

ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ VE BİYOKİMYASAL AJANLAR

Ömür POLAT*

Ali İhya KARAMAN**

ÖZET: Ortodontik tedavi zamanını azaltmak ortodontist için ana hedefdir. Ortodontik diş hareketi kemik apozisyonu ve rezorbsiyonu yoluyla gerçekleştiğinden dolayı bu apozisyon ve rezorbsiyon olaylarını kontrol eden biyokimyasal faktörler diş hareketini etkileyebilir. Mekanik kuvvet uygulanmasının yanı sıra bu biyokimyasal ajanların sistemik ve ya lokal yolla uygulanması ile ortodontik tedavi hızı artırılmaya çalışılmaktadır. Bu derlemenin amacı, ortodontik kuvvet uygulanması sonrası olan olayları incelemek ve bu olayları kontrol eden ajanları mercek altına almaktır.

Anahtar Kelimeler: Ortodontik Diş Hareketi, Biyokimyasal Ajanlar

SUMMARY: ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT AND BIOCHEMICAL AGENTS. Reduction in the period of orthodontic treatment is the main goal for the orthodontist. Orthodontic tooth movement is a series of resorption and apposition process, therefore the biochemical agents controlling these events may influence the rate of tooth movement. Besides mechanical force application, studies have been carried out to higher the rate of tooth movement via local or systemic administration of these biochemical agents. It is therefore, the main goal of this review to understand the mechanisms of tooth movement and these biochemical agents.

Key Words: Orthodontic tooth movement, Biochemical Agents.

1 GİRİŞ

18. yüzyılda Pierre Fauchard'ın ilk ortodontik apareyleri kullanmaya başlamasından beri dişlerin mekanik basınç yoluyla hareket ettirilmesi için çeşitli yöntemler ve

apareyler geliştirmiştir. Dişleri hareket ettirme sırasında klinisyenleri sınırlayan en büyük etken, biyolojik yapıdır. Ortodontik kuvvetlere maruz kalan dentoalveoler dokuların ilk histolojik araştırması 1904'te Carl Sandstedt tarafından gerçekleştirilmiştir. Uygulanan basınçla, sıkışan periodontal ligamentte, kemik rezorbsiyonu ve apozisyonu izlenmiştir (1).

Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada, kemik rezorbsiyonunu kontrol eden fizyolojik mekanizmalar ve biyokimyasal ve fiziksel ajanlar tespit edilmiştir. Bunları tam olarak anlayabilmek için diş hareketinin oluşum mekanizmalarını anlayabilmemiz gerekmektedir.

1.1 Ortodontik Diş Hareketi

Temel olarak, fizyolojik diş hareketi ve ortodontik diş hareketi arasında doku reaksiyonları bakımından büyük bir fark yoktur. Fakat dişler ortodontik tedavide daha hızlı hareket ettiğinden ortodontik kuvvetlerle elde edilen doku reaksiyonları daha belirgin ve şiddetlidir (1).

Hafif ortodontik kuvvetlerin uygulanmasının basınç tarafında direkt kemik rezorbsiyonuyla sonuçlanacağı öne sürülmektedir. Bu kısmen doğrudur. Direkt kemik rezorbsiyonu sıkışan fibriller boyunca osteoklast diziliminin olduğunu söylemektedir. Böyle bir reaksiyon elde edildiğinde, periodontal fibrillerin belirli bir seviyeye kadar sıkışıp hyalinizasyona neden olmaması gerekir. Kural olarak diş hareketinin ilk safhalarında böyle bir durum oluşmaz. Direkt kemik rezorbsiyonu sadece belli deneysel koşullarda oluşabilir.(2)

Periodontal ligament fibrillerinin sıkışmasıyla diş hareketini engelleyen hücresiz bir katman oluşur. Bu hücresiz bölge, komşu kemik iliği bölgelerinden gelen hücrelerle elimine edilmeden diş hareket etmeyecektir. Diş hareketinin süresi oluşan hyalinize bölgenin miktarına bağlıdır (1).

* Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Uzman Dr.

** Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Hyalinize bölge oluştuğunda, periodontal fibrillerde sıkışmayla birlikte bir büzülme ve hücre çekirdeğinin kaybı olur. Bu tür bir değişim kapiller ve fibrillerde de görülür. Diş hareketinin başlamasından 20-30 saat sonra ilik bölgelerinde osteoklastlar oluşur. İndirekt kemik rezorbsiyonuyla bu bölgedeki basınç azaldıkça osteoklastlar çevresinde yeni bağ dokusu hücreleri sayısında bir artış olur (1).

