

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**PREDNİSON VE İSOFLAVON' UN ORTODONTİK DİŞ  
HAREKETLERİ VE PEKİŞTİRME TEDAVİSİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

**Dt. Nalan GÜRSES ASLAN**

**Danışmanı  
Doç. Dr. Bülent BAYDAŞ**

**Doktora Tezi  
Erzurum-2006**

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR</b>	.....	<b>II</b>
<b>ÖZET</b>	.....	<b>III</b>
<b>SUMMARY</b>	.....	<b>V</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	.....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	.....	<b>3</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b>	.....	<b>31</b>
<b>BULGULAR</b>	.....	<b>42</b>
<b>TARTIŞMA</b>	.....	<b>61</b>
<b>SONUÇLAR</b>	.....	<b>73</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	.....	<b>75</b>

## TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım boyunca bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Bülent BAYDAŞ'a,

Tez izleme komitesi üyeleri Sayın Prof. Dr. İsmail.CEYLAN'a ve Sayın Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU'ya,

Ortodonti eğitimim süresince verdikleri emekler nedeniyle Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM'e, kürsümüzün değerli öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr. Hüsamettin OKTAY'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim YAVUZ'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. İlhan Metin DAĞSUYU'na,

Histopatolojik değerlendirme aşamasındaki katkılarından dolayı Sayın Dr. Elif DEMİRCİ ve çalışma arkadaşlarına,

İstatistiksel değerlendirmelerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ömer AKBULUT'a,

Bütün çalışma arkadaşlarıma,

Desteklerini her zaman hissettiğim aileme,

Doktora eğitimim ve tezimin her aşamasında sonsuz destek veren, yardım eden ve sabır gösteren, sevgili eşim Yrd.Doç.Dr.Muzaffer ASLAN'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

**PREDNİSON VE İSOFLAVON' UN ORTODONTİK DİŞ HAREKETLERİ VE  
PEKİŞTİRME TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK  
OLARAK İNCELENMESİ**

**ÖZET**

Çalışmamızın amacı; kortikosteroidlerin ortodontik diş hareketini hızlandırıcı etkisiyle, isoflavon'un pekiştirme tedavisi sırasında diş stabilitesine olan etkinliğini makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirmektir.

Çalışmamızda 48 adet erişkin erkek albino cinsi tavşan kullanılmış ve her bir tavşanın üst keser dişleri arasına standart özel bir spring takılmıştır. Tavşanlar rasgele 2 gruba ayrılmıştır. Deney grubundaki tavşanların kesici dişleri arasına (P Grubu, n=24) aktif diş hareketi boyunca her gün 0.05 ml/gün dozda prednison enjekte edilirken, kontrol grubuna ise aynı miktarda ve aynı yolla saline solüsyonu enjekte edilmiştir (K Grubu, n=24). Aktif diş hareketi periyodu boyunca her gün diş hareketi miktarları ölçülmüştür. Spring pasif hale geldiği zaman her gruptan 4'er tavşan kurban edilerek, histo-patolojik inceleme için kesitler alınmıştır. Kalan tavşanların üst kesici dişleri arasına stabilizasyon için kompozit uygulanmış ve her grup kendi arasında ikiye ayrılmıştır. Grupların yarısına 3,5mg/gün dozda oral yoldan isoflavon verilmiştir. Pekiştirme dönemi sonunda her gruptan 5'er tavşan kurban edilmiş ve histo-patolojik inceleme için kesitler alınmıştır. Çalışmamızda nüks miktarının belirlenmesi amacıyla, kalan tavşanların üst kesici dişleri arasına stabilizasyon için konan tüm kompozitler sökülmüş ve herhangi bir ilaç verilmeksizin 7 gün sonra dişler arasındaki mesafeler ölçülmüştür. Son aşamada tüm tavşanlar kurban edilmiş ve histo-patolojik inceleme için kesitler alınmıştır.

Çalışmamızda, prednison verilen grubun (P) diş hareketi miktarı, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak P grubunun histo-patolojik kemik formasyon skorları K grubuna göre daha düşüktür. Pekiştirme periyodunun sonunda en yüksek kemik formasyon skorları Kİ grubunda görülmüştür. İkinci sırada KK grubu, üçüncü sırada ise Pİ grubu gelmektedir. En düşük değerler ise PK grubunda görülmüştür. Nüks periyodu sonunda histo-patolojik skor sıralaması pekiştirme periyodu ile aynıdır ve en yüksek nüks oranı PK grubunda görülmüştür. İkinci sırada Pİ grubu ve üçüncü sırada KK grubu bulunmuştur. En düşük nüksün de Kİ grubunda olduğu görülmüştür.

Sonuçlarımıza göre, prednisonun ortodontik diş hareketi hızını arttırdığı görülmektedir ve pekiştirme dönemi sonunda da isoflavonun kemik formasyonunu anlamlı derecede arttırdığı belirlenmiştir.

**HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF  
PREDNISONE AND ISOFLAVONE ON TOOTH MOVEMENT AND  
RETENTION TREATMENT**

**SUMMARY**

The aim of our study was evaluate macroscopically and histo-pathologically the accelerator effect of corticosteroids on orthodontic tooth movement and effect of isoflavone on tooth stability during retention treatment.

In our study, 48 mature male albino rabbits were used and a standard special spring was placed in upper anterior incisors of each rabbit. At first, the rabbits were randomly divided into 2 groups. 0.05 ml/day dose of prednisone was injected into the interdental area of the rabbits in experimental group (Group P, n=24) during active tooth movement every day. The same amount of saline solution was injected to the control group in the same way (Group K, n=24). Tooth movement amounts were measured daily in this active tooth movement period. When the spring became inactive, 4 rabbits were sacrificed in each group and cross-sections were taken for histopathological examination. Composite retainers were applied into the space between two moved teeth of the remaining rabbits. Each group was divided into two groups. 3,5mg/day dose of isoflavone was given orally to half of P and K groups while no medicine was given to other rabbits. At the end of the retention period, 5 rabbits were sacrificed in each group and histo-pathologic cross-sections were taken again for examination. For relapse period of the study, the composite retainers were removed from the rest of the rabbits and no medicine was given. After 7 days, distances between the moved teeth were measured and all rabbits were sacrificed and histo-pathologic cross-sections were taken.

According to our study, the rate of tooth movement was higher in the rabbits treated with prednisolone (P) than the control group (K), but histo-pathologic bone formation scores of group P were lower than those of group K. The highest bone formation scores were seen in the KI group at the end of the retention period. Group PI and group PK followed it, respectively. After the relapse period, the histo-pathological scores were the same as the retention period and the highest rate of relapse was observed in group PK. The second was group PI and the third was group KK. The lowest relapse was observed in the group KI.

According to our results, it was seen that prednisone accelerated tooth movement and at the end of the retention treatment, it was defined that isoflavone significantly increased bone formation.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodonti, dentofasiyal anomaliye sahip bireylerde, dişlere ve çenelere biyomekanik kuvvetler uygulayarak diş-çene-yüz yapılarının uyumlu ve fonksiyonel hale getirilmesine çalışan bir dişhekimliği alanıdır.

Koruyucu dişhekimliği hizmetlerinin ülkemizde oldukça yetersiz olması sebebiyle süt dişlerinin tedavisi ve takibi yeterince yapılamamakta bunun sonucu olarak da dişlerde çapraşıklıklar ve ortodontik anomaliler sıklıkla görülebilmektedir. Ayrıca ülkemizde mevcut ortodontist ve ortodontik tedavi merkezi sayısının yetersiz olması nedeniyle bu hastaların çoğuna tedavi hizmeti verilememektedir. Bu anlamda ortodontik tedavi süresinin kısa olması her zaman için arzu edilen bir durumdur.

Ortodontik olarak dişler hareket ettirilirken, dişin hareket ettiği yöndeki alveol kemiğinde yıkım (rezorpsiyon), tersi tarafta yapım (depozisyon) olayları olmaktadır.<sup>1-7</sup> Rezorpsiyon olayının yavaş olması tedavi süresinin uzamasına, depozisyonun yavaş olması ise pekiştirme süresinin uzamasına neden olmaktadır. Pekiştirme süresi kısa tutulduğunda ise dişlerin tedavi öncesi durumlarına dönme eğilimleri (nüks) artmaktadır.<sup>1-3</sup>

Ortodontik tedavi sırasında diş hareketlerinin hızlı olması, pekiştirme tedavisinin de kısa sürede ve nüks göstermeyecek şekilde hareket ettirilen dişlerin etrafındaki kemik yapının sağlanması istenen ideal bir durumdur.

Ortodontik diş hareketlerinin süresini kısaltmak için çeşitli biyokimyasal ajanlar kullanılmıştır. Bunlar arasında etkisi en iyi bilinenlerden birisi de kortikosteroidlerdir.<sup>8</sup> Kortikosteroidlerin kullanımında genel olarak kemik yapımında azalma ve yıkımında artış söz konusudur. Lokal veya sistemik uygulanan kortikosteroidlerin ortodontik diş hareketi hızını artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>8-13</sup> Kemik yapımı da kısmen



engellendiği için kortikosteroid kullanan ortodonti hastalarında tedavi sonrası pekiştirme süresinin daha uzun tutulması önerilmektedir.<sup>4-6</sup>

Kemik yapımını ve formasyonunu arttıran başka bir ajanın kullanılmasıyla da pekiştirme tedavisinin daha etkili ve kısa sürede yapılması sağlanabilecektir.

İsoflavon, osteoporoz tedavisinde kullanılan 7-isopropoksiisoflavon grubu bir ilaçtır. Kemik yapımını ve formasyonunu geliştirdiği ve arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca mineralize olan kemiğin aktivitesini de arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Temel etkisi osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu engellemesi ve osteoblastları aktive ederek yeni kemik yapımını sağlamasıdır.<sup>14-18</sup> Bu etki de ortodontik tedavi sonrası nüksü önlemek amacıyla yapılan pekiştirme tedavisi için istenen bir durumdur. Dolayısıyla isoflavon'un bu etkisi sayesinde pekiştirme tedavisinin daha etkili ve kısa sürede yapılması sağlanabilecektir.

Çalışmamızın amacı; kortikosteroidlerin ortodontik diş hareketini hızlandırıcı etkisiyle, isoflavon'un pekiştirme tedavisi sırasında diş stabilitesine olan etkinliğini makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirmektir.

## GENEL BİLGİLER

Ortodontik kuvvetler uygulandığında, dişlerin etrafındaki kemik dokuda birtakım histolojik değişiklikler oluşur. Uygulanan kuvvetlerin şiddeti, yönü, dağılımı, uygulama süresi ve kemik dokunun cevabı diş hareketinin hızını etkiler. Bunun yanında kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve sistemik durumlar da diş hareketini etkileyen faktörler arasındadır.

### I- ORTODONTİK DİŞ HAREKETLERİ

#### **Kontrollü ve kontrolsüz devrilme hareketleri**

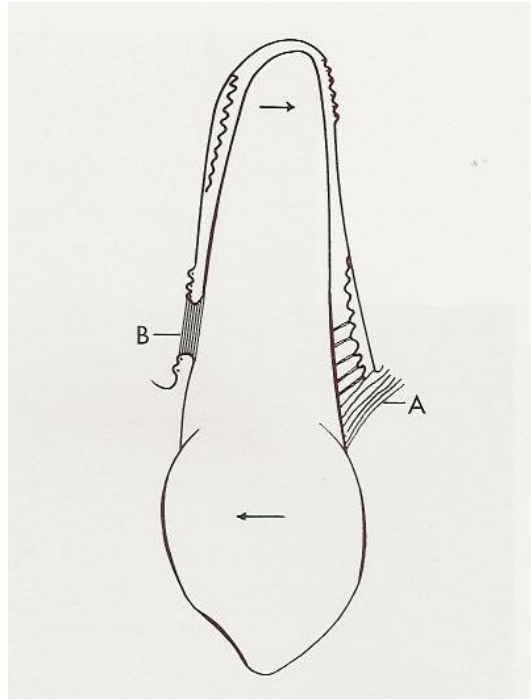
Dişe bir kuvvet uygulandığında diş, direnç merkezinin hemen apikalinde veya çok yakınında yer alan dönme merkezi etrafında basit bir dönme hareketi yapar. Bunun nedeni, kuvvetin, dişin direnç merkezinin uzağındaki bir noktaya (braket üzerine) uygulanması sonucunda ortaya çıkan momenttir. Buna kontrolsüz devrilme hareketi adı verilmektedir <sup>1-3</sup> Aynı braketin içine hafif tork verilmiş kalın köşeli bir tel yerleştirilip aynı kuvveti uyguladığımızda ise diş negatif yönde devrilirken telin köşeleri braket oluşuna temas eder ve diş köküne pozitif yönlü hafif şiddette bir moment uygular. Buna bağlı olarak dönme merkezi de apikale kayar. Böylece diş, daha geniş yarıçaplı bir daire çevresinde devrilme hareketi yapar. Buna da kontrollü devrilme hareketi denmektedir <sup>1</sup> (Şekil 1).

#### **Translasyon hareketi (İntikali hareket, öteleme hareketi)**

Uygulanan kuvvetle hareket ettirilen dişin, hem kron hem de kök kısmının eşit miktarda, dişin ilk durumuna paralel olarak yaptığı harekettir.

Translasyon hareketinde dişin her ne kadar ilk durumuna paralel olarak hareket

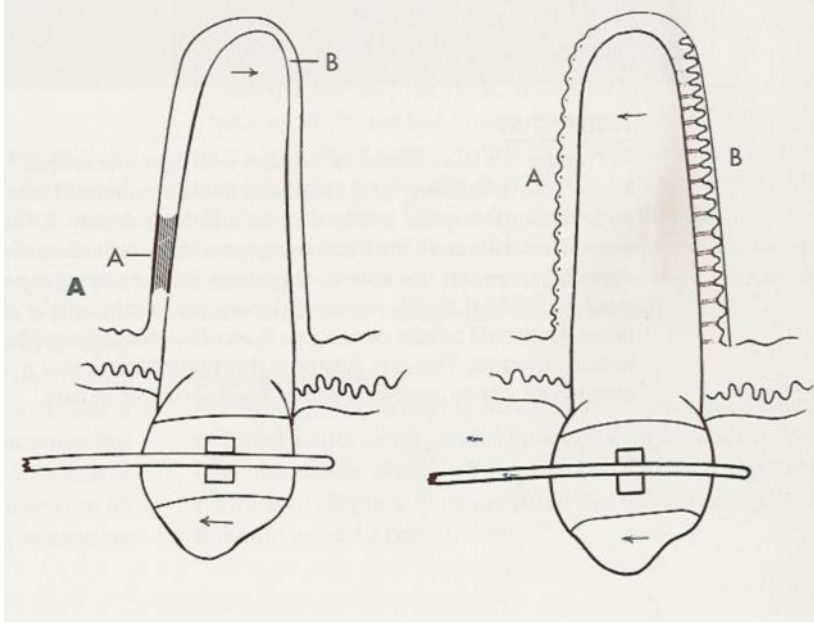
ettiği kabul edilirse de, bu olay önce eğilme (tipping) sonra doğrulma Şeklinde cereyan eder ve bu eğilme doğrulma hareketi birĉok kere meydana geldikten sonra intikali hareket gerĉekleŐmiŐ olur (Şekil 2).<sup>1-3</sup>



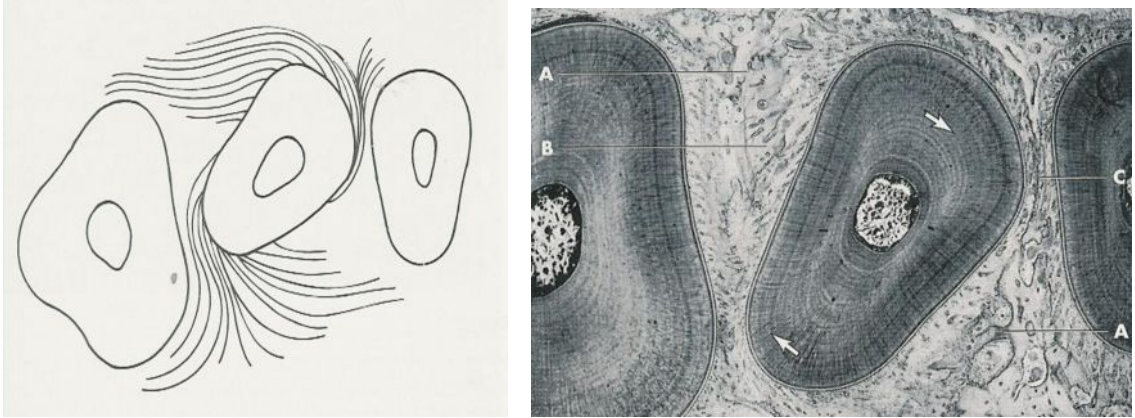
**Şekil 1:** Tipping hareketi boyunca direnĉ gōsteren supraalveoler fibriller (A) ve baskı altındaki hyalinize bōlge (B) gōr÷lmektedir (Graber'den).

### **Dōnme hareketi (rotasyon)**

Uygulanan ortodontik kuvvetler aracılığıyla dişin kendi ekseni etrafında yaptığı harekettir. Rotasyon hareketinin gerek mekaniği gerekse histolojik değişiklikleri diğer hareketlere gōre bazı özellikler taŐır. Bu hareketi elde edebilmek iĉin kuvvet ĉifti gerekmektedir. Kuvvet ĉiftinin dişe zıt yōnde, aynı Şiddette ve dişin dōnme merkezlerinden eşit uzaklıkta olmalarına dikkat edilir (Şekil 3).<sup>1-3</sup>



**Şekil 2:** İntikali hareketin iki fazı görülmektedir. A'da başlangıçta görülen hafif tipping hareketi ve baskı altındaki hyalinize A ve B bölgeleri görülmektedir. B'de ise ikinci faz hareket ve baskı altındaki rezorpsiyon bölgesi (A), gerilme bölgesindeki depozisyon alanı (B) görülmektedir (Graber'den).



**Şekil 3:** A- Rotasyon hareketi sırasında serbest dişeti fibrillerinin düzeni. B- Ekspermental bir çalışmada yaptırılan rotasyon hareketine üst kesici dişlerden alınmış kesitte iki gerilme ve iki sıkışma alanı görülmektedir. A, yeni oluşan kemikle eski kemik doku arasındaki demarkasyon hattını göstermektedir. B, yeni oluşan kemik bölgesini, C ise baskı altında direkt rezorpsiyon alanını göstermektedir (Graber'den).

## **Ortodontik Diş Hareketlerinin Histolojisi**

### **Kuvvet Uygulanan Dişin Periodonsiyumunda Sıkışma ve Genişleme Bölgeleri**

Diş hareketlerinin tamamında, periodonsiyumda görülen histolojik değişiklikler birbirine benzerdir. Ortodontik kuvvetin şiddeti fazla olduğunda, başlangıçta görülen histolojik olaylar farklı olmasına rağmen, daha sonra görülen histolojik olaylar yine aynıdır. Ayrıca ortodontik hareketin cinsine göre, oluşan histolojik reaksiyonların görüldüğü yerler de (lokalizasyonları) değişiklik gösterebilir.<sup>1</sup>

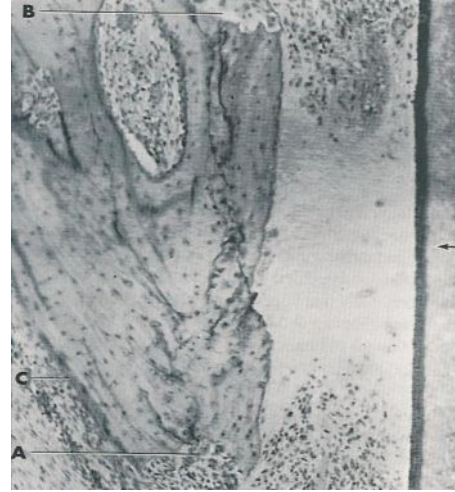
Rotasyon hareketinde, periodontal liflerin gerilmiş olduğu tarafta periodontal aralık genişlemiştir. Periodontal liflerin sıkıştığı tarafta ise periodontal aralık daralmıştır ve bu bölgedeki alveol kemiği basınç altındadır. Ortodontik tedavi sırasında farklı merkezler farklı diş hareketine ve kemik üzerinde farklı apozisyona ve depozisyona sebep olur.<sup>1</sup>

Dişin paralel hareketinde, hareket yönündeki periodontal aralığın bütünü daralırken, aksi yönde bütünü genişlemektedir. Buna karşın tipping hareketinde, hem hareket yönünde hem de aksi yönde, aynı taraftaki periodontal aralıkta hem daralma hem de genişleme bölgeleri görülmektedir.<sup>1-3</sup>

### **Direkt ve İndirekt Kemik Rezorpsiyonunun Histolojisi**

Dişlerin yer değiştirmelerine neden olan doku değişiklikleri diş üzerine gelen basınç kuvvetiyle olur. Kuvvet etkisiyle dişin harekete zorlandığı yöndeki periodontal lifler ve hücreler, alveol kemiği ile sement arasında, basınç etkisiyle sıkışır. Karşı taraftaki periodontal aralık ise genişleyerek, periodontal lifler gerilir. Periodontal liflerin sıkıştığı taraftaki alveol kemiğinde rezorpsiyon, gerilme tarafında ise apozisyon görülür.<sup>1-7</sup>

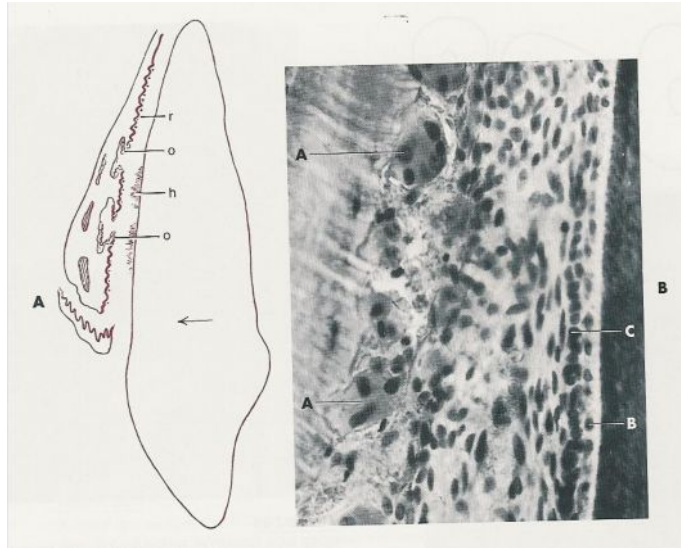
Şiddeti fazla olmayan, hafif ortodontik kuvvetlerin etkisiyle, basınç tarafındaki periodonsiyumda hücre sayısı yavaş yavaş artar. Periodontal hücrelerin, olgunlaşmamış mezenkimal hücrelerin ve perivasküler ana hücrelerin proliferasyonu görülür. Kuvvet uygulandıktan 2-3 gün sonra, basınç altındaki alveol kemiği yüzeyi boyunca, periodonsiyumda çok çekirdekli dev hücreler (osteoklastlar) görülmeye başlar. Kemik bu osteoklastlar tarafından periodonsiyumdan hareket yönüne doğru rezorbe edilmeye başlanır (Direkt kemik rezorpsiyonu). Bu rezorpsiyon en az 10 gün devam eder (Şekil 4).<sup>1-7</sup>



**Şekil 4:** I- Ortodontik hareket sırasında kök yüzeyindeki baskı alanı. A: kök yüzeyi, B: hücresiz fibriller, C: osteoklast hücreleri, D: kompanse kemik formasyonu bölgesi. II- Tipping hareketi sonrası alveoldeki hyalinizasyon bölgesi. A: Alveoldeki rezorpsiyon bölgesi, B: rezorpsiyon bölgesi altında kompensasyon, C: osteoblast zincirinin periostal yüzeyi (Graber'den).

