

**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
ORTODONTİ ANABİLİM DALI**

**FOTOBİYOMODÜLASYON VE MEKANİK TİTREŞİM  
UYGULAMALARININ SIÇANLARDA ORTODONTİK PEKİŞTİRME  
TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN 3 BOYUTLU GÖRÜNTÜLEME  
YÖNTEMLERİ VE MOLEKÜLER ANALİZLER KULLANILARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan  
Taner ÖZTÜRK**

**Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK**

**Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi**

**Mart 2019  
KAYSERİ**

**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
ORTODONTİ ANABİLİM DALI**

**FOTOBİYOMODÜLASYON VE MEKANİK TİTREŞİM  
UYGULAMALARININ SIÇANLARDA ORTODONTİK  
PEKİŞTİRME TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN 3 BOYUTLU  
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE MOLEKÜLER ANALİZLER  
KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Hazırlayan  
Taner ÖZTÜRK**

**Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından TTU-2018-8304 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Mart 2019  
KAYSERİ**

**BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI**

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Taner ÖZTÜRK



**YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI**

**“Fotobiyomodülasyon ve Mekanik Titreşim Uygulamalarının Sıçanlarda Ortodontik Pekiştirme Tedavisi Üzerine Etkilerinin 3 Boyutlu Görüntüleme Yöntemleri ve Moleküler Analizler Kullanılarak Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması” adlı Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi ‘ne uygun olarak hazırlanmıştır.**

**Hazırlayan**

Dt. Taner ÖZTÜRK

**Danışman**

Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK

**Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı**

Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK



**Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK** danışmanlığında **Dt. Taner ÖZTÜRK** tarafından hazırlanan **“Fotobiyomodülasyon ve Mekanik Titreşim Uygulamalarının Sıçanlarda Ortodontik Pekiştirme Tedavisi Üzerine Etkilerinin 3 Boyutlu Görüntüleme Yöntemleri ve Moleküler Analizler Kullanılarak Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması”** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi **Ortodonti** Anabilim Dalı’nda **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

18/03/2019

### JÜRİ

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK  
(Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD)

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ekrem ORAL  
(Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD)

Üye: Prof. Dr. İbrahim YAVUZ  
(Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD)

İmza



### ONAY

Bu tezin kabulü Fakülte Anabilim Dalı’nın ...18/03/2019... tarih ve  
..2019-09... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK



## TEŞEKKÜR

Hayatımda, ortodonti eğitimimde ve bu çalışmamda büyük destek ve katkıları olan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca benden desteğini esirgemeyen, her problemimde yanımda olan, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocam Doç. Dr. Ahmet YAĞCI'ya,

Uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. İbrahim YAVUZ'a,

Sevgili dönem arkadaşlarım Dt. Hasibe BAŞER KEKLİKCİ ve Dt. Meltem ÖZSAYGILI'ya, zorlu ve stresli bitirme sürecim boyunca yanımda olan asistan arkadaşlarıma, tüm idari ve sağlık personeline;

Sevgileri ve bana duydukları güvenle beni bugünlere getiren aileme, hayat yolunda ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında benimle beraber olan canım eşim Gülce ÖZTÜRK'e

en içten duygularıyla TEŞEKKÜR EDERİM...

Taner ÖZTÜRK

Kayseri, Mart 2019

**FOTOBİYOMODÜLASYON VE MEKANİK TİTREŞİM  
UYGULAMALARININ SIÇANLARDA ORTODONTİK PEKİŞTİRME  
TEDAVİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN 3 BOYUTLU GÖRÜNTÜLEME  
YÖNTEMLERİ VE MOLEKÜLER ANALİZLER KULLANILARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Taner ÖZTÜRK**

**Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı**

**Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi, Mart 2019**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK**

**KISA ÖZET**

Bu çalışmanın amacı düşük enerji seviyeli lazer (DELT) ve mekanik titreşim uygulamalarının ortodontik retansiyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Bu amaçla çalışmamızda toplamda 64 adet Wistar albino cinsi sıçan kullanılmıştır. Toplam deney süresi 25 gün (10 gün aktif ortodontik kuvvet uygulaması ve 15 gün ortodontik retansiyon prosedürleri) olarak belirlenmiştir. Bütün hayvanların maksiller kesici dişleri ile maksiller sağ ve sol 1. molar dişleri arasına ince paslanmaz çelik teller yardımıyla nikel-titanyum kapalı sarmal yaylar 50 gr kuvvet uygulayacak şekilde yerleştirilmiş ve diş hareketi elde edilmiştir. Diş hareketinin elde edilmesinden sonra uzun dönem ve kısa dönem retansiyon protokolleri ile birlikte tedavi gruplarında DELT ve mekanik titreşim uygulamaları gün aşırı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. DELT grubu deneklerine günde 9 dk olacak şekilde tek dalga boyunda ve kademeli artan dalga boyunda lazer uygulaması yapılırken mekanik titreşim gruplarına kademeli artan frekanslarda günde 10 dk olacak şekilde uygulama yapılmıştır. Tedavi öncesi, diş hareketi eldesinin sonu ve deney sonunda alınan üst çene ölçülerinden dental modeller elde edilerek, dişlerin yer değiştirme miktarları analiz edilmiştir. Deney sonunda (25. Günde) sakrifiye edilen sıçanların sağ ve sol üst çene yarımaları mikro-BT görüntüleme yöntemi için hazırlanırken, üst çene sağ ve sol 1. molar dişleri ise mRNA gen ekspresyon tayini analizleri için hazırlanmıştır. Örneklerde diş yer değiştirme miktarları, COX-2, OPG, RANKL mRNA ekspresyon seviyeleri, OPG/RANKL oranları, alveolar kemik trabekül kalınlığı, trabekül sayısı ve yapı modeli indeksi değerleri ile PDL aralığının koronal seviyedeki değişimleri incelenmiştir. Uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte uygulanan DELT ve mekanik titreşim uygulamalarının, kontrol gruplarına göre relaps diş hareketi miktarlarını ( $p<0.05$ ), COX-2 mRNA gen ekspresyon seviyelerini ( $p<0.05$ ) ve trabekül kalınlığını ( $p<0.05$ ) azaltırken trabekül sayısını arttırdığı ( $p<0.05$ ) tespit edilmiştir. Kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte uygulanan DELT ve mekanik titreşim uygulamalarının kontrol gruplarına göre relaps diş hareketi miktarlarını ( $p<0.05$ ), COX-2 ve RANKL mRNA gen ekspresyon seviyelerini ( $p<0.05$ ) ve trabekül kalınlığını ( $p<0.05$ ) azaltırken trabekül sayısını arttırdığı ( $p<0.05$ ) tespit edilmiştir. DELT ve mekanik titreşim uygulamaları retansiyon etkinliği sağlamada belirgin tedavi etkileri göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** ortodontik retansiyon, düşük enerjili lazer tedavisi, mekanik titreşim, mikro-BT, OPG, RANKL, COX-2

**THE EVALUATION AND COMPARISON OF THE EFFECTS OF  
PHOTOBIMODULATION AND MECHANICAL VIBRATION  
APPLICATIONS ON THE ORTHODONTIC RETENTION TREATMENT OF  
RATS BY USING THE 3-DIMENSIONAL IMAGING METHODS AND  
MOLECULAR ANALYSIS**

**Taner ÖZTÜRK**

**Erciyes University, Faculty of Dentistry Department of Orthodontics**

**Dentistry Specialization Thesis, Mart 2019**

**Supervisor: Assistant Professor Nisa GUL AMUK**

**ABSTRACT**

The aim of this study is to evaluate and compare the effects of the low-level laser therapy (LLLT) and mechanical vibration applications on orthodontic retention. A total of 64 Wistar albino rats were used in this study. The total duration of the experiment was 25 days (10 days of active orthodontic force and 15 days of orthodontic retention procedures). Nickel-titanium closed helical springs were placed with 50 g force between the maxillary incisor teeth and the maxillary right and left 1st molar teeth of experiment groups' animals. At the long term and short term retention periods, LLLT and mechanical vibration applications were carried out in treatment groups day by day. LLLT group subjects received a single wavelength and cumulative increased wavelength laser application for 9 minutes per day. Mechanical vibration groups received cumulative increased frequencies for 10 min per day. At the beginning of the experiment, at the end of the tooth movement and at the end of the experiment, dental models from the maxilla were obtained and the displacement amounts of the teeth were analyzed. At the end of the experiment (25th day), the right and left maxillary pieces of the rats were prepared for micro-CT imaging and for mRNA gene expression analysis. Tooth displacement changes, COX-2, OPG, RANKL mRNA expression levels, OPG / RANKL ratios, alveolar bone trabecular thickness, trabecule number and structure model index and PDL width changes in coronal level were investigated. LLLT and mechanical vibration applications combined with long-term retention protocol increased the number of trabecules while reducing the amount of relapse tooth movement ( $p < 0.05$ ), COX-2 mRNA gene expression levels ( $p < 0.05$ ) and trabecular thickness ( $p < 0.05$ ) compared to the control groups ( $p < 0.05$ ). It was determined that LLLT and mechanical vibration applications combined with short term retention protocol decreased the number of relapse tooth movements ( $p < 0.05$ ), COX-2 and RANKL mRNA gene expression levels ( $p < 0.05$ ) and trabecular thickness ( $p < 0.05$ ) compared to the related control groups. LLLT and mechanical vibration applications showed significant treatment effects in increasing of the retention effectiveness.

**Key-words:** orthodontic retention, low level laser therapy, mechanical vibration, micro-CT, OPG, RANKL, COX-2

## İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI .....	ii
ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
KISA ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ.....	3
2.2. ORTODONTİK TEDAVİ SONRASI GÖRÜLEN RELAPS .....	4
2.2.1. Ortodontik Tedavi Sonrası Görülen Relapsın Nedenleri .....	4
2.2.1.1. Periodontal ve Gingival Dokulardan Kaynaklanan Kuvvetler.....	4
2.2.1.2. Orofasiyal Yumuşak Dokulardan Kaynaklanan Kuvvetler.....	5
2.2.1.3. Oklüzal Faktörler ve Oklüzal Kuvvetler .....	5
2.2.1.4. Tedavi Sonrası Yüz Büyüme ve Gelişimi .....	6
2.2.1.5. Ark Formunun Değiştirilmesi .....	6
2.2.1.6. Gelişmekte Olan Üçüncü Azı Büyük Dişleri .....	7
2.2.1.7. Alt Keser Boyutları .....	7
2.2.1.8. Başlangıçtaki Maloklüzyonun Tipi .....	7
2.3. PEKİŞTİRME DÖNEMİ.....	8

2.3.1. Pekiştirmenin Tanımı .....	8
2.3.2. Pekiştirmenin Amacı .....	8
2.3.3. Pekiştirmenin Tarihçesi .....	9
2.3.4. Pekiştirme Aygıtları .....	10
2.3.5. Pekiştirmenin Süresi .....	11
2.3.6. Pekiştirme Süresinin ve Relaps Oranının Azaltılması .....	12
2.4. KEMİK DOKUSU .....	14
2.4.1. Kemik Dokusunun Özellikleri .....	14
2.4.2. Kemiğın Gerilme ve Sıkışma Direnci .....	15
2.4.3. Kemik Hücreleri .....	16
2.4.3.1. Osteoblastlar .....	16
2.4.3.2. Osteositler .....	17
2.4.3.4. Osteoklastlar .....	17
2.5. KEMİK METABOLİZMASINDA RANKL/RANK/OSTEOPROTEGERİN SİSTEMİ .....	18
2.6. DENEY HAYVANI OLARAK SIÇANDA DENEYSEL ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ VE RELAPS MODELİ .....	19
2.7. DÜŞÜK ENERJİLİ LAZER TEDAVİSİ .....	20
2.7.1. Tanım ve Tarihçe .....	20
2.7.2. Lazer Sınıflaması .....	21
2.7.2.1. Kullanım Alanlarına Göre Lazerler .....	21
2.7.2.2. Kullanılan Ana Maddeye Göre Lazerler .....	21
2.7.2.3. Dozlarına Göre Lazerler .....	22
2.7.3. Lazer Doku Etkileşimi ve Etki Mekanizmaları .....	22
2.7.3.1. Lazerin Fiziksel Etkileri .....	22
2.7.3.2. Lazerin Biyolojik Etkileri .....	23
2.7.4. Düşük Enerjili Lazer Tedavisi (DELT) .....	25

2.7.4.1. DELT'nin Hücresel ve Biyokimyasal Etkileri (139, 140, 145).....	25
2.7.4.2. Endikasyon ve Kontrendikasyonları .....	26
2.7.4.3. DELT'nin Ortodonti'de Kullanımı (139, 140, 147).....	27
2.7.4.3. DELT'nde Dozaj Hesaplanması.....	29
2.7.4.4. DELT'nde Kullanılan Lazer Tipleri (160) .....	29
2.8. DÜŞÜK GENLİK YÜKSEK FREKANSLI MEKANİK TİTREŞİM TEDAVİSİ .....	30
2.8.1. Tanım ve Tarihçe .....	30
2.8.2. Mekanik Titreşimin Biyolojik Mekanizması .....	31
2.8.3. Mekanik Titreşim Endikasyonları ve Kontrendikasyonları .....	32
2.8.4. Mekanik Titreşimin Ortodontideki Muhtemel Faydaları .....	32
2.9. ANALİZLER .....	33
2.9.1. Mikro-Tomografi Görüntülemesi (Micro-BT Görüntüleme).....	33
2.9.2. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR) .....	34
2.9.3. Dental Alçı Modellerin 3 Boyutlu Görüntülenmesi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. DENEY HAYVANLARININ HAZIRLANMASI.....	39
3.1.1. Diş Hareketi Modelinin Oluşturulması .....	40
3.1.2. Relaps ve Retansiyon Modelinin Oluşturulması.....	42
3.2. DÜŞÜK ENERJİLİ LAZER TERAPİSİ UYGULAMASI (DELT) .....	43
3.3. DÜŞÜK GENLİK YÜKSEK FREKANSLI FREKANSLI MEKANİK TİTREŞİM (DGYFMT) UYGULAMASI.....	45
3.4. DENEKLERİN SAKRİFİYE EDİLMESİ.....	47
3.5. ÖRNEKLERİN ANALİZİ.....	48
3.5.1. Mikro-BT Analizi.....	48
3.5.3. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizi (GZ-PZR) .....	52

3.5.3.1. Primer ve proplar:.....	52
3.5.3.2. RNA izolasyonu: .....	55
3.5.3.3. cDNA sentezi: .....	55
3.5.3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Koşulları .....	55
3.5.3.5. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizi .	57
3.5.2. 3 Boyutlu Dental Model Analizi .....	58
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	60
4. BULGULAR.....	62
4.1. DİŞ HAREKETİ VE HİSTOMORFOMETRİK BULGULAR.....	62
4.1.1. Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Farklı Tedavi Uygulamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	62
4.1.2. Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Farklı Tedavi Uygulamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	66
4.1.3. DELT Uygulamasının Farklı Retansiyon Protokolleri Üzerindeki Etkisinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi .....	70
4.1.4. DGYFMT Uygulamasının Farklı Retansiyon Protokolleri Üzerindeki Etkisinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi .....	74
4.2. MİKRO-BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI.....	78
4.2.1. Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Farklı Tedavi Uygulamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	78
4.2.2. Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Farklı Tedavi Uygulamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	81
4.2.3. DELT Uygulamasının Farklı Retansiyon Protokolleri Üzerindeki Etkisinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi .....	84
4.2.4. DGYFMT Uygulamasının Farklı Retansiyon Protokolleri Üzerindeki Etkisinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi .....	88
4.3. PERİODONTAL LİGAMENT DEĞİŞİM BULGULARI.....	92
4.4. DENEKLERİN AĞIRLIK DEĞİŞİM BULGULARI .....	95
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	97
5.1 AMAÇ.....	97



5.2 YÖNTEM .....	100
5.2.1 Deney Hayvanı Seçimi.....	100
5.2.2 Düşük Enerjili Lazer Tedavisi .....	101
5.2.3 Düşük Genlik Yüksek Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulaması .....	104
5.2.4 Gerçek Zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR) Analizi.....	106
5.2.5 Mikro-BT Analizi.....	108
5.2.6 3B Model Analizi.....	110
5.3 BULGULAR.....	111
5.3.1 Uzun Dönem ve Kısa Dönem Retansiyon Bulgularının Değerlendirilmesi.....	111
5.3.1.1 Relaps Miktarı Bulgularının Değerlendirilmesi.....	111
5.3.1.1.1 Kademeli Olarak Artan Dalga Boyundaki Düşük Enerjili Lazer Tedavisi Gruplarının Relaps Miktarı Karşılaştırılması.....	112
5.3.1.1.2 Kademeli Olarak Artan Frekanslı Mekanik Titreşim Gruplarının Relaps Miktarı Karşılaştırılması..	112
5.3.1.2 COX-2, OPG, RANKL mRNA Ekspresyon Düzeyi Bulgularının Değerlendirilmesi.....	113
5.3.1.2.1 Düşük Enerjili Lazer Tedavisi Gruplarının COX-2, OPG, RANKL mRNA Ekspresyon Düzeyi Bulgularının Değerlendirilmesi .....	113
5.3.1.2.2 Düşük Genlik Yüksek Frekanslı Mekanik Titreşim Gruplarının COX-2, OPG, RANKL mRNA Ekspresyon Düzeyi Bulgularının Değerlendirilmesi.....	114
5.3.1.3 Mikro-Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi .....	115
5.3.1.3.1 Düşük Enerjili Lazer Tedavisi Gruplarının Mikro-Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi .....	116

5.3.1.3.2	Düşük Genlik Yüksek Frekanslı Mekanik Titreşim Gruplarının Mikro-Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi .....	117
5.3.1.3.3	Tek Dalga Boyunda DELT Uygulaması ile Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT Uygulamasının Karşılaştırılması.....	118
5.3.2	Tedavi Protokolü Bulgularının Karşılaştırılması .....	118
5.3.2.1	Relaps Miktarı Bulgularının Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	119
5.3.2.1.1	Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi .....	119
5.3.2.1.2	Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi .....	120
5.3.2.2	COX-2, OPG, RANKL mRNA Ekspresyon Düzeyi Bulgularının Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	120
5.3.2.2.1	Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi .....	120
5.3.2.2.2	Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi .....	121
5.3.2.3	Mikro-Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	121
5.3.2.3.1	Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi .....	121

5.3.2.3.2 Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi .....	122
SONUÇLAR.....	123
6. KAYNAKLAR.....	126
ÖZGEÇMİŞ.....	154



**KISALTMALAR ve SİMGELER**

- DH: Ortodontik Diş Hareketi  
RH: Retansiyon/Relaps Döneminde Meydana Gelen Diş Hareketi  
PDL: Periodontal Ligament  
COX-2: Siklooksijenaz-2  
OPG: Osteoprotegerin  
RANKL: Nükleer faktör kappa-B ligandın reseptör aktivatörü ligandı  
RANK: Nükleer faktör kappa-B ligandın reseptör aktivatörü  
C-fos: Protoonkogen C proteini  
NF-KB: Nükleer Faktör-Kappa B  
TNF- $\alpha$ : tümör nekroz faktörü-alfa  
IFN- $\gamma$ : interferon-gamma  
ATP: adenozin trifosfat  
PGE-2: prostaglandin E2  
nm: Nanometre  
3B: 3 boyutlu  
2B: 2 boyutlu  
DELT: Düşük Enerjili Lazer Tedavisi  
DGYFMT: Düşük Genlik Yüksek Frekanslı Mekanik Titreşim  
NK 1-2: Negatif Kontrol 1-2  
PK 1-2: Pozitif Kontrol 1-2  
TDBL: Tek Dalga Boyunda Lazer  
KADBL 1-2: Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer 1-2  
KAFMT 1-2: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1-2  
Tb.Th: Trabekül kalınlığı  
Tb.N: Trabekül sayısı  
Tb.Sp: Trabeküller arası ortalama mesafe  
SMI: Yapı modeli indeksi  
BV/TV: Kemik hacim fraksiyonu

## TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 3.1</b>	Deney gruplarında sıçan sayısı ve diş örnek sayısı dağılımı. ....	38
<b>Tablo 3.2</b>	Mikro-BT taraması ile değerlendirilen parametreler ve tanımları .....	49
<b>Tablo 3.3</b>	Kullanılan primer ve proplar.....	53
<b>Tablo 3.4</b>	PCR bileşenleri ve miktarları ( $\mu$ l).....	55
<b>Tablo 3.5</b>	Termal döngü koşulları. ....	56
<b>Tablo 3.6</b>	Kullanılan eşik değerleri. ....	57
<b>Tablo 3.7</b>	Genler için kullanılan florofor boyalar ve cihazda tespit edilen kanallar. ...	57
<b>Tablo 4.1</b>	Uzun dönem retansiyon protokolü üzerine lazer ve titreşim uygulamalarının etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	65
<b>Tablo 4.2</b>	Kısa dönem retansiyon protokolü üzerine lazer ve titreşim uygulamalarının etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	69
<b>Tablo 4.3</b>	Kademeli artan dalga boyunda lazer uygulamasının retansiyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	73
<b>Tablo 4.4</b>	Kademeli artan frekanslarda titreşim uygulamasının retansiyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	77
<b>Tablo 4.5</b>	Uzun dönem retansiyon protokolü sırasında lazer ve titreşim uygulamalarının kemik yapımı üzerine etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi. ....	80
<b>Tablo 4.6</b>	Kısa dönem retansiyon protokolü sırasında lazer ve titreşim uygulamalarının kemik yapımı üzerine etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	83
<b>Tablo 4.7</b>	Farklı retansiyon protokollerinde lazer uygulamalarının kemik yapımı üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	87
<b>Tablo 4.8</b>	Farklı retansiyon protokollerinde mekanik titreşim uygulamalarının kemik yapımı üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	91
<b>Tablo 4.9</b>	Uzun dönem retansiyon protokolü üzerine lazer ve titreşim uygulamalarının PDL genişliği üzerine etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	94
<b>Tablo 4.10</b>	Kısa dönem retansiyon protokolü üzerine lazer ve titreşim uygulamalarının PDL genişliği üzerine etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.....	94
<b>Tablo 4.11</b>	Hayvanların T0, T1 ve T2 dönemlerindeki ağırlık değişimi bulguları (gr).	96

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 3.1** Sıçanların 5'erli gruplar şekilde barındırıldığı polikarbonat kafesler. .... 37
- Şekil 3.2** Gruplara ayrılan hayvanların ayrımının sağlanması için kuyruklarının farklı renklerle boyanması sağlanmıştır..... 37
- Şekil 3.3 A)** Sıçanlarda ağız içi uygulama için özel olarak tasarlanmış ve üretilmiş olan ekartörün görünümü. **B)** Ağız içi uygulama sırasında başın konumunun ve yumuşak dokuların ekartasyonu için kullanılan özel olarak hazırlanmış ekartörün görünümü. .... 39
- Şekil 3.4.1** Deneysel modelin şematik gösterimi. **A)** Ortodontik diş hareketi eldesi için apanye dizaynı. İki kesici diş sağ ve sollarında birer oluk hazırlanarak bir bağlama teli ile sabitlenerek NiTi kapalı sarmal yaya bağlanmıştır. Yayın diğer kısmı, üzerinde oluklar hazırlanmış olan molar dişe bağlanmıştır. Bu sarmal yayın uygulayacağı kuvvet 50 gr olarak belirlenmiştir. **B)** Ortodontik diş hareketi sonrası retansiyon işlemi için apanye dizaynı. Hareket sonrası aktif apanyeler çıkarıldıktan hemen sonra molar dişler üzerine koruma için kompozit rezinden cap-spint şeklinde bir retansiyon apanyesi yapılmıştır. **C)** Retansiyon sırasında Düşük Enerjili Lazer Tedavisi (DELT) ve Düşük Genlik Yüksek Frekanslı Mekanik Titreşim (DGYFMT) uygulamalarının dizaynı. a- Lazer uygulaması, uygulama noktaları (mesial, bukkal, palatinal; her bir noktadan 3'er dakika) b- Titreşim uygulama noktası (oklüzal yüzey; tek noktadan 10 dakika)..... 41
- Şekil 3.4.2** Sıçanlarda deneysel olarak ortodontik diş hareketi oluşturulması. .... 41
- Şekil 3.5 A)** Deneysel diş hareketinin eldesi sonrası tüm apanyeler çıkarılmıştır. **B)** Retansiyon apanyesi bonding sonrası akışkan bir kompozit uygulanması ile üretilmiştir. **C)** Retansiyon için kullanılacak olan kompozit materyalinin polimerizasyonu, led ışık cihazı ile sağlanmıştır..... 42
- Şekil 3.6** Lazer uygulama prosedürünün gösterimi. (TDBL: tek dalga boyunda lazer grubu, KADBL: kademeli artan dalga boyunda lazer grubu, nm: nanometre.) ..... 43
- Şekil 3.7 A)** Lazer ışın kalibrasyonunun yapıldığı cihaz. **B)** Retansiyon döneminde yapılan lazer uygulaması diş kökünün 3 farklı yüzeyine doğru yumuşak doku kontağı sağlanarak gerçekleştirilmiştir. .... 44
- Şekil 3.8** Mekanik Titreşim uygulama prosedürünün gösterimi. (KAFMT: kademeli artan frekanslarda mekanik titreşim, Hz: titreşim birimi olan hertz) ..... 45

<b>Şekil 3.9</b> A) Değiştirilebilir düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşim uygulayan aktüatör cihazı. B) Düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşim uygulaması üst çene birinci molar dişin oklüzal yüzeyinden dişin uzun aksına dik olarak uygulanmıştır. ....	47
<b>Şekil 3.10</b> A) Mikro-BT analizi için diseksiyon ile üst çeneler kafa kaidesinden ayrılmıştır. B) GZ-PZR analizi için hareket eden üst çene birinci molar dişler dikkatlice alveolar soketten çekilerek soket ile beraber analiz edilmiştir.....	48
<b>Şekil 3.11</b> Skyscan 1272 Micro-Bilgisayarlı Tomografi cihazı. ....	49
<b>Şekil 3.12</b> A) NRecon. B) CTAn.....	50
<b>Şekil 3.13.</b> Periodontal ligament aralığı ölçümleri. (PDL-a: Mesial taraf koronaldeki PDL genişliği. PDL-b: Distal taraf koronaldeki PDL genişliği.) .....	51
<b>Şekil 3.14</b> A) Kemik ölçümleri için kökler arası bölge seçilmiştir. B) Kemik ölçümleri için kökler arası bölge seçilmiştir. C) Threshold belirlenerek ilgili alanın hacmi hesaplanmıştır. ....	52
<b>Şekil 3.15</b> Genetik analiz için kullanılan primer ve proplar.....	53
<b>Şekil 3.16</b> ACTB geninin primer ve proplarının cDNA dizisi üzerinde yerleşimleri .....	54
<b>Şekil 3.17</b> COX2 geninin primer ve proplarının cDNA dizisi üzerinde yerleşimleri ....	54
<b>Şekil 3.18</b> OPG geninin primer ve proplarının cDNA dizisi üzerinde yerleşimleri.....	54
<b>Şekil 3.19</b> RANKL geninin primer ve proplarının cDNA dizisi üzerinde yerleşimleri .....	55
<b>Şekil 3.20</b> Kullanılan Rotor-Gene Q 6plex (QIAGEN) cihazı.....	56
<b>Şekil 3.21</b> 3B model taraması için kullanılan 3Shape Trios 700, dental model tarama cihazı. ....	58
<b>Şekil 3.22</b> M1-A mesafesi ölçümünün gösterimi. ÖRN: ön referans noktası, ARN: arka referans noktası. ....	59
<b>Şekil 4.1.1</b> Retansiyon döneminde meydana gelen M1-A mesafesi değişim miktarlarının gruplara göre değerleri. ....	63
<b>Şekil 4.1.2</b> İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren Siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ekspresyon seviyesi değişkeninin gruplara göre değerleri. <b>NK1</b> : Negatif Kontrol 1, <b>NK2</b> : Negatif Kontrol 2, <b>PK1</b> : Pozitif	

Kontrol 1, <b>TDBL</b> : Tek Dalga Boyunda DELT, <b>KADBL1</b> : Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, <b>KAFMT1</b> : Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1 .....	64
<b>Şekil 4.2.1</b> Retansiyon döneminde meydana gelen M1-A mesafesi değişim miktarlarının gruplara göre değerleri.....	67
<b>Şekil 4.2.2</b> İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren COX-) ve RANKL mRNA ekspresyon seviyesi değişkenlerinin gruplara göre değerleri. <b>NK1</b> : Negatif Kontrol 1, <b>NK2</b> : Negatif Kontrol 2, <b>PK2</b> : Pozitif Kontrol 2, <b>KADBL1</b> : Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, <b>KAFMT2</b> : Kademeli Artan Frekansta Mekanik Titreşim 2.....	68
<b>Şekil 4.3.1</b> Retansiyon döneminde meydana gelen M1-A mesafesi değişim miktarlarının gruplara göre değerleri.....	71
<b>Şekil 4.3.2</b> İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren Siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ekspresyon seviyesi değişkeninin gruplara göre değerleri. <b>NK1</b> : Negatif Kontrol 1, <b>NK2</b> : Negatif Kontrol 2, <b>PK1</b> : Pozitif Kontrol 1, <b>PK2</b> : Pozitif Kontrol 2, <b>KADBL1</b> : Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, <b>KADBL2</b> : Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 2. ....	72
<b>Şekil 4.4.1</b> Retansiyon döneminde meydana gelen M1-A mesafesi değişim miktarlarının gruplara göre değerleri.....	75
<b>Şekil 4.4.2</b> İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve Nükleer faktör kappa-B'nin aktivatör reseptör ligandı (RANKL) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. <b>NK1</b> : Negatif Kontrol 1, <b>NK2</b> : Negatif Kontrol 2, <b>PK1</b> : Pozitif Kontrol 1, <b>PK2</b> : Pozitif Kontrol 2, <b>KAFMT1</b> : Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1, <b>KAFMT2</b> : Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 2.....	76
<b>Şekil 4.5</b> İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. <b>NK1</b> : Negatif Kontrol 1, <b>NK2</b> : Negatif Kontrol 2, <b>PK1</b> : Pozitif Kontrol 1, <b>TDBL</b> : Tek Dalga Boyu DELT, <b>KADBL1</b> : Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, <b>KAFMT1</b> : Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1. ....	79
<b>Şekil 4.6</b> İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N), trabeküller arası ortalama mesafe (Tb.Sp) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. <b>NK1</b> : Negatif Kontrol 1, <b>NK2</b> : Negatif Kontrol 2, <b>PK2</b> : Pozitif Kontrol 2, <b>KADBL1</b> : Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, <b>KAFMT2</b> : Kademeli Artan Frekansta Mekanik Titreşim 2.....	82



- Şekil 4.7** İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KADBL1**: Kümülatif Artan Dalga Boyunda DELT 1, **KADBL2**: Kümülatif Artan Dalga Boyunda DELT 2. .... 86
- Şekil 4.8** İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KAFMT1**: Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1, **KAFMT2**: Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 2..... 90
- Şekil 4.9** PDL-a ve PDL-b değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **TDBL**: Tek Dalga Boyu DELT, **KADBL1**: Kümülatif Artan Dalga Boyunda DDLT 1, **KAFMT1**: Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1. .... 93
- Şekil 4.10** PDL-a ve PDL-b değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KADBL1**: Kümülatif Artan Dalga Boyunda DELT 1, **KAFMT2**: Kümülatif Artan Frekansta Mekanik Titreşim 2..... 93

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodonti, dişsel ve/veya iskeletsel kaynaklı dentofasial anomalisi olan bireylerde, dişlere ve dişler üzerinden çenelere biyomekanik kuvvetler uygulanarak diş-çene-yüz yapılarının birbiri ile uyumlu ve fonksiyonlarının normal hale getirilmesi ile ilgilenen bilim dalıdır (1). Ortodontik tedavilerin amacı, ortodontik anomalilerin meydana gelmesini engellemek ve meydana gelmiş anomaliyi düzelterek iyi bir fonksiyon, fonasyon ve estetik sağlamaktır (2, 3).

Ortodontik mekaniklerin çıkarılmasından hemen sonra dişler eski konumlarına dönme eğilimi gösterirler. Dişsel düzensizliklerin tekrar geri dönmesi relaps (nüks) olarak isimlendirilir (3). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte relaps oluşumu, periodontal ve oklüzal faktörler, yumuşak doku basınçları, hayat boyu devam eden büyüme ve üçüncü molar dişlerin etkisi gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmektedir (3, 4). Ortodontik tedavi sonrası, dişlerin eski konumlarına dönerek tekrar düzensizlik oluşmasına engel olmak için pekiştirme tedavisi gerekmektedir (5, 6). Bu tedavi sırasında düzeltilmiş olan diş konumlarının çeşitli apareyler ve yöntemlerle korunması sağlanmaktadır (4). Retansiyon uygulamalarının etkinliğinin artırılması için dişler etrafındaki destek dokunun ve kemik yapının güçlendirilmesi pekiştirme tedavisinin etkinliği açısından önemlidir (7-9).

Son yıllarda yapılan retansiyon çalışmalarının konusu, bu süreci kısaltmaya ve mümkün olduğunca retansiyon apareyi kullanımını azaltmaya yöneliktir. Araştırmacılar, aktif ortodontik tedaviden sonra elde edilen diş hareketlerinin geri dönmesini (nüks-relaps) önlemek için farmakolojik ajanlar kullanmışlar ve belirli derecelerde başarı elde etmişlerdir (10-12). Bununla birlikte literatürde mekanik titreşim ve fotobiyomodülasyon ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (5, 8, 9, 13, 14). Ancak bu çalışmalarda çoğunlukla retansiyon apareyli tek bir metot çalışılmış olup, uzun

dönem ve/veya kısa dönem retansiyon apareyli örneklerde mekanik titreşim ve fotobiyomodülasyon üzerine detaylı verilere ulaşılamamıştır (5, 8, 9, 13, 14).

Bu nedenle çalışmamızda ortodontik diş hareketini takiben mekanik titreşimin ve fotobiyomodülasyon modundaki lazer uygulamasının retansiyon üzerindeki etkisini incelemek için öncelikle sıçan ortodontik relaps modeli oluşturulması ve kısa-uzun dönem retansiyon protokolleri geliştirilmesi planlanmıştır. Oluşturulan kısa dönem ve uzun dönem retansiyon protokolleri sırasında uygulanan tek doz ve kademeli artan doz düşük doz lazer uygulaması ve kademeli artan mekanik titreşim uygulamasının diş hareketinin sonlanmasını takiben dişi desteklemesi beklenen çevre dokulardaki etkisinin mikro-BT ve gen ekspresyon düzeyi analizi incelemeleriyle değerlendirilmesi ve karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Elde edilen verilerin klinik uygulanabilirlikleri üzerine yürütülecek ileri çalışmalar neticesinde ortodontik tedavilerde diş hareketi nüksünün önlenmesi veya azaltılması konusunda en etkin, konservatif, ekonomik ve klinik uygulanabilirliği en yüksek protokolü tanımlamak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ

Ortodontik diş hareketi (ODH), dişler üzerine uygulanan mekanik kuvvetlere karşı periodonsiyumda meydana gelen biyolojik cevap neticesinde alveol kemiğinde dişin bir yerden başka bir yere hareketi sonucu meydana gelir (15). Dişlerin yer değiştirmesine neden olan kuvvetler PDL, alveol kemiği ve dişetini içeren paradental dokularda remodeling ile karakterize doku değişikliklerine neden olur (3). Dişler üzerine uygulanan kuvvetler paradental dokulardaki hücrelerden, hücreler arası boşluğa nörotransmitterlerin, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, koloni stimüle edici faktörlerin ve araziidonik asit türevleri gibi metabolitlerin salınması ile PDL'de remodelling meydana gelir. Kuvvet uygulanmasıyla PDL'nin sıkıştığı bölgedeki alveolar kemik yüzeyinde rezorpsiyon faaliyetleri başlarken, gerildiği bölgedeki alveolar kemik yüzeyinde ise apozisyon faaliyetleri başlar (16-18). Böylece diş hareketi gerçekleşmiş olur. Bu şekilde gerçekleşen kemik rezorpsiyonuna direkt kemik rezorpsiyonu (frontal rezorpsiyon) adı verilir (1). Diş üzerine uygulanan kuvvet PDL kan akımını durduracak düzeyde ise steril bir nekroz yapısı oluşur. Nekroz oluşması durumunda hücresel faaliyetler durur ve hyalinizasyon adı da verilen histolojik camsal bir görüntü oluşur. Bu alandaki hücresel faaliyetlerin durması nedeniyle nekroz oluşumundan etkilenmeyen sağlıklı hücreler bu bölgeye göç etmeye başlarlar. Belli bir bekleme aşamasından sonra, komşu kemik iliğindeki kök hücrelerden farklılaşan osteoklastlar nekrotik bir yapıya dönüşmüş olan bu hyalinizasyon bölgesini rezorbe etmeye başlarlar. Dolaylı olarak meydana gelen bu rezorpsiyonu şekline ise indirekt rezorpsiyon adı verilir (1). Dişin hareket ettirilmesi için uygulanan kuvvetin büyüklüğü oldukça önemlidir. Bu nedenle ortodontik kuvvetler hafif ve ağır ortodontik kuvvetler olarak ikiye ayrılabilir. Bunlardan hafif kuvvetlerin doku dostu ve fizyolojik boyutlarda olduğu düşünülmektedir. Diş hareketi için gereken optimum kuvvetin 'dokuya kapiller kan damarı basıncı boyutunda uygulanan kuvvet' olduğu kabul edilmiştir (19). Bu nedenle

dental ve paradental dokularda en az düzeyde hasar meydana getirerek en fazla diş hareketi elde edilmesini sağlayan kuvvet optimum kuvvettir (17).

Optimum kuvvetten daha düşük miktarlardaki kuvvetler diş hareketi için gerekli olan dokusal değişiklikleri meydana getiremezken daha yüksek miktarlardaki şiddetli kuvvetler dokuda nekroz meydana getirerek alveolar kemiğin frontal rezorpsiyonunun engellerler (19). Ortodontik kuvvetler PDL’de eşit olarak dağılmamakta ve belirli bölgelerde (hareket yönünün tersi kök ucu bölgesi ve hareket yönü servikal bölge) yoğunlaşmaktadır (20). Ancak ortodontik apareylerle uygulanan kuvvet hafif olsa da dokularda bir miktar travma meydana getirdiği de kabul edilmektedir (21). Bu nedenle hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın diş ve köküne uygulanan kuvvetin büyüklüğünü ve dağılımını tam olarak belirlemek mümkün değildir.

## **2.2. ORTODONTİK TEDAVİ SONRASI GÖRÜLEN RELAPS**

Diş pozisyonunun stabilitesi, diş eksi eden kuvvetlerin dengesi ile belirlenir (22). Diş hareketinin elde edilmesi için çeşitli mekanik uygulamalarla diş üzerinde bilinçli bir kuvvet oluşturulur. Bu kuvvetlerin, her bir dişin çevresinde doğal olarak var olan dengeleyici yapıların oluşturduğu kuvvetlere (çiğneme kuvvetleri, dil, dudak ve yanaklar gibi etraftaki yumuşak dokulardan gelen kuvvetler ve hatta dudak emme ve dil itimi dahil olmak üzere parafonksiyonel alışkanlıkların yarattığı kuvvetler) üstün gelmesi ile diş hareketi sağlanır. Ancak bu ortodontik kuvvetlerin kaldırılmasından sonra doğal olarak var olan dengeleyici kuvvetler ön plana çıkar ve bu kuvvetler; ortodontik diş hareketi sonrası sağlanan yeni oklüzyonda dengede olmazlar ise, relaps olarak yorumlanan diş hareketine neden olabilirler (23-26).

### **2.2.1. Ortodontik Tedavi Sonrası Görülen Relapsın Nedenleri**

#### **2.2.1.1. Periodontal ve Gingival Dokulardan Kaynaklanan Kuvvetler**

Ortodontik diş hareketi sırasında PDL genişliğinde değişiklik meydana gelir. Dişin hareketi ettiği yöndeki PDL genişliği daralırken, diğer yöndeki PDL genişliği artar (3). Dişin hareket ettiği yöndeki kemikte rezorpsiyon meydana gelirken, hareketin tersi yöndeki kemikte ise apozisyon meydana gelir (27). Bu yapılar ile birlikte diş çevreleyen bağ dokusu ve epitelde de değişiklikler olduğu görülür. Tüm bu dokuların

remodelling ve re-organizasyon yetenekleri birbirlerinin ve diş hareketinin hızı ile uyumlu değildir. Bu dokulardaki remodelling süreçleri diş hareketi tamamlanıp ortodontik kuvvetler kaldırıldıktan sonra da devam eder (27). Ortodontik kuvvet mekanikleri çıkarıldıktan sonra da dişlerde devam eden hafif miktardaki hareketliliğin ana sebebi de diş çevreleyen dokularda remodeling süreçlerinin devam etmesidir. İşte bu dönemde ortodontik tedavinin stabilitesinin sağlanması ve olası bir relapsın engellenmesi için pekiştirme tedavisi uygulanmalıdır (27). PDL'nin yeniden şekillenmesi 3-4 ay gibi bir sürede tamamlanırken, gingival liflerin yeniden şekillenmesinin tamamlanması yaklaşık 4-6 ay sürmektedir (5, 24). Suprakrestal elastik liflerin ise yeniden şekillenmesinin tamamlanması çok daha uzun bir zaman almakta ve aşırı rotasyon düzeltildiği durumlarda bu liflerin kesilmesi önerilmektedir (5).

#### **2.2.1.2. Orofasial Yumuşak Dokulardan Kaynaklanan Kuvvetler**

Dişlerin denge pozisyonunda kalmasını sağlayan çeşitli faktörler tartışılmış ve çiğneme kasları, dudaklar ve dil arasındaki ilişkinin önemi vurgulanmıştır (28, 29). Çiğneme kasları dental ark yapısının bozulmasını engeller ve bu konuda yapılan çalışmalar kas sistemi dengesi ve uyumunun dental ark ilişkisini koruduğunu göstermiştir (28-30). Yanak ve dudak gibi orofasial kaslar ile dil ve yutkunma kaslarının fonksiyonları sırasında oluşan kuvvetler dişlerde hareket meydana getirebilecek düzeyde olsa da bu kuvvetlerin uygulanma süresi ark formunu değiştirmek için yeterli değildir (31-36). Ancak yine de ortodontik tedavinin çevre yumuşak dokular tarafından belirlenen limitler dâhilinde yapılması, relaps oluşmaması açısından önemlidir (37). Ortodontik tedavi sonrası elde edilen yeni diş pozisyonlarının ve tedavinin stabilitesinin sağlanmasında, çevre yumuşak dokuların istirahat halinde oluşturdukları kuvvetlerin etkisinin önemli olduğu unutulmamalıdır (34).

#### **2.2.1.3. Oklüzal Faktörler ve Oklüzal Kuvvetler**

Edward H. Angle, 20 yy. başında oklüzal faktörlerin tedavi sonrasında stabilite üzerinde önemli bir faktör olduğunu belirtmiştir (38). Dengeli oklüzyon ve iyi bir interdijitasyon sağlandığında pekiştirme aygıtına dahi ihtiyaç duyulmayabilir (39, 40). Çünkü iyi interdijitasyon ve sınıf I molar-kanin ilişkisinin sağlanması stabiliteyi olumlu yönde

etkilemektedir (41, 42). Yapılan çalışmalarda fonksiyonel hareketler sırasında meydana gelen oklüzal kuvvetler ile dental çapraşıklık oluşması arasındaki korelasyonun pozitif yönlü olduğunu belirtilmiştir (43, 44). Bu nedenlerle yapılan ortodontik tedavi, karmaşık çiğneme fonksiyonlarının istenmeyen diş hareketlerine neden olmaması için fonksiyonel ve statik oklüzyonun gnatolojik kurallarına uygun olarak sonlandırılmalıdır (45, 46).

#### **2.2.1.4. Tedavi Sonrası Yüz Büyüme ve Gelişimi**

Büyüme miktarı; büyüme dönemlerine göre değişiklik göstermekle birlikte yüzün büyümesi ergenlik döneminde hızlı bir şekilde meydana gelirken, erişkin dönemde hızlı olmasa da devam etmektedir (47-49). Bu sebeple her ne kadar mükemmel bir ortodontik tedavi yapılmış olsa da ortodontik tedavi sonrasında da devam eden büyüme ve gelişim nedeniyle iskeletsel ve dental yapıda tam bir stabiliteden bahsedilememektedir (50). Ancak, tedavi sonrasında da devam eden büyüme ve gelişimden kaynaklanan değişiklikler ortodontik tedavi ile iyi bir interdijitasyon elde edilmesi sonucu dentoalveolar düzeyde karşılanabilmektedir (48, 50-53).

#### **2.2.1.5. Ark Formunun Değiştirilmesi**

Ortodontik tedavi ile dental ark formu değiştirildiği zaman, dental ark tedavi öncesi formuna dönme eğilimi göstermektedir (54-56). Ortodontik ark formunun değiştirilmemesi için en iyi rehber tedavi öncesindeki ark formudur (54, 56). Transversal olarak kanin dişler ve birinci molar dişler arası genişliğin artırıldığı durumlarda relaps eğiliminin yüksek olduğu bildirilmiştir (54, 57). Alt kanin dişler arası genişliğin artırıldığı olguların yaklaşık %70'inde alt anterior bölgede çapraşıklık şeklinde relaps olduğu gözlenmiştir (57). Bu nedenle ortodontik tedavi boyunca ark formunun korunması gerektiği kabul edilmektedir (55-58). Ancak sınıf II bölüm 2 anomalilerin dahil olduğu artmış overbite (59), hızlı üst çene genişletmesi gerektiren çapraz kapanış (60, 61), linguale doğru sürmüş alt kanin dişler (55) varlığında alveolar kemik sınırları içerisinde ark formu değiştirilebilir. Bu olgular dışında tedavi sonrası relaps oluşmaması için tedavi öncesi var olan ark formunun korunması son derece önemlidir (55).

### **2.2.1.6. Gelişmekte Olan Üçüncü Azı Büyük Dişleri**

Uzun dönemde meydana gelen alt kesici dişlerin çapraşıklığında düşünülen önemli faktörlerden biri de posterior bölgede kendisine yer bulmaya çalışırken anterior bölgede yer darlığına neden olabilen üçüncü büyük azı dişlerin etkisidir (62-64). Bazı araştırmacılar ise genellikle gömülü kalması veya erken dönemde çekilmesi, konjenital eksikliğin sık görülmesi ve mandibular büyüme ve dental ark uzunluğu değişimi ile bir ilişkisinin olmaması gibi nedenlerle üçüncü büyük azı dişlerinin çapraşıklığa neden olmadığını savunmaktadır (65-69). Bu iki karşı görüş birlikte değerlendirildiğinde üçüncü büyük azı dişleri ile geç dönem alt kesici diş çapraşıklığı arasındaki ilişkinin zayıf olduğu düşünülmektedir (14).

### **2.2.1.7. Alt Keser Boyutları**

Alt kesici diş bölgesinde stabilitenin artırılması için alt kesici dişlerin mesiodistal genişliklerinin dişler arasında belirli bir oran sağlanacak şekilde azaltılması gerektiği bildirilmiştir (70, 71). Ayrıca dişlerin mezial ve distal konturlarının nokta şeklinde olan temas alanları düz yüzey olacak şekilde değiştirildiğinde stabilitenin arttığı gösterilmiştir (72, 73). Bununla birlikte alt kesici diş bölgesinde oluşan ve ileride oluşması beklenen çapraşıklık etiolojisinde diş şeklinin etkisinin belirgin şekilde az olduğu bildiren çalışmalar da mevcuttur. (74, 75).

### **2.2.1.8. Başlangıçtaki Maloklüzyonun Tipi**

Ortodontik tedavi ile sıralanan ve seviyelenen dişler başlangıç maloklüzyon paternlerine dönme eğilimindedir (1, 76). Tedavi öncesi var olan maloklüzyonun tipi, ortodontik tedavi sonrası relapsı etkilemektedir (77). Artmış overbite olgularında ortodontik tedavi sonrası relapsın ilk iki yıl içinde gerçekleştiği ve bu sırada interkanin genişliğin korunması ile stabilitenin artırıldığı bildirilmiştir (1, 78). Kapanışın ne kadar azaltıldığına bağlı olarak değişmek ile birlikte overbite tedavisi ile sağlanan düzeltmenin yaklaşık %30-50'si korunabilmektedir (79, 80). Openbite olgularında, kapanışın düzeltilmesinden sonra olguların %30 kadarında relaps gözlenebilmektedir (1, 49, 81). Rotasyonlu dişlerin düzeltimi sonrası relaps görülmesi muhtemeldir ve bu nedenle rotasyon olgularının tedavilerinde aşırı düzeltme (overcorrection) yapılması



önerilmektedir (3, 24, 82). Tüm maloklüzyonlar arasında cerrahi bir düzeltim yapılmadığı sürece en fazla relaps görülme oranı openbite'a eşlik eden sınıf III maloklüzyonlardır (1).

## **2.3. PEKİŞTİRME DÖNEMİ**

### **2.3.1. Pekiştirmenin Tanımı**

Aktif ortodontik tedavi sonrası elde edilen ideal ve fonksiyonel diş konumlarının uzun vadede korunabilmesi için yeni konumlarında tutulması amacıyla aktif tedavi sonrası devam eden tedavi “pekiştirme tedavisi” olarak tanımlanır (3, 83, 84). Pekiştirme tedavisinde, periodontal ve gingival dokunun tekrar organize olması için gereken zamanı sağlamak, sonraki dönemde büyüme ve gelişim ile ortaya çıkabilecek değişiklikleri azaltmak, stomatognatik sistemin nöromusküler düzeyde adaptasyonuna izin vermek için mevcut dentoalveolar yapının tamamen pasif (kuvvet uygulamayan) çeşitli apareyler ile stabilize edilmesi (retansiyon yapılması) önerilmektedir (3, 14, 22).

### **2.3.2. Pekiştirmenin Amacı**

Elde edilen tedavi etkilerinin stabil tutulmasının iki nedeni vardır (3, 28, 29): Birincisi, diş hareketi mekanizması, hareket yönünde kemik duvarında rezorpsiyonu, tersi yöndeki kemik duvarında ise apozisyon olması şeklindedir. Yeni yapılan bu kemiğin organik yapısı fazla, inorganik yapısı daha az ve bu nedenle kemik yapısı olgun kemiğe göre daha zayıftır. Ayrıca bu mekanizma ve uygulanan kuvvet nedeniyle PDL yapısı değişikliğe uğramıştır. Bu nedenlerle tedavi sonunda dişler normal halinden daha hareketli bir durumdadır. Tedavinin pekiştirme döneminde retansiyon sağlanarak yeni oluşan kemikteki inorganik yapının artması (kemik yoğunluğu artışı) ve periodontal ligament liflerinin yeniden organizasyonuna izin verilerek dişlerin fizyolojik hareketlilik sınırında sabit kalması sağlanacaktır.

İkinci olarak; aktif ortodontik tedavi ile birlikte diş kavisleri, alveol ve çene kemiklerini içeriden ve dışarıdan etkileyen yumuşak dokular, yeni duruma adapte olarak değişim göstermelidir. İşte bu uyum sağlanana kadar yeterli zaman tanınmalı ve bir pekiştirme tedavisi uygulanmalıdır. Aksi halde relaps olması kaçınılmazdır (3).

