



Dr. Y. İşimer

Osteoklast Aktivasyonuna Analjeziklerin Etkileri

Doç. Dr. Yalçın İŞİMER*

Prof. Dr. İlater UZEL**

Uzm. Dt. Ahmet ÖZDOĞAN***

ÖZET: Bu araştırma; ilk üç gün içerisinde kullanılan analjeziklerin osteoklast aktivasyonuna etkilerini belirlemek amacıyla ratlarda (sıçan) gerçekleştirildi. 20 adet erişkin sıçana tarafımızdan geliştirilen apareyler takıldı. Bu hayvanlar 10'arlık iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak kullanılan guruba günlük içecek suları verildi. Deney gurubuna ise analjezikli su verildi. Üç gün sonra öldürülen hayvanların aparey uygulanan 1. molar dişin interradiküler septumundaki osteoklastlar sayıldı. Anajezikli su içen deney gurubundaki osteoklast sayılarında, kontrol gurubuna oranla bir azalma saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ortodontik Diş Hareketleri, Prostaglandin Aspirin.

SUMMARY: THE EFFECTS OF THE ANALGESICS ON THE OSTEOCLASTIC ACTIVITY. This study was carried on rats to determine the effects of the analgesics on the osteoclastic activity, taken within the first three days. Appliances developed by ourselves were applied to twenty adult rats which were separated into two groups consisting each ten animals. Daily water to the controls where water containing analgesic to the study group were given. After three days osteoclasts were counted in the interradicular septum of the first molar where the appliance were applied in the sacrificed animals. In the study group the number of the osteoclast were lessened when compared to the control group.

Key Words: Orthodontic tooth movement; Prostaglandin; Aspirine.

GİRİŞ

Ortodontik diş hareketleri sırasında uygulanan kuvvetin, peridonsiyumun basınca uğrayan bölgelerinde kapiller geçirgenliği bozarak staz meydana getirdiğini, oluşan bu staz nedeniyle de kan dolaşımından yeterince yararlanamayan bu bölgelerde ortaya çıkan hiyalinizasyonun indirekt kemik rezorpsiyonu ile ortadan kalkabileceği konusunda görüş birliği vardır. (6, 15, 19, 20, 35, 43, 45, 46, 47, 51, 53, 54, 56). Periodonsiyumun hiyalinize olan yüzeylerinde yeniden kemik depolanması için bölgeye osteoklast hücrelerinin gelmesi gerektiğini ve

bu olaya da osteoklast aktivasyonu denildiği bilinmektedir (9, 12, 26, 28, 29, 38).

Son yıllarda prostaglandin'lerin (PG) organizmadaki etkinliğinin anlaşılması ile, ortodontik diş hareketlerinde PG'lerin etkileri araştırılmaya başlanmıştır (7, 10, 18, 61, 62, 63). Konuya daha bir açıklık getirebileceği inancı ile PG'lerin ve bunların genel özelliklerinin kısaca açıklanmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

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

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

*** Konya Askeri Hastanesi Ortodonti Uzmanı.

PG'lerin organizmadaki varlığının saptanması, 1930'lu yıllara rastlamaktadır. İki Amerikalı jinekolog, insan semeninin, uterusu ritmik şekilde kastığını ve semen içerisinde etkin bir maddenin varlığını belirtmişlerdir. (36) Birkaç yıl sonra, Goldblatt (16) isimli bir araştırmacı, yine insan seminal sıvısı içinde, asidik lipid karakterde maddelerin, düz adale kasılmalarına neden olduğunu ileri sürmüştür. Aynı yıllarda von Euler (58) adlı diğer bir araştırmacı, bu lipidlerin, prostat bezinden üretildiğini ileri sürmüş ve bu maddeye "Prostaglandin" adını vermiştir.

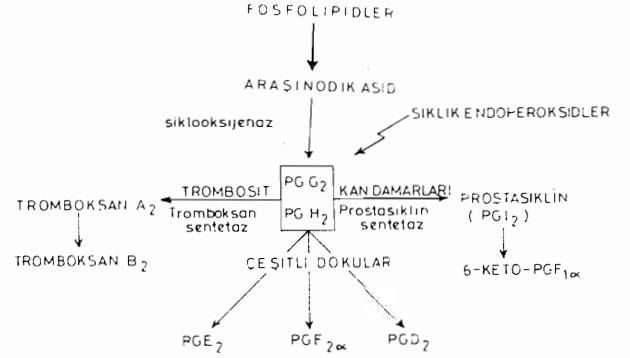
Organizmada hemen her dokuda, organda, kan, semen, menstrual sıvı gibi vücut sıvılarında ve makrofaj, monosit, trombosit ve mast hücrelerinde PG'lerin varlığı gösterilmiştir. (1, 8, 11, 17, 33, 35, 37, 60). PG'lerin en önemli özelliği, dokularda depolanmaksızın salıverilmeleridir. Mekanik, fiziksel ve hormonal uyarılar PG sentezini ve salıverilmelerini de artırırlar. (4, 43, 50, 51, 52).