Hyalinizasyon bölgesi oluştuktan sonra birkaç saat içinde bağ dokusu hücrelerinde çekirdeklerinin büzülmesiyle birlikte sitoplazma kaybı oluşur. Bu otolitik proses, çeşitli enzimlerce yürütülür. Aynı zamanda yeni bağ dokusu hücreleri de kompresyon bölgesine gelir. Fibroblastlar ve makrofajlar kompresyondan kısa bir süre sonra oluşur. Daha sonraları periodontal ligamentin kollajen fibrilleri asit hidrolaz gibi enzimlerle hidrolize uğrarlar. Degrade fibröz doku ve hücresele artıklar çoğunlukla makrofajlar ve fibroblastlar tarafından ortadan kaldırılır (1).

Gerilim bölgesinde formatif değişiklikler 30-40 saatten sonra başlar. Hücre proliferasyonu başladıktan sonra osteoid doku oluşur. Kısa bir süre sonra osteoid katmanlarda kalsifikasyon başlar. Oluşan bu yeni bundle kemik belirli bir kalınlığa ulaştığında yeni kemik organize olmaya başlar (1).

1.2 Diş Hareketinin Biyolojik Kontrol Mekanizmaları

Buraya kadar kuvvet uygulamasından dişin hareket etmesine kadar oluşan hücresele değişiklikleri gözden geçirdik. Fakat dokularda bu değişikliklerin görülmesine neden olanlar hangi faktörlerdir? Uygulanan mekanik kuvvetlerin dişleri destekleyen dokuların yeniden şekillenmesine neden olan hücre reaksiyonlarına dönüşmesinde etkili olan faktörler nelerdir? Bu konuda iki mekanizma öne sürülmüştür. Basınç-gerilim teorisi, diş hareketini PDL ve alveoler kemikteki ekstraselüler komponentlerle aktive olan biyokimyasal cevaplardan kaynaklandığını savunurken diğer bir teori, mineralize veya non-mineralize kollajen matriksin distorsiyonuna bağlı olarak meydana gelen biyoelektirik fenomen kaynaklı oluşacağından bahseder (1)

1.3 Kemik Metabolizması

Ortodonti ve dentofasiyal ortopedi kemiği manipule eden işlemlerdir. Uygulanan kuvvetlere karşı biyomekanik

cevap, bireyin metabolik durumuna bağlıdır. Kemik, vücudun kalsiyumunun %99'unu taşır. Kemik materyalinin devamlı akışı, serum kalsiyum seviyesini 10mg/dl olarak tutacak şekilde endokrinal, biyomekaniksel ve hücre seviyesinde kontrol faktörleriyle sağlanır. Böbrekler, vücudun primer kalsiyum koruma organıdır. Böbrekler, fazla fosfatı vücuttan atarak kalsiyum atılımını en aza indirir. Vücudun günde 300mg kalsiyuma ihtiyacı vardır. Bu seviye azalırsa PTH devreye girer ve kemiklerden kalsiyum salınımına neden olur (1).

Kalsiyum homeostazi Kalsiyum homeostazi, mineral dengesini sağlandığı işlemdir. Hayatın devamlılığı için serum kalsiyum seviyesinin 10mg/dl tutulması gerekmektedir. Kalsiyum dengesi, 3 şekilde sağlanır:

1) Kemikten saniyeler içinde kalsiyum akışı

Kalsiyum dengesinin ani düzenlenmesi, saniyeler içinde kalsiyum iyonlarının kemik sıvısı içine ve dışına selektif transferiyle gerçekleşir. Kemik sıvısı, ekstraselüler sıvıdan osteoblastlar veya osteoblastların atrofik artıkları olduğu düşünülen kemiği çevreleyen bone lining cells (BLC) yardımıyla ayrılır. Azalmış serum kalsiyum dengesi, paratiroid hormonun (PTH) salgılanmasını artırır. PTH, kalsiyum iyonlarının kemik sıvısından osteosit ve kemiği çevreleyen hücelere (BLC) transferini sağlar. Vitamin D'nin aktif metaboliti 1,25-dihidroksikalsiferol (1,25-DHCC) BLC'den ekstraselüler sıvıya kalsiyum pompalanmasını artırır. Bu durum, kalsiyumun BLC den taşınmasına, sonuçta kalsiyum iyonlarının kemik sıvısından ekstraselüler sıvıya taşınmasını sağlar.

2) Osteoklastların ve osteoblastların dakikalar veya günler süren kısa dönemde ki cevabı:

Serum kalsiyum seviyesinin kısa dönemli kontrolü, PTH, 1,25-DHCC ve kalsitonin (CT) yardımıyla dakikalar içinde kemik rezorbsiyonu ve formasyonunu etkiler. CT, tiroidin intersiyal hücrelerince salgılanan ve kemik rezorbsiyonunu baskılayarak hiperkalsemiyi kontrol ettiğine inanılan bir hormondur.