### 2.3.3. Pekiştirmenin Tarihçesi

Bilgi birikimi arttıkça, retansiyon felsefesi yıllar içinde değişmiştir (85, 86). Yirminci yüzyılın başlarında retansiyon, dişlerin yerinde sabit olduğuna inanılana kadar olduğu pozisyonda tutulmasından ibaret iken bu stabilite felsefesi, Dr. Angle'ın Huning vakasında anterior dişlerin retansiyon sırasında ve sonrasında aksial inklınasyonun değişebileceğini gösterdiğinde değişmiştir. Bu durum, bireylerin çocukluktan yetişkinliğe büyümelerini tamamlarken dişlerin aksial eğimlerinin değiştiği gerçeğinin başlangıcı olmuştur. 1920-1930 yılları arasında ortodontik tedavi ve retansiyon felsefesi, hastanın ilk muayenesinin başlangıcından itibaren erişkinliğe ulaşana kadar tüm dönemlerde çocuğun oklüzyonunun devamlılığının sağlanması anlamına gelmekteyken (85), 1930'da Dr. Noyes, "sadece ihtiyaç duyulan durumlarda mekanik stimülasyon amacıyla aparey kullanılması ve sonrasında apareylerin çıkarılarak ve daha fazla tedavi - gerekli olmayana kadar- büyümenin engellenmeden devam etmesine izin verilmesi" gerektiğini söylemiştir (85). 1943 yılında Orijinal büyüme modelinin baskınlığına inanan Fischer, "Vücudun herhangi bir bölümünün düzenli bir şekilde büyümesine herhangi bir nedenle müdahale edilirse, ilgili bölümlerin yapılan değişikliği telafi etme eğiliminde olduğunu" belirtmiş ve çalışmalarında retansiyonun önemi üzerinde durmuştur. Fischer'e göre tedavi sonrası elde edilen dentisyon şekli dentofasial büyümenin aktif olduğu dönemde ve majör büyüme durana kadar korunmalı ve sürdürülmelidir (86). Tweed, 100 çekimli ve 100 çekimli olmayan vakasından oluşan retrospektif bir çalışmada (tedavi sonrası 25 yıl) retansiyonun önemini değerlendirmiştir. Bu çalışmanın bulguları doğrultusunda çekimli vakaların çekimsiz vakalara göre daha başarılı olduğunu bildirmiş ve "anormal kas fonksiyonunun relapsta ana etken olduğunu" görüşünü benimsemiştir (86). 1984 yılında Little ve Riedel, 450 vakadan oluşan 10 yıllık bir post-retansiyon relaps çalışmasında vakaların % 66'sında (özellikle mandibular alt kesici dişlerde) relaps meydana geldiğini bildirmiştir (86).

Bütün bu gelişmeler takip edildiğinde pekiştirme döneminde uygulanan retansiyonun ortodontik tedavinin vazgeçilmez bir parçası olduğu, ortodontik tedavi sürecinin başında ele alınması gerektiği ve retansiyon uygulanmadığı takdirde tam olarak başarılı bir tedavi elde edilemeyeceği görüşü kabul görmektedir (84, 86).

### 2.3.4. Pekiştirme Aygıtları

Ortodontik tedavi sonrası retansiyonun sağlanması için pekiştirme döneminde hareketli ve/veya sabit ve aktif ve/veya pasif çeşitli pekiştirme apareyleri kullanılmaktadır (1, 87). Pekiştirme apareyi olarak ilk kullanılan apareyler Dr. Angle'ın tarafından kullanılan sabit bantlı apareylerdir (38). Sonrasında hastaların takıp çıkarabildiği hareketli (hawley pekiştirme apareyleri, vakum ile oluşturulan essix plaklar vb.) apareyler kullanılmaya başlanmıştır (88). Hareketli apareyler hastalar tarafından takıp çıkarılabilir ve hekimler tarafından belirlenen farklı sürelerde (tüm gün, yarım gün, iki günde bir vb.) kullanılabilir (87). Ancak günümüz ortodonti uygulamalarında genellikle sabit pekiştirme apareylerinin kullanımı tercih edilmektedir (89, 90).

Vakumla oluşturulan pekiştirme apareyleri (VFR) ortodontik mekaniklerin çıkarıldığı gün hazırlanabilir ve böylece hastanın aynı gün içerisinde apareyi kullanmaya başlaması sağlanır. VFR'ler estetik olması yönünden hastalar tarafından daha rahat bir şekilde kullanılmakta ve daha kolay kabul görebilmektedir. Retansiyon sürecinde dişlerin erüpsiyon riskini azaltmak amacıyla posteriorda molar dişler de dâhil olmak üzere apareyin tüm oklüzal yüzeyleri kapatması tavsiye edilmektedir. VFR'ler gerekli durumlarda minör olarak aktif diş hareketleri elde etmek için modifiye edilebilirler ve hipodonti vakalarında içerisine protetik dişler dâhil edilerek kullanılabilirler. VFR'ler oldukça hassas apareylerdir ve yemek yerken kullanılmaları durumunda kırılabilir ve kolaylıkla zarar görebilirler. Bu nedenle VFR'lerin yemek sırasında kullanılmaması önerilmektedir. Bu apareyler, günümüzde pekiştirme amacıyla ortodontistler tarafından en sık kullanılan apareylerdir (87).

Labial bir bar içeren pekiştirme apareyleri (Hawley apareyleri) retansiyon sırasında posterior oklüzal yerleşmeyi kolaylaştırmaktadır (87, 88). Bununla birlikte labial bar gerektiğinde basit aktif diş hareketlerini gerçekleştirmek için modifiye edilebilir, aynı zamanda düzeltilen derin kapanış vakalarında retansiyona yardımcı olmak amacıyla apareye ön ısırma düzlemi dahil edilebilir. Hawley apareyleri VFR'lerin aksine oldukça dayanıklıdır ve yemek yerken de kullanılabilirler (87).

Diastema vakalarında boşlukların kapatıldığı, alt dental arkın labial segmentinde belirgin değişikliklerin yapıldığı, şiddetli rotasyonlu dişlerin düzeltilerek dental arka dahil edildiği, periodontal desteği yetersiz olan dişlerin düzeltildiği, yetersiz dudak desteğinin olduğu artmış overjetin düzeltildiği vakalarda yeterli estetik bir sonuç elde

edilse bile sabit pekiştirme apareylerinin kullanılması önerilmektedir (87). Sabit pekiştirme apareylerinin çeşitli modifikasyonları vardır (87). Maksiller ve mandibular kanin-kanin arası dişlere yapıştırılan çok sarımlı tel ve sadece kanin dişlerine yapıştırılan kumlanmış yuvarlak paslanmaz çelik tel en yaygın kullanılanlarıdır. Sabit pekiştirme aygıtları sağlamdır ve hastanın kooperasyonuna ilişkin ihtiyacı oldukça azaltırlar (91). Uygulanan telin aşınma direncini arttırmak için doldurucu içeriği yüksek bir kompozit ile yapıştırılmaları tercih edilmektedir (87).

### 2.3.5. Pekiştirmenin Süresi

Aktif ortodontik tedavi sonrası uygulanan pekiştirme tedavisi büyüme ve gelişim tamamlanıncaya kadar devam etmelidir (3). Bu konudaki genel prensip aktif ortodontik tedavi süresi ne kadar kısa ise aksine pekiştirme tedavisinin süresi uzun olmalıdır şeklindedir. Altı aylık kısa süreli retansiyon sürecinde hareketli pekiştirme apareyleri ilk üç aylık dönemde tam gün, sonraki üç aylık dönemde sadece geceleri kullanılmalıdır (92). 1-5 yıl süren orta süreli retansiyon sürecinde tedavi öncesi maloklüzyon tipi ve şiddetine bağlı olarak çoğunlukla hareketli fonksiyonel bir aparey ya da sabit bir pekiştirme apareyi kullanılmalıdır (1, 93). Hareketli retansiyon apareylerinin dental ark içi relapsın azaltılmasında ve modifiye edilerek büyüme ve gelişimden kaynaklanan değişimlerin engellenmesi gereken vakalarda kullanılması önerilmektedir (94). Sürekli retansiyon süreci ise, protetik bir restorasyonun pekiştirme apareyi olarak kullanıldığı dudak-damak yarığı vakalarında, polidiastema vakalarında, alt çene kanin dişler arası genişliğin arttırıldığı vakalarda ve rotasyonlu dişlerin düzeltildiği vakalarda uygulanmalıdır (1, 3, 84).

Ortodontik tedavi sonrası hangi pekiştirme şeklinin ve süresinin ne kadar olması gerektiğine dair net bir bilgi bulunmamaktadır (26). Pekiştirme tedavisi planlanırken, hastaya özel değerlendirme yapılmalı, ileride devam edebilecek büyüme ve gelişim düşünülerek karar verilmeli ve hasta konu ile ilgili bilgilendirilmelidir (95).

### 2.3.6. Pekiştirme Süresinin ve Relaps Oranının Azaltılması

1999 yılında Kim tarafından sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada ortodontik diş hareketi sonrası relaps döneminde osteoklast aktivitesinin azaltılması için damar içi bifosfonat uygulaması yapılmıştır (96). Bu uygulama sonucunda yapılan elektromikroskopik analiz, osteoklastların damar yapılarına yakın bölgelerde sayılarının arttığını, alveol kemik yüzeyinde ise sayılarının azaldığını ve aynı zamanda osteoklastların hücresel uzantılarının da azaldığını göstermiştir. Elde edilen bu sonuçlar bifosfonat uygulamasının relapsı azalttığını şeklinde yorumlanmıştır.

2004 yılında sıçanların kullanıldığı bir çalışma da üst çene birinci molar dişlere kuvvet uygulanarak ortodontik hareket elde edildikten sonra retansiyon uygulanmıştır (97). Bu retansiyon döneminde üç günde bir olacak şekilde vitamin-D lokal olarak hareket bölgesinin palatal mukozasına uygulanmış ve bölgedeki kemik yapısının değişimi incelenmiştir. Yapılan histomorfometrik inceleme ile tedavi uygulanan grupta birinci molar dişin kökleri arasındaki bölgede kemik yapısında apozisyonel değişiklikler olduğu saptanmıştır. Sonuçta, ortodontik tedavinin pekiştirme döneminde vitamin-D uygulamasının dişlerin etrafında yer alan alveol kemiğin yeniden düzenlenmesi üzerine pozitif etki yapabileceği bildirilmiştir.

2010 yılında Park ve arkadaşlarının köpekler ile yaptıkları çalışmada alt çene lateral kesici dişlere rotasyonel kuvvetler uygulaması sonrasında lazer destekli suprakrestal fiberotomi ve düşük enerjili lazer tedavisi (DELTA) uygulamışlardır (98). Bu çalışmanın sonucunda lazer destekli suprakrestal fiberotomi uygulamasının rotasyonel hareketler sonrası relapsı azalttığı ancak pekiştirme apareyi uygulanmadan yapılan DELTA uygulamasının ise relaps oranını arttırdığı bildirilmiştir.

2010 yılında Erdem tarafından yapılan çalışmada 20 adet sıçanın üst çene sağ birinci ve ikinci molar dişleri arasına elastik yerleştirilerek diş hareketi elde edilmiş ve sonrasında bir gruba osteoprotegerin (OPG) ve diğer gruba serum fizyolojik uygulaması yapmıştır (7). Çalışma sonucunda yapılan histomorfometrik ve histopatolojik incelemelerde diş kökleri arasındaki kemik hacminde, yeni kemikleşme alanlarında ve damarlanma da artış olduğu bildirilmiştir.

2010 yılında Han ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortodontik diş hareketi sonrası relaps döneminde simvastatin uygulaması yapılmış ve relaps ile PDL re-organizasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir (11). Deney gruplarındaki relaps

miktarları ve yüzdeleri kontrol gruplarındakilere oranla daha az bulunmuştur. Uygulama ile OPG üretimi artarken nükleer faktör kappa-B'nin aktivatör reseptör ligandı (RANKL) üretiminin azalması sonucunda alveolar kemik formasyonu artmıştır. Ayrıca PDL re-organizasyonunun stimüle olduğu bildirilmiştir.

2011 yılında Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da ise sıçanların üst çene kesici dişleri arasında elastik yerleştirilerek diş hareketi sağlanmış ve splint-tipi bir aparey ile retansiyon protokolü uygulanmıştır (13). Bu retansiyon sürecinde deney gruplarına 70 mW çıkış gücünde 780 nm dalga boyunda diyot lazer ile DELT yapılmış ve gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu analizi ile değerlendirilmiştir. Uygulama ile matris-metalloproteinaz aktivitesini artırarak doku rezorpsiyonuna neden olan endojen doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) aktivitesi azalmış, kollajen yapımına neden olan immünreaktivitesi artmıştır. Ayrıca DELT uygulaması ile hücrelerin sayısında artış görülmüştür.

Franzen ve arkadaşlarının 2015 yılındaki çalışmasında ortodontik diş hareketi sonrasında relaps döneminde DELT uygulaması (75 mW çıkış gücü, 810 nm dalga boyu ve 17 saniye uygulama ile ortalama 23 j/cm<sup>2</sup> enerji yoğunluğu) yapılan sıçanlar 1, 3, 5, 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye edilerek radyografik ve histolojik değerlendirme yapılmıştır (99). Yapılan değerlendirmeler sonucunda DELT uygulamasının ortodontik kuvvetin kaldırılmasında hemen sonra uygulanması ile osteoklast sayısında azalmaya ve osteoklast dağılımında gecikmeye neden olarak relaps oranını azaltabileceği bildirilmiştir.

2015 yılında Yadav ve arkadaşlarının fareler üzerinde yürüttüğü çalışmasında üst çene birinci molar diş kuvvet uygulanarak diş hareketi elde edilmiş ve relaps döneminde 30 Hz'lik düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşim uygulanmıştır (8). Yapılan histomorfometrik ve mikro-BT analizi sonucunda mekanik titreşim uygulamasının kuvvet uygulanan diş etrafındaki PDL'nin re-organizasyonunu arttırdığını, osteoklast hücre sayısını azalttığını ve dişi çevreleyen alveol kemiğindeki doku yoğunluğu arttırdığını bildirmiştir.

Ortodontik diş hareketinin eldesi sırasında ve sonrasında meydana gelebilen relaps döneminde diş hareketinin oluşumunda rol alan inflamatuvar süreçler etkindir. Non-steroidal anti-inflamatuvar ağrı kesici grubu farmakolojik ajanlar bu süreçleri inhibe ederek diş hareketine sebep olan inflamatuvar sürecin meydana gelmesini önlemektedir

(15). 2017 yılında yapılan Liu ve arkadaşlarının çalışmasında sıçanların üst çene birinci molar dişleri ile kesici dişleri arasına 50 gr kuvvet uygulayan nikel-titanyum kapanan yaylar yerleştirilerek diş hareketi elde edilmiş ve sonrasındaki relaps döneminde aspirin uygulaması yapılmıştır (12). Aspirin uygulaması ile relaps oranı azalmıştır. Bu relaps oranındaki azalma CD4+T lenfosit ve Tip 1 Yardımcı-T hücrelerinin aktivitesinin baskılanması sonucu TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin azalması ile meydana gelmiştir.

## 2.4. KEMİK DOKUSU

### 2.4.1. Kemik Dokusunun Özellikleri

Kemik dokusu, hücrelerden ve hücrelerarası maddeden oluşan, yüksek seviyede damar ve sinir ağı içeren, vücut iskelet sisteminin temelini oluşturan mineralize bir bağ dokusudur (100). Kemik dokusu, kimyasal olarak %71 oranında inorganik (kalsiyum-fosfat ve kalsiyum-hidroksiapatit), %20,5 oranında organik (%18,5 oranında kollajen, %0,25 oranında glikozaminoglikanlar ve %1,75 oranında protein) ve %8,5 oranında sudan oluşmaktadır (100, 101). Vücuda şekil ve sağlamlık kazandırmak, çevre dokuları korumak, hareket yeteneği sağlamak ve mineral metabolizmasında kalsiyum ve fosfat döngüsüne aktif olarak katılmak bir bağ dokusu olan kemik dokunun temel işlevleridir (101).

Kemik kütlelerinde yaklaşık olarak %65 oranında yer kaplayan mineral yapı temel olarak kalsiyum, fosfat ve karbonat içeren hidroksiapatit kristallerinden ve daha az oranda magnezyum, sodyum, potasyum, mangan ve flor elementlerinden oluşur (100). Bunlardan kalsiyum hidroksiapatit kristalleri uzun yassı plakalar şeklinde olup yaklaşık 400 Å (Angström) uzunlukta, 10-30 Å kalınlıkta ve 100 Å genişliğindedir.

Organik matris yapısını temel olarak proteinler oluşturur (100). Ekstrasellüler matris, yapısındaki proteinler sayesinde hücreler arası farklılaşmada ve kemik remodelinginin düzenlenmesinde rol oynamasının yanı sıra kalsiyum ve fosfor için potansiyel bir depo görevi de görmektedir (102). Kemik dokusundaki protein yapısı %90 oranında kollajenden oluşmaktadır. Bu kollajenin ise yaklaşık %95'i Tip I kollajen, yaklaşık %5'i Tip V kollajenden oluşmaktadır. Bunların dışında kemiğin organik matris yapısında az miktarda Tip III kollajen (Sharpey lifleri ile ilişkili olarak) ve Tip XII kollajen (mekanik stress altında iken oluşan) de bulunmaktadır (100). Organik matrisin kollajen harici

kalan protein yapısını da proteoglikanlar, gama-karboksiglutamik asit içeren proteinler, glikoproteinler, plazma kaynaklı proteinler ve büyüme faktörleri meydana getirir (100).

Olgun bir kemik histolojik olarak kortikal kemik ve trabeküler kemik olmak üzere iki tipe ayrılır (101). Kortikal kemik, vücut toplam kemik yapısının yaklaşık %75'ini oluştururken, trabeküler kemik yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Kortikal kemik yoğun ve düzenli bir yapı gösterir. Bu kemik tipi uzun kemiklerin gövdesinde ve düz kemiklerin yüzeyinde bulunur. Kortikal kemik yapısında 'Havers Kanal Sistemi' olarak isimlendirilen merkezi kanallar etrafında, iç içe geçmiş kemik matris lamelleri bulunur. Bu lameller üzerinde yer alan ve 'laküna' adı verilen küçük boşlukların içerisinde ise osteosit hücreleri bulunur (101). Kortikal kemik, trabeküler kemiğe oranla daha yavaş bir yenilenme hızına sahiptir (103).

Trabeküler kemik, kortikal kemik ile karşılaştırıldığında daha yumuşak, düzensiz ve elastik bir yapıdan oluşmaktadır (100). Uzun kemiklerin uç kısımlarında, düz kemiklerin ve vertebraların iç kısımlarında bulunur. Bu kemiğin iç yapısı birbirleriyle bağlantılı trabeküllerden oluşur. Kemik yapıya gelen stres nedeniyle meydana gelen stres çizgileri boyunca uzanan trabeküllerin devamlılığı, kemik yapısının gücünü arttırmaktadır (101). Trabeküler kemiğin beslenmesi ekstraselüler sıvıdan difüzyon yoluyla gerçekleşir (101).

Genel olarak, her kemiğin iç kısmında bulunan trabeküler kemiği saran kortikal kemikten oluşan bir dış katman vardır. Kortikal kemiğin dış kısmı da bu kemiği tamamen saran 'periost' adı verilen bir zar yapısı ile kaplıdır. Bu zar yapısı, dış kısımda fibröz, iç kısımda ise osteojenik potansiyeli olan iki kısımdan oluşur. Kortikal kemiğin iç yüzeyi ise 'endosteum' adı verilen başka bir zar yapısı ile kaplıdır. Hem periost hem de endosteum yapısında osteoblast ve osteoklast adı verilen kemik hücreleri ve bu hücrelerin öncülleri bulunmaktadır. Bu hücreler, birbirleriyle uyumlu bir şekilde fonksiyon görerek, kemik apozisyon ve rezorpsiyonunu sağlarlar ve bu yolla remodeling, büyüme ve tamir fonksiyonlarını gerçekleştirirler (101).

#### **2.4.2. Kemiğin Gerilme ve Sıkışma Direnci**

Kemiğin organik yapısını oluşturan kollajen liflerinin gerilme direnci kasları kemiklere bağlayan bağ dokusu yapısı olan tendonlara benzerdir (104). Kompakt kemiğin her bir kollajen lifi, uzunluğu boyunca her 640 Å'de tekrarlayan periyodik bölümlerden oluşur;



hidroksiapatit kristalleri fibrillerin her bir bölümüne bitişik olarak uzanır ve sıkıca bağlanır. Bu yakın bağlanma, kemiğin “kolaylıkla kırılmasını” önlemektedir. Ek olarak, bitişik kollajen liflerinin bölümleri birbirleriyle örtüşür ve hidroksiapatit kristallerinin bir tuğla duvarında birbirine kilitlenmiş tuğlalar gibi üst üste sıralanmasına neden olur (104). Kemiğin kollajen lifleri, tendonlardaki gibi yüksek gerilme dayanımına sahipken, kalsiyum tuzları ise fiziksel özellik olarak taş bir yapıya benzer şekilde yüksek sıkıştırma dayanımına sahiptir ve %2,5 oranında esneme gösterebilmektedir. Bu özelliklerle birlikte kollajen lifleri ve hidroksiapatit kristalleri arasındaki bağlanma derecesi hem aşırı gerilme hem de aşırı sıkıştırma mukavemetine sahip bir yapı oluşmasını sağlamaktadır. Kemiğe bir kuvvet iletilmesi sonrası meydana gelen bu sıkışma ve gerilme bölgelerinde ise apozisyon ve rezorpsiyon mekanizmaları devreye girmektedir (104).

### **2.4.3. Kemik Hücreleri**

Temelde üç hücre tipi kemik dokusuyla ilişkilidir: osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar (105).

#### **2.4.3.1. Osteoblastlar**

Kemik oluşumundan sorumlu olan hücreler osteoblastlardır (100). Bu hücreler, kemik iliğinin mezenkimal kök hücrelerinden, endosteum, periost ve perivasküler perisit hücrelerinden köken alırlar (106). Osteoblastlar hücreler arası matrise doğru uzanan hücresel uzantılara sahiptirler ve bu uzantılar yoluyla diğer osteoblastlar ve osteosit hücreleri ile iletişim kurarlar (100). Osteoblastların aktivitesi, hücre membranlarında bulunan çeşitli büyüme faktörlerinin reseptörleri tarafından otokrin ve parakrin olarak düzenlenmektedir (104). 1-10 hafta arasında değişen süreler içinde yaşam döngülerini tamamlayan osteoblastlar, apoptoz ile yok olarak veya kemik yüzeyini örten hücrelere veya osteositlere dönüşerek ortadan kalkarlar (100).

### 2.4.3.2. Osteositler

Aktivitesini tamamlayan osteoblastlar, kendi ürettikleri matris ile çevrilerek daha küçük yapıdaki osteositlere dönüşürler (101). Osteoblast hücrelerine göre aktivitesi az olan bu hücrelerin, kemik yapının korunmasında temel rol oynadığı düşünülmektedir (107, 108).

Olgun kemik iskeletindeki hücrelerin yaklaşık %90-95'ten fazlasını oluşturan osteositlerin yaşam ömürleri oldukça uzundur (109). İnsanlardaki osteositlerin doğal ömrünün yaklaşık 10 ila 20 yıl olduğu tahmin edilmektedir (105). Yeni oluşan osteositlerin, osteoblastların birçok özelliğine sahip olsa da hacimleri ve protein sentezleyebilme kapasiteleri daha azdır (110). Yoğun bir matris yapısı ile çevrili olan osteositlerin herbirinin, kendi aralarında ve diğer kemik hücreleriyle iletişim kurmalarını sağlayan dendritik uzantıları vardır (110). Hücreler arası iletişimi sağlayan bu ağ yoluyla kemik rezorpsiyonunun stimülasyonunda rol oynadıkları düşünülmektedir (108, 111). Bu yolla osteositlerin kemik yapısı ve kütlelerinin devamlılığında sorumlu hücreler olduğunu ve mekanik uyarılara cevap vererek kemik remodelingini düzenlediğini göstermiştir (107, 111). Bu hücrelerin kemik dokuda meydana gelen basınç ve gerilime yanıt verdikleri ve osteoklastları regüle ederek remodeling alanlarını arttırdığı düşünülmektedir (108). Osteositlerin ölüm şekilleri, apoptoz, dejenerasyon/nekroz, yaşlanma (yaşlılık) veya osteoklastların kemik yeniden şekillendirme aktivitesine bağlı olarak meydana gelebilir.

### 2.4.3.4. Osteoklastlar

Kemik dokusundaki rezorpsiyon işlemlerinden sorumlu olan temel hücreler osteoklastlardır. Kemik hücrelerinin bu tipi, diğer kemik hücrelerinden farklı olarak kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerinden köken alır (100). Olgun kemik iskeletindeki hücrelerin yaklaşık %1'den daha azını oluşturan osteoklastlar, yaklaşık 100 µm büyüklüğünde çok çekirdekli kemik hücreleridir (100). Aktif kemik remodelinginin olduğu bölgelerde osteoklast hücrelerinin sayısı artmaktadır (112).

Osteoklast hücreleri oldukça hareketli, yoğun miktarda lizozomal enzimler içeren ve çok çekirdekli aktif hücrelerdir (113). Ayrıca yoğun salgı üretimi yapan bu hücreler, mitokondri ve ribozom yönünden oldukça zengindir ve yaygın bir golgi kompleksi içerir

(114). Osteoklast membranları, rezorpsiyonun gerçekleştiği tırtıklı bir kenar ve matris ile bağlantı kurmayı sağlayan integrinlerin bulunduğu düz bir alana sahiptir (100). Bu girintili-çukuntulu olan yüzeyler, rezorpsiyonda aktif olarak rol alan hidroklorik asit ve proteolitik enzimlerin daha etkin olabilmeleri için gerekli olan yüzey alanını artırırlar (115). Rezorbe edilecek alana hareket eden osteoklastlar, bu tırtıklı yüzeyleri ile mineralize yüzeye tutunur ve rezorpsiyon için gerekli olan enzim ve asidik metabolitlerin salgılanmasını yaparlar (100). Tırtıklı kenarların bağlandığı yüzeylerde osteoklastların bulunması ile karakterize olan çukurcuk benzeri 'Howship lakünası' da denen girintiler oluşur (112). Bu hücrelerin yaşam süreleri osteosit ve osteoblastlardan farklı olarak birkaç gün olacak kadar kısadır (109).

## **2.5. KEMİK METABOLİZMASINDA RANKL/RANK/OSTEOPROTEGERİN SİSTEMİ**

Osteoblastların ve stromal hücrelerin yüzeylerinde bir tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi üyesi olan nükleer faktör kappa B reseptör akitivatörü ligandı proteini (RANKL) bulunurken, osteoklast hücrelerinin yüzeylerinde ise nükleer faktör kappa B reseptör akitivatörü (RANK) bulunduğu bulunmaktadır (116-118). Bu moleküllerin keşfi ve bunların birbirleriyle nasıl iletişim kurduğunun anlaşılması ile kemik metabolizmasının anlaşılmasında önemli bir yol katedilmiştir (119).

RANK reseptörü, stromal hücre yüzeyi üzerinde üretilen ve eksprese edilen RANK ligand molekülü (RANKL) ile etkileşime girer. RANK-RANKL sinyal mekanizması osteoklast farklılaşması ve olgunlaşması için çok önemlidir. Alternatif olarak, enflamasyon sırasında, aktive edilmiş T lenfositleri hem membrana bağlı hem de çözünür RANKL molekülleri üretebilir. Bu nedenle, enflamasyon süreçleri osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu uyarabilir. Bu yolak, RANKL için bir reseptör görevi gören osteoprotegerin (OPG) tarafından engellenilmektedir.

OPG, esas olarak osteoblastlar tarafından üretilir ve IL-1, TNF, TGF- $\beta$  ve D vitamini gibi birçok kemik metabolizma düzenleyicisi tarafından düzenlenir. PGE<sub>2</sub>, stres altındaki osteositler tarafından salgılanır ve RANKL'ın üretimini uyarır; ancak, kemik yapımı bölgesindeki aktif osteoblastlar, RANKL'ı inaktive eden OPG'yi üretir. Bu nedenle, osteoblastların yeni kemik yaptığı bölgeler, daha yüksek osteoklastik aktiviteye sahip çevre bölgelerin aksine, osteoklastik aktiviteye çok az veya hiç sahip olmazlar.

Kemik rezorpsiyonu ile kemik remodelingini destekleyen tüm maddeler, kemik yapıdaki OPG / RANKL sistemi ile kemik yapım ve yıkımına etki eder. Hem OPG hem de RANKL, kanda serbest biçimde tespit edilebilir ve konsantrasyonları, teşhis amaçlı olarak ve birçok kemik hastalığının tedavisini izlemek için ölçülebilir.

## **2.6. DENEY HAYVANI OLARAK SIÇANDA DENEYSEL ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ VE RELAPS MODELİ**

Ortodonti alanında sıçan, köpek, kedi ve maymun gibi birçok omurgalı hayvan türü çeşitli deneysel araştırmalar için kullanılmış ve bu araştırmalarda genellikle ortodontik kuvvetin biyolojik alt yapısı araştırılmıştır (120). Ancak geçmişte de sorgulanan ve günümüzde de önemli bir problem olan hayvanların kullanılması ile elde edilen bulguların ne kadarının insanlara benzediği ve uyarlanıp uyarlanamayacağıdır (121, 122). Ortodonti alanında yapılan deneysel çalışmaların büyük çoğunluğunda sıçanlar deney hayvanı olarak kullanılmaktadır. Bundan dolayı sıçanların alveol kemik ve periodontal ligament yapıları ile insanlarınki arasındaki morfolojik ve fizyolojik farklılıklara dikkat edilmelidir.

Sıçanların alveol kemikleri insan alveol kemiklerine oranla çok daha yoğun iken osteoid doku miktarı daha azdır (123, 124). İnsanların alveol kemikleri sıçanların alveol kemiklerinden daha az oranda aplastik yapıdadır ve sıçanların sementoblastları osteoblastlarına göre gerilme kuvvetine daha hızlı reaksiyon verir (125). Ayrıca insan alveol kemiklerinin remodeling hızı sıçanlarınkinden daha azdır (125). Reitan ve Kvam ortodontik kuvvet uygulanan insan kemiği ile sıçan kemiği arasındaki ilk hyalinizasyon dokusu oluşumunun insanlarda 30-40 saat, sıçanlarda ise 6 saat sonra oluştuğunu bildirmişlerdir (123). Romanos, insan ve hayvan periodonsiyumu arasındaki farkları araştırdığı iki çalışmada sement, PDL ve alveolar kemik yapılarında farklılıklar olduğunu bildirmiştir (126, 127). Sıçanların PDL fibrillerinin dizilimi ve düzenlenimi insanlardan farklıdır ve normal PDL genişliği 0,12-0,15 mm'dir (121, 128). Sıçanların molar dişleri insanların molar dişlerinde yaklaşık 50 kat daha küçük olduğundan uygulanacak ortodontik kuvvetin büyüklüğünün belirlenmesinde önemli rol oynar (121). Sıçanların üst çene azı dişlerinin kontakt alanlarının büyüklüğü alt çenedekilere oranla daha küçük olduğundan ve alt çeneye oranla daha kolay ulaşılabilir olduklarından ortodontik diş hareketi eldesi için daha fazla tercih nedeni olmuşlardır (129). Waldo

1954 yılındaki çalışmasında dişlere ortodontik kuvvet uygulayarak diş hareketi elde etmek için iki molar diş arasına bir elastik yerleştirmiştir (129). Ancak sıçanlardaki bu deneysel diş hareketi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri molarların olası mesial hareketinin gözden kaçmasına sebep olan fizyolojik olarak molarların distale hareketidir (121).

Yapılan çalışmalarda, sıçanlarda ortodontik diş hareketi elde etmek için farklı mekanikler kullanılmıştır (129-131). Son olarak Ren tarafından sıçanlarda ortodontik diş hareketi eldesi için tasarlanan kapalı sarmal yay mekaniği geliştirilmiştir. Bu mekaniğin kolay uygulanabildiği ve oldukça sağlam yapıda olduğu, 12 haftalık deney süresi boyunca hayvan refahını engellemeden, molar dişlerin distale hareketini, kesici dişlerin ise sürekli uzama etkisini kompanse ettiği ve 10 cN'a kadar düşük ve sürekli bir kuvvet oluşturduğu kanıtlanmıştır (121). Bu nedenlerle bu mekanik ortodontik kuvvet uygulanacak sıçanlarda oldukça yaygın kullanılmaktadır.

## **2.7. DÜŞÜK ENERJİLİ LAZER TEDAVİSİ**

### **2.7.1. Tanım ve Tarihçe**

Lazer, 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' kelimelerinin baş harflerinin kısaltılmasıyla oluşturulan bir ifadedir (119). İfadenin Türkçe sözlük karşılığı 'Uyarılmış ışımaya yoluyla ışık genliğinin yükseltimi' anlamına gelmektedir. Lazer ışınması; çeşitli ışın kaynakları tarafından oluşturulan geniş bir elektromanyetik radyasyon kategorisine dahil edilebilir. Lazer prensibi, Einstein'ın 1917 yılında ortaya attığı kuantum teorisinden köken almaktadır (132).

Lazer ışını ilk kez 1960 yılında Theodore Maiman tarafından elde edilmiştir (133). Tıp alanında ise ilk kez 1962 yılında retina dokusu üzerinde kullanılmıştır. Bu gelişmeler sonrasında lazer ışığının metabolik aktivite, hücre bölünmesi, yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini ve analjezik tesirini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (134). Bu doğrultuda 1969 yılında düşük doz lazer ışını, metabolizmanın biyostimülasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (135). Düşük veya orta dozda lazerler kullanılarak uygulanan bu ışın tedavisine 'Düşük Doz Lazer Terapisi' (Low Level Lazer Therapy) denilmektedir (136).

Lazer ışınları diş hekimliğinde ilk olarak yumuşak doku ile ilgili uygulamalarda kullanılmıştır (137). Daha sonra 1970'li yıllarda karbondioksit (CO<sub>2</sub>) lazerler ağız içi cerrahi işlemlerde, 1980'li yıllarda ise Ruby lazerler mine ve dentin dokusu üzerinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmelerle birlikte sert dokularda etkin olarak kesim yapabilen ve termal bir hasar meydana getirmeden doku aşındırması sağlayabilen 'Erbium' esaslı lazerler geliştirilmiştir. Bugün diş hekimliğinde kullanılan lazer cihazları yumuşak doku lazerleri ve sert doku lazerleri olarak iki ana gruba ayrılmaktadır.

## 2.7.2. Lazer Sınıflaması

### 2.7.2.1. Kullanım Alanlarına Göre Lazerler

- **Cerrahi lazerler:** Artan termal etki sağlamak için yüksek ısı oluşturarak dehidratasyon, koagülasyon ve karbonizasyon oluştururlar. Bu nedenle sıcak lazerler olarak da adlandırılırlar. Dokuya zarar verme etkisi yüksektir.
- **Fotokoagülasyon lazerleri:** Koagülasyon etkisi ile kanama kontrolünde kullanılırlar.
- **Fotoradyan lazerler:** Kanser tedavisinde kullanılan ancak deneme aşamasında olan lazerlerdir.
- **Soğuk lazerler:** Enerjisi düşük olan ve termal etki meydana getirmeyen lazerlerdir (138).

### 2.7.2.2. Kullanılan Ana Maddeye Göre Lazerler

- **Katı lazerler:** Yakut (Ruby) ve Neodmiyum (Nd)-YAG gibi en güçlü çıkış enerjisine sahip lazerlerdir.
- **Sıvı lazerler:** Rhodamine ve Dye lazerler gibi çeşitleri olan daha çok organik boya sanayinde kullanılan lazerlerdir.
- **Gaz lazerler:** İlk kullanılan gaz lazer He-Ne lazerdir. Medikal alanda sıklıkla kullanılan argon lazer ve karbondioksit lazerler de bu gruba dâhildir.

- **Yarı iletken lazerler:** Kompakt disk çalarlarda ve modern telekomünikasyon ekipmanlarında sıklıkla kullanılan Galyum-Arsenid sıklıkla kullanılan bir yarı iletken lazerdir (132).

### 2.7.2.3. Dozlarına Göre Lazerler

- **Yüksek dozlu lazerler:** Daha çok medikal cerrahide veya sanayide kullanılan sert veya sıcak lazerler olarak adlandırılan yüksek enerjili lazerlerdir. En çok bilinenleri argon, karbondioksit, neodim YAG (yitrium alüminyum-oksit garnet) lazerlerdir. Bunlardan 1064 nm dalga boyundaki Nd-YAG lazer en fazla göz hastalıklarında kullanılır. Karbondioksit lazer ise daha sıklıkla mikrocerrahi alanında kullanılır.
- **Orta dozlu lazerler:** Dalga boyu 830-904 nm aralığında olan aktif madde olarak galyum-alüminyum-arsenid gazı kullanılan atermik lazerlerdir.
- **Düşük dozlu lazerler:** Aktif madde olarak helyum-neon gazı kullanılan soğuk ya da yumuşak lazer olarak adlandırılan lazerlerdir. 600-650 nm dalga boyundaki lazerler transkutanöz tedavilerde kullanılır. Dokuda termal etkileri yoktur ve bu nedenle ısınma oluşturmazlar. Yüksek dağılım ve düşük absorpsiyon özelliklerine sahiptirler (138).

### 2.7.3. Lazer Doku Etkileşimi ve Etki Mekanizmaları

#### 2.7.3.1. Lazerin Fiziksel Etkileri

Lazer ışığının biyolojik dokularla etkileşimi sonucunda şu olaylar meydana gelmektedir: yansıma, saçılma, absorpsiyon ve geçirgenlik (139). Işık yayılım ortamını her değiştirdiğinde kırılmanın gerçekleştiğine dikkat edilmelidir. Bu etkiler lazerin klinik uygulamasında ideal ekipman ve ışınlama koşullarının seçilebilmesi ve hedef doku ile çevre dokulara zarar verilmemesi açısından oldukça önemlidir.

**Yansıma:** Bir ortamın yüzeyine odaklanan elektromanyetik radyasyon bu yüzeyden geri döndüğünde yansıma meydana gelir. Genel olarak, yansıtıcı yüzey, hava ve doku gibi farklı kırılma indekslerine sahip iki farklı ortam arasındaki fiziksel bir arayüzdür.

**Kırılma:** Yansıtıcı bir yüzey farklı kırılma indekslerine sahip iki ortamı ayırdığında kırılma meydana gelir. Bu fenomen, gelen ışığın hızındaki değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

**Absorbsiyon:** Lazer ışını uygulandığı doku yüzeyinden geri dönmediğinde absorbsiyon meydana gelir. Absorbsiyon sırasında, ışık enerjisinin bir kısmı ısıya veya kinetik enerjiye (biyolojik doku moleküllerinin titreşimi) dönüştürülür. Bir dokunun lazer ışınını absorbsiyon yeteneği, atomların veya moleküllerin elektronik yapıları, lazer ışınının dalga boyu, absorbe eden tabakanın kalınlığı ve absorbe eden maddelerin sıcaklığı ve konsantrasyonu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Biyolojik dokuların absorbsiyon yeteneklerinden büyük ölçüde su, protein ve pigmentler gibi çeşitli makromoleküller sorumludur. 600-1200 nm arasındaki dalga boylarında su ve bu makromoleküller tarafından absorbsiyon sağlanırken bu aralığın dışındaki dalga boylarında güçlü bir absorbsiyon gözlenmemektedir. Bu nedenle elektromanyetik spektrumun bu aralığında lazer ışını daha derin dokulara nüfuz eder ve bu dalga boyları DELT için sıklıkla kullanılmaktadır.

**Saçılma:** Saçılma fenomeni, gelen ışığın frekansı ile ışınlanmış doku parçacıklarının doğal frekansı arasında belirli bir uyum olmadığında meydana gelen olaydır (139).

### 2.7.3.2. Lazerin Biyolojik Etkileri

Optik kanunlar lazer ışınlarının dokular üzerindeki etkilerinin oluşmasında da geçerlidir. Dokuya gelen ışın kısmen geri yansılır, saçılır, dokuya absorbe edilir ve doku içine penetre olabilir.

Lazer tedavisi sırasında karşılaşılan en önemli problem, dokuya ulaşan lazer ışını enerjisinin doku ile etkileşimi sonrası biyolojik veya kimyasal enerjiye dönüştürülebilmesi ve uygun radyasyon dozunun istenen derinliğe ulaştırılabilmesidir. Etkili bir lazer doku etkileşimi eldesi spesifik bir dalga boyundaki lazer ışını enerjisinin dokuya etki absorbsiyonu ve penetrasyonu ile sağlanır. Ancak biyolojik dokular homojen yapıda olmadığı için uygulanan ışığın dokulara penetrasyonu son derece karışıktır. Lazer-doku etkileşimi; uygulanan dalga boyuna, uygulanan ışının enerji miktarına ve lazerin uygulanma süresine bağlıdır. Işık uygulandığı doku türüne bağlı olarak üstteki katmanlardan geçerken yansıtılır, saçılır ve kısmen de absorbe edilir. Bu



lazer ve doku arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için sadece uygulanan ışın dalgasının fiziksel parametrelerinin değerlendirilmesi yetmez bununla birlikte hedef dokunun da özelliklerinin değerlendirilmesi gereklidir (136).

**Analjezik ve anti-inflamatuvar etki:** Dokuya uygulanan lazer ışının etkisi ile anormal olarak kasılmış kas liflerinde depolarizasyon ve repolarizasyon gerçekleşir. Kas ve doku arteriollerindeki anormal spazm azalır. Kan damarında meydana gelen reaktif bir vazodilatasyon ile lokal kan akımı artar. Bu olayların meydana gelmesi ile lazerin uygulandığı hedef dokuya yüksek oranda oksijen, hücrel metabolit ve immün sistem hücreleri taşınmış olur (138, 140). ATP üretiminin artışı ile hücrel enerji süreçleri hızlanır. Periferik sinir aktivasyonu üzerine etkisi ile ağrı iletimini azalttığı düşünülmektedir. Lokal Anti-enflamatuvar etkinlik ise lokal kan akımının artması ve antikor üretimin artışı ile meydana gelir (141).

**Biyostimülan etki:** Canlı organizmanın kendi kendini tamir ve tedavi etme özelliğinin uyarılmasına biyostimülasyon etkisi adı verilir. Lazerin uygulanma tekniğine bağlı olarak lenfatik drenaj etkisi ile biyostimülasyon meydana gelir. Dokuya uygulanan ve doku tarafından absorbe edilen lazer ışınının etkisi ile, lokal kan akımı artar, hücre zarındaki aktif transport enzimleri aktive olarak hücrelerin permeabilitesi artar. Hücrelere oksijen, glikoz ve aminoasit girişi artar. Böylece DNA ve RNA çoğalmasını da aktive ederek hücre içi metabolik faaliyetleri hızlandırır (138, 139). Bunların sonucunda kollajen, elastik gibi büyük moleküllerin sentezi hızlanarak dokunun kendi kendine iyileşme yeteneği aktive edilir (142, 143). Böylece hücre içi metabolik faaliyetler hızlanarak dokuların kendi kendini iyileştirme özellikleri hızlandırılmış olur.

**Yara iyileştirici etkisi:** Lazer tedavisi, yara iyileşmesinin artırılması için en çok yararlanılan ek tedavi yöntemlerinden biridir. Düşük enerjili lazer tedavisi ile yara iyileşmesi sırasında çeşitli metabolik faaliyetlerin düzenlenmesi amaçlanır (144). DELT uygulaması ile yara iyileşmesindeki bazı mekanizmalar stimüle edilerek, iyileşme hızlandırılır. DELT uygulaması sonucunda stimüle edilen fibroblastların aktivitesi ile yara esnekliğinin, kollajen sentezinin ve germe dayanıklılığının artışı sağlanır. Ayrıca epidermal hücrelerin proliferasyonunun stimüle edilmesi ile de epitelizasyon artırılır (141-143).

#### 2.7.4. Düşük Enerjili Lazer Tedavisi (DELT)

Lazerler biyolojik dokulara uygulandığında, canlı sisteme enerji verilir ve etkili sonuçlar için absorbe edilmesi beklenir. Absorpsiyon süreci ile ilgili olarak, dalga boyu ve çıkış gücü gibi lazer parametreleri ve biyolojik doku faktörleri (anatomi, fizyoloji, patoloji ve doku optiği) etkili bulunmaktadır. Lazer akıcılığı veya enerji yoğunluğu (ED), lazer tedavisinde maksimum ve minimum limitleri belirlerken hala en önemli değişken olarak kabul edilir. Son zamanlardaki makaleler, dozimetrisinin en iyi şekilde (1) ışınlama parametreleri (“ilaç” - dalga boyu, güç yoğunluğu [ışınlanma veya akıcılık oranı], atım şekli, tutarlılık ve polarizasyon) ve (2) verilen zaman/enerji/akışkanlık (“doz” - enerji, enerji yoğunluğu, ışınlama süresi ve tedavi aralığı) olarak tanımlandığını göstermiştir (139).

##### 2.7.4.1. DELT'nin Hücresel ve Biyokimyasal Etkileri (139, 140, 145)

- Özellikle Sitokrom oksidaz C olmak üzere diğer hücre içi solunum mekanizmalarını aktive ederek ATP üretimini artırır.
- DNA ve RNA aktivasyonlarını ve dolayısıyla hücre proliferasyonu ve farklılaşmayı uyarır.
- Kollajen ve elastin gibi makromoleküllerinin yapımı ve aktivasyonunu arttırarak epitelyal gelişimi hızlandırır.
- Prostaglandin E2 (PGE2), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), siklooksijenaz 2 (COX-2) ve interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) gibi proinflatuar faktörlerin ekspresyonu ve salgılanmasının inhibe eder.
- Fibroblastların, proliferasyonu, maturasyonu, hareket kabiliyeti ve bFGF salınımı gibi özelliklerini aktive eder.
- Hücre zarı geçirgenliğini artırır.
- Anjiyogenezi ve arteriel mikrosirkülasyonu aktive eder.
- İnflatuar nötrofil hücrelerinin (makrofaj vb.) lokal infiltrasyonunu azaltırken, bu hücrelerden fibroblast büyüme faktörü salınımı arttırır.
- Lenfosit proliferasyonunu ve aktivasyonunu arttırır.

- Ödem, hemoraji ve nekroz oluşmasını azaltır.
- Beta-endorfin ve kortizolün üretim ve salınımını artırır.
- Enzimatik aktivasyonları artırır.
- Kemik yapısında; osteoblast proliferasyonu, doku büyüme faktörü beta (TGF-B), kemik morfojenik proteini (BMP) yapımını arttırarak ve osteoklast aktivitesini azaltarak pozitif yönde regülasyon yapar.

#### 2.7.4.2. Endikasyon ve Kontrendikasyonları

##### Endikasyonları (140, 146)

- ✓ Ağız içi dokulardaki cerrahi alanların iyileşmesinin hızlanması (diş çekim bölgeleri, dişeti insizyon bölgeleri vb.),
- ✓ Israrcı aftöz ağız lezyonları,
- ✓ Sekonder dentin oluşumun arttırılması,
- ✓ Kemoterapi sonrası oluşan ülserasyonlar,
- ✓ Temporomandibular eklem yaralanmaları ve artritik lezyonları,
- ✓ Hasar görmüş sinir dokularının yenilenmesinin hızlandırılması,
- ✓ Tedavi sırasında ve sonrasında meydana gelen ağrının azaltılması,
- ✓ Herpetik nevralji,
- ✓ Trigeminal nevralji ve parestezi durumunda,
- ✓ Çenelerin bifosfonat ile ilişkili osteonekrozunda destekleyici tedavi,
- ✓ Dentin hassasiyetinin azaltılması,
- ✓ Ortodontik diş hareketinin hızlandırılması,
- ✓ Ortodontik çene genişletmesi sonrası kemikleşmenin hızlandırılması,
- ✓ Ortodontik nedenli kök rezorpsiyonunun azaltılmasında,
- ✓ Distraksiyon osteogenezisi'nin konsolidasyonunda,
- ✓ Hemorajinin azaltılması,

- ✓ Orofasiyal bölgedeki ağrıların azaltılması tedavilerinde yararlanılmaktadır.

#### **Kontrendikasyonları (140, 146)**

- ✗ Hamilelik,
- ✗ Malign lezyon alanları
- ✗ Varriköz venler,
- ✗ Enfekte bölgeler gibi genellikle tıbbi kaynaklı nedenlerle uygulanmaz.

#### **2.7.4.3. DELT'nin Ortodonti'de Kullanımı (139, 140, 147)**

Ortodontide DELT kullanımının, doku onarımının uyarılmasıyla birlikte biyo-modülasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (139). Bu uyarıcı etki, DELT'nin metabolik değişiklikleri hızlandırması ve kemik remodelingini teşvik etme kapasitesinden kaynaklanmaktadır.

Ortodontik tedavide sürecinde meydana gelen ağrıyı en aza indirmek için çeşitli tedaviler önerilmiştir. Temel tedavi, anti-enflamatuarlar veya analjezikler gibi ilaçların kullanımındır. Bununla birlikte, araştırmalar, steroid olmayan non-steroidal anti-enflamatuar ilaçların (NSAID'ler) uygulanmasıyla diş hareketinin inhibe edilebileceğini göstermiştir (12). Yapılan çalışmalarda DELT kullanımı, farklı mekanizmalar yoluyla ağrı oluşumunu azaltmaktadır (148, 149).

Hızlı üst çene genişletilmesi sonrası sütür neoformasyonu ve stabilite elde etmek için üst çene bir süre yeni pozisyonunda tutulmalıdır. Saito ve arkadaşlarının çalışmasında, DELT uygulamalarının ratlarda midpalatal sütürün genişletilmesi sırasında kullanılmasıyla doz, zaman ve dalga boyuna bağlı olarak kemik rejenerasyonunun arttığı görülmüştür (150). Ekizer ve arkadaşlarının 20 sıçan üzerinde yaptıkları deneysel çalışmasında, DELT uygulaması ile osteoblast-osteoklast hücrelerinin sayısında ve yeni oluşan kemik bölgelerinde artış olduğu görülmüştür (151). DELT uygulamasının genişletmenin erken fazı sırasında genişletilmiş olan intermaksiller sütürde yeni kemik oluşumunu stimüle edebileceğini iddia etmişlerdir.

Ortodontide iyi bir ankraj sağlamak tedavinin devamlılığı açısından önemlidir. Mini vidaların kesin bir ankraj sağlama başarısı uygulandıktan sonraki stabilitelerine bağlıdır (152). Ancak vida başarısı ile ilgili yapılan çalışmalar vidaya yükleme yapıldıktan sonra

%3-19 arasında bir başarısızlık olduğunu göstermiştir (152). Mini vidaların stabilitesini arttırmak amacıyla, mini vida yerleştirilen bölgeye 3 ay boyunca DELT uygulaması yapılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında stabilitede anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (153). Yapılan başka bir çalışmada diyot lazer uygulamasının, mini vida stabilitesini ve vida ile kemik kontağının kalitesini arttırdığı bulunmuştur (154).

DELT uygulamasının osteoklastogenezisi azaltarak ve tamir sürecince rol alan yapıların üretimini arttırarak ortodontik nedenli kök rezorpsiyonunun azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (155). Proinflamatuvar süreçleri azaltması sonucu yıkım prosedüründe rol alan yolları yavaşlattığı belirtilmiştir. Ekizer ve arkadaşlarının yaptığı randomize klinik çalışmada, ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelebilecek ortodontik nedenli kök rezorpsiyonunun fotobiyomodülasyon (618 nm dalga boyunda ve 20 mW çıkış gücündeki LED tedavisi) uygulaması ile azaltıldığı bulunmuştur (151). Fonseca ve ark hayvanlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmasında, ortodontik diş hareketi sonrası 940 nm dalga boyunda, 9,5 mW çıkış gücünde ve 7 dakikalık diyot lazer uygulaması ile tedavi sonrası ortodontik nedenli kök rezorpsiyonunun azaldığını belirtmiştir (155). Bu nedenle DELT, özellikle kök rezorpsiyonuna yatkınlığı bulunan ve tedavi sırasında hızlı bir şekilde rezorpsiyon meydana gelen hastalarda iatrojenik bu komplikasyonu azaltmak için bir yöntem olarak kullanılabilir (156).

