

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

**FARKLI DALGA BOYLARINDAKİ DÜŞÜK DOZ LAZER
UYGULAMALARININ SIÇANLARDA DİŞ HAREKETİ
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Hasibe BAŞER KEKLİKÇİ**

**Danışman
Doç. Dr. Ahmet YAĞCI**

Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi

**Haziran 2019
KAYSERİ**

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

**FARKLI DALGA BOYLARINDAKİ DÜŞÜK DOZ LAZER
UYGULAMALARININ SIÇANLARDA DİŞ HAREKETİ
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Hazırlayan
Hasibe BAŞER KEKLİKÇİ**

**Danışman
Doç. Dr. Ahmet YAĞCI**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından TDH-2018-8141 kodlu proje ile
desteklenmiştir.**

**Haziran 2019
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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.

Hasibe BAŞER KEKLIKCI



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Farklı Dalga Boylarındaki Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Sıçanlarda Diş Hareketi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi” adlı Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Dt. Hasibe BAŞER KEKLİKCI

Danışman

Doç. Dr. Ahmet YAĞCI

Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Ahmet YAĞCI

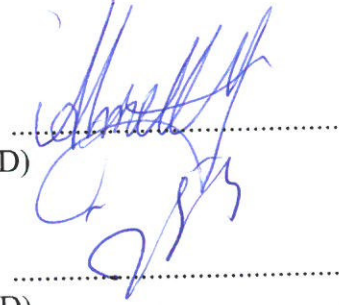
KABUL ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Ahmet YAĞCI danışmanlığında **Dt. Hasibe BAŞER KEKLİKÇİ** tarafından hazırlanan “**Farklı Dalga Boylarındaki Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Sıçanlarda Diş Hareketi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi **Ortodonti** Anabilim Dalı’nda **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

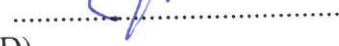
26/06/2019

JÜRİ**İmza**

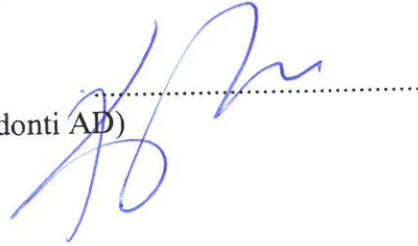
Danışman : Doç. Dr. Ahmet YAĞCI
(Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD)



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

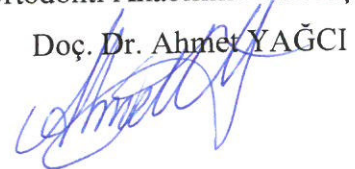


Üye : Prof. Dr. Sabri İlhan RAMOĞLU
(Altınbaş Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD)

**ONAY**

Bu tezin kabulü Fakülte Anabilim Dalı'nın 28.05.2019 tarih ve 14 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı
Doç. Dr. Ahmet YAĞCI



TEŞEKKÜR

Zorlu uzmanlık eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle olduğu kadar iyi niyeti ve samimiyetiyle bana yol gösteren, bu tezin hazırlanmasında büyük destek ve katkıları olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Ahmet YAĞCI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca benden desteğini esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Nisa GÜL AMUK'a, Prof. Dr. İbrahim YAVUZ'a, Öğr. Gör. Gökhan ÇOBAN'a ve Öğr. Gör. Gökhan TÜRKER'e,

Hem lisans hem de uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, desteğini benden esirgemeyen canım arkadaşım Zeynep HACIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan sevgili eş kıdemlilerim Dt. Taner ÖZTÜRK ve Dt. Meltem ÖZSAYGILI başta olmak üzere, bütün asistan arkadaşlarıma, tüm idari personel ve sağlık personeline,

Sevgileri, özverileri ve bana duydukları güven ile beni her zaman cesaretlendiren, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Hatice BAŞER ve canım babam Abdullah BAŞER'e,

Varlığı, sevgisi ve anlayışıyla hayatıma anlam katan; uzun yıllardır olduğu gibi uzmanlık eğitimimin de her aşamasında yanımda olan canım eşim, yol arkadaşım Ali Rıza KEKLİKÇİ'ye, en içten duygularıyla TEŞEKKÜR EDERİM...

Hasibe BAŞER KEKLİKÇİ

Kayseri, Haziran 2019

FARKLI DALGA BOYLARINDAKİ DÜŞÜK DOZ LAZER UYGULAMALARININ SIÇANLARDA DIŞ HAREKETİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Hasibe BAŞER KEKLİKÇİ

Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Ortodonti Anabilim Dalı

Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi, Haziran 2019

Danışman: Doç. Dr. Ahmet YAĞCI

KISA ÖZET

Bu çalışmanın amacı, eşit güç ve enerji yoğunluğuna sahip, dalga boyları farklı olan 4 adet düşük doz lazerin (940 nm, 650 nm, 532 nm, 405 nm) diş hareketi üzerine olan etkilerini histolojik ve immünohistokimyasal yöntemler kullanarak incelemektir. Çalışmamızda toplam 45 adet Wistar albino cinsi sıçan kullanılmış ve toplam deney süresi 14 gün olarak belirlenmiştir. Bütün hayvanların maksiller kesici dişleri ile maksiller sol 1. molar dişleri arasına nikel-titanyum kapalı sarmal yaylar 50 gr kuvvet uygulayacak şekilde, ince paslanmaz çelik teller yardımıyla yerleştirilmiş ve deneysel ortodontik diş hareketi oluşturulmuştur. Her grupta 9 adet hayvan olacak şekilde 5 grup oluşturulmuş, kontrol grubu hayvanlarının diş hareketi oluşturulan sol üst molar bölgesi pozitif kontrol, işlem yapılmayan sağ üst molar bölgesi ise negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Kontrol grubu dışındaki gruplarda maksiller sol 1. molar dişlerin mezial, bukkal, palatal taraflarına düşük doz lazer tedavisi gerçekleştirilmiştir. Lazerler 1. günden başlanarak 48 saat aralıklarla, her yüzeye 3 dk olacak şekilde toplam 9 dk (toplam doz 54 J/cm^2) uygulanmıştır. Aparey uygulamadan önce(T0) ve deney bitiminde(T1), üst çenede keser diş ve 1. molar diş meziali arasındaki mesafe dijital bir kumpas yardımıyla ölçülmüş ve T0-T1 farkı sağ ve sol taraf için ayrı ayrı kaydedilmiştir. Saf mezializasyon diş hareketi miktarının belirlenebilmesi için uygulama yapılan sol taraftaki uzunluk farkından, sağ taraftaki uzunluk farkı çıkarılmıştır. Deney sonunda sakrifiye edilen sıçanların kontrol grubunda sağ ve sol, lazer grubunda ise sadece sol üst yarım çeneleri histolojik ve immünohistokimyasal analizler için hazırlanmıştır. Preparatlarda üst çene 1. molar diş üzerinde, PDL mesafesi, kökler arasındaki kemik alanı, TRAP ve ALP immünreaktivite yoğunlukları

değerlendirilmiştir. Saf mezializasyon diş hareketi miktarı, 650 nm lazer grubunda, pozitif kontrol ve 405 nm lazer gruplarına göre anlamlı derece daha fazladır. Kökler arası kemik alanı, 650 nm ve 940 nm lazer gruplarında, negatif kontrol ve 405 nm lazer gruplarından daha fazladır. PDL-B, PDL-C ve PDL-E mesafeleri için gruplar arasında fark bulunamazken; PDL-A, PDL-D ve PDL-F mesafelerinde gruplar arasında farklılık vardır. ALP immünreaktivite yoğunluğu için mezial ve distalde fark bulunamamıştır. TRAP immünreaktivite yoğunluğu, distalde gruplar arasında benzerdir; mezialde ise pozitif kontrol grubunda, 405 nm ve 650 nm lazer gruplarından daha fazla bulunmuştur. 650 nm lazerin hem diş hareketini hızlandırmada, hem de kökler arasındaki kemik alanını artırmadaki etkinliğinin diğer dalga boylarına göre daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Düşük doz lazer tedavisi; hızlandırılmış diş hareketi; kökler arası kemik alanı; PDL; TRAP; ALP.

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF LOW-LEVEL LASER APPLICATIONS IN DIFFERENT WAVELENGTHS ON TOOTH MOVEMENT IN RATS

Hasibe BAŞER KEKLİKÇİ

Erciyes University, Faculty of Dentistry

Department of Orthodontics

Dentistry Specialization Thesis, June 2019

Supervisor: Associate Professor Ahmet YAĞCI

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of four low-level laser with different wavelengths (940 nm, 650 nm, 532 nm, 405 nm) with equal power and energy density on tooth movement using histological and immunohistochemical methods. In our study, a total of 45 Wistar albino rats were used and the total duration of the experiment was 14 days. Between the maxillary incisor teeth of all animals and the maxillary left 1st molar teeth, nickel-titanium closed helical springs were placed with the help of fine stainless steel wires to apply 50 g force and experimental orthodontic tooth movement was created. The animals divided into 5 groups that each group consist of 9 animals; and the left side of the rats in control group was used as a positive control group and the right side as the negative control group. Except for the control groups, the other groups were treated with low-level laser therapy at mesial, buccal, palatal sides of the maxillary left first molar teeth. Lasers were applied for 3 minutes on each surface, totally 9 minutes (total dose 54 J/cm²), and was repeated in forty-eight hour intervals starting from the first day. Before applying the apparatus (T0) and at the end of the experiment (T1), the distance between the incisors and the 1st molar teeth mesial in the upper jaw was measured with a digital caliper and the difference of T0-T1 was recorded for the right and the left sides, separately. In order to determine the amount of pure mesialisation tooth movement, the difference in distance on the right side was removed from the distance difference on the left side. At the end of the experiment, the left and right semi maxilla in the control group and the left semi maxilla in the lasers group of the rats were prepared for histological and immunohistochemical analysis. In the

preparations, the PDL distance, bone area between the roots, TRAP and ALP immunoreactivity densities were evaluated on the 1st molar tooth. The amount of pure mesialisation tooth movement is significantly higher in the 650 nm laser group than in the positive control and 405 nm laser groups. Bone area between the roots is greater in the 650 nm and 940 nm laser groups than in the negative control and 405 nm laser groups. PDL-B, PDL-C and PDL-E distances were not different between groups; PDL-A, PDL-D and PDL-F distances differed between groups. There was no significant difference in ALP immunoreactivity density in mesial and distal sides. The intensity of TRAP immunoreactivity was similar at the distal side among the groups; at the mesial side were higher in the positive control group than 405 nm and 650 nm laser groups. It has been determined that the 650 nm laser is more effective in accelerating the movement of teeth and increasing the bone area between the roots compared to the other wavelengths.

Key words: Low-level laser therapy; accelerated tooth movement; bone area between the roots; PDL; TRAP; ALP.

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISA ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xvii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.DİŞİ DESTEKLEYEN DOKULAR	3
2.1.1.Dişeti.....	3
2.1.2.Alveoler Kemik	4
2.1.3.Sement	4
2.1.4.Periodontal Ligament (PDL)	5
2.2.ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ	6
2.2.1.Ortodontik Diş Hareketinde Yer Alan Hücreler.....	6
2.2.1.1.Osteoblast	6
2.2.1.2.Osteosit	7
2.2.1.3.Osteoklast	7
2.2.1.4.Fibroblast	8
2.2.2.Ortodontik Diş Hareketinin Fazları	8
2.2.3.Direkt ve İndirekt Kemik Rezorpsiyonları	10

2.2.4.Optimum Ortodontik Kuvvet	11
2.3.KEMİK DOKUSU	12
2.3.1.Kemik Dokusunun Özellikleri.....	12
2.3.2.Kemik Remodellingi	13
2.4.ORTODONTİK DİŞ HAREKETİNİN BİYOSTİMULASYONU.....	15
2.4.1.Farmakolojik Ajan Uygulamaları ile Biyostimülasyon.....	15
2.4.2.Cerrahi Yöntemlerle Biyostimülasyon	20
2.4.3.Mekanik-Fiziksel Biyostimülasyon.....	24
2.5.LAZER TEDAVİSİ.....	26
2.5.1.Lazer Tanımı ve Tarihçesi	26
2.5.2.Lazer Işığının Oluşumu	27
2.5.3.Lazer Işığının Özellikleri.....	29
2.5.4.Lazer-Doku Etkileşimi	30
2.5.5. Lazerlerin Fotobiyolojik Etkileri	31
2.5.6.Lazer Kullanım Parametreleri	33
2.5.7.Lazerlerin Sınıflandırılması.....	34
2.5.7.1.Elde Edildikleri Aktif Ortama Göre Lazerler	34
2.5.7.2.Lazer Işığının Hareketine Göre Lazerler	34
2.5.7.3.Enerjisine Göre Lazerler.....	34
2.5.7.4.Dalga Boyuna Göre Lazerler (Şekil 2.6).....	35
2.5.7.5.Uygulanış Şekline Göre Lazerler.....	35
2.5.8.Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler	36
2.5.8.1.Argon Lazer	36
2.5.8.2.Diyot Lazer	36
2.5.8.3.Neodmiyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet (Nd:YAG) Lazer	37

2.5.8.4.Holmiyum: Yitrium-Alümiyum-Garnet (Ho:YAG) Lazer	37
2.5.8.5.Erbiyum Lazerler	38
2.5.8.6.Karbondioksit (CO ₂) Lazer.....	38
2.5.9.Düşük Doz Lazer Tedavisi (DDLTL).....	39
2.5.9.1.Tarihi ve Gelişimi	39
2.5.9.2.Mekanizması.....	40
2.5.9.3.Biyolojik Etkileri	41
2.5.9.4.Doz Hesaplaması ve Uygulama Sıklığı	43
2.5.9.5.Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	45
2.5.9.6.Diş Hekimliğinde Düşük Doz Lazer Uygulamaları (DDLTL).....	46
2.5.9.7.Ortodontide Lazer Uygulamaları	55
2.5.9.7.1.Ortodontide Düşük Doz Lazer Uygulamaları.....	59
2.5.10.Lazer Güvenliği	63
2.6.Analizler	65
2.6.1.İmmünohistokimyasal Analizler	65
2.6.1.1.Tartarat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP) Boyama	65
2.6.1.2.Alkalin Fosfataz (ALP) Boyama.....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM	67
3.1.Çalışmada Kullanılan Malzemeler	67
3.1.1.Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler	67
3.1.2.Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	68
3.2.Deney Hayvanlarının Hazırlanması	69
3.2.1.Deney Hayvanlarının Bakımı	69

3.2.2.Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	70
3.2.3.Apareyin Hazırlanması Ve Uygulanması	71
3.2.4. Düşük Doz Lazer Uygulamaları	72
3.2.5. Ortodontik Diş Hareketi Miktarının Ölçülmesi.....	72
3.2.6.Deneklerin Sakrifiye Edilmesi	73
3.3.Örneklerin Analizi.....	73
3.3.1.Histolojik Doku Takip Yöntemi	73
3.3.2.İmmünohistokimya Boyama Yöntemi	75
3.3.3.Histomorfometrik İncelemeler	76
3.3.3.1.Masson Trikrom Boyamada Histomorfometrik İncelemeler	76
3.3.3.1.1.PDL Mesafesinin Ölçülmesi	76
3.3.3.1.2.Kökler Arasındaki Kemik Alanının Ölçülmesi.	76
3.3.3.2.İmmünohistokimyasal Boyamalarda Histomorfometrik İncelemeler	77
3.4.İstatistiksel Değerlendirme.....	78
4. BULGULAR	80
4.1. Deneklerin Ağırlık Değişim Bulguları	80
4.2.Ortodontik Diş Hareketinin Metrik Ölçüm Bulguları	80
4.3. Histomorfometrik ve İmmünohistokimyasal Bulgular	83
4.3.1. PDL Mesafesi Ölçüm Bulguları	83
4.3.2. Kökler Arasındaki Kemik Alanı Ölçüm Bulguları.....	86
4.3.3. İmmünohistokimyasal Bulgular	87
4.3.2.1. TRAP Boyama İmmünreaktivite Yoğunluğu Bulguları .	87
4.3.2.2. ALP Boyama İmmünreaktivite Yoğunluğu Bulguları....	90

5. TARTIŞMA	93
5.1. Amaç	93
5.2. Yöntem	95
5.2.1. Deney Hayvanlarının Seçimi.....	95
5.2.2. Deney Hayvan Sayısının Belirlenmesi.....	97
5.2.3. Ortodontik Diş Hareketi Oluşturacak Mekanğin Belirlenmesi	97
5.2.4. Uygulanan Kuvvet Miktarının Belirlenmesi	98
5.2.5. Deney Süresinin Belirlenmesi	98
5.2.6. Düşük Doz Lazer Uygulamaları	99
5.2.7. Diş Hareketi Miktarının Ölçülmesi	100
5.3. Bulgular	101
5.3.1. PDL Mesafesi Bulgularının Değerlendirilmesi	101
5.3.2. Kökler Arasındaki Kemik Alanı Bulgularının Değerlendirilmesi	102
5.3.3. TRAP Boyama İmmünreaktivite Yoğunluğu Bulgularının Değerlendirilmesi	103
5.3.4. ALP Boyama İmmünreaktivite Yoğunluğu Bulgularının Değerlendirilmesi	105
5.3.5. Ortodontik Diş Hareketi Bulgularının Değerlendirilmesi	106
6. SONUÇLAR	108
7. KAYNAKLAR	110
EK 1: Etik Kurul Onay Raporu.....	144
EK 2: Etik Kurul Değişiklik Talebi Onay Raporu.....	145
ÖZGEÇMİŞ	146

KISALTMALAR ve SİMGELER

%	: Yüzde
°C	: Derece santigrat
µm	: Mikrometre
1,25-DHCC	: 1,25 Dihidroksikolekalsiferol
ATP	: Adenozin trifosfat
camp	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
cm²	: Santimetrekare
CO₂	: Karbondioksit
COX-2	: Siklooksijenaz 2
CV	: Servikal vertebra
DDDU	: Düşük Doz Lazer Uygulamaları
DDL T	: Düşük Doz Lazer Tedavisi
DEX	: Deksametazon
DO	: Distraksiyon Osteogenezisi
ED	: Energy Density
Er,Cr:YSGG	: Erbiyum, Kromyum:Yitriyum, Skandiyum, Gadolinyum, Garnet
Er:YAG	: Erbiyum:Yitriyum, Alüminyum, Garnet
FBM	: Fotobiyomodülasyon
GaAlAs	: Galyum, Alüminyum, Arsenid
GaAs	: Galyum, Arsenid
GF	: büyüme faktörü (growth factor)
gr	: Gram
He-Cd	: Helyum-Kadmiyum
He-Ne	: Helyum-Neon
Ho:YAG	: Holmiyum:Yitriyum, Alüminyum, Garnet
Hz	: Hertz (frekans)
IFN :	İnterferon
IL	: İnterlökin
InGaAlP	: İndiyum, Galyum, Alüminyum, Fosfid
IR	: İnfrared (kızılötesi)
J	: Joule

kg	: Kilogram
LED	: Light Emitting Diode (Işık Yayan Diyot)
LPT	: Lazer Periodontal Tedavi
m	: Metre
M-CSF	: Makrofaj koloni stimülasyon faktörü
mg	: Miligram
mJ	: Milijoule
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mRNA	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
mW	: Miliwatt
N	: Newton
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit
Nd:YAG	: Neodmiyum:Yitriyum, Alüminyum, Garnet
nm	: nanometre
NO	: Nitrik oksit
NSAID	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OPG	: Osteoprotegerin
PA	: Plazminojen aktivatörü
PD	: Power Density
PDGF	: Platelet derived growth factor
PDL	: Periodontal Ligament
pg	: Pikogram
PG	: Prostaglandin
PTH	: Parathormon
RANK	: RANKL reseptörü
RANKL	: Nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü
s²	: Saniyekare
SRP	: Scaling ve root planing (Kök düzeltmesi)
SSF	: Sirküferensiyal Suprakrestal Fiberotomi
TGF	: Transforming growth factor
TMB	: Temporomandibular eklem bozuklukları
TME	: Temporomandibuler Eklem

TNF	: Tümör nekrozis faktör
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
UV	: Ultraviolet (mor ötesi)
VIS	: Visual (görünür)
W	: Watt
λ	: Dalga boyu



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Rutin histolojik doku takibi metodu.....	74
Tablo 3.2. Masson trikrom boyama yöntemi.....	74
Tablo 4.1. Hayvanların 0., 1., 7. ve 13. günlerdeki ağırlık değişimi bulguları (gr).....	80
Tablo 4.2. Deney (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında ölçülen diş hareket miktarları (T0-T1) ve bu değerlerin birbirinden çıkarılması ile elde edilen M1'in saf mezializasyon miktarı (Deney tarafı – Kontrol tarafı).....	81
Tablo 4.3. Saf mezializasyon diş hareketi miktarının gruplar arası değerlendirilmesi (mm).....	82
Tablo 4.4. PDL mesafesi ölçüm bulguları (μm).....	84
Tablo 4.5. PDL mesafesi ölçümlerinde gruplar arası farklılık gösteren değişkenlerin ikili karşılaştırma tablosu, p değerleri.	85
Tablo 4.6. Kökler arasındaki kemik alanı ölçüm bulguları (μm^2).....	86
Şekil 4.2. Kökler arasındaki ortalama kemik alanının gruplara göre ortalama değerleri.....	87
Tablo 4.7. Mezial kökün servikal yarısında, mezial ve distaldeki TRAP boyama immünreaktivite yoğunluğu bulguları.	89
Tablo 4.8. Mezial kökün servikal yarısında, mezial ve distaldeki ALP boyama immünreaktivite yoğunluğu bulguları.	91

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Işık-madde etkileşiminin şematik gösterimi. Sırasıyla absorpsiyon, spontan emisyon ve uyarılmış emisyon (http://www.hk-physics.org/articles/laser/laser_e.html).28
- Şekil 2.2.** Aktif ortam olarak katı madde kullanılan bir lazerin şematik gösterimi, örneğin Nd:YAG veya Er, Cr:YSGG (181).29
- Şekil 2.3.** Lazer ışığının doku ile etkileşimi (187).30
- Şekil 2.4.** Çeşitli dalga boylarında doku etki derinlikleri (190).31
- Şekil 2.5.** Dalga boyu, dalga gücü ve frekans (181).34
- Şekil 2.7.** Fotobiyomodülasyonun (FBM) temel mekanizmasının özeti (217).41
- Şekil 3.1.** Sıçanların barındığı polikarbonat kafesler69
- Şekil 3.2.** A) Görüş ve uygulama kolaylığı sağlayan özel tasarlanmış ağız ekartörü. B) Keser diş ve 1. molar diş arasındaki mesafenin dijital bir kumpasla ölçülmesi. C) NiTi kapalı sarmal yayın 50 gr kuvvet uygulayacak şekilde keser ve 1. molar dişe uygulanmış görüntüsü.71
- Şekil 3.3.** Uygulanan düşük doz lazerlerin gösterilmesi; A'dan E'ye doğru sırayla kontrol grubu, 405 nm lazer, 532 nm lazer, 650 nm lazer, 940 nm lazer (DDLDT dokuyla temas halinde uygulanmış olup, görsel oluşturmak amacıyla temassız olarak gösterilmiştir).72
- Şekil 3.4.** Diseke edilmiş maksiller molar bölge.73
- Şekil 3.5.** PDL mesafe ölçümlerinin yapıldığı bölgelerin 4X büyütmede gösterilmesi.....76
- Şekil 3.6.** Kemik alanı ölçümünün yapıldığı bölgenin 4X büyütmede kesikli çizgilerle gösterilmesi.....77
- Şekil 3.7.** İmmünreaktivite yoğunluğunun ölçüldüğü bölgenin (mezial kök servikal yarı) masson trikrom ile boyanmış kesitte 4X büyütmede gösterilmesi.....78
- Şekil 4.1.** Saf mezializasyon diş hareketi miktarının gruplara göre ortalama değerleri.....82

- Şekil 4.2.** Kökler arasındaki ortalama kemik alanın gruplara göre ortalama değerleri..... 87
- Şekil 4.3.** X10 büyütmede immünreaktivite yoğunluğu için TRAP primer antikoru ile immünohistokimya boyama metodundan yararlanılarak hazırlanmış preparatlar. Siyah kesikli çizgi, ölçümün yapıldığı PDL alanını göstermek amacıyla işaretlenmiştir. (AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu; m: mezial; d: distal; PDL: Periodontal ligament; Alv: Alveoler kemik; D: dentin)..... 88
- Şekil 4.4.** Mezial kökün servikal yarısında, mezial taraftaki (basınç bölgesindeki) TRAP boyama immünreaktivite yoğunluğunun gruplara göre ortalama değerleri..... 90
- Şekil 4.5.** X10 büyütmede immünreaktivite yoğunluğu için ALP primer antikoru ile immünohistokimya boyama metodundan yararlanılarak hazırlanmış preparatlar. Siyah kesikli çizgi, ölçümün yapıldığı PDL alanını göstermek amacıyla işaretlenmiştir. (AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu; m: mezial; d: distal; PDL: Periodontal ligament; Alv: Alveoler kemik; D: dentin)..... 92

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dişlere uygulanan mekanik kuvvetlere karşı periodonsiyumda meydana gelen çeşitli biyolojik olaylar sonucunda dişlerin çene kemiği içerisindeki hareketine ortodontik diş hareketi denir. Ortodontik diş hareketi temelde kemiğin etkili bir şekilde yeniden şekillenmesine bağlıdır. Ortodontik diş hareketinin soket kemiğindeki rezorpsiyon ve depozisyonlara bağlı olduğu fikri, Chapin Harris'in "The Dental Art" adlı kitabını yayınlamasıyla 1839'a kadar uzanmaktadır (1). Ancak bugünkü ortodontik diş hareketi bilgilerimizin temelini oluşturan ilk histolojik incelemeler İsveçli diş hekimi Carl Sandstedt(1864-1904) tarafından köpekler üzerinde gerçekleştirilmiştir (2).

Ortodontik tedavi endikasyonu olan hastaların tedaviye başlama kararı verirken en büyük endişeleri tedavi süresinin uzun olması ve ağrıdır (3). Tedavi gören bireylerden %30'unun ağrı nedeniyle tedavilerini yarım bıraktığı da bildirilmiştir (4). Ortodontik tedavi süresi 1-2 yıl arasında değişebilmekte, diş çekimi gerektiren hastalarda bu süre biraz daha uzayabilmektedir (5). Ortodontik tedavi süresinin uzaması hasta uyumunun azalması (6), çürük oluşumu (7), periodontal hastalıklar (8) ve kök rezorpsiyonları (9) gibi birçok istenmeyen duruma sebep olabilmektedir. Bu nedenle, araştırmacılar ortodontik diş hareketini hızlandıracak ve tedavi süresini kısaltacak yöntemler üzerine çalışmalar yapmaktadırlar.

Diş hareketini hızlandırmak amacıyla uygulanan yöntemler literatür incelendiğinde geleneksel ortodontik biyomekanik yöntemler(sürtünmesiz ortodontik sistemler), cerrahi, kimyasal ve fiziksel uygulamalar olmak üzere genel olarak dört ana başlık altında değerlendirilmiştir (10). Geleneksel ortodontik yöntemlerin diş hareketini hızlandırmada etkisinin sınırlı kalması, cerrahi destekli yöntemlerin girişimsel bir işlem gerektirmesi ve sonrasında ağrılı olabilmesi, kimyasal yöntemlerin ise lokal etkisinin

dışında sistemik yan etkiler de göstermeleri nedeniyle klinisyenler fiziksel yöntemlere daha çok yönelmektedirler (11, 12).

Diş hareketini hızlandırmak için kullanılan fiziksel yöntemler arasında düşük doz lazer uygulamaları(DDLU) en popüler olanlarından biridir. Lazer ışınlarının dokularda en fazla 1 °C ısı artışı oluşturarak ortaya çıkan etkilerine "biyostimulan ya da fotobiyomodulasyon etkiler" denir (13). Düşük seviyeli lazer uygulamalarının doku uyarıcı etkileri araştırmacılar tarafından 1971'den bu yana incelenmektedir (14). Fibroblast (15) ve kondrosit çoğalması (16), kollajen sentezi (17), sinir rejenerasyonu (18), yara iyileşmesi (19) ve kemik rejenerasyonu (20) gibi birçok süreç DDLU ile uyarılabilir. Ortodontide DDLU ile tedavi sonrası oluşan ağrının azaltılması (21), minivida stabilitesinin artırılması (22), hızlı üst çene genişletmesi sonrasında midpalatal sutur alanındaki kemik rejenerasyonunun artırılması (23), diş hareketinin hızlandırılması (24), relapsın azaltılması (25) ve kök rezorpsiyonunun azaltılması (26) üzerine çalışmalar yürütülmektedir.

Literatürde lazer ile ilgili yapılmış birçok hayvan çalışması ve klinik çalışma bulunmaktadır. DDLU'nun diş hareketini arttırdığını gösteren çalışmalar olsa da yavaşlattığına ya da etkisinin önemsiz olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda genellikle aynı dalga boyundaki lazerin farklı dozları veya farklı uygulama zamanları araştırılmış olup sadece birkaçında iki farklı dalga boyunda lazer karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Bu çalışmalarda da lazerlerin uygulama modu, güç yoğunluğu, enerji yoğunluğu, uygulama sıklığı ve deney süreleri gibi birçok parametre değişkenlik göstermektedir. Bu yüzden sonuçların yorumlanması karmaşık olmakta ve bu çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılması mümkün olmamaktadır. Ayrıca söz konusu çalışmalar 5 farklı konu modeli üzerinde (kedi, sıçan, tavşan, köpek ve insan) gerçekleştirilmiş olup biyolojik farklılıklar nedeniyle de karşılaştırma yapmak ve çıkarımlarda bulunmak zorlaşmaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı eşit güç ve enerji yoğunluğuna sahip, dalga boyları farklı olan 4 adet lazerin (940 nm, 650 nm, 532 nm, 405 nm) diş hareketi üzerine olan etkilerinin histolojik ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİŞİ DESTEKLEYEN DOKULAR

Ortodontik diş hareketi, dişe uygulanan mekanik kuvvetlere karşı diş ve dişi saran dokuların birlikte hareketiyle oluşur. Dişleri destekleyen ve işlevlerini sürdürmesini sağlayan dokuların tümüne periodonsiyum denir. Dişeti, alveoler kemik, sement ve periodontal ligament(PDL) periodonsiyumu oluşturur (27). Bu periodontal bileşenlerin her biri buldukları yer, biyokimyasal ve kimyasal özellikler bakımından birbirlerinden farklıdır, fakat bu bileşenlerin tümü tek bir birim olarak birlikte işlev görür.

2.1.1. Dişeti

Erişkinlerde normal bir dişeti, alveoler kemiği ve diş kökünü, dişin mine-sement birleşimine kadar örter. Dişeti anatomik ya da makroskobik olarak serbest, yapışık ve interdental dişeti olmak üzere üçe ayrılır (28). Mikroskobik olarak ise epitel ve bağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılır. Dişeti epiteli çok katlı yassı epitelten oluşur ve bazal lamina(membran) aracılığıyla dişeti bağ dokusuna bağlıdır.

Dişeti bağ dokusu hücreler, fibriller, ara madde, damar ve sinir liflerinden oluşur. Hücreler bağ dokusunun % 5'ini oluşturur ve bunların da %60'ı fibroblastlardır. Diğer bağ dokusu hücreleri ise mast hücreleri, polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleridir. Bağ dokusunun %35'ini ara madde, %60-65'ini de fibriller oluşturur. Ara madde hücrelerin ve liflerin içinde gömülü oldukları amorf ve jel kıvamında bir maddedir, başlıca görevi diğer dokulara destek olmaktır. Kollajen fibriller bağ dokusunun en önemli ve en fazla bulunan fibrilleridir, bu fibrillerinin büyük bir kısmı fibroblastlar tarafından üretilir (29).

2.1.2.Alveoler Kemik

Alveol kemik, çene kemiklerinin diş köklerini kaplayan kısımlarıdır. Dişlerin anatomik kök yapılarına uygunluk gösteren ve dişlerin yerleştiği kısma da alveol soketi denir. Alveoler kemik, dişin fonksiyonel ihtiyaçlarına göre yüksek adaptasyon yeteneğine sahiptir. Sağlıklı bireylerde mine-sement sınırının 1 mm apikalinden seyrederek (30).

Alveoler kemik dış kortikal tabaka, iç kortikal tabaka ve bunların arasında yerleşmiş trabeküler kemikten oluşur. İç kortikal tabakaya, alveol soketinin dişe bakan tarafında dişin koronal-apikal yönüne paralel yerleşmiş kemik demetlerinden oluştuğu için demetsi kemik denir (31). Demetsi kemik çenelere özgü değildir; ligament ve kasların kemiğe yapıştığı yerlerde oluşur. Alveol kemiğindeki demetsi kemik PDL'e geçen çok sayıdaki kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirlerle perfore edilmesinden dolayı "lamina cribriformis" olarak da adlandırılır. Alveol kemiğindeki demetsi kemiğin kenarlarının radyolojik olarak izlenen radyoopak görüntüsüne "lamina dura" ismi verilir. Eğer periodontal patoloji, kemik rezorpsiyonu gibi durumlar varsa radyografda lamina dura görülmez. Periodontal ligament genişliğinin radyolojik olarak ölçülmesi için de lamina dura gereklidir.

Alveol kemik dişler sürerken oluşur, dişler kaybedildiğinde de kademeli olarak kaybolur.

2.1.3.Sement

Anatomik kökün dışını oluşturan ve periodontal ligament liflerinin kök yüzeyine bağlantısını sağlayan kalsifiye, avasküler, mezenkimal bir dokudur. Birçok özelliği ile kemik dokusuna benzese de damar ve sinir olmayışı, fizyolojik rezorpsiyon ve remodelling göstermemesi ve hayat boyu sürekli depozisyon görülmesi ile kemikten ayrılır.

İki tip sement vardır: hücreli (birincil) sement ve hücreli (ikincil) sement (32). Her ikisi de kalsifiye interfibriler matriks ve kollajen fibriller içerir. Sement organik matrisi, tip I (% 90) ve tip III (yaklaşık % 5) kollajenden oluşur (33). Sement kütlelerinin önemli bir bölümünü oluşturan Sharpey lifleri, esas olarak tip I kollajenden oluşur.

Sement dokusu içinde iki çeşit kollajen fibril bulunur:

1) Periodontal ligamentin temel fibrillerinin sement içine gömülü kısmı olan ve fibroblastlar tarafından oluşturulan Sharpey fibrilleri (ekstrinsik) (34)

2) Sement matriksine ait olan ve sementoblastlar tarafından üretilen intrinsik fibriller (35)

Şiddetli okluzal travma ya da aşırı ortodontik kuvvet nedeniyle hipersementoz veya sement rezorpsiyonu görülebilir (27). Periodontal ligament obliterasyonu nedeniyle sement ve alveoler kemiğin füzyonuna ankiloz denir. Ankiloz, sement rezorpsiyonu olan dişlerde görüldüğü için anormal sement tamiri nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu durum ortodontik tedavileri etkileyebilecek önemli bir durumdur. Ayrıca ankiloz en çok primer dentisyonda görülmektedir (36).

2.1.4.Periodontal Ligament (PDL)

Periodontal ligament diş kökünü çevreleyerek alveoler kemiğin iç duvarına bağlayan çok sayıda damar, sinir sonlanmaları ve hücre içeren bağ dokusundan oluşur (37). Periodontal ligament fiziksel, beslenme ve duyuşal işlevlerinin yanı sıra formasyon ve remodellingden de sorumludur (38). Dişeti bağ dokusu ile devamlılık gösterir ve kemikteki vasküler kanallar (Volkman kanalları) sayesinde kemik iliği boşluklarıyla iletişim kurar.

Periodontal ligament boşluğunun ortalama genişliği yaklaşık 0.2 mm olarak bildirilmiştir, fakat önemli ölçüde varyasyonlar vardır. Periodontal boşluk, işlev görmeyen dişler etrafında azalır, hiperfonksiyona maruz kalan dişlerde artar.

PDL hücreler ve hücre dışı elemanlardan oluşur. PDL ile ilişkili hücreler bağışıklık sistemi hücreleri, Malassez epitel artığı hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve nörovasküler yapılarla ilişkili hücrelerden oluşur (39). Malassez epitel artığı hücrelerinin PDL içerisindeki rolleri bilinmemektedir, fakat ortodontik diş hareketinin bu hücrelerin çoğalmasını ve boyutlarının artmasını uyardığı gösterilmiştir. Bu nedenle remodeling aktivitesinin bir parçası oldukları düşünülmektedir (40).

Hücre dışı elemanlar kollajen ve oksitalan fibriller ile proteoglikan ve glikoroteinlerden oluşur. Periodontal ligamentin en önemli elemanları, bir ucu sement ve diğer ucu alveol kemik içinde gömülü kollajen liflerdir. Kollajen lifler istirahat halinde moleküler yapısı nedeniyle dalgalı, kuvvet geldiğinde ise düz görünür. Bu moleküler yapı, periodontal ligamentin esnek ve dayanıklı olmasını sağlar (41).

2.2.ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ

Ortodontik diş hareketi, uygulanan mekanik kuvvetlere karşı fizyolojik dengeyi devam ettirmek amacıyla dental ve paradental dokularda meydana gelen remodelling ile karakterizedir (42).