3) Haftalar veya aylar süren uzun dönemde ki kemik döngüsü:

Uzun dönemli metabolizma düzenlenmesinin iskelet üzerinde daha derin etkileri vardır. Biyomekanik faktörler

(fonksiyon, egzersiz, postür, alışkanlıklar), nonkalsifik hormonlar (seks steroidleri, büyüme hormonu) ve metabolik etkiler, kemik ağırlığını, geometrisini, kemiğin ortalama ömrünü değiştirebilir.

2 ORTODONTİK DIŞ HAREKETİNİN BİYOKİMYASAL MEDIATÖRLERİ

2.1 Sistemik Faktörler

a) Paratiroid Hormon (PTH)

PTH, paratiroid bezin ana hücrelerinden salgılanan 84 aminoasitli ve tek zincirli bir polipeptiddir. PreproPTH şeklinde sentezlenir, endoplasmik retikulumda özel bir işlemle geçerek proPTH oluşturur. Böbrekler ve karaciğerde metabolize edilir. İntraselüler kalsiyum konsantrasyonu ile sekresyonu düzenlenir. Kalsiyum homeostasisinin kısa dönem regülatörüdür. Martin(3), paratiroid bezin çıkarılmasını takiben serum kalsiyum seviyesinde yükselme olduğunu göstermiştir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırarak kemiklerden kalsiyum salınımını artırır ve böbreğin proksimal tübüllerinde 1,25-dihidroksi vitamin D sentezini hızlandırarak bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Gianelly ve Schnur, parathormonu ortodontik tedavi sırasında diş hareketini hızlandırmak için kullanmışlardır (4). Çalışmalarında 6 ratın sol maksiller kesici dişinin distaline 0.5cc. solüsyonda 50 ünite parathormonu submukozaya enjekte etmişlerdir. Kontrol grubunda ise sol maksiller kesici dişin distaline %0.9'luk NaCl 0.5cc. olarak verilmiştir. 6. günde alınan okluzal filmlerde PTH verilen deneklerde dişler arasında transversal yönde belirgin bir mesafe artışı bulunmuştur. Histolojik kesitlerde ise PTH verilen dişlerde belirgin kemik rezorpsiyonu ve çok çekirdekli osteoklastlara rastlamışlardır. Shirazi ve ark yaptıkları bir çalışmada böbrek fonksiyonları bozulan ratlarda 4 hafta sonra PTH seviyesi ve diş hareket miktarı arttığını bulmuşlardır (5). Erken dönemde mononükleer osteoklast prekürsörlerinin infüzyonuyla osteoklast sayısını artırır; geç dönemde osteoklastlarla postmitotik mononükleer hücrelerin füzyonunda artışa neden olmaktadır. Köpeklerde yüksek dozlarda L-thyroxine (T4) uygulamasının kemik rezorpsiyonunu artırdığı, buna karşın düşük dozlarının da rezorpsiyonu azalttığı belirlenmiştir (6,7).

b) 1,25-Dihidroksi Vitamin D(1,25(OH)₂D₃) (1,25-DHVD)

1,25 DHVD, birçok organ ve dokuda spesifik reseptörü bulunan bir steroid hormondur. Aktivitesini hedef hücrede DNA ve RNA'yı etkileyerek kemik rezorpsiyonunda kullanılacak protein ve enzimlerin salgılanmasını sağlayarak gerçekleştirir. D vitamininin aktif formu olan 1,25 -dihidroksikolekalsiferolun (1,25-DHCC), çok düşük sistemik dozlarda osteoklastları aktive ettiği, istenmeyen kemik kaybı ve kök rezorpsiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir.(8,9). Collins ve Sinclair'in(10), yaptıkları bir çalışmada kedilerde retrakte edilen sol kaninlere vitamin D içeren dimetilsülfoksit (DMSO) enjeksiyonu intra ligamenter olarak yapılırken sağ kanine sadece DMSO verilmiştir. Yirmi bir günlük deney sonunda 1,25 Dihidroksi Vitamin D uygulanan tarafta 1. haftada % 26, 2. haftada %43 ve 3. haftada %60 daha fazla diş hareketi saptanmıştır. Baran, mekanik kuvvet ile birlikte uygulanan 1.25 Dihidroksi Vitamin D' nin deneysel ortodontik diş hareket hızına katkıda bulunup bulunmayacağını ve osteoklastlar üzerine etkilerini değerlendirmek için ratlarda uyguladığı tez çalışmasında lokal olarak uygulanan 1.25 Dihidroksi Vitamin D uygulamasının alveoler kemikte osteoklast sayısını artırdığını ve bu durumun da hızlı kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu rapor etmiştir (12).

c) Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezi C hücrelerinden sentezlenen bir polipeptittir. Sirkülasyondaki kalsiyum konsantrasyonu arttığında kalsitonin sentezi artar, azaldığında baskılanır. Kalsitonin, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Ancak osteoblastlar üzerine etkili değildir. Farmakolojik dozlarda 30 dk. içinde osteoklastların tırtıklı sınırlarında bir azalmaya neden olur. Asidik çevrenin yaratılmasından sorumlu olan ATP-az ve Karbonik Anhidraz enzimlerinin inhibisyonu sonucu kemik rezorpsiyonunun inhibisyonundan sorumludur.