Ortodontik tedavi sonrası elde edilen diş hareketlerinin relapsını en aza indirmek için tedavi öncesi çok iyi bir değerlendirme ile iyi bir tedavi planı uygulanması önemlidir. Ancak elde edilen başarı bir ortodontik tedavi sonucunu ömür boyu idame ettirmek zordur. Bu nedenle ortodontik tedavi sonrası retansiyon uygulaması son derece önemlidir. Retansiyon sonrasındaki dönemde görülebilen relaps birçok faktörden etkilenerek meydana gelmektedir. Bu faktörlerin etkilerinin en aza indirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Zahra ve arkadaşlarının çalışmasında, santral dişlerin arasındaki diastemanın kapatılmasından sonra 904 nm dalga boyunda, 30 mW çıkış gücünde diyot lazer uygulamasının relaps üzerine etkileri değerlendirilmiştir (157). Diastema kapandıktan sonra alınan 15. ve 45. gün, 3. ve 6. aylar ile 1,5. yılda alınan radyografiler kemik remodelinginin aktive edildiğini ve kemik yoğunluğunda nispi artış göstermiştir. Salihi ve arkadaşlarının çalışmasında, köpeklerin lateral kesici dişlerinde yapılan rotasyon hareketinin stabilitesinde diyot lazer (810 nm dalga boyu, 200 mW çıkış gücü ve 10 sn uygulama süresi ile) kullanılmış ve relapsın anlamlı bir şekilde

azaldığı görülmüştür (158). Kim ve arkadaşları çalışmalarında, ortodontik diş hareketi sonrası retansiyon uygulaması sırasında DELT'nin (galyum-alüminyum-arsenit diyot lazer; 780 nm dalga boyunda 70 mW çıkış gücünde 3 sn'lik uygulama) relaps oranını azalttığı ve dişlerin stabilitesini ve periodontal remodelingi arttırdığını belirtmiştir (13).

#### 2.7.4.3. DELT'nde Dozaj Hesaplanması

DELT uygulamalarında uygulanan lazerin ve dokunun özelliklerine bağlı olarak optimum dozun ayarlanabilmesidir (159). Optimum dozun ayarlanabilmesi için;

$$\begin{aligned} \text{Verilen Enerji (mJ)} &= \text{Güç (mW)} \times \text{Zaman (sn)} \\ \text{Doz (J/cm}^2\text{)} &= \frac{\text{Verilen enerji (mJ)}}{\text{Uygulanan alan (cm}^2\text{)}} \end{aligned}$$

Örnek verecek olursak; 100 mW çıkış gücüne sahip bir lazer ile 30 sn 1 cm<sup>2</sup>'lik alan üzerine uygulanırsa; 100 mW x 30 sn= 3000 mJ = 3 J enerji elde edilir. Uygulanan doz ise 3 J/1 cm<sup>2</sup> = 3 J/cm<sup>2</sup> olarak hesaplanır.

Lazerin enerjisinin dokulara uygun bir şekilde aktarılmasında, uygulanan dokunun türü ve kalınlığı da değerlendirilmelidir. Mukoza ve yağ dokusunun ışık iletkenliği fazla iken, lazer ışını, kas dokularından ve ışığı fazla miktarda absorbe eden pigment ve hemoglobinden zengin dokulardan daha az oranda geçer.

#### 2.7.4.4. DELT'nde Kullanılan Lazer Tipleri (160)

**He-Ne Lazerler:** Tıbbi kullanımda epitelyal gelişimi ve büyümeyi indüklemeye, periferik sinir hasarı sonrası onarımlarında ve daha bir çok alanda kullanılan 630 nm dalga boyunda ışık veren gaz yapıdaki lazerlerdir. Yapılan çalışmalar HeNe lazer uygulamasının RNA sentezini, lokal kan desteğini, kollajen sentezini ve hücre dışı içeriği arttırdığını göstermiştir (161).

**Diyot Lazerler:** Cerrahi uygulama için gerekli olan eşik değerinin altında enerji meydana getirdiklerinden ve kızıl ötesi ışık enerjisine yakın bir enerji oluşturduklarından sıklıkla biyostimülasyon amaçla, ağrı kontrolü sağlamada ve yumuşak doku /sinir gibi dokuların yara iyileşmesinin hızlandırılmasında kullanılırlar.

**Galyum Arsenit Diyot Lazer:** GaAlAs diyot lazerler ile birlikte DELT’nde sık kullanılan GaAs lazerler, kızıl ötesi spektrumda 904 nm dalga boyunda ışık verirler. Derinin pigmentleri ve su tarafından çok az oranda absorbe edildiklerinden derin penetrasyonu yeteneği nedeniyle subkutan ve submukozal dokularda kullanılırlar.

## **2.8. DÜŞÜK GENLİK YÜKSEK FREKANSLI MEKANİK TİTREŞİM TEDAVİSİ**

### **2.8.1. Tanım ve Tarihçe**

Mekanik titreşimin canlı dokularda kullanım gereksinimi uzay araştırmaları sonucu ortaya çıkmıştır. Uzaya gönderilen astronotların uzun süre yer çekimsiz ortamda bulunmalarından dolayı kemik yoğunluklarının azaldığı keşfedilmiştir. Normal şartlarda kemikteki apozisyon ve rezorpsiyon olayları dengededir ancak yer çekimi olmayan ortamda kullanılmamaya bağlı olarak denge durumu rezorpsiyon lehine bozulur. Bunun sonucunda ‘kullanılmama atrofisi’ de denen kemik yoğunluğunda bir azalma meydana gelir (162, 163). Bu azalmanın tedavisinin sağlanması ve kemik yoğunluğunun artışının eldesi için tüm vücudu içeren titreşim uygulamaları hem hayvan hem de insan deneylerinde çalışılmıştır (164). Tüm vücut titreşiminin fareler üzerinde uygulandığı bir çalışmada, 5 haftalık süre boyunca günde 15 dakika olacak şekilde 45 Hz frekansında ve farklı kuvvet değerlerinde titreşim uygulaması yapılmıştır. Sonuçta göz çevresi kemik hacmi ve yoğunluğunda doza bağlı olmayan bir artış olduğu saptanmıştır (165).

Titreşim uygulama protokolü, tedavinin etkinliği açısından son derece önemlidir. Kemik yapısında anabolik etkinin meydana gelebilmesi için yüksek frekans-düşük genlikteki titreşim protokolünün (ort. 30 Hz frekansında), düşük frekans-yüksek genlikteki (ort. 1 Hz frekans) protokolden daha etkili olduğu görülmüştür (166). Rubin ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek frekans (30 Hz) ve düşük kuvvet (yer çekimi kuvvetine eş değer 3 gr) protokolündeki günlük 20 dakika titreşim uygulamasının kemik yoğunluğunda büyük oranda bir artış sağladığı belirtilmiştir (166). Kemik üzerine düşük seviyeli

titreşim kuvvetlerinin uygulanması sonrası, kemik remodeling sürecinde anabolik yönlü bir artış sağlandığı tıp literatüründe belirtilmiştir (167). Xie ve arkadaşları, fareler üzerinde yaptığı çalışmada tüm vücut titreşim uygulamasının büyümekte olan iskeletsel yapı üzerindeki etkilerini araştırmıştır (168). Sonuç olarak 3 hafta 45 Hz 0.3 gr'lık mekanik titreşim uygulamasının trabeküler kemik rezorpsiyonu seviyelerini azalttığı ve kortikal kemik formasyonunu nispi oranda arttırdığı görülmüştür. Dengelenmemiş ve rezorpsiyonun baskın olduğu kemik siklusu osteoporoz oluşumu için bir faktördür. Menopoz sonrası osteoporoz görülen kadın hastalarda yapılan bir çalışmada günde 20 dakika olacak şekilde 0,2 gr kuvvetinde ve 30 Hz frekansındaki tüm vücut titreşiminin hem femur hem de omurga kemiklerindeki kemik kaybında bir azalma sağladığı belirlenmiştir (169). Böylece sadece kemik yoğunluğu azalmasının durdurulmadığı, bununla birlikte sürecin tersine aktive edildiği belirtilmiştir. Gelişim dönemindeki tavşanların kraniofasiyal kemikleri üzerinde uygulanan mekanik titreşimin sütural gelişimi hızlandırdığı ve remodeling sürecini aktive ettiği belirtilmiştir (170).

Yüksek frekans ve düşük kuvvetli mekanik titreşim uygulamasının kullanıldığı hayvan ve insan çalışmalarında, titreşim uygulamasının kemik üzerinde anabolik bir etki oluşturduğu ve kemik yapısında artış sağladığı gösterilmiştir. Ancak kesin mekanizması hala tam olarak belirli değildir (166, 169, 171).

### **2.8.2. Mekanik Titreşimin Biyolojik Mekanizması**

Biyolojik mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da siklik titreşim uygulamasının kemik metabolizması üzerinde anabolik etki meydana getirdiği bilinmektedir. Kemik dokusu ve hücrelerinin mekanik yüklemeye karşı tepki oluşturmasında birkaç sinyal yolu mevcuttur ancak hangisinin tam olarak etkili olduğu bilinmemektedir (172).

Ortodontik diş hareketleri sırasında uygulanan ortodontik kuvvete erken dönemde tepki veren mekano-tepki hücreleri osteositlerdir (173). Mekanik titreşim uygulaması ile meydana gelen yüklemeye yaklaşık 6 saat sonra, alveoler yapıdaki osteositlerde, ekstraselüler matris için gerekli olan proteinlerin üretiminden sorumlu olan genlerin ekspresyonunda artış olur. Titreşim uygulamasının mekanoseptörlerde uyarı oluşturması ile aktive olan sinyal yolları, osteositlerin kanalikulilerindeki sıvı akışının etkisi ve kemikte meydana gelen bükülmeden kaynaklanan piezoelektrik uyarı ile tetiklenebilir (6). Pavlin'in peridontal dokuya yönelik yaptığı çalışmalarda osteositlerde meydana



gelen bu mekano-tepkinin osteoblast farklılaşmasını arttırdığını ve kemik yoğunluğunun artışında gerekli olan ALP ve kollajen tip 1 gibi proteinlerin üretiminden sorumlu genleri aktive ettiği belirtilmiştir (174, 175). Ayrıca mekanik vibrasyona bağlı olarak kinazlar ile düzenlenen ekstra-sellüler sinyal yolunun aktive edilmesi ile kemik iliği stromal hücrelerinde osteogenezisin arttığı belirtilmiştir (176). Mekanik vibrasyon ile kemikte meydana gelen uyarı sonucu sekonder kemik oluşumu artarken kemik rezorpsiyonunda azalma olduğu görülmüştür (177). Wu ve arkadaşları yaptıkları in vitro çalışmada osteoklast farklılaşması üzerinde düşük kuvvet-yüksek frekans mekanik titreşim uygulamasının etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak titreşim uygulamasının, osteoklast farklılaşmasını uyaran nükleer faktör kappa-B ligandı (RANKL) reseptör aktivatörünü inhibe ettiğini ve bunun da anabolik etkileri arttırdığını bulmuşlardır (178).

### **2.8.3. Mekanik Titreşim Endikasyonları ve Kontrendikasyonları**

#### **Endikasyonları**

- ✓ Osteoporoz (179),
- ✓ Kemik kırıkları (179),
- ✓ Ağrı inhibisyonu (180),
- ✓ Diş hareketinin hızlandırılması (181),
- ✓ Ortodontik nedenli kök rezorpsiyonunun azaltılması (182, 183),

#### **Kontrendikasyonları**

- ✗ Hipertansiyon hastaları (184),
- ✗ Koroner kalp hastaları (184).

### **2.8.4. Mekanik Titreşimin Ortodontideki Muhtemel Faydaları**

Mekanik titreşimin diş hareketi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalarda yüksek frekanslı düşük kuvvetli mekanik titreşim uygulamasının diş hareketinde rol alan mekanizmaya benzer bir şekilde kemikte anabolik bir etki meydana getirdiği gösterilmiştir. Bu etkinin de diş hareketinde bir hızlanma meydana getirdiği belirtilmiştir. (165, 185-188). Bunun aksine bazı çalışmalarda mekanik titreşim

stimülasyonunun diş hareketini etkilemeyeceği veya inhibe edeceği yönünde sonuçlar sunulmuştur (178, 189, 190).

Ortodontik tedavi sırasında uygulanan mekanik titreşimin dişlerin etrafındaki kan desteğin artırılması ve iskemik cevabı önlenmesi ile ortodontik tedavi sonrası ağrıyı azalttığı belirtilmiştir (180). Dokusal titreşimin kronik lokal veya yaygın kas-iskelet ağrılarını azalttığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (191, 192). Ottoson tarafından yapılan bir çalışmada dental kaynaklı ağrıların mekanik titreşim uygulaması ile azaldığı gösterilmiştir (192). Bu azalmanın mekanik titreşim uygulamasının ağrı iletiminde rol alan sinyal yollarını engellemesi ve ağrı taşıyıcı fibriller arasındaki iletişimi bozması ile meydana geldiği bildirilmiştir (192).

Çeşitli çalışmalarda mekanik titreşim uygulamasının ortodontik relaps oranını azalttığı ve retansiyon kalitesini artırdığı belirtilmiştir (8, 9). Yadav ve arkadaşlarının çalışmasında ise farelere 30 Hz frekans uygulanmış ve nüks oranında azalma, mikro-BT ölçümü ile elde edilen kemik yoğunluğu ve doku yoğunluğunda artış olduğu, PDL genişliğinin korunduğu ve sklerostin gen ekspresyonunun arttığı görülmüştür (8). Farklı frekanslarda mekanik vibrasyon uygulanan bir başka çalışmada 5,10 ve 20 Hz frekansındaki mekanik titreşim verilen sıçanlarda ortodontik diş hareketi sonrası kök rezorpsiyonunun engellenmesinde anlamlı bir değişiklik olmasa da artan kök hacmi eğilimi bulunmuştur (193). Yadav ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada ise farelere 10 gramlık ortodontik kuvvet uygulaması sırasında farklı dozlarda (5 Hz, 10Hz ve 20 Hz) düşük genlik yüksek frekansta mekanik titreşimler uygulanmıştır. Ancak önemli bir ortodontik diş hareketi hızı değişimi görülmemiş, diş çevresindeki kemik yapıda artış belirlenmiştir (187).

## **2.9. ANALİZLER**

### **2.9.1. Mikro-Tomografi Görüntülemesi (Micro-BT Görüntüleme)**

Mikro BT, Feldkamp ve ark. tarafından 1989 yılında 50 mm'lik boşluklara sahip trabeküler yapıdaki örnekleri incelemek için X ışınını temel alan mikro tomografi sistemi olarak tanıtılmıştır. Mikro-BT doku mineral yoğunluğunu, kemik mineral yoğunluğunu ve kemik hacmini hesaplayabilmekte, kemik trabeküllerinin mikro-mimarisinin analiz edilmesine ve mineral yoğunluğunun ölçümüne olanak

sağlamaktadır (194). Bu yöntem ile örneklerin iç yapısı herhangi bir fiziksel işlem yapılmadan (kesit alma) ya da toksik kimyasal ajanlar kullanmadan çok detaylı bir şekilde incelenebilmektedir.

### **2.9.2. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR)**

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) teknolojisi hücrelerde DNA'nın, DNA'nın belirli ürünlerinin üretiminden sorumlu gen yapılarının ya da üretilen spesifik ürünler için belirli mRNA örneklerinin çoğaltımını ve belirlenmesini sağlayan son yıllarda kullanılan popüler bir yöntemdir (195). Bu metod, yüksek teknik hassasiyete sahip olması, çapraz kontaminasyon riskinin az olması, çok katlı kullanım yaklaşımını mümkün kılması ve uygulama sonrası başka bir işlem gerektirmemesi gibi avantajlara sahiptir. Metodun klinik kullanım alanları çok çeşitlidir. Klinik mikrobiyoloji, gıda mikrobiyolojisi ve veteriner mikrobiyolojisi alanında patojen ve diğer anormal yapıların tespitinde ve değerlendirilmesinde; klinik onkoloji alanında tek nükleotid polimorfizmlerinde ve kromozomal translokasyonların tespitinde kullanılır. Dental alanda GZ-PZR metodu kullanımı bakteriyoloji, mikoloji, parazitoloji ve viroloji gibi çeşitli alanlarda dental mikroorganizmaların tespit edilip karakterize edebilmesini sağladığı için devrim niteliğindedir. Ayrıca, yeni mikroorganizmaların doğrudan tespiti veya tanımlanması, antimikrobiyal direnç genlerinin varlığının değerlendirilmesi, çeşitli virülans faktörü genlerinin tespiti ve epidemiyolojik araştırmalarda mikrobiyal tiplendirme için uygun ve pratik tekniklerdir (196). GZ-PZR metodu, ekstraselüler matris proteinleri, mikrobiyal antijenler ve sitokinler gibi dental bilimlerde incelenen proteinlerin tespitinde önemli bir role sahiptir.

### **2.9.3. Dental Alçı Modellerin 3 Boyutlu Görüntülenmesi**

Bilgisayar teknolojilerindeki güncel gelişmeler sayesinde hayatın her alanında olduğu gibi diş hekimliği alanında da birçok yeni teknoloji kullanıma sunulmuştur. Hastalardan elde edilen alçı modellerin bilgisayar ortamına aktarılması ile 3 boyutlu (3B) dijital model oluşturma diğer diş hekimliği alanlarında olduğu gibi ortodonti alanında da son yıllarda yaygınlaşmaya başlayan bir teknoloji olmuştur (197). Bu teknoloji sayesinde ortodonti de önemli bir arşiv problemine neden olan alçı modellerin saklanması yerine

modellerin taranarak bilgisayar ortamına alınması ve 3B modellerin elde edilmesi büyük kolaylık sağlayabilmektedir (198). Ayrıca bu teknolojinin kullanılması; tekrarlanabilirlik, konsültasyonu ve bilgi paylaşımını hızlı bir şekilde sağlaması, hasta kayıt bilgilerinin hızlı bir şekilde elde edilmesi, kalıcılığının yüksek olması, dijital ölçümlerin kolaylığı sayesinde zaman kazandırması, dijital set-up yapmayı sağlaması, diagnostik açıdan çok yönlü bilgi vermesi, dijital transferinin yapılabilmesi, sanal yolla değiştirilebilir olması, hassas kesitsel görüntüler elde edilebilmesi gibi avantajlara da sahiptir (198).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için etik kurul onayı Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu komisyonundan alınmıştır (Ek 1, Onay Kodu: 18/011). Çalışmamızda, etik kurallar gereğince kullanılabilcek hayvan sayısı, biyoistatistik raporuna göre %90 güç ve  $\alpha=0,05$  etki değeriinde 64 adet olarak belirlenmiştir. Bu nedenle Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (DEKAM) aynı dişi ve erkekten üretilmiş, ortalama ağırlıkları  $143,26 \pm 9.10$  gr olan 8 haftalık 64 adet dişi Wistar Albino cinsi sıçan temin edilmiştir. Sıçanların fizyolojik gereksinimleri, bakımları, anesteziileri ve deney sonunda ötenazi ve doku alım işlemleri aynı merkezde bulunan veteriner hekim kontrolünde sağlanmıştır. Deneyin dişi hayvanların menstrüal siklusundan etkilenmemesi için tüm dişi hayvanlar erkek hayvanlardan farklı bir ortamda barındırılmış ve ayrı olarak deneye tabi tutulmuştur. Sıçanlar önceden numaralandırılmış ve strese girmemeleri için özel olarak hazırlanmış şeffaf polikarbonat kafeslerde, her kafes içine 5 hayvan yerleşecek şekilde barındırılmıştır (Şekil 3.1). Normal su ve standart sıçan pelet yemi (Optima, Optima Besin Maddeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. Kırıkkale, Türkiye) ile *ad libitum* olarak beslenmişlerdir. Grupların düzenlenmesi için tüm kafesler harf kodu ile numaralandırılmış ve hayvanların işaretlenmesi için kuyruk boyama metodu kullanılmıştır. Farklı renkli ojeler ile kuyruğun farklı bölgelerinde renk halkaları oluşturulmuş (Şekil 3.2) ve gruplar kafesler içinde karıştırılmamıştır.



**Şekil 3.1** Sıçanların 5'erli gruplar şekilde barındırıldığı polikarbonat kafesler.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 64 adet sıçan; 4 kontrol ve 5 tedavi grubu olmak üzere dokuz gruba ayrılmıştır (Tablo 3.1). Her hayvan için üst çene (sağ ve sol olarak) her iki 1. molar dişinin kullanılması planlanmış ve incelenecek materyal molar dişler ve çevresindeki destek yapılar olacağından örnek sayısı 128 adet molar diş ve çevresindeki destek doku olarak belirlenmiştir.

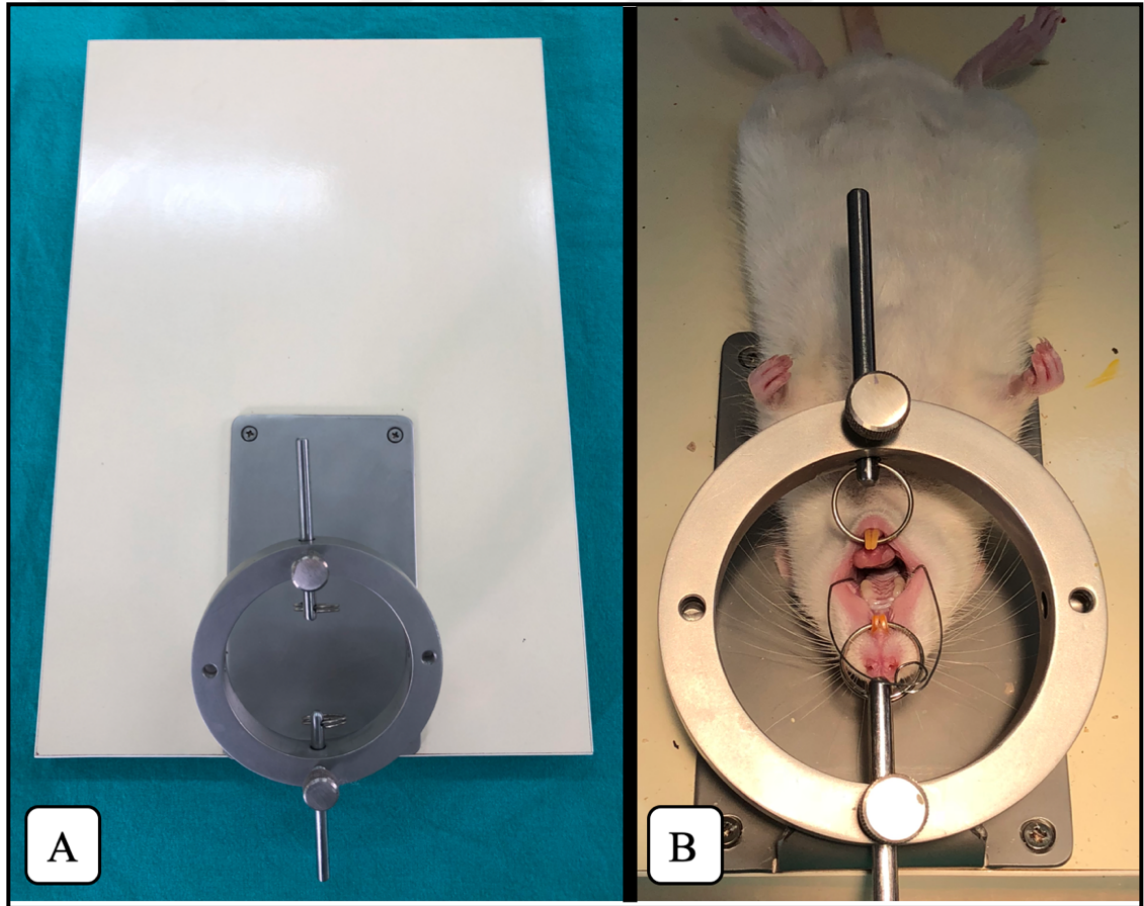


**Şekil 3.2** Gruplara ayrılan hayvanların ayrımının sağlanması için kuyruklarının farklı renklerle boyanması sağlanmıştır.

<b>Tablo 3.1</b> Deney gruplarında sıçan sayısı ve diş örnek sayısı dağılımı.				
<b>Grup</b>	<b>Grup Adı</b>	<b>Grup Tanımı</b>	<b>Sıçan Sayısı</b>	<b>Diş Sayısı</b>
<b>Grup NK 1</b>	Negatif Kontrol 1 Grubu	Herhangi bir ortodontik uygulama yapılmayacak	6	12
<b>Grup NK 2</b>	Negatif Kontrol 2 Grubu	Ortodontik Diş Hareketi (10 Gün) + Relaps	6	12
<b>Grup PK 1</b>	Pozitif Kontrol 1 Grubu	Ortodontik Diş Hareketi (10 Gün) + Uzun Dönem Retansiyon (15 Gün)	6	12
<b>Grup PK 2</b>	Pozitif Kontrol 2 Grubu	Ortodontik Diş Hareketi (10 Gün) + Kısa Dönem Retansiyon (7 Gün)	6	12
<b>Grup TDBL</b>	Tek Dalga Boyunda Lazer Grubu	Ortodontik Diş Hareketi (10 Gün) + Uzun Dönem Retansiyon (15 Gün) + 655 nm Tek Doz Lazer Uygulaması	8	16
<b>Grup KADBL 1</b>	Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer Grubu 1	Ortodontik Diş Hareketi + Uzun Dönem Retansiyon (15 Gün) + 532-655-940 nm Kademeli Artan Dozlarda Lazer Uygulaması	8	16
<b>Grup KADBL 2</b>	Kademeli Artan Dalga Boyunda Kademeli Lazer Grubu 2	Ortodontik Diş Hareketi (10 Gün) + Kısa Dönem Retansiyon (7 Gün) + 532-655-940 nm Kademeli Artan Dozlarda Lazer Uygulaması	8	16
<b>Grup KAFMT 1</b>	Kademeli Artan Frekanslarla Titreşim Grubu 1	Ortodontik Diş Hareketi (10 Gün) + Uzun Dönem Retansiyon (15 Gün) + 10-20-30 Hz Kademeli Artan Dozlarda Titreşim Uygulaması	8	16
<b>Grup KAFMT 2</b>	Kademeli Artan Frekanslarla Titreşim Grubu 2	Ortodontik Diş Hareketi (10 Gün) + Kısa Dönem Retansiyon (7 Gün) + 10-20-30 Hz Kademeli Artan Dozlarda Titreşim Uygulaması	8	16

### 3.1. DENEY HAYVANLARININ HAZIRLANMASI

Sıçanlara yönelik yapılan tüm deneysel uygulamalar genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Anestezi eldesi amacıyla intraperitoneal uygulanan 1.0 mg/kg dozunda ketamin hydrochloride (Alfaminel Afasan International B.V., Woerden, Holland) ve 0.5 mg/kg dozunda xylazine (Rompun Bayer, Leverkusen, Germany) kombinasyonu kullanılmıştır. Sıçanların ağız içi uygulamalarında görüş, ulaşım ve çalışma kolaylığı sağlayan özel tasarlanmış ağız ekartörü ile yeterli ağız açıklığı, yumuşak dokuların ekartasyonu ve başın uygun konumda pozisyonlandırılması sağlanmıştır (Şekil 3.3).

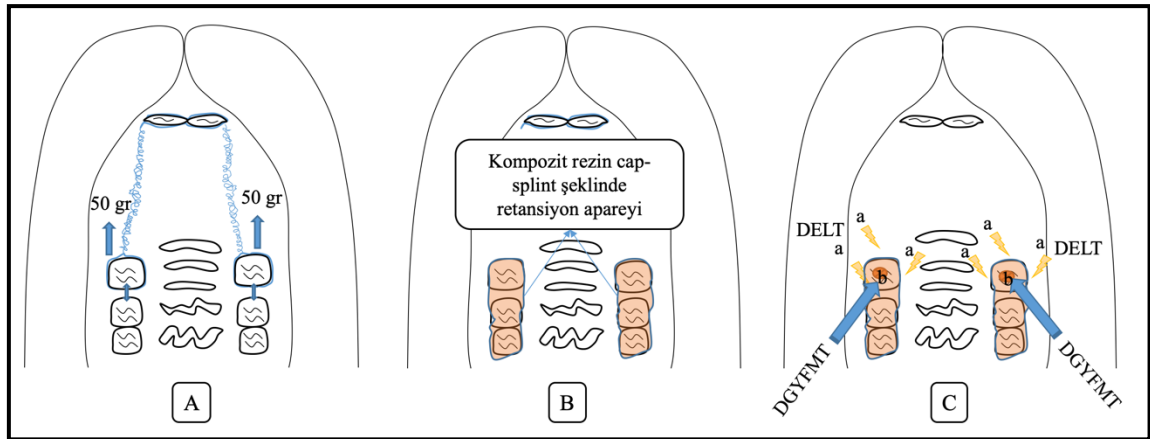


**Şekil 3.3** A) Sıçanlarda ağız içi uygulama için özel olarak tasarlanmış ve üretilmiş olan ekartörün görünümü. B) Ağız içi uygulama sırasında başın konumunun ve yumuşak dokuların ekartasyonu için kullanılan özel olarak hazırlanmış ekartörün görünümü.

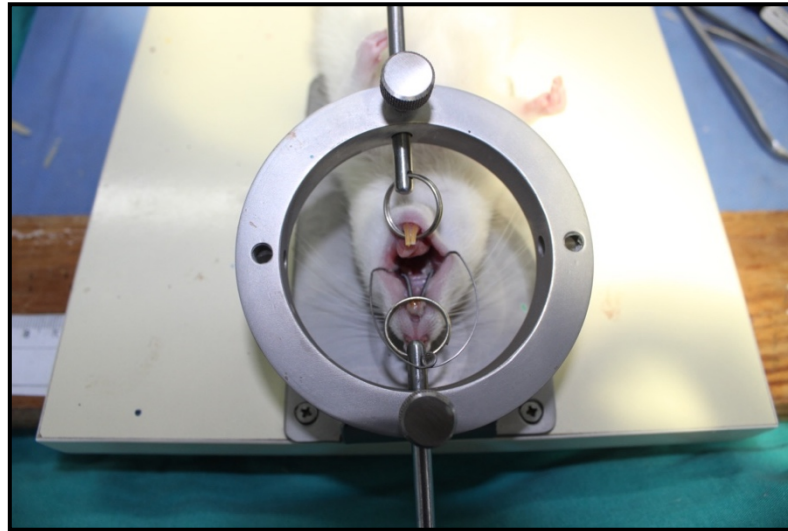


### 3.1.1. Diş Hareketi Modelinin Oluşturulması

Sıçanların dentoalveolar yapısı belirlendikten sonra üst kesici dişler ankraj alınarak üst çene 1. molar dişlere ortodontik kuvvet uygulanmasına karar verilmiştir (120). Tüm işlemler hayvanlar anestezi altındayken yapılmıştır. Diş hareketinin eldesi için Brudvik ve Rygh tarafından önerilen (130, 131) ve ortodontik deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilen metot kullanılmıştır. Deneysel diş hareketinin eldesi için kullanılacak aparey, üst çene kesici dişler ile sağ ve sol birinci molar dişlere 50 gr kuvvet uygulayacak ve ilgili dişlere 0.010" lik paslanmaz çelik teller ile bağlanan nikel-titanyum (NiTi) kapalı sarmal yaylardan (The International Orthodontics, Houston, ABD) üretilmiştir (Şekil 3.4.1 ve 3.4.2) (121). Apareylerin yerleştirilmesinden önce (T0) dijital tartı ile ağırlık ölçümü yapılmış ve dental model eldesi için tüm hayvanların üst çenelerinden silikon ölçü maddesi (Zetaplus C-Silicone Impression Material, Zhermack, Badia Polesine, Italy) ile ölçüler alınmıştır. Sarmal yaylara bağlı olan çelik teller arka bölgede birinci ve ikinci molar dişlerin temas noktalarının altından ve ön bölgede ise kesici dişler arasından geçirilerek bağlanmış ve sabitlenmiştir. Çelik ligatür tellerinin diş yüzeyinden kaymasının önlenmesi için dişlerin yüzeyleri özel frezler ile pürüzlendirildikten sonra adeziv sistemler (Asit: 3M-Dental Products, St Paul, Minnesota, USA; Bond: Prompt L-Pop 3M ESPE, Seefeld, Germany; Kompozit: Flow Tain™, Reliance Orthodontic Products Inc, ITASCA, IL, USA) uygulanarak stoplar oluşturulmuştur (Şekil 3.4.1 ve 3.4.2). Sıçanların deney süresince alt kesici dişleri ile kapalı sarmal yaylara zarar vermesi ihtimali ve kuvvet kontrolü için mekanikler deneysel diş hareketinin eldesi süresince her gün kontrol edilmiştir. Uygulanan kuvvetler intraoral gauge kullanılarak ölçülmüştür. Diş hareketi negatif kontrol 2, pozitif kontrol grupları ve tüm tedavi gruplarında 10 gün sürmüştür (Ren tarafından önerildiği şekilde) (121). Tüm sıçanlar aygıt yerleştirilmesinden sonra deney süresince 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık ortamın sağlandığı sabit 22±2°C sıcaklıkta veteriner gözetimi altında tutulmuştur. Deneysel diş hareketi sonunda hayvanların dişlerine yerleştirilenş apareyler çıkarılmış ve üst çene ölçüleri alınmıştır.



**Şekil 3.4.1** Deneysel modelin şematik gösterimi. A) Ortodontik diş hareketi eldesi için aparat tasarımı. İki kesici diş sağ ve sollarında birer oluk hazırlanarak bir bağlama teli ile sabitlenerek NiTi kapalı sarmal yaya bağlanmıştır. Yayın diğer kısmı, üzerinde oluklar hazırlanmış olan molar dişlere bağlanmıştır. Bu sarmal yayın uygulayacağı kuvvet 50 gr olarak belirlenmiştir. B) Ortodontik diş hareketi sonrası retansiyon işlemi için aparat tasarımı. Hareket sonrası aktif aparatlar çıkarıldıktan hemen sonra molar dişler üzerine koruma için kompozit rezinden çap-splint şeklinde bir retansiyon aparatı yapılmıştır. C) Retansiyon sırasında Düşük Enerjili Lazer Tedavisi (DELDT) ve Düşük Genlik Yüksek Frekanslı Mekanik Titreşim (DGYFMT) uygulamalarının tasarımı. a- Lazer uygulaması, uygulama noktaları (mesial, bukkal, palatinal; her bir noktadan 3'er dakika) b- Titreşim uygulama noktası (oklüzal yüzey; tek noktadan 10 dakika).



**Şekil 3.4.2** Sıçanlarda deneysel olarak ortodontik diş hareketi oluşturulması.

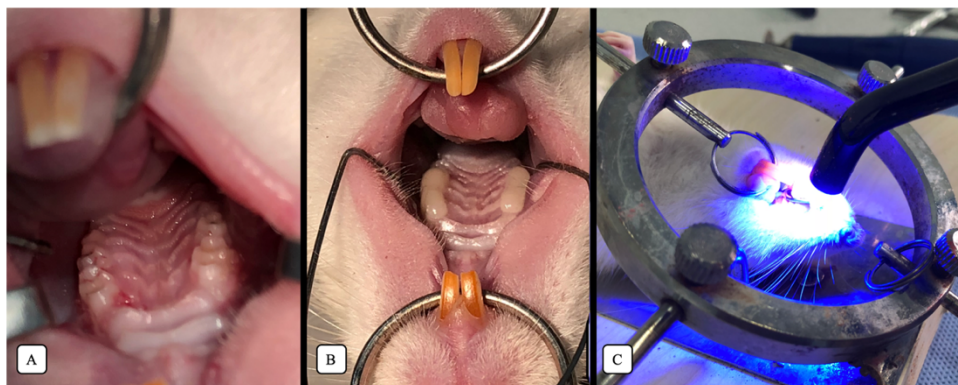
### 3.1.2. Relaps ve Retansiyon Modelinin Oluşturulması

Aktif deneysel diş hareketi tamamlandıktan sonra (T1) diş hareketi mekanikleri çıkarılmıştır (Şekil 3.5-A). Tüm işlemler hayvanlar anestezi altındayken yapılmıştır. Tüm sıçanların ağırlıkları tekrar tartılmış ve üst çenelerinden ölçüler alınmıştır. Negatif kontrol 2 grubunda herhangi bir işlem uygulanmamış ve relaps olması için bırakılmıştır. Retansiyon apareyi uygulanacak deney gruplarında, üst çene birinci ve ikinci molar dişlere bonding uygulaması (Prompt L-Pop, 3M ESPE, Seefeld, Germany) sonrası kompozit materyali (Flow Tain™, Reliance Orthodontic Products Inc, ITASCA, IL, USA) ile retansiyon apareyleri uygulanmıştır (Şekil 3.5-B ve C).

Retansiyon ve relaps süreci 15 gün sürmüştür. Deney süresinin sonuna kadar uzun dönem retansiyon protokolü toplam 15 gün devam etmiş, pozitif kontrol 1 grubu, tek dalga boyunda lazer grubu, kademeli artan dalga boyunda lazer grubu 1 ve kademeli artan frekanslarda titreşim 1 grubunda uygulanmıştır. Kısa dönem retansiyon protokolü ise 7 gün sürmüş ve pozitif kontrol 2, kademeli artan dalga boyunda lazer grubu 2, kademeli artan frekanslarda titreşim 2 gruplarında uygulanmıştır. Deney sonunda (T2) tekrar tüm gruplardaki hayvanların ağırlıkları ölçülmüş ve üst çene ölçüleri alınmıştır. protokolü

Tüm sıçanlar aygıt yerleştirilmesinden sonra deney süresince 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık ortamın sağlandığı sabit  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta veteriner gözetimi altında tutulmuştur.

Toplam deney süresi sonunda tüm hayvanlar yüksek doz anestezi uygulaması ile sakrifiye edilmiştir.

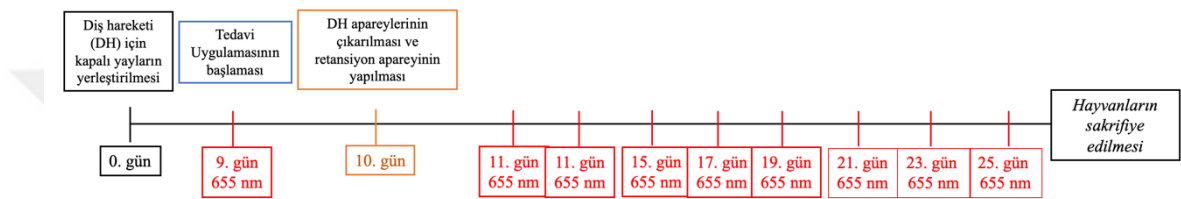


**Şekil 3.5** A) Deneysel diş hareketinin eldesi sonrası tüm apareyler çıkarılmıştır. B) Retansiyon apareyi bonding sonrası akışkan bir kompozit uygulanması ile üretilmiştir. C) Retansiyon için kullanılacak olan kompozit materyalinin polimerizasyonu, led ışık cihazı ile sağlanmıştır.

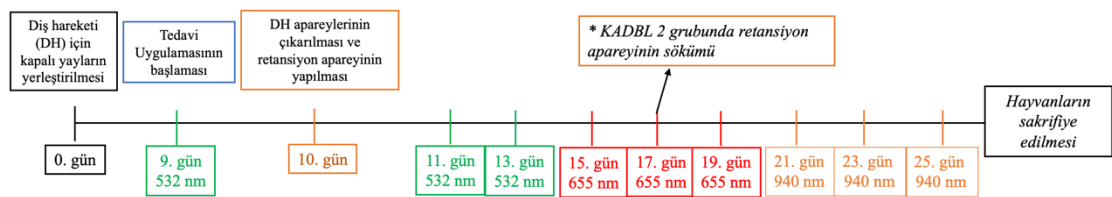
### 3.2. DÜŞÜK ENERJİLİ LAZER TERAPİSİ UYGULAMASI (DELTA)

Bu çalışma grubunda deneysel diş hareketi sonrası, uzun ve kısa dönem retansiyon protokolleri ile birlikte DELT uygulaması yapılmıştır. Uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte tek dalga boyunda (TDBL) uygulanan DELT (8 hayvan) grubu, uzun dönem ve kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte kademeli olarak artan dalga boyunda (KADBL1 ve KADBL2) uygulanan DELT grupları (16 hayvan) olarak 3 alt gruptan oluşmaktadır (Şekil 3.6).

TDBL (Uzun Retansiyon + Tek Dalga Boyunda Lazer) grubu



KADBL 1-2 (Uzun/Kısa Retansiyon + Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer) grupları



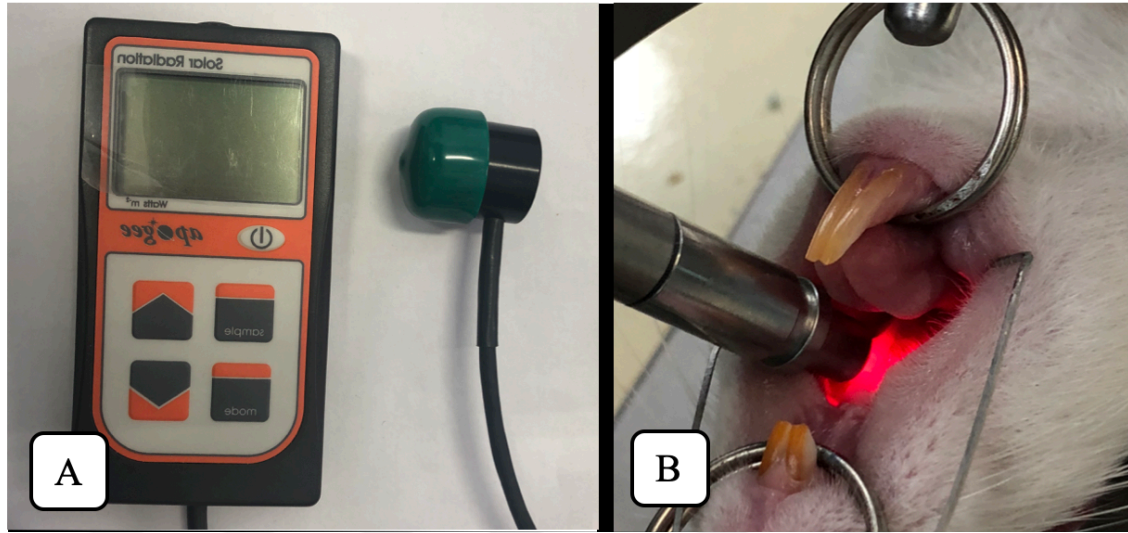
KADBL 1: Uzun retansiyon

KADBL 2: Kısa Retansiyon

Şekil 3.6 Lazer uygulama prosedürünün gösterimi. (TDBL: tek dalga boyunda lazer grubu, KADBL: kademeli artan dalga boyunda lazer grubu, nm: nanometre.)

DELTA uygulaması için tüm gruplarda  $100 \text{ mW/cm}^2$  çıkış gücünde diyot lazer modülleri (Şekil 3.7) kullanılmıştır. Diyot lazer modülleri (940 nm kızıl ötesi, 650 nm kırmızı, 532 nm yeşil lazer cihazı kalibrasyon (Apogee Solar Radiation MP-200) cihazı ile kalibre edilmiştir (Şekil 3.7-A). Hayvanlar anesteziye alındıktan sonra yapılan DELT uygulamaları, deneysel diş hareketinin sonlandırılmasından 1 gün önce başlamış ve retansiyon süreci boyunca gün aşırı olarak uygulanmıştır. Uygulama ilgili üst çene birinci molar dişin kökünün mesial, bukkal ve palatinal taraflarından diş etine temas edecek şekilde 60'ar saniye süresince yapılmıştır (Şekil 3.7-B) Bu bağlamda lazerin çıkış gücü  $100 \text{ mW/cm}^2$  olduğu için günlük uygulama dozunda bölgeye  $100 \text{ mW/cm}^2 \times 180 \text{ sn} = 18000 \text{ mJ/cm}^2$  dolayısıyla  $18 \text{ J/cm}^2$  enerji uygulanmıştır. Uygulama sonrasında kafeslerine alınan sıçanlar gözetim altında tutulmuşlardır. Uygulanan dozun

hesaplanmasında  $mW \times sn$  formülü kullanılmıştır. 1 ile 25 J/cm<sup>2</sup> enerji dozu, biyolojik süreçlerin tetiklenmesinde etkin doz olarak görülmektedir. Daha yüksek dozlar metabolik yavaşlama veya inhibisyona sebep olurken daha düşük dozlar etkisiz kalmaktadır (199).



**Şekil 3.7** A) Lazer ışın kalibrasyonunun yapıldığı cihaz. B) Retansiyon döneminde yapılan lazer uygulaması diş kökünün 3 farklı yüzeyine doğru yumuşak doku kontağı sağlanarak gerçekleştirilmiştir.

8 hayvan bulunan TDBL grubunda uzun dönem retansiyon protokolü (15 gün retansiyon) uygulanmıştır. DELT uygulaması için 655 nm dalga boyundaki kırmızı diyot lazer cihazı kullanılmıştır. Uygulama deneysel diş hareketinin sonlandırılmasından 1 gün önce başlamış ve gün aşırı (9. Gün, 11. Gün, 13. Gün, 15. Gün, 17. Gün, 19. Gün, 21. Gün, 23. Gün, 25. Gün) olarak toplam 9 seans yapılmıştır (Şekil 3.6). Uygulamalar sonrasında kafeslerine alınan sıçanlar gözetim altında tutulmuşlardır.

8 hayvan bulunan KADBL1 grubunda uzun dönem retansiyon protokolü (15 gün retansiyon) uygulanmıştır. DELT uygulaması için 532 nm (mavi), 655 nm (kırmızı) ve 940 nm (kızıl ötesi) dalga boylarındaki diyot lazer cihazları kullanılmıştır. Uygulama deneysel diş hareketinin sonlandırılmasından 1 gün önce başlamış ve gün aşırı (9. Gün, 11. Gün, 13. Gün, 15. Gün, 17. Gün, 19. Gün, 21. Gün, 23. Gün, 25. Gün) olarak toplam 9 seans yapılmıştır (Şekil 3.6). İlk 3 seansta (9. Gün, 11. Gün ve 13. Gün) 532 nm dalga boyundaki mavi lazer, sonraki 3 seansta (15. Gün, 17. Gün ve 19. Gün) 655 nm dalga boyundaki kırmızı lazer ve son 3 seansta (21. Gün, 23. Gün ve 25. Gün) ise 940 nm



dalga boyundaki kızıl ötesi lazer cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.6). Uygulamalar sonrasında kafeslerine alınan sıçanlar gözetim altında tutulmuşlardır.

8 hayvan bulunan KADBL2 grubunda kısa dönem retansiyon protokolü (7 gün retansiyon, 8 gün relaps) uygulanmıştır. DELT uygulaması için 532 nm (mavi), 655 nm (kırmızı) ve 940 nm (kızıl ötesi) dalga boylarındaki diyot lazer cihazları kullanılmıştır (Şekil 3.7-B, C, D). Uygulama deneysel diş hareketinin sonlandırılmasından 1 gün önce başlamış ve gün aşırı (9. Gün, 11. Gün, 13. Gün, 15. Gün, 17. Gün, 19. Gün, 21. Gün, 23. Gün, 25. Gün) olarak toplam 9 seans yapılmıştır (Şekil 3.6). İlk 3 seansta (9. Gün, 11. Gün ve 13. Gün) 532 nm dalga boyundaki mavi lazer, sonraki 3 seansta (15. Gün, 17. Gün ve 19. Gün) 655 nm dalga boyundaki kırmızı lazer ve son 3 seansta (21. Gün, 23. Gün ve 25. Gün) ise 940 nm dalga boyundaki kızıl ötesi lazer cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.6). Uygulamalar sonrasında kafeslerine alınan sıçanlar gözetim altında tutulmuşlardır.

### 3.3. DÜŞÜK GENLİK YÜKSEK FREKANSLI FREKANSLI MEKANİK TİTREŞİM (DGYFMT) UYGULAMASI

Bu çalışma grubunda deneysel diş hareketi sonrası, uzun ve kısa dönem retansiyon protokolleri ile birlikte DGYFMT uygulaması yapılmıştır. Uzun dönem ve kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte kademeli olarak artan frekanslarda mekanik titreşim (KAFMT) uygulanan grupları (16 hayvan) olarak 2 alt gruptan oluşmaktadır (Şekil 3.8).

KAFMT grupları (Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim)



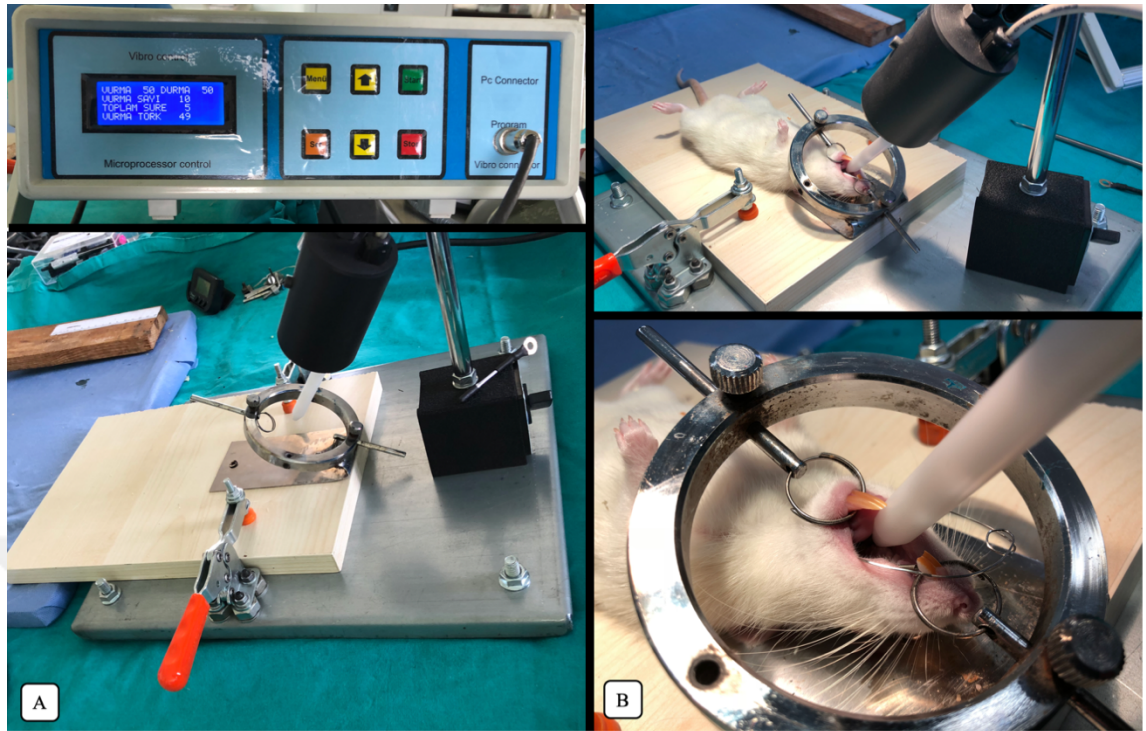
KAFMT 1: Uzun retansiyon + kademeli artan frekanslarda mekanik titreşim  
KAFMT 2: Kısa retansiyon + kademeli artan frekanslarda mekanik titreşim

**Şekil 3.8** Mekanik Titreşim uygulama prosedürünün gösterimi. (KAFMT: kademeli artan frekanslarda mekanik titreşim, Hz: titreşim birimi olan hertz)

KAFMT uygulaması için kuvvet (40 cN) ve frekans (10-30 Hz) ayarlaması yapılabilen mekanik aktüatör cihazı (Şekil 3.9-A) kullanılmıştır. Mekanik titreşim uygulaması, molar dişin oklüzal yüzeyinden ve oklüzal düzleme dik olacak şekilde 10'ar dakika boyunca yapılmıştır (Şekil 3.9-B).

8 hayvan bulunan KAFMT1 grubunda uzun dönem retansiyon protokolü (15 gün) kullanılmıştır. Tüm uygulamalar hayvanlar anestezi altında iken yapılmıştır. KAFMT uygulaması deneysel diş hareketinin sonlandırılmasından 1 gün önce başlamış ve gün aşırı (9. Gün, 11. Gün, 13. Gün, 15. Gün, 17. Gün, 19. Gün, 21. Gün, 23. Gün, 25. Gün) olarak toplam 9 seans 40 cN kuvvetinde yapılmıştır (Şekil 3.8). İlk 3 seansta (9. Gün, 11. Gün ve 13. Gün) 10 Hz, sonraki 3 seansta (15. Gün, 17. Gün ve 19. Gün) 20 Hz ve son 3 seansta (21. Gün, 23. Gün ve 25. Gün) ise 30 Hz frekansında yapılmıştır (Şekil 3.8). Uygulamalar sonrasında kafeslerine alınan sıçanlar gözetim altında tutulmuşlardır.

