

İlaçların Ortodontik Diş Hareketi Üzerindeki Etkileri

Effects of Drugs on Orthodontic Tooth Movement

Ezgi Atik, Semra Çiğer

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Ortodontik tedavide, ortodontik diş hareketi, uygulanan mekanik kuvvete bağlı olarak çeşitli mediyatörlerin salınımı sonucunda oluşmaktadır. Son zamanlarda, yapılan birçok çalışma ile mekanik kuvvetin yanı sıra medikal ajanların da ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Diş hareketini etkileyen en temel medikal ajanlar; eikozanoidler (Lökotriyen, Tromboksan, Prostaglandin), NSAİİ (Non-steroid Anti-enflamatuvar ilaçlar), diğer analjezikler (Parasetamol), kortikosteroidler, paratiroid hormonu, tiroid hormonu, östrojen, 1,25 dihidroksikolekalsiferol (vitamin D3) ve bifosfanatlardır. Bu medikal ajanlar hem ortodontik diş hareket hızını hem de tedavi süresini etkileyebilir. Eikozanoidlerin topikal uygulaması ortodontik diş hareketini hızlandırırken, eikozanoid inhibitörleri diş hareket hızını azaltabilmektedir. Analjezikler arasında sadece parasetamol grubunun ortodontik diş hareket hızı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Kortikosteroid, paratiroid ve tiroksin hormonlarının diş hareketini hızlandırdığı gösterilmiştir. Östrojenlerle ilgili çalışmalar östrojen ile ortodontik diş hareketi arasında ters bir ilişki olduğunu ve bu hormonun artmasıyla diş hareketinin yavaşladığını göstermiştir. Vitamin D3 uygulaması doza bağımlı şekilde ortodontik diş hareketini hızlandırırken, bifosfanat uygulaması doza bağımlı şekilde ortodontik diş hareket hızını düşürmektedir.

Anahtar sözcükler: Diş hareketi, analjezik, hormon

Abstract

In orthodontic treatment, orthodontic tooth movement occurs as a result of releasing various mediators by means of the mechanic force. Recently, the effects of medications as well as the mechanic force on orthodontic tooth movement have been published by several investigations. The basic medications which effect the tooth movement are; eicosanoids (leukotriene, thromboxane, prostacyclin, prostaglandin), NSAIDS (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), other analgesics (Paracetamol), corticosteroids, parathyroid hormone, thyroid hormone, estrogen, 1,25 dihydroxycholecalciferol (Vitamin D3) and bisphosphonates. These medications may effect both orthodontic tooth movement rate and treatment time. Therapeutic administration of eicosanoids increases tooth movement, whereas their inhibitors may decrease tooth movement. Among analgesics, it has been shown that only paracetamol group does not have an effect on orthodontic tooth movement rate. It has been shown that corticosteroid, parathyroid and thyroxin hormones increases orthodontic tooth movement rate. Investigations regarding estrogens revealed that there was an opposite relation between estrogen and orthodontic tooth movement and the increase of this hormone led to tooth movement decrease. Administration of Vitamin D3 increases orthodontic tooth movement dependent of the dose whereas administration of bisphosphonate decreases orthodontic tooth movement dependent of the dose.

Keywords: Tooth movement, analgesic, hormone

Giriş

Ortodontik tedavide diş hareketini stimüle eden temel faktör, uygulanan mekanik kuvvetlere cevap olarak meydana gelen diş çevresi dokuların yeniden şekillenmesidir. Uygulanan kuvvete bağlı olarak çeşitli enflamatuvar mediyatörler, nörotransmitterler, büyüme faktörleri ve diğer sitokinlerin sentezi gerçekleşmekte ve hücrel etkileşim yoluyla diş hareketi oluşmaktadır. Günümüzde diş hareketini etkileyen temel faktör “mekanik kuvvet” olarak düşünülse de diş hareketinin; hormonlar, farmakolojik ajanlar, eser elementler, kemik metabolizmasını ilgilendiren faktörlerden de etkilenme olasılığı oldukça yüksektir.

Bu derlemenin amacı, iyi dizayn edilmiş deneysel çalışmaların ışığında elde edilen bilgileri sistematik

şekilde toparlayıp, ortodontistleri medikal ajanların ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri yönünden bilgilendirmektir. **FARMAKOLOJİK AJANLAR ve DİŞ HAREKETİ**

Literatürden elde edilen bilgilere göre ortodontik diş hareketini etkileyen en temel farmakolojik ajanlar şunlardır:

Eikozanoidler (Lökotriyen, Tromboksan, Prostaglandin)

NSAİİ (Non-steroid Anti-enflamatuvar ilaçlar)

Diğer analjezikler (Parasetamol)

Kortikosteroidler

Paratiroid hormonu

Tiroid hormonu

Östrojen

1,25 dihidrokolekalsiferol (vitamin D3)
Bifosfanatlar

EİKOZANOİDLER

Eikozanoidler; enflamatuvar ve immün cevaplarda rol alan bir grup sinyal molekülleridir. Temel fonksiyonları; vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, kan pıhtılaşması, periferel sinir sonlanmalarının uyarılmasıdır. Hepsi çeşitli enzimatik dönüşümlerle araşidonic asitten kaynaklanan 4 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar; lökotriyen, tromboksan, prostasiklin ve prostaglandinlerdir.¹

