T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORTODONTİK AĞRININ 8-İSOPROSTAN VE PROSTAGLANDİN F2α ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dt. Ömer POLAT

DOKTORA TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ

Konya-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORTODONTİK AĞRININ 8-İSOPROSTAN VE PROSTAGLANDİN F2α ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dt. Ömer POLAT

DOKTORA TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 1310201 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2015

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan ve zamanını esirgemeden hem tez yazımımda hem de klinik eğitimimde bana destek olan danışmanım Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ' ye,

Doktora eğitimimin ilk 6 aylık sürecinde bana olan desteğini ve ilgisini esirgemeyen Prof. Dr. Zafer SARI' ya,

Başta bölüm başkanımız olan Yrd. Doç Dr. Mehmet AKIN olmak üzere, doktora eğitimim boyunca pratik ve teorik olarak her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan bu bölümde görev yapmış ve yapmakta olan bütün değerli öğretim üyelerine, birlikte çalıştığımız bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve bölümümüzün bütün personeline,

Doktora tez konumu belirlememde ve yazarken bana olan desteğinden dolayı Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU' na,

Tüm yaşamım boyunca benim arkamda olan ve varlıklarıyla bana huzur veren bugünlere gelmemde her türlü imkanı bana sağlayan çok değerli annem, babam ve abime,

Her türlü sorunumda, sıkıntımda ve mutluluğumda benim yanımda olan ve varlığıyla bana güç veren, tüm eğitimim boyunca bana sabır ve ilgisiyle destek olan çok değerli eşim Fatma Zehra POLAT' a ve biricik kızlarım Didenur ve Lina POLAT' a,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1. GİRİŞ 1
1.1. Periferik Sinir Sistemi 2
1.1.1. Çene Yüz Bölgesi Sinir Anatomisi 2
1.1.2. Sinir Sistemi Fizyolojisi 5
1.1.3. Perifer Sinir Özellikleri 6
1.2. Ağrı Oluşumu ve Ağrı Çeşitleri 7
1.3. Ağrı Medyatörleri 11
1.3.1. Glutamat 12
1.3.2. P maddesi (Substants P) 12
1.3.3. Seratonin 12
1.3.4. Gaba 12
1.3.5. Asetilkolin 13
1.3.6. Bradikinin 13
1.4. Prostaglandinler ve Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 13
1.4.1. Biyosentez 14
1.4.2. Salıverilme ve Metabolizma (inaktivasyon) 16
1.5. Oksidatif Stres 18
1.5.1. Hücrelerde Serbest Radikal Kaynakları 18
1.5.2. Antioksidanlar 22
1.6. İsoprostanlar 25
1.6.1. Tanım 25
1.6.2. Sentezi 25
1.7. Oksidatif Stres ve 8-isoprostanlar 27
1.8. Ligasyon Yöntemleri 28
1.8.1. Paslanmaz Çelik Ligatürler 29
1.8.2. Elastomerik Ligatürler 29
1.8.3. Self-ligating Braketler 30
2. BİREYLER VE YÖNTEM 32

2.1. Bireyler 32
2.2. Yöntem....34
2.2.1. Tükürük Örneklerinin Alınması....34
2.2.2. OHIP-14 Anketi ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi....36
2.2.3. Ağrının Algısının Değerlendirilmesi....38
2.3. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF2α) Ölçümü 40
2.4. 8-İsoprostan (8-İso-PGF2α) Ölçümü....41
2.5. İstatistiksel Değerlendirme 42
3. BULGULAR....44
3.1. Prostaglandin F2α (PGF2α) Bulguları....44
3.2. 8-İsoprostan (8-iso-PGF2α) Bulguları....46
3.3. OHIP-14, VAS ve VRS-4 Anketlerinin Bulguları 47
3.4. Sürekli Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar....52
4. TARTIŞMA....55
4.1. Bulguların Tartışması 59
5. SONUÇLAR....65
6. KAYNAKLAR....66
7. EKLER....70
EK-A. Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı 71
EK-B. Etik Kurul Onaylı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onayı Formu....75
8. ÖZGEÇMİŞ 78

SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

<: ' den küçüktür

>: ' den büyüktür

Δ: Delta

°C: Derece Celsius

µl: Mikrolitre

µm: Mikrometre

^{0}: Derece

0_2^-: Süperoksit anyonu

8-iso-PGF2α : 8-İsoprostaglandin F2α, 8-İsoprostan F2α

α: Alfa

ATP: Adenozin trifosfat

β: Beta

C: Karbon

CCl_3:Triklorometil

Cl: Klor iyonu

COX: Siklooksijenaz enzimi

DAG: 1,2-diasiI gliserol

dk: Dakika

DNA: Deoksiribonükleik asit

ELISA: Enzyme- Linked Immuno Sorbent Assay

EPA: Eikozapentaenoik asid

GABA: Gama amino butirik asit

H: Hidrojen

$H0_2$: Perhidroksi radikal

H_20_2: Hidrojen peroksit

HOCI: Hipokloröz asit

γ: Gama

K: Konvansiyonel grup

K+: Potasyum iyonu

KO: Ksantin oksidaza

m: Metre

Maks: Maksimum

MDA: Malondialdehid

Min: Minimum

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MSS: Merkezi sinir sistemi

mV: Milivolt

$N0_2$: Nitrojendioksit

Na+: Sodyum iyonu

NAD^+: Nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu

NADPH: Nikotin adenin dinükleotid fosfat

Ni-Ti: Nikel Titanyum

OH^-: Hidroksil radikali

OHIP-14: Oral Health Impact Profile-14

Ort: Ortalama

Ör: Örnek

Pg: pikogram

PG: Prostaglandin

PGF2α : Prostaglandin F2α

PGH2: Prostaglandin H_2

RO: Alkoksil

ROM: Reaktif oksijen metabolitleri

ROO^-: Peroksil radikali

ROT: Reaktif oksijen türlerini

rpm: Revolutions per minute

RS-: Tiil radikali

SL: Self-ligating grup

sn: Saniye

SOR: Serbest Oksijen radikali

Std. Sapma: Standart Sapma

Substans P: P maddesi

TME: Temporamandibular eklem

VAS: Visual analogue scale

VRS-4: Verbal rating scale–4

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ortodontik Ağrının 8-İsoprostan ve Prostaglandin F2α Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması

Ömer POLAT
Ortodonti Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2015

Bu çalışmanın primer amacı ortodonti hastalarında tedavi başlangıcında oluşan ağrı sonucu meydana gelen araşidonik asit metabolitlerinden olan PGF2α' nın miktarını ve 8-iso-PGF2α seviyesini belirleyerek ortodontik tedavinin vücutta neden olduğu değişiklikleri değerlendirmektir. İkincil amacı ise; ortodontik tedavinin oluşturduğu psikolojik stresi 8-iso-PGF2α miktarı ve Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) sonuçları ile değerlendirmek ve yorumlamaktır.

Çalışma 18 konvansiyonel, 18 de self ligating braket kullanılan, toplam 36 hasta ile yapılmıştır. Hastalardan fotoğraf ve model kayıtlarının alındığı gün (T0), braketlerin yerleştirildiği gün (T1), bundan bir hafta sonra dişlere kuvvet uygulanmaya başlandığı (ark teli yerleştirildiği) gün (T2), takip eden 24 saat sonra (T3) ve kuvvet uygulanmasından bir hafta sonra (T4) olmak üzere toplam 5 defa tükürük örneği alınmıştır. Alınan örneklerden PGF2α ve 8-iso-PGF2α seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak incelenmiştir. T1,T2,T3,T4 zamanlarında ise ağrı algısını ölçmek amacıyla 100mm-visual analogue scale (VAS) ve verbal rating scale–4 (VRS-4) skalaları, yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla ise OHIP-14 anketi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için Friedman ve Mann-Whitney U testeleri kullanılmıştır. Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları ise değişkenler arasındaki korelasyonu hesaplamak için kullanılmıştır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde VAS ve VRS-4 skorlarına göre T3 zamanında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı ağrı artışı gözlemlenirken ($p<0,001$) self-ligating grubunda konvansiyonel gruptan daha fazla artış olmuştur. PGF2α seviyelerinde ise VAS ve VRS-4 bulgularına paralel olarak hem self-ligating grubunda ($p= 0,011$) hem de konvansiyonel grupta ($p= 0,144$) T3 zamanında artış gözlemlenmiştir. OHIP-14 sonuçları bu bulgulara paralellik gösterirken 8-iso-PGF2α seviyelerindeki değişimler ise her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Sonuç olarak sabit ortodontik tedavi kuvvet uygulanmaya başlanmasından 24 saat sonra şiddetli ağrılara sebep olmaktadır. Ağrı artışıyla PGF2α seviyeleri paralellik göstermektedir. Braketlerin yerleştirilmesi hastaların hayat kalitesini düşürmekle birlikte ağrı hissi de bunu şiddetlendirmektedir. Bulgularımıza göre 8-iso-PGF2α seviyelerinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Bu da ya tedavi başından beri hastalarda yüksek seviyede oksidatif stres meydana geldiğini ya da ortodontik tedavinin oksidatif strese neden olmadığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, oksidatif stres, ortodontik tedavi, prostaglandin F2α, 8-isoprostan F2α

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Effects of Orthodontic Pain on 8- isoprostane and Prostaglandin F2α

Omer POLAT
Department of Orthodontics

PhD THESIS / KONYA-2015

The purpose of this study was to investigate the effects of fixed orthodontic treatment on oxidative stress, quality of life, and subjective and objective components of pain. It was also aimed to evaluate the relationships between pain, oxidative stress, and quality of life in orthodontic patients.

Thirty six patients were separated into two equal groups as the conventional group (group C) and the self-ligating group (group SL) in which conventional brackets (Dentaurum equilibrium® 2) and self-ligating brackets (Damon-3MX) were used, respectively. Prostaglandin F2α (PGF2α) and 8-isoprostane (8-iso-PGF2α) levels were measured in saliva to evaluate pain and oxidative stress. Saliva samples were collected from each patient for five times; on the day of initial records (T0), on the day of brackets placement (T1), one week later when forces were applied (T2), on the following 24 hour (T3) and one week after the application of forces (T4). PGF2α and 8-iso-PGF2α levels were determined by ELISA. To assess pain perception and quality of life changes during orthodontic treatment, VAS and VRS-4 scales and OHIP-14 survey were filled by patients, respectively at T1-T2-T3-T4 time periods. Friedman and Mann-Whitney U tests were used for statistical analysis. Pearson and Spearman correlation coefficients were computed to assess the relationships between the variables.

There were significant increases in pain perception of two groups at T3 according to VAS and VRS-4. However, the increase was more in the group SL ($p= 0.011$) than in the group C ($p= 0.144$). PGF2α levels increased in both groups but it was statistically significant only in group SL. 8-iso-PGF2α levels did not changed significantly in both groups. There were significant decreases in OHIP-14 scores at T3 in both groups.

On the following 24 hours after force application, there were significant increases in the subjective and objective components of pain assessment and significant decreases in quality of life. No statistical changes in the 8-iso-PGF2α levels in both groups mean that either orthodontic treatment does not give rise to oxidative stress or there has been a high level of oxidative stress since the beginning of the treatment.

Key Words: Orthodontic treatment, oxidative stress, pain, prostaglandin F2α, 8-isoprostane F2α

1. GİRİŞ

Ağrı, ortodontik tedavi gören hastaların çoğunun yaşadığı, bazen hastaların tedaviden vazgeçmesine neden olabilecek kadar şiddetli hissedilebilen, olumsuz bir deneyimdir (Oliver ve Knapman 1985). Ortodontik tedavi sırasında hastalar değişen miktarlarda gerilim, basınç, hassasiyet ve ağrı hissederler (Sergl ve ark 1998). Ağrı ortodontik tedavinin yan etkilerinden birisi olmakla birlikte hekimler ve hastaların en çok şikâyet ettiği konuların da başında gelir (Kluemper ve ark 2002). Ortodonti kliniklerinde tedavi edilen hastaların %90-%95' i ortodontik apareylerin kullanımı sırasında ağrı olduğunu bildirmiştir (Kvam ve ark 1987, Lew 1993, Bartlett ve ark 2005, Patel ve ark 2011). Brown ve Moerenhout (1991) ortodontik tedavi süresince hissedilen ağrının, ortodontik tedavinin caydırıcı sebeplerinden birisi ve tedavinin yarıda bırakılmasının en büyük nedeni olduğunu belirtmişlerdir.

Literatürde ortodontik tedavi kaynaklı ağrının hastanın tedaviye olan uyumunu ve hatta günlük yaşamını olumsuz yönde etkilediğine dair pek çok araştırma vardır (Brown ve Moerenhout 1991, Sergl ve ark 1998). Ngan ve ark (1989) yaptıkları çalışmada ortodontik apareylerden kaynaklanan ağrının genellikle apareylerin takılmasından sonra 2. saatte başlayıp, 1 gün sonra en yüksek seviyeye çıktığını ve sonraki 6 gün boyunca azalacak şekilde hissedildiğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise ortodontik randevu sonrası ağrının genellikle birkaç saat içinde hissedilmeye başladığı, sonraki 24 saat içinde maksimum düzeye ulaştığı ve 7 gün içinde de azaldığı bildirilmiştir (Patel ve ark 2011). Bu durum tedavinin gidişatını, hasta uyumunu ve tedavinin sonuçlarını olumsuz etkileyebilir.

Ağrı veren uygulamalar taşikardi ve oksijen saturasyonunda düşüşe neden olurlar. Dolayısıyla enerji kullanımında ve oksijen harcanmasında artışa yol açarlar. Yapılan bazı çalışmalarda artmış oksijen harcamasının adenozin trifosfat (ATP) metabolizmasını hızlandırdığı ortaya konmuştur. Artmış ATP metabolizması, ortaya çıkan ürik asit gibi pürin yan ürünlerinin birikimine sebep olur. Pürinin yıkılması sonucu oluşan hidrojen peroksit de oksidatif stresi arttırır (Slater ve ark 2012).

Ortodontik tedavi hastalarda ağrıya sebep olduğu gibi (Patel ve ark 2011), ağrı da oksidatif stres artışına da neden olmaktadır (Slater ve ark 2012). Ortodontik tedavinin oluşturduğu ağrı ve stres sonucu oksidasyon-redüksiyon dengesi bozulur.

Bu dengenin bozulması sonucunda vücutta serbest radikallerin üretimi artar (Rodríguez de Sotillo ve ark 2011, Buljan ve ark 2012). Artan serbest radikallerin insan vücuduna kanser, koroner kalp hastalığı, romatizmal hastalıklar, diabet, göz hastalıkları ve yaşlanma gibi birçok zarar verebildiği bilinmektedir (Akkuş 1995).

Oksidatif stres oksidan antioksidan dengesinin bozulmasıyla meydana gelir. Bunun sonucu olarak da oluşan serbest radikaller proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve DNA nın yapısında bozulmalara neden olurlar. Bu olay ya reaktif oksijen üretiminin artmasından ya da savunma mekanizmasının azalmasından kaynaklanabilir. Serbest radikal üretimindeki ve oksidoredüksiyondaki fonksiyon bozukluğu, çeşitli immün ve inflamatuvar moleküllerin salgılanmasında değişikliğe yol açar ve bunun sonucunda doku hasarı ortaya çıkar (Akkuş 1995).

Bizim bilgimiz dâhilinde, bugüne kadar literatürde ortodontik tedavi başlangıcında ağrının ve ağrı ve stresle oluşan oksidatif stresin derecesi ve ilişkisi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın primer amacı ortodonti hastalarında tedavi başlangıcında oluşan ağrı sonucu meydana gelen araşidonik asit metabolitlerinden olan prostaglandin F2α (PGF2α)' nın miktarını ve "8-İsoprostaglandin F2α, 8-İsoprostan F2α (8-iso-PGF2α)" seviyesini belirleyerek ortodontik tedavinin vücutta neden olduğu değişiklikleri değerlendirmektir. İkincil amacı ise; ortodontik tedavinin oluşturduğu psikolojik stresi 8-iso-PGF2α miktarı ve Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) sonuçları ile değerlendirmek ve yorumlamaktır.

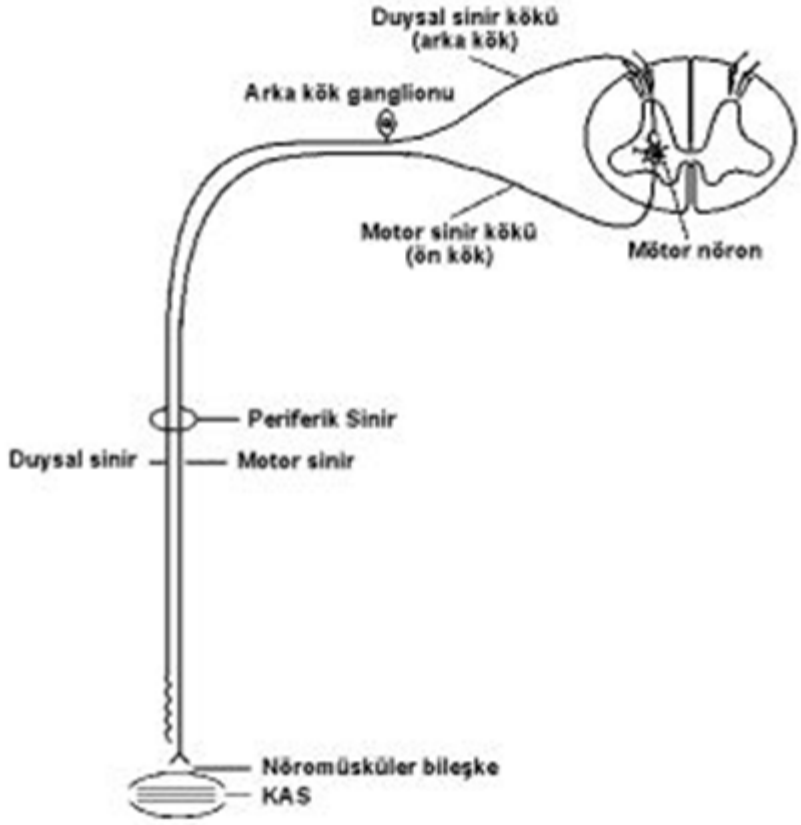
Hipotezimiz, ortodontik tedavi sırasında subjektif ağrı derecesi, PGF2α ve 8-iso-PGF2α miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu hipotezi test etmek için bu prospektif, tek merkezli, randomize çalışma planlanmıştır.

1.1. Periferik Sinir Sistemi

1.1.1. Çene Yüz Bölgesi Sinir Anatomisi

Perifer sinirler duyu, motor ve otonom sinir liflerinden oluşur (Şekil 1.1). Ağız yüz çene bölgelerine ait nöroanotomi incelendiğinde, sinirlerin yedi bölgeyi innerve ettiği görülmektedir. Bu bölgeler; alın, yüz, burun, ağız mukozası, dişleri, dişetleri, tüm çiğneme ve mimik kaslarıdır. Sinirler bu bölgelerin başlıca motor

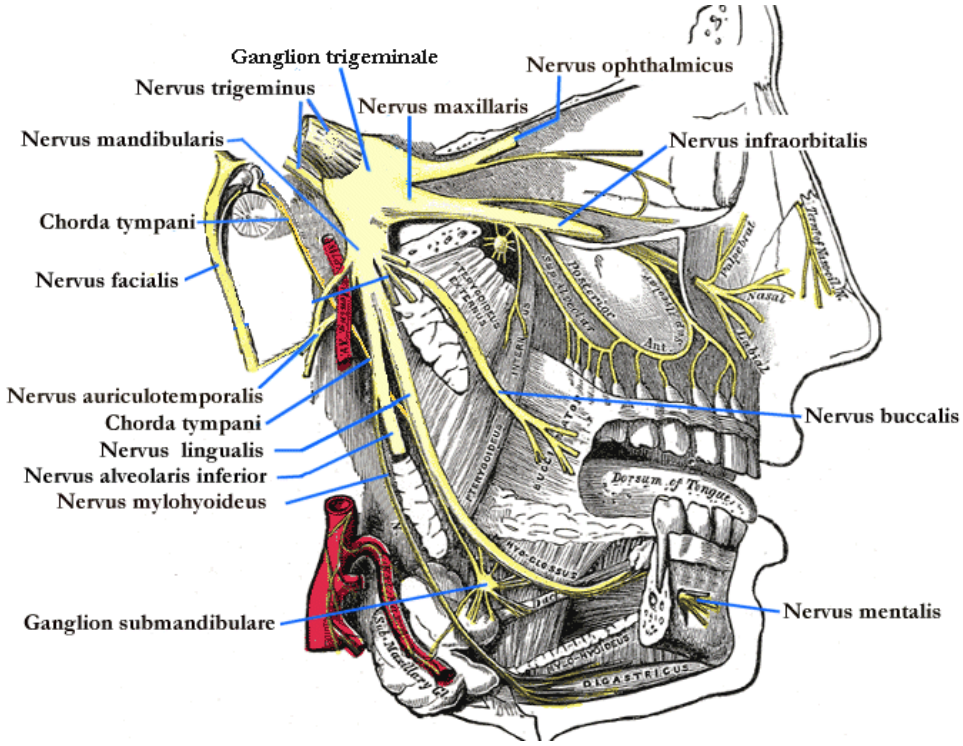
innervasyonlarını ve major ve minor tükrük bezlerinin sempatik ve parasempatik innervasyonunu sağlamaktadır. Bu innervasyonu hypoglossal sinir, fasial sinir, glossopharyngeal sinir ve trigeminal sinir gibi sinirler sağlar (Sakul 2002).



Şekil 1.1. Perifer sinir

Trigeminal sinir

Beşinci kafa çifti olan trigeminal sinir; çene yüz bölgesini inerve edip, üç ana dala ayrıldığı için bu isim verilmiştir. Sinirin büyük bir bölümü fonksiyonel olarak duyu (afferent, sensitif), küçük bir bölümü ise motor (efferent, somatomotor) liflerden oluşur. Bunun yanında trigeminal sinirin perifer dalları, yüz bölgesindeki sempatik ve parasempatik uyarıların iletilmesinde görevlidir. Trigeminal sinir trigeminal gangliyondan çıktıktan sonra üç ana dala ayrılır: oftalmik sinir, maksiler sinir ve mandibular sinir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Trigeminal sinir ve dalları (http://saglikkaynagim.com)

Fasial sinir

Yedinci kafa çifti olan fasial sinir motor, duyu ve parasempatik sinir liflerinden oluşur. Motor sinir lifleri tüm mimik kaslarını, parasempatik sinir lifleri lakrimal bez, sublingual bez, submandibular bez ile dudak, yanak, burun ve damaktaki minor tükrük bezlerini inerve ederler. Duyu sinir lifleri ise dilin ön 2/3' lük kısmından tat duyusu ile dış kulak yolunun ve yumuşak damağın bir kısmıyla yumuşak damağa komşu farinks bölümünden genel duyu alır (Sakul 2002).