Uygulanan ortodontik kuvvetin şiddeti fazlaysa, basınç altında sıkışan periodonsiyumda “hyalinizasyon” meydana gelir. Bu hyalinizasyon, diş kökü ile alveol kemiği arasına sıkıştırılmış olan dokunun hücresiz camsal görünümüdür. Hyalinizasyon bölgelerinde hücresel faaliyet durduğundan, alveol kemiği, kemik iliği boşluklarında oluşan osteoklastlarla, arkadan periodonsiyuma doğru, indirekt kemik rezorpsiyonu ile

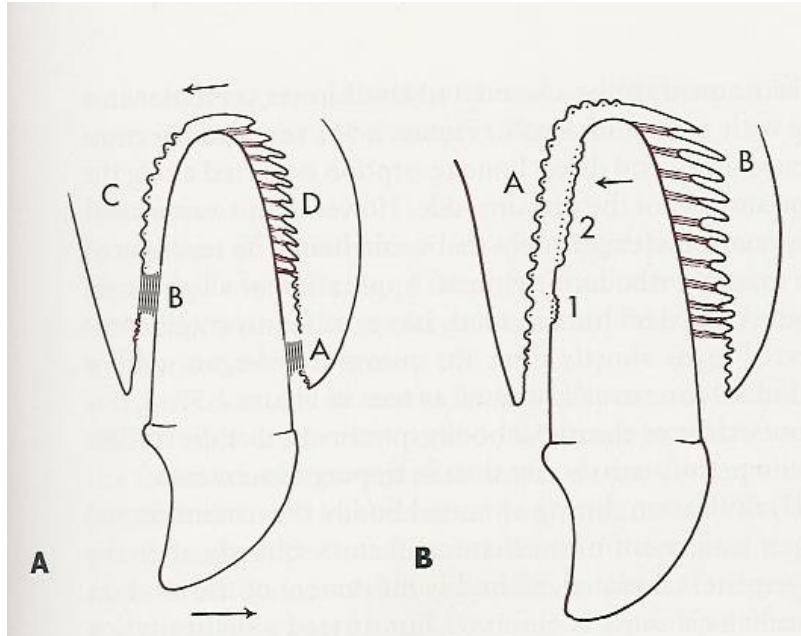
eritilir. Hyalinizasyon bölgesine komşu kemik, arkadan indirekt kemik rezorpsiyonu ile belirli bir miktar eritildikten sonra ve böylece alveol kemiği üzerine gelen basınç biraz hafifledikten sonra, hyalinizasyon bölgesinde yeni bağ dokusu hücreleri meydana gelir ve sayıları yavaş yavaş artar. Hyalinizasyon bölgelerinde yeniden hücrelerin görülmesi, kuvvetin uygulanmasından ancak 3-4 hafta sonra olmaktadır. Hyalinizasyon bölgesinde yeniden bağ dokusu hücrelerinin belirmesi ve sayılarının artmasından sonra, periodonsiyumda alveol kemik yüzeyi boyunca osteoklastlar ortaya çıkarak, direkt kemik rezorpsiyonu ile alveol kemiği eritmeye başlanır. Hyalinizasyon ve indirekt kemik rezorpsiyonu, diş hareketinin başlangıç safhasında görülür, bundan sonra kemik yıkımı, direkt kemik rezorpsiyonu ile devam eder. Kuvvetin şiddeti yeniden artarsa yeniden hyalinizasyon meydana gelir. Buradan da anlaşılacağı gibi hyalinizasyon diş hareketinin gecikmesine neden olur (Şekil 5).<sup>1,2,4-7</sup>



**Şekil 5:** A'da anteriora hareket ettirilen bir dişin kemik rezorpsiyonu bölgeleri gösterilmiştir. o; açık kemik iliği bölgesinde osteoid kompesasyon formasyonunu, h; kök yüzeyindeki hyalinize doku kalıntılarını, r; direkt kemik rezorpsiyonunu göstermektedir. B'de direkt kemik rezorpsiyonu görülmektedir (r). A: osteoklastlar, B: sementoblastlar, C: epitelyal kalıntılar (Graber'den).

Yapılan çalışmalarda dişe uygulanan kuvvet arttıkça, kapiller tıkanma sonucu dolaşımın yavaşladığı ve bazen de durduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, dolaşımı tamamen durduran şiddetli kuvvetlerin hyalinizasyon ve indirekt kemik rezorpsiyonuna neden olduğu belirtilmektedir. Bu sebeple de, fizyolojik ortodontik kuvvetin kapiller kan basıncı kadar olması gerektiği savunulmaktadır.<sup>1,3</sup>

Kuvvet şiddetinin artmasına bağlı olarak periodonsiyumun sıkışma tarafındaki kök yüzeyinde, sement ve sement-dentin rezorpsiyonu çukurcukları görülebilir. Ancak bu rezorpsiyon çukurcukları periapikal radyogramda görülmezler. Bu çukurcuklar sement ve dentin tarafından tamir edilirken, kök ucunda görülebilen apikal rezorpsiyon irreversible olup tamiri mümkün değildir (Şekil 6).<sup>1-3</sup>



**Şekil 6:** Hafif kuvvetteki tork hareketinde oluşan olaylar. I'de hyalinize alanlar görülmektedir. A ve B baskı altındaki bölgeleri, C kemik rezorpsiyonunu, D ise gerilmiş fibrilleri göstermektedir. II'de ise arttırılmış kuvvet sonucu oluşan farklılık görülmektedir. A: kemik rezorpsiyonu alanını, B: kemik apozisyonu alanını, 1 ve 2'de ise kökte oluşan rezorpsiyon lakunaları görülmektedir (Graber'den).



### **Kemik Apozisyonunun Histolojisi**

Periodontal liflerin gerildiği, periodontal aralığın genişlediği tarafta yeni bağ dokusu hücre proliferasyonu görülmektedir. Organik matriksin mineralizasyonu ile yeni meydana gelen demetsi kemik lamina dura üzerine paralel tabakalar halinde oturur. Yeni meydana gelen kemik, fonksiyonun etkisi altında yeniden organize olarak Havers sistemli lamelli kemiğe dönüşecektir. Yeni kemik yapımında kuvvetin şiddetinden çok süresi daha önemlidir.<sup>1-3</sup>

Rotasyon hareketi sonucu meydana gelen yeni kemik yapımı, aynı mekanizmayla oluşmasına rağmen, yeni oluşan demetsi kemiğin hücresel dizilişi farklıdır. Rotasyon hareketinde kemik apozisyonu, gerilmiş periodontal liflerin düzenine uygun bir şekilde ve dilcikler şeklinde olmaktadır.<sup>1,2</sup>

### **Uyum Sağlayıcı Kemik Apozisyonu ve Rezorpsiyonu (Remodeling)**

Diş hareketlerine bağlı olarak alveol kemiğinin; periodonsiyuma komşu yüzeylerinde rezorpsiyon ve apozisyon olayları olurken, kemik kalınlığını ve şeklini korumak amacıyla da kemik iliği boşluklarında ve periosteum altında uyum sağlayıcı kemik apozisyonu ve rezorpsiyonu oluşur<sup>1-4</sup>.

## **II- DİŞ HAREKETİNİN MEYDANA GELDİĞİ KEMİK DOKUNUN**

### **HİSTOLOJİSİ**

Kemik, yetişkin iskeletin en önemli yapı taşını oluşturur. Yumuşak dokulardan meydana gelmiş yapıları destekler. Kafatası ve toraks boşluklarında yer alan yaşamsal organları korur. Aynı zamanda kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğinin de yatağıdır. Ayrıca kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarını sabit düzeyde tutabilmek için, bu önemli iyonların kontrollü olarak salıverilmelerini yada

depolanabilmelerini sağlar.<sup>19,20</sup>

Bu işlevlerine ek olarak, bir kaldıraç sistemi oluşturup, çizgili (iskelet) kas kasılmalarının doğurduğu kuvvetleri artırarak bunları bedensel hareketlere dönüştürür.<sup>19</sup>

Kemik, özel bir bağ dokusudur. Kemik matriksi denilen hücrelerarası madde kalsifiye olmuştur. Üç hücre tipi içerir: Bu hücreler matriksin laküna adı verilen kavitelerinde yerleşmiş olan osteositler, matriksin organik kısımlarının sentezini yapan osteoblastlar ve kemik dokusunun rezorbsiyonu ve yeniden modellenmesini sağlayan çok çekirdekli dev bir hücre olan osteoklastlardır.<sup>19</sup>

Metabolitler kalsifiye kemik matriksinden diffüzyonla geçmezler; dolayısıyla osteositler ile kan kapillerleri arasındaki madde alış verişi, matriksi ince ve silindirik olarak delip geçen kanalcıklar (kanalikuli) içindeki hücrel iletişim sayesinde sağlanır.<sup>19</sup>

Bütün kemikler iç yüzeylerinde endosteum ve dış yüzeylerinde de periosteum adı verilen osteojenik hücrelere sahip zarlar ile örtülüdür.<sup>19</sup>

### **Kemik Hücreleri**

**Osteoblastlar** : Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerin sentezinden sorumludur ve kemik yüzeylerinde epitel hücrelerini andıran şekilde yan yana dizilirler. Matriks sentezini yapmaya başladıklarında şekilleri kübikten prizmatığe kadar değişebilir. Alkalen fosfataz aktivitesi artar ve stoplazma bazofilik hale gelir. Sentez faaliyetleri azaldıkça yassılaşırlar. Osteoblastlar yeni sentez edilmiş matriks ile sarıldığında, osteosit adını alırlar. Hücrenin ve stoplazmik uzantıların etrafında matriksin oluşması laküna ve kanalcıkları belirgin hale getirir. Matriks sekresyonu, daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinden olur.

Böylece osteoblastlar ile daha önce meydana gelmiş kemik matriksi arasında osteoid adını alan yeni ancak henüz kalsifiye olmamış matriks yer alır. Bu olaya *kemik apozisyonu* denir ve zamanla kalsiyum tuzlarının çökmesi ile işlem tamamlanır.<sup>19-21</sup>

**Osteositler :** Osteoblastlardan köken alan osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan lakünalar içinde yerleşmişlerdir. Her lakünada sadece bir osteosit vardır. Komşu osteositler stoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile temas oluşturup, besin maddelerinin bu yapılar aracılığıyla hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Osteoblastlara kıyasla yassı elips şeklindedir. Bu hücreler kemik matriksinin devamlılığı için aktif rol alırlar.<sup>19-21</sup>

**Osteoklastlar :** Osteoklastlar çok büyük, ileri derecede dallanmış olan hareketli hücrelerdir. Hücre gövdesinin genişlemiş kısmında 5-50 arasında değişen sayıda çekirdeği vardır. Hücrelerin dalları oldukça düzensiz, farklı biçimde ve kalınlıktadır. Bu hücreler kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış, *Howship lakünası* adı verilen çukurcuklarda bulunurlar. Osteoklastlar kökenini kandan alan monositlerin birleşmesi ile oluştukları için *“mononükleer fagositik sistem”* in kapsamı içinde yer almaktadır. Osteoklastlar kemik matriksini etkileyen, asit, kollajenaz ve diğer proteolitik enzimleri salgırlar. Böylece kalsifiye olmuş temel maddeyi serbest hale getirirler ve kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol alırlar.<sup>19-21</sup>

### **Kemik Matriksi**

İnorganik maddeler, kemiğin kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. İçeriğinde özellikle kalsiyum ve fosfat çoktur, ayrıca bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum da bulunur. Röntgen ışını difraksiyon yöntemi ile yapılan çalışmalarda kalsiyum ve fosforun hidroksiapatit kristalleri meydana getirdiği görülmüştür. Kemik

hidroksiapatit kristalleri, kollajen liflerin yanında amorf madde ile çevrili halde yerleşmişlerdir. Hidroksiapatitin yüzeyindeki iyonlar suya doyurulduğu için kristalin etrafı su ve iyonlardan oluşmuş bir tabaka ile kaplanmıştır. Hidrasyon kabuğu adı verilen bu tabaka vücut sıvıları ile kristal arasındaki iyon alışverişinin gerçekleşmesini kolaylaştırır.<sup>19</sup>

Hidroksiapatit ile kollajen lifleri arasındaki ilişki, kemiğin özelliği olan sertliğinden ve dayanıklılığından sorumludur. Kemik dekalsifiye edildikten sonra şeklini korur, ancak bir tendon kadar esnek hale gelir. Çoğunluğu kollajenden oluşan matriksin organik kısımlarının ortadan kaldırılması halinde de kemiğin orijinal şekli bozulmaz ancak kolayca kırılabilir hale gelir.<sup>19</sup>

### **Periosteum ve Endosteum**

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan tabakalarla örtülüdür. Dıştakine periosteum içtekinde endosteum denir.<sup>19,20</sup>

Periosteumun dış tabakası kollajen lifler ve fibroblastlardan oluşmuştur. Demetler halinde periostal kollajen liflerden oluşan *Sharpey lifleri*, matriks içine girerek periostu kemiğe bağlar. Hücreden daha zengin olan periosteum'un iç tabakası, bölünüp farklılaşarak osteoblastları oluşturabilme potansiyeline sahip olan, yassı hücrelerden yana zengindir. Bu *osteoprogenitor hücreler*, konumları, yassı şekilleri, çok az miktardaki granüllü endoplazma retikulumları ve az gelişmiş golgi kompleksleriyle özellik kazanırlar. Bu hücreler kemiğin büyümesi ve onarımında başlıca rolü oynarlar.<sup>19,20</sup>

*Endosteum*, kemiğin içindeki bütün boşlukları örter ve tek kat yassı osteoprogenitor hücreler ile çok az miktarda bağ dokusundan oluşur. Bu yüzden endosteum periosteumdan oldukça incedir.<sup>19,20</sup>

Periosteum ve endosteumun temel işlevleri, kemik dokusunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız olarak sağlamaktır. Bu nedenle kemik cerrahisinde periosteum ve endosteumun korunmasına çok dikkat edilir.<sup>19,20</sup>

### **Kemik Tipleri**

Kemiğin mikroskopik olarak incelenmesi sonucu, iki farklı tip kemik bulunduğu ortaya konmuştur. Olgunlaşmamış yada kaba lifli **Primer kemik** ve olgun yada lamelli **sekonder kemik**. Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer nedenlerle ilişkili onarım işlemlerinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rastgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri ile özellik kazanmaktadır.<sup>19</sup>

Enine kesilmiş kemik kesitleri kabaca incelendiğinde boşluksuz yoğun sahalar **kompakt kemiği**, çok sayıda birbiriyle ilişkili boşluklardan oluşan alanlar ise **süngerimsi kemiği** oluşturur. Bununla birlikte mikroskopik olarak gerek kompakt kemiğin gerekse süngerimsi kemiğin boşluklarını birbirinden ayıran trabeküllerin histolojik yapısı aynıdır.<sup>19</sup>

Uzun kemiklerin şişkince olan uç kısımlarına **epifiz** denir. Epifizler ince bir kompakt kemik tabakasıyla kaplanmış süngerimsi kemikten oluşmuştur. **Diyafiz** adı verilen silindirik kısmın hemen hemen tümü kompakt kemikten oluşur ve kemik iliği boşluğuna bakan yüzeylerinde çok az süngerimsi kemik vardır.<sup>19</sup>

**Primer kemik** ilk ortaya çıkan kemik dokusudur. Geçicidir ve yetişkinlerde, kafadaki yassı kemik eklemleri, diş alveolleri ve tendonların kemiğe tutunduğu yerler gibi birkaç yer dışında, yerini sekonder kemiğe bırakır. Sekonder kemiğe oranla daha az mineral ve daha fazla osteosit içerir.<sup>19</sup>

**Sekonder kemik** dokusu genellikle yetişkinlerde bulunur. Kan damarlarını, sinirleri ve gevşek bağ dokusunu içeren bir kanal etrafını saran, dairesel lamellerin meydana getirdiği bütünlüğe **Havers sistemi** ya da **osteon** denir.<sup>19</sup>

Kompakt kemikte lameller, **Havers sistemleri**, **dış dairesel lameller**, **iç dairesel lameller** ve **intertisyel lamellerden** ibaret tipik bir düzenlenim gösterirler.<sup>19</sup>

Her Havers sistemi uzun sıkça dallanan ve diyafizin uzun eksenine paralel olan bir silindirdir. Havers kanalları, yatay ya da oblik seyreden **Volkman kanalları** aracılığıyla kemik iliği boşlukları, periosteum ve kendi aralarında iletişim kurmaktadır. Volkman kanallarının dairesel lamelleri yoktur, lamelleri delerek geçerler. Kemik önce var olan kan damarlarının etrafına matriksin çökmesi ile meydana gelir.<sup>19</sup>

### **Kemik Oluşumu (Histogenez)**

Kemik iki yolla oluşur: Osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu ( **intramembranöz kemikleşme**) ya da, daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin çökmesi ( **endokondral kemikleşme**).<sup>19</sup>

Her iki yolla da, ilk ortaya çıkan kemik dokusu, primer ya da olgunlaşmamış kemik dokusudur. Bu geçicidir ve kısa bir süre sonra yerini sekonder kemik dokusu alır. Kemik sentezi ve ortadan kaldırılışı (yeniden şekillenme) sadece büyüyen kemiklerde olmayıp, yetişkinlerde de, hızını oldukça azaltarak hayat boyu devam eder.<sup>19</sup>

**Intramembranöz kemikleşme** mezenkimal doku yoğunlaşmaları içinde olduğu için bu adı almıştır. Mezenkim yoğunlaşması içinde kemikleşmenin başladığı ilk noktaya **primer kemikleşme merkezi** denir. Olay bir grup mezenkimal hücrenin osteoblasta dönüşmesi ile başlar. Yeni kemik matriksinin oluşmasını, kalsifikasyon takip eder. Bunun sonucunda bazı osteoblastların etrafı sarılır ve daha sonra bu hücreler osteosit haline gelir. Gelişmekte olan bu kemik adacıklarına **spikül** (iğnecik) adı verilir.

