

Diş sürmesi

Tooth eruption

Arş. Gör. Dt. Mihriban Gökçek
Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti A.D., Zonguldak.

Yrd. Doç. Dr. Ebru Hazar Bodrumlu
Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti A.D., Zonguldak.

Yrd. Doç. Dr. Nurhat Özkalaycı
Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Ortodonti A.D., Zonguldak.

Geliş tarihi: 17 Haziran 2016

Kabul tarihi: 12 Temmuz 2016

DOI: 10.5505/yeditepe.2016.65375

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Nurhat Özkalaycı
Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı 67600
Zonguldak - Türkiye
Tel: 0505 5827411
E-posta: dt.nurhat@yahoo.com

ÖZET

Diş sürmesi organizmada görülen gelişimsel bir süreçtir. Geçmişten günümüze bu sürecin işleyişi ile ilgili çok sayıda sürme teorileri ileri sürülmesine rağmen, sürmenin altında yatan mekanizmalar hiçbir zaman tam olarak anlaşılamamıştır. Diş sürmesi ile ilgili; dişlerin üç yönde hareket ediyor olması, farklı hızlarda sürmeleri ve fonksiyonel pozisyona ulaşmasının kalıtımın etkisi altında olması gibi temel parametrelerin biliniyor olması, önceden ortaya atılmış olan bazı teorileri elimine etmektedir. Diğer taraftan ise bu parametreler alveol kemiğin yeniden şekillenmesi ya da periodontal ligamentin oluşması gibi bazı teorilerin de desteklenmesine yol açmaktadır. İnsan ve hayvan dokuları üzerinde yapılan çalışmalar diş sürmesinin analiz edilebilmesine olanak tanımıştır, fakat diş sürmesini harekete geçiren ya da sürme sürecini sona erdiren kuvvetin ne olduğu tam anlamıyla çözülebilmemiş değildir. Sürmenin etiolojisinin bilinmesi sürme problemlerinin çözümünde gerekli bir faktördür ve bu nedenle diş sürmesinin altında yatan mekanizmanın tam olarak anlaşılabilmesi için günümüzde çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemenin amacı dişlerin sürmesinde etkili olan faktörlerin incelenerek ortaya atılmış olan sürme teorilerine genel bir bakış açısı sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Sürme teorileri, alveolar kemik şekillenmesi, periodontal ligament oluşumu.

SUMMARY

Dental eruption is a developmental process in the organism. Various theories have been developed to explain the eruption mechanisms from past to present, but the mechanisms behind the eruption has not been completely understood. Our current knowledge about some basic parameters such as the genetic influence on the 3-dimensional movement of teeth at various speeds and arrival at a functional position have eliminated some previously proposed theories. On the other hand, this knowledge supports some theories such as the remodeling of the alveolar bone and formation of the periodontal ligament. Studies in human and animal tissues allow teeth eruption analyses, but what initiates and ends eruptive forces still is not known. Studies still continue to explain the mechanism behind eruption because understanding the mechanism of the eruption process is required for treating eruption disorders. The aim of this review is to examine the factors that affect tooth eruption and provide an overview of Eruption Theories past to present.

Key words: Eruption theories, alveolar bone remodeling, periodontal ligament formation.

GİRİŞ

Genellikle koordineli bir şekilde simetrik olarak meydana gelen karmaşık bir süreç olan diş sürmesi, dişin dentoalveolar yapı içerisinde gelişim gösterdiği bölgeden ağız içerisindeki fonksiyonel pozisyonuna gelene kadarki dönemde ortaya çıkan hareketlerinin tümü olarak tanımlanmaktadır.¹

Gelişmekte olan diş, aktif olarak sürmeye başlamadan önce 3 yönde hareket etmekte bununla birlikte dentoalveolar yapı içerisinde boyut olarak da genişlemektedir.² Dişlenmenin tamamlanması; kron ve kökün mineralize dokularının oluşmasıyla birlikte dişin dentoalveolar yapı içerisinde sürerek fonksiyonel kapanışa ulaşmasını da kapsamaktadır.³

Mineralize ve nonmineralize bağ dokularındaki değişimle meydana gelen sürme sürecinde, dişin hareket ettiği yönde kemiğin ve süt dişi köklerinin rezorpsiyonu görülürken, hareketin tersi yönde kemik ve kök biçimlenmesi meydana gelmektedir. Dentoalveolar yapının yüksekliği sürme boyunca artmakta ve yine bu süreçte çenelerin büyümesinde bölgesel farklılıklar görülmektedir.⁴ Dentoalveolar yapının yüksekliğinin artması, periodontal ligamentin oluşması, gelişmekte olan köklerin altında kalan bölge ile kökler arası bölgede yeni kemik yapımı gibi bazı önemli doku değişikliklerinin sonucunda diş fonksiyonel kapanışa ulaşabilmektedir.⁵

DIŞ SÜRME

Diş sürmesi sürecinin incelendiği eski dönem yayınlar arasında öne çıkan çalışmada Carlson (1944) daimi diş sürmesini radyografik olarak incelemiş ve sürmeyle ilgili sıralanan görüşleri sunmuştur.⁶

- 1) Sürme dişin kron oluşumunu takiben başlamaktadır.
- 2) Diş kökü oluşumu kron hareketi meydana gelmeden önce bazal kemik içerisinde başlamaktadır.
- 3) Diş kökü büyümesinin büyük bir bölümü kapanış öncesi sürme aşamasında meydana gelmektedir.
- 4) Kök oluşumunun tamamlanması bazal kemik içerisinde meydana gelmektedir.
- 5) Diş sürmesi dentoaleolar yapının büyümesine bağlı olarak yavaş bir şekilde yaşam boyunca devam etmektedir.