Lökotriyenler: Yapılan son çalışmalar; kemik dokusu tarafından üretilen lökotriyenlerin ve mekanik stresle kombine olarak lökotriyen sentez baskılanmasının kemik rezorpsiyonunu bloke edeceğini ve kemik formasyonunu arttıracığını göstermektedir.¹ Bu nedenle, prostoglandinlere ek olarak lökotriyenlerin de ortodontik diş hareketini modüle edebileceğini düşünmek yanlış olmayacaktır.

Lökotriyenlerin ortodontik diş hareketi üzerindeki potansiyel rolleri ve prostoglandinlerle olan etkileşimleri, seçici lökotriyen sentez inhibitörü olan "AA861" adlı farmakolojik ajan kullanılarak, Mohammed ve ark.'ları tarafından sıçan modelleri üzerinde çalışılmıştır. "AA861" solusyon verilen farelerde belirgin şekilde ortodontik diş hareketi üzerinde azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada lökotriyen baskılanması; indirekt olarak prostaglandin sentezini arttırmış olmasına rağmen, lökotriyen baskılanmasına bağlı olarak ortodontik diş hareketi belirgin şekilde azalmıştır.²

Tromboksanlar:

Tromboksanlar; trombosit agregasyonunu sağlayan vazokonstriktör olarak görev yaparlar.³ İşimer,⁴ birer prostaglandin türevi olan prostasiklin ve tromboksan A2'nin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini incelediği araştırmasında; 90 adet sıçanın alt çene birinci molar dişleri üzerine mezial yönde hareket sağlayan ve 20 gr kuvvet uygulayan kapalı zemberek uygulamış ve prostasiklin ve tromboksan A2'yi mukoza altına enjekte etmiştir. Araştırmacı, elde edilen bulgular ışığında prostasiklinin diş hareketi üzerine çok etkili olduğunu, tromboksan A2'nin ise pek etkili olmadığını belirtmiştir.

Gurton ve ark.'ları⁵ yaptıkları bir çalışmada, tromboksan A2 analogu olan "U 46619" ajanının diş hareketi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta; tromboksan analogu olan "U46619", yapılan kesitsel taramalarda multinükleer osteoklastların sayısını ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu belirgin şekilde arttırmış ve bu şekilde ortodontik diş hareketini belirgin şekilde hızlandırmıştır.

Prostasiklinler: Trombosit agregasyonuna engel olarak vazodilatatör olarak rol alırlar. Sentetik prostasiklin (epoprostenol) veya "İloprost" gibi prostasiklin analogları, iskemik durumlarda ve pulmoner arteriyel

hipertansiyon durumlarında tedavi amaçlı kullanılmaktadırlar.¹

Gurton ve ark.'larının⁵ yaptıkları çalışmada; 12 saatte bir 20 µL lokal "İloprost (prostasiklin analogu)" uygulaması 20 cN'luk separasyon kuvvetiyle beraber sıçanlarda diş hareketini belirgin şekilde arttırmıştır. Bu da şu önemli bilgiyi göstermiştir; her ne kadar trombosit agregasyonu ve vazodilatasyon üzerindeki etkileri zıt olsa da, prostasiklin ve tromboksan analoglarının ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri benzer olmuştur.

Prostaglandinler: Prostaglandinler, özellikle de PGE2 (protaglandin E2) kemik metabolizmasının kuvvetli çok işlevli düzenleyicileridir. Prostaglandinler, kemik metabolizmasını lokal olarak düzenlerler ve mekanik uyarılma ile indüklenen kemik formasyonunda aktif rol oynarlar.⁶

Ayrıca PGE2 (prostaglandin E2) hem mevcut osteoklastların sayısını artırır hem de bunların rezorptif etkilerini belirgin hale getirir. Rifkin ve ark.'ları,⁷ kemik kültürlerinde PGE2'nin hem osteoklast sayısını artırdığını hem de bunlara daha tırtıklı bir yapı kazandırdıklarını ortaya koymuştur. PGE2; yalnızca kemik iliği içinde bulunan osteoklast formasyonuna etki etmez, aynı zamanda direkt olarak osteoklast öncü hücrelerini etkileyerek osteoblastik farklılaşma üzerinde de etkin bir rol oynar.

Sonuç olarak; PGE'lerin kemik rezorpsiyonu ve formasyonundaki etkilerinin belirlenmesi, araştırmacıların diş hareketi üzerinde PGE'lerin rolü üzerine araştırma yapmalarına sebep olmuştur. Litaratürde, eksojen prostoglandinlerin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Yamasaki ve ark.'ları,⁸ maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada; 4 adet premolar çekiminden sonra kanin retraksiyonu uygulamışlardır. Tek tarafta kaninin distal kısmına submukoza olarak 4 gün aralıklarla 40µgr dozajda eksojen prostoglandin (dinoproston) uygulanırken, diğer karşı segmentte kontrol olarak serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Sonuçta prostoglandin enjeksiyonu uygulanan tarafta 5 günün sonunda belirgin şekilde daha fazla diş hareketi gözlenmiştir.