Ortodontik diş hareketi; fizyolojik diş hareketi ve diş erüpsiyonundan belirgin şekilde farklılık gösterir. Fizyolojik diş hareketi, genellikle bukkal yönde süngerimsi kemiğe veya büyüme nedeniyle kortikal kemiğe doğru gerçekleşen yavaş bir süreçtir. Aksine, ortodontik diş hareketi, uygulanan kuvvetin fiziksel özelliklerine ve PDL'nin boyutuna ve biyolojik tepkisine bağlı olarak hızlı veya yavaş bir şekilde gerçekleşebilir (43).

Dişe uygulanan mekanik kuvvet alveolar kemiğin ve PDL'nin bir tarafta sıkışmasına (basınç alanı) diğer tarafta ise gerilmesine (gerilim alanı) neden olur (44). Ortodontik kuvvetler periodontal doku damarlanmasını değiştirerek çeşitli sinyal molekülleri ve metabolitlerinin sentezine yol açar. Salınan moleküller, dişlerin etrafındaki hücrel tepkileri meydana getirir ve doku apozisyonu veya rezorpsiyonu için uygun bir mikrobiyolojik ortam sağlar (42). PDL döngüsü ve lokal kemik rezorpsiyonu ve apozisyonunu uyaran çeşitli hücre- sinyal yolları başlatılır (12).

2.2.1.Ortodontik Diş Hareketinde Yer Alan Hücreler

Periodontal ligament ve alveoler kemik hücreleri; çiğneme, parafonksiyon, konuşma ve ortodontik diş hareketine bağlı olarak fiziksel kuvvetlere maruz kalmaktadır (45). Gerilme kuvvetlerinin osteoblastik hücrelerin oluşumunu ve aktivitesini uyaracağı, buna karşılık sıkışma kuvvetlerin osteoklastik aktiviteyi desteklediği bilinmektedir (46). Bu süreçte yer alan başlıca hücreler periodontal ligament ve kemik dokusu içerisinde bulunan osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve fibroblastlardır.

2.2.1.1.Osteoblast

Osteoblastlar, kemik matriksinin makromoleküler organik bileşenlerinin yapım ve salgılanmasından sorumlu tek çekirdekli hücrelerdir. Bu hücreler, kemik iliğinde ve diğer bağ dokularında bulunan, mezenkimal kökenli osteoprogenitör hücrelerden köken alırlar (47). İyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikulumu, büyük bir golgi aygıtı ve çok sayıda salgı vezikülleri vardır. Yapım ve salgılama fonksiyonları dışında mineralizasyonun düzenlenmesinde de görev alırlar (28). Remodelling sürecinde hem rezorpsiyon hem de apozisyonda etkilidirler (48). Osteoklastların yaptığı yıkım

sonrasında yıkım olan alana osteoid depolar ve yeni kemik matriksini hazırlarlar. Ayrıca büyüme hormonlarının (transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β), kemik morfojenik proteinler (BMPs), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGFs)), osteogenez boyunca salınmasında da görev alırlar (49).

Osteoblastlar farklılaşmış hücreler olmasına rağmen, hem preosteoblastlar hem de osteoblastlar doğum öncesi gelişim sırasında ve bazen postnatal büyüme sırasında mitozla girebilirler. Her iki hücre tipi de, plazma membranının dış yüzeyinde yüksek seviyelerde alkalın fosfataz aktivitesi gösterirler. Fonksiyonel olarak, alkalın fosfatazın inorganik olarak bağlı bulunan fosfatı ayırdığı düşünülmektedir. Serbest kalan fosfat, kemik mineral kristallerinin büyümesinin başlatılmasına ve ilerletilmesine katkıda bulunur. Yine de kemik oluşturan hücrelerdeki alkalın fosfatazın işlevi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (50).

2.2.1.2.Osteosit

Osteoblastların bazıları kemik oluşturdukça salgıladıkları matriks içinde kapana kısırlar ve daha sonra osteosit olarak adlandırılır. Osteosit haline gelen osteoblastların sayısı, kemik oluşumunun hızına bağlı olarak değişir; kemik yapımı ne kadar hızlıysa birim hacimde daha fazla osteosit bulunur. Genel bir kural olarak, embriyonik kemik ve tamir kemiği, lamellar kemikten daha fazla osteosit hücresine sahiptir. Osteositler oluştuktan sonra boyut olarak küçülür (50).

Kemik matriksinde bir osteosit tarafından işgal edilen alana osteositik laküna denir (51). Komşu osteositler, sitoplazmik uzantılarının yaptıkları hücre bağlantıları sayesinde besin maddeleri ve oksijenin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Kemikte travma meydana gelirse, kan desteğinin kesilmesi hipoksiye ve osteositlerin nekrozuna neden olur (52).

2.2.1.3.Osteoklast

Hematopoetik sistemin monosit/makrofaj kaynaklı öncül hücrelerinden köken alan, rezorpsiyondan sorumlu, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Howship lakünası adı verilen kemik boşluklarında yerleşirler (53).

Kemik rezorpsiyonundan sorumlu bu hücrelerin, aktiviteleri paratiroid hormon ile kontrol edilir (54). Osteoklastların ömürleri 3-4 haftadır ve bir yıkım döngüsünün

sonunda apoptozise uğrarlar (55). Asit fosfataz içeren vakuolleri ile diğer çok çekirdekli dev hücrelerden sitokimyasal olarak ayrılırlar (50).

Osteoklastların kemiğe bakan kenarlarında, hücre yüzey alanını genişletmeye ve rezorpsiyonu kolaylaştırmaya yarayan fırça benzeri hücre uzantıları bulunur. Bu kenardaki hücre zarında rezorpsiyon boşluğundaki pH'ı düşürmeye yarayan proton pompası vardır. H⁺ iyonlarının hücre dışı boşluk içine salgılanması, matriks içindeki inorganik mineralleri çözer. Ayrıca lizozomlar, hidrolitik enzimlerini (kollajenaz dahil) organik matris bileşenlerini de bozmak için hücre dışına bırakırlar. Fırça kenardaki küçük veziküller bozulmuş kollajen lifleri ve kalsiyum tuzlarının kristallerini alarak hücre boyunca taşır, sonrasında dolaşıma katılmak üzere hücre dışı sıvıya bırakır (52).

2.2.1.4.Fibroblast

Fibroblastlar, periodontal ligament bağ dokusunun ana hücreleridir. Periodontal ligamentteki kollajen liflerin sentezini ve düzenlemesini sağlar. Periodontal ligamentin, komşu alveol kemiğin ve sementin normal yapısının korunması, tamir edilmesi ve rejenerasyonundan sorumludur (56).

Fibroblastların hücre cevabı mekanik stres ile doğrudan ilişkilidir (28). Fibroblastlar, diş hareketi ile eş zamanlı olarak kollajen yapım ve yıkımını gerçekleştirirler (50). Ayrıca fibroblastlar, osteoblastlara veya sementoblastlara farklılaşma potansiyeline de sahiptir (57).

2.2.2.Ortodontik Diş Hareketinin Fazları

Burstone 1962 yılında diş hareket hızı ile zaman arasında nasıl bir ilişki olduğunu incelemiş ve diş hareketinin başlangıç, duraklama ve duraklama sonrası olmak üzere 3 fazının olduğunu bildirmiştir (58). Başlangıç fazı, dişe kuvvet uygulanmasından hemen sonra görülen hızlı diş hareketi ile karakterizedir. Bu hareket dişin PDL boşluğundaki yer değiştirmesiyle ilişkilendirilmektedir. Başlangıç fazından hemen sonra, nispeten daha az diş hareketinin olduğu ya da dişin hiç hareket etmediği bir duraklama (gecikme) fazı vardır. Bu gecikmenin, basınç alanlarındaki PDL'nin hiyalinizasyonu ile oluştuğu öne sürülmektedir. Hücreler nekrotik dokuları tamamen ortadan kaldıran kadar yeni bir diş hareketi olmaz. Diş hareketinin duraklama dönemini takip eden üçüncü aşamasında, diş hareket hızı kademeli olarak ya da ani bir artış gösterir (59).

Diş hareketi hızı-zaman arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel hayvan çalışmalarında diş hareketinin 4 fazda gerçekleştiği bildirilmiştir (60, 61). İlk faz 24 saat ile 2 gün arasında sürer, dişin kemik soketi içerisindeki ilk hareketi gerçekleşir. Dişin hızlı ilk hareketinden sonra 20-30 gün süreyle diş hareketinin durduğu ikinci faz başlar. İkinci fazda oluşan nekrotik dokunun ortadan kaldırılmasından sonra, üçüncü fazda diş hareketi hızlanır ve dördüncü faza kadar devam eder. Üçüncü ve dördüncü fazlar, ortodontik tedavi sırasındaki toplam diş hareketinin büyük kısmını oluşturur. Araştırmacılar (60-63), bu paternlerin insanlarda Burstone tarafından tanımlanan fazlarla uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Hücre ve doku reaksiyonları, kuvvet uygulamasından hemen sonra, diş hareketinin ilk aşamasında başlar. PDL'de basınç ve gerilim bölgelerindeki fibrillerin ve liflerin sıkışması ve gerilmesi nedeniyle, osteoklast ve osteoblast progenitörlerinin dönüşümünün karmaşık süreci, ayrıca inflamatuvar hücrelerin damar dışına çıkışı ve kemoatraksiyonu başlar. Bu erken aşamada bile basınç alanındaki hiyalinize bölgelerin varlığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (62, 63).

İkinci aşamada, normal PDL fibrillerinin düzenindeki bozulmalar nedeniyle basınç alanları kolayca ayırt edilir. Bu bozulmalar nedeniyle kanlanmada meydana gelen aksamalar, hiyalinize alanların gelişmesine ve 4-20 gün süreyle diş hareketinin duraksamasına yol açar. Nekrotik dokunun uzaklaştırılması (PDL'nin komşu sağlam bölgelerinden ve alveoler kemik iliğinden gelen fagositik hücreler tarafından) ve kemik rezorpsiyonunun gerçekleşmesi diş hareketinin devam etmesini sağlar.

PDL'nin gerilim bölgelerinde pasif halde bulunan osteoblastlar büyüyerek osteoid madde(yeni kemik matriksi) üretmeye başlarlar. Yeni osteoblast öncüleri, PDL kılcal damarları etrafındaki fibroblast benzeri hücrelerden (perisitler) toplanır. Bu preosteoblastlar gerilmiş Sharpey lifleri boyunca alveoler kemik yüzeyine doğru çoğalır ve göç ederler. Eşzamanlı olarak, gerilim bölgelerindeki PDL fibroblastları çoğalmaya ve kendilerini çevreleyen matriksi yeniden şekillendirmeye başlar (42).

Hızlanma fazı ve doğrusal faz olarak da bilinen ortodontik diş hareketinin üçüncü ve dördüncü aşamaları, başlangıçtaki kuvvet uygulamasından yaklaşık 40 gün sonra başlar. Dişlerin basınç alanlarında, kollajen lifler düzensiz bir yerleşim sergiler. Bu alanda, doğrudan veya frontal rezorpsiyonu gösteren düzensiz kemik yüzeyleri de bulunur. Ancak, yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre, özellikle yüksek kuvvetlerin

uygulandığı bölgelerde, diş hareketinin bu aşamasında bile basınç bölgelerinde hiyalinizasyon bölgelerinin var olduğu gösterilmiştir (62). Bu bulgular, nekrotik dokunun gelişmesi ve ortadan kaldırılmasının, diş hareketi boyunca devam bir süreç olduğunu göstermektedir (42). Bu sonuç Melsen'in hipotezi (64) tarafından desteklenmektedir: “Basınç tarafındaki indirekt kemik rezorpsiyonu, kuvvete karşı bir tepki değildir, ancak hiyalinize dokuya komşu olan iskemik kemiği uzaklaştırmaya yönelik bir girişimdir. Daha sonraki direkt kemik rezorpsiyonu remodelling sürecinin bir parçası olarak düşünülebilir.” Üçüncü ve dördüncü aşamalarda gerilim tarafları, alkalın fosfataz pozitif osteoblastik hücreler tarafından kanıtlandığı gibi, kemik birikimini açıkça göstermektedir.

Von Böhl ve ark.nın (62, 63) son çalışmalarına göre, yüksek kuvvetler uygulanan dişlerde hafif kuvvet uygulanan dişlere göre daha sık hiyalinizasyon görülmüştür. Bu yüzden, hiyalinizasyon oluşumu kuvvet büyüklüğüyle kesin ilişkilidir, diş hareketinin oranıyla ise hiçbir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Bu araştırmacılar, ikinci (duraklama) safhadan sonra diş hareketi bir kez başladığında, kemik remodellinginin, kuvvet büyüklüğünden bağımsız olarak belirli bir hızda gerçekleştiği sonucuna varmışlardır. Bu bulgular, hyalinizasyonun mezyodistal düzlemin bukkal ya da lingualinde yer aldığını bildiren Owan-Moll ve ark. (65) ile Van Leeuwen ve ark.nın (61) görüşleriyle uyumaktadır.

2.2.3. Direkt ve İndirekt Kemik Rezorpsiyonları

Reitan'a göre sadece düşük şiddetteki kuvvetlerle kökün paralel hareket ettirildiği veya hareketli aygıtlarla yavaş genişletme yapılan durumlarda ‘direkt kemik rezorpsiyonu’ görülür (66). Diğer tüm hareketlerde ise basınç tarafındaki periodontal dokuların, tek veya çok sayıda küçük alanda hiyalinizasyonla birlikte görülen ‘indirekt kemik rezorpsiyonu’ görüldüğünü bildirmiştir. Direkt kemik rezorpsiyonu literatürde önden ya da frontal rezorpsiyon; indirekt kemik rezorpsiyonu ise arkadan ya da undermining rezorpsiyon olarak da adlandırılmaktadır (67).

Düşük şiddetteki ortodontik kuvvetlerin etkisiyle, basınç tarafındaki periodonsiyumda hücre sayısı yavaş yavaş artar (68). Periodontal hücrelerin, olgunlaşmamış mezenkimal hücrelerin ve perivasküler ana hücrelerin proliferasyonu görülür. Kuvvet uygulandıktan 2-3 gün sonra, basınç tarafındaki kemik yüzeyi boyunca, periodonsiyumda çok çekirdekli dev hücreler (osteoklast) görülmeye başlar. Böylece alveoler kemik,

osteoklastlar tarafından periodonsiyumdan hareket yönüne doğru rezorbe edilir (direkt kemik rezorpsiyonu). Rezorpsiyon başladığında en az 10 gün süreyle devam ettiği bildirilmiştir (66, 69).

Ağır kuvvetler uygulandığında basınç altında kalan periodonsiyumda hiyalizasyon dokusu gelişir. Hiyalinizasyon dokusu diş kökü ile kemik arasında sıkışan hücresiz ve camsı görünüme sahip dokudur. Hiyalizasyon dokusunda hücrelerin sitoplazma ve çekirdeği çözülür (piknozis), fibrillerin ise büyük kısmı kalır. Erişkinlerde kemik yoğunluğu çocuklara göre daha fazladır. Kemik yoğunluğu fazla olduğunda da düşük kuvvetler bile hiyalinizasyon yapabilir. Hiyalinizasyon bölgelerinde hücresel aktivite olmadığı için alveol kemiği, kemik iliği kaynaklı osteoklastlar tarafından kemik yüzeyinden periodonsiyuma doğru indirekt olarak rezorbe edilir (66, 68, 70). Yoğunluğu fazla kemikte hücre sayısı ve kemik iliği boşluklarının sayısı az olduğundan oluşan hiyalinizasyon dokusunun büyüklüğü ve ortamdan uzaklaştırılma süresi de fazla olmaktadır. Hiyalinizasyona komşu olan kemik rezorbe edildikçe alveol kemiğine gelen basınç azalmaya ve bu bölgeye bağ dokusu hücreleri gelmeye başlar. Hiyalinizasyon bölgesinde yeniden hücrelerin çoğalmaya başlaması kuvvet uygulamasından yaklaşık 3-4 hafta sonra gerçekleşir. Bu aşamadan sonra periodonsiyumdaki osteoklastlar tarafından da alveol kemiği rezorbe edilmeye başlanır(direkt kemik rezorpsiyonu). Hiyalinizasyon ve indirekt rezorpsiyon diş hareketinin ilk aşamasında gerçekleşir, sonrasında kemik yıkımı direkt rezorpsiyon şeklinde devam eder. Kuvvetin şiddeti artarsa yeniden hiyalinizasyon oluşur. Hiyalinizasyon dokusu, diş hareketinin yavaşlamasına neden olur (64, 66, 71).

2.2.4.Optimum Ortodontik Kuvvet

1932 yılında Schwartz, PDL'ye uygulanacak optimal ortodontik kuvveti kapiller kan basıncına eşit kuvvet (20-25 gr/cm²) olarak tanımlamıştır (72). Bu kuvvetten daha düşük kuvvetler dokuda herhangi bir reaksiyon oluşturmazken, daha büyük kuvvetler ise nekrotik doku alanlarının oluşmasına neden olur. Oppenheim (73) ve Reitan (74) diş hareketi için en hafif kuvvetlerin kullanılmasını savunmuşlardır. Storey ve Smith de kanin distalizasyonu üzerine yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir (75). Çalışmanın sonucuna göre optimum kuvvetten daha düşük değerlerde diş hareketi görülmezken, üzerindeki değerlerde ise diş hareketi yavaşlamaktadır. Reitan 1967

yılında basınç bölgelerinde hafif kuvvetlerin bile hücresiz alanlar oluşturduğunu bildirmiştir (76).

Güncel bilgiler ışığında optimum kuvvet, uygulanan mekanik uyarıların periodontal dokularla dengede olduğu, yani PDL, diş kökü ve alveoler kemikte hasar oluşturmadan maksimum diş hareket hızı oluşmasını sağlayan kuvvettir. Daha büyük kuvvetler efektif diş hareketi sağlasa bile dokularda hasara ve ankraj kaybına neden olur (77). Diş hareketi için uygulanması gereken optimum ortodontik kuvvetin değeri dişe, bireye ve istenilen diş hareketine göre değişkenlik göstermektedir (78).

2.3.KEMİK DOKUSU

2.3.1.Kemik Dokusunun Özellikleri

Kemik, vücut iskeletini oluşturan, dinamik, mineralize bir bağ dokusudur (47). Organizmadaki diğer bağ dokuları gibi kemik dokusu da hücreler, lifler ve hücreler arası maddeden (kemik matriksi) oluşur (79). Hareket için gerekli olan tendon ve kasların bağlanması, yumuşak dokuların desteklenmesi ve korunması, kalsiyum ve fosfat depolanması ve kemik iliğini bulundurması gibi vücutta önemli işlevleri vardır (80).

Kemik inorganik tuzlar ve organik matriksten oluşur (81). Organik matriks; ağırlıklı olarak tip I kollajen içeren kollajen proteinleri (%90), proteoglikanlar ve kollajen olmayan proteinlerden (osteokalsin, osteonektin, osteopontin, fibronektin ve kemik sialoprotein II, kemik morfojenik proteinleri, büyüme faktörleri) meydana gelir (82). İnorganik matriks ise ağırlıklı olarak fosfat ve kalsiyum iyonlarından oluşur; bununla birlikte, önemli miktarlarda bikarbonat, sodyum, potasyum, sitrat, magnezyum, karbonat, florit, çinko, baryum ve stronsiyum da mevcuttur (83). Kalsiyum ve fosfat iyonları, hidroksiapatit kristallerini oluşturmak için bir çekirdek meydana getirirler. Kollajen ve kollajen olmayan matriks proteinleri hidroksiapatit birikimi için bir iskele oluşturur ve bu ilişki kemik dokusunun tipik sertliği ve direncinden sorumludur (80).

Kemikte her birinin ayrı işlevi olan iki tür hücre kökeni vardır: 1- kemiği oluşturan ve koruyan osteojenik hücreler ve 2- kemiği rezorbe eden osteoklastlar. Osteojenik hücreler, farklı olgunlaşma aşamalarını temsil eden değişken morfolojiye (osteoprojenitör hücreler, preosteoblastlar, osteoblastlar, osteositler ve kemik yüzey

hücreleri) sahiptir. Osteoprojenitör hücrelerden preosteoblastlara farklılaşma sırası ayırt edici morfojenik özellikler göstermez (50).

Kemik dokusu histolojik olarak, olgun kemik ve olgunlaşmamış kemik olarak; olgun kemik de ayrıca kompakt kemik ve süngerimsi kemik olarak sınıflandırılır. Tüm olgun kemiklerin yoğun bir dış kompakt (kortikal) tabakası ve merkezi bir medüller boşluğu vardır. Boşluk canlı kemikte kırmızı veya sarı kemik iliği ile doludur. Bu boşluk bir kemik trabekülasyon ağı içerir. Trabeküller, süngerimsi veya kansellöz kemik bu ağı tanımlamak için kullanılan terimlerdir. Kemiğin dış yüzeyini saran tabakaya periosteum (periost), iç yüzeyini saran tabakaya ise endosteum denmektedir. Periost dışta yoğun fibröz bir bağ dokusu ve içte osteoprojenitör hücreleri içeren iki tabakalı bir zarıdır. Sharpey lifleri ile kemiğe tutunur ve kemiği dış etkenlerden korur. Ayrıca remodeling, rezorpsiyon ve apozisyon gibi görevleri de vardır (84). Endosteum ise kemiğin iç kısmındaki tüm yüzey ve boşlukları sarar. Osteoprojenitör hücreler içerir ve tek tabakadan meydana geldiği için periosteumdan daha incedir (85). Kompakt kemikte, merkezi kanalların etrafında ona paralel uzanan Havers kanalları ve merkezi kanallara dik uzanan Volkmann kanalları vardır (86). Kortikal kemiğin beslenmesi lenf ve kan damarları, sinir ve bağ dokusu içeren Havers kanalları sayesinde gerçekleşir (87). Havers kanalları, Volkmann kanalları aracılığıyla periost ve kemik iliğiyle bağlantı kurar (88).

Süngerimsi kemik ve kompakt kemik aynı hücrelere ve hücreler arası matrikse sahip olmalarına rağmen bileşenlerin düzenlenmesindeki farklılık nedeniyle yapıları da oldukça farklıdır. Süngerimsi kemik, trabekül adı verilen ince kemik parçaları ve geniş kemik iliği alanlarından oluşur. Trabeküller, kemiğe uygulanan kuvvetlere dayanacak şekilde stres çizgileri boyunca yönlendirilir (47). Süngerimsi kemikte beslenme, hücre dışı sıvıdan difüzyonla sağlanır. Metabolik olarak daha aktif olan süngerimsi kemiğin yıllık yenilenme hızı % 20, kortikal kemiğin ise % 4'tür (87).

2.3.2.Kemik Remodellingi

Kemik dinamik bir dokudur, bu yüzden belirli bir denge içerisinde sürekli olarak rezorpsiyon ve apozisyon meydana gelir (89). Yaşlanmış olan eski kemiğin yeni oluşturulan kemikle yer değiştirdiği yeniden şekillenme süreci (remodeling süreci) ilk kez 1989'da Frost tarafından tanımlanmıştır (90). Kemik remodelingi, mekanik kuvvetlere karşı kemiğin şeklini değiştirmek yoluyla devamlılığını sağlayan ve

iskeletsel dokunun tamir ve yenilenme ihtiyacına cevap veren hayat boyu devam eden döngüsel bir süreçtir (91).

Kemik remodelingi, kortikal ve trabeküler kemik yüzeylerinde ‘Temel Çok Hücreli Birimler’ (Basic Multicellular Units: BMU) adı verilen küçük alanlarda gerçekleşir (89). Remodelling süreci beş aşamadan oluşur (51):

1. Aktivasyon: Remodelling oluşturacak olan alandaki birimler aktive edilir. İlk görev yapan hücreler osteoklastlardır. Osteoklastlar, ne kadar rezorbe edileceği önceden belirlenen kemiği rezorbe etmek amacıyla bu alana yönelirler.
2. Rezorpsiyon: Aktive olmuş osteoklastlar parmaklı çıkıntıları sayesinde kemik bölgesine tutunur ve proteolitik enzimleri ile kemiğin organik kısmını rezorbe ederler.
3. Geri dönüşüm: Osteoblastlar rezorpsiyon alanına yönelmeye başlarlar. Bazı tek çekirdekli makrofaj benzeri hücreler aktive olarak osteoklastların faaliyet gösterdiği alanda bir hat oluştururlar. Bu hat hem rezorpsiyon sınırlarını belirler hem de oluşan yeni kemikle eski dokuyu birbirinden ayırır. Bu hattın rezorpsiyonu sonlandıran sinyaller ürettiği de düşünülmektedir.
4. Formasyon: Preosteoblastların uyarılmasıyla osteoblastlar oluşur ve kemik matriksi sentezlemeye başlarlar. Matriksin içinde hapsolan osteoblastlar osteositlere dönüşürler. Bu aşamadaki osteoblast aktivitesi 2-3 ay sürmektedir. Ayrıca osteoid dokunun mineralizasyonu da bu aşamada olur. Mineralizasyon süreci de yaklaşık olarak 10 günde tamamlanmaktadır.
5. Dinlenme: Remodelling alanında oluşan yeni kemik doku başka bir remodeling döngüsüne kadar bu aşamada bekler.

Kemik yenilenme hızı çocuklarda yıllık yaklaşık % 20’lerdeyken erişkinlerde ise % 3-5 civarında olmaktadır (92). Erişkin bir insanda kemik döngüsü 3-12 ay (ortalama 6 ay) sürer. Her bir BMU diğerlerinden bağımsız faaliyet gösterir. Bunu sağlayan ise bazı lokal kontrol mekanizmalarıdır. Kemik remodelingi daha çok kemiğin endosteal yüzeylerinde meydana gelir. Trabeküler kemik, kortikal kemikten daha aktif bir remodeling gösterir.

Rezorbe edilen ve yeni oluşturulan kemik kütlesi, ideal bir denge içerisinde, birbirine eşittir (93). Kemik döngüsü üzerinde etkili olan faktörler lokal ve sistemik etkili faktörler olmak üzere iki grupta toplanabilir (47):

1-Lokal faktörler: Büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF I ve IGF II), transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)) ve sitokinler (interlökinler (IL-1, IL-6 ve IL-11) ve prostaglandin E2 (PGE₂)).

2-Sistemik faktörler: Kalsitonin, östrojen, parathormon (PTH), glukokortikoidler, büyüme hormonu (GH), D vitamini, insülin, tiroid hormonları ve seks steroidleri.

2.4.ORTODONTİK DİŞ HAREKETİNİN BİYOSTİMULASYONU

Ortodontik tedavi ihtiyacı duyan hasta sayısının ve özellikle de erişkin hasta sayısının giderek artması hekimler ve hastalar açısından zaman kavramının daha fazla önem kazanmasına neden olmuştur. Ayrıca ortodontik tedavi süresinin uzaması hasta uyumunun azalması (6), çürük oluşumu (7, 94), periodontal hastalıklar (8) ve kök rezorpsiyonları (9) gibi birçok istenmeyen duruma da sebep olabilmektedir. Bu yüzden, araştırmacılar ortodontik diş hareketini hızlandıracak ve tedavi süresini kısaltacak yöntemler üzerinde yoğun çalışmalar yapmaktadırlar.

Ortodontik tedavi süresini kısaltmak amacıyla uygulanan mekanik kuvvetlerin artırılması kök rezorpsiyonu, periodontal liflerde ezilme ve hiyalinizasyon dokusu oluşması gibi istenmeyen bazı durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Periodontal dokularda hasar oluşturmadan ortodontik diş hareketi meydana getirmenin çok zor olduğunu bildiren araştırmacılar (95) olsa da hiç doku hasarı oluşturmadan ya da minimal doku hasarıyla hızlı diş hareketi elde edilebileceğini gösteren deneysel çalışmalar da rapor edilmiştir (96).

Diş hareketini hızlandıran yöntemler farmakolojik ajan uygulamaları, cerrahi uygulamalar ve mekanik-fiziksel uygulamalar olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir (97).

2.4.1.Farmakolojik Ajan Uygulamaları ile Biyostimülasyon

Prostaglandinler

Prostaglandinler (PG) neredeyse vücudun bütün dokularında fiziksel, kimyasal, mekanik, immunolojik veya nörohormonal bir uyarının etkisiyle sentezlenen araşidonik asit türevi lokal hormon benzeri kimyasallardır. Ortodontik kuvvetlerin meydana getirdiği mekanik uyarılmayla da dokulardaki prostoglandin miktarında artış görülmüş ve bu

artışın kemik oluşumunda önemli rol oynadığı pek çok çalışma tarafından rapor edilmiştir (98-100).

Ortodontik kuvvet uygulanmasıyla PDL hücrelerinde meydana gelen distorsiyon, hücre membranı fosfolipidlerinden PGE2 sentezini başlatır. Sentezlenen PGE2, hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak adenilatsiklaz ve cAMP yolunu aktifleştirmektedir. Prostaglandin E2 etki ettiği kemikte uygulama dozuna bağlı olarak farklı miktarlarda da olsa her zaman yıkımı uyuracak şekilde etki göstermektedir (101). Prostaglandinler osteoklastların hem sayısını hem de aktivitelerini artırır (102).

Kanzaki ve ark., mekanik baskı altındaki PDL hücreleri ile normal PDL hücrelerini in vitro hücre kültürü kullanarak karşılaştırdıkları çalışmalarında mekanik baskı altında PGE2 sentezinde önemli miktarda artış olduğunu rapor etmişlerdir (103).

Seifi ve ark., sıçanlarda submukozal prostaglandin E2 (PGE2) ve intraperitoneal kalsiyum glukonatı birlikte uyguladıkları çalışmanın sonuçlarına göre PGE2 ve kalsiyum glukonat kombine uygulamasının ortodontik diş hareketini artırdığını ve kök rezorpsiyonunu durdurduğunu rapor etmişlerdir (99).

Yamasaki ve ark. çalışmalarında ortodontik olarak hareket ettirilen dişlerin dişetlerine lokal PGE1 enjekte etmişler ve diş hareketinin hızlandığını bildirmişlerdir (104, 105). Sekhavat ve ark. sıçanlara bir PGE1 analogu olan misoprostolu sistemik uyguladıklarında da benzer şekilde diş hareket hızında artış gözlemlemişlerdir (11).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, adrenal kortekste üretilen steroid hormonlardır. Stres yanıtında, inflamasyon ve bağışıklık sistemi cevabında, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında ve kemik yapım-yıkım döngüsünde görev alırlar (96).

Ong ve ark. oral prednisol uygulamasının sıçanlarda diş hareketi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır (106). Kalia ve ark.'nın oral metilprednisolu 8 mg/kg dozunda uygulayarak yaptıkları başka bir çalışmada ise diş hareketi hızında artış olduğu fakat kortikosteroid uygulamasının yeni kemik oluşum hızını azalttığı için tedavi sonunda stabilizasyonu azalttığı rapor edilmiştir (107).

Tavşanlarda yapılan bir araştırmaya göre kortizon enjeksiyonu sonucunda kontrol grubuna kıyasla deney grubunda ortodontik diş hareketinde ve relaps hızında belirgin bir artış gözlenmiştir (108).

Uzun süreli kortikostreoid kullanımının en temel yan etkisi olan osteoporoz nedeniyle ortodontik tedavi sonunda relaps ihtimali arttığı bilinmektedir (109).

Paratiroid Hormon (PTH)

Paratiroid hormon veya parathormon (PTH), paratiroid bezler tarafından salgılanır. Kalsitonin ve D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol hormonları ile birlikte vücuttaki kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde görev yapar. PTH kandaki kalsiyum konsantrasyonunu artırır ve kemik rezorpsiyonunu uyarır. PTH salınımı ile mezenkimal hücrelerin osteoklasta dönüşümü uyarılır; osteoblast ve osteoklastların etkileri artar ve kemik remodelingi hızlanır (110).

Potts ve Gardella, PTH artışının devamlı olduğunda kemik kaybı, kısa aralıklarla olduğunda ise kemikte anabolik etki oluşturduğunu ortaya koymuşlardır. Günlük ve kısa aralıklarla PTH enjeksiyonu yapıldığında kemik hacmi, yoğunluğu ve dayanıklılığı artar (111).

Sıçanlarda hiperparatiroid ortamda hafif ortodontik kuvvetler uygulanarak yapılan bir çalışmada, keser dişleri çevreleyen alveoler kemikte ileri derecede kemik yıkımı, atipik osteoklastlar ve yıkıma komşu bölgede damarlanma artışıyla birlikte hiyalinize kemik adacıkları gözlenmiştir (112).

Goldie ve King, sıçanlarda kalsiyum eksikliğinin ortodontik diş hareket hızına, kemik kaybına ve kök rezorpsiyonuna olan etkilerini incelemişlerdir. Bu araştırmaya göre kalsiyumdan eksik diyetle beslenen grupta PTH salgısının arttığını, kemik yoğunluğunun azaldığını ve bunun sonucunda da kontrol grubuna göre diş hareket miktarının daha fazla, kök rezorpsiyonunun ise daha az olduğunu bildirmişlerdir (113).

Li ve ark. 2013 yılında yaptıkları daha güncel bir çalışmaya göre sıçanlarda deri altı PTH enjeksiyonuyla diş hareketi miktarında ve osteoklast sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu rapor etmişlerdir (114).

1,25 Dihidroksikolekalsiferol (1,25-DHCC)

1,25-Dihidroksikolekalsiferol D vitamininin biyolojik olarak aktif olan formudur; serum kalsiyum ve fosfat seviyesinin yükseltilmesinde görev alır (12).

1,25-Dihidroksikolekalsiferol çok düşük sistemik dozlarda bile osteoklastik aktiviteyi artırdığı bilindikten sonra lokal olarak uygulandığında ortodontik diş hareketi üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalar artmıştır.

Kale ve ark. lokal olarak uygulanan 1,25-DHCC ve PGE2'nin ortodontik diş hareketi üzerine olan etkilerinin benzer olduğunu ve diş hareketi miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığını bildirmişlerdir (98).

Takano-Yamamoto ve ark. 30 adet sıçanın maksiller birinci molar dişlerine 21 gün süresince bukkal yönde 5-20 gram kuvvet uygulamış ve üç günde bir olmak üzere lokal olarak 1,25-dihidroksikolekalsiferol enjekte etmişlerdir. Sonuç olarak, mekanik kuvvetlerle birlikte uygulanan lokal 1,25-dihidroksikolekalsiferol enjeksiyonunun diş hareketini hızlandırdığını ve kontrol grubunda görülen diş hareketinde duraklama evresinin deney grubunda görülmediğini bildirmişlerdir (115).

Collins ve Sinclair kedilerde deneysel kanin retraksiyonu yaptıkları çalışmalarında intraligamentöz 1,25-dihidroksikolekalsiferol enjeksiyonu sonucunda diş hareket hızında kontrol grubuna oranla % 60 oranında hızlanma olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar bu hızlanmayı osteoklast aktivitesindeki ve buna bağlı olarak alveol kemik yıkımındaki artışla açıklamışlar, ayrıca herhangi bir yan etki bulgusunun olmadığını bildirmişlerdir (116).

Yapılan başka bir çalışmada mekanik kuvvete ek olarak lokal uygulanan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'un iki farklı dozunun (3200 pg/ml ve 50 ng/ml) ortodontik diş hareket hızına etkileri histolojik olarak incelenmiştir. Çalışma sonucunda lokal olarak uygulanan 1,25-dihidroksikolekalsiferolün kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığı, uygulanan 2 farklı doz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ve bununla birlikte 1,25-dihidroksikolekalsiferolün herhangi sistemik bir yan etkiye yol açmadığı rapor edilmiştir (117).

Lökotrienler

Lökotrienler de prostaglandinler gibi bir araşidonik asit türevidir. Araşidonik asidin lipooksijenaz enzimi ile metabolize edilmesiyle oluşmaktadır. Lökotrienler kemik rezorpsiyonunu uyararak ortodontik diş hareketini hızlandırırken lökotrien inhibitörü ilaçlar da diş hareketini geciktirmektedir (118).

Osteokalsin (Oc)

Osteokalsin, kemik dokuda çokça bulunan, osteoblastlar, odontoblastlar ve az miktarda da hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenen, kalsiyum ve hidroksiapatitle yüksek bağlanma gücü nedeniyle mineral apozisyonu ve kemik oluşumunda negatif bir düzenleyici olarak işlev gören, kollajen ailesinden olmayan bir matriks proteindir. Normal kemik mineralizasyonunun sağlanmasında gerekli olan ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonlar (kalsitonin, PTH, vitamin D) tarafından direkt olarak etkilenmektedir.

Kobayashi ve ark. sıçanlarda maksiller 1. ve 2. Molar dişler arasına yerleştirdikleri elastikler aracılığıyla 1. molarlara mezial yönde kuvvet uyguladıkları ve bifurkasyon alanına da osteokalsin enjeksiyonu yaptıkları çalışmalarının sonucunda osteokalsinin diş hareketini belirgin şekilde arttırdığını rapor etmişlerdir. Histolojik olarak diğer çalışmalarla benzer şekilde alveol kemiğinin basınç tarafında osteoklast sayısının arttığı bildirilmiştir (119).