Kemikleşme merkezinde hemen hemen aynı zamanlarda böyle birkaç grup ortaya çıkar ve bunlar birleşerek, zamanla süngerimsi yapıyı meydana getirirler. Kemik spikülleri arasındaki bağ dokusuna, kan damarları ve kemik iliği hücrelerini oluşturacak olan fazla sayıda farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin girmesi ile, kemik iliği hücreleri de meydana gelir.<sup>19</sup>

Bağ dokusunun kemikleşmeye katılmayan bölümleri ise, intramembranöz kemiğin periosteum ve endosteumunu meydana getirir.<sup>19</sup>

**Endokondral kemikleşme**, meydana getirilecek kemiğin şekline benzeyen hiyalin kıkırdaktan oluşmuş küçük bir model içinde cereyan eder. Temel olarak endokondral kemikleşme iki aşamadan ibarettir. İlk aşama kemik modelindeki kondrositlerin hipertrofisi ve harabiyetidir. Geriye, kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirinden ayırdığı genişlemiş lakünalar kalır. İkinci aşamada, osteoprogenitor hücreler ve kan kapillerlerinden oluşan **osteojenik tomurcuk**, dejenere olmuş kıkırdak hücrelerinden geriye kalan alanlara girer. Osteoprogenitor hücreler, kıkırdağımsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Böylece kalsifiye kıkırdak dokusu septumları, kemikleşmenin başlamasına destek olur. Yeni meydana gelen kemik yapısının içinde kalan kondrositler dejenere olur, kıkırdak matriksinin devamlılığını sağlama yetenekleri de ortadan kalkar; kalsiyum çökmeye başlar ve kıkırdak matriksi kalsifiye olur.<sup>19</sup>

### **Kemik Dokunun İncelenmesi**

Histolojik inceleme aşamasında sertliği nedeniyle kemik, mikrotomla kesilemez. Bu nedenle incelenebilmesi için özel tekniklerin kullanılması şarttır. Tekniklerden birisi **dekalsifikasyon yöntemi**'dir. Bu yöntemde kemik dokusu kimyasal maddelerle, özellikle de asitlerle kesilebilir düzeyde yumuşatılmaktadır. Sonra bilinen

yöntemlerle kesilip inceleme yapılır. Diğer bir teknik ise *masserasyon yöntemi* adı verilen kemiğin kurutulmuş olarak incelendiği tekniktir. Kemikte kuruma evresinde organik maddeler çürütülür. Daha sonra kemikten kesilen küçük parçalar bileme yada zımpara ile iyice inceltir. İnceltilecek parça lam-lamel arasına konur ve incelenir. Çürüyen organik maddelerin yerleri (kanalcıklar ve lakunalar) boş olacağından siyah renkte görülürler.<sup>20</sup>

#### **IV- ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ ÜZERİNE ETKİ EDEN**

##### **FAKTÖRLER**

##### **A- PREDNİSOLON**

Kortikosteroidler organlarda değişken değerlerde yaygın etkileri olan kolesterol türevi bir gruptur. Sentetik kortikosteroidler genellikle anti-inflamatuar ve anti-allerjik özellikleri için romatoid artrit, nefrotik sendrom, kollajen hastalıkları, alerjik durumlar, oküler hastalıklar, cilt hastalıkları, ülseratif kolit ve malign hastalıklar, adrenal yetersizlik ve astım şeklinde özetlenebilecek çeşitli medikal durumlarda kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde oral ülserasyonlarda ve oral mukoza lezyonlarında (liken planus, eritema multiforme) topikal steroid kullanımı yaygındır.<sup>8-12</sup>

Prednisolon orta derecede potansiyele sahip steroidlerin etkilerinin araştırıldığı hayvan ve insan çalışmalarında kullanılan bir sentetik steroid prototipidir. Uzun süreli prednisolon tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma rapor edilmiştir. Sonuçları; mineralize dokularda ve yara iyileşmesinde bozukluklar oluşturduğu, enfeksiyon riskini artırdığı, somatik büyümeyi, kondrogenezisi ve osteogenezisi baskıladığı yönünde bulunmuştur. Uzun süreli ve yüksek dozlarda sentetik kortikosteroid kullanımı kemik kaybı ve osteoporozis oluşturmaktadır. Kortikosteroidler resorpsiyon ve depozisyon siklusuna etki etmekte ve kemik yapımını azaltırken rezorpsiyonunu da artırmaktadır. Düşük



dozlardaki steroidler bile osteoblastik hücelere etki etmektedir. Osteoprogenitor hücelerin osteoblastlara dönüşümünü bozmakta ve matur osteoblastların kollajen yapımını azaltmaktadır. Kortikosteroidler ayrıca indirekt olarak, gonadotropin ve seks steroidlerinin yapımını inhibe ederek kemik yapısında azalmaya da neden olmaktadır. Son çalışmalarda düşük dozlarda steroid kullanımının genç erkek gönüllülerde kemik rezorbsiyonunda değişiklik yapmadığı yada çok hafif azalma yaptığı gösterilmiştir.<sup>8,10,12</sup>

Kortikosteroidlerin fizyolojik dozların üzerinde ve uzun süreli kullanımı osteoporozis ile sonuçlanmaktadır. Genel olarak kemik yapımında azalma, yıkımında ise artış söz konusudur. Kortikosteroidlerin kemik yapımındaki etkileri çok yönlüdür. Osteoblastları ve osteoblast öncü hüceleri direkt olarak inhibe etmektedirler. Osteoklastlar üzerine etkileri tam bilinmemesine rağmen, rezorptif etkilerini artırdıklarına dair göstergeler mevcuttur. Astım tedavisinde kullanılan inhalasyon tipi kortikosteroidlerin de özellikle çocuklarda kemik mineral depolanmasını azalttığını ve bu çocukların total vücut kemik mineral yoğunluklarının sağlıklı çocuklarinkine oranla belirgin şekilde düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>8-12</sup>

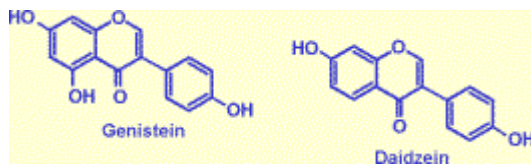
Sistemik steroid uygulanarak osteoporozis oluşturulan hayvan modellerinde, diş hareketi hızının daha fazla olduğu, ancak kemik miktarının azaldığı ve kemik yapımı gözlenmediği için stabilitenin düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkılarak, steroid kullanan hastalarda ortodontik tedavi uygulanacaksa veya steroid kullanmaya başlayan hastalara tedaviye devam edilecekse uzun süreli retansiyon önerilmektedir. Bu bilgilere ek olarak, en çok kullanılan steroid olan prednisolonun ortodontik kuvvetlere bağlı kök rezorpsiyonunu azalttığı bildirilmiştir. 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.<sup>8-11</sup>

## B- İSOFLAVON

İsoflavon bir östrojen molekül çeşididir. Soybean, yüksek miktarda isoflavon içeriğine sahiptir ve birçok Asya ülkesinde yaygın olarak tüketilmektedir. Soybeandan isoflavon, daidzin, genistein ve diğer glukosidler elde edilmektedir. Daidzin ve genistin hem östrojenik hem de antikanserojenik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir.<sup>14</sup>

İsoflavonlar flavonoid bileşikler sınıfından olup phytoestrogenlerin major bir grubunu temsil etmektedir.<sup>13,16</sup> Bu non-steroidal bileşikler bitkilerden elde edilmektedir ve otlayan hayvanların üreme verimliliği nedeniyle keşfedilmiştir. Östrojen reseptörleri aracılığıyla işlev görür ve östrojen benzeri fonksiyon yapar, ancak tipik olarak östrojenden daha az potansiyeli vardır. Daha çok antioksidan gibi fonksiyon görür. Genistein ve daidzein gibi isoflavonlar doğada en çok soya fasulyesinde bulunur. Genel olarak osteoblastları aktive ederek kemik formasyonunu arttırdığı ve osteoklastları inhibe ederek de kemik rezorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir.<sup>14-18,22</sup> İsoflavon sıklıkla osteoporoz gibi post-menopozal semptomların önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.<sup>13-17,21-60</sup> Başlıca faydalı etkileri kemik doku üzerinedir ama bunun yanında kardiyovasküler dokular ve kan yağları üzerine de yararlı etkileri olduğu bulunmuştur.<sup>14,23-26,28,29,32,35,39</sup>

Genistein ve daidzein doğal kaynaklarında ya glikoza bağlı formda (glycone) ya da saf formda bulunur (Şekil 7).<sup>14,17,27,28,32,39</sup>



**Şekil 7:** Genistein ve Daidzeinin kimyasal yapısı.

Fitoöstrojenlerin östrojenik etkilerinin kemik rezorpsiyonunu önlediği ve kemik dansitesini artırdığı öne sürülmüştür. Diyetle alınan soya fasulyesi proteininin osteoporozlu ovarektomi yapılan bir ratta, ovarian hormon yetmezliğinin neden olduğu kemik kaybını önlediği gösterilmiştir.<sup>14,30</sup>

Maki ve ark.<sup>54</sup> 5 haftalık ratların standart diyetine isoflavon eklemişler, büyümeleri boyunca sefalometrik analiz ile mandibula boyutu gelişimini ve kantitatif tomografi ile kemik mineral içeriğini incelemişlerdir. Sonuçlarında isoflavon verilen grupta mandibula uzunluğu, ramus yüksekliği ve kemik mineral densitesinde artış olduğunu göstermişlerdir.

### **İsoflavonların Major Kaynakları**

Soya türü baklagillerden elde edilen gıdalar değişik oranlarda isoflavon ihtiva etmektedir. Örneğin Kuzey Amerikalıların diyetlerinde günde ortalama 5gr soyalı gıda alınabilirken Asya ülkelerinde bu rakam 30-50g olmaktadır. Ancak son yıllarda batı toplumlarında özellikle osteoporoz riskini düşürebilmek amacıyla bu kullanım gittikçe artmaktadır.<sup>14,27</sup>

Major kaynak olan soya isoflavonunda yaklaşık % 60 oranında genistein, % 25 oranında daidzein ve % 15 oranında da glycitein bulunmaktadır. Ancak bu içerik soyalı gıdaların hazırlanış şekliyle de ilişkilidir. Örneğin saf soya fasulyesinin 100 gr'ında 111 mg genistein ve 84 mg daidzein bulunurken, kavrulmuş soya fasulyesinin 100 gr'ında genistein 87 mg, daidzein de 56 mg olmaktadır. Soyalı ürünlerin 100gr'ında 1-3 mg isoflavon ile birlikte 1 g da protein bulunmaktadır.<sup>14,27</sup>

### **İsoflavonların Yapısı ve Metabolizması**

İsoflavonların yapılarında temel olarak iki adet benzen halkası vardır ve bunlar

birbirlerine heterosiklik piran halkası ile bağlanmıştır. Ayrıca her iki benzen halkasına birer tane hidroksi (-OH) grubu bağlıdır. Genistein ve daidzein arasındaki tek fark birinci benzen halkasına bağlı bulunan bir hidroksi grubudur. İsoflavon molekülleri ile estradiol molekülü arasında iki benzerlik bulunmaktadır. Birincisi; her ikisinde de hidroksi grubu bağlı bir aromatik halka vardır, ikincisi ise; aynı kimlik özelliği gösterecek mesafede hidroksi grubu bağlantılarının olmasıdır. Estradiol yapısına olan bu benzerlikten dolayı isoflavon moleküllerinin östrojen reseptörlerine bağlanabilme özelliğinin olması şaşırtıcı değildir. Ancak buna rağmen isoflavonun östrojen reseptörlerine afinitesi estradiol kadar yüksek değildir ve kemik hücrelerindeki alkalen fosfataz stimülasyonu da östrojen kadar yüksek olamamaktadır. Östrojen ve isoflavon arasındaki bu moleküler fark, östrojenden etkilenen diğer dokulara isoflavonun selektif etkilerin ortaya çıkmasına neden olacaktır.<sup>14,27</sup>

*Glycone* adı verilen glikoza bağlı isoflavonların metabolizması kimyasal olarak şekil 7'de gösterilmiştir. Glikoz molekülü barsak lümeninde enzimatik olarak glycone'dan ayrılır ve özgür genistein ve daidzein açığa çıkar. Tabii kaynaklarında isoflavonlar sıklıkla glikoza bağlı bir şekilde bulunur. Bunun avantajı bitki dokularında gereksinim duyulana kadar inaktif durumda kalmasıdır.<sup>14,27</sup>

### **İsoflavonların Kemik Hücreleri Üzerine Etkilerinin Mekanizması**

Östrojen reseptörleri gerçek östrojene ve isoflavonlara aynı şekilde cevap verir, ancak isoflavonun afinitesi östrojen kadar yüksek değildir. İsoflavon hedef dokuya ulaştınca hücre membranını pasif difüzyonla geçer ve östrojen reseptörüne bağlanır. Bu isoflavon-reseptör kompleksi nükleusa doğru hareket ederek, burada bulunan östrojen cevap elementini aktive eder. Bu element, DNA direktörlüğünde mRNA sentezini başlatır ve yeni proteinlerin sentezi başlar.<sup>14,20,22,24,27,28</sup>

Östrojen reseptörleri tüm memeli osteoblastlarında bulunmaktadır ve aktivasyonla birlikte kemik formasyonu ile ilgili tüm proteinlerin (alkalin fosfataz, osteokalsin ve diğer sitokinler gibi) sentezi başlar. Sitokin ürünlerinin (interlökin-6 ve osteoprotegerin) osteoklastların differansiasyonu ve aktivitelerinin dengelenmesi üzerine kritik rolleri vardır. Böylece isoflavonların osteoklastlar üzerine de indirekt etkileri olmaktadır. Bu isoflavon aksiyonlarının sonucunda, osteoklast diferansiasyonu ile kemik rezorbsiyonu inhibe edilmekte ve sayıları azalmaktadır.<sup>14,20,27</sup>

Yeni bir tip östrojen reseptörünün keşfiyle birlikte ilkinde alfa ( $\alpha$ ), yenisine beta ( $\beta$ ) adı verilmiş ve bu yeni beta reseptör, östrojen molekülünün farklı dokularda selektif etki göstermesinin izahına yardımcı olmuştur. Isoflavonlar da bu iki reseptöre farklı afinitelerde bağlanır ve bu durum canlıların genetik yapılarına göre değişiklik gösterir. Örneğin son zamanlarda kemirgenlerde yapılan bir çalışmada, daidzeinin genisteinden daha etkili olduğu gösterilmiştir ki normalde genistein daha etkili olarak bilinmektedir.<sup>13,26,29</sup> Bunun yanında genistein aynı zamanda tirozinkinaz inhibitörü gibi membran reseptörlerine de bağlanır ve protein fosforilasyonunu dengeler. Bu yolla isoflavon hücre siklusuna ikinci bir mesaj vermektedir.<sup>24</sup>

### **İsoflavonların Fizyolojik Fonksiyonu**

Glikoze formda isoflavon diyetle alımından sonra barsak lümeninde glikozidaz enzimiyle ayrıştırılır ve intestinal absorban hücrelerce hızla emilir. Bu hücrelerde glukronate ve sülfat ile modifiye edildikten sonra intestinal venöz dolaşıma verilir ve hepatik portal vende toplanırlar. Kapiller aracılığıyla periferel dokulara gider, oradan hücrelere giderek fonksiyonlarını ortaya çıkarırlar. Metabolik yarı ömürleri birkaç saat ile birkaç gün arasındadır, sonrasında safra ve ürün olarak atılırlar.<sup>14,24</sup>

### **İsoflavonun Kemik Üzerine Etkinliği Çalışmaları**

İsoflavonların kemik doku üzerine etkinliğinin ispatı için üç yol kullanılmıştır: Hayvan deneyleri, insan çalışmaları ve in vitro hücre araştırmaları.<sup>14</sup>

**Hayvan Deneyleri:** Yapılan deneylerde genellikle ratlar ve fareler kullanılmıştır. İsoflavonlar saf konsantre olarak veya soya proteini diyetiyle verilmiştir. Değişik sonuçlar elde edilmesine rağmen genel olarak dikkati çeken konu genç ve kemik döngüsü hızlı olan hayvanlarda yaşlı hayvanlara göre daha iyi sonuçlar alınmış olmasıdır.<sup>14</sup> Dikkati çeken bir başka nokta da pozitif etkilerin daha çok trabeküler kemikte ortaya çıkmış olmasıdır.<sup>37</sup> Ayrıca çalışmalarda doza bağılı bir advers etki de saptanmamıştır.<sup>14,22</sup>

**İnsan Çalışmaları:** İnsanlar üzerinde çok az sayıda çalışma rapor edilmiştir ve tamamında da iskeletsel doku üzerine etkilerinin kesinliği tamamen aydınlatılamamıştır. Çalışmalar daha çok isoflavonun kemik mineral densitesi üzerine olan etkisi ile ilişkilidir. Ancak insanlar üzerinde daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında toplumların diyet özelliklerini göz önüne alan epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur. Daha çok Asya toplumuna yoğunlaşmış bu çalışmaların başka hedef toplumlar üzerine de yaygınlaştırılması gerekmektedir. Bazı araştırmalarda da kemiğe spesifik alkalin fosfataz gibi özel kemik markerleri incelenmiş, daha kesin ve daha spesifik sonuçlar elde edilmiştir.<sup>13,21</sup> Kesin sonuç alınmış olan çalışmalarda ise kemik markırlarında ve densitesinde artışlar görülmüştür.<sup>14</sup>

**Osteoblast Benzeri Hücrelerde İn vitro Çalışmalar:** Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında osteoblast benzeri hücreler üzerine isoflavonun etkisi incelenmiştir. İn vitro çalışmaların sonuçlarına göre osteoblast benzeri hücreler isoflavona direkt cevap vermiştir. Diyetel çalışmaların genelinde isoflavonun etkisi doza bağılı olarak değişiklik göstermiştir.<sup>14,31</sup>

### **Toksisite ve Güvenirlilik**

İsoflavonun tek başına veya kombine olarak kullanımı yüksek dozlarda bile güvenlidir. Yapılan insan toksisite çalışmalarında, isoflavonun 1-16 mg/kg doz aralığında alınması güvenli çıkmıştır. İn vitro çalışmalarda çok yüksek dozlarda kullanımının hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozis oluşturduğu gözlemlenmiştir.<sup>14,25</sup>

4 hafta boyunca günlük isoflavon ilavesinin karaciğer fonksiyonları üzerinde etkisi olmamıştır, osteoporoz ve koroner kalp hastalıkları riskinin azaltılmasında soy isoflavon ilavesinin herhangi bir zararlı metabolik etkisinin olmadığı görülmüştür.<sup>14</sup>

### **İsoflavonun Kemik Dokuyu Destekleyici Etkisi**

Araştırmalarda isoflavonun postmenapozal osteoporozda kemik densitesini arttırabileceği ve overektomi yapılan kadınlarda kemik kaybını önleyebileceği ileri sürülmüştür. Kısa süreli klinik çalışmalar da isoflavonun kemik paget veya hiperparatroidli hastalardaki kemik yıkımını inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>14,25</sup>

Çalışmalar isoflavonların osteoprogenitör hücre farklılaşmasını kolaylaştırdığını ve mineralize matriks depozisyonunu stimüle ettiğini göstermektedir.<sup>25</sup> Bu yüzden çalışmacılar soy proteindeki isoflavonun kemik destekleyici (bone-sparing) etki gösterdiğini söylemektedirler.<sup>14</sup>

## **C- ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ ÜZERİNE ETKİ EDEN DİĞER**

### **FAKTÖRLER**

Kemik metabolizmasını etkileyen faktörler eser elementler, hormonlar veya ortodontik tedavi boyunca hastanın kullandığı ilaçlardır. Sistemik faktörlerin kemik metabolizması, dolayısıyla ortodontik diş hareketi üzerine etkileri hakkında bilinenler oldukça azdır.<sup>40</sup> Literatürden elde edilen bilgiler başlıklar altında incelenecektir.

## A- Hormonlar

1- **Östrojenler ve Androjenler:** Östrojen kadınlarda kemik metabolizmasını etkileyen en önemli hormon olarak kabul edilmektedir. Gelişme çağında kemik yapılanmasını kontrol etmekte ve menarş sonrası kazanılan kemik kütlesinin de devamlılığını sağlamaktadır. Östrojenin faydalı etkisi kemik dokudaki rezorpsiyon oranını azaltmasıdır. Bunu da interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi bazı sitokinleri inhibe ederek yapar. Bu sitokinler osteoklast formasyonunu stimüle etmekte ve rezorpsiyon sırasında artmaktadır.<sup>11</sup>

Östrojenlerin kemik doku üzerine direkt anabolik etkisi olmamasına rağmen çalışmalarda kemik formasyon aktivitesine direkt etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Bilinenlerin ışığında östrojenler ortodontik diş hareketinin hızını azaltmaktadır denebilir. Bu yüzden oral kontraseptif kullanmakta olan hastalara karşı ortodontistlerin dikkatli olmaları gerekmektedir.<sup>11</sup>

Androjenler de kemik rezorpsiyonunu inhibe etmekte ve muskular sistemin büyümesini düzenlemektedir. Sporcular tarafından sıklıkla alınan bu hormon ortodontik tedaviyi de etkileyebilmektedir.<sup>8,9,11</sup>

2- **Tyroid Hormonları:** Tyroid hormonu tedavisi hypothyroidizmde ve tyroidektomi sonrasında uygulanmaktadır. Tiroksin alımı kemik remodelingini ve kemik rezorpsiyon aktivitesini artırmakta, kemik densitesini azaltmaktadır. Deneysel çalışmalarda tyroid hormonlarının osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Tyroid hormonlarının bu iskeletsel aktiviteleri sonucu ortodontik diş hareketi hızını artırdığı açıktır. Ayrıca bazı çalışmalarda da tiroksin tedavisinin ortodontik tedavi sırasında kuvvete bağlı kök rezorpsiyonlarına neden olduğu da gösterilmiştir.<sup>8,9,11</sup>

3- **Kalsitonin:** Kalsitonin hipokalsemi sırasında tyroid tarafından salınan



böbrekleri ve kemik dokuyu hedef alan bir peptid hormondur. Kalsitonin kemiklerde osteoklastları inaktive eder ve dolayısıyla da kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Ayrıca osteoblastların kemik formasyon aktivitelerini de stimüle etmektedir. Kalsitonin, osteoporozisteki hipokalsemi tedavisinde kullanılmaktadır ve fizyolojik rolü gereği diş hareketini de inhibe etmektedir. Bu nedenle tedavide gecikmeye neden olmaktadır.<sup>8,9,11</sup>

### **B- Bifosfonatlar**

Bu grup farmakolojik ajanlar kalsifiye dokulara olan afinitesi ile bilinirler ve kemik rezorpsiyonunun potansiyel blokerleridir. Kemik rezorpsiyonunun arttığı metabolik kemik hastalıklarının ve osteoporozisin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Osteoklast sayısını azaltarak osteoklastik metabolizmayı inhibe ederler. Bilinenlere paralel olarak bifosfonatların ortodontik diş hareketini inhibe ettiği ve tedaviyi geciktirdiği çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>8</sup> Bifosfonatların lokal uygulamaları da yine ortodontik tedaviyi inhibe etmektedir. Hatta bu lokal uygulamasının ankraj gerektiren dişlere veya pekiştirme sürecindeki dişlere faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>8,11</sup>

### **C- D 3 Vitamini**

D 3 vitamini insan organizmasında kalsiyum ve fosfor miktarını ayarlayan aktif bir metabolittir. Bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu sağlarken, aynı zamanda da iskelet sisteminden dolaşıma kalsiyum salınımını sağlar.<sup>11</sup> Rezorpsiyon-apozisyon dengesini düzenler.<sup>61</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin osteoporozis tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Osteoporozlu hastalarda kemik kütlelerini güçlendirmekte ve fraktür riskini de azaltmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı da ortodontik tedaviyi inhibe etmektedir ki bu da çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>11,61</sup>

