

## FARMAKOLOJİK AJANLARIN ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Dr. Selin KALE\*

Doç. Dr. İlken KOCADERELİ\*\*

Ortodontik tedavide dişler üzerine uygulanan kuvvetler, kemiğin remodeling aktivitesi ile bağlantılı karmaşık hücre-şel etkileşimlerin meydana gelmesine neden olmaktadır. Bu hücreşel etkileşimler, sitokinler, büyüme faktörleri gibi lokal faktörler ve bunların yanı sıra paratiroid hormon, vitamin D, östrojen ve kalsitonin gibi sistemik faktörler tarafından düzenlenmektedir (1). Günümüzde dikkatler; uygulanan kuvvet sonucunda oluşan diş hareketi üzerinde yoğunlaşmıştır. Diş hareketi hızının, hormonlar, farmakolojik ajanlar eser elementler, metabolik kemik hastalıkları gibi genel kemik metabolizmasını ilgilendiren faktörlerden de etkilenmesi olasılığı oldukça yüksektir. Buna rağmen, sistemik faktörlerin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri hakkında oldukça az bilgi mevcuttur. Bu derlemenin amacı, kemik dokusu üzerinde etkisi olan ve ortodontik diş hareketi hızını etkilediği bilinen farmakolojik ürünler ile alveoler kemik üzerinden diş hareketini etkileme ihtimali bulunan diğer sistemik faktörlerle ilgili mevcut bilgileri sunmaktır.

Mevcut literatür araştırıldığında, ortodontik diş hareketini etkileyen ilaçlar.

1. Hormonlar,
2. Bifosfonatlar,
3. Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
4. Fluorid,
5. Antikonvülsanlar olarak 5 ana başlık altında toplanabilir.

\* Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

### HORMONLAR

#### ÖSTROJENLER VE ANDROJENLER

Östrojen primer olarak overlerden salgılanmaktadır. Kadınlarda kemik metabolizmasını etkileyen en önemli hormonlardan birisidir. Reprodüktif hayat boyunca kemik remodelingini kontrol etmektedir; maksimum kemik yoğunluğunun sağlanmasından ve korunmasından sorumludur (2). Östrojen eksikliği, osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır. Ancak bunun mekanizması henüz belirlenememiştir (3). Östrojenin osteoklastları direkt olarak etkilediğinden bahsedilmiştir (4). Buna ek olarak östrojenin, interlökin-1 ve interlökin-6, TNF- $\alpha$  gibi kemik rezorbe eden sitokinlerin üretimini baskılayarak da etkisini göstermesi de mümkündür (5-7). Bulguların tamamı, östrojen eksikliğinin kemik rezorpsiyonunda artış ile sonuçlanacağına işaret etmektedir. Bunlara ek olarak östrojen; paratiroid hormon seviyesi ile de ilişkili olabilmektedir. Bir çalışmaya göre östrojen yetersizliği postmenapozal dönemde görülen sekonder hiperparatiroidizmden sorumlu tutulmaktadır (8). Östrojenin, paratiroid hormonun osteoblastlara etkisini inhibe ettiği de bildirilmiştir (9, 10). Östrojenin kemik dokusu üzerindeki anabolik etkisi günümüzde kesinlik kazanmamıştır (11); ancak osteoblastların kemik yapıcı etkisini direkt olarak stimüle ettiğini gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (12-15).

Farmakolojik olarak östrojenler; doğum kontrolü, menorenin düzenlenmesi, dismenorenin tedavisi için önerilmektedir ve aynı zamanda postmenapozal dönemde ve osteoporöziste kullanılmaktadır. Östrojenlerin kullanıldığı bu durumların tamamında ortodontik diş hareketi hızında bir azalma beklemek yanlış olmamalıdır. Özellikle, genç hanımlar tarafından uzun süreli olarak kullanılan oral kontraseptifler ortodontik diş hareketini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, bu tip hastalarda tedavi stratejileri belirlenirken bu faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Östro-

jen, kemik dokusunun yanı sıra diş etlerini de etkilemektedir. Örneğin pubertal dönemde görülen "pubertal gingivitis"ten, hamilelikte görülen "hamilelik gingivitis"inden ve menapozdan sonra görülen "kronik deskuamatif gingivitis"ten, bu dönemlerde östrojen düzeyinde meydana gelen artış veya azalmalar sorumlu tutulmaktadır (16). Androjenin de kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Ayrıca androjen kas sisteminin geç dönemdeki büyümesini de kontrol etmektedir (13). Bu özellikleri ile, ortodontik tedavinin süresini ve sonuçlarını etkileme ihtimali mevcuttur. Androjen içeren ilaçlar, tedavi amacı ile tercih edilmemekle birlikte, atletler ve sporcular tarafından kullanımları söz konusudur.

## TİROİD HORMONLARI

**Levothyroxine sodium:** *Levotiron, Tefor; Liothyronine sodium:* *Tiromel*

Thyroxine (T4) ve Triiodothyronine (T3) tiroid bezi tarafından sentezlenen ve salgılanan iyodin içeren hormonlardır. Her ikisi de hemen tüm organ ve dokular üzerinde etkiye sahiptir ve enerji metabolizması, büyüme ve gelişim açısından önemlidir. Tiroid disfonksiyonlarında artmış gerilim, çeşitli ilaçlara karşı oluşan cevaplarda değişiklikler ve orofasiyal gelişim bozuklukları izlenebilmektedir. Hipotiroidinin ağız içi bulgusu, generalize gingival ödemdir. Çocuklarda tiroid hipofonksiyonu "cretinism", yetişkinlerde ise "miksödem" veya "basit hipotiroidizm" adını almaktadır (16). Tiroid hipofonksiyonu rasyonel ve etkili olarak eksojen tiroid hormonu uygulanması ile tedavi edilmektedir. Buna ek olarak tiroidektomi sonrasında da tiroid replasmanı yapılmaktadır. Tedavi amacı ile eksternal tiroid hormonu uygulanmasının, kemik remodellinginde, kemik rezorpsiyonunda ve kemik yoğunluğunda düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (17-19).