2.2 LOKAL FAKTÖRLER

a) Prostaglandinler (PG)

PG, 20 karbonlu hidroksillenmemiş yağ asidi yapısında lokal doku hormonlarıdır. Vücudun hemen hemen tüm dokularında fiziksel, kimyasal, mekanik, immunolojik

veya nörohumoral bir uyarının etkisiyle sentezlenir. Sadece lokal etkileri vardır, sistemik etkileri yoktur (11). İnsan dokusunda E ve F şeklindedir. PG'ler, başta eritrositler olmak üzere fibroblastlar, polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, lenfositler ve trombositlerce sentezlenmektedir. Sentezlenen prostoglandinlerin bir bölümü, sentezlendikleri dokuda, diğer bir bölümü ise karaciğer, akciğer, böbrek ve dalakta bulunan enzimler aracılığıyla metabolize edilirler. Ağrı ve ödem oluşumunda büyük rol oynarlar. Araşidonik asitten siklooksigenaz enzimi yoluyla sentezlenir. Siklooksigenaz enzimi, aspirin ve indometasin gibi nonsteroidal antinflamatuar ajanların prostoglandin sentezini engellemesinde ana hedef enzimdir.

Prostaglandinler, kemik metabolizmasını lokal olarak düzenlerler ve mekanik uyarılmayla ilişkili kemik remodelasyonunda aktif rol oynarlar. Prostaglandinlerin özellikle E ve F serileri kemik remodelasyonunda, özellikle rezorbsiyonda etkilidir. Ayrıca Prostatiklin (PGI₂) ve Tromboksan A₂ (TxA₂)'nin trombosit kümelenmesi, damar tonusu ve kemik rezorbsiyonu gibi ortodontik diş hareketlerinde önemli rol oynaması bu mekanizmalarla da diş hareketlerinin artırılabilceği düşünülmektedir. TxA₂, cyclic nükleotidlerden olan cAMP'nin bazal düzeyini azaltmaz fakat artmış cAMP düzeyini düşürür (9). Kronik periodontitiste osteoklast sayı ve hacmini artırarak ve makrofajlardan lizozomal enzim salınımını artırarak patogenezi şiddetlendirir. Ayrıca kollajen sentezini azaltır ve cyclic AMP sentezini artırır. Davidovitch ve Shanfield (13), kedilerde yaptıkları bir çalışmada prostoglandinlerin cyclic nükleotidleri (cAMP, cGMP) aktive ederek kemik rezorbsiyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Chao ve ark. deneysel ortodontik diş hareketleri sırasında prostoglandin E₂ 'nin alveoler kemik rezorbsiyonuna etkilerini araştırdıkları çalışmalarında deney grubunda osteoklast sayısında artış saptamışlardır(11). Gögen ve Davidovitch, kedilerin periodontal ligamentinde ortodontik kuvvet altında cAMP miktarında değişiklik olduğunu immunohistokimya yöntemiyle göstermişlerdir (14). Yamazaki, Miura ve Suda (15), diş hareketlerini kısaltmada PG lerin etkisini araştırmış ve ratlarda deneysel diş hareketi süresince PGE₁ ve E₂'nin lokal enjeksiyonunu takiben doza bağlı olarak osteoklastların sayısının arttığını gözlemlemişlerdir. Yamasaki ve ark.(16), ortodontik diş hareketi üzerine prostoglandinlerin etkisini

açıklamak için denek kedilerde açık bir coil springi kaninler arası mesafeye yerleştirmişlerdir. Hareket yönüne PG enjekte etmiş, PG enjekte edilen dişin 2 kat daha fazla hareket ettiğini bulmuşlardır. Fakat bu çalışma sırasında ağrı şikayetleri rapor edilmiştir çünkü prostoglandinler nöral sinapsta norepinefrini modüle eden cyclic AMP miktarını artırır. Leiker ve Nanda (17) 132 rata çeşitli dozlarda ve 2-4 hafta aralıklarında eksojen prostoglandin E₂ enjekte etmişlerdir. Prostaglandinin doza ve süreye bağlı etkilerini inceleyen bu çalışmada düşük ve yüzsek dozların benzer etki yaptığını, tek enjeksiyonla 2-4 haftalık enjeksiyonların diş hareketi açısından bir fark göstermediğini belirlemişlerdir. Fakat yüksek dozlarda ve uzun süreli verilen PGE₂ kök rezorbsiyonunu artırmıştır.

İşimer ve ark. 1990 yılında ratlar üzerine yaptıkları bir çalışmada PGI₂'nin kimyasal analogu olan ZK 36 374 'un etkileri araştırılmıştır. Üç gün süre ile günde 0.01ml (25ng/ml) ZK 36 374 enjeksiyonunun osteoklastik aktiviteyi artırdığı saptanmıştır (18) .