### **D- Florid**

Florid hücresel seviyede osteoblastların büyümesini ve sentetik aktivitesini artırmaktadır. Sodyum florid formundayken osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği ve aktif osteoklast sayısını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>8</sup> Kemik kütlelerini ve mineral densitesini arttırdığı için metabolik kemik hastalıklarında ve osteoporozis tedavisinde kullanılmaktadır. Aktif diş çürüklerinin tedavisinde kullanılmakta olan sodyum florid ortodontik tedavide gecikmeye neden olabilmektedir.<sup>8,11</sup>

### **E- Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (Salisilatlar)**

Asetil salisilik asit grubu ilaçlar, klinikte non-steroid antiinflamatuvar ajanlar olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik etkileri, hücre membranında doymamış yağ asitlerinin prostaglandinlere dönüşümünü sağlayan siklooksijenaz aktivitesini inhibe etmek şeklindedir. Büyümekte olan ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada sodyum salisilat kemikteki rezorpsiyon sürecini inhibe etmiştir.<sup>9</sup> Klinik çalışmalarda da uzun süreli asetil salisilik asit kullanan hastalarda, ortodontik diş hareketinin yavaş olduğu gösterilmiştir. İlaveten salisilatlar osteoklastların differansiyasyonlarını etkilemekte ve böylece kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Bu yüzden hastalara sürenin uzamaması için ortodontik tedavi boyunca aspirin ve benzeri ilaçları almamaları tavsiye edilmektedir.<sup>8,9,11</sup>

### **F- Prostaglandinler**

Prostaglandinler araşidonik asitlerden oluşmaktadır. Araşidonik asitler siklooksijenaz enzimi tarafından prostoglandine dönüştürülmektedir. Prostaglandinler ortodontik tedavi boyunca oluşan mekanik stresin önemli medyatorleridir. Osteoklastların sayısını ve aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonunu stimüle

etmektedirler. Farmakolojik etkileri nedeniyle bilim adamları tarafından ortodontik tedavi süresini kısaltmak amacıyla gerek hayvan deneylerinde gerekse klinik tedavilerde kullanılmış ve sonuç olarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırarak ortodontik diş hareketini çabuklaştırdığı görülmüştür.<sup>9</sup> Sistemik alımı lokal alımına göre daha etkili bulunmuştur. Prostaglandinler genel olarak ağrı reseptörlerinin hassasiyetini artırmaktadır, ancak güvenli dozlarda kullanıldığında bu etki oluşmamaktadır.<sup>9,11</sup>

### **G- Lökotrienler**

Lökotrienler de bir araşidonik asit metabolitidir ve araşidonik asidin lipooksijenaz enzimi ile metabolize edilmesiyle oluşurlar. Bunlar da ortodontik diş hareketi medyatörüdür ve kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiği çalışmalarda gösterilmiştir. Dolayısıyla lökotrienler ortodontik tedaviyi hızlandırmakta, lökotrien inhibitörü ilaçlar da geciktirmektedir.<sup>11</sup>

## **II- PEKİŞTİRME TEDAVİSİ (RETENTION)**

Aktif ortodontik tedaviyle elde edilen son durumun, tekrar tedavi öncesi durumuna dönmemesi için alınan önlemlere “Pekiştirme Tedavisi” denir. Pekiştirme tedavisinde, aktif ortodontik tedavi sonrasında elde edilen durum pasif aygıtlarla korunmaktadır.<sup>1</sup>

Aktif ortodontik tedavi ile dişler hareket ettirilirken, periodonsiyumun bir tarafında rezorpsiyon diğer tarafta ise apozisyon oluşmaktadır. Yeni yapılan kemiğin başlangıçta organik kısmı fazla inorganik kısmı ise az olup, kalsiyum tam çökelmediği için oluşan yeni kemik yumuşaktır. Ayrıca, diş hareketlerine bağlı olarak periodontal liflerin de düzeni bozulmuştur. Dişin hareket yönüne göre iç ve dış periodontal bölgenin kollajen liflerinde değişiklikler oluşur. Bu yapıların normal hale gelmeleri için dişlerin

tedavi sonucu elde edilen pozisyonlarında tutulması ve pekiştirilmeleri gereklidir.<sup>1,62-67</sup> Bunların sonucu olarak aktif tedavi bittikten sonra dişlerde mobilite görülür. Diş hareketleri sonunda meydana gelmiş yeni kemiğin organik yapısını arttırması ve periodontal liflerin yeniden düzen kazanmaları sonucunda bu mobilite giderek ortadan kalkacaktır. Bu olayların da zamana ihtiyacı vardır. İşte bu süre esnasında aktif tedavi ile elde edilen durumun korunması ve sağlıklı bir reorganizasyon oluşabilmesi için pekiştirme tedavisi gereklidir.<sup>1</sup>

Pekiştirme tedavisine duyulan gereksinimin bir nedeni de fonksiyon uyumudur. Tedavi başlangıcındaki morfolojik yapı bozuk da olsa bu yapıya uyum sağlamış bir fonksiyon vardır. Diş kavisleri, çene kemikleri çevresindeki kaslar ve yumuşak dokuların fonksiyonları arasında bir denge vardır. Aktif ortodontik tedavi ile morfolojik yapı değiştirilmektedir ve bu yeni yapıya fonksiyonun uyum sağlaması gerekmektedir. Fonksiyon uyum sağlayıncaya kadar mevcut morfolojik yapı korunmazsa nüksün meydana gelmesi kaçınılmazdır.<sup>1</sup>

Oluşan yeni kemiğin trabekülleri dağınık ve olgunlaşmamış olup, bu kemik geçici kemik kitlesi halindedir. Bu geçici kemik kitlesi normal kemik haline gelene kadar dişler nüks eğilimindedir.<sup>62-67</sup>

### **Pekiştirme Tedavisinin Süresi**

Aktif diş hareketi sonucunda dişlerin etrafındaki kemik ve yumuşak doku düzenlerinin bozulduğu ve bu yapıların reorganizasyonunun gerektiği bilinen bir gerçektir. Yeni oluşan kemiğin yoğunluğunun artması, periodontal ve dişeti liflerinin reorganize olabilmeleri için belirli bir süreye ihtiyaç vardır.<sup>62-67</sup> Pekiştirmenin süresi hareket ettirilen diş sayısı, hareketin tarzı, hareketin mesafesi, hastanın oklüzyonu ve yaşı, anomalinin nedeni, ortodontik tedavinin hızı, çevre dokuların sağlığı, dental arkların büyüklüğü ve birbiriyle olan ilişkisi, kasların baskısı, aproksimal kontaklar,

hücre metabolizması ve atmosfer basıncı gibi birçok etyolojik faktöre bağlıdır.<sup>65</sup> Ayrıca, pekiştirme tedavisinin gelişim tamamlanıncaya kadar devam etmesi tavsiye edilmektedir. “Aktif ortodontik tedavi süresi kısa olmuşsa, pekiştirme tedavisi süresi uzun olmalıdır” şeklinde genel bir prensip vardır. Pekiştirme aygıtları aktif ortodontik tedavi süresinin yarısı kadar, gece ve gündüz kullanılmalıdır. Sonrasında da aşamalı olarak terk edilmelidir. Aşamalı bitirme sırasında apareyin uygulandığı bölgeye rahatça girip çıkıyor olması gerekmektedir.<sup>1,3</sup>

## MATERYAL VE METOD

### MATERYAL

#### Deney hayvanları

Çalışmamızda 48 adet, ağırlıkları ortalama 1.75 kg. olan, Albino cinsi matür erkek tavşanlar kullanılmıştır. Çalışma süresi boyunca tavşanlar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda, oda sıcaklığında ve ayrı kafeslerde tutularak sanayi yemi ve taze yeşillik ile beslenmiş ve şehir suyu içirilmiştir. (Şekil 8).



**Şekil 8:** Çalışmalarımızda kullandığımız yetişkin erkek bir tavşan.

#### Kullanılan maddeler

Çalışmamızın birinci aşaması olan aktif diş hareketi döneminde sentetik kortikosteroid olan prednisolon, pekiştirme döneminde ise isoflavon kullanılmıştır.

### Kortikosteroid

Çalışmamızda Fako İlaç A.Ş. Türkiye firmasının ürettiği ampul formunda Prednisolon isimli ürünü kullanılmıştır (Şekil 9).



**Şekil 9:** Çalışmamızda kullandığımız prednisolon grubu kortikosteroidin ticari formu.

## İsoflavon

Çalışmamızda kullanılan isoflavonun piyasa ismi İsoflavones'dır ve Solgar Firması (A.B.D) tarafından 30 tabletlik ticari ambalajlarda üretilmektedir (Şekil 10).



*Şekil 10:* İsoflavon'un tablet formundaki ticari formu.

## Çalışma için kullanılan el aletleri ve diğer sarf malzemeler

- Ortodontik tel (0,011 inch, stainless steel)
- Tweed pensi



- Ligatür kesici pens
- Portegü
- Yumuşak doku ekartörü
- Elmas frez (rond ve alev uçlu)
- Mobil mikromotor ve piyasemen
- Işıkla sertleşen kompozit
- Işık cihazı
- Elektronik kompas
- Çeşitli tipte enjektörler (2cc dental enjektör, 10cc siyah uçlu enjektör, 2cc insülin enjektörü)
- Ketalar (Genel anestezi için)
- Ultracain DS Forte (Lokal anestezi için)
- Milimetrik kâğıt
- Steril gazlı bez
- Spesimenlerin konacağı cam kavanozlar
- Formalin

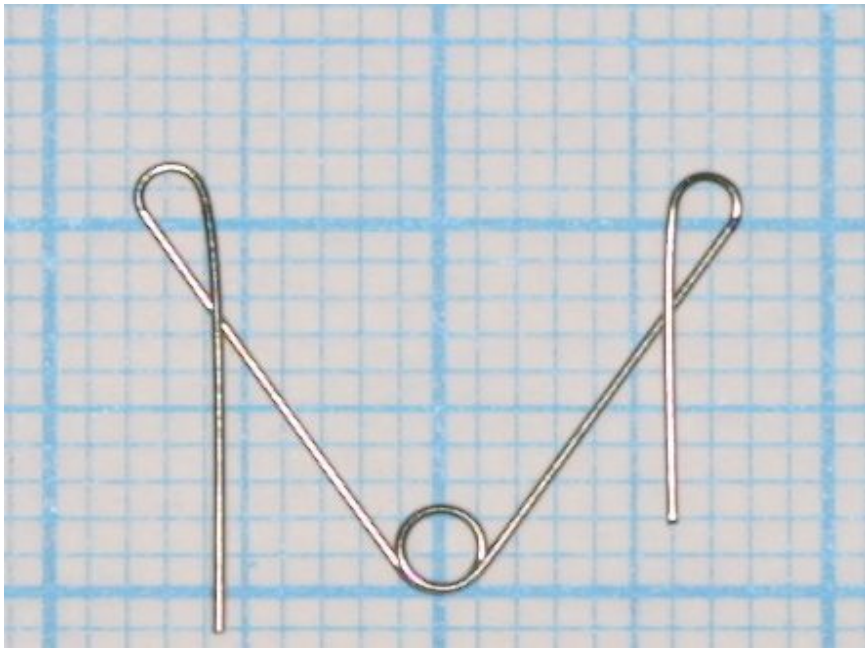
Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerini Destekleme Fonu'nun sponsorluğunda gerçekleştirilmiştir (Proje No: 2003 / 282).

## METOD

Tavşanların genel anestezipleri 50mg/ml'lik Ketalar (Parke Davis, USA)'dan 3ml/kg dozda IM yoldan enjekte edilerek sağlanmıştır. Deneklerin maksiller orta keser dişlerine, 0,25cc'lik ultracain'in subperiostal enjeksiyonu ile sağlanan lokal anesteziyi takiben, rond ve alev uçlu elmas frezlerle, kronların orta noktasına yakın bir yere ve serum fizyolojik irrigasyonu altında birer delik açılmıştır. Sonra bu delikler yardımıyla maksiller kesici dişler arasına zemberekler aktive edilerek takılmıştır. Kesicilere 20gr'lık ortodontik kuvvet uygulanmıştır (Şekil 11, 12). Zemberekler 0,011 inçlik yuvarlak paslanmaz çelik telden ve kolları arasındaki açı 70° olacak şekilde standart olarak hazırlanmıştır.<sup>68</sup> Denek hayvanları daha sonra rasgele iki eşit gruba ayrılmıştır. Gruplardan birine zemberekler pasif hale gelene kadar geçen süre boyunca kesiciler arası alveoler kemik bölgesine lokal subperiostal olarak 1.25mg(0.05ml)/gün dozda prednisolon enjekte edilmiştir (P: Prednisolon grubu, n=24). Diğer gruba ise bu diş hareketi süresince aynı hacimde salin solüsyon enjekte edilmiştir (K: Kontrol grubu, n=24). Aktif tedavi süresi boyunca her gün dişler arasındaki açılma miktarları elektronik kompasla ölçülmüştür. Zembereklerin pasif hale geldiği sürenin sonunda prednisolon verilen ve verilmeyen deneklerden 4'er tanesi yüksek doz Ketalar enjeksiyonu yoluyla kurban edilmiştir ve hareket ettirilen dişler arasındaki alveol kemiğinden histopatolojik inceleme için kesitler alınmıştır (Şekil 13). Daha sonra pekiştirme amacıyla kesici dişler kompozit ile fiks edilmiştir (Şekil 14). Pekiştirme süresi aktif diş hareketi süresi kadar tutulmuştur. Aktif diş hareketi boyunca prednisolon verilen gruptaki denekler kendi arasında rasgele seçilen iki eşit gruba ayrıldı ve bir gruba (Pİ Grubu, n=10) pekiştirme tedavisi boyunca 3,5mg/gün dozda İsoflavon verilirken, diğerine verilmemiştir (PK Grubu, n=10) (Şekil 15). Aktif diş hareketi boyunca medikal madde verilmeyen ve kontrol amacıyla ayrılan grup da aynı şekilde iki

eşit gruba bölündü, pekiştirme süresi boyunca gruplardan birine aynı dozda İsoflavon verildi (Kİ Grubu, n=10), diğer gruba verilmedi (KK Grubu, n=10). Pekiştirme süresi sonunda gruplardaki örneklerden 5'er tanesi histopatolojik inceleme için sakrifiye edildi. Dört grupta kalan örneklere pekiştirme amacıyla uygulanan kompozitler aktif diş hareketi süresi kadar uygulanan pekiştirme süresi sonunda sökülerek olası relapsı incelemek amacıyla aynı sürelerde bekletilmiştir (PİN Grubu, n=5) (PKN Grubu, n=5) (KİN Grubu, n=5) (KKN Grubu, n=5). Nüks dönemi esnasında dişler arası mesafeler hergün kompas ile ölçüldükten sonra denekler sakrifiye edilip, dişler arası kemik bölgeleri histopatolojik incelemeye alınmıştır.

DeneySEL çalışmaların tüm aşamaları aynı ortodontist tarafından yapılmıştır ve histopatolojik skorlamalar ise aynı patolog tarafından, deney grupları hakkında bilgisi olmaksızın gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 11:** Zembereğin hazırlanması.



*Şekil 12:* Zembereğin dişlere uygulanmış hali.



*Şekil 13:* Diş hareketi oluştuktan sonraki görünüm.

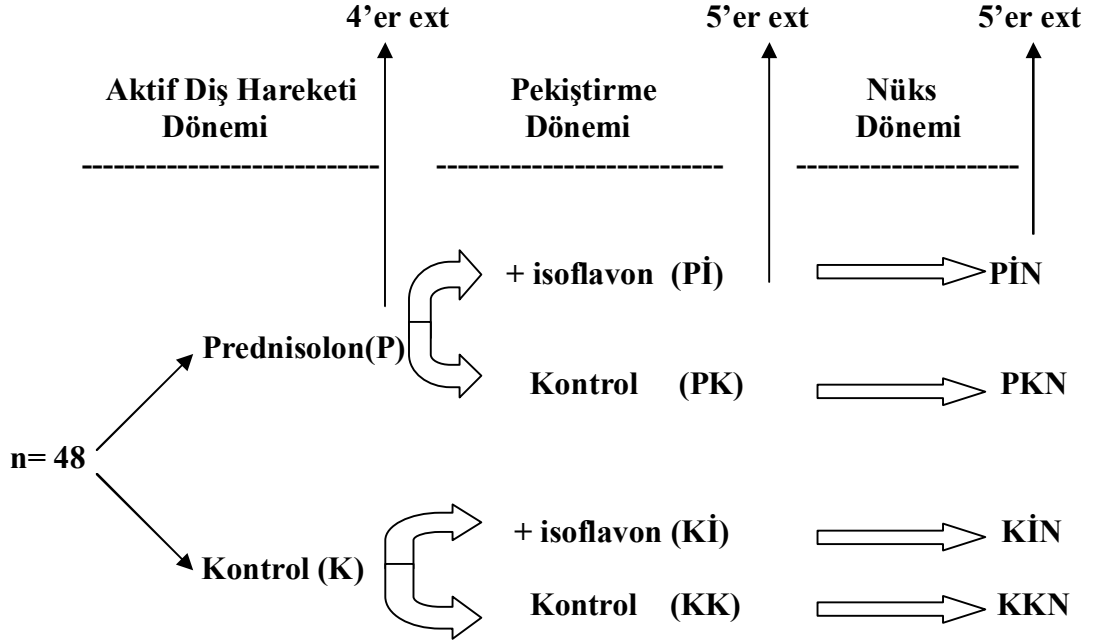


*Şekil 14:* Pekiştirme amaçlı kompozit uygulaması.



*Şekil 15:* İsoflavon'un oral yoldan verilmesi.

Çalışma planımızın özeti aşağıdaki gibidir:



### Histopatolojik Çalışmalar

Elde edilen örnekler formalin içerisinde 1 hafta fikse edilmiş, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik incelemeye alınmıştır. Kemik segmentleri % 5 lik formik asitte dekalsifiye edildikten sonra kademeli alkollerden geçirilerek dehidrate edilip parafin bloklara gömüldü. Blokların ilgili lezyon bölgelerinden mikrotom yardımıyla 5 mikronluk transvers kesitler alınıp hematoksilin eozin (HE) ile boyandı ve ışık mikroskobu altında 40 ve 200 kat arası değişen büyütme oranlarında değerlendirildi. Histopatolojik inceleme sırasında ilgili kemik bölgelerindeki rezorbsiyon, yeni kemik oluşumu, aktif kemik oluşumu, ortodontik kuvvet uygulanması sonrasındaki kemik dokudaki değişiklikler, pekiştirme tedavisi boyunca oluşan kemik doku değişiklikleri ve matür kemiğin oluşumu değerlendirildi ve istatistiksel analiz için skorlandı.

### **Histopatolojik Değerlendirme Kriteri**

Çalışmamızdaki veriler Heiple ve arkadaşlarının<sup>69</sup> sunduğu histopatolojik değerlendirme kriterlerine göre skorlandı. Elde edilen bu verilere gruplar arasında non-parametrik Kruskal-Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında çıkan farkların hangi gruplardan kaynaklandığını bulabilmek için de Mann Whitney U istatistik analizi uygulandı.

Heiple'in Histopatolojik Kemik Formasyon Skalası

#### **A. KAYNAMA**

- 0 : Kaynama işareti yok
- 1 : Fibröz Kaynama
- 2 : Osteokondral Kaynama
- 3 : Kemik Kaynaması
- 4 : Tamamlanmış Reorganizasyon

#### **B. SPONGİOZA OLUŞUMU**

- 0 : Hücresel aktivite yok
- 1 : Erken yeni kemik oluşumu
- 2 : Aktif yeni kemik oluşumu
- 3 : Çoğunlukla reorganize olmuş spongioza
- 4 : Tam reorganize spongioza

#### **C. KORTEKS OLUŞUMU**

- 0 : Korteks oluşumu yok
- 1 : Korteksin görülmeye başlaması
- 2 : Korteks formasyonu
- 3 : Çoğu reorganize Korteks
- 4 : Tam Korteks Şekillenmesi

**D. KEMİK İLİĞİ GELİŞİMİ**

- 0 : Kemik iliği oluşumu yok
- 1 : Fibröz dokuda görölmeye başlamış
- 2 : Bölgenin yarısından fazlasını kaplamış
- 3 : Kırmızı kemik iliği ile bölgenin kaplanması
- 4 : Tam olgun yağlı kemik iliği oluşumu



## BULGULAR

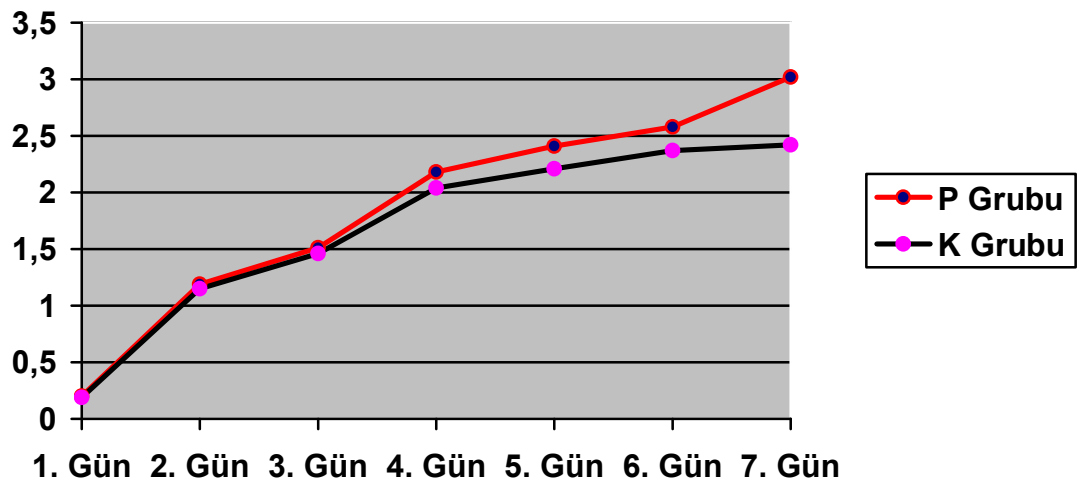
Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, aktif diş hareketi dönemi, pekiştirme dönemi ve nüks dönemi olarak üç ayrı bölüm halinde incelenecektir.