Diş sürmesi; sürme öncesi hareketler, kemik içi sürme, mukozal penetrasyon, kapanışa ulaşmadan önce meydana gelen sürme ve okluzyona ulaştıktan sonra meydana gelen sürme aşaması olmak üzere çeşitli aşamalarda incelenmektedir.⁷

1) Gelişmekte olan dişin sürme öncesi hareketleri

Kron oluşumu sürecinde; dişler kemik içerisinde aynı pozisyonda kalmaktadır ancak krona sürme yönünde olmayan ufak sürme öncesi hareketler olduğu da görülmektedir.^{2,6,8} Bu hareketlerin sürmeye eşlik eden foliküler olaylar aracılığıyla mı yoksa çenelerin büyüme ve farklılaşmasındaki bölgesel farklılıklarla mı meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir.⁹

2) Kemik içi sürme aşaması

Sürme hareketleri kök oluşumunun başlamasıyla ortaya çıkmakta ve dişin kök gelişiminin başlangıç noktasından uzaklaşmasına olanak tanıyacak şekilde devam etmektedir.¹⁰ Sürme hareketlerinin oluşabilmesinin temelde

iki faktöre bağlı olduğu bilinmektedir. Bu faktörler; diş sürme yolu boyunca hareket ettirecek kuvvetin oluşması ve sürme yolundaki kemik ile süt dişi köklerinin ortadan kaldırılmasıyla sürme yolunun oluşturulması olarak sıralanmaktadır. Kök ucundaki hücre proliferasyonunun sürmekte olan dişte itici bir kuvvet oluşturduğu yönünde görüşler olmasına rağmen sürme hareketleri başladıktan sonra kök ucunun kesilmesinin diş sürmesini durdurmadığı tespit edilmiştir.⁴ Sürme yolu ise osteoklastlar tarafından oluşturulmakta ancak; osteoklastların ortaya çıkması ve sürme yolunu oluşturmasına neden olan mekanizma tam olarak tespit edilememiştir.^{5,11}

3) Mukozal penetrasyon ve okluzyon öncesi sürme

Sürme yolunun oluşması dişlerin tüberküllerinin alveolar krete ulaşmasıyla tamamlanmakta ve bu noktada diş sürmesi hızlanmaktadır. Sürmekte olan diş epitel yüzeyine ulaştığında mine epitelinde bir kalınlaşma ve dönüşüm meydana gelmekte, mine epiteli ve ağız içi epiteli birleşmektedir.¹² Mukozal penetrasyondan hemen önce ve penetrasyon boyunca salınan mine matriks proteinlerinin diş sürmesinin klinik belirtilerinin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir.¹³

Dişin ağızda görüldükten sonra kapanış düzlemine ulaşmaya kadar yaptığı sürme hareketi çiğneme kuvvetlerinin çenelerde meydana getirdiği aralıklı fonksiyonel deformasyonlara dayandırılmaktadır. Diş soketinde ortaya çıkan aralıklı distorsiyonların periodontal lifleri uzattığı ve liflerdeki bu uzamanın dişin soketi içerisindeki hareketini ortaya çıkaran gerilimin artmasına yol açtığı şeklinde bir hipotez ortaya atılmıştır.¹⁴ Daha sonraları liflerde meydana gelen aralıklı gerilmelerin mekanik hasara yol açabileceği düşünülmüş olup bu durumu ve liflerdeki fizyolojik prestresleri de dikkate alarak yeni bir senaryo hazırlanmıştır. Bu senaryoya göre oluşan kuvvet ortadan kalktığı zaman kemik ve diş soketi orijinal şeklini koruyup tamir olabilir fakat herhangi bir lif zedelenmesi ortaya çıkarsa liflerdeki kuvvet dengesi değişeceğinden kök orijinal konumuna geri dönemeyecektir.^{15,16}

Dişin ağızda görülmesinden sonra kapanış düzlemine ulaşmaya kadarki sürme aşamasında kök gelişimi devam etmektedir. Bu dönemde dentoalveolar yapı büyümeye devam etmekte ve dişin sürmeye devam edebilmesi için bu büyüme miktarının üzerinde bir büyüme miktarına ulaşması gerekmektedir.¹⁷ Yine bu dönemde en çok apikal lifler gerilim göstermekte ve hipoteze göre tek bir apikal lif zayıflamış olsa bile yeni denge pozisyonu oluştuğunda diş hafifçe sürmüş olmaktadır. Direkt okluzal kontakt boyunca ise en çok oblik lifler gerilmekte ve bu lifler de dişlerde ekstrusiv bir hareket eğilimi oluşturduğu için meydana gelen herhangi bir hasar sonucu diş yeni denge pozisyonunda hafifçe intruze olmuş durumda olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı okluzal düzlem ile vertikal boyut arasında intruziv ve ekstrusiv mekanizmalarla

sağlanan dinamik bir denge mevcuttur.^{18,19,20}

4) Okluzal düzlemlerde sürme

Dişler okluzal düzleme ulaştığında sürme hızı belirgin derecede düşmekte fakat sürme yavaş bir hızda yaşam boyu devam etmektedir.⁶ Bu durum; dişin fonksiyonel okluzyonu sağlama eğilimi, okluzal düzlemin vertikal boyutlarının korunma çabası, fonksiyonel kemik deformasyonunun meydana gelişi ve direkt okluzal kuvvetlerin etkisiyle kısmen açıklanabilmektedir.¹⁴

SÜRME TEORİLERİ

Newton'un eylemsizlik kanununa göre vücutta bir organın hareket edebilmesi için onu harekete geçiren bir kuvvet olması gerekmektedir. Ortodontik hareketlerde diş hareket ettirmek amacıyla kaynağı belirli kuvvetler uygulanmakta ve diş hareket etmektedir. Buradan yola çıkarak diş sürmesini harekete geçiren bir kuvvetin gerekliliği görüşü kabul görmüş ancak kuvvetin kaynağı hakkında tam bir fikir birliği oluşturulamamıştır.^{21,22} Diğer bir bakış açısına göre ise diş sürmesi temel olarak gelişimsel ve fizyolojik bir olaydır ve kuvvet faktörü diş sürmesinde ikincil rol oynamaktadır.²³ Bu bakış açılarından yola çıkarak sürmekte olan dişe komşu olan ve folikülün içinde bulunan bütün dokuların dâhil olduğu değişimler üzerinden yürüyen çok sayıda sürme teorisi geliştirilmiştir ancak bunlardan hiçbiri dişlerin sürme periyotlarını tam olarak açıklayamamıştır. Magnusson'un da belirttiği gibi (1968) diş sürmesinin tek bir bakış açısı kullanılarak ve/veya belirli dokulardan bahsederek tam anlamıyla açıklanması pek de mümkün görülmemektedir.²⁴ Diş sürmesinin klinik ve biyolojik açıdan mantıklı temellere dayanabilmesi için sürme teorilerinin bu süreçle ilgili aşağıdaki durumlara kabul edilebilir açıklamalar öne sürebilmeleri gerekmektedir.⁴

1) Dişler sadece uzun aksları boyunca hareket etmezler, üç yönde hareket ederler.