PG'ler, enzimlere karşı dayanıksız olduklarından, oluştukları dokular içerisinde veya kan dolaşımıyla, karaciğer, böbrekler ve özellikle akciğerlerde hızla yıkılırlar. Bu nedenle, yalnızca oluştukları dokularda lokal etkileri vardır, sistemik etki göstermezler (46, 49, 54).

Doku kültürü üzerinde yapılan çalışmalarda PGE₂'nin kemik rezorbsiyonlarında etkilerinin görülmesi, araştırmacıları, ortodontik diş hareketlerinde ve periodontal hastalıklardaki alveol kayıplarında PG'lerin etkinliğini araştırmaya yöneltmiştir. PG'lerin, alveolar kemik kaybında da etkileri olduğu, diş kistlerinde, kist kapsülü tarafından oluşturulan PGE₂'nin lokal alveolar kemik kaybı yapabileceği gösterilmiştir (27).

PG alanında yapılan daha sonraki araştırmalarda, sıklık endoperoksidlerden 2 enzim aracılığı ile, farklı iki PG'in daha sentez edildiği saptanmıştır. 1975 yılında, Tromboksan A₂ (TxA₂) (41) ve bunu takiben, Prostagliklin sentetaz enzimi aracılığıyla, Prostagliklin (PGI₂)'in (42), organizmada sentez edildiği gösterilmiştir. PG'lerin organizmadaki sentez şeması, (Şekil-1)'de gösterilmektedir.

TxA₂ trombositlerden açığa çıkar ve günümüzde bilinen en güçlü agregandır. (21, 24, 25) TxA₂ en kuvvetli agregan olması yanında, bir o kadar kuvvetli vazokonstrüktördür. Bu nedenle trombosit agregasyonun olduğu bölgesel damar yatağında veya kapillerde ag-



Şekil 1. PG'lerin Organizmadaki Sentez Şeması.

regasyon ile birlikte, lokal vazokonstrüksiyon ve staz olmaktadır (41).

PGI₂ bütün damarların ve kapillerin endotel hücrelerinden oluşur. Organizmada yarılanma ömrü 2-3 dakika olan PGI₂ sağlam damar endotelini trombosit birikmesine karşı korur ve TxA₂'nin oluşturduğu stazı çözer (22, 23, 39). TxA₂ ve PGI₂'in deneysel ortodontik diş hareketlerine etkili olduğu gösterilmiştir (31, 32).

Anlaşılabileceği üzere TxA₂ kapillerde daralmaya ve buna bağlı olarak çevre dokuların kanla beslenmesini engeller iken, PGI₂ kapiller geçirgenliği artırır, dokunun kan akımından daha fazla yararlanmasını sağlar. Ancak PGI₂ ve TxA₂ sentezinde, bazı maddeler etkili olmaktadır. Örneğin; aspirin ve diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (Şekil 1)'de gösterilen siklooksijenaz enzimini inhibe ederek, hem PGI₂ hemde TxA₂ oluşumunu engellemektedirler(34). Aspirin ile yapılan çalışmalarda, 12 saatte 100 mg. aspirinin alınması, PGI₂ sentezine dokunmaksızın, trombositlerde TxA₂ sentezini inhibe etmektedir. Her 12 saatte bir 500-600 mg. aspirin (1 tablet) verilmesi, ilacın alınmasından kısa bir süre sonra, trombositlerde TxA₂ sentezini % 95 oranında azaltır. (13, 30). Fakat bu doz, PGI₂ sentezinde de azalmaya neden olur. TxA₂ sentezinin inhibisyonu için, aspirinden başka, imidazol ve bu maddenin türevleri, en sık kullanılan maddelerdir. (2, 3, 14, 44, 57, 59).