Tiroid hormonun kemik dokusundaki bu etkileri, osteoklast oluşumunu ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle eden bir sitokin olan interlökin-1  $\beta$  üretimini oldukça düşük konsantrasyonları ile artırmasından kaynaklanabilmektedir (20). Tiroid hormonlarının, yeni doğmuş sıçan kalvariyasında prostaglandin sentezi stimülasyonu ile de osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırdığı bildirilmiştir (21). Tiroid hormonlarının iskelet üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda tiroid medikasyonu uygulanan hastalarda, ortodontik diş hareketi hızının artacağı

beklenebilmektedir. Düşük dozda ve kısa dönemli uygulanan tiroksinin, kök yüzeyinde kuvvete bağlı oluşan rezorpsiyon lezyonlarının oluşma sıklığını ve boyutunu azalttığı rapor edilmiştir (22, 23). Rezorpsiyon lezyonlarında görülen bu azalma, kemiğin remodelling prosesindeki değişikliğe (23), sement ve dentinin kuvvete bağlı oluşan osteoklastik rezorpsiyona karşı dirençlerinin artmasına bağlı olabilmektedir (24). Tüm bu bilgilere rağmen, tiroid hormonlarının kök rezorpsiyonu ve diş hareketleri ile ilgili kesin etkilerinin, etki mekanizmalarının, kullanılabileceği durumların ve etkin dozlarının belirlenebilmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir.

## PARATİROİD HORMON

Paratiroid hormon, paratiroid bezinden salgılanan bir peptid hormondur. Esas görevi optimal hücrel ve nöromusküler fonksiyonlar için gereken hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunu korumaktır. Sekresyonu, plazma kalsiyum iyonu konsantrasyonu ile ters olarak bağlantılıdır: Ca iyonu konsantrasyonu düşüğe sekresyonu artmakta, yükseğe baskılanmaktadır. Paratiroid hormon, kemiğin özellikle daha eskiden mineralize olmuş bölümlerini rezorbe ederek plazma kalsiyum konsantrasyonunu yükseltmektedir. Etkisini direkt olarak osteoklastlar üzerinden göstermekte ve mezenşim hücrelerinin osteoklastlara dönüşümünü artırmaktadır. Osteoklastik aktivite PTH infüzyonunu takiben yaklaşık 20 dakika içinde başlamaktadır. Kalsiyum ve fosfatın intestinal absorpsiyonunu da artırmaktadır ancak bu etkisini vitamin D nin aktivasyonunu sağlayarak yani, indirekt olarak göstermektedir.

Hipokalsemi, PTH eksikliğine bağlı veya hedef dokuların hormona karşı cevaplarının bozukluğuna bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Hipokalsemide minere hipoplazi, kök defektleri, ve hipodonti görülebilmektedir. PTH fazlalığına bağlı hiperparatiroidizm nüfusun binde birinde görülmektedir. Hiperkalsemiye ve hipofosfatemiyeye neden olmaktadır. Bu durumda kemiklerden mobilize olan kalsiyum kalp, bronşlar, böbrekler, mide gibi organlarda depolanmaktadır. Hastaların üçte birinde kistik osteitis fibroza denen iskeletsel değişiklik meydana gelmektedir. Bu durum çok sayıda osteoklastik dev hücre içeren vasküler ve selüler bağ dokusu ile dolu kemik yıkımı odakları ile karakterizedir. Bu lezyonlar en sık mandibulada görülmektedir. Hiperparatiroidizmde görülebilecek diğer oral

bulgular gingival inflamasyonlar, alveol kırıkları, eksefif diş hareketleri ve mobilitesi, rekürrent gingival tümörlerdir. Biyolojik etkileri önceden iyi tahmin edilemediği için paratiroid hormon terapötik amaçla kullanılmamaktadır. Buna rağmen düşük dozlarda sistemik yani infüzyonla veya lokal olarak uygulanan PTH ile ortodontik diş hareketlerini hızlandırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (25, 26). Bu çalışmaların sonucunda hem lokal hem de sistemik olarak kronik şekilde uygulanan PTH in ortodontik diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir.

### KALSİTONİN

**Salkatonin (somon kalsitonini):** *Calcitonina Hubber®, Calsynar®, Miacalcio®, Steocin, Tonocalcin*

Kalsitonin; tiroid bezinin parafoliküler hücreleri tarafından üretilen bir peptid hormondur. Üretimi plazma kalsiyum seviyesi tarafından düzenlenmektedir. Serumdaki yüksek kalsiyum seviyesi üretimini stimüle ederken, düşük seviye inhibe etmektedir. Kalsitoninin esas biyolojik etkisi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektir. Bu etkisini gösterirken cAMP'de ve osteoklastların sitozollerinde kalsiyum konsantrasyonunda artış meydana getirmektedir. İntrakranyal bölgelerde kalsitonin ve kalsitonin reseptörlerinin belirlenmesi kalsitoninin bir nörotransmitter olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, kalsitoninin antiinflamatuvar etki gösterdiği, yara ve kırık iyileşmesinde etkili olduğu, antihipertansif olduğu da gösterilmiştir (27). Kalsitonin farmakolojik olarak hiperparatiroidili hastalarda hiperkalsemiyi azaltmak için, vitamin D doz aşımalarında, Paget hastalığının tedavisinde, osteolitik kemik metastazlarında ve çocukluk çağında görülen idiyopatik hiperkalsemi de kullanılmaktadır. Kalsitoninin osteoklastlar üzerindeki etkisi dikkate alındığında kalsitonine bağlı olarak östrojenlerde olduğu gibi ortodontik diş hareketinde bir gecikme beklenebilmektedir (28).

