3412.
- Perinetti G, Paolantonio M, D'Attilio M, D'Archivio D, Dolci M, Femminella B, et al. (2003). Aspartate aminotransferase activity in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth



movement. A controlled short-term longitudinal study. *J Periodont.*74:145-152.

Perkins DJ, Kniss DA (1997). Tumornecrosis factor alpha promotessustainedcyclooxygenase2 expression attenuation by dexamethasone and NSAIDs. *Prostaglandins.*54(4):727-743.

Peverali FA, Basdra EK, Papavassiliou AG (2001). Stretch-mediated activation of selective MAPK subtypes and potentiation of AP-1 binding in human osteoblastic cells. *Mol Med.* 7:68-78.

Premaraj S, Souza I, Premaraj T (2011). Mechanical loading activates beta-catenin signaling in periodontal ligament cells. *Angle Orthod.*81:592-599.

Proffit WR, Fields HW, Sarver DM (1999). Contemporary Orthodontics. *Mosby Elsevier*, St. Louis, pp. 296-308.

Que BG, Wise GE (1997). Colony-stimulating factor-1 and monocyte chemotactic protein-1 chemotaxis for monocytes in the rat dental follicle. *Arch Oral Biol.* 42:855-860.

Quinn JM, Itoh K, Udagawa N, Hausler K, Yasuda H, Shima N, et al. (2001). Transforming growth factor  $\beta$  effects on osteoclast differentiation via direct and indirect actions. *J Bone Min Res.* 16:1787-1794.

Ransjo M, Marklund M, Persson M, Lerner UH (1998). Synergistic interactions of bradykinin, thrombin, interleukin 1 and tumor necrosis factor on prostanoid biosynthesis in human periodontal-ligament cells. *Arch Oral Biol.* 43:253-260.

- Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. (2004). Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res.* 19:1628-1633.
- Redlich M, Palmon A, Zaks B, Geremi E, Rayzman S, Shoshan S (1998). The effect of mechanical force on the transcription levels of collagen type I and collagenase in cultured canine gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol.*43:313-316.
- Redlich M, Roos AH, Reichenberg E, Zaks B, Mussig D, et al. (2001). Expression of tropoelastin in human periodontal ligament fibroblasts after simulation of orthodontic force. *Arch Oral Biol.*49:119-124.
- Redlich M, Shoshan S, Palmon A (1999). Gingival response to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*116: 152-158.
- Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegard D (1990). Osteopontin—a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 87:4473-4475.
- Reitan K (1957). Some factors determining the evaluation of force in orthodontics. *Am J Orthod.*43:32-45.
- Reitan K, Rygh P (1994). Biomechanical principles and reactions. In: Graber RM, Vanarsdall RL, editors. *Orthodontics-Current Principles And Techniques.* 2nd ed. Mosby. St Louis.

- Reitan K. (1960). Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.*, 46, 881-890.
- Ren Y, Hazemeijer H, deHaan B, Qu N, deVos P (2007). Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *J Periodontol.*78:453-458.
- Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM (2003). Optimum force magnitude to orthodontic tooth movement-a systematic review. *Angle Orthod.*73:86-92.
- Ren Y, Vissink A (2008). Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. *Eur J Oral Sci.*116:89-97.
- Rezzonico R, Cayatte C, Bourget-Ponzio I, Romey G, Belhacene N, Loubat A, et al. (2003). Focal adhesion kinase pp125FAK interacts with the large conductance calcium-activated hSlo potassium channel in human osteoblasts: potential role in mechanotransduction. *J Bone Miner Res.* 18:1863-1871.
- Richter AE, Arruda AO, Peters MC, Sohn W (2011). Incidence of caries lesions among patients treated with comprehensive orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*139: 657-664.
- Rivera Circuns AL, Tulloch JF (1983). Gingival invagination in extraction sites of orthodontic patients: their incidence, effects in periodontal health and orthodontic treatment. *Am J Orthod.*83:468-476.