Boester ve Johnson (5), genç hastalarda ağrının ortaya çıkma eşiğinin çok değişken olduğunu göstermişlerdir. Gerek sabit gerekse hareketli apaneylerin hastaya uygulanmasının ilk üç gününde oluşan ağrılarda, ağrı kesiciler önerilebilmektedir. Kullanılan bu analjeziklerin (narkotik olmayan analjezikler) osteoklast ke-

mik rezorbsiyonuna veya TxA_2 ve PGI_2 sentezine ne gibi etkisi vardır ? sorusunun araştırılmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.

MATERYAL VE METOD

Bu araştırmanın hayvan deneyleri, Gül. As. Tıp Akd. Araştırma Merkezi, Deney Hayvanları Bölümünde yapıldı. Araştırmada kullanılan solüsyonlar, Gül. As. Tıp Akd. Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında hazırlandı. Doku kesitlerinin değerlendirilmeleri, Gül. As. Tıp Akd., Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında ve Gül. As. Tıp Akd. Dişhekimliği Bilimleri Merkezi Ortodonti Anabilim Dalında yürütüldü.

MATERYAL

- Araştırmada, yaklaşık ağırlıkları 300-350 gr. olan, 20 adet Wistar cinsi, genç erişkin, erkek, beyaz rat (sıçan)'lar kullanıldı,

Araştırmada;

- Mikroskop (Karl-Zeiss, Fotomikroskop, B.Almanya), aletleri kullanıldı.
- Koil spring (0.22mm, Dentaurum, Pforzheim, B. Almanya) aletleri kullanıldı.

Araştırmada;

- Suda eriyen Aspirin (Solubele A.S.A.) Flektadan (ITALIA) kullanıldı.

METOD

Araştırmada kullanılan 20 adet sıçan intraperitoneal nembotal enjeksiyonu ile uyutuldu. 20 adet sıçana, ortodontik diş hareketlerini oluşturmak amacı ile tarafımızdan geliştirilen düzenek uygulandı. Apareyleri takılan sıçanlar 10'arlık 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak kullanılan gruba günlük yiyecek ve içecek suları verildi. Deney grubu olarak kullanılan sıçanlara ise yine günlük yiyecekleri verilirken içecek sularının içerisine

$4 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{O} + 14 \text{ gr. soluble Aspirin}$ konuldu. Deney grubundaki sıçanların her biri ayrı kafelerde muhafaza edildi. Her 24 saat sonrasında, aspirinli suları bittiği gözlenen sıçanlara 4 cm^3 su da, 14 gr. soluble Aspirinli içecekleri verildi.

Kontrol grubundaki ve deney grubundaki sıçanlar üçüncü gün sonunda yüksek dozda intraperitoneal nembotal enjeksiyonu ile öldürüldü. Hayvanların uygulama yapılan alt çeneleri diseke edilerek % 10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde konuldu.

Deney uygulanan hayvanlardaki osteoklast aktivasyonlarının belirlenmesi amacıyla, parafin blokların değişik seviyelerinden 4μ kalınlıkta (1. büyük azının interradiküler septumunu içerecek şekilde) 5'er kesit alındı. Kesitler Hemotoksilen-Eozin (H-E) ile boyandı. Böylece her gruba ait osteoklast sayısını belirlemek amacıyla $5 \leq 10 = 50$ doku kesiti elde edilmiş oldu. Her doku kesitinde, interradiküler septum ve periodontal aralığı içeren $500 \times 1000 = 0.5 \text{ mm}^2$ 'lik alanda osteoklast sayımı yapıldı. Osteoklast sayımları 500 büyütme ile yapıldı.

Elde edilen bulgular istatistiksel olarak iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi "t" ile değerlendirildi. "t" değerinin karşılığı olan "p" değeri, ait olduğu serbestlik derecesine göre tablodan okunarak, "p" nin 0.5'den küçük olduğu değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

A. Apareyleri takılan ve günlük yiyecek ve içecek suları verilen kontrol grubundan elde edilen bulgular.

Bu grup hayvanların doku kesitlerinde, 0.5 mm^2 lik interradiküler alanda, gözlem yoluyla saptanan osteoklast sayıları ve ortalama değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Aparent Takılan ve Günlük Yiyecek ve İçecek Suları Verilen Grubun Osteoklast Değerleri

	Kesitler	DENEKLER									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Osteoklast Sayısı	I	9	10	9	10	10	5	12	6	8	9
	II	10	12	8	12	9	7	12	8	10	8
	III	8	12	10	14	7	7	11	10	11	9
	IV	7	11	11	11	7	7	9	11	10	11
	V	8	10	12	10	6	6	13	10	9	10
Kesit Ortalaması		8.4	11	10	11.4	7.8	6.4	11.4	9	9.6	8.8
Ortalama Değer – Standart Sapma		9.38 ± 1.63									

B. Aparey takılan ve aspirinli su verilen deney grubundan elde edilen bulgular.

Bu grup hayvanların doku kesitlerinde $0,5 \text{ mm}^2$ 'lik interradiküler alanda, gözlem yoluyla saptanan osteoklast sayıları ve ortalama değerleri Tablo II. de gösterilmiştir.