Leiker ve ark.'ları,⁹ PGE2 uygulama sayısının ve dozunun ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini 112 adet Sprague-Dawley sıçanı üzerinde yaptıkları çalışmada incelemişlerdir. Araştırmacılar yüksek konsantrasyon ve çok sayıda enjeksiyonun kök rezorpsiyonunu artırabileceğini bildirmişlerdir.

Kale ve ark.'larının¹⁰ sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında 0.1 µgr'lık 1 mL PGE2 enjeksiyonu alan grupta ortodontik diş hareketi belirgin şekilde daha fazla gözlenmiş ve kesitlerden elde edilen histomorfometrik değerler PGE2 enjeksiyonu alan grupta, basınç alanındaki periodontal ligamente komşu olan alveoler kemik yüzeyinde mm²

başına düşen Howship laküna sayısı ve kapiller sayısı belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bilindiği gibi, vaskülaritedeki ve aktif osteoklastlardaki artış, periodontal ligament ve kemiğin yeniden şekillenmesi için ve dolayısıyla da diş hareketi için önemli faktörlerdir.

Seifi ve ark.'ları,¹¹ sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, çoklu lokal eksojen PGE2 enjeksiyonunun 60 cN ortodontik kuvvetle birlikte mezial molar hareketini stimüle ettiğini göstermişlerdir. Araştırmacılar sonuçta PGE2 ve kalsiyum glukonat uygulamasının ortodontik diş hareketini arttırırken kök rezorpsiyonunu durdurduğunu bulmuşlardır. Ve bunu PGE2' lerin mekanik kuvvetler altında kemik şekillenmesinde mediyatör olarak önemli bir rolü olmasına bağlamışlardır.

NON-STERÖİD ANTI-ENFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Ortodontide en sık kullanılan medikasyon grubu, dişlere mekanik kuvvet uygulamasını takiben gözlenen ağrıyı kontrol altına almak için kullanılan non-steroid anti-enflamatuvar (NSAİİ) ilaçlardır. NSAİİ'lar; analjezik, antipiretik ve anti-enflamatuvar etkilere sahiptirler. Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar; kimyasal kompozisyonlarına göre farklı gruplara ayrılabilirler. Tüm NSAİİ'lar benzer etkilere ve aksiyon mekanizmasına sahiptir. Prostanoidlerin sentetik yolunda önemli enzimler olan COX-1(siklik oksijenaz1) ve COX-2 (siklik oksijenaz 2)'yi inhibe ettiklerinden dolayı tüm prostanoidlerin (tromboksan, prostasiklin ve prostaglandin) üretimini bastırırlar.¹

Yapılan araştırmalar NSAİİ'ların diş hareketi baskılanmasına neden olduğu moleküler mekanizmayı açıklamıştır. Artan kollajenaz aktivitesiyle birlikte matris metalloproteinazların (MMPs 2 ve MMPs 9) seviyesi artmıştır ve bunu takiben pro-kollajen sentezinde azalma gözlenmiştir ve kemik ve periodontal ligamentin yeniden şekillenmesi etkilenmiştir. Bütün bu sürecin siklik-oksijenaz aktivitesinin baskılanmasının bir sonucu olarak gözlendiği ve sonuç ta da değişen vasküler ve ekstraselüler matris şekillenmesine bağlı olarak da diş hareketinin azaldığı gözlenmiştir.¹²

Prostaglandin sentezinin bloke edilmesiyle, osteoklast üretimi ve normal ortodontik diş hareket sürecinin baskılanması arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Chumbley ve Tuncay¹³ yaptıkları çalışmada 12 melez kedide diş hareketi ile PG (prostaglandin) baskılanması arasındaki ilişkiyi ölçmüşlerdir. Kalibrelerle yapılan ölçümlerde indometazin verilen kediler kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha az diş hareketi göstermiştir; bu yüzden de araştırmacılar; indometazin PG (prostaglandin) baskılanmasıyla diş hareketini yavaşlatabileceği sonucuna varmışlardır. Mohammed ve ark.'ları² da indometazin verilen sıçanlarda diş hareketinde belirgin baskılanma olduğunu göstermişlerdir; ancak Sandy ve Harris,¹⁴ NSAİİ olan

flurbiprofeninin osteoklastları baskılanmasına rağmen diş hareketi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığını göstermişlerdir. Giunta ve ark.'ları,¹⁵ prostaglandin inhibitörü olan indometazin ortodontik diş hareketinde meydana gelen doku reaksiyonları üzerine olan etkisini 16 erkek domuz üzerinde 39 gün süresince araştırmıştır. Yapılan histomorfolojik değerlendirme sonucunda araştırmacılar indometazin uygulanan deneklerde kemik rezorpsiyon yüzeylerinin anlamlı derecede azaldığını bildirmiş ve ortodontik tedavi süresince prostaglandin inhibitörlerinin kullanımından kaçınılması gerektiğini belirtmişlerdir. Wong ve ark.'ları,¹⁶ oral aspirin uygulamasının diş hareketi üzerine etkilerini gine domuzları üzerinde incelemişler ve aspirinin bronşiolerde prostaglandin sentezini etkili bir şekilde inhibe ettiğini, ancak diş hareketi üzerine etkisinin o kadar belirgin olmadığını rapor etmişlerdir.