2) Diş sürme periyodunun belirli karakteristik özellikleri vardır, örneğin sürme aşamasına göre sürme hızı farklıdır.

3) Dişlerin fonksiyonel pozisyonlarına ulaşması kalıtsal olarak gerçekleşir.

1) Diş kökünün uzaması teorisi

Dişlerin köklerinin gelişmesi ve boylarının uzaması sürmeye eşlik eden bir süreç olduğu için uzun yıllar boyunca kök oluşumunun sürmeyi harekete geçiren kuvveti oluşturduğu düşünülmüştür.^{25,26} Bununla beraber insanlarda, maymunlarda, köpeklerde ve kemirgenlerde yapılan çeşitli çalışmalarda kökü olmayan dişlerde sürmektedir.^{27,28} Ayrıca dentin displazisi tip I ve radyasyona maruz kalmış olan çocuklarda ortaya çıkan kök formasyon bozukluklarına rağmen; kökü olmayan kronların oral kaviteye sürdüğü görülmüştür.^{25,26} Cahill ve Marks²⁹ tarafından yapılan çalışmalarda köpeklerde gelişmekte olan bütün premolarların kökleri kesildiğinde

dişlerin normal sürme hızında oral kavitede görüldüğü belirtilmiştir. Hertwig epitelyal kök kınının, apikal papillanın ve periodontal dokuların kaldırılmasından sonra da dişler sürmüş ve köklerin boşlukları alveolar kemik tarafından doldurulmuştur. Elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde kök formasyonunun dişlerin sürmesi için gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır.⁷ Ancak bilinmelidir ki diş köklerinin uzaması diş sürmesinin bir parçasıdır ve prefonksiyonel periyod boyunca kökün uzaması devam etmektedir.⁵

2) Periodontal ligament teorisi

Dental folikülden köken alan periodontal ligamentin, kemirgenlerde görülen kesintisiz diş sürmesinde rol oynadığı görülmüştür. Berkovitz ve Thomas'ın (1969) tavşanlarda, Moxham ve Berkovitz'in (1974) farelerde yaptığı çalışmalarda; dişlerin kökleri enine kesilerek sızdırmaz bir bariyer yerleştirilmiş ve dişin distal parçasının sürmeye devam ettiği görülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda kökün uzaması, pulpal hücre proliferasyonu, kemik apozisyonu ve doku sıvı basıncı gibi önceki diş sürme teorileri geçersiz sayılmıştır ve sürme kuvvetinin periodontal ligamentten gelebileceği fikri ortaya atılmıştır.^{30,31}

Periodontal ligament ile alakalı olan çalışmalarda dikkat edilmesi gereken iki nokta mevcuttur; birincisi sonuçlar diş sürmesinin kapanışa ulaşmadan ancak kemiği geçtikten sonraki aşamalarını kapsamaktadır ve intraosseöz sürme ile ilgili faktörlerle bağlantısı yoktur. İkincisi ise bu dişler kesintisiz sürme gösteren dişlerdir, insanlarda olduğu gibi limitli sürme söz konusu değildir. Limitli sürmenin görüldüğü dişlerde, kemik içi sürme sırasında dental folikülün lifleri alveolar kemiğe bağlı değildir ve diş hareket ettirecek şekilde dizayn edilmemişlerdir.³² Dişin kemiği geçtiği sürme aşamasında ya da diş gingivayı deldikten sonra periodontal ligamentin bir sürme kuvveti meydana getirdiği kabul edilebilir bir gerçektir.²³

3) Sürmenin hormonal kontrolü

Tiroid ve hipofiz bezlerinin fonksiyonlarının sürme üzerinde etkili olduğu düşünülerek hayvan çalışmalarında bu bezlerin fonksiyonlarının sürmeye olan etkileri değerlendirilmiştir.³³ Tiroidektominin dental yapılar üzerindeki etkisi ilk olarak Erdheim (1914) tarafından farelerde, Biedl tarafından da köpeklerde incelenmiştir ve bu durumun sürmede gecikmeye ve diş yapılarında defektif formasyona yol açtığı belirtilmiştir.^{34,35}

Fareler üzerinde yapılmış olan bir histolojik çalışmada dişlerin sürmesinin tiroid bezinin normal fonksiyonuna da bağlı olduğu belirtilmiştir ve iki sonuç ortaya atılmıştır.³⁶

1) Tiroidektomi tamamen diş sürmesini durdurmamaktadır, tiroksin hormonu bu durumu telafi edebilmektedir.

2) Büyüme hormonu sürme üzerinde küçük bir etkiye sahipken etkisi daha çok alveolar kemik büyümesini artırarak göstermektedir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki dişlerin sürmesi

büyüme hormonu ve troid hormonunun sinerjik kontrolü altındadır. Büyüme hormonu temel olarak büyüme sürecini stimüle ederken triod hormonu da farklılaşmayı ve olgunlaşmayı sağlamaktadır.³⁷

4) Dental folikül teorisi

Dental folikül kranial nöral krest mezensekiminden köken alan, her dişin mine organını çevreleyen, gevşek bir bağ dokusudur³ ve dişin sürme hareketi sırasında hem osteoblastlarla hem de osteoklastlarla etkileşim halindedir.²³ Sandy Marks ve Don Cahill'in, dişlerin sürmesi için dental folikülün gerekli olduğunu belirtmesini takiben sürmeyle ilgili sahip olunan bakış açısı değişmiş ve dental folikülün sürmeye etkisi üzerine çalışılmıştır. Cahill ve Mark (1980) tarafından köpekler üzerinde yapılan cerrahi çalışmalarda premolar dişlerin dental folikülleri diş sürmeye başlamadan çıkartılmış ve dişlerin sürmelerinin engellendiği görülmüştür.²⁹ Bu durumun tersi olarak dental folikülün bütün halinde bırakıldığı fakat dişin alınıp yerine yapay diş replikasyonunun konulmuş olduğu bir çalışmada ise hazırlanmış olan yapay dişin sürmesinin gerçekleştiği görülmüştür.³⁸ Bu durum dişlerin sürmesi için dental folikülün gerekli olduğunu göstermiş ve böylece daha önceden ortaya atılmış olan çoğu sürme teorisini çürütülmüştür çünkü dişin sürmesi için muhtemel itici kuvvet oluşturdukları düşünülen dental pulpa ya da diş kökü gibi yapılar ortada yokken diş sürmüştür.³⁹