### 1- Aktif Diş Hareketi Dönemi

Aktif diş hareketi dönemi bulguları, dişlerin hareket mesafelerinin günlük makroskopik ölçümlerini ve dönem sonunda alınan örneklerin histopatolojik olarak mikroskopik değerlendirilmesini kapsamaktadır.

#### a- Makroskopik Ölçümler

Çalışmamızdaki tavşanlar prednisolon (P) verilen grup ve kontrol (K) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Hayvanların üst kesici dişleri arasındaki mesafeler, aktif zembereklerin pasif konuma geldiği 7 gün boyunca ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Her iki gruba ait açılma miktarı ölçümlerinin ortalamaları ve verilere ait Mann-Whitney U istatistiksel analiz tablosu aşağıda gösterilmiştir (Şekil 16, Tablo 1).



**Şekil 16:** Dişler arasındaki açılma miktarlarına ait ölçümlerin iki gruba göre karşılaştırmasını gösteren grafik.

Prednisolon verilen grupta dişlere uygulanan zemberekler 7. günde pasif konuma gelirken kontrol grubunda ancak 8. günün sonunda pasif konuma gelebildiler.

Uygulanan ortodontik kuvvetin etkisiyle dişlerin birbirinden ayrılma mesafeleri iki grupta ilk üç gün boyunca hemen hemen aynı ortalama değerlerde olmasına rağmen 3. günden sonra prednisolon uygulanan grup (P) lehine bir artış görülmektedir ve bu artış 4. günden sonra daha da fazlalaşmıştır, 6. günden sonra gruplar arası fark artmıştır (Şekil 16). Gruplar arası değişimler ve günlük değişimlerin farklılığını belirlemek için regresyon analizinden faydalanılmıştır. Her iki grubun günlük değişimi de önemli bulunurken gruplar arasında da değişim farklı bulunmuştur. Günlük değişimlerin gruplar için aşağıdaki regresyon denklemi doğrultusunda değiştiği belirlenmiştir.

P grubu için  $0.432 \pm 0.009$  ( $p=0.000$ ); K grubu için  $0.353 \pm 0.10$  ( $p=0.000$ ).

**Tablo 1:** Prednisolon (P) ve kontrol (K) gruplarının günlük diş hareket mesafeleri arasında yapılan Mann-Whitney U istatistiksel analizi tablosu.

	<i>Günler</i>	<i>Ortalama</i>	<i>S.Sapma</i>	<i>P</i>
<b>P</b>	1	0.20	0.01	830,33 ***
	2	1.19	0.01	
	3	1.51	0.01	
	4	2.18	0.01	
	5	2.41	0.01	
	6	2.63	0.1	
	7	2.97	0.1	
<b>K</b>	1	0.19	0.01	
	2	1.15	0.01	
	3	1.46	0.01	
	4	2.04	0.001	
	5	2.21	0.001	
	6	2.37	0.01	
	7	2.42	0.01	

\*\*\*  $p < 0.001$

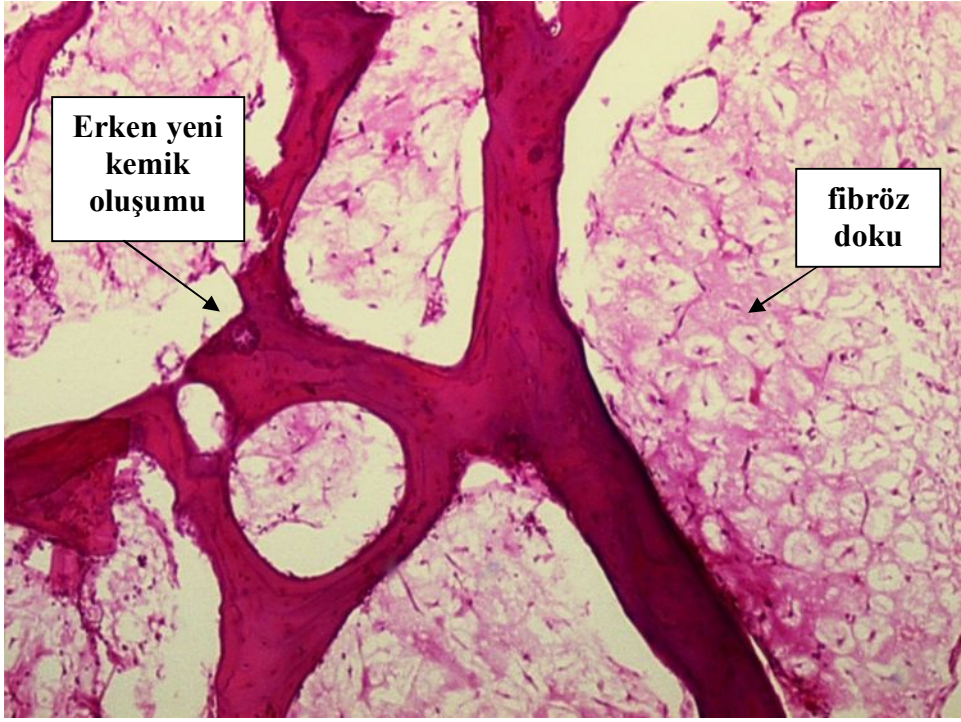
### **b- Histopatolojik İnceleme**

Aktif dış hareketi süresi sonunda alınan örneklerden Heiple ve ark.<sup>69</sup>'nın kriterlerine göre yapılan histopatolojik incelemede, prednisolon verilen gruptan (P) bir örnekte hiçbir kemik kaynaşması işareti görülmezken iki örnekte fibröz kaynama belirtileri gözlenmiştir. Bir örnekte de kemik kaynaması osteokondral seviyededir. Spongioza oluşumu yönünden yapılan incelemede ise üç örnekte erken yeni kemik oluşumu belirtileri görülürken, bir örnekte aktif kemik oluşumu gözlenmiştir. Korteks oluşumunun incelenmesinde ise bir örnekte hiç oluşmazken diğer üç örnekte korteks oluşumu görülmeye başlamıştır. Kemik iliği, bir örnekte bölgenin yarısından fazlasında oluşmuş, üç örnekte ise sadece fibröz doku içerisinde görülmüştür (Şekil 17).

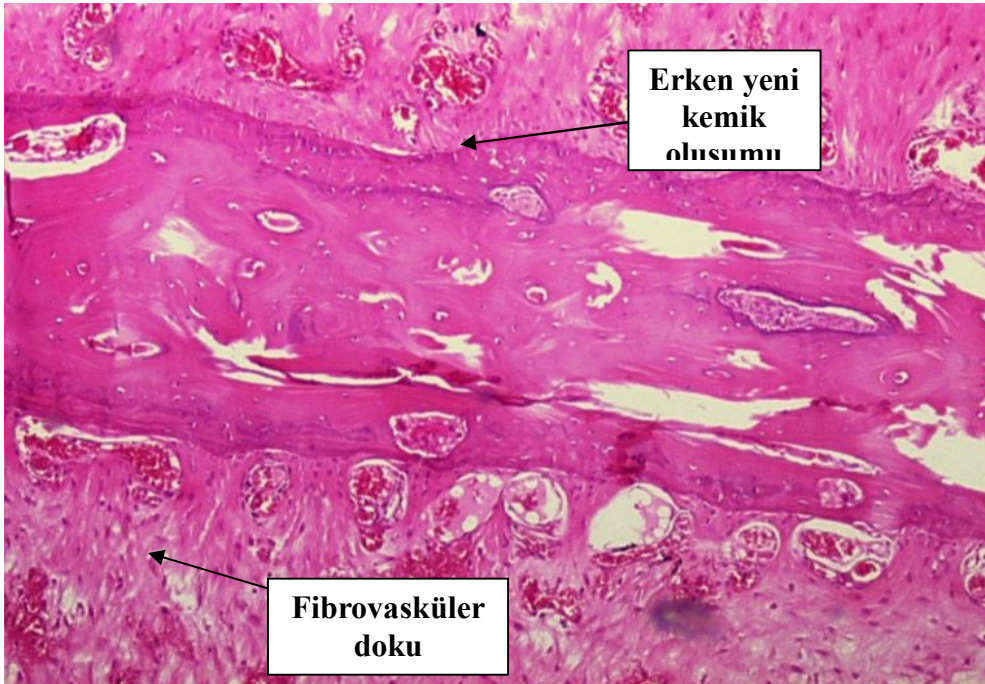
Kontrol grubunda (K) yapılan incelemede örneklerden birinde osteokondral seviyede kaynama görülürken, diğer üçünde fibröz kaynama gözlenmiştir. İki örnekte spongioza oluşumu aktif kemik oluşumu seviyesindeyken, iki örnekte ise erken yeni kemik oluşumu şeklindedir. Kontrol grubu örneklerinden üçünde korteks oluşumu görülmeye başlamış, bir örnekte ise korteks formasyonu tespit edilmiştir. Kemik iliği iki örnekte fibröz doku içerisinde görülürken, iki örnekte ise bölgenin yarısından fazlasında görülmüştür (Şekil 18).

Aktif dış hareketi sonunda her iki gruptan da alınan örneklerin histopatolojik skorlanması sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Aktif dış hareketi dönemindeki ortalama histopatolojik skorlama değerlerinin grafik analizi Şekil 19'da gösterilmiştir. Histopatolojik skorların ortalamaları incelendiğinde kaynama, spongioza oluşumu, korteks oluşumu ve kemik iliği gelişimi yönünden kontrol grubu verileri prednisolon uygulanan gruba göre daha yüksek çıkmıştır. Ancak bu histopatolojik skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 2, Şekil 19).



Şekil 17: P Grubu, 7 günlük diş hareketi oluşumundan sonra (HE: Hematoksilen Eozin).



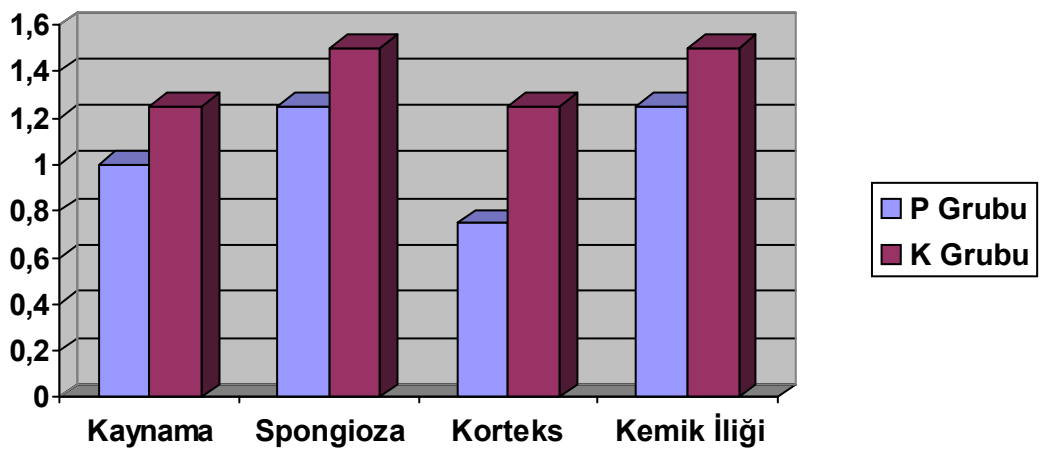
Şekil 18: K Grubu, 8 günlük diş hareketi oluşumundan sonra (HE).

**Tablo 2:** Aktif diş hareketi d6nemindeki grupların Kruskal Wallis analizi ile karşılaştırılmasına ilişkin tablo.

	P		K		z	p
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma		
<b>Kaynama</b>	1.00	0.82	1.25	0.50	-0.50	0.617
<b>Spongioza</b>	1.25	0.50	1.50	0.58	-0.68	0.495
<b>Korteks</b>	0.75	0.50	1.25	0.50	-1.32	0.186
<b>K.İliği</b>	1.25	0.50	1.50	0.58	-0.68	0.495

P: Prednisolon Grubu

K: Kontrol Grubu



**Şekil19:** Aktif tedavi d6nemindeki grupların ortalama histopatolojik değerlerinin grafik analizi.

## 2- Pekiştirme Dönemi

### Histopatolojik İnceleme

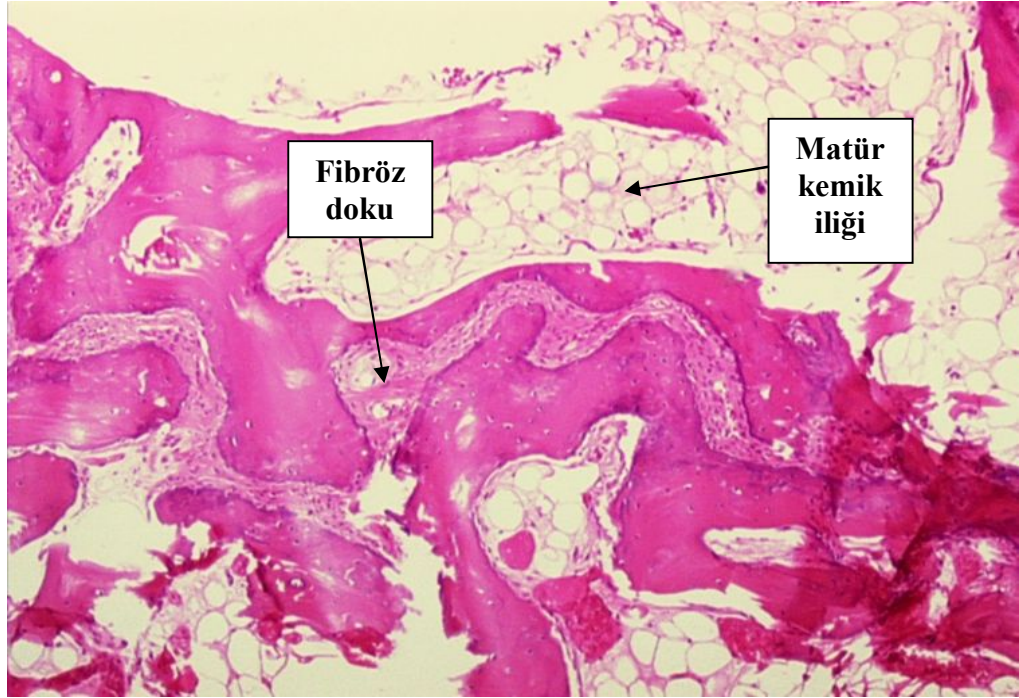
Aktif tedavi sonrasında her iki gruptan geriye kalan denekler kendi arasında rastgele ikiye ayrılmış ve toplam 4 grup oluşmuştur. Çalışmanın başında prenison verilmiş olan deneklerin yarısına isoflavon verilmiş, yarısına verilmemiştir. Kontrol grubunun da yarısına isoflavon verilirken, yarısına verilmemiştir. Aktif tedavi süresi kadar yapılması planlanan pekiştirme tedavisi sonrası her gruptan 5'er denek histopatolojik kesit alınması amacıyla sakrifiye edilmiştir.

Aktif tedavi döneminde prednisolon verilirken, pekiştirme döneminde isoflavon verilen grubun (PI) histopatolojik incelemesinde; dört örnekte osteokondral kaynama görülürken bir örnekte ise kaynama hala fibröz kaynama seviyesindeydi. Örneklerden üçünde spongioza oluşumu erken yeni kemik oluşumu şeklinde, diğer ikisinde ise aktif yeni kemik oluşumu seviyesindeydi. Dört örnekte korteks oluşumu yeni görülmeye başlarken, bir örnekte korteks formasyonu tespit edilmiştir. Kemik iliği gelişimi üç örnekte yalnızca fibröz doku içerisindeydi, iki örnekte bölgenin yarısından fazlasında görülmüştür (Şekil 20).

Aktif tedavi döneminde prednisolon verilirken pekiştirme döneminde isoflavon verilmeyen grubun (PK) incelemesinde; kaynama dört örnekte fibröz kaynama şeklindeydi, yalnızca bir örnekte osteokondral kaynama seviyesindeydi. Örneklerden dördünde spongioza oluşumu erken yeni kemik oluşumu şeklindeydi, birinde aktif yeni kemik oluşumu şeklindeydi. Korteks oluşumu ise tüm örneklerde yeni görülmeye başlamıştı. Kemik iliği gelişimi dört örnekte fibröz doku içerisindeydi, bir örnekte bölgenin yarısından fazlasını kaplamıştı (Şekil 21).

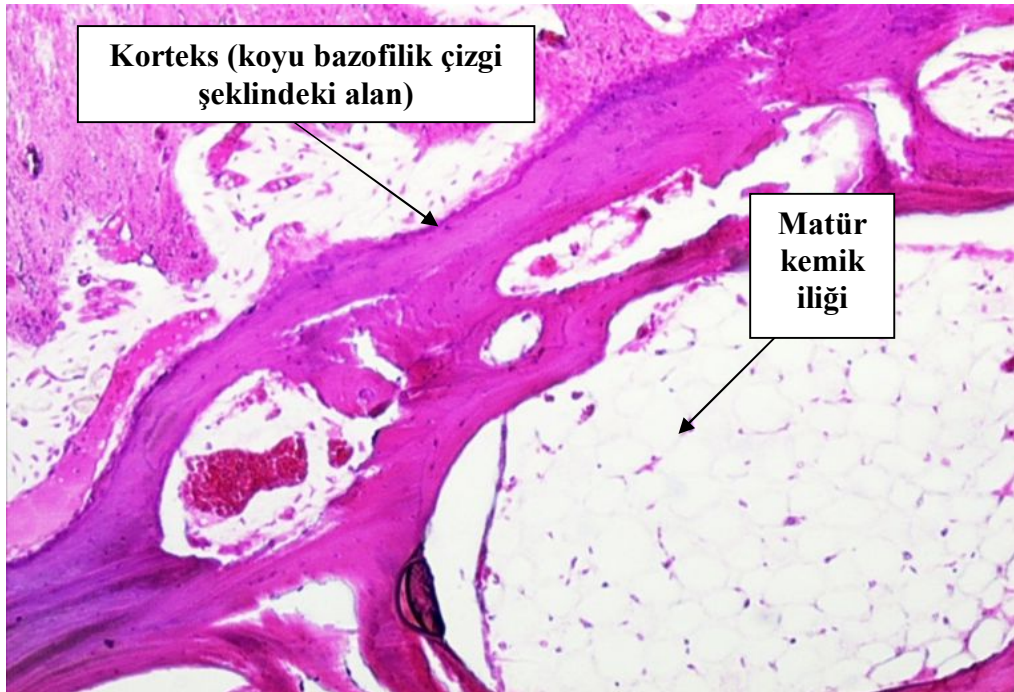


Şekil 20: Pİ Grubu 7 günlük pekiştirme sonrası (HE).



Şekil 21: PK Grubu 7 günlük pekiştirme sonrası (HE).

Aktif diş hareketi döneminde prednisolon verilmeyip pekiştirme döneminde isoflavon verilen grubun (Kİ) histopatolojik incelemesinde; kaynama üç örnekte kemiksel kaynama şeklinde görölürken, iki örnekte osteokondral kaynama seviyesindeydi. Spongioza gelişimi üç örnekte aktif yeni kemik oluşumu şeklinde iken, iki örnekte erken yeni kemik oluşumu seviyesindeydi. Korteks oluşumu üç örnekte korteks formasyonu şeklindeyken, iki örnekte yeni görölmeye başlamıştı. Kemik iliği gelişimi üç örnekte bölgenin yarısından fazlasını kaplamış olarak görölürken, bir örnekte yalnızca fibröz dokuda görölmüştür. Bir örnekte ise bölge kırmızı kemik iliği ile kaplanmıştı (şekil 22).