NSAİİ'ların özel bir kategorisi de "coxib" grubu ilaçlardır. Bu ilaçlar seçici olarak COX-2 enzimini bloklarlar ve ağrıya neden olan kimyasal habercilerin üretimine engel olurlar. Bu ilaçlar COX-2 enzimini selektif olarak blokladığından ve COX-1 enzimini bloklamadığından dolayı geleneksel NSAİİ'lerden farklıdır. Sarı ve ark.'larının¹⁷ 36 çekimli hasta grubunda yaptıkları in-vivo çalışmada, "coxib" grubu ilaçların "asetilsalisilik asit" grubu ilaçlara göre diyeti sıvısındaki "PGE2" seviyesini daha az inhibe ettiklerini göstermişlerdir. Ancak Carlos ve ark.'ları,¹⁸ konvansiyonel NSAİİ olan "diklofenak" ile spesifik COX-2 inhibitörü olan "rofecoxib"'in diş hareketi inhibisyonu üzerindeki etkilerini karşılaştırmak üzere sıçanlar üzerinde çalışma yapmışlardır. Araştırmanın sonucunda, hem "diklofenak" hem de "rofecoxib"'in diş hareketini belirgin şekilde inhibe ettiğini ve her iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık olmadığı görülmüştür.

DİĞER ANALJEZİKLER(PARASETAMOL)

Parasetamol (asetaminofen) oldukça sık kullanılan bir analjezik türüdür. Asetaminofen zayıf bir siklooksijenaz inhibisyonu gösterir ve zayıf bir anti-enflamatuvar ilaçtır. Diğer NSAİİ'ların aksine periferel dokularda anti-enflamatuvar ajan olarak inaktiftir ve bu yüzden prostaglandin biyosentezinde ve diş hareketiyle ilişkili kemik rezorpsiyon prosesinde herhangi bir kötü yan etkiye sahip değildir.¹⁹

Asetaminofenin diş hareketi üzerindeki etkisi Roche ve ark.'ları²⁰ tarafından tavşanlar üzerinde gösterilmiştir. Sonuçlar deney hayvanlarında 5.85 mm, kontrol grubunda ise 6.17 mm'lik diş hareketini göstermiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kehoe ve ark.'ları,²¹ Gine domuzlarında yaptıkları çalışmada asetaminofenin diş hareketini etkilemediğini göstermişlerdir. Arias ve ark.'ları,²² aspirin, asetaminofen ve ibuprofenin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerini 36 adet Winstar sıçanında yaptıkları çalışma ile karşılaştırmışlardır. 10 günün sonunda diş hareket miktarı karşılaştırıldığında,

asetaminofen grubunda kontrol grubuyla benzerken, aspirin ve ibuprofen grubunda belirgin şekilde daha az diş hareketi gözlenmiş ve bu da bu ilaçların periferik seviyede prostaglandin sentezini inhibe etmelerine ve dolayısıyla da osteoklast stimülasyonunu baskılamalarına bağlanmıştır.

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler adrenal kortekste sentezlenen steroid hormon grubudur. Stres cevabı, enflamatuvar ve immün cevap, karbonhidrat metabolizması, protein katabolizması ve kan elektrolit seviyesi gibi birçok fizyolojik sistemde rol almaktadır.

Kortizol gibi bazı kortikosteroidler glukokortikoid olarak adlandırılırlar. Temel olarak bunlar; karbonhidrat kontrolünde, yağ ve protein metabolizmasında görev alırlar ancak bunların yanı sıra anti-enflamatuvar özellikleri de bulunmaktadır.²³ Aldosteron gibi diğer kortikosteroidler (mineralokortikoidler) temel olarak böbreklerde sodyum retansiyonunu indükleyerek elektrolit ve su seviyelerini kontrol etmektedirler.