Dental folikülün sürmede gerekli olmasının en olası nedeni; intraosseoz sürme aşamasında kemik rezorpsiyonunu ve apozisyonunu başlatması ve düzenlemesi olarak düşünülmektedir. Supraosseoz sürme aşamasında dental folikül daha az rol oynarken devreye biyomekanik faktörler girmektedir.²³ Cahill ve Marks (1982)'in köpeklerin premolar dişlerinde gösterdiği gibi supraosseöz sürme fazına kadar dental papilla alveol kemiğine yapışmıştır ve periodontal ligamenti oluşturmaktadır.³² Periodontal ligament supraosseoz sürme boyunca dişin okluzal düzleme ulaşmasına yardımcı olmaktadır.³¹

Dental folikül diş sürmesinde mononükleer hücrelerin bölgeye göç etmesini tetikleyici faktör olarak da rol almaktadır ve göç eden bu hücreler bölgede çoğalıp osteoklastlara farklılaşmaktadır. Dental folikül alveol kemik ile diş arasındaki pozisyonu sayesinde sürme ile ilgili hücresel olayları düzenlemek için ideal bir yere sahiptir. Sadece rezorptif hücreleri alveol kemiğe iletmekle kalmayıp dişten aldığı sinyalleri de ilgili yerlere iletmektedir.³

5) Alveol kemiğin remodellingi ve sürme yolunun oluşması

Sürmekte olan dişlerde 2 noktada fazla miktarda osteoklastik aktivitenin oluşması söz konusudur. Bu noktalardan bir tanesi dental folikülün marjinleri boyunca meydana gelen osteoklastik aktivitedir ve bu bölgede görülen kemik rezorpsiyonu sürmekte olan diş için bir yol oluşturmaktadır. Ayrıca mandibular kanalın tavanında

da osteoklastik aktivite yüksektir ve bu bölgedeki aktivite sonucu mandibular kanalın yüksekliğinin artmasına yol açmaktadır. Bu nedenle mandibular kanalın tavanı diş sürme periyodunda referans noktası olarak kullanılmamalıdır. Bunların dışında da dental folikülün bazal kısmında kemik apozisyonu görülmektedir.^{11,40,41}

Direkt olarak destekleyici veriler olmamasına rağmen, sürmekte olan bir dişin sürme yolunu kemiğe direkt ve kesintisiz bir basınç uygulayarak meydana getirdiği de düşünülmektedir. Cahill tarafından (1968) yapılan bir çalışmada kemik içindeki dişler immobilize edilerek üstündeki kemiğe basınç uygulamaları engellenmiştir ancak yine de normal sürme yolunun oluştuğu görülmüştür. Direkt ve kesintisiz olarak uygulanan basıncın her ne kadar kemik rezorpsiyonunu indüklediği bilinse de bu bilgi tek başına sürme yolunun oluşmasını açıklanamamaktadır. Ancak bu durum bütün basınçla ilişkili sürme yolu oluşumu teorilerini yok saymamaktadır çünkü daha kompleks bir basınç-rezorpsiyon ilişkisi söz konusu olabilmektedir. Örneğin diş gömülü bırakıldığı süreç içerisinde de dental folikül kemik kavitesi içinde büyümektedir ve kemik rezorpsiyonuna yol açabilecek basıncı oluşturabilmektedir. Cahill tarafından yapılmış olan bu çalışmada 2 mantıklı açıklama kabul edilebilir niteliktedir. Birincisi dişin gelişmekte olduğu kemik kavitesinin marjinlerinde etkili olan yerel bir basınç söz konusu olabilir; ancak böyle bir basınca rastlanılmamıştır. Bu durum bir dişin sürme yolunu meydana getiren kemik rezorpsiyonunun oluşabilmesi için sürmekte olan kronun kemiğe direkt ve kesintisiz bir basınç uygulaması gerektiği teorisini elimine etmiştir. İkincisi ise selektif sınırlandırılmış kemik rezorpsiyonunun belki de basınca karşı bir reaksiyon olarak ortaya çıkmadığı sadece belirli bir zamanda aktive olan faktörlere bağlı olabileceği görüşüdür.⁵

Sürme yolu oluşurken meydana gelen kemik rezorpsiyonu diş sürmesiyle birlikte ortaya çıkmaktadır ve dişin erüpsiyon yolunu oluşturmak için hareketlenmesine gerek yoktur. Bu durum diş sürmesinde görülen kemiğin rezorpsiyonunun ve apozisyonunun genetik olarak kontrol edildiğini, mekanik olarak bir düzenleme söz konusu olmadığını göstermiştir.³

Alveol kemiği rezorbe edecek olan osteoklastlar dental foliküldeki mononükleer hücrelerden, diş sürmeden hemen önce spesifik bir zamanda farklılaşmaktadır. Bu durumda sürme yolunun oluşmasında genetiğin etkisini ortaya çıkarmaktadır.⁴² Sürme yolunun meydana gelmesinde genetik ve yerel çevresel faktörler etkilidir. En önemli yerel faktörlerden biri de gelişen ve sürmekte olan dişin etrafında yoğunluk meydana gelmesidir.⁴³ Sürme yolunun nasıl oluştuğu tam olarak açıklanamasa da dental folikülün lokasyonunun erüpsiyon yolunu belirlediği görülmüştür.⁴⁴ Bununla beraber dental folikülün sapının marjinlerinde görülen osteoklastik aktivitenin de sürme

yolunun genişlemesinde etkili olduğu saptanmıştır.⁴⁵ Dental folikül de sürme yolunun oluşmasında majör rol alan faktörlerden bir tanesidir. Marks ve Cahill (1987) dental folükülün bazı kısımlarının alınmasının sürme üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Dental folükülün koronal ya da bazal kısımlarının alınmasının sürmeyi engellediği görülmüştür. Ayrıca dental folükülün alınması sonucu dişin sürme yolunun da meydana gelmediği belirtilmiştir.⁴⁶ Yapılan çalışmalarda kemik rezorpsiyonunun diş sürmesi için gerekli olduğu belirtilmiştir ve bu farelere kemik rezorpsiyonunu yavaşlatan bifosfonat ve pamidronat enjeksiyonu yapıldığında molar dişlerin sürmelerinde gecikmelerle karşılaşmıştır.⁴⁷

