

Osteoklast Aktivasyonuna Prostaglandin'in Etkileri*

Doç. Dr. Yalçın İŞİMER**

Doç. Dr. Aşkın İŞİMER***

Prof Dr. İlater UZEL****

ÖZET: Bu çalışmada deneysel ortodontik diş hareketleri sürecindeki osteoklast aktivasyonuna, prostasiklin'in kimyasal analogu ZK 36 374 (Iloprost)'un etkileri araştırıldı. Bu amaçla 20 rat, on hayvandan ibaret iki gruba ayrıldı. Ratar pentobarbital sodyum ile uyutuldu (i.p.) ve mandibulanın birinci molar dişi ile kesici arasına 20 gr/cm² güç verecek uygun bir aparey takılmıştır. Test grubuna 0.01 ml. 25 ng/ml. Iloprost solüsyonu, kontrol grubuna ise 0.01 ml. serum fizyolojik 1. moların mezialine 24 saat ara, üç gün süre ile enjekte edilmiştir. Üç gün sonunda ratların mandibulası dişe edilmiş, boyanmış ve osteoklast sayımı yapılmıştır. Test grubunda 1. moların gingivasına enjekte edilen Iloprost solüsyonu osteoklastik kemik rezorpsiyonu görüntüsüne neden olmuştur. Sonuçlar, prostasiklin'in deneysel diş hareketlerinde ihmal edilmeyecek bir rol oynadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Ortodontik Diş Hareketleri, Prostaglandin, Osteoklast Aktivasyonu.

SUMMARY: EFFECTS OF PROSTACYCLIN IN OSTEOCLASTIC ACTIVATION. The potential therapeutic value of the chemically stable prostacyclin analogue ZK 36 374 (Iloprost) was studied in osteoclastic activation during experimental orthodontic tooth movement. Twenty rats are divided into two groups of ten animals. The rats were anesthetized with pentobarbital sodium (i.p.) and suitable appliance was inserted between the first molar and incisor of the mandibular to exert a pressure of 20 gr/cm². 0.01 ml. 25 ng/ml. Iloprost solution was injected for three days at 24 hour intervals into the submucosal area of the first molars mesial in the test group while 0.01 ml. saline was injected in the control group. At the third day, the mandibular bones of the rats were dissected and stained. The number of osteoclasts was counted. In the test group, the Iloprost solution injected into the gingival area near the first molar caused the appearance of osteoclasts and bone resorption. These results suggest that the prostacyclin plays a non-negligible role in the experimental orthodontic tooth movements.

Key Words: Orthodontic Tooth Movements, Prostaglandin, Osteoclast Activation.

GİRİŞ

Ortodontik diş hareketlerinin biomekaniği birçok araştırmacı tarafından deneysel ve klinik olarak geniş bir şekilde incelenmiştir.

Ortodontik tedavi sırasındaki diş hareketleri periodontal dokularda, bilhassa alveol kemiğinde remodeling olayları ile gerçekleşir. Burada lokal kemik metabolizmasının ortodontik diş hareketleri ile birlikte olan rolü, periodontal dokuların, uygulanan mekanik kuvvetlere olan bir yanıtı olarak düşünülmektedir (2, 9, 11, 13-19).

Bazı araştırmacılar PG'sinin deneysel ortodontik diş hareketlerinde osteoklastik aktivasyonu etkileyerek organizma üzerinde farklı etkileri olduğunu göstermişlerdir (3, 5, 7). İndomethazin ile yapılan çalışmalar bu maddenin osteoklastik aktivasyonunu PGE₁ ve PGI₂ ile desteklendiği zaman önlediği veya azalttığını göstermiştir. Lokal PGE uygulaması hem hayvanlarda hem insanlarda hızlı bir osteoklastik aktivite oluşturmuştur (3, 7, 8, 23-27).