8 hayvan bulunan KAFMT2 grubunda kısa dönem retansiyon protokolü (7 gün retansiyon, 8 gün relaps) kullanılmıştır. Tüm uygulamalar hayvanlar anestezi altında iken yapılmıştır. KAFMT uygulaması deneysel diş hareketinin sonlandırılmasından 1 gün önce başlamış ve gün aşırı (9. Gün, 11. Gün, 13. Gün, 15. Gün, 17. Gün, 19. Gün, 21. Gün, 23. Gün, 25. Gün) olarak toplam 9 seans 40 cN kuvvetinde yapılmıştır (Şekil 3.8). İlk 3 seansta (9. Gün, 11. Gün ve 13. Gün) 10 Hz, sonraki 3 seansta (15. Gün, 17. Gün ve 19. Gün) 20 Hz ve son 3 seansta (21. Gün, 23. Gün ve 25. Gün) ise 30 Hz frekansında yapılmıştır (Şekil 3.8). Uygulamalar sonrasında kafeslerine alınan sıçanlar gözetim altında tutulmuşlardır.

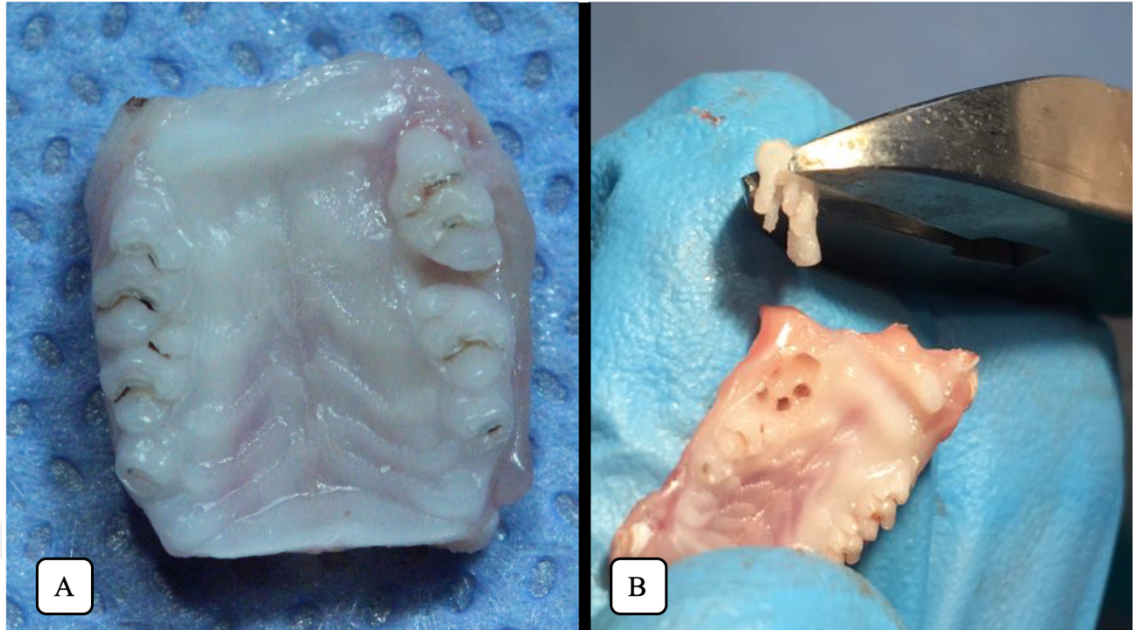


**Şekil 3.9 A)** Değiştirilebilir düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşim uygulayan aktüatör cihazı. **B)** Düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşim uygulaması üst çene birinci molar dişin oklüzal yüzeyinden dişin uzun aksına dik olarak uygulanmıştır.

### 3.4. DENEKLERİN SAKRİFİYE EDİLMESİ

Deney süresinin sonunda (25. gün) tüm hayvanlar yüksek doz anestezi kullanılarak sakrifiye edilmiştir. Sonrasında her gruptaki örnek diş/çene sayısının yarısı mikro-BT analizi için diğer yarısı ise GZ-PZR için ayrılmıştır. Sıçanların üst çeneleri steril bir 22 nolu cerrahi bistüri (marka bilgisi ver) ile ayrılmıştır. Diseksiyon sonrası elde edilen mikro-BT analizi için ayrılan çene yarımaları (Şekil 3.10-A) %10'luk formalin içeren steril kaplara konulmuştur. GZ-PZR için elde edilen çene yarımalarından birinci molar dişler alveol soketinden çıkarılarak (Şekil 3.10-B) etrafındaki çevre dokular herhangi bir kontaminasyona uğramadan mRNA fiksasyon solüsyonu içeren eppendorf tüplerine yerleştirilmiştir.



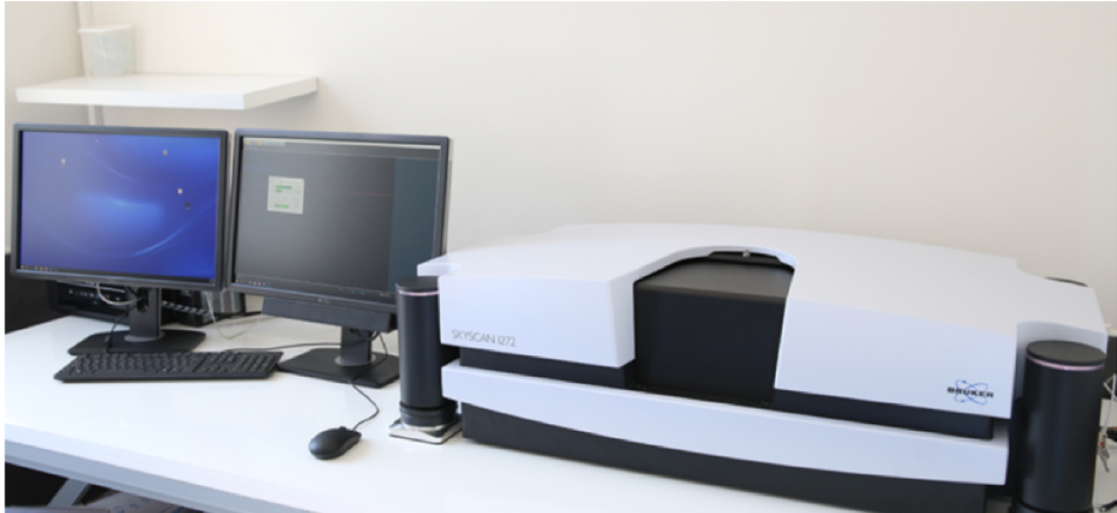


**Şekil 3.10** A) Mikro-BT analizi için diseksiyon ile üst çeneler kafa kaidesinden ayrılmıştır. B) GZ-PZR analizi için hareket eden üst çene birinci molar dişler dikkatlice alveolar soketten çekilerek soket ile beraber analiz edilmiştir.

### 3.5. ÖRNEKLERİN ANALİZİ

#### 3.5.1. Mikro-BT Analizi

Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'na ait Mikro-BT (SkyScan-1272, Bruker, Kontich, Belçika) cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.11). Örnekler taranmadan önce Mikro-BT cihazı, 0,5 mm Alüminyum (Al)-Bakır (Cu) filtre, 0,2 derece rotation state, 9 micron pixel size, 3K çözünürlük ve 360 derece çekim yapabilecek şekilde ayarlanmış ve tüm örnekler bu şekilde taranmıştır. Hayvanlardan elde edilen çene yarımaları ve üzerinde yer alan molar dişler 2 ve 3 boyutlu olarak incelenmiştir.

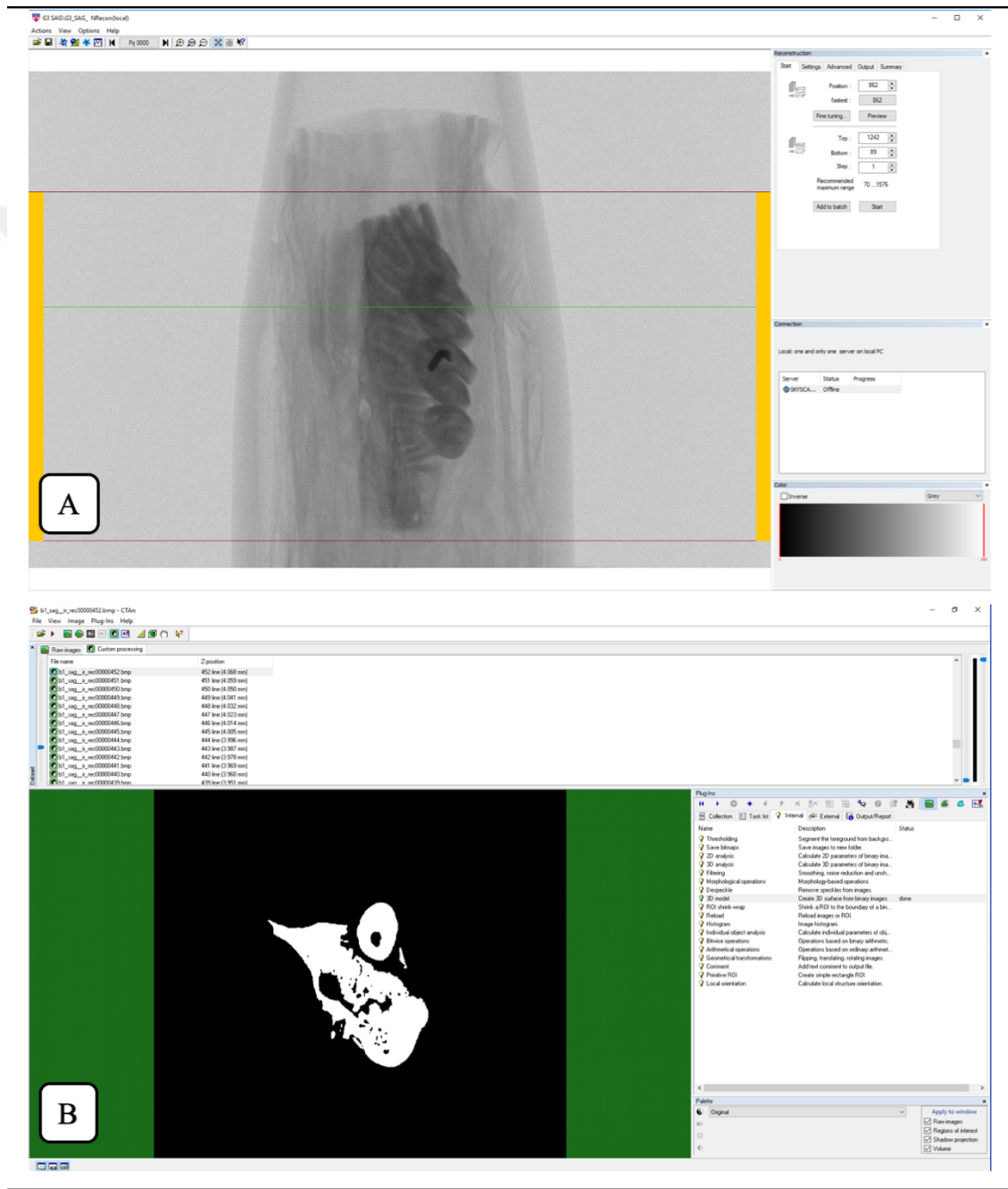


**Şekil 3.11** Skyscan 1272 Micro-Bilgisayarlı Tomografi cihazı.

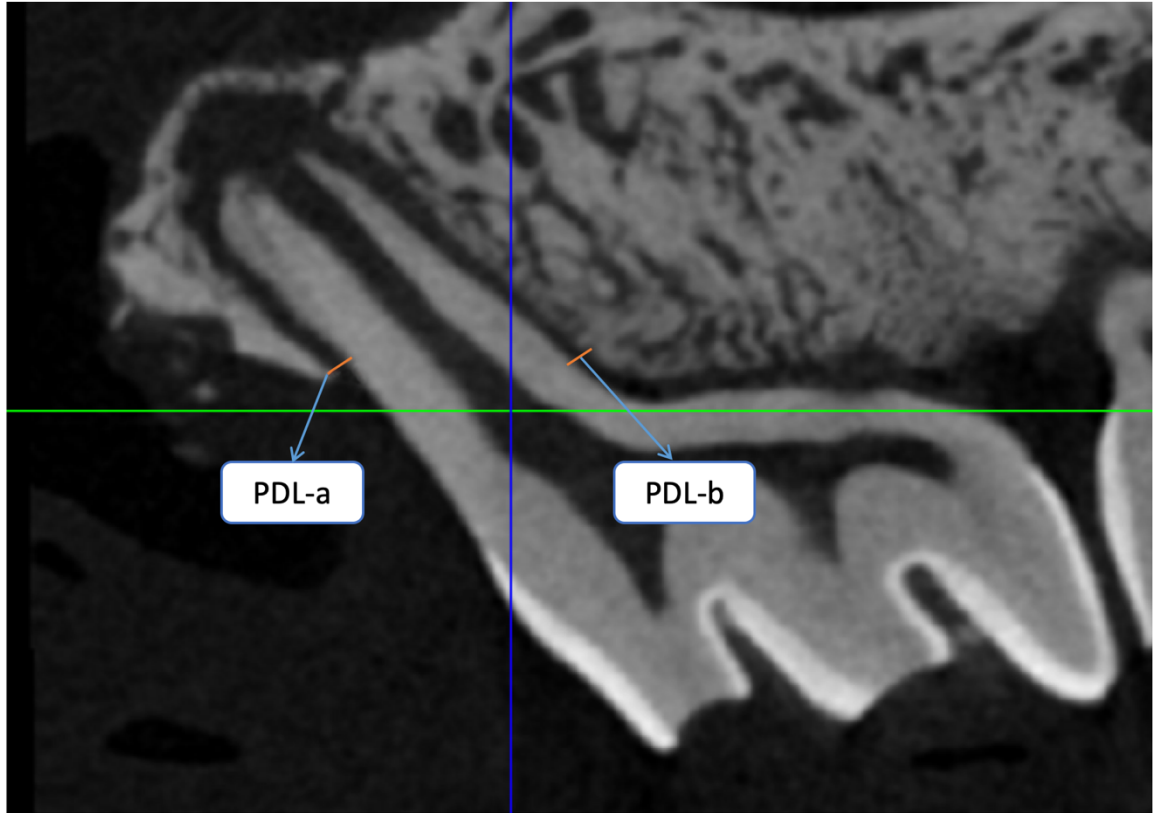
Mikro-BT taraması için inceleme bölgesinde üst çene birinci molar dişinin kökleri arasındaki kemik dokuda; trabekül kalınlığı (Tb.Th, mm), trabekül sayısı (Tb.N, 1/mm) ve yapı modeli indeksi (SMI) ölçümleri yapılmıştır (Tablo 3.2). Üst çene birinci molar dişinin mesial kökünün PDL genişliği ölçümleri Gonzales ve arkadaşları (200) tarafından yapılan ölçüm metodunun modifiye edilmesi ile 2 farklı ölçüm (PDL-a ve PDL-b) olarak gerçekleştirilmiştir. Mikro-BT ile taranan numunelerden elde edilen dataların görüntüye dönüştürülmesinde NRecon v.1.6.3 software (Bruker-mikroBT), analizde ise CTAn v.1.12 software (Bruker-mikroBT) programları kullanılmıştır (Şekil 3.12-A ve B).

<b>Tablo 3.2</b> Mikro-BT taraması ile değerlendirilen parametreler ve tanımları (201).			
<b><u>Kısaltma</u></b>	<b><u>Parametre Adı</u></b>	<b><u>Birimi</u></b>	<b><u>Tanımı</u></b>
<b>Tb.Th</b>	Trabekül kalınlığı	mm	Trabeküllerin ortalama kalınlığı
<b>Tb.N</b>	Trabekül sayısı	1/mm	Birim uzunluk başına ortalama trabekül sayısının ölçülmesi
<b>SMI</b>	Yapı modeli indeksi	0-4 arası birim değeri	Trabeküllerin yapısının bir göstergesi; SMI paralel plakalar için 0, silindirik çubuklar için 3 ve küreler için 4 değeri olacaktır (202)

PDL aralığının genişlik ölçümleri, sagittal planda kökün en uzun olduğu kesit üzerinde mezial ve distal taraflarda ayrı ayrı yapılmıştır. PDL-a (mesial tarafta koronaldeki genişlik), PDL-b (distal taraf koronaldeki genişlik) olarak 2 bölgede ölçülmüştür (Şekil 3.13).

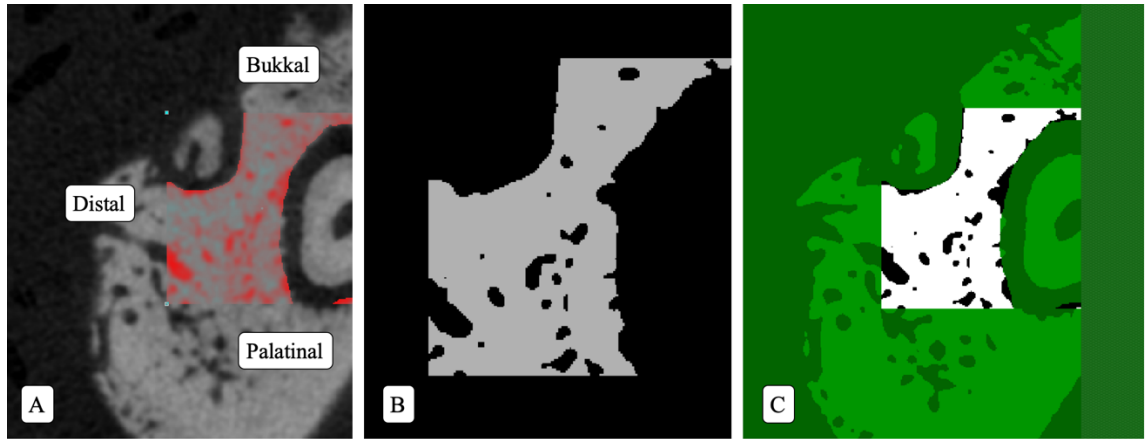


Şekil 3.12 A) NRecon. B) CTAn.



**Şekil 3.13.** Periodontal ligament aralığı ölçümleri. (PDL-a: Mesial taraf koronaldeki PDL genişliği. PDL-b: Distal taraf koronaldeki PDL genişliği.)

Üst çene birinci molar dişin kemik yapısının ölçümleri CTAn programı ile yapılmıştır. Kemik ölçümü için ROI seçimini standardize edebilmek amacıyla koronal kesitte dikey kenarı bukkopalatinal kök+PDL genişliği kadar olan kare şeklinde bir alan seçilmiş ve kemik harici fazlalık bölümler seçili alan dışında bırakılmıştır (Şekil 3.14). Kemik hacminin belirlenmesi için görüntü büyüklüğü, mine-sement sınırından kök ucuna kadar olan bölgeyi kapsayacak şekilde kökler arası bölgede ortalama 160 kesit aralığında belirlenmiştir.



**Şekil 3.14** A) Kemik ölçümleri için kökler arası bölge seçilmiştir. B) Kemik ölçümleri için kökler arası bölge seçilmiştir. C) Threshold belirlenerek ilgili alanın hacmi hesaplanmıştır.

### 3.5.3. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizi (GZ-PZR)

Kontrol gruplarından 3'er hayvan-6'şar diş örneği, deney gruplarından ise 4'er hayvan 8'şar diş örneği genetik analiz için alınmıştır. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra maksillaları çıkarılmış ve çevre dokulardan ayrılmıştır (Şekil 3.10-A). Sağ ve sol birinci molar dişler alveol kretlerinden zarar görmeden çıkarılmış (Şekil 3.10-B), üzerlerinde PDL parçaları bulunan dişler mRNA fiksasyon sıvısı içeren eppendorf tüplerine yerleştirilmiştir. Çekim socketinin içinde kalan PDL parçaları ve iç kortikal kemik yapıları da aynı kodlu eppendorf tüplerine yerleştirilmiştir. Örnekleri içeren tüpler -80°C'ta muhafaza edilmiş ve soğuk zincir ile laboratuvara aktarılmıştır.

#### 3.5.3.1. Primer ve proplar:

Primer ve propların tasarımı için gerekli olan diziler ve exon-intron yapıları <http://www.ensembl.org> veri tabanından elde edilmiştir. Primer ve proplar "PRIMER® – Primer Designer v.2.0 (Scientific & Educational Software)" yazılımı kullanılarak tasarlanmıştır. Tasarım esnasında olası DNA kontaminasyonunun sonuçları etkilememesi için primerlerin ekson-intron kesişim bölgeleri üzerine veya farklı eksonlar üzerinde olmasına dikkat edilmiştir. Primer ve propların sentezi BIO BASIC Inc. firmasına yaptırılmıştır. Kullanılan primer ve proplar aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3.2 ve Şekil 3.15).

Karşılaştırmalar için kullanılan housekeeping gen (ACTB), OPG, RANKL ve COX2'ye ait primer ve propların cDNA dizisi üzerindeki yerleşimleri de aşağıda gösterilmiştir. Şekillerde vurgu rengi gri olan bölgeler primerleri, mor olan bölgeler ise propları



göstermektedir (Şekil 16-19). Yazı tipi rengi pembe olanlar UTR (Untranslated region - Transle olmayan bölge), mavi ve siyah olanlar ise eksonları işaret etmektedir.

**Tablo 3.3** Kullanılan primer ve problar.

Primer/Prob	Dizi	Uzunluk (bp)	5' modifikasyon	3' modifikasyon
Rat_ACTB_F	AAGATGACCCAGATCATGTTTGAGACC	27	-	-
Rat_ACTB_R	ATGCCACAGGATCCATACCCAGG	24	-	-
Rat_ACTB_Prob	TCACCACCACAGCTGAGAGGGAAATCGT	28	FAM	BHQ-1
Rat_RANKL_F	GCCGTGCAAAGGGAATTACAACAC	24	-	-
Rat_RANKL_R	GACTGACTTTATGGGAACCCGATGG	25	-	-
Rat_RANKL_Prob	AGCGCTTCTCAGGAGTTCCAGCTATGATG	29	HEX	BHQ-1
Rat_COX2_F	CCATGGGTGTGAAAGGAAATAAGGAAC	27	-	-
Rat_COX2_R	CACCGATGACCTGATATTTCAATTTTCC	28	-	-
Rat_COX2_Prob	CATGATTTAAGTCCACTCCATGGCCAGTC	30	ROX	BHQ-2
Rat_OPG_F	CAACTCAAAATTGTGGAATAGATGTCACC	29	-	-
Rat_OPG_R	TGCTTTCACAGAGGTCAATGTCTTGG	26	-	-
Rat_OPG_Prob	CGAATTGGCTGAGTGTCTGGTGGACAGT	29	Cy5	BHQ-2



**Şekil 3.15** Genetik analiz için kullanılan primer ve problar.

CTGTGAGTCCGCGTCCACCCGCGAGTACAACTTCTTGCAGCTCCTCCGTGCGCGGTCCACACCCGCCACAGTTGCG  
 CATGGATGACGATATCGCTGCGCTCGTCTGACACACGGCTCCGGCATGTGCAAGGCCGGCTTCGCGGGCGACGATGCT  
 CCCCAGGCGCTTCCCCTCCATCGTGGGCCGCCCTAGGCACCCAGGGTGTGATGGTGGGTATGGTTCAGAAAGACTCCT  
 ACGTGGGCGACGAGGCCAGAGCAAGAGAGGCATCCTGACCCCTGAAGTACCCCATGAACACGGCATTGTCAACAACTG  
 GGACGATATGGAGAAGATTGGACCCCACTTCTACAATGAGCTGCGTGTGGCCCTGAGGAGCACCTGTGCTGCTC  
 ACCGAGGCCCTCTGAACCTAAGGCCAACCGTGAAGAGATGACCCAGATCATGTTTGGACCTTCAACACCCAGCCA  
 TGTAAGTACGATCCAGGCTGTGTGTCCCTGTATGCCTCTGGTCTGACCTGGCATTGTGATGGACTCCGGAGACGG  
 GGTCACCCACACTGTGCCATCTATGAGGTTACGCGCTCCCTCATGCCATCCTGGTCTGGACCTGGCTGGCCGGAC  
 CTGACAGACTACCTCATGAAGATCTGACCGAGCGTGGCTACAGCTTCAACACCCAGCTGAGAGGGAAATCGTTCGCTG  
 ACATTAAGAGAGCTGTGCTATGTTGCCCTAGACTTCGAGCAAGAGATGGCCACTGCCGATCCTCTTCTCCCTGGA  
 GAAGAGCTATGAGCTGCCTGACGGTTCAGGTCATCACTATCGGCAATGAGCGGTTCCGATGCCCCGAGGCTCCTTCCAG  
 CCTTCCCTTCTGGGTATGGAACTCCTGTGGCATCCATGAACTACATTCAAATTCATCATGAAGTGTGACGTTGACATCC  
 GTAAAGACCTCTATGCCAACACAGTGTGTCTGGTGGCACCACCATGTACCCAGGCATTGTGACAGGATGCAGAAAGGA  
 GATTACTGCCCTGGCTCCTAGCACCATGAAGATCAAGATCATGTCTCCTCTGAGCGCAAGTACTCTGTGTGGATTGGT  
 GGCTCTATCCTGGCTCACTGTCCACCTTCCAGCAGATGTGGATCAGCAAGCAGGAGTACGATGAGTCCGGCCCTCCA  
 CGTGCACCCGAAATGCTTCTAGGCGACTGTTACTGAGCTGCGTTTTACACCCCTTCTTTGACAAACCTAACTTGGC  
 CAG

Şekil 3.16 ACTB geninin primer ve probleminin cDNA dizisi üzerinde yerleşimleri

ATGCTCTCCGAGCTGTGCTGCTTGCCTGCCCTGGCGCTCAGCCATGCAGCAATCCTTGTGTTCCAACCCATGTC  
 AAAACCGTGGTGAATGTATGAGCATAGGATTTGACCAATATAAATGTGACTGTACCCGGACTGGATTCTACGGTAAAA  
 CTGTACTACGCTGAGTTTCTGACAAGATCAAATTAAGTCTGGAAGCCACCCAAACACAGTACACTACATCTCGACC  
 CACTTCAAGGGAGTCTGGAACATTGTGAACAACATCCCTTCTCGGAATCAATCATGAGATACGTTGTGACGTTCCA  
 GATCAGATTTGATTGACAGCCCAAACTTACAATGTGCACACTACGGTTACAAAAGTTGGGAAGCTTTCTCAACCTCTC  
 TACTACACAGGGCCCTTCCCTCTGTGGTGTGACTGCCCAACTCCATGGGTGTGAAAGGAAATAAGGAACTTCTCT  
 GATTCAAAGAGTCTGGAAAAGTCTTCTGAGGAGAGATTCCCGGATCCCCAAGGCACAAATATGATGTTGCG  
 CATTCTTGGCCAGCACTCACTCATCAGTTTTCAAGACAGATCAGAAGCGAGGACCTGGGTTCCACCCGAGTGGTGGG  
 CCATGGAGTGGACTTAAATCATTTTACCGTGAACCTTAGACAGACAACATAAATTCGACTTTCCAGGATGAAAA  
 TTGAAATATCAGGTCATCGGTGGAGAGGTGATCCTCCACAGTCAAAGACACTCAGGTAGACATGATCTACCCTCCC  
 ACGTCCCTGAGCACCCTGCGGTTCGCTGTGGGCGAGGAGTCTTTGGTCTGGTGCCGGTCTGATGATGATGTATGCTACC  
 CTGGCTTCGGGAGCAACAAGAGTGTGTATATACTCAAACAGGAGCATCCTGAGTGGGATGACGAGCGACTGTCTCAA  
 ACCAGCAGGCTCATACTGATAGGAGAGCAGTCAAGATAGTGTGATCGAAGACTACGTGCAACACCTGAGCGTTTACC  
 TCAAACTCAAGTTCGACCCAGAGCTCTTTTCAACAGCAGTTCAGTATCAGAACCAGTTCGCTGAAATCAAAC  
 ACTCTATCACTGGCATCCGCTGCTGCCGACACCTTCAACATGGAAGACCAGGAGTACACTTTCAAACAGTTTCTCTAC  
 AACAACTCCATCCTCCTTGAACAGGACTTGTCTCACTTTGTGAGTCAATCACCAGACAGATGCTGGCCGGTGTGCTG  
 GGGGAAGGAAATGTTCCAATCGCTGTACAAGCAGTGGCAAAGGCTCCATTGACCAGAGCAGAGATGAAATACAGTCT  
 TCTCAATGAGTACCGCAAACGCTTCTCCCTGAAACCTTACACATCGTTTGAAGAACTTACAGGAGAGAAAGAAATGGCT  
 GCAGAGTTGAAAGCCCTTACCATGACATCGATGCCATGGAAGTGTATCCCGCCCTGCTGGTGGAAAAGCCCTCGTCCAG  
 ATGCTATCTTGGGGAGACCATGGTAGAAGTGGAGCTCCATTCCTTGAAGGCCCTTATGGGTAATCCCATCTGTCTC  
 TCTCAACTGGAACCTAGCACCCTCGGAGGAGAAGTGGGTTTTAGGATCATCAACACTGCCTCAATTCAGTCTCTC  
 ATCTGCAATAATGTGAAAGGGTGTCCCTTTGCCCTTTCAATGTGCAAGACCCGACGCTTCCAAGCAGCCACCATCA  
 ACGCAAGTGCCTCCACTCCAGACTAGATGACATTAACCCCTACAGTACTAATCAAAGGGGTTCAACTGAGCTGTAAGA  
 GTCTACTGACCATATTTATTTATTTATATGAACAATTTAATTTAATTTAATTTAATTTAATTTAATTTAATTTAATTTA  
 TTAACATCTTTATAACAAGGCAATATTTTGAACAATGTTCCATTTGTGAAGATTCTGTGTTTGTACTTTAAATA

Şekil 3.17 COX2 geninin primer ve probleminin cDNA dizisi üzerinde yerleşimleri

TCCTGTTGCCAGACCTTATATAAAACGTCATGTTGCGCTGGGCGAGAGAAACACCTAGCACTGGCCAGCGGCTGC  
 CGCTGAGGTTTCCAGAGGACCAATGAACAAGTGGCTGTGCTGTCACCTCCGTTGTTCTTGGACATCATGAAATGG  
 ACAACCCAGGAAACCTTCTCCAAATACCTTGCATTTATGACCCAGAAACCCGACGCTCAGCTCTGTGTGACAAATGTG  
 CTCTGGCACCTACCTAAAACAGCAGTGCACAGTCAAGGAGGAGACACTGTGTGCTTGGCCCTGACTACTCTTATAC  
 AGACAGCTGGCACACGAGTGTGAATGCGTGTACTGCAGCCCGTGTGCAAGGAACTGCAGACCCGTGAAACAGGAGTGC  
 AACCGCACCCACAACCGAGTGTGCGAATGTGAGGAAAGGCGCTACCTGGAGCTCGAATTCCTGCTGAAAGCACCAGGCT  
 GTCCCCAGGCTTGGGTGTGCTGCAAGGCTGGGACCCAGAGCGAAACACGTTTGAAGAAATGTCGGGATGGGTTCTT  
 CTCAGGTGAGACGTCATCGAAAGCACCCCTGTAGGAAACACCAACTGCAGCTCACTTGGCCCTCTGCTAATTGAGAAA  
 GGAATGCAACATGACAATGATGTTCCGGAACAGAGAAGCAACTCAAAATTTGTGGAAATAGATGTCACCTGTGCG  
 AAGAGGCATTCTCAGGTTTGTGTGCCACCAAGATTATACGAAATGGCTGAGTGTCTGCTGGTGGACAGTGTGCTGG  
 GACCAAAAGTGAATGAGAGAGTGTAGAGAGGATAAAAACGGAGACACAGCTCGCAAGAGCAAACTTCCAGCTACTTAAAG  
 CTGTGGAAGCATCAAACAGAGACAGGAAATGGTGAAGAAATCATCCAAGACATTTGACCTCTGTGAAAGCAAGTGTG  
 AACGGCATATCGGCCACGCAACCTCAACACAGAGCAGCTCCGATCTTGTATGAGAGCTTGCCTGGGAAAGAGATCAG  
 CCCAGAGAGATGAGAGAACGAGAAGACCTCAAACCCAGCAGCAGCTCCGAAAGTCACTGAAAGTCACTGAGCTTTGGAGGAT  
 AAAAATGGAGACCAAGACACTTGAAGGGCTGATGTACGCACTCAAGCACTTGAAGCATAACCACTTCCCAAAACCG  
 TCAACCCAGTCTGAGGAAGACCATCAGGTTCTTGCACAGCTTACCATGTACCGATTGATCAGAAACTCTTCTAGAA  
 AATGATAGGAAATCAGGTTCAATCAGTGAAGATAAGCTGCTTATAGTTAGGAATGGTCACTGGGCTGTTCTTCCAGGAT  
 GGGCCAACTGATGAGCAGATGGCTGCTTCTCCGGCTTTGAAATGGCAGTTGATCTTCTCAGCTTGGTGGG  
 AATGAAGATCTCCAGCCCAACACACACTGGGGAGTCTGAGTCAAGGAGTGAAGGAGGCTATTTGATTAATTTGCA  
 AAGTGCAGGTTGACACCTAGAAAGTCAAGCACCTGAGAAAGAGGATATTTTATAACCTCAAACATAGGCCCTTCT  
 CTCCTCTCCTTATGATGAGTACTCAGAAAGCTTCTACTACTCTCTGTGTCATCCCTAGATGAAGGCTCTTTTATTT  
 ATTTTTTATTTCTTTTTCGGAGCTGGGACCAACCCAGGGCTTGCCTTGCAGGCAAGTGTCTACCACTGAGC

Şekil 3.18 OPG geninin primer ve probleminin cDNA dizisi üzerinde yerleşimleri

```

ATGCGCCGGGCCAGCCGAGACTACGGCAAGTACCTGCGCGGCTCGGAGGAGATGGGCAGTTGCCCTGGCGTCCCACACG
AGGGTCCGCTGCATCCCGCGCTTCCAGCACCGGCTCCAGCGCCGCCCCCGCCGCTCCCGCTTCCATGTTCTGGCGCT
CCTGGGGCTGGGACTGGGTGAGGTGGTCTGCAGCATCGCTCTGTCCCTGTACTTTCGAGCGCAGATGGATCCTAACAGA
ATATCAGAAGACAGCACGCGCTGCTTCTACAGAATCTGAGACTCCGTGAAAATACAGGTTTGCAGGACTCGACTCTGG
AGAGCGAAGACACAGAAGCACTACCTGACTCATGCAGGAGAATGAAACAAGCCTTCAAGGGGCCGTGCAAAGGGAATT
ACAACACATTGTGGGGCCACAGCGCTTCTCAGGAGTCCAGCTATGATCGAAGGTTTCGTGGCTCGATGTGGCCCGGCGG
GGCAAGCCTGAGGCTCAGCCGTTTGTCTCACCTCACCATCAATGCTGCCAACATCCCATCGGGTCCCATAAAGTCAGTC
TGTCCTCTTGGTACCATGATCGAGGCTGGGCCAAGATCTTAACATGACGTTAAGCAACGGAAAATAAGGGTTAACCA
AGATGGCTTCTATTACCTGTACGCCAACATTTGCTTCAGGCATCATGAAACCTCAGGGAGCGTACCTGCGGACTATCTT
CAGCTGATGGTATATGTCGTTAAAACCAGCATCAAATCCCAAGTTCGCATAACCTGATGAAAGGGGGAGCATAAGA
ACTGGTCAGGGAATTCTGAATCCACTTTTATTCCATAAACGTTGGAGGATTTTTCAGCTCCGGGCTGGTGAGGAAAT
TAGCGTCCAGGTGTC AACCCCTTCCTGTTGGATCCGGATCAAGATGCGACGTACTTTGGGCTTTCAAAGTTCAAGAC
ATAGACTGA

```

**Şekil 3.19** RANKL geninin primer ve problelerinin cDNA dizisi üzerinde yerleşimleri

### 3.5.3.2. RNA izolasyonu:

RNA izolasyonu için QIAamp RNA Blood Mini Kit (QIAGEN - 52304) kullanılmıştır. Diş örneklerinin tamamı 300 uL Buffer RTL-  $\beta$ -Mercaptoethanol karışımı içerisine alınmış ve buz üzerinde homojenizatör yardımıyla 3 dk. homojenize edilmiştir. Homojenize olmayan sert diş dokusu çıkartılmış ve kalan karışım üzerine 300 uL daha Buffer RTL-  $\beta$ -Mercaptoethanol karışımı eklenmiştir. Üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde protokole devam edilmiştir. Son basamakta RNA izolatları 30 ul RNase-free su içerisinde çözülmüş ve bir sonraki basamağa kadar  $-20^{\circ}$  de muhafaza edilmiştir.

### 3.5.3.3. cDNA sentezi:

Elde edilen RNA izolatlarından cDNA sentezlemek için First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific - K1612) kullanılmıştır. Her bir örnek için 10 ar uL cDNA sentezi yapılmıştır. Tüm işlemler üretici firmanın önerdiği protokole sadık kalınarak gerçekleştirilmiştir.

### 3.5.3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Koşulları

PCR protokolü ve koşulları aşağıda gösterildiği gibi oluşturulmuştur.

**Tablo 3.4** PCR bileşenleri ve miktarları ( $\mu$ l)

PZR Bileşeni	Miktar ( $\mu$ l)
dH <sub>2</sub> O	16,8
10x Buffer (Complete, Bioron GmbH)	2,5
dNTP karışımı (Her biri 10 mM)	0,5
DNA polimeraz (SuperHotTaq, Bioron GmbH)	0,2
Primer Forward (5 $\mu$ M)	1
Primer Reverse (5 $\mu$ M)	1
Prob (5 $\mu$ M)	1
cDNA	2
Toplam	25



**Tablo 3.5** Termal döngü koşulları.

Sıcaklık	Zaman	Döngü sayısı
95°C	10 dk	1
95°C	45 sn	45
60°C	45 sn	
72°C	45 sn	

GZ-PZR cihazı olarak Rotor-Gene Q 6plex (QIAGEN) kullanılmıştır (Şekil 3.20).

Cihaz ayarları aşağıdaki şekilde yapılmıştır;

Rotor Tipi: 36-Well Rotor

Reaksiyon hacmi: 25 µl

Elde edilmesi:

- \* Step: 60°C, 45 saniye
- \* Üzerinde: Yeşil, Turuncu, Kırmızı ve Yeşil

Oto-kazanım optimizasyonu:

- \* İlk edinimden önce optimizasyonun gerçekleştirilmesi
- \* Kanal: Yeşil, Turuncu, Kırmızı ve Sarı (tümü standart)



**Şekil 3.20** Kullanılan Rotor-Gene Q 6plex (QIAGEN) cihazı.

### 3.5.3.5. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizi

Ct değerlerinin elde edilmesi için Rotor-Gene Q Series Software 1.7. yazılımı kullanılmıştır.

Analiz Türü: Miktar Belirleme

Opsiyonlar: "Linear Scale", "Dynamic Tube" ve "Slope Correct" seçenekleri kullanılmıştır.

#### ***Kullanılan eşik değerleri:***

**Tablo 3.6** Kullanılan eşik değerleri.

ACTB	RANKL	COX2	OPG
0,015	0,03	0,03	0,02

#### ***Florofor boyalar ve cihazda tespit edilen kanallar:***

**Tablo 3.7** Genler için kullanılan florofor boyalar ve cihazda tespit edilen kanallar.

	ACTB	RANKL	COX2	OPG
Kullanılan Florofor	FAM	HEX	ROX	Cy5
Cihazdaki Kanal	Yeşil	Sarı	Turuncu	Kırmızı

Veri analizi için elde edilen Ct değerlerinden kat artışın elde edildiği aşağıdaki formül kullanılmıştır (bu formül cihazın analiz yazılımının kullandığı formüldür):

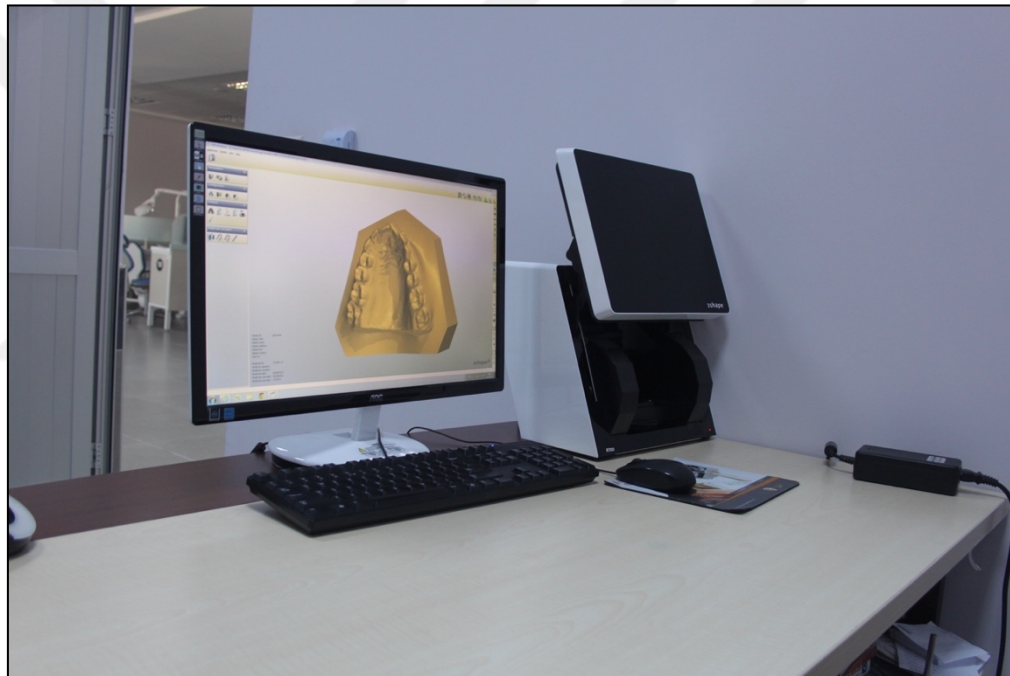
$$2,012^{[(Norm. Ct)-(GOI Ct)]}$$

Norm. Ct : Normalizatör Ct değeri, bu deneyde normalizatör olarak ACTB geni kullanılmıştır.

GOI Ct : Gene Of Interest Ct değeri.

### 3.5.2. 3 Boyutlu Dental Model Analizi

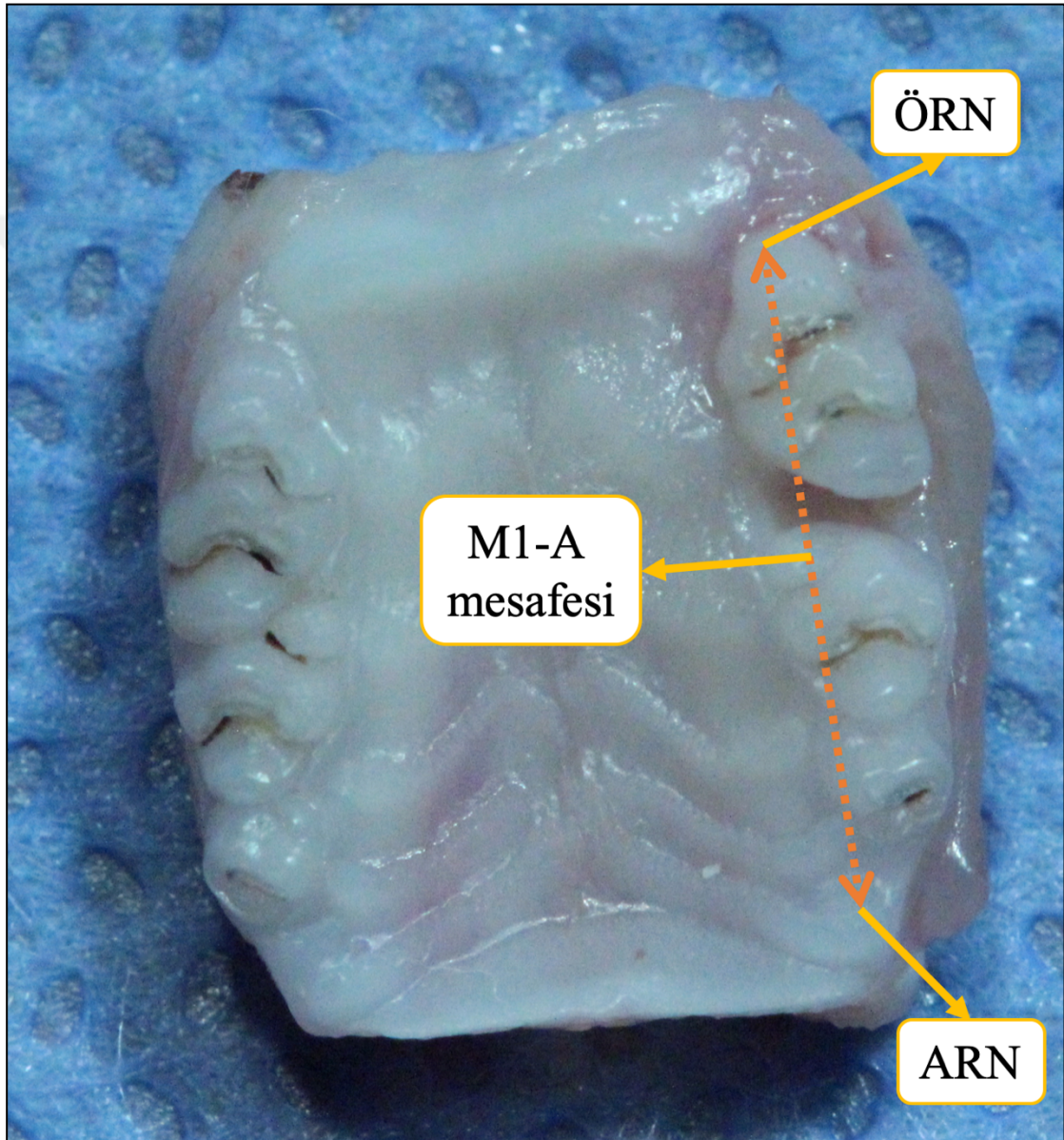
Üst çene birinci molar dişin deneysel diş hareketi ve retansiyon/relaps dönemindeki hareket miktarını hesaplamak için 3Shape TRIOS® R700 (3Shape Inc., Copenhagen, Denmark) cihazı ile yapılan model taramaları kullanılmıştır (Şekil 3.21). Dental modellerin elde edilmesi için gerekli olan ölçüler, deneysel diş hareketi apareyinin yerleştirilmesinden önce (T0), diş hareketi apareyinin sökümünden sonra ve retansiyon apareylerinin tatbikinden önce (T1) ve deney sonunda (T2) aynı kişi tarafından (T.Ö.) alınmış ve alçı modeller hazırlanmıştır.



Şekil 3.21 3B model taraması için kullanılan 3Shape Trios 700, dental model tarama cihazı.

Çalışmamızda diş hareket miktarları üç farklı zamanda alınan (T0, T1 ve T2) 3B dijital modellerin bilgisayar ortamında referans noktalardan ölçümler yapılarak analiz edilmiştir. Bu referans noktaları; önde birinci molar diş kronunun sagittal düzlemde mezialdeki en çıkıntılı noktası ve arkada ise üçüncü molar dişin distalindeki diş hareketinden etkilenmeyeceği düşünülen ve insanlarda üst çenede sert damak ile yumuşak damak klinik birleşimindeki AH hattı noktasının hemen önündeki tüberkül tepesidir (Şekil 3.22). Bu noktalar arası mesafeler her üç zamanda alından modeller üzerinde Ortho Analyzer Software (3Shape, Copenhagen, Denmark) programı kullanılarak yapılmıştır.

Deney öncesi ve ortodontik diş hareketi eldesi zamanlarında alınan dental modellerden elde edilen hareket miktarı deneysel diş hareketi (DH) olarak hesaplanmıştır. Diş hareketi mekaniklerinin çıkarılması ve deney sonu hazırlanan dental modellerden elde edilen hareket miktarı ise M1-A mesafe değişimi olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.22 M1-A mesafesi ölçümünün gösterimi. ÖRN: ön referans noktası, ARN: arka referans noktası.

### 3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İnceleme ve analizler sonucunda elde edilen veriler Microsoft Office Excel programına (Microsoft Office Excel 16.22, Microsoft, Washington, ABD) aktarılmış ve düzenlenmiştir. Veriler, SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, Version 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktarılarak analizlerin yapılması için hazırlanmıştır. Değişkenlerin normallik değerlendirmeleri Shapiro-Wilks testi kullanılarak yapılmıştır.

COX-2, RANKL ve OPG mRNA ekspresyon düzeyleri ile RANKL/OPG oranının analizi için parametrik yöntemlerden yararlanılmış ve gruplar arası karşılaştırmada One-Way ANOVA testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan parametreler için çoklu karşılaştırmalarda Post-Hoc testi istatistiği olarak Tukey metodundan yararlanılmıştır.

Micro-BT analizi sonucu elde edilen PDL (PDL-a ve PDL-b) değişkenleri ile kemik yapısının değerlendirildiği trabeküler kalınlık (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi non-parametrik testler kullanılarak değerlendirilmiş ve gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunan parametreler için ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir.

Üst çene dental modellerinin 3B analizi sonrası elde edilen diş hareketi miktarı (T1-T0 ve T2-T1) analizi için non-parametrik yöntemlerden yararlanılmış ve gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlı bulunan parametrelerde ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sıçanların diş hareketi apareyi yerleştirilmeden öncesi (T0), sonrası (T1) ile toplam deney süreci sonundaki (T2) vücut ağırlığı değişimlerinin T0-T1 ve T1-T2 olarak karşılaştırılması parametrik yöntemlerden olan bağımlı değişken T Testi ile gerçekleştirilmiştir.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm değerlendirmeler tablolar halinde sunulmuştur. N= örnek sayısını, Ort.= verilerin istatistiksel ortalamasını, S.S.= verilerin standart sapmasını göstermek için kullanılmıştır. Değişkenlere ait grafikler Microsoft Office Excel programı ile hazırlanmıştır.

### ***Metot Hatası***

Mikro-BT analizleri ve 3B dental model analizleri ölçümleri 1 ay sonra aynı araştırmacı (T.Ö.) tarafından tekrarlanmıştır (203). Ölçümlerin güvenilirliği Pearson Korelasyon Analizi ile incelenmiş ve Pearson Korelasyon Katsayısı tüm ölçümler için 0.853-0.925 arasında bulunmuştur. İlk ölçümler ve tekrarlanan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Rastgele hataların olasılığı Dahlberg formülü kullanılarak hesaplanmıştır (204). Dahlberg hatasının 3B dental model mesafe ölçümlerinde 0.090 mm ile 0.096 mm arasında olduğu görülürken, mikro-BT ölçümlerinde trabekül kalınlığı ölçümleri için 0.010 mm ile 0.078 mm arasında, trabekül sayısı için 0.103 1/mm ile 0.234 1/mm arasında ve yapı modeli indeksi için ise 0.112 ile 0.212 arasında olduğu görülmüştür.