İntraosseoz sürme aşamasında dişin kemiğin içinden çıkabilmesi için osteoklast oluşumu ve osteogenez gereklidir. Kemik rezorpsiyonu olmadığı takdirde sürme yolunun oluşmadığı ve bu nedenle dişin kemik içinden çıkmadığı görülmüştür. Alveolar kemik rezorpsiyonunun inhibe olduğu osteopetrozis için de aynı durum geçerlidir.³ Alveolar kemik formasyonu olmadığı takdirde de yine dişin sürmesi kesintiye uğramaktadır.^{48,49}

6) Diş sürmesinin moleküler ve genetik temeli

Diş sürmesi lokal faktörlerin etkisi altında gelişen programlı bir süreçtir. Bu sürecin başlamasında gerekli olan moleküllerin belirlenmesi Cohen (1962) tarafından Epidermal Büyüme Faktörünün (EGF) izole edilmesi ve farelere enjekte edildikten sonra keser dişlerin sürmesini hızlandırdığının keşfedilmesinin ardından başlamıştır.⁵⁰ Farelerde keser dişlerin sürmesinin başka bir büyüme faktörü olan Transforme Edici Büyüme Faktörünün (TGF- α) etkisiyle de hızlandığı görülmüştür.⁵¹ EGF ve TGF- α aynı reseptör üzerinden etki göstermektedirler bu nedenle sürme üzerindeki etkilerinin benzer olması şaşırtıcı değildir, ancak TGF'nin olmadığı farelerde de dişlerin sürmesinin kesintiye uğramadığı yapılan çalışmalarda görülmüştür ve EGF'nin tek başına sürmeyi başlatabileceği belirtilmiştir.⁵² Osteoporoz görülen farelerde yapılan moleküler analizlerde Colony Stimulating Faktör-1 (CSF-1) geninde çerçeve mutasyonu meydana geldiği ve bunun sonucu olarak CSF-1'in fonksiyonunu kaybettiği görülmüştür. CSF-1'in monosit, makrofaj ve osteoklastların büyüme ve farklılaşmasını sağlayarak dişlerin sürmesini hızlandırıcı bir etkisi olduğu saptanmıştır.⁵³ Erken dönemlerde, henüz sürme süreci başlamadan bu hayvanlara CSF-1 enjekte edildiğinde sürmeyi tetikledikleri yapılan çalışmalarda desteklenmiştir.^{54,55} EGF ve CSF-1 üzerinde yapılan analizler sonucu bu faktörlerin keser ve molar sürmesi üzerinde farklı etkileri olduğu tespit edilmiştir. EGF keser dişlerin sürmesini hızlandırırken molar dişlerin sürmesini yavaşlatıcı etki göstermektedir. CSF-1'in etkisi ise bunun tam tersi şeklindedir. Ayrıca EGF molar dişlerde dental folüküldeki mononükleer hücrelerin ve molar dişler etrafındaki alveol

kemikte osteoklastların sayısında herhangi bir artışa yol açmazken CSF-1'in böyle bir artışa yol açtığı bulunmuştur.⁵⁶ Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)'inde dental folükülden salınarak mononükleer hücrelerin dental folüküle göç etmesinde rol oynamaktadır.⁵⁷

Sürmekte olan bir dişin etrafında meydana gelen kemik rezorpsiyonu ve apozisyonunun dental folükül tarafından eksprese edilen genler tarafından düzenlenebileceği düşünülmüştür.^{23,58}

Farelerin dental folüküllerinden eksprese edilen bu sinyal moleküllerden bir tanesi de receptor activator of nuclear factor kappa B (RANKL)'dir.^{59,60} TNF-ligand ailesinin bir üyesi olan RANKL bir membran proteindir.⁶¹ Osteoklast prekürsörlerinin taşıdığı RANK reseptörleriyle etkileşime girerek osteoklastların formasyonunu ve aktivasyonunu arttırmaktadır. CSF-1 genin ekspresyonunu artırırken osteoprotegerin ise RANKL geninin hücreler arası iletişiminin inhibe etmektedir.⁶²⁻⁶⁴

7) Diş sürmesiyle ilgili diğer yaklaşımlar

Diş sürmesi ile ilgili problem hala dişlerin çene kemikleri içerisinde nasıl yükseliyor olduklarının anlaşılabilmesidir. Bireyin sürme paterninin kalıtsal olduğu fakat lokal ve genel dış faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Hiçbir teorinin sürme kuvvetini açıklayamaması ve yeterli deneysel kanıtların bulunmamasına rağmen; sürme mekanizması ile ilgili kısa bir taslak oluşturulabilir.⁶⁵

1) Dişin sürmesi periodontal ligamentin (ya da öncüsü olan dental folükülün) sahip olduğu bir özelliktir.

2) Dişi ağıza doğru hareket ettiren bir çekme kuvvetine ihtiyaç duyulmamaktadır.

3) Sürme mekanizması çok sayıda faktörün etkisi altındadır.

Sürme mekanizması fibroblast aktivitesi (eldeki veriler oldukça zayıf olmasına rağmen) ve vasküler ve/veya doku hidrostatik basıncı ile ilgili olabilir. Gelişmekte olan dişin etrafındaki bağ dokunun da sürme mekanizmasında rol oynayabileceği düşünüldüğü için iki majör sistem sürme kuvvetinin oluşma mekanizmasına dâhil edilmiştir. Bunlardan bir tanesi periodontal fibroblastların kontraktile ve/veya hareketleriyle sürme kuvvetini oluşturduğunu diğeri ise dişin etrafındaki vasküler ve/veya doku hidrostatik basıncının sürmeden sorumlu olabileceğini belirtmiştir.⁶⁵

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında diş sürmesinde dental folükülün önemi desteklenmektedir.^{23,66,67}

İnervasyonun da diş sürmesinde spesifik bir rolü olduğu görülmüştür.^{68,69} İnervasyonun diş sürmesi üzerinde etkisinin incelendiği deneysel bir çalışmada dişin sinir bağlantısı koptuğunda sürmenin de durduğu görülmüştür. Fujiyama ve ark. deneysel olarak denervasyon uygulanan dişlerde periodontal aralığın genişliğinin azaldığı ve ankiloz geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada Malessez epitelinin periodontal aralığın devamlılığında

rol alıyor olabileceği ve duyuşal invazyonun indirekt olarak bu epitelle ilişki olabileceği düşünölmüştür.⁷⁰

Diş çevreleyen kemik dokunun da önemli bir rolü olduğu konusunda şüphe yoktur. Osteopetrosisde göröldüğü gibi anormal kemik yapısı diş sürmesini etkilemektedir fakat kemiğin kalitesi tek başına sürme sürecini açıklayamazdır.⁷¹