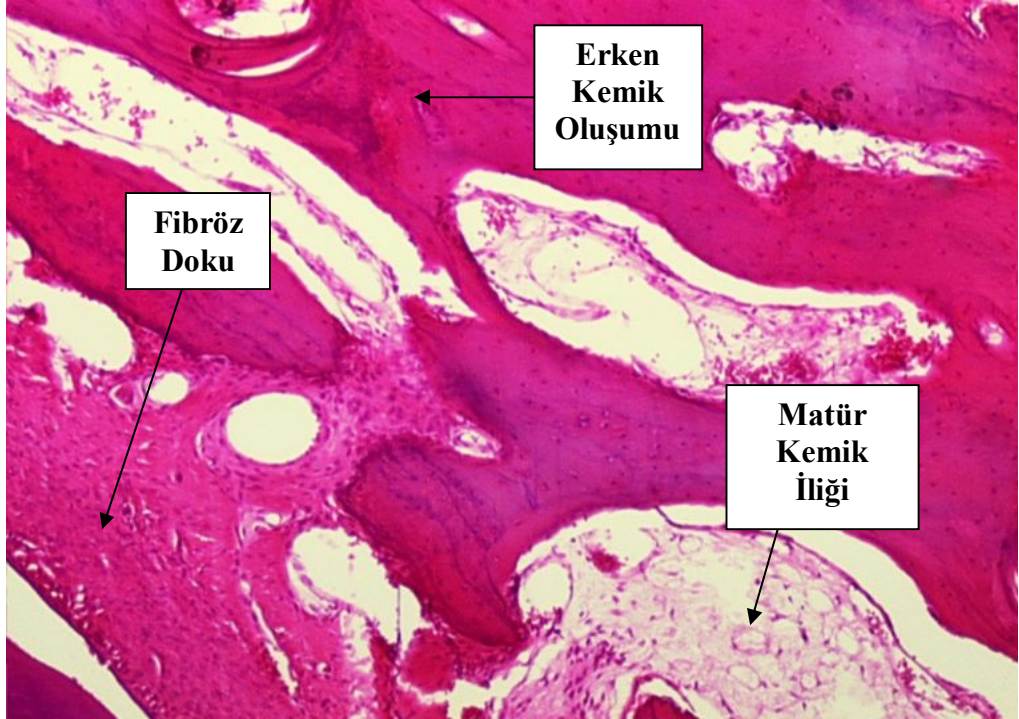


**şekil 22:** Kİ Grubu 7 günlük pekiştirme sonrası (HE).

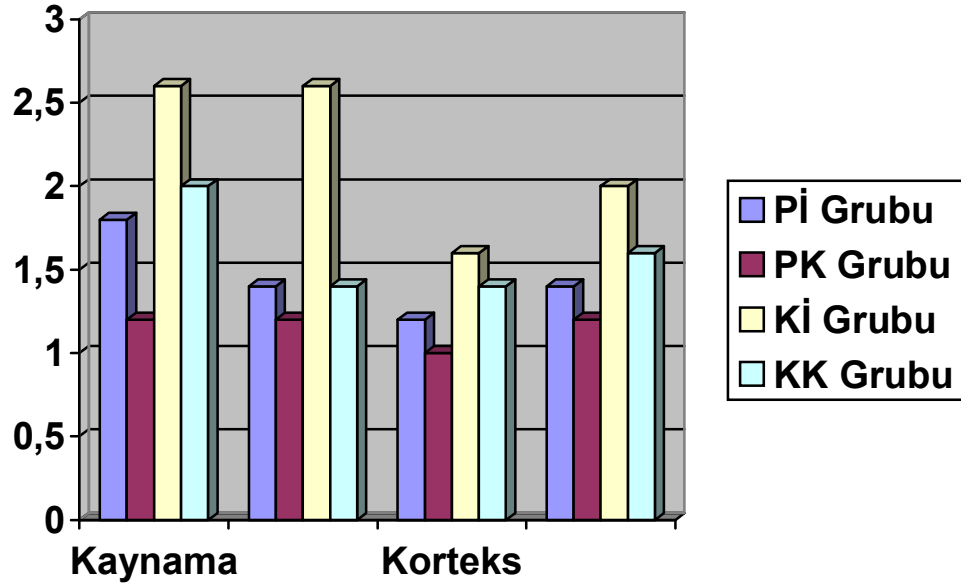


Hem aktif diş hareketi döneminde hem de pekiştirme döneminde ilaç verilmeyen grubun (KK) histopatolojik incelemesinde; kemik kaynaması üç örnekte osteokondral kaynama şeklinde görülürken, bir örnekte fibröz kaynama ve bir örnekte de kemiksel kaynama seviyesinde gözlenmiştir. Spongioza formasyonu üç örnekte erken yeni kemik oluşumu şeklinde iken, iki örnekte aktif yeni kemik oluşumu seviyesindeydi. Korteks oluşumu üç örnekte yeni görülmeye başlarken, iki örnekte korteks formasyonu şeklinde izlenmiştir. Kemik iliği üç örnekte bölgenin yarısından fazlasını kaplamış olarak görülmüştür. Diğer iki örnekte ise kemik iliği sadece fibröz doku içerisinde görülmüştür (şekil 23).

Pekiştirme dönemindeki grupların histopatolojik örneklerine ait ortalama skorların grafik analizi aşağıda gösterilmiştir (şekil 24).



**şekil 23:** KK Grubu 7 günlük pekiştirme sonrası (HE).



**Şekil 24:** Pekiştirme dönemindeki grupların histopatolojik örneklerine ait ortalama skorların grafik analizi

Gruplar arası yapılan istatistiksel analiz sonucunda, Pİ-Kİ grupları arasında kaynama değerleri bakımından Kİ grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Yine Pİ-Kİ grupları arasında spongioza oluşumu bakımından ve Kİ grubu lehine önemli bir fark mevcuttur ( $p < 0.05$ ).

PK-Kİ grupları arasında kaynama değeri bakımından fark Kİ grubu lehine anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Spongioza oluşumu da yine Kİ grubu lehine anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Kİ-KK grupları arasında spongioza oluşumu yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Tablo 3, Şekil 24).

**Tablo 3:** Pekiştirme dönemindeki grupların histopatolojik bulguları arasında yapılan Kruskal Wallis ve grup içi karşılaştırma için uygulanan Mann-Whitney U istatistiksel analizleri tablosu.

	<i>Pİ</i> <i>1</i>		<i>PK</i> <i>2</i>		<i>Kİ</i> <i>3</i>		<i>KK</i> <i>4</i>		<i>z</i>	<i>1-2</i>	<i>1-3</i>	<i>1-4</i>	<i>2-3</i>	<i>2-4</i>	<i>3-4</i>
	<i>Ort.</i>	<i>S.Sap.</i>	<i>Ort.</i>	<i>S.Sap.</i>	<i>Ort.</i>	<i>S.Sap.</i>	<i>Ort.</i>	<i>S.Sap.</i>							
<b>Kaynama</b>	1.80	0.45	1.20	0.45	2.60	0.55	2.00	0.71	9.70*	--	-2.03*	--	-2.55**	--	--
<b>Spongioza</b>	1.40	0.55	1.20	0.45	2.60	0.55	1.40	0.55	10.02*	--	-2.32*	--	-2.55**	--	-2.32*
<b>Korteks</b>	1.20	0.45	1.00	0.00	1.60	0.55	1.40	0.55	4.52	--	--	--	--	--	--
<b>Kemik İliği</b>	1.40	0.55	1.20	0.45	2.00	0.71	1.60	0.55	4.46	--	--	--	--	--	--

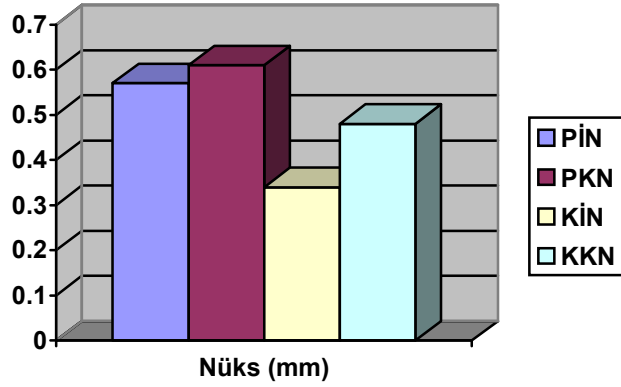
\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

### 3- Nüks Dönemi

Nüks dönemi bulguları da hem makroskopik ölçümleri hem de histopatolojik değerlendirmeleri kapsamaktadır.

#### a- Makroskopik Ölçümler

Pekiştirme tedavisi süresinin sonunda kompozit şineler sökülerek aktif tedavi ve pekiştirme tedavileri sürelerinde olduğu gibi 7 gün beklenmiş, kalan örneklerin dişler arası mesafeleri ölçülmüştür. Aktif tedavi sonunda gruplara ait ortalama mesafeler ile nüks dönemi sonundaki ölçümlerden elde edilen ortalama mesafeler arasındaki relaps miktarları hesaplanmıştır. Ortalama relaps miktarlarının grafik analizi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 25).



Şekil 25: Nüks dönemi sonrası gruplardaki relaps miktarlarının grafik analizi.

Nüks dönemini sonrası yapılan dişler arası mesafe ölçümleri sonucu elde edilen relaps miktarları incelendiğinde, en yüksek relaps miktarının PKN grubunda olduğu görülmektedir. PİN grubundaki relaps ise PKN grubuna göre nispeten daha azdır. Prednisolon verilmeyen grupların nüks miktarı diğerlerine göre daha az olmuştur. En az

relaps aktif diş hareketi döneminde prenisolon verilmeyen ve pekiştirme döneminde isoflavon verilen KİN grubunda görülmüştür. Gruplar arası yapılan non-parametrik Kruskal-Wallis testinde fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Oluşan bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Mann Whitney- U testinde ise tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Nüks dönemi sonrası gruplardaki dişler arası mesafe ölçümleri ve relaps miktarlarının Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar.

	<i>n</i>	<i>Dişler Arası Mesafe(mm)</i>	<i>Ortalama</i>	<i>S. Sapma</i>	<i>z</i>
<b>PİN Grubu</b>	5	2.40	0,57 <sup>b</sup>	0,01	
<b>PKN Grubu</b>	5	2.36	0,61 <sup>a</sup>	0,02	
<b>KİN Grubu</b>	5	2.63	0,34 <sup>d</sup>	0,007	17,99 ***
<b>KKN Grubu</b>	5	2.49	0,48 <sup>c</sup>	0,01	

a, b, c, d farklı harfle işaretli ortalamalar istatistiksel olarak birbirinden farklıdır.

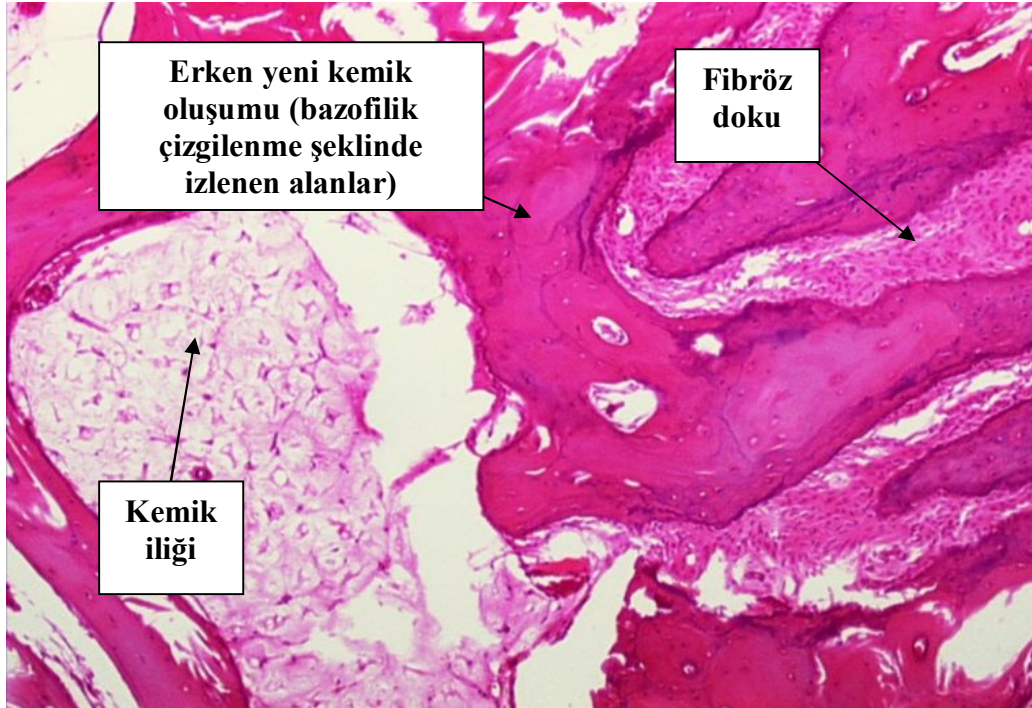
\*\*\*  $p<0.001$

### **b- Histopatolojik İnceleme:**

Nüks dönemi sonunda deneklerin dişleri arasındaki kemikten alınan kesitler histopatolojik olarak incelenmiş ve skorlanmıştır.

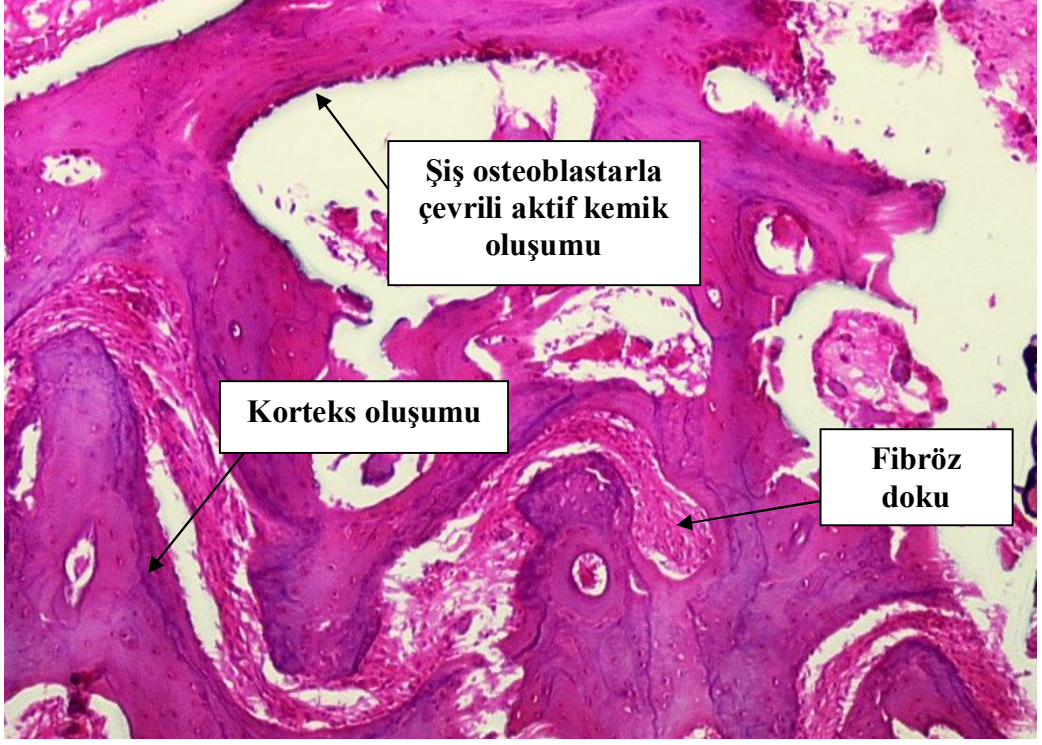
Pİ grubunun nüks dönemi sonrası (PİN) yapılan histopatolojik incelemesinde; üç örnekte osteokondral kaynama gözlenirken, iki örnekte kemiksel kaynama görülmüştür. Spongioza oluşumu dört örnekte aktif yeni kemik oluşumu şeklindeyken, bir örnekte

hala erken yeni kemik oluşumu seviyesindeydi. Korteks oluşumu iki örnekte görülmeye başlarken, üç örnekte korteks formasyonu seviyesindeydi. Kemik iliği üç örnekte bölgenin yarısından fazlasını kaplamışken, iki örnekte ise yalnızca fibröz doku içersindeydi (Şekil 26).



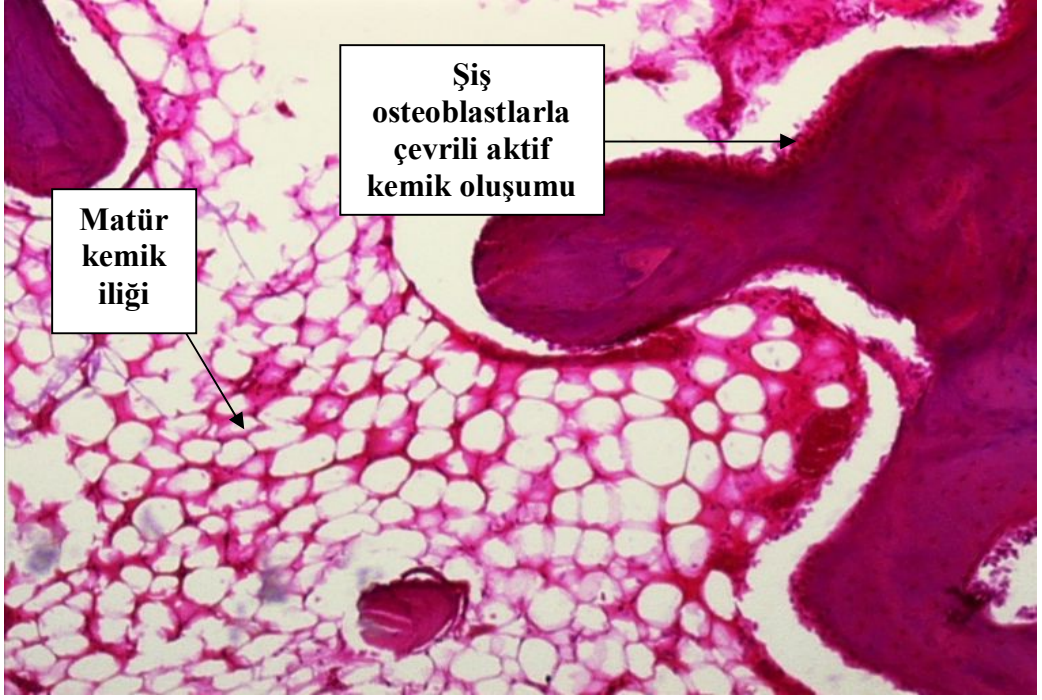
**Şekil 26:** PİN Grubu, kompozit sökümünden 7 gün sonra (HE).

PK grubunun nüks dönemi sonrası (PKN) incelenmesinde; kaynama üç örnekte fibröz kaynama seviyesindeyken, iki örnekte osteokondral kaynama şeklindeydi. Spongioza oluşumu iki örnekte aktif yeni kemik oluşumu seviyesindeyken, üç örnekte erken yeni kemik oluşumu şeklindeydi. Korteks oluşumu dört örnekte görülmeye başlarken, bir örnekte korteks formasyonu seviyesindeydi. Kemik iliği gelişimi ise üç örnekte fibröz doku içerisinde görülürken, iki örnekte bölgenin yarısından fazlasını kaplamıştı (Şekil 27).



**Şekil 27:** PKN Grubu, kompozit sökümünden 7 gün sonra (HE).

Kİ grubunun nüks dönemi sonrası (KİN) yapılan incelemede; kaynama dört örnekte kemiksel kaynama şeklinde, bir örnekte osteokondral kaynama seviyesindeydi. Spongioza oluşumu üç örnekte çoğunlukla reorganize olmuş spongioza şeklindeydi, iki örnekte aktif yeni kemik oluşumu seviyesindeydi. Korteks oluşumu üç örnekte korteks formasyonu seviyesinde izlenirken, bir örnekte yeni görülmeye başlamış ve bir örnekte de çoğu reorganize olmuş korteks şeklinde görülmüştür. Kemik iliği gelişimi üç örnekte bölgenin yarısından fazlasını kaplamış iken, iki örnekte bölge kırmızı kemik iliği ile kaplanmıştı (Şekil 28).

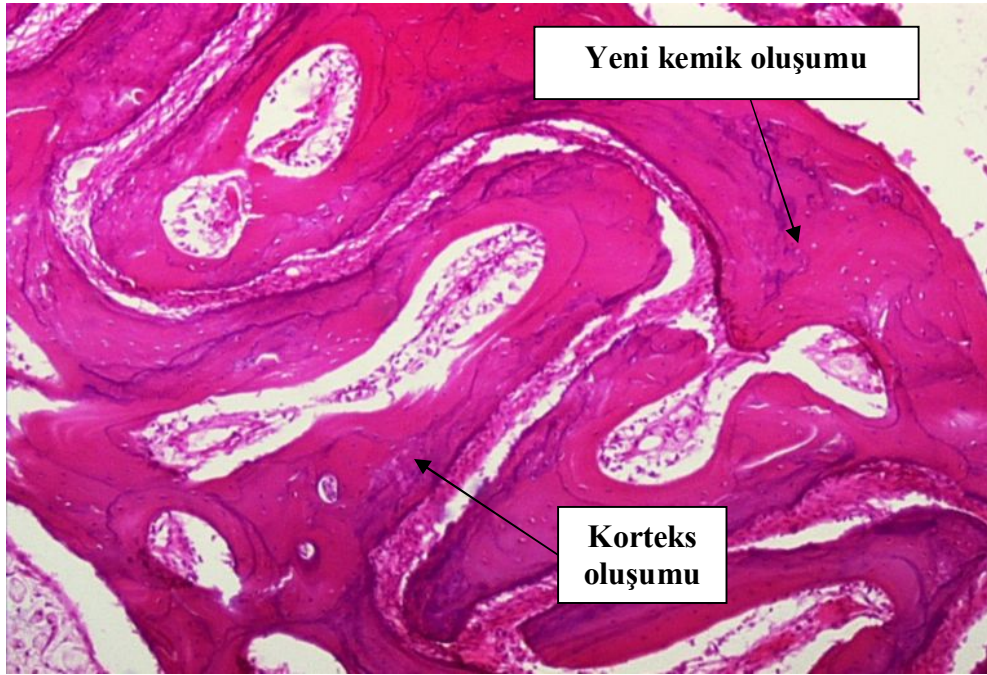


**Şekil 28:** KİN Grubu, kompozit sökümünden 7 gün sonra (HE).

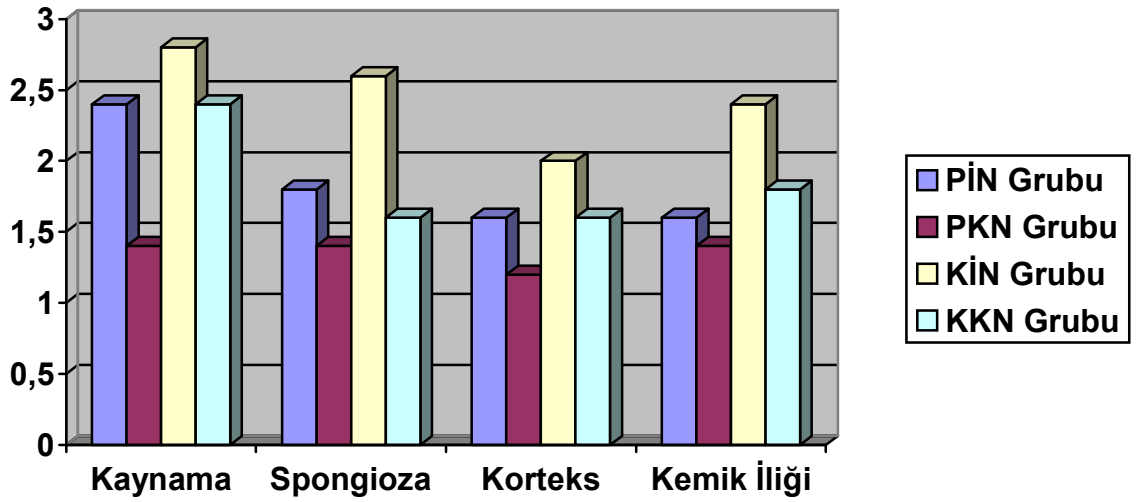
KK grubunun nüks dönemi sonrası (KKN) yapılan histopatolojik incelemesinde; kaynama üç örnekte osteokondral kaynama seviyesinde görülürken, iki örnekte kemiksel kaynama şeklinde görülmüştür. Spongioza oluşumu üç örnekte aktif yeni kemik oluşumu şeklindeyken, iki örnekte de erken yeni kemik oluşumu seviyesindeydi. Korteks oluşumu üç örnekte yeni görülmeye başlarken, bir örnekte korteks formasyonu seviyesinde ve bir örnekte de çoğu reorganize korteks korteks seviyesindeydi. Kemik iliği iki örnekte bölgenin yarısından fazlasını kaplamış iken, iki örnekte fibröz dokuda görülmeye başlamıştı. Bir örnekte ise bölge kırmızı kemik iliği ile kaplanmıştı (Şekil 29).