## 4. BULGULAR

### 4.1. DIŞ HAREKETİ VE HİSTOMORFOMETRİK BULGULAR

#### 4.1.1. Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Farklı Tedavi Uygulamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

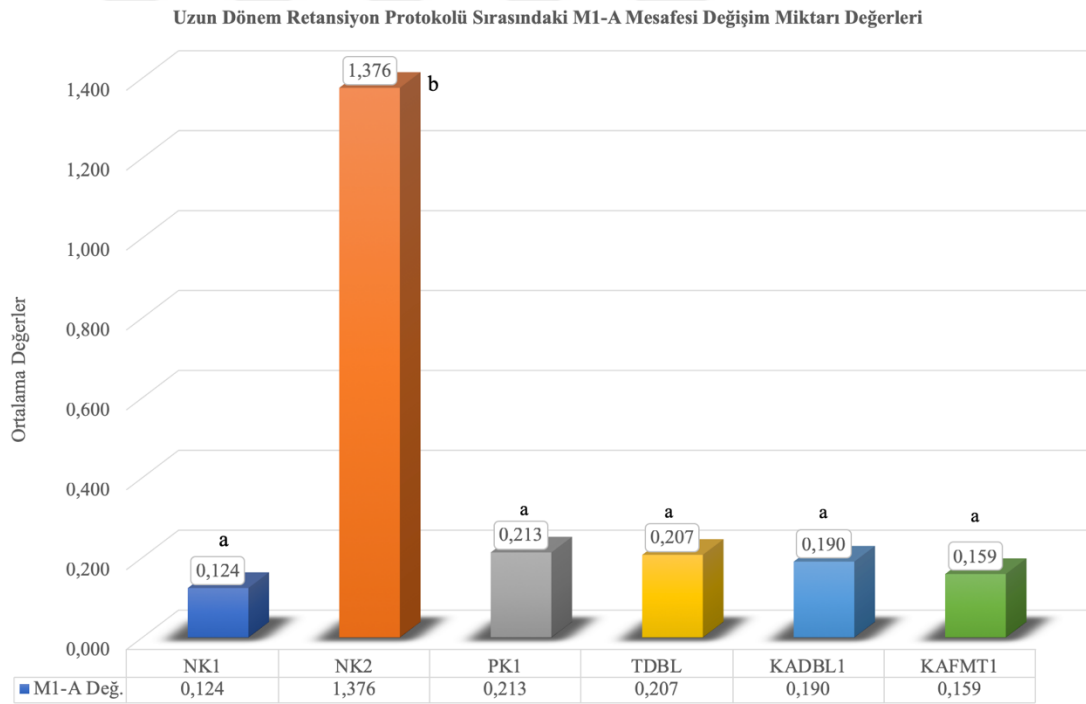
Kontrol ve uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer veya titreşim uygulanan tedavi gruplarından elde edilen M1-A mesafesi değişim miktarları ve COX-2, OPG, RANKL mRNA ekspresyon düzeyleri ve OPG/RANKL oranı Tablo 4.1'de sunulmuştur. Deneysel diş hareketi ( $p=0.001$ ) ve retansiyon dönemi ( $p<0.001$ ) M1-A mesafesi değişim miktarı ile COX-2 mRNA ekspresyon düzeyi ( $p=0.004$ ) değişkenleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur.

Deney gruplarındaki, deneysel diş hareketi dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları (NK2: 1.334, PK1:1.264, TDBL:1.496, KADBL1:1.402, KAFMT1: 1.479 mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (NK1 grubu hariç; bu grupta herhangi bir girişim uygulanmamıştır). NK1 grubu (0.124) doğal fizyolojik diş hareketi miktarları ile tedavi gruplarının retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. NK2 grubunda deneysel diş hareketi dönemindeki M1-A değişim miktarı (1.334) ile relaps dönemindeki M1-A değişim miktarı (1.376) birbirine çok yakındır ve bu değer diğer deney gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). PK1 grubu (0.213) ile tedavi uygulanan deney gruplarındaki (TDBL: 0.207, KADBL1: 0.190, KAFMT1: 0.159) retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Şekil 4.1.1).

Kontrol ve tedavi gruplarından elde edilen COX-2 mRNA ekspresyon seviyesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ( $p=0.004$ ). NK2 (0.0016) ve PK1 (0.0016) gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakın olup,

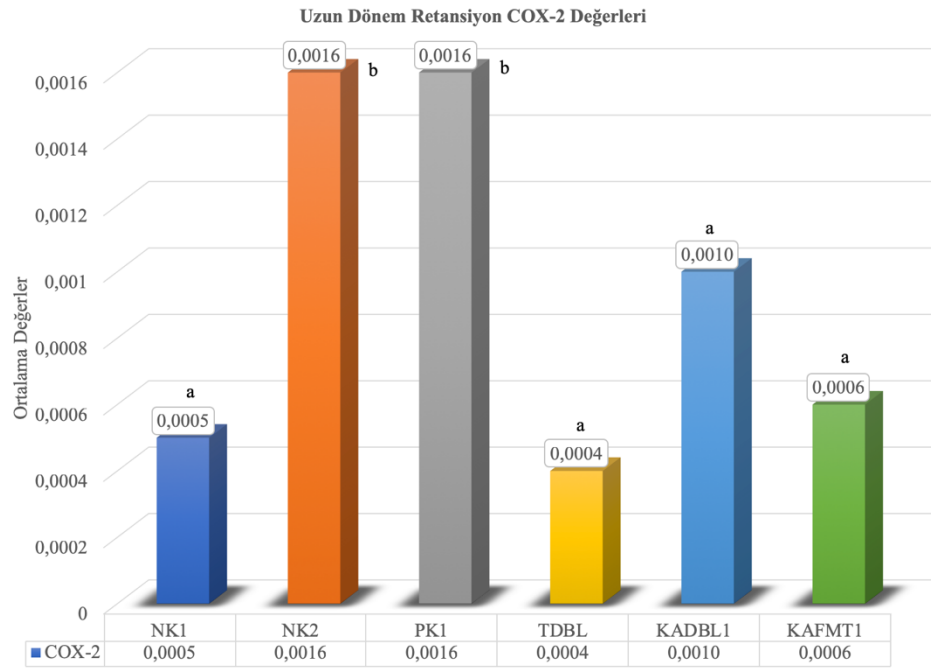
NK1 (0.0005) grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NK1 grubu ile tedavi (TDBL: 0.0004, KADBL1: 0.0010 ve KAFMT1: 0.006) gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakındır. NK2 grubu ile KADBL1 grubunun COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakın iken TDBL ve KAFMT1 gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri NK2 grubundan anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). PK1 grubu ile tedavi grupları karşılaştırıldığında, PK1 grubundaki COX-2 mRNA ekspresyon seviyesi tedavi gruplarından anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine benzerdir (Şekil 4.1.2).

OPG ve RANKL mRNA ekspresyon seviyeleri ile OPG/RANKL oranı değerleri tüm gruplarda birbirine yakın bulunmuştur.



**Şekil 4.1.1** Retansiyon döneminde meydana gelen M1-A mesafesi değişim miktarlarının gruplara göre değerleri.





**Şekil 4.1.2** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren Siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ekspresyon seviyesi değişkeninin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **TDBL**: Tek Dalga Boyunda DELT, **KADBL1**: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, **KAFMT1**: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1

Tablo 4.1 Uzun dönem retansiyon protokolü üzerine lazer ve titreşim uygulamalarının etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK1		TDBL		KADBL1		KAFMT1		p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
DHD M1-A	0.113	0.078	1.334	0.129	1.264	0.135	1.496	0.172	1.402	0.347	1.479	0.226	0.001*
RD M1-A	0.124	0.020	1.376	0.072	0.213	0.064	0.207	0.090	0.190	0.078	0.159	0.068	0.003*
COX-2	0.0005	0.0003	0.0016	0.0007	0.0016	0.0004	0.0004	0.0005	0.0010	0.0007	0.0006	0.0004	0.004*
OPG	0.0029	0.0012	0.0035	0.0013	0.0029	0.0019	0.0031	0.0018	0.0030	0.0016	0.0037	0.0016	0.454
RANKL	0.0017	0.0003	0.0022	0.0013	0.0016	0.0004	0.0012	0.0003	0.0012	0.0006	0.0015	0.0006	0.143
OPG/RANKL	1.638	0.557	2.515	2.645	1.181	1.240	2.462	1.672	2.416	1.103	2.783	1.432	0.784

## Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu, p değerleri

	NK1-NK2	NK1-PK1	NK1-TDBL	NK1-KADBL1	NK1-KAFMT1	NK2-PK1	NK2-TDBL	NK2-KADBL1	NK2-KAFMT1	PK1-TDBL	PK1-KADBL1	PK1-KAFMT1	TDBL-KADBL1	TDBL-KAFMT1	KADBL1-KAFMT1
DHD M1-A	0.006*	0.006*	0.001*	0.002*	0.002*	0.347	0.061	0.989	0.062	0.059	0.558	0.079	0.163	0.923	0.317
RD M1-A	0.006*	0.010*	0.064	0.155	0.269	0.009*	0.003*	0.003*	0.002*	0.841	0.241	0.659	0.596	0.409	0.396
COX-2	0.016*	0.006*	0.423	0.261	0.873	0.854	0.016*	0.261	0.016*	0.010*	0.048*	0.006*	0.109	0.423	0.262

Ort.: Ortalama, S.S.; Standart Sapma, DHD M1-A: Deneysel Diş Hareketi Dönemi M1-A Mesafesi Değişimi, RD M1-A: Retansiyon Dönemi M1-A Mesafesi Değişimi, COX-2: Siklooksijenaz 2, OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Nükleer Faktör Kappa-B'nin Aktivatör Reseptörü Ligandı, OPG/RANKL: OPG ve RANKL oranı, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, TDBL: Tek Dalga Boyunda DELT, KADBL1: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, KAFMT1: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$

#### 4.1.2. Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Farklı Tedavi Uygulamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

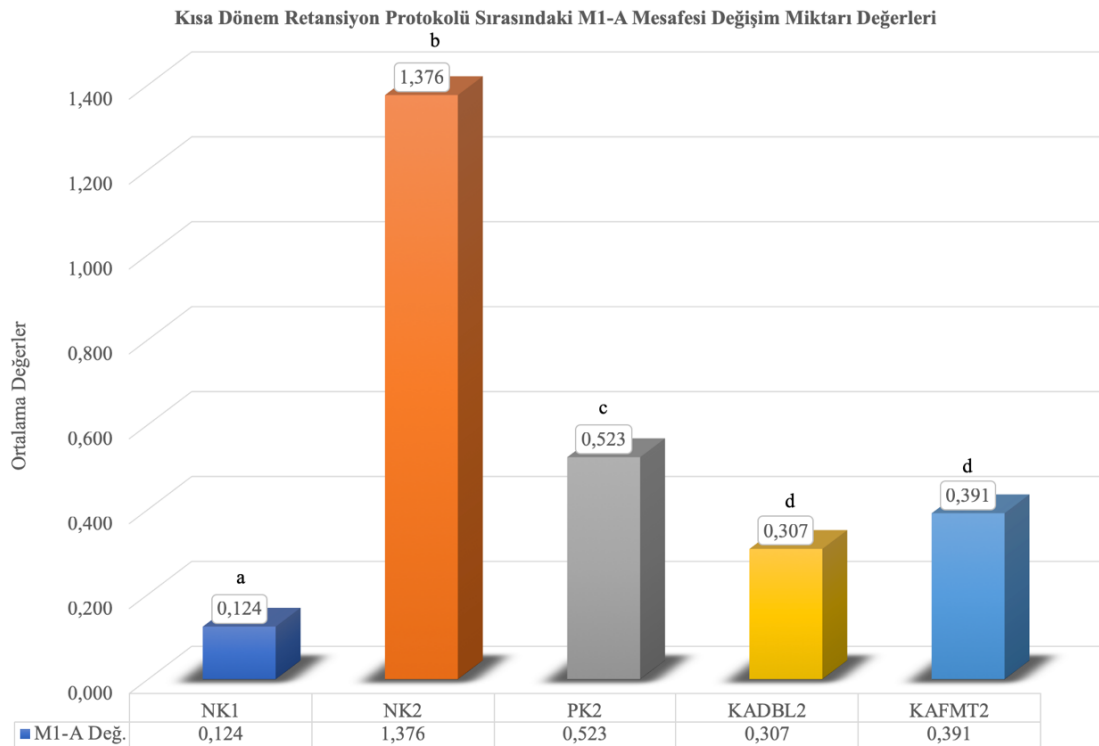
Kontrol ve kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer veya titreşim uygulanan tedavi gruplarından elde edilen M1-A mesafesi değişim miktarları ve COX-2, OPG ve RANKL mRNA ekspresyon düzeyleri ile OPG/RANKL oranı Tablo 4.2’de sunulmuştur. Deneysel diş hareketi ( $p<0.001$ ) ve retansiyon dönemi ( $p<0.001$ ) M1-A mesafesi değişim miktarı ile COX-2 ( $p=0.003$ ) mRNA ekspresyon düzeyi ve RANKL ( $p=0.014$ ) mRNA ekspresyon düzeyi değişkenleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur.

Deney gruplarındaki, deneysel diş hareketi dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları (NK2: 1.334, PK2:1.321, KADBL2:1.462, KAFMT2: 1.422) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (NK1 grubu hariç; bu grupta herhangi bir girişim uygulanmamıştır). NK1 grubu (0.124) doğal fizyolojik diş hareketi miktarları ile tedavi gruplarının retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. NK2 grubunda deneysel diş hareketi dönemindeki M1-A değişim miktarı (1.334) ile relaps dönemindeki M1-A değişim miktarı (1.376) birbirine çok yakındır ve bu değer diğer deney gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). PK2 (0.523) grubu retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları tedavi gruplarından (KADBL2: 0.337, KAFMT2: 0.391) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunurken, NK2 grubundan anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.2.1). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

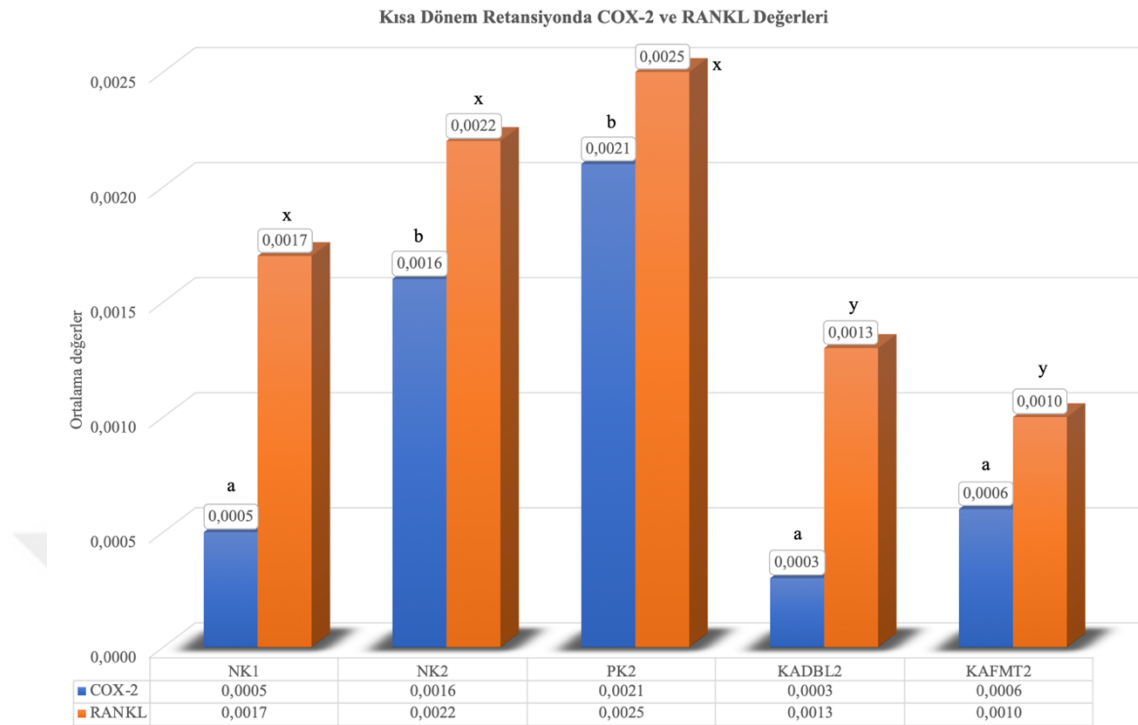
Kontrol ve tedavi gruplarından elde edilen COX-2 mRNA ekspresyon düzeyleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ( $p=0.004$ ). NK2 (0.0016) ve PK2 (0.0021) gruplarında COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakın olup, bu değerler NK1 (0.0005) grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NK1 grubu ile tedavi (KADBL2: 0.0003 ve KAFMT2: 0,0006) gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine benzer bulunmuştur. Tedavi gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri NK2 ve PK2 gruplarından anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi gruplarında ise COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine benzerdir (Şekil 4.2.2).

Kontrol ve tedavi gruplarından elde edilen RANKL mRNA ekspresyon seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ( $p=0.014$ ). Kontrol gruplarının (NK1: 0.0017, NK2: 0.0022, PK2: 0.0025), RANKL seviyeleri birbirine yakın olup tedavi gruplarından (KADBL2: 0.0013, KAFMT: 0.0010) anlamlı ölçüde yüksektir ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.2.2).

OPG mRNA ekspresyon seviyeleri ve OPG/RANKL oranı değerleri tüm gruplarda birbirine yakındır.



**Şekil 4.2.1** Retansiyon döneminde meydana gelen M1-A mesafesi değişim miktarlarının gruplara göre değerleri.



**Şekil 4.2.2** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren COX-2 ve RANKL mRNA ekspresyon seviyesi değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KADBL1**: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, **KAFMT2**: Kademeli Artan Frekansta Mekanik Titreşim 2

Tablo 4.2 Kısa dönem retansiyon protokolü üzerine lazer ve titreşim uygulamalarının etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK2		KADBL2		KAFMT2		p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
DHD M1-A	0.113	0.078	1.334	0.129	1.321	0.118	1.462	0.446	1.422	0.149	<0.001*
RD M1-A	0.124	0.020	1.376	0.101	0.523	0.077	0.307	0.075	0.391	0.046	<0.001*
COX-2	0.0005	0.0003	0.0016	0.0007	0.0021	0.0009	0.0003	0.0002	0.0006	0.0006	0.003*
OPG	0.0029	0.0012	0.0035	0.0013	0.0026	0.0016	0.0023	0.0008	0.0026	0.0016	0.284
RANKL	0.0017	0.0003	0.0022	0.0013	0.0025	0.0013	0.0013	0.0003	0.0010	0.0002	0.014*
OPG/RANKL	1.638	0.557	2.515	2.645	1.075	0.470	1.872	0.870	2.712	1.665	0.172

*Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu, p değerleri.*

	NK1-NK2	NK1-PK2	NK1-KADBL2	NK1-KAFMT2	NK2-PK2	NK2-KADBL2	NK2-KAFMT2	PK2-KADBL2	PK2-KAFMT2	KADBL2-KAFMT2
DHD M1-A	0.006*	0.006*	0.001*	0.002*	0.048*	0.205	0.060	0.159	0.265	0.809
RD M1-A	0.006*	0.006*	0.001*	0.002*	0.009*	0.003*	0.003*	0.004*	0.003*	0.121
COX-2	0.016*	0.016*	0.423	0.873	0.199	0.004*	0.044*	0.004*	0.025*	0.749
RANKL	0.520	0.520	0.004*	0.004*	0.936	0.049*	0.048*	0.048*	0.004*	0.150

Ort.: Ortalama, S.S.; Standart Sapma, DHD M1-A: Deneysel Dış Hareketi Dönemi M1-A Mesafesi Değişim Miktarı, RD M1-A: Retansiyon Dönemi M1-A Mesafesi Değişim Miktarı, COX-2: Siklooksijenaz 2, OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Nükleer Faktör Kappa-B'nin Aktivatör Reseptörü Ligandı, OPG/RANKL: OPG ve RANKL oranı, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK2: Pozitif Kontrol 2, KADBL1: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, KAFMT2: Kademeli Artan Frekansta Mekanik Titreşim 2. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$

#### 4.1.3. DELT Uygulamasının Farklı Retansiyon Protokolleri Üzerindeki Etkisinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

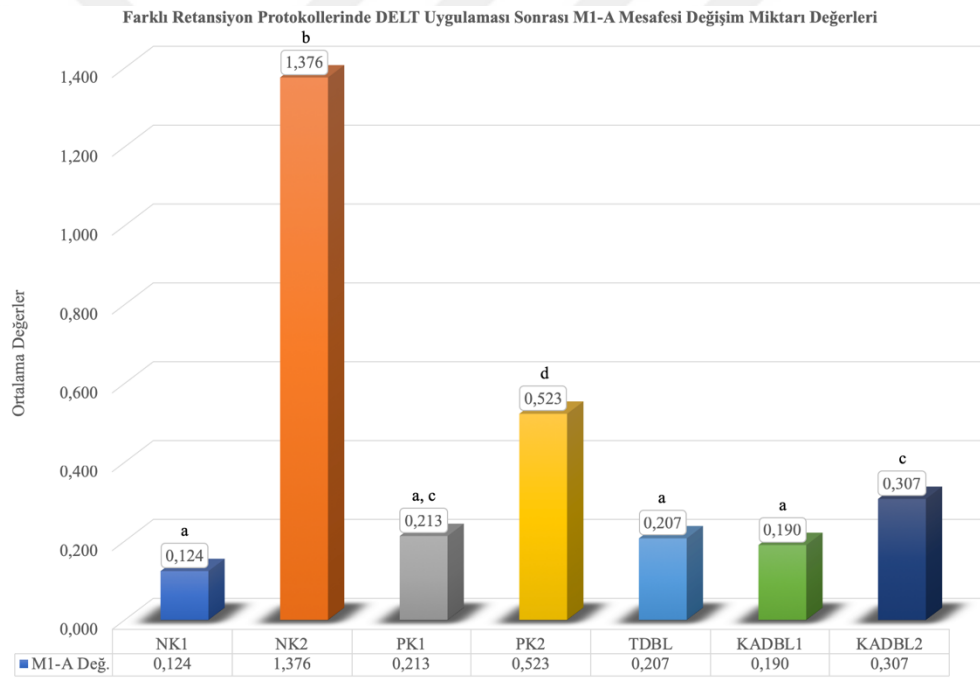
Kontrol ve farklı retansiyon protokolü ile birlikte kümülatif artan dalga boyunda lazer uygulanan tedavi gruplarından elde edilen M1-A mesafesi değişim miktarları ve COX-2, OPG ve RANKL mRNA ekspresyon düzeyleri ile OPG/RANKL oranı Tablo 4.3'de sunulmuştur. Deneysel diş hareketi ( $p=0.001$ ) ve retansiyon dönemi ( $p<0.001$ ) M1-A mesafesi değişim miktarı ile ( $p<0.001$ ) ve COX-2 mRNA ekspresyon düzeyi ( $p=0.001$ ) değişkenleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur.

Deney gruplarındaki, deneysel diş hareketi dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları (NK2: 1.334, PK1:1.264, PK2:1.321, KADBL1:1.402, KADBL2: 1.462) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (NK1 grubu hariç; bu grupta herhangi bir girişim uygulanmamıştır). NK1 grubu (0.124) doğal fizyolojik diş hareketi miktarları ile tedavi gruplarının retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. NK2 grubunda deneysel diş hareketi dönemindeki M1-A değişim miktarı (1.334) ile relaps dönemindeki M1-A değişim miktarı (1.376) birbirine çok yakındır ve bu değer diğer deney gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). PK1 (0.213) grubunda retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarı, PK2 (0.523) grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.3.1). PK1 grubu ile tedavi gruplarının (KADBL1: 0.190, KADBL2: 0.307) retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları birbirine yakındır. PK2 grubundaki retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarı KADBL1 ve KADBL2 gruplarından anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi gruplarından KADBL1 grubu retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarı, KADBL2 grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.3.1).

Kontrol ve tedavi gruplarından elde edilen COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ( $p=0.001$ ). NK1 (0.0005) grubu ve tedavi gruplarının (KADBL1:0.0010, KADBL2: 0.0003) COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakındır. NK2 (0.0016) ve pozitif kontrol gruplarının (PK1: 0.0016, PK2: 0.0021) COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakın olup, NK1 (0.0005) grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NK2 grubu ile

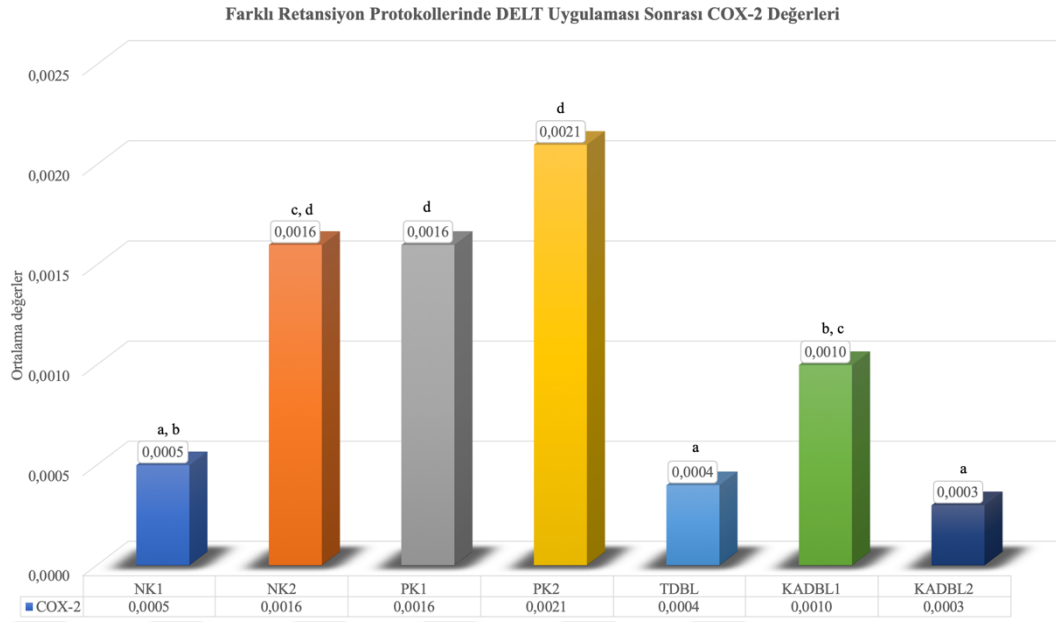
KADBL1 grubunun COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakın iken KADBL2 grubu COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri NK2 grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Şekil 4.3.2). Tedavi grupları ile pozitif kontrol grupları karşılaştırıldığında tedavi gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri pozitif kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.005$ ). KADBL2 grubunun COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri KADBL1 grubundan anlamlı ölçüde düşüktür ( $p<0.005$ ).

OPG ve RANKL mRNA ekspresyon seviyeleri ile OPG/RANKL oranı değerleri tüm gruplarda birbirine benzerdir.



Şekil 4.3.1 Retansiyon döneminde meydana gelen M1-A mesafesi değişim miktarlarının gruplara göre değerleri.





**Şekil 4.3.2** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren Siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ekspresyon seviyesi değişkeninin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KADBL1**: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, **KADBL2**: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 2.

Tablo 4.3 Kademeli artan dalga boyunda lazer uygulamasının retansiyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK1		PK2		KADBL1		KADBL2		p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
DHD M1-A	0.113	0.078	1.334	0.129	1.264	0.135	1.321	0.118	1.402	0.347	1.462	0.446	0.001*
RD M1-A	0.124	0.020	1.376	0.101	0.213	0.064	0.523	0.077	0.190	0.078	0.307	0.075	<0.001*
COX-2	0.0005	0.0003	0.0016	0.0007	0.0016	0.0004	0.0021	0.0009	0.0010	0.0007	0.0003	0.0002	0.001*
OPG	0.0029	0.0012	0.0035	0.0013	0.0029	0.0019	0.0026	0.0016	0.0030	0.0016	0.0023	0.0008	0.598
RANKL	0.0017	0.0003	0.0022	0.0013	0.0016	0.0004	0.0025	0.0013	0.0012	0.0006	0.0013	0.0003	0.107
OPG/RANKL	1.638	0.557	2.515	2.645	1.181	1.240	1.075	0.470	2.416	1.103	1.872	0.870	0.396

## Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu, p değerleri

	NK1- NK2	NK1- PK1	NK1- PK2	NK1- KADBL1	NK1- KADBL2	NK2-PK1	NK2-PK2	NK2- KADBL1	NK2- KADBL2	PK1-PK2	PK1- KADBL1	PK1- KADBL2	PK2- KADBL1	PK2- KADBL2	PK2- KADBL1-2	KADBL1-2
DHD M1-A	0.006*	0.006*	0.006*	0.002*	0.001*	0.347	0.058	0.989	0.205	0.094	0.558	0.162	0.060	0.056	0.336	
RD M1-A	0.006*	0.010*	0.006*	0.155	0.001*	0.009*	0.009*	0.003*	0.003*	0.009*	0.659	0.053	0.003*	0.004*	0.003*	
COX-2	0.016*	0.004*	0.016*	0.261	0.423	0.872	0.199	0.261	0.004*	0.336	0.048*	0.004*	0.045*	0.004*	0.037*	

Ort.: Ortalama, S.S.; Standart Sapma, DHD M1-A: Deneysel Diş Hareketi Dönemi M1-A Mesafesi Değişim Miktarı, RD M1-A: Retansiyon Dönemi M1-A Mesafesi Değişim Miktarı, COX-2: Siklooksijenaz 2, OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Nükleer Faktör Kappa-B'nin Aktivatör Reseptörü Ligandı, OPG/RANKL: OPG ve RANKL oranı, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, PK2: Pozitif Kontrol 2, KADBL1: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, KADBL2: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 2. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$

#### 4.1.4. DGYFMT Uygulamasının Farklı Retansiyon Protokolleri Üzerindeki Etkisinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

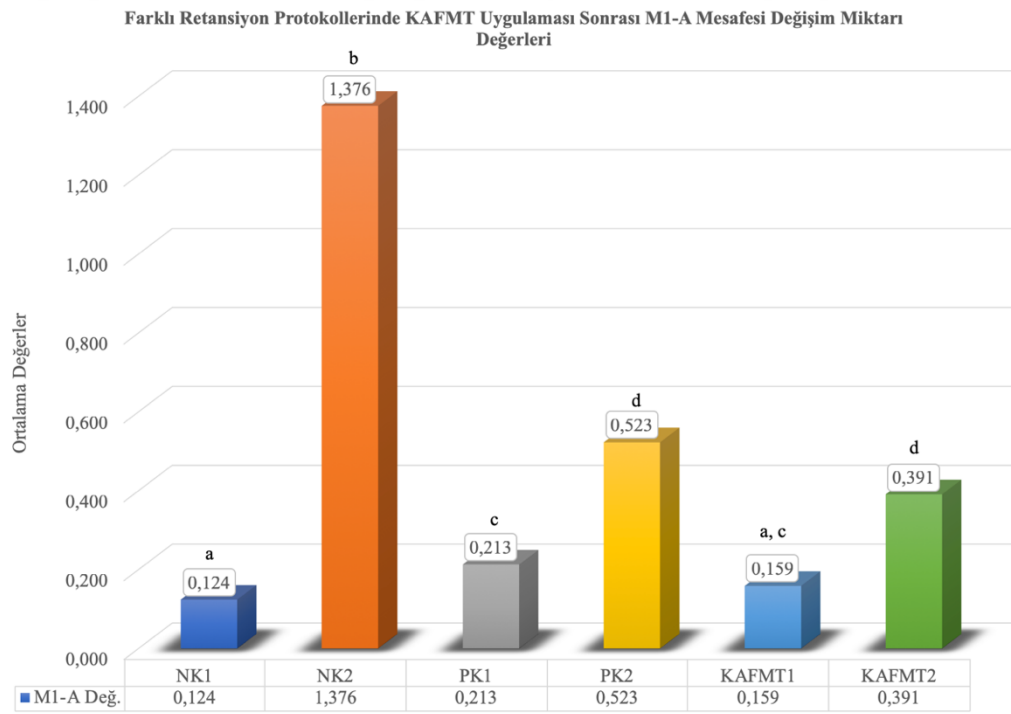
Kontrol ve farklı retansiyon protokolü ile birlikte kümülatif artan frekanslarda mekanik titreşim uygulanan tedavi gruplarından elde edilen M1-A mesafesi değişim miktarları ve COX-2, OPG ve RANKL mRNA ekspresyon düzeyleri ile OPG/RANKL oranı Tablo 4.4'de sunulmuştur. Deneysel diş hareketi ( $p<0.001$ ) ve retansiyon dönemi ( $p<0.001$ ) M1-A mesafesi değişim miktarı ile, COX-2 ( $p=0.002$ ) ve RANKL ( $p=0.038$ ) mRNA ekspresyon düzeyi değişkenleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur.

Deney gruplarındaki, deneysel diş hareketi dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları (NK2: 1.334, PK1: 1.264, PK2: 1.321, KAFMT1:1.479, KAFMT2: 1.422) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (NK1 grubu hariç; bu grupta herhangi bir girişim uygulanmamıştır). NK1 grubu (0.124) doğal fizyolojik diş hareketi miktarları ile tedavi gruplarının retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. NK2 grubunda deneysel diş hareketi dönemindeki M1-A değişim miktarı (1.334) ile relaps dönemindeki M1-A değişim miktarı (1.376) birbirine çok yakındır ve bu değer diğer deney gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). PK1 (0.213) grubunda retansiyon dönemi M1-A mesafesi değişim miktarları ile KAFMT1 (0.159) grubu değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, PK2 (0.523) ve KAFMT2 (0.391) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.4.1). PK2 grubu ile KAFMT2 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, PK2 ve KAFMT2 grupları KAFMT1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek değerlere sahiptir ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.4.1).

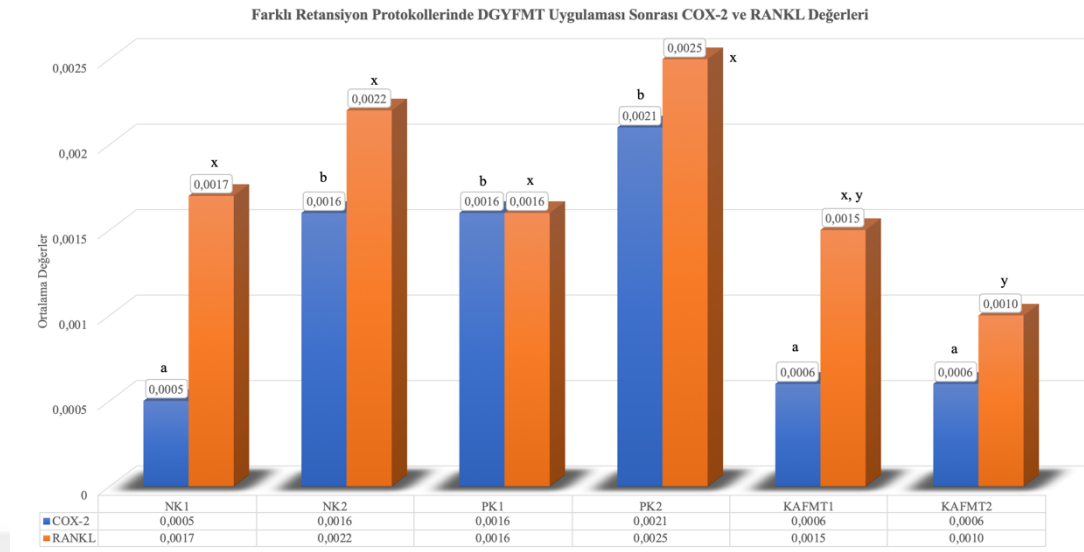
Kontrol ve tedavi gruplarından elde edilen COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ( $p=0.002$ ). NK1 (0.0005) grubu ile tedavi gruplarının (KAFMT1:0.0006, KAFMT2: 0.0006) COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakındır (Şekil 4.4.2). NK2 (0.0016) grubu ve pozitif kontrol gruplarının (PK1: 0.0016, PK2: 0.0021) COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakın olup, bu değerler NK1 (0.0005) grubu ve tedavi gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyelerinden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyeleri birbirine yakındır.

RANKL mRNA ekspresyon seviyeleri değerlendirildiğinde, KAFMT2 grubunda (0.0010) değerleri NK1 (0.0017), NK2 (0.0022), PK1 (0.0016), PK2 (0.0025) ve KAFMT1 (0.0015) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.4.2). NK1, NK2, PK1, PK2 ve KAFMT1 gruplarının RANKL mRNA ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

OPG mRNA ekspresyon seviyeleri ve OPG/RANKL oranı değerleri tüm gruplarda birbirine yakındır.



**Şekil 4.4.1** Retansiyon döneminde meydana gelen M1-A mesafesi değişim miktarlarının gruplara göre değerleri.



**Şekil 4.4.2** İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve Nükleer faktör kapp-B'nin aktivatör reseptör ligandı (RANKL) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KAFMT1**: Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1, **KAFMT2**: Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 2.

Tablo 4.4 Kademeli artan frekanslarda titreşim uygulamasının retansiyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK1		PK2		KAFMT1		KAFMT2		p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
DHD M1-A	0.113	0.078	1.334	0.129	1.264	0.135	1.321	0.118	1.479	0.226	1.422	0.149	<0.001*
RD M1-A	0.124	0.020	1.376	0.101	0.213	0.141	0.523	0.155	0.159	0.068	0.391	0.046	<0.001*
COX-2	0.0005	0.0003	0.0016	0.0007	0.0016	0.0004	0.0021	0.0009	0.0006	0.0004	0.0006	0.0006	0.002*
OPG	0.0029	0.0012	0.0035	0.0013	0.0029	0.0019	0.0026	0.0016	0.0037	0.0016	0.0026	0.0016	0.647
RANKL	0.0017	0.0003	0.0022	0.0013	0.0016	0.0004	0.0025	0.0013	0.0015	0.0006	0.0010	0.0002	0.038*
OPG/RANKL	1.638	0.557	2.515	2.645	1.181	1.240	1.075	0.470	2.783	1.432	2.712	1.665	0.135

Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu. p değerleri

	NK1- NK2	NK1- PK1	NK1- PK2	NK1- KAFMT 1	NK1- KAFMT 2	NK2- PK1	NK2- PK2	NK2- KAFMT 1	NK2- KAFMT 2	PK1- PK2	PK1- KAFMT 1	PK1- KAFMT 2	PK2- KAFMT 1	PK2- KAFMT 2	KAFMT 1-2
DHD-M1 A	0.006*	0.006*	0.006*	0.002*	0.001*	0.347	0.058	0.242	0.106	0.094	0.079	0.063	0.058	0.055	0.674
RD-M1 A	0.006*	0.006*	0.006*	0.269	0.002*	0.009*	0.009*	0.003*	0.003*	0.009*	0.161	0.048*	0.003*	0.053	0.004*
COX-2	0.016*	0.004*	0.016*	0.873	0.873	0.872	0.199	0.016*	0.044*	0.336	0.004*	0.048*	0.010*	0.025*	0.999
RANKL	0.520	0.629	0.520	0.335	0.004*	0.421	0.536	0.423	0.048*	0.198	0.748	0.016*	0.200	0.004*	0.150

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, DHD M1-A: Deneysel Diş Hareketi Dönemi M1-A Mesafesi Değişim Miktarı, RD M1-A: Retansiyon Dönemi M1-A Mesafesi Değişim Miktarı, COX-2: Siklooksijenaz 2, OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Nükleer Faktör Kappa-B'nin Aktivatör Reseptörü Ligandı, OPG/RANKL: OPG ve RANKL oranı, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, PK2: Pozitif Kontrol 2, KAFMT1: Kademeli Artan Frekansta Mekanik Titreşim 1, KAFMT2: Kademeli Artan Frekansta Mekanik Titreşim 2. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$

## 4.2. MİKRO-BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI

### 4.2.1. Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Farklı Tedavi Uygulamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

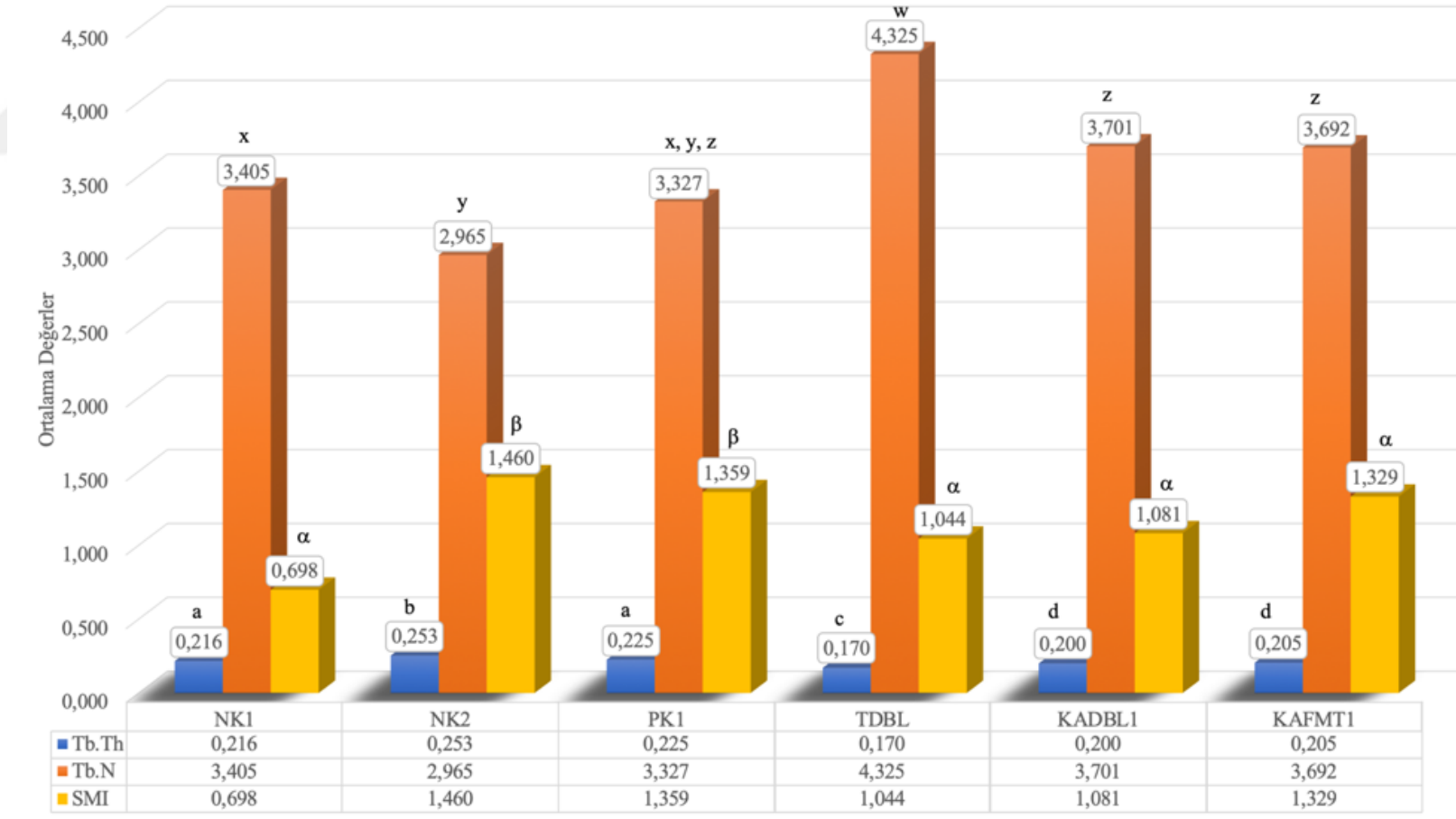
Kontrol ve uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer veya titreşim uygulanan tedavi gruplarından elde edilen trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenleri Tablo 4.5’de sunulmuştur. Trabekül kalınlığı ( $p<0.001$ ), trabekül sayısı ( $p<0.001$ ) ve yapı modeli indeksi ( $p<0.001$ ) değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık bulunmuştur (Şekil 4.5).

Trabekül kalınlığı değerlendirildiğinde, NK2 grubu (0.253) değerleri (NK1: 0.216, PK1: 0.225, TDBL: 0.170, KADBL1: 0.200, KAFMT1: 0.205) diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NK1 grubu ile PK1 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, NK1 grubu TDBL, KADBL1 ve KAFMT1 gruplarından anlamlı ölçüde yüksek değerler bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.5). PK1 grubu değerleri, tedavi gruplarından anlamlı ölçüde yüksek değerlere bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.5). TDBL grubunun trabekül kalınlık değerleri, KADBL1 ve KAFMT1 gruplarından anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. ( $p<0.05$ ). KADBL1 ve KAFMT1 grupları birbirine benzer trabekül kalınlığı değerlerine sahiptir.

Trabekül sayısı değerlendirildiğinde, NK2 grubu (2.965) değerleri, diğer tüm gruplardan (NK1: 3.405, PK1: 3.327, TDBL: 4.325, KADBL1: 3.701, KAFMT1: 3.692) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NK1 grubu ile PK1 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, NK1 grubunda TDBL, KADBL1 ve KAFMT1 gruplarından anlamlı ölçüde düşük değerler bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.5). En yüksek trabekül sayısı diğer gruplardan anlamlı ölçüde farklı olarak TDBL grubunda gözlenirken, en düşük trabekül sayısının NK2 grubunda olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

Yapı modeli indeksi (SMI) değerlendirildiğinde, NK1 grubu (0.698) değerleri diğer kontrol grubu (NK2: 1.460, PK1: 1.159) değerlerinden anlamlı ölçüde düşük iken tedavi grupları (TDBL: 1.044, KADBL1: 1.181, KAFMT1: 1.329) ile benzer değerler göstermiştir. NK2 grubu değerleri ile PK1 grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, NK2 grubu değerleri tedavi grupları değerlerinden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

### Uzun Dönem Retansiyon Farklı Tedavi Uygulamaları Sonrası Kemik Analiz Değerleri



**Şekil 4.5** İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **TDBL**: Tek Dalga Boyu DELT, **KADBL1**: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, **KAFMT1**: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1.



**Tablo 4.5 Uzun dönem retansiyon protokolü sırasında lazer ve titreşim uygulamalarının kemik yapımı üzerine etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.**

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK1		TDBL		KADBL1		KAFMT1		p		
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.			
Tb.Th	0.216	0.005	0.253	0.028	0.225	0.025	0.170	0.027	0.200	0.016	0.205	0.032	<0.001*		
Tb.N	3.405	0.113	2.965	0.402	3.327	0.510	4.325	0.906	3.701	0.127	3.692	0.302	<0.001*		
SMI	0.698	0.528	1.460	0.493	1.359	0.638	1.044	0.492	1.081	0.493	1.329	0.663	<0.001*		
<b>Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu, p değerleri</b>															
	NK1-NK2	NK1-PK1	NK1-TDBL	NK1-KADBL1	NK1-KAFMT1	NK2-PK1	NK2-TDBL	NK2-KADBL1	NK2-KAFMT1	PK1-TDBL	PK1-KADBL1	PK1-KAFMT1	TDBL-KADBL1	TDBL-KAFMT1	KADBL1-KAFMT1
Tb.Th	0.007*	0.810	0.001*	0.007*	0.048*	0.048*	<0.001*	0.001*	0.004*	0.001*	0.017*	0.034*	0.001*	0.001*	0.820
Tb.N	0.014*	1.000	0.001*	0.003*	0.017*	0.197	<0.001*	0.001*	0.002*	0.002*	0.329	0.129	0.001*	0.004*	0.545
SMI	0.010*	0.016*	0.399	0.515	1.000	0.699	<0.001*	0.001*	0.001*	0.001*	0.003*	0.017*	0.553	0.210	0.545

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Tb.Th: Trabekül Kalınlığı (mm), Tb.N: Trabekül Sayısı (1/mm), SMI: Yapı Modeli İndeksi, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, TDBL: Tek Dalga Boyunda DELT, KADBL1: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, KAFMT1: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$

#### 4.2.2. Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Farklı Tedavi Uygulamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

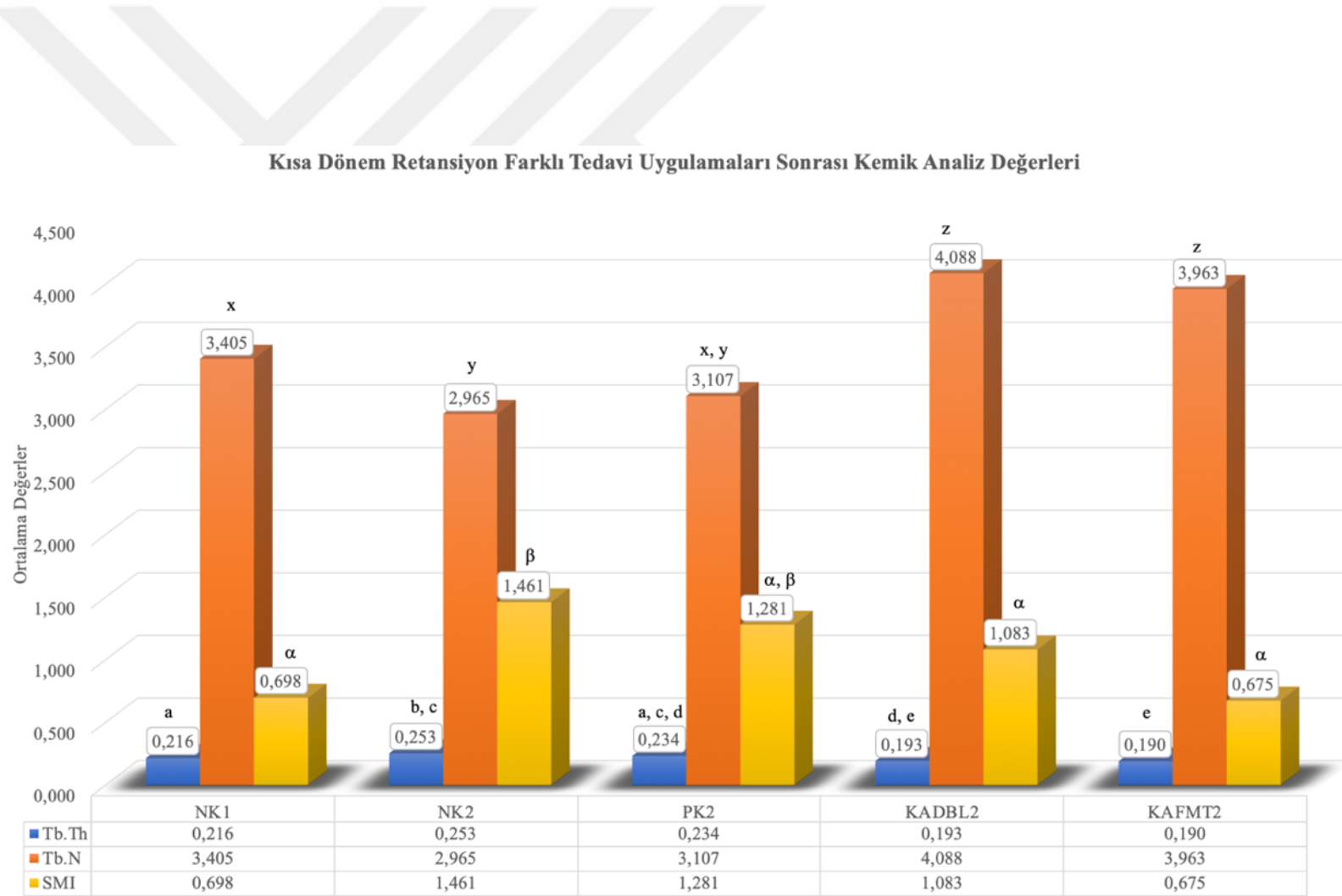
Kontrol ve kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer veya titreşim uygulanan tedavi gruplarından elde edilen trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenleri Tablo 4.6 ve Şekil 4.6'da sunulmuştur.

Trabekül kalınlığı ( $p=0.013$ ), trabekül sayısı ( $p=0.009$ ) ve yapı modeli indeksi ( $p=0.030$ ) değişkenleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur (Şekil 4.6).

Trabekül kalınlığı değerlendirildiğinde, NK2 grubu (0.253) değerleri (NK1: 0.216, PK2: 0.234, KADBL2: 0.193, KAFMT2: 0.190) diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NK1 grubu ile PK2 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir farklılık bulunmazken, NK1 grubu tedavi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek değerlere sahiptir ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6). PK2 grubu ile KADBL2 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir fark bulunmazken, PK2 grubu KAFMT2 grubundan anlamlı ölçüde daha yüksek değerler bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Trabekül sayısı değerlendirildiğinde NK2 grubu (2.965) ile PK2 grubu (3.107) arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir fark bulunmazken, NK2 grubu değerleri diğer tüm gruplardan (NK1: 3.405, KADBL2: 4.088, KAFMT2: 3.963) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük değerler bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6). NK1 grubu ile PK2 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir farklılık bulunmazken, NK1 ve PK2 grupları değerlerinin tedavi grupları değerlerinden anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yapı modeli indeksi değerlendirildiğinde NK1 grubu (0.698) ile PK2 (1.281), KADBL2 (1.083) ve KAFMT2 (0.675) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, NK1 grubu yapı modeli indeksi değerleri NK2 grubundan (1.461) anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). NK2 grubu değerleri, tedavi grupları değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.