Tablo II. Aparey Takılan ve Aspirinli Su Verilen Grup Osteoklast Değerleri.

	Kesitler	DENEKLER									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Osteoklast Sayısı	I	6	7	6	8	8	7	6	8	7	9
	II	5	7	7	7	6	9	7	10	8	5
	III	7	6	6	6	8	7	6	7	9	6
	IV	7	7	8	8	6	8	5	10	8	7
	V	9	8	6	5	8	5	5	8	6	5
Kesit Ortalaması		6.8	7	6.6	6.8	7.2	7.2	5.8	8.6	7.6	6.4
Ortalama Değer - Standart Sapma		7 ± 0.74									

Tablo III. Grupların Karşılaştırılmasından Elde Edilen Bulgular.

	n	x	Ss	
Aparey	10	9.38	1.63	
Aparey + Aspirinli Su	10	7	0.74	t = 4.89 P < 0.001

C. Grupların karşılaştırılmasından elde edilen bulgular.

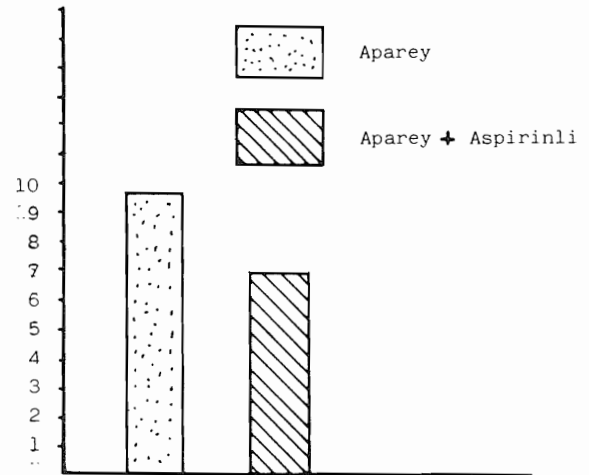
Aparey takılıp günlük suları verilen grup osteoklast değerleri ile aparey takılıp aspirinli su verilen grupların kesit ortalama değerleri karşılaştırılması Tablo-III.'de ve (Şekil 2.)'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Ortodontik tedavilerin başlangıcında oluşan ağrılarda, narkotik olmayan analjezikler veya non steroid al antiinflamatuvarlar hastaya önerilebilmektedir.

PG lerin organizmada varlıklarının saptanması (36, 16) ve bu maddelerin genel özelliklerinin belirlenmesinden sonra ortodontik diş hareketleri sırasında da bu maddelerin etkileri araştırılmıştır. (1, 4, 7, 8, 10, 11, 17, 18, 27, 33, 44, 46, 49, 50, 52, 64, 65, 66). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla PG ailesine iki yeni üye daha katılmıştır. Bu yeni iki PG TxA_2^{25} ve PGI_2^{42} 'dir. Her ikisininde ortak özelliği kapiller damarlarda oluşma-

sıdır. TxA_2 kapiller damarlarda daralmaya neden olur ve çevre dokunun kan ile beslenmesini engeller. (24,25, 41) Oysa PGI_2 kapiller geçirgenliği artırır. TxA_2 'nin oluşturduğu stazı çözer, dokunun kan ile beslenmesini sağlar. (22, 23, 38). Yukarıdaki bilgilerin aydınlatılacağı aklı şu savı getiriyor. Diş ve çevresi dokularda TxA_2 seviyelerini azaltmak, buna karşın PGI_2 düzeylerini yük-



Şekil 2. Grupların Karşılaştırılmasından Elde Edilen Bulgular.

selmek, başka bir deyişle TxA_2 sentezini inhibe eden PGI_2 sentezini stimüle etmek gerekiyor. Böylece dişlere kuvvet uygulandıktan sonra sürekli diş hareketi elde etmek mümkün olabilecektir.