Weinchen (19), prostoglandinleri hem lokal hem de sistemik olarak değerlendirmiş, gerek lokal, gerekse sistemik kullanım sırasında diş hareketinin hızlandığını saptamıştır. Kemik rezorbsiyonunda PGE₁'in etkisinin sistemik kullanımda daha fazla olmuştur. Fakat, sistemik uygulamada bu hormonun akciğerlerde metabolize edilmesi ve etkisinin uzun süre devam etmemesi en büyük dezavantajdır. Lokal uygulamada ise uygulamayı takiben hiperaleji şikayeti artmıştır. Ayrıca PGE₂ uygulaması sonunda kök rezorbsiyonuna eğilim artmıştır.

b) Tumor Necrosis Factor (TNF)

TNF, aktif mononükleer fagositlerden ve lenfositlerden üretilen polipeptiddir. a ve b (lymphotoxin) formları vardır. Kemik, kartilaj rezorbsiyonunu stimüle eder ve kemik kollajen sentezini inhibe eder. Osteoklast progenitörleri için büyüme faktörü gibi etki edip osteoklast oluşumunu artırır. Osteoblastlara direkt inhibitör etki yaparak tip1 kollajen sentezini ve alkalen fosfataz sentezini inhibe eder. Lowney ve Norton (20), 20 hastada, toplam 50 dişte gingival cep sıvısında ortodontik kuvvet uygulamasını takriben TNF miktarının arttığını belirtmişlerdir.

c) İnterlökinler (IL)

IL-1: IL-1, osteoklast ve prokürsörleri üzerine güçlü biyolojik etkileri olan bir monosit ürünüdür. İnflamatuar cevap

sirasında yapılı ve güçlü bir osteoklastik kemik rezorbsiyonu stimülatörüdür. IL-1'in 2 formu vardır: IL-1a ve IL-1b (21). Kemik metabolizmasında daha çok IL-1b etkilidir. Kemik rezorbsiyonunu artırır ve formasyonunu azaltır.

IL-1, kemik rezorbsiyonunu osteoklast progenitörlerinin proliferasyonunu arttırarak göstermektedir. Osteoklast formasyonunu ve olgun osteoklast aktivitesini arttırırlar. İn vitro çalışmalarda, IL-1'in sürekli temasında kemik rezorbsiyonu olurken kısa süreli temaslarda osteoblastların kollajen sentezini arttırdığı belirlenmiştir (21) .

Burch ve ark(22), fibroblastlarda IL-1 temasından 1 saat sonra PGE2 sentezinin arttığını ve IL-1 'e cevap olarak cAMP birikiminin olduğunu belirtmişlerdir.

Saito ve ark (23), kedilerde mekanik olarak uyarılmış periodontal ligamentte, IL-1 uygulamasının PGE konsantrasyonunda artışa neden olduğunu göstermişlerdir ve her iki sitokininde sinerjistik çalıştığı sonuçauna varmışlardır.

IL-3: IL-3, hematopoitik hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını diğer faktörlerle birlikte düzenler. Bunlar arasında, granülositler, eozinofiller, makrofajlar yer alır. İn vitro fare kültürlerinde IL-3 tedavisiyle, 1,25 DHCC artışına paralel olarak rezorbsiyonun arttığı bulunmuştur.

IL-6: IL-3 ten farklı olarak, granulosit, makrofaj dizilerindeki hücrelerin farklılaşmasını arttırır. İnsan ilik kültürlerinde IL-6 ilavesi, osteoklast formasyonunu stimüle eder.

d) Gamma İnterferon (gINF)

Bir lenfosit ürünü olan gINF, prostaglandinlerin sentezini arttırarak diş hareketi üzerine etki etmektedir.

e) Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, kemik rezorbsiyonunu takriben remodellingin lokal düzenleme faktörlerinden biridir. Bunlar, farklılaşmamış hücre fonksiyonlarına etki ederler.

Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF): PDGF, kemik matriksinde depolanır, kemik hücreleriyle üretilir ve trombositlerden sentezlenir. Osteoblast kültürlerinde ve kalvaryal kültürlerde hücre replikasyonu ve DNA sentezini stimüle eder. PDGF ile tedavide kalvaryal kültürlerde

kemik rezorbsiyonunda artış ve kollajenin degradasyonu görülmüştür.

Epidermal Büyüme faktörü (EGF): EGF, mezenşimal hücrelerin bölünmesini ve diferansiyasyonunu ve doku iyileşmesini hızlandırıcı etkiye sahip bir doku kaynaklı polipeptittir. DNA sentezini arttırmasına rağmen osteoklastik kemik rezorbsiyonunu hızlandırır. Guajardo ve ark'nın 60 kedide yaptıkları çalışmada ortodontik kuvvetlerin periodontal dokularda epidermal büyüme faktörü konsantrasyonlarını arttırdığı ve EGF'ün diş hareketi sırasında doku remodelasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (24).