- Roberts WE, Huja S, Roberts JA (2004). Bone modeling: biomechanics, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Semin Orthod.*10:123-161.
- Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, et al. (2008). Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem.*283: 5866-5875.
- Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G (1997). The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod.* 67:231-236.
- Rody WJ Jr, King GJ, Gu G (2001). Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 120:477-489.
- Ruimerman R, Van Rietbergen B, Hilbers P, Huiskes R (2005). The effects of trabecular-bone loading variables on the surface signaling potential for bone remodeling and adaptation. *Ann Biomed Eng.* 33:71-78.
- Rygh P, Bowling K, Hovlandsdal L, Williams S (1986). Activation of the vascular system. A main mediator of periodontal fiber remodeling in orthodontic movement. *Am J Orthod.*89:453-468.
- Rygh P, Brudvik P. (1995). The histological responses of the periodontal ligament to horizontal orthodontic loads. In: Berkovitz BB, Moxham BJ, Newman HN, editors. The periodontal ligament in health and disease. *Mosby*. St Louis.

- Rygh P, Selvig KA (1973). Erythrocyte crystallization in rat molar periodontium incident to tooth movement. *Scand J Dent Res.*81:62-73.
- Sabane A, Patil A, Swami V, Nagarajan P. (2016). Biology of tooth movement. *Br. J. Med. Med. Res.* 16 (12), 1-10.
- Sabatini M, Boyce B, Aufdemorte T, Bonewald L, Mundy GR (1988). Infusion of recombinant human interleukin 1 $\alpha$  and 1 $\beta$ -cause hypercalcemia in normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA.*85:5235-5239.
- Safadi FF, Xu J, Smock SL, Kanaan RA, Selim AH, Odgren PR, et al. (2003). Expression of connective tissue growth factor in bone—its role in osteoblast proliferation and differentiation in vitro and bone formation in vivo. *J Cell Physiol.*196:51-62.
- Saito S, Ngan P, Saito M, Kim K, Lanese R, Shanfeld J, et al. (1990). Effect of cytokines of prostaglandin E and cAMP in human periodontal ligament fibroblasts in vivo. *Arch Oral Biol.* 35:387-395.
- Sakata M, Yamamoto Y, Imamura N, Nakata S, Nakasima A (2008). The effects of a static magnetic field on orthodontic tooth movement. *J Orthod.*35:249-254.
- Sandstedt C (1904). Einige beitrâgezur theorie der zahnregu lierung. *Nord Tandlaeg Tidsskr.* 5:236-256.
- Sandy JR (1998). Signal transduction. *Br J Orthod.*25:269-274.

- Sandy JR, Davies M, Prime S, Farndale R (1998). Signal pathways that transduce growth factor stimulated mitogenesis in bone cells. *Bone*.23:17-26.
- Sandy JR, Farndale RW (1991). Second messengers: regulators of mechanically induced tissue remodeling. *Eur J Orthod*. 13:271-278.
- Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC (1993). Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 103:212-222.
- Sanjideh PA, Rossouw PE, Campbell PM, Opperman LA, Buschang PH (2010). Tooth movements in foxhounds after one or two alveolar corticotomies. *Eur J Orthod*.32:106-113.
- Sanuki R, Mitsui N, Suzuki N, Koyama Y, Yamaguchi A, Isokawa K, et al. (2007). Effect of compressive force on the production of prostaglandin E(2) and its receptors in osteoblastic Saos-2 cells. *Connect Tissue Res*.48:246-253.
- Sanuki R, Shionome C, Kuwabara A, Mitsui N, Koyama Y, Suzuki N, et al. (2010). Compressive force induces osteoclast differentiation via prostaglandin E(2) production in MC3T3-E1 cells. *Connect Tissue Res*.51:150-158.
- Sawakami K, Robling AG, Ai M, Pitner ND, Liu D, Warden SJ, et al. (2006). The Wnt co-receptor LRP5 is essential for skeletal

mechanotransduction but not for the anabolic bone response to parathyroid hormone treatment. *J Biol Chem.* 281:23698-23711.