Herhangi bir uygulamanın organizmada oluşturduğu etkilerin fizyolojik yönünün, biokimyasal mekanizmalarının ve histopatolojik yönünün araştırılması klinik uygulamalara kolaylık sağlamıştır. Bu nedenle kullanılan bu ilaçların TxA_2 ve PGI_2 sentezine etkileri var mıdır? sorusuna bu araştırmada yanıt arandı.

Sıçan molarlarının ve periodontal yapılarının insan dokularına çok benzerlik gösterdiği, bu açıdan sıçan dişlerinde deneysel etkilerin araştırılması, deneylere daha iyi kıyaslama imkanı getirebileceği savunulmuştur. (62)

Bu nedenle araştırma ratlarla yapıldı. Deneysel diş hareketi oluşturmak için özel bir aparey geliştirildi. Kontrol grubuna apareyleri takıldıktan sonra günlük su ve yiyecekleri verildi. Yine aparey takılan deney grubunda ise suda eriyen soluble aspirin verildi. Araştırmada üç günlük süre yeterli görüldü. (64, 65, 66) Çünkü kemik rezorbsiyonundan sorumlu olan osteoklast hücrelerinin herhangi bir dişe güç uygulandıktan üç gün sonra en yüksek seviyeye ulaştıkları ispat edilmiştir. (9, 12, 28, 29, 40). Bu nedenle araştırma sonuçlarının değerlendirilmeleri osteoklast sayılarına göre yapılmıştır. Osteoklast sayımları sonucunda; kontrol grubuna oranla soluble aspirinli su kullanan deney grubu osteoklast sayımlarında anlamlı görülen bir azalma saptanmıştır. TxA_2 ve PGI_2 sentezinde bazı ilaçların etkili olduğu savunulmuştur. (2, 3, 13, 14, 30, 34, 44, 57, 59) 350 gr. ağırlıktaki ratlara uygulanan tek tablet aspirine tekabül eden doz, bu hayvanlardaki osteoklast aktivasyonunu engellemektedir. Öyleyse hem TxA_2 hem de PGI_2 sentezi engellenmiştir. Yalnız TxA_2 sentezi engellenmiş olabilseydi, PGI_2 'nin damar genişletme ve dokuya kan gelmesine neden olan özelliği sürece, gelen kan ile birlikte osteoklastlar tabloya egemen olabileceklerdi. Burada önemli olan PGI_2 sentezinin engellenmiş olmasıdır. PGI_2 'in analogu ile yapılan bir çalışmada PGI_2 'in osteoklast aktivasyonuna etkili olduğu gösterilmiştir (31) Yine deneysel bir çalışmada TxA_2 'nin sentez inhibitörü kullanıldığı zaman osteoklast aktivasyonu meydana gelmiştir.(32) Öyleyse kullanılan analjezik PGI_2 'nin sentezini engellemiştir. Dişlere kuvvet uygulandığı zaman periodonsiyumun basınç gören yüzeylerindeki kapiller damarlarda staz oluşmaktadır. (6, 15, 19, 20, 36, 45, 48, 53, 55, 56, 58). Eğer PGI_2 'in sentezi, kullanılan analjezik ile engelleniyor ise bu staz daha da artacak, periodonsiyumun basınç gören yüzeyleri daha da kansız kalacaktır. Buna bağlı olarak istenmeyen hiyalinizasyon çok erken başlayıp daha geniş bir yüzeyde oluşacaktır. Hiyalinizasyonun diş hareketlerini engellediği, sement ve kök rezorbsi-

yonlarına neden olduğu da bilinmektedir. (6, 19, 20, 35, 45, 53, 56).