Hashimoto ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada deneysel diş hareketi oluşturdukları sıçanlarda lokal osteokalsin enjeksiyonunun diş hareketini hızlandırdığı ve diğer çalışmalarla uyumlu olarak basınç tarafındaki alveol kemiğinde osteoklast artışının görüldüğü ve bu artışın da özellikle erken dönemde daha fazla olduğu bildirilmiştir (120).

Nitrik Oksit

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enzim aracılığıyla arjininden sentezlenir. Sinir, savunma, solunum, dolaşım ve üreme sistemlerinin bazı fonksiyonlarının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan kısa ömürlü bir moleküldür (121). Nitrik oksit ayrıca kemik döngüsünde ve pulpal kan akımının düzenlenmesinde de önemlidir (122).

Hayashi ve ark. sıçanlarda nitrik oksit enjeksiyonuyla çok çekirdekli osteoklastlarda, Howship lakünalarında, kapiller damarlanmada ve ortodontik diş hareketinde belirgin artış rapor etmişlerdir (123). Akın ve ark. da farelerde nitrik oksit enjeksiyonu sonucunda benzer sonuçlar bildirmişlerdir (124).

Trombositten Zengin Plazma (TZP)

TZP, sınırlı bir hacimdeki kanın hücresel elemanlarına ayrılmasıyla hazırlanan, bazal değerlerden daha yüksek seviyelerde trombosit içeren ve büyüme faktörlerinden zengin

otojen trombosit konsantrasyonudur. TZP, bazal plazma değerlerinden 3-5 kat daha fazla trombosit içermektedir (125). Trombositten ve büyüme faktörlerinden zengin olmasının yanı sıra TZP içerisinde beyaz kan hücreleri, fagositik hücreler, doğal fibrinojen ile çeşitli vazoaktif ve kemotaktik ajanlar da bulunmaktadır (126).

TZP'nin yeni kemik yapımını artırarak tedavi sürecini hızlandırdığı (127) ve TZP kullanımının hasta motivasyonunu artırdığı (128) gibi pozitif etkiler bildiren çalışmaların yanı sıra, TZP'nin kemik iyileşmesine ilave bir katkısı olmadığını bildiren çalışmalar (129, 130) ve hatta TZP'nin inhibitör etki göstererek kemik iyileşmesini geciktirdiğini bildiren (131) çalışmalar da mevcuttur.

2.4.2.Cerrahi Yöntemlerle Biyostimülasyon

Kortikotomi

Diş hareketini hızlandırmak amacıyla alveoler kemiği zayıflatıcı cerrahi yöntemleri ilk kullananlardan biri olan Bichlmayr, 1931 yılında dental protrüzyon ve openbite da içeren Angle Sınıf II maloklüzyona sahip bir hastada; birinci küçük azılar çekildikten sonra, anterior dişlerin lingualinden kama şeklinde bir kemik parçası çıkartmış ve bu yöntemle ön dişlerin retraksiyon ve seviyelenmesinin hızlandığını rapor etmiştir (132). Bichlmayr'ın yaptığı ortodontik cerrahi uygulamalar, hareket ettirilmek istenilen diş grubuna ait çevre kemikte osteotomi ve serbestleştirme tekniklerini içermektedir. Kortikotomi ise, dişin çevresindeki kemiğe yapılan kesiyle sadece kortikal bütünlüğün ortadan kaldırıldığı cerrahi bir işlemdir (133).

Ortodontide, belgelenmiş ilk kortikotomi uygulaması Kole tarafından 1959 yılında yapılmıştır (133). Kole ortodontik diş hareketinde, trabeküler kemik remodelinginin kortikal kemiğe göre çok daha hızlı olduğunu, kortikal tabakanın asıl direnci oluşturduğunu belirtmiş ve kortikal tabakanın bütünlüğünün bozulmasıyla ortodontik diş hareketinin daha hızlı olabileceğini düşünmüştür.

Kortikotomi destekli ortodontik diş hareketi, kemikte meydana gelen travmanın uyaran olarak kullanılmasıyla kemik yapım-yıkım döngüsünün bölgesel olarak hızlanması esasına dayanır. Bu durum ilk olarak Frost tarafından 'regional acceleratory phenomenon' (RAP) yani 'bölgesel hızlanma fenomeni' olarak tanımlanmıştır. Bu bölgesel hızlanma, insanda ortalama 4 ay kadar sürmektedir (134).

Gantes ve ark. kortikotominin periodontal etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında hastalardan mukoperiosteal flep kaldırmış, bukkal ve lingual kortikotomilerin hemen sonrasında ortodontik kuvvet uygulamışlardır. Plak skorları, cep derinliği ve yapışık diş eti seviyesi ölçümlerini cerrahi işlemlerden önce ve ortodontik tedaviden sonra yapmışlar ve kortikotominin periodontal atamada minimal değişiklikler oluşturduğunu rapor etmişlerdir (135).

Wilcko kardeşler, 2001 yılından itibaren "Wilckodontics" ya da "Periodontal Olarak Hızlandırılmış Osteojenik Ortodonti (Periodontally Accelerated Osteogenic Orthodontics: PAOO)" ismini verdikleri yöntemle birçok çalışma yapmışlardır. Yaptıkları çalışmalarda gingival flabin nasıl olması gerektiğini, kortikotomi sonrası kemik dehisensini engellemek için kemik grefti uygulanmasının şart olduğunu ve uygulanması gereken greftin özelliklerini açıklamışlardır (136).

Kortisizyon

Park ve Kang 2006 yılında kortikotomiye göre daha az invaziv olan kortisizyon ismini verdikleri alternatif bir yöntemden bahsetmişlerdir. Bu yöntemde cerrahi keskiler ve ekiler aracılığıyla insizyonlar flep kaldırılmadan transmukozal olarak yapılmış ve cerrahi işlem süresi oldukça kısaltılmıştır. Fakat cerrahi eki kullanımı hastalar tarafından oldukça agresif bulunmuştur (137).

Kim ve ark. ise kortisizyonun ortodontik diş hareketindeki alveoler yeniden şekillenme üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Kedilerin kanin dişleri üzerinde yapılan bu çalışmada gruplar sadece ortodontik kuvvet, ortodontik kuvvet + kortisizyon, ortodontik kuvvet + kortisizyon + periyodik mobilizasyon uygulamaları olmak üzere e ayrılmıştır. Periyodik mobilizasyon yapılan grupta her üç günde bir ek müdahale uygulanmıştır. Yapılan histolojik ve histomorfometrik değerlendirmelere göre, ortodontik kuvvet + kortisizyon uygulanan grupta demet kemikte direkt rezorpsiyonun fazla, hiyalinizasyonun az olduğu ve hiyalinize dokunun daha hızlı ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir. Ayrıca kortisizyon grubunda 28. günde yeni kemik oluşum alanlarının daha fazla olduğu da rapor edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kortisizyonun ortodontik diş hareketini hızlandırmak için etkili bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (138).

Piezoinsizyon

Dibart ve ark. 2009 yılında “Piezoinsizyon: Minimal invaziv periodontal olarak hızlandırılmış ortodonti” adını verdikleri yeni bir teknik rapor etmişlerdir. Bu teknikte dişler seviyelenme aşamasındayken, bistüriyle bukkal tarafta interdental papilin altından vertikal interproksimal insizyonlar yapmışlar, bu gingival açıklıklardan da piezo-cerrahi bıçağı ile yaklaşık 3 mm derinliğinde kortikal alveoler insizyonlar oluşturmuşlardır. İşlem sırasında hastanın ihtiyacına göre sert ya da yumuşak doku grefti uygulaması da yapılabileceğini bildirmişlerdir. Greft materyalini yerinde tutmak dışında dikiş atılması gerekmemektedir. Araştırmacılar bu teknikte klasik dekortikasyon yöntemiyle aynı sonuçları, daha hızlı, minimal invaziv ve hastalarda daha az travma meydana getirerek elde ettiklerini savunmuşlardır (139).

Keser ve Dibart, 2013 yılında iskeletsel sınıf III, alt-üst dişlerinde çapraşıklık ve üst çapraz kapanışı bulunan bir hastayı ‘sıralı piezoinsizyon’ olarak adlandırdıkları teknikte nasıl tedavi ettiklerini anlatan bir olgu sunumu yayınlamışlardır. Normal piezoinsizyona göre sıralı piezoinsizyonda tedavi boyunca gerek duyulan bölgelerde ve istenilen zamanda piezoinsizyon yapılarak tedavinin yönlendirilebileceği ve total tedavi süresinin kısalabileceğini bildirmişlerdir (140).

Gün ve ark. piezoinsizyonun diş hareket hızına etkisini inceledikleri çalışmada üst çenede çift taraflı olarak 1. küçük azı dişleri çekilen hastalarda kanin distalizasyonu yapılırken bir tarafta kanin dişin distaline piezoinsizyonla alveol kemik dekortizasyonu yapmışlar, diğer tarafta herhangi bir insizyon yapmayıp kontrol olarak kullanmışlardır. 6 haftalık distalizasyondan sonra değerlendirilen sonuçlara göre, piezoinsizyon yöntemiyle kanin distalizasyonunun %70 oranında daha hızlı gerçekleştiğini ve piezoinsizyonun klasik kortikotomiden daha az travmatik ve daha kolay uygulanabilen bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (141).

Mikro-Osteoperforasyon (MOP)

Bugüne kadar birçok araştırmacı mikroosteoperforasyon olarak adlandırılan dekortikasyon işlemini kanin distalizasyonu sırasında manuel dril frez yardımıyla transmukozal olarak uygulamış ve bu yöntemin diş hareket hızını anlamlı derecede artırdığını gözlemlemiştir (142).

Distraksiyon Osteogenezi (DO)

Distraksiyon osteogenezi (DO) yapay bir kırık oluşturularak, bir distraktör aracılığıyla kemik bölümlerinin birbirinden yavaş yavaş uzaklaştırılması ve ayrılan kemik parçalar arasında yeni kemik oluşturma tekniğidir (143). DO tamir kallusu oluşmasıyla başladığı için normal kırık iyileşmesine oldukça benzemektedir. Uygulanan gerilme kuvveti, distraksiyon vektörüne paralel olarak kallus oluşumunu ve çevre yumuşak dokuları uyarır. Bu uyarılmayla birlikte yumuşak dokuda oluşan adaptif değişiklikler büyük iskeletsel hareketlerin yapılmasına izin verir ve relaps riskini en aza indirir (144).

Distraksiyon osteogenezi ilk olarak Codavilla tarafından femur kemiğini uzatmak için kullanılmıştır (145). Bu teknik daha sonra İizarov tarafından geliştirilmiştir. İizarovun gerilme stres kanununa göre canlı dokuda dereceli traksiyon kuvvetleri stres yaratarak rejenerasyonun devam etmesini ve doku büyümesini uyarır (146, 147).

Liou ve Huang, üç haftada kanin distalizasyonu yapmak için periodontal ligament distraksiyonu olarak adlandırdıkları yeni bir yöntem bildirmişlerdir. Birinci premolar diş çekilirken, kaninin distalindeki interseptal kemikte, çekim socketinin tabanına doğru bukkal ve lingual yüzeyler boyunca oblik olarak vertikal oluklar açılmış ve kemik zayıflatılmıştır. Daha sonra hastaya özel diş destekli ağız içi distraksiyon aygıtı, kanini çekim boşluğuna distalize etmek için yerleştirilmiştir. Aygıt diş çekiminden hemen sonra günde 0,5-1 mm olacak şekilde aktive edilmiştir. Her iki çenede de kaninlerin üç hafta içerisinde gövdesel olarak çekim boşluğuna doğru 6,5 mm hareket ettiği rapor edilmiştir (148).

Kurt'un dentoalveoler distraksiyon osteogeneziyle hızlı kanin distalizasyonunun dentofasiyal yapılar üzerine etkilerini incelediği doktora tez çalışmasında distraksiyon grubunda, distalizasyon süresi ortalama $11,8 \pm 1,3$ gündür. Bu sürede kanin dişler lateral sefalometrik ölçümlere göre ortalama olarak $7,91 \pm 1,49$ mm distalize olmuşlardır. Distalizasyon grubunda ise distalizasyonun 6. ayında, üst kanin dişlerde $5,29 \pm 2,01$ mm'lik distalizasyon meydana gelmiştir. Bununla birlikte distraksiyon grubundaki molar dişlerde istatistiksel olarak anlamlı ankraj kaybı veya meziale tipping olmadığı rapor edilmiştir (149).

Periodontal ligament distraksiyonu ve dentoalveoler distraksiyon arasındaki farklılık osteotomi hattının yerinden kaynaklanmaktadır. Dentoalveoler distraksiyon osteogenezisinde osteotomiler, kanin dişini etrafındaki kemikle blok haline getirmek

için mezial, distal ve apikalden; periodontal ligament distraksiyonunda ise kanin dişinin distalindeki interseptal kemik bölgesinden yapılmaktadır.

2.4.3.Mekanik-Fiziksel Biyostimülasyon

Mekanik Stimülasyon-Titreşim

Kemik dokusu uygulanan kuvvetler karşısında devamlı şekillenerek adaptasyon sağlar. Mekanik gerilmeye bağlı anabolik yanıtın frekansa bağlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (150). Bu görüşe göre doğru şiddette uygulanacak mekanik basınçlarla kemik şekillenmesinin ve anabolik yanıtın hızlanabileceği düşünülmüştür (151). Kemiği mekanik olarak uyarma fikri ilk olarak uzayda uzun süre düşük yer çekimli ortama maruz kalan astronotların kemik yoğunluklarında meydana gelen ciddi azalmaya bir çözüm bulabilmek amacıyla ortaya atılmıştır.

Titreşim; salınım hareketi ile karakterize olan yüksek frekans ve düşük magnitüdeki mekanik bir uyarandır; frekans, amplitüd ve titreşim hareketinin yönü olmak üzere üç ana bileşenden oluşur.

Rubin ve ark. sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada düşük magnitüd ve yüksek frekansa sahip mekanik sinyal uygulamasını 28 gün uygulama yaptıkları çalışma ve kontrol grupları üzerinde karşılaştırmışlar ve kemik oluşumunu hızlandığını bildirmişlerdir (152).

Nishimura ve ark. sıçanlar üzerinde 21 gün süreyle yaptıkları çalışmalarında üst birinci molarları bukkal yönde hareket ettirecek bir deney modeli oluşturmuşlardır. Deney grubunda 1. molar dişlere 0., 7. ve 14. günlerde kendi tasarladıkları mekanik vibrasyon cihazıyla 8 dk boyunca 60 Hz, 1.0 m/s² gücünde vibrasyon uygulamışlar ve diş hareket hızına olan etkisini incelemişlerdir. Elde ettikleri histolojik bulgulara göre uyguladıkları titreşimlerin RANKL'ı daha aktif hale getirerek, periodontal doku hasarı ve kök rezorbsiyonu olmaksızın, diş hareketini hızlandığını rapor etmişlerdir (153).

Miles ve ark. yaptıkları klinik çalışmada aynı sabit mekanikle tedavi gören 66 hastayı rastgele deney ve kontrol gruplarına ayırmışlar ve 10 hafta süreyle deney grubu hastalarına 111 Hz, 0,06 N (~6.1 g) gücünde bir titreşim makinesiyle (Tooth Masseur) günde minimum 20 dk olacak şekilde dişlerine vibrasyon uygulamışlardır. Deney sonunda araştırmacılar gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (154).

Darendeliler ve ark. 44 wistar sıçanı üzerinde yaptıkları 12 gün süren çalışmada yüksek frekans ve düşük amplitüdeki titreşimin diş hareketi hızı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Deney grubunda molar dişlere günde 8 saat 30 Hz frekansında mezio-distal yönde stimulus veren bir düzenek oluşturulmuş ve kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre titreşim uygulanan grupta diş hareketi miktarının anlamlı derecede fazla olduğu bildirilmiştir (155).

Literatür incelendiğinde uygun frekans ve süreyle kullanıldığında titreşimsel mekanik uyarıların kemik metabolizması ve dolayısıyla diş hareket hızı üzerine olumlu yönde bir etkisi olduğunu bildiren pek çok çalışmanın (156, 157) yanı sıra titreşimin diş hareketini azalttığını (158) ya da diş hareketi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını (159, 160) bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Elektromanyetik Stimülasyon

Elektromanyetik stimülasyon ilk defa ortopedide insan uzun kemiklerindeki kırıkların tedavisinde klasik tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı olgularda kullanılmıştır (161). Yapılan çalışmalarda, elektrik akımının; kemikte hücre zarı geçirgenliğini değiştirerek Ca^{++} (kalsiyum), Na^+ (sodyum), K^+ (potasyum) iyonlarının akışını hızlandırdığı ve böylece hücreler arası cAMP ile cGMP aktivitesindeki artış ile kemik iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (162).

Stark ve Sinclair elektromanyetik stimülasyonun ortodontik diş hareket hızına olan etkisini 20'şer adet kobay içeren deney ve kontrol gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada santral dişlere lateral yönlü kuvvet uygulamışlardır. Deney grubu kobaylarının başları elektromanyetik akım üreten düzeneğin akım bölgesinde konumlandırılarak elektromanyetik stimülasyona maruz bırakılmışlardır. 10 günlük çalışmanın sonucunda elektromanyetik stimülasyon ile ortodontik diş hareketinin hızlandığı rapor edilmiştir (163).

Gen Stimülasyonu

Alveolar kemik rezorpsiyonunda en önemli olaylardan biri olan osteoklastogenezis ağırlıklı olarak nükleer faktör kapa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) ve makrofaj koloni stimülasyon faktörü (M-CSF) tarafından kontrol edilmektedir. Osteoblastlar osteoklastik aktiviteyi RANKL salgılayarak artırırken, OPG salgılayarak da azaltmaktadır. RANK osteoklast öncüllerinin osteoklastlara dönüşmesini sağlayan bir

RANKL reseptörüdür, miktarı arttığında osteoklastik aktiviteyi artırır (164). RANK, RANKL veya OPG miktarındaki değişikliklerin kemik remodelling dengesini değiştirip kemik rezorpsiyonunu arttırıp azaltabildiğini gösteren pek çok çalışma vardır (165, 166).

Kanzaki ve ark. osteoporözisli olan postmenopozal kadınların kemik rezorpsiyonunu geciktirmek ve litik kemik metastazı olan hastaları iyileştirmek için kullanılan osteoprotegerini, deneysel diş hareketi sırasında periodontal dokulara enjekte etmişler ve beklenildiği gibi RANKL ile osteoklastogenezisi inhibe ettiğini ve diş hareket hızını yavaşlattığını rapor etmişlerdir (167). Aynı araştırmacılar, sıçanlarda yaptıkları başka bir çalışmada diş hareketi sırasında PDL'ye lokal RANKL geni transferi yapmışlardır. RANKL'in sistemik bir yan etki görülmesizin ortodontik hareketi hızlandırdığı ve ayrıca ankiloze olmuş dişlerin de hareketini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (168).

Lazer Uygulamaları

Lazer uygulaması uygulanan enerjinin yoğunluğuna, uygulanma süresine ve uygulandığı dokunun tipine bağlı olarak çok çeşitli etkiler yaratmaktadır. Lazer uygulamalarının dokularda 1°C'den daha az lokal sıcaklık artışı ile gözlenen etkilerine biyostimulan etkiler denir. Lazerin biyostimulan etkileri için düşük doz lazer uygulamalarıyla elde edilmektedir (169). Lazer uygulamaları ayrıca osteoklast, osteoblast ve fibroblast gibi hücrelerin proliferasyonunu da uyarmaktadır (170).

Diş hareketini hızlandıran yöntemler ile ilgili yapılan derlemelerde düşük doz lazer uygulamasının etkinliklerini değerlendiren birçok çalışma da incelenmiştir. İncelenen çalışmaların bazıları düşük doz lazer uygulamasının diş hareketini hızlandırdığı savunurken, bazıları ise bu uygulamanın yeterli etkinlik göstermediğini ve konu üzerine daha çok çalışma yapılması gerektiğini savunmuşlardır (171). Düşük doz lazer ile yapılan çalışmalar lazer tedavisi başlığı altında daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

2.5.LAZER TEDAVİSİ

2.5.1.Lazer Tanımı ve Tarihçesi

Türkçe'de lazer olarak bilinen "LASER" sözcüğü "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" kelimelerinin baş harflerinden oluşturulmuştur. Kısaca yoğunlaştırılmış ışık olarak tanımlansa da dilimize, 'uyarılmış elektromanyetik ısınım yayan yükseltici' olarak çevrilmiştir (172).

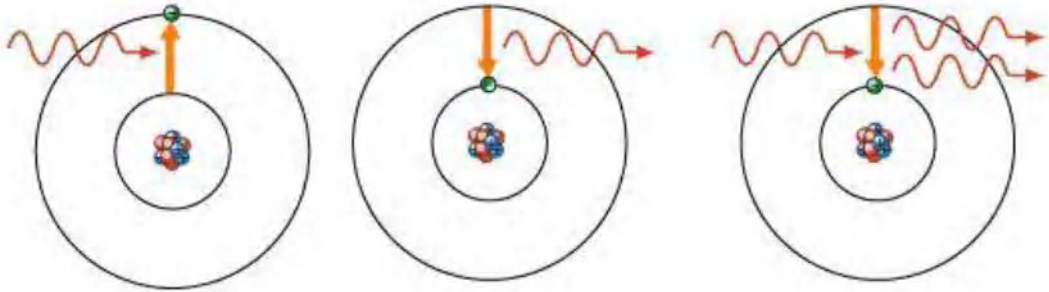
Fototerapi olarak bilinen ışık ile tedavi ilk olarak antik Yunanistan, Mısır ve Hindistan'da kullanılmış olup yirminci yüzyılın başında Dane, Niels Finsen, Oscar Raab ve Herman von Tappeiner aracılığıyla Batı medeniyeti tarafından yeniden keşfedilinceye dek yüzyıllarca ortadan kaybolmuştur. Hemematoporfirin tümör hücreleri üzerindeki fototoksik etkisi ve tümörün yerini bulabilme yeteneğinin keşfedilmesiyle birlikte modern kanser tedavisinde ümit verici bir araç olan fotodinamik tedavinin gelişmesini sağlamıştır (173). 19. yüzyılda bazı deri hastalıkları, Ricketts hastalığı ve tüberküloz tedavisi amacıyla ışık terapisi kullanılmaya başlanmıştır. Danimarkalı fizikçi Dr. Niels Ryberg Finsen, tüberküloz lezyonlarının kış mevsiminde daha sık ortaya çıktığını fark etmiş ve o zamanlar özellikle İskandinavya'da sık görülen çiçek hastalığı, tüberkülozun kütanöz formları, lupus vulgaris gibi hastalıklarda ışığın etkilerini araştırmaya yönelmiştir (174). Finsen, güneş ışığından ve elektrik arkı lambasından ultraviyole spektrumdaki ışığı kullanarak fototerapinin temellerini atmıştır. 1903'te çalışmasından dolayı Fizyoloji ve Tıp dalında Nobel ödülü almıştır (174, 175).

Günümüzde kullanılan lazerlerin temellerini 1917'de ilk kez ışık fotonlarını kavramsal olarak açıklayan Albert Einstein atmıştır. 1958 yılında Townes ve ark., Einstein'ın teorilerini geliştirerek MASER (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) teorisini ortaya koymuşlardır (176). İlk lazer cihazı 1960 yılında T.H. Mainman tarafından sentetik bir yakut çubuk kullanılarak 'ruby lazer' adıyla icat edilmiştir (177). 1961 yılında ilk sürekli etkili gaz kaynaklı lazer (Helyum-Neon) ise Javan ve ark. tarafından kullanılmıştır. 1963'te Patel ve ark. CO2 lazeri, 1964'te de Geusic ve ark. Nd:YAG lazeri ve Bridges de argon lazeri geliştirmiştir. 1974 yılında lazer ışınlarının metabolik aktiviteyi artırdığı, hücre bölünmesini hızlandırdığı, analjezik etki sağladığı ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği anlaşılınca lazerle ilgili çalışmalar genişletilmiştir (178). 1980'lerden itibaren daha küçük ve daha güçlü lazerler üretilmeye başlanmıştır. 1980'lerin sonunda "vurumlu (pulsasyonlu)" lazer ışınının keşfedilmesiyle birlikte anormal veya zarar görmüş dokular sağlıklı çevre dokuya zarar vermeden uzaklaştırılabilmıştır. 1990'ların başında tarayıcı bilgisayar sistemlerinin geliştirilmiş ve lazer ışınlarının bu sistemlerle kontrolleri mümkün olmuştur.

2.5.2.Lazer Işığının Oluşumu

Işık, dalgalar halinde sabit hızla hareket eden bir elektromanyetik enerji şeklidir. Bu ışın enerjisinin temel birimine foton veya ışık parçacıkları denir (179).

Işık maddeyle karşılaştığında üç şekilde etkileşim gösterebilir: absorpsiyon, spontan emisyon ve uyarılmış emisyon (Şekil 2.1). Bir atom normal durumdayken (alt enerji seviyesindeyken), radyasyon alanında bir fotonu absorbe ederse atom içindeki elektronlardan biri daha yüksek enerji seviyesine geçer, yani uyarılır. Uyarılmış durumdaki atom kararlı durumda değildir. Yüksek enerji seviyesindeki bir atomun kararlı hale gelmek için düşük enerji seviyesine geçerken foton salınımı yapmasına “spontan emisyon”; düşük enerji seviyesindeki bir atomun foton enerjisi absorbe ederek yüksek enerji seviyesine geçmesine ise “absorpsiyon” denir. Bir atomda farklı enerji seviyelerine sahip farklı yörüngeler olduğundan elektronların bir yörüngeden kararlı olduğu başka yörüngeye geçme esnasındaki foton salınımları da farklı dalga boylarında olacaktır. Eğer uyarılmış atom foton salınımı yapmadan hemen önce, başka bir uyarılmış atomdan salınan foton ile uyarılırsa aynı özelliklere sahip ikinci bir foton salınımı olur. Bu şekilde birbiriyle aynı dalga boyuna sahip ve aynı yönlü 2 foton açığa çıkar ve buna “uyarılmış emisyon” adı verilir (180). Lazer ışınları, ışık demetinin uyarılmış ortamda ilerlerken yeni atomları uyarması prensibine göre elde edilirler (181).



Şekil 2.1. Işık-madde etkileşiminin şematik gösterimi. Sırasıyla absorpsiyon, spontan emisyon ve uyarılmış emisyon (http://www.hk-phy.org/articles/laser/laser_e.html).

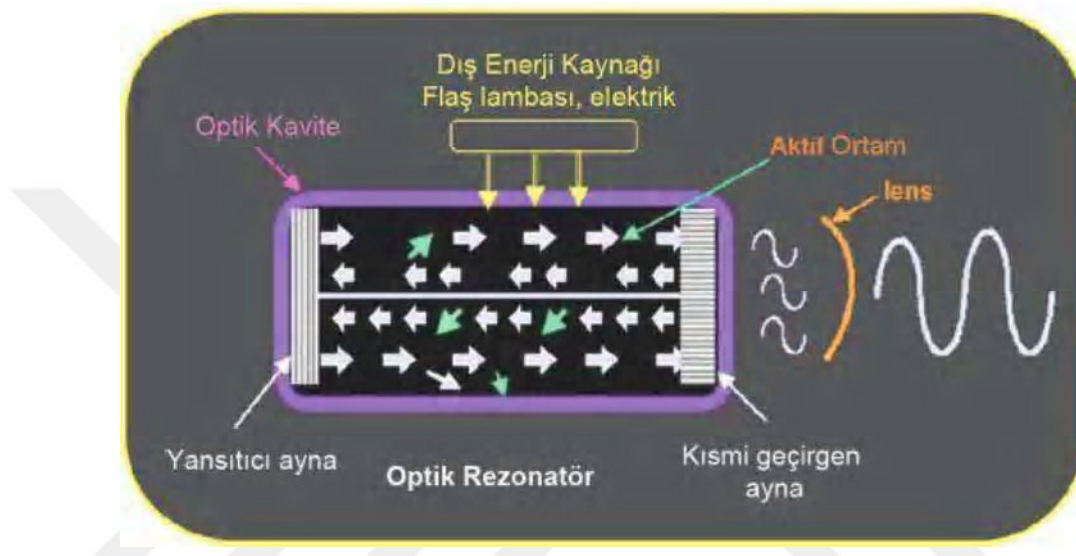
Lazer ışığı oluşturabilmek için her lazerde bulunan lazer sistemi bileşenleri şunlardır:

- **Lazer Ortamı:** Başka bir kaynak tarafından yayılan enerjiyi absorbe ederek daha sonra bu enerjiyi ışık fotonları olarak yayabilen maddedir. Kolay uyarılabilir olması önemlidir. Katı, sıvı ya da gaz halde olabilir (Şekil 2.2). Işının dalga boyu, gücü ve rengi seçilecek maddeyle doğrudan ilişkilidir. Bir lazer ışınının adı, He-Ne lazer ya da CO₂ lazer gibi kullanılan materyalin adı ile anılır (182).

- **Rezonans Ayna Sistemi:** Optik kavite, rezonans boşluğu gibi isimlendirmeler de yapılmaktadır. Optik kavitenin başında ve sonunda birbirine paralel olarak yerleşmiş,

biri yarı geçirgen iki aynadan oluşur. Lazer ışını en iyi düzeyde salınım eşliğine geldiğinde, yarı geçirgen aynadan geçiş başlar.

- Enerji Kaynağı: Lazer materyalini, lazer ışını üretebilmesi için gerekli olan uyarıyı başlatmak, yani daha üst enerji seviyelerine çıkartmak için gereklidir. Genellikle elektrik enerjisi kullanılsa da optik, kimyasal ya da elektron bombardımanı şeklinde olabilir (183).



Şekil 2.2. Aktif ortam olarak katı madde kullanılan bir lazerin şematik gösterimi, örneğin Nd:YAG veya Er, Cr:YSGG (181).

2.5.3.Lazer Işığının Özellikleri

Lazer ışığı elde edilme şeklinden kaynaklanan bazı özellikleriyle normal ışıktan ayrılır. Kendine has birçok özelliği olsa da en önemli üç özelliği şunlardır:

- ✓ Monokromatik olması: Normal ışıktaki pek çok dalga boyuna sahip ışın bir arada bulunurken, lazer ışınları üretildikleri ortama bağlı olarak genellikle tek dalga boyundaki ışınlardan oluşur. Işınlar tek dalga boyu içerdikleri için de tek renge sahiptir (184). Biyolojik ve klinik etkileri düşünüldüğünde lazer ışınının en önemli özelliği monokromatik olmasıdır (181).

- ✓ Paralellik ve dağılım: Lazer ışını diğer ışık türlerinin aksine yüksek derecede paralellik gösterir. Ticari amaçla üretilen lazerlerde ise ışınlarının paralellik derecesi değil, dağılım miktarı daha büyük öneme sahiptir. Lazer ışınının dağılıma açıları $3-10^\circ$ arasında değişir. Yüksek derecede paralellik gösteren lazer ışınlarının çapı küçük ve

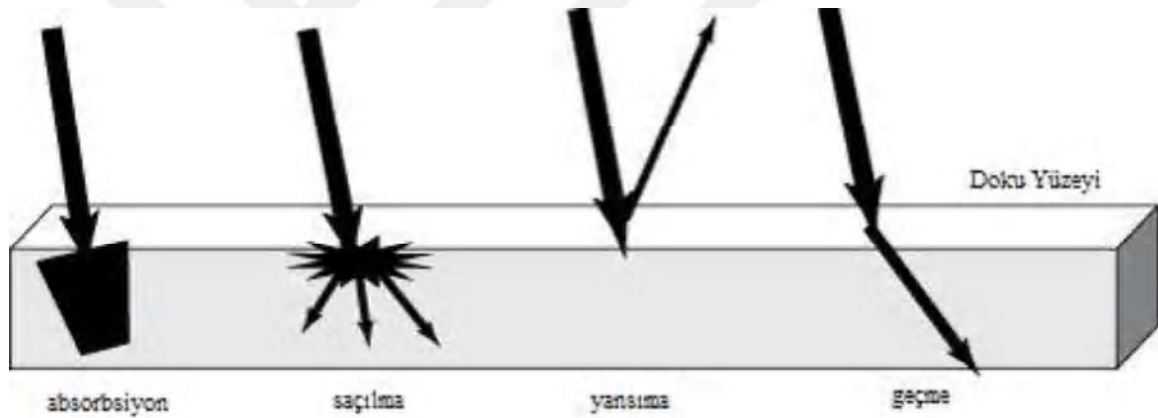
verimi yüksektir. Dağılımı fazla olan lazer ışınlarının ise hedef çapı daha büyük olduğundan etkisi daha düşük olmaktadır (181).

✓ Koherens (uyumluluk): Lazer ışınlarının senkronize hareket ederek uyum göstermesi, aynı fazda olmasıdır. Yani yayılan lazer ışığı dalga şeklini, yüksekliğini ve derinliğini daima korur (181). Normal ışık ise dağınık bir şekilde çevreye yayılır (185).

Lazer ışınları bütün bu özelliklerinin yanı sıra büyük bir elektromanyetik enerji taşırlar ve küçük yüzeylere yoğun enerji aktarımı yapabilirler. Enerji yoğunluğu ve yönü kontrol edilebilir (186).

2.5.4.Lazer-Doku Etkileşimi

Lazer ışınlarının dokuları etkilemesinde optik kanunları geçerlidir. Lazer ışığı, dokunun ve ışığın özelliklerine bağlı olarak doku ile dört farklı etkileşim gösterir (Şekil 2.3):



Şekil 2.3. Lazer ışığının doku ile etkileşimi (187).

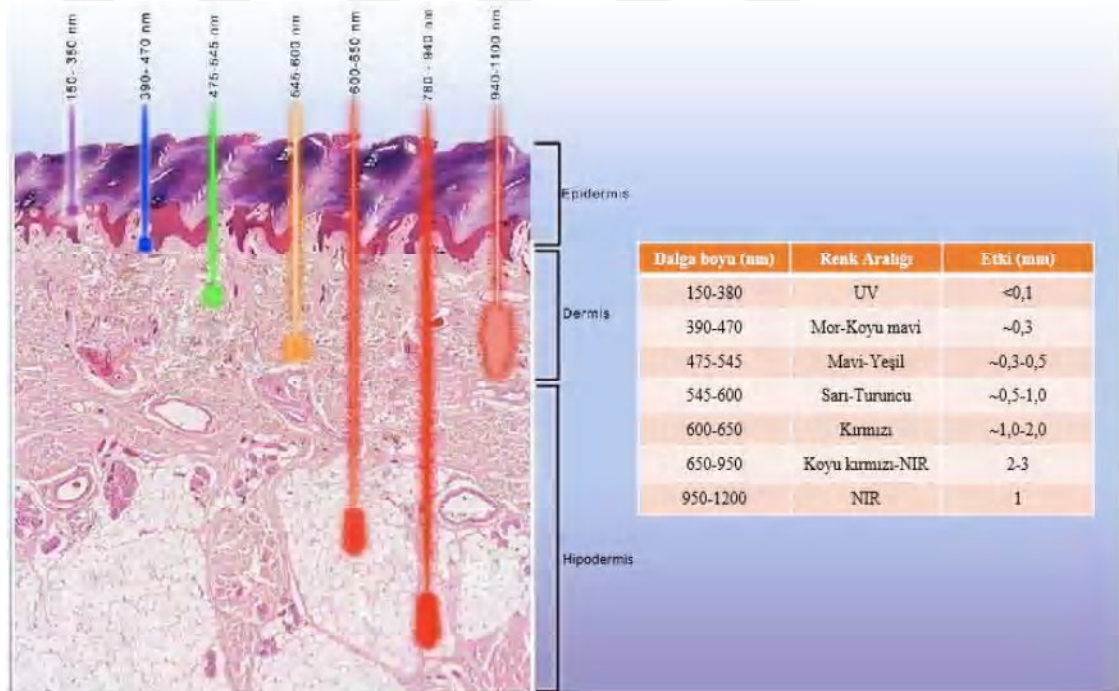
1) Geçme (transmission): Lazer ışığının hedef dokuda hiçbir etki göstermeden ilerleyip doku içerisinden doğrudan geçişidir. Bu etki yüksek oranda lazer ışığının dalga boyuna bağlıdır. Örneğin; argon, diyot ve Nd:YAG gibi lazerler suda geçerken, CO₂ ve Erbium grubu lazerler suda emilir (185).

2) Saçılma (scattering): Lazer ışığının doku içinde kontrolsüz bir şekilde molekülden moleküle sekerek dağılmasıdır. Düşük enerjili fotonlar farklı yönlerde dağılarak enerjinin dokuda daha geniş bir hacme yayılmasına neden olurlar. Bunun sonucunda çevre dokularda ısı artışı gibi istenmeyen etkiler görülür. Fakat kompozit rezinlerin sertleştirilmesi gibi geniş bir alanda işlem yapılacaksa fayda sağlayabilir (181, 185).

3) Yansıtma (reflection): Lazer ışığının dokuda hiçbir etki yaratmaksızın doku yüzeyinden sekerek yön değiştirmesidir. Yansıyan lazer doğrusal olarak hareket eder.

Dokuya iletilmesi hedeflenen enerji azalır ve istenilen biyolojik etki oluşturulamaz. Mineden yansıma, dentin ve diş etine göre daha fazla olmaktadır (181, 185).