Glossopharyngeal sinir

Dil ve farinks bölgesinde dağılan parasempatik, duyu ve motor liflerinden oluşur. Parasempatik lifler parotid bezi, dilin arka kısmı ve bu bölgeye komşu farinks mukozasındaki bezlere sekresyon yaptırırken, duyu sinir lifleri dilin arka 1/3' lük kısmından tat duyusu ile orofarinks, palatal tonsil, gırtlak ve dilin 1/3 arka kısmından duyu alır (Sakul BU 2002).

Hypoglossal sinir

Palatoglossal kas hariç tüm dil kaslarının motor inervasyonlarını sağlar.

1.1.2. Sinir Sistemi Fizyolojisi

Sinir dokularının istirahatten uyarılmış hale geçmesi aksiyon potansiyelleri ile gerçekleşir. Aksiyon potansiyeli, bir hücre zarının fiziksel, kimyasal veya elektriksel bir uyaran ile uyarılması, zarın iki tarafındaki iyon dağılımının değişmesi ve ortaya çıkan elektriksel potansiyelin akson boyunca iletilmesidir. Aksiyon potansiyelinde iyonlar voltaj veya ligand bağımlı kapıların açılması ile yüksek hızda hücre içine veya dışına akarak büyük voltajlar oluştururlar (Pınar 2010).

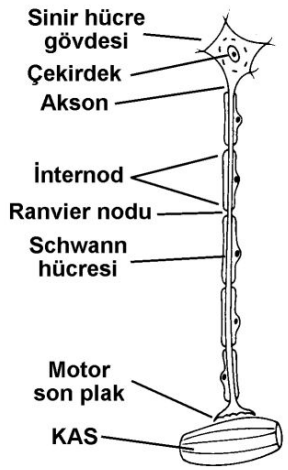
İstirahat membran potansiyeli sinir hücrelerinde -70, -90 mV kadardır. İstirahat membran potansiyelinin oluşmasında başlıca sodyum, potasyum, klor ve hücre içerisinden dışarı çıkamayan protein anyonları rol oynar. İstirahatte intraselüler ortamda K^+, hücre dışına nazaran 35 kat fazla olup, Na^+ ise, hücre dışında içine nazaran 10 kat fazladır. Ancak, etrafındaki hidrat kılıfından dolayı Na^+'un sızma kanallarından hücre içine girmesi K^+'a nazaran 100 kat daha zordur. Na^+-K^+ pompası sızma kanalları ile içeri kaçmış $3Na^+$'u dışarı atarken; dışarı kaçmış 2 K^+'u içeri alarak; yük dengesini bozar ve içerideki negatif yüklerin birikmesine yol açarak istirahat membran potansiyeline katkıda bulunur. Cl^- ise hücre dışında daha yüksek konsantrasyonda olup sızma kanallarından kolayca geçerek gerekli durumlarda istirahat membran potansiyelini restore eder (negatifleştirir). İstirahat durumunda polarize olan hücre eşik değerinde herhangi bir kimyasal (ligand), fiziksel veya elektriksel, uyaran ile depolarize olabilir. Bu uyarana bağlı olarak hücreye bir kısım (+) yüklü iyon (Na+ veya Ca2+) girer. Zar potansiyeli, ateşleme seviyesi olan, -55 mV' lara ulaştığında artık bütün voltaj kapılı Na+ kanalları açılır. Hücreye giren Na+, hücre içini +35 mV' a kadar depolarize ederek aksiyon potansiyelini oluşturur. Bu potansiyel sinir lifi boyunca yayılım gösterir. Miyelinsiz sinir liflerinde potansiyelin yayılımı zar boyunca kesintisiz iletim şeklinde olurken, miyelinli sinirlerde depolarizasyon yalnızca ranvier nodlarında olmakta ve akım, bir noddan diğerine sıçrayarak miyelinsiz liflere göre çok daha hızlı iletilmektedir (Pınar 2010).

1.1.3. Perifer Sinir Özellikleri

Perifer sinir lifleri (Şekil 1.3) kalınlıklarına ve ileti özelliklerine göre başlıca üç gruba ayrılır; A, B ve C lifleri. Uyarıların en hızlı iletildiği, en kalın miyelinli lifler A lifleridir. İskelet kası motor lifleri, proprioseptif lifler, kuvvetli dokunma, basınç ve motor lifleri, kas iğciklerine giden motor lifler, akut ağrı, soğuk duyusu, hafif dokunma, hafif basınç lifleri de bu gruptadır. B lifleri daha ince miyelinli olup preganglionik otonomik lifleri içerir. İnce çaplı miyelinsiz lifler de C lifleridir. Postganglionik sempatik lifler ile ağrı ve ısı algısından sorumlu somatik afferent lifleri de bu gruptadır (Çizelge 1.1). En kalın miyelinli aksonların çapları 20µm kadarken miyelinsiz aksonların çapları 0,2-3,0µm arasında olup en fazla 1,5µm civarındadır (Pınar 2010).

Çizelge 1.1. Perifer sinir lifleri (Pınar 2010).

A grubu (Kalın çaplı, miyelinli sinirler):
A alfa (Aα) : İskelet kası motor lifleri, proprioseptif lifler
A beta (Aβ) : Kuvvetli dokunma, basınç ve motor lifler
A gama (Aγ): Kas iğciklerine giden motor lifler
A delta (Aδ) : Akut ağrı, soğuk duyusu, hafif dokunma, hafif basınç lifleri
B grubu (İnce çaplı myelinli sinirler): Preganglionik otonomik lifler
C grubu (İnce çaplı myelinsiz sinirler):Kronik ağrı, sıcaklık, postganglionik sempatik lifler



Şekil 1.3. Perifer sinir hücresi (Ertaş 2000).

Hızlı-keskin ağrı sinyalleri ya mekanik ya da termal uyaranlar ile oluşturulur; bunlar perifer sinir içinde, ince, 6-30 m/sn hızı olan A-Delta tipi liflerle medulla spinalise taşınır. Diğer yandan yavaş kronik tip ağrı özellikle kimyasal uyaranlarla oluşturulur; fakat aynı zamanda ısrarcı mekanik ve termal uyaranlar da bu tip ağrıya yol açabilir. Yavaş kronik ağrı, C tipi liflerle, 0,5 ve 2 m/sn' lik bir hızla iletilir (Guyton ve Hall 2005).

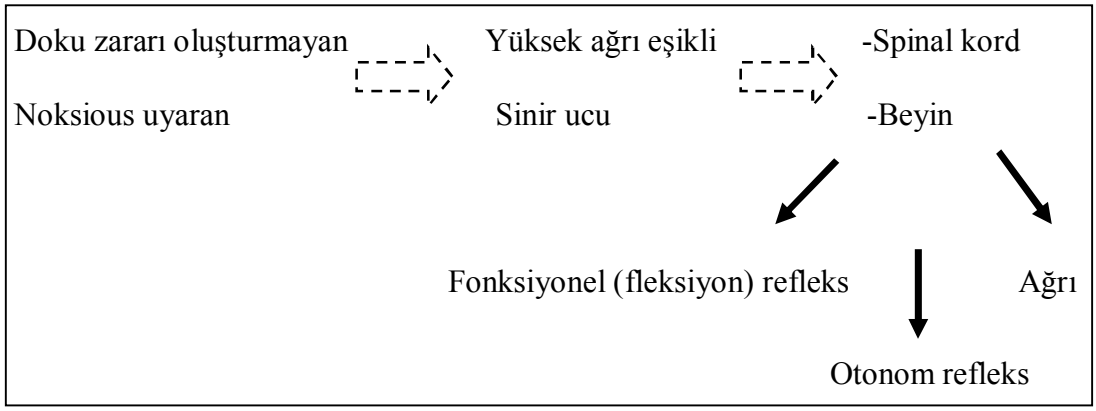
1.2. Ağrı Oluşumu ve Ağrı Çeşitleri

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı tarafından ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryal bir duyu olarak tanımlanmaktadır. Ağrı, organizmanın yaklaşan doku hasarını hissedip zarar görmeyi engellemesini sağlayan bir uyarı sinyalidir (Polat 2004).

Zararlı uyaran bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, histamin, seratonin, ATP, iyonlar, sitokinler, P maddesi, katekolaminler ve eikosanoidler gibi spesifik ağrı reseptörleri sayesinde afferent sinir fibrilleri A-Delta ve C fibrilleri tarafından algılandıktan sonra, oluşturulan sinir impulsu birinci düzen nöronlarının afferent fibrilleri yoluyla dorsal kökten spinal korda girer ve dorsal hornda lokalize olmuş olan hücrelerle sinaptik temaslar yapar. Bu ikinci düzen nöronlar anterolateral yolla talamik nükleuslarda bulunan üçüncü düzen nöronlara alçalır. Bu seviyeden sonra ağrının iletimi iki farklı nöral sistemle gerçekleştirilir. Neospinotalamik sistem, hızlı

fizyolojik ağrı iletirken, paleospinotalamik sistem yavaş patolojik ağrıyı iletir. Zarar verici bir uyaranın yarattığı impulslar beyinde talamus, korteks ve limbik yapılara ulaşmadan ağrıdan söz edilemez. Bu yapılar arasındaki etkileşimlerle hasta bu zararlı uyaranlara bir anlam yükler (Skjelbred ve Lökken 1997).

Ağrı vücut için koruyucu bir mekanizmadır. Herhangi bir dokuda hasar oluştuğu zaman ağrı başlar ve kişi bu uyarana reaksiyon gösterinceye kadar devam eder. Ağrı iki büyük guruba ayrılır: Birincisi yoğun ve zararlı uyaranların sinir uçlarını uyarması ile oluşan ağrıdır ve buna fizyolojik ağrı adı verilir (şekil 1.4). Hızlı, keskin, batıcı, akut ve elektrik ağrı gibi pek çok isimle tanımlanabilir. Deriye iğne batırılması, akut yanıklar ve elektrik şokunda bu tip bir ağrı görülebilir. Vücudun pek çok derin dokusunda fizyolojik ağrı ortaya çıkmaz. Basınç, iğne batırılması, sıcak veya soğuk artışı, kimyasal iritanlar ve hafif deri sıyrığı gibi durumlarda algılanır. Refleks oluşturarak zararlı etkilerden vücudu koruduğu için fizyolojik ağrının rolü basit fakat önemlidir. Bu ağrının farklı mekanik, termal ve kimyasal eşiği vardır ve ağrının büyüklüğü uyaranın yoğunluğuna bağlıdır (Woolf 1991).

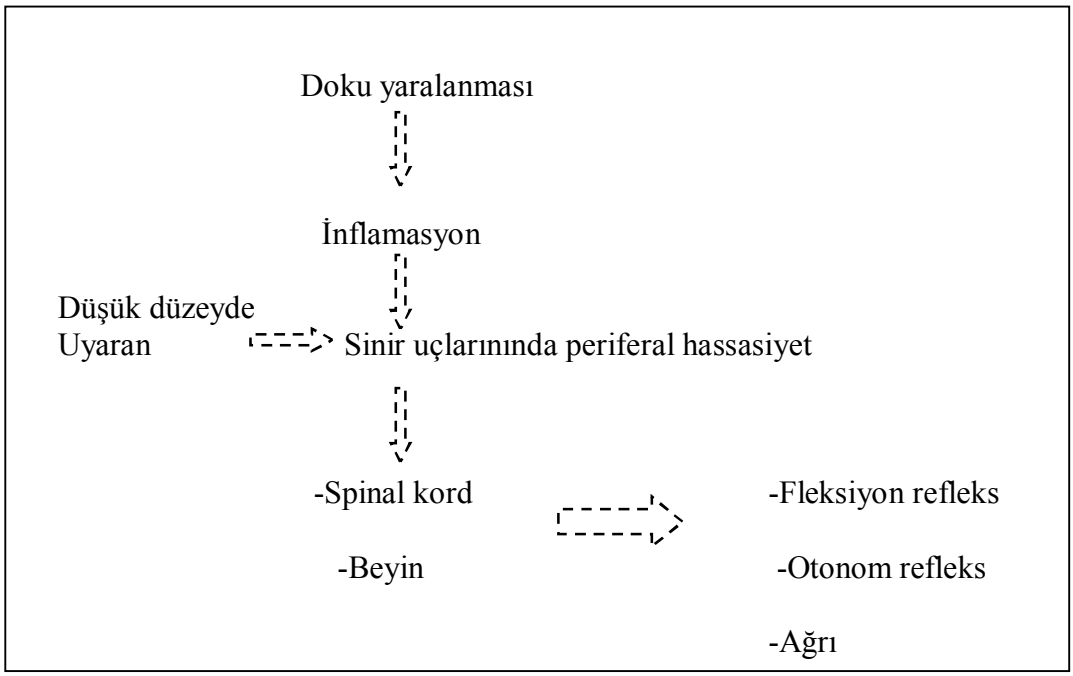


Şekil 1.4. Periferal uyaran ile fizyolojik ağrı oluşumu.

Diğer tip ağrı patolojik ağrıdır. Doku veya sinir hasarını takiben oluşur ve akut formu doku hasarı ve inflamasyon sebebiyle oluşur (şekil 1.5). İnflamatuar ağrının koruyucu fonksiyonu vardır. Bu sistem sayesinde hassasiyet artar vücut kendisini tüm zararlı uyaranlardan koruyarak doku iyileşmesine izin verir böylece iyileşme de hızlanır. Bunun kronik formu genellikle sinir hasarı ile ilgili olan

nöropatik ağrıdır ve bu ağrıda adaptif fonksiyon kaybı görülür ve gerçek bir patolojik durum gelişir. Patolojik ağrı, yanıcı ağrı, sızı, zonklama, bulantılı ağrı, kronik ağrı şeklinde tanımlanabilir. Uzun ve dayanılmaz bir hale gelebilir. Patolojik ağrı büyük miyelinli A lifleri ile iletilir. Patolojik ağrının iletilmesi sırasında sinir hassasiyetinde değişiklik görülür. Bu değişiklikler doku yaralanması ve inflamatuvar cevaptan oluşur. Uyarı sonrası hücreler zarar görür ve hücre içi maddeler dışarı çıkar. Mast hücresi, makrofaj, lenfosit ve polymorfonüklear gibi inflamatuvar hücreler sitokin salgılarlar ve somatosensor afferent sinirler ve postganglionik sempatik efferent sinirlerin stimulasyonuna katkıda bulunurlar.

Sinir uçlarının ağrı eşiği geçildiğinde, AΔ ve C afferent sinirler spinal kordu stimule eder ve üç farklı yanıt oluşur. İlk olarak fleksor motor sinirleri aktive olur ve fleksiyon geri çekme refleksi oluşur. İkinci olarak sempatik pregangliyonik sinirlerin aktivasyonu ile kan basıncı ve kalp atım değişiklikleri gibi otonom yanıtlar oluşur. Lokal olarak, kan akımının azalması, pili ve terleme görülür (Guyton ve Hall 2005).



Şekil 1.5. Perifer sinir uçlarında inflamatuvar medyatörlerin sebep olduğu hassasiyet ve zararsız bir uyaranda oluşan değişiklikler.

Ortodontik Diş Hareketi Sırasında Görülen Ağrının Fizyolojisi

Ağrı subjektif bir yanıttır ve bireysel varyasyonlar gösterir. Ağrı algısı yaş, cinsiyet, ağrı eşiği, uygulanan kuvvet miktarı, hastanın psikolojik durumu, stres,

kültürel farklılıklar ve önceki ağrı deneyimlerine göre değişir (Brown ve Moerenhout 1991, Scheurer ve Firestone 1996, Skjelbred ve Lökken 1997, Firestone ve ark 1999, Krishnan 2007). Farklı toplumlar arasında yapılan çalışmalarda toplumlar arasında ağrı algısının farklılık gösterebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda ark teli yerleştirilmesi ile oluşan ağrı algısının, %70' den (Kafkas toplumları) %95' e (Asya ülkeleri) değişen oranlarda olduğu gösterilmiştir (Scheurer ve Firestone 1996, Polat ve ark 2005). Çindeki 203 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %91 inin ağrı duyduğu ve %39' unun ise yeni ark teli yerleştirilen veya elastik kullanılan her randevuda ağrı duyduğu bildirilmiştir (Bergius ve ark 2002). Norveç ve İsviçre' de hastaların %95' inde tedavi boyunca değişen oranlarda ağrı rapor edilmiştir. Bir raporda hastaların %8' inin ağrıdan dolayı tedaviyi bıraktığı belirtilmiştir (Polat ve ark 2005).

Wilson ve ark (1989), Law ve ark (2000) ve Bernhardt ve ark (2001) ' nın çalışmalarında kaydedilen ağrı gece ve/veya 24 saatte en yüksek değerlere çıkmış ve 7. güne kadar aşamalı olarak azalmıştır. Jones ve Chan (1992) benzer şekilde tellerin takıldığı günün ertesi sabahında en yüksek seviyeye çıkan ağrının 6. güne kadar aşamalı olarak azaldığını göstermişlerdir. Buna karşın Scheurer ve ark (1996) inceledikleri hastaların %25' inin, Bergius ve ark (2002) hastaların %42' sinin 7 gün sonra dahi ağrı duyduklarını söylemişlerdir. Scheurer ve ark (1996) ağrı/rahatsızlığın birkaç hastada 4 haftadan fazla sürdüğünü rapor etmişlerdir. Bu farklı sonuçları, ağrı cevabının bireysel ağrı eşiğindeki farklılıklar, yaş, cinsiyet ve kuvvet miktarının yanı sıra kişinin anlık emosyonel durumu ve önceki ağrı deneyimleri gibi birçok faktörden etkilenmesiyle açıklanmıştır (Polat 2004).

Ortodontik apareylerin uygulanmasından sonra en az 2 saat ağrı olmadığı genel olarak gözlemlenmiş bir durumdur. Ağrı başladıktan sonra yaklaşık 7 gün devam eder. Furstman ve Bernik (1972)' e göre ortodontik diş hareketi sırasında çevre dokularda hissedilen ağrı; basınç, iskemi, inflamasyon ve ödemin bileşimi olarak ortaya çıkar. Aynı şekilde Davidovitch ve Shanfeld (1986) ortodontik diş hareketinin erken safhalarının periodontal vazodilatasyon ve ağrı hassasiyeti olarak kendini gösteren bir akut inflamatuvar cevap içerdiğini söylemişlerdir.

Periodontal ligament sinir liflerinden zengindir ve basınç reseptörleri kökün apikal 2/3' ünde yer alır. Basınca karşı hassasiyet apeksteki hafif bir inflamasyona ve

pulpitise işaret eder. Rygh (1973) ortodontik kuvvetler ile periodontal ligamentte yıkım sürecinin her randevuda oluştuğunu ve ark teli, periodontal ligament boşluğundan daha geniş mesafede aktive edildiği için her ark teli değişiminde dişin, soket duvarına çarpıp kan damarlarının karmaşık ağlarını tekrardan sıkıştırdığını belirtmiştir. Bu travmanın oluştuğu iskemi ile her seansta ağrı oluşmakla birlikte periodontal ligamentin hücresel seviyede tekrar vaskularize olması haftaları bulmaktadır.

Burstone (1964) çalışmasında sabit ortodontik tedavi sırasında hem ani hem de gecikmiş bir ağrı cevabı olduğunu belirtmiştir. Bu cevapların ilki, ark telinin yerleştirilmesinden sonra periodontal ligamentin ani kompresyonu sonucu oluşmakta, sonraki cevap birkaç saat sonra periodontal ligamentten salınan prostaglandin, histamin ve P maddesi gibi zararlı uyaranlara karşı sinir liflerinin artmış hassasiyeti nedeniyle oluşmaktadır. P maddesi hasarlı doku bölgesindeki nosiseptörlerden salınan bir nöropeptitdir ve bu nöropeptit zararlı bilgiyi algılayan nöronların ateşlenme hızını artırır. Deneysel bir çalışmada Nicolay ve ark (1990) kedilerde ortodontik tedavi uygulamasından sonra belirgin bir şekilde P maddesi miktarının arttığını bildirmişlerdir. Bu fenomen, 3 saatte hızlı bir şekilde pulpada meydana gelirken 24 saat-14 günde sıkışma bölgesinde ve periodontal ligamentte görülür.

1.3. Ağrı Medyatörleri

Ağrının nöral mekanizmasında birçok kimyasal madde rol oynar. Ağrı nöromediatörleri primer terminallerde ara nöronlarda yer alır. Bu kimyasal maddeler; seratonin (5HT), glutamat, P maddesi, gama amino butirik asit (GABA), kolesistokinin, dopamin, noradrenalin, somatostatin, asetilkolin ve nörotensindir. Ayrıca prostaglandinler, bradikinin ve histamin gibi maddeler de etkilidir. Ağrı uyarıları, spinal korddan ve beyin sapından geçerek talamus ve hipotalamusa ulaşırlar. Dokulardaki yaralanmayı takiben bradikinin, histamin, seratonin, prostaglandinler ve P maddesi gibi endojen kimyasal medyatörler salınır (Wall ve Melzack 1994).

1.3.1. Glutamat

Aδ tipi hızlı ağrı liflerinin nörotransmitlerinden biridir. Glutamatın omurilikte Aδ tipi sinir sonlanmalarından salgılanan nörotransmiter olduğuna inanılmaktadır. Bu, merkezi sinir sisteminde en çok kullanılan ve etki süresi kısa süren uyarıcı nörotransmitlerden birisidir (Guyton ve Hall 2005).

1.3.2. P maddesi (Substants P)

Muhtemelen primer afferent transmitter olarak fonksiyon görür. P maddesi, perifer afferent sinirlerin terminal uçlarında bulunur ve ağrı iletiminden sorumlu kimyasal mediatörlerden biridir (Wall ve Melzack 1994). P maddesi, C tipi sinir sonlanmalarının olası yavaş – kronik nörotransmiteridir. Araştırmacılar, omuriliğe giren C tipi ağrı lifi terminallerinin hem glutamat hem de P maddesi salgıladığını iddia etmektedir. Glutamat transmiteri anında etki eder ve etkisi sadece birkaç milisaniye sürer. Diğer taraftan, P maddesi çok daha yavaş serbestlenir ve saniyeler hatta dakikalarca konsantrasyonunu korur. Hatta bir iğne batmasından sonra hissedilen "ikili" ağrı duyusunun kısmen veya tamamen glutamatın hızlı bir ağrı duyusu oluşturmasına, buna karşılık P maddesi nin daha yavaş bir ağrı duyusu oluşturmasına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (Guyton ve Hall 2005).

1.3.3. Seratonin

Trombositlerde ve sindirim sisteminde miyenterik pleksusta yüksek yoğunluktadır. Santral sinir sisteminde esansiyel bir aminoasit olan L-triptofandan sentezlenir. Santral seratoninin endorfin analjezisini güçlendirdiği bilinir. Bu nörotransmitterler geniş bir dağılım gösterirler, bir ağrı inhibitörü olarak rol oynar ve inhibitör sisteminin etkisini artırırlar.

1.3.4. Gaba

Beyin, omurilik ve retinada bulunur. En önemli özelliği inhibitör nörotransmitter olmasıdır. Beyin sapı ve omurilikteki primer duysal sinir uçları üzerinde presinaptik inhibisyon yapar.

1.3.5. Asetilkolin

Tüm santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Kolinerjik sinir uçlarından salgılanır. Asetilkolin doğrudan veya dolaylı olarak çeşitli beyin işlevleri ile ilgilidir. Ağrı duyusunun inhibisyonu veya iletiminde rol oynar.