Önceki yayınlarda, araştırmacılar ortodontik diş hareketleri ile prostoglandinlerin (PGs) kemik rezorpsiyonu-

* Bu araştırma, 65. Avrupa Ortodonti Kongresinde tebliğ edilmiştir. Mayıs 16-20, 1989, Würzburg, ALMANYA

** GATA Dişhek. Bil. Merk. Ortodonti A.B.D. Öğ. Üyesi

*** GATA Farmakoloji A.B.D. Başkanı.

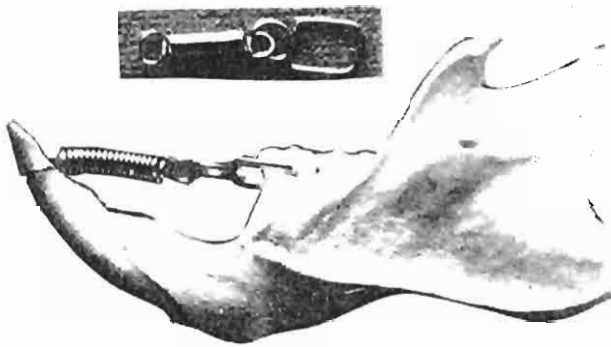
**** GATA Dişhek. Bil. Merk. Ortodonti A.B.D. Öğ. Üyesi

nundaki biokimyasal mediatör olarak oynadıkları rolü bildirmişlerdir (5, 10, 24). Prostaglandin (PGI_2) ile Tromboxan A_2 (TxA_2), siklo-oksigenaz ürünlerinin bir parçası olup organizmanın birçok sistemlerinde karşıt ve interaktif özellikleri vardır. Örneğin, platelet fonksiyonu, vasküler düz kaslar ve bronkopulmonar fonksiyon ve gastrointestinal sistemdeki gibi (6, 12), PGI_2 veya TxA_2 'nin osteoklastik aktivasyonda etkili olup olmadıkları iyice bilinmemektedir. Duruma örnek vermek gerekirse, eksojen olarak kullanılan PGI_2 'nin, periferik arteriyel hastalık olan Raynaud sendromunda, ekstrakorporal dolaşımında ve platelet agregasyonunda yararlı olduğu gösterilmiştir (1). Yine de, eksojen PGI_2 'nin kullanımındaki kesin sınırlamalar vardır, çünkü kimyasal olarak fizyolojik pH da ve ısıda stabil değildir ve yarılanma ömrü yaklaşık 3dk. dir. PGI_2 'nin belirgin terapötik faydalarının ışığı altında, semi sentetik PGI_2 analogları son yıllarda geliştirilmiştir. Bunların arasında (Iloprost) olarak bilinen ZK 36 374'ün kimyasal olarak stabil analogu olduğu gösterilmiş, etkileri *in vivo* ve *in vitro* olarak incelenmiştir (4, 20, 21, 22).

Bu çalışmanın amacı, stabil PGI_2 analogunun yanı sıra Iloprost'un ratlarda, osteoklastik aktivasyonuna olan etkilerini belirlemektir.

MATERYAL VE METOD

Deneyisel ortodontik diş hareketlerindeki histolojik değişikliklerin incelenmesinde yaklaşık ağırlıkları 300 gr. olan Sprague-dawley erkek ratlar Iloprostun (Schering AG, Berlin) etkisi araştırmak için kullanıldı. 20 rat, on hayvandan oluşan iki gruba ayrıldı. Hayvanlar pentobarbital sodyum (i.P.) ile uyutuldu ve 0,22 mm.'lik coil spring mandibulanın 1 molar ve kesiciler arasında 20 gr/cm^2 lik kuvvet uygulayacak şekilde tatbik edildi (Şekil 1).



Şekil 1- Bu çalışmada kullanılan apareyler

Kontrol grubunun 1. molarlarının mezialinin sub-mucozal bölgesine 24 saat ara ve üç gün süre ile serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Test grubuna da aynı yöntem ve süre ile dilüe edilmiş 0,01 ml. Iloprost solusyonu (25 ng/ml.) uygulandı (Şekil 2).