4) Emilim (absorbtion): Lazer ışığının hedef doku tarafından emilmesidir. Lazerin etkinliği için olması gereken ve istenen etkidir. Her dokunun absorpsiyon özelliği farklıdır. Doku tarafından emilen enerji miktarı dokunun pigmentasyonuna, içerdiği su miktarına; ayrıca lazerin dalga boyu ve emisyon moduna bağlıdır. Genel olarak kısa dalga boylu lazerler pigmente dokular ve kan elemanları tarafından daha iyi absorbe edilirken, daha uzun dalga boylu lazerler ise su ve hidroksiapatit tarafından daha iyi absorbe edilmektedir (185, 188) (Şekil 2.4). Geçme, saçılma ve yansıma sonucunda dokuda biyolojik bir etki meydana gelmezken, absorbe edilen ışık doku içinde ani ısı oluşumu olarak kabul edilebilen fototermal etkiye neden olabilir (189).



Şekil 2.4. Çeşitli dalga boylarında doku etki derinlikleri (190).

2.5.5. Lazerlerin Fotobiyolojik Etkileri

Lazer ışığı uygulanan enerji yoğunluğuna göre biyolojik dokularda farklı etkiler yaratabilmektedir. Lazerin dokular üzerindeki fotobiyolojik etkileri şunlardır;

1. Fotokimyasal Etki: Lazer ışığının termal etki olmaksızın absorpsiyonu ile uygulandıkları yüzeyde ve hedef dokuda oluşturduğu değişikliklerdir. Molekül bağlarının yüksek foton enerjisi etkisiyle çözülmesi (fiziksel) ya da kimyasal reaksiyonların tetiklenmesi söz konusu olabilir (191).

Lazerin bu etkisinden tıp ve diş hekimliğinde "*Fotodinamik tedavi*", "*Biyostimülasyon*" ve "*Doppler Flowmetry*" olarak yararlanılmaktadır. Fotodinamik tedavi tıpta neoplazmaların teşhis ve tedavi sürecince 'PDT' (Photo Dynamic Therapy) ismiyle kullanılmaktadır. Lazer ışını; uygulanan ilacı aktive ederek makrofaj ve endotelial hücrelerde lokalize olmasını sağlar. Tümörü besleyen damarların yok edilmesiyle tümör dokusu nekroze olur (192).

Orta ve düşük dozlarda lazerler kullanıldığında biyostimulan etkiler oluşmaktadır. Lazer ışığını dokuda absorbe eden fotoreseptörler, mitokondrial aktiviteyi ve hücre zarının geçirgenliği artırır. Hücre metabolizması hızlanır, büyüme faktörleri artar, hücre zarının aktif taşıma yapan enzimleri aktive olur ve lokal kan akımı artar. Kollajen ve elastin gibi moleküllerin sentezi hızlanır. Böylece canlı dokunun kendi kendini tamir edebilme yeteneği uyarılarak biyostimülasyon sağlanır (193).

Lazer doppler flowmetry ise deri ve diğer organlardaki kan akımını monitörize etmek amacıyla son yıllarda araştırma amacıyla kullanılan bir cihazdır, hemoglobinin afinitesi nedeniyle bu yöntemde özellikle Helyum lazer tercih edilmektedir (194). Uygulanan güç arttıkça fotokimyasal etki fototermal etkiye dönüşmektedir.

2. Fototermal Etki: Radyasyon dozunun artmasıyla dokuda termal etkiler görülmeye başlanır. Fototermal etkiler, optik radyasyonun dokuların koagülasyonu, buharlaşması veya karbonizasyonuna yol açacak ısı enerjisine dönüşmesinden kaynaklanmaktadır. Radyasyon uygulanan alandaki ısı 42°C'yi geçmediği sürece dokuda geri dönüşümsüz bir etki oluşmaz. Doku, lazerle birkaç saniye içinde 60°C'ye kadar ısıtıldığında koagülasyon

oluşmaktadır (Örn; protein denaturasyonu). Bu yükseklikteki bir ısı dokuyu kısa süreli etkilediğinde dokunun çabuk soğumasıyla değişimler geri dönebilir. Ancak eşik değerin üzerine çıkılırsa protein denaturasyonu geri dönüşümsüzdür ve soğutmanın yararı olmaz. 60-100°C arasında doku yüzeyindeki su buharlaşır, bir zaman sonra da doku kurur ve büzülür. Sıcaklık 150°C'ye ulaşırsa karbonizasyon oluşur, 300°C'de ise doku tamamen buharlaşır (195).

3. Fotomekanik ve Foto Elektrik Etki: Kısa pulslu ve çok yüksek güçte enerji verildiğinde dokuda fotoablasyon veya fotodisintegrasyon gibi termal olmayan, tahrip edici etkiler ortaya çıkar.

Fotoablasyon: Yüksek enerjili lazer ışığıyla, hedef dokuda hızlı termal genişleme sonucu mekanik şok meydana gelir, atomik ve moleküler bağlar kopar (192).

Fotodistrüpsiyon: Yüksek enerji düzeyi ve kısa ışınlama süresiyle lazer ışığı yüksek basınçta patlayarak dağılan bir plazma oluşturup dokuyu iyonize edebilmektedir. Böylece doku mekanik olarak tahrip olur, bu etki absorpsiyondan tamamen bağımsızdır ve hava gibi geçirgen ortamlarda meydana gelir (192, 194).

2.5.6.Lazer Kullanım Parametreleri

Kullanım amacı ve uygulanacak dokuya göre farklı parametrelerde lazerler kullanılmaktadır.

- Güç yoğunluğu (Power Density) ($PD=W/cm^2$): Işık yoğunluğu olarak da adlandırılabilir, birim alanda bulunan foton yoğunluğudur (196).

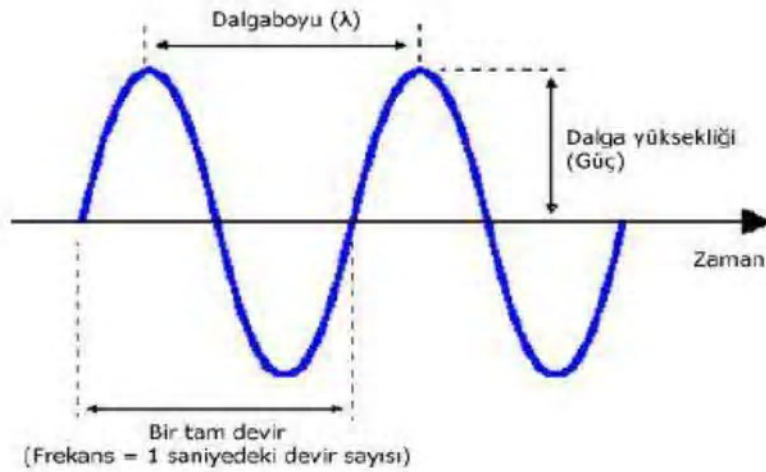
- Enerji yoğunluğu (Energy Density)($ED=J/cm^2$): Çok kısa atımlı lazerlerde, güç yerine atım başına enerjiyi kullanmak daha pratiktir. Birim alandaki enerji miktarıdır (197).

- Lazer atımlarının devamlılığı: Lazer atımlarının sürekli veya kesintili olması önemlidir. Sert doku lazerlerinin atım süreleri, dokuya termal etki oluşturmaması için mikro saniyelerle ifade edilir. Yumuşak dokularda ise uygulanan enerji miktarı daha az olduğundan bu süre daha uzun olabilmektedir (197).

- Dalga boyu (λ): Dalga boyu, bir dalga örüntüsünde ard arda gelen iki dalga arasındaki mesafedir. Yaygın olarak Yunanca lambda (λ) harfi ile gösterilmektedir. Frekans ile ters orantılıdır. Işığın hedef materyal tarafından emilimini belirleyen asıl özelliktir (181) (Şekil 2.5).

- Frekans (Hz): Dalgayı oluşturan titreşimin saniyede kaç defa oluştuğudur, yani saniyedeki atım sayısıdır. Bir dalganın boyu artarsa, frekansı azalır (197) (Şekil 2.5).

Lazer ışığı fotonları, temel fizikte dokuda "iş" olarak bilinen bir etki oluşturur. Enerji ise iş yapabilme yeteneğidir, joule (J) veya milijoule (mJ) olarak ifade edilir. Belirli bir zaman içinde yapılan iş ise "güç" olarak bilinir ve watt (W) olarak ölçülür. Bir watt, 1 saniyede elde edilen 1 joule eşittir ($1 W = 1 J / 1 sn$). Bu değerlerin her ikisi de her cihazda ayarlanabilmektedir. Belirli bir süre boyunca dokuyu sürekli olarak etkileyen güç "ortalama güç" olarak adlandırılır (181).



Şekil 2.5. Dalga boyu, dalga gücü ve frekans (181).

2.5.7.Lazerlerin Sınıflandırılması

2.5.7.1.Elde Edildikleri Aktif Ortama Göre Lazerler

- Katı Lazerler: Nd: YAG (Neodmiyum: Yitriyum Alüminyum Garnet), Er: YAG (Erbiyum: Yitriyum Alüminyum Garnet), Er,Cr: YSGG (Erbiyum, Kromyum: Yitriyum Skandiyum Gadolinyum Garnet), Ho:YAG (Holinyum: Yitriyum Alüminyum Garnet), Ruby, Alexandrite, gibi yüksek enerjili lazerlerdir.
- Gaz Lazerler: CO₂, Ar/Kripton, Excimer (Eksimer), Ultraviolet (UV), He-Ne (Helyum-Neon) lazerlerdir.
- Sıvı Lazerler: Öncelikle alkollü çözeltilerde çözünen boyalardır. En belirgin ve etkili boya Rhodamine 6G'dir.
- Yarı İletken Lazerler: Yarı iletken lazerlerdir. Örn: Diyot Lazerler (infrared-IR).

2.5.7.2.Lazer Işığının Hareketine Göre Lazerler

- ✓ Devamlı ışık verenler (continuous)
- ✓ Atımlı ışık verenler (pulse)
- ✓ Dalgalı akım olarak ışık verenler (Q-switching)

2.5.7.3.Enerjisine Göre Lazerler

- Yumuşak lazerler: Düşük enerji düzeyinde hücrel aktiviteyi uyarırlar ve uygulandıkları dokuda termal bir etki oluşturmazlar. Esas etkileri biyostimülasyonla doku rejenerasyonu, ağrıyı hafifletmek, inflamasyon ve ödemi azaltmaktır. Anestezi amacıyla kullanılan lazerler de bu gruba dahildir. En yaygın kullanılan tipleri ise HeNe

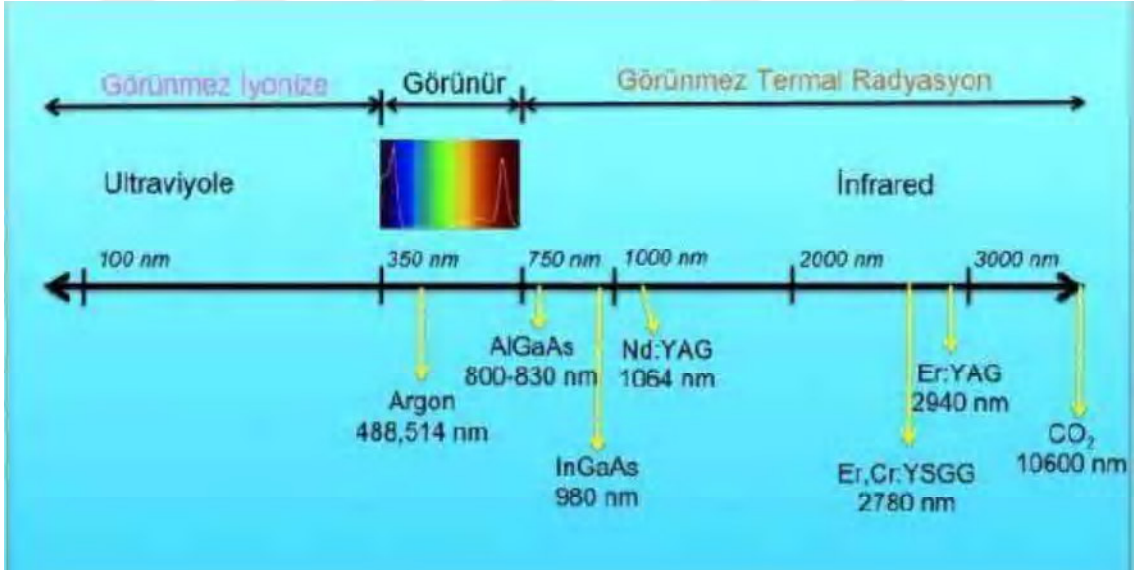
(Helyum-Neon), HeCd (Helyum-Kadmiyum), GaAs (Galyum-Arsenid), diyot lazer, GaAlAs (Galyum, Alüminyum, Arsenid) lazerlerdir.

○ Mid lazerler: Orta güçte, yarı iletken lazerlerdir. Aktif madde olarak GaAlAs (Galyum, Alüminyum, Arsenid) maddesini kullanırlar. Bazı sınıflamalara göre orta güçteki lazerler, yumuşak lazerler kategorisinde değerlendirilmektedir (198). Diyot lazerler olarak da tanımlanmaktadır.

○ Sert lazerler: Yüksek dalga boyunda ve enerji yoğunluğunda kesme, koagülasyon ve vaporezasyon amacıyla kullanılan lazerlerdir. Uygulamada sıklıkla tercih edilen tipleri ise Argon, Argon florid, CO₂ (Karbon Dioksit), Er:YAG (Erbiyum: Yitrium, Alüminyum, Garnet), Nd:YAG (Neodmiyum: Yitrium, Alüminyum, Garnet), Eksimer lazerlerdir.

2.5.7.4. Dalga Boyuna Göre Lazerler (Şekil 2.6)

- . Mor ötesi (ultraviyole-UV) spektrum (140-400 nm)
- . Görünür (visual-VIS) spektrum (400-700 nm)
- . Kıızıl ötesi (İnfrared: IR) spektrum (700 nm ve üstü)



Şekil 2.6. Elektromanyetik spektrumda bazı dental lazerlerin şematik gösterimi (181).

2.5.7.5. Uygulanış Şekline Göre Lazerler

- Temaslı (contact)
- Temassız (noncontact)

2.5.8.Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

2.5.8.1.Argon Lazer

Argon lazerler, 1970'lerden beri tıpta koagülasyon amacıyla kullanılmaktadır. 1990'ların başında hava soğutmalı tiplerinin piyasaya çıkmasıyla ağız içinde de kullanılabilir hale gelmiştir. Görünür spektrumda yer alırlar.

Diş hekimliğinde ilk kullanılan lazerlerden biridir ve iki dalga boyu kullanılmaktadır (488 nm ve 514 nm). Her ikisinin de sert dokularda emilimi zayıftır. Vücutta daha çok hemoglobin, hemosiderin ve melanin içeren dokular tarafından absorbe edildiğinden, kanama beklenen işlemlerde tercih edilirler (199). 488 nm dalga boyundaki ışık mavi renkte iken 514 nm dalga boyundaki ışık yeşil-mavi renktedir. Diş hekimliğinde kompozit rezin materyallerin polimerizasyonunda, bazı beyazlatıcı ajanların ve ölçü maddelerinin aktivasyonunda, yumuşak doku uygulamalarında (gingivoplasti, gingivektomi, frenektomi, aftöz ülser tedavileri, pigmente dokuların uzaklaştırılması), çürük teşhisi, çürüğe karşı direncin artırılması, dentin hassasiyeti tedavisinde kullanılmaktadır (200).

Günümüzde ise diyet lazerler ve led cihazları, teknolojik gelişmeler sayesinde argon lazerlerin yerini almışlardır.

2.5.8.2.Diyot Lazer

Aktif ortamı alüminyum veya indiyumdan oluşan galyum ve arsenikle kombinasyonları bulunan farklı dalga boyuna sahip iki tipi vardır. Aktif ortamı alüminyum olanların dalga boyu 800 nm, indiyum olanların ise 980 nm'dir (201). Bu dalga boyları dental kullanım için uygundur.

Her iki dalga boyuna sahip diyet lazerler pigmente dokularda yüksek oranda emilerek derin penetrasyon gösterirler. Ama hemostazda argon lazer kadar etkili değildirler. Diyet lazerler diş sert dokuları tarafından iyi emilmediği için yumuşak dokuya yönelik cerrahi işlemlerde güvenle dişe yakın kullanılabilir (199). Aynı konuma uzun süre tutulursa hızlı ısı artışı olabileceğinden devamlı salınım modu dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (202).

Diyot lazerin en büyük avantajı cihazının küçük, taşınabilir ve çok kısa bir sürede kurulabilir olmasıdır (203). Düşük doz lazer uygulamalarında en sık kullanılan lazer türleridir. Cerrahi amaçla kullanılacaksa temas halinde, DDLU için kullanılacaksa

temassız olarak uygulanırlar (181).

2.5.8.3.Neodmiyum: Yitrium-Alüminyum-Garnet (Nd:YAG) Lazer

İlk üretilen ve diş hekimliği pratiğinde ilk kullanılan lazerlerdir. Aktif parça YAG (Yitrium-Alüminyum-Garnet) ana kristali içine neodmiyum (Nd+3) iyonlarının eklenmesiyle oluşturulmuştur. Diş hekimliğinde 1064 nm dalga boyundaki tipi kullanılmaktadır.

Nd:YAG lazer özellikle yumuşak dokuların kesilmesi ve koagülasyon gibi işlemlerinde tercih edilir. Argon lazere göre melanin içeren dokularda daha fazla, hemoglobin içeren dokularda daha az absorbe edilir ve sudan % 90'a yakın bir miktarda geçebilir (204).

Diş hekimliği cerrahisinde kullanılan lazerler içinde en fazla penetrasyon derinliğine sahip olan lazer olduğu için uygulanan yüzey altında kalan dokular da lazer enerjisine maruz kalırlar ve çevre dokuda istenmeyen zararlarının doğmasına neden olur. Işık kron ya da köke yönlendirilirse pulpa etkilenebilir. Bu etki, pulpal fonksiyonların azalması yani pulpal hassasiyetin azalması gibi hasta ve hekim tarafından tercih edilen bir durumdur, ama bu durumun sonunda endodontik tedavi gereksiniminin de olma ihtimali vardır.

Nd:YAG lazerler dişeti ile ilgili işlemler, ağız ülserlerinin tedavisi, frenektomi, yumuşak doku cerrahisi, periodontal tedavi, çürük direncinin artırılması, aşırı dentin duyarlılığının giderilmesi, mine veya dentinin pürüzlendirilmesi, kavite ve kök kanal sterilizasyonu, pulpa kaplamasında ve işlem sonrası ağrının azaltılmasında kullanılırlar (181, 205).

2.5.8.4.Holmiyum: Yitrium-Alüminyum-Garnet (Ho:YAG) Lazer

Kristal yapıda, 2100 nm dalga boyuna sahip lazerlerdir. Diş hekimliğinde sadece in vitro olarak denenmiştir. Nd:YAG ve CO2 lazerlerin bir karışımı gibi düşünülebilir. CO2 lazerler gibi yumuşak dokuları kolaylıkla kaldırırlar fakat CO2 lazerler daha hızlıdır. Hemostaz özellikleri Nd:YAG lazerlerden daha düşük CO2 lazerlerden daha yüksektir. Ho:YAG lazerler hızlı etki gösterirler ve tüm dokularda etkilidir. Etkileri yüzeysel olduğu için anesteziye gerek duyulmaz. Bakterisidal özelliği vardır fakat yüzeylerine zarar vereceği için implantların dekontaminasyonunda kullanılmamalıdır. Yumuşak doku insizyonu ve aşındırması, periodontal tedaviler, aşırı dentin

duyarlılığının giderilmesi, kavite sterilizasyonu ve özellikle de artroskopik cerrahi ve TME cerrahisinde kullanılırlar (206, 207).

2.5.8.5.Erbiyum Lazerler

Kızılötesi, görünmez, iyonize olmayan spektrumda yer alırlar. 2780 nm dalga boyuna sahip Erbiyum, Kromyum: Yitriyum Skandiyum Galyum Garnet (ER,CR:YSGG) lazerler ve 2940 nm dalga boyuna sahip Erbiyum: Yitriyum Alüminyum Garnet (Er:YAG) lazerleri içermektedir (208). Bu lazerler fiber optik yolla serbest atımlı modda çalışırlar. Fiberler hava soğutmalı olup çapları diğer lazerlerden daha geniştir (276).

Erbiyum lazerler hem suda hem de hidroksiapatitte iyi emilirler. Bu lazerler çürüğün temizlenmesi için su spreyi kullanıldığında uygundur. Diş çürüğündeki su miktarı sağlam diş dokusuna göre daha fazla olduğu için, lazer ışığı özellikle çürük ile etkileşime girer. Sağlıklı mine yüzeyinde ise lazer enerjisiyle restoratif materyalin daha iyi yapışması sağlanır (209).

Erbiyum lazerler mine ve dentinde preparasyon sonrasında temiz ve düzgün kenarlar oluşturur, kök kanallarında kullanıldığında antiseptik etkilidir, titreşimsiz ve sessiz olduğu için huzursuzluk ve ağrıya neden olmaz. İşlem sırasında da çoğunlukla anesteziye ihtiyaç duyulmaz. Metal ve porselen restorasyonların etrafındaki çürükler, bu lazerle restorasyonlara zarar vermeden temizlenebilir. Kompozit dolguları sökmek için kullanılabilirler. Ayrıca sert ve yumuşak doku cerrahisi, periodontal tedavi, çürüğe direncin artırılması, dentin aşırı duyarlılığının giderilmesi, kök kanalının şekillendirilmesi ve pulpa kaplamasında da kullanılmaktadırlar (192).

2.5.8.6.Karbondioksit (CO₂) Lazer

Aktif maddesi CO₂ gazı içeren, dalga boyu 10600 nm olan yumuşak doku lazerleridir. Elektromanyetik spektrumun kızılötesi görünmez kısmında yer almaktadır. Sürekli veya atımlı modda çalışabilir (208, 210).

Su tarafından iyi emilirler. Yumuşak dokuyu kolaylıkla keserler, mükemmel bir hemostaz sağlayarak işlem sırasında açık bir görüş oluşturur. Bu lazerle insizyon yapıldığında, buharlaşan dokuyu oldukça sık bir koagülasyon nekroz alanı çevreler. Dokudaki penetrasyonu yüzeyseldir, dokunun alt katmanlarında hasar oluşturmaz (211). Bu sayede aftöz ülserler, herpetik lezyonlar ve liken planus gibi yüzeysel mukozal

lezyonlarında çalışma kolaylığı sağlamaktadır. Ayrıca fibröz dokuların vaporezasyonunda faydalıdır.

Hidroksiapatit tarafından emilimi erbiyumdan 1000 kat daha fazla olup dental lazerler içinde hidroksiapatitte en fazla emilim gösteren lazerdir (211). Bu yüzden yumuşak doku cerrahi bölgesine komşu diş yapısı dikkatli korunmalıdır.

2.5.9.Düşük Doz Lazer Tedavisi (DDLDT)

Lazer uygulaması uygulanan enerjinin yoğunluğu ve uygulanma süresine bağlı olarak dokular üzerinde çok çeşitli etkiler oluşturur. Lazer uygulamalarının dokularda 1°C'den daha az lokal sıcaklık artışı ile ortaya çıkan etkileri biyostimülan etkiler olarak adlandırılır. Lazer ışığının biyostimülan etkilerini kullanan tedaviler düşük doz lazer tedavileridir (169).

Düşük doz lazer tedavisi (DDLDT) aynı zamanda “yumuşak lazer tedavisi” olarak da bilinir. Belirli dalga boylarındaki spesifik düşük dozların bazı hücrel bileşenleri veya fonksiyonları açabileceği veya kapatabileceği görüşüne dayanmaktadır. DDLDT iyileşmeyi artırır, ağrıyı, şişmeyi ve oral enfeksiyonları kontrol etmeyi sağlar. Farklı dalga boyuna ve farklı çıkış gücüne sahip ünitlerle DDLDT yapılabilmektedir. Cerrahi lazerler de defokuslanarak düşük doz lazer gibi kullanılabilir (212). En sık kullanılan lazerler, güç çıkışları 1W'ın çok altında olan helyum neon (633 nm) ve diyottur (820 veya 904 nm). Dental düşük doz lazerler, elektrikli diş fırçası boyutlarında ve kompozit polimerizasyon cihazının probuna benzer şekilde doku ile temas halinde olacak şekilde tasarlanmışlardır.

DDLDT için kullanılan dalga boyları suda zayıf emilim gösterir ve böylece yumuşak ve sert dokulara 3-15 mm arasında nüfuz eder.

Lazer enerjisi dokuda hem mikrodamarlar hem de eritrositler tarafından çoklu saçılmaya uğrar. Dokudaki mikrodamarların dağılımı, lazer enerjisinin son dağılım modelini etkiler (213).

2.5.9.1.Tarihi ve Gelişimi

1903'te Finsen'in fototerapiyle lupus vulgarisi tedavi ederek Nobel Ödülü kazanmıştır.

1960 yılında biyostimülan etkisi üzerinde çalışılan ilk lazer olan Ruby lazer atımlı modda ve 694 nm dalga boyundadır (214). Daha sonrasında 632,8 nm dalga boyunda ve

1-5 mW çıkış gücünde olan HeNe lazer çıkmıştır. 1971’de Mester fareler üzerinde yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre, düşük enerji seviyeli Ruby ve HeNe lazerlerin karsinojenik etkilerinin olmadığını bildirmiştir.

1980’lerde geliştirilen diyod lazerler nispeten daha ucuzdur ve en popüler olanlarıdır. İlk geliştirilen diyod lazer olan GaAs (Galyum-Arsenid; 904 nm) diyod lazer tipik olarak 1-4 mW’tır. Daha sonraları geliştirilen GaAlAs (Galyum-Alüminyum-Arsenid; 780-980 nm) diyod lazerlerin çıkış gücü başta 10-30 mW iken 1990’ların sonlarına doğru 500 mW’a yükseltilmiştir (175).

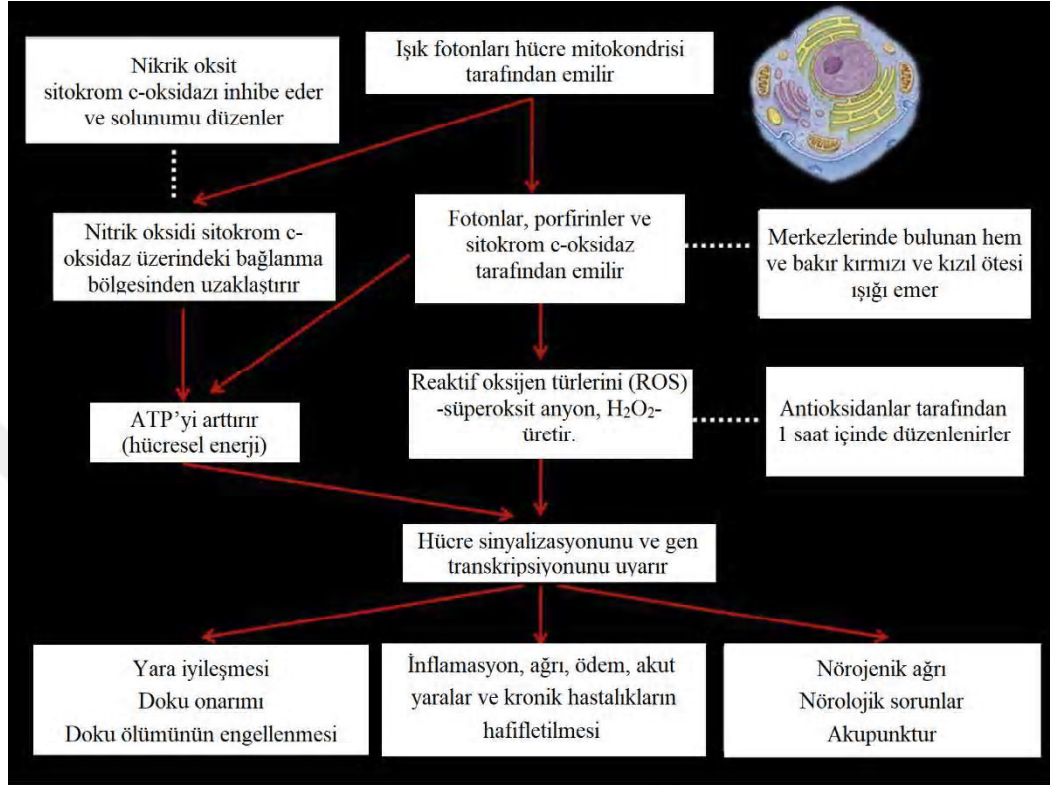
Mester 1985’te geleneksel tedavilerle başarı sağlanamayan 875 hastada açık yaralara lazer uygulamış ve %85 oranında başarı elde ettiğini bildirmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre Arndt-Schultz Kanunları adı verilen bir terapötik pencere varlığından bahsedilmiştir. Buna göre çok düşük dozların bir etkisinin olmadığı, belirli bir tedavi edici doz aralığının bulunduğu ve daha yüksek dozlarda ise inhibe edici bir etki görüldüğü bildirilmiştir (175).

1990’ların ortalarına doğru 25-50 mW çıkış gücüne sahip InGaAlP (İndiyum-Galyum-Alüminyum-Fasfid; 630-700 nm) diyod lazerler geliştirilmiş ve yara iyileşmesinde HeNe lazerlere bir alternatif olarak tanıtılmıştır (175).

2.5.9.2.Mekanizması

Terapötik lazerlerin etkilerinin ve mekanizmalarının açıklanmasında en fazla kabul gören teori fotokimyasal teoridir. Bu teoriye göre lazer ışığı, dokularda özellikle mitokondri zarının içindeki elektron taşıma zincirine ait fotoreseptörler tarafından emilirler. Solunum zinciri bileşenleri tarafından ışığın emilmesi, solunum zincirinin kısa süreli aktivasyonuna ve NADH havuzunun oksidasyonuna neden olur. Oksidatif fosforilasyonun uyarılması, hücrenin hem mitokondri hem de sitoplazmasının redoks durumunda değişikliklere yol açar. En önemli etki muhtemelen adozin trifosfattaki (ATP) artışıdır. “Mitokondride üretilen hücre yakıtı” olan ATP, Krebs döngüsünün son ürünüdür ve burada foton alıcı enzim olan sitokrom c oksidaz, nitrik oksit (NO) ile inhibe edilir. Lazer ışığı, NO ile sitokrom c oksidaz arasındaki bağı ayrıştırarak ATP üretiminin devam etmesine izin verir (215). Elektron taşıma zinciri, artan ATP yoluyla hücreye enerji sağlamanın yanı sıra, mitokondriyal zarın elektriksel potansiyelinin artmasını, sitoplazmanın alkalizasyonunu ve nükleik asit sentezinin aktivasyonunu sağlar. Bu temel mekanizma, vücut fonksiyonlarının optimizasyonunu sağlayan bir hücre

sinyalleşme kaskadını başlatır (216) (Şekil 2.7). Stimülasyonun fotobiyolojik etkileri, dalga boyuna ve ışığın yoğunluğuna bağlıdır.



Şekil 2.7. Fotobiyomodülasyonun (FBM) temel mekanizmasının özeti (217).

2.5.9.3. Biyolojik Etkileri

DDL'T'nin biyolojik etkileri şunlardır (175, 218):

1. Beta-endorfinlerin sentezlenmesini ve salınımını uyarır.
2. Kortizol üretiminin artmasını sağlar (kortizol, kortizonun ön molekülüdür ve vücudun travma, hastalık gibi nedenlerle oluşan streslerle mücadele etmesinde etkilidir).
3. ATP üretimi artar.
4. DNA fonksiyonları ve buna bağlı olarak da protein sentezi artar.
5. Serotonin ve asetilkolin artışı ile nörotransmisyon kolaylaşır.
6. Hücre çoğalması ve mitokondriyel aktivite uyarılır.
7. Makrofaj, fibroblast ve diğer hücrelerin modülasyonu gerçekleşir.
8. Na, Cl, K iyonları ile hücre zar potansiyelini düzenlenir.
9. Hücresel iletişimi hızlandıran sitokinler ve diğer kimyasallar salınır.

10. Arteriyel mikrosirkülasyon artar.
11. Venöz ve lenfatik akıştaki artış ile ödem azalır.
12. Fagositöze katılan lökositlerin artışı ile inflamasyon azalır.
13. Hücre bölünmesi, epitel gelişimi ve kollajen formasyonu daha hızlı gerçekleşir.
14. Minimal skar ve azalmış keloid formasyonu görülür.

Yara iyileşmesi; DDLT'nin en popüler faydalarından biridir. DDLT ile fibroblastlar uyarılır, hücre çoğalması ve farklılaşması artar. İyileşme sürecindeki yara esnekliği, kollajen sentezi ve germe dayanıklılığının artmasıyla da yara iyileşmesi hızlanır.

Mester ve ark. yaptıkları elektron mikroskobu incelemesine göre, lazerle uyarılmış fibroblastlarda, tedavi edilmeyen alanlarda rastlamadıkları kollajen fibril birikimi ve intrasitoplazmik olarak elektrondan yoğun veziküllerin olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, 3H-timidin eklenmesiyle yapılan ölçümler, ışınlamanın ardından hücre çoğalmasının hızlanmış ve prostaglandin seviyelerinin artmış olduğunu göstermiştir. Başlangıç tedavisinde mikrodolaşımın artmasıyla yara bölgesinin etrafındaki kızarıklığın da arttığı görülebilir. Hasta, hızlandırılmış yara iyileşmesinin kanıtı olduğu düşünülen geçici karıncalanma hissedebilir (181).

Laçjakova ve ark. sıçanlarda yara üzerine lazer uygulaması sonrası, kontrol grubuna kıyasla, yeni kollajen fibrili oluşumu, fibroblast proliferasyonunda ve yeni damar şekillenmesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir (219).

Üşümez ve ark. sıçanlarda farklı dalga boyundaki lazerleri (660 nm, 810 nm, 980 nm, 1064 nm ve 8 j/cm² enerji yoğunluğu) yara üzerine uygulamışlar ve kontrol grubuyla kıyaslamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre DDLT ile büyüme faktörü (Platelet derived growth factor – PDGF ve bFGF) ekspresyonunu arttırabileceği bildirilmiştir (220).

Anjiogenesis modifikasyonu; Cury ve ark. yaptıkları çalışmada sıçanlara 8 seans DDLT (660 nm ve 780 nm dalga boyu, enerji yoğunluğu 30 j/cm² ve 40 j/cm²) uygulamışlar ve flebin canlılığını değerlendirmişlerdir. Dokularda oluşan yeni damar sayısındaki artış sayesinde DDLT'nin cilt fleplerinde iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir (221).

Analjezik ve antiinflamatuvar etki; DDLT'nin en yaygın kullanım amaçlarından biridir ve birçok mekanizma ile açıklanmaktadır.

DDLT'nin, merkezi düzeyde serotonin ve asetilkolin, periferik düzeyde histamin ve prostaglandin dahil olmak üzere bir dizi nörokimyasalın sentezi, salınımı ve metabolizması üzerinde önemli nörofarmakolojik etkileri olabileceğini gösteren kanıtlar vardır (222). Ağrı üzerindeki etkisi ayrıca artmış endorfin sentezi, azalmış c-lif aktivitesi ve bradikinin sonucunda ağrı eşiğinin değiştirilmesiyle açıklanmıştır (223, 224).

DDLT, duysal sinir uçlarında ağrı algılanması ile kas arteriyollerindeki spazmı azaltarak reaktif vazodilatasyon oluşturur. Endotelyumdaki düz kaslarda gevşeme ve rahatlama sonucunda hedef dokuya daha fazla oksijen ve immün hücre taşınabilir (225). Analjezik etkiden, belirgin plasebo potansiyeli ve subjektif bulgulardan kaynaklanan çelişkili sonuçlar nedeniyle şüphe duyulmaktadır.

Antiinflamatuvar etki ise kan kortizol seviyesinin, lokal kan akımının ve antikor üretiminin artması sonucu gerçekleşir.

Kemik iyileşmesi; Lazerin hem lokal hem de sistemik etki gösterdiği düşünülmektedir. Kızılötesi lazerler görünür aralıktaki lazerlerden daha derine ulaşabilirler fakat tedavi için her zaman ışığın hedef hücrelere ulaşmasına gerek yoktur. CO₂ lazer defokus modda kullanıldığında biyostimülatör olarak ve daha derin dokular için kullanılabilir (226). Aslında bu dalga boyundaki ışık deride 1 mm'den daha az ilerleyebilir. Daha derin dokularda ise kan metabolitleri aracılığıyla etki gösterdiği düşünülmektedir (227).

DDLT'nin kemik iyileşmesi üzerindeki pozitif etkisini Riberiro ve ark. lazer uygulanan bölgedeki siklooksijenaz 2 (COX-2) ekspresyonundaki artışla (228); Nissan ve ark. ise kalsiyum transportundaki artışla (229) ilişkilendirmişlerdir.

2.5.9.4. Doz Hesaplaması ve Uygulama Sıklığı

Fotobiyomodülasyonda en önemli aşama, optimum dozun belirlenmesidir. Dokuya uygulanacak doz, santimetrekare başına joule cinsinden ölçülen, akıcılık veya enerji yoğunluğu ile ifade edilir (J / cm²).