Bu deney sonucunda; deneyde kullanılan analjeziğin ortodontik diş hareketlerinde bir kıstas olarak kabul edilen osteoklast aktivasyonunu engellediği, böylece hiyalinizasyonunda artabileceğini, buna bağlı olarak diş hareketlerini daha da zorlaştırdığı kanısını uyandırmıştır.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Bear, P.N., Morris, M.L': *Textbook of Periodontics*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto, 1977, p.108.
2. Bertele, V., Falanga, A., Tomasiak, M., Chiabrand, Cerletti, C. and Gaetano, G.: *Pharmacologic Inhibition of Thromboxane Synthetase and Platelet Aggregation: Modulatory Role of Cyclo-Oxygenase Products*, Blood. 63: 1460-1466, 1984.
3. Blackwell, G.J., Flower, R.J., Russell-Smith, N., Salmon, J.A., Thorogood, P.B. and Vane, J.R.: *1-n-Butylimidazole: A Potent and Selective Inhibitor of "Thromboxane Synthetase"* Br. J. Pharmacol. 64: 435, 1978.
4. Block, A.J., Feinberg, H., Herbaczynska, K. and Vane, J.R.: *Anoxia Induced Release of Prostaglandins in Rabbit Isolated Hearts*. Circ. Res. 36: 34, 1975.
5. Boester, C., Johnston, L.: *A Clinical Investigation of Tooth Concepts of Differential and Optimal Force In Canine Retraction*, Angle Orthodontic, 113, 1974.
6. Buch, 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, p.58.
7. Chumbley, A.B. and Tuncay, O.C.: *The Effects of Indomethacin on the Rate of Tooth Movement in Cats*, IADR. Progr. and Abst. 60: No. 596, 1981.
8. Clausen, J. and Srivastava, K.C.: *The Biosynthesis of Prostaglandins in Thrombocytes*. Biochem. J. 128: 4, 1972.
9. Deemys, G. and Kronman, J.H.: *Sequential Tissue Response and Recovery After Orthodontic Tooth Movement in Hamsters*. Am. J. Orthod., 63: 56-66, 1973.
10. Dybwig, M.W., Sanavi, F., Zander, H. and Rifkin, B.R.: *The Effect of Indomethacin on Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis*. J. Period. Res. 17: 90-100, 1982.
11. Euler, U.S., Eliasson, R.: *Prostaglandins*. 8: 1-5, 41-49, 61-137, Academic Press, NewYork and London 1967.