### KORTİKOSTEROİDLER

**Prednizolon:** *Codelton, Deltacortril, Neocorten, Prednisolon;* **Betametazon:** *Betnelan, Betnesol, Celestone, Diprospan;* **Deflazakort:** *Flantadin;* **Deksametazon:** *De-kort, Deksalon, Deksamet, Onadron;* **Triamsinolon:** *Kenakort A, Sinakort A*

Sentetik kortikosteroidler genellikle anti-inflamatuvar ve anti-allerjik özellikleri için romatoid artrit, nefrotik sendrom, kollajen hastalıkları, allerjik durumlar, oküler hasta-

lıklar, cilt hastalıkları, ülseratif kolit ve malign hastalıklar, adrenal yetersizlik ve astım şeklinde özetlenebilecek çeşitli medikal durumlarda kullanılmaktadırlar. Diş hekimliğinde, oral ülserasyonlarda ve oral mukoza lezyonlarında (liken planus, eritema multiforme) topikal steroid (Cortisol: Acticort, Delacort; Prednisolone: Meti-derm, Meticortelon; Meprednison Triamcinolon: Kenacort, Aristokort; Deksametazo: Decadron) kullanımı yaygındır. Temporomandibular eklemde osteoartritlerinin akut semptomlarının giderilmesinde de kortikosteroidler kullanılabilir. İnflamasyona bağlı Temporomandibuler eklem ağrılarında hidrokortizon veya prednisolonun intra artiküler enjeksiyonu bir dönem önerilmiştir ancak, bu tür bir uygulama eklem yüzeyini tahrip etme riski taşıdığı için günümüzde önerilmemektedir (29).

Kortikosteroidlerin kronik olarak fizyolojik dozların üzerinde kullanılması osteoporözis ile sonuçlanmaktadır. Bunun sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Genel olarak kemik yapımında azalma, yıkımında ise artış söz konusudur. Kortikosteroidlerin kemik yapımındaki etkileri çok yönlüdür. Osteoblastları ve osteoblast öncü hücrelerini direkt olarak inhibe etmektedirler (30-37). Osteoklastlar üzerindeki etkileri ile ilgili daha az bilgi mevcuttur; ancak rezorptif etkilerini artırdıklarına dair göstergeler mevcuttur (30, 38-41). Bunun mekanizması açık olmamakla beraber, sekonder hiperparatiroidizme bağlı olduğu düşünülmektedir (31, 36-38, 42). Astım tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılan inhalasyon tipi kortikosteroidlerin kemik metabolizmasını etkileyip etkilemedikleri oldukça tartışmalıdır. İnhalasyon tipi kortikosteroidlerin, özellikle çocuklarda kemiklerde mineral depolanmasını azalttığını (43), bu çocukların total vücut kemik mineral yoğunluklarının sağlıklı çocuklarınkine oranla belirgin şekilde düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (44).

Sistemik steroid uygulanarak steroid tipi osteoporözis oluşturulan hayvan modellerinde, diş hareketi hızının daha fazla olduğu ancak kemik miktarı azaldığı ve yapımı gözlenmediği için stabilitenin düşük olduğu bildirilmiştir (45). Bu çalışmadan yola çıkılarak, steroid kullanan hastalarda ortodontik tedavi uygulanacaksa veya steroid kullanmaya başlayan hastalarda tedaviye devam edilecekse uzun süreli retansiyon tercih edilmesi önerilmektedir. Bu bilgilere ek olarak, en çok kullanılan steroid olan prednisolonun ortodontik kuvvetlere bağlı kök rezorpsiyonunu

azalttığı, diş hareketi miktarını etkilemediği ve klastik aktiviteyi inhibe ettiği bildirilmiştir (46). Kortikosteroid kullanan hastalarda dikkat edilmesi gereken oldukça önemli bir konu; bu hastalarda enfeksiyon riskinin oldukça yüksek olması ve enfeksiyon tablosunun atipik olmasıdır. Yani enfeksiyon çok çabuk başlamakta, ilerlemekte ve şiddeti fazla olmaktadır.

## BİFOSFONATLAR

**Alendronik asit:** *Fosamax*; **Disodyum etidronat:** *Didronat*; **Disodyum pamidronat:** *Aredia*; **Sodyum Klodronat:** *Benofos*

Bu sınıfa dahil olan farmakolojik ajanlar, kalsifiye dokulara olan afiniteleri ile karakterizedirler. Kemik rezorpsiyonunu önleme etkileri çok yüksektir. Paget hastalığının tedavisinde, kemik tümörlerinde, osteoporöz, ektojik kalsifikasyon, ektojik kemik formasyonu tedavisinde ve kortikosteroid tedavisine bağlı kemik kayıplarını, tümörlerin kemik içine metastazlarını ve yatkın bireylerde kemik fraktürlerini önlemek için kullanılmaktadırlar (47).

Rezorpsiyonu durdurma etkilerini,

- Osteoklastların farklılaşmalarını ve kemik yüzeyine tutunmalarını inhibe ederek (48)
- Kemik yüzeyinde var olan osteoklastların şekillerinde deformasyona neden olup, rezorpsiyon yapma özelliklerini inhibe ederek (49,50),
- Osteoklastların yaşam sürelerini kısaltarak (51) gösterdikleri bilinmektedir.

Bu bulguların tümü, bifosfonatların ortodontik diş hareketini inhibe ederek ortodontik tedaviyi geciktirebileceğini düşündürmektedir. Ancak bifosfonatların rezorpsiyonu önleyici etkisinden, ankraj preparasyonunda ve retansiyon döneminde, dişlerin yeni konumlarının korunmasında yararlanılabılır.

İlk olarak Igarashi (52) ve daha sonra Adachi ve Igarashi (53) topikal olarak uygulanan bir bifosfonatın (sodyum pamidronat) deneysel ortodontik diş hareketinde kemik ve kök rezorpsiyonunu doza bağımlı olarak inhibe ettiğini, diş hareketini yavaşlattığını bildirmiş; ve bu maddenin hem retansiyonu kolaylaştırmak hem de ankrajı artırmak için kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Kavuklu (54), aynı etken bifosfonatı (sodyum pamidronat) kullanarak ajanın dozdan ve uygulama sıklığından bağımsız olarak

diş hareketini anlamlı şekilde baskıladığını göstermiş; ankraj korumak ve relapsı önlemek amacıyla kullanılabilirliğini bildirmiştir.

## ASİRİN VE ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ İLE BAĞLANTILI NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

### ASİRİN

100 yıl önce yapılan ilk sentetik ilaç olan Aspirin günümüzde hala en fazla kullanılan ilaç sınıfına sahiptir. Üretilen diğer analjeziklerin, antiinflamatuvarların ve ateş düşürücülerin karşılaştırıldığı bir altın standart olma özelliğini korumaktadır. Yeni ilaçların bazıları daha potenttir, bazıları güvenilir, bazıları ise (siklooksijenaz inhibitörleri) enzim düzeyinde daha spesifik hedeflere sahiptir. Ancak aspirin hala vazgeçilmez özelliktedir: Antartikanın, Everestin ve ayın keşfinde kaşiflerin yanlarında buldukları ilaçtır.