Schroeder HE (1986). The periodontium. *Springer.* p. 152.

Schwarz AM (1932). Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. *Int J Orthod.* 18:331-352.

Seeman E (2009). Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.*19:219-233.

Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hanser S, Masferrer JL, Perkins W (1994). Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci.*91:12013-12017.

Seifi M, Eslami B, Saffar AS (2003). The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod.*25:199-204.

Seifi M, Shafeei HA, Daneshdoost S, Mir M (2007). Effects of two types of low-level laser wave lengths (850 and 630 nm) on the orthodontic tooth movements in rabbits. *Lasers Med Sci.*22:261-264.

Sekhvat AR, Mousavizadeh K, Pakshir HR, Aslani FS (2002). Effect of misoprostol, a prostaglandin E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*122:542-547.

Serra E, Perinetti G, D'Attilio M, Cordella C, Paolantonio M, Festa F, et al. (2003). Lactate dehydrogenase activity in gingival

crevicular fluid during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*124:206-211.

Shi Y (2001). Structural insight on SMAD function in TGF  $\beta$  signaling. *Bioessay.*23:223-232.

Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T (2001). Localization of receptor activator of NFkappaB ligand, RANKL, in periodontal tissues during experimental movement of rat molars. *J Electron Microsc Tokyo.*50:365-369.

Shirazi M, Dehpour AR, Jafari F (1999). The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats. *J Clin Pediatr Dent.* 23:259-264.

Shirazi M, Nilforoushan D, Alghari H, Dehpour AR (2002). The role of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod.*72:211-215.

Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 89:309-319.

Soleimani M, Abbasnia E, Fathi M, Sahraei H, Fathi Y, Kaka G (2012). The effects of low-level laser irradiation on differentiation and proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells into neurons and osteoblasts-an in vitro study. *Lasers Med Sci.*27:423-430.



- Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K (1999). Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Res.*14:546-554.
- Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, et al. (2000). Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *J Dent Res.*79:1717-1724.
- Sousa MV, Scanavini MA, Sannomiya EK, Velasco LG, Angelieri F (2011). Influence of low-level laser on the speed of orthodontic movement. *Photomed Laser Surg.*29:191-196.
- Stanley ER, Guilbert LJ, Tushinski RJ, Bartelmez SH (1983). CSF-1—a mononuclear phagocyte lineage-specific hemopoietic growth factor. *J Cell Biochem.* 21:151-159.
- Stark TM, Sinclair PM (1987). Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*91:91-104.
- Storey E (1973). The nature of tooth movement: *Am J Orthod.*63:292-314.
- Storey E, Smith R (1952). Force in orthodontics and its relation to tooth movement. *Aust Dent J.*56:11-18.
- Street J, Lenehan B (2009). Vascular endothelial growth factor regulates osteoblast survival-evidence for an autocrine feedback mechanism. *J Orthop Surg Res.*4:19.
- Su M, Borke JL, Donahue HJ, Li Z, Warshawsky NM, Russell CM, et al. (1997). Expression of connexin 43 in rat mandibular bone

and periodontal ligament (PDL) cells during experimental tooth movement. *J Dent Res.* 76:1357-1366.

Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrinol Rev.* 20:345-57.

Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T (2003). Vitamin D and bone. *J Cell Biochem.* 88:259-266.

Sugawara J, Aymach Z, Nagasaka DH, Kawamura H, Nanda R (2010). "Surgery first" orthognathics to correct a skeletal Class II malocclusion with an impinging bite. *J Clin Orthod.* 44: 429-438.

Sugiyama Y, Yamaguchi M, Kanekawa M, Yoshii M, Nozoe T, Nogimura A, et al (2002). The level of cathepsin B in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 25:71-76.

Sumanasinghe RD, Bernacki SH, Lobo EG (2006). Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in collagen matrices: effect of uniaxial cyclic tensile strain on bone morphogenetic protein (BMP-2) mRNA expression. *Tissue Eng.* 12: 3459-3465.