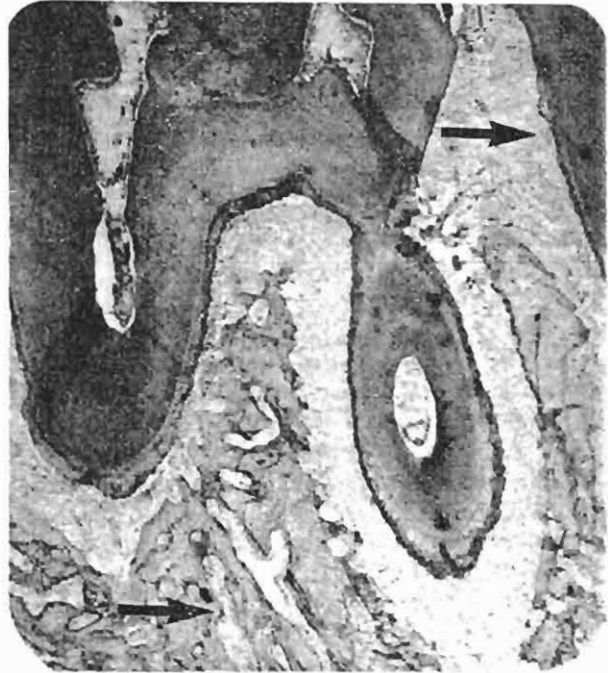


Şekil 2- Ratların ağızına apareyin uygulanmış hali

Üçüncü günün sonunda mandibular kemik diseke edildi, % 10'lik formalinde fikse, % 5'lik formik asitle dikalsifiye edildi ve parafine gömüldü. 4μ 'luk kalınlıkta seri kesitler alındı. Kesitler Hematoxylin-Eosin ile boyandı. Kemik rezorpsiyonunu değerlendirmek amacıyla, her hayvandan interradiküler septum içerecek şekilde 4 mm kalınlıkta 5'er kesit yapılarak $500 \times 1000 = 0,5 \text{ mm}^2$ lik alanda osteoclast sayımı yapıldı (Şekil -3, 4). Kesitler, Hematoxylin-Eosin ile boyandı. Osteoclast sayımları 500 büyütme ile yapıldı (H-E x 500).

BULGULAR

Iloprost'un lokal enjeksiyonunun osteoclast sayısını artırdığı gözlenmiştir. Kontrol grubunda osteoclast sayısı 10.28 ± 2.76 , test grubunda ise 19.46 ± 2.93 olarak bulunmuştur (Şekil 5).



Şekil 3- Osteoclast sayımı yapılan alan



Şekil 4- Osteoclast sayımı yapılan alan

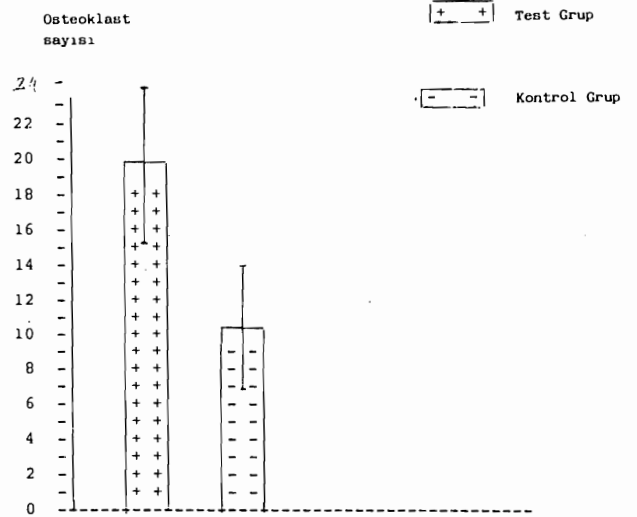
PGI₂, PG ailesinin bir üyesi olarak organizmada vazodilatör ve antiagregatör etkisi vardır. Bu endojenaz olarak aktif bir cyklooksigenez ürünü olup, fizyolojik pH ve ısıda yaklaşık 3 dk. lık biyolojik olarak oldukça kısa olan yarılanma ömrüne sahiptir. Bu sebepten bu çalışmada kimyasal olarak stabil PGI₂ analoglarından biri olan ZK 36 374 (Iloprost)'u kullandık (4, 20, 21, 22).

Elde edilen bulgu sonuçlarına göre ratlar üzerine yapılan bu deneysel çalışma lokal Iloprost enjeksiyonlarının osteoklastik aktivasyonunu anlamlı şekilde arttırdığını ortaya koymuştur ($P < 0.001$).