Üretilen toplam enerji, lazerin çıkış gücü (miliwatt = mW) ile uygulama süresinin (saniye = sn) çarpılmasıyla belirlenir; örneğin, 50 mW x 40 sn = 2000 milijoule (mJ) veya 2 joule (J).

Doz hesaplanırken dikkat edilmesi gereken başka bir faktör ise ışınlanan alanın büyüklüğüdür. 2 cm²'lik bir alanın, enerji yoğunluğu ya da başka bir deyişle yüzeysel doku dozu 2 J/cm² olan lazer ile ışınlanması için hesaplama enerji yoğunluğunun alana bölünmesiyle yapılır $2/2 = 1$ J enerjidir. Işınlanan alanın 0,5 cm² olduğunu varsayalım. Spot büyüklüğü (ışınlanmış alanın büyüklüğü) ve enerji yoğunluğu arasında ters bir ilişki vardır. Işınlanan alanın boyutunu küçültmek enerji yoğunluğunu artırır: $2 \text{ J} / 0.5 \text{ cm}^2 = 4$. Böylece doz 4 J / cm² olur, çünkü enerji daha küçük bir alana yayılarak yerel yoğunluğu artırır.

Doz büyük ölçüde spot büyüklüğüne bağlı olduğundan, ince bir ışık probu kullanıldığında daha yüksek dozlar oluşacaktır. Bu prob/spot büyüklüğü ile doz arasındaki ilişki, dokuya uygulanan enerji miktarının yüksek olduğu anlamına gelmez; sadece ince probdan yayılan ışık enerjisinin yoğunluğunun yüksek olduğunu gösterir.

Hedef dokudaki dozun belirlenmesi için ise daha karmaşık bir hesaplama yapmak gerekmektedir. Hedef, yüzeyin 1 cm altındaysa, hedefe ulaşmadan önce yansıma, saçılma ve enerjinin emilimi meydana gelebilir. Bu nedenle, hedef alanın derinliğini ve ışık ile hedef doku arasındaki doku tipini göz önünde bulundurmak gerekir. Kandaki hemoglobin gibi pigmentli kromoforlar, DDLT için uygulanan dalga boylarındaki lazerleri yüksek miktarlarda emerler; bu nedenle yüksek damarlanma gösteren dokularda bu dalga boyları iyi emilirken daha az damarlanma gösteren dokularda ise daha zayıf bir emilim olacaktır.

Mukoza, bu düşük seviyeli dalga boylarına karşı geçirgendir; kemik de mukoza kadar olmasa da oldukça geçirgendir. Bunların aksine kas dokusu ise zengin kan desteği olduğu için geçirgen değildir.

Hedef dokuda dikkate alınması gereken bir diğer kromofor olan melanin, bu dalga boylarını güçlü bir şekilde emer. Uygulanan ışık enerjisinin derin dokulara ulaşmadan yüzeysel olarak daha fazla emilimine bağlı olarak da lokal ısı artışı ve hatta ağrı görülebilir (217).

Temaslı mod açık yaralar dışında tüm uygulamalarda önerilmektedir. Açık yaralarda ise lazer ile hedef doku arasındaki mesafe 2-4 mm olmalıdır. Dental yapılarda temaslı modda çalışılacaksa prob ve yüzey arasında enerji kaybını önlemek için jel veya sıvı kullanılabilir (175).

Akut durumlarda tek bir DDLU yeterli olmaktadır. Geriye kalan neredeyse tüm koşullarda optimum sonuç alabilmek için tekrarlanan ışınlama gerekmektedir. Diş tedavileri sıklıkla akut yaralanmalar yaratır, bu nedenle tekrarlanan ışınlama gerekli değildir. Örneğin, diş çekiminin yapıldığı seansta düşük doz lazer uygulanması ağrı ve iltihabı azaltmak için genellikle yeterli olmaktadır. Yüz ağrısı veya ortodontik rahatsızlık gibi tedaviler ise daha uzun süre ve daha fazla seans gerektirmektedir. Bazı durumlarda diş hekiminin talimatlarına uygun olacak şekilde hastalar, günlük dozlar uygulayarak tedaviyi optimize etmek amacıyla bir süre boyunca düşük güçte basit bir lazer veya LED cihaz (hatta geleneksel 5 mW lazer pointer) ödünç alabilir, kiralayabilir veya satın alabilir (217).

Bensadoun ve Nair'in yaptıkları meta-analize göre lazerin 630nm-670 nm ve 780nm-830 nm aralığındaki dalga boyunda, güç çıkışının 10-100 mW arasında ve enerji yoğunluğunun da proflaksi için 2-3 j/cm², terapötik etki içinse maksimum 4 j/cm² olacak şekilde kullanımını önermişlerdir. Sonuç elde edilene kadar tedavinin her gün veya bir gün arayla tekrarlanması gerektiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu meta-analizde incelenen 33 çalışmanın hiçbirinde DDLT'nin herhangi bir yan etkisinin görülmediğini rapor etmişlerdir (230).

2.5.9.5. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Terapötik pencereye yakın lazer enerjisi dozları olumsuz etkilere neden olmaz. Fotobiyomodülasyonun en kötü sonucu hiçbir şeyin olmamasıdır. Fotobiyomodülasyon için mutlak kontrendikasyonların yanında dikkatli kullanılması gereken bazı durumlar vardır.

Bilinen malignitelerin varlığı bir kontrendikasyondur, çünkü fotobiyomodülasyon hücre büyümesini uyarır (bu konu büyük ölçüde yasal hususlara dayanmaktadır). Diş hekimleri sadece ağız ve baş bölgesinde çalışmasına rağmen literatürde hamilelik bir kontrendikasyon olarak bildirilmiştir (231). Ayrıca, bazen kontrendikasyon olarak listelenmesine rağmen, kalp pilleri aslında elektrikseldir ve ışıktan etkilenmez.

Özellikle diş hekimliği ile ilgili bir kontrendikasyon, diş tedavisi alanında bulunan tiroid bezinin üzerine ışınlamadır. Diş hekimleri genellikle olası tiroid koşulları hakkında bilgi sahibi değildir; bu nedenle, bu alan üzerinde doğrudan ışınlama yapmaktan kaçınılmalıdır. Çünkü düşük dozlarda uygulandığında hipertiroidiyi veya yüksek dozlarda uygulandığında hipotiroidiyi uyarabilir. Bununla birlikte, tiroid hastalıkları için fotobiyomodülasyon çalışılmıştır (232).

2.5.9.6. Diş Hekimliğinde Düşük Doz Lazer Uygulamaları (DDLU)

DDLTL'nin kullanımıyla ilgili olarak diş hekimliği literatüründe otuzdan fazla durum tanımlanmış olup en önemlileri kısaca burada açıklanmıştır. Daha fazla araştırma yapıldıkça, hakemli literatüre dayalı kullanım endikasyonlarının sayısı şüphesiz artacaktır.

1. Anestezi: İğnenin hafif bir anestezik etkisi oluşmadan önce ağrı hissini azaltmak amacıyla, sert damak dışında, mukozaya DDLTL uygulanabilir (233). Ayrıca iğnenin bir damar veya sinirde travma oluşturması durumunda da iyileşmeyi artırır. DDLTL lokal mikro sirkülasyonu arttırdığından (234) dental tedavi tamamlandıktan sonra bölgeye uygulanırsa uyuşukluğun etkisi azaltılabilir. Her iki durumda da 4 - 6 J arasında enerji gerekir.

2. Aftöz ülserler: Aftöz ülserlerin iyileşme süresi, lezyon üzerine 4 - 6 J ve etkilenen taraftaki submandibuler lenf nodlarına 4 J DDLTL uygulanarak kısaltılabilir ve anında ağrı azaltılabilir (235). Aftöz ülser gelişimine yatkın hastalar, bu lezyonları tetikleyebilecek sodyum lauril sülfat içeren diş macunlarından kaçınılmalıdır.

3. Ödem: Lenfatik sistem inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynar ve ilgili lenf nodları üzerine uygulanan DDLTL ödemi azaltır. Işınlama, ilgili zincirin en distaldeki lenf nodları üzerinden başlamalı ve düğüm başına 4 J kullanarak şişliğin odağına doğru ilerlemelidir. Lenf damarlarının geçirgenliği azalacak ve lümen büyüklüğü artacaktır, tekrarlanan ışınlama ile yardımcı damarların büyümesi uyarılacaktır (236, 237). Lenfatik sistem ayrıca enfeksiyonla savaşmak için lenfositleri ve doğal öldürücü hücreleri de getirir. Meneguzzo ve ark. 810 nm lazer ile sıçanlarda yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre, ışınlamanın direkt ayak üzerine ya da inguinal lenf nodları üzerine uygulanmış olması fark etmeksizin sıçan ayağı üzerindeki ödemi azalttığını bildirmişlerdir (238).

4. Endodonti: DDLT'nin bakterisit etkisi yoktur ve enfekte olmuş kök kanallarındaki bakterileri azaltmak için cerrahi lazerler tercih edilirler. Bazı terapötik lazer üreticileri, kök kanallarına ulaşabilecek problemler sunmaktadır. Bununla birlikte kızılötesi ışık tüm apekslere erişebilirken görünür kırmızı ışık, antiinflamatuvar ve ağrı azaltıcı bir etki oluşturmak için mukoza yoluyla daha yüzeysel apekslere ulaşabilir.

Aşırı kanal preparasyonu ve aşırı dolum sonrası lazer uygulaması, endodontide DDLT endikasyonlarına güzel bir örnektir. DDLT kemik oluşumunu uyarabildiğinden, işlem sonrası uygulanırsa apikal kemik tamamlanmış endodontik tedaviden sonra muhtemelen daha hızlı iyileşecektir. İhtiyaç duyulan enerji, apeks noktasının derinliğine göre apeks başına 4 - 8 J arasında değişir. Aynı nedenden dolayı, apikal cerrahide intraoperatif ve postoperatif DDLT'nin yüksek bir potansiyeli vardır (239), fakat sağlam bilimsel kanıtlar hala eksiktir. Bununla birlikte, suture hattı üzerine yapılan ışınlama, fibroblast proliferasyonunu uyaracak ve gerilme dayanıklılığını artıracaktır (240).

Akut pulpitis olan hastalarda, etkilenen diş veya kökü tespit etmek zor olduğunda, lazer ilgili alandaki apekslerin üzerine uygulanabilir. Etkilenen diş kökü, muhtemelen pulpa odasındaki mikro dolaşım basıncı ve lenfatik akıştaki artış nedeniyle lazer ışığı ile reaksiyona girecektir. DDLT ayrıca indirekt pulpa kaplamasında (241) ve pulpotomide yardımcı bir tedavi olarak kullanılabilir. Her iki durumda da, pulpa düşük yoğunlukta (4 J) ışınlanır (ekspoze olmuş pulpa koterize edilir ve herhangi bir örtücü madde, sement veya ilaç yerleştirilmeden önce uygulanır) . Işınlama iltihabı azaltır, odontoblastik bütünlüğü korur ve hücrel proliferasyonu uyarır.

5. Diş çekimi: Travmatik olmayan yaklaşımlar ve işlem sonrasında doğru bakım, diş çekimi sonrası tatminkar bir iyileşmenin anahtarıdır. Yine de bazen komplikasyon kaçınılmazdır. Diş çekimi sonrası DDLU, inflamasyonu ve ağrıyı azaltacak, yara çevresindeki fibroblastları ve soketteki osteoblastları uyaracaktır (242). Doğrudan sokete uygulanan yüksek dozlarda lazer enerjisi çekim sonrası ağrı ve inflamasyonu azaltacaktır.

Diş çekimi sonrası başarısızlık durumunda (dry socket), hasta rahatsızlığını azaltmak için geleneksel yöntemler çok yüksek dozlarda DDLT ile birlikte kullanılır. Işık enerjisi, hasta ağrı seviyesinde bir azalma görene kadar uygulanır ve sonra bir pansuman yapılır. Sonraki randevularda ise fibroblast büyümesini uyararak için daha düşük dozlar verilir, böylece epitel maruz kalan kemiği kaplayabilir.

6. Herpes Simpleks Virüs (HSV): Herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1) kabarıklığı olan hastalar diş hekimini ziyaret etmek konusunda isteksiz olabilir. Bununla birlikte, fotobiyomodülasyon bu enfeksiyonun tedavisinde en etkili yöntemdir (243). Özellikle, ilk prodromal aşamada (hasta ilk karıncalanma hissettiğinde) tedavi edilirse, iyileşme sadece birkaç gün sürer veya belirtiler saatler içinde kaybolabilir. Daha da önemlisi, tekrarlayan HSV-1 atakları olan hastalarda, fotobiyomodülasyon tedavisinden sonra hastalığın tekrarlama süresi uzamaktadır (244).

7. İmplantlar: İmplant yerleştirildikten sonra tek bir yüksek dozda ışınlama ameliyat sonrası ağrı, iltihap ve ödemi azaltır. Daha düşük bir dozda tekrarlanan seanslar da osteoblastları uyarak osseointegrasyon sağlar. Ayrıca DDLT periimplantit kontrolünde yararlı bir ek tedavidir. Lazer uygulaması ameliyattan hemen sonra ve daha sonra 2 hafta boyunca haftada iki veya üç kez uygulanırsa en belirgin etki elde edilir.

Lopes ve ark. 830 nm dalga boyunun titanyum implantların daha erken yüklenmesine izin verebileceğini ileri sürmüştür (245). Kim ve ark. fotobiyomodülasyonun osteoprotegerin (OPG), nükleer faktör kappa B'nin reseptör aktivatörü (RANK) ve RANK ligandının (RANKL) ekspresyonunu etkileyerek metabolik kemik aktivitesini arttırdığını bulmuştur (246). RANKL, kemik rezorpsiyonunda rol oynayan osteoklast hücrelerini aktive eden, yüzeye bağlı bir moleküldür.

8. İnflamasyon: DDLT, inflamatuvar süreci kısıltacaktır, fakat akut ağrıyı azaltmak için yüksek dozlar gerekmektedir. Bu yüzden ağrının azaltılması hastayı tatmin edebilir ancak iltihaplanma sürecini uzatabileceği unutulmamalıdır. İnflamasyonu azaltmak için kızılötesi lazer dozu $8 - 12 \text{ J / cm}^2$ 'dir.

Lim ve ark. 635 nm ışınlamanın ve mevcut COX inhibitörlerinin, COX ve PGE_2 salınımını inhibe ettiği sonucuna varmıştır. İndometazin ve ibuprofenin aksine, 635 nm ışınlama, reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerinde ve fosfolipaz A_2 'nin (sitololik: cPLA_2 ve salgılanan: sPLA_2) mRNA ekspresyonunda azalmaya yol açmaktadır (247).

Aimbire ve ark. akut inflamasyonda DDLT sonrası TNF- α seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir (248).

Steroidlerin DDLT'nin etkisini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (249). Dekametazon (DEX) ve DDLT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonucunda etkilerinin benzer olduğu bildirilmiştir (250). DDLT, nonsteroidal antiinflamatuvar

ilaçların (NSAID'ler) kısa ve uzun vadeli ciddi etkilerine benzer sonuçlar veren ancak benzer yan etkileri olmayan iyi bir alternatifi gibi görünmektedir (251). Abiko tarafından yapılan bir pilot çalışmada, DEX ve DDLT'nin her ikisi de antiinflamatuvar gen ekspresyonu üretmiştir. DEX ile DDLT'nden daha fazla gen eksprese edildiği, fakat DDLT ile eksprese edilenlerin hepsi faydalı iken, DEX tarafından eksprese edilenlerin istenen ve istenmeyen etkilerin karışımını kodladığı bildirilmiştir (252).

9. Mukozit: Mukozit, radyoterapi ve kemoterapi sonrası ciddi bir komplikasyondur ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Ağır vakalarda hasta yemek yiyemez. Günümüzde halen başarılı bir mukozit tedavisi için çok az ilaç seçeneği vardır. DDLT hücreleri koruyucu bir etkiye sahiptir (253); tedaviden önce ve sonra yaralar yok oluncaya kadar tedavi rejimi boyunca kullanılmalıdır. DDLT ağrıyı, ağız kuruluğunu ve beslenme sorunlarını azaltır, böylece hastanede geçirilen süre kısalmış olur. Kırmızı lazerle ışınlama, 4-6 J / cm²'de tavsiye edilir (254). Birçok inflamatuvar mukozal durum DDLT ile tedavi edilebilir.

10. Ağrı: DDLT'nin ağrının azaltılması üzerine olan etkileri, sinir iletim hızındaki düşme, A ve C liflerinin seçici inhibisyonu ve zararlı stimülasyonun baskılanması ile gerçekleşir.

Akut ağrıdaki ağrı azalmasının ilk aşaması, PGE₂ ve diğer inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde bir azalmadır. Periferik afferent terminallerin doğrudan inhibisyonu, periferik sensitizasyonu baskılar ve daha fazla nörokinin salınımını sınırlar.

11. Parestezi: Bazı çene-yüz müdahaleleri, özellikle alt alveoler sinirde, sinir hasarına neden olabilir. Takip eden parestezi kısa sürede veya aylar içerisinde kaybolabilir ya da bazen kalıcı olabilir. DDLT'nin parestezi oluşumunu önlediği ve uzun süredir devam eden paretezilerde semptomları azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, sinir hasarından şüphelenilen herhangi bir alanı, ameliyat sırasında ve takip sırasında bile ışınlamak tavsiye edilir.

Khullar ve arkadaşları, inferior alveoler sinirin paretezilerinin ortadan kaldırılabileceğini veya azaltılabileceğini göstermişlerdir. Motor ve duysal fonksiyonlar üzerindeki etkisi ise değişkendir (255). Ozen ve ark. alt çenede üçüncü molar çekiminden 1 yıl sonra hala paretezisi olan dört hastayı DDLT ile tedavi etmişler ve hepsinin de olumlu sonuçlandığını bildirmişlerdir (256).

12. Restoratif Tedavi: Özel pediatrik endikasyonlar diş sürmesine bağlı ağrı ve süt dişi çekiminden önce “uyuşturma” gerekliliğidir (257). Süt dişlerinin pulpaları büyük olduğundan lazer enerjisiyle kolayca ulaşılabilir. Açık çürük lezyonlarında, dişin etkilenen bölgesine 8 - 16 J lazer uygulanır. Açık lezyon yoksa, DDLT bukkal mine-
 sement birleşimine, apikal alana da ek bir 8 - 16 J ile birlikte uygulanır. Bu teknik, süt dişlerinde oldukça etkilidir. Başarının temel nedeni, miyelinsiz ve dolayısıyla ışıktan daha kolay etkilenen C liflerinin depolarizasyonudur. Sistemik endorfin salınımı ayrıca analjezi etkisini de büyütür.

13. Pulpanın Korunması: Diş preparasyonu, özellikle de genç bir diş ise, mükemmel soğutma özelliğine sahip modern yüksek hızlı cihazlarla bile, pulpa için oldukça travmatiktir. İdeal olarak, DDLT herhangi bir preparasyon sonrası kullanılmalıdır. Küçük ve görünüşte travmatik olmayan preparasyonlarda bile odontoblastlarda çok az hasar, hızlı kollajen ve sekonder dentin oluşumu gösterilmiştir (258). Preparasyon yapılan her dişe simantasyon öncesi uygulanan birkaç joule, postoperatif hassasiyeti ve ileride oluşabilecek endodontik tedavi ihtiyacını önleyebilir. Direkt ve indirekt pulpa kaplamaları için, geleneksel yöntemlerle birlikte, ilgili bölgeye 2 - 4 J ışınlama önerilir.

Godoy ve ark. ortodontik endikasyon nedeniyle çekilen premolarlarda dental pulpanın kırılabilirliğini göstermişlerdir. Bu dişlerde minimal sınıf I kavite preparasyonu yapılmış ve kompozitle doldurulmuştur. Birinci gruba doldurmadan önce 2 J / cm² 660 nm lazer uygulanmış; ikinci gruba hiç lazer uygulanmamış ve üçüncü grup hiç tedavi edilmemiştir. Histolojik sonuçlar, lazer ışınlamasının predentin bölgesinde kavite preparasyonu ile ilişkili diş yapılarının iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir (258).

14. Periodontoloji: Kronik periodontal inflamasyon, PGE₂ tarafından tetiklenen ve osteoklastlar tarafından yürütülen bir süreçle, periodontal ligamentin tahrip olmasına ve daha sonrasında alveoler kemik kaybına yol açar (259). DDLT ile kombine yürütülen konvansiyonel periodontal tedavi gören hastalarda daha tatmin edici bir prognoz olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. DDLT'nin diş taşı temizliği ve kök düzeltmesi (SRP) sonrasında uygulandığında dişeti iltihabı ve matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ekspresyonunda azalmanın yanı sıra histolojik preparatlarda da inflamatuvar hücreleri azalttığı bildirilmiştir (260).

DDLT'nin etkinliği, özellikle farklı protokollere, dalga boylarına ve kullanılan modlara bağlı olarak değişir. Ozawa ve ark. DDLT'nin, mekanik gerilme kuvvetine cevap olarak

insan PDL hücrelerinde indüklenen plazminojen aktivatöründeki (PA) artışı önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermiştir. PA, kollajen liflerinin parçalanmasından sorumlu olan enzim olan latent kollajenazı aktive edebilir (261). DDLT ayrıca PGE₂ sentezinin inhibe edilmesinde de etkilidir (262). İnsan dişeti fibroblast kültürlerinde, DDLT, COX-2 gen ekspresyonunun doz bağımlı bir şekilde azaltılması yoluyla LPS tarafından uyarılan PGE₂ üretimini önemli ölçüde inhibe etmiştir (263).

Nomura ve ark. lazer periodontal tedavinin (LPT), ışınlama süresine bağlı olarak insan dişeti fibroblastlarında LPS ile uyarılmış interlökin-1 beta (IL-1 β) üretimini önemli ölçüde inhibe ettiğini doğrulamıştır (264). İn vivo bir çalışmada, sondlama derinliği ve plak / dişeti indeksleri lazer tarafında plasebo tarafındakinden daha fazla azalmış olmasına rağmen periodontal ceplerde IL-1 β konsantrasyonunda değişiklikler gözlenmemiştir (265).

Safavi ve ark. LPT'nin IL-1 β , IFN- γ , trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) geninin ekspresyonu, transformasyon faktörü- β (TGF- β) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) üzerine olan etkisini değerlendirdikleri bir çalışmaya göre DDLT'nin IL-1 β ve IFN- γ üretimi üzerinde inhibe edici; PDGF ve TGF- β üretimi üzerinde uyarıcı bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir (266). Bu değişiklikler DDLT'nin antiinflamatuvar ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisinden sorumlu olabilir.

SRP sonrası DDLT postoperatif rahatsızlığı ve plak büyümesini azaltır (267). Nokta başına 2 - 3 J enerji uygulanması uygundur. Sadece SRP ile iyi bir sonuç elde etmek için üç veya dört seans gereklidir.

İdeal olarak, DDLT, cerrahi lazerin bakterisidal ve pıhtılaştırıcı etkisini terapötik lazerin uyarıcı etkisi ile birleştirmek için cerrahi lazer işlemlerinden sonra kullanılabilir. Terapötik lazerin bakterisit etkisi yoktur, ancak bağışıklık sistemini tetikler. Gelişmiş yara iyileşmesinin yanı sıra farklı kemik greft yöntemleri ile birlikte kullanıldığında hızlanmış kemik rejenerasyonu da beklenebilir (268). DDLT, diyabetik hastalar ve sigara içenler gibi yüksek riskli hastalarda özellikle yararlı olabilir (19, 269).

15. Kemik Rejenerasyonu: Kemik rejenerasyonu çeşitli cerrahi işlemlerde ve periodontal tedavilerde büyük önem taşımaktadır. DDLT suture atıldıktan sonra cerrahi alanda ve daha sonra iyileşme dönemi başlangıcında, proliferatif aktivite yüksek olduğunda, kullanılmalıdır. Belirgin bir etki için tekrarlanan ışınlama, 2 hafta boyunca

haftada iki veya üç kez gereklidir. Birçok çalışma, DDLT'nin osteositler ve kemik iliği hücreleri üzerindeki uyarıcı etkisini doğrulamıştır (270).

16. Dentin Aşırı Duyarlılığı: Dentin aşırı duyarlılığın tedavisinde Erbium, CO₂, Nd:YAG ve cerrahi diyet lazerleri sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmalar temel olarak dentinal tübüllerin tıkanmasına odaklanır, ancak lazerin ek biyostimülatör etkisini göz ardı ederler. DDLT, dentin tübüllerini değiştirmeden odontoblastik tabakada bir etki yaratacak, sekonder dentin oluşumunu uyaracak ve inflamasyonu azaltacaktır. Geleneksel hassasiyet giderici maddelerle birlikte DDLT değerli bir tedavi yöntemidir.

Wakabayashi ve Matsumoto, düşük dozda diyet lazer kullanımının 66 olgunun 61'inde etkili olduğunu göstermişlerdir (271). Groth, DDLT'nin 72 saat aralıklarla üç seanstan oluşan bir ışınlama protokolüyle daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir (215). Ladalardo ve ark. farklı dalga boylarının ağrı azaltma üzerindeki etkisini incelemişler ve 660 nm kırmızı diyet lazerin 830 nm kızılötesi diyet lazerden daha etkili olduğunu bulmuşlardır (272). Marsílio ve ark. kırmızı spektrumdaki dalga boylarının düşük dozda kullanımıyla pozitif klinik sonuçlar elde etmişler, 3 ve 5 J / cm² dozlar için ağrı azaltma oranları sırasıyla % 86,53 ve % 88,88 olduğunu rapor etmişlerdir (273). Corona ve ark. bu aynı dalga boyunu, dentin aşırı duyarlılığın tedavisinde sıklıkla kullanılan florit verniği ile karşılaştırmış ve DDLT ile daha iyi sonuçlar elde etmiştir (274). Pulpa odası ne kadar sklerotik olursa, gereken enerji de o kadar yüksek olur; 4 J - 10 J arasında enerjiler kullanılır.

Cerrahi lazerlerde olduğu gibi diş hassasiyetinin ne zaman azalacağı veya ortadan kalkacağı hasta geri bildirim ile belirlenir.

17. Sinüzit: Burun deliklerinden nefes alma kapasitesinin azalması, hem hasta hem de diş hekimi için klinik bir sorundur. Ayrıca sinüs problemleri ağrıyı dişlere yönlendirebilir. Önce lenfatiklere ve sonra maksiller sinüs tabanı boyunca 4 J'lük (nokta başına 4 J) bir doz kullanarak DDLT ödemi ve sinüs basıncını azaltacaktır. Frontal ve etmoidal sinüsler, lazer tedavisine dahil edilebilir. Sinüs enfeksiyonu durumunda, antibiyotikler hala gerekli olacaktır.

18. Somatosensöriyel kulak çınlaması: Kulak çınlaması ve Meniere hastalığının etiyojisi belirsiz olsa da, bu hastalıkları olan birçok hasta, bir diş hekimi tarafından, özellikle lazer kullanılarak, tedavi edilebilir (275). Belirtiler, kas gerginliğine yol açan maloklüzyon kaynaklı olabilir (276).

Somatosensöriyel kulak çınlaması vakalarında, lateral pterygoid kaslar sıklıkla etkilenir. Genellikle anteriorda erken temasla birlikte hem sol hem de sağ taraftaki pterygoid kaslarda tutulum görülse de bu hastalarda tipik olarak soldaki kasta, kontralateral tarafta erken temasla birlikte palpasyonda hassasiyet olur. Erken temaslar kondili geriye iter, bu da lateral pterygoidde ağrı refleksini tetikler, kondili ileri doğru çekmeye çalışır (277). Kapsamlı okluzal analizler ile erken temasların dikkatlice ortadan kaldırılır. Daha sonra tutulan kaslardaki hassas noktalar iyileşmeyi kolaylaştırmak için ışınlanır. Hasta duruş ve stres yönetimi hakkında bilgi almalıdır.

Temporomandibular bozukluklarda trapezius kasları kadar aşağıda yer alan kaslar, dental bölge içerisinde yer alırlar, bu bölgelerdeki ağrı ve hassasiyet de lazer ile kolayca tedavi edilebilir (278). Hastanın geri bildirimine göre, kasın büyüklüğü göz önünde bulundurularak 10 - 15 J arasında bir enerji uygulanır. Palpasyon ağrısı subjektif olarak azaldığında, yeterli enerji uygulanmış demektir. Amaç acının tamamen elimine edilmesinden ziyade kas gevşeme sürecini başlatmaktır.

19. Temporomandibular bozukluk (TMB): Temporomandibular eklem bozuklukları, miyopatik kas ağrısı, eklem sesi, eklem kilitlenmesi, artrit ve fibromiyalji gibi farklı durumları içeren bir terimdir. DDLT, uzun süreli bir diş randevusundan sonra yüz ağrısı gibi basit akut TMB vakalarının ve kronik TMB durumlarının tedavisi için diş hekimlerince de kullanılabilecek etkili bir araçtır. Lazer ışınlaması lenfatik akışı uyararak ağrı, inflamasyon ve trismus önemli ölçüde azaltır.

DDLT, bu endikasyon için klinik olarak çok etkili olmasına rağmen literatürde karışık sonuçlar bildirilmiştir. Bu karışıklık, düşük klinik etkinlik nedeniyle değil çalışma tasarımının zayıf olmasından kaynaklanmaktadır. Araştırma çalışmalarının çoğu, tedavi edilen TMB durumuyla ilişkili birçok anatomik pozisyon ve gerekli farklı radyasyon dozlarını göz önünde bulundurmadan, TMB'ları ayrı bir durum olarak incelemişlerdir. Çalışmalar, miyopatik ağrı veya artrit gibi bireysel TMB koşullarını araştırırken ise sonuçlar mükemmeldir (279).

TMB'ları tedavi etmek için, genellikle bir lazer ve LED ışığı kombinasyonunun kullanılması en etkili olanıdır. Lazerler, eklem veya eklem kapsülü gibi daha küçük alanların tedavisi için idealdir, bununla birlikte, daha büyük kasları tedavi etmek için LED ışığı önerilir, çünkü birçok tetikleme noktası dahil olmak üzere tüm kas alanını kaplarlar. Tedaviler ödemi azaltmak için her zaman lenfatik sistemin 4 J ile ışınlanması

ile başlanmalı, böylece duyuşal sinir uçları üzerindeki kas içi basınç normalleştirilmelidir (280). Lenfatik sistemin 4 J ile tedavi edilmesi kronik inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olacaktır. Ek olarak, Li4 akupunktur noktasını 8 J ile ışınlamak da ani ağrı azaltmada yardımcı olur.

Yüzdeki ağrıların çoğu kroniktir ve birkaç hafta boyunca haftada iki veya üç kez tedavi gerektirir. Hastadan ağrı düzeyleri ve yaşam kalitesi ile ilgili geri bildirim almak çok önemlidir. Tedaviler daima hastanın durumuna göre kişiselleştirilmelidir. Çoğu TMB koşulunun kronik doğası nedeniyle, tedaviye başlamadan önce hastayı iki potansiyel etkiye karşı uyarmak önemlidir. Birincisi, hasta tedavinin ilk seansından sonra, lazerin sistemik olarak sitokin salınımına neden olduğu için bir rahatsızlık hissi yaşayabilir. İkincisi ise ağrıda geçici bir artış görülebilmesidir. Bu durum kronik hastalığın, DDLT'ne daha iyi cevap verecek olan akut bir faza geçişini gösteren pozitif bir cevaptır. Yüz ağrısını tedavi etmek için multidisipliner bir yaklaşım idealdir. Boyun, sırt ve vücudun diğer etkilenen bölgelerini de tedavi edebilen bir uzman ekibini içermelidir (281). DDLT'nin okluzal splintler, çenenin yeniden konumlandırılması gibi geleneksel tedavileri engellemediğine dikkat etmek önemlidir.

20. Yara iyileşmesi: Travma hastalarında, diş hekiminin ağız dışı yaralarla da ilgilenmesi gerekebilir. Tüm yaralarda DDLT, ödemi azaltmada ve iyileşmeyi hızlandırmakta çok iyi bir yardımcıdır (282). Kızılötesi lazerler kendi terapötik pencerelerinde iyi sonuçlar sunsa da kırmızı lazer ışığı ile ışınlamanın yara iyileşmesi için en uygun olduğu düşünülmektedir. Lazer tedavisi genellikle protez kenarlarının uzun olmasından kaynaklanan yaralarda kullanılır. Hastanın ağrısız olması için protez kenarlarının ayarlanmasından önce lazer tedavisiyle ödem ve hassasiyet azaltılabilir. Hasta semptomların azaldığını bildirdiğinde, kenar uyumlamaları tamamlanmış demektir.

21. Zoster ve postherpetik ağrı: Genel diş hekimleri nadiren herpes zoster vakalarını görürler. Sekizinci kranial sinir bu durumda etkilenebilmektedir.

Kabarcıklara ilk aşamada kırmızı lazer daha etkilidir, postherpetik ağrı için ise kızıl ötesi ışık tercih edilmektedir (282). Tüm dermatom ışınlanmalıdır. Dermatomun her alanını taramak yerine, birkaç santimetre uzaklıktaki noktalara yüksek enerjilerle ışınlama yapmak daha etkilidir. Akut aşamada, belirgin bir iyileşme görülene kadar nokta başına günlük 3 - 4 J olarak uygulanmalıdır. Daha sonra tedavi her ikinci veya

üçüncü günde bir verilebilir. Ağrı kısa sürede azalır; veziküller kaybolup ağrı kesildiğinde de tedavi tamamlanabilir. Fakat birçok hastada, zoster belirtileri ortadan kalkar ancak ağrı devam eder. Postherpetik ağrı aylarca, yıllarca veya ömür boyu kalabilir. Bu hastalarda, kızıl ötesi lazer, ilgili alan üzerinde nokta başına 4-6 J önerilir. Enerji dozu, ağrının şiddeti ve hasta yanıtına bağlı olarak ayarlanmalıdır. Postherpetik ağrı tedavisi zordur ve etkili bir ilaç yoktur.

2.5.9.7.Ortodontide Lazer Uygulamaları

Ortodontide çeşitli lazer cihazları ile frenektomi, gingivektomi, gömülü dişlerin veya geçici ankraj araçlarının üzerinin açılması gibi yumuşak doku cerrahilerinin yan sıra mine remineralizasyonu, yüzey pürüzlendirmesi, adeziv sertleştirme, estetik braketlerin sökülmesi, kompozit artıklarının temizlenmesi, tellerin lehimlenmesi gibi başka uygulamalar da yapılabilmektedir.

1. Mine remineralizasyonu: Diş çürüğü insidansı, sabit ortodontik apereyler ile artmaktadır. Gorelick ve ark. ortodontik tedavi ile hastaların %50'sinde ve dişlerin %10'unda beyaz nokta lezyonu oluştuğunu bildirmişlerdir (283). Demineralizasyon oluşumunu önlemek amacıyla bugüne kadar Argon, Nd:YAG, Er:YAG, Er,Cr:YSSG, ve CO₂ lazer kullanılarak çeşitli çalışmalar yürütülmüş ve lezyon derinliğinde %94'lere varan azalmalar olduğu rapor edilmiştir (284).

Lazerin mine remineralizasyonu üzerine olan etkisi ile ilgili üç teori vardır (285). İlki, mine yüzeyindeki erime sonucu mine geçirgenliğinin azalmasıyla 'organik tıkama etkisi' (organic blocking effect) adı verilen durumun oluşmasıdır. Bu teoriye göre uygulama sonucu prizma içi ve prizmalar arası boşluklarda bulunan organik matriks erir, dekompozisyon artıkları oluşur ve iyon difüzyon yolları tıkanır. İkinci teori, lazer uygulandığında çözünürlüğü daha az olan yapılar oluştuğu için mine çözünürlüğünün azalmasıdır. Üçüncü ve son teoriye göre, suyun ve karbonatın azalması, hidroksil iyon içeriğinin artması, pirofosfatların oluşumu ve proteinlerin dekompozisyonu gibi yapısal değişimlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Cecchini ve ark. minenin asit direncinin artırılabilmesi için yüksek doz lazer uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir (284). Liu ve ark. yaptıkları çalışmada, 200 mJ'lük lazer ile lezyon derinliğinde %56 azalma rapor etmişlerdir (286). White ve Goodish, pulpada oluşabilecek termal yan etkileri düşünerek 100-150 mJ'lük dozların kullanımını önermişlerdir (204). Steiner-Oliveira ve ark., CO₂ lazerin (1,5 - 11,5 J/cm²)

mine yüzey morfolojisi ve kimyasal yapısı üzerindeki etkileri ile uygulamaya bağlı pulpadaki sıcaklık değişimlerini inceledikleri çalışmanın sonuçlarına göre, sıcaklık değişiminin tüm dozlarda 3°C'den daha az olduğunu, minede kimyasal ve morfolojik yüzey değişiklikleri sağlayabilmek için en düşük 6,0 J/cm² ve demineralizasyonu inhibe edebilmek içinse 10,0 J/cm² ve üzeri enerji gerektiğini rapor etmişlerdir (287). Bevilacqua ve ark., lazerle flor tutulumunun arttığını ve lazerin flor retansiyonu sağlayacak yapısal değişimler yarattığını, ancak, ablasyon eşiğinin üzerindeki dozlarda bu etkinin oluşmadığını bildirmişlerdir (285). Hsu ve ark. ise ablasyon dozundan daha düşük dozlarda, flor tutuculuğunun artmasına bağlı olarak demineralizasyonun azaldığını bildirmişlerdir (288).