12. Eva, L.: *Orthodontically Induced Injuries to the Periodontal Membran-Scanning Electron Microscopic Study*, E.O.S. Abst., 39, Florence, 1984.
13. Ferreira, S.H. and Vane, J.R.: *Aspirin and Prostaglandins*. In: *The Prostaglandins*, Ed.: P.W. Ramwell, Vol. 2, P.L., Plenum, New York, 1973, p. 136.
14. Fitzgerald, G.A. and Oates, J.A.: *Selective and Nonselective Inhibition of Thromboxane Formation*. Clin. Pharmacol. Ther. 35: 633-640, 1984.
15. Gianelly, A.A.: *Force-Induced Changes in the Vascularity of the Periodontal Ligament*. Am. J. Orthod., 55: 5-11, 1969.
16. Goldblatt, M.W.: *A Depressor Substance in Seminal Fluid*. J. Soc. Chem. Ind. 52: 1056-1059, 1933.
17. Goodson, J.M., Dewhurst, F.E. and Brunnett, A.: *Prostaglandin E₂ Levels and Human Periodontal Disease*. Prostaglandins 6: 81-85, 1974.
18. Goodson, J.M., McClatchy, K. and Revell, C.: *Prostaglandin Induced Resorption of Adult Rat Calvarium*, J. Dent. Res. 53: 670-677, 1974.
19. Gottlieb, B.: *Some Histologic Facts Useful in Orthodontic*. Am. J. Orthod. Oral Surg., 28: 167-172, 1942.
20. Gottlieb, B.: *Some Orthodontic Problems in Histologic Illumination*. Am. J. Orthod. Oral Surg., 32: 3, 113-133, 1946.
21. Greenberg, R., Antonaccio, M.J. and Steinbacher, T.: *Thromboxane A₂ Mediated Bronchoconstriction in the Anaesthetized Guinea Pig*, Eur. J. Pharmacol., 80: 19, 1982.
22. Grondzinska, L. and Marcinkiewicz, E.: *The Generation of Thromboxane A₂ in Human Platelet-Rich Plasma and Its Inhibition by Nictindole and Prostacyclin*, Pharmacol. Res. Comm., 11: 133, 1979.
23. Gryglewski, R.J., Bunting, S., Moncada, S., Flower, R.J. and Vane, J.R.: *Arterial Walls are Protected Against Agonist Deposition of Platelet Thrombi by a Substance (Prostaglandin X) Which They Make Prostaglandin Endoperoxides*, Prostaglandins, 12: 685, 1976.
24. Hamberg, M., and Samuelsson, B.: *Detection and Isolation of an Endoperoxide Intermediate in Prostaglandin Biosynthesis*. Proc. Nation. Acad. Sci. U.S.A. 70: 899-903, 1973.
25. Hamberg, M., Svensson, J. and Samuelsson, B.: *Tromboxanes: A New Group of Biologically Active Compounds Derived from Prostaglandin Endoperoxides*. Proc. Nation. Acad. Sci. U.S.A., 72: 2994-2998, 1975.
26. Harell, A., Dekel, S. and Binderemann, I.: *Biochemical Effect of Mechanical Stress on Cultured Bone Cells*. Calcified Tissue Res. Supplement, 22: 202, 1977.
27. Harris, M. Jenkins, M.V., Bennett, A. and Wills, M.R.: *Prostaglandin Production and Bone Resorption by Dental Cysts*. Nature, 245: 213, 1973.
28. Heerche, J.N.M.: *Mechanism of Osteoclastic Bone Resorption: A New Hypothesis*. Calcified Tissue Res. 26: 81-84, 1978.
29. Holtrop, M.E. and King, G.J.: *The Ultrastructure of the Osteoclast and its Functional Implications*. Clin. Orth. Rel. Res. 123: 177-196, 1977.
30. Huijgens, P.S., Berg, V.D., Meer, V.D., Imant, L. and Langen-Huijsen, M.: *Dosage of Acetylsalicylic Acid for Inhibition of Platelet Function*, Scand. J. Haematol., 25: 76, 1980.
31. Işimer, Y.: *Ortodontik Diş hareketlerinde Prostaglandin ve Tromboksan A₂'nin Etkilerinin Araştırılması*, Doçentlik Tezi, Ankara, 1984.
32. Işimer, Y., Uzel, İ., Işimer, A.: *Ratlarda Uygulanan Deneysel Diş Hareketlerinde Tromboksan'ın Etkilerinin Araştırılması*. Türk. Ort. Derg., 2: 236-244, 1988.
33. Johnson, C.E., Anggard, E.: *Biosynthesis and Metabolism of Prostaglandin E₂ in Human Skin*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29: 289, 1972.
34. Jugdutt, B.I.: *Prostaglandin in Myocardial Infarction: With Emphasis on Myocardial Preservation*, Prostaglandins and Medicine, 7: 109, 1981.
35. Karm, S.M.M., Sandler, M., Williams, E.D.: *Distribution of prostaglandins in Human Tissues*. Br. J. Pharmacol. Chemother. 31: 340, 1967.
36. Khouw, F.E. and Goldhaber, P.: *Changes in Vascularity of the Periodontium Associated with Tooth Movement in the Phebus Monkey and Dog*. Arch. Oral Biol., 15: 1125-1132, 1970.
37. Kurland, J.I., Bockman, R.: *Prostaglandin E Production by Human Blood Monocytes and Mouse Peritoneal Macrophages*. J. Experiment. Med. 147: 952, 1978.
38. Kurzrock, R. and Lieb, C.C.: *Biochemical Studies of Human Semen II. The Action of Semen on the Human Uterus*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 28: 268-271, 1930.
39. Lewis, P.J. and Dollery, C.T.: *Clinical Pharmacology and Potential of Prostacyclin*. Br. Med. Bull. 39: 281-284, 1983.
40. Macapanpan, L.C., Weinmann, J.P. and Brodie, A.G.: *Early Tissue Changes Following Tooth Movement in Rats*. Angle. Orthod., 24: 79-95, 1954.
41. McGiff, J.C.: *Prostaglandins, Prostacyclin and Tromboxanes*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 21: 479, 1981.
42. Moncada, S., Higgs, E.A. and Vane, J.R.: *Human Arterial and Venous Tissue Generate Prostacyclin (Prostaglandin X) a Potent Inhibitor of Platelet*