Aspirin, zayıf bir organik asittir. Çoğunlukla oral yolla alınmakta ve çözünebilir preparatları tablet şeklindekilerden daha etkili olmaktadır. Aspirin gastrointestinal sistemden hızla emilmektedir. Yarı ömrü yaklaşık 20-30 dakikadır. Aspirinin, diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarda bulunmayan labil asetil grubu sayesinde, siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek prostaglandin sentezini önlemesi gibi çok önemli bir özelliği mevcuttur (29).

### Farmakolojik özellikleri

**Analjezik etkisi:** Hafif analjezikler grubuna dahildir ve dental ve romatik ağrı gibi inflamasyonla ilişkili ağrılarda etkilidir. Analjezik etkisi PGE2 sentezini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Uygun dozu, dört-altı saatte bir 600-1200 mg'dır (29). Dental kaynaklı tüm ağrılarda etkili şekilde ağrıyı dindirdiği bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır.

**Antiinflamatuvar etkisi:** Bu özelliği de eykosanoid (doku hormonu) sentezini inhibe etmesine bağlanmıştır. Ek olarak, aspirinin esas metabolitlerinden olan salisilat lipooksijenaz enzim sistemini inhibe etmektedir. Bu sistemin ürünleri inflamatuvar cevabın önemli araçlarıdır. Yani aspirinin antiinflamatuvar etkisi iki şekilde meydana gelmektedir: asetil salisilik asit siklooksijenaz ürünlerinin oluşumunu engellerken, salisilat lipooksijenaz ürünlerini bloke etmektedir (29).

**Antipiretik etkisi:** Aspirin, yüksek vücut ısısını çabuk ve etkin şekilde düşürmektedir; normal vücut ısısına etkisi yoktur. Pireksi genellikle akut bir enfeksiyona veya inflamasyona eşlik etmektedir. Bakteriel endotoksinlerin çoğu nötrofillerden pirojenlerin salınmasına sebep olmaktadır. Bu pirojenlerin etkisi ile beyinden, özellikle de hipotalamik bölgeden prostaglandinler salgılanmaktadır. Aspirinin antipiretik etkisi prostaglandin sentezini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır (29).

**Kardiyovasküler etkileri:** Siklooksijenaz enzimi plateletlerde, tromboksan adı verilen prostaglandin benzeri bir maddenin sentezlenmesinden sorumludur. Tromboksanlar; ise çok kuvvetli agreganlardır. Plateletlerin kan damarlarındaki aşırı kümelenmesi, kalp krizleri ve iskemik ataklarla sonuçlanmaktadır. Aspirin oldukça düşük dozda (75-150 mg/gün) tromboksan üretimini engelleyerek; koroner trombozu, kalp krizlerini, felçleri, derin ven trombozlarını ve iskemik atakları belirgin şekilde azaltmaktadır. Aspirinin demansın, kataraktın, kolorektal kanserlerin önlenmesinde de potansiyel kullanım alanlarına sahip olacağını gösteren çok yeni klinik bulgular mevcuttur.

**Ortodontik diş hareketine etkisi:** Sodyum salisilatın büyütmekte olan ratların kemiklerinde, kemik rezorpsiyonu prosesini inhibe ettiği gösterilmiştir (55, 56). Prostaglandinlerin aktiviteleri engellendiğinden, ortodontik diş hareketinin yavaşladığını, ya da ortama prostaglandin eklendiğinde diş hareketinin hızlandığını gösteren çok sayıda araştırmaya rağmen, birkaç deneysel çalışma, aspirinin ortodontik diş hareketi hızını beklenenin aksine etkilemediğini göstermektedir (57, 58). Bunun sebebi ortodontik diş hareketinin tek hücreli mediyatörünün prostaglandinler olmaması şeklinde açıklanmıştır.

## **DIĞER ASETİL SALİSİLİK ASİTLER**

*Algo, Anacin, Asabrin, Asegan, Asinpirine, Aspinal®, Aspirin®, Ataspin®, Babyprin®, Coraspin®, Dispril®, Ecopirin, Nötras, Opon.*

## **İBUPROFEN**

*Bebol, Ibufen®, Pedifen, Ultrafen, Algifen, Artril®, Biofen, Brufen®, Dolven®, Nurofen®*

Aspirine alternatif oluşturan en büyük grup olan fenil propiyonik asit türevlerindedir (Diğerleri: fenoprofen, ketoprofen, naproksen, naproksen sodyum). Etki mekaniz-

masının, aspirinde olduğu gibi prostaglandin sentezi inhibisyonu ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Romatoid artrit ve osteoartritin semptomatik tedavilerinde yumuşak doku yaralanmaları veya diş ağrılarında önerilmektedir. 650 mg aspirin +60 mg kodeinden daha yüksek maksimum etkiye sahip olduğu gösterilen ilk tekli ilaçtır. Zayıf organik asit yapısındadır. Önerilen analjezik dozu 4-6 saatte bir 400 mg'dır. Diğer nonsteroidal antiinflamatuvarların arasında yan etkileri en az olandır; ancak antiinflamatuvar özelliği de daha zayıftır.

Ark teli veya seperatör yerleştirildikten hemen sonra hastalardan bir gruba aspirin diğer gruba ise ibuprofen uygulanmış bir çalışmada; ibuprofen grubunun daha az ağrı şikayeti olduğu bildirilmiştir (59).

Dental ağrı modellerinin kullanıldığı bir çalışmada 400 gr ibuprofenin, 650 mg asetaminofenden ve 650 mg aspirin+60 mg kodeinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (60). Bir başka çalışmada ise profilaktik olarak uygulanan ibuprofenin postoperatif dental ağrıları geciktirdiği ve azalttığı bildirilmiştir (61).