Kökün apeksinde meydana gelen hücreşel proliferasyonun oluşturduğu kuvvetin de dişlerin sürmesinde etkili olabileceği düşünölmüştür fakat sürme hareketi başladıktan sonra kökün apeksinin kesilmesinin diş sürmesini durdurmadığı tespit edilmiştir.⁴

Başka bir deneysel çalışmada Wise ve ark. deksametazonun sürme üzerindeki etkisini incelemek için, çözünebilir formda deksametazonu farelere enjekte etmişler ve deksametazon enjeksiyonunun farelerin kesici dişlerinde sürmeyi hızlandırdığını fakat molar dişlerde etkili olmadığını belirtmişlerdir. Farelerin kesici dişleri kesintisiz sürme gösterirken molar dişleri insanlarda olduğu gibi aralıklı erüpsiyon gösteriyor olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.⁷²

Diş sürmesinde çeşitli faktörlerin rol aldığını belirten teorilerin varlığı bilinmektedir ve bu teoriler arasından sıklıkla karşımıza çıkanlar kökün büyümesi ve pulpal basınç teorileridir.

Diş sürmesinde etkin diğer faktörler ise; hücre proliferasyonu, damarlanmanın artması, dişin etrafında artan kemik formasyonu olarak sıralanmaktadır. İlave olarak endokrin etki, vasküler değışiklikler ve enzimatik faaliyetlerde diş sürmesinde etkisi olan faktörlerdendir. Bunların hepsi diş sürmesini etkileyebilirler fakat tek başlarına bağımsız olarak diş sürmesinde itici bir rol oynamamaktadırlar. Diş sürmesinin moleküler ve biyolojik temeli tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen; kökün uzaması, alveolar kemiğin modifikasyonu ve periodontal ligament değışikliklerinin en önemli etkenler olduğu düşünölmektedir.⁷³

DIŞ SÜRMEİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

Dişlerin sürmesinde etkili olan faktörlerin tam olarak anlaşılammamasının yanı sıra, hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların olduğu gibi insanlara transfer edilememesi ve ikincil olarak insanlarda yapılacak olan deneysel çalışmaların etik bağlamında sınırlamalarının olması sürme konusunda güçlü bir hipotez oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Diş sürmesine dair yeni yaklaşımlar insan dişleri ve çeneleri üzerinde, doğumdan önce ve sonra yapılan histolojik ve histokimyasal çalışmalardan elde edilen bilgilerin bir kombinasyonunun oluşturulmasıyla ortaya çıkabilmektedir. Diş ve çevreleyen dokularla ilgili bu yeni histokimyasal bilgiler sağlıklı ve genetik olarak sağlamış patolojik fetuslarda yapılan analizler sonucunda elde edilebilmektedir. Doku ve genetik ile ilgili olan bu

yeni bilgiler postnatal dentisyona transfer edilerek bilimsel temele dayanan yeni bir hipotez oluşturulabilmiştir ve bu yeni hipotez ilerleyen süreçte mevcut teorinin temelini oluşturmuştur.⁷⁴

Bilindiği gibi diş sürmesi kompleks bir süreçtir ve bu süreçte mine organı, dental folikül ve alveol kemiğindeki hücrelerin belirli zamanlarda birbirleriyle etkileşimi söz konusudur.³

Hipotez

Bir dişin sürmesi 3 mekanizmaya dayandırılmaktadır:⁷⁴

1) Sürme yolundaki boşluk: dental folikülün üstündeki kemik dokuyu rezorbe etmesi sürme yolundaki gerekli boşluğu oluşturmaktadır. Bu aşamadaki moleküler-biyolojik süreç ektoderm dokusundan kaynaklanmaktadır.

2) Folikülün altından uygulanan basınç: kök membranı glanduler membran gibi fonksiyon görmektedir⁷⁵ ve membranın invazyonu sonucu kök yüzeyinde, periodontal membranda ve pulpa dokusunda basınç ortaya çıkmaktadır.²³ Bu basınç kökün sürme yönünde yükselmesinde etkilidir.⁷⁶

3) Periodontal membranın adaptasyon kapasitesi: periodontal membranın adaptasyon ve reorganizasyon kapasitesi sürme için gerekli bir faktördür. Bu reorganizasyon süreci için bir kanıt da sürmekte olan dişin periodonsiyumunun köke en yakın olan en iç tabakasında meydana gelen hücre nekrozu-apoptozis mekanizması olarak gösterilebilir. Sürme yolunda olan süt ve daimi dişlerde apoptotik hücre tabakası gösterilmiştir.⁷⁷

Teori

Dişin apikal bölgesinde invazyonun provake ettiği basınç, periodontal membranının devamlı adaptasyona zorlandığı bir sürme hareketi meydana getirmekte ve dental folikülün aktif hareketi üstündeki kemik dokuyu rezorbe etmektedir. Kökün apikal bölgesi, periodontal membran ve kron folikülü sürme işlemi ile ilgili olan yapılarıdır. Bu üç yapı birbirleriyle etkileşim halindedir ve apikaldeki periodontal membranda değışikliğe yol açabilecek bir basıncın kron folikülünü etkileyerek etrafındaki kemiği rezorbe etmesine yol açması olasıdır.⁷³