Sun X, Zhu X, Xu C, Ye N, Zhu H (2001). Effects of low energy laser on tooth movement and remodeling of alveolar bone in rabbits. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 19:290-293.

Sunku R, Roopesh R, Kancherla P, Perumalla KK, Yudhistar PV, Reddy VS (2011). Quantitative digital subtraction radiography in the assessment of external apical root resorption induced by orthodontic therapy: a retrospective study. *J Contemp Dent Pract.*12:422-428.

Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH, Lerner UH (2006). Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvarial bones. *Endocrinology.* 147(7):3613-3622.

Taddei SR, Andrade Jr I, Queiroz-Junior CM (2012). Role of CCR2 in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dent Facial Orthop.* 141(2):153-160.

Takahashi I, Nishimura M, Onodera K, Bae JW, Mitani H, Okazaki M et al (2003). Expression of MMP-8 and MMP-13 genes in the periodontal ligament during tooth movement in rats. *J Dent Res.*82(8):646-651

Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T, Sakuda M (1992a). The effect of local application of 1,25 dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats. *J Dent Res.*71:53-59.

Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Yamashiro T (1992b). Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use

of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and mechanical force in the rat. *J Dent Res.*71: 87-92.

Takashi N, Udagawa N, Akatsu T, Tanaka H, Shionome M, Suda T (1991). Role of colony stimulating factors in osteoclast development. *J Bone Min Res.*6:977-985.

Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, Suzuki H, Suzuki T, Sato K, et al. (2002). RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta. *Nature.* 416:744-749.

Talic N, Evans CA, Daniel JC, George A, Zaki AM (2004). Immunohistochemical localization of  $\alpha v \beta 3$  integrin receptor during experimental tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*125:178-184.

Tami AE, Schaffler MB, Knothe Tate ML (2003). Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology.* 40:577-590.

Tan YY, Yang YQ, Chai L, Wong RW, Rabie AB (2010). Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) on MC3T3-E1. *Orthod Craniofac Res.*13:223-228.

Tanaka S, Takahashi N, Udagawa N, Tamura T, Akatsu T, Stanley ER, et al. (1993). Macrophage colony-stimulating factor is indispensable for both proliferation and differentiation of osteoclast progenitors. *J Clin Invest.* 91:257-263.

- Tang L, Lin Z, Li YM (2006). Effects of different magnitudes of mechanical strain on osteoblasts in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.*344:122-128.
- Tengku BS, Joseph BK, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL (2000). Effect of a static magnetic field on orthodontic tooth movement in the rat. *Eur J Orthod.*22:475-487.
- Terai K, Takano-Yamamoto T, Ohba Y, Hiura K, Sugimoto M, Sato M, et al. (1999). Role of osteopontin in bone remodeling caused by mechanical stress. *J Bone Miner Res* 14:839–849.
- Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D (2004). The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.*15:457-475.
- Toda N, Okamura T (2003). The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev.*55:271-324.
- Toms SR, Lemons JE, Bartolucci AA, Eberhardt AW (2002). Nonlinear stress-strain behavior of periodontal ligament under orthodontic loading. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*122:174-179.
- Toygar HU, Kircelli BH, Bulut S, Sezgin N, Tasdelen B (2008). Osteopontin in gingival crevicular fluid under long-term continuous orthodontic force application. *Angle Orthod.*78:988-993.

- Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, et al. (1997). Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 234:137-142.
- Tuncay OC (2006). Biologic elements of tooth movement. In: Tuncay, OC (Ed.), *The Invisalign System. Quintessence*, Berlin.
- Turner CH, Robling AG (2005). Mechanisms by which exercise improves bone strength. *J Bone Miner Metab.* 23(Suppl):16-22.
- Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T, et al. (1990). Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 87:7260-7264.
- Uematsu S, Mogi M, Deguchi T (1996a). 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.* 75:562-567.
- Uematsu S, Mogi M, Deguchi T (1996b). Increase of transforming growth factor-beta 1 in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol.* 41:1091-1095.
- Van Kooten C, Banchereau J (1996). CD40-CD40 ligand: a multifunctional receptor ligand pair. *Adv Immunol.* 61:1-77.