Kemik Kaynaklı Büyüme Faktörü: Kemik DNA'sı kollajen ve nonkollajenöz protein sentezini stimüle eder.

Fibroblast Büyüme Faktörü: Kalvaryal ve osteoblast benzeri hücre kültürlerinde DNA sentezinin doza bağlı stimülatörü olmuştur. Kemik kollajen ve nonkollajenöz protein sentezini arttırırlar.

Transforming Büyüme Faktörü: Etkisini epidermal büyüme faktörü yoluyla gerçekleştirirler. Rat kalvaryalarında kollajen sentezini azaltırlar.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF): IGF-1 ve IGF-2 olarak iki formu vardır. Büyüme hormonu mediatörlerindedir. IGF-1, Kollajen matriks formasyonunu arttırarak, kemik replikasyonunu stimüle ederler.

İskeletsel Büyüme Faktörü (SGF): SGF, matriks proliferasyonunu stimüle eder fakat osteoblastik hücre proliferasyonunu stimüle etmez.

Colony Stimüle Edici Faktör (CSF): Makrofaj CSF, granulosit CSF ve granülosito-makrofaj CSF olarak 3 formdadır. Kemik iliği hücreleri, kültürde GMCSF ile temas ettiğinde osteoklastların yapımında bir artış olur. MCSF, osteoklastik kemik rezorbsiyonunu azaltır.

Davidovitch ve ark'nın büyüme faktörleri üzerine yaptığı bir çalışmada bütün büyüme faktörlerinin kemik remodellingi üzerine çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir. Bazıları osteoklastik aktiviteyi azaltırken bazıları da stimüle eder. Bazı büyüme faktörleri kemik hücreleri tarafından yapılı ve matrikste depolanır. Bunların ortodontik diş hareketine etkisinin olabileceği gösterilmiştir (25) .

f) Nitrik Oksit

Nitrik oksit, ikincil haberci oluşumunda, osteoblast ve osteoklast fonksiyonunda ve pulpal kan akımı ile ilgili bir biyokimyasal ajandır. Nitrik oksit oluşumunun kemik remodelasyonu siklusunu etkileyerek ortodontik diş hareketini etkileyip etkilemediğini Shirazi ve ark. incelemişlerdir (26) . 48 farenin kullanıldığı çalışmada her bir farenin sağ maksiller keseri ve molar dişi arasına 60 gr 'lık kuvvet uygulayacak olan 5mm lik NiTi coil spring yerleştirilmiştir. 4 gruba ayrılan farelerin birinci grubuna serum, ikinci gruba bir NO prekürsörü olan L-Arginin, üçüncü gruba nitrik oksit sentez inhibitörü olan L-NAME (N-nitro-L-Arginin metil ester) enjeksiyonları yapılmıştır. Dördüncü gruba herhangi bir enjeksiyon yapılmamıştır. 13 gün boyunca oluşan diş hareketi hesaplanmış ve 13. gün sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Üçüncü günden deney sonuna kadar L-arg grubunda diş hareketi artarken L-NAME grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Histopatolojik incelemede osteoklast sayısı L-arg grubunda fazlayken L-NAME grubunda kontrole göre daha azdı. Bu çalışma, NO'in kemik remodelasyon siklusunda bir rolü olduğunu göstermektedir.

Hayashi ve ark ratlarda yaptıkları bir başka çalışmada L-NAME enjeksiyonu benzer bir şekilde diş hareketini azaltmıştır. Yazarlar, nitroz oksitin diş hareketine karşı periodontal dokuların cevabında önemli bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır (27) .

3. İLAÇLAR

a) NSAİD

Asetylsalisilic asid (aspirin), ibuprofen, indomethacin ve flurbiprofen gibi nonsteroidal antiinflammatuar ilaçlar (NSAİD) prostoglandin sentezinin siklo-oksigenaz yolunun potansiyel inhibitörlerindedir. Karadede ve Hamamcı, ratlarda düşük dozda aspirinin deneysel ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini kontrol ve plasebo grubu kullanılarak araştırmışlardır (28). Üst keserlere 20gr kuvvet uygulayan bir apareyle 24. günde öldürülen ratlarda düşük doz aspirinin laküner rezorbsiyon yapan multinükleer osteoklastların sayısını, osteoklastik kemik rezorbsiyonunu ve ortodontik diş hareketi hızını önemli oranda artırdığı saptanmıştır. Yamasaki ve ark (29), farelere indometasin vermişler ve molar dişleri arasına elastik yerleştirmişlerdir. Birinci