Literatüre baktığımızda birkaç araştırmacı glukokortikoidlerin diş hareketi üzerindeki etkisini incelemiştir ve mineralokortikoid ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Çalışılan başlıca glukokortikoidler ise; kortizon, prednizolon ve metil prednizolon olmuştur. Ashcraft ve ark.'larının²⁴ çalışmasında tavşanların dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmış ve steroidlerin etkileri incelenmiştir. "Kortizon asetat" verdikleri deney grubunda, kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla diş hareketi görülmüştür. Ong ve ark.'ları,²⁵ düşük dozajlardaki prednizolonun tavşanlarda ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve 24.günde yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında diş hareketi bakımından farklılık gözlemlenmemişlerdir. Kalia ve ark.'ları²⁶ sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada kronik kortikosteroid verilen sıçanlarda, akut ve kontrol grubuna göre daha fazla diş hareketi gözlenmiş, bu da ikincil hiperparatiroidizme bağlanmıştır. Bu çalışmada kuvvet uygulaması steroid tedavisi ile birlikte verildiğinde hem akut hem de kronik grupta rezorpsiyon ve formasyon miktarında artış gözlenmiştir. Gürses,²⁷ tez çalışmasında ortodontik diş hareketleri üzerine prednizolonun etkisini incelemiştir. Prednizolon verilen olgularda diş hareketi hızı kontrol grubuna göre önemli derecede daha fazla bulunmuştur. Nüks dönemi sonunda yapılan relaps ölçümlerinin sonuçlarına göre, prednizolon verilen olgularda pekiştirme sonrası relaps önemli derecede artmıştır.

Sistemik steroid uygulanarak osteoporozis oluşturulan hayvan modellerinde, diş hareketi hızının daha fazla olduğu, ancak kemik miktarının azaldığı ve kemik yapımı gözlenmediği için stabilitenin düşük olduğu bildirilmiştir.²⁴⁻²⁶ Sonuçta bu çalışmalar gibi yayınlanan birçok çalışma arasındaki sonuç farklılığı; kullanılan dozaj farklılığı, indüksiyon period farklılığı ve test edilen glukokortikoidlerin göreceli anti-enflamatuvar aktivitelelerinden kaynaklanmaktadır.¹

PARATIROID HORMON(PTH)

Paratiroid hormon paratiroid bezlerden salgılanır. Temel etkisi kandaki kalsiyum konsantrasyonunu artırarak; sonuçta kemik rezorpsiyonunu stimüle etmektedir. Etkisini direkt olarak osteoklastlar üzerinden göstermekte ve mezenşim hücrelerinin osteoklastlara dönüşümünü arttırmaktadır.¹

Paratiroid hormonunun devamlı artışı kemik kaybına yol açarken; kısa aralıklarla artışının kemik için anabolik olabileceği gösterilmiştir.²⁸ Deneysel ve klinik bilgiler, bu tarz günlük ve kısa aralıklarla paratiroid hormon verilmesinin kemik hacminde, dansitesinde ve dayanıklılığında artışa neden olacağını göstermiştir.¹⁴

Paratiroid hormonun diş hareketi üzerindeki etkisini gösteren çok sayıda hayvan çalışması mevcuttur. Drazek,²⁹ sıçanlarda hiperparatiroid ortamda hafif ortodontik kuvvet uygulamasını takiben keser dişlerini çevreleyen alveol kemiğinde meydana gelen değişiklikleri incelemiştir. Hormon ve kuvvet kombinasyonunun birlikte uygulandığı grupta kemik ileri derecede yıkım, tipik olmayan geniş osteoklastlar, osteoklastik aktivitenin görüldüğü bölgeye komşu alanda artmış vaskülarite ve hiyalinize kemik adacıklarının görüldüğünü bildirmiş ve ortodontik kuvvetle birlikte uygulanan PTH'nun kemik rezorpsiyonunu arttırdığı sonucuna varmıştır. Kamata,³⁰ sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada PTH salgılanmasındaki azalmaya bağlı olarak osteoklastik aktivitenin azaldığı, buna karşılık PTH seviyesinde meydana gelen yükselmenin osteoklastik aktivitede artış, osteoblastik aktivitede ise azalmaya sebep olduğunu bulmuştur. Caniklioğlu³¹ tez çalışmasında, diş hareketi ile ilgili ölçümlerde kuvvetle kombine olarak paratiroid hormon enjeksiyonu yapılan grupta diş hareketinin hızlandığını bulmuştur. Soma ve ark.'ları³² PTH'nun devamlı ve sistemik infüzyonunun, sıkışmış periodontal dokularda osteoklastik kemik rezorpsiyonunu arttırdığını, periodontal dokunun diğer alanlarında kemik kaybında artışa neden olmadığını ve ortodontik diş hareketini hızlandırdığını; bunların aksine aynı dozda PTH'nun kesikli şekilde enjeksiyonunun diş hareketini etkilemediğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak; paratiroid hormonunun sistemik ve lokal uygulamalarının diş hareketi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda bu hormonun mekanik kuvvetler ile kombine olarak kullanılmasına bağlı olarak diş hareketinin hızlandığı bildirilmiştir.³⁰⁻³²

TİROID HORMONU

Tiroid bezi 2 adet hormon üretir; bunlar tiroksin ve kalsitonin hormonlarıdır. Tiroksin (T4); aktif formu olan tri-iyodotironin'e (T3) dönüşebilen prohormon tipidir. Bu aktif hormon birçok hücrenin aktivitesini ve metabolizmasını etkiler ve fiziksel büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynar. Dahası; T4 hormonu intestinal kalsiyum absorpsiyonunu etkileyerek indirekt olarak kemik dönüşümünde rol alır. Tiroid hormonları

hipotiroidizm tedavisi için verilmektedir, bunun yanı sıra tiroidektomi sonrası destekleyici tedavide de kullanılabilirler.¹