Nüks dönemindeki ortalama skorların grafik analizi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 30).





Şekil 29: KKN Grubu, kompozit sökümünden 7 gün sonra (HE).



Şekil 30: Nüks dönemindeki ortalama histopatolojik skorların grafik analizi.

Nüks dönemi sonunda elde edilen histopatolojik verilere uygulanan Kruskal-Wallis analizi sonucunda gruplar arasında önemli fark bulunmuştur. (Tablo 5).

**Tablo 5 :** Nüks dönemindeki grupların histopatolojik bulguları arasında yapılan Kruskal Wallis ve grup içi karşılaştırma için uygulanan Mann-Whitney U istatistiksel analizleri tablosu.

	PİN 1		PKN 2		KİN 3		KKN 4		z	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
	Ort.	Std.S.	Ort.	Std.S.	Ort.	Std.S.	Ort.	Std.S.							
<b>Kaynama</b>	2.40	0.55	1.40	0.55	2.80	0.45	2.40	0.55	9.71*	-2.15*	--	--	-2.55**	-2.15*	--
<b>Spongioza</b>	1.80	0.45	1.40	0.55	2.60	0.55	1.60	0.55	8.71 *	--	-2.03*	--	-2.32*	--	-2.15*
<b>Korteks</b>	1.60	0.55	1.20	0.45	2.00	0.70	1.60	0.89	3.66	--	--	--	--	--	--
<b>Kemik İliği</b>	1.60	0.55	1.40	0.55	2.40	0.55	1.80	0.84	5.63	--	--	--	-2.15*	--	--

\* p<0.05, \*\* p< 0.01

Mann Whitney-U analizi ile yapılan gruplar arası karşılaştırmada ise;

PİN-PKN grupları arasında kaynama değeri bakımından önemli bir fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

PİN-KİN grupları arasında spongioza oluşumu yönünden KİN grubu lehine önemli bir fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

PKN-KİN grupları arasında kaynama değeri yönünden KİN grubu lehine önemli fark bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Spongioza oluşumu ve kemik iliği gelişimi yönünden de KİN grubu lehine önemli farklılıklar görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

PKN-KKN grupları arasında kaynama değeri bakımından KKN grubu lehine önemli fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

KİN-KKN grupları arasında ise spongioza oluşumu bakımından ve KİN grubu lehine önemli bir fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Son zamanlarda yapılan çalışmalar daha çok ortodontik diş hareketi sırasında uygulanan kuvvetler üzerinde yoğunlaşmıştır. Ortodontik diş hareketi üzerine etkili olan hormonlar, farmakolojik ajanlar ve metabolik kemik hastalıkları gibi sistemik faktörlerin etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Uygulanan kuvvetin yanında, kemik metabolizmasında meydana gelen değişiklikler de diş hareketi miktarını etkilemektedir.<sup>9</sup> Kemik metabolizması üzerinde nutrisyonel faktörler, metabolik kemik hastalıkları, yaş ve ilaç kullanımı gibi sistemik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir.<sup>9-</sup>  
<sup>11</sup> Bu etkileşimler, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi lokal faktörler kadar, paratyroid hormon, D vitamini, östrojen veya kalsitonin gibi sistemik faktörlerle de düzenlenmektedir.<sup>70,71</sup>

Diş hareketi, alveoler kemikteki kalsiyum metabolizmasının durumuyla yakından ilişkilidir. Çeşitli hayvan çalışmalarında, diyetle fosfora oranla daha az kalsiyum verilmesi durumunda, ortodontik diş hareketi oranında artış olduğu gösterilmiştir.<sup>71,72</sup> Diş hareket oranındaki bu farklılık, kemik yıkımındaki artış ve azalmış kemik dansitesi nedeniyle oluşmaktadır.<sup>72</sup> Kortikosteroid verilerek osteoporozis oluşturulmuş tavşanlarda, ortodontik diş hareketi hızı ve bu hareketin stabilizasyonu değerlendirilmiş ve sonuç olarak osteoklastik aktivitenin ve iskeletsel rezorpsiyonun arttığı, kemik depozisyonunun baskılandığı böylece diş hareketinin hızlandığı görülmüştür.<sup>10</sup> Kortikosteroidlerin kemik doku üzerine ana etkilerinin, osteoblastik aktivitenin direkt inhibisyonu ve total kemik yapımının azalması olduğu birçok çalışmada açıkça gösterilmiştir.<sup>13</sup> Kortikosteroidler ayrıca kemik rezorpsiyonundaki artıştan da sorumlu tutulmuşlardır.<sup>70-72</sup>

Çalışmamızda hayvanlara verilecek etken madde dozu belirlenirken dikkate alınan Ong ve ark.<sup>10</sup>'nin çalışmasında, ratlara 1mg/kg/gün dozunda kortikosteroid verilmiştir. Bu araştırmada terapötik kortikosteroid dozunun en fazla 1mg/kg/gün, maksimum dozun ise 5mg/kg/gün olması gerektiği belirtilmektedir. Çalışmamızda 5ml yani 1.25 mg/gün dozda kortikosteroid verilmiştir. Kullandığımız tavşanların ortalama ağırlığının 1750gr olduğu göz önüne alındığında, çalışmamızdaki dozun yaklaşık 0.75mg/kg olduğu görülmektedir. Yani kullandığımız doz terapötik sınırlardadır.

Streoid verilen hastaların, genel olarak iskeletsel kemik yoğunluklarında azalma olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>10, 12</sup> Hayvan çalışmalarında ise ortodontik diş hareketinin hızlı olduğu, ancak kemik miktarının azaldığı belirtilmektedir.<sup>10</sup> Çalışmamızdaki aktif diş hareketi döneminin sonunda her iki grupta da oluşan diş hareketi, uygulanan devamlı tarzdaki kuvvete karşı fasıllı bir şekilde cevap vermiştir. Ayrıca prednisolonun ortodontik diş hareketini hızlandırdığı da süre/mesafe ölçümlerinin analizinde görülmektedir (Şekil 16). Ancak gruplar arası diş hareketi hızları farkının ancak 4. günden sonra artmaya başlaması, prednisolonun diş hareketini hızlandırıcı etkisinin hemen başlamadığını ve sonradan ortaya çıktığını göstermektedir. Altıncı günden sonra hızın daha da artması ise, hızlandırıcı etki ivmesinin zamanla artmaya devam ettiğini göstermektedir. Bu durumu, streoidlerin kemik doku üzerine bahsedilen rezorptif etkilerinin uygulandıktan bir süre sonra ortaya çıktığı ve zamanla artarak devam ettiği şeklinde yorumlayabiliriz.

Aslan ve ark.<sup>13</sup> ratlarda deneysel olarak kemik defektleri oluşturmuşlar ve post-operatif 3 gün gibi kısa bir süre verilen prednisolonun, kemik formasyonu üzerine etkisini incelemişlerdir. 7, 14 ve 21. günlerde aldıkları histopatolojik kesitlerden elde ettikleri kemik formasyon skorlarının istatistiksel analizinde sonuç anlamlı

bulunmamıştır. Bu araştırmacılar sonuç olarak kısa süreli kortikosteroid kullanımının kemik formasyon değerlerinde anlamlı değişiklikler oluşturmadığını belirtmişlerdir. Aynı kemik formasyon skalasını kullandığımız çalışmamızın aktif diş hareketi dönemi histopatolojik kemik formasyon skorları ortalaması, kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ashcraft ve ark.<sup>12</sup>'nin 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. Aktif diş hareketi sonunda aldıkları kemik kesitlerinin histopatolojik incelemesi sonucunda, kortizon grubunun rezorpsiyon alanlarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve yapımını gösteren depozisyon alanlarının da daha az olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızın aktif diş hareketi dönemi sonunda dişler arası kemik bölgesinden alınan kesitler histopatolojik olarak incelendiğinde, kontrol grubundaki kemik kaynaşması, spongioza formasyonu, kortikal mineral doku oluşumu ve kemik iliği gelişimi skorları ortalaması prednisolon verilen gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Yani anlamlı derecede daha hızlı gelişen diş hareketi sonrası prednisolon verilen gruptaki dişler arasındaki kemik doku, kontrol grubundaki kadar stabil görünmemektedir. Ancak bu skorlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamız sadece aktif diş hareketi dönemi sonundaki bulgularıyla değerlendirilirse ve kortikosteroidlerin bilinen yan etkilerinin daha çok kronik kullanımında ortaya çıktığı da göz önüne alınırsa, ortodontik tedavinin aktif diş hareketi döneminde kısa süreli lokal steroid kullanımının uygun olduğu söylenebilir.

Ong ve ark.<sup>10</sup>'nin yaptıkları çalışmada, ratların maksiller molar dişlerine 30gr'lık ortodontik kuvvet uygulanmış ve prednisolonun etkisini incelemişlerdir. Denekler 24.

günün sonunda sakrifiye edilmiş, hareket miktarları ölçülmüş ve kemik segmentleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Yirmidördüncü günün sonunda oluşan diş hareketi miktarları yönünden gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Histopatolojik inceleme sonucunda ise prednisolon verilen grupta kontrol grubuna göre çok daha az miktarda kök rezorpsiyonu görülmüştür. Bu çalışmayla çalışmamız arasındaki diş hareketi hızı farklılığını, söz konusu çalışmada 24 gün boyunca ara ölçümlerin yapılmamış olmasına ve sürenin uzun tutulmasına bağlayabiliriz. Bu yüzden apareyin pasif hale gelmesine yakın, mesafe/gün oranı farkı görülemeyecektir. Ong ve ark. <sup>10</sup>'nın çalışmasında ayrıca, prednisolon verilen grupta kök rezorpsiyonunun anlamlı derecede az olması, ortodontik kuvvetlere karşı kemik direncinin az olduğunu göstermektedir. Bu da steroidlerin kemik üzerine bilinen ve beklenen etkilerindedir. Çalışmamızda kök rezorpsiyonu olgusu değerlendirilmemiştir. Ancak histopatolojik kemik formasyon skorları ortalamaları, prednisolon grubunda hareket eden dişlerin etrafındaki kemik yapıya ait formasyon skorlarının düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum kök rezorpsiyonunu azaltıcı bir etki yapabilir.

Çalışmamızda kompozit fiksatörlerin sökülerek dişlerin serbest bırakıldığı nüks döneminin sonunda, dişler arasındaki mesafeler ölçülmüş ve relaps miktarları hesaplanmıştır. Buna göre kortikosteroid verilen gruptaki nüks miktarı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Histopatolojik skorların ortalamaları ise kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Kemik kaynaması yönünden kontrol grubu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerlere sahiptir. Çalışmamızın aktif diş hareketi döneminde dişlerin hareket hızını arttıran kortikosteroidin, nüks döneminde ise yüksek oranda nüks göstererek oldukça başarısız olduğunu görmekteyiz. Hareket ettirilen dişlerin etrafındaki kemiğin formasyonu, kortikosteroidlerden dolayı stabil hale

gelememiş bu yüzden de fazla miktarda relaps görülmüştür. Her ne kadar kısa süreli kortikosteroid kullanımının zararlı etkilerinin olmadığı söylene de, yüksek oranda relaps gösterdiği için pekiştirme süresinin normalden daha uzun tutulması gerekeceği düşünülebilir.

Cinsiyet (sex) steroidleri yalnız kadınlarda değil, erkeklerde de osteoporozu önleyebilir. Bu östrojenin hem erkeklerde hem de kadınlarda iskeletsel dokuda önemli bir rol aldığı kanıtıdır. Östrojenin kemik rezorpsiyonunu düzenleyen dominant sex steroidi olduğu, ve hem östrojen hem de androjenin yaşlı erkeklerde kemik formasyonunun korunmasında kritik role sahip olduğu rapor edilmiştir.<sup>26</sup> Newton ve ark.<sup>26</sup> isoflavonun yaşlı erkek ve bayanlarda kalça kemiklerinin kemik mineral densitesi üzerine etkisini incelemişler ve artış saptamışlardır. Ayrıca gruplardaki artış oranları arasında bir farklılığın olmadığını da rapor etmişlerdir. Bu çalışmada isoflavon etkisinin erkek ve bayan hasta grupları arasında fark göstermemesi, isoflavonun yalnızca östrojen merkezli bir etkisinin olmadığını aynı zamanda erkeklerde de pozitif sonuçlar verdiğini göstermektedir. Çalışmamızda kullandığımız tavşanlar da erkek olduğundan kemik doku üzerine meydana gelen olumlu değişimler buna örnek gösterilebilir. Çalışmamızda kemik densitesi yönünden inceleme yapılmamıştır, ancak kemik mineral yoğunluğundaki artış, korteks gelişimi parametresi değerlendirildiğinde açıkça görülmektedir.

Khalil ve ark.<sup>33</sup> yaşlı erkek ratlarda isoflavonun total iskelet kemik densitesi üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmada dört gruba ayrılan deneklerin bir grubuna soyalı diyet, ikincisine isoflavon ilave edilmiş soyalı diyet, üçüncüsüne “caseinli” diyet verilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. İsoflavon ilaveli grup sadece soyalı gruba göre daha yüksek densite gösterirken, her iki grupta kontrol grubundan yüksek



değerler vermiştir. Buna karşın casein grubunda bir farklılık oluşmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar isoflavonun erkek iskeleti üzerinde de faydalı etkilerinin olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamız da erkek denekler üzerinde yapılmış az sayıdaki araştırmalardan biridir. Bizde, erkek hayvanlar üzerinde yaptığımız araştırmada isoflavonun ortodontik diş hareketi sonrası oluşmasını beklediğimiz kemik formasyonu üzerine olumlu etkisini belirledik. Pekiştirme dönemi sonundaki histopatolojik bulgularda, isoflavon verilen gruptaki spongiozal kemik doku ve kortikal mineral yapı gelişimi skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Brynin<sup>36</sup> isoflavon'un osteoblast formasyonunu arttırdığını ve tirozin kinaz inhibitörleri aracılığıyla osteoklast oluşumunu inhibe ettiğini, dolayısıyla da kemik formasyonu ve yoğunluğu üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu, rezorpsiyonu ise azalttığını belirtmiştir. Ancak osteoporozis olgularında kemik kütlesi artışının görülebilmesi için, isoflavonun uzun süreli (en az birkaç ay) kullanılması gerektiğini vurgulamıştır. Brynin<sup>36</sup> ayrıca hayvan çalışmalarında isoflavonun yüksek dozlarda verilmesinin etki artışına neden olmadığı, aksine daha düşük etki oluşturduğu sonucuna varmıştır. Buna neden olarak Anderson ve Garner'in<sup>24</sup> de açıkladığı "Genomik ve Non-genomik Etki" yi göstermiştir. Genomik etkide fitoöstrojen molekülleri östrojen reseptörlerine bağlanmakta ve beklenen etki oluşmaktadır. Reseptörlerin aktivasyonu ile beraber sentezledikleri yeni spesifik proteinlere, fitoöstrojenlerin bağlanmasıyla agonistik bir etki oluşmakta ve bu anti-östrojenik etkiye de non-genomik etki denmektedir.<sup>24,36</sup> Çalışmamızda doz artırımı sonucu olabilecek değişimleri incelenmemiş ve bahsedilen etki direkt olarak östrojen reseptörleriyle ilgili olduğu için erkeklerde ortaya çıktığını belirten literatüre de rastlanamamıştır. Ayrıca mevcut klinik çalışmalarda isoflavonun terapötik dozu 2 mg/kg/gün şeklindedir.<sup>16,17,25</sup> Barnes<sup>25</sup>

isoflavonun güvenli dozu üzerine yaptığı araştırmada, uygun terapötik dozun 2mg/kg'ın altında olması gerektiğini belirtmiştir. Çalışmamızda tavşanların ağırlıkları ortalamasına göre 3,5mg/gün dozda isoflavon verilmiştir, yani 1750 gr ortalama ağırlıktaki tavşanlar için bu doz 2mg/kg/gün'dür. Misra ve ark.<sup>47</sup>'nin isoflavonun genotoksisite ve karsinogenite çalışmasında, erkek ve dişi ratlara ve köpeklere oldukça yüksek dozlarda isoflavon preparatı verilmiş ve deneklerin kan hücreleri incelenmiştir. 500 ve 1000 mg/kg dozlarda verilen isoflavona rağmen herhangi bir genetik mutasyona rastlanmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar isoflavonun risk / fayda durumunun doza ve uygulama süresine bağlı olacağını rapor etmişlerdir.<sup>16,17,25,47</sup> Bizde isoflavonun güven aralığının geniş olduğunu, özellikle non-genomik etki oluşmadığından dolayı da erkeklerde daha yüksek dozlarda kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Reinwald ve Weaver<sup>43</sup> post-menopozal kadınlarda ve ovariectomize hayvanlarda kemik doku üzerine olumlu etkileri olan isoflavonların, daha genç bireylerde yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımı konusunda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu söylemişlerdir. Gennari ve ark.<sup>40</sup> menapoz sonrası kemik kaybı olan kadınlara diyetle isoflavon derivesi vererek yaptıkları 2 yıllık araştırmanın sonunda, isoflavonun aksiyal ve periferik kemik kaybını önlediğini ve ilacın çok iyi tolere edildiğini göstermişlerdir. Ayrıca güvenilirlik profili bakımından isoflavon ve derivelerinin post-menopozal osteoporoziste iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini söylemişlerdir. Bunun yanında, Agnusti ve Bufalino<sup>41</sup> isoflavon derivesi verdikleri osteoporotik yaşlı bayanlar üzerinde yaptıkları 2 yıllık bir çalışmada, isoflavonun kemik mineralizasyonu üzerinde oldukça etkili olduğunu ve 96 ay gibi uzun takip süresinin sonunda da ilacın tolerasyonunun iyi olduğunu rapor etmişlerdir. Head<sup>27</sup> makalesinde, isoflavon ve sentetik derivelerinin yeni kemik oluşumunu artırdığı için yaşlı

toplumlarda fraktür oluşumu riskini azaltması nedeniyle ve kemik doku kayıplarının olduğu kronik steroid kullanımı, immobilité, overektomi, renal osteodistrofi, Paget hastalığı ve hiperparatyrodizm gibi durumlarda da rahatlıkla kullanılabileceğini belirtmiştir. Bu nedenle ortodontik diş hareketi sonrası beklenen kemik formasyonunu artırması ve bununla birlikte yan etkilerinin az olması ve güvenilirlik aralığının yüksek olması gibi sebeplerle, isoflavonun pekiştirme süresince her hastada rahatlıkla kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Genistein ve daidzeinin de içinde bulunduğu soya fasulyesi isoflavonları “fitoöstrojen” olarak bilinirler, çünkü bunlar östrojen reseptörüne bağlanan bitkilerde bulunan kimyasallardır. Beyaz ırka ait kadınlarla karşılaştırıldığında, Asyalı postmenapozal kadınlardaki osteoporoz ve kalp hastalıkların daha düşük insidanda görülmesi bu kişilerin yüksek oranda soya yiyecekleri almasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>11</sup> Minegishi ve ark.<sup>73</sup> tavşan calvariumunda yaptıkları kemik ogmentasyon çalışmalarında, isoflavon sentetik derivesi kullandıkları deney grubunda kemik / kemik iliğı oranını 1 ay ve 3 ay sonrasında kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar ve isoflavonun erken dönemde kemik kalitesini artırdığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızın pekiştirme dönemi sonunda yapılan histopatolojik inceleme sonucu elde edilen verilere göre, en yüksek kemik yapısı değerleri Kİ grubunda çıkmıştır. Yani aktif diş hareketi döneminde kortikosteroid verilmemiş, ancak pekiştirme döneminde isoflavon verilmiş olgularda kemik formasyon skorları diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bunun yanında aktif diş hareketi sırasında kortikosteroid verilmiş, pekiştirme döneminde de isoflavon verilmiş olgulardaki kemik formasyon değerleri kontrol grubuyla yakın değerlerdedir ve aralarında istatistiksel fark bulunmamıştır. Burada isoflavonun kemik formasyonunu ve stabilitesini anlamlı

derecede arttırdığını, hatta kortikosteroidlerin kemik üzerine olan olumsuz etkilerini de ortadan kaldırdığını söyleyebiliriz. Pekiştirme dönemi sonunda kemik iliği gelişimi skorları ortalaması isoflavon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın pekiştirme dönemi sonundaki histopatolojik incelemelerinde, izole olarak prednisolonun etkisini görebilmek için kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada (PK-KK), kemik formasyonu açısından ortalama değerler farklı olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sadece isoflavonun etkisinin incelendiği Kİ-KK grupları karşılaştırmasında ise, isoflavonun spongioza gelişimini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür. Yani tek başına kullanıldıklarında, prednisolonun kemik formasyonu üzerine olumsuz etkileri anlamlı değilken, isoflavon spongiozal kemik formasyonunu anlamlı derecede artırmıştır. Ortodontik tedavilerde istenen durumlar göz önüne alındığında, söz konusu medikallerin olgularda ayrı ayrı kullanımlarının daha başarılı olduğu görülmüştür. Çünkü aktif diş hareketi döneminde prednisolon verilen gruba, pekiştirme döneminde isoflavon verilmesi histopatolojik olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır (Pİ-PK ve Pİ-KK). Ayrıca, pekiştirme döneminde isoflavon verilen ve prednisolonsuz diş hareketi yaptırılan grup (Kİ), diğer gruplarla yapılan tüm karşılaştırmalarda anlamlı derecede yüksek kemik formasyon skorları göstermiştir (Pİ-Kİ, PK-Kİ ve Kİ-KK). Bu durumu, olguların aktif diş hareketi döneminde prednisolonun ve pekiştirme döneminde ise isoflavonun kombine kullanımlarında ilaçların etkilerinin birbirini maskeleyesi şeklinde yorumlayabiliriz (Tablo 3, Şekil 24).