1.3.6. Bradikinin

Ağrı oluşturan en aktif maddelerdendir. Çünkü hem A hem de C tipi lifleri direkt uyarır ve ikincil olarak çevre dokulardan prostaglandin yapım ve salınımını arttırır. Ağrıyı provoke eden bir diğer maddedir. Ağrı oluşturan en güçlü ve etkili maddelerden biri gibi görünmektedir. Bradikini oluşturan esas hücre grubu hipotalamusta yer alır (Guyton ve Hall 2005).

1.4. Prostaglandinler ve Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Prostanoidler diye de adlandırılan siklooksijenaz ürünü eikozanoidler, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) araşidonik asidin, adı geçen prostanoidlerin prekürsörleri olan prostaglandin G ve H' ye dönüşümünü katalize eder. Bu enzimlerin diğer adı prostaglandin G/H sentazdır. Prostaglandinler (PG' ler), karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir. Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre E, F, D, A, B ve C diye gruplara ayrılırlar. Primer prostaglandinlerin çeşitli hücre tiplerinde yaygın şekilde dağılmış ve biyolojik yönden önemli olanları, E ve F grubu prostaglandinlerdir. Her bir grup içindeki üyeler, alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısını gösteren ve grubu belirleyen harfin alt kısmına konulan 1, 2 veya 3 sayıları ile simgelenirler. Halka üzerinde iki hidroksil grubu içeren PG F' lerin α ve β stereoizomerleri vardır. Vücutta sadece α izomerler oluşur, β izomerler oluşmaz (Murray ve ark 1993).

Dokularda PG' ler, prostasiklinler ve tromboksanlardan başka onların prekürsörleri olan ve prekürsör yağ asidlerinden oluşan siklik endoperoksidler bulunur. Bunlar PGG_2 ve PGH_2 dir, yarılanma ömürleri çok kısa olan maddelerdir. Prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar tek doymamış bağlı (monoenoik), iki doymamış bağlı (dienoik) veya üç doymamış bağlı (trienoik) olurlar. Monoenoik, dienoik ve trienoik prostanoidlere sırasıyla 1 serisi, 2 serisi ve 3 serisi adı da verilir.

Prostasiklinlerin sadece 2 ve 3 serileri vardır: 1 serisi bulunmaz. Vurgulanması gereken bir nokta, hücrelerde siklooksijenaz ürünlerinin prekürsörü olarak en fazla bulunan esansiyel yağ asidinin, araşidonik asid ve onun prekürsörü olan linoleik asid olmasıdır. Araşidonik asidden dienoik prostanoidler oluşur (örneğin PGE_2, PGF_2 α ,PGD_2, $PGİ_2$ ve TxA_2).

1.4.1. Biyosentez

Prostaglandinlerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların biyosentezi üç basamaklıdır;

A. Membran fosfolipidlerinden serbest yağ asidlerinin oluşması.
B. Serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi.
C. Siklik endoperoksidlerden yukarıda sayılan 3 prostanoid türünün oluşması (Murray ve ark 1993).

A. Membran fosfolipidlerinden serbest yağ asidlerinin oluşması

Eikozanoidlerin sentezinde kullanılan yağ asidlerinin kaynağı, hücre membranında bulunan fosfolipidlerdir. Fosfolipidlerden serbest yağ asidlerinin oluşumu başlıca iki yolak üzerinden olur.

- Fosfolipaz A_2 yolağı: Fosfolipidlerden araşidonik asid ve diğer yağ asidlerinin oluşumu, eikozanoid biyosentezinde hız kısıtlayan basamağı oluşturur. Fosfolipaz A_2 nin en az iki izoformu vardır. Bunlardan, salgılanan ("secretory") izoformu ($sPLA_2$) ekstrasellüler ortamda sitoplazma membranı fosfolipidlerinden araşidonik asidi koparabilir.
- Fosfolipaz C yolağı: Fosfolipaz C, fosfolipidin fosfodiester bağını kırar; böylece meydana gelen 1,2-diasil gliserol (DAG, digliserid)' den digliserid lipaz enzimi tarafından araşidonik asid veya benzeri prekürsör yağ asidi koparılır. Hücre membranında serin proteazlar: fosfolipaz A_2 ve fosfolipaz C enzimlerini aktive ederler. Glukokortikoid hormonlar ve ilaçlar serin proteazları inhibe eden bir inhibitör proteinin (lipokortin l, diğer adıyla makrokortin) sentezini artırarak, fosfolipaz A_2, ve fosfolipaz C yolaklarını

inhibe ederler. Ca2+, histamin, bradikinin ve türevleri ve anjiotensin II ve III, fosfolipazları stimule ederler.

Prekürsör yağ asidleri;

- Araşidonik asid (20:4n-6)
- 5,8,11,14,17-eikozapentaenoik asid (20:5n-3) (EPA)
- 8,11,14-eikozatrienoik asid (20:3n-6)

Yukarıda belirtilen yağ asidleri, eikozanoidlerin biyosentezi sırasında satürasyon sonucu ikişer çift bağ kaybederler. Bu nedenle yukarıda sayılan üç prekürsör eikozapolienoik asid türünden sırasıyla dienoik, trienoik ve monoenoik nitelikteki prostaglandinler, prostasiklinler veya tromboksanlar meydana gelir. Hücre membranında araşidonik asidin diğer iki yağ asidine göre çok daha fazla bulunması nedeniyle vücutta en fazla oluşan prostaglandinler, prostasiklinler veya tromboksanlar dienoik (2 serisi) olanlardır. Bir ve üç serileri, normal durumda az oluşurlar.

B. Serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi

Bu basamakta araşidonik asid ve diğer yağ asidleri sikooksijenaz prostaglandin G - H sentaz enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece, araşidonik asid siklik endoperoksidler olan PGG_2, ve sonra PGH_2' ye dönüştürülür. Sikooksijenaz proteini hem siklooksijenaz ve hem de peroksidaz etkinliği gösterir: birinci etkinlik araşidonik asidden PGG_2 oluşmasını, ikinci etkinlik ise PGH_2, oluşmasını katalize eder. COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1 in esas olarak konstitütif (yapısal) olması; yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. Siklooksijenaz enzimatik reaksiyonu, aspirin ve diğer nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar tarafından inhibe edilir. Vücutta predominant olan form COX-1 dir. Fizyolojik uyarılarla aktive olan form budur. COX-1 damar endoteli, mide mukozası, böbrek, kalp ve trombositlerde bulunmaktadır. İkinci izoenzim olan COX-2 inflamatuvar uyarılarla aktive olur. Bu form makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerde bulunur ve iltihap etkenleri ile indüklenerek etkinliği arttırılır. Farmakolojik yönden nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçların her iki izoenzimi inhibe etme güçleri farklıdır. Örneğin

aspirin ve indometasin COX-1' i daha fazla inhibe ederler ve COX-2 üzerine etkileri nispeten daha azdır. COX-2 üzerine olan inhibitör etkileri COX-1 üzerindekine göre daha fazla olan nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlardan halen tıbbi kullanıma girmiş olanlar nimesulid, meloksikam, tenoksikam ve nabumeton' dur.

C. Siklik endoperoksidlerden yukarıda sayılan 3 prostanoid türünün oluşması

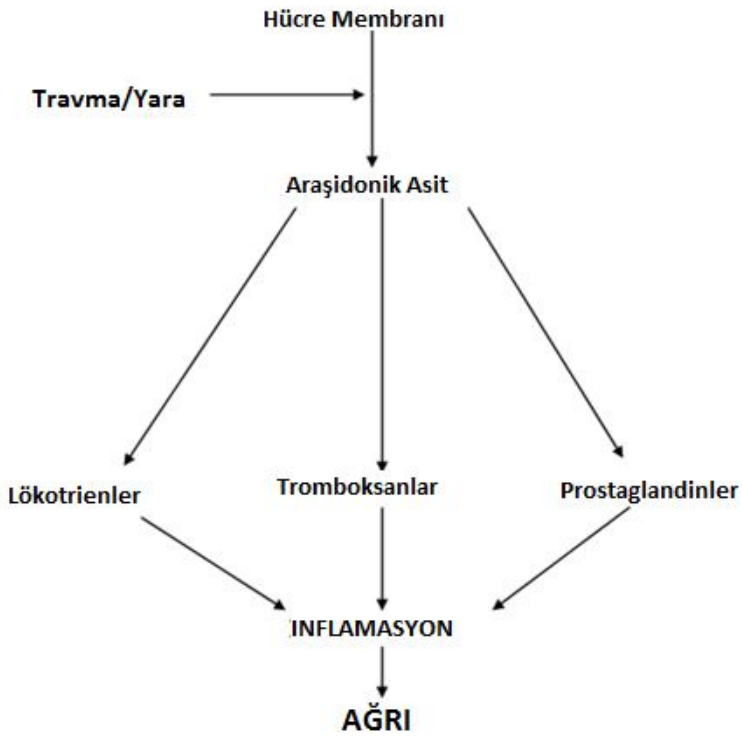
- Hücrelerde oldukça yaygın olarak bulunan endoperoksid E-izomeraz enzimi PGH2'den PGE2 oluşturur. PGH_2, endoperoksid redüktaz enzimi tararından $PGF_{2\alpha}$ ' ya indirgenir.
- Esas olarak damar ve kapiller endotelinde yerleşmiş bulunan prostasiklin sentaz enzimi PGH2' yi stabil olmayan prostasiklin' e (PG_{I2}' ye) çevirir. PG_{I2} enzimatik olmayan hidrolizle hızlı bir şekilde 6-keto-$PG_{F2\alpha}$ ' ya dönüştürülür. Bu PG_{I2}' ye göre daha stabil olan ve onun etkilerini zayıf olarak gösteren veya bazı etkilerini hiç göstermeyen bir metabolittir. Böbrek, karaciğer ve bazı dokularda bulunan 9-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enzimi 6-keto-$PG_{F\alpha}$ yı diğer bir stabil prostasiklin metaboliti olan 6-keto-PG_{E1}' e çevirir. Aspirin ve benzeri ilaçlarla trombositlerde siklik endoperoksidlerden tromboksan sentezi inhibe edilirse, bu hücrelerde biriken endoperoksidler damar endotel hücrelerine transfer edilirler ve sonuçta endotelde prostasiklin sentezi artırılır.
- Trombositlerde bulunan tromboksan sentaz enzimi PGH_2' yi tromboksan A_2' ye (TxA_2' ye) dönüştürür. Tromboksan A_2' nin, yarılanma ömrü sulu ortamda 32 saniye kadardır; enzimatik olmayan bir kopma reaksiyonu ile 11-hidroksi asid türevi olan HHT' ye ve malondialdehide (MDA) dönüşür.

1.4.2. Salıverilme ve Metabolizma (inaktivasyon)

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, salıverilmenin artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salıverilmeyi azaltır. Aspirin, indometasin ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan prostaglandin salıverilmesini azaltırlar. Prostaglandin E ve F' ler sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerden

ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler.

Prostaglandinler, histamin, bradikinin, seratonin, asetilkolin, P maddesi gibi faktörlere hassas hale gelir ve hiperaljeziye neden olurlar (Ngan 1989). Prostaglandinler özellikle de PGE_2 bu inflamatuvar reaksiyonun mediatörleridir. Dişeti ve periodontal dokuların inflamasyonu, ağrı toleransını azaltır. PG sentezini COX-1 ve COX-2 katalize eder. Bu enzimler PG üretir ve ağrı gibi inflamatuvar ve patofizyolojik işlemleri oluşturur (Şekil 1.6). Diğer taraftan PGE_2 vasküler permeabilite ve dilatasyonda artış gibi inflamatuvar yanıtlara sebep olmakla kalmayıp aynı zamanda osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik rezorpsiyonunu başlatır (Yamasaki ve ark 1984). Prostaglandin ortodontik diş hareketinde önemlidir. Yamasaki ve ark (1984) çekimli ortodontik tedavide kanin distalizasyonu aşamasında PGE_1' in lokal enjekte edildiği hastalarda diş hareketinin hemen hemen 2 kat hızlı hareket ettiğini bulmuşlardır.



Şekil 1.6. Araşidonik asit metabolizmasında ağrının oluşum yolu (The Chiropractic Impact Report 2011).

1.5. Oksidatif Stres

Dış orbitallerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan atom veya moleküllere “serbest radikaller” denir. Elektronlar, orbitalde çiftler halinde bulunduklarında o bileşik daha kararlı ve sabit bir yapıya sahip olur. Eksik elektronlu olan moleküller kolaylıkla elektron alıp verebilen ve herhangi bir molekül ile reaksiyona girebilen moleküllerdir. Serbest radikallerin önemli bir özelliği radikal olmayan bileşiklerle yeni radikaller oluşturmak üzere reaksiyonlara girebilmeleridir. Yarı ömürlerinin çok kısa olmasına rağmen serbest radikaller genel olarak çok reaktiftirler.

Başka moleküllerle kolayca elektron alışverişine girip, onların yapısını bozan bu moleküller "serbest oksijen radikalleri", " reaktif oksijen metabolitleri (ROM)" şeklinde adlandırılabilmektedir (Pasaoglu ve ark 2004). Serbest oksijen radikallerinin oluşumunda birçok endojen ve ekzojen kaynak mevcuttur (Aksoy 2002).

1.5.1. Hücrelerde Serbest Radikal Kaynakları

Endojen Kaynaklar

1. Mitokondriyal elektron transport zinciri
2. Mikrozomal elektron transport zinciri
3. Oksidan enzimler
4. Ksantin oksidaz
5. Endolamin dioksijenaz
6. Galaktoz oksidaz
7. Siklooksijenaz
8. Lipoksijenaz
9. Monoamin oksidaz
10. Fagositik hücreler

11. Nötrofiller
12. Monositler ve makrofajlar
13. Eozinofiller
14. Endotelyal hücreler
15. Otooksidasyon reaksiyonları (ör, e^{+2})

Ekzojen Kaynaklar

1. Redoks siklus bileşikleri (ör, paraquat, doksorubisin)
2. İlaç oksidasyonları (ör, parasetamol)
3. Sigara
4. Güneş
5. Isı şoku
6. Oksideglutatyon

Serbest radikaller moleküldeki bağların parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıyla oluşabileceği gibi elektron transfer zincirinde oluşan elektronların transferi ile veya oksidazlar ile tek elektron transferi ile de oluşabilir.

Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürebilmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Oksijen hücre içinde dört elektron gerektiren bir dizi reaksiyon sonunda indirgenir, bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Bu süreçte oksijenin az bir kısmı (% l-3) tam olarak suya dönüşemez ve bu reaksiyonlarda ara ürün olarak serbest radikaller olan süperoksit anyonu (0_2^-), hidrojen peroksit (H_20_2) ve hidroksil radikali (OH^-) oluşur (Sayat 2006). En sık karşılaşılan serbest radikaller Çizelge 1.2' de verilmiştir.

Çizelge 1.2. Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve etkileri

Hidrojen (H)	Bilinen en basit radikal.
Süperoksit (0_2^-)	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü.
Hidroksil (OH^-)	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti radikal.
Hidrojen peroksit (H_20_2)	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf.
Singlet oksijen (0_2^-)	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu.
Perhidroksi radikal ($H0_2$)	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır.
Peroksil radikali (ROO^-)	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur.
Triklorometil (CCl_3)	CC14 metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal.
Tiil radikali (RS^-)	Sülfürlü ve çiftienmemiş elektron içeren türlerin genel adı.
Alkoksil (RO)	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti.
Nitrojenoksit (NO)	L-arjinin aminoasitinden in vivo üretilir.
Nitrojendioksit ($N0_2$)	NO' in oksijen ile reaksiyonundan üretilir.

Serbest oksijen metabolitlerinin bir kısmı orbitalde tek sayıda elektron bulunan dolayısı ile başka moleküller ile kolayca reaksiyona girebilirken (radikaller) diğer bir kısmı da elektron eksiği olmadığı halde başka moleküllerle radikallerden daha zayıf bir şekilde elektron alışverişinde bulunabilenler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller elektron konfigürasyonlarının yanısıra, termodinamik yapılan ve lokal kinetik reaktiviteleri ile değerlendirilirler (Pasaoglu ve ark 2004).

Serbest radikaller vücudun savunma mekanizması içerisinde önemli rol almaktadır. Fagositik lökositler, biyolojik hedefleri yok etmek için serbest radikal oluştururlar. Fagositik lökositin membranına uyarı geldiği zaman hekzoz monofosfat şantı aktive olarak mitokondri dışı enerji üretimi ile nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) artar. Plazma membranında NADPH oksidaz enzimi aktive olur. Bu enzim olumlu yönde süperoksit radikali üreten tek enzimdir (Kıyıcı ve Yücel 2007). Radikal olan ve olmayan serbest oksijen metabolitleri Çizelge 1.3' de verilmiştir.

Çizelge 1.3. Serbest oksijen metabolitleri

Radikaller		Non- radikaller
Süperoksit radikali	(O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikali	(OH^-)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Hidroperoksil radikali	($H0_2^-$)	Hipokloröz asit (HOCI)
Alkoksil radikali	(RO^-)	Singlet oksijen ($'\Delta gO_2$)
Peroksil radikali	(ROO^-)	
Tiil radikali	(RS^-)	
Nitrik oksit	(NO^-)	

Serbest radikaller vücut savunma mekanizmasında önemli rol oynadığı gibi konsantrasyonunun artamsıyla da biyolojik sistemler üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Bunlar; membran lipidlerinin peroksidasyonu, nükleik asit bazlarının peroksidasyonu, sülfhidril ve proteinlerin bazı bölümlerinin oksidasyonu ve enzim inaktivasyonu, karbonhidratlarda polisakkarit polimerizasyonu ve glikasyonda artış gibi zararlı etkilerdir (Pasaoglu ve ark 2004). Serbest radikallerin biyolojik sistemlerde oluşturdukları hücresel hasar ve bu hasarı önleyici antioksidan mekanizmalar ile ilgili güncel çalışmaların sonucunda oksidan hasarın pek çok hastalığın etyopatogenezinde etkin rol oynadığına ilişkin ipuçları elde edilmiştir. Bu hastalıklar arasında ateroskleroz, kanser, diyabet, iskemi/reperfüzyon hasarı, epilepsi, serebrovasküler olaylar, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, serebral iskemi gibi pek çok patolojik durum yer alır.

Serbest radikallerin doku ve hücrelerde yaptığı hasarlar;

-DNA hasarı,

-Nükleotid yapılı enzimlerin yıkımı,

-Protein ve lipidlerle kovalan bağlanma,

-Enzim inaktivasyonu,

-Proteinlerin oksidatif hasara uğraması,

-Lipid peroksidasyonu,

-Zar yapılarının ve fonksiyonlarının etkilenmesi,

-Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü yapılardaki oksidasyon ve redüksiyon olaylarının bozularak kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşumu,

-Zar proteinlerinin hasarı ve transport sistemlerinin bozulması (Kıyıcı ve Yücel 2007).

Serbest radikallerin oluşum hızı ile antioksidanların etkisizleştirme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık savunma azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa bu denge bozulmakta ve serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkabilmektedir (Sayat 2006). Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki bu dengenin serbest radikaller (oksidanlar) lehine bozulmasına ise "oksidatif stres" denir. Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, ağrı, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler (Young ve Woodside 2001, Cherubini ve ark 2005).

Oksidatif hasar serbest radikallerin oluşturduğu reaksiyonlardan sonra oluştuğu gibi psikolojik stres sonucu salgılanan katekolaminler de otooksidasyonunun serbest radikal üretimini başlatarak kardiyak disfonksiyona ve vücutta başka oksidatif hasarlara neden olmaktadır (Singal ve ark 1983, Wang ve ark 2007).

1.5.2. Antioksidanlar

Serbest radikallerle reaksiyona girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini çok hızlı bir şekilde önleyen maddeler antioksidanlar olarak tanımlanır. Bir şekilde oluşan herhangi bir radikal ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküllere ve hücresel yapılara saldırmasının önlenmesi antioksidan savunma sisteminin işidir (Chapman ve ark 1992).

Organizmada antioksidanlar ile serbest radikaller arasında bir denge vardır ve bu dengeye "oksidatif denge" denir. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya

da kaldırılma hızında bir azalma bu dengenin bozulmasına neden olur. "Oksidatif stres" olarak adlandırılan bu durum özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (Altan ve ark 2006).

Antioksidan savunma sistemleri şu şekilde sınıflandırılabilir;

A) Enzimatik Antioksidanlar

1) Süperoksit Dismutaz
2) Katalaz
3) Selenyum bağımlı Glutatyon Perosidaz
4) Glutatyon -S- Transferaz
5) Glutatyon Redüktaz
6) Sitokrom Oksidaz
7) Glukoz -6-Fosfat Dehidrojenaz
8) UDP-Glukronil Transferaz
9) Fosfoglukonat Dehidrojenaz
10) Epoksit Hidrolaz
11) NADPH-Kinon Hidrolaz
12) Sulfonil Transferaz

B) Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

1) Vitamin C
2) Vitamin A
3) Vitamin E
4) Flavinoidler

5) Melatonin

6) Albumin

7) Koenzim $Q_{]0}$

8) Ürik asit

9) Haptoglobulin

10) Sistein

11) Seruloplazmin

12) Transferrin ve Laktoferrin

13) Ferritin

14) Oksipurinol

15) Bilirubin

16) Mannitol

17) Lipoik asit

18) Hemopeksin

Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir.

Antioksidan savunma sistemi başlıca iki şekilde yürür;

A. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi

- Toplayıcı (scavenging) etki: Reaktif oksijen türlerini (ROT) etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme. (Ör: Enzimler)

- Bastırıcı (quencher) etki: ROT' leri ile etkileşip onlara bir proton ekleyip aktivite kaybına neden olma.

- Onarıcı (repair) etki.

• Zincir kırıcı (chain breaking) etki: ROT' lerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (Ör: Hemoglobin, seruloplazmin, mineraller) (Winston 1991, Murray ve ark 1993, Hermes-Lima ve ark 1998).

B. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi

- Başlatıcı reaktif türevlerini uzaklaştırıcı etki,
- Oksijeni uzaklaştırıcı ve konsantrasyonunu azaltıcı etki,
- Katalitik metal iyonlarını uzaklaştıncı etki.