2. Mine yüzeyinin pürüzlendirilmesi (etching): Asitle pürüzlendirme tekniğinde en sık %37'lik ortofosforik asit (H₃PO₄) kullanılır ve elde edilen pöröz minenin çözünürlüğü normal mineden daha fazladır (289). Bu nedenle, asit uygulamasının ortodontik apareyler etrafında beyaz nokta lezyonu oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Asitle pürüzlendirmenin diğer dezavantajları ise uygulama aşamalarına bağlı yaşanan zaman kaybı ve bu esnada tükürük kontaminasyon riskinin artmasıdır.

Mine yüzeyine lazer uygulanırsa, minenin asitle pürüzlendirilmesine benzer olarak, hidroksiapatit matrisi içerisindeki suyun buharlaşması ve mikro patlamalar sonucu yüzeyde 10-20 µm derinliğinde kraterler/pürüzler ortaya çıkmaktadır (290). Krater derinliği ve sayısı, kullanılan lazer cihazı ve uygulanan doza (enerjiye) bağlı değişiklik göstermektedir.

Üşümez ve ark., Er,Cr:YSGG hidrokinetik lazerle yaptıkları mine pürüzlendirmesinden sonra bağlanma kuvvetlerini ve debonding sonrası mine yüzeyini değerlendirmişler ve lazerle pürüzlendirme işleminin asitle pürüzlendirmeye göre daha hızlı ve pratik olduğunu rapor etmişlerdir (291). Ancak, lazerle pürüzlendirme sonrası bağlanma kuvvetlerinin daha düşük ve tutarsız olduğunu bildirmişlerdir.

Hamamcı ve ark. çeşitli yöntemlerle mine pürüzlendirmesi yapmışlar, sonrasında da braket ve diş yüzeyi arasındaki mikrosızıntı değerlerini karşılaştırmışlardır. En az mikrosızıntının asit uygulanan grupta olduğu bildirilmiştir (292). Yine de bazı yazarlar, çürük riskini azaltmak (mine remineralizasyon etkisi) ve uygulama kolaylığı için lazerle yapılan pürüzlendirmenin tercih edilebileceğini belirtmişlerdir.

3. Adeziv sertleştirme: Işıkla sertleşen yapıştırıcıların sertleşmesi için, içlerindeki komforkinonun aktive edilmesi gerekir. Genellikle bu amaçla, 400 - 520 nm dalga boyunda mavi-yeşil ışık veren tungsten ve halojenler kullanılmaktadır (293). Sertleşme süresini azaltabilmek için daha güçlü ışık kaynağı alternatifleri düşünülmüş ve argon lazerin kullanımı gündeme gelmiştir. 488 nm dalga boyundaki sahip argon lazer, komforkinonun aktivasyon aralığındadır. Argon lazer kullanımıyla adeziv sertleşme süresinin geleneksel yöntemlere göre dört kat azaldığı; pulpal ısı artışının ise daha az olduğu rapor edilmiştir. Bağlanma kuvvetlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Elvebak ve ark. bağlanma kuvvetiyle ilgili olarak fark bulmazken; Elaut ve Wehrbein bağlanma kuvvetinin argon lazer kullanımıyla geleneksel yöntemlere göre arttığını bildirmişlerdir (293, 294).

4. Debonding: Seramik braketler, her ne kadar daha estetik olsalar da söküm esnasında ortaya çıkan mine hasarı, ağrı, braketin kırılmasıyla diş yüzeyinde kalan braket artıklarının temizlemenin oldukça zor olması ve zaman alması gibi bazı dezavantajları vardır (295, 296). Bu nedenle debonding işlemi için özel pensler, ultrasonik ve termal temizleyiciler gibi farklı araçlar kullanılabilir. Literatürde, seramik braketlerin CO₂, Nd-YAG veya Er-YAG lazerler ile daha kolay sökülebileceği gösterilmiştir. Bu işlemde lazerin etki mekanizmaları; ısınarak rezinin yumuşamasıyla beraber braketin dişten ayrılması, veya rezinin ani ısı artışıyla yumuşama olmaksızın buharlaşma ve ablasyonu nedeniyle dekompozisyonu olarak bildirilmiştir. Termal yumuşama düşük dozlarda sağlanabilirken, buharlaşma ve ablasyon ise daha yüksek dozlarda elde edilebilmektedir (295, 296).

5. Debonding Sonrası Kompozit Artıklarının Temizlenmesi: Debonding işleminde kullanılabilen döner aletler, kazıyıcı el aletleri, bant sökücüler, kompozit bitirme sistemleri, pomza veya ultrasonik cihazların mine kaybına yol açabileceği bildirilmiştir (297). Ayrıca bazı yöntemler uygulanırken ortaya çıkan ısı pulpa hasarı meydana getirebilir.

Nd:YAG ve Er:YAG lazerlerin, kompozit artıklarının temizlenmesi amacıyla kullanılabilmesi bildirilse de bazı araştırmacılar Er:YAG lazer uygulamasının mine yüzeyinde geri dönüşümsüz hasar yarattığını, bu nedenle bu amaçla kullanımının uygun olmayabileceğini bildirmişlerdir (298).

6. Sirküferansiyal Suprakrestal Fiberotomi(SSF): Rotasyonlu dişlerde, ortodontik tedavi sonrasında periodonsiyumda bulunan gingival ve transseptal liflerin gerilmesine bağlı olarak relaps görülmektedir. 1970 yılında Edwards, gerilen periodontal liflerin uyguladığı kuvveti ortadan kaldırmak için sirkumferansiyal suprakrestal fiberotomi (SSF) yapılmasını önermiştir (299). Fakat SSF, aktif ortodontik tedavi sırasında ve gingival inflamasyon varsa uygulanmamalıdır. Ayrıca, SSF girişimsel bir işlem olduğundan hastalar kolayca tolere edemez. Lazer biyostimülasyonla iyileşmeyi hızlandırır, kan damarlarında pıhtılaşmayı kolaylaştırır ayrıca kanama, şişlik ve enfeksiyon riskini belirgin şekilde azaltır. Kim ve ark. rotasyon düzeltilen dişlere lazer ile SSF yapmış ve işlemin periodontal dokulara zararı olmadığını ve relapsı azalttığını bildirmiştir (300).

7. Tellerin Lehimlenmesi: Ortodontide tedavi aşamasına göre, bazı dişler için telin elastikiyetinin fazla olması istenirken, bazı diş grupları için tele şekil verilmesi gerekir veya uygulanan kuvveti arttırmak gerekir. Bunun için farklı kalınlık veya alaşıma sahip tellerin lehimlenmesi önerilmektedir. Titanyum içeren alaşımlara geleneksel yöntemlerle lehim yapılması zor olduğundan argon gazı koruması altında lehim yapılması tavsiye edilmiştir. Lazer lehim ile farklı erime noktalarına sahip, farklı kalınlıkta ve şekilde teller lehimlenebilir ve elde edilen modifiye ark teliyle selektif kuvvet ve tork uygulanabilir (301).

Fornaini ve ark. hasta ağızındaki sabit bir palatal apareyin kırılan kolunu apareyi çıkartmadan, dişler ve periodontal dokularda hasar oluşturmadan, hastaya ağrı veya rahatsızlık vermeksizin Nd:YAG lazerle ağız içinde lehimlenebileceğini rapor etmişlerdir (302).

8. Diş Hareketinin Ölçülmesi: Ryden ve ark. diş hareketini ölçmek için lazerin yansıma özelliğini kullanarak geliştirdikleri aletin hassasiyetinin çok yüksek olduğunu; bu aletle 50 µm altındaki mesafelerin bile ölçülebileceğini bildirmişlerdir (303).

2.5.9.7.1. Ortodontide Düşük Doz Lazer Uygulamaları

Ortodontide DDLT ile diş hareket hızının ve mini vida stabilitesinin artırılması, ağrının ve relapsın azaltılması, maksiller ekspansiyonda yeni kemik yapımının uyarılması gibi çeşitli işlemler gerçekleştirilebilir.

1. Flor İçeren Ortodontik Yapıştırıcıdan Flor Salınımının Arttırılması: Van Rensburg ve Wiltshire, flor salınımı yapan iki çeşit ortodontik yapıştırıcıya (FluorEver OBA [Macro Chem] ve Light-Bond [Reliance Orthodontic Prod. Inc.]) düşük dozda lazer (Ga-Al-As diyot lazer; 27.54 J/cm^2) uygulandı; bir kez lazer uygulamasıyla FluorEver adlı yapıştırıcıdan flor salınımının 7 aya kadar uzatılabildiğini bildirmişlerdir (304).

2. Ağrının Azaltılması: Ortodontik tedavide özellikle separatör veya bant yerleştirilmesi, ark telinin değiştirilmesi veya aylık kontrollerde kuvvet kaynaklarının aktive edilmesiyle ağrı oluşabilmektedir. Ağrı hissi kişinin ağrı eşiğine bağlı olarak değişmektedir. Ağrının giderilmesi için kullanılan non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar da yan etki olarak diş hareketini yavaşlatmaktadırlar. Ayrıca, bu ilaçların sistemik yan etkileri de düşünülecek olursa, ağrının bölgesel kontrolü amacıyla DDLT etkili bir çözüm olarak düşünülebilir. Literatürde ortodonti hastalarında DDLU ile ağrının azaltıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (305, 306).

3. Kemik Formasyonunun Arttırılması/Hızlandırılması: Üst çenedeki transversal darlığı tedavi etmek amacıyla uygulanan hızlı üst çene genişletmesinin en önemli dezavantajı yaklaşık %50'lere varan relapstır. Hızlı üst çene genişletmesinde relaps nedenleri arasında en önemli etkenin midpalatal süturdaki kemik rejenerasyonunun yetersizliği olduğu bildirilmiştir (307). Süturdaki kemikleşme sürecini hızlandırmak amacıyla bölgeye uygulanan çeşitli kimyasallar sistemik veya istenmeyen yan etkilerden dolayı pratikte kullanılamamaktadırlar. DDLT'nin osteoblast ve fibroblastların proliferasyonunu, yeni kan damarı oluşumunu, kollajen sentezini ve çeşitli büyüme faktörlerinin salınımını artırır ve yara iyileşmesini hızlandırır. Taş Değnek ve Ramoğlu, sıçanlarda genişletilmiş maksiller sütur üzerine düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç farklı dozda, 940 nm dalga boyunda diyod lazer uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yeni oluşturulan kemik alanının, yeni oluşturulan kemiğin toplam kemik alanına oranının ve osteoblast sayısının 7. ve 21.

günlerde düşük dozda lazer uygulanan grupta diğer lazer grupları ve kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (308).

4. Diş Hareketinin Hızlandırılması: Ortodontik tedavi gören hastaların çoğu tedavi süresinin uzun olmasından şikâyet etmektedirler. Tedavi süreci uzadıkça kök rezorpsiyonu, gingivitis ve çürük oluşma riski de artmaktadır. Yapılan çalışmalarda gözlenen osteoklast, osteoblast ve inflamatuvar hücre sayısında, kapiller kanlanmada, yeni kemik oluşumunda, OPG ve RANK/RANKL oranında, fibronektin, tip I kollajen, MMP-9 (matriks metalloproteinaz-9), katepsin K, salınımindaki artış DDLT'nin kemik remodelingi ve dolayısıyla ortodontik diş hareketini hızlandırdığını ortaya koymuştur (169, 309). Yoshida ve ark. sıçanlarda GaAlAs diyot lazer (810 nm,100 mW) kullanarak yaptıkları çalışmada diş hareket hızını lazer uygulanan bölgede 3. günde 1,4 kat; 7. günde 1,19 kat; 14. günde 1,26 kat ve 21.günde 1,34 kat anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır. Ortodontik diş hareketinden sonra; gerilim tarafında yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde bütün gruplarda kemik yoğunluğunda düşüş görüldüğünü ve bu düşüşün lazer uygulanan gruplarda daha az olduğunu rapor etmişlerdir (310). Cruz ve ark. diş çekilerek tedavi edilen 11 bireye 2 ay boyunca ayda 4 kez diyot lazer (780 nm, 10 sn, 20 mW, 5 J/cm²) uyguladıkları çalışmalarında lazer uygulanan grupta diş hareket miktarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (311). Shaughnessy ve ark. 19 bireyin katıldığı ve Orthopulse cihazını (850 nm, 9.5j) kullandıkları fotobiyomodülasyon çalışmalarında, çalışma grubunda seviyeleme hızını haftalık 1,27 mm; kontrol grubunda ise 0,44 mm olarak bildirmişlerdir (312).

DDLTL'nin ortodontik diş hareketine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Limpanichkul ve ark. kanin distalizasyonu yapılacak 12 genç hastaya GaAlAs lazer (860 nm,100 mW) uyguladıkları yarım çene (split mouth) çalışmalarında, kontrol grubu ve lazer grubu arasında kanin dişin hareket miktarı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (313). Dalaie ve ark. 12 bireyde yarım çene çalışmalarında kanin distalizasyonu için GaAlAs diyot lazeri (880 nm, 100 mW) 80 saniye uygulamışlar, yaptıkları ankette de ağrı düzeylerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda lazer uygulanan grup ile kontrol grubu arasında diş hareket hızı ve ağrı skorlaması açısından bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (314).

DDLU'nın diş hareketi hızını azalttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Goulart ve ark. 18 köpek üzerinde 2 grup olarak yaptıkları çalışmalarında birinci gruba 5,25 j ikinci gruba da 35 j enerjili diyot lazeri sağ tarafa uygulamışlar ve sol tarafı da kontrol grubu yaparak 42 gün boyunca incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda düşük doz lazer uygulanan grupta ilk 0-21 gün arası diş hareketi gözlemlense de 35 j uygulanan grupta 0-42 gün arasında diş hareketinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durumun kemik dokusunun iyileşme hızının artması ve daha kalın kemik trabeküllerinin oluşmasıyla dişin daha olgun kemikle karşılaştığı için alveol içindeki hareketinin zorlaşmasından kaynaklandığını iddia etmişlerdir (315). Altan ve Sökücü, kanin distalizasyonunda Nd:YAG lazer kullanarak diş hareketi hızını değerlendirdikleri çalışmalarında, klinik olarak önemsiz olsa da lazer grubunda diş hareketinin kontrol grubuna oranla daha yavaş gerçekleştiğini bildirmişlerdir (316). Benzer sonuçlar bulan Seifi ve ark., diş hareketi miktarının azalmasını, lazer ışınlarının diş hareketinde önemli işlevi olan prostaglandinleri inhibe etmesi nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir (317).

Çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmesi kullanılan lazer cihazının ve uygulama dozlarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Etkin dozaj konusunda fikir birliği henüz sağlanamamış olsa da; Ge ve ark.'nın yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde, düşük dozlarda (2,5, 5, ve 8 J/cm²) uygulanan DDLT'nin yüksek dozlara (20 J/cm² ve daha yüksek) kıyasla daha etkili olduğu ve diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir (318). Çalışmalar, düşük seviyeli lazerlerin kemik remodelingi üzerindeki uyarıcı etkisinin, toplam enerji dozundan ziyade güç yoğunluğundan ve maruz kalma süresinden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Işın hareketi, dalga boyu, güç yoğunluğu, lazer modu, maruz kalma süresi, toplam enerji, enerji yoğunluğu, açısı, doku kalınlığı ve doku bileşimi farklılık oluşturmaktadır (313).

5. Kök Rezorpsiyonunun Önlenmesi/Tedavisi: Ortodontik tedavilerde kök rezorpsiyonu sıklıkla görülen bir yan etkidir. Kök rezorpsiyonunun şiddetini önceden tahmin etmek pek mümkün değildir ve bireysel biyolojik değişkenler, genetik ve mekanik faktörler gibi birçok faktöre bağlıdır. Literatürde ortodontik tedaviye bağlı oluşan kök rezorpsiyonunu önlemek amacıyla uygulanan çeşitli kimyasallar vardır fakat bu maddeler sistemik uygulama gerektirdiği veya bazı yan etkiler gözlemlendiği için klinikte kullanılmamaktadırlar (319). Antiinflamatuvar etkinliği bilinen DDLT'nin, periyodonsiyumun inflamatuvar yanıtı sonucu ortaya çıkan kök rezorpsiyonunun

önlenmesinde ve/veya tamirinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Altan ve ark. sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada ortodontik kuvvet uygulanırken ve kuvvet kaldırıldıktan sonraki dönemde DDLT uygulamışlar ve DDLT'nin rezorpsiyonu önlemekte veya tamir etmedeki etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, DDLT'nin kök rezorpsiyonu oluşumu ve takip eden iyileşme süreçlerinde hücresel yanıtları arttırdığını, tamiri hızlandırdığını rapor etmişlerdir (320). 808 nm dalga boyunda 0,18 W gücünde AlGaAs diyot lazerin 9 saniye devamlı ve 4,5 saniye aralıklı modda çalıştırılmasının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada aralıklı modda çalıştırılan lazerin %5 oranında daha az kök rezorpsiyonuna neden olduğu bildirilmiştir (321).

Ortodontik tedavi kaynaklı kök rezorpsiyonuna 20 mW gücünde, 618 nm LED uygulamasının etkilerinin incelendiği deneysel bir çalışmada, ortodontik olarak hareket ettirilen maksiller molar dişin mesiobukkal tarafında kök rezorpsiyonu görüldüğü, histomorfolojik incelemede ise lazer grubunda kök rezorpsiyonun anlamlı derecede daha az olduğu rapor edilmiştir (26). DDLT'nin yatkınlığı bilinen hastalarda kök rezorpsiyonunu önlemek ya da rezorpsiyon şiddetini azaltmak amacıyla bir yöntem olarak tercih edilebileceği düşünülmektedir (322).

6. Mini Vida Stabilitesinin Arttırılması: Ortodontide yaygın olarak kullanılan mini vidalar üzerine yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre vidaya yükleme yapıldıktan sonra % 3-19 arasında başarısızlık görüldüğü rapor edilmiştir. Oysaki vidaların kesin ankraj sağlama başarıları onların stabilitelere bağlıdır (323).

Mini vidaların stabilitesini arttırmak amacıyla Ekizer ve ark. 20 bireyde birinci premolar diş çekiminin ardından üst molar ve premolar arasına yerleştirilen mini vidaya 3 ay boyunca lazer (618 nm, 20 mW) uygulamışlardır. Mini vida stabilitesinde 1. ayda gruplar arasında fark bulunamazken, 2. ve 3. aylarda lazer uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (22). Yapılan başka bir çalışmada ise deneysel olarak diyot lazer (810 nm, 20 J) kullanılmış ve mini vida stabilitesini arttırdığı rapor edilmiştir (324).

7. Relapsın Azaltılması: Ortodontik tedavide relapsı en aza indirmek için dikkat edilmesi gerekenler tedavi öncesi hastanın doğru değerlendirilmesi, iyi bir tedavi planı, uygun ve başarılı bir ortodontik tedavidir. Zahra ve ark. santraller arasında diastema olan bireylerde ortodontik tedaviyle birlikte 904 nm, 30 mW diyot lazer uygulamışlar ve relapsı incelemişlerdir. Diastema kapatıldıktan sonra 15 ve 45. günlerde; 3, 6 ve 18.

aylarda periapikal radyograf olarak incelemişler; kemik remodelinginde stimulasyon olduğunu, kemik yoğunluğunda azalmanın önlendiğini ancak diastemanın yeniden açıldığını belirtmişlerdir. Gruplar arasında diastema açıklığının istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını bildirmişlerdir (325). Salehi ve ark. 8 köpek üzerinde rotasyonlu lateral dişin hareketini ve sonrasında relapsını inceledikleri çalışmalarında diyet lazer (810 nm, 200 mw, 10 sn, 2 J/session, 32 J/cm²) uygulamışlardır. Rotasyonel harekette bir fark olmadığını ancak relapsın anlamlı bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir (25).

8. Bulantı/Kusmanın Önlenmesi: Günümüzde ağız içi tarayıcı sistemler gittikçe yaygınlaşsa da yüksek maliyetleri nedeniyle henüz rutin olarak kullanılmamaktadır. Birçok ortodonti kliniğinde teşhis, tedavi planlaması ve kayıt amacıyla alınan aljinat ölçüler kullanılmaktadır. Hastadan ölçü alırken en sık yaşanan problem öğürme refleksidir. Rosted, öğürme refleksini önlemek amacıyla çeşitli noktalara akupunktur ve akubası (acupressure) yapılabileceğini özellikle de CV24 noktasına yapılacak akupunkturun faydalı olduğunu bildirmiştir (326). Literatürde iğne fobisi olan çocuklarda lazer akupunktur tedavisi önerilmektedir (327). Sarı ve Sarı da öğürme refleksi olan ortodonti hastalarında, CV24 akupunktur noktasına lazer ile yapılan biyostimulasyonun etkili olduğunu bildirmişlerdir (328).

9. Ortodontik Tedaviden Sonra Gingival Embraşur Boşluğu Açılmasının Önlenmesi: Meguro ve ark., yayınladıkları vaka raporunda maksiller ve mandibular birinci premolar dişlerin çekiminden sonra kanin dişler arasındaki dişeti papillerine labial ve lingual bölgelerden DDLT uygulamış ve böylece en-masse retraksiyon sonrası gingival embraşur boşluğu açılmasının önlendiğini bildirmişlerdir (329).

10. Post-Operatif İyileşme: Miloro ve ark. bilateral sagittal split osteotomisi sonrası nörosensoriyel iyileşme sürecinin DDLT ile arttırıldığını bildirmişlerdir (330).

2.5.10.Lazer Güvenliği

Lazerler birçok faydalı işleve sahip olmalarının yanında dikkatli kullanılmadıkları takdirde hasta, hekim ve diğer sağlık personelinde ciddi sağlık problemleri oluşturabilirler. Lazerlerin en sık karşılaşılan zararları görme yeteneğinde hasar ve cilt yanmalarıdır. Daha az görülmele birlikte mekanik, elektriksel ve kimyasal zararlar da oluşturabilirler (331, 332).

Lazer uygulamalarında meydana gelebilecek zararları engelleyebilmek için kullanılan lazerin çeşidine göre hastanın, sağlık personelinin ve ortamın korunması gerekmektedir. Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI) lazer sistemlerini oluşturabileceği potansiyel zararlara göre 4 sınıfa ayırmıştır (192):

- Sınıf I: İleri güvenlik önlemi gerektirmeyen düşük güçlü lazerler (diyot lazerler) bu grupta yer alırlar.

- Sınıf II: Güçleri 1 mW'ın altında olan ve görülebilir spektrumda yer alan lazerler (400 nm – 700 nm) bu gruba girerler (Örn: HeNe lazer). Uzun süreli ve doğrudan ışığa bakılmadığı takdirde zarar oluşturmazlar.

- Sınıf III: Çıplak gözle bakılması tehlikeli olduğundan göze olan etkilerini engellemek için tedbir alınması gereken orta dereceli enerjiye sahip sistemlerdir. Ciltle temas ettiklerinde hasar oluşturmazlar. 2 alt sınıfa ayrılırlar:

- ✓ Sınıf III a: 0,25 sn'den daha kısa süre büyütücü optikler olmadan bakıldığında normal şartlarda tehlikeli olmayan orta güçlü lazerler veya sistemler

- ✓ Sınıf III b: Doğrudan bakıldığında tehlikeli olabilecek (maksimum 0,5 W) orta güçlü lazerler

- Sınıf IV: Cilt ve gözler için yanma tehlikesi oluşturan 0,5 W'tan daha yüksek güce sahip lazerlerdir. Bu lazerlerin yansıyan veya genişleyerek saçılan ışıkları dahi gözler için tehlikedir. Güvenlik önlemlerinin alınması zorunludur. Cerrahide kullanılan lazerlerin çoğu bu kategoriye girmektedir.

Lazerlerin güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için alınması gereken önlemler şunlardır (333):

1. Lazeri kullanacak sağlık personeli gerekli eğitimi almış olmalı ve kullanılacak lazerin parametrelerini iyi bilmelidir.
2. Lazer uygulama odasında bulunan sağlık personeli ve hasta lazer ışığının sebep olabileceği göz yaralanmalarından korunmak için lazer çeşidine uygun gözlük takmalıdır. Nd: YAG lazer için yeşil, Argon lazer için amber, CO₂ lazer için açık renkli gözlükler tercih edilir. Daha önce zarar görmüş gözlükler kesinlikle kullanılmamalıdır.
3. Lazer ışıklarına gözlüksüz bakılmayacağı gibi herhangi bir büyütücü özelliği olan gözlükle de bakılmamalıdır.

4. Olası riskleri en aza indirmek için en az 13 cm'lik bakış uzaklığı ve 10 sn'lik çalışma periyodu tavsiye edilmektedir.
5. Mümkün olduğunca uygulama için tavsiye edilen en küçük güç birimleri kullanılmalıdır.
6. Cildin zarar görmemesi için lazer ışığının önünden geçilmemelidir.
7. Hastada termal hasar meydana gelmesini önlemek amacıyla cildi cerrahi örtülerle kaplamadan önce tüm cilt kurutulmalıdır.
8. Ortamdaki lazer ışığını yansıtacak tüm yüzeyler elimine edilmelidir.
9. Patlayıcı karakterde gazların inhalasyonundan sakınılmalıdır. Lazer uygulamaları yapılan ortamın havalandırması çok iyi olmalıdır.
10. Lazer cihazı hem hastanın hem de hekimin sağında bulunmalıdır. Cihazı aktive eden ayak pedalı sadece uygulayan kişinin ulaşabileceği yerde bulunmalıdır.
11. Lazer uygulama odasının kapısına uyarı levhaları asılmalıdır.
12. Lazerler yüksek voltajla çalışan cihazlar olduklarından olası yangın tehlikesine karşı eğitilmiş personel bulunmalıdır.

2.6.Analizler

2.6.1.İmmünohistokimyasal Analizler

2.6.1.1.Tartarat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP) Boyama

TRAP, aktif kemik yıkımı esnasında osteoklastlardan salgılanan bir enzimdir. TRAP, sementoklast, odontoklast gibi yıkıcı hücrelerin olgun formları ve özellikle de makrofajlarda bulunur ve 19. kromozom üzerinde lokalize olan bir gen tarafından kodlanır (334). Salgılandıkları bölgelerde ve kan dolaşımında bulunur. Lizozomal TRAP'in sitokimyasal ekspresyonu osteoklast ve benzeri çok çekirdekli hücrelerin tespitinde ilk sıradadır (335).

Ortodontik diş hareketinde kemik ve kök rezorpsiyonuna bağlı olarak bölgedeki yıkıcı hücrelerde yüksek oranda TRAP konsantrasyonu görülmektedir (336). Bu yüzden TRAP boyama, ortodontik diş hareketi ve ortodontik kök rezorpsiyonunda rutin histolojik boyamalar ile tanımlanamayan rezorptif hücrelerin belirlenmesinde kullanılmaktadır (337).

2.6.1.2. Alkalem Fosfataz (ALP) Boyama

ALP, kemik oluşumu sırasında osteoblastik aktiviteyi gsterir. Üç farklı genden kaynaklanmakta; plasental, karsinoplasental, intestinal ve hepatik-renal/iskelet olmak üzere dört adet izoenzimi bulunmaktadır (338).

Kemik alkalem fosfatazı (B-ALP) osteoblastlar tarafından yapılır. B-ALP kemik dögüsünün yapım aşamasında çok yüksek konsantrasyonlarda üretilmekte olup genel kemik yapım etkinliği hakkında iyi bir fikir vermektedir (339).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu komisyonu tarafından onaylanmıştır (Ek 1, Onay Kodu: 17/128). Deneysel çalışma, Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (EÜ-DEKAM) tarafından sağlanan, 8 haftalık, ortalama $140,98 \pm 12,86$ gr ağırlığında 45 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan üzerinde yapılmıştır (Ek 2). Çalışmanın bütün deneysel aşamaları EÜ-DEKAM'da yürütülmüştür. Histolojik incelemeler ise Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Araştırmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (EÜ-BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: TDH-2018-8141).

3.1.Çalışmada Kullanılan Malzemeler

3.1.1.Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler

- 0,010 inç ortodontik tel (American Orthodontics; 855-651, Washington, ABD)
- Ultimate Nikel-Titanyum (NiTi) kapalı sarmal yay (The International Orthodontics, Houston, TX, 77056, ABD) (0,010 inç tel kalınlığı ve 0,030 inç sarmal çapı)
- Kesici pens (Dentaurum; 016-153-00, Germany)
- Portegü (Dentaurum; 000-030-00, Germany)
- Asma motor, klinik piyasemen ve anguldruva
- Anguldruva için alev uçlu ince elmas frez
- Piyasemen için çelik separe
- Ağız spatülü

- Kompozit uygulaması için Transbond XT Primer ve adeziv (3M Unitek, Monrovia, CA 91016, ABD)
- LED ışık cihazı
- 0,01 hassasiyetinde dijital kumpas
- Dijital tartı
- 405, 532, 630 nm ve 940 nm dalga boylarında terapötik diyet lazer modülleri
- Hayvanların ayırt edilmesini sağlamak için farklı renklerde ojeler
- %10 luk formalin
- Steril saklama kabı
- Fotoğraf makinesi (Canon, EOS600D)

3.1.2.Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

1. Ketamine hydrochloride (Alfamine®, Ege Vet, Alfasan International B.V., Holland)
2. Xylazine (Rompun®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Almanya)

3.1.3.Histolojik Değerlendirmede Kullanılan Malzemeler

- . Rabbit Anti-TRAP/Tartrate Resistant Acid Phosphatase Polyclonal Antibody (Bioss bs-6434R)
- . Anti-Alkaline Phosphatase antibody (Abcam ab95462)
- . UltraVision™ Large Volume Detection System: anti-Polyvalent, HRP (Thermo Scientific TP-125-HL)
- . DAB Plus Substrate Staining System (Thermo Scientific TA-125-HDX)
- . Lab Vision™ Antibody Diluent OP Quanto (Thermo Scientific TA-125-ADQ)
- . Phosphate buffered saline (P4417-100 TAB Sigma)
- . Xylene 2.5 lt (Sigma 16446)
- . Polizimli lam 72 Ad/Kt
- . Citrate buffer, pH 6; 125mL (Thermo TA-125-PM1X)
- . EDTA buffer, pH 8; 125mL (Thermo TA-125-PM2X)
- . Lamel Cover Glass 18x18mm ve 22x22mm
- . Lam Saklama Kutusu

- . MAPE
- . İmmunohistokimya işaretleme kalemı
- . Absolute Ethanole 2.5 lt Merck 1.00983.2511
- . Shandon™ Cryomatrix™ embedding resin - Thermo – 6769006
- . Phosphomolybdic acid hydrate (51429-74-4)

3.2.Deney Hayvanlarının Hazırlanması

3.2.1.Deney Hayvanlarının Bakımı

Çalışmada kullanılan toplam 45 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan, ortalama $22\pm 2^{\circ}$ C derece sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda, her kafeste 5 adet sıçan olacak şekilde polikarbonat kafeslerde barındırılmıştır (Şekil 3.1).

Sıçanlar, normal su ve standart sıçan pelet yem (Optima, Optima Besin Maddeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. Kırıkkale, Türkiye) ile ad libitum beslenmişlerdir ve besin sınırlaması yapılmamıştır. Sıçanların fizyolojik gereksinimleri, bakımları, anestezileri ve deney sonunda ötenazi ve doku alım işlemleri DEKAM’da bulunan veteriner hekim kontrolünde sağlanmıştır. Deneyin dişi hayvanların menstrüal siklusundan etkilenmemesi için tüm hayvanlar erkek hayvanlardan farklı bir ortamda barındırılmış ve erkek sıçanların çalışılmadığı ayrı bir odada deneye tabi tutulmuştur.



Şekil 3.1. Sıçanların barındığı polikarbonat kafesler.

3.2.2.Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Grupların düzenlenmesi için tüm kafesler harf ile kodlanmış (A, B, C, D, E) ve hayvanların işaretlenmesi için de farklı renkte ojeler kullanılarak kuyruk boyama metodu uygulanmıştır. Bütün sıçanların maksiller sol 1. molar dişlerinin mezializasyonu için kapalı sargılı yaylar yerleştirilmiştir. Sağ tarafa aparey tatbiki yapılmamıştır.

Grup 1 (Negatif Kontrol Grubu: AK)

9 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların sol maksiller 1. molar dişine ortodontik kuvvet uygulanmış ve lazer uygulaması yapılmamıştır. Sağ maksiller 1. molar dişlerine ise herhangi bir uygulama yapılmayıp negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Grup 2 (Pozitif Kontrol Grubu: AD)

9 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların sol maksiller 1. molar dişine ortodontik kuvvet uygulanmış ve lazer uygulaması yapılmamıştır.

Grup 3 (405 nm dalga boyunda lazer: B)

9 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların sol maksiller 1. molar dişine ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Sol maksiller 1. molar dişe 405 nm dalga boyuna sahip DDLU yapılmıştır.

Grup 4 (532 nm dalga boyunda lazer: C)

9 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların sol maksiller 1. molar dişine ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Sol maksiller 1. molar dişe 532 nm dalga boyuna sahip DDLU yapılmıştır.

Grup 5 (650 nm dalga boyunda lazer: D)

9 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların sol maksiller 1. molar dişine ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Sol maksiller 1. molar dişe 650 nm dalga boyuna sahip DDLU yapılmıştır.

Grup 6 (940 nm dalga boyunda lazer: E)

9 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların sol maksiller 1. molar dişine ortodontik kuvvet uygulanmıştır. Sol maksiller 1. molar dişe 940 nm dalga boyuna sahip DDLU yapılmıştır.

3.2.3. Apareyin Hazırlanması Ve Uygulanması

Sıçanlarda deneysel diş hareketi oluşturmak amacıyla Brudvik ve Rygh'ın kullandığı metota uygun olarak sol maksiller 1. molar dişlere mezial yönde ortodontik kuvvet uygulanmasına karar verilmiştir (340). Bu amaçla kullanılacak aparey, sıçanların kesici dişleri ile maksiller 1. molar dişleri arasında 50 gr kuvvet uygulayacak şekilde nikel-titanyum kapalı sarmal yaylardan üretilmiştir.

Aparey uygulaması yapılacak sıçanlarda öncelikle dijital tartı ile ağırlık ölçümü yapılmıştır. Her deneğin ağırlığına uygun dozda genel anestezik madde (Alfamine®, 1 mg/kg ve Rompun®, 0,5 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Genel anestezi sağlandıktan sonra sıçanların ağız içi uygulamalarında görüş ve uygulama kolaylığı sağlayan özel tasarlanmış ağız ekartörü ile yeterli ağız açıklığı ve yumuşak dokuların ekartasyonu sağlanmıştır (Şekil 3.2.A). Keser diş (palatinal taraf, gingival seviye) ve 1. molar diş meziali (en konveks nokta) arasındaki mesafe hem sağ hem de sol tarafta dijital bir kumpas yardımıyla ölçülmüştür (Şekil 3.2.B). Ölçümler 3 kez tekrarlanmış ve bu değerlerin ortalaması kaydedilmiştir. Kapalı sarmal yaylar bu mesafede 50 gr kuvvet uygulayacak şekilde hazırlanmıştır. Yaylar ortodontik ligatür teli yardımıyla 1. molar dişe ve keser dişlere bağlanarak tutturulmuştur (Şekil 3.2.C). Hayvanların keser dişlere uygulanan teli çıkartamaması için, keserlerin distal ve labial yüzeyleri alev uçlu elmas frez yardımıyla pürüzlendirilmiş; sonrasında da asit, bond ve akıcı kompozit uygulanarak ligatür teli her iki keser dişe sabitlenmiştir. Aparey, çalışma süresi boyunca tekrar aktive edilmemiştir.



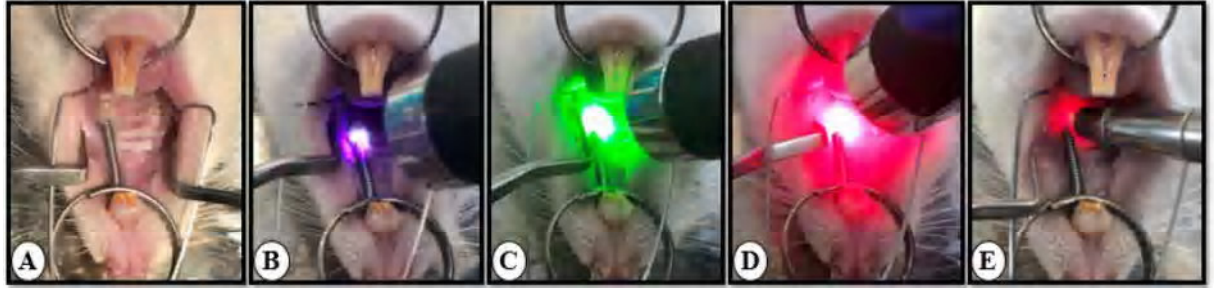
Şekil 3.2. A) Görüş ve uygulama kolaylığı sağlayan özel tasarlanmış ağız ekartörü. B) Keser diş ve 1. molar diş arasındaki mesafenin dijital bir kumpasla ölçülmesi. C) NiTi kapalı sarmal yayın 50 gr kuvvet uygulayacak şekilde keser ve 1. molar dişe uygulanmış görüntüsü.