Bu sonuç PGI₂'nin stabil analogunun daha hızlı ortodontik diş hareketleri elde etmek için yararlı olabileceği düşüncesini ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Prostasiklin'in (PGI₂), sabit analogu olan ZK 36 374 (Iloprost)'un deneysel ortodontik diş hareketleri süresince lokal olarak kullanılmasının osteoklast aktivas-



Şekil - 5: Osteoclastların Karşılaştırılması

yonuna neden olduğu görülmüştür. Bu sonuç ortodontik diş hareketleri süresince, lokal olarak uygulanabilecek PGI₂ analoglarının daha kolay diş hareketi elde etmede yararlı olabileceği kanısını uyandırmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bertele, V., Falanga, A., Tomasiak, M., Chiabrono, K., Cerletti, C. and Gaetano, G.: Pharmacologic Inhibition of Thromboxane Synthetase and Platelet Aggregation: Modulatory Role of Cyclo-Oxygenase Products. *Blood*, 63: 1460-1466, 1984.
2. Buck, D.L.: Tissue Response to Orthodontic Tooth Movement. *Nature of Orthodontic Diagnosis*. Eds.: Horowitz, S.L. and Hixon, E.H. The Mosby Comp., Saint Louis. 1966. p. 58.
3. Chumbley, A.B., and Tuncay, O.C.: The Effects of Indomethacin on the Rate of Tooth Movement in Cats IADR. *Progr. and Abst.* 60: 956, 1981.
4. Cooker, S.J., and Parratt, J.R.: Prostacyclin-Antiarrhythmic or Arrhythmogenic. Comparison of the Effect of Intravenous and Intracoronary Prostacyclin and ZK 36374 During Coronary Artery Occlusion and Reperfusion in Anaesthetised Greyhounds. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 5: 557-567, 1983.

TARTIŞMA

Birçok yazar PG's'nin deneysel ortodontik diş hareketlerinde osteoklastik aktivasyonu etkileyerek organizma üzerinde farklı etkileri olduğunu göstermişlerdir. Indomethazin ile yapılan çalışmalar bu maddenin osteoklastik aktivasyonunu PGE₂ ve PGI₁ ile desteklediği zaman önlediği veya azalttığını göstermiştir (5, 7, 12. Lokal PGE₁ uygulaması hem hayvanlarda hem insanlarda hızlı bir osteoklastik aktivite oluşturmuştur (3, 7, 8, 23, 27).