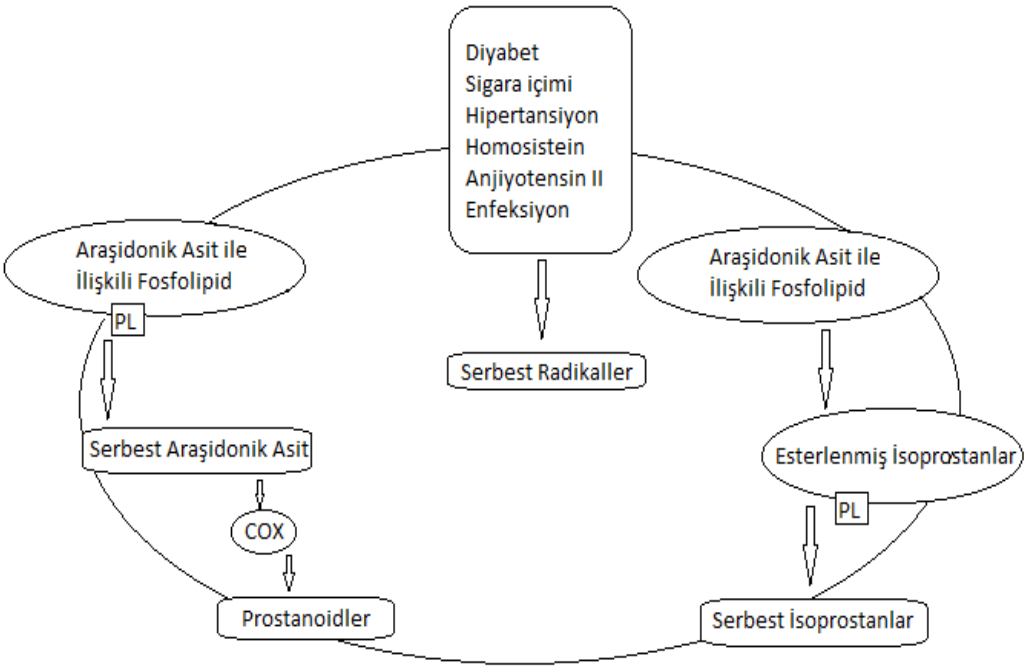
1.6. İsoprostanlar

1.6.1. Tanım

8-iso-PGF2α, hücre membranları ve lipoproteinlerin fosfolipidlerinde bulunan araşidonik aside oksidatif hasarın (serbest radikal) etkisiyle açığa çıkan prostaglandin analoğudur (Morrow ve ark 1990, Taber ve ark 1997).

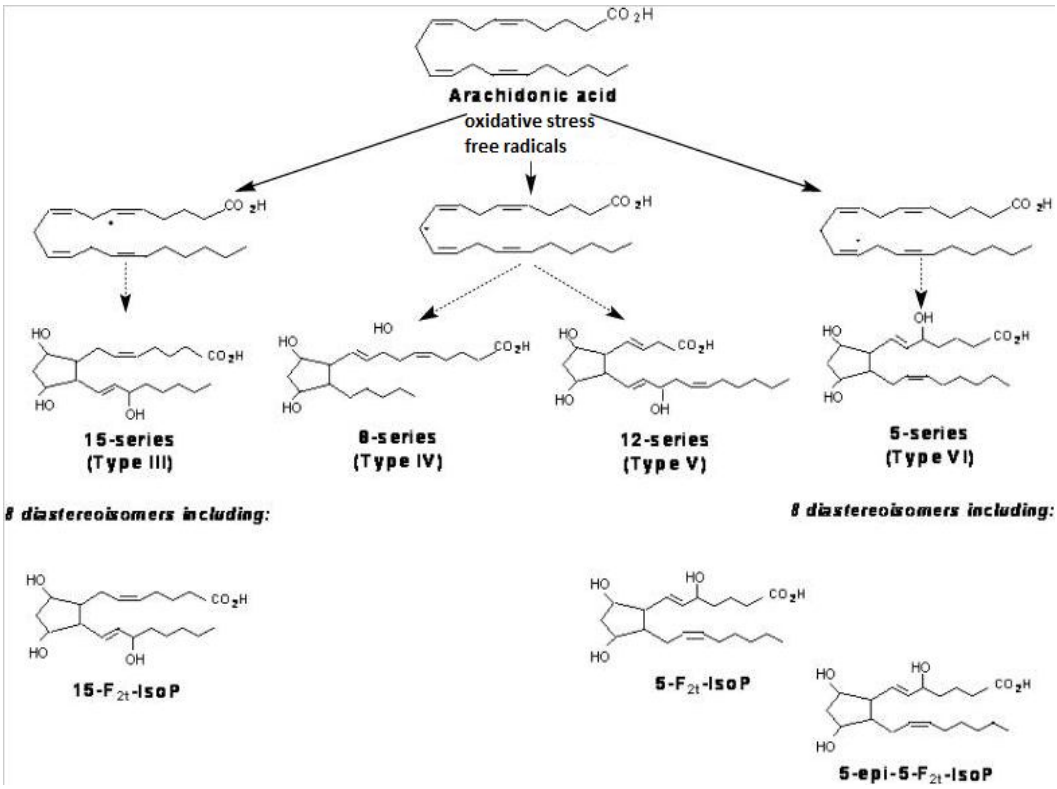
1.6.2. Sentezi

F_2-isoprostanların üretilebilmesi için araşidonik asitten, hidrojen ayrılması, araşidonil radikal oluşumu, moleküler oksijen eklenmesi ve ikinci bir oksijen molekülü eklenmesini takiben çift halkalı endoperoksit oluşumu için endosiklizasyon olması gerekmektedir (Niki ve Yoshida 2005, Milne ve ark 2008). Bu sürecin sonunda ise unstabil prostaglandin H_2 (PGH_2) benzeri stereoizomer oluşur (Morrow ve ark 1990, Taber ve ark 1997). COX-1 ve COX-2 bağımlı yol üzerinden trombositlerde ve monositlerde düşük miktarda isoprostan oluşumu gösterilmiş olmasına rağmen, isoprostan oluşumunun büyük kısmı COX aktivitesinden bağımsız olarak non-enzimatik olarak ortaya çıkar. Bu, preoksidan bileşiklerin verilmesi durumunda belirgin artmış 8-iso-PGF2α oluşumunun eşlik ettiği, nonselektif veya COX-2 selektif inhibitörlerin etkilemediği deneysel modellerde gösterilmiştir (Şekil 1.7) (Kadiiska ve ark 2005a, Kadiiska ve ark 2005b).



Şekil 1.7. İsoprostanların çoğunlukla COX aktivitesine bağımlı ve serbest radikallerin katalize ettiği sentezi (Karaoğlan 2009)

Karbon 7 (C7), C10 ve C13 üzerine radikal saldırısının bir sonucu olarak 8-iso-PGF2α' nın dört büyük sınıfı meydana gelmiştir (Şekil 1.8). Seri 5 (tip VI) F_2-isoprostanlar, C7 üzerine serbest radikal atağından türetilmiştir. Seri 8 (tip IV) ve Seri 12 (tip V), C10 üzerine serbest radikal atağından sonuçlanır. Seri 15 (tip III) ise C13 üzerine serbest radikal atağından türetilmiştir. Siklopentan halkası üzerindeki hidroksil grubu sekiz farklı konfigürasyonda düzenlenebildiği için, her bir sınıf 16 diasteroizomerden oluşur. Araşidonik asidin peroksidasyonu sırasında, toplamda 64 8-iso-PGF2α izomeri oluşabilir (Niki ve Yoshida 2005, Milne ve ark 2008). Bunlardan en çok dikkat çeken tam zıt biyolojik aktivitelere sahip olan 8-iso-PGF2α (15-F2α-isoprostan olarak da bilinir) olmuştur (Morrow ve ark 1992, Khasawneh ve ark 2008). Dolaşan 8-iso-PGF2α temel olarak in situ fosfolipidlere bağlı olarak bulunur ve fosfolipaz A2 etkisiyle serbest kalır. Şekil 1.8, araşidonik asidin non-enzimatik peroksidasyonu sırasında farklı 8-iso-PGF2α familyalarının üretim yollarını göstermektedir (Joy ve Cowley 2007).



Şekil 1.8. Farklı isoprostanların araşidonik asitin oksidasyonu ile oluşumu (Kaviarasan ve ark 2009)

1.7. Oksidatif Stres ve 8-isoprostanlar

Artmış oksidatif stresin, aterotromboz, kanser ve nörodejenerasyon gibi ciddi hastalık süreçlerinde temel rol oynadığı düşünülmektedir (Stocker ve Keaney JF 2004). Glukoz, protein ve lipid gibi birçok oksidasyon ürününün, oksidan stresin hücre fonksiyonu üzerindeki zararlı etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir (Pratico 2004). Geçtiğimiz yıllarda, isoprostanların plazma veya üriner düzeylerinin in vivo lipid peroksidasyonunun gerçekçi ve sensitif belirteçleri olduğunu savunmaktaydı. Dolaşımdaki 8-iso-PGF2α konsantrasyonlarıın, metabolizma ve salınımdan ziyade büyük ölçüde üretime bağlı olduğu ve in vivo oksidan stres derecesinin gerçek bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (Roberts ve Morrow 2000).

Morrow ve ark (1990) yaptıkları çalışmada yeni bir PGF_2 benzeri bileşik serisinin (F2-isoprostanlar) PGD_2 izomerizasyonu ve siklooksijenaz yolundan bağımsız şekillendiğini keşfettiklerini rapor etmişlerdir. F2-isoprostanların, araşidonik asidin serbest radikal etkisiyle oksidasyonu sonucu oluştuğunu öne

sürdüler. 8-iso-PGF2α' ın, oksidatif stresin yeni bir belirteci olarak ortaya çıkmasına öncülük eden olaylar Çizelge 1.4' de gösterilmiştir

Çizelge 1.4. 8-iso-PGF2α' ın oksidatif stresin yeni bir belirteci olarak ortaya çıkmasına öncülük eden olaylar

1975: Prostaglandin metabolitlerinin insan idrarında belirlenmesi.
1988: İnsan plazma ve idrarında PGD2 metabolizmasından PGF2 isomerlerinin derivasyonunun keşfi.
1990: İnvivo yeni prostaglandin serilerinin serbest radikal katalize oluşumu mekanizmasının öne sürülmesi.
1991: F2-isoprostanların oksidatif stres markerı olarak ölçülmesi.
1992: CCl4' ün indüklediği hepatotoksisitede F2-isoprostanlarm oluşumu ve F2-isoprostanların fosfolipidlerde in situ oluşum bulgusu.
1993: Vasküler düz kas hücrelerinin üzerinde F2-isoprostan reseptörlerinin bulunması. Hepatorenal Sendrom' da F2-isoprostanların belirgin artmış düzeylerde ölçümü. İnsan idrarında F2-isoprostan metabolitlerinin tanımlanması.
1994: LDL' nin peroksinitrite maruz kalması sırasında F2-isoprostan oluşumunun ölçülmesi. Doğal LDL' de F2-isoprostanların tespiti.
1995: Sigara içenlerde F2-isoprostan düzeylerinin artmış olarak bulunması.F2-isoprostanların analizi için yeni bir GC-MS denemesi. Tip 2 diyabetiklerde artmış 8-epi-PGF2α düzeylerinin ölçümü. Üriner 8-epi-PGF2α' nın immünolojik karakterizasyonu. İnsan trombositleri tarafından 8-epi-PGF2α oluşturulmasına dair bulgular.
1996: Kronik sigara içicilerde oksidan stresin modülasyonu. İnsan monositleri tarafından oluşturulmuş F2-isoprostanların ölçümü.

1.8. Ligasyon Yöntemleri

Sabit ortodontik tedavide ligasyon yöntemleri çok önemlidir. Çünkü diş hareketi elde edebilmek için ark tellerinin dişlere braketler vasıtasıyla kuvvet uygulaması gerekmektedir. Uygulanacak olan bu kuvvet de kullanılan ligasyon yöntemiyle doğrudan alakalıdır. Ortodontistler bu yüzden farklı avantaj ve dezavantajlara sahip farklı ligasyon yöntemleri kullanmaktadırlar. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlarını üç grupta sınıflandırabiliriz;

1. Paslanmaz çelik ligatürler
2. Elastomerik ligatürler
3. Klips veya kayarak açılıp kapanan kapakçık ihtiva eden (Self-ligating) braketler.

1.8.1. Paslanmaz Çelik Ligatürler

Paslanmaz çelik ligatürler sağlam, ucuz, deformasyona dayanıklı olması, ark teline sıkı ya da gevşek bağlanıyor olabilmesi gibi birçok özelliğiyle günümüzde ortodonti kliniklerinde halen en çok tercih edilen ligasyon yöntemidir. Paslanmaz çelik ligatürler; braketin ark teline tam ve uzaktan bağlanabilmesine izin verir (Vaughan 1995). Ayrıca tedavi esnasında kuvvet kaybına karşı dayanıklıdırlar (Taloumis ve ark 1997). Bunun yanısıra metal ligatürlerde elastomerik ligatürlere göre daha az sürtünme meydana gelmektedir (Saunders ve Kusy 1994).

Her ligasyon yönteminin avantajları olduğu gibi dezavanjları da vardır. Paslanmaz çelik ligatürlerin dezavantajları ise hızlı ve rahat uygulanamamasıdır. Kullanımı elastik ligatürlere göre daha yavaştır (Shivapuja ve Berger 1994). İki ark telini çıkartıp tekrar yenisini takmak için fazladan 12 dk gerekmektedir.

1.8.2. Elastomerik Ligatürler

Elastomerik ligatürler ilk icat edildiği 1970' li yıllardan bu güne kadar paslanmaz çelik ligatürlerin en büyük dezavantajı olan zaman kaybına karşı ortodontistlere zaman kazandırabilmesi yönüyle yaygın bir şekilde tercih sebebi olmuştur.

Elastomerik ligatürlerin hızlı olması avantajına rağmen ark telinin kuvvetini yeterli miktarda braket ve dolayısıyla hareket edecek dişe iletememesinden ötürü metal ligatürler kadar yaygın değildirler (Hain ve ark 2006). Bu dezavantajı ortadan kaldırabilmek için ortodontistler elastomerik ligatürü 8 şeklinde ligatürleme yöntemini kullanmaktadırlar, fakat bu yöntem her ne kadar elastomerik ligatürün kuvvetini arttırmış olsa da daha fazla sürtünme direnci oluşmaktadır (Vaughan ve ark 1995). Elastomerik ligatürler uzun süre yenilenmeden ağızda bırakılırsa kuvvet kaybına uğramakla birlikte bakteri retansiyonununa sebep olmakla ağız hijyenini olumsuz yönde etkilemektedir (Taloumis ve ark 1997).

1.8.3. Self-ligating Braketler

Konvansiyonel ligatürleme metodlarının dezavantajları ortodontistleri yeni ve daha avantajlı bir ligasyon yöntemi araştırmaya yönlendirmiştir. Bu arayışın neticesi olarak self-ligating braketler geliştirilmiştir.

Ortodonti tarihinin ilk yıllarından beri hekimler bir ark telinin tüpten geçirilmesinin brakete bağlamasından daha avantajlı olduğunu düşünmüşlerdir. İlk tüp sistemlerden biri olan twin-wire cap ve channel apareyleri günümüz self-ligating braketlerine ışık tutmuştur. Kapakları yerleştirmede zorluklar, uzay çağı tellerin, preadjuste slotların ve modern mekaniklerin olmayışı bu apareylerin o zamanki dezavantajlarıydı. 1966 yılında Unitek firması bugünkü anlamda self-ligating olmayan fakat tasarımını yansıtan Snap Ring apareyini piyasaya sunmuştur. Önceki sistemlerin dezavantajıyla birlikte büyük kaidesi de sorun oluşturmuştur. 1960' ların sonlarında Ormco firması Edgelock braketleri tanıtmıştır. Bu braketler ilk tüp tipi self-ligating braketler olarak tanımlandı. Bu apareyler oldukça kullanışlıydı ve açılıp kapanması kolaydı, fakat aynı dönemlerde straight wire apareylerinin piyasaya çıkması büyük bir talihsizlikti. Bu alandaki bir diğer büyük yenilik Speed braketler oldu. Bu braketler konvansiyonel braketlere göre tel değişimi sırasında %25 vakit kazandırıyordu. Self-ligating braketlerin gelişimi 1995' den sonra hız kazandı ve aktif ve pasif braketler tanıtıldı. Self-ligating braketlerin gelişmesine eş zamanlı olarak uzay çağı yüksek kapasiteli nikel-titanium teller tanıtıldı. Bu gelişmenin hafif ve sürekli kuvvetlerin oluşmasını sağladığı görülmesine rağmen tam olarak anlaşılması zaman aldı. Ligatür teli ve rondel ile ark telinin bağlanması uzay çağı tellerden tam kapasite faydalanmasını engellemekteydi, çünkü binding ve sürtünme oluşturmaktaydılar. Aktif self-ligating braketler bu konuda önemli bir gelişme sağlasa da hala tedavinin birçok fazında braketler tel yüzeyine basınç uygulamakta ve telin özgürlüğünü kısıtlamaktadır. Tedavinin en iyi şekilde sonuçlanması için pasif self-ligating braketlere ve dikkatli tel seçimine ihtiyaç vardır. Tel değişimlerinde zamanlamaya dikkat edilmeli, telin maksimum düzeyde çalışabilmesi için tele zaman verilmelidir. Damon sistem periodonsiyumdaki kan akımı ve hücresel aktiviteye zarar vermeden optimal kuvveti sağlamakta ve bütün bu ihtiyaçlara cevap vermektedir.

Damon' a göre kendi sabit braket sistemi diğer sistemlere göre daha üstündür. Çünkü hem düşük sürtünmeli braketler hem de süper elastik nikel-titanyum tellerle olan pasif ilişki sayesinde düşük ama etkin kuvvetler uygulayarak daha hızlı bir diş hareketi sağlamakla birlikte hastalarda daha az ağrıya sebep olmaktadır (Damon 1998). Pringle ve ark (2009) yaptıkları çalışmada konvansiyonel braket sistemleri ile damon braketlerini hasta konforu ve tedavi etkinliği açısından karşılaştırmış ve konvansiyonel braketlerin daha az hasta konforu sağladığı sonucuna ulaşmışlardır. Araştırmacılara göre damon braketlerinin daha az ağrıya sebep olması ark tellerinin brakete pasif bağlanmasından kaynaklanmaktadır.

2. BİREYLER VE YÖNTEM

2.1. Bireyler

Araştırma gruplarındaki hastalar, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı kliniğine tedavi için başvurmuş ve yaşları 11,2 ile 17,9 arasında değişen ve bu çalışma için ailesi ve kendisi istekli olan olgulardan oluşturulmuştur. Çalışmaya başlamadan önce 2013/23 sayılı ve 11.04.2013 tarihli Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan Etik Kurul Onayı alınmıştır (Bkz. EK-A). Hasta ve hasta yakınları rutin sabit ortodontik tedavilerinin ilk üç haftasında meydana gelen ağrılarının kontrolu için bu süre zarfında toplam 5 defa tükürük örneği alınacağı ve ayrıca OHIP-14 anketinin ve 100mm-visual analogue scale (VAS) ve verbal rating scale–4 (VRS-4) skalalarının doldurtulacağı hakkında bilgilendirilerek onamları alınmış ve çalışmaya dâhil edilmişlerdir (Bkz. EK-B).

Bu çalışmada örnek sayısının belirlenmesinde güç analizi; G*Power (Ver. 3.0.10, Franz Faul Universitat, Kiel, Almanya) programı kullanılarak yapıldı. Buna göre gruplar 1:1 oranında 0,40 etki alanında ve α=0,05 anlamlık düzeyinde bir gruptaki örnek sayısı 18, toplam 36 hasta olduğunda %85' den fazla güce sahip olduğu (gerçek güç: 0,8530) tespit edilmiştir. Bunun için çalışmaya 18 adet konvansiyonel braketlerle ve 18 adet self-ligating braketlerle rutin tedavileri yapılacak olan toplam 36 birey dahil edilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı kliniğinde sabit ortodontik tedavi görmek için başvurmuş olmak,
2. İskeletsel ve dental sınıf I ilişkiye sahip olmak,
3. 11-18 yaş aralığında olmak,
4. Daimi dentisyonda olmak,
5. Hafif yada orta derecede dental çapraşıklığın bulunması (<5 mm),
6. Hastanın daha önce ortodontik tedavi görmemiş olması,
7. Ağız hijyeninin iyi olması,
8. Diş eksikliği bulunmaması.

Çalışmaya hastaların dahil edilmeme kriterleri ise;

1. Oral ya da sistemik rahatsızlığının olması,
2. Karma dentisyon döneminde olması,
3. İleri derecede dental çapraşıklığının olması (>5 mm),
4. Tel ve braketler dışında başka bir ortodontik aparey kullanma ihtiyacının olması,
5. Hastanın antidepresan ilaç kullanıyor olması,
6. Hastanın daha önce ortodontik tedavi görmüş olması,

şeklinde belirlenmiştir. Çalışmaya dâhil olan tüm bireylere örneklerin alınacağı süre içerisinde herhangi bir ağrı kesici kullanmamaları gerektiği söylenmiştir.

Bu çalışmada her biri 18 bireyi kapsayan 2 gruptan birinci gruptaki (konvansiyonel grup) bireylerin tüm dişlerine 0,022 inç slotlu konvansiyonel metal pretork braketler (Dentaurum equilibrium® 2, Dentaurum, Pforzheim, Almanya), ikinci gruptaki (self-ligating grup) bireylerin tüm dişlerine 0,022 inç slotlu kapaklı metal braketler (Damon-3MX, Ormco, Orange, Kaliforniya, ABD) uygulanmıştır. Konvansiyonel braket uygulanan hastalarda elastik ligatür kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin katılacağı grup rastgele belirlenmiş olup çapraşıklık miktarının belirlenebilmesi için irregülarite indeksi (Little 1975) yapılmıştır. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları Çizelge 2.1.' de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Tedavi gruplarının dağılımı

	Self-Ligating Grup				**Konvansiyonel Grup**				**Toplam**			
	N	**Yaş**			**N**	**Yaş**			**N**	**Yaş**		
		Ort.	**SD**	**Min-Max**		**Ort.**	**SD**	**Min-Max**		**Ort.**	**SD**	**Min-Max**
Kız	10	14,6	1,4	11,6-17	8	13,9	1,9	11,6-17,9	18	14,3	1,7	11,6-17,9
Erkek	8	14,4	2,2	11,2-17,3	10	13,7	1,3	12,2-17,2	18	14	1,7	11,2-17,3
Toplam	18	14,5	1,7	11,2-17,3	18	13,8	1,7	11,6-17,9	36	14,1	1,7	11,2-17,9

2.2. Yöntem

Tüm bireylerden tükürük örnekleri alınmış, hayat kalitesini ve ağrıyı ölçen OHIP-14 anketi ile ağrı algısının değerlendirilmesi için 100mm-VAS ve VRS-4 skalaları doldurtulmuştur. Örnek alım zamanları aşağıdaki gibidir;

1. Hastanın kayıtlarının alındığı gün (T0)
2. Hasta kayıtlarının alındığından bir hafta sonra braketlerinin yerleştirildiği fakat kuvvet uygulanmaya başlanmadığı (ark tellerinin takılmadığı) gün (T1)
3. Braketlerin yerleştirilmesinden bir hafta sonra dişlere ortodontik kuvvet uygulanmaya başlandığı (ark tellerinin takıldığı) gün (T2)
4. Dişlere kuvvet uygulanmaya başlanmasından 24 saat sonra (T3)
5. Dişlere kuvvet uygulanmaya başlanmasından bir hafta sonra (T4).

Tükürük örnekleri T0-T1-T2-T3-T4 olmak üzere 5 farklı zamanda alınmış, OHIP-14 ve VAS-VRS-4 değerlendirmeleri ise T1-T2-T3-T4 olmak üzere 4 farklı zamanda yapılmıştır.