3.2.4. Düşük Doz Lazer Uygulamaları

DDLU için tüm lazer gruplarında 100 mW/cm^2 çıkış gücünde diyot lazer modülleri kullanılmıştır. Diyot lazer modülleri (405 nm, 532 nm, 650 nm, 940 nm dalga boylarında) kalibrasyon cihazı (Apogee Solar Radiation MP-200) ile kalibre edilmiştir.

Hayvanlar genel anesteziye alınmış ve kontrol grubu dışındaki diğer gruplara hayvanın dahil olduğu lazer grubuna uygun dalga boyunda lazer uygulaması yapılmıştır. DDLT, 1. günden başlanarak 48 saat arayla; üst çene sol 1. molar dişin mezial, bukkal ve palatinal taraflarındaki dişetine; her yüzeye 3 dk olacak şekilde toplam 9 dk (her yüzeye 18 J/cm^2 , toplam doz 54 J/cm^2) dokuyla temas halinde uygulanmıştır (Şekil 3.3).

Uygulama sonrasında kafeslerine alınan sıçanlar, genel anestezinin etkisi geçene kadar gözlem altında tutulmuşlardır.



Şekil 3.3. Uygulanan düşük doz lazerlerin gösterilmesi; A'dan E'ye doğru sırayla kontrol grubu, 405 nm lazer, 532 nm lazer, 650 nm lazer, 940 nm lazer (DDL T dokuyla temas halinde uygulanmış olup, görsel oluşturmak amacıyla temassız olarak gösterilmiştir).

3.2.5. Ortodontik Diş Hareketi Miktarının Ölçülmesi

Aparey uygulanmadan önce yapılan ölçümler, deney süresi bitiminde tekrarlanmıştır. Bütün gruplarda üst çenede keser diş (palatinal taraf, gingival seviye) ve 1. molar diş meziali (en konveks nokta) arasındaki mesafe hem sağ hem de sol tarafta dijital bir kumpas yardımıyla ölçülmüştür. Ölçümler 3 kez tekrarlanmış ve bu değerlerin ortalaması kaydedilmiştir.

Sol taraf başlangıç uzunluğu ($T_{0_{sol}}$) ile uygulama sonrası uzunluk ($T_{1_{sol}}$) farkı kaydedilmiştir. Aynı işlem sağ taraf için de tekrarlanmıştır. Salt diş hareketi miktarının belirlenebilmesi için uygulama yapılan sol taraftaki uzunluk farkından, sağ taraftaki uzunluk farkı çıkarılmıştır.

3.2.6. Deneklerin Sakrifiye Edilmesi

Deney süresinin sonunda (14. gün) tüm hayvanlar yüksek doz anestezi kullanılarak sakrifiye edilmiştir. Sıçanların üst çeneleri steril bir cerrahi bistüri yardımıyla diseke edilmiş ve tüm gruplarda uygulama yapılan dişin bulunduğu sol üst yarım çene ve sadece kontrol grubunda sağ üst molar dişlerin bulunduğu yarım çene (negatif kontrol grubu olarak kullanılmak üzere) %10'luk formalin içeren steril kaplara konularak muhafaza edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Diseke edilmiş maksiller molar bölge.

3.3. Örneklerin Analizi

3.3.1. Histolojik Doku Takip Yöntemi

Deneklerin sakrifikasyonu sonrası diş örneklerini içeren dokular %10'luk formaldehit solüsyonunda inceleme öncesinde tespit edildi. 72 saat formaldehitte bekleyen dokular asetik asit içeren dekalsifikasyon solüsyonunda dekalsifiye edildi. Daha sonra dokular akan musluk suyunda yıkanarak artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek ksilol ile şeffaflandırdıktan sonra parafine gömüldü ve bloklama yapıldı. Rutin histolojik doku takibi metodu Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Rutin histolojik doku takibi metodu.

Sıra	Yapılan işlem	Süre	Sıra	Yapılan işlem	Süre
1	%4 Formaldehit	72 saat	8	Absolü Alkol	1 saat
2	Musluk suyu	1 gece	9	Absolü Alkol	1 saat
3	%50 Alkol	1 saat	10	Ksilen	20 dakika
4	%70 Alkol	1 saat	11	Ksilen	20 dakika
5	%80 Alkol	1 saat	12	Ksilen	20 dakika
6	%96 Alkol	1 saat	13	Eriyik parafin (60°C)	1 gece
7	Absolü Alkol	1 saat	14	Bloklama	

Deneklere ait diş dokularını içeren parafin bloklardan alınan 5 µm'lik kesitler polilizin kaplı lamlara alındı. Hazırlanan lamlar, standart histolojik boyama yöntemi kullanılarak ksilol ile parafini uzaklaştırıldıktan sonra dereceli alkol (%100, %96, %80, %70, %50) serilerinden geçirilip suda yıkandı. Genel histolojik yapının belirlenmesi amacıyla kesitler masson trikrom ile boyanarak önce artan alkol serilerinden daha sonra da ksilolden geçirildi ve entellan damlatılarak lamel yardımıyla kapatıldı. Masson trikrom boyama yöntemi Tablo 3.2'de ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Tablo 3.2. Masson trikrom boyama yöntemi.

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (60 °C)	1 saat	16	Distile Su	5 dakika
2	Ksilen I	10 dakika	17	Fosfomolibdik asit	5 dakika
3	Ksilen II	10 dakika	18	Anilin blue solüsyonu	2-5 dakika
4	Ksilen III	10 dakika	19	Distile Su	5 dakika
5	Absolu Alkol I	5 dakika	20	%1'lik asetik asit	2 dakika
6	Absolu Alkol II	5 dakika	21	Distile Su	5 dakika
7	%96 Alkol	5 dakika	22	%50 Alkol	2 dakika
8	%70 Alkol	5 dakika	23	%70 Alkol	2 dakika
9	%50 Alkol	5 dakika	24	%96 Alkol	2 dakika
10	Akarsu	2 dakika	25	Absolu Alkol I	10 dakika
11	Hematoksilen	5-8 dakika	26	Absolu Alkol II	10 dakika
12	Akarsu	5 dakika	27	Ksilen I	20 dakika
13	Asit alkol	30 saniye	28	Ksilen II	20 dakika
14	Akarsu	5 dakika	29	Ksilen III	20 dakika
15	Asit fuksin	1-2 dakika	30	Kapatma	

3.3.2. İmmünohistokimya Boyama Yöntemi

İmmünohistokimya boyama yöntemi, özgül antijenik saptama özelliğine sahip belirleyicinin, hücre yüzeyine bağlanması temeline dayanmaktadır. Bu çalışmada maksiller 1. molar dişin mezial kök dokusunda TRAP (tartata dirençli asit fosfataz) ve ALP (alkalin fosfataz)'nin ekspresyonu immünohistokimyasal olarak gösterildi. TRAP (Rabbit anti- tartrate resistant acid phosphatase (TRAP)/TRAP polyclonal antibody from Abcam (Cambridge, Massachusetts, USA)) ve ALP (Anti-alkaline phosphatase (ALP) antibody, 100 ml from Abcam (Cambridge, Massachusetts, USA)) primer antikorları kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyamada streptavidin-biotin kiti (Ultravision Polyvalent (Rabbit-Mouse) Horseradish Peroxidase (HRP) Kit, 125 ml from Thermo Fisher Scientific (Waltham, Massachusetts, USA)) kullanılarak avidin-biotin peroksidaz yöntemi uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama için %10'luk formalin fiksasyonu sonrası rutin takip ile hazırlanmış parafine gömülü bloklardan 5 µm'lik kesitler dokuların dökülmemesi için poli-lizinli lamlara alındı. Kesit 60 °C etüvde 1 saat bekletildikten sonra 15 dakika ksilolde deparafinize edilip ardından %99, %96 ve %70'lik azalan alkol serilerinin her birinde 5'er dakika tutularak dehidrate edildi ve 10 dakika distile suda bekletildi. Daha sonra antijen geri kazanımı için %5'lik sitrat tamponu ile mikrodalga fırında 600W'de 5 dakika kaynatılan kesitler PBS ile tekrar yıkanarak endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için 10 dakika %3 hidrojen peroksit (H₂O₂) ile muamele edildi. Kalan işlemler dokuların kurumasını nemli ortam oluşturarak önleyen chamber içerisinde gerçekleştirildi. Kullanılan her bir solüsyon dokunun üzerini tamamen kapatacak şekilde uygulandı. PBS ile yıkanan kesitlere antijenik alanların dışında kalan bölgelerin kapatılmasını sağlamak için oda sıcaklığında 10 dakika Blok serum uygulandı. Preparatlardaki dokuların üzerine dilüsyonu 1/100 olacak şekilde hazırlanan TRAP ve ALP antikorları damlatılarak buzdolabında bir gece inkübe edildi. Negatif kontrol olarak, primer antikör yerine PBS kullanıldı. Yıkama işleminden sonra kesitler biotinli-sekonder antikör ile 15 dakika inkübe edildi ve ardından yıkama işlemi tekrarlandı. Daha sonra streptavidin peroksidaz ile 15 dakika muamele edilen kesitler yıkanarak immünreaktiviteyi görünür hale getirmek için diaminobenzidin (DAB) (Diaminobenzidine chromogen and substrate system, 125 ml from Thermo Fisher Scientific (Waltham, Massachusetts, USA)) substrat ile 5 dakika muamele edildikten sonra 5 dakika deiyonize H₂O ile yıkandı. Ardından artan alkol

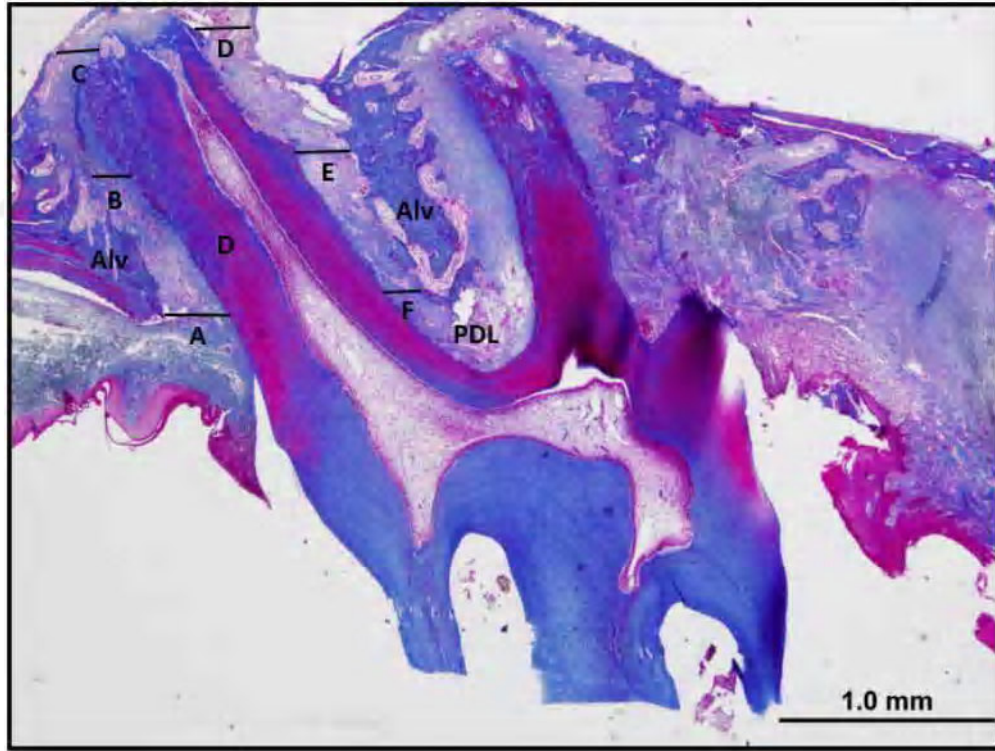
serilerinde 5'er dakika bekletilen dokular, ksilolde 15 dakika tutulup entellan ile hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatıldı.

3.3.3.Histomorfometrik İncelemeler

3.3.3.1.Masson Trikrom Boyamada Histomorfometrik İncelemeler

3.3.3.1.1.PDL Mesafesinin Ölçülmesi

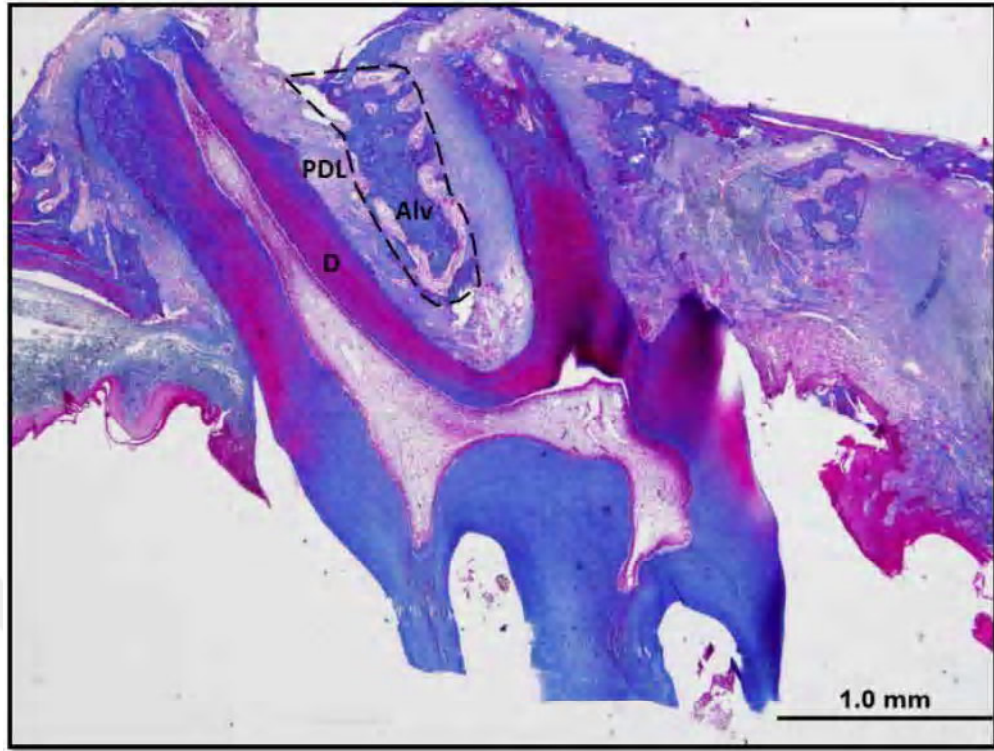
Masson trikrom ile boyanan kesitlerde, maksiller 1. molar dişin mezial köküne ait kök ile alveoler kemik arasındaki PDL mesafesi, kökün mezial (M) ve distal (D) bölgelerinde servikal, orta ve apikal üçlüden olacak şekilde 6 farklı bölgeden; Image J Software programı kullanılarak 10X büyütmede μm olarak ölçüldü. (PDL-A: M-servikal; PDL-B: M-orta üçlü; PDL-C: M-apikal; PDL-D: D-apikal; PDL-E: D-orta üçlü, PDL-F: D-servikal) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. PDL mesafe ölçümlerinin yapıldığı bölgelerin 4X büyütmede gösterilmesi.

3.3.3.1.2.Kökler Arasındaki Kemik Alanının Ölçülmesi

Masson trikrom ile boyanan kesitlerde, maksiller 1. molar dişin mezial ve meziopalatinal köklerinin arasında izlenen kemik alanı, köklerin en apikal noktalarından geçen doğruya kadar olan bölgede, Image J Software programıyla 10X büyütmede işaretlenerek μm^2 olarak hesaplandı (Şekil 3.6).

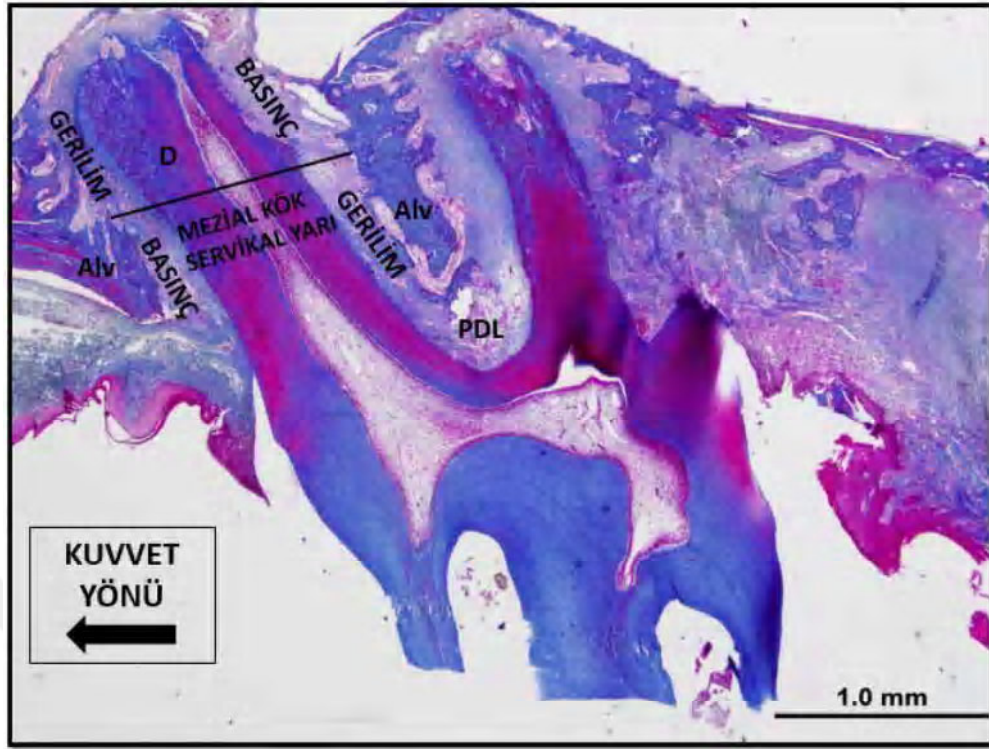


Şekil 3.6. Kemik alanı ölçümünün yapıldığı bölgenin 4X büyütmede kesikli çizgilerle gösterilmesi.

3.3.3.2. İmmünohistokimyasal Boyamalarda Histomorfometrik İncelemeler

Deneklerden alınan TRAP ve ALP primer antikorunu kullanarak yapılan immünohistokimya boyama metodunu uyguladığımız kesitler incelendi. Işık mikroskopunda, deneklere ait her bir kesitin maksiller 1. molar dişin mezial kök kısmına yakın bölgeden 10X ve 20X büyütmede fotoğraflar çekildi. Çekilen fotoğraflarda Image J Software programı kullanılarak, kökün orta üçlünün ortasından servikal kemik hizasına kadar olan PDL bölgesinde mezial ve distal olarak TRAP ve ALP immünreaktivite yoğunlukları hesaplandı ve sonuçlar kaydedildi (Şekil 3.7).

Kökün servikal yarısında inceleme yapılmasının nedeni; uygulanan kuvvetin dişte tipping hareketine sebep olması ve dolayısıyla mezial servikal yarıda sıkışma meydana gelirken, aynı taraf apikal yarıda gerilim oluşmasıdır. Çalışmamızda mezial kök mezialindeki servikal yarı basınç bölgesi, mezial kök distalindeki servikal yarı ise gerilim bölgesi olarak kullanılmıştır.



Şekil 3.7. İmmünreaktivite yoğunluğunun ölçüldüğü bölgenin (mezial kök servikal yarı) masson trikrom ile boyanmış kesitte 4X büyütmede gösterilmesi.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme

İnceleme ve analizler sonucunda elde edilen veriler Microsoft Office Excel programına (Microsoft Office Excel 16.22, Microsoft, Washington, ABD) kaydedildi. Veriler, SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Sciences, Version 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktarıldı ve analizlerin yapılması için hazırlandı. Değişkenlerin normalite değerlendirmeleri Shapiro-Wilk testi, homojeniteleri ise Levene testi kullanılarak yapılmıştır.

Deneklerin 0., 1., 7. ve 13. günlerindeki ağırlık bulguları One Way Anova testi ile değerlendirilirken; 0.-1. günler, 1.-7. günler ve 7.-13. günler arasındaki ağırlık değişimi bulguları ise parametrik yöntemlerden olan bağımlı değişken T Testi ile değerlendirilmiştir.

PDL uzunluk ölçüm verileri değişkenleri (PDL-A; PDL-B; PDL-C; PDL-D; PDL-E, PDL-F), ortodontik diş hareketi miktarı ve kökler arasındaki kemik alanı ölçüm verileri non-parametrik testler kullanılarak değerlendirilmiş ve gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark

bulunan parametreler için ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir.

TRAP ve ALP immünreaktivite yoğunluğu verilerinin analizi için One Way Anova testi, Post-hoc analiz olarak da Tukey HSD testi ile kullanılmıştır.

$p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm değerlendirmeler tablolar halinde sunulmuştur. “Ort.” verilerin istatistiksel ortalamasını ve “S.S.” verilerin standart sapmasını göstermek için kullanılmıştır. Değişkenlere ait grafikler Microsoft Office Excel programı ile hazırlanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Deneklerin Ağırlık Değişim Bulguları

Deneklerin ağırlıkları 0., 1., 7. ve 13. günlerde kaydedilmiş olup Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Deneklerin 0., 1., 7. ve 13. günlerdeki vücut ağırlıkları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. 0.-1. gün aralığında, aparey uygulamasını takiben, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kilo kaybı gözlenmiştir. 1.-7. günler ve 7.-13. günler arasında da anlamlı ölçüde kilo artışı olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hayvanların 0., 1., 7. ve 13. günlerdeki ağırlık değişimi bulguları (gr).

GRUP/ZAMAN	A		B		C		D		E		p
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
0. gün	139,56	9,03	143,44	8,86	138,22	12,35	143,89	10,75	139,90	20,51	0,890
1. gün	126,89	7,75	135,22	10,86	130,00	12,02	137,67	11,24	132,50	19,86	0,314
7. gün	139,11	7,59	144,67	10,01	135,22	8,51	138,22	11,81	135,80	21,67	0,489
13. gün	148,00	7,83	149,33	9,70	142,66	9,57	147,00	10,65	146,00	19,10	0,612
0.-1. günler	-12,67	3,32	-8,22	4,35	-8,22	3,42	-6,22	1,20	-7,40	2,22	<0,001*
1.-7. günler	12,22	6,34	9,44	4,39	5,22	8,24	0,56	5,88	3,30	8,42	<0,001*
7.-13. günler	8,89	3,95	4,67	3,16	7,44	9,65	8,78	2,64	10,20	7,70	<0,001*

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma
A: Kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu
İstatistiksel anlamlılık değeri * $p<0,05$

4.2. Ortodontik Diş Hareketinin Metrik Ölçüm Bulguları

Ortodontik kuvvet uygulanan maksiller sol 1. molar - keser arası mesafe değişimi (T0-T1) (deney tarafı), ortodontik kuvvet uygulanmayan maksiller sağ 1. molar - keser arası mesafe değişimi (T0-T1) (kontrol tarafı) ve keser dişlerdeki eğilme miktarını elimine etmek için deney tarafındaki mesafe değişiminden kontrol tarafındaki mesafe değişimi

çıkartılarak elde edilen maksiller sol 1. moların saf mezializasyon diş hareketi Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Deney (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında ölçülen diş hareket miktarları (T0-T1) ve bu değerlerin birbirinden çıkarılması ile elde edilen M1’in saf mezializasyon miktarı (Deney tarafı – Kontrol tarafı).

Grup/Değişken	Deney Tarafı		Kontrol Tarafı		Saf Mezializasyon	
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.
A (Kontrol)	1,665	0,333	1,198	0,551	0,467	0,357
B (405 nm)	1,518	0,391	0,873	0,327	0,644	0,261
C (532 nm)	1,494	0,375	0,763	0,345	0,731	0,173
D (650 nm)	1,493	0,265	0,616	0,212	0,878	0,201
E (940 nm)	1,320	0,321	0,597	0,341	0,723	0,230

Ort.: Ortalama; **S.S.:** Standart Sapma; **SM:** Saf mezializasyon diş hareketi miktarı; **M1:** Maksiller sol 1. molar
A: Kontrol grubu; **B:** 405 nm lazer grubu; **C:** 532 nm lazer grubu; **D:** 650 nm lazer grubu; **E:** 940 nm lazer grubu

Saf mezializasyon diş hareketi miktarı, gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p<0,001$). Ortodontik kuvvet uygulanan bütün gruplarda diş hareketi elde edilmiş olup, negatif kontrol (AK) grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$). Saf mezializasyon diş hareketi miktarı, D grubunda AD ($p=0,017$) ve B ($p=0,042$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazladır (Tablo 4.3).

Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte, C ve E gruplarındaki saf mezializasyon miktarı AD ve B gruplarından daha fazla, D grubundan daha azdır (Şekil 4.1).

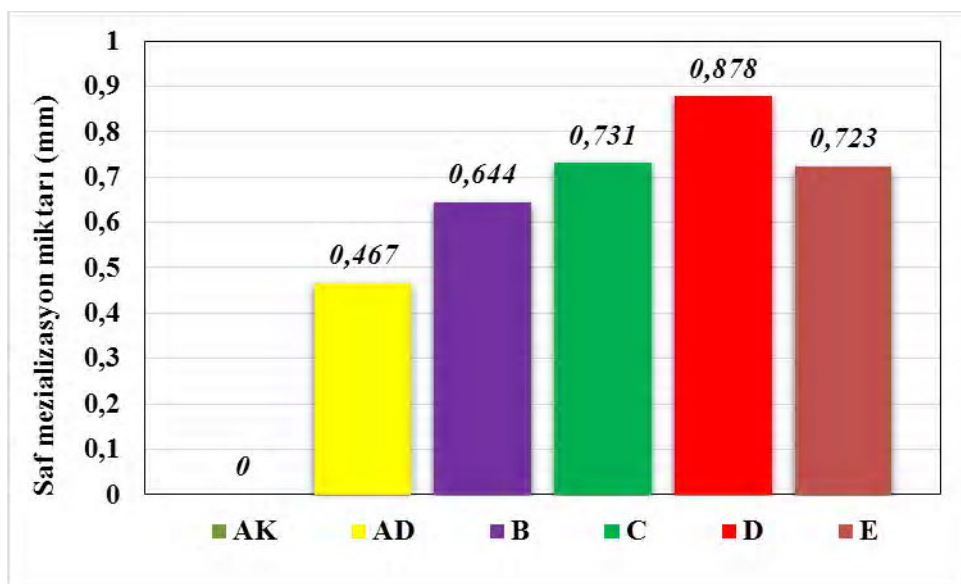
Tablo 4.3. Saf mezializasyon diş hareketi miktarının gruplar arası değerlendirilmesi (mm).

Grup/ Değişken	Saf Mezializasyon (SM)		Ortalama için %95 güven aralığı		P
	Ortalama	Standart sapma	Alt sınır	Üst sınır	
AK	0,000	0,000	0,000	0,000	<0.001*
AD	0,467	0,357	0,192	0,741	
B	0,644	0,261	0,443	0,845	
C	0,731	0,173	0,598	0,864	
D	0,878	0,201	0,724	1,032	
E	0,723	0,230	0,559	0,887	

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

SM	AK-AD	AK-B	AK-C	AK-D	AK-E	AD-B	AD-C	AD-D	AD-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,331	0,070	0,017*	0,165	0,251	0,042*	0,462	0,270	0,513

SM: M1'in saf mezializasyon diş hareketi miktarı; AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu
İstatistiksel anlamlılık değeri * $p < 0,05$

**Şekil 4.1.** Saf mezializasyon diş hareketi miktarının gruplara göre ortalama değerleri.

4.3. Histomorfometrik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

4.3.1. PDL Mesafesi Ölçüm Bulguları

PDL mesafesi ölçüm bulguları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. PDL-A, PDL-D ve PDL-F değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark varken, diğer değişkenlerde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0,05$).

PDL-A mesafesi, AK grubunda C grubu dışındaki diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısadır ($p = 0,042$). AK grubundaki PDL-A mesafesi, C grubundan da daha kısa olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.5).

PDL-D mesafesi, AK grubunda AD grubu dışındaki diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısadır ($p = 0,040$). AK grubundaki PDL-D mesafesi, AD grubundan da daha kısa olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.5).

PDL-F mesafesi, AK grubunda E grubu dışındaki diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısadır ($p = 0,007$). AK grubundaki PDL-F mesafesi, E grubundan da daha kısa olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmamıştır. PDL-F mesafesi, AD grubunda C ($p = 0,028$) ve E ($p = 0,015$) gruplarından; D grubunda da yine E grubundan ($p = 0,035$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundur (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. PDL mesafesi ölçüm bulguları (μm).

Grup/ Değişken	Ligament Genişliği		Ortalama için %95 güven aralığı		<i>p</i>	Grup/ Değişken	Ligament Genişliği		Ortalama için %95 güven aralığı		<i>p</i>		
	Ortalama	Standart sapma	Alt sınır	Üst sınır			Ortalama	Standart sapma	Alt sınır	Üst sınır			
PDL-A	AK	0,178	0,009	0,169	0,188	PDL-D	AK	0,174	0,021	0,152	0,196	0,042*	0,040*
	AD	0,266	0,066	0,211	0,320		AD	0,215	0,050	0,173	0,257		
	B	0,257	0,084	0,187	0,328		B	0,227	0,036	0,197	0,256		
	C	0,228	0,075	0,135	0,322		C	0,276	0,102	0,150	0,402		
	D	0,244	0,051	0,197	0,291		D	0,259	0,062	0,201	0,316		
	E	0,252	0,025	0,229	0,275		E	0,215	0,035	0,182	0,247		
PDL-B	AK	0,191	0,035	0,154	0,228	PDL-E	AK	0,179	0,055	0,122	0,236	0,271	0,469
	AD	0,198	0,066	0,142	0,253		AD	0,191	0,048	0,151	0,231		
	B	0,217	0,105	0,129	0,305		B	0,187	0,066	0,133	0,242		
	C	0,193	0,074	0,101	0,285		C	0,191	0,076	0,096	0,286		
	D	0,240	0,061	0,184	0,297		D	0,245	0,081	0,170	0,319		
	E	0,248	0,054	0,198	0,298		E	0,192	0,053	0,143	0,241		
PDL-C	AK	0,158	0,025	0,132	0,184	PDL-F	AK	0,136	0,015	0,120	0,152	0,179	0,007*
	AD	0,237	0,103	0,151	0,322		AD	0,225	0,048	0,185	0,266		
	B	0,223	0,044	0,187	0,260		B	0,198	0,060	0,148	0,248		
	C	0,194	0,086	0,087	0,302		C	0,179	0,018	0,157	0,202		
	D	0,225	0,044	0,185	0,266		D	0,218	0,063	0,161	0,276		
	E	0,218	0,040	0,181	0,255		E	0,153	0,029	0,127	0,180		

PDL-A: Mezial-servikal; PDL-B: Mezial-orta üçlü; PDL-C: Mezial-apikal; PDL-D: Distal-apikal; PDL-E: Distal-orta üçlü, PDL-F: Distal-servikal
AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu
İstatistiksel anlamlılık değeri * $p < 0,05$

Tablo 4.5. PDL mesafesi ölçümlerinde gruplar arası farklılık gösteren değişkenlerin ikili karşılaştırma tablosu, p değerleri.

Grup/ Değişken	AK-AD	AK-B	AK-C	AK-D	AK-E	AD-B	AD-C	AD-D	AD-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
PDL-A	0,002*	0,027*	0,097	0,015*	0,003*	0,599	0,462	0,728	1,000	0,769	0,817	0,816	0,684	0,371	0,798
PDL-D	0,121	0,003*	0,010*	0,032*	0,045*	0,529	0,306	0,203	1,000	0,608	0,083	0,908	0,808	0,465	0,063
PDL-F	0,010*	0,038*	0,017*	0,031*	0,315	0,206	0,028*	0,954	0,015*	0,607	0,416	0,082	0,062	0,088	0,035*

PDL-A: Mezial-servikal; PDL-D: Distal-apikal; PDL-F: Distal-servikal
 AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu
 İstatistiksel anlamlılık değeri * $p < 0,05$

4.3.2. Kökler Arasındaki Kemik Alanı Ölçüm Bulguları

Kökler arasındaki ortalama kemik alanı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$) (Tablo 4.6).

D grubundaki ortalama kemik alanı, AK ($p = 0,022$) ve B ($p = 0,036$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4.6).

E grubundaki ortalama kemik alanı da D grubuyla benzer şekilde, AK ($p = 0,003$) ve B ($p = 0,015$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 4.6).

D ve E gruplarında hesaplanan ortalama kemik alanı, diğer gruplardan daha yüksektir fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. D ve E grubu arasında da anlamlı bir farklılık olamamakla birlikte, E grubundaki ortalama kemik alanı daha yüksektir (Tablo 4.6 ve Şekil 4.2).

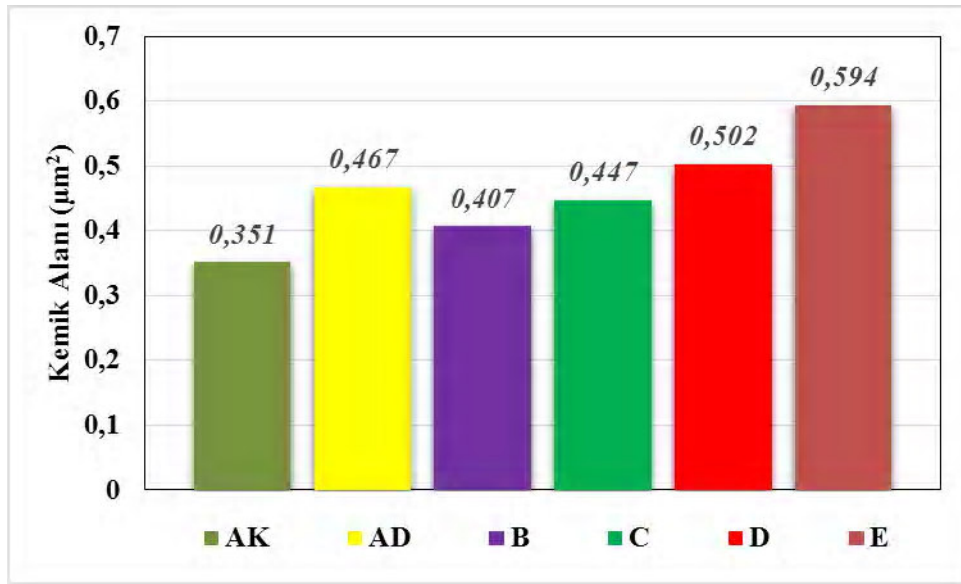
Tablo 4.6. Kökler arasındaki kemik alanı ölçüm bulguları (μm^2).

Grup / Değişken	Kemik Alanı (KA)		Ortalama için %95 güven aralığı		P
	Ortalama	Standart sapma	Alt sınır	Üst sınır	
AK	0,351	0,059	0,289	0,413	0,020*
AD	0,467	0,135	0,354	0,581	
B	0,407	0,090	0,332	0,483	
C	0,447	0,106	0,316	0,579	
D	0,502	0,098	0,411	0,593	
E	0,594	0,124	0,480	0,709	

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

KA	AK-AD	AK-B	AK-C	AK-D	AK-E	AD-B	AD-C	AD-D	AD-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
	0,244	0,604	0,066	0,022*	0,003*	0,247	0,557	0,486	0,104	0,768	0,036*	0,015*	0,368	0,120	0,108

KA: Kemik alanı; AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu
İstatistiksel anlamlılık değeri * $p < 0,05$



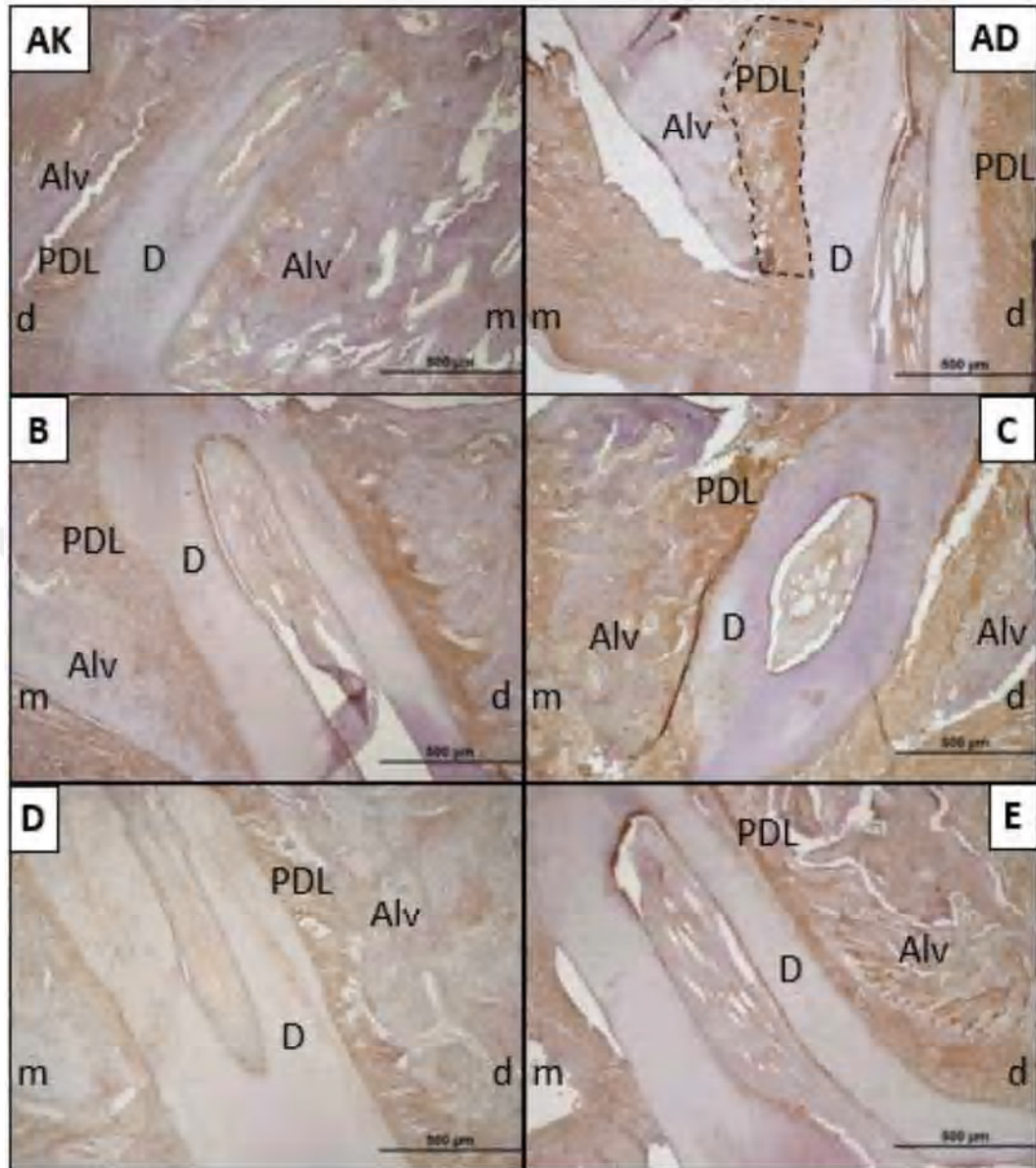
Şekil 4.2. Kökler arasındaki ortalama kemik alanın gruplara göre ortalama değerleri.