Tiroksin uygulaması; kemik şekillenmesinde artışa, kemik rezorptif aktivitesinde artışa ve kemik dansitesinde azalmaya neden olabilmektedir.³³ Tiroid hormonunun; düşük konsantrasyonlarda, osteoklast formasyonunu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle eden bir sitokin olan interlökin üretimini arttırdığı ve bu şekilde kemik dokusundaki etkilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.³⁴

Eksojen tiroksinin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisi, birinci molara 21 gün boyunca 25 cN'luk ortodontik kuvvetin uygulandığı bir sıçan modelinde çalışılmıştır. İçme suyuna %0.003'lük tiroksinin katıldığı 4 haftalık bir indüksiyon periodundan sonra ortodontik diş hareketinde belirgin şekilde hızlanma gözlenmiştir.³⁵ Yine bu bulgulara benzer şekilde Shirazi ve ark.'ları,³⁶ günde kg başına 5, 10, 20 mg'lık tiroksinin periton içine uygulanmasının doza bağımlı şekilde 60 cN kuvvetle meziale hareketlendirilen dişlerde hareket hızını arttırdığını göstermişlerdir.

Kalsitonine baktığımızda ise, bu hormon; PTH hormonunun sahip olduğu etkilerin tam aksini göstermektedir. Kalsitonin; intestinal kalsiyum absorpsiyonunu, kemikteki osteoklastik aktiviteyi ve renal kalsiyumun yeniden absorpsiyonunu azaltır.¹ Aynı zamanda osteoblastların kemik oluşturma aktivitesini de stimüle etmektedir.³³ Kemikteki fizyolojik rolünden dolayı kalsitoninin diş hareketini engelleyeceği düşünülebilir.

ÖSTROJEN

Östrojen bayanlarda kemik metabolizmasını etkileyen oldukça önemli bir hormondur. Östrojenlerin kemik dokusundaki yararlı etkileri, kemik rezorpsiyon derecesini azaltmalarından kaynaklanmaktadır. Östrojenlerin; başta interlökin-1(IL-1), tümör nekroz faktör-a(TNF-a) ve interlökin-6(IL-6) olmak üzere çeşitli sitokinlerin üretimini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu sitokinler osteoklast formasyonunu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle ederek kemik rezorpsiyonunda rol alırlar.³⁷⁻³⁹ Östrojenlerin, kemik dokularında anabolik etkiye sahip olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra, bu hormonun direkt olarak osteoblastların kemik oluşturucu aktivitesini stimüle ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.³⁸

Haruyama ve ark.'ları⁴⁰ tarafından yapılan çalışmada, östrus siklusunda kuvvet verilen sıçanlarda diş hareketi, pro-östrus siklusunda kuvvet uygulanan sıçanlara göre %33 daha fazla gözlenmiştir. Ve sonuç olarak serumdaki östradiol hormon seviyesi ile diş hareketi miktarının ters ilişkili olduğu saptanmıştır. Yamashiro ve ark.'ları,⁴¹ ovaryektominin (östrojen hormon yetersizliği) bir grup sıçanda ortodontik diş hareketi ve alveolar kemik şekillenmesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak; östrojen hormonu eksikliğinin, belirgin şekilde ortodontik diş hareketini

hızlandıracağını ve bu hızlanmanın alveolar kemik dönüşümündeki aktivasyona bağlı olduğunu göstermiştir.

1,25 DİHİDROKSİKOLEKALSİFEROL (VİTAMİN D3)

1,25 dihidroksikolekalsiferol vitamin D'nin en aktif hormonal formudur. Kalsiyum ve fosfat serum seviyelerini, intestinal absorpsiyon ve böbreklerden yeniden absorpsiyonunu indükleyerek regüle etmektedir. Dahası, kemik depozisyonunu hızlandırır ve PTH salınımını inhibe eder. Aynı zamanda immunosüpresyonu hızlandırarak immün cevapta rol oynar.¹

1,25 dihidroksikolekalsiferolün ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri hayvan deneyleriyle birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır.^{10,42,43} Bir araştırmada, birinci molarların bifurkasyon alanına submukozal olarak 1,25(OH)2D3 her 3 günde bir enjekte edilip, sonrasında molarlar bukkale hareketlendirilmiştir.⁴² Diğer çalışmada, 1,25(OH)2D3 keserlere komşu alana her 3 günde bir enjekte edilip, sonrasında distale hareket ettirilmiştir.¹⁰ Her iki çalışmanın sonuçları; doza bağımlı şekilde 1,25 dihidroksikolekalsiferol'ün ortodontik diş hareketi hızını arttırdığını göstermiştir. Yapılan histolojik incelemelerde, çok fazla sayıda multinükleer osteoklastlarla çevrelenmiş aktif kemik rezorpsiyon alanları gösterilmiştir. Bu çalışmalara benzer bulgular, Collins ve Sinclair⁴³ tarafından kediler üzerinde yapılan deneyde gösterilmiştir. Beş kedide, retraksiyon zembekleriyle 21 günlük kanin retraksiyonundan sonra, kaninlere intraligamentöz lokal vitamin D enjeksiyonları haftada bir uygulanmış ve deney tarafındaki dişlerin kontrol tarafındaki dişlere oranla %60 daha fazla diş hareketi gözlenmiştir.