2.2.1. Tükürük Örneklerinin Alınması

Tükürük örnekleri alınması için hastalara 1,5 ml hacimli, 18000 rpm' e dayanıklı, sızdırmaz kapaklı, konik dipli, polipropilen ependorf tüpü verilmiştir (Resim 2.1). Tükürükler uyarılmamış tükürük yöntemiyle alınmıştır. Yani dil ve yanak hareketlerinin yardımıyla ya da sakız çiğneyerek elde edilen tükürük kullanılmamıştır. Tükürük örnekleri alınırken diş fırçalamadan en az 30 dk geçmiş olmasına dikkat edilmiştir. Tükürük örnekleri alınmadan önce hastalara 30 sn boyunca 15 ml distile su ile ağzını çalkalaması söylenmiş ve hasta 2 dk dinlendirildikten sonra tükürük örneği toplamaya başlanmıştır. Tükürük örneklerini içeren ependorf tüpler analizler yapılana dek -80^{o}C' de bekletilmiştir.



Şekil 2.1. Polipropilen Ependorf Tüpü

Hastalara T0 zamanında fotoğraf ve röntgen kayıtlarının alımından sonra herhangi bir tedavi yapılmadan verilen ependorf tüplerini 1,5 ml sınırına kadar tükürük sıvısıyla doldurmaları gerektiği söylenmiştir. T0 zamanından bir hafta sonra T1 zamanında hastaların üst braketleri yapıştırılmıştır ve tekrar tükürük örnekleri alınmıştır. Tükürük örnekleri alındıktan sonra ise OHIP-14 yaşam kalitesi anketi ve VAS ve VRS-4 ağrı skalaları doldurtulmuştur. Braketler yapıştırıldığında hastaların dudaklarının ve yanaklarının intraoral yüzeylerinde yara oluşumuna bağlı olarak ağrı oluşacağı için herhangi bir ortodontik kuvvet uygulanmadan hastalar ortodontik kuvvet uygulanması için bir hafta sonrasına tekrar çağırılmıştır. Hastalar T2 zamanında geldiklerinde bir hafta içerisinde hastaların hissettikleri ağrıyı ve yaşam kalitesi değişimini değerlendirmek için yine aynı anketler doldurtulmuş ve 3. tükürük örneği alınmıştır. Aynı seansta hastalara ortodontik kuvvet uygulanmasına başlanması için 0,014″ Nikel Titanyum (Ni-Ti) teller takılmıştır. Ortodontik kuvvet uygulanmaya başlanmasından 24 saat sonra (T3) 4. tükürük örnekleri alınmış ve aynı anketler doldurtulmuştur. Son olarak kuvvet uygulanmaya başlanmasından bir hafta sonra (T4) tükürük örnekleri alınmış ve anketler doldurtulmuştur.

2.2.2. OHIP-14 Anketi ile Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastalarda braketlerin ilk yerleştirildiği andan itibaren kuvvet uygulanmasından bir hafta sonrasına kadar olan süreçte sabit ortodontik tedavinin yaşam kalitelerini ne kadar etkilediği değerlendirilebilmesi için Türkçe adaptasyon geçerliliği literatürde daha önce rapor edilmiş olan (Mumcu 2006) OHIP-14 anketi (Çizelge 2.2) T1-T2-T3-T4 zamanlarında olmak üzere toplam 4 defa doldurtulmuştur. Anketi hasta velilerinin değil direkt olarak hastaların kendilerinin doldurması gerekliliği vurgulanmıştır. OHIP-14 hastanın ağrı algısını; ağrı, oral fonksiyon ve genel aktivite şeklinde üç ana başlık altında değerlendirmektedir. Bu ankete göre problemler çok sık, oldukça sık, bazen, hemen hemen hiç ve hiç olarak belirtilmiştir. Hastalara problemin seviyesine göre bu seçeneklerden birini tercih etmesi istenmiştir. Eğer hastalar henüz sorudaki problemi tecrübe etmemişlerse onlara bilmiyorum yanıtını işaretlemeleri söylenmiştir.

Çizelge 2.2. OHIP–14 Anketi

	Çok Sık	Oldukça Sık	Bazen	Hemen hemen hiç	Hiç	Bilmiyorum
1. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden kelimelerin telaffuzunda güçlük çektiniz mi?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
2. Dişlerinin, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden tat alma duyunuzun bozulduğunu hissettiniz mi?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
3. Ağzınızda ağrı hissettiniz mi?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
4. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden herhangi bir yiyeceği yemekte problem yaşadınız mı?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**

Çizelge 2.2. OHIP–14 Anketi (devamı)

5. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden güven problemi yaşadınız mı?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
6. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden gerginlik yaşadınız mı?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
7. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden beslenmenizde yetersizlik yaşadığınız oldu mu?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
8. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden yemek yemeye ara vermek zorunda kaldınız mı?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
9. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden kendinizi rahat hissetmekte zorlandınız mı?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
10. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden kendinizi zor durumda/mahcup hissettiğiniz oldu mu?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
11. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden diğer insanlara karşı sinirli/ alıngan olduğunuz oldu mu?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
12. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden günlük işlerinizi yapmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
13. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden genel olarak hayatınızı daha az memnun edici bulduğunuz oldu mu?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**

Çizelge 2.2. OHIP–14 Anketi (devamı)

14. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden tamamen iş göremez oldunuz mu?	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**

2.2.3. Ağrının Algısının Değerlendirilmesi

Hastalarda yaşam kalitesinin değişiminin yanı sıra sabit ortodontinin başlangıç aşamasında ne kadar ağrı oluşturduğunun değerlendirilebilmesi için 100-mm VAS ve VRS-4 skalaları T1-T2-T3-T4 zamanlarında doldurtulmuştur. VRS-4 skalası 4 seviyeli puanlama sistemi ile ağrı şiddetini değerlendirmektedir. VRS-4 skalasına göre;

- 0: ağrı yok
- 1: hafif ağrı
- 2: orta şiddetli ağrı
- 3: şiddetli ağrı
- 4: dayanılmaz ağrıdır.

VAS skalası ise ağrıyı 0’ dan 100’ e kadar oluşan bir aralıkta değerlendirmektedir. Hastalar hissettikleri ağrı miktarını skaladaki 0-100 arası herhangi bir dilimde belirtmeleri gerektiği söylenmiştir. “0” ağrı yok durumunu ifade ederken, “100” en şiddetli/dayanılmaz ağrıyı göstermektedir.

T1 zamanında hastalara gün içerisinde yapılan işlemle ilgili maksimum ağrı miktarlarını değerlendirmeleri söylenirken (Çizelge 2.3) T3 zamanında son 24 saat içerisindeki (Çizelge 2.4) T2 ve T4 zamanında ise son bir hafta içindeki (Çizelge 2.5) hissettikleri maksimum ağrıyı VAS ve VRS-4 skalalarıyla değerlendirmeleri istenmiştir.

Çizelge 2.3. T1 zamanında kullanılan VAS ve VRS-4 skalaları

Bugün dişlerinizle ilgili yapılan işlemlerden sonra **en şiddetli ağrınızı** nasıl tanımlarsınız?

Ağrınızı 0' dan (ağrı yok) 4' e (dayanılmaz ağrı) kadar nasıl tanımlarsınız?

☐ Ağrı yok (0 puan) ☐ Hafif ağrı (1 puan) ☐ Orta şiddette ağrı (2 puan)

☐ Şiddetli ağrı (3 puan) ☐ Dayanılmaz ağrı (4 puan)

Bugün dişlerinizle ilgili yapılan işlemlerden sonra **en şiddetli ağrınızı** nasıl tanımlarsınız?

0' dan (etkilemedi) 100' e (en çok etkilenen durum) kadar olan aralıkta işaretleyiniz?



0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Çizelge 2.4. T3 zamanında kullanılan VAS ve VRS-4 skalaları

Son 24 saat içinde **en şiddetli ağrınızı** nasıl tanımlarsınız?

Ağrınızı 0' dan (ağrı yok) 4' e (dayanılmaz ağrı) kadar nasıl tanımlarsınız?

☐ Ağrı yok (0 puan) ☐ Hafif ağrı (1 puan) ☐ Orta şiddette ağrı (2 puan)

☐ Şiddetli ağrı (3 puan) ☐ Dayanılmaz ağrı (4 puan)

Son 24 saat içinde **en şiddetli ağrınızı** nasıl tanımlarsınız?

0' dan (etkilemedi) 100' e (en çok etkilenen durum) kadar olan aralıkta işaretleyiniz?



0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Çizelge 2.5. T2 ve T4 zamanında kullanılan VAS ve VRS skalaları

Son 1 hafta içinde **en şiddetli ağrınızı** nasıl tanımlarsınız?

Ağrınızı 0' dan (ağrı yok) 4' e (dayanılmaz ağrı) kadar nasıl tanımlarsınız?

☐ Ağrı yok (0 puan) ☐ Hafif ağrı (1 puan) ☐ Orta şiddette ağrı (2 puan)

☐ Şiddetli ağrı (3 puan) ☐ Dayanılmaz ağrı (4 puan)

Son 1 hafta içinde **en şiddetli ağrınızı** nasıl tanımlarsınız?

0' dan (etkilemedi) 100' e (en çok etkilenen durum) kadar olan aralıkta işaretleyiniz?



0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

2.3. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF2α) Ölçümü

İnsan tükrük numunesindeki PGF2α düzeyi, çift antikorlu sandviç Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışan Cusabio (Cusabio Biotech, Wuhan, China) marka ticari kitler kullanılarak (Lot numarası; S11060982) ölçüldü.

Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; Liyofilize stok standart 1 mL' lik sample dilüent kullanılarak çözüldü. Standartlar (kalibratörler), 100 pg/mL' lik PGF2α konsantrasyonuna sahip stok standart ve sample dilüent kullanılarak seri dilüsyonla 8 seviyeli olacak şekilde manuel olarak hazırlandı. İnsan tükrük numuneleri ise sample dilüent ile 1/10 oranında dilüe edildi. PGF2α monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standartlardan ve dilüe edilmiş insan tükrük numunelerinden 100' er mikrolitre eklenip üzeri kapatılarak 37^0C' lik inkübatörde 2 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda tüm kuyucukların içeriği yıkama yapılmadan aspire edilerek uzaklaştırıldı. Tüm kuyucuklara 100' er mikrolitre antikor (Biotin-antibody) eklenip üzeri kapatılarak 37^0C' lik inkübatörde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda her kuyucuk, ELISA yıkayıcısı aracılığı ile 3' er kez ve 200' er mikrolitrelik yıkama tamponu kullanılarak yıkandı. Yıkama

sonunda tüm kuyucuklara 100' er mikrolitre enzim (HRP-avidin) eklenip üzeri kapatılarak 37^0C' lik inkübatörde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda her kuyucuk 5' er kez ve 200' er mikrolitrelik yıkama tamponu kullanılarak yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 90' ar mikrolitre substrat (TMB-substrate) eklenip üzeri kapatılarak 37^0C' lik inkübatörde 15-30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50' şer mikrolitre asidik karakterdeki stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı (optik dansitesi), yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar, PGF2α konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart PGF2α konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak tükrük numunelerinin PGF2α konsantrasyonları pg/mL cinsinden hesaplandı. Buradan elde edilen sonuçlar ise dilüsyon oranımız olan 10 ile çarpılarak gerçek sonuçlar elde edildi.

2.4. 8-İsoprostan (8-İso-PGF2α) Ölçümü

İnsan tükrük numunesindeki 8-İso-PGF2α düzeyi, çift antikorlu sandviç ELISA yöntemi ile çalışan Cusabio (Cusabio Biotech, Wuhan, China) marka ticari kitler kullanılarak (Lot numarası; S24060981) ölçüldü.

Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; Liyofilize stok standart 1 mL' lik sample dilüent kullanılarak çözüldü. Standartlar, 5000 pg/mL' lik 8-İso-PGF2α konsantrasyonuna sahip stok standart ve sample dilüent kullanılarak seri dilüsyonla 8 seviyeli olacak şekilde manuel olarak hazırlandı. İnsan tükrük numunelerine ise herhangi bir dilüsyon yapılmadı. 8-İso-PGF2α monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standartlardan ve insan tükrük numunelerinden 100' er mikrolitre eklenip üzeri kapatılarak 37^0C' lik inkübatörde 2 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda tüm kuyucukların içeriği yıkama yapılmadan aspire edilerek uzaklaştırıldı. Tüm kuyucuklara 100' er mikrolitre antikor (Biotin-antibody) eklenip üzeri kapatılarak 37^0C' lik inkübatörde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda her kuyucuk, ELISA yıkayıcısı aracılığı ile 3' er kez ve 200' er mikrolitrelik yıkama tamponu kullanılarak yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 100' er mikrolitre enzim (HRP-avidin) eklenip üzeri kapatılarak 37^0C' lik inkübatörde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda her kuyucuk 5' er kez ve 200' er mikrolitrelik yıkama

tamponu kullanılarak yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 90' ar mikrolitre substrat (TMB-substrate) eklenip üzeri kapatılarak 37^0C' lik inkübatörde 15-30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50' şer mikrolitre asidik karakterdeki stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar, 8-İso-PGF2α konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart 8-İso-PGF2α konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak tükrük numunelerinin 8-İso-PGF2α konsantrasyonları pg/mL cinsinden hesaplandı.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarına Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiştir. Bu testin sonuçlarına göre değişkenlerin çoğu normal dağılım göstermemektedir. Bu nedenle istatistiksel analizlerde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır.

Grup içinde zamana göre değişimi incelenirken k-bağımlı grup karşılaştırması için Freidman testi kullanılmış ve ilgili ki-kare ve p değerleri çizelgelerde verilmiştir. Grup içinde zamana bağlı anlamlı değişim bulunması halinde 2-bağımlı grup karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile yapılmıştır ve 0,05 düzeyi kriter alınarak farklılıklar harflendirme yöntemiyle gösterilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda her periyotta 2-bağımsız grup karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İlgili Z ve p değerleri çizelgelerde verilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki normal dağılan verilerde Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak belirlenmiştir. Korelasyon katsayısının gücü aşağıdaki tanımlamalara göre belirlenmiştir (Akgül 2003);

0,00-0,25	Çok zayıf
0,26-0,49	Zayıf
0,50-0,60	Kısmi (orta)
0,60-0,90	Kuvvetli
0,90-1,00	Çok kuvvetli

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi, Windows ortamında SPSS istatistik paket programı (SPSS Inc. Version 17.0) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı' na başvurmuş 36 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yarısının tedavisinde self-ligating braketleri kullanılmış ve diğer yarısında ise konvansiyonel braketler kullanılmıştır. Hastaların çapraşıklık miktarının belirlenebilmesi için irregülarite indeksi (Little 1975) yapılmıştır. Buna göre self-ligating grubunda üst çenede ortalama 2,87 ± 2,48 mm, alt çenede ise ortalama 2,56 ± 1,92 mm yer darlığı bulunmaktadır. Konvansiyonel grupta ise üst çenede 3,12 ± 1,47 mm, alt çenede 2,22 ± 2,31 mm yer darlığı bulunmaktadır. Tüm bireylerden kliniğimize ilk başvurduğu gün (T0), bir hafta sonra braketlerinin yerleştirildiği fakat kuvvet uygulanmaya başlanmadığı (ark tellerinin takılmadığı) gün (T1), braketlerin yerleştirilmesinden bir hafta sonra dişlere ortodontik kuvvet uygulanmaya başlandığı (ark tellerinin takıldığı) gün (T2), dişlere kuvvet uygulanmaya başlanmasından 24 saat sonra (T3), dişlere kuvvet uygulanmaya başlanmasından bir hafta sonra (T4) olmak üzere 5 farklı periyotta tükürük örnekleri alınmıştır. Ayrıca T1-T2-T3-T4 zamanlarında da hayat kalitesini ve ağrıyı ölçen OHIP-14 anketi ile ağrı algısının değerlendirilmesi için VAS ve VRS-4 skalaları doldurtulmuştur.

3.1. Prostaglandin F2α (PGF2α) Bulguları

Grup içi PGF2α ölçümleri değerlendirildiğinde self-ligating grubunda periyotlar arasında T3 zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir artış (p= 0,011) gözlemlenmiş olup diğer periyotlarda anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır (p>0,05) (Çizelge 3.1). Konvansiyonel gruptaki grup içi değerlendirmede periyotlar arasında artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.1. Self-ligating grubu periyotlar arasında grup içi PGF2α seviyeleri

Self-ligating	N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Medyan	Maksimum
$PGF2_{\alpha}$ T0	18	,12 (a)	,04	,07	0,10	,280
$PGF2_{\alpha}$ T1	18	,12 (a)	,03	,07	0,10	,247
$PGF2_{\alpha}$ T2	18	,12 (a)	,03	,08	0,11	,232
$PGF2_{\alpha}$ T3	18	,14 (b)	,04	,09	0,12	,214
$PGF2_{\alpha}$ T4	18	,12 (a)	,03	,08	0,11	,199

Friedman Testi (k bağımlı grup) p= 0,011

Çizelge 3.2. Konvansiyonel grubu periyotlar arasında grup içi PGF2α seviyeleri

Konvansiyonel	N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Medyan	Maksimum
PGF2α T0	18	,09	,02	,07	0,08	,18
PGF2α T1	18	,08	,01	,07	0,08	,11
PGF2α T2	18	,08	,01	,05	0,08	,12
PGF2α T3	18	,10	,03	,07	0,09	,23
PGF2α T4	18	,09	,02	,07	0,08	,17

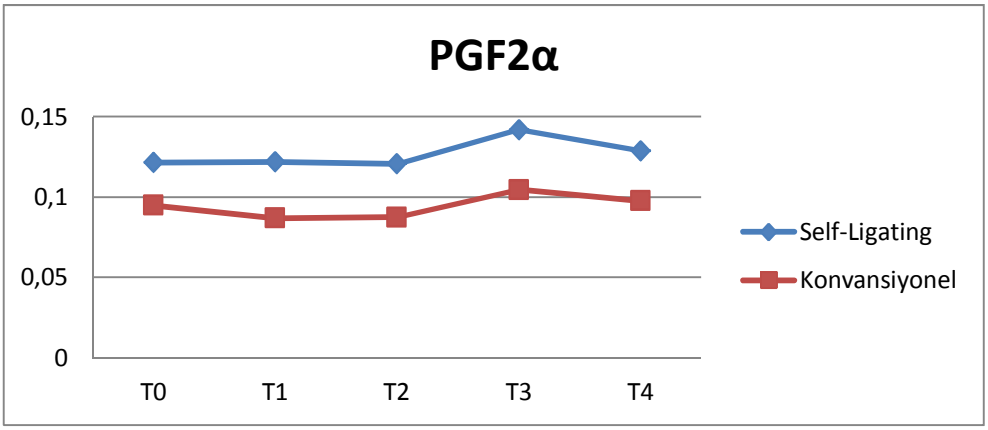
Friedman Testi p= 0,144

PGF2α seviyeleri her periyotta gruplar arasında karşılaştırıldığında self-ligating grubunda tüm periyotlarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda konvansiyonel gruptan daha yüksek seviyede olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 3.3, Şekil 3.1).

Çizelge 3.3. Bütün periyotlarda gruplar arası PGF2α seviyelerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Std. Sapma	Min.	Medyan	Maks	Test β	p-değeri
PGF2α T0	SL K	18 18	,12 ,09	,04 ,02	0,07 0,07	0,1 0,08	0,28 0,18	Z= -2,71	0,006**
PGF2α T1	SL K	18 18	,12 ,08	,03 ,01	0,07 0,07	0,01 0,08	0,24 0,11	Z= -3,93	<0,001***
PGF2α T2	SL K	18 18	,12 ,08	,03 ,01	0,08 0,05	0,11 0,08	0,23 0,12	Z= -3,18	0,001**
PGF2α T3	SL K	18 18	,14 ,10	,04 ,03	0,09 0,07	0,12 0,09	0,21 0,23	Z= -3,37	<0,001***
PGF2α T4	SL K	18 18	,12 ,09	,03 ,02	0,08 0,07	0,11 0,08	0,19 0,17	Z= -3,18	0,001**

β Mann-Whitney U Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 SL: Self-Ligating K: Konvansiyonel



Şekil 3.1. Bütün periyotlarda gruplar arası PGF2α seviyelerinin karşılaştırılması

3.2. 8-İsoprostan (8-iso-PGF2α) Bulguları

Grup içi 8-iso-PGF2α' ların ölçümleri değerlendirildiğinde hem self-ligating grubunda hem de konvansiyonel grupta periyotlar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (P>0,05) (Çizelge 3.4-3.5).

Çizelge 3.4. Self-ligating grubunun periyotlar arasında grup içi 8-iso-PGF2α seviyeleri

Self-ligating	N	Ort.	Std. Sapma	Minimum	Medyan	Maksimum
8-iso-PGF2α T0	18	1,03	,40	,38	0,91	1,89
8-iso-PGF2α T1	18	,95	,48	,39	0,87	1,95
8-iso-PGF2α T2	18	1,07	,48	,12	1,06	1,97
8-iso-PGF2α T3	18	1,06	,51	,06	0,94	1,93
8-iso-PGF2α T0	18	1,09	,50	,30	1,05	2,08

Friedman Testi p= 0,253

Çizelge 3.5. Konvansiyonel grubunun periyotlar arasında grup içi 8-iso-PGF2α seviyeleri

Konvansiyonel	N	Ort.	Std. Sapma	Minimum	Medyan	Maksimum
8-iso-PGF2α T0	18	,94	,34	,37	1,00	1,56
8-iso-PGF2α T1	18	,89	,39	,33	0,97	1,57
8-iso-PGF2α T2	18	,79	,34	,25	0,80	1,45
8-iso-PGF2α T3	18	,74	,37	,20	0,70	1,37
8-iso-PGF2α T4	18	,78	,38	,26	0,70	1,59

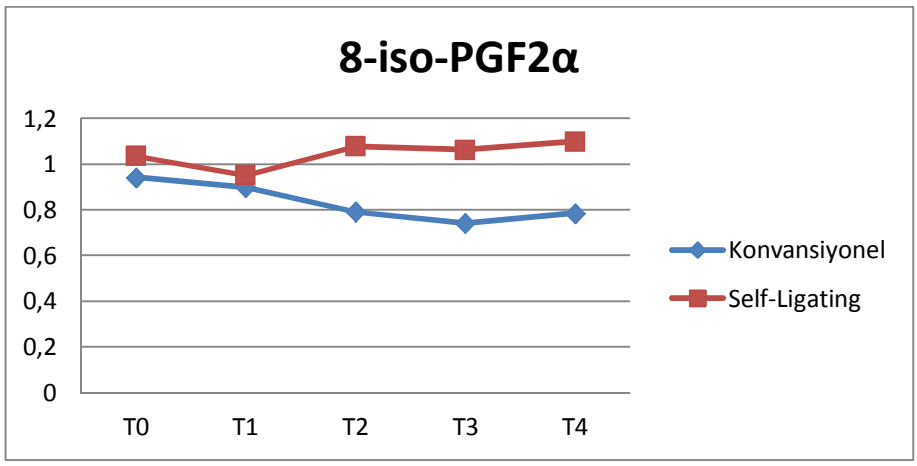
Friedman Testi p= 0,072

8-iso-PGF2α seviyeleri her periyotta gruplar arasında karşılaştırıldığında self-ligating grubunda tüm periyotlarda konvansiyonel gruptan daha yüksek olmakla birlikte bu fark T3 zamanında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.042) (Çizelge 3.6, Şekil 3.2).