Albertazzi ve ark.<sup>46</sup> 100 adet postmenopozal bayan üzerinde yaptıkları klinik çalışmalarında, günlük 90mg saf genistein verilen vakalarda istatistiksel olarak anlamlı

olmamakla birlikte kemik oluşum markırlarında artış gözlemlenmiştir. Chen ve Anderson<sup>14</sup> makalelerinde diyetle soya isoflavonu alımının, kemik mineral içeriğini ve kemik mineral densitesini artırdığını söylemektedirler. Çalışmamızın sonuçlarında da isoflavon verilen örneklerin hem kemik oluşum skorları yüksek bulunmuş hem de korteks formasyonu artışıyla kemik mineral içeriğinin arttığı görülmüştür.

Martini ve arkadaşları<sup>38</sup> ratların mandibular perialveolar bölgelerine açtıkları kavileri deney grubunda toz isoflavon derivesi, kontrol grubuna ise osteindüktif etkisinin olmadığı bilinen biostit ile doldurmuşlardır. Post-operatif 3. günde farklılık görülmezken, 28. günde deney grubu daha iyi sonuç vermiş, 40. günde ise deney grubu kavilerinin tamamıyla iyileştiği, buna karşın kontrol grubunda kullanılan maddenin kemik oluşumunu stimüle etmediği görülmüştür. Sonuç olarak isoflavonun osteogenezisi stimüle ettiğini ve perialveolar kemik defektlerinde tamiri artırıcı madde olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir. Çalışmamızda sistemik olarak verilen isoflavon, dişler arasında remodeling safhasındaki kemik dokuda kaynama, spongioza oluşumu ve korteks gelişimi yönünden anlamlı derecede yüksek değerler göstermiştir (Şekil 24). Kullandığımız histopatolojik kemik formasyon skalası aynı zamanda kemik tamiri ve fraktür iyileşmesinde de kullanılmaktadır. Dolayısıyla çalışmamızın isoflavonla ilgili olan sonuçları Martini ve ark.<sup>38</sup>'nin çalışmasıyla paralellik göstermektedir.

Gao ve Yamaguchi<sup>15</sup> daidzeinin kortikal kemik üzerine etkisini rat femoral diyafizyel dokusu üzerinde in vitro ortamda gözlemlenmiştir. Bu araştırmacılar isoflavonun kemik formasyonuna ve mineralizasyonuna pozitif etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızın sonuçlarında, isoflavon verilen grubun korteks gelişimi bakımından kontrol grubuna göre yüksek skorlar vermesi, mineralizasyon açısından

olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir.

Fitzpatrick<sup>22</sup> isoflavonun osteoblastik hücre proliferasyonunu, differansiasyonunu ve kollajen sentezini artırdığını, bunun yanında da osteoklastları inhibe ettiğini belirtmektedir. Araştırmacı ayrıca kemik formasyon markırlarında ve kemik mineral densitesinde de belirgin artışlar olduğunu ifade etmiştir. Migliaccio ve Anderson<sup>23</sup> isoflavonun osteoblastik hücreleri aktive ederek osteoblast oluşumunu stimüle ettiğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde isoflavonun post-menopozal kadınlarda kemik kütleini artırdığı ve overektomize hayvanlarda ise kemik yoğunluğunun devamlılığını sağladığı ileri sürülmüştür.<sup>29,30,35,39</sup> Bulgularımızda da hücrese seviyede aktif yeni kemik oluşumu yönünden kemik formasyon skorlarında artışla birlikte kortikal mineral yapıyı gösteren histopatolojik skorların yüksek çıkması bu görüşü destekler niteliktedir.

Çalışmamızın nüks periyodunun sonundaki relaps ölçümlerinde ise en az relaps oranı isoflavon grubunda (KİN) görülmüştür. Prednisolon grubunun da (PKN) relaps oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pekiştirme döneminde isoflavon verilen prednisolon grubunun alt grubunda (PİN) ise bu relaps oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak hiçbir medikal verilmemiş gruba göre (KKN) yine de daha yüksektir. İsoflavonun, kortkosteroidlerin neden olduğu stabil olmayan kemik formasyonuna faydalı etki gösterdiği relaps miktarları farkından görülmektedir, ancak yine de kontrol grubu değerlerinden daha fazla relaps göstermiştir (Şekil 25, Tablo 4). Nüks dönemi sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonucu, en yüksek kemik formasyon skorlarını diş hareketi döneminde prednisolon verilmeyip, pekiştirme döneminde isoflavon verilen grup (KİN) göstermiştir. Prednisolon verilmiş olan gruplar, nüks dönemi sonunda da ortalama histopatolojik skorlar yönünden düşük değerler

göstermiştir. Bu verilere göre isoflavonun pekiştirme dönemindeki kemik formasyonunda oldukça iyi sonuçlar verdiği ve nüks sonuçlarının da anlamlı derecede iyi olduğu görülmektedir. Bunun yanında prednisolon gerek kemik formasyon değerlerinde, gerekse relaps oranlarında başarısız olmuştur. Pekiştirme döneminde isoflavon verilmesi kısmen daha iyi sonuçlar vermiş olmasına rağmen yine de kontrol grubundan daha düşük değerlerde kalmıştır.

Çalışmamızın nüks dönemi sonundaki histopatolojik skorların incelenmesinde, isoflavon ve prednisolonun beklenen etkileri daha net bir şekilde ortaya çıkmıştır. Aktif diş hareketi döneminde prednisolon verilen grupların kemik formasyon skorları, nüks dönemi sonunda anlamlı derecede düşüş göstermiştir. İsoflavon verilen gruplarda ise tam tersine skor artışı görülmüştür. Ancak aynı olguda kombine kullanımı, yine kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (PİN-KKN). Bunun nedenini verilen medikallerin etkilerinin uzun vadede giderek artmasına ve daha belirgin hale gelmesine bağlayabiliriz (Tablo 5, Şekil 30).

Çalışmamızın histopatolojik sonuçlarında dikkati çeken bir başka durum ise gruplar arası farklılıkların genellikle kaynama ve spongioza gelişimi parametrelerinde ortaya çıkmış olmasıdır. Kemik formasyonunun ilk dönemlerinde kaynama, sonra spongioza oluşumu gelişmektedir. Korteks ve kemik iliği gelişimi ise daha sonraki dönemlerde ortaya çıkmaktadır.<sup>69</sup> Çalışmamızın pekiştirme ve nüks periyotları, aktif diş hareketi ortalama süresi olan 7'şer gün olarak planlanmıştır. Bu sürelerin daha uzun tutulması durumunda diğer parametrelerde de farklılıklar görülebileceğini düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda ortodontik diş hareketleri üzerine prednisolonun, pekiştirme tedavisi üzerine de isoflavonun etkisi incelenmiştir. Aktif diş hareketi ve relaps miktarları makroskopik olarak ölçülmüş; aktif diş hareketi, pekiştirme ve nüks dönemleri sonunda kesitler alınarak, dişler arası kemik bölgeleri histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz:

- Prednisolon verilen olgularda diş hareketi hızı, mesafe / gün oranında kontrol grubuna göre önemli derecede daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle prednisolonun ortodontik diş hareketi hızını arttırdığı söylenebilir.

- Aktif diş hareketi döneminin hemen sonundaki kemik formasyonu değerleri bakımından gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

- Pekiştirme dönemindeki kemik formasyonunu isoflavon yükseltirken prednisolon değiştirmemiştir. Pekiştirme dönemi sonunda ise isoflavonun kemik formasyonunu önemli derecede arttırdığı görülmektedir.

- Nüks dönemi sonunda yapılan relaps ölçümlerinin sonuçlarına göre, prednisolon verilen olgularda pekiştirme sonrası relaps önemli derecede artmış, isoflavon verilenlerde ise önemli derecede düşük bulunmuştur.

- Nüks dönemi sonundaki histopatolojik inceleme sonuçlarında ise prednisolonun kemik yapı üzerine olan olumsuz etkilerinin, nüks döneminde daha belirgin hale geldiği gözlenmiştir. Bu nedenle isoflavonun kemik formasyonunu artırarak, nüks oranını düşürdüğü söylenebilir.

Sonuç olarak, ortodontik tedavinin ilerleyen dönemlerinde kemik formasyonunu azaltarak nüksü arttırdığı için aktif diş hareketi döneminde prednisolonun tek başına



verilmemesi, ortodontik diş hareketi hızını arttırması nedeniyle kullanılmak istenirse de pekiştirme döneminde mutlaka isoflavonla birlikte kullanılabileceği söylenbilir. Ayrıca kemiğin daha stabil hale gelmesini sağladığı ve relapsı azalttığı için, pekiştirme dönemindeki olgularda ise isoflavon kullanılması uygun olabileceği düşünülmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Ülgen M. Ortodontik Tedavi Prensipleri. Diyarbakır, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, Sayı:2, 1986: 223-233.
2. Graber TM, Vanarsdall RL Jr. Orthodontics; Current Principles and Techniques, Third Edition. St. Louis, Mosby Inc.2000: 128-156.
3. Gülyurt M. Ortodontide Büyüme ve Gelişim. Erzurum, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları. 1989; 59-63.
4. Storey E. The nature of tooth movement. Am J Orthod 1973; 63: 292-314.
5. Storey E. Tissue response to the movement of bones. Am J Orthod 1973; 64: 229-247.
6. Roberts WE, Goodwin WC, Heiner SR. Cellular response to orthodontic force. Dental Clin North Am 1981; 25: 3-17.
7. Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. Angle Orthod 1999; 69(2): 151-158.
8. Kale S, Kocadereli İ. Farmakolojik ajanların ortodontik diş hareketi üzerine etkileri. Türk Ortodonti Dergisi 2003; 16 (2): 142-151.
9. Polat Ö, Karaman AI. Ortodontik diş hareketi ve biyokimyasal ajanlar. Türk Ortodonti Dergisi 2004; 17 (1): 140-147.
10. Ong CKL, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AAR, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. Angle Orthodontist; 2000; 70: 2: 118-125.
11. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. Quintessence Int. 2001; 32: 365-371.

12. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthop Dentofac Orthop* 1992; 102: 310-319.
13. Aslan M, Şimşek G, Yıldırım Ü. Effects of short-term treatment with systemic prednisolone on bone healing: an experimental study in rats. *Dent Traumatol* 2005; 21: 222-225.
14. Chen X, Anderson JJB. İsoflavons and bone: Animal and human evidence of efficacy. *J Musculoskel Interact* 2002; 2 (4): 352-359.
15. Gao HY, Yamaguchi M. Anabolic effect of daidzein on cortical bone in tissue culture: Comparison with genistein effect. *Mol Cell Biochem* 1999; 194: 93-98.
16. Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause* 2004; 11 (3): 290-298.
17. Nakai M., Cook L, Pyter LM., Black M, Sibona J, Turner RT, Jeffery EH., Bahr JM. Dietary soy protein and isoflavons have no significant effect on bone and a potentially negative effect on the uterus of sexually mature intact Sprague-Dawley female rats. *Menopause* 2005; 12 (3): 291-298.
18. Spence LA, Lipscomb ER., Cadogan J, Martin B, Wastney BE, Peacock M, Weaver CM. The effect of soy protein and soy isoflavons on calcium metabolism in postmenopausal women: a randomised crossover study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 916-922.
19. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. Basic Histology. Tercüme: Aytekin Y, Temel Histoloji, İstanbul, Barış Kitabevi, 1998: 132-146.
20. Erdoğan D, Hatiboğlu M, Görgün M, Ilgaz C. Genel Histoloji. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi 1999; 107-117.

21. Clara M, Maskar Ü. Histoloji. İstanbul, Sermet Matbaası 1961; 274-306.
22. Fitzpatrick LA. Soy isoflavons: hope or hype? *Maturitas* 2003; 44 Suppl.: 21-29.
23. Migliaccio S, Anderson JJB. Isoflavons and skeletal health: are these molecules ready for clinical application? *Osteoporos Int* 2003; 14: 361-368.
24. Anderson JJB, Garner SC. Phytoestrogens and bone. *Baillieres Clin Endocrin and Met* 1998; 12: 543-557.
25. Barnes S. Phyto-estrogens and osteoporosis: what is safe dose? *British J Nutr* 2003; (89) Suppl.: 101-108.
26. Newton KM, LaCroix AZ, Levy L, Li SS, Qu P, Potter JD, Lampe JW. Soy protein and bone mineral density in older men and women: A randomised trial. Presented at the Fifth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease, September 2003, Orlando, FL. Accepted to *Maturitas* 15 April 2006.
27. Head KA. Ipriflavone: An important bone-building isoflavon. *Alternative Medicine Review* 1999; 4: 10-22.
28. Ullmann U, Bendik L, Flühmann B. Bonistein (Synthetic Genistein), a food component in development for a bone health nutraceutical. *J Physiology and Pharmacology* 2005; 56, Suppl. 1: 79-95.
29. Greendale GA, FitzGerald G, Huang MH, Sternfeld B, Gold E, Seman T, Sherman S, Sowers MF. Dietary soy isoflavons and bone mineral density: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 746-754.
30. Li B, Yu S. Genistein prevents bone resorption diseases by inhibiting bone resorption and stimulating bone formation. *Biol Pharm Bull* 2003; 26 (6): 780-786.

31. Lieberherr M, Cournot G, Robins SP. Guidelines for using in vitro methods to study the effects of phyto-estrogens on bone. *British J Nutr* 2003; 89 Suppl. 1: 59-73.
32. Sebastian A. Isoflavons, protein and bone. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 733-735.
33. Khalil DA, Kucas EA, Smith BJ, Soung DY, Devareddy L, Juma S, Akther MP, Recker R, Arjmandi BH. Soy isoflavons may protect against orchidectomy-induced bone loss in aged male rats. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 56-62.
34. Viereck V, Grünker C, Blaschke S, Siggelkow H, Emons G, Hofbauer LC. Phytoestrogen genistein stimulates the production of osteoprotegerin by human trabecular osteoblasts. *J Cell Biochem* 2002; 84: 725-735.
35. Messina M, Ho S, Alekel DL. Skeletal benefits of soy isoflavons: a review of the clinical trial and epidemiologic data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 649-658.
36. Brynin R. Soy and its isoflavons: A review of their effects on bone density. *Altern Med Rev* 2002; 7 (4): 317-327.
37. Yamaguchi M, Gao YH. Anabolic effect of genistein on bone metabolism in the femoral-metaphyseal tissues of elderly rats: the genistein effect is enhanced by zinc. *Mol Cell Biochem* 1998; 178: 377-382.
38. Martini M, Formigli L, Tonelli P, Giannelli M, Amunni F, Naldi D, Brandi ML, Orlandini SZ, Orlandini GE. Effects of ipriflavone on perialveolar bone formation. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 312-319.
39. Uesugi T, Toda T, Tsuji K, Ishida H. Comparative study on reduction of bone loss and lipid metabolism abnormality in ovariectomised rats by soy isoflavons, daidzin, genistin and glycitin. *Biol Pharm Bull* 2001; 24 (4): 368-372.

40. Gennari C, Adami S, Agnustei D, Bufalino L, Cevretti R, Crepaldi G, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, Isaia GC, Mazzuoli GF, Ortolani S, Passeri M, Serni U, Vecchiet L. Effect of chronic treatment with ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 19-22.
41. Agnustei D, Bufalino L. Efficacy of ipriflavone in established osteoporosis and long-term safety. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 23-27.
42. Okamoto F, Okabe K, Kajiya H. Genistein, a soybean isoflavon, inhibits inward rectifier K<sup>+</sup> channels in rat osteoclasts. *Japanese J of Physiology* 2001; 51: 501-509.
43. Reinwald S, Weaver CM. Soy isoflavons and bone health: a double-edged sword? *J Nat Prod* 2006; 69: 450-459.
44. Weaver CM, Cheong JMK. Soy isoflavons and bone health: the relationship is still unclear. *J Nutr* 2005; 135: 1243-1247.
45. Ishimi Y, Yoshida M, Wakimoto S, Wu J, Chiba H, Wang X, Takeda K, Miyaura C. Genistein, a soybean isoflavon, affects bone marrow lymphopoiesis and prevents bone loss in castrated male mice. *Bone* 2002; 31: 180-185.
46. Albertazzi P, Steel SA, Botazzi M. Effect of pure genistein on bone markers and hot flashes. *Climacteric* 2005; 8: 371-379.
47. Misra RR, Hursting SD, Perkins SN, Sathyamoorthy N, Mirsalis JC, Riccio ES, Crowell JA. Genotoxicity and carcinogenicity studies of soy isoflavons. *Int J of Toxicology* 2002; 21: 277-285.
48. Arjmandi BH, Khalil DA, Hollis BW. Ipriflavone, a synthetic phytoestrogen, enhances intestinal calcium transport in vitro. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 225-229.
49. Bahr JM, Nakai M, Rivera A, Walsh J, Evans GL, Lotinun S, Turner RT, Black M, Jeffery EH. Dietary soy protein and isoflavons: minimal beneficial effects on bone

- and no effect on the reproductive tract of sexually mature ovariectomised Sprague-Dawley rats. *Menopause* 2005; 12: 165-173.
- 50.** Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavon-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-852.
- 51.** Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavon-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001; 4: 13-18.
- 52.** Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavons: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 Suppl.: 1375-1379.
- 53.** Fitzpatrick LA. Phytoestrogens-mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 233-252.
- 54.** Maki K, Nishida I, Kimura M. The effect of oral ipriflavone on the rat mandible during growth. *European J Orthod* 2005; 27: 27-31.
- 55.** Messine M, Messina V. Soyfoods, soybean isoflavons, and bone health: a brief overview. *J Renal Nutrition* 2000; 10(2): 63-68.
- 56.** Picherit C, Coxam V, Pelissero CB, Coulibaly SK, Davicco MJ, Labecque DP, Barlet JP. Daidzein is more efficient than genistein in preventing ovariectomy-induced bone loss in rats. *J Nutr* 2000; 130: 1675-1681.
- 57.** Cheng SL, Zhang SF, Nelson TL, Warlow PM, Civitelli R. Stimulation of human osteoblast differentiation and function by ipriflavone and its metabolites. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 356-362.

58. Ushiroyama T, Okamura S, Ikeda A, Ueki M. Efficacy of ipriflavone and 1 $\alpha$  vitamin D therapy for the cessation of vertebral bone loss. *Int J Gynecology&Obstetrics* 1995; 48: 283-288.
59. Notoya K, Yoshida K, Shirakawa Y, Taketomi S, Tsuda M. Similarities and differences between the effects of ipriflavone and vitamin K on bone resorption and formation in vitro. *Bone* 1995; 16(4) Suppl.: 349-353.
60. Hagiwara H, Naruse M, Adachi C, Inoue A, Hiruma Y, Otsuka E, Naruse K, Demura H, Hirose S. Ipriflavone down-regulates endothelin receptor levels during differentiation of rat calvarial osteoblast-like cells. *J Biochem* 1999; 126: 168-173.
61. Kale S, Kocadereli İ, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E<sub>2</sub> on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 125: 607-614.
62. Gülyurt M. Ortodontide pekiştirme tedavisi. Ortodonti ders notları, Erzurum.
63. Perkün F. Çene ortopedisi (Cilt I), İstanbul: Ar basım ve Dağıtım A.Ş.,1983.
64. Proffit W.R. Contemporary orthodontics. St. Louis: CV Mosby, 1986; 455-470.
65. Riedel RA. A review of the retention problem. *Angle Orthod* 1960; 30 (4): 179-199.
66. Nieke BK. Retention and stability considerations for adult patients. *Dental Clin North Am* 1996; 40(4): 961-993.
67. Josell SD. Tooth stabilization for orthodontic retention. *Dental Clin North Am* 1999; 43(1): 151-165.
68. Karadede İ. Düşük doz aspirinin deneysel ortodontik diş hareketleri üzerine olan etkisinin sıçanlarda incelenmesi. Diyarbakır: Dicle Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora tezi, 1992.



69. Heiple KG, Goldberg UM, Powell AE, Bos GD, Zika IM. Biology of cancellous bone grafts. *Orthop Clin North Am* 1987; 18: 179-185.
70. Rossi M, Whitcomb S, Lindemann 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 Dentofacial Orthop.* 1996; Oct; 110(4): 399-404.
71. 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 Dentofacial Orthop.* 1993 Mar;103(3):212-22.
72. Midgett RJ, Shaye R, Fruge JF Jr. The effect of altered bone metabolism on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1981 Sep;80(3):256-62.
73. Minegishi T, Kawamoto K, Yamada Y, Oshikawa M, Kishida M, Sato S, Ito K. Effects of ipriflavone on bone augmentation within a titanium cap in rabbit calvaria. *J Oral Sci.* 2002; 44 (1): 7-11.