SONUÇ

Diş sürmesi organizmanın gelişimsel bir sürecidir, ancak sürmede rol alan mekanizmalar henüz tamamen anlaşılabilmiş değildir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sürme süreci konusunda farklı analizler yapılmasına olanak tanımışlardır. İnsan çalışmaları daha çok klinik ve radyolojik çalışmalardır, normal sürme ve cinsiyet farklılıklarına odaklanmıştır. Ancak 'dişler neden sürer? sürmeyi başlatan ya da bitiren kuvvet nedir?' şeklindeki sorulara cevap alınamamıştır. Bu nedenle günümüzde halen diş sürmesi konusunda araştırmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Massler M, Schour I. Studies in tooth development: theories of eruption. *Am J Orthodont Oral Surg* 1941; 27: 552-576.
2. Weinmann J P. *Oral Histology and Embryology*. B. J.Orban, ed. C. V. Mosby, Co., St. Louis 1944.
3. Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13: 323-334.
4. Marks SC, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec*. 1996; 245: 374-393.
5. Cahill DR. Eruption Pathway Formation in the Presence of Experimental Tooth Impaction in Puppies. *Anat. Rec*. 1968; 164: 67-78.
6. Carlson H. Studies on the rate and amount of eruption of certain human teeth. *Am. J. Orthodont. Oral Surg*. 1944; 30: 575-588.
7. Wang XP. Tooth Eruption without Roots. *J Dent Res*. 2012; 92: 212-214.
8. Bjork A. The use of metallic implants in the study of facial growth in children: method and application. *Am J Phys Anthropol*. 1968; 29: 243-254.
9. Bjork A, Skieller V. Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by the implant method. *Br. J. Orthod*. 1976; 4: 53-64.
10. Proffit WR, Frazier-Bowers SA. Mechanism and control of tooth eruption: overview and clinical implications. *Orthod Craniofac Res*. 2009; 12: 59-66.
11. Cahill DR. Histological changes in the bony crypt and gubernacular canal of erupting permanent premolars during deciduous premolar exfoliation in beagles. *J. Dent. Res*. 1974; 53: 786-791.
12. Toto PD, Sicher H. Eruption of teeth through the oral mucosa. *Periodontics*. 1966; 4: 29-32.
13. Pierce AM, Lindskog S, Hammarstrom L. IgE in post-secretory ameloblasts suggesting a hypersensitivity reaction at tooth eruption. *J. Dent. Children*. 1986; 53: 23-26.
14. Katona TR, Haihong Qian MSME. A mechanism of noncontinuous supraosseous tooth eruption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001; 120: 263-71.
15. Fung YC, Perrone N, Anliker M. *Biomechanics: its foundations and objectives*. Englewood Cliffs (NJ):Prentice-Hall; 1972.
16. Chen CS, Ingber DE. Tensegrity and mechanoregulation: from skeleton to cytoskeleton. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999; 7: 81-94.
17. Profit WR, Prewitt H, Baik S, Lee CF. Video microscope observations of human premolar eruption. *J. Dent. Res*. 1992; 70: 15-18.
18. Katona TR, Boyle AM, Curcio FB, Keates JK, Mazzara RJ, Tackney VM. Mechanisms of tooth eruption in a computer-generated analysis of functional jaw deformations in man. *Arch Oral Biol*. 1987; 32: 367-369.
19. Katona TR, Tackney VM, Keates JK. A computer model of the periodontal ligament space in man. *Arch Oral Biol*. 1988; 33: 839-844.
20. Katona TR, Boyle AM, Keates JK, Tackney VM. An engineering model of tooth eruption in man. In: Davidovitch Z, editor. *The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption*. Birmingham (Ala): EBSCO Media; 1988.
21. Kardos T B. The mechanism of tooth eruption. *Br Dent J*. 1996; 181: 91-95.
22. Lee CF, Proffit WR. The daily rhythm of tooth eruption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1995; 107: 38-47.
23. Wise GE, King GJ. Mechanisms of Tooth Eruption and Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res*. 2008; 87: 414-434.
24. Magnusson B. Tissue changes during molar tooth eruption. *Trans R Sch Dent Stockh Umea*. 1968; 13: 1-122.
25. Kalk WW, Batenburg RH, Vissink A. Dentin dysplasia type I: five cases within one family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 86: 175-178.
26. Nirmala SV, Sivakumar N, Usha K. Dentin dysplasia type I with pyogenic granuloma in a 12-year-old girl. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2009; 27: 131-134
27. Brin I, Zilberman Y, Galili D, Fuks A. Eruption of rootless teeth in congenital renal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; 60: 61-64.
28. Carl W, Wood R. Effects of radiation on the developing dentition and supporting bone. *J Am Dent Assoc*. 1980; 101: 646-648.
29. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol*. 1980; 9: 189-200.
30. Berkovitz BK, Thomas NR. Unimpeded eruption in the root-resected lower incisor of the rat with a preliminary note on root transection. *Arch Oral Biol*. 1969; 14: 771-780.
31. Moxham BJ, Berkovitz BK. The effects of root transection on the unimpeded eruption rate of the rabbit mandibular incisor. *Arch Oral Biol*. 1974; 19: 903-909.
32. Cahill DR, Marks SC. Chronology and histology of exfoliation and eruption of mandibular premolars in dogs. *J Morphol*. 1982; 171: 213-218.
33. Arthur Keith, M.D. Aberd., F.R.C.S. Eng. *An Inquiry Into The Nature Of The Skeletal Changes In Acromegaly*. *The Lancet*. 1911; 177: 993-1002.
34. Biedl A. *Innere Sekretion*, Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1914.
35. Erdheim J. *Rachitis und Epithelkörperchen*, Denkschriften der math. naturw. Klasse der Kaiserl. Akad. der Wissensch. 1914; 90: 363.
36. Baume LJ, Becks MD, Evans M.D. *Hormonal Control Of Tooth Eruption I. The Effect Of Thyroidectomy On The Upper Rat Incisor And The Response To Growth Hor-*