## **İNDOMETAZİN**

*Endol®, Endostein®*

Oldukça güçlü antiinflamatuvar etkileri olan bir indoloasetik asit türevidir. Aspirinde olduğu gibi, antipiretik ve analjezik etkilere de sahiptir. Analjezik etkisi, ağrı inflamatuvar bir durumdan kaynaklanıyorsa çok belirgindir. Ancak çok ciddi toksisitesi nedeni ile aspirinden daha potent bir antiinflamatuvar olmasına rağmen antipiretik veya basit bir analjezik olarak kullanılması hiçbir zaman önerilmemelidir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit veya osteoartrit vakalarında daha az toksik ilaçlar etkili değilse veya tolere edilemiyorsa kullanılabilir. Diş Hekimliğinde kullanımını gerektirecek bir durum mevcut değildir. Buna rağmen ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmış, indometazinin alveol kemiğinin basınç bölgesinde yıkımın, gerilim bölgesinde yapımını azalttığı (62), diş hareketini yavaşlattığı (62-64), kök rezorpsiyonunu artırdığı bildirilmiştir (64).

## **ASETAMİNOFEN (PARASETAMOL)**

*Calpol, Gripin, Minoset®, Panadol, Paracetamol, Parol, Tamol, Tyol, Vermidon, Minoset Plus, Panalgin, Remidon, Spalt*

Günümüzde klinik olarak kullanılan tek anilin türevi, asetaminofendir. Analjezik ve antipiretik etkileri aspirininki ile hemen hemen eşittir. Etki mekanizması da aspirininki ile aynıdır; yani siklooksijenaz enzimini inhibe etmektedir. Ancak inhibe edilen enzimin spektrumunun farklı olduğu düşünülmektedir. Bu düşünce direkt olarak deneysel bir çalışma ile kanıtlanmamıştır; ancak aspirin ve asetaminofenin terapötik ve toksik dozlarının farklı olmasına dayanmaktadır. Merkezi sinir sisteminde siklooksijenazı inhibe etme etkisi aspirinden daha yüksekken periferde daha düşüktür. Bunun sebebi asetaminofenin nöronal prostaglandinlerin spesifik inhibitörü olması şeklinde yorumlanabilir (65).

Bilinmeyen sebeplerden dolayı asetaminofenin antiinflamatuvar etkisi aspirine oranla daha düşüktür yani; antiinflamatuvar ilaçlar sınıfında değildir. Terapötik konsantrasyonlarında kardiyovasküler veya solunum sistemi üzerine etkisi yoktur. Pıhtılaşmayı engellemektedir, gastrik irritasyon yapmamaktadır ve böbrekler üzerine etkisi mevcut değildir. Doz aşımalarında bile bu sistemler nadiren etkilenmektedir; toksik etkisi karaciğerdedir. Karaciğerde oluşan hasarın boyutu alınan ilacın miktarına bağlıdır. İlaça bağlı olarak meydana gelebilecek ağır hepatotoksitesite hayati önem taşımaktadır. Aspirinde doz aşım toksitesininin belirtileri çok çabuk görülürken, asetaminofende bulgular ilaç alımından birkaç gün sonra kendini göstermektedir. Bu durum, teşhisi ve tedaviyi güçleştirmektedir. Asetaminofen doz aşımınınin tedavisi yoktur. Eğer çabuk fark edilirse hastanın midesinin yıkanması etkili olabilmektedir. Ancak belirtiler geç ortaya çıktığı için bu çoğu durumda işe yaramamaktadır. Günümüz şartlarında, asetaminofenin doz aşımı aspirinin doz aşımına oranla çok daha tehlikelidir. Rapor edilen asetaminofen toksitesisi vakalarının sayısı da, aspirininkinden yüksektir. Çünkü çoğunlukla hekimler, hastalara yan etkileri fazla olmayan bu ilacın alınması gereken dozu ile ilgili az bilgi vermektedir. 10-15 gram asetaminofenin tek dozluk alımı hepatik nekrozla, 25 gramı ölümle sonuçlanmaktadır (65). Tavsiye edilen dozları;

Erişkinlerde: 1,2 tablettir. 1 tablette 325,500 mg. etken madde vardır. 24 saat içinde 4 gramdan fazla alınmamalıdır.

6-8 yaşında çocuklarda: 240mg

9-12 yaşında çocuklarda: 350 mg.

Tek doz 1000 mglık asetaminofenin, analjezik etkisinin regüler dozlara oranla daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu dozun toksik etkisi ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir.

Asetaminofen; alerji, peptik ülser, ilaç etkileşimleri veya kanama sorunu olan ancak periferik etkiye sahip bir analjezik veya antipiretiğe ihtiyacı olan hastalarda tercih edilmektedir. Romatoid artrit veya diğer inflamatuvar durumlarda uzun dönem tedavilerinde kullanılmamaktadır (74).

Diş hekimlerinin çoğu, aspirinin kanama üzerindeki etkilerinden çekinerek analjezik olarak asetaminofen önermektedir. Ancak diş hekimliğini ilgilendiren ağrıların çoğu inflamatuvar bir olaydan kaynaklanmaktadır. Asetaminofenin antiinflamatuvar etkisi olmadığından dental kaynaklı ağrılarda çok etkin olmayacağını düşünmek çok yanlış olmaz. Bu görüşe rağmen klinik çalışmalarda, asetaminofen ve aspirinin üçüncü molarların çekiminden sonra oluşan ağrıyı dindirmede eşit etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (59, 66). Ayrıca, asetaminofenin ortodontik diş hareketine etkilerini inceleyen iki çalışmanın sonuçları, bu ajanın diş hareketi hızını ve miktarını etkilemediğini göstermekte ve yazarlar ortodontik diş hareketine bağlı ağrılarda asetaminofeni önermektedir (67, 68).

## FLUORİD

### Sodyum Florür: Zymafloor®, Kalsiflor®

Sert dokuların metabolizması üzerinde etkileri olan bir eser elementtir. Fluorid hücresel seviyede osteoblastların gelişimini ve sentez aktivitelerini, kemik yapımını stimüle etmektedir (69). Sodyum florid formunda osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği aktif osteoklastların sayısını azalttığı gösterilmiştir (70). Yani fluorid kemik kitlesini ve mineral yoğunluğunu artırmaktadır. Kemik dokusu üzerindeki bu etkilerinden dolayı kemik rezorpsiyonunun artması ile karakterize metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (71).