- Vandevska-Radunovic V (1999). Neural modulation of inflammatory reactions in dental tissues incident to orthodontic tooth movement—a review of literature. *Eur J Orthod.*21:231-247.
- Verna C, Dalstra M, Lee TC, Cattaneo PM, Melsen B. (2004). Microcracks in the alveolar bone following orthodontic tooth movement: a morphological and morphometric study. *Eur J Orthod.* 26:459-467.
- Verna C, Dalstra M, Melsen B (2000). The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *Eur J Orthod.*22:343-352.
- Verna C, Zaffe D, Siciliani G (1999). Histomorphometric study of bone reactions during orthodontic tooth movement in rats. *Bone.*24:371-379.
- Villegas C, Uribe F, Sugawara J, Nanda R (2010). Expedited correction of significant dentofacial asymmetry using a "surgery first" approach. *J Clin Orthod.*44:97-103.
- Von Böhl M, Maltha JC, Von Den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM (2004). Focal hyalinization during experimental tooth movement in beagle dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 125:615-623.
- Von Euler US (1934). Contributions to the understanding of the pharmacologic effect of secretions and extracts from secondary male sex glands. *Naunym-Schmeideberg's Archiv fur Experimental Pathologie und Pharmakologie.*175:78-84.

- Waddington RJ, Embery G (2001). Proteoglycans and orthodontic tooth movement. *J Orthod.*28:281-290.
- Waddington RJ, Embery G (2001). Proteoglycans and orthodontic tooth movement. *J Orthod.*28:281-290.
- Walker JB, Buring SM (2001). NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *Ann Pharmacother.*35:113-115.
- Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, et al. (2008). Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res.*23:939-948.
- Wang J, Zohar R, McCulloch CA (2006). Multiple roles of alpha-smooth muscle actin in mechanotransduction. *Exp Cell Res.* 312:205-214.
- Wang JM, Griffin JD, Rambaldi A, Chen ZG, Mantovani A (1988). Induction of monocyte migration by recombinant macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol.* 141:575-579.
- Wang L, Lee W, Lei DL, Liu YP, Yamashita DD, Yen SL (2009). Tissue responses in corticotomy and osteotomy assisted tooth movements in rats: histology and immunostaining. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*136:770.e1-11.
- Wang LL, Zhu H, Liang T (2000). Changes of transforming growth factor beta 1 in rat periodontal tissue during orthodontic tooth movement. *Chin J Dent Res.*3:19-22.



- Wang M, Zhang W, Crisostomo P, Markel T, Meldrum KK, Fu XY, et al. (2007). STAT3 mediates bone marrow mesenchymal stem cell VEGF production. *J Mol Cell Cardiol.*42:1009-1015.
- Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y. (1994). A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech.* 27:339–60.
- Weinbaum S, Cow'n SC, Zeng Y (1994). A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech.*27:339-360.
- Wilcko MT, Wilcko WM, Pulver JJ, Bissada NF, Bouquot JE (2009). Accelerated osteogenic orthodontics technique: a 1-stage surgically facilitated rapid orthodontic technique with alveolar augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.*67:2149-2159.
- Wilcko WM, Wilcko T, Bouquot JE, Ferguson DJ (2001). Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. *Int J Periodontics Restorative Dent.*21:9-19.
- Wong BR, Besser D, Kim N, Arron JR, Vologodskaiia M, Hanafusa H, et al. (1999). TRANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signaling complex involving TRAF6 and c-Src. *Mol Cell.* 4:1041-1049.
- Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, et al. (1997). TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem.* 272:25190-25194.

- Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, et al. (1988). Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*.242:1528-1534.
- Xing L, Venegas AM, Chen A, Garrett-Beal L, Boyce BF, Varmus HE, et al. (2001). Genetic evidence for a role for Src family kinases in TNF family receptor signaling and cell survival. *Genes Dev*. 15:241-253.
- Yagi M, Miyamoto T, Sawatani Y, Iwamoto K, Hosogane N, Fujita N, et al. (2005). DC-STAMP is essential for cell-cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells. *J Exp Med*. 202:345-351.
- Yamaguchi M, Aihara N, Kojima T, Kasai K (2006). RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. *J Dent Res*. 85:751-756.
- Yamaguchi M, Hayashi M, Fujita S, Yoshida T, Utsunomiya T, Yamamoto H, et al. (2010). Low-energy laser irradiation facilitates the velocity of tooth movement and the expressions of matrix metalloproteinase-9, cathepsin K, and alpha(v) beta(3) integrin in rats. *Eur J Orthod*.32:131-139.
- Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T (1984). Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*. 85:508-510.

- Yamashiro T, Funkunaga T, Kobashi N, Kamioka H, Nakanishi T, Takigawa M, et al. (2001). Mechanical stimulation induces CTGF expression in rat osteocytes. *J Dent Res.* 80:461-465.
- Yamashiro T, Takano-Yamamoto T (2001). Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res.* 80:1858-1861.
- Yao Z, Xing L, Qin C, Schwarz EM, Boyce BF (2008). Osteoclast precursor interaction with bone matrix induces osteoclast formation directly by an interleukin-1-mediated autocrine mechanism. *J Biol Chem.*283:9917-9924.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, et al. (1998b). Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology.* 139:1329-1337.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Goto M, et al. (1999). A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone.* 25:109-113.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Goto M, et al. (1999). A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone.* 25:109-113.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki SI, et al. (1998a). Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor

and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95:3597-3602.

Yee JA, Kimmel DB, Jee WSS (1976). Periodontal ligament cell kinetics following orthodontic tooth movement. *Cell Tissue Kinet*. 9:293-302.

Yokoya K, Sasaki T, Shibasaki Y (1997). Distributional changes of osteoclasts and pre-osteoclastic cells in periodontal tissues during experimental tooth movement as revealed by quantitative immunohistochemistry of H(+)-ATPase. *J Dent Res*. 76:580-587.

Yoo SK, Wartia H, Soma K (2004). Duration of orthodontic force affecting critical response of nitric oxide synthase in rat periodontal ligament. *J Med Dent Sci*.51:83-88.

Yoshida T, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Kato M, Arai Y, Kaneda T, et al. (2009). Low-energy laser irradiation accelerates the velocity of tooth movement via stimulation of the alveolar bone remodeling. *Orthod Craniofac Res*.12:289-298.

Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, et al. (2007). Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone*.40:1565-1573.

Yoshimatsu M, Shibata Y, Kitaura H, Chang X, Moriishi T, Hashimoto F, et al. (2006) Experimental model of tooth movement by orthodontic force in mice and its application to

tumor necrosis factor receptor-deficient mice. *J Bone Miner Metab.*24: 20-27.

You J, Yellowley CE, Donahue HJ, Zhang Y, Chen Q, Jacobs CR (2000). Substrate deformation levels associated with routine physical activity are less stimulatory to bone cells relative to loading-induced oscillatory fluid flow. *J Biomech Eng.* 122:387-393.

You L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W, et al. (2008). Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone.*42:172-179.

Zengo AN, Pawluk RJ, Bassett CA (1973). Stress induced bioelectric potentials in the dento-alveolar complex. *Am J Orthod.* 64(1): 17-27.

Zhang F, Wang CL, Koyama Y, Mitsui N, Shionome C, Sanuki R, et al. (2010). Compressive force stimulates the gene expression of IL-17s and their receptors in MC3T3-E1 cells. *Connect Tissue Res.*51:359-369.

Zhao S, ZhangYK, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF (2002). MLOY4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res.*17:2068-2079.

Zhu X, Chen Y, Sun X (2002). A study on expression of basic fibroblast growth factors in periodontal tissue following orthodontic tooth movement associated with low power laser irradiation. *Hua Xi Kou Qiang YiXue Za Zhi.*20:166-168.







**ISBN: 978-605-74646-6-8**