Çizelge 3.6. Bütün periyotlarda 8-iso-PGF2α seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup	N	Ort	Std. Sapma	Min.	Medyan	Maks.	Test β	p-değeri
8-iso-PGF2α T0	SL K	18 18	1,03 ,94	,40 ,34	0,38 0,37	0,91 1,0	1,89 1,56	Z=-0,459	0,661
8-iso-PGF2α T1	SL K	18 18	,95 ,89	,48 ,39	0,39 0,03	0,87 0,97	1,95 1,57	Z=-0,174	0,876
8-iso-PGF2α T2	SL K	18 18	1,07 ,79	,48 ,34	0,12 0,25	1,06 0,80	1,97 1,45	Z=-1,600	0,114
8-iso-PGF2α T3	SL K	18 18	1,06 ,74	,51 ,37	0,06 0,2	0,94 0,13	1,93 1,37	Z=-2,044	0,042*
8-iso-PGF2α T4	SL K	18 18	1,09 ,78	,50 ,38	0,3 0,26	1,05 0,7	2,08 1,59	Z=-1,917	0,057

β Mann-Whitney U Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 SL: Self-Ligating K: Konvansiyonel



Şekil 3.2. Bütün periyotlarda 8-iso-PGF2α seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması

3.3. OHIP-14, VAS ve VRS-4 Anketlerinin Bulguları

Hastaların hayat kalitesini ölçen OHIP-14 anketi ve hissettikleri ağrı seviyelerini subjektif olarak değerlendiren VAS ve VRS-4 skalaları grup içi ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. OHIP-14 seviyeleri self-ligating grubunda grup içinde her periyotta değerlendirildiğinde T1 veT2 periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmemişken T3 zamanında anlamlı ($p<0,01$) bir artış olmuş ve daha sonrasında T4 zamanında anlamlı düşüş saptanmamıştır (Çizelge 3.7). Fakat T4 zamanında OHIP-14 skorları T1 ve T2' den daha yüksektir. Yine aynı

grupta VAS ve VRS-4 skalalarının sonuçları da grup içinde değerlendirildiğinde OHIP-14 sonuçları ile aynı değişimler gözlenmiştir. (Çizelge 3.8-3.9).

Çizelge 3.7. Self-ligating grubunda her periyottaki OHIP-14 skorları

	N	Ort.	Std. Spma	Min.	Medyan	Maks.	Test $^{\beta}$	p-değeri
OHIP-14 T1	18	17,50 (a)	7,76	2,00	17,00	30,00		
OHIP-14 T2	18	19,11 (a)	6,47	7,00	18,50	31,00	Ki-kare	<0,001 ***
OHIP-14 T3	18	29,88 (c)	10,71	16,00	25,50	53,00	23,540	
OHIP-14 T4	18	23,16 (b)	8,24	14,00	22,50	46,00		

$^{\beta}$ Friedman Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Çizelge 3.8. Self-ligating grubunda her periyottaki VRS-4 seviyeleri

	N	Ort.	Std. Spma	Min.	Medyan	Maks.	Test $^{\beta}$	p-değeri
VRS-4 T1	18	,38 (a)	,60	,00	0,00	2,00		
VRS-4 T2	18	,55 (a)	,85	,00	0,00	3,00	Ki-kare	<0,001 ***
VRS-4 T3	18	2,44 (c)	,92	1,00	2,50	4,00	35,698	
VRS-4 T4	18	1,55 (b)	1,19	,00	1,50	4,00		

$^{\beta}$ Friedman Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Çizelge 3.9. Self-ligating grubunda her periyottaki VAS seviyeleri

	N	Ort.	Std. Spma	Min.	Medyan	Maks.	Test $^{\beta}$	p-değeri
VAS T1	18	5,83 (a)	12,97	,00	0,00	55,00		
VAS T2	18	9,16 (a)	17,34	,00	0,00	70,00	Ki-kare	<0,001 ***
VAS T3	18	50,55 (c)	33,73	,00	55,00	100,00	35,698	
VAS T4	18	29,16 (b)	26,41	,00	20,00	75,00		

$^{\beta}$ Friedman Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Konvansiyonel grubunda grup içi değerlendirmelerde her periyotta OHIP-14 seviyeleri incelendiğinde T1 veT2 periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmemişken T3 zamanında anlamlı bir artış olmuş (p<0,01) ve daha

sonrasında T4 zamanında anlamlı düşüş saptanmıştır (Çizelge 3.10). Yine aynı grupta VRS-4 skalası sonuçları değerlendirildiğinde T1 ve T2 zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmemişken T3 ve T4 zamanında anlamlı bir artış saptanmıştır. (Çizelge 3.11). Aynı grupta VAS skalasında göre T1 ağrı seviyesinin T2 ve T3' de anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. T4 zamanında ise T1' e göre, yüksek, T3' e göre anlamlı derecede düşük ağrı saptanmıştır (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.10. Konvansiyonel grubunda her periyottaki OHIP-14 seviyeleri

	N	Ort.	Std. Spma	Min.	Medyan	Maks.	Test $^{\beta}$	p-değeri
OHIP-14 T1	18	22,05 (a)	9,21	10,00	22,00	40,00		
OHIP-14 T2	18	25,00 (a)	8,50	15,00	21,00	47,00	Ki-kare	<0,001 ***
OHIP-14 T3	18	31,05 (b)	8,67	20,00	29,00	53,00	23,540	
OHIP-14 T4	18	26,52 (a)	8,03	16,00	25,00	45,00		

$^{\beta}$ Friedman Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Çizelge 3.11. Konvansiyonel grubunda her periyottaki VRS-4 seviyeleri

	N	Ort.	Std. Spma	Min.	Medyan	Maks	Test $^{\beta}$	p-değeri
VRS-4 T1	18	,58 (a)	,79	,00	0,00	2,00		
VRS-4 T2	18	1,05 (a)	,65	,00	1,00	2,00	Ki-kare	<0,001 ***
VRS-4 T3	18	2,29 (b)	,77	1,00	2,00	3,00	23,846	
VRS-4 T4	18	1,70 (b)	1,10	,00	1,00	4,00		

$^{\beta}$ Friedman Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Çizelge 3.12. Konvansiyonel grubunda her periyottaki VAS seviyeleri

	N	Ort.	Std. Spma	Min.	Medyan	Maks.	Test $^{\beta}$	p-değeri
VAS T1	18	11,76 (a)	16,29	,00	0,00	50,00		
VAS T2	18	20,58 (b)	15,60	,00	15,00	60,00	Ki-kare	<0,001 ***
VAS T3	18	48,82 (d)	17,09	25,00	50,00	80,00	27,979	
VAS T4	18	33,23 (c)	21,50	5,00	30,00	75,00		

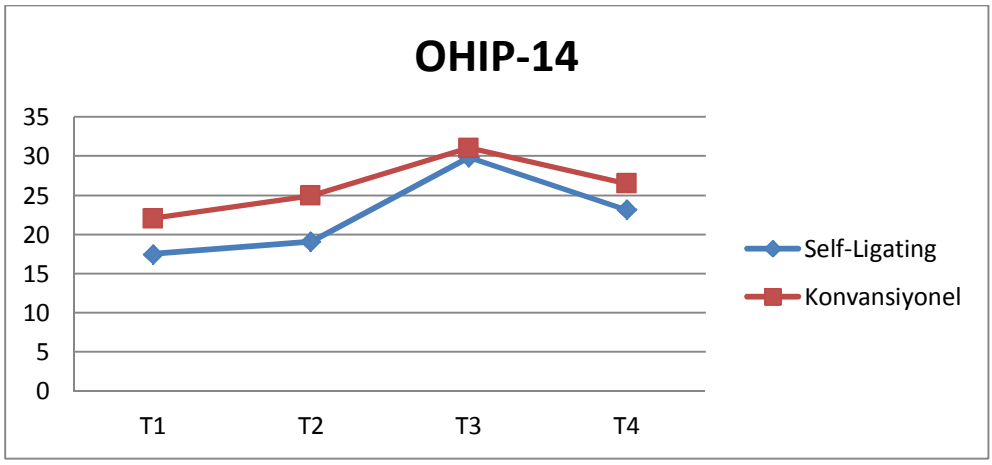
$^{\beta}$ Friedman Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Her periyotta OHIP-14, VAS ve VRS-4 seviyeleri gruplar arasında karşılaştırıldığında sadece T2 zamanında VAS' a göre ağrı seviyesi self-ligating grubunda konvansiyonel grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p= 0,004) (Çizelge 3.13, Şekil 3.3- 3.4-3.5).

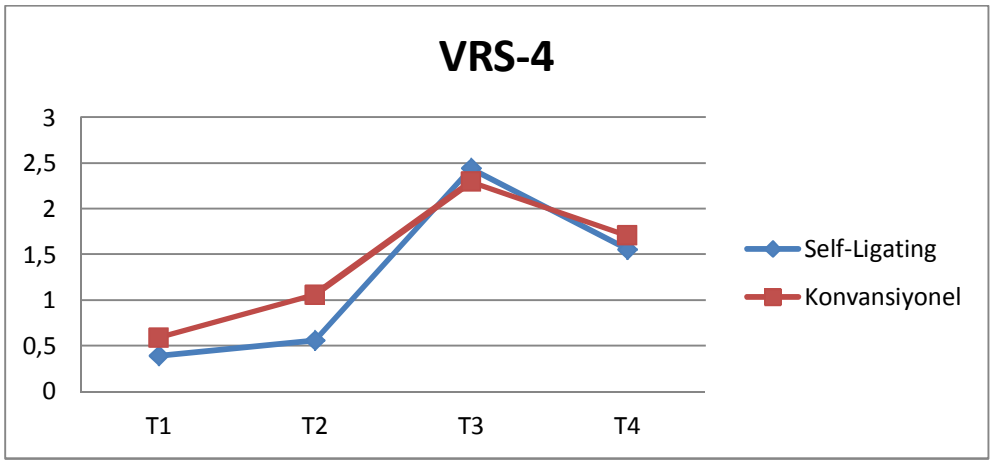
Çizelge 3.13. Her periyotta gruplar arasında OHIP-14, VAS ve VRS-4 değerlerinin karşılaştırılması

		GRUP	N	Ort.	Std. Spm.	Min.	Maks.	Test$^{\beta}$	P değeri
T1	OHIP-14	Self-Ligating	18	17,50	7,76	2,00	30,00	Z=-1,190	0,245
		Konvansiyonel	18	22,05	9,21	10,00	40,00		
	VRS-4	Self-Ligating	18	,38	,60	0,00	2,00	Z=-0,674	0,568
		Konvansiyonel	18	,58	,79	0,00	2,00		
	VAS	Self-Ligating	18	5,83	12,97	0,00	55,00	Z=-0,974	0,386
		Konvansiyonel	18	11,76	16,29	0,00	50,00		
T2	OHIP-14	Self-Ligating	18	19,11	6,47	7,00	31,00	Z=-2,234	0,025
		Konvansiyonel	18	25,00	8,50	15,00	47,00		
	VRS-4	Self-Ligating	18	,55	,85	0,00	3,00	Z=-2,302	0,032
		Konvansiyonel	18	1,05	,65	0,00	2,00		
	VAS	Self-Ligating	18	9,16	17,34	0,00	70,00	Z=-2,911	0,004**
		Konvansiyonel	18	20,58	15,60	0,00	60,00		
T3	OHIP-14	Self-Ligating	18	29,88	10,71	16,00	53,00	Z=-0,678	0,503
		Konvansiyonel	18	31,05	8,67	20,00	53,00		
	VRS-4	Self-Ligating	18	2,44	,92	1,00	4,00	Z=-0,441	0,684
		Konvansiyonel	18	2,29	,77	1,00	3,00		
	VAS	Self-Ligating	18	50,55	33,73	0,00	100,0 0	Z=-0,364	0,732
		Konvansiyonel	18	48,82	17,09	25,00	80,00		
T4	OHIP-14	Self-Ligating	18	23,16	8,24	14,00	46,00	Z=-1,422	0,163
		Konvansiyonel	18	26,52	8,03	16,00	45,00		
	VRS-4	Self-Ligating	18	1,55	1,19	0,00	4,00	Z=-0,345	0,757
		Konvansiyonel	18	1,70	1,10	0,00	4,00		
	VAS	Self-Ligating	18	29,16	26,41	0,00	75,00	Z=-0,762	0,463
		Konvansiyonel	18	33,23	21,50	5,00	75,00		

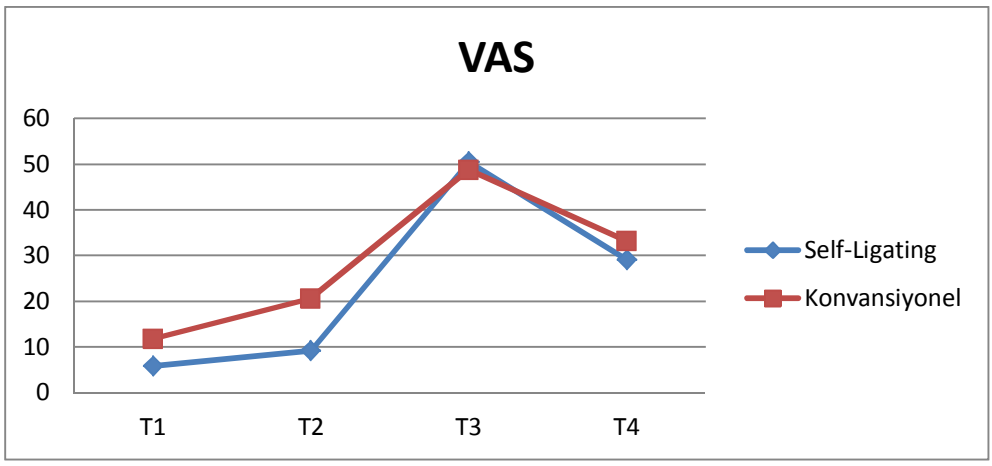
$^{\beta}$ Mann-Whitney U Testi *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001



Şekil 3.3. Her periyotta gruplar arasında OHIP-14 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 3.4. Her periyotta gruplar arasında VAS değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 3.5. Her periyotta gruplar arasında VRS-4 değerlerinin karşılaştırılması

3.4. Sürekli Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

Oksidatif stres ile ağrı arasındaki ilişkiyi belirlemek için bütün hastalarda PGF2α ve 8-iso-PGF2α' ların korelasyonları hesaplanmıştır. Bu korelasyon analizi sonucunda T2 ve T4 zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon bulunmuşken diğer zamanlarda herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Çizelge 3.14).

Çizelge 3.14. Bütün hastalarda tüm periyotlarda PGF2α ile 8-iso-PGF2α arasındaki korelasyonlar

		T0	T1	T2	T3	T4
		PGF2α	PGF2α	PGF2α	PGF2α	PGF2α
8-iso-PGF2α	r	,152	,013	,437	,326	,423
	p	,375	,941	,008**	,053	,01**
	N	36	36	36	36	36

Normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Objektif ağrı göstergesi olan PGF2α, hastalar tarafından doldurulan ve subjektif ağrı göstergesi olan VAS ve VRS-4 skalaları ile aralarındaki korelasyonlara bakılmıştır. Self-ligating grubunda istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05) bir korelasyon bulunmamıştır (Çizelge 3.15). Konvansiyonel grupta ise sadece T2 zamanında istatistiksel olarak (p= 0,001) anlamlı yüksek korelasyon bulunmuştur (Çizelge 3.16).

Çizelge 3.15. Bütün periyotlarda self-ligating grubunda PGF2α ile VAS ve VRS-4 arasındaki korelasyonlar

		T1	T2	T3	T4
		PGF2α	PGF2α	PGF2α	PGF2α
VRS-4	r	,234	-,099	-,034	-,203
	p	,350	,696	,892	,419
	N	18	18	18	18
VAS	r	,012	-,122	,059	-,110
	p	,961	,629	,817	,665
	N	18	18	18	18

Normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır

Çizelge 3.16. Bütün periyotlarda konvansiyonel grubunda PGF2α ile VAS ve VRS-4 arasındaki korelasyonlar

		T1	T2	T3	T4
		PGF2α	PGF2α	PGF2α	PGF2α
VRS-4	r	,482	,709(**)	,161	-,351
	p	,050	,001	,536	,167
	N	18	18	18	18
VAS	r	,474	,733(**)	,109	-,235
	p	,055	,001	,677	,365
	N	18	18	18	18

Normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır

Araşidonik aside oksidatif hasarın etkisi sonucu meydana gelen 8-iso-PGF2α' lar oksidatif stresin göstergesi olduğu için hastaların hayat kalitesini ve ağrısını ölçen OHIP-14 anketinin sonuçları ile korelasyonlarına bakılmıştır. Buna göre hem self-ligating grubunda hem de konvansiyonel grupta anlamlı olmayan düşük korelasyonlar saptanmıştır (Çizelge 3.17-18).

Çizelge 3.17. Self-ligating grubunda bütün periyotlarda OHIP-14 ile 8-iso-PGF2α arasındaki korelasyonlar

Self-ligating		T1	T2	T3	T4
		8-iso-PGF2α	8-iso-PGF2α	8-iso-PGF2α	8-iso-PGF2α
OHIP-14	r	-,379	-,160	-,452	,030
	p	,121	,527	,060	,905
	N	18	18	18	18

Normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır

Çizelge 3.18. Konvansiyonel grubunda bütün periyotlarda OHIP-14 ile 8-iso-PGF2α arasındaki korelasyonlar

Konvansiyonel		T1	T2	T3	T4
		8-iso-PGF2α	8-iso-PGF2α	8-iso-PGF2α	8-iso-PGF2α
OHIP-14	r	,224	,366	,394	-,170
	p	,387	,149	,118	,515
	N	18	18	18	18

Normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır

Bütün periyotlarda OHIP-14, VAS ve VRS-4 ilişkilerine self-ligating ve konvansiyonel grupta ayrı ayrı bakıldığında ise tüm periyotlarda VAS ile VRS-4 arasında çok kuvvetli anlamlı ilişki bulunurken ($p<0,01$) OHIP-14 ile VAS veya VRS-4 arasında anlamlı olmayan zayıf korelasyon bulunmuştur (Çizelge 3.19-3.20).

Çizelge 3.19. Self-ligating grubunda her periyottaki OHIP-14, VAS ve VRS-4 değerlerinin korelasyonu

		T1			T2			T3			T4		
		OHIP-14	VRS-4	VAS	OHIP-14	VRS-4	VAS	OHIP-14	VRS-4	VAS	OHIP-14	VRS-4	VAS
	r	1,000	-,353	-0,203	1,000	,220	0,085	1,000	,453	0,509*	1,000	,441	0,422
OHIP-14	p		,151	0,419	.	,380	0,738	.	,059	0,031	.	,067	0,081
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
VRS-4	r		1,000	,863		1,000	,906		1,000	,762		1,000	,864
	p		.	,000***		.	,000***		.	,000***		.	,000***
	N		18	18		18	18		18	18		18	18
	r			1,000			1,000			1,000			1,000
VAS	p			.			.			.			.
	N			18			18			18			18

Normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Çizelge 3.20. Konvansiyonel grubunda her periyottaki OHIP-14, VAS ve VRS-4 değerlerinin korelasyonu

		T1			T2			T3			T4		
		OHIP-14	VRS-4	VAS	OHIP-14	VRS-4	VAS	OHIP-14	VRS-4	VAS	OHIP-14	VRS-4	VAS
	r	1,000	-,083	-0,009	1,000	,057	-0,057	1,000	,074	0,291	1,000	,073	0,167
OHIP-14	p	.	,752	0,972	.	,828	0,829	.	,778	0,256	.	,781	0,523
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	r		1,000	,934		1,000	,810		1,000	,873		1,000	,647
VRS-4	p		.	,000***		.	,000***		.	,000***		.	,005***
	N		18	18		18	18		18	18		18	18
	r			1,000			1,000			1,000			1,000
VAS	p			.			.			.			.
	N			18			18			18			18

Normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

TARTIŞMA

Ortodontide ne kadar gelişme olursa olsun, araştırmacılar halen ortodontik ağrının giderilmesine ilişkin etkili herhangi bir çözüm bulamamışlardır. Ortodontik tedavi sırasında hastalar değişen miktarlarda gerilim, basınç, hassasiyet ve ağrı hissederler (Sergl ve ark 1998). Ortodonti kliniklerinde tedavi edilen hastaların % 90 - % 95' i ortodontik apareylerin kullanımı sırasında ağrı olduğunu bildirmiştir (Patel ve ark 2011, Bartlett ve ark 2005, Lew 1993, Kvam ve ark 1987). Ayrıca ağrı tedavinin yarım bırakılma nedenlerinin başında gelmektedir (Ngan ve ark 1989).

Ağrı subjektif bir yanıttır ve bireysel varyasyonlar gösterir. Ağrı algısı yaş, cinsiyet, ağrı eşiği, uygulanan kuvvet miktarı, hastanın psikolojik durumu, stres, kültürel farklılıklar ve önceki ağrı deneyimlerine göre değişir (Brown ve Moerenhout 1991, Scheurer ve Firestone 1996, Skjelbred ve Lökken 1997, Firestone ve ark 1999, Krishnan 2007). Literatürde ortodontik tedavi kaynaklı ağrının hastanın tedaviye olan uyumunu ve hatta günlük yaşamını olumsuz yönde etkilediğine dair pek çok araştırma vardır (Brown ve Moerenhout 1991, Sergl ve ark 1998). Ortodontik apareylerden kaynaklanan ağrının, ortodontik randevu sonrası genellikle birkaç saat içinde hissedilmeye başladığı, sonraki 24 saat içinde maksimum düzeye ulaştığı ve 7 gün içinde de azaldığı bildirilmiştir (Patel ve ark 2011, Slater ve ark 2012). Bu durum tedavinin gidişatını, hasta uyumunu ve tedavinin sonuçlarını olumsuz etkileyebilir.

Wilson ve ark (1989), Law ve ark (2000) ve Bernhardt ve ark (2001) ' nın çalışmalarında kaydedilen ağrı gece ve/veya 24 saatte en yüksek değerlere çıkmış ve 7. güne kadar aşamalı olarak azalmıştır. Jones ve Chan (1992) benzer şekilde tellerin takıldığı günün ertesi sabahında en yüksek seviyeye çıkan ağrının 6. güne kadar aşamalı olarak azaldığını göstermişlerdir. Buna karşın Scheurer ve ark (1996) inceledikleri hastaların %25' inin, Bergius ve ark (2002) hastaların %42' sinin 7 gün sonra dahi ağrı duyduklarını söylemişlerdir. Scheurer ve ark (1996) ağrı/rahatsızlığın birkaç hastada 4 haftadan fazla sürdüğünü rapor etmişlerdir. Bu farklı sonuçları ağrı cevabının bireysel ağrı eşiğindeki farklılıklar, yaş, cinsiyet ve kuvvet miktarının yanı sıra kişinin anlık emosyonel durumu ve önceki ağrı deneyimleri gibi birçok faktörden etkilenmesinden kaynaklanmasıyla açıklamışlardır (Polat 2004).