Fluorid diş hekimliğinde çürüğü önlemek için kullanılmaktadır. Fluoridin bu etkisinin mekanizması tam olarak açıklık kazanmamıştır. Fluorid iyonlarının, tüm kalsifiye dokuların inorganik bileşenlerindeki hidroksiapatit kristalleri ile yer değiştirdiği bilinmektedir. Fluorapatit, kristalin yapısı nedeni ile organik asitlere karşı hidroksiapatitlerden daha dirençlidir. Fluorid sert dokularda dolaşım sıvılarına yakın yerlerde yani, periosteal dokularda, pulpaya komşu den-

tinde ve mine yüzeyinde daha yoğundur (65). Fluoridin, asidojenik bakteriel enzim sistemlerini inhibe ederek asit üretimlerini engellemek yoluyla da çürüğü önlediği bildirilmiştir. Ancak bunun için florid konsantrasyonunun tükürükten çok daha yüksek olması gerekmektedir. Fluoridin remineralizasyonu kolaylaştırıcı etkisi de çürük öneme etkili olabilmektedir.

Fluoridin ortodontik tedaviye etkisi iki şekilde değerlendirilebilir: Çürüğe bağlı olarak meydana gelen diş veya kontak kayıplarının maloklüzyonlarla sonuçlandığı iyi tanımlanmış bir gerçektir. Çürüklerin ve diş kayıplarının fluoridasyon ile azalmasının maloklüzyon prevalansında azalma sağlayacağını beklemek mantıklıdır. Bu görüşü destekleyen çalışmaların (72, 73) yanısıra florlama ile maloklüzyonlar arasında ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (74). Kemik dokusu üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler değerlendirildiğinde fluoridin ortodontik diş hareketi üzerindeki ikinci etkisi, diş hareketi hızını etkilemesi şeklindedir. Ortodontik tedavi sırasında sistemik sodyum florid ile yapılan aktif çürük önleyici girişimin bile diş hareketini geciktirdiğini gösteren bir çalışma mevcuttur (70).

#### ANTİKONVÜLSANLAR

**Karbamazepin:** *Tegretol*; **Okskarbazepin:** *Trileptal*; **Fenobarbital:** *Luminal®*, *Luminaletten®*, *Phenobarbitalum*; **Primidon:** *Granmid*, *Mysoline*; **Fenitoin:** *Epdantoin®*, *Episar*, *Hidantin*; **Sodyum Valporat:** *Convulex*, *Depakin*, **Klonazepam:** *Rivotril®*, *Türkiye'de bulunmayan preparatlar:* *Gabapentin*, *Topiramet*; **Klonazepam:** *Rivotril*

Klinik olarak kullanılan antikonvülsanlar hidantoinler, barbituratlar, süksinamidler, oxazolidinedionlar, benzodiazepinler, ve diğerleri olarak altı ana grup altında toplanmaktadır. Ancak bu derlemede, en sık kullanılan antikonvülsanların diş hekimliğini ve ortodontik tedaviyi ilgilendiren yönleri genel olarak ele alınmış, bu açıdan özel önem taşıyan ajanlar üzerinde durulmuştur. Primer antikonvülsanların tamamı merkezi sinir sistemini farklı derecelerde baskılamaktadır; bu nedenle herhangi bir girişimde anestezi kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır. Bu grup ilaçların diğer bir ortak özellikleri ise kan diskreziyi oluşturmalarıdır. Bu bozukluklar hastaların enfeksiyon riskini artırmaktadır.

Klinik olarak diş hekimleri ve özellikle ortodontistler açısından özel önem taşıyan antikonvülsanlardan birisi "fe-

nitoin"dir. Epdantoin, Episar ve Hidantin olarak pazarlanmaktadır. Fenitoin (veya difenilhidantoin) klinikte insanlar üzerinde ilk denendiği yıl olan 1938 den beri grandmal ve psikomotor epilepsinin tedavisinde kullanılmaktadır. Etketif bir antikonvülsan olmasının yanı sıra, epilepsiye sebep olan mekanizmanın anlaşılmasında da yardımcı olan bir farmakolojik ajandır (44). Fenitoinin en iyi bilinen yan etkisi kuşkusuz ki gingival hiperplazidir. Özellikle mandibular anterior bölgede keserler arasındaki interdental papilde görülmektedir. Alveoler mukozanın dişlerle ilişkisi olmayan bölgelerinde hiperplazi ya çok hafif ya da hiç olmamaktadır. Histolojik olarak hiperplazinin sebebi bağ dokusu proliferasyonu olsa da, hangi doku komponentinin etkilendiği tartışma konusudur.

Fenobarbital (Luminal, Luminaletten, Phenobarbitalum) ve Karbamazepin (Karbalex, Karbasif, Karbereol, Kaze-pin, Tegretol) karaciğer enzimlerinin aktivitelerini değiştirerek, karaciğerde metabolize olan antibiyotiklerin etkilerini azaltabilmektedirler.

Antikonvülsanların ortodontik diş hareketleri açısından önemli yan etkilerinden birisi de kemik metabolizmasında meydana getirdikleri değişikliklerdir. Uzun süre antikonvülsan tedavisi gören hastalarda kalsiyum ve kemik metabolizmasının bozulduğunu, kemik kitlesinin azaldığını ve osteoporotik değişiklikler olduğunu, terapötik dozlarda osteoblastik hücre proliferasyonunun azaldığını, bunun yeni kemik yapımını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (75, 76). Kemik metabolizmasında değişikliğe neden olan antikonvülsanların başında fenitoin, primidon ve fenobarbital gelmektedir. Daha yeni ajanlarda (lamotrigin, topiramet, gabapentin) bu etki henüz bildirilmemiştir. Eğer kemik metabolizmasındaki değişikliklerin, bu çalışmalarda bildirildiği gibi olduğu kabul edilirse, antikonvülsan tedavi gören hastalarda diş hareketlerinin hızlı gerçekleşeceği ve ortodontik diş hareketlerinin stabilitelelerinin daha az olacağı beklenmelidir.