BİFOSFANATLAR

Pirofosfat analoglarının sentetik grubu olan bifosfanatlar; kemik rezorpsiyonunun kuvvetli inhibitörleridir. Bifosfanatların temel aktivitesi, direkt olarak osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltmaktır. Bifosfanatlar çok uzun dönemlerde verildiğinde, osteoklastik aktivite azalırken bunu interselüler mediyatörlerin kavrama etkisinden dolayı, azalmış osteoblastik aktivite takip eder. Histolojik olarak incelendiğinde, osteoklastlar sınırlarını kaybederler, inaktif hale gelirler ve programlı hücre ölümüne giderler. Bifosfanatların bir diğer etki mekanizması da endotelial proliferasyonu inhibe eden ve kapiller formasyonu azaltan antianjiyogenik özellikleridir.⁴⁴

Adachi ve ark.'ları,⁴⁵ sıçanlarda topikal bifosfanatın (risedronat) ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta; 21. günde kontrol dişleri ortalama 0.46 mm hareket ederken, risodranat enjekte edilen grupta sadece 0.23 mm'lik hareket gözlemlendi. Aynı grup araştırmacı, benzer çalışma modeli ve protokolüyle 4-amino-1-hidroksibütildin-1-bifosfanatın (AHBuBP) sıçanlarda ortodontik diş hareketi üzerindeki

etkilerini araştırmışlar ve bifosfanat uygulanan gruplarda alveoler kemik yüzeyinde daha az osteoklast ile birlikte inhibe olmuş kemik rezorpsiyonunu ve kök rezorpsiyonunu gösterdiler.⁴⁶ Liu ve ark.'ları⁴⁷ sıçanlarda ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerinde, lokal klodranat uygulamasının etkilerini araştırmışlar ve lokal klodranat uygulamasının belirgin şekilde diş hareketini azalttığı gösterilmiştir.

SONUÇ

İlaçların ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerini özetleyecek olursak;

Eikozanoidlerin sentetik analoglarının topikal uygulaması ortodontik diş hareketini hızlandırırken, eikozanoid inhibitörleri diş hareket hızını azaltabilmektedir. En önemli inhibitörler NSAİİ'lerdir. Bu ilaçlar hem analjezik hem de anti-enflamatuvar etkilere sahiptir. Tüm bu NSAİİ'ler benzer etki mekanizmasına sahip olsalar da, ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri aynı değildir. Analjezikler içerisinde sadece parasetamol grubunun ortodontik diş hareket hızı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Kortikosteroidler, özellikle de glukokortikoidler, ortodontik diş hareketini stimüle etmektedir, ancak bu etki kortikosteroidin göreceli anti-enflamatuvar aktivitesine ve uygulanma protokolüne bağlıdır. Lokal veya sistemik PTH uygulaması da ortodontik diş hareketini hızlandırmaktadır. Diğer taraftan, PTH'nun aralıklı, kısa süreli uygulanmasının kemik üzerinde anabolik etkisi vardır. Eksojen tiroksin uygulaması doza-bağımlı şekilde ortodontik diş hareketini arttırmaktadır. Benzer şekilde kalsitonin de kemik şekillenmesinde ve kalsiyum homeostazında rol oynasa da ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerine dair deneysel bir bilgi bulunmamaktadır. Östrojenlerle ilgili deneyler ve çalışmalar östrojen ile ortodontik diş hareketi arasında ters bir ilişki olduğunu ve bu hormonun artmasıyla diş hareketinin yavaşladığını göstermiştir. Vitamin D3 uygulaması doza bağımlı şekilde ortodontik diş hareketini hızlandırırken, bifosfanat uygulaması doza bağımlı şekilde ortodontik diş hareket hızını düşürmektedir. Bifosfanatların kullanımı maksilla ve mandibuladaki ciddi osteonekroz ile daha komplike hale gelmektedir. Bu tehlike uzun dönem bifosfanat kullanan hastalarda daha büyüktür, çünkü bu ilaçların uzun dönem yarı-ömre sahip olmalarından dolayı, hastalar tedaviye son verseler de yıllar sonra problemlerle karşılaşabilirler.