**Şekil 4.6** İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N), trabeküller arası ortalama mesafe (Tb.Sp) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KADBL1**: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, **KAFMT2**: Kademeli Artan Frekansta Mekanik Titreşim 2.

**Tablo 4.6 Kısa dönem retansiyon protokolü sırasında lazer ve titreşim uygulamalarının kemik yapımı üzerine etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.**

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK2		KADBL2		KAFMT2		<i>p</i>
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
Tb.Th	0.216	0.005	0.253	0.028	0.234	0.058	0.193	0.029	0.190	0.018	<b>0.013*</b>
Tb.N	3.405	0.113	2.965	0.402	3.107	0.381	4.088	0.479	3.963	0.179	<b>0.009*</b>
SMI	0.698	0.528	1.461	0.491	1.281	0.479	1.083	0.398	0.675	0.488	<b>0.030*</b>

**Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu, p değerleri.**

	NK1-NK2	NK1-PK2	NK1-KADBL2	NK1-KAFMT2	NK2-PK2	NK2-KADBL2	NK2-KAFMT2	PK2-KADBL2	PK2-KAFMT2	KADBL2-KAFMT2
Tb.Th	<b>0.007*</b>	0.337	<b>0.025*</b>	<b>0.002*</b>	0.796	<b>0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	0.075	<b>0.049*</b>	0.322
Tb.N	<b>0.014*</b>	0.078	<b>0.009*</b>	<b>0.001*</b>	0.439	<b>0.001*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.004*</b>	<b>0.005*</b>	0.323
SMI	<b>0.039*</b>	0.873	0.815	1.000	0.121	<b>0.002*</b>	<b>0.013*</b>	0.261	0.329	0.668

**Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Tb.Th: Trabekül Kalınlığı (mm), Tb.N: Trabekül Sayısı (1/mm), SMI: Yapı Modeli İndeksi, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK2: Pozitif Kontrol 2, KADBL2: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 2, KAFMT2: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 2. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$**

### 4.2.3. DELT Uygulamasının Farklı Retansiyon Protokolleri Üzerindeki Etkisinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Kontrol ve farklı retansiyon protokolü ile birlikte kümülatif artan dalga boyunda lazer uygulanan tedavi gruplarından elde edilen trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N), tüberküller arası ortalama boşluk (Tb.Sp) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenleri Tablo 4.7 ve Şekil 4.7’de sunulmuştur.

Trabekül kalınlığı ( $p<0.001$ ), trabekül sayısı ( $p<0.001$ ) ve yapı modeli indeksi ( $p=0.001$ ) değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık bulunmuştur.

Trabekül kalınlığı değerlendirildiğinde NK1 grubu (0.216) ile PK1 (0.225) ve PK2 (0.234) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, NK1 grubu değerleri NK2 (0.253) grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktür ( $p<0.05$ ). NK1 grubu ile tedavi grupları karşılaştırıldığında ise NK1 grubu değerleri KADBL1 (0.200) ve KADBL2 (0.180) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.7). NK2 grubu ile karşılaştırıldığında, pozitif kontrol grupları ile arasında fark bulunmazken, tedavi gruplarının trabekül kalınlığı anlamlı ölçüde düşüktür ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.7). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir farklılık yoktur.

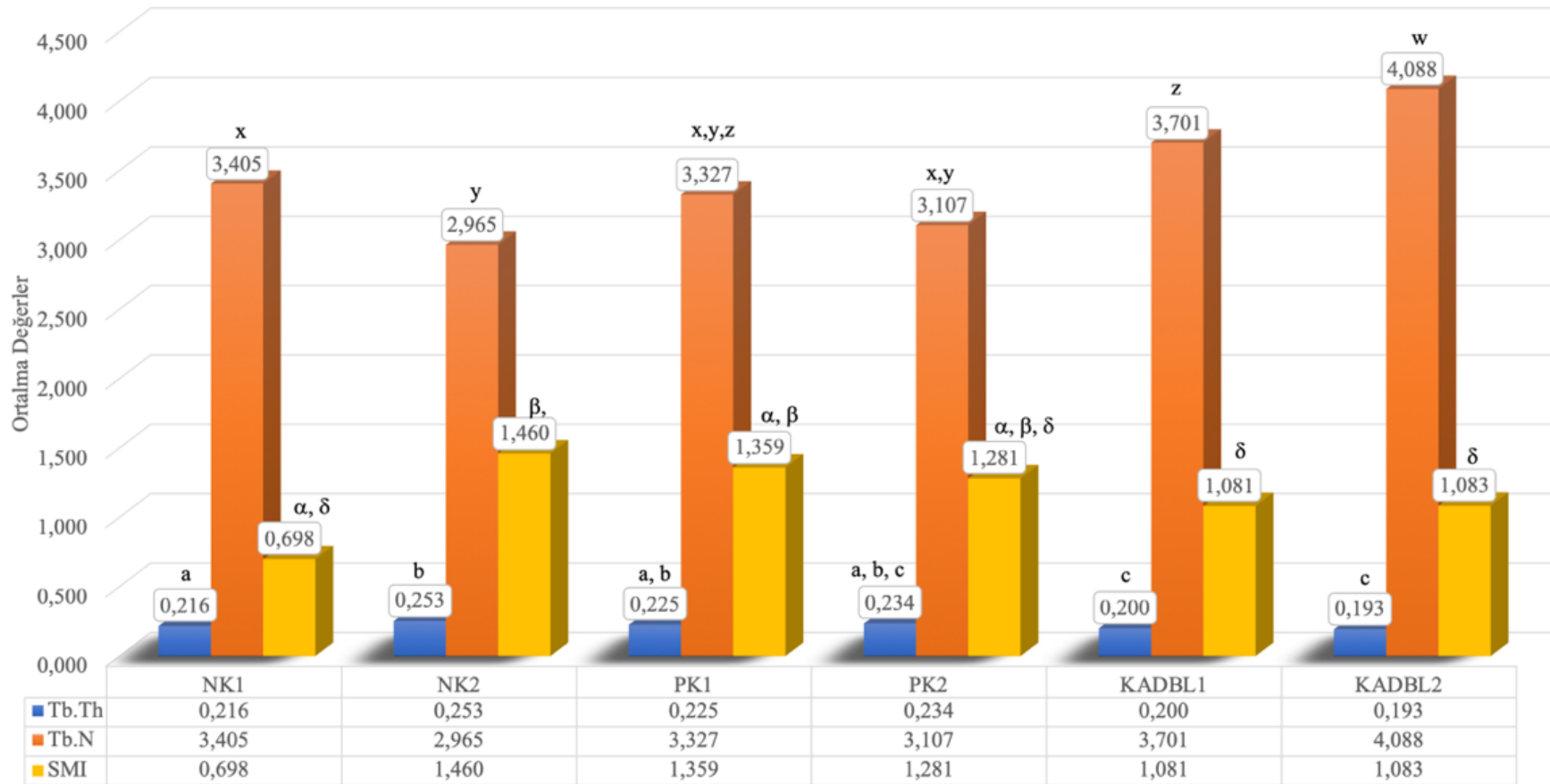
Trabekül sayısı değerlendirildiğinde NK1 grubu (3.405) ile pozitif kontrol grupları (PK1: 3.327, PK2: 3.107) arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir farklılık bulunmazken, NK1 grubu değerleri tedavi grupları (KADBL1: 3.701, KADBL2: 4.088) değerlerinden anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.7). NK1 grubu, NK2 grubundan (2.965) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek değerler bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.7). NK2 grubu ile PK1 ve PK2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tedavi gruplarının trabekül sayısı değerleri, NK2 grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.7). KADBL2 grubu değerleri, KADBL1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.7).

Yapı modeli indeksi değerlendirildiğinde NK1 grubu (0.698) ile PK1 (1.359), PK2 (1.281), KADBL1 (1.994), KADBL2 (0.583) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, NK1 grubu yapı modeli indeksi NK2 grubundan (1.460) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.7).

NK2 grubu ile pozitif kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. NK2 ve PK1 grubu yapı modeli indeksi, KADBL1 grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük, KADBL2 grubundan ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4.7).



### Farklı Retansiyon Protokollerinde DELT Uygulaması Sonrası Kemik Analiz Değerleri



**Şekil 4.7** İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KADBL1**: Kümülatif Artan Dalga Boyunda DELT 1, **KADBL2**: Kümülatif Artan Dalga Boyunda DELT 2.

Tablo 4.7 Farklı retansiyon protokollerinde lazer uygulamalarının kemik yapımı üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK1		PK2		KADBL1		KADBL2		p		
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.			
Tb.Th	0.216	0.005	0.253	0.028	0.225	0.025	0.234	0.058	0.200	0.016	0.193	0.029	<0.001*		
Tb.N	3.405	0.113	2.965	0.402	3.327	0.510	3.107	0.381	3.701	0.127	4.088	0.479	<0.001*		
SMI	0.698	0.528	1.460	0.493	1.359	0.638	1.281	0.479	1.994	0.626	1.083	0.398	0.001*		
<i>Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu. p değerleri</i>															
	NK1- NK2	NK1- PK1	NK1- PK2	NK1- KADBL1	NK1- KADBL2	NK2- PK1	NK2- PK2	NK2- KADBL1	NK2- KADBL2	PK1- PK2	PK1- KADBL1	PK1- KADBL2	PK2- KADBL1	PK2- KADBL2	KADBL1- KADBL2
Tb.Th	0.007*	0.810	0.337	0.007*	0.025*	0.061	0.796	0.001*	0.001*	0.522	0.017*	0.009*	0.158	0.075	0.065
Tb.N	0.014*	1,000	0.078	0.003*	0.009*	0.197	0.439	0.001*	0.001*	0.873	0.329	0.011*	0.030*	0.004*	0.030*
SMI	0.039*	0.055	0.873	0.232	0.651	0.746	0.121	0.001*	0.002*	0.262	0.003*	0.008*	0.065	0.132	0.291

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Tb.Th: Trabekül Kalınlığı (mm), Tb.N: Trabekül Sayısı (1/mm), SMI: Yapı Modeli İndeksi, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, PK2: Pozitif Kontrol 2, KADBL1: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, KADBL2: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 2. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$



#### 4.2.4. DGYFMT Uygulamasının Farklı Retansiyon Protokolleri Üzerindeki Etkisinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Kontrol ve farklı retansiyon protokolü ile birlikte kümülatif artan frekanslarda mekanik titreşim uygulanan tedavi gruplarından elde edilen trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N), tüberküller arası ortalama boşluk (Tb.Sp) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenleri Tablo 4.8 ve Şekil 4.8’de sunulmuştur.

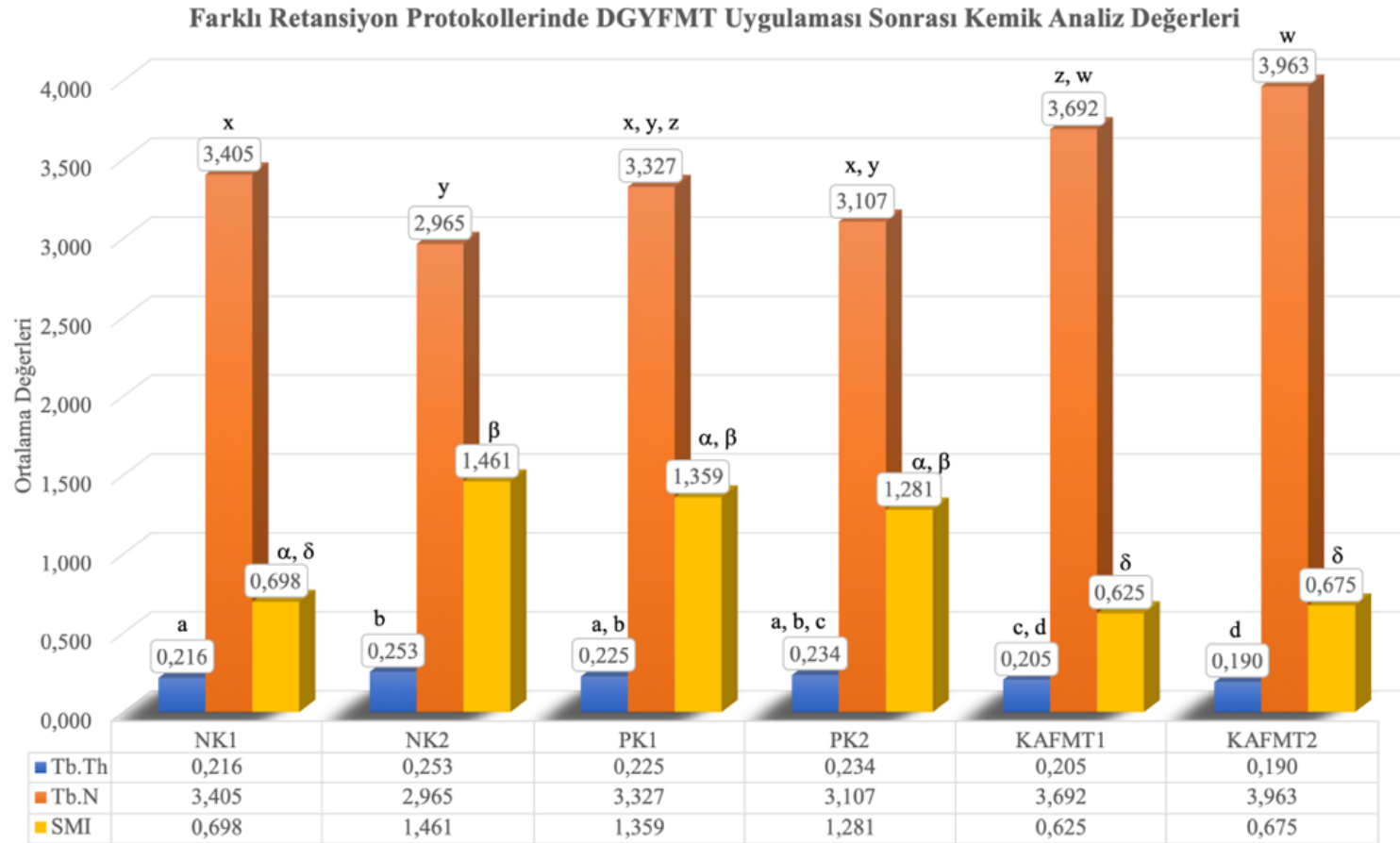
Trabekül kalınlığı ( $p<0.001$ ), trabekül sayısı ( $p<0.001$ ) ve yapı modeli indeksi ( $p=0.014$ ) değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık bulunmuştur (Şekil 4.8).

Trabekül kalınlığı değerlendirildiğinde NK1 grubu (0.216) ile PK1 (0.225) ve PK2 (0.234) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, NK1 grubu değerleri NK2 (0.253) grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktür ( $p<0.05$ ). NK1 grubu ile tedavi grupları karşılaştırıldığında ise NK1 grubu değerleri KAFMT1 (0.205) ve KAFMT2 (0.190) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). NK2 grubu ile PK1 ve PK2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bir farklılık bulunmazken, NK2 grubu değerleri tedavi grupları değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). Pozitif kontrol gruplarına arasında anlamlı ölçüde farklılık bulunmamıştır. PK1 grubu değerleri tedavi grupları değerlerinden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). PK2 grubu değerleri ile KAFMT1 grubu değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, PK2 grubu değerleri KAFMT2 grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Trabekül sayısı değerlendirildiğinde NK1 grubu (3.405) ile PK1 (3.327) ve PK2 (3.107) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, NK1 grubu değerleri NK2 (2.965) grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). NK1 grubu değerleri, tedavi grupları (KAFMT1: 3.692, KAFMT2: 3.663) değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). NK2 grubu değerleri ile pozitif kontrol grupları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık bulunmazken, NK2 grubu değerleri tedavi grupları değerlerinden anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8).

Pozitif kontrol grupları arasında anlamlı ölçüde bir farklılık bulunmamıştır. PK1 grubu ile KAFMT1 grubu arasında anlamlı ölçüde bir farklılık bulunmazken, PK1 grubu değerleri KAFMT2 grubu değerlerinden anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). PK2 grubu değerleri tedavi grupları değerlerinden anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Yapı modeli indeksi değerlendirildiğinde NK1 grubu (0.698) NK2 grubundan (1.461) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük değerlere sahip ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8) iken diğer gruplar (PK1: 1.361, PK2: 1.281, KAFMT1: 0.625, KAFMT2: 0.675) ile arasında anlamlı bir farklılık yoktur. NK2, PK1 ve PK2 grupları, KAFMT1 ve KAFMT2 gruplarından istatistiksel olarak yüksek değerlere sahiptir ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.8). NK2, PK1 ve PK2 grupları ile KAFMT1 ve KAFMT2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.



**Şekil 4.8** İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabekül sayısı (Tb.N) ve yapı modeli indeksi (SMI) değişkenlerinin gruplara göre değerleri. NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, PK2: Pozitif Kontrol 2, KAFMT1: Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1, KAFMT2: Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 2.

Tablo 4.8 Farklı retansiyon protokollerinde mekanik titreşim uygulamalarının kemik yapımı üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK1		PK2		KAFMT1		KAFMT2		<i>p</i>
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
Tb.Th	0.216	0.005	0.253	0.028	0.225	0.025	0.234	0.058	0.205	0.032	0.190	0.018	<b>&lt;0.001*</b>
Tb.N	3.405	0.113	2.965	0.462	3.327	0.510	3.107	0.381	3.692	0.302	3.663	0.179	<b>&lt;0.001*</b>
SMI	0.698	0.528	1.461	0.491	1.359	0.638	1.281	0.479	0.625	0.358	0.675	0.488	<b>0.014*</b>

*Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu, p değerleri*

	NK1- NK2	NK1- PK1	NK1- PK2	NK1- KAFMT1	NK1- KAFMT2	NK2- PK1	NK2- PK2	NK2- KAFMT1	NK2- KAFMT2	PK1- PK2	PK1- KAFMT1	PK1- KAFMT2	PK2- KAFMT1	PK2- KAFMT2	KAFMT1- KAFMT2
Tb.Th	<b>0.007*</b>	0.810	0.337	<b>0.048*</b>	<b>0.002*</b>	0.061	0.796	<b>0.004*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	0.522	<b>0.034*</b>	<b>0.005*</b>	0.254	<b>0.030*</b>	0.064
Tb.N	<b>0.014*</b>	1.000	0.078	<b>0.017*</b>	<b>0.001*</b>	0.197	0.439	<b>0.002*</b>	<b>&lt;0.001*</b>	0.873	0.129	<b>0.007*</b>	<b>0.045*</b>	<b>0.005*</b>	0.075
SMI	<b>0.039*</b>	0.055	0.873	0.914	1.000	0.746	0.121	<b>0.001*</b>	<b>0.013*</b>	0.262	<b>0.028*</b>	<b>0.039*</b>	<b>0.032*</b>	<b>0.029*</b>	0.821

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, Tb.Th: Trabekül Kalınlığı (mm), Tb.N: Trabekül Sayısı (1/mm), SMI: Yapı Modeli İndeksi, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, PK2: Pozitif Kontrol 2, KAFMT1: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1, KAFMT2: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 2. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$

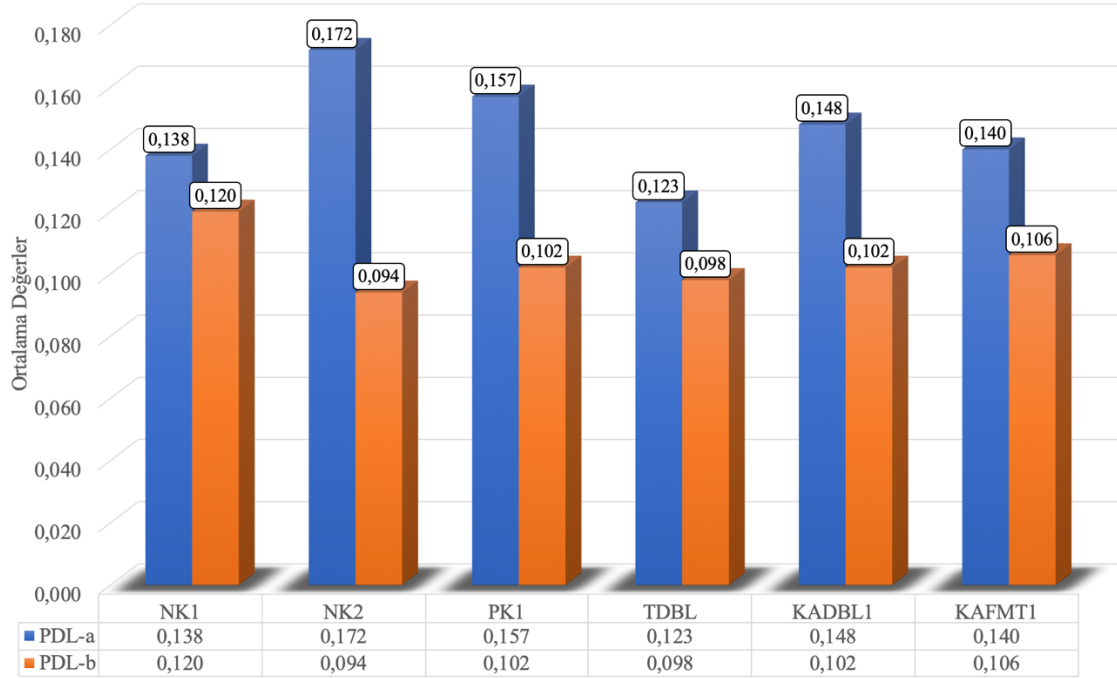
### 4.3. PERİODONTAL LİGAMENT DEĞİŞİM BULGULARI

Kontrol ve uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer veya titreşim uygulanan tedavi gruplarından elde edilen periodontal ligament aralığı değişim bulguları Tablo 4.9 ve Şekil 4.9'da sunulmuştur. PDL-a ve PDL-b değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Kontrol ve kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer veya titreşim uygulanan tedavi gruplarından elde edilen periodontal ligament aralığı değişimi bulguları Tablo 4.10'da sunulmuştur. PDL-a ( $p=0.016$ ) değişkeni gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunurken (Şekil 4.10), PDL-b değişkeninde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

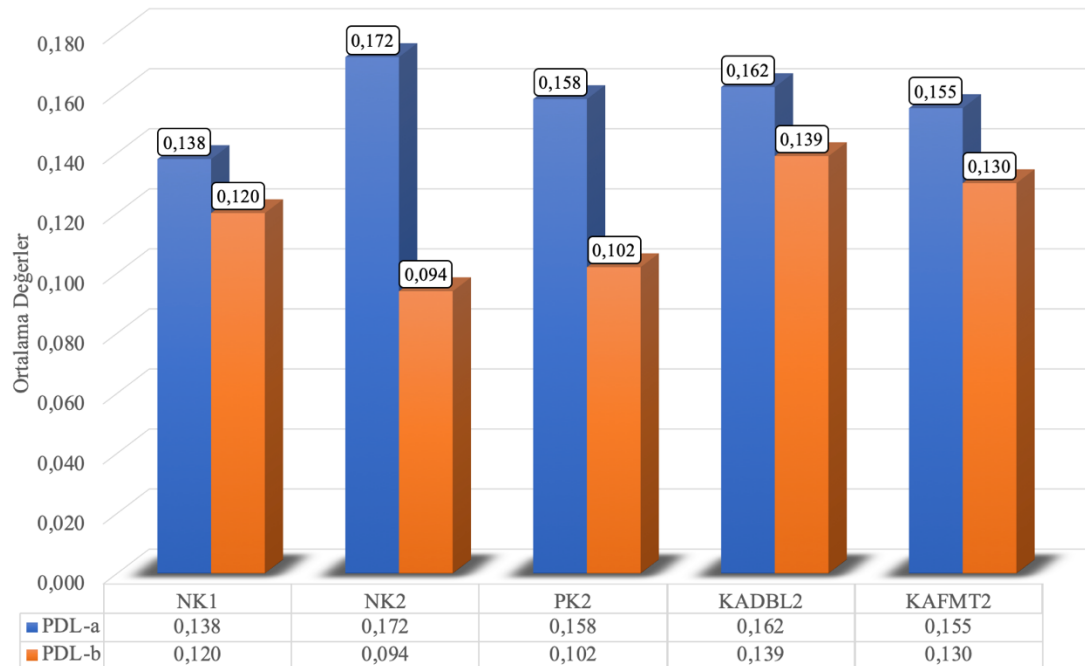
PDL-a değişkeni değerlendirildiğinde NK1 (0.138) ve PK2 (0.158) grupları birbirine yakın değerlere sahip olup, bu değerler NK2 (0.172), KADBL2 (0.162) ve KAFMT2 (0.155) gruplarının PDL-a değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.10). NK2 grubu, PK2 ve KAFMT2 gruplarına yakın değerlere sahip iken, KADBL2 grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.10). KADBL2 grubunun PDL-a değerleri, KAFMT2 grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Uzun Dönem Retansiyonda PDL Değerleri



Şekil 4.9 PDL-a ve PDL-b değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK1**: Pozitif Kontrol 1, **TDBL**: Tek Dalga Boyu DELT, **KADBL1**: Kümülatif Artan Dalga Boyunda DDLT 1, **KAFMT1**: Kümülatif Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1.

Kısa Dönem Retansiyonda PDL Değerleri



Şekil 4.10 PDL-a ve PDL-b değişkenlerinin gruplara göre değerleri. **NK1**: Negatif Kontrol 1, **NK2**: Negatif Kontrol 2, **PK2**: Pozitif Kontrol 2, **KADBL2**: Kümülatif Artan Dalga Boyunda DELT 2, **KAFMT2**: Kümülatif Artan Frekansta Mekanik Titreşim 2.

**Tablo 4.9 Uzun dönem retansiyon protokolü üzerine lazer ve titreşim uygulamalarının PDL genişliği üzerine etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.**

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK1		TDBL		KADBL1		KAFMT1		p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
PDL-a	0.138	0.036	0.172	0.024	0.157	0.040	0.123	0.030	0.148	0.029	0.140	0.015	0.158
PDL-b	0.120	0.025	0.094	0.033	0.102	0.019	0.098	0.021	0.102	0.040	0.106	0.025	0.184

Ort.: Ortalama, S.S.; Standart Sapma, PDL-a: basınç tarafında en koronaldeki genişlik, PDL-b: gerilim tarafında en koronaldeki genişlik, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, TDBL: Tek Dalga Boyu DELT, KADBL1: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 1, KAFMT1: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$

**Tablo 4.10 Kısa dönem retansiyon protokolü üzerine lazer ve titreşim uygulamalarının PDL genişliği üzerine etkisinin gruplar arası değerlendirilmesi.**

Grup/Değişken	NK1		NK2		PK2		KADBL2		KAFMT2		p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
PDL-a	0.138	0.036	0.172	0.024	0.158	0.028	0.162	0.025	0.155	0.014	0.016*
PDL-b	0.120	0.026	0.094	0.033	0.102	0.024	0.139	0.050	0.130	0.047	0.113

*Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu, p değerleri.*

	NK1- NK2	NK1- PK2	NK1- KADBL2	NK1- KAFMT2	NK2- PK2	NK2- KADBL2	NK2- KAFMT2	PK2- KADBL2	PK2- KAFMT2	KADBL2- KAFMT2
PDL-a	0.048*	0.065	0.006*	0.063	0.127	0.018*	0.045*	0.411	0.680	0.046*

Ort.: Ortalama, S.S.; Standart Sapma, PDL-a: basınç tarafı en koronaldeki genişlik, PDL-b: gerilim tarafı en koronaldeki genişlik, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK2: Pozitif Kontrol 2, KADBL2: Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT 2, KAFMT2: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 2. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$

#### 4.4. DENEKLERİN AĞIRLIK DEĞİŞİM BULGULARI

Sıçanların deney başlangıcındaki (T0), uygulanan ortodontik kuvveti ve diş hareketi eldesini takiben (T1) ve tedavi metotlarının uygulanması sonrası deney sonundaki (T2) ağırlıklarının değişim değerlendirmesi Tablo 4.11’de sunulmuştur. T1-T0 aralığında deneysel diş hareketi elde edilen tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kilo kaybı gözlenirken, T2-T1 aralığında retansiyon döneminde anlamlı ölçüde kilo kazanımı olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ).





Tablo 4.11 Hayvanların T0, T1 ve T2 dönemlerindeki ağırlık değişimi bulguları (gr).

GRUP/ZAMAN	NK1		NK2		PK1		PK2		TDBL		KADBL1		KADBL2		KAFMT1		KAFMT2		<i>p</i>
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
<b>T0</b>	140.50	9.91	142.20	3.90	133.20	4.09	133.00	13.00	146.22	10.97	134.56	12.84	147.44	11.15	151.87	9.72	151.37	6.28	0.061
<b>T1</b>	146.50	9.52	140.00	8.94	127.20	9.23	129.40	20.18	145.00	10.83	126.78	12.04	141.00	11.66	149.12	14.35	150.75	8.38	<0.001*
<b>T2</b>	155.83	6.31	172.40	8.91	158.80	10.47	150.20	22.34	161.33	16.96	156.67	9.62	156.11	7.25	174.00	15.69	173.12	10.88	0.057
<b>T1-T0 Değ.</b>	6.00	2.53	-2.20	10.50	-6.00	9.62	-3.60	14.06	-1.22	6.57	-7.78	3.96	-6.44	6.27	-2.75	10.02	-0.37	6.36	0.001*
<b>T2-T1 Değ.</b>	9.33	6.56	32.40	11.37	31.60	13.39	20.80	9.26	16.33	13.83	29.89	9.97	15.11	6.17	24.87	10.08	22.37	9.44	<0.001*

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma, T0: Deney başlangıcı, T1: Deneysel dış hareketi sonu, T2: Toplam deney süresi sonu, NK1: Negatif Kontrol 1, NK2: Negatif Kontrol 2, PK1: Pozitif Kontrol 1, PK2: Pozitif Kontrol 2, TDBL: Tek Dalga Boyu DDLT, KADBL1: Kademeli Artan Dalga Boyunda DDLT 1, KADBL2: Kademeli Artan Dalga Boyunda DDLT 2, KAFMT1: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 1, KAFMT2: Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim 2. İstatistiksel anlamlılık değeri \*  $p < 0.05$ .

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

### 5.1 AMAÇ

Ortodontik tedavide diş hareketi; periodontal dokuların özellikle de alveolar kemiğin yeniden biçimlenmesine neden olan ortodontik kuvvetlerle ilişkilidir (3). Aktif ortodontik tedaviyi takiben dişler eski yerlerine dönme eğilimindedirler. Çünkü ortodontik tedavi sonlandırıldıktan sonra ortodontik kuvvete maruz kalan kemikte remodelling süreci bir süre daha devam etmektedir (205). Bu nedenle ortodontik tedavi süreci dahilinde yürütülen pekiştirme tedavisi de son derece önemlidir. Pekiştirme tedavisi olarak adlandırılan bu aşama ortodontik tedavinin son aşamasıdır ve aktif ortodontik diş hareketlerinden sonra bu tedavi ile dişlerin nihai konumlarında tutulması sağlanır (3).

Dudak damak yarığı, polidiastema, rotasyonların düzeltilmesi ve alt kesici dişlerin protrüze olarak bitirildiği vakalarda daimi retansiyon yapılması önerilmektedir (3). Littlewood çalışmasında, ortodontik tedavi sonrası retansiyon aparatlarının tam zamanlı ve yarı zamanlı olarak en az 1 yıl boyunca kullanılması gerektiğini belirtmiştir (206). Zachrisson 2007 yılındaki çalışmasında, özellikle öncesinde şiddetli anterior çapraşıklık olan hastalarda, uzun dönem retansiyonun kısa dönem retansiyona göre daha üstün olduğunu belirtmiştir (207). Bu retansiyon uygulamasında ise hijyen sağlama eksikliği ve periodontal problem meydana gelmesi gibi dezavantajları olsa da uzun dönemde üçüncü molar dişlerin etkisini ve geç dönem büyümenin etkisini daha iyi tolere edebilen ve hasta uyumu gerektirmeyen sabit retansiyon aparatlarını önermiştir. Ortodontik tedavi sonrası hastaların hareketli retansiyon aparatlarını kullanımını değerlendiren Pratt, çalışmasında aparatların çoğunlukla kullanılmak istenmediğini veya kullanımının unutulduğunu belirtmiştir (208). Benzer şekilde sabit ve hareketli retansiyon aparatlarını karşılaştıran Tylenius'da çalışmasında, yöntemlerin birbirine göre üstünlüğü olmadığını ancak retansiyonun planlanırken hasta uyumunun göz önüne

alınması gerektiğini belirtmiştir (209). Ortodontik tedavi sonrası retansiyon uygulanmaması durumunda kısa dönemde meydana gelecek değişiklikleri araştıran Lyotard ve arkadaşları çalışmalarında, ortodontik tedavinin sonlandırılmasını takiben retansiyon uygulanmamasının oklüzyon için faydalı post-ortodontik diş hareketleri sağlasa da dental sıralanma da olumsuz değişiklikler meydana getirdiği bildirmiştir (210). Hoyberg ve arkadaşlarının farklı retansiyon protokollerini değerlendirdiği çalışmalarında, hareketli retansiyon apareyleri ile hareketli-sabit retansiyon apareylerinin relapsa olan etkisini karşılaştırmışlardır. Sabit retansiyon apareyi bulunan gruplar diğer gruplardan daha pozitif etki gösterebilir tüm gruplarda relaps gözlenmiştir (211). Park ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışma da ise devamlı retansiyon ve kısa dönem retansiyon uygulamalarının etkinlikleri karşılaştırılmış ve kısa dönem retansiyon uygulamasında daha yüksek oranda relaps meydana geldiği görülmüştür (13). Rinchuse ve arkadaşlarının çalışmasında ise relaps ile ilgili çelişkili görüşler olması ve bilimsel kanıtların yetersiz olması nedeniyle hastaların çoğunluğunda hayat boyu retansiyon uygulanması önerilmiştir (212). Yapılan tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde uzun dönem retansiyon yapılması ortodontik tedavinin stabilitesi açısından önemlidir. Ancak yine de hasta uyumu gerekmekte ve bunun azaltılması için yeni çalışmalar gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda kısa dönem retansiyonun invaziv olmayan çeşitli tedavi metotları ile desteklenmesi ve uzun dönem retansiyon kadar yeterli bir iyileşme sağlanıp sağlanamayacağı üzerinde durulmuştur.

Literatürde ortodontik diş hareketi sonrası pekiştirme tedavisinin (retansiyon) etkinliğinin artırılması ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (7, 8, 10, 11, 13, 96, 98, 99, 160). Bu çalışmalarda retansiyonun iyileştirilmesi ve relapsın azaltılması için retansiyon apareyi kullanımı ile birlikte invaziv olan ve/veya olmayan birçok yöntem kullanılmıştır. Son yıllarda retansiyon yapılan çalışmalarının konusu, retansiyon sürecini kısaltmaya ve mümkün olduğunca retansiyon apareyi kullanımını azaltmaya yöneliktir (8, 9, 13, 213).

Aktif ortodontik tedaviden sonra elde edilen diş hareketlerinin geri dönmesini önlemek için çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmıştır (11, 12, 96). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında sistemik bisfosfonat uygulamasının, kemik dokuda meydana gelen rezorpsiyon faaliyetlerini inhibe ederek (azalmış osteoklastik aktivite ile); ortodontik tedavi sonrası meydana gelebilecek nüksü önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (96).

Benzer şekilde, Hassan ve arkadaşlarının çalışmasında kemik morfojenik proteininin uygulanmasının, anabolik kemik modellemesini arttırarak (osteoblastik aktiviteyi arttırarak) elde edilen diş hareketinin nüksünü engellediğini gösterilmiştir (214).

İnvaziv olmayan metotlar arasında en sık kullanılanlar fotobiyomodülasyon ve mekanik titreşim uygulamalarıdır (8,9,215). Düşük enerjili lazer uygulaması (fotobiyomodülasyon) ile yara iyileşmesinin hızlandığı (216, 217), fibroblast (218, 219) ve kondral proliferasyonun arttığı (220), kollajen sentezinde artış olduğu (216, 217, 221) ve sinir rejenerasyonunun arttığı (222) bildirilmiştir. Bu nedenle lazer uygulaması ile kemik ve PDL rejenerasyonunun hızlandırılması günümüz araştırmalarının odağı olmuştur (13). Bu uygulamalar ile pekiştirme tedavisi uygulanan bölgede histolojik ve radyografik analizlerle yeni kemik eldesinin gösterilmiş ve relaps oranının azaltılmış olmasına karşın, en etkin doz ve uygulama süresi konusunda yeterli veri sunacak çalışma bulunmamıştır (7, 8, 10, 11, 13, 96, 98, 99, 160). Mekanik titreşim sinyallerinin kemik oluşumunu ve yoğunluğunu arttırdığı ve RANKL aktivitesini azaltarak katabolik uyarılara bağlı olumsuz etkileri hafiflettiği gösterilmiştir (164, 165, 169, 177). Ayrıca mekanik titreşim uygulaması ile alveolar kemik de dahil olmak üzere kraniyofasial yapılarda kemik yapımının artması şeklinde anabolik bir yanıt gözlenmiştir (170, 223). Ancak lazer uygulamalarında olduğu gibi mekanik titreşim uygulaması ile retansiyon etkinliğini arttırmadaki en etkin doz, uygulama süresi ve uygulama protokolünü tanımlayacak yeterli veri bulunmamıştır (8, 9).

Yapılan çalışmalarda devamlı olarak retansiyon apareyi uygulanmış ancak kısa dönemli retansiyon apareyi uygulaması sonrası lazer ve titreşim gibi dış kaynaklı uygulamalarla retansiyonun artıp artmadığı ve kademeli artan dozlarda mekanik titreşim ve fotobiyomodülasyon lazer uygulamasının retansiyon üzerine etkileri henüz tam olarak belirlenememiştir. Bu cihazları kullanma amacımız, cihazların profesyonel ortamda ve hatta ev ortamında bile kolaylıkla kullanılacak şekilde modifiye edilebilir olmalarıdır. Bu çalışmanın amacı; gelecekte ortodontik tedavi sonrası elde edilen yeni diş konumlarının devamlılığının sağlanması, hastalar ile iş birliği sağlanamayan ve çeşitli dezavantajları olan pekiştirme aygıtlarının ilave metotlarla kısa süreli kullanımının sağlanması fikrine ışık tutulmak istenmiştir.

Bu klinik öncesi çalışmanın sonuçları geliştirilip klinik uygulamalara uyarlanabilmesi halinde, kısa dönem ve/veya uzun dönem uygulanan retansiyon araştırmalarında

kademeli artan dozlarda fotobiyomodülasyon ve kademeli olarak artan frekanslarda mekanik titreşim uygulamalarının kullanılabilir hale gelmesidir.

## 5.2 YÖNTEM

### 5.2.1 Deney Hayvanı Seçimi

Araştırılan biyolojik mekanizmaların ve/veya tedavi metotlarının klinikte kullanımı sağlanmadan önce biyolojik yapılarda incelenmesi için hayvan modelleri uzun süredir kullanılmaktadır. Ortodontik tedavilerdeki uygulamaların biyolojik etkilerinin değerlendirilmesinin imkânsız hale geldiği klinik uygulamalar, hayvan modelleri kullanılarak gerçekleştirilebilir hale gelmektedir. Geçmişte insanlarda yürütülen ortodontik retansiyon çalışmalarında dental modellerin analizi, sefalometrik radyografi değerlendirmeleri ve dişeti oluşu sıvısından elde edilen belirteçlerin histolojik ve immünohistokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Ancak bu yöntemlerle PDL yapısının ve alveolar kemiğin detaylı olarak incelenmesi mümkün olmamaktadır. Halbuki bu iki yapının değerlendirilmesi, relapsın azaltılmasına yönelik uygulamalar açısından oldukça önemlidir.

Çalışmamızda, diğer deney hayvanlarına göre daha az maliyetli olmaları, kolay elde edilebilmeleri ve bakımlarının kolay olması, hücresel ve moleküler biyolojik teknikler için gereken analizlerin kolay yapılabilmesi ve yaygın olması gibi nedenlerle sıçanlar kullanılmıştır (120). İnsanlara göre sıçanların alveoler kemikleri daha yoğundur ve periodontal fibrillerin düzeni farklılık göstermektedir. Ortodontik kuvvet uygulanması sonrası meydana gelen histolojik ve fizyolojik değişiklikler insanlar ile benzerlik göstermekle birlikte daha hızlı meydana gelmektedir (123). Normal şartlar altında olduklarında hayvanların yaşı arttıkça alveol kemiği turnover hızının düştüğü bilinmektedir (224). Bu nedenle çalışmamızda 8-10 haftalık dişi sıçanlar tercih edilmiştir (225). Sıçanların kemik metabolizmalarının hormonlardan etkilenebildiği bilinmektedir, ancak OPG ve RANKL seviyeleri steroid (cinsiyet) hormonlardan aynı derecede etkilenmektedir (121, 126). Diğer taraftan pubertal atılım dönemi sırasında meydana gelen değişikliklerin bertaraf edilmesi için seksüel olgunluğa erişim beklenmelidir. Ayrıca östrus ile ilişkili olan hormonal değişikliklerin en aza indirilebilmesi için bakım ve tedavi işlemleri erkek sıçanlardan ayrı özel alanlarda yürütülmüştür.

Ortodontik diş hareketi eldesi için kullanılan mekanikler, kuvvet kontrolü yapılamayan ve stabil olmayan elastiklerin yerine NiTi kapalı sarmal yaylar kullanılarak hazırlanmıştır (121). Brudvick ve Rygh, ortodontik diş hareketi ile ilgili yaptıkları çalışmalarında hayvan modeli olarak Wistar albino sıçanları tercih etmişler ve hayvanların üst çene birinci molar dişlerini mesiale doğru hareket ettirecek mekanikler ile deneysel diş hareketi elde etmişlerdir (130, 131). Deneysel diş hareketi eldesi amacıyla kullanılacak mekanikler, alt azı dişlerine göre kolay ulaşılabilir ve daha geniş kontak yüzeyine sahip olan üst çene birinci ve ikinci azı dişleri ile kesici dişler arasına yerleştirilmiştir (121). Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde 10 gün boyunca bir 50 cN kuvvet uygulaması ile mezial yönde diş hareketi elde edilmiştir (11, 13, 99). NiTi kapalı yaylar, stabil kuvvet uygulayan bir aparey olarak kabul edildiğinden, deney başında aktive edilen yaylara tekrar bir aktivasyon uygulanmamıştır (121).

Retansiyon için daha önce yapılan çalışmalarda mevcut aparey yerinde bırakılmış, çeşitli yapıştırıcı simanlar, kompozit rezinler veya splint tipi retansiyon apareyleri kullanılmıştır (5, 8, 13, 213, 226). Çalışmamızda retansiyon amacıyla Zhao ve arkadaş tarafından kullanılan retansiyon apareyine benzer şekilde kompozit rezinden yapılmış bir mekanik kullanılmıştır (213). King ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, sıçanların molar dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmış ve sonrasında bunlar kaldırılarak relaps döneminde meydana gelen değişiklikler değerlendirilmiştir (227). Bu çalışmanın sonucuna göre ortodontik kuvvet kaldırıldıktan sonra bir süre daha alveoler kemik ve PDL remodelinginin devam ettiğini ve on dört gün sonunda alveoler kemik ve PDL yapısının kuvvet uygulanmayan bölgelerdekine benzer bir yapıya geri döndüğünü bildirmişlerdir (227). Bu nedenle retansiyon süresi olarak alveolar turn-over'ın tamamlandığı ve kemik-PDL iyileşmesi için yeterli süre olarak kabul edilen 2 haftalık süre seçilmiştir (7, 123, 227, 228). Toplam deney süresi 25 gün olarak belirlenmiştir.

### **5.2.2 Düşük Enerjili Lazer Tedavisi**

Düşük enerjili lazer tedavisi, fotobiyomodülasyon etkisinden yararlanılmak suretiyle klinik uygulamalarda çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (139). Periodontal inflamasyon nedeniyle meydana gelen alveolar kemik yıkımı, periodontal ataçman ve diş kayıplarının engellenmesi (229), periodontal dokunun iyileşmesine katkıda bulunmak prensibiyle kemik kırığı, distraksiyon veya cerrahi kesi sonrası iyileşme

hızının arttırılması, implant sahası osseointerasyonunun (161, 230, 231) ve implant stabilitesinin arttırılması ve periimplant enflamasyonun azaltılması (232, 233), ortodontik diş hareketi hızının arttırılması (234, 235), ortodontik kaynaklı kök rezorpsiyonunun azaltılması (151, 155, 236), üst çene genişletilmesi sonrası mid-palatal suture bölgesindeki kemik iyileşmesinin arttırılması (150, 237), ortodontik tedavi sonrası relapsın azaltılması ve retansiyonun arttırılması (13, 99, 157, 158) uygulamalarında başarılı etkiler gösterdiği bildirilmiştir.

Glinkowski ve Pokora'nın çalışmasında en etkili biyostimülasyon için 550 nm ile 950 nm arası dalga boylarındaki lazer uygulamalarının kullanılması gerektiği bildirilmiştir (136). Daha yüksek dalga boylarındaki lazer ışınlarının yüzeysel doku tabakalarınca absorbe edildiği ve derin dokuları stimüle edemediği bildirilmiştir. Fekrazad ve arkadaşlarının yaptıkları kök hücre çalışmasında, farklı dalga boylarına ve çıkış güçlerine sahip lazerler kullanılmış ve hücresel proliferasyon ile osseoz ve kartilagenöz farklılaşmayı incelenmiştir (238). Bu çalışmaya göre kırmızı (660 nm) ve kızıl ötesi (810 nm) lazerler osseoz ve kartilagenöz farklılaşmayı arttırmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız diyot lazer cihazları 532, 655 ve 940 nm dalga boylarında lazer ışını uygulamaktadır. Bu dalga boylarındaki ışınların, su ve hemoglobin tarafından absorpsiyonu düşük olduğundan dokuya penetrasyon derinliği nispeten iyidir (132, 139). Çalışmamızın amacı yumuşak dokunun altında ve molar diş çevresinde bulunan kemik hücrelerini ve PDL elemanlarını stimüle etmek olduğundan infrared dalga boyuna sahip bir lazer cihazı seçilmiştir. Düşük enerjili lazer tedavisinin diş hareketi ve relaps üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalarda 5-100 mW çıkış enerjisine sahip lazerler kullanılmıştır (13, 17, 98, 99, 150, 158, 234, 239). 1-2 mW çıkış enerjisine sahip lazerlerle de biyostimulan etkiler elde edilebileceği, fakat aynı etkilerin 100 mW gücündeki bir lazer ile daha kolay ve kısa sürede sağlanacağı bildirilmiştir (199). Düşük çıkış gücüne sahip lazerlere göre, daha yüksek çıkış gücüne sahip lazerlerin enerjinin daha derin dokulara aktarılmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (199). Bu nedenle çalışmamızda çok daha düşük enerjili bir lazer uygulaması tercih edilmemiştir. Çalışmamızda kullanılan lazer cihazı ile 100 mW çıkış gücüne sahiptir.

Kim ve arkadaşlarının çalışmasında retansiyon fazında düşük enerjili lazer uygulaması (780 nm dalga boyu, 70 mW çıkış gücü, 3 sn uygulama süresi, 5 J/cm<sup>2</sup> enerji dozu) yapılmış ve diş hareketi sonrası PDL alanında yeniden şekillenmenin daha hızlı olduğu

ve böylece daha iyi bir retansiyon sağlandığı gözlenmiştir (13). Ancak relaps miktarının ve kemik yapının ne oranda değiştiği yönünde bir veri sağlanamamıştır. Saito ve arkadaşları ise üst çene genişletme tedavisi sırasında orta hat damak süturası bölgesine lazer uygulaması (830 nm dalga boyu, 100 mW çıkış gücü, 7 dk uygulama süresi, 35.3 J/cm<sup>2</sup> enerji dozu) yapmış ve sonuç olarak yeni şekillenmiş mineralize kemik alanının, yeni osteoid doku miktarının ve kemik mineralizasyon oranının lazer uygulaması ile arttığını bulmuştur (150). Ayrıca üst çene genişletmesinin retansiyon fazında yapılan bu uygulamanın retansiyonu arttırdığı bulunmuştur ancak yapım ve yıkım belirteçlerinin ne oranda değiştiği belirtilmemiştir. Ozawa ve arkadaşlarının düşük enerjili lazer uygulamasının kemik formasyonu üzerine etkisini araştırdıkları in-vitro çalışmasında, lazer uygulaması (830 nm dalga boyu, 60 mW çıkış gücü, 21 dk uygulama süresi) ile kemik hücresi ve mineralize kemik nodülü sayısının ve kemiğin yapısal kalitesinin arttığı, aynı zamanda ALP aktivitesi ve kollajen sentezi miktarının da arttığı bulunmuştur (240). Kawasaki ve arkadaşlarının düşük enerjili lazer uygulamasının ortodontik diş hareketi hızı ve kemik formasyonu üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmasında, düşük enerjili lazer uygulamasının (830 nm dalga boyu, 100 mW çıkış gücü, 9 dk uygulama süresi, 54 J/cm<sup>2</sup> enerji dozu) ile alveolar kemik boyunca yeni kemik mineralizasyonunun ve yeni kemik oluşumunun arttığı ve PDL yeniden şekillenmesinin hızlandığı gösterilmiştir (239). Franzen ve arkadaşlarının ortodontik diş hareketini takiben uygulanan düşük enerjili lazer uygulamasının relapsı azaltma üzerine etkisini araştırdığı çalışmasında, düşük enerjili lazer uygulamasının (830 nm dalga boyu, 75 mW çıkış gücü, 17 sn uygulama süresi, 23 J/cm<sup>2</sup> enerji dozu) ortodontik diş hareketi sonrası nüks oranını azalttığını, kemik oluşumunu arttırdığını ve ortodontik diş hareketi sonrası osteoklast oluşumunda gecikme sağladığı bulunmuştur (99). Lim ve arkadaşlarının hücre kültürleri üzerinde yaptığı çalışmasında, DELT uygulaması (635 nm dalga boyu) sonucunda aktin sitoskeleton yapısının düzenlenmesi ile osteoklast oluşumu ve farklılaşmasının azaldığı gösterilmiştir (241). Xu ve arkadaşlarının çalışmasında ise DELT uygulaması ile RANKL mRNA ekspresyon seviyelerinin down-regüle, OPG mRNA ekspresyon seviyelerinin up-regüle edilerek osteblastik aktivitenin artırıldığı bulunmuştur (242). Ayrıca Kazutaka ve arkadaşları diş hareketi sırasında DELT uygulamasının moleküler etkilerini araştırdıkları derleme çalışmalarında, lazerin diş hareketi sırasında dişin baskı tarafında osteoklastik aktiviteyi, gerilim tarafında ise osteblastik aktiviteyi arttırdığını belirtmişlerdir (243). Bütün bu gelişmeler ışığında



çalışmamızda retansiyon apareyi kullanım süresinin azaltılmasında ve bölgesel kemik yapımının aktive edilmesinde gün aşırı uygulanan farklı frekanslardaki DELT uygulamasının retansiyon üzerindeki etkinliği araştırılmıştır.