moların interradiküler septumunda osteoklast görünümü indometasin uygulamasıyla inhibe edilmiştir. Sandy ve Harris (30), tavşanlarda flurbiprofenin osteoklast varlığını azalttığını fakat bunun diş hareketine herhangi bir etkisinin olmadığını bulmuştur. Chumbley ve Tuncay (31), kedilerde indomethacinin ortodontik diş hareketi hızını yarıya indirdiğini bulmuşlar ve NSAİD alan hastalarda diş hareketinin oluşamayacağını söylemişlerdir. Benzer bir sonucu, İşimer ve ark'da bulmuşlardır (32). Aspirin verilen Wistar ratlarında osteoklastik aktivitenin azaldığı ve bu şekilde diş hareketinin daha zorlaştığı sonucuna varmışlardır. Mohammed ve ark.(33), indometasin verilen farelerde diş hareketinde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir. sadece analjezik etkili olduğundan dolayı sadece merkezi sinir sisteminde PG sentezini etkileyeceği öne sürülmüş ve antiinflammatuar etkisi olmadığından dolayı periferik bölgede PG sentezini etkilemeyeceği ve böylelikle diş hareketinin etkilenmeyeceği belirtilmiştir (34,35). Klinik bir çalışmada ise Kehoe ve ark, asetaminofen verilen guinea piglerinde diş hareketinin kontrol grubundan farklı olmadığını belirtmişlerdir (36).

b) Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, kolesterol kaynaklı yapılardır. Kortisolün adrenal korteksten aşırı salgılanmasının veya çeşitli kronik rahatsızlıklara bağlı olarak sentetik steroid kullanımının osteopöroz neden olduğu uzun süredir bilinmektedir. Büyüme hormonu seviyelerini düşürürler. Kortikosteroidler, kemiğin rezorbsiyon apozisyon dengesine etki eder. Kortikosteroidlerin osteoblastların fonksiyonlarını direkt olarak inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu inhibisyon, osteoblast ve osteoblastik prekürsörler üzerinden yapıldığı kabul gören bir görüştü (37,38). Davidovitch(39), günlük kortizon asetat verdiği kedilerde diş hareketini incelediğinde deney hayvanlarında daha yavaş diş hareketi saptamasına rağmen osteopöroz gibi bir durumla karşılaşmamıştır. Buna rağmen başka bir çalışmada 23 gün süreyle 1mg/kg prednizolon verilen Wistar ratlarında diş hareketi etkilenmediği halde kök rezorbsiyon miktarındaki azalma klastik aktivitenin azaldığını göstermiştir. Benzer sonuçları Ong ve ark da göstermişlerdir (32) .

Günümüzde, ortodontik tedavi süresinin kısaltılabilmesi için diş hareketlerine etki eden birçok faktör mercek