- mone, Thyroxin, Or The Combination Of Both. *J.D. Res.* 1954; 33: 80-90.
- 37.** Baume LJ, Becks MD, Evans, M.D. Hormonal Control Of Tooth Eruption Iii. The Response Of The Incisors Of Hypophysectomized Rats To Growth Hormone, Thyroxin, Or The Combination Of Both. *J.D Res.* 1954; 33: 104-114.
- 38.** Marks SC Jr, Cahill DR. Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process. *Arch Oral Bio.* 1984; 129: 311-322.
- 39.** Gowgiel JM. Eruption of irradiation-produced rootless teeth in monkeys. *J Dent Res.* 1961; 40: 538-547.
- 40.** Marks SC.Ir. Pathogenesis of osteopetrosis in the ia rat: Reduced bone resorption due to reduced osteoclast function. *Am J Anat.* 1973; 138: 165-189.
- 41.** Marks SC. Tooth eruption and bone resorption: experimental investigation of the ia (osteopetrotic) rat as a model for studying their relationships. *J Oral Pathol.* 1976; 5: 149-163.
- 42.** Wise GE, Yao S, Henk WG. Bone formation as a potential motive force of tooth eruption in the rat molar. *Clin Anat.* 2007; 20: 632-639.
- 43.** Koch G, Poulsen S. *Pediatric Dentistry. A Clinical Approach*, Wiley-Blackwell, 2009.
- 44.** Scott JH. How teeth erupt. *Dent. Prac. (Bristol)* 1953; 3: 345-349.
- 45.** Toto PD, Magon JJ. The histo-genesis of osteoclasts. *J. Dent. Res.* 1966;45: 225-228
- 46.** Marks SC, Cahill DR. Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *J Oral Pathol.* 1987; 16: 164-169.
- 47.** Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res.* 1998; 77: 8-15.
- 48.** Bartlett JD, Zhou Z, Skobe Z, Dobeck JM, Tryggvason K. Delayed tooth eruption in membrane type-1 matrix metalloproteinase deficient mice. *Connect Tissue Res.* 2003; 44: 300-304.
- 49.** Beertsen W, Holmbeck K, Niehof A, Bianco P, Chrysovergis K, BirkedalHansen H. On the role of MT1-MMP, a matrix metalloproteinase essential to collagen remodeling, in murine molar eruption and root growth. *Eur J Oral Sci.* 2002; 110: 445-451.
- 50.** Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem.* 1962; 237: 1555-1562.
- 51.** Tam JP. Physiological effects of transforming growth factor in the newborn mouse. *Science.* 1985; 229: 673-675.
- 52.** Mann GB, Fowler KJ, Gabriel A, Nice EC, Williams RL, Dunn AR. Mice with a null mutation of the TGF α gene have abnormal skin architecture, wavy hair, and curly whiskers and often develop corneal inflammation. *Cell* 1993; 73: 249-261.
- 53.** Cielinski MJ, Jolie M, Wise G, Ando D, Marks SJ. Colony-stimulating factor-1 (CSF-1) is a potent stimulator of tooth eruption in the rat. In: Davidovitch Z, editor. *The biological mechanisms of tooth eruption, resorption and replacement by implants.* Birmingham, AL: EBSCO Media; 1994. 429-436.
- 54.** Dobbins DE, Sood R, Hashiramoto A, Hansen CT, Wilder RL, Remmers EF. Mutation of macrophage colony stimulating factor (Csf1) causes osteopetrosis in the tl rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 294: 1114-1120.
- 55.** Van Wesenbeeck L, Odgren PR, MacKay CA, D'Angelo M, Safadi FF, Popoff SN. The osteopetrotic mutation toothless (tl) is a loss-of-function frameshift mutation in the rat Csf1 gene: evidence of a crucial role for CSF-1 in osteoclastogenesis and endochondral ossification. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 14303-14308.
- 56.** Cielinski MJ, Jolie M, Wise GE, Marks SC Jr. The contrasting effects of colony-stimulating factor-1 and epidermal growth factor on tooth eruption in the rat. *Connect Tissue Res.* 1995; 32: 165-169.
- 57.** Yu X, Graves DT. Fibroblasts, mononuclear phagocytes, and endothelial cells express monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in inflamed human gingiva. *J Periodontol.* 1995; 66: 80-88.
- 58.** Wise GE, Yao S, Henk WG. Bone formation as a potential motive force of tooth eruption in the rat molar. *Clin Anat.* 2007; 20: 632-639.
- 59.** Wise GE, Yao S. Regional differences of expression of bone morphogenetic protein-2 and RANKL in the rat dental follicle. *Eur J Oral Sci.* 2006; 114: 512-516.
- 60.** Liu D, Yao S, Wise GE. Regulation of SFRP-1 expression in the rat dental follicle. *Connect Tissue Res.* 2012; 53: 366-372.
- 61.** Wong BR, Besser D, Kim N, Arron JR, Vologodskaia M, Hanafusa H, et al. TRANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signaling complex involving TRAF6 and c-Src. *Mol Cell* 1999; 4: 1041-1049.
- 62.** Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K. Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and their differential expression in bone and thymus. *Endocrinology* 2001; 142: 1419-1426.
- 63.** Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Goto M. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone* 1999; 25: 109-113.
- 64.** Que BG, Wise GE. Colony-stimulating factor-1 and monocyte chemotactic protein-1 chemotaxis for monocytes in the rat dental follicle. *Arch Oral Biol.* 1997; 42: 855-860.
- 65.** Berkowitz BKB, Holland GR, Moxham BJ, *Oral Anatomy, Histology and Embryology*, Mosby, Elsevier, 2009.
- 66.** Kim SG, Kim MH, Chae CH, Jung YK, Choi JY. Down-regulation of matrix metalloproteinases in hyperplastic dental follicles results in abnormal tooth eruption. *J. Bio-*

chem. 2008; 41: 322-327.

67. Kock M, Nolting D, Kjaer KW, Hansen BF, Kjær I, Immunohistochemical expression of human prenatal tooth primordia. *Acta Odontol Scand.* 2005; 63: 253-257.

68. Kjær I, Kocsis G, Nodal M, Christensen LR. Aetiological aspects of mandibular tooth agenesis-focusing on the role of nerve, oral mucosa, and supporting tissues. *Eur J Orthodont.* 1994; 16: 371-375.

69. Kjær I, Nolting D. The human periodontal membrane focusing on the spatial interrelation between the epithelial layer of Malassez, fibers, and innervation. *Acta Odontol Scand.* 2009; 67: 134-138.

70. Miles TS, Nauntofte B, Svensson P. *Clinical Oral Physiology*, Copenhagen, Quintessence, 2004.

71. Kjær I. Mechanism of Human Tooth Eruption: Review Article Including a New Theory for Future Studies on the Eruption Process. *Scientifica* 2014; Article ID 341905, 13 pages.

72. Helfrich MH. Osteoclast diseases and dental abnormalities. *Arch Oral Biol.* 2005; 50: 115-122.

73. Wise GE, Grierl RL, Lumpkin SJ, Zhang Q. Effects of dexamethasone on tooth eruption in rats: differences in incisor and molar eruption. *Clin Anat.* 2001; 14: 204-209.

74. Avery JK, Steele PF, *Essentials of Oral Histology and Embryology*, MosbyYearBook, 1992.

75. Becktor KB, Hansen BF, Nolting D, Kjaer I. Spatio temporal expression of NGFR during pre-natal human tooth development. *Orthod Craniofac Res.* 2002; 5: 85-89.

76. Fujiyama K, Yamashiro T, Fukunaga T, Balam TA, Zheng L, Takano-Yamamoto T. Denervation resulting in dentoalveolar ankylosis associated with decreased Malassez epithelium, *J Dent Res.* 2004; 83: 625-629.

77. Bille ML, Thomsen B, Kjær I. Apoptosis in the human periodontal membrane evaluated in primary and permanent teeth, *Acta Odontol Scand.* 2011; 69: 385-388.