Yapılan çalışmaların hepsinde ortak olarak ortodontik tedavinin ağrıya neden olduğu bulunmuştur. Ağrı veren uygulamalar ise taşikardi ve oksijen saturasyonunda düşüşe dolayısıyla enerji kullanımında ve oksijen harcanmasında artışa yol açarlar. Yapılan bazı çalışmalarda artmış oksijen harcamasının ATP metabolizmasını hızlandırdığını ortaya konmuştur. Artmış ATP metabolizması, ortaya çıkan ürik asit gibi pürin yan ürünlerinin birikimine sebep olur (Slater 2012). Pürinin yıkılması sonucu oluşan hidrojen peroksitin de oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda ortodontik kuvvet uygulanmasından sonra periodontal dokularda oluşan iskemi ile birlikte hastalara braket uygulanmasından kaynaklanan psikolojik stres de oksidatif hasara sebep olmaktadır (Wang 2007).

Oksidatif stres oksidan antioksidan dengesinin bozulmasıyla meydana gelir. Serbest radikaller sonucu oluşan oksidatif stres proteinler, karbonhidratlar, yağlar ve DNA nın yapısında bozulmalara neden olurlar. Bu olay ya reaktif oksijen üretiminin artmasından ya da savunma mekanizmasının azalmasından kaynaklanabilir. Serbest radikal üretimindeki ve oksidoredüksiyondaki fonksiyon bozukluğu, çeşitli immün ve inflamatuvar moleküllerin salgılanmasında değişikliğe yol açar ve bunun sonucunda doku hasarı ortaya çıkar (Akkuş 1995).

Bizim bilgimiz dâhilinde, bugüne kadar literatürde ortodontik tedavi başlangıcında ağrının ve ağrı ve stresle oluşan oksidatif stresin derecesi ve ilişkisi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın primer amacı ortodonti hastalarında tedavi başlangıcında oluşan ağrı sonucu meydana gelen araşidonik asit metabolitlerinden olan PGF2α' nın miktarını ve 8-iso-PGF2α seviyesini belirleyerek ortodontik tedavinin vücutta neden olduğu değişiklikleri değerlendirmektir. İkincil amacı ise; ortodontik tedavinin oluşturduğu psikolojik stresi 8-iso- PGF2α miktarı ve OHIP-14 sonuçları ile değerlendirmek ve yorumlamaktır.

Bu tez çalışmasına dahil edilen olgular konvansiyonel sistem ve self-ligating sistem ile tedavi edilen hastalardan oluşan iki gruba ayrılmıştır. Hasta seçim kriterlerinde hastaların maloklüzyon ve yaşlarının yakın seviyelerde olmasına dikkat edilmiştir. Dental ağrıyı inceleyen çalışmaların sonuçlarına göre en hassas dönemin 13-16 yaşları arasında olduğu belirtilmiştir (Jones 1984, Brown ve Moerenhout 1991, Jones ve Chan 1992, Scheurer ve ark 1996). Bu yüzden bu çalışmada hastaların yaş aralığı 12-18 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin katılacağı grup

rastgele belirlenmiş olup çapraşıklık miktarının belirlenebilmesi için irregularite indeksi (Little 1975) hesaplanmıştır. İrregülarite indeksi sonuçlarında her iki grubun çapraşıklık miktarları yakın bulunmuştur.

Oral ya da sistemik rahatsızlığı olan, karma dentisyon döneminde olan, ileri derecede dental çapraşıklığı olan, ark teli ve braketler dışında başka bir ortodontik aparey kullanma ihtiyacı olan, daha önce ortodontik tedavi görmüş olan ve antidepresan kullanan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ayrıca örneklerin alındığı periyotlar süresince herhangi bir ağrı kesici kullanan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce örnek sayısını belirlemek amacıyla güç analizi yapılmıştır. Buna göre, her grupta 18' er hasta olmak üzere toplam 36 hasta olduğunda %85' den fazla güce sahip olduğu tespit edilmiştir.

Pringle ve ark (2009) yaptıkları 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında konvansiyonel braket sistemleri ile Damon braketleri hasta konforu ve tedavi etkinliği açısından karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak Damon braketlerinin ortodontik tedavi sürecinde daha yüksek hasta konforu sağladığı ve daha az ağrıya sebep olduğunu bulmuşlardır. Bunun sebebi olarak da; Damon braketlerinin hem düşük sürtünmeli olması hem de süper elastik nikel-titanyum tellerle olan pasif ilişki sayesinde düşük ama etkin kuvvetler uygulayarak daha hızlı bir diş hareketi sağlamasından kaynaklandığını bildirilmişlerdir. Bu yüzden bu tez çalışmasında konvansiyonel sistem ile Damon sistemi karşılaştırılmıştır.

Ngan ve ark (1989) yaptıkları çalışmada ortodontik apareylerden kaynaklanan ağrının genellikle apareylerin takılmasından sonra 2. saatte başlayıp, 1 gün sonra en yüksek seviyeye çıktığını ve sonraki 6 gün boyunca azalacak şekilde hissedildiğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise ortodontik randevu sonrası ağrının genellikle birkaç saat içinde hissedilmeye başladığı, sonraki 24 saat içinde maksimum düzeye ulaştığı ve 7 gün içinde de azaldığı bildirilmiştir (Patel ve ark 2011, Slater ve ark 2012). Bu yüzden bu çalışmada bütün hastalarda tedaviye başlamadan önce (T0), ilk braketleri yerleştirildiğinde (T1), kuvvet uygulandığı anda (T2), kuvvet uygulandıktan 24 saat sonra (T3) ve kuvvet uygulandıktan bir hafta

sonra (T4) olmak üzere toplam 5 farklı zamanda alınan tükürük örneklerinde ağrı mekanizması sonucu açığa çıkan PGF2α miktarına bakılmıştır.

Hissedilen ağrı miktarı kişiden kişiye değişiklik gösterdiği için hastaların ağrı hislerini VAS ve VRS-4 üzerinde tüm zamanlarda doldurmaları istenmiştir. Böylece hastaların ağrı algıları ile PGF2α' nın değişim paralelliğini ve ağrı miktarları değerlendirilmiştir. VAS ortodontik tedavi sürecinde algılanan ağrıyı anlamak için en yaygın olarak kullanılan skala olduğu için tercih edilmiştir (Jones ve Chan 1992, Erdinc ve Dincer 2004). Scott ve Huskisson (1979) yaptıkları çalışmada VAS skalasının hastalar tarafından kolaylıkla anlaşılabildiğini ve küçük değişimleri bile rahatlıkla gösterebildiğini belirtmiştir. Bunun aksine Cork ve ark (2004) ise VAS skalasının hastaların algıladıkları ağrıyı değerlendirmede yeterli hassasiyette olmadığını ancak VRS-4' ün değerlendirmesinin daha kolay ve hastalar tarafından daha anlaşılabilir olduğunu ve daha az süre aldığını bildirmiştir. Her iki skalanın ağrı algısını değerlendirmede tek başına yeterli olup olmadığı literatürde tartışmalı bir konu olduğu için bu çalışmada birlikte kullanılmıştır. Ayrıca iki skalanın korelasyonu da değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, ağrının ve psikolojik stresin neden olduğu oksidatif hasarı ölçmek için araşidonik aside oksidatif hasarın etkisi sonucu meydana gelen 8-iso-PGF2α miktarı tüm zamanlarda ölçülmüştür. Ayrıca hastalarda sabit ortodontik tedavinin yaşam kalitelerini ne kadar etkilediği değerlendirilebilmek için Türkçe adaptasyon geçerliliği literatürde daha önce rapor edilmiş olan OHIP-14 anketi T1-T2-T3-T4 zamanlarında olmak toplam 4 defa doldurtularak OHIP-14 sonuçları ile 8-iso-PGF2α ölçümleri karşılaştırılmıştır.

Bazı araştırmacılar 8-iso-PGF2α ölçümünü hastalardan aldıkları kan örneklerinde yaparken (Konstanty ve ark 2010, Antonova ve ark 2011) bazı araştırmacılar ise (Wolframa ve ark 2005, Su ve ark 2012) tükürük örneklerini kullanarak değerlendirmişlerdir. Wolframa ve ark (2005) yaptıkları çalışmada 20 adet kardiyomorfopati hastası, 20 adet iskemik kardiyomorfopati hastası ve 20 adet koroner kalp hastasından aldıkları tükürük, idrar ve kan örneklerinde farklı zamanlardaki 8-iso-PGF2α seviyelerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak her üç vücut sıvısında da istatistiksel olarak anlamlı değişimler bulmuşlardır. Bu da 8-iso-PGF2α' nın her üç sıvıda da değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu

çalışmamızda tükürük örneklerinin idrar ve kan örneklerinin alınmasından daha kolay ve etik olmasından ötürü PGF2α ve 8-iso-PGF2α miktarları tükürük örneklerinde değerlendirilmiştir.

4.1. Bulguların Tartışması

Bu çalışmada ağrının objektif değerlendirilmesi için PGF2α ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde 8-iso-PGF2α miktarları tükürük örneklerinde ölçülmüştür. Bununla birlikte subjektif ağrının değerlendirilmesi için VAS ve VRS-4 olmak üzere iki farklı skala ve hayat kalitesindeki değişimin değerlendirilmesinde ise literatürde Türkçe adaptasyon geçerliliği kanıtlanmış (Mumcu 2006) olan OHIP-14 anketi kullanılmıştır.

Hem self-ligating grubunda hem de konvansiyonel grupta T3 zamanında PGF2α değerlerinde artış gözlemlenirken bu artış sadece self-ligating gurubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve daha sonra T4 zamanında azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular aynı zamanda VAS ve VRS-4 bulgularıyla da örtüşmektedir. Her iki grupta da VAS-VRS-4 skorlarında T3 periyodunda anlamlı artışlar saptanmıştır. Bu da bize T3 zamanında maksimum seviyeye çıkan ağrının hem objektif hem de subjektif değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu durum ortodontik inflamatuvar yanıtın göstergesidir (Furstman ve Bernik 1972).

Gruplar arası karşılaştırmada; PGF2α miktarları self-ligating grubunda her periyotta konvansiyonel gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu self-ligating grubunda araşidonik asit metabolizmasının daha hızlı olduğunu göstermektedir. Araşidonik asit yıkımı ağrıda ve stresli hallerde arttığı için bulgularımız self-ligating grubunda ağrı ve oksidatif stres etkisinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Her iki grupta T3 zamanında VAS ve VRS-4' e göre anlamlı derecede ağrı artışı olmuş ve OHIP-14' e göre hayat kalitesinde anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Ancak grupları karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık sadece T2 zamanında VRS-4 ölçümünde saptanmıştır. Bu zamanda ağrı miktarı VRS-4' e göre konvansiyonel grupta self-ligating grubundan fazla görülmüştür. Ancak genel olarak baktığımızda T1 ve T2 zamanında OHIP-14, VAS ve VRS-4 seviyeleri yüksek iken T3 zamanına gelindiğinde self-ligating grubundaki artış konvansiyonel

grubun değerlerinin üstüne çıkacak kadar fazla olmuştur. Bunun sebebi olarak da T1 ve T2 zamanında self-ligating braketlerinin ağız mukozasında daha düşük seviyede irritasyona sebep olduğu düşünülebilir. Fakat dişlere kuvvet uygulanmaya başlamasıyla birlikte self-ligating grubunda ağrı artışı konvansiyonel gruptan çok daha yüksek seviyede olmuştur. Bu bulgular Miles ve ark (2006)' nın bulguları ile paralellik gösterirken Pringle ve ark (2009) ve Tecco ve ark (2009)' nın bulgularıyla uyuşmamaktadır.

Miles ve ark (2006) konvansiyonel braket kullanan ve self-ligating (Damon 2) braket kullanan iki gruba ayrılmış 60 hastadan oluşan çalışmalarında hastalara braketleri yerleştirdikten sonra ilk ark tellerini yerleştirmişlerdir. On hafta sonra ikinci ark tellerini ve sonraki 10 hafta sonra da üçüncü ark tellerini yerleştirmişlerdir. Ark teli değişiminden birkaç gün sonra hastaları çağırıp, hissettikleri ağrıyı, braketlerin verdiği rahatsızlıkları, dudaklarını irrite etme miktarlarını puanlama sistemiyle değerlendirerek belirtmelerini istemişlerdir. Sonuç olarak; self-ligating braketler konvansiyonel braketlere göre daha az rahatsızlık verirken ark teli değişimi sonrasında daha fazla ağrıya neden olduğunu kaydetmişlerdir.

Tecco ve ark (2009), 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 15 hastayı konvansiyonel braketlerle (Victory Series) 15 hastayı ise self-ligating braketlerle (Damon SL II) tedavi etmişlerdir. Hastalara ilk 3 ay boyunca hissettikleri maksimum ağrıyı VAS skalasında günlük olarak belirtmelerini istemişlerdir. Sonuç olarak; konvansiyonel braketlerle tedavi edilen hastalar self-ligating braketlerine nazaran daha fazla ağrı hissettiğini bildirmekle birlikte 9. günden sonra hastaların ağrı hissi neredeyse tamamen bitmiştir.

Pringle ve ark (2009) 60 hastadan oluşan çalışmada konvansiyonel braket sistemleri ile self-ligating (Damon 3) braketlerini hasta konforu ve tedavi etkinliği açısından karşılaştırmışlardır. Hastalara bonding yapıldığı gün akşam yemeğinden önce ve sonraki bir haftada hergün kahvaltıdan önce ve akşam yemeğinden önce VAS skalasını doldurtmuşlardır. Sonuç olarak konvansiyonel braketlerin daha az hasta konforu sağladığı sonucuna ulaşmış ve aynı zamanda self-ligating braket kullanan hastaların konvansiyonel braketle tedavi edilen hastalara nazaran daha az ağrı hissettiklerini kaydetmişlerdir. Bu sonuç, bu tez çalışmasının bulguları ile örtüşmemektedir. Pringle ve ark (2009)' ın çalışmasında hasta sayısı bizim

çalışmamızdan fazla olmakla birlikte bu tez çalışmasında subjektif ağrı bulguları tükürükten ölçülen PGF2α seviyeleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Ancak literatürde bu tez çalışmasına benzer konuda ölçülen parametreleri ölçen başka herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Dolayısıyla bilgimiz dahilinde bulgularımızı karşılaştırabilecek herhangi bir literatür bulgusu yoktur.

Grup içi 8-iso-PGF2α değerlerine baktığımızda OHIP-14 seviyesinde T3 zamanında her iki grupta anlamlı bir artış olmasına yani yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmasına rağmen ne self-ligating grubunda ne de konvansiyonel grupta 8-iso-PGF2α değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir. Bu da yaptığımız tedavinin ya hastalarda oksidatif stresde önemli bir artış yapmadığını veya başlangıçtan itibaren bütün periyotlarda oksidatif stres yüksek olduğu için aralarında önemli bir istatistiksel fark olmadığını göstermektedir. Bu durumda bu bulgunun daha fazla vaka üzerinde ve daha uzun sürede araştırılması faydalı olabilir. Ayrıca ölçümler kan örneklerinden yapılabilirse daha anlamlı sonuçlar çıkabilir.

Gruplar arası 8-iso-PGF2α seviyelerini incelediğimizde tüm periyotlarda self-ligating grubunda konvansiyonel gruba göre daha yüksek olmakla birlikte T3 zamanında bu fark anlamlı dereceye yükselmiştir. Bu bulgu da bize self-ligating braketlerin daha fazla oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir. Hayat kalitesindeki değişimin değerlendirilmesinde kullanılan OHIP-14 seviyelerinde ise gruplar arasında herhangi anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlara baktığımızda oksidatif stres ile ağrı arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptığımız PGF2α ve 8-iso-PGF2α' lar arasındaki korelasyon analizi sonucunda T2 ve T4 zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon bulunmuşken diğer zamanlarda herhangi bir anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Bu bulgu da hastalara braketler yerleştirildikten sonra oral mukoza irritasyonuna bağlı olarak meydana gelen ağrı ve stres sonucu T2 zamanında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunabilirken T3 zamanında dental ağrı kaynaklı PGF2α seviyesindeki artış yüzünden 8-iso-PGF2α ile aralarındaki korelasyon azalmış fakat kuvvet uygulanmasından bir hafta sonra ağrıdaki azalma ile birlikte tekrar aralarındaki korelasyon miktarı artmış olabilir.

PGF2α ile VAS ve VRS-4 skalaları arasındaki korelasyonu değerlendirdiğimizde konvansiyonel grubunda T2 zamanındaki anlamlı yüksek korelasyon haricinde kuvvetli korelasyonlar bulunamamıştır. Bunun sebebi olarak da subjektif ağrı değerlendirmelerinde periyotlar arasında daha belirgin değişimler gözlemlenirken PGF2α değerlerindeki değişimler birbirine daha yakın olması gösterilebilir.

8-iso-PGF2α seviyeleri ile OHIP-14 arasındaki korelasyona baktığımızda iki bulgu arasında anlamlı herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bu da ya yaşam kalitesinin oksidatif stresi etkilemediğinden ya da vaka sayımızın yetersizliğinden ötürü net verileri elde edemediğimizden kaynaklanabilir.

Ağrıyı subjektif olarak değerlendiren VAS ve VRS-4 skalaları arasındaki korelasyonlar her grupta ve her periyotta çok kuvvetli olmakla birlikte OHIP -14 ile aralarındaki korelasyona baktığımızda sadece T3' de self-ligating grubunda VRS-4 ile OHIP-14 arasında anlamlı orta dereceli korelasyon görülmektedir. T3 zamanında VAS ve VRS-4 ile OHIP-14 seviyelerinin birlikte artması ağrının hayat kalitesini düşürdüğünü göstermekle birlikte OHIP-14 ile 8-iso-PGF2α arasında korelasyon olmaması da oksidatif stres üzerinde ağrının ve hayat kalitesinin anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Atuğ Özcan ve ark (2014) ortodontik tedavinin oksidatif stres üzerine etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada ortodontik tedavi gören 50 hastadan tükürük örnekleri almışlardır. Ortodontik tedavinin başlangıcından 1 ay ve 6 ay sonra aldıkları örneklerde DNA üzerinde oksidatif hasara neden olan 8–hidroksi deoksiguanozin değerlerine ve oksidatif stres göstergesi olan malondialdehit ve nitrik oksit seviyelerine ELISA yöntemi kullanarak bakmışlardır. Sonuç olarak üç parametrede de istatistiksel olarak herhangi bir değişime rastlamamışlardır.

Ngan ve ark (1989) 70 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalara ark teli yerleştirildikten sonraki 4. saat, 24. saat ve 7. günde VAS skalası doldurtmuşlardır. Sonuç olarak 1. ve 2. zaman diliminde ağrı seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlenirken 3. zaman diliminde anlamlı seviyede düşüş kaydetmişlerdir.

Patel ve ark (2011) 24 hastadan oluşan çalışmalarında hastalara ortodontik kuvvetten 1 saat önce, 3 saat sonra ve 7 saat sonra 4 farklı gruba asit aminofen, naproksen sodyum, ibuprofen ve plasebo kullandırmışlardır. Kuvvet uygulanmasından 2 saat sonra, 6 saat sonra, akşam yatmadan hemen önce, sabah kalkınca ve kuvvet uygulandıktan 24 saat sonra olmak üzere toplam 5 defa VAS skalası doldurtmuşlardır. Sonuç olarak ağrının kuvvet uygulandıktan birkaç saat içinde hissedilmeye başladığı, sonraki 24 saat içinde maksimum düzeye ulaştığı ve 7 gün içinde de azaldığını bildirmişlerdir.

Sergl ve ark (1998) 84 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalara farklı ortodontik apareyler kullandırmışlardır. Hastalara kuvvet uygulanmaya başlanmasından sonraki 7 gün içinde her gün akşam yatmadan önce, 14 gün sonra, 6 hafta sonra, 3 ay sonra ve 6 ay sonra VAS skalasını doldurtmuşlardır. Sonuç olarak hastaların ağrılarının ilk 7 gün içerisinde arttığı ve ilk 3 ay içerisinde gitgide azalarak ağrıya adapte oldukları veya ağrı hissinin azaldığını belirtmişlerdir.

Ngan ve ark (1989), Sergl ve ark (1998), Patel ve ark (2011) tarafından yapılan çalışmaların bulguları bu tez çalışmasındaki subjektif ağrı sonuçları ile örtüşmektedir. Buna göre kuvvet uygulanmasını takiben 24. saatte ağrı maksimum seviyeye çıkmaktadır.

Literatürde ortodontik tedavinin PGF2α ve 8-iso-PGF2α seviyeleri üzerine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamakla birlikte çeşitli ağrılı vakalarda PGF2α ve 8-iso-PGF2α düzeyini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Helmersson ve ark (2002) migreni olan hastalarda (N:21) oksidatif stres değişimlerini değerlendirmek amacıyla hastaların baş ağrısı atağı yaşadıkları gün ve ağrısız oldukları günlerde idrar örneklerinden 8-iso-PGF2α ve 15-oxo-dihydro-prostaglandin F2α değerlerini incelemişlerdir. Sonuç olarak ağrılı ve ağrısız günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulamamışlardır. Fakat 18' i bayan olan hastalarından 11 menapoz öncesi ve 7 menapoz sonrası hastanın 8-iso-PGF2α ve 15-oxo-dihydro-prostaglandin F2α değerlerini aynı idrar örneklerinden değerlendirdiklerinde iki grup arasında 8-iso-PGF2α seviyesi açısından anlamlı farklılık bulmuşlardır. Helmersson ve ark (2002)' nın bulguları ile uyumlu olarak PGF2α ile 8-iso-PGF2α arasında bu çalışmada da zayıf korelasyon saptanmıştır.

Grulovic ve ark (2013) 40 adet disfonksiyonel rahim kanaması olan ve termal balon ablasyon tedavisi gören hastadan aldıkları kan örneklerinden PGF2α ve TNFα değerlerine bakmışlardır. Operasyon esnasında ve 60 dakika sonrası olmak üzere iki defa kan örnekleriyle birlikte VAS skalası da doldurtulmuştur. Sonuç olarak PGF2α ve ağrı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu tez çalışmasında ise sadece konvansiyonel grupta T2' de VAS-VRS-4 ile PGF2α arasında anlamlı yüksek korelasyon bulunmuştur.

Bu tez çalışmasının hasta sayısının nispeten az olması, değerlerin kan örneklerinden ölçülmemesi ve sadece ortodontik tedavinin ilk başlangıç aşamasını ilgilendirmesi gibi limitasyonları vardır. Bu nedenle hasta sayısını arttırarak, ortodontik tedavinin daha ileri aşamalarında oksidatif stres ve buna bağlı oluşabilecek doku hasarını ölçen çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü ortodontik tedavide kuvvet uygulanmasını takiben periodontal ligamentte görülen vaskularizasyon bozulmasının ve hipoksinin oluşturduğu oksidatif stresin, tamir aşamasında meydana gelen ve yeniden damarlanma ve yeniden oksijenlenmeye bağlı oluşan oksidatif stresten daha az olduğu kanaatindeyiz.