### 5.2.3 Düşük Genlik Yüksek Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulaması

Mekanik titreşimin canlı dokularda kullanım gereksinimi uzay araştırmaları sonucu ortaya çıkmıştır. Normal şartlarda kemikteki apozisyon ve rezorpsiyon olayları dengededir ancak yer çekimi olmayan ortamda kullanılmamaya bağlı olarak denge durumu rezorpsiyon lehine bozulur. Bunun sonucunda ‘kullanılmama atrofisi’ de denilen kemik yoğunluğunda bir azalma meydana gelir (162, 163). Bu azalmanın tedavisinin sağlanması ve kemik yoğunluğu artışının eldesi için tüm vücudu içeren titreşim uygulamaları hem hayvan hem de insan deneylerinde çalışılmıştır (164). Tüm vücut titreşiminin fareler üzerinde uygulandığı bir çalışmada, 5 haftalık süre boyunca günde 15 dakika olacak şekilde 45 Hz frekansında ve farklı kuvvet değerlerinde titreşim uygulaması yapılmıştır (165). Sonuçta göz çevresi kemik hacmi ve yoğunluğunda doza bağlı olmayan bir artış olduğu saptanmıştır (165). Ancak Prisby ve arkadaşlarının hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan mekanik titreşim uygulamalarının etkilerini araştırdıkları çalışmasında, medikal tıpta mekanik titreşim kullanımı ve bunun bilimsel temelini izahına yönelik çalışma sorgusu giderek artmasına rağmen güncel optimum titreşim değerinin hala tam olarak belirlenemediği belirtilmiştir (244).

Diş hekimliği ve ortodonti literatüründe mekanik titreşimin etkilerinin incelendiği klinik ve deneysel araştırma mevcuttur (8, 187, 188, 193, 245, 246). Sıçanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda tüm vücuda etki edecek şekilde uyguladıkları mekanik titreşimin kemik kütlesi ve mimarisinde anabolik bir etki gösterebileceği bildirilmektedir (167, 169, 177). Rubin ve arkadaşları tarafından post-menopoz dönemindeki kadınlarda randomize kontrollü bir çalışma yürütülmüş ve tüm vücuda 30 Hz frekansında uygulanan mekanik titreşimin kemik kaybı miktarını (alveolar kemik döngüsünde azalma) azalttığı bulunmuştur (169). Kalajzic ve arkadaşlarının çalışmasında, katabolik kemik döngüsünü azaltıcı etkileri olan siklik mekanik kuvvetlerin ortodontik diş hareketi üzerindeki inhibe edici etkisini göstermiştir (189). Son on yılda, düşük genlikteki siklik mekanik kuvvetlerin yükü taşıyan kemikler üzerindeki etkisini araştıran bir dizi çalışma yürütülmüş ve titreşim sinyallerinin kemik oluşumunu ve yoğunluğunu

arttırdığı ve katabolik uyarılara bağlı olumsuz etkileri hafiflettiğini gösterilmiştir (168, 172, 247, 248). Lau ve arkadaşlarının mekanik titreşim uygulaması ile uyarılan osteositlerin osteoklastlar üzerindeki inhibisyon etkisini araştırdıkları çalışmada, mekanik titreşim uyarılarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyelerini arttırırken PGE2 ve RANKL mRNA ekspresyon seviyelerini down-regüle ederek osteoklastogenezisi inhibe ettiğini belirtmişlerdir (111). Düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşim uygulamasının alveolar kemik de dahil olmak üzere kraniofasial yapılarda kemik yapımının artması şeklinde anabolik bir yanıt gözlenmiştir (170, 178, 223, 248, 249). Yadav ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada, farelere 10 gramlık ortodontik kuvvet uygulaması sırasında farklı frekanslarda (5 Hz, 10 Hz ve 20 Hz) mekanik titreşim uygulanmış ancak, ortodontik diş hareketi hızında önemli bir değişim görülmezken diş çevresindeki kemik yapıda artış olduğu görülmüştür (187). Farklı frekanslarda mekanik titreşim uygulanan bir başka çalışmada ortodontik diş hareketi sonrası 5,10 ve 20 Hz frekansında titreşim uygulanan sıçanlarda kök rezorpsiyonunun engellenmesinde anlamlı bir değişiklik olmasa da artan kök hacmi eğilimi bulunmuştur (193). Yadav ve arkadaşlarının 2016 yılındaki çalışmasında ise 12 haftalık fareler 1. kontrol grubu (n = 10 fare), 2. relaps grubu (n = 10 fare) ve 3. relaps + 30 Hz titreşim (n = 10 fare) olmak üzere rastgele üç gruba ayrılmıştır. Sağ ve sol maksiller birinci molar dişin ortodontik diş hareketi, 7 gün süreyle NiTi kapatici sarmal yay ile elde edilmiştir. Relaps ve relaps + 30 Hz gruplarında, ortodontik kuvvet 7 gün sonra kaldırılmış ve sağ maksiller birinci moların 7 gün boyunca relapsına izin verilmiştir. Maksiller birinci molar diş üzerine uygulanan düşük genlik yüksek frekanslı siklik mekanik titreşimler ortodontik kuvvetin kaldırılmasından 1 gün önce başlayarak deneyin relaps fazı boyunca relaps + 30 Hz grubunda gerçekleştirilmiştir. Bu uygulama sonrası yapılan dental model analizinde relaps oranının azaldığı, mikro-tomografi analizinde kemik hacim fraksiyonunda önemli bir farklılık görülmezken doku yoğunluğunda artış olduğu görülmüştür. Titreşim uygulamasının PDL’de yıkıcı bir etkiye neden olmadığı ve PDL’nin yeniden düzenlenme hızını arttırdığı bulunmuştur (8). Branshaw’ın 2018 yılında fareler üzerinde yaptığı tez çalışmasında, ortodontik retansiyon periyodunda uygulanan mekanik titreşimin diş kökleri arasındaki kemik hacmini arttırdığı ve alveolar krestal kemik seviyesinin bu yolla korunduğu belirlenmiştir (245). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında, 15-90 Hz aralığındaki mekanik titreşimin PDL remodelingini hızlandırdığı ve bölgesel alveolar kemik depozisyonunu arttırarak

ortodontik retansiyona katkı sağladığı belirtilmiştir (9). Alikhani ve arkadaşlarının çalışmasında, mekanik titreşimin anabolik ve katabolik etkilerinin bir paradoks meydana getirdiğini ancak anabolik etkilerinin kemik üzerinde meydana gelirken katabolik etkilerinin PDL üzerinde meydana geldiğini belirtilmiştir. Bu etkiler ile ortodontik retansiyonu katkı sağladığını belirtilmiştir (250). Bu bulgular ışığında ortodontik diş hareketi sonrası retansiyon safhasında kullanılacak olan mekanik titreşim uygulaması ortodontik stabiliteye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, literatürde kemik yapımını arttırmaya yönelik etkileri bilinen düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşim uygulamasının kısa dönem retansiyon protokolünün etkinliğini ne ölçüde azaltacağı ve kademeli artan frekanslarda uygulandığı takdirde uzun dönem retansiyon protokolü kadar etkinlik sağlayıp sağlamayacağı konusu elen alınmıştır. Bu amaçla mekanik titreşim üreten bir aktüatör cihazı ile gün aşırı olarak 10 dakika uygulama süresi olacak şekilde 10 Hz, 20 Hz ve 30 Hz frekanslarında mekanik titreşim uygulaması gerçekleştirilmiştir.

#### **5.2.4 Gerçek Zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR) Analizi**

GZ-PZR analizi DNA'nın veya mRNA örneklerinin çoğaltılmasını ve ortaya çıkan ürünlerin miktarının tespit edilmesini sağlayan ve son yıllarda sıkça kullanılan bir hücresel mekanizma analiz metodudur (195).

Ortodontik diş hareketi sırasında bölgede bir inflamasyon meydana geldiği ve bu enflamasyonun ortaya çıkmasında prostaglandinlerin etkili olduğu daha önce gösterilmiştir (251). Bu prostaglandinlerin üretiminde COX (1-2) molekülleri rol almaktadır (252). De Carlos ve arkadaşlarının diş hareketi sırasında kullanılan selektif COX-2 inhibitörlerinin etkilerini değerlendirdikleri çalışmasında, COX-2 ekspresyonunun azalması yoluyla diş hareketinin inhibe edildiği görülmüştür (253). Benzer şekilde Liu ve arkadaşlarının herhangi bir retansiyon prosedürü uygulamadan sadece relaps sırasında bir antiinflamatuvar ilaç olan aspirinin etkisini değerlendirdikleri çalışmasında, ilaç uygulamasının relapsı azalttığını göstermiştir (12).

Kemik remodelinginin devamlılığının sağlanmasında RANKL-OPG iletişiminin, salınımının ve aktivitelerinin son derece önemli olduğu bildirilmiştir (254, 255). Ortodontik diş hareketi sırasında PDL ve alveolar kemiğe iletilen ortodontik kuvvet

nedeniyle bölgede remodeling süreçleri başlamaktadır. Bunun neticesinde osteoblastlarda ve PDL hücrelerindeki RANKL mRNA ekspresyon seviyelerinde artış meydana geldiği bildirilmiştir (256). RANKL ve OPG moleküllerinin osteoklastlardaki ilgili molekülleri olan RANK'ın aktivasyonunu düzenlenmesi ile RANK/RANKL/OPG sistemini regüle ettiği ve osteoklast farklılaşmasında çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (257, 258). Kawasaki ve ark çalışmasında ortodontik diş hareketi için kuvvet uygulanmasını takiben 1. günün sonunda RANKL/OPG oranının anlamlı artış gösterdiğini belirtirken Franzen ve arkadaşları ise ortodontik kuvvetin kaldırılmasından 21 gün sonra RANKL seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir (259, 260). Ek olarak Franzen'in çalışmasında ortodontik diş hareketi sırasında ve sonrasında meydana gelen hücrel olayların birbirine benzediği bildirilmiştir (259). Çünkü ortodontik relaps bir diş hareketidir ve diş hareketinde apozisyon ve rezorpsiyon meydana gelen taraflarda relaps sırasında da farklı alanlarda yine apozisyon ve rezorpsiyon olayları meydana gelmektedir.

Kanzaki ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada ortodontik diş hareketi sırasında lokal olarak uygulanan OPG gen transferinin RANKL aracılı osteoklastogenezisi ve diş hareketini inhibe ettiği belirtilmiştir (261). Bu uygulamanın relapsın önlenmesinde bir alternatif olabileceği savunulmuştur. Han ve arkadaşlarının 2010 yılındaki çalışmasında ise ortodontik diş hareketi sonrası relaps döneminde simvastatin uygulaması yapılmış ve bu uygulama ile OPG ekspresyonu artarken RANKL ekspresyonunun azaltılması sağlanmıştır (11). Bunun neticesinde relaps diş hareketi miktarı ve relaps oranı azalmıştır. 2010 yılında Erdem tarafından sıçanlar kullanılarak yapılmış olan tez çalışmasında ortodontik diş hareketi sonrası herhangi bir retansiyon işlemi olmadan bölgeye lokal OPG olarak uygulamasının, bölgedeki kemik remodelingini pozitif yönde stimüle ederek kemik yoğunluğunu arttırdığı bildirilmiş ancak relaps miktarı üzerine etkisi belirtilmemiştir (7).

Bu nedenle çalışmamızda düşük enerjili lazer tedavisinin ve düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşimin ortodontik retansiyon sırasında oluşan osteoklastik aktiviteyi ne şekilde etkiledini belirlemek için COX-2, RANKL ve OPG mRNA ekspresyon seviyeleri ve OPG/RANKL oranlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### 5.2.5 Mikro-BT Analizi

Medikal alanda araştırılan dokuların küçük yapısal içeriklerinin tüm detaylarını yüksek boyutsal çözümlenmeler yaparak zarar vermeden görüntülemek için kullanılan mikro-BT'ler bilgisayarlı tomografilerin güncel bir çeşididir (201, 262). Diş hekimliğinde, dişlerin yapısal incelenmesi ve kök rezorpsiyonu gibi problemlerin tespiti ve kemiksel yapıların detaylı incelenmesi amacıyla kullanılmaktadırlar (201). Mikro-BT'lerin diş hareketi sırasında alveol kemiğinin mekanik ve yapısal özelliklerini detaylı bir şekilde değerlendirdiği gösterilmiştir (259). Kemik ve dişler ile ilgili üç boyutlu değerlendirmelere izin veren ve örneklerin yapısal değerlendirilmesinde konvansiyonel histolojik analizler yerine de kullanılabileceği öne sürülen mikro-BT'ler yüksek hassasiyet ve tekrarlanabilirlik özellikleri nedeniyle teşhis ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi alanında kullanılabilen alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak görülmektedirler (263, 264).

Kemik yapısını nicel olarak tanımlamanın standart yöntemi, nicel morfometri olarak da adlandırılan, morfometrik endekslerin hesaplanmasıdır. Geçmişte trabeküler ve kortikal kemiğin mikro mimari özellikleri, stereolojik yöntemler kullanılarak morfometrik parametrelerin hesaplanmasıyla 2 boyutlu (2B) olarak değerlendirilmiştir. Kemik hacim fraksiyonu (BV/TV) ve kemik yüzey / hacim oranı (BS / TV) gibi bazı ölçümler doğrudan 2B görüntülerden alınabiliyorsa da, trabekül kalınlığı (Tb.Th), trabeküler separasyon miktarı (Tb.Sp) ve trabekül sayısı (Tb.N) dahil olmak üzere birkaç önemli parametre 2B görüntülerin 3B yeniden yapılandırılması ile dolaylı olarak türetilir (201). Temel yapı hakkında varsayımlar gerektiren 2B yöntemleri kullanılarak yapılan Tb.Th, Tb.Sp ve Tb.N ölçümleri arasındaki korelasyonlar ve bu parametrelerin 3B modelden bağımsız ölçümleri doğru tanımlanamaz ve iskeletsel bölgeye göre değişir (201, 265). Bu nedenle hacimsel ölçümlerden tam olarak yararlanmak için, trabeküler kemik mikro mimarisinin hesaplanmasında 3B modelden elde edilen algoritmaların kullanılması önerilmektedir (201). Trabeküler kemik yapısının şekil özelliğini tahmin etmek için yapı modeli endeksi (SMI) olarak adlandırılan bir dizin geliştirilmiştir. SMI, üçgenleştirilmiş kemik yüzeyinin diferansiyel analizine dayanan 3B görüntü analizi ile hesaplanır. SMI değeri ideal bir plaka şekli için 0, mükemmel çubuk yapısı veya sonsuz sayıda dairesel silindir için 3'tür; yuvarlak küreler 4 SMI değerine sahiptir (201).

Değerin sıfıra yakın olması trabeküler kemiğin mekanik özelliklerinin daha iyi olduğu anlamına gelir (266).

Franzen ve arkadaşlarının ortodontik relaps modeli üzerinde yaptıkları çalışmalarında mikro-BT analizi kullanılmıştır (259). Bu çalışmanın bulguları, ortodontik relapsın kuvvet mekaniklerinin kaldırılmasından sonraki ilk bir haftada hızlı bir şekilde meydana geldiğini göstermiştir. Ayrıca ortodontik relapsın erken dönemlerinde (ortodontik kuvvetlerin kaldırılmasından birkaç gün sonra) ortodontik diş hareketi yönünde (kuvvet uygulaması sırasında kökün mesialdeki baskı tarafında) kemik oluşumu başlamaktadır. Schneider ve arkadaşlarının çalışmasında ortodontik relaps döneminde lokal olarak rekombinant OPG uygulamasının etkileri değerlendirilmiş ve mikro-BT görüntüleme yöntemi ile analiz edilmiştir (267). Bu çalışmanın sonuçlarında, OPG uygulaması ile PDL remodelinginin arttığı ve kemik rezorpsiyonunun azaldığı, kemik hacminin, kemik mineral yoğunluğunun ve trabekül kalınlığının ortodontik diş hareketi sırasında azaldığı, relaps döneminde ise arttığı belirlenmiştir. Trabekül sayısında ise diş hareketi sırasında artış olduğu relaps döneminde ise tekrar azalma olduğu belirlenmiştir. Ebina ve arkadaşları çalışmalarında, sıçanların alveoler kemiğinde ciddi düzeyde bir hasar oluşturmuş ve sonrasında doku iyileşmesi mikro-BT analizi ile değerlendirmişlerdir (268). Ayrıca bu deneysel modelin hasar gören insan alveoler kemiğinin rejeneratif çalışmalarında kullanılabileceğini ve mikro-BT analizinin oldukça karmaşık yapıdaki alveol kemiği ve onun iyileşmesini nicel olarak analiz etmek için güçlü bir araç olduğunu belirtmişlerdir. Hudson ve arkadaşlarının lokal OPG uygulamasının ortodontik diş hareketi sonrası stabilite üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, mikro-BT analizi ile kemik hacmi değerlendirilmiştir (10). Bunun sonucunda lokal OPG uygulaması ile RANK/RANKL/OPG sisteminin düzenlenmesine bağlı olarak osteoklastogenezisin azalarak ortodontik retansiyonun artabileceği bildirilmiştir. An ve arkadaşlarının çalışmasında ortodontik diş hareketi sırasında alveolar kemik yapıdaki değişimler mikro-BT analizi ile incelenmiştir (269). Bu çalışmada kemik hacim fraksiyonu, trabeküler kalınlık, trabeküller arası ortalama mesafe ve yapı modeli indeksi parametreleri değerlendirilmiştir. 3. ve 7. günler arasında BMD, BV/TV ve Tb.Th anlamlı bir şekilde azalırken Tb.Sp ve SMI değerleri anlamlı bir şekilde artmaktadır. Bu durum alveol kemiğinde rezorpsiyonu göstermektedir. Tam tersine 7. ve 14. günler arasında ise BMD, BV/TV ve Tb.Th artarken Tb.Sp ve SMI değerleri azalmaktadır. Bu durumda bize alveol kemiğindeki yapım ve yeniden şekillenmeyi göstermektedir. Ru ve

arkadaşlarının çalışmasında ortodontik diş hareketi sırasında mikro-BT analizi ile alveolar kemik ve kök rezorpsiyonunun değerlendirilmesi yapılmıştır (270). Çalışmanın bulguları, diş hareketi sırasında hareket eden diş kökünün baskı tarafında 0 dan 14. güne doğru kemik hacim fraksiyonu ve trabekül kalınlığının azaldığını, trabekül sayısının önce azaldığını sonra normale döndüğünü, trabeküller arası ortalama mesafenin ve yapı modeli indeksinin giderek arttığını göstermiştir. Kökün gerilim tarafında ise kemik hacim fraksiyonun önce bir miktar azalarak 14. günde arttığını, trabekül kalınlığının arttığını, trabekül sayısının arttığını, trabeküller arası ortalama mesafenin ve yapı modeli indeksinin önce arttığını sonra azaldığını göstermiştir. Sıçanların dişlerinin sürekli uzama eğiliminde olması (121) ve kök ucu seviyesinde hücreli sement yapısı multifaktöriyel olarak kolaylıkla değişim gösteren dinamik bir doku olması nedeniyle PDL ölçümleri koronal seviyede ve alveolar kret hizasında yapılmıştır (271). Bu çalışmaların bulguları ışığında çalışmamızda trabekül kalınlığı, trabekül sayısı, trabeküller arası ortalama mesafe ve yapı modeli indeksi kullanılarak kemik yapımının değerlendirilmesine ve PDL genişliği ölçümleri ile relaps miktarının değerlendirilmesine karar verilmiştir. Ancak çalışmamızda kullandığımız mikro-BT cihazı, in-vivo örnek analizine izin vermediğinden deney sonu elde edilen veriler analiz edilmiştir.

### 5.2.6 3B Model Analizi

Literatürde deneysel hayvan çalışmalarında diş hareket miktarı, genellikle konvansiyonel yöntem olan dijital kumpas kullanılması ile ölçülmüştür (121). Bu çalışmaların bazılarında üst birinci molar ile kesici dişler arası mesafe (121) bazılarında ise birinci ve ikinci molar dişler arası mesafe (8, 11) veya birinci ve üçüncü molar dişler arası mesafe (10) ölçülmüştür. Bununla birlikte 3 boyutlu dental model analizini içeren çok az sayıda çalışma vardır (10). Sıçanların dişlerinde, insanlardan farklı olarak hayat boyu distal drift meydana gelmektedir (121). Bu durumdan tüm dişler etkilenmekte ve mesiale doğru hareket ettirilmiş bir dişin ne kadar hareket ettiğinin ölçülmesinde hataya sebep olabilmektedir. Bu nedenle hem deneysel diş hareketinden hem de relaps ve hayat boyu distal drift mekanizmasından etkilenmeyeceği düşünülen modifiye bir metot geliştirilerek çalışmamızda kullanılmıştır. Bu metoda göre ön referans noktası hareket ettirilmiş olan birinci molar dişin klinik kronunun mesialdeki en çıkıntılı kurvatür tepesi,

arka referans noktası ise üçüncü molar dişin distalinde insanlarda tüber bölgesine tekabül eden bölgede bulunan doku çıkıntısı olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, tekrarlanabilir olması, kalıcılığının yüksek olması, dijital ölçümlerin kolaylığı sayesinde zaman kazandırması, dijitsanal yolla değiştirilebilir olması, hassas kesitsel görüntüler elde edilebilmesi ve farklı zamanlarda alınan modeller üzerinde analiz ve karşılaştırma yapılabilmesi gibi avantajlarından dolayı 3B dental model analizi kullanılmıştır (198).

### **5.3 BULGULAR**

#### **5.3.1 Uzun Dönem ve Kısa Dönem Retansiyon Bulgularının Değerlendirilmesi**

##### **5.3.1.1 Relaps Miktarı Bulgularının Değerlendirilmesi**

M1-A mesafe değerlendirmesinde NK1 ve uzun dönem retansiyon protokollerinde diş hareketine izin vermeyen aygıt tatbikine rağmen ölçülen M1-A mesafesi değişimi, büyüme kaynaklı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Kısa dönem retansiyon protokolleri ve NK2 grubu M1-A mesafesi değişimi ise relaps olarak değerlendirilmiştir. Tartışma kısmının devamında relaps ifadesi kısa dönem retansiyon ve NK2 grupları için kullanılacak, uzun dönem retansiyon protokolleri ve NK1 grubu için M1-A mesafesi değişimi ifadesi kullanılacaktır.

Çalışmamızda deney gruplarındaki relaps ve büyüme değişimi miktarları karşılaştırılmıştır. Pozitif kontrol grupları ile tedavi grupları değerlendirildiğinde en yüksek relaps miktarı kısa dönem retansiyon protokolü uygulanan pozitif kontrol grubunda görülürken en düşük M1-A mesafesi değişimi miktarı ise uzun dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulanan grupta olduğu görülmüştür. Uzun dönem retansiyona göre kısa dönem retansiyon prosedüründe anlamlı ölçüde daha fazla M1-A mesafesi değişimi meydana gelmiştir. Bu sonuç uzun dönem retansiyon protokolünün kısa dönem retansiyon protokolüne göre relapsın önlenmesinde daha etkili olduğu yönündeki literatür bilgisi ile uyumludur (13, 212).



### **5.3.1.1.1 Kademeli Olarak Artan Dalga Boyundaki Düşük Enerjili Lazer Tedavisi Gruplarının Relaps Miktarı Karşılaştırılması**

Çalışmamızda yapılan KADBL uygulamasının uzun dönem ve kısa dönem retansiyon protokolleri üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, KADBL uygulanan tedavi gruplarında pozitif kontrol gruplarına göre M1-A mesafesi değişim miktarı daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu Kim ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmasında, diş hareketi sonrası relaps döneminde herhangi bir retansiyon uygulanmadan DELT uygulaması yapıldığında relaps artar bulgusu ile uyumludur (13). Elde edilen bu bulgu lazer uygulamasının retansiyon periyodunu kısalttığı ve relapsı azalttığı yönündeki literatür bilgisi ile benzerlik göstermektedir (13, 99).

Çalışmamızın sonuçları kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte KADBL uygulamasının sadece uzun dönem retansiyon uygulaması kadar etkin bir retansiyon sağladığı görülmüştür. Franzen ve arkadaşlarının retansiyon protokolü uygulamadan sadece relaps sırasında lazer uygulayarak yaptıkları deneysel çalışmasında, DELT uygulamasının relapsı azalttığı ancak retansiyon protokolü uygulanmadan yeterli olmayacağı belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da incelediğimiz lazer grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde uzun dönem retansiyon protokolünde, kısa dönem retansiyon protokolüne göre M1-A mesafesi değişimi miktarı daha az bulunmuştur. Bu bulgu retansiyon protokolü ile birlikte kullanılan DELT uygulamasının relapsı daha etkin azalttığı yönündeki literatür bilgisi ile uyumludur (13, 99). Sonuç olarak bulgularımız uzun dönem retansiyon protokolü yerine kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte KADBL uygulaması kullanımının benzer miktarda retansiyon sağlayacağını destekler niteliktedir.

### **5.3.1.1.2 Kademeli Olarak Artan Frekanslı Mekanik Titreşim Gruplarının Relaps Miktarı Karşılaştırılması**

Çalışmamızda kullandığımız KAFMT uygulamasının uzun dönem ve kısa dönem retansiyon protokolleri üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, titreşim uygulanan gruplarda pozitif kontrol gruplarına göre relaps oranı düşüktür. PK1 grubu ile karşılaştırıldığında, uzun dönem retansiyon ile birlikte titreşim uygulanan grupta ve kısa dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulanan grupta benzer miktarlarda M1-A değişimi meydana gelmiştir. Bu bulgular mekanik titreşimin, Yadav ve arkadaşlarının

çalışmasında retansiyon uygulanmadan relaps+30 Hz titreşim uygulaması relapsı azaltma eğilimindedir şeklindeki literatür bulgusu ile uyumludur (8).

Titreşim grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde uzun dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulamasının kısa dönem retansiyonda yapılan uygulamaya göre relaps miktarı daha az bulunmuştur. Literatürde bu konu ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

### **5.3.1.2 COX-2, OPG, RANKL mRNA Ekspresyon Düzeyi Bulgularının Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda -kontrol gruplarının COX-2 ekspresyon seviyeleri artmıştır ve uzun dönem retansiyona göre kısa dönem retansiyon da daha fazla artış olmuştur. Ayrıca tedavi grupları COX-2 değerlerinin negatif kontrol 1 grubu ile benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgu, COX-2 üretimini baskılayan ilaç ve prosedürlerin uygulanması ile diş hareketi azalır literatür bulgusu ile uyumludur (12, 253).

Çalışmamızda kontrol gruplarında RANKL mRNA ekspresyon seviyelerinin arttığı görülürken uzun dönem retansiyona göre kısa dönem retansiyon grubunda daha fazla artış olmuştur. OPG mRNA ekspresyon seviyeleri değerlendirildiğinde anlamlı ölçüde olmasa da uzun dönem retansiyonda daha yüksek bulunmuştur. Uzun dönem retansiyonda OPG/RANKL oranı daha yüksek bulunmuş ve kemik yapımı kısa döneme göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Kanzaki, Han ve Erdem'in çalışmalarında ortaya koydukları uzun dönem retansiyonda OPG'nin daha yüksek, RANKL seviyelerinin daha düşük olmasının retansiyona katkı sağladığı bilgisi mevcut bulgumuzu destekler niteliktedir (7, 11, 261).

### **5.3.1.2.1 Düşük Enerjili Lazer Tedavisi Gruplarının COX-2, OPG, RANKL mRNA Ekspresyon Düzeyi Bulgularının Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda lazer uygulamasının COX-2 ve RANKL mRNA ekspresyon seviyelerinin pozitif kontrol gruplarına göre azalttığı görülmüştür. Bu bulgu lazer uygulamasının RANKL mRNA ekspresyonlarını down-regüle eder şeklindeki literatür bilgisi ile uyumludur (242). Ayrıca tedavi grupları COX-2, OPG, RANKL mRNA ekspresyon

seviyelerinin herhangi bir uygulama yapılmamış negatif kontrol 1 grubuna benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte KADBL uygulanan grupta COX-2 mRNA ekspresyon seviyesi uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte KADBL uygulanan gruba göre daha düşük seviyede bulunurken, uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte KADBL uygulanan grupta OPG mRNA ekspresyon seviyesi ve bununla ilişkili olan OPG/RANKL oranı kısa dönem retansiyon prosedürüne göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu kısa dönem retansiyon sırasında da relaps şeklinde diş hareketi meydana geldiğinden, diş hareketi sırasında OPG mRNA ekspresyon seviyeleri azalırken RANKL mRNA ekspresyon seviyelerinin arttığı yönündeki literatür bilgisi ile uyumludur (272).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, herhangi bir retansiyon protokolü olmaksızın veya kısa dönem retansiyon protokolü ile yapılan lazer uygulamasının relapsı azaltacağı yönündeki literatür bilgisi ile uyumludur (13, 99). Ayrıca elde ettiğimiz bulgularımız ortodontik diş hareketi sonrası relaps ilk 7 gün içerisinde meydana geldiğini bildiren literatür bilgisi ile birlikte kısa dönem retansiyon protokolü kullanılarak relapsın kısmen engelleneceği ve bu sırada DELT uygulaması ile daha iyi bir sonuç alınacağını destekler niteliktedir (259).

Ancak kısa dönem retansiyon protokolü ile uygulanan lazer uygulamasının bile normal retansiyon protokolü ile lazer uygulanmış bir prosedüre göre daha az retansiyon sağlayacağı görülmektedir.

### **5.3.1.2.2 Düşük Genlik Yüksek Frekanslı Mekanik Titreşim Gruplarının COX-2, OPG, RANKL mRNA Ekspresyon Düzeyi Bulgularının Değerlendirilmesi**

Literatürde retansiyon protokolü ile birlikte mekanik titreşim uygulanmasının kemik yapım ve yıkımını gösteren belirteçler üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Lau ve arkadaşları çalışmasında, mekanik titreşim uyarılarının kemik iyileşmesinde COX-2 mRNA ekspresyon seviyelerini arttırırken PGE2 ve RANKL mRNA ekspresyon seviyelerini down-regüle ederek osteoklastogenezisi inhibe ettiğini belirtmişlerdir (111). Bu literatür bilgisine benzer şekilde pozitif kontrol gruplarına göre mekanik titreşim uygulanan tedavi gruplarında COX-2 ve RANKL mRNA ekspresyon

seviyeleri azalırken, OPG ekspresyon seviyeleri artmıştır. Ayrıca tedavi grupları COX-2, OPG, RANKL mRNA ekspresyon seviyelerinin herhangi bir uygulama yapılmamış negatif kontrol 1 grubuna benzer olduğu görülmüştür.

Tedavi gruplarının OPG/RANKL oranları kontrol gruplarına göre artmıştır. Bu bulgu kemik dokuya uygulanan olan mekanik titreşimin OPG/RANKL oranını arttırarak anabolik etki gösterdiğini bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (111).

Çalışmamızda kullanılan tedavi grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde tedavi gruplarının COX-2 mRNA ekspresyon seviyelerinin birbirine benzer olduğu ancak kısa dönem retansiyon protokolü grubunun OPG, RANKL mRNA ekspresyon seviyelerinin ve OPG/RANKL oranının uzun dönem retansiyon protokolü grubuna oranla daha düşük olduğu görülmüştür. Kısa dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulaması ile ilgili olarak literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Bu bulgular doğrultusunda uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte mekanik titreşim uygulamasının kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte KAFMT uygulamasına oranla daha iyi sonuçlar vereceği ön görülebilir.

### **5.3.1.3 Mikro-Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda herhangi bir uygulama yapılmayan negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diğer kontrol gruplarında trabekül kalınlığının arttığı, trabekül sayısının ise azaldığı görülmüştür. Bu bulgu Schneider ve arkadaşlarının deneysel diş hareketi sonrası herhangi bir retansiyon protokolü uygulamadan sadece relaps döneminde OPG'nin etkisini değerlendirdikleri çalışmasında, relaps döneminde trabekül sayısının azalırken trabekül kalınlığının artış gösterdiğini bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (267).

Çalışmamızda sadece relaps olan negatif kontrol grubu ve pozitif kontrol gruplarının yapı modeli indeksi değerlerinin herhangi bir uygulama yapılmayan negatif kontrol grubuna göre yüksek değerlerde olduğu görülmüştür. Ayrıca kısa dönem retansiyon protokolü uygulanan pozitif kontrol grubu değerlerinin, uzun dönem retansiyon protokolü uygulanan pozitif kontrol grubu değerlerine göre sadece relaps olan negatif kontrol grubuna daha yakın değerlerde olduğu bulunmuş ve bunu relaps diş hareketinin meydana getirdiği ön görülmüştür. Bu bulgu An ve arkadaşlarının çalışmasında 25 gr

üzeri kuvvet uygulanmasıyla meydana gelen diş hareketi ile birlikte yapı modeli indeksi değerinde artış meydana geldiğini birdiren literatür bilgisi ile uyumludur (269). Bu bulgu relaps döneminde bir diş hareketi meydana geldiği için kontrol grupları değerlerinin yüksek olmasının beklenen bir durum olduğunu göstermektedir.

Pozitif kontrol gruplarının mikro-BT değerlerinin herhangi bir uygulama yapılmayan negatif kontrol grubu değerlerine yaklaştığı görülmektedir. Bu bulgu retansiyon uygulaması sırasında kemik yapının trabeküler sayısının artması ve trabekül kalınlığının azalması ile normale döndüğünü göstermektedir. Buna benzer şekilde Xu ve arkadaşlarının diş hareketi sonrası herhangi bir retansiyon protokolü uygulanmadan sadece relaps dönemindeki değişiklikleri incelediği çalışmasında, relaps diş hareketinin sonlanmasını takiben fizyolojik kemik remodelinginin ve yapı modeli indeksi değerlerinin kemik normale dönerken normal değerlere yaklaştığını bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (273).

### **5.3.1.3.1 Düşük Enerjili Lazer Tedavisi Gruplarının Mikro-Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda kontrol grupları ile tedavi grupları karşılaştırıldığında, tedavi gruplarının trabekül kalınlığı değerlerinin daha düşük bulunurken, trabekül sayısı değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu Romao ve arkadaşlarının alveolar kemik iyileşmesi sırasında uygulanan fototerapinin kemik iyileşmesini aktive ettiğini ve bu sırada trabekül kalınlığını azalttığını ve trabekül sayısını arttırdığını bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (274).

Çalışmamızda lazer uygulamaları ile meydana gelen değişiklikler, pozitif kontrol gruplarından daha iyi kemik sonuçları vermiştir. Çalışmamızda lazer tedavi grupları kendi arasında değerlendirildiğinde kısa dönem retansiyon ile birlikte KADBL uygulanan grubun trabekül sayısı değerlerinin, uzun dönem retansiyon ile birlikte KADBL uygulanan grup değerlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda diş hareketi sırasında trabekül sayısının arttığı bulunmuştur (267, 270). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde relaps dönemindeki diş hareketi ile birlikte trabekül sayısı artmış ve kısa dönem retansiyon+DELT trabekül sayısı, diş hareketi gözlemlenmeyen uzun dönem retansiyon+DELT uygulamasından fazla bulunmuştur. Öte yandan her iki retansiyon protokolü+DELT uygulamasının trabekül sayısı da NK2

grubundan yüksektir. Bu bulgu Kim ve arkadaşlarının uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte kullanılan DELT uygulamasının, kemik yapımını sağlayan hücrelerin arttığını ve kemik yıkımını sağlayan hücrelerin azaldığını ve bu sayede kemik yapımının arttığını bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (13).

### **5.3.1.3.2 Düşük Genlik Yüksek Frekanslı Mekanik Titreşim Gruplarının Mikro-Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda titreşim uygulanan tedavi gruplarının trabekül sayısı, trabekül kalınlığı ve yapı modeli indeksi değerlerinin, pozitif kontrol grupları ile karşılaştırıldığında hiçbirşey uygulanmayan negatif kontrol grubuna daha yakın değerlerde olduğu görülmüştür. Bu bulgu Rubin ve arkadaşlarının mekanik titreşimin kemik yapısı üzerindeki etkilerini değerlendirdiği çalışmasında, mekanik titreşimin trabekül sayısını arttırdığını bildiren (276) ve Christiansen ve arkadaşlarının çalışmasında, mekanik titreşimin kemik üzerindeki etkilerinin uygulanma dozuna bağlı olduğu ve belli dozlarda trabekül sayısını artırırken, trabekül kalınlığını azalttığını bildiren (277) literatür bilgisi ile uyumludur. Bu veriler değerlendirildiğinde pozitif kontrol grubuna göre, retansiyon prosedürleri ile birlikte KAFMT uygulanmasıyla kemik yapının herhangi bir işlem yapılmamış normal kemik yapıya daha yakın değerlere sahip olacağı ön görülebilir.

Çalışmamızda tedavi grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte KAFMT uygulaması, kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte KAFMT uygulaması yapılan gruptan daha düşük yapı modeli indeksi gösterirken, daha yüksek trabekül kalınlığı ve trabekül sayısı göstermektedir, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Titreşim uygulaması ile elde edilen bu bulgular kemik yapı üzerine gelen mekanik titreşim uyarılarının trabekül sayısını artırarak trabeküller kemik kalitesini arttırdığını bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (276).

Kısa dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulaması grubunda, relaps dış hareketi meydana geldiği için uzun dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulaması grubuna göre trabekül sayısı azalmış ve trabekül kalınlığı artmıştır. Bu bulgu dış hareketi ile birlikte trabekül sayısının azaldığını bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (267). Bu veriler ışığında uzun dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulamasının diğer gruplara göre daha iyi retansiyon sağlayacağı ön görülebilir.

### **5.3.1.3.3. Tek Dalga Boyunda DELT Uygulaması ile Kademeli Artan Dalga Boyunda DELT Uygulamasının Karşılaştırılması**

Çalışmamızda tek dalga boyunda lazer grubu ile kademeli artan dalga boyunda lazer grubu arasında relaps miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer uygulamaları yapılan gruplarda COX-2 ve RANKL mRNA ekspresyon seviyeleri pozitif kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Tek dalga boyunda ve kademeli artan dalga boylarında lazer gruplarının OPG mRNA ekspresyon seviyeleri ve OPG/RANKL oranları birbirine yakın olup, pozitif kontrol grubundan anlamlı olmayan seviyede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular düşük enerjili lazer uygulamasının COX-2 ve RANKL mRNA ekspresyon seviyelerini azaltırken, OPG mRNA ekspresyon seviyelerini arttırdığını bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (236).

Çalışmamızda lazer uygulaması ile trabekül kalınlığının azalırken trabekül sayısının arttığı görülmüştür. Lazer uygulamasının sadece uzun dönem retansiyon protokolü uygulanan pozitif kontrol grubundan daha üstün bir kemik yapısı sağladığı ön görülebilir. Bu bulgu tek dalga boyunda lazer uygulaması grubunda, kademeli artan dalga boyunda lazer grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksektir. Lazer gruplarının yapı modeli indeksi değerleri birbirine yakındır.

Bu bulgular ışığında tek dalga boyunda lazer uygulaması ile kademeli artan dalga boyunda lazer uygulaması arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte, lazer uygulamasının retansiyonun daha iyi sağlanmasına katkıda bulunabileceği söylenebilir.

### **5.3.2 Tedavi Protokolü Bulgularının Karşılaştırılması**

Seifi ve Marquezan çalışmalarında farklı protokollerdeki DELT uygulamasının osteoklast sayısını arttırmasına rağmen diş hareketini yavaşlattığını bulmuşlardır (278, 279). Bununla birlikte Kim ve Franzen'in çalışmalarında, DELT uygulamasının relaps oranını azalttığı belirtilmiştir (13, 99). Yadav ve arkadaşlarının ortodontik diş hareketi sonrası retansiyon uygulamaksızın relaps döneminde farklı frekanslarda mekanik titreşim uyguladıkları çalışmalarında relaps oranında da belirgin bir azalma görülmemiştir (8).

Nishimura'nın çalışmasında mekanik vibrasyonun PDL ve diş yapılarına zarar vermeden RANKL ekspresyon seviyelerini arttırarak diş hareketini hızlandırdığı gösterilmiştir (186). Aksine Yadav ve arkadaşlarının ortodontik diş hareketi sırasında farklı frekanslarda mekanik titreşim uyguladıkları çalışmada ise diş hareketi hızında belirgin bir artış görülmemiştir (187). Yine Kalacjic ve arkadaşlarının ratlar üzerinde diş hareketi sırasında mekanik titreşim uyguladığı çalışmada diş hareketinde belirgin bir hızlanma olmadığı görülmüştür (189). Ancak alınan sonuçların kuvvete ve doza bağlı olarak değişebileceğini belirtmişlerdir. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortodontik retansiyon sürecinde uygulanan düşük genlik yüksek frekanslı mekanik titreşimin anabolik etki ile alveolar remodelingi hızlandırarak retansiyon sürecini kısaltacağı ön görülmüştür (9).

Bu çalışmalar değerlendirildiğinde farklı mekanizmalarla etki etmelerine rağmen bu yöntemlerin ortodontik retansiyon döneminde kullanılmasının birbirlerine göre üstünlükleri daha önce araştırılmamıştır.

### **5.3.2.1 Relaps Miktarı Bulgularının Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Grupları Arasında Karşılaştırılması**

#### **5.3.2.1.1 Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte kademeli olarak artan dalga boyunda lazer grubunda meydana gelen M1-A değişimi miktarının, uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte kademeli olarak artan mekanik titreşim tedavi grubuyla benzer olduğu görülmüştür.



### **5.3.2.1.2 Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda kısa dönem retansiyonda tedavi gruplarının her ikisinde de kısa dönem retansiyon uygulanan pozitif kontrol grubundan daha düşük miktarda relaps olduğu görülmüştür. Bu bulgu DELT uygulamasının (13) ve/veya KAFMT uygulamasının relaps oranını düşürdüğü (8) şeklindeki literatür bilgisi ile uyumludur. Bu bakımdan relaps miktarının azaltılması açısından kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer ve titreşim uygulamalarının yapılmasının etkili bir retansiyon sağlayacağı ancak uygulamalar arasında fark olmayacağı ön görülmüştür.

### **5.3.2.2 COX-2, OPG, RANKL mRNA Ekspresyon Düzeyi Bulgularının Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Grupları Arasında Karşılaştırılması**

#### **5.3.2.2.1 Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte KAFMT uygulanan grupta COX-2 mRNA ekspresyon seviyesi, uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte KADBL uygulanan gruptan daha düşük seviyede bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgular mekanik titreşim ve DELT uygulamalarının pro-inflamatuar bir belirteç olan COX-2 inhibisyonunu sağlayarak diş hareketini azalttığı şeklinde yorumlanabilir (12).

RANKL, OPG mRNA ekspresyon seviyelerinde ve OPG/RANKL oranlarında tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Bu gruplardaki RANKL mRNA ekspresyon seviyeleri pozitif kontrol 1 grubundan düşük olduğu ve OPG mRNA ekspresyon seviyelerinin ve buna bağlı OPG/RANKL oranlarının ise pozitif kontrol 1 grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular Kim ve arkadaşlarının retansiyon sırasında yapılan DELT uygulamasının kemik yıkım belirteçlerini azalttığı ve retansiyonu daha iyi hale getirdiği (13), Lau ve arkadaşlarının hücre kültürü

çalışmasında ise mekanik titreşimin kemik yıkım belirteçlerini inhibe ederek osteoklastogenezisi azalttığı (111) yönündeki literatür bilgisi ile uyumludur.

#### **5.3.2.2.2 Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak tedavi uygulama bulgularının, kısa dönem retansiyon protokolü uygulanan pozitif kontrol grubundan üstün olduğu görülmüştür. Kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte lazer ve titreşim uygulamaları OPG mRNA ekspresyon seviyelerinin benzer oranda olduğu görülmüştür. Elde edilen bu bulgular, mekanik titreşim osteositleri etkileyerek RANKL oranını azalttığı ve osteoklastogenezisi azalttığı ve OPG/RANKL oranını arttırdığı (111) ve DELT uygulamasının RANKL üretimini azaltıp, OPG ile OPG/RANKL oranını arttırdığı (148) yönündeki literatür bilgisi ile uyumludur.

#### **5.3.2.3 Mikro-Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Grupları Arasında Karşılaştırılması**

##### **5.3.2.3.1 Uzun Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda KADBL1 grubu ile KAFMT1 gruplarının birbirine benzer değerler gösterdiği ve herhangi bir uygulamaya yapılmayan negatif kontrol grubundan daha iyi kemik değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu mekanik titreşim ve DELT uygulamalarının kemik üzerinde anabolik etkiler meydana getirdiğini bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (166, 274, 276).

Trabekül kalınlığı değerlendirildiğinde lazer grubunun, titreşim grubundan daha düşük değerler gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgu, kemik yapıya uygulanan lazer uygulamasının (274) ve mekanik titreşim uygulamasının trabekül kalınlığını azalttığını (166) bildiren literatür bilgisi ile uyumludur. Ancak gruplar arasında belirgin bir farklılık

olmadığından iki uygulamanın da kemik yapıda olumlu değişiklikler meydana getirebileceği ön görülebilir.

Trabekül sayısı değerlendirildiğinde tedavi grupları arasında anlamlı olmayacak derecede bir farklılık vardır. Bu nedenle her iki uygulamanın da trabekül sayısını arttırarak kemik kalitesini arttırdığı ön görülebilir. Bu bulgu DELT uygulamasının ve mekanik titreşim uygulamasının kemik üzerinde anabolik etkiler meydana getirdiğini bildiren literatür bilgisi ile uyumludur (166, 274).

PDL genişlikleri değerlendirildiğinde, uzun dönem retansiyon ile birlikte KADBL uygulaması grubunda PDL-a değerleri, uzun dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulaması grubuna göre daha yüksek bulunurken, PDL-b değerleri daha düşük bulunmuştur. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

İki uygulamanın klinik kullanımdaki etkinliği üzerine veri sunacak ve bu iki uygulamanın aynı anda kullanılması sonucu etkinliği değerlendirecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **5.3.2.3.2 Kısa Dönem Retansiyon Protokolünde Kademeli Artan Dalga Boyunda Lazer ve Kademeli Artan Frekanslarda Mekanik Titreşim Uygulamalarının Etkinliğinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda trabekül kalınlığı ve trabekül sayısı değerleri kısa dönem retansiyon ile birlikte lazer ve titreşim uygulanan gruplarda birbirine benzerlik göstermektedir. Ancak kısa dönem retansiyon ile birlikte KAFMT uygulanan grupta anlamlı olmamakla birlikte daha düşük yapı modeli indeksi olduğu bulunmuştur. Literatürde kısa dönem retansiyon ile birlikte kullanılan lazer ve mekanik titreşim birbirine göre üstünlükleri ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. İki uygulama değerlendirildiğinde mekanik titreşim uygulaması yapı modeli indeksini geliştirirken, lazer uygulamasının ATP ve mitoz bölünmeyi aktive ederek trabekül sayısını geliştirdiği söylenebilir (132).

PDL genişlikleri değerlendirildiğinde, kısa dönem retansiyon ile birlikte mekanik titreşim uygulanan grupta PDL-a değerinin, lazer grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve titreşim uygulamasının PDL re-organizasyonunun sağlanmasında daha etkili olduğu görülmüştür.

Bulgular değerlendirildiğine, kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte KAFMT uygulamasının düşük düzeyde bir farklılık ile birlikte lazer uygulamasına göre daha iyi bir retansiyon sağlayacağı ön görülebilir. Bu farklılığın klinik anlamlılığı ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir. Elde edilen klinik öncesi veriler ışığında herhangi bir ilave tedavi metodu içermeyen uzun dönem retansiyon protokolü yerine kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte mekanik titreşim uygulamasının muhtemel olumlu etkileri yapılacak klinik çalışmalarda değerlendirilmelidir.

Ortodontik tedavi sonrası, pekiştirme sürecinde uzun dönem retansiyonda hangi ek tedavi metodunun daha yararlı olacağı ve kısa dönem retansiyonda ise hangi tedavi protokolü ile daha iyi retansiyon sağlanabileceği üzerine elde edilen bu klinik öncesi veriler ilgili yöntemlerin etkinliklerini biyolojik ve yapısal çerçevede açıklamaktadır. Ancak elde edilen bu veriler klinik koşullarda değişkenlik gösterebilir. Bununla birlikte ortodontik tedavi tamamlandıktan sonra kısa dönem retansiyon ile birlikte ilave tedavi yöntemlerinin hastalara tanıtılması uyum problemi olan hastalarda bir farkındalık ve motivasyon oluşturarak daha iyi bir retansiyona katkıda bulunabilir.

Bu bilgiler ışığında hasta uyumu, bireyler arası biyolojik farklılıklar, sonlandırılmış olan tedavinin süresi ve şekli göz önünde bulundurularak ileri çalışmalar yapılmalıdır.

## SONUÇLAR

Deneysel ortodontik diş hareketi ve retansiyon modeli oluşturulan sıçanlar üzerinde, relaps miktarını azaltmak amaçlı düşük enerjili lazer tedavisi ve mekanik titreşim uygulamalarının etkinliklerinin 3B dental modelleme, 3B radyografik görüntüleme ve mRNA ekspresyon düzeyi tayini analizleri ile değerlendirilmesi ve karşılaştırılması sonuçları şunlardır:

1. Ortodontik relaps ve retansiyon modeli Wistar albino cinsi dişi sıçanlar üzerinde başarı ile oluşturulmuştur.
2. Retansiyon süresince uzun dönem retansiyon protokolü uygulanan gruplarda M1-A mesafesi değişiminin benzer olduğu görülmüştür. Kısa dönem retansiyon protokolü ve tedavi modaliteleri uygulanan gruplarda ise M1-A mesafesi değişimi NK1 grubundan anlamlı olarak yüksek ve NK2 grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

3. Uzun ve kısa dönem retansiyon protokolleri karşılaştırıldığında, M1-A mesafesi değişimi açısından uzun dönem retansiyon protokolünün retansiyon sağlamada daha etkili olduğu görülmüştür.
4. Retansiyon dönemindeki kemik yapı değişimleri değerlendirmesinde, artan retansiyon etkinliği ile birlikte trabeküler kemik yapısındaki trabekül kalınlığı ve yapı model indeksi azalırken, trabekül sayısının arttığı görülmüştür.
5. Trabekül kalınlığı ve yapı model indeksi değerlendirildiğinde uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte DELT veya mekanik titreşim uygulamasının, yalnız uzun dönem retansiyon protokolü grubuna göre daha iyi bir retansiyon sağlayabileceği görülmüştür. Ancak düşük enerjili lazer tedavisi ve mekanik titreşim uygulamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.
6. Kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte DELT veya mekanik titreşim uygulaması yapılmasının, yalnız kısa dönem retansiyon protokolüne göre trabekül sayısını anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür. Ancak DELT ve mekanik titreşim uygulamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.
7. Kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte DELT uygulaması, yalnız uzun dönem retansiyon protokolü ile karşılaştırıldığında daha etkin kemik yapımı sağlamıştır; kısa dönem retansiyon protokolü ile birlikte DELT uygulamasında yalnız uzun dönem retansiyon protokolünden daha düşük Cox-2 seviyesi tespit edilmiş olup, yalnız uzun dönem retansiyon protokolü ile benzer miktarlarda M1-A değişimi sergilediği görülmüştür. Ancak klinik koşullar değişkenlik gösterebileceğinden, bu klinik öncesi veriler yapılacak klinik çalışmalarla desteklenmelidir.
8. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında DELT ve mekanik titreşim uygulamalarının her iki retansiyon protokolünde de COX-2 mRNA ekspresyon seviyelerini azalttığı görülmüştür. Uygulamalar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.
9. DELT ve mekanik titreşim uygulamalarının her iki retansiyon protokolünde de benzer şekilde retansiyon etkinliği artışı sağladıkları görülmüştür. Uygulamaların etkinlikleri yönünden aralarında herhangi bir fark bulunmamıştır.

10. Uzun dönem retansiyon protokolü ile birlikte tek dalga boyunda lazer uygulamasının, kademeli artan dalga boyunda lazer uygulamasına göre trabekül kalınlığını azaltarak ve trabekül sayısını arttırarak kemik mikromimarisi ve kemik kalitesinde daha olumlu sonuçlar meydana getirdiği görölmüştür.