altına alınmıştır. Bu amaçla, kemik remodellingini kontrol eden biyomekaniksel olayların bir çoğu henüz tam olarak bilinmemesine rağmen bunların üzerinde çalışılması, ileriki yıllarda tedavi süresini kısaltıp klinisyenin çalışma süresini ve hastanın tedavinin uzun olmasına bağlı sıkıntılarını azaltacaktır. Henüz bilinen bir şey var ki, bu konuda yapılmış birçok çalışmaya rağmen incelenen ajanlar tek başına etkili değildir ve farmakolojik yolla diş hareketinin hızlandırılması ancak tüm faktörlerin ortaya çıkarılmasıyla gerçekleşebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Graber T, Vanarsdall R. Orthodontics. Current Principles and Techniques. Second Edition. Mosby-Year Book inc, St Louis, Missouri.
2. Reitan K. Orthodontic treatment with psychogenic, muscular and articulation disturbances. Taglargebladet 75:1182,1971
3. Martin TJ. ve ark Effects of PTH on bone in the chemistry and biology of mineralized tissue. Ed. By.Butterlud. EBSCO media,inc. Birmingham. Alabama. PP.311-16., 1971.
4. Gianelly A, Schnur RM. The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement. Am J Orthod. 55: 305,1969.
5. Shirazi M, Khosrowshahi M, Dehpour A. The effect of chronic renal insufficiency on orthodontic tooth movement in rats. Angle orthodontist 71:494-498, 2001
6. Adams P, Jowsey J. Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism: an experimental study. Endocrinology 81:735-40, 1967.
7. Rossi M, Whitcomb S, Lindemann R Interleukin-1_α and tumor necrosis factor- α production by human monocytes cultured with L-thyroxine and thyrocalcitonin. Am J Orthod Dentofac Orthop. Oct (399 - 404) 1996.
8. Rasmussen H, Bordier P Vitamin D and bone, Metab Bone Dis Relat Res 1:7. 1978
9. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 93. konu.II. baskı Ankara,1983.
10. Collins MK, Sinclair MP .The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofac Orthop 94:278-84, 1988.
11. Chao CF, Shih C, Wang TM, Lo TH. Effect of prostaglandin E2 on alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement. Acta Anat. 132:304-309, 1988.
12. Baran S, Hamamcı O. Sıçanlarda local olarak uygulanan 1.25 dihidroksikolekalşiferolün iki farklı dozunun deneysel ortodontik diş hareketine etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi. Diyarbakır 1992.
13. Davidovitch Z, Shanfield 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, 1986.
14. Gögen H, Davidovich Z. Distribution of cyclic-AMP in mechanically stressed periodontal fibroblast cells. Türk Ortodonti Dergisi 10(3): 265-271, 1997.
15. Yamasaki K, Miura F, Suda T Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. J Dent Res, 59:1635-42 ,1980
16. Yamasaki ve ark Clinical application of prostaglandin E1 upon orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofac Orthop 85: 508-518, 1984
17. Nanda R, Leiker B, Currier F. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. Am J Orthod Dentofac Orthop.108: 380-88,1995
18. İşimer Y, İşimer A, Uzer İ. Osteoklast aktivasyonuna prostasiklinin etkileri. Türk Ortodonti Dergisi. 3(2):108-11, 1990.
19. Wenchen L Experimental study of the effect of prostoglandin on tooth movement with particular emphasis on the relationship to the method of pge1 adminstration. Am J Orthod Dentofac Orthop 98:231-41,1990
20. Lowney J, Norton L Orthodontic forces increase TNF in human gingival crevicular fluid. Am J Orthod Dentofac Orthop 108; 518-24, 1995
21. Arnett R Update on cell biology. Eur J Orthod,12:81-9,1990
22. Burch RM et al. Interleukin-1 stimulates prostoglandin synthesis and cyclis amp accumulation in swiss 3t3 fibroblasts. J Cell Biology 139:29-33, 1989
23. Saito M, Saito S, Ngan PW, Shanfield J, Davidovitch Z. Interleukin-1b and prostaglandin are involved in the response of periodontal cells to mechanical stress in vivo and in vitro. Am J Orthod Dentofac Orthop 99:226-40, 1991
24. Guajardo G, Okamoto Y, Gögen H, Shanfeld J, Dobeck J, Herring A, Davidovich Z Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in cat parodontal tissues during orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofac Orthop 118:210-9, 2000.
25. Davidovitch Z et al. Neurotransmitters and cytokines as regulators of bone remodelling.in: bone biodynamic in orthodontic and orthopedic treatment.Ed. By Carlson DS and Goldstein SA. Craniofacial growth series.Vol.27. Ann Arbour Michigan, pp.141-162,1992.

26. Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour AR The role of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthodont.* 72; 3: 211-5, 2002
27. Hayashi K, Igarashi K, Miyoshi K, Shinoda H, Mitani H. Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 122; 3: 306-9, 2002.
28. Karadede Mİ, Hamamcı O. Düşük doz aspirinin deneysel ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkisinin sıçanlarda incelenmesi. Doktora Tezi. Diyarbakır, 1992.
29. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *J Dent Res*; 61:1444-6, 1982.
30. Sandy JR, Harris M Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod* 6:175-82, 1984.
31. Chumbley AB, Tuncay OC The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 89:312-4, 1986.
32. İşimer Y, Uzel İ, Özdoğan A. Osteoklast aktivasyonuna analjeziklerin etkileri. *Türk Ortodonti Dergisi* 2(1): 131-37, 1989.
33. Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 95:231-7, 1989.
34. Flower RJ, Gryglewski R, Erebażynska-Cedro K, Vane JR. The effects of anti-inflammatory drugs on a cell-free prostaglandin synthetase system from dog spleen. *Nature New Biol* 238:104-6, 1972.
35. Roche J, Cisneros G, Acs G The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits *Angle Orthodontist.* 3, 231-236, 1997.
36. 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 Orthodontist.* 5, 339-349, 1996.
37. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley E The effect of corticosteroid induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 102:310-19, 1992.
38. Ong CLK, Joseph BK, Waters MJ, Symons AL. Growth hormone receptor and IGF-1 receptor immunoreactivity during orthodontic tooth movement in prednisole treated rat. *Angle Orthodontist* 71:486-493, 2001.
39. Davidovitch Z, Musich D, Doyle M Hormonal effects on orthodontic tooth movement in cats—a pilot study. *Am J Orthod*, 62:95-6, 1972.
40. Ong CLK, Walsh L, Harbrow D, Taverne A, Symons AL. Orthodontic tooth movement in prednisole treated rat. *Angle Orthodontist.* 70:118-125, 2000.
41. Bozkurt D. Ortodontik diş hareketlerine etki eden kimyasal ajanlar. Doktora Semineri. Ankara Üniversitesi, 1994.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Ömür POLAT
Başkent Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı
11. Sokak No: 26
06490 Bahçelievler - ANKARA
Tel: 0 312 215 13 36
Faks: 0 312 215 29 62
E-mail: omur_polat@yahoo.com