5. Davidovitch, Z. and Shanfeld, J.L.: Prostaglandin E₆ (PGE₂) Levels in Alveolar Bone of Orthodontically-Treated Cats, IADR Progr. and Abst., 59: 362, 1980.
6. Dembinska - Kiec, A., Gryglewska, T., Zmuda, A. and Grygleski, R.J.: The Generation of Prostacyclin by Arteries and by the Coronary Vascular Bed is Reduced in Experimental Atherosclerosis in Rabbits., Atherosclerosis, 14: 1025, 1977.
7. Dybwig, M.W. Sanavi, F., Zander, H., and Rifkin, B.R. : The Effect of Indomethacin on Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis. J. Periodon. Res., 17 : 90 - 100, 1082.
8. Fischer, S., Struppler, M., Böhling, B. Bernutz, C., Wober, W. and Weber, P.C.: The Influence of Selective Thromboxane Synthesis Inhibition With a Novel Imiazol Derivative, UK-38. 485, on Prostanoid Formation in Man. Circulation. 68: 821-826, 1983.
9. Gianelly, A.A. : Force-Induced Changes in the Vascularity of the Periodontal Ligament. Am. J. orthod., 55: 5 - 11, 1969.
10. Goodson, J.M., McClatchy, K., and Revell, C. : Prostaglandin-Induced Resorption of Adult Rat Calvarium. J. Dent. Res, 53: 670 - 677, 1974.
11. Gottlieb, B. : Some Histologic Facts Useful in Orthodontic. Am. J. orthod., Oral Surg., 28: 167 - 172, 1942.
12. Greenberg, R., Antonacio, M.J. and Steinbacher, T. : Thromboxane A₂ Mediated Sronchoconstruction in the Anaesthetized Guinea Pig. Eur. J. Pharmacol., 80: 19, 1982.
13. Moyers, R.E. and Bauer, J.L. : The Periodontal Response to Various Tooth Movement. Am. J. Orthod., 36: 572 - 580, 1933.
14. Oppenheim, A. : Tissue Changes, Particularly of the Bone, Incident to Tooth Movement. Tr. Europ. orthod. Soc., 8: 11, 1911 (Kaynak 97'den Alınmıştır).
15. Oppenheim, A. : Human Tissue Response to Orthodontic Intervention of Short and Long Duration. am. J. orthod., Oral Surg., 28: 263 - 301, 1942.
16. Oppenheim, A. : A Possibility for Physiologic orthodontic Movement. Am. J. orthod., Oral Surg., 30: 277 - 328, 1974.
17. Reitan, K.: Some Factors Determining the Evaluation of Forces in orthodontics Am. J. Orthod., 43: 32 - 45, 1957.
18. Reitan, K. : Biochemical Principles and Reactions. Chap. 2. Current orthodontic Concepts and Techniques, V. I. Adams, P.E., Burstone, C.J., Graber, T.M., Lindquist, J.T?, Mayhe, W. R., Heumann, B., Retian, K., Reidel, R.A., Stone, M.M., Swain, B.F., W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, 1969, pp. 56 - 160.
19. Sandstedt, C. : Einige Beitrage zur Theorie der Zahnregulierung. Nordisk Tandlaekare Tid. No: 1904, Nos. 1 - 2, 1905 (Kaynak 97'den Alınmıştır).
20. Saniabaldi, A.R., Lowe, G.D., Belch, J.J. F., Forbes, C.D. and Barbenel, J.C. : The Novel Effect of a New a Prostacyclin Analogue ZK 36374 on the Aggregation of Human Platelets in Whole Blood. Thromb. Haemostas., 50: 718-721, 1983.
21. Stenzel, J.C., Buse, M. and Lorest, W. : Comparison of the Vasodepressor Action of ZK 36374, A Stable Prostacyclin Derivative PGI₂ and PGE₁ with Their Effect on Platelet Aggregation and Bleeding Time in Rats Prostaglandins Leukotrienes and Medicine. 10: 197 - 212, 1983.
22. Thiernemann, C., Thiessen, E.S. and Schrör, K. : Inhibition of Oxygen-Centered Free Radical Formation by the Stable Prostacyclin- Mimetic Iloprost Iloprost (ZK 36374) in Acute Myocardial Ischemia. J. Cardiovasc. Pharmacol, 6: 365 - 366, 1984.
23. Spielmann, T., ieslander, Le. und Heftu, A.F.: Beschleunigung Einer orthodontisch Induzierten Zahnbewegung Durch Lokale Applikation von Prostaglandin (PGE₁). Schweiz Monatsschr. Zahnmed. Vol. 99: 2, 1989, 162-165.
24. Yamasaki, K., Miura, F., Suda, T. : Prostaglandin as a Mediator of Bone Resorption Induced by Experimental Tooth Movement in Rats. J. Dent. Res., 59: 1635-1642, 1980,
25. Yamasaki, K., Shibata, Y. and Fukuhara, T. : The Effect of Prostaglandins on Experimental Tooth Movement in Monkeys (Macaca Fuscata). J. Dent. Res., 61: 1444 - 1446, 1982.
26. Yamasaki, K., Shibata, Y. and Fukuhara, T. : Behavior of Mast Cells in Periodontal Ligament Associated with Experimental Tooth Movement in Rats. J. Dent. Res., 61: 1447 - 950, 1982.
27. Yamasaki, K. : The Role of Cyclic AMP, Calcium and Prostaglandins in the Induction of Osteoclastic Bone Resorption Associated with Experimental Tooth Movement. J. Dent. Res., 62: 877 - 881, 1983.

Yazışma Adresi : Yalçın İŞİMER
G.A.T.A. Ortodonti Öğr. Üyesi
Etlik / ANKARA

Bu makale, Yayın Kurulu tarafından 19 / 04 / 1990 tarihinde yayına kabul edilmiştir.