Ancak diş hekimliği literatüründe yer alan çalışmaların sonuçları aynı farmakolojik ajanlar kullanıldığı halde tıp literatüründekinden şaşırıcı şekilde farklılık taşımaktadır. Melsen ve arkadaşları (77) yetişkin epileptik hastaların iliak kemiklerinden alınan kemik biyopsileri üzerinde fenitoinin etkilerini incelemişlerdir. Yeni kemik yapımını gösteren parametrelerde artış olduğunu belirlemiş ve alveol kemiğinde meydana gelecek bu yöndeki değişikliklerin

hiperplastik gingivaya eklenmesi ile epileptik hastalarda ortodontik diş hareketinin gecikebileceğini bildirmişlerdir. Karsten ve Helsing (78), fenitoinin ortodontik diş hareketleri sırasında periodontal dokular üzerindeki etkilerini incelemiştir. Çalışmalarının sonucunda fenitoin uygulanan grupta, fibroblastların yoğunluğunda artış, basınç bölgesindeki osteoklastların sayısında azalma ve gerilim bölgesinde yoğun yeni kemik oluşumunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak ortodontistlerin, hastalarının kullanmakta oldukları ilaçları ve mevcut sistemik durumlarını bilmeleri, tedavi süresini, kullanılacak mekanikleri, meydana gelebilecek komplikasyonları önceden tahmin edebilmeleri konusunda yardımcı olabilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 103: 212-222, 1993.
2. Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhea. *Clin Endocrinol* 741-746, 1995.
3. Lindsay R, Hart DM, Forrest C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 2:1151-1153, 1980.
4. Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs L, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 6613-6617, 1991.
5. Pacifici R, Rifas L, McCracken R. Ovarian steroid treatment blocks a post menopausal increase in blood monocyte interleukin-1 release. *Proc Natl Acad Sci* 2398-2402, 1989.
6. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss-mediation by interleukin-6. *Science* 257: 88-91, 1992.
7. Girasole G, Passeri G, Jilka RL. 17-beta estradiol inhibits interleukin-6 production by bone-marrow derived stromal cells and osteoblasts in vitro-a potential mechanism for antiosteoporotic effect of estrogen. *J Clin Invest* 89:883-891, 1992.
8. 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* 82: 1522-1527, 1997.
9. Fukayama S, Tashjian AH. Direct mediation by estradiol of the response of human bone cells (saOS-2) to human parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 124: 397-401, 1989.
10. Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-1 and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology* 125: 825-833, 1989.
11. Vedi S, Compston JE. The effects of long term hormone replacement therapy on bone remodeling in post menopausal women. *Bone* 19: 535-539, 1996.
12. Brandi ML, Crescioli C, Tanini A, Frediani U, Agnusdei D, Gennari G. Bone endothelial cells as estrogen targets. *Calcif Tissue Int* 53:312-317, 1993.
13. Orimo H. Preventative treatment of involutional osteoporosis. *J Bone Miner Met* 11: 59-64, 1993.
14. Ohashi T, Kusahara S. Effects of estrogen on the proliferation and differentiation of osteogenic cells during the early stages of medullary bone formation in cultured quail bones. *J Bone Miner Met* 9: 253-258, 1991.
15. Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, Gallegos A, Korc M. Estrogen binding receptor mRNA and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 241: 81-84, 1988.
16. Holroyd SV, Wynn RL. Clinical pharmacology in dental practice. The C.V. Mosby Company London Third edition. Sayfa 204-5, 1983.
17. Christiansen RL. Thyroxine administration and its effects on root resorption. *Angle Orthod* 64: 399-400, 1994.
18. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 134: 169-176, 1994.
19. Schoutens A, Laurent E, Markowicz E, Lisart J. Serum triiodothyronine, boneturnover and bone mass changes in euthyroid pre and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 49: 95-100, 1991.
20. Rossi M, Whitcomb S, Lindermann R. Interleukin 1-beta and tumor necrosis factor alpha production by human monocytes cultured with L-thyroxine and thyrocalcitonin: relation to severe root shortening. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 110: 399-404, 1996.
21. Klaushofer K, Hoffman O, Horander H, Karasegh S, Leis HJ. Bone resorbing activity of thyroid hormones is related to prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvaria. *J Bone Miner Res* 4: 305-312, 1989.
22. Loberg EL, Engstrom C. Thyroid administration to reduce root resorption. *Angle Orthod* 64: 395-399, 1994.
23. Poumpros E, Loberg E, Engstrom C. Thyroid function and root resorption. *Angle Orthod* 64: 389-393, 1994.
24. Povolny B. Thyroid function and root resorption. *Angle Orthod* 64: 394, 1994.



25. Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K. Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Res* 14(4): 546-54, 1999.
26. Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano Yamamoto T, Yamashita K. et al., Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *J Dent Res* 79: 1717-24, 2000.
27. Deftos LJ. Calcitonin in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ed Favus MJ. Third edition. Lippincott-Raven 1996.
28. Myajima K, Nagahara K. Orthodontic treatment for a patient after menopause. *Angle Orthod* 66: 173-180, 1996.
29. Walton JG, Thompson JW, Seymour RA. *Textbook of Dental Pharmacology and Therapeutics*. Oxford Medical publications Sayfa 79-80, 1989.
30. Jowsey J, Riggs BL. Bone formation in hypercortisonism. *Acta Endocrinol* 63: 21-8, 1970
31. Baylink DJ. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 309: 306-8, 1983.
32. Avioli LV. Osteoporosis: pathogenesis and therapy. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic bone disease*. New York: Academic Press, 307-85, 1997.
33. Simmons DJ, Kunin AS. Autoradiographic and biochemical investigations of the effect of cortisone on the bones of the rat. *Clin Orthop* 55: 201-15, 1967.
34. Canalis E. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology* 112: 931-9, 1983.
35. Chyun Y-S, Kream BE, Raisz LG. Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation. *Endocrinology* 114: 477-80, 1984.
36. Peck WA, Woods WL. The cells of bone. In: Riggs LB, Melton LJ, eds *Osteoporosis-etiology diagnosis and management*. New York: Raven Press 1-44, 1988.
37. Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, Lejeune E, Edouard C, Darby AJ. Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res* 1: 303-11, 1979.
38. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. *J Clin Invest* 64: 655-65, 1979.
39. Jowsey J. Hypercortisonism. In *Metabolic diseases of bone*. Philadelphia WB Saunders 224-8, 1977.
40. Thompson JS, Palmieri GMA, Crawford RL. The effect of porcine calcitonin on osteoporosis induced by adrenal cortical steroids. *J Bone Joint Surg* 54A:1490-500, 1972.
41. Thompson JS, Urist MR. Effect of cortisone on bone metabolism in intact and thyroidectomized rabbits. *Calcif Tissue Res* 13:197-215, 1973.
42. Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ, Williams GA. Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 152-5, 1975.
43. Allen HD, Thong IG, Clifton Bligh P, Holmes S, Wilson KB. Effects of high dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonal* 29: 188-93, 2000.
44. Boot AM, de Jongster JC, Verberne AA, Pols HA, de Munick Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonal* 24: 379-84, 1997.
45. Ashcraft M, Suthard K, Tolley E. The effect of corticosteroid induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 102:310-319, 1992.
46. Ong CK, WalshLJ, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism raise concerns about steroid may influence orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 70:118-25, 2000.
47. Slough CI. Acute intravenous infusion of disodium dihydrogen diphosphate: Mechanism of toxicity. *J Pharmaceutical Sciences* 73:1097-1100, 1984.
48. Huges DE, BR Mac Donalds. Inhibition of osteoclast like cell formation by biphosphanates in long term cultures of human bone marrow *J Clin Invest* 83,1930-35, 1994.
49. Miller SC, Jee WS. The effect of dichloromethylene-diphosphanate, a phyrophosphanate analog on bone and bone cell structure in the growing rat. *Anat Rec* 193: 439-462, 1979.
50. Sato M, Grasser W. Effects of biphosphanates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. *J Bone Miner Res* 5: 31-40, 1990.
51. Jung A, Bornand J, Mermillod B, Edouard C, Meunier PJ. Inhibition by diphosphanates of bone resorption induced by Waker tumor of the rat. *Cancer Res* 44: 3007-3011, 1984.
52. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a biphosphanate (AHBuBP) on tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 106: 279-89, 1994.
53. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, shinoda H. Effects of topical administration of bisphodphanate on orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res* 73: 1478-1484, 1994.
54. Kavuklu İ. Sodyum Pamidronatın ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisinin deneysel olarak araştırılması. Doktora tezi HÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Programı Ankara, 1999.

55. Sonobe Y. Studies on the inhibitory action of sodium salicylate on dentine formation on rat incisor. *Jpn Oral Biol* 23: 879-892, 1981.
56. Yamada S. Inhibitory action of sodium salicylate on the growth of upper tibia in rats. *Jpn J Pharmacol* 27: 303-310, 1977.
57. Wong A, Reynolds E, Wast U. The effects of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 102: 306-5, 1992.
58. Karadede İ. Düşük dozda aspirinin deneysel ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkisinin sıçanlarda incelenmesi. Doktora tezi, Diyarbakır Dicle Üniversitesi, 1992.
59. Cooper SA, Breen JF, Giuliani RL. Replicate studies comparing the relative efficacies of aspirin and indoprofen in oral surgery out patients. *J Clin Pharm* 19: 151-159, 1979.
60. Cooper S. Studies on ibuprofen for post surgical dental pain. *Am J Dent Med* 77: 70-7, 1984.
61. Jackson D, Moore P, Hargreaves K. Preoperative non-steroidal antiinflammatory medication for prevention of post-operative dental pain. *J Am Dent Assoc* 119:641-7, 1989.
62. Giunta D, Keller I, Nielsen F, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 108: 361-6, 1995.
63. Chumbley AB, Tuncay OC. The effect of indomethacin on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 89: 312-314, 1985.
64. Zhou D, Hughes B, King GJ. Histomorphometric and biochemical study of osteoclasts at orthodontic compression sites in the rat during indomethacin inhibition. *Arch Oral Biol* 42: 717-26, 1997.
65. Neidle EA, Yagiela JA. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. The C.V. Mosby Company. Third Edition. 1989.
66. Cooper SA, Breen JF, Giuliani RL. The relative efficacy of indoprofen compared with opioid analgesic combinations. *J Oral Surg* 39: 21-25, 1981.
67. Kehoe MJ, Kohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen ibuprofen and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree of rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 66: 339-49, 1996.
68. Roche JJ, Cisneras GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod* 67: 231-6, 1997.
69. Reginster JY, Deroisy R, Franchiment P. Treatment of osteoporosis: Current data on prospects. *Rev Rhom Ed Fr*. 61: 155-164, 1994.
70. Hellsing E, Hammarstrom L. The effects of pregnancy and fluorid on orthodontic tooth movements in rats. *Eur J Orthod* 13: 223-230, 1991.
71. Grynepas M. Age and disease-related changes in mineral of bone. *Calcif Tissue Int* 53: 57-64, 1993.
72. Ast DB, Allaway V, Draker HL. The prevalence of malocclusion related to dental caries and lost of permanent molars in a floridated city and florid defficient city. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 48: 106-113, 1962.
73. Tank G, Starvick CA. Caries experience of children one to six years old in two oregon communities II. Relation of fluoride to hypoplasia malocclusion and gingivitis. *J Am Dent Assoc*. 70: 100-104, 1965.
74. Davis WR, McDonald RF, Muhler JC. The occlusion of children as related to water fluoride concentration and socioeconomic status. *J Dent Res* 43: 783-84, 1964.
75. Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, Postigo S, Villa LF, Hernandez ER, Rico H. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest* 30: 895-9, 2000.
76. Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Schorff D, Scherbaum WA. Longterm anti convulsant therapy leads to low bone mineral density evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108: 37-43, 2000.
77. Melsen B, Melsen F, Mosekilde L. Bone changes of importance in the orthodontic patient with epilepsy. *Transactions of the European Orthodontic Society* 227-233, 1976.
78. Karsten J, Hellsing E. Effect of phenytoin on periodontal tissues exposed to orthodontic forces-An experimental study in rats. *Brit J Orthod* 24: 209-214, 1997.

#### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. İlken KOCADERELİ  
Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ortodonti Anabilim Dalı  
06100 Sıhhiye - ANKARA  
Tel: 311 64 61  
Fax: 309 11 38  
E-mail: ikocadereli@hotmail.com