- Aggregation. *Lancet*, i: 18, 1977.
43. Mocada, S. and Whittle, B.J.R.: *Relative Potency of Potency Prostaglandin E₁ and D₂ as Inhibitors of Platelet Aggregation in Several Species*, *J. Physiol.*, 2: 273, 1977.
 44. Moncada, S., Bunting, S., Mullane, K., Thorogood, P. and Vane, J.R.: *Imidazole: A Selective Inhibitor of Thromboxane Synthetase.*, *Prostaglandins*, 13: 611, 1978.
 45. Moyers, R.E. and Bauer, J.L.: *The Periodontal Response to Various Tooth Movement*. *Am. J. Orthod.*, 36: 572-580, 1933.
 46. Nakano, J. and Prancan, V.V.: *Metabolic Degradation of Prostaglandin E₁ in the Rat Plasma and in Rat Brain, Heart, Lung, Kidney and Testicle Homogenates*. *J. Pharm. Pharmac.* 23: 231, 1971.
 47. Oppenheim, A.: *Human Tissue Response to Orthodontic Intervention of Short and Long Duration*. *Am. J. Orthod. Oral Surg.*, 28: 263-301, 1942.
 48. Oppenheim, A.: *A Possibility for Physiologic Orthodontic Movement*. *Am. J. Orthod. Oral Surg.*, 30: 277-328, 1974.
 49. Piper, P.J., Vane, J.R. and Wyllie, H.J.: *Inactivation of Prostaglandins by the Lungs*, *Nature* 225: 600, 1970.
 50. Piper, P.J. and Vane, J.R.: *The Release of Prostaglandins from Lung and Other Tissues*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180: 363-385, 1971.
 51. Ramwell, P.W., Shaw, J.E. and Kucharski, J.: *Prostaglandin: Release from the Rat Phrenic Herve-Diaphragm Preparation*. *Science*, 149: 1390, 1965.
 52. Ramwell, P.W., Shaw, J.E., Douglas, W.W. and Poisner, A.M.: *Efflux of Prostaglandin from Adrenal Glands Stimulated With Acetylcholine*. *Nature*, 210: 273, 1966.
 53. Reitan, K.: *Some Factors Determining the Evaluation of Forces in Orthodontics*. *Am. J. Orthod.*, 43: 32-45, 1957.
 54. Samuelsson, B., Granstrom, E., Green, K. and Hamberg, M.: *Metabolism of Prostaglandins*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180: 138, 1971.
 55. Schwarz, M.: *Tissue Changes Incidental to Orthodontic Tooth Movement*. *Int. J. Orthodontia*, 18: 331-352, 1932.
 56. Skillen, W.G. and Reitan, K.: *Tissue Changes Following Rotation of Teeth on the Dog*. *Angle Orthod.*, 10: 140-147, 1940.
 57. Smith, E.F.: *Tromboxane Synthetase Inhibitors Differentially Antagonize Thromboxane Receptors in Cascular Smooth Muscle*. *Arch Pharmacol.* 318: 130, 1981.
 58. Stuteville, O.H.: *A Summary Review of Tissue Changes Incident to Tooth Movement*. *Angle. Orthod.*, 8: 1-20, 1938.
 59. Tai, H.H. and Yuan, B.: *On the Inhibitory Potency of Imidazole and its Derivatives on Thromboxane Synthetase*. *Biochim. Biophys. Acta*, 80: 236-242, 1978.
 60. Tolone, G., Bonasera, L., Tolone, C.: *Biosynthesis and Release of Prostaglandins by Mast Cells*. *Br. J. Exp. Path.* 59: 105, 1978.
 61. Von Euler, U.S.: *On the Specific Vasodilating and Plain Muscle Stimulating Substances from Accesory Genital Glands in Man and Certain Animals (Prostaglandin and Vesiglandin)*. *J. Physiol. London*, 88: 213-219, 1936.
 62. Waldo, C.M.: *Method for the Study of Tissue Resorse to Tooth Movement*. *J. Dent. Res.*, 32: 690-691, 1953.
 63. Waldo, C.M. and Rothblatt, J.M.: *Histologie Resorse to Toth Movement in the Laboratory Rat*. *J. Dent. Res.* 38: 481-486, 1954.
 64. Yamasaki, K., Miura, F., Suda, T.: *Prostaglandin as a Mediator of Bone Resorption by Experimental Tooth Movement in Rats*, *J. Dent. Res.* 59: 1635-1642, 1980.
 65. Yamasaki, K., Shibata, Y. and Fkuhara, T.: *The Effect of Prostaglandins on Experimental Tooth Movement in Monkeys (Macaca Fuscata)*, *J. Dent. Res.* 61: 1444-1446, 1982.
 66. Yamasaki, K., Shibasaki, Y., and Fukuhara, T.: *Behavior of Mast Cells in Periodontal Ligament Associated With Experimental Tooth Movement in Rats*. *J. Dent. Res.* 61: 1447-1950, 1982.

Yazışma Adresi : Doç. Dr. Yalçın İŞİMER
G.A.T.A. Dişhekimliği Bilimleri Merkezi
06018 Etilik / ANKARA

Bu makale, Yayın Kurulu tarafından 11/01/1989 tarihinde yayına kabul edilmiştir.