Ayrıca bu çalışmada uygulanan kuvvet ile ilgili bir ölçüm söz konusu değildir. Farklı kuvvet değerlerindeki doku hasarını ölçen çalışmalara da ihtiyaç vardır.

4. SONUÇLAR

Çalışmamızda self-ligating ve konvansiyonel braketlerle sabit ortodontik tedavi gören hastalarda, tedavi başlangıcında oluşan ağrıyı ve buna bağlı olarak meydana gelmesi beklenen oksidatif stresi ayrıca tedavinin sebep olduğu hayat kalitesindeki değişimi değerlendirmek amacıyla belirli periyotlarda sırasıyla; tükürükteki PGF2α ve 8-iso-PGF2α seviyeleri ölçülmüş ve hastalar tarafından doldurulan OHIP-14 anket sonuçları değerlendirilmiştir.

Hastalara ortodontik kuvvet uygulanmasından 24 saat sonra, hem tükürükteki PGF2α seviyelerindeki değişimlere göre hem de hastaların doldurmuş olduğu VAS ve VRS-4 skala sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede ağrı artışı meydana gelmiştir. Ağrıdaki artışa paralel olarak, OHIP-14 anket sonuçlarına göre hastalardaki hayat kalitesinde anlamlı düşüş gözlemlenmiştir. Fakat ağrıdaki artış ile hayat kalitesindeki azalma self-ligating grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha fazla olmuştur. Ayrıca hastalara kuvvet uygulanana kadar, self-ligating braketlerin daha az ağrıya sebep olduğu ve daha fazla hasta konforu sağladığı sonucuna varılabilir.

Oksidatif stres değişimleri değerlendirildiğinde ise; üç haftalık hasta takibi sürecinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı değişimler gözlemlenmemiştir. Fakat gruplar arasında kuvvet uygulanmasından 24 saat sonra anlamlı farkılık tespit edilmiştir.

VAS ve VRS-4 ile PGF2α seviyeleri arasında T2 zamanında konvansiyonel gruptaki korelasyon hariç anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Ayrıca OHIP-14 skorları ile ne 8-iso-PGF2α seviyeleri arasında ne de VAS ve VRS-4 skala sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

PGF2α ile 8-iso-PGF2α seviyeleri arasında, kuvvet uygulanmaya başlandığı gün ve bundan bir hafta sonrasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu da ağrı ile oksidatif stres arasında ilişki olduğunu gösterebilir. Fakat bu konuyla ilgili daha çok sayıda örnekle ve daha uzun dönemde çalışmaların yapılmasıyla daha sağlıklı sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

5. KAYNAKLAR

Akgül A, 2003. Tıbbi araştırmalarda istatistiksel analiz teknikleri "SPSS uygulamaları". İkinci Baskı. Ankara, 384.

Akkuş İ, 2013. Serbest Radikaller ve Fizyolojik etkileri, 2. Baskı, Mimoza Yayınları. Konya, sf:123-6.

Aksoy Y, 2002. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. T Klin J Med Sci, 22: 442-8.

Altan N, Sepici Dinçel A, Koca C, 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. Tr Biokim Derg, 312:51-6.

Antonova M, Wienecke T, Olesen J, Ashina M, 2011. Pro-inflammatory and vasoconstricting prostanoid PGF2α causes no headache in man. Cephalalgia, 31(15):1532-41.

Atuğ Özcan SS, Ceylan I, Ozcan E, Kurt N, Dağsuyu IM, Canakçi CF, 2014. Evaluation of oxidative stress biomarkers in patients with fixed orthodontic appliances. Dis Markers, 59:78-92.

Bartlett BW, Firestone AR, Vig KW, Beck FM, Marucha PT, 2005. The influence of a structured telephone call on orthodontic pain and anxiety. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 128:435-41.

Bergius M, Berggren U, Kiliaridis, 2002. Experience of pain during an orthodontic procedure. Eur J Oral Sci, 110:92–8.

Bernhart MK, Southhard KA, Batterson KD, Logan HL, Baker KA, Jakobsen JR, 2001. The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. Am J Orthod Dentofac Orthop, 120: 20-7.

Brown D, Moerenhout R, 1991. The pain experience and psychological adjustment to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents and adults. Am J Orthod, 100:49-56.

Brown DF, Moerenhout RG, 1991. The pain experience and physiological adjustments to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents and adults. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 100: 349-56.

Buljan Z, Spalj S, Ribaric S, Abram M, Ivankovic A, 2012. In vitro oxidative stress induced by conventional and self-ligating brackets. Angle Orthodontist, 82(2):340-5.

Burstone CJ, 1964. The biomechanics of tooth movement, in Vistas in orthodontics. ed by Kraus BS, Reidel RA. Lea and Febingcr, Philadelphia, p:45-8.

Chapman PF, Atkins CM, Allan MT, Haley JE, 1992. Inhibition of nitric oxid synthesis impairs two different from learning. Neuroreport, 37:567-70.

Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C, 2005. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radic Biol Med, 39(7):841-52.

Cork RC, Isaac I, Elsharydah A, 2004. A comparison of the Verbal Rating Scale and the Visual Analog Scale for pain assessment. J Anesth, 8:5p.

Damon DH, 1998. The Damon low-friction bracket: a biologically compatible straight-wire system, J Clin Orthod, 32:670-80.

Davidovitch Z, Shanfcld J, 1986. Biochemical aspects of orthodontic tooth movement cyclic nucleotide and prostaglandin concentrations in tissues surrounding orthodontically treated teeth in vivo. Am J Orthod Dentofac Orthop, 90:139-48.

Erdinc AM, Dincer B, 2004. Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances. Eur J Orthod, 26:79-85.

Ertaş M, 2000. İstanbul Tıp Fakültesi Ders Notları www.itfnoroloji.org/mertas/anatomofizy.

Firestone AR, Scheurer PA, Bürgin WB, 1999. Patient's anticipation of pain and pain-related side effects, and their perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. Eur J Orthod, 21:387–96.

Furstman L, Bernik S, 1972. Clinical considerations of the periodontium. Am J Orthod, 61: 138-55.

Grulovic B, Pucelj MR, Krnić M, Kokić V, 2013. Impact of prostaglandin F2-alpha and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) on pain in patients undergoing thermal balloon endometrial ablation. Coll Antropol, 37(4):1185-90.

Guyton, Hall, 2005. Klinik Fizyoloji Onuncu Edisyon. Nobel Tıp Kitabevi.

Helmersson J, Mattsson P, Basu S, 2002. Prostaglandin F2α metabolite an F2-isoprostane excretion rates in migraine. Clin Sci, 102:39-43.

Hermes-Lima M, Storey JM, Storey KB, 1998. Antioxidant defenses and metabolic depression. The hypothesis of preparation for oxidative stress in land snails. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 1203:437-48.

Http://saglikkaynagim.com/yuz-agrilari/209-norolojik-klinik-sendromlari.html

Jones M, Chan C, 1992. The pain and discomfort experienced during orthodontic treatment: a randomized controlled clinical trial of two initial aligning arch wires. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 102:373-81.

Jones ML, 1984. An investigation into the initial discomfort caused by placement of ar initial archwire. Eur J Orthod, 6:48-54.

Joy AP, Cowley EA, 2007. 8-Iso-PGE2 stimulates anion efflux from airway epithelial cells via the EP4 prostanoid receptor. Am. J Respir. Cell Mol. Biol, 38: 143-52.
Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Germolec D, Graham LB, Parker CE, Nyska A, 2005. Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CC14 poisoning? Free Radic Biol Med, 38: 698-710a.
Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Graham LB, Parker CE, Ames BN, Basu S, 2005. Biomarkers of oxidative stress study III. Effects of the nonsteroidal antiinflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CC14 poisoning. Free Radic Biol Med, 38:711-8b.
Karaoğlan H, 2009. Tip II diyabette oksidatif stresin 8-isoprostan ve koenzim Q düzyleri ile değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Konya, sf:26.
Kaviarasan S, Muniandy S, Qvist R, Ikram SI, 2009. F2-Isoprostanes as Novel Biomarkers for Type 2 Diabetes: a Review. J Clin Biochem Nutr, 45: 1–8.
Khasawneh FT, Huang JS, Mir F, Srinivasan S, Tiruppathi C, Le Breton GC, 2008. Characterization of isoprostane signaling: evidence for a unique coordination profile of 8-iso-PGF2α with the thromboxane A2 receptor and activation of a separate cAMP-dependent inhibitory pathway in human platelets. Biochem Pharmacol, 75: 2301-15.
Kıyıcı A, Yücel D, 2007. Antiepileptik ilaç kullanımı ve oksidatif stres. Tıp Arast Derg, 52: 57-62.
Kluemper GT, Hiser DG, Rayens MK, Jay MJ, 2002. Efficacy of a wax containing benzocaine in the relief of oral mucosal pain caused by orthodontic appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 122:359–65.
Konstanty Szuldrzyński, Jaroslaw Zalewski, Andrzej Machnik, Krzysztof Żmudka, 2010. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2α in acute coronary syndromes are associated with systemic and local platelet activation. Pol Arch Med Wewn, 120 (1-2):19-25.
Krishnan V, 2007. Orthodontic pain: from causes to management — a review. Eur J Orthod, 170–9.
Kvam E, Gjerdet NR, Bondevik O, 1987. Traumatic ulcers and pain during orthodontic treatment. Community Dent Oral Epidemiol, 15:104-7.
Law SLS, Southard KS, Law AS, Logan HL, Jakobaen JR, 2000. An evaluation of postoperative ibuprofen treatment of pain associated with orthodontic separator placement. Am J Orthod Dentofac Orthop, 118, 629-35.
Lew KK, 1993. Attitudes and perceptions of adults towards orthodontic treatment in an Asian community. Community Dent Oral Epidemiol, 21:31-5.
Li RJ, Ji WQ, Pang JJ, Wang JL, Chen YG, Zhang Y, 2013. Alpha-lipoic acid ameliorates oxidative stress by increasing aldehyde dehydrogenase-2 activity in patients with acute coronary syndrome. Tohoku J Exp Med, 229(1):45-51.
Little RM, 1975. The irregularity index: a quantitative score of mandibular anterior alignment. Am J Orthod, 68(5):554-63.
Miles PG, Weyant RJ, Rustveld L, 2006. A Clinical Trial of Damon 2 Conventional Twin Brackets during Initial Alignment. Angle Orthod, 76:480–5.
Milne GL, Yin H and Morrow JD, 2008. Human biochemistry of the isoprostane pathway. J. Biol. Chem, 283:15533-7
Morrow JD, Harris TM, Roberts LJ, 1990. Noncyclooxygenase oxidative formation of a series of novel prostaglandins: analytical ramifications for measurement of eicosanoids. Anal Biochem, 184: 1-10.
Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 1990. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a noncyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. Proc Natl Acad Sei, 87: 9383-7.
Morrow JD, Minton, TA, Roberts LJ, 1992. The F2-isoprostane, 8-epi-prostaglandin F2a, a potent agonist of the vascular thromboxane/endoperoxide receptor, is a platelet thromboxane/endopcroxide receptor antagonist. Prostaglandins, 44: 155-63.
Mumcu G, Ikiz K, Atalay T, 2006. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet's disease. Oral Diseases, 12(2):145-51.
Murray KR, Mayes PA, Granner PK, Rodwel VW, 1993. Harper's Biochemistry. 22. Ed. Prentice-Hall International Inc, p:183-90.
Ngan P, Bratford K, Wilson S, 1989. Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. Am J Orthod Dentofac Orthop, 96:47-53.
Ngan P, Kess B, Wilson S, 1989. Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 96:47–53.
Nicolay OF, Davidhovitch Z, Shanfeld JL, 1990. Substance P immunoreactivity in periodontal tissues during orthodontic tooth movement. Bone Miner, 11:19-29.

Niki E, Yoshida Y, 2005. Biomarkers for oxidative stress: measurement, validation, and application. J Med Invest, 52:228-30.
Nugteren DH, 1975. The determination of prostaglandin metabolites in human urine. J Biol Chem, 250: 2808-12.
Oliver RG, Knapman YM, 1985. Attitudes to orthodontic treatment. British J Orthod, 12: 179-88.
Pasaoglu H, Bulduk G, Ogus E, Pasaoglu A, Onalan G, 2004. Nitrix oxide lipid peroxides and uric acid levels in preeclampsiaand eclampsia. Tohoku J Exp Med, 2022: 87-92.
Patel S, McGorray SP, Yezierski R, Fillingim R, Logan H, Wheeler TT, 2011. Effects of analgesics on orthodontic pain. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 139:e53-8.
Pınar L, 2010. Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri, 1. Baskı, Ankara, Efil Yayınevi, sf:13-33.
Polat O, Kararam AI, Durmus E, 2005. Effects of preoperative ibuprofen and naproxan sodium on orthodontic pain. Angle Orthod, 75:791–6.
Polat Ö, 2004. Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaçların Sabit Ortodontik Apareylerden Kaynaklanan Ağrı Üzerine Etkisi. Konya, Doktora Tezi, 61.
Pratico D, Rokach J, Lawson J, FitzGerald GA, 2004. F_2-isoprostanes as indices of lipid peroxidation in inflammatory diseases. Chem Phys Lipids, 128: 165-71.
Pringle AM, Petrie A, Cunningham SJ, McKnightd M, 2009. Prospective randomized clinical trial to compare pain levels associated with 2 orthodontic fixed bracket systems. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 136:160-7.
Roberts LJ, Morrow JD, 2000. Measuremnts of F_2-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. Free Radic Biol Med, 28: 505-13.
Rodríguez de Sotillo D, Velly A, Hadley M, Fricton J, 2011. Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders: a pilot study. J Oral Rehabil, 38(10):722-8.
Rygh P, 1973. Elimination of hyalinized periodontal tissues associated with orthodontic tooth movement. Scand J Dent Res, 81: 467-70.
Sakul BU, 2002. Ağız çene yüz bölgelerine ait nöral anatomi. Turk Dıs Hekım Derg, 1:15-31.
Sayat G, 2006. Yenidoğan bebeklerde kord kanında oksidatif stres göstergesi olarak malondialdehit. İstanbul, Uzmanlık Tezi, 82-6.
Scheurer PA, Firestone AR, Bürgin WB, 1996. Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. Eur J Orthod, 18:349–57.
Scott J, Huskisson EC, 1979. Accuracy of subjective measurements made with or without previous scores: an important source of error in serial measurement of subjective states. Ann Rheum Dis, 38: 558-9.
Sergl HG, Klages U, Zentner A, 1998. Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 114: 684-91.
Sergl HG, Klages U, Zentner A, 1998. Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 114:684–91.
Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS, 1983. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. Adv Exp Med Biol, 161:391-401.
Skjelbred P, Lökken P, 1997. Pain and other sequelae after surgery- Mechanism and management In "Textbook and color atlas of tooth impactions" Copenhagen, 369-437.
Slater L, Asmerom Y, Angeles D, 2012. Procedural pain and oxidative stress in premature neonates. Journal Of Pain, 13(6):590-7.
Stocker R, KeaneyJF, 2004. Role of oxidative modifications in Atherosclerosis. Physiol Rev, 84: 1381-478.
Su H, Velly AM, Salah MH, Benarroch M, Trifiro M, Schipper HM, Gornitsky M, 2012. Altered redox homeostasis in human diabetes saliva. J Oral Pathol Med, 41(3):235-41.
Taber DF, Morrow JD, Roberts LJ, 1997. Anomenclature system for the isoprostanes. Prostaglandins, 53: 63-7.
Tecco S, D'Attilio M, Tetè S, Festa F, 2009. Prevalence and type of pain during conventional and self-ligating orthodontic treatment. Eur J Orthod, 380–4.
Wall PD, Melzack R, 1994. Textbook of Pain. Third Edition, Chirchill Livingstone, London, 123-6.
Wang L, Muxin G, Nishida H, Shirakawa C, Sato S, Konishi T, 2007. Psychological Stress-Induced Oxidative Stress as a Model of Sub-Healthy Condition and the Effect of TCM. Evid Based Complement Alternat Med, 4(2):195-202.
Wendelborn DF, Seibert K, Roberts LJ, 1988. Isometric prostaglandin F2 compound arising from prostaglandin D2: a family of icosanoids produced in invivo in humans. Proc Natl Acad Sci, 85: 304-8.
Wilson S, Ngan P, Kess B, 1989. Time course of the discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. Pediatr Dent, 11, 107-10.

Winston GW, 1991. Oxidants and Antioxidants in Aquatic Animals. Comp Biochem Physiol, 100; 173-6.
Wolframa R, Oguoghob A, Palumboc B, Sinzingerb H, 2005. Enhanced oxidative stress in coronary heart disease and chronic heart failure as indicated by an increased 8-epi-PGF2α. Eur J Heart Fail, 167-72.
Woolf CJ, 1991. Generation of acute pain: central mechanisms. British Medical Bulletin, 47:523–33.
Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T, 1984. Clinical application of prostaglandin E_1 (PGE_1) upon orthodontic tooth movement. Am J Orthod, 85:508–18.
Young IS, Woodside JV, 2001. Antioxidant in health and disease. J Clin Pathol, 54: 176-86.

6. EKLER

EK-A. Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.

EK-B. Etik Kurul Onaylı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onayı Formu.

EK-B. Etik Kurul Onaylı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onayı Formu

Siz veya çocuğunuz Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından yapılan çalışmamıza katılıp katılmamakta tamamen serbestsiniz. Aşağıda bu çalışmayla ile ilgili bazı bilgiler bulacaksınız.

Az ya da orta dereceli çapraşıklığı olup çenelerinde herhangi bir problemi olmayan hastalarda çekimsiz tel tedavisi uygulanmaktadır. Bu hastaların dişlerine braket dediğimiz parçalar yapıştırılır ve bu parçaların boşluklarından tel geçirilir. Bu rutin bir tedavi şeklidir. Bu tedavi sürecinde hastalarda bir miktar ağrı meydana gelebilmektedir. Biz de hastalarımızdaki ortodontik ağrı ile oluşan strese ve ilk bir hafta içerisinde meydana gelen ağrı miktarına hastaya doldurtacağımız anketlerden hastadan alacağımız tükürük örneklerinden bakacağız.

Çalışmamız, diş çekimi gerekmeksizin tel tedavisine ihtiyacı olan hastalar üzerinde yürütülecektir. Çalışmaya uygunluğunuza karar verildikten sonra tel tedavinize başlamadan önce rutinde yaptığımız diş taşı temizliği ve polisaj işlemiyle beraber standart ağız hijyeni eğitimi verilecektir.

Hastaya uygulanacak braket çeşidi tedavi ihtiyacına göre belirlendikten sonra bu braket çeşitlerinden birisi sizde kullanılacaktır. Araştırmada kullanılan braketler kliniğimizde rutin olarak kullanılan braketlerdir. Araştırmaya katılan hastaların kliniğimizde tedavi olan çalışmaya dahil olmayan diğer hastalardan tek farkı belirli dönemlerde tükürük örnekleri alınması ve bazı anketlerin doldurtulmasıdır. Tükürük örnekleri; hasta kayıtlarının alındığı gün, braketlerin yerleştirildiği fakat içlerinden tel geçirilmediği yani kuvvet uygulanmadığı gün, braketler yerleştirildikten 1 hafta sonra braketler içerisinden tel geçirildiği (kuvvet uygulandığı) gün, teller takıldıktan 1 gün sonra ve teller takıldıktan 1 hafta sonra alınacaktır. Anketler ise braketler yerleştirildiği gün, ark tellerinin takıldığı (kuvvet uygulandığı) gün, kuvvet uygulandıktan 1 gün sonra ve 7 gün sonra doldurtulacaktır.

Çalışmanın yürütücüsü Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ ve yardımcı yürütücüsü Dt. Ömer POLAT'dır. İlgili kişilere 0542 328 3313 numaralı telefonla ulaşabilirsiniz. Çalışmaya katılacak bireylerin çalışma kapsamında kalacağı süre yaklaşık 1 aydır. Hastalar çalışma süresince ve çalışma bittikten sonra ortodontik tedavilerine rutin bir şekilde devam edecektir.

Araştırmamızda kan örneği alınmayacak ve herhangi bir ilaç kullandırılmayacaktır.

Araştırma kapsamındaki bireylerin özel hayatını korumak amacıyla kod, güvenlik numarası vb. yöntemler uygulanacaktır. Hastalardan alınan bütün kayıtlar araştırma yürütücüsü tarafından toplu halde tutulacak ve saklanacaktır. Bütün işlemler bittikten sonra vaka uygun şekilde arşivlenecektir. Tüm hastaların kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Sadece hastanın doktoru ve vakayı takip ettiği danışmanı tarafından bilgilere ulaşılabilecektir.

Başlangıç örneklerinin elde edilmesi ve diğer seanslar yaklaşık 30-60 dk' dır. Hastamızın bu tedavi sonrasında devam edecek olan aktif tel tedavi süreci buna dahil değildir.

Bütün kayıtların saklanma süresi en az beş yıldır. Değerlendirme yapılan bireylerin kendi isteği doğrultusunda çalışma kapsamı dışında kalabilme hakkı vardır. Böyle bir karar Diş hekimliği Fakültesinin tedavi hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecektir.

Verilen randevu tarihlerinde kontrole gelmeyen, tüm uyarılara rağmen ağız temizliğine dikkat etmeyen ve uyum göstermeyen bireyler araştırma kapsamı dışına çıkarılacaktır. Ağız hijyeni yetersiz olan, dişeti problemleri ve çürükleri bulunan hastalarda tel tedavisine başlanmamaktadır. Çünkü kötü ağız hijyeni hem tedavinin seyrini etkileyerek tedavi süresini uzatmakta hem de diş çürüklerine hatta diş kayıplarına neden olmaktadır. Tel tedavisine ancak yeterli ağız hijyeni sağlandıktan, dişetleri sağlığına kavuştuktan ve tüm çürüklerin tedavisi yapıldıktan sonra başlanmaktadır.

Çalışmaya dahil olan bireylerin çalışma ile ilgili soruları en kısa sürede yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırma yürütücüsüne ve/veya yardımcı araştırıcılara sorulabilir. Bu konuda gerekirse 0 332 223 11 74 numaralı telefonu kullanabilirsiniz.

Yukarıdaki " 2 " sayfadan oluşan metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullar altında "Ortodontik ağrının 8-isoprostan ve prostoglandin F2α üzerine olan etkisinin araştırılması" isimli klinik araştırmaya

kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı/velisi olduğum hastanın katılmasını kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı;

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcının velisi;

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim;

Adı soyadı, unvanı: Dt. Ömer POLAT

Adres: SÜ Diş Hek. Fak. Ortodonti ABD

Tel. 0 332 223 1174

İmza

7. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Sivas' da dünyaya geldi. İlk ve orta öğrenimini Antalya'da tamamladıktan sonra, 2005 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde lisans eğitimine başladı. 2010 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'de diş hekimi ünvanı aldı. 2010 yılında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Halen aynı bölümde doktora öğrencisi olarak çalışmaktadır. Evlidir. Yabancı dili İngilizcedir.