## 6. KAYNAKLAR

1. Proffit W, Fields H, Sarver D. Contemporary orthodontics-e-book: Elsevier Health Sciences; 2014.
2. Ülgen M. Ortodonti: Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 5. Baskı ed. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları; 2015.
3. Ülgen M. Ortodontik Tedavi Prensipleri. 8. Baskı ed. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları; 2015.
4. Littlewood SJ, Millett DT, Doubleday B, Bearn DR, Worthington HV. Orthodontic retention: a systematic review. Journal of Orthodontics. 2006;33(3):205-12.
5. Reitan K. Tissue rearrangement during retention of orthodontically rotated teeth. Angle Orthod. 1959;29(2):105-13.
6. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KW, Huang GJ. Orthodontics-e-book: current principles and techniques: Elsevier Health Sciences; 2016.
7. Erdem S. Sıçanlarda Deneysel Diş Hareketi Sonrası Sistemik Osteoprotegerin Uygulamasının Retansiyon Sırasında Kemik Remodelingine Etkisinin Histomorfometrik Olarak Değerlendirilmesi [Doktora]. İstanbul: Yeditepe Üniversitesi; 2010.
8. Yadav S, Assefnia A, Gupta H, Vishwanath M, Kalajzic Z, Allareddy V, et al. The effect of low-frequency mechanical vibration on retention in an orthodontic relapse model. Eur J Orthod. 2016;38(1):44-50.
9. Zhang C, Zhang L, Xu X, Duan P, Wu H. Mechanical vibration may be a novel adjuvant approach to promoting stability and retention following orthodontic treatment. Dental Hypotheses. 2014;5(3):98-102.

10. Hudson JB, Hatch N, Hayami T, Shin JM, Stolina M, Kostenuik PJ, et al. Local delivery of recombinant osteoprotegerin enhances postorthodontic tooth stability. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(4):330-42.
11. Han G, Chen Y, Hou J, Liu C, Chen C, Zhuang J, et al. Effects of simvastatin on relapse and remodeling of periodontal tissues after tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138(5):550. e1-. e7.
12. Liu Y, Zhang T, Zhang C, Jin SS, Yang RL, Wang XD, et al. Aspirin Blocks Orthodontic Relapse via Inhibition of CD4+ T Lymphocytes. *J Dent Res.* 2017;96(5):586-94.
13. Kim S-J, Kang Y-G, Park J-H, Kim E-C, Park Y-G. Effects of low-intensity laser therapy on periodontal tissue remodeling during relapse and retention of orthodontically moved teeth. *Lasers Med Sci.* 2013;28(1):325-33.
14. Blake M, Bibby K. Retention and stability: a review of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114(3):299-306.
15. Krishnan V, Davidovitch Ze. *Biological mechanisms of tooth movement*: John Wiley & Sons; 2015.
16. Davidovitch Z. Tooth movement. *J Critical Reviews in Oral Biology Medicine.* 1991;2(4):411-50.
17. Altan Koçoğlu B. *Diyot Lazer Kullanımının Ortodontik Diş Hareketi Hızı Üzerindeki Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi [Doktora Tezi]*. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2010.
18. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dental clinics of North America.* 1988;32(3):411-35.
19. Schwarz A. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. *International Journal of Orthodontia, Oral Surgery Radiography.* 1932;18(4):331-52.
20. Burstone CJ. The biomechanics of tooth movement. *J Vistas in orthodontics.* 1962:197-213.



21. Storey E. Tissue response to the movement of bones. *Am J Orthod.* 1973;64(3):229-47.
22. Dindaroğlu F. Retansiyon Gerekli mi? *Turkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics.* 2017;3(2):73-8.
23. Will LA. Stability and Retention. *Frontiers of oral biology.* 2016;18:56-63.
24. Reitan K. Principles of retention and avoidance of posttreatment relapse. *Am J Orthod.* 1969;55(6):776-90.
25. Little RM. Stability and relapse of dental arch alignment. *Br J Orthod.* 1990;17(3):235-41.
26. Melrose C, Millett D. Toward a perspective on orthodontic retention? *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;113(5):507-14.
27. Yetkiner E. Ortodontik Tedavi Sonrası Relapsı Etkileyen Faktörler. *Turkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics.* 2017;3(2):82-4.
28. Moss J. The soft tissue environment of teeth and jaws. Experimental malocclusion: Parts 2 and 3. *Br J Orthod.* 1980;7(4):205-16.
29. Moss J. The soft tissue environment of teeth and jaws. An experimental and clinical study: part 1. *Br J Orthod.* 1980;7(3):127-37.
30. Fränkel R. Orofacial orthopedics with the function regulator: S Karger Ag; 1989.
31. Luffingham J. Lip and cheek pressure exerted upon teeth in three adult groups with different occlusions. *Arch Oral Biol.* 1969;14(4):337-IN1.
32. Thüer U, Ingervall B. Pressure from the lips on the teeth and malocclusion. *Am J Orthod.* 1986;90(3):234-42.
33. Proffit W. Lingual pressure patterns in the transition from tongue thrust to adult swallowing. *Arch Oral Biol.* 1972;17(3):555-63.
34. Proffit W. Equilibrium theory revisited: factors influencing position of the teeth. *Angle Orthod.* 1978;48(3):175-86.
35. Weinstein S, Haack DC, Morris LY, Snyder BB, Attaway HE. On an equilibrium theory of tooth position. *Angle Orthod.* 1963;33(1):1-26.

36. Proffit W, Mason R. Myofunctional therapy for tongue-thrusting: background and recommendations. *J Am Dent Assoc.* 1975;90(2):403-11.
37. Mills J. The stability of the lower labial segment. A cephalometric survey. *Dent Pract Dent Rec.* 1968;18(8):293.
38. Angle EH. Treatment of malocclusion of the teeth: Angle's system: White Dental Manufacturing Company; 1907.
39. Vaden J, Harris E, Gardner R. Relapse revisited. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997;111(5):543-53.
40. Picton D, Moss J. The effect of reducing cusp height on the rate of approximal drift of cheek teeth in adult monkeys (*Macaca irus*). *Arch Oral Biol.* 1978;23(3):219-23.
41. Harris EF, Behrents RG. The intrinsic stability of Class I molar relationship: a longitudinal study of untreated cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94(1):63-7.
42. Vaden JL, Harris EF, Gardner D, Relapse revisited. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997;111(5):543-53.
43. Southard T, Behrents R, Tolley E. The anterior component of occlusal force Part 1. Measurement and distribution. *Am J Orthod.* 1989;96(6):493-500.
44. Southard T, Behrents R, Tolley E. The anterior component of occlusal force: Part 2. Relationship with dental malalignment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990;97(1):41-4.
45. Beyron HL. Occlusal changes in adult dentition. *J Am Dent Assoc.* 1954;48(6):674-86.
46. Roth RH. Functional occlusion for the Orthodontist. Part III. *J Clin Orthod.* 1981;15(3):174-9, 82-98.
47. Behrents RG. An atlas of growth in the aging craniofacial skeleton: Center for Human Growth and Development, University of Michigan; 1985.
48. Behrents RG. Growth in the aging craniofacial skeleton: Center for Human Growth and Development, University of Michigan; 1985.

49. Lopez-Gavito G, Wallen T, Little R, Joondeph D. Anterior open-bite malocclusion: a longitudinal 10-year postretention evaluation of orthodontically treated patients. *Am J Orthod.* 1985;87(3):175-86.
50. Behrents R, Harris E, Vaden J, Williams R, Kemp D. Relapse of orthodontic treatment results: growth as an etiologic factor. *Journal of the Charles H Tweed International Foundation.* 1989;17:65-80.
51. Bjo A, Skieller V. Facial development and tooth eruption: an implant study at the age of puberty. *Am J Orthod.* 1972;62(4):339-83.
52. Schudy G. Posttreatment craniofacial growth: its implications in orthodontic treatment. *Am J Orthod.* 1974;65(1):39-57.
53. Herold J. Maxillary expansion: a retrospective study of three methods of expansion and their long-term sequelae. *Br J Orthod.* 1989;16(3):195-200.
54. McLaughlin RP, Bennett JC, Trevisi HJ. *Systemized orthodontic treatment mechanics: Elsevier Health Sciences; 2001.*
55. Bennett JC, McLaughlin RP. *Fundamentals of orthodontic treatment mechanics: Le Grande Publishing; 2014.*
56. Sampson P, Little R, Årtun J, Shapiro P. Long-term changes in arch form after orthodontic treatment and retention. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;107(5):518-30.
57. Felton J, Sinclair P, Jones D, Alexander R. A computerized analysis of the shape and stability of mandibular arch form. *Am J Orthod.* 1987;92(6):478-83.
58. Riedel RA. A review of the retention problem. *Angle Orthod.* 1960;30(4):179-99.
59. Shapiro P. Mandibular dental arch form and dimension: treatment and postretention changes. *Am J Orthod.* 1974;66(1):58-70.
60. Burke SP, Silveira AM, Goldsmith LJ, Yancey JM, Van Stewart A, Scarfe WC. A meta-analysis of mandibular intercanine width in treatment and postretention. *Angle Orthod.* 1998;68(1):53-60.

61. Ladner P, Muhl Z. Changes concurrent with orthodontic treatment when maxillary expansion is a primary goal. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;108(2):184-93.
62. Dewey M. The third molars in relation to malocclusion. *J International Journal of Orthodontia.* 1917;3(9):529-33.
63. Sheneman J. Third molar teeth and their effect upon the lower anterior teeth; a study of forty-nine orthodontic cases 5 years after band removal. *Am J Orthod.* 1969;55(2):196.
64. Lindqvist B, Thilander B. Extraction of third molars in cases of anticipated crowding in the lower jaw. *Am J Orthod.* 1982;81(2):130-9.
65. Broadbent BH. Ontogenic development of occlusion. *Angle Orthod.* 1941;11(4):223-41.
66. Ades AG, Joondeph DR, Little RM, Chapko MK. A long-term study of the relationship of third molars to changes in the mandibular dental arch. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990;97(4):323-35.
67. Shanley L. The influence of mandibular third molar on mandibular anterior teeth. *Am J Orthod.* 1962;48:786-7.
68. Kaplan R. Mandibular third molars and postretention crowding. *Am J Orthod.* 1974;66(4):411-30.
69. Oner Aşçı S. Mandibular 3. Büyük Azı Dişlerinin Ortodontik Tedavi Sonrası Uzun Dönemdeki Nükse Etkisi [PhD]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2011.
70. Peck S, H P. Crown dimensions and mandibular incisor alignment. *Angle Orthod.* 1972;42(2):148-53.
71. Bolton WA. Disharmony in tooth size and its relation to the analysis and treatment of malocclusion. *Angle Orthod.* 1958;28(3):113-30.
72. Boese LR. Fiberotomy and reproximation without lower retention, nine years in retrospect: part I. *Angle Orthod.* 1980;50(2):88-97.
73. Paskow H. Self-alignment following interproximal stripping. *Am J Orthod.* 1970;58(3):240-9.

74. Mills LF. Arch width, arch length, and tooth size in young adult males. *J The Angle Orthodontist*. 1964;34(2):124-9.
75. Smith R, Davidson W, Gipe D. Incisor shape and incisor crowding: a re-evaluation of the Peck and Peck ratio. *Am J Orthod*. 1982;82(3):231-5.
76. Kaplan R. Clinical experiences with circumferential supracrestal fiberotomy. *Am J Orthod*. 1976;70(2):146-53.
77. ACAR Y. Maloklüzyon Tipine Göre Retansiyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics*. 2017;3(2):79-81.
78. Hernandez J. Mandibular bicanine width relative to overbite. *Am J Orthod*. 1969;56(5):455-67.
79. Simons M, Joondeph D. Change in overbite: a ten-year postretention study. *Am J Orthod*. 1973;64(4):349-67.
80. Shields TE, Little RM, Chapko MKJAjoo. Stability and relapse of mandibular anterior alignment: a cephalometric appraisal of first-premolar-extraction cases treated by traditional edgewise orthodontics. *Am J Orthod*. 1985;87(1):27-38.
81. Janson G, Valarelli F, Henriques J, de Freitas M, Cançado R. Stability of anterior open bite nonextraction treatment in the permanent dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2003;124(3):265-76.
82. Swanson W, Riedel R, D'Anna J. Postretention study: incidence and stability of rotated teeth in humans. *Angle Orthod*. 1975;45(3):198-203.
83. Moyers R. *Handbook of orthodontics for the student and general practitioner*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc; 1973. 97 p.
84. Graber TM, Swain BF. *Current orthodontic concepts and techniques*: Saunders; 1969.
85. Steadman S. A philosophy and practice of orthodontic retention. *Angle Orthod*. 1967;37(3):175-85.
86. Kaplan H. The logic of modern retention procedures. *Am J Orthod*. 1988;93(4):325-40.

87. Johnston C, Littlewood S. Retention in orthodontics. *Br Dent J*. 2015;218(3):119.
88. Hawley CA. A removable retainer. *J International Journal of Orthodontia Oral Surgery, Oral Diagnosis*. 1919;5(6):291-305.
89. Störmann I, Ehmer U. A prospective randomized study of different retainer types. *J Orofac Orthop*. 2002;63(1):42-50.
90. Pratt MC, Kluemper GT, Hartsfield Jr JK, Fardo D, Nash DA. Evaluation of retention protocols among members of the American Association of Orthodontists in the United States. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011;140(4):520-6.
91. Scheibe K, Ruf S. Lower bonded retainers: survival and failure rates particularly considering operator experience. *J Orofac Orthop*. 2010;71(4):300-7.
92. Houston WJB, Isaacson KG. *Orthodontic treatment with removable appliances*: Butterworth-Heinemann; 1980.
93. Houston W, Stephens C, Tulley WJO. *A Textbook of Orthodontics*. 2nd edn. Wright. 1992;18:350-2.
94. Tunçer N, Özçırpıcı A. Retansiyon Apareyleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics*. 2017;3(2):115-24.
95. Nanda R, Nanda S. Considerations of dentofacial growth in long-term retention and stability: is active retention needed? *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1992;101(4):297-302.
96. Kim T-W, Yoshida Y, Yokoya K, Sasaki T. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1999;115(6):645-53.
97. Kawakami M, Takano-Yamamoto T. Local injection of 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(6):541-6.

98. Kim S-J, Paek J-H, Park K-H, Kang S-G, Park Y-G. Laser-aided circumferential supracrestal fiberotomy and low-level laser therapy effects on relapse of rotated teeth in beagles. *Angle Orthod.* 2010;80(2):385-90.
99. Franzen T, Zahra S, El-Kadi A, Vandevska-Radunovic V. The influence of low-level laser on orthodontic relapse in rats. *Eur J Orthod.* 2014;37(1):111-7.
100. Hernandez-Gil I, Gracia M, del Canto Pingarrón M, Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E47-51.
101. Datta H, Ng W, Walker J, Tuck S, Varanasi S. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577-87.
102. Young M. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcified Tissue International.* 2003;72(1):2-4.
103. Ganong W, Ganong W. *Review of medical physiology: Appleton & Lange* Norwalk, CT; 1995.
104. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.*
105. Ross M, Pawlina W. *Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology, [Black Square]. Wolters Kluwer; 2015.*
106. Canfield A, Doherty M, Ashton B. Osteogenic potential of vascular pericytes. Davies J, editor. Toronto2000. 143-51 p.
107. Mikuni-Takagaki Y. Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *J Bone Miner Metab.* 1999;17(1):57-60.
108. Zhao S, Kato Y, Zhang Y, Harris S, Ahuja S, Bonewald L. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2002;17(11):2068-79.
109. Bonewald L. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007;1116(1):281-90.
110. Androulakis II H. Bone remodeling. *Annals of New York Academy of Sciences.* 2006;1092:385-96.

111. Lau E, Al-Dujaili S, Guenther A, Liu D, Wang L, You L. Effect of low-magnitude, high-frequency vibration on osteocytes in the regulation of osteoclasts. *Bone*. 2010;46(6):1508-15.
112. Roodman G. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocrine Reviews*. 1996;17(4):308-32.
113. Sommerfeldt D, Rubin C. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J*. 2001;10(2):S86-S95.
114. VAEs G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clin Orthop Relat Res*. 1988(231):239-71.
115. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2008;473(2):201-9.
116. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997;390(6656):175-9.
117. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(7):3597-602.
118. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(40):25190-4.
119. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2008;87(5):414-34.
120. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Angle Orthod*. 2003;73(1):86-92.



121. Ren Y, Maltha J, Kuijpers-Jagtman A. The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod.* 2004;26(5):483-90.
122. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod.* 2006;28(3):221-40.
123. Reitan K, Kvam E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Angle Orthod.* 1971;41(1):1-14.
124. Jowsey J. Studies of Haversian systems in man and some animals. *J Anat.* 1966;100(Pt 4):857.
125. Reitan K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1960;46(12):881-900.
126. Romanos G, Bernimoulin J. Collagen as a basic element of the periodontium: immunohistochemical aspects in the human and animal. 1. Gingiva and alveolar bone. *Parodontol.* 1990;1(4):363-75.
127. Romanos G, Schröter-Kermani C, Bernimoulin J. Collagen as a basic element of the periodontium: immunohistochemical aspects in the human and animals. 2. Cementum and periodontal ligament. *Parodontol* 1991;2(1):47-59.
128. Tengku B, Joseph B, Harbrow D, Taverne A, Symons A. Effect of a static magnetic field on orthodontic tooth movement in the rat. *Eur J Orthod.* 2000;22(5):475-87.
129. Waldo CM, Rothblatt JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat: procedure and preliminary observations. *J Dent Res.* 1954;33(4):481-6.
130. Brudvik P, Rygh P. The repair of orthodontic root resorption: an ultrastructural study. *Eur J Orthod.* 1995;17(3):189-98.
131. Brudvik P, Rygh P. Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod.* 1994;16(4):265-73.
132. Thyagarajan K, Ghatak A. *Lasers: fundamentals and applications*: Springer Science & Business Media; 2010.

133. Maiman T. Optical and microwave-optical experiments in ruby. J Physical review letters. 1960;4(11):564.
134. Göktepe A. Laser. In: Tuna N, editor. Elektroterapi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. p. 155-61.
135. Jelinkova H. Introduction: the history of lasers in medicine. Lasers for Medical Applications: Elsevier; 2013. p. 1-13.
136. Glinkowski W, Pokora L. Lasers in therapy. Warszawa, Poland: Laser instruments, Centrum Techniki Laserowej; 2001.
137. Myers ML. The effect of laser irradiation on oral tissues. The Journal of prosthetic dentistry. 1991;66(3):395-7.
138. S Ö. Miyofasiyal Ağrı Sendromunda Oklüzal Splint ve Düşük Doz Lazer Tedavilerinin Karşılaştırılması. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2009.
139. Freitas PM, Simoes A. Lasers in dentistry: guide for clinical practice: John Wiley & Sons; 2015.
140. Gul N. Gen Terapi, Fotobiyomodülasyon ve Ultrason Uygulamalarının Ortodontik Nedenli Kök Rezorpsiyonu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi [Doktora Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2014.
141. Saliba E, Foreman-Saliba S. Low level laser therapy. 3rd Ed. ed. Prentice W, editor. New York: McGraw-Hill; 2005. 409-32 p.
142. Sarı H, Tüzün S, Akgün K. Fiziksel Tıp Yöntemleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
143. Saygınsoy Adıgüzel S. Düşük Düzey Lazer Terapinin Farklı Yüzey Özelliklerine Sahip Dental İmplantlara Etkisinin, Biyomekanik ve İmmünohistokimyasal Açıdan Tavşan Modelinde İncelenmesi [Doktora]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2018.
144. Romagnoli E, Cafaro A. PBM. Theoretical and Applied Concepts of Adjunctive Use of LLLT/PBM Within Clinical Dentistry. Lasers in Dentistry—Current Concepts: Springer; 2017. p. 131-60.
145. Convissar RA. Principles and Practice of Laser Dentistry-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.

146. Kan B. Düşük Yoğunluklu Lazer Uygulamasının Distraksiyon Osteogenezisi Üzerine Etkilerinin Histomorfometrik ve Radyolojik Olarak Karşılaştırmalı İncelenmesi: Deneysel Araştırma [Doktora Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2011.
147. Esenlik E, Aydın M, Kale B. Fotobiyomodülasyonun Ortodontide Kullanım Alanları ve Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics*. 2018;4(1):30-6.
148. Domínguez A, Gómez C, Palma J. Effects of low-level laser therapy on orthodontics: rate of tooth movement, pain, and release of RANKL and OPG in GCF. *Lasers Med Sci*. 2015;30(2):915-23.
149. Deana NF, Zaror C, Sandoval P, Alves N. Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Reducing Orthodontic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain research & management*. 2017;2017:8560652.
150. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997;111(5):525-32.
151. Ekizer A, Uysal T, Güray E, Akkuş D. Effect of LED-mediated-photobiomodulation therapy on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Lasers Med Sci*. 2015;30(2):779-85.
152. Leo M, Cerroni L, Pasquantonio G, Condo S, Condo R. Temporary anchorage devices (TADs) in orthodontics: review of the factors that influence the clinical success rate of the mini-implants. *Clin Ter*. 2016;167(3):e70-7.
153. Ekizer A, Türker G, Uysal T, Güray E, Taşdemir Z. Light emitting diode mediated photobiomodulation therapy improves orthodontic tooth movement and miniscrew stability: A randomized controlled clinical trial. *Lasers Surg Med*. 2016;48(10):936-43.
154. Goymen M, Isman E, Taner L, Kurkcu M. Histomorphometric evaluation of the effects of various diode lasers and force levels on orthodontic mini screw stability. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(1):29-34.

155. Fonseca PDA, de Lima FM, Higashi DT, Koyama DFV, de Oliveira Toginho Filho D, Dias IFL, et al. Effects of light emitting diode (LED) therapy at 940 nm on inflammatory root resorption in rats. *Lasers Med Sci.* 2013;28(1):49-55.
156. Motokawa M, Terao A, Kaku M, Kawata T, Gonzales C, Darendeliler MA, et al. Open bite as a risk factor for orthodontic root resorption. *Eur J Orthod.* 2013;35(6):790-5.
157. Zahra SE, Elkasi AA, Eldin MS, Vandevska-Radunovic V. The effect of low level laser therapy (LLLT) on bone remodelling after median diastema closure: a one year and half follow-up study. *Orthodontic Waves.* 2009;68(3):116-22.
158. Salehi P, Heidari S, Tanideh N, Torkan S. Effect of low-level laser irradiation on the rate and short-term stability of rotational tooth movement in dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;147(5):578-86.
159. Tunér J, Beck-Kristensen PH. Low-level lasers in dentistry. In: Convissar RA, editor. *Principles and Practice of Laser Dentistry*: Elsevier; 2011. p. 263-86.
160. Ademci K. *Ratlarda Sagital Suturdaki Hızlı Genişletme ile Birlikte Uygulanan Düşük Doz Lazer Terapisinin Yeni Kemik Oluşumu ve Relaps Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi [Doktora Tezi]*. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; 2017.
161. SA. K. Low-level laser therapy in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2004;16(2):277-88.
162. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2000;1(2):157-60.
163. Karabulut S. *Mekanik Titreşimin Diş Hareketi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi [Diş Hekimliğinde Uzmanlık]*. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2015.
164. Totosy de Zepetnek JO, Giangregorio LM, Craven BC. Whole-body vibration as potential intervention for people with low bone mineral density and osteoporosis: a review. *Journal of rehabilitation research and development.* 2009;46(4):529-42.
165. Christiansen BA, Silva MJ. The effect of varying magnitudes of whole-body vibration on several skeletal sites in mice. *J J Bioeng.* 2006;34(7):1149-56.

166. Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K. Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature*. 2001;412(6847):603-4.
167. Rubin C, Judex S, Qin YX. Low-level mechanical signals and their potential as a non-pharmacological intervention for osteoporosis. *Age and ageing*. 2006;35 Suppl 2:ii32-ii6.
168. Xie L, Jacobson JM, Choi ES, Busa B, Donahue LR, Miller LM, et al. Low-level mechanical vibrations can influence bone resorption and bone formation in the growing skeleton. *Bone*. 2006;39(5):1059-66.
169. Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(3):343-51.
170. Kopher RA, Mao JJ. Suture growth modulated by the oscillatory component of micromechanical strain. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2003;18(3):521-8.
171. Holguin N, Muir J, Rubin C, Judex S. Short applications of very low-magnitude vibrations attenuate expansion of the intervertebral disc during extended bed rest. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2009;9(6):470-7.
172. Rubin J, Rubin C, Jacobs CR. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. *Gene*. 2006;367:1-16.
173. Gluhak-Heinrich J, Pavlin D, Yang W, MacDougall M, Harris SE. MEPE expression in osteocytes during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol*. 2007;52(7):684-90.
174. Pavlin D, Dove SB, Zadro R, Gluhak-Heinrich J. Mechanical loading stimulates differentiation of periodontal osteoblasts in a mouse osteoinduction model: effect on type I collagen and alkaline phosphatase genes. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(2):163-72.

175. Pavlin D, Zadro R, Gluhak-Heinrich J. Temporal pattern of stimulation of osteoblast-associated genes during mechanically-induced osteogenesis in vivo: early responses of osteocalcin and type I collagen. *Connect Tissue Res.* 2001;42(2):135-48.
176. Rody Jr WJ, Wheeler TT, editors. Retention management decisions: A review of current evidence and emerging trends. *Seminars in Orthodontics*; 2017: Elsevier.
177. Oxlund B, Ørtoft G, Andreassen TT, Oxlund H. Low-intensity, high-frequency vibration appears to prevent the decrease in strength of the femur and tibia associated with ovariectomy of adult rats. *J Bone.* 2003;32(1):69-77.
178. Wu SH, Zhong ZM, Chen JT. Low-magnitude high-frequency vibration inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation of RAW264.7 cells. *International journal of medical sciences.* 2012;9(9):801-7.
179. Thompson WR, Yen SS, Rubin J. Vibration therapy: clinical applications in bone. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2014;21(6):447-53.
180. Marie S, Powers M, Sheridan J. Vibratory stimulation as a method of reducing pain after orthodontic appliance adjustment. *J Clin Orthod.* 2003;37(4):205-8.
181. Hepdarcan Sırman S, ÖZDEMİR F, TOZLU M. Diş Hareketini Hızlandırmak İçin Titreşim ve Işık Kullanımı. *J Türkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics.* 2018;4(1):21-9.
182. Yılmaz H. On İki Haftalık Mekanik Vibrasyonun Kök Rezorpsiyonuna Etkileri: Mikro – Bt Çalışması [Diş Hekimliğinde Uzmanlık]. Zonguldak: Bülent Ecevit Üniversitesi; 2017.
183. Farouk K, Shipley T, El-Bialy T. Effect of the application of high-frequency mechanical vibration on tooth length concurrent with orthodontic treatment using clear aligners: A retrospective study. *Journal of orthodontic science.* 2018;7:20.
184. Mester J, Kleinöder H, Yue Z. Vibration training: benefits and risks. *J Biomech.* 2006;39(6):1056-65.
185. Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth

- movement. II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *Am J Orthod.* 1980;77(1):33-47.
186. Nishimura M, Chiba M, Ohashi T, Sato M, Shimizu Y, Igarashi K, et al. Periodontal tissue activation by vibration: intermittent stimulation by resonance vibration accelerates experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133(4):572-83.
187. Yadav S, Dobie T, Assefnia A, Gupta H, Kalajzic Z, Nanda R. Effect of low-frequency mechanical vibration on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;148(3):440-9.
188. Darendeliler MA, Zea A, Shen G, Zoellner H. Effects of pulsed electromagnetic field vibration on tooth movement induced by magnetic and mechanical forces: a preliminary study. *J Australian dental journal.* 2007;52(4):282-7.
189. Kalajzic Z, Peluso E, Utreja A, Dymont N, Nihara J, Xu M, et al. Effect of cyclical forces on the periodontal ligament and alveolar bone remodeling during orthodontic tooth movement. *J The Angle Orthodontist.* 2013;84(2):297-303.
190. Rummel A. *Application of Mechanical Vibration to Modulate Orthodontic Tooth Movement (OTM) in Mice.* Milwaukee: Marquette University; 2010.
191. Staud R, Robinson ME, Goldman CT, Price DD. Attenuation of experimental pain by vibro-tactile stimulation in patients with chronic local or widespread musculoskeletal pain. *Eur J Pain.* 2011;15(8):836-42.
192. Ottoson D, Ekblom A, Hansson P. Vibratory stimulation for the relief of pain of dental origin. *Pain.* 1981;10(1):37-45.
193. Yadav S, Dobie T, Assefnia A, Kalajzic Z, Nanda R. The effect of mechanical vibration on orthodontically induced root resorption. *Angle Orthod.* 2016;86(5):740-5.
194. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 1989;4(1):3-11.

195. Kaigler D, Krebsbach PH, Wang Z, West ER, Horger K, Mooney DJ. Transplanted endothelial cells enhance orthotopic bone regeneration. *J Dent Res*. 2006;85(7):633-7.
196. Shahi S, Zununi Vahed S, Fathi N, Sharifi S. Polymerase chain reaction (PCR)-based methods: Promising molecular tools in dentistry. *International journal of biological macromolecules*. 2018;117:983-92.
197. Dinçel M, Gümüş H, Büyük S, Kılınç H, Bilgin M. 3 boyutlu dijital modeller üzerinde yapılan ölçümlerin doğruluğunun değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2013;23(3).
198. Fleming PS, Marinho V, Johal A. Orthodontic measurements on digital study models compared with plaster models: a systematic review. *Orthod Craniofac Res*. 2011;14(1):1-16.
199. Tuner J, Hode L. *Laser Therapy: Clinical Practice Scientific Background*. Sweden: Grangesberg: Prima Books; 2002. 571 p.
200. Gonzales C, Hotokezaka H, Yoshimatsu M, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N. Force magnitude and duration effects on amount of tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod*. 2008;78(3):502-9.
201. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Muller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(7):1468-86.
202. Hildebrand T, Ruegsegger P. Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. 1997;1(1):15-23.
203. Houston W. The analysis of errors in orthodontic measurements. *Am J Orthod*. 1983;83(5):382-90.
204. Galvão M, Sato J, Coelho E. Dahlberg formula: a novel approach for its evaluation. *Dental Press J Orthod*. 2012;17(1):115-24.



205. Michaeli Y, Steigman S, Harari D. Recovery of the dental and periodontal tissues of the rat incisor following application of continuous intrusive loads: a long-term study. *Am J Orthod.* 1985;87(2):135-43.
206. Johnston C, Littlewood S. Retention in orthodontics. *Br Dent J.* 2015;218(3):119.
207. Zachrisson B. Long-term experience with direct-bonded retainers: update and clinical advice. *J Clin Orthod.* 2007;41(12):728.
208. Pratt M, Kluemper G, Lindstrom A. Patient compliance with orthodontic retainers in the postretention phase. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;140(2):196-201.
209. Edman Tynelius G, Petré S, Bondemark L, Lilja-Karlander E. Five-year postretention outcomes of three retention methods—a randomized controlled trial. *Eur J Orthod.* 2014;37(4):345-53.
210. Lyotard N, Hans M, Nelson S, Valiathan M. Short-term postorthodontic changes in the absence of retention. *Angle Orthod.* 2010;80(6):1045-50.
211. Hoybjerg A, Currier G, Kadioglu O. Evaluation of 3 retention protocols using the American Board of Orthodontics cast and radiograph evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013;144(1):16-22.
212. Rinchuse DJ, Miles PG, Sheridan JJ. Orthodontic retention and stability: a clinical perspective. *J Clin Orthod.* 2007;41(3):125-32.
213. Zhao N, Liu Y, Kanzaki H, Liang W, Ni J, Lin J. Effects of local osteoprotegerin gene transfection on orthodontic root resorption during retention: an in vivo micro-CT analysis. *Orthod Craniofac Res.* 2012;15(1):10-20.
214. Hassan A, Al-Hubail A, Al-Fraidi A. Bone inductive proteins to enhance postorthodontic stability. *Angle Orthod.* 2010;80(6):1051-60.
215. Yadav S, Assefnia A, Gupta H, Vishwanath M, Kalajzic Z, Allareddy V, et al. The effect of low-frequency mechanical vibration on retention in an orthodontic relapse model. *Eur J Orthod.* 2015;38(1):44-50.
216. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med.* 1985;5(1):31-9.

217. Kana JS, Hutschenreiter G. Effect of low—power density laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Arch Surg.* 1981;116(3):293-6.
218. Boulton M, Marshall J. He-Ne laser stimulation of human fibroblast proliferation and attachment in vitro. *Lasers in the Life Sciences.* 1986;1(2):125-34.
219. Van Breugel H, Bär P. Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photo-biomodulation of human fibroblasts in vitro. *Lasers Surg Med.* 1992;12(5):528-37.
220. Schultz RJ, Krishnamurthy S, Thelmo W, Rodriguez JE, Harvey G. Effects of varying intensities of laser energy on articular cartilage: A preliminary study. *Lasers Surg Med.* 1985;5(6):577-88.
221. Abergel RP, Meeker CA, Lam TS, Dwyer RM, Lesavoy MA, Uitto J. Control of connective tissue metabolism by lasers: recent developments and future prospects. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(6):1142-50.
222. Anders JJ, Borke RC, Woolery SK, Van De Merwe WP. Low power laser irradiation alters the rate of regeneration of the rat facial nerve. *Lasers Surg Med.* 1993;13(1):72-82.
223. Alikhani M, Khoo E, Alyami B, Raptis M, Salgueiro JM, Oliveira SM, et al. Osteogenic effect of high-frequency acceleration on alveolar bone. *J Dent Res.* 2012;91(4):413-9.
224. Misawa Y, Kageyama T, Moriyama K, Kurihara S, Yagasaki H, Deguchi T, et al. Effect of age on alveolar bone turnover adjacent to maxillary molar roots in male rats: A histomorphometric study. *Arch Oral Biol.* 2007;52(1):44-50.
225. Soyulu M. Rat fizyolojisi. *Journal of Clinical Analytical Medicine.* 2010;23:2.
226. Hong RK, Yamane A, Kuwahara Y, Chiba M. The effect of orthodontic retention on the mechanical properties of the periodontal ligament in the rat maxillary first molar. *J Dent Res.* 1992;71(7):1350-4.
227. King G, Latta L, Rutenberg J, Ossi A, Keeling SJAjoo. Alveolar bone turnover and tooth movement in male rats after removal of orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997;111(3):266-75.

228. Khadra M, Kasem N, Haanaes HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* . 2004;97(6):693-700.
229. Pejcić A, Kojović D, Kesic L, Obradović R. The Effects of Low Level Laser Irradiation on Gingival Inflammation. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(1):69-74.
230. Hübler R, Blando E, Gaião L, Kreisner P, Post L, Xavier C, et al. Effects of low-level laser therapy on bone formed after distraction osteogenesis. *Lasers Med Sci*. 2010;25(2):213-9.
231. Ebrahimi T, Moslemi N, Rokn A, Heidari M, Nokhbatolfoghahaie H, Fekrazad R. The influence of low-intensity laser therapy on bone healing. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*. 2012;9(4):238-48.
232. Prados-Frutos J, Rodríguez-Molinero J, Prados-Privado M, Torres J, Rojo R. Lack of clinical evidence on low-level laser therapy (LLLT) on dental titanium implant: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2016;31(2):383-92.
233. Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Yukna RA, Takasaki AA, et al. Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy. *Periodontology 2000*. 2015;68(1):217-69.
234. Genc G, Kocadereli İ, Tasar F, Kilinc K, El S, Sarkarati B. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on orthodontic tooth movement. *Lasers Med Sci*. 2013;28(1):41-7.
235. da Silva Sousa M, Scanavini M, Sannomiya E, Velasco L, Angelieri F. Influence of low-level laser on the speed of orthodontic movement. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(3):191-6.
236. Gul Amuk N, Kurt G, Guray E. Effects of Photobiomodulation and Ultrasound Applications on Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption; Transcriptional Alterations in OPG, RANKL, Cox-2: An Experimental Study in Rats. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(12):653-9.
237. da Silva AP, Petri AD, Crippa GE, Stuani AS, Stuani AS, Rosa AL, et al. Effect of low-level laser therapy after rapid maxillary expansion on proliferation and differentiation of osteoblastic cells. *Lasers Med Sci*. 2012;27(4):777-83.

238. Fekrazad R, Asefi S, Eslaminejad MB, Taghiar L, Bordbar S, Hamblin MR. Photobiomodulation with single and combination laser wavelengths on bone marrow mesenchymal stem cells: proliferation and differentiation to bone or cartilage. *Lasers Med Sci.* 2019;34(1):115-26.
239. Kawasaki K, Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med.* 2000;26(3):282-91.
240. Ozawa Y, Shimizu N, Mishima H, Kariya G, Yamaguchi M, Takiguchi H, et al., editors. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone formation in vitro. *Advanced Laser Dentistry; 1995: International Society for Optics and Photonics.*
241. Lim H-J, Bang M-S, Jung H-M, Shin J-I, Chun G-S, Oh C-H. A 635-nm light-emitting diode (LED) therapy inhibits bone resorptive osteoclast formation by regulating the actin cytoskeleton. *Lasers Med Sci.* 2014;29(2):659-70.
242. Xu M, Deng T, Mo F, Deng B, Lam W, Deng P, et al. Low-intensity pulsed laser irradiation affects RANKL and OPG mRNA expression in rat calvarial cells. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(2):309-15.
243. Kasai K, Chou MY, Yamaguchi M, editors. Molecular effects of low-energy laser irradiation during orthodontic tooth movement. *Seminars in Orthodontics; 2015: Elsevier.*
244. Prisby RD, Lafage-Proust MH, Malaval L, Belli A, Vico L. Effects of whole body vibration on the skeleton and other organ systems in man and animal models: what we know and what we need to know. *Ageing research reviews.* 2008;7(4):319-29.
245. Branshaw N. Application of Mechanical Vibration to Enhance the Stability After Orthodontic Treatment-A Micro-CT Study. 2018.
246. Lobre W, Callegari B, Gardner G, Marsh C, Bush A, Dunn W. Pain control in orthodontics using a micropulse vibration device: A randomized clinical trial. *Angle Orthod.* 2015;86(4):625-30.

247. Rubin C, Turner AS, Müller R, Mitra E, McLeod K, Lin W, et al. Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17(2):349-57.
248. Xie L, Rubin C, Judex S. Enhancement of the adolescent murine musculoskeletal system using low-level mechanical vibrations. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2008;104(4):1056-62.
249. Othman H, Thonar EJ, Mao JJ. Modulation of neonatal growth plate development by ex vivo intermittent mechanical stress. *J Biomech*. 2007;40(12):2686-93.
250. Alikhani M, Alansari S, Hamidaddin MA, Sangsuwon C, Alyami B, Thirumoorthy SN, et al. Vibration paradox in orthodontics: Anabolic and catabolic effects. *PloS ONE*. 2018;13(5):e0196540.
251. Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J Dent Res*. 1980;59(10):1635-42.
252. Gilman A, Hardman J, Limbird L. Goodman and Gilman's, the Pharmacological basis of Therapeutics. McGraw-Hill, New York, NY, USA; 2001.
253. de Carlos F, Cobo J, Diaz-Esnal B, Arguelles J, Vijande M, Costales M. Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;129(3):402-6.
254. Hasegawa T, Yoshimura Y, Kikuri T, Yawaka Y, Takeyama S, Matsumoto A, et al. Expression of receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin in culture of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*. 2002;37(6):405-11.
255. Thomas GP, Baker SU, Eisman JA, Gardiner EM. Changing RANKL/OPG mRNA expression in differentiating murine primary osteoblasts. *The Journal of endocrinology*. 2001;170(2):451-60.

256. Ogasawara T, Yoshimine Y, Kiyoshima T, Kobayashi I, Matsuo K, Akamine A, et al. In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *J Periodontal Res.* 2004;39(1):42-9.
257. Soedarsono N, Rabello D, Kamei H, Fuma D, Ishihara Y, Suzuki M, et al. Evaluation of RANK/RANKL/OPG gene polymorphisms in aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2006;41(5):397-404.
258. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2007;39(6):1077-81.
259. Franzen T, Monjo M, Rubert M, Vandevska-Radunovic V. Expression of bone markers and micro-CT analysis of alveolar bone during orthodontic relapse. *Orthod Craniofac Res.* 2014;17(4):249-58.
260. Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M, Kasai K. Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2006;9(3):137-42.
261. Kanzaki H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2004;83(12):920-5.
262. Ballard DJ, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: part 11. Continuous vs intermittent controlled orthodontic forces on root resorption. A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;136(1):8. e1-8. e.
263. Dudic A, Giannopoulou C, Martinez M, Montet X, Kiliaridis S. Diagnostic accuracy of digitized periapical radiographs validated against micro-computed tomography scanning in evaluating orthodontically induced apical root resorption. *Eur J Orthod.* 2008;116(5):467-72.
264. Thomsen J, Laib A, Koller B, Prohaska S, Mosekilde L, Gowin W. Stereological measures of trabecular bone structure: comparison of 3D micro computed tomography with 2D histological sections in human proximal tibial bone biopsies. *J Microsc.* 2005;218(2):171-9.

265. Xu Y, Li D, Chen Q, Fan Y. Full supervised learning for osteoporosis diagnosis using micro-CT images. *Microscopy research and technique*. 2013;76(4):333-41.
266. Jiang Y, Zhao J, Liao EY, Dai RC, Wu XP, Genant HK. Application of micro-CT assessment of 3-D bone microstructure in preclinical and clinical studies. *J Bone Miner Metab*. 2005;23 Suppl:122-31.
267. Schneider D, Smith S, Campbell C, Hayami T, Kapila S, Hatch N. Locally limited inhibition of bone resorption and orthodontic relapse by recombinant osteoprotegerin protein. *Orthod Craniofac Res*. 2015;18:187-95.
268. Ebina H, Hatakeyama J, Onodera M, Honma T, Kamakura S, Shimauchi H, et al. Micro-CT analysis of alveolar bone healing using a rat experimental model of critical-size defects. *Oral Diseases*. 2009;15(4):273-80.
269. An J, Li Y, Liu Z, Wang R, Zhang B. A micro-CT study of microstructure change of alveolar bone during orthodontic tooth movement under different force magnitudes in rats. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;13(5):1793-8.
270. Ru N, Liu SS, Zhuang L, Li S, Bai Y. In vivo microcomputed tomography evaluation of rat alveolar bone and root resorption during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*. 2013;83(3):402-9.
271. Bosshardt D, Selvig K. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontology 2000*. 1997;13(1):41-75.
272. Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2009;12(2):113-9.
273. Xu X, Zhou J, Yang F, Wei S, Dai H. Using micro-computed tomography to evaluate the dynamics of orthodontically induced root resorption repair in a rat model. *PloS ONE*. 2016;11(3):e0150135.
274. Romão M, Marques MM, Cortes A, Horliana A, Moreira M, Lascala, et al. Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of human alveolar bone repair induced by laser phototherapy: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(12):1521-8.

275. Gomes de Oliveira R, Leles C, Lindh C, Ribeiro-Rotta R. Bone tissue microarchitectural characteristics at dental implant sites. Part 1: Identification of clinical-related parameters. *Clin Oral Imp Res*. 2012;23(8):981-6.
276. Rubin C, Turner A, Müller R, Mittra E, McLeod K, Lin W, et al. Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17(2):349-57.
277. Christiansen BA, Silva. The effect of varying magnitudes of whole-body vibration on several skeletal sites in mice. *J Bioeng*. 2006;34(7):1149-56.
278. Marquezan M, Bolognese A, de Souza Araújo M. Effects of two low-intensity laser therapy protocols on experimental tooth movement. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(6):757-62.
279. Seifi M, Shafeei H, Daneshdoost S, Mir M. Effects of two types of low-level laser wave lengths (850 and 630 nm) on the orthodontic tooth movements in rabbits. *Lasers Med Sci*. 2007;22(4):261-4.



## EK 1: Etik Kurul Onay Raporu.



T.C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(EÜHADYEK)



Tarih: 10.01.2018

Toplantı Sayısı: 01

Karar No:18/011

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 10.01.2018 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Serpil SARIÖZKAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Nalan Hakime NOĞAY	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	KATILMADI
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	KATILMADI
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti A.D.'dan Yrd. Doç. Dr. Nisa GÜL AMUK tarafından sunulan "Fotobiyomodülasyon ve Mekanik Titreşim Uygulamalarının Sıçanlarda Ortodontik Pekiştirme Tedavisi Üzerine Etkilerinin 3 Boyutlu Görüntüleme Yöntemleri, Hücresel ve Moleküler Analizler Kullanılarak Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 10.01.2018  
Etik kurul Başkanı : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA  
İmza :

## **EK-2 Çalışmamızda Kullanılan Malzemeler.**

- 0.010” ortodontik tel (American Orthodontics; 855-651, Washington, ABD)
- Kesici pens (American Orthodontics; 001-017381, Washington, ABD)
- Portegü (American Orthodontics; 010-8015, Washington, ABD)
- Tel kalınlığı 0.010”, sarmal çapı 0.030” olan ultimate NiTi kapalı sarmal yay (The International Orthodontics, Houston, TX, 77056, ABD)
- Kuvvet kontrolü için hassas bir dinamometre (Dontrix Gauge, American Orthodontics; 001-501, Washington, ABD)
- Kompozit uygulaması için Transbond XT primer ve adeziv (3M Unitek, Monrovia, CA 91016, ABD)
- LED ışık cihazı
- Asma motor, klinik piyasemen ve anguldruva
- Piyasemen için çelik separe, anguldruva için elmas frez ve mine redüksiyon diski
- 532, 655, 940 nm dalga boylarında terapötik diyot lazer (BioLase, Technology Inc., Irvine, CA, ABD)
- Değişik frekanslarda (10, 20, 30 Hz) ve kuvvetlerde mekanik titreşim uygulayan özel olarak üretilmiş olan actuator
- Hayvanların ayırt edilmesini sağlamak için çeşitli renklerde ojeler (Flormar, İstanbul, Türkiye)
- Silikon ölçü maddesi (Zetaplus C-Silicone Impression Material, Zhermack, Badia Polesine, Italy)
- 0.01 hassasiyetinde dijital kompas
- Dijital tartı
- Steril insulin enjektörü
- Alfamine® (Alfaminel Afasan International B.V., Woerden, Holland)
- Rompun® (Rompun Bayer, Leverkusen, Germany)
- mRNA fiksasyon solüsyonu içeren eppendorf tüpleri
- %10'luk Formalin ve steril kap
- Fotoğraf makinesi (Canon, EOS600D)

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı, Soyadı:** Taner ÖZTÜRK

**Uyruğu:** Türkiye (TR) ve Bulgaristan (BG)

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 20 Mart 1991, Kromougrad Bulgaristan

**Medeni Durumu:** Evli

**Tel:** +90 533 168 04 66

**e-posta:** [tanertr35@gmail.com](mailto:tanertr35@gmail.com)

**Yazışma Adresi:** Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Melikgazi/Kayseri Posta kodu: 38039

### Öğrenim Durumu

Derece	Üniversite	Mezuniyet Tarihi
Lise	Suphi Koyuncuoğlu Anadolu Lisesi, İzmir	2009
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Trabzon	2014

### Yabancı Dil

İngilizce

### İş Deneyimi

- 1- Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD-KAYSERİ  
17 Kasım 2014-devam ediyor (Araştırma Görevlisi)

## YAYINLAR

### Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. **Öztürk T.**, Amuk Gül N., Derin Kapanışlı Hastalarda Anterior Dişlerin İntrüzyonu İçin Kullanılan Yöntemler, Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi (Kabul edildi; Türkiye Klinikleri J Dental Sci, DOI: 10.5336/dentalsci.2018-60270)
2. **Öztürk T.**, Amuk Gül N., Açık Kapanış Hastalarında Sabit Dil Önleyici Aygıt İle Elde Edilen Fasiyal Değişikliklerin Üç Boyutlu Fotoğraf Analizi İle Değerlendirilmesi, Yeditepe Klinik Dergisi (Kabul Edildi)
3. **Öztürk T.**, Amuk Gül N., SLOS Syndrome: Case Report and Symptomatic Treatment, Cumhuriyet Dental Journal (Kabul Edildi)

### Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

1. **Ozturk T.**, Atilla AO., Yagci A., "Evaluation Of Pharyngeal Airway Changes In Patients With Skeletal Class Iı Malocclusion After Modified Reverse Headgear Therapy", International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, Ankara Türkiye, 1-3 Mart 2019, cilt. 1, no 1, pp. 133-134
2. **Ozturk T.**, Yagci A., "Evaluation of Interproximal Reduction Amount in Treated with Non-extraction Class I Malocclusion Patients", 16th International Congress of The Turkish Orthodontic Society, İzmir Türkiye, 13-17 Ekim 2018, cilt. 1, no 1, pp.450-451
3. **Ozturk T.**, Yagci A., "Evaluation and Comparison of Sagittal and Vertical Cephalometric Values in Patients with and without Congenital Lateral Deficiency", 16th International Congress of The Turkish Orthodontic Society, İzmir Türkiye, 13-17 Ekim 2018, cilt. 1, no 1, pp.506-507
4. Arıkan S., **Ozturk T.**, Yagci A., "The Effects of Incisor Teeth Positions at Lower Anterior Face Soft Tissue Thickness", 16th International Congress of The Turkish Orthodontic Society, İzmir Türkiye, 13-17 Ekim 2018, cilt. 1, no 1, pp.529-530
5. Karslı N., **Ozturk T.**, Amuk Gül N., "Orthodontic & Orthognathic Surgical Treatment of Skeletal Class III Patient: Case Report", 16th International Congress of The Turkish Orthodontic Society, İzmir Türkiye, 13-17 Ekim 2018, cilt. 1, no 1, pp.376-377

6. **Ozturk T.**, Amuk Gül N., "Effects of Face-Mask on Airway of Cleft Patients: Controlled Clinical Study", 16th International Congress of The Turkish Orthodontic Society, İzmir Türkiye, 13-17 Ekim 2018, cilt. 1, no 1, pp.727-728
7. **Ozturk T.**, Yagci A., Şeker E.D., "White Spot Lesion Formation In Orthodontic Treatment: An In Vivo Study", International Congress On Preventive Dentistry, Erzurum, Türkiye, 5-8 Mart 2018, vol.1, no.1, pp.105-105
8. **Ozturk T.**, Gül Amuk N., "3-Dimensional Soft Tissue Analysis Of Patients Treated With Fixed Palatal Crib Appliance", 23rd BaSS Congress - Dental Medicine of the Younger vs. Elderly Patients, Iasi, Romanya, 10-12 Mayıs 2018, vol.1, no.1, pp.237-237
9. **Ozturk T.**, Attila O.A., Eruz M.M., Yağci A., "Comparison The Different Types Of Bonding Techniques Effects On White Spot Lesion Formation", 23rd BaSS Congress - Dental Medicine of the Younger vs. Elderly Patients, Iasi, Romanya, 10-12 Mayıs 2018, vol.1, no.1, pp.236-237
10. **Ozturk T.**, Topsakal K.G., Gül Amuk N., "Effects of Y Plate and Chin Cup Therapy on Patient with Skeletal Class III Malocclusion: A Case Report", International Congress On Preventive Dentistry, Erzurum, Türkiye, 5-8 Mart 2018, vol.1, no.1, pp.229-229
11. **Ozturk T.**, Gül Amuk N., Karadaş B., "3-Dimensional Evaluation of The Effects of Palatal Crib Appliance on Facial Structures of A Patient with Anterior Open Bite Malocclusion: A Case Report", International Congress On Preventive Dentistry, Erzurum, Türkiye, 5-8 Mart 2018, vol.1, no.1, pp.282-282
12. **Ozturk T.**, Ekizer A., "Evaluation of the Soft Tissue Thickness at Lower Anterior Face in Mouth Breathing", American Association Of Orthodontists 2017 AAO Annual Conference, San Diego, A.B.D., 21-25 Nisan 2017, vol.1, no.1, pp.1-1
13. **Ozturk T.**, Gül Amuk N., Kurt G., Kiliç E., Motro M., "Three-Dimensional Evaluation of Changes In The Pharyngeal Airway After Bimaxillary Orthognathic Surgery", European Orthodontic Society 92<sup>ND</sup> EOS Congress, Stockholm, İsveç, 11-16 Haziran 2016, vol.1, no.1, pp.147-147
14. **Ozturk T.**, Gül N., Kurt G., "Herbst Aygıtı ile Kademeli ve Maksimum Mandibular Aktivasyonun Kök Rezorbsiyonuna Etkisi", 14. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, Eskişehir, Türkiye, 2-4 Kasım 2015, cilt.1, no.1, ss.126-126