Sonuç olarak; birçok medikal ajan, ortodontik diş hareketini çeşitli yönlerde etkilemektedir. Ancak bu etkileşimlerin sınırları kesin olarak belirtilememektedir. Hayvan çalışmalarının klinik durumlara direkt olarak uyarlanması olası değildir ve ilaçlarla ilgili çalışmaların çoğu hayvan deneylerine dayalıdır. Günümüzde kronik ilaç kullanan bireylerin sayısının her geçen gün arttığını düşünürsek, ortodontistler açısından ilaçların tedavi üzerine olan etkileri hakkında bilgilenmeleri önemli bir gereksinimdir. İlaç kullanımı ortodontik tedavinin

gidişatını etkileyebileceğinden ötürü her hastadan anamnez detaylı bir şekilde alınmalı, tedavi planlaması da alınan medikal hikayeye göre yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bartzela T, Turp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135:16-26.
2. Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989;95:231-237.
3. Rifkin BR, Tai HH. Elevated thromboxane B2 levels in periodontal disease. *J Periodontal Res* 1981;16:194-198.
4. İşimer Y. Ortodontik diş hareketinde prostasiklin ve tromboksan A2'nin etkilerinin karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 1984, Doktora Tezi.
5. Gurton AU, Akin E, Sagdic D, Olmez H. Effects of PGI2 and TxA2 analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 2004;74:526-532.
6. Sakuma Y, Li Z, Pilbeam CC, Alander CB, Chikazu D, Kawaguchi H, Raisz LG. Stimulation of cAMP production and cyclooxygenase-2 by prostaglandin E(2) and selective prostaglandin receptor agonists in murine osteoblastic cells. *Bone* 2004;34:827-834.
7. Rifkin BR, Baker RL, Somerman MJ, Pointon SE, Coleman SJ, Au WY. Osteoid resorption by mononuclear cells in vitro. *Cell Tissue Res* 1980;210: 493-500.
8. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *J Dent Res* 1982;61:1444-1446.
9. Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;108: 380-388.
10. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Asan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125: 607-614.
11. Seifi M, Eslami B, Saffar AS. The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2003;25:199-204.
12. Kyrkanides S, Banion KO, Subtelny DJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in orthodontic

- tooth movement-metallo-proteinase activity and collagen synthesis by endothelial cells. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118:203-209.
13. Chumbley AB, Tuncay OC. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1986;89:312-314.
 14. Sandy IR, Harris M. Prostaglandin and tooth movement. *Eur J Orthod* 1984;6:175-182.
 15. Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;108:361-366.
 16. Wong A, Reynolds EC, West VC. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992;102: 360-365.
 17. Sari E, Olmez H, Gurton AU. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125:310-315.
 18. Carlos F, Cobo J, Diaz-Esnal B, Arguelles J, Vijande M, Costales M. Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129:402-406.
 19. Walker JB, Buring SM. NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *Ann Pharmacother* 2001;35:113-115.
 20. Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod* 1997;67:231-236.
 21. Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1996;66:339-349.
 22. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130:364-370.
 23. Angeli A, Dovio A, Sartori ML, Masera RG, Ceoloni B, Prolo P, Racca S, Chiappelli F. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:97-107.
 24. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992;102:310-319.
 25. Ong CK, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthod* 2000;70:118-125.
 26. Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofac Res* 2004;7:26-34.
 27. Gürses N. Prednison ve isoflavon'un ortodontik diş hareketleri pekiştirme tedavisi üzerine etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2006, Doktora Tezi.
 28. Potts JT, Gardella TJ. Progress, paradox, and potential: parathyroid hormone research over five decades. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:196-208.
 29. Drazek LJ. Histological investigation of alveolar bone in albino rat in areas of tooth movement associated with a hyperparathyroid condition. *Am j Orthod* 1968;54:933-934
 30. Kamata M. Effect of parathyroid hormone on tooth movement in rats. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 1972;19:411-425.
 31. Caniklioğlu C. Lokal paratiroid hormon uygulamasının ortodontik diş hareketleri üzerinde olan etkisinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1999, Doktora Tezi.
 32. Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K. Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Res* 1999;14:546-554.
 33. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int* 2001;32:365-371.
 34. Roodman GD. Role of cytokines in the regulation of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1993;53:94-98.
 35. Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *Eur J Orthod* 2000;22:343-352.
 36. Shirazi M, Dehpour AR, Jafari F. The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats. *J Clin Pediatr Dent* 1999;23:259-264.
 37. Rizzoli R, Bonjour JP. Hormones and bones. *Lancet* 1997;349:20-23.
 38. Vedi S, Compston JE. The effects of long-term hormone replacement therapy on bone remodeling in postmenopausal women. *Bone* 1996;19: 535-539.
 39. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 1522-1527.
 40. Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H. Estrous-cycle-

- dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2002;81:406-410.
41. Yamashiro T, Takano-Yamamoto T. Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res* 2001;80: 1858-1861.
 42. Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T, Sakuda M. The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats. *J Dent Res* 1992;71: 53-59.
 43. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988;94: 278-284.
 44. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131:311-320
 45. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res* 1994;73:1478-1486.
 46. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994;106:279-289.
 47. Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2004;26: 469-473.

Yazışma Adresi:

Ezgi ATİK
Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı 06100 Ankara-TÜRKİYE
Tel: +90 535 7240437, +90 312 3052290
E-posta: ezgibaytorun@hotmail.com