4.3.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.3.2.1. TRAP Boyama İmmünreaktivite Yoğunluğu Bulguları

TRAP boyama sonrasında mezial kökün servikal yarısında yapılan ölçümlerde, mezialdeki (basınç bölgesindeki) ortalama immünreaktivite yoğunluğu gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,002$). Distalde (gerilim bölgesinde) ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 4.7).

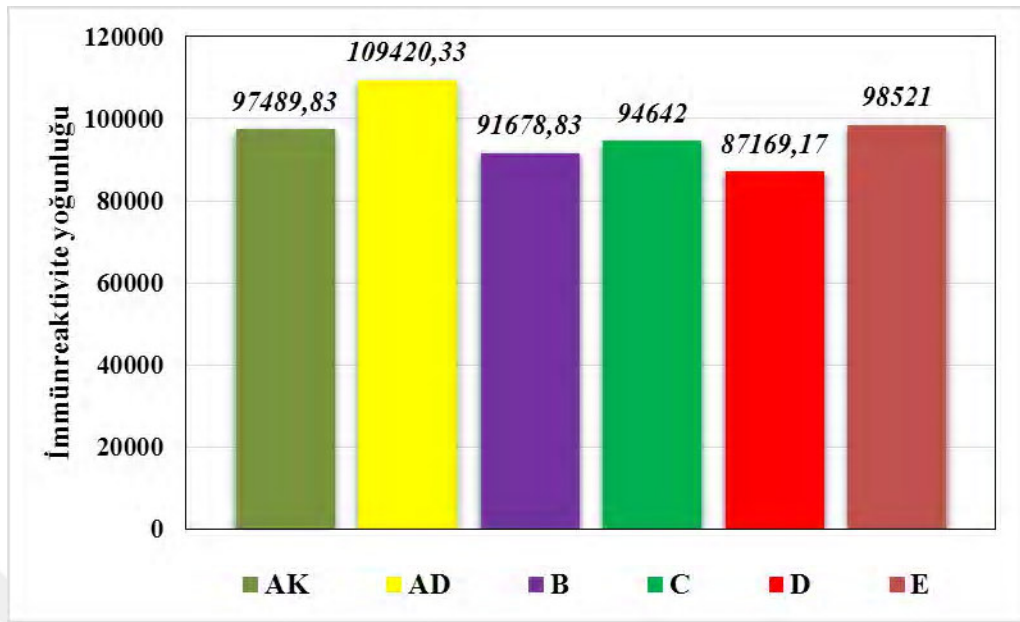
TRAP-M için immünreaktivite yoğunluğu ortalamaları, Şekil 4.4'te gösterilmiştir. AD grubunda B ($p=0,012$) ve D ($p=0,001$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.7).



Şekil 4.3. X10 büyütmede immünreaktivite yoğunluğu için TRAP primer antikoruna ile immünohistokimya boyama metodundan yararlanılarak hazırlanmış preparatlar. Siyah kesikli çizgi, ölçümün yapıldığı PDL alanını göstermek amacıyla işaretlenmiştir. (AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu; m: mezial; d: distal; PDL: Periodontal ligament; Alv: Alveoler kemik; D: dentin)

Tablo 4.7. Mezial kökün servikal yarısında, mezial ve distaldeki TRAP boyama immünreaktivite yoğunluğu bulguları.

Grup/ Değişken	İmmünreaktivite yoğunluğu		Ortalama için %95 güven aralığı		P										
	Ortalama	Standart sapma	Alt sınır	Üst sınır											
TRAP-M	AK	97489,83	10017,30	86977,32	108002,34	0,002*									
	AD	109420,33	8769,17	100217,65	118623,02										
	B	91678,83	7313,39	84003,90	99353,77										
	C	94642,00	7232,19	87052,28	102231,72										
	D	87169,17	4934,65	81990,56	92347,77										
	E	98521,00	11046,92	86927,97	110114,03										
TRAP-D	AK	99006,67	9034,43	89525,62	108487,72	0,188									
	AD	113892,17	18793,44	94169,67	133614,67										
	B	98290,83	13332,86	84298,86	112282,81										
	C	96798,67	12373,72	83813,24	109784,09										
	D	96944,50	11276,09	85110,97	108778,03										
	E	102087,83	7718,58	93987,68	110187,99										
<i>Gruplar Arası Farklılık Gösteren Değişkenlerin İkili Karşılaştırma Tablosu, p değerleri.</i>															
TRAP-M	AK-AD	AK-B	AK-C	AK-D	AK-E	AD-B	AD-C	AD-D	AD-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
	0,174	0,838	0,991	0,308	1,000	0,012*	0,052	0,001*	0,254	0,990	0,937	0,726	0,648	0,966	0,216
TRAP-M: Mezialde TRAP boyama immünreaktivite yoğunluğu; TRAP-D: Distalde TRAP boyama immünreaktivite yoğunluğu															
AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu															
İstatistiksel anlamlılık değeri * $p < 0,05$															



Şekil 4.4. Mezial kökün servikal yarısında, mezial taraftaki (basınç bölgesindeki) TRAP boyama immünreaktivite yoğunluğunun gruplara göre ortalama değerleri.

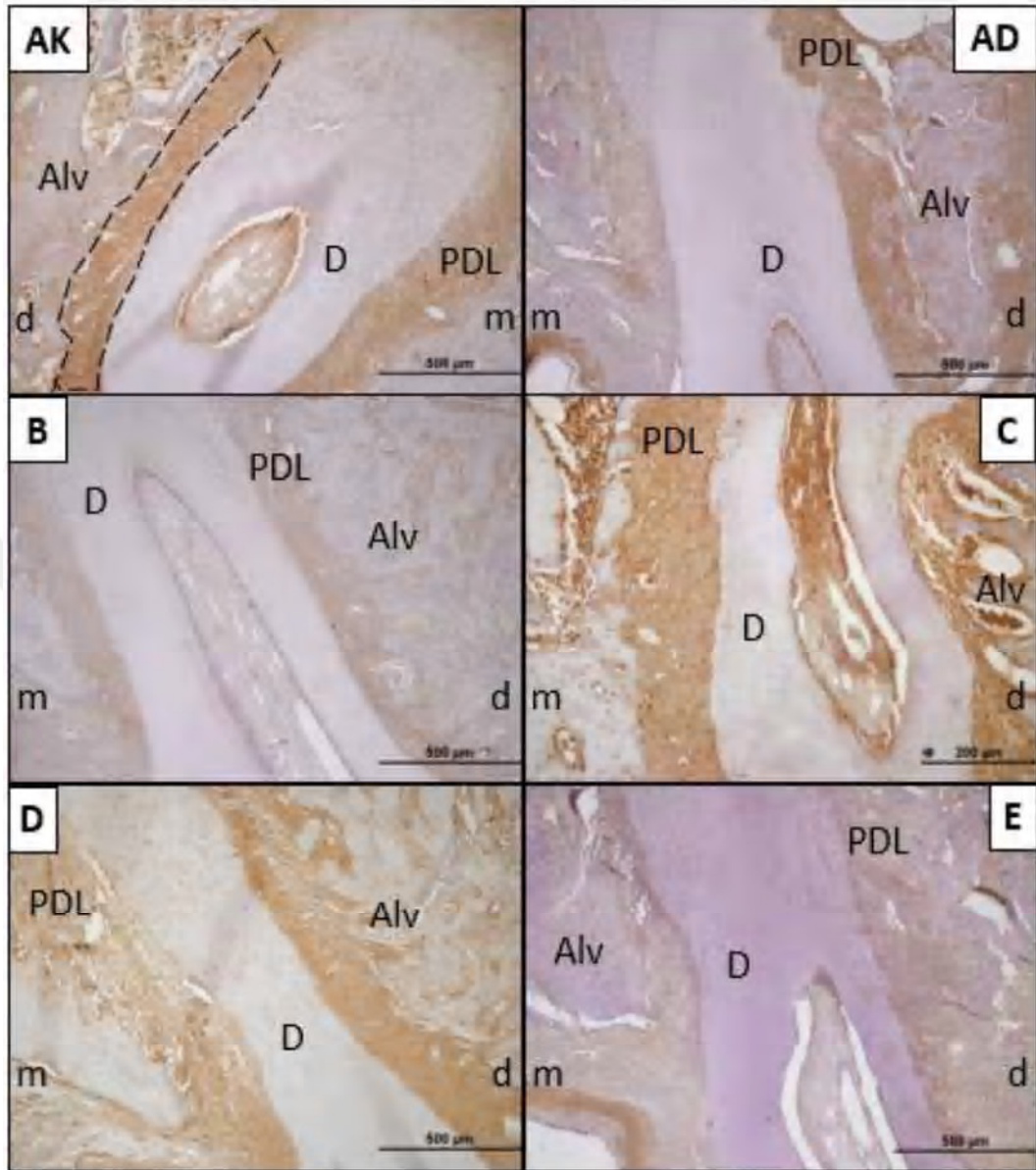
4.3.2.2. ALP Boyama İmmünreaktivite Yoğunluğu Bulguları

ALP boyama sonrasında mezial kökün servikal yarısında yapılan ölçümlerde, hem mezialde (basınç bölgesinde) hem de distalde (gerilim bölgesinde) ortalama immünreaktivite yoğunluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Mezial kökün servikal yarısında, mezial ve distaldeki ALP boyama immünreaktivite yoğunluğu bulguları.

Grup/ Değişken	İmmünreaktivite yoğunluğu		Ortalama için %95 güven aralığı		P	
	Ortalama	Standart sapma	Alt sınır	Üst sınır		
ALP-M	AK	91407,33	9956,05	80959,10	101855,56	0,061
	AD	99344,50	18454,73	79977,44	118711,56	
	B	92642,83	13129,49	78864,28	106421,39	
	C	111564,00	11419,06	99580,43	123547,57	
	D	100152,33	14803,11	84617,42	115687,25	
	E	87006,00	13262,68	73087,67	100924,33	
ALP-D	AK	94242,00	11511,02	82161,93	106322,07	0,684
	AD	95137,17	18492,85	75730,11	114544,22	
	B	99018,83	22370,35	75542,59	122495,08	
	C	108767,00	2929,26	105692,93	111841,07	
	D	101704,83	21937,68	78682,65	124727,01	
	E	95051,17	18401,12	75740,28	114361,95	

ALP-M: Mezialde ALP boyama immünreaktivite yoğunluğu; ALP-D: Distalde ALP boyama immünreaktivite yoğunluğu
AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu
İstatistiksel anlamlılık değeri * $p < 0,05$



Şekil 4.5. X10 büyütmede immünreaktivite yoğunluğu için ALP primer antikoruna ile immünohistokimya boyama metodundan yararlanılarak hazırlanmış preparatlar. Siyah kesikli çizgi, ölçümün yapıldığı PDL alanını göstermek amacıyla işaretlenmiştir. (AK: Negatif kontrol grubu; AD: Pozitif kontrol grubu; B: 405 nm lazer grubu; C: 532 nm lazer grubu; D: 650 nm lazer grubu; E: 940 nm lazer grubu; m: mezial; d: distal; PDL: Periodontal ligament; Alv: Alveoler kemik; D: dentin)

5. TARTIŞMA

5.1.Amaç

Ortodontik tedavilerde diş hareketi, kemiğin remodelling sürecinin uzun olmasına bağlı olarak gecikebilmekte ve dolayısıyla ortodontik tedavi süresi uzayabilmektedir. Tedavi süresinin uzaması, beraberinde hasta uyumsuzluğu, dental ve periodontal dokularda bazı yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Literatürde ortodontik diş hareketini arttırmak amacıyla uygulanan yöntemler, geleneksel ortodontik biyomekanik yöntemler (sürtünmesiz ortodontik sistemler), cerrahi, kimyasal ve fiziksel uygulamalar olmak üzere genel olarak dört ana başlık altında değerlendirilmiştir (10). Geleneksel ortodontik yöntemlerin diş hareketini hızlandırmada etkisinin sınırlı kalması, cerrahi destekli yöntemlerin girişimsel bir işlem gerektirmesi ve sonrasında ağrılı olabilmesi, kimyasal yöntemlerin ise lokal etkisinin dışında sistemik yan etkiler de göstermeleri nedeniyle klinisyenler fiziksel yöntemlere daha çok yönelmektedirler (11, 12).

Diş hareketini hızlandırmak için kullanılan fiziksel yöntemler titreşim, elektromanyetik alan, gen ve düşük doz lazer uygulamalarıdır. Direkt elektrik akımı uygulamaları doku hasarına sebep olan iyonik reaksiyonlara yol açabilir, titreşimli elektromanyetik alan uygulamaları protein metabolizmasını ve kas aktivitesini olumsuz yönde etkileyebilir, gen uygulamaları da enjeksiyon sonrası oluşabilecek ağrı ve inflamasyon nedeniyle hastalarda rahatsızlığa sebep olabilmektedir (341).

Diş hareketini hızlandırmak için kullanılan fiziksel yöntemlerden bir diğeri ise düşük doz lazer uygulamalarıdır (DDLU). Diş hareketini hızlandırmak amacıyla lazerin kullanılması düşüncesi, 1971'den bu yana (14), yara iyileşmesi (19), ağrı kontrolü (222), fibroblast ve kondroblast proliferasyonu (15, 16), kollajen sentezi (17), sinir rejenerasyonu (18), kemik hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonu (20) gibi birçok biyolojik sürecin uyarılmasında başarılı bir şekilde kullanılmasına dayanmaktadır. Diş hareketini hızlandıran diğer yöntemler ile kıyaslandığında DDLT ile ilgili herhangi bir olumsuz sistematik etki bildirilmemiştir. Bu yöntem çok yönlü biyostimülasyon etkisi, girişimsel bir işlem gerektirmemesi, kolay erişilebilir olması,

hem profesyonel ortamda hekim tarafından hem de ev ortamında hasta tarafından uygulanabilir olması nedeniyle diş hekimliğinde gelecek vaat eden bir teknik olarak kabul edilmektedir (342).

Yapılan çalışmalarda gözlenen osteoklast, osteoblast ve inflamatuvar hücre sayısında, kapiller kanlanmada, yeni kemik oluşumunda, OPG ve RANK/RANKL oranında, fibronektin, tip I kollajen, MMP-9 (matriks metalloproteinaz-9), katepsin K, salınımındaki artış DDLT'nin kemik remodelingi ve dolayısıyla ortodontik diş hareketini hızlandırdığını ortaya koymuştur (169, 309). Kawasaki ve Shimizu'nin (343), hızlı diş hareketi elde etmek amacıyla yaptıkları deneysel çalışmada, DDLT uygulanan sıçanların kemik dokusunda kontrol grubuna kıyasla ilk iki günde osteoklast sayısının arttığını ve 4. günden sonra da azalmaya başladığını bildirmişlerdir. Yoshida ve ark. sıçanlarda GaAlAs diyot lazer (810 nm, 100 mw) kullanarak yaptıkları çalışmada diş hareket hızını lazer uygulanan bölgede 3. günde 1,4 kat; 7. günde 1,19 kat; 14. günde 1,26 kat ve 21. günde 1,34 kat anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır (310). Cruz ve ark. diş çekilerek tedavi edilen 11 bireye 2 ay boyunca ayda 4 kez diyot lazer (780 nm, 10 sn, 20 mW, 5 J/cm²) uyguladıkları çalışmalarında lazer uygulanan grupta diş hareket miktarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (311).

Literatürde DDLT'nin diş hareketini yavaşlattığını ya da diş hareketi üzerindeki etkisinin önemsiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (313-316). Goulart ve ark. 18 köpek üzerinde 2 grup olarak yaptıkları çalışmalarında birinci gruba 5,25 j ikinci gruba da 35 j enerjili diyot lazeri sağ tarafa uygulamışlar ve sol tarafı da kontrol grubu yaparak 42 gün boyunca incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda düşük doz lazer uygulanan grupta ilk 0-21 gün arası diş hareketi gözlenirse de 35 j uygulanan grupta 0-42 gün arasında diş hareketinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durumun kemik dokusunun iyileşme hızının artması ve daha kalın kemik trabeküllerinin oluşmasıyla dişin daha olgun kemikle karşılaştığı için alveol içindeki hareketinin zorlaşmasından kaynaklandığını iddia etmişlerdir (315). Limpanichkul ve ark. kanin distalizasyonu yapılacak 12 genç hastaya GaAlAs lazer (860 nm, 100 mw) uyguladıkları yarım çene (split mouth) çalışmalarında, kontrol grubu ve lazer grubu arasında kanin dişin hareket miktarı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (313).

Çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmesi kullanılan lazer cihazının ve uygulama dozlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Etkin dozaj konusunda fikir birliği henüz sağlanamamış olsa da; Ge ve ark.'nın yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde, düşük dozlarda (2,5, 5, ve 8 J/cm²) uygulanan DDLT'nin yüksek dozlara (20 J/cm² ve daha yüksek) kıyasla daha etkili olduğu ve diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir (318). Işın hareketi, dalga boyu, güç yoğunluğu, lazer modu, maruz kalma süresi, toplam enerji, enerji yoğunluğu, açısı, doku kalınlığı ve doku bileşimi lazerin doku üzerine olan etkileri açısından farklılık oluşturmaktadır (313).

Yapılan çalışmalarda genellikle aynı dalga boyundaki lazerin farklı dozları veya farklı uygulama zamanları araştırılmış olup sadece birkaçında iki farklı dalga boyunda lazer karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Bu çalışmalarda da lazerlerin uygulama modu, güç yoğunluğu, enerji yoğunluğu, uygulama sıklığı ve deney süreleri gibi birçok parametre değişkenlik göstermektedir. Bu yüzden sonuçların yorumlanması karmaşık olmakta ve bu çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılması mümkün olmamaktadır. Ayrıca söz konusu çalışmalar farklı konu modelleri üzerinde (kedi, sıçan, tavşan, köpek, insan vb.) gerçekleştirilmiş olup biyolojik farklılıklar nedeniyle de karşılaştırma yapmak ve çıkarımlarda bulunmak zorlaşmaktadır.

Farklı dalga boylarında lazerler farklı penetrasyon derinliğine sahiptir. Bu yüzden ulaştıkları dokular ve bu dokular üzerindeki etkileri de farklı olmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı eşit güç ve enerji yoğunluğuna sahip, dalga boyları farklı olan 4 adet lazerin (940 nm, 650 nm, 532 nm, 405 nm) diş hareketi üzerine olan etkilerinin histolojik ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak araştırılmasıdır. Bu klinik öncesi çalışmanın sonuçları geliştirilip klinikte uygulanabilir hale geldiğinde, ortodontik tedavinin uzun sürmesi nedeniyle oluşabilecek pek çok komplikasyonun azalacağı, hasta uyumunun ve memnuniyetinin artacağı, hekimin daha çok hastaya hizmet verebilecek şekilde hasta sirkülasyonunun hızlanacağı düşünülmektedir.

5.2. Yöntem

5.2.1. Deney Hayvanlarının Seçimi

Ortodontik diş hareketi üzerine yapılan hayvan çalışmalarında bugüne kadar maymun, kedi, köpek, kobay, tavşan, fare gibi çeşitli hayvanlar kullanılmış olsa da ucuz olmaları, kolay temin edilebilmeleri ve bakımlarının kolay olması gibi bazı avantajlardan dolayı daha çok sıçanlar tercih edilmektedir. Storey maymun ve kedi dokularının birçok özellik

bakımından insana çok benzediğini; fakat ortodontik kuvvet uygulamasından sonra meydana gelen değişikliklerin en iyi sıçanlarda takip edilebildiğini belirtmiştir (71). Jee ve ark., sıçanların, mekanik uyarılara bağlı oluşan iskeletsel adaptasyonların incelenmesi için uygun deney hayvanı olduğunu bildirmişlerdir (344). Ayrıca sıçanlarda, periodontal ligament ve alveol kemikte mekanik uyarılara karşı oluşan biyolojik yanıtın, hücresel düzeyde insanlarınkine çok benzediği ve insanlardakinden daha hızlı geliştiği bildirilmiştir (345-347). Sıçan materyalinin histolojik olarak çalışılması köpek gibi daha büyük hayvanlara göre daha kolaydır. Ek olarak hücresel ve moleküler biyolojik teknikler için kullanılan birçok antikor, sadece sıçan ve farelerde kullanılabilir. Deneysel çalışmalarda kullanılacak en küçük hayvanlar fareler olsa da ortodontik aparatı yerleştirmek için çok küçük oldukları için, sıçanlar daha çok tercih edilmektedir (348). Bu nedenlerle çalışmamızda deney hayvanı olarak sıçanların kullanılmasına karar verilmiştir. Ancak; sıçanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları yorumlanırken, insana göre sıçanların periodontal liflerin diziliminin farklı olması, kemik yapısının daha yoğun olması, metabolizma hızlarının daha yüksek olması, kalsiyum dengesinin kemik dokudan ziyade bağırsak emilimiyle kontrol edilmesi gibi farklılıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir (348).

Genç sıçanlarda yaşlı sıçanlara göre, hücre dışı uyarıların etkisini hücresel yanıtı dönüştüren cAMP seviyesinin daha yüksek olması (349); periodontal ligament (350) ve alveol kemik hücrelerinin (351) yüksek proliferatif aktivite göstermesi nedeniyle diş hareketi daha hızlı gerçekleşmektedir (349). Yaşla birlikte PDL'teki organik matriks üretiminde, hücrelerin mitotik aktivitesinde ve çözünebilir kollajen miktarında azalma olduğu bildirilmiştir (352). Bununla birlikte erişkin sıçanlarda periodontal aralık da daha dardır (353) ve dişe uygulanan ortodontik kuvvet, basınç tarafında -genç sıçanlara göre- daha kolay hiyalinize doku oluşturur (354). Bu durum da başlangıç diş hareketinin gecikmesine neden olur. Bu sebeplerle çalışmamızda genç olarak değerlendirilen 8 haftalık sıçanlar kullanılmıştır.

Literatürde, diş hareketinin üst çenede alt çeneye göre daha hızlı meydana geldiğini; hücre dışı uyarıların etkisini hücresel cevaba dönüştüren cAMP ve cGMP seviyelerinin üst çenede daha yüksek olduğunu (162) ve buna bağlı olarak da üst çenedeki alveol kemik ve çevre dokuların hücre dışı uyarılara daha hızlı cevap

verdiğini rapor eden çalışmalar mevcuttur (355). Bu bilgiler doğrultusunda apareyin üst çeneye uygulanmasına karar verilmiştir.

Sıçanlarda kemik metabolizması, cinsel olgunluğa eriştikten sonra cinsiyet hormonlarından etkilense de OPG ve RANKL seviyeleri cinsiyet hormonlardan aynı düzeyde etkilenmemektedir (69, 348, 356, 357). Sıçanların cinsel olgunluğa erişmeleri 2-4 ay arasında gerçekleşmektedir. Bu sebeplerle çalışmamızda henüz cinsel olgunluğa erişmemiş kabul edilen 8 haftalık dişi sıçanların kullanılmasına karar verilmiştir. Whitten etki (358) adı verilen dişi sıçanlarda, erkek kokusu ve varlığının etkisiyle östrusun uyarılmasını engellemek amacıyla da denekler, deney süresi boyunca erkek sıçanlarla çalışılmayan bir odada muhafaza edilmiştir.

5.2.2. Deney Hayvan Sayısının Belirlenmesi

Çalışmamızda, etik kurallar gereğince kullanılacak hayvan sayısı, biyoistatistik raporuna göre % 90 güç ve $p=0,05$ etki değerinde, her grupta 9 adet denek olacak şekilde toplam 45 adet olarak belirlenmiştir. Negatif kontrol grubu, sol üst 1. molar dişine ortodontik aparey tatbik edilen ama lazer uygulaması yapılmayan pozitif kontrol grubunun, hiçbir işlem yapılmayan sağ üst 1. molar dişleri kullanılarak oluşturulmuştur. Böylece çalışmada kullanılan hayvan sayısı minimum düzeyde tutulmuştur.

5.2.3. Ortodontik Diş Hareketi Oluşturacak Mekanğin Belirlenmesi

Sıçanlarda yapılan diş hareketi çalışmalarında, diş hareketi oluşturmak amacıyla, elastik rondeller (359), tellerden bükülerek hazırlanan zemberekler (26), simante edilen apareyler (360) ve kapalı yaylar (361) gibi çeşitli kuvvet elemanları kullanılmıştır. 1. ve 2. molar dişler arasına elastik rondel yerleştirilerek diş hareketi oluşturulan elastik rondel yöntemi uygulaması kolay bir yöntemdir; fakat elastığın yerinden çıkma ihtimali vardır ve kuvvet kısa sürede ortadan kalkar. Kesici dişlere lateral yönde kuvvet uygulayan zemberekler ise premaksiller suturda açılma meydana getirebileceğinden tercih edilmemişlerdir (362). Bu yüzden sıçanlarda ortodontik diş hareketi modeli oluşturmak için Brudvik ve Rygh'in (363) 1. molar ve keser dişler arasında kapalı sargılı yaylar yerleştirilerek 1. molar dişe mezial yönde kuvvet uyguladığı kapalı yay tasarımı tercih edilmiştir. Molar dişlerin bukkal bölgesindeki kemik miktarının yetersiz olması ve bukkaldeki kemiğin mezialdeki kemikten daha kompakt olması nedeniyle de mezial yöndeki hareket tercih edilmiştir (348). Kapalı yay tasarımının, uygulama sırasında palatal ve bukkal mukoza irritasyonu meydana gelmesi ve keser dişlerdeki

telin hayvanlar tarafından çıkarılması gibi dezavantajları vardır. Bizim çalışmamızda da 1. molar dişlere ligatür teli uygulanırken bazı hayvanlarda hafif bir gingival ve mukozal irritasyon oluştuğu, fakat bu irritasyonların çok kısa sürede iyileştiği gözlenmiştir. Apareyin çıkma ya da kopma ihtimalini en aza indirmek için de kapalı yaylar uygulanmadan önce, keser ve molar dişlerde ince uçlu bir frez yardımıyla mine düzeyinde oluklar oluşturulmuş, ligatür telinin bu oluklardan geçmesi sağlanmış ve ligatürler akıcı kompozit yardımıyla dişlere tutturulmuştur. Ayrıca hayvanlar her gün kontrol edilmiş, gerekli görüldüğünde kompozit ilavesi yapılmıştır. Hayvanların alt kesici dişlerle apareyi kırmamaları için de düzenli aralıklarla alt kesici dişlerin insizalinden aşındırma yapılmıştır.

5.2.4. Uygulanan Kuvvet Miktarının Belirlenmesi

Hayvan çalışmalarında ortodontik diş hareketi elde etmek için gerekli optimal kuvvet büyüklüğü hakkında net bir bilgi bulunmamakla birlikte, daha önceki çalışmalarda 0,5-560 gr arasında değişen kuvvetler uygulanmıştır (348, 364, 365). Sıçanlarda yapılan hayvan çalışmalarının %37'sinde 20-50 gr, % 12'sinde 50-100 gr, % 20'sinde 20 gr'dan küçük, % 1'inde ise 100 gr'dan büyük kuvvetler kullanılmıştır (348). Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda, periodontal ligamentte yoğun hiyalinize alanlar meydana getirmeyecek şekilde, sıçanlarda üst molar dişlerde fizyolojik kabul edilen ve en çok kullanılan kuvvet miktarı olan 50 gr kuvvet uygulanmıştır.

5.2.5. Deney Süresinin Belirlenmesi

Deney süresini belirlemek amacıyla yapılan literatür taraması sonucunda, sıçanlarda diş hareketiyle ilgili olarak 5 dakika (116) ile 3 ay (346) arasında değişen sürelerde çalışmalar olduğu görülmüştür. Diş hareketinin birkaç fazdan oluştuğu hem klinik çalışmalarla hem de hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Reitan ve Kvam, sıçan dişlerinde ortodontik kuvvet uygulamasını takiben ilk hiyalinizasyonun 6 saat içinde meydana geldiğini bildirmişlerdir (69). Lee, kuvvet uygulandıktan 6 saat sonra basınç tarafında PDL genişliğinin azaldığını, fibroblastlarda deformasyon görüldüğünü, Howship lakünlerinin sayısının arttığını ve hiyalinizasyon dokusunun 3. günde ortadan kalktığını bildirmiştir (366). Radunoviç ve ark., en aktif 'remodelling' yanıtının kuvvet uygulandıktan 7 gün sonra görüldüğünü bildirmişlerdir (367). Gerçek diş hareketinin meydana geldiği lineer faza ulaşmak, birkaç gün ile birkaç hafta arasındadır. Bu nedenle gerçek diş hareketinin oluştuğu lineer fazdaki biyolojik yanıtı yakalamayı

amaçlayan çalışmalarda deney süresi en az 2 hafta olmalıdır (348). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızdaki deney süresi 2 hafta olarak belirlenmiştir.

5.2.6. Düşük Doz Lazer Uygulamaları

Lazer uygulamalarının dokularda 1°C'den daha az lokal sıcaklık artışı ile ortaya çıkan etkilerini (biyostimulan etkiler) kullanan tedaviler düşük doz lazer tedavileri olarak adlandırılır (169). Belirli dalga boylarındaki spesifik düşük dozların bazı hücrenel bileşenleri veya fonksiyonları açabileceği veya kapatabileceği görüşüne dayanmaktadır. DDLT iyileşmeyi artırır, ağrıyı, şişmeyi ve oral enfeksiyonları kontrol etmeyi sağlar.

Lazer cihazı, çalışılacak doku türüne ve istenilen etkiye göre seçilmektedir. DDLT için 405 ve 1100 nm arasındaki dalga boyları kullanılmaktadır (368). Bu aralıktaki ışınlar su ve hemoglobin tarafından daha az absorbe edildiğinden, penetrasyonu derinliği yüksektir. Çalışmamızda, yumuşak dokunun altında bulunan kemik hücrelerinin biyostimulasyonu amacıyla kullandığımız diyot lazer cihazları 405 nm, 532 nm, 650 nm ve 940 nm dalga boylarına sahip olup bu aralıkta yer almaktadır.

Düşük doz lazerin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalarında 5-100 mW'lık aralıkta çıkış gücüne sahip lazerler kullanılmıştır (24, 196, 311, 315). 1-2 mW çıkış gücüne sahip bir lazerle de biyostimulan etkiler elde edilebileceği, fakat aynı etkileri 100 kat güçlü bir lazerle elde etmenin daha kolay olduğu bildirilmiştir. Tedavi süresi kullanılan lazerin çıkış gücüne göre değiştirilerek eşdeğer miktarda enerji uygulanabilmektedir. Tedavi süresinin uzaması, düşük güçlü bir lazerin daha derinlere yeterli enerjiyi iletilebilmesini sağlamaz (196, 369). Bu yüzden çalışmamızda daha önceki çalışmalarda da kullanılmış olan (310) 100 mW çıkış gücünde lazer kullanılmıştır.

Düşük doz lazer tedavisiyle ortodontik diş hareketini hızlandırmayı araştıran çalışmalar arasında 1. molar dişin mezial, palatinal ve bukkal taraflarındaki dişetine; her yüzeye 3'er dk olacak şekilde toplam 9 dk (her yüzeye 18 J/cm², toplam doz 54 J/cm²) lazer uygulayan 3 çalışma vardır (24, 309, 370). Bu çalışmalarda tek bir yüzeye uygulanan doz (18 J/cm²), biyostimulasyon için kabul edilen doz aralığına (2-19 J/cm²) uygundur. Bu çalışmalarda uygulanan lazer enerjisinin diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir. Çalışmamızda daha önceki veriler doğrultusunda düşük doz lazer tedavisi, ortodontik kuvvet uygulanan 1. molar dişin mezial, bukkal ve palatinal yüzeylerine, her yüzeye

3'er dk olacak şekilde toplam 9 dk (her yüzeye 18 J/cm², toplam doz 54 J/cm²) uygulanmıştır.

Düşük doz lazerin biyostimülasyon üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmalarda uygulama sıklığıyla ilgili farklı yaklaşımlar vardır. Pourreau-Schenider ve ark. lazerin fibroblast büyümesi veya kemik formasyonu üzerine olan etkilerinin tek doz uygulamadan ziyade çoklu uygulamalarla ortaya çıktığını bildirmişlerdir (371). Saito ve Shimizu (23) ile Ozawa ve ark. (372), tekrarlayan uygulamaların düşük doz lazer terapisinin biyostimulan etkilerini ikiye katladığını rapor etmişlerdir. Cossetin ve ark. (373), düşük doz lazerin diş hareketi üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmanın sonucunda, osteoklastik aktivitenin 1. günden 13. güne kadar 48 saat arayla lazer uygulanan grupta daha az sıklıkta lazer uygulanan gruplara göre daha yüksek olduğunu; osteoklastik aktivitenin doza bağımlı olarak artarken osteoblastik aktivitenin etkilenmediğini bildirmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer olarak (374) 48 saat aralıklarla çoklu uygulama tercih edilmiştir.

DDLDT'nin etkinlik derinliği dalga boyu, güç ve ışınlama tekniği ile düzenlenebilir. Işınlama tekniği olarak dokuyla temaslı olarak ya da belli bir uzaklıktan temassız olarak iki uygulama vardır. Temassız uygulamada ışık dalgasının yansıması ve doku yüzeyine yayılması sonucunda enerji kaybı meydana gelmektedir. Bu nedenle lazer uygulamasını, enerji kaybının daha az olması ve ışığın daha derin dokulara da ulaşabilmesi amacıyla dokuyla temas halinde gerçekleştirilmiştir.

5.2.7. Diş Hareketi Miktarının Ölçülmesi

Deneyimizde split-mouth tasarım tercih edilerek sol taraf deney, sağ taraf kontrol tarafı olarak değerlendirilmiştir. Böylece sıçanların molar dişlerinde görülen distal drifti, ankraj alınan üst keserlerin olası distal tippingi, fizyolojik burun büyümesine bağlı olarak keserlerin öne hareketi ve keserlerin devam eden erüpsiyonu ile oluşabilecek 1. molar-keser arası mesafedeki (M₁₋₁) değişim, ortodontik diş hareketi uygulanmayan kontrol tarafının da ölçülmesi ile elimine edilmiştir. Keser dişler blok haline getirilerek ankraj arttırılmaya çalışılmış ve aynı zamanda sağ taraf M₁₋₁ mesafesindeki değişim ortodontik kuvvet uygulamadan önce ve uygulandıktan sonra ölçülerek, sağ keser dişin eğilme miktarı hesaplanmıştır. Sol taraf 1. molar dişin saf mezializasyon miktarı ise deney tarafında ölçülen diş hareket miktarından, kontrol tarafında ölçülen hareket miktarı çıkarılarak hesaplanmıştır.

Ortodontik diş hareketi ölçümleri, dijital bir kumpas yardımıyla ağız içerisinde direkt olarak yapılmıştır. Bu yöntemin en büyük üstünlüğü kısa sürede kolayca yapılabilmesi ve güvenilir olmasıdır. Literatürdeki bazı çalışmalarda bu ölçümler, 1. ve 2. molar arası mesafe (375) ya da 1. molar mezial yüzeyi ile 3. molar distal yüzeyi arası mesafe (376) ölçülerek gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda ağız içi çalışma alanının kısıtlı olması nedeniyle daha distaldeki bölgelerin kullanılması yerine 1. molar mezial yüzeyi ile keser arası mesafenin ölçülmesi tercih edilmiştir (377).

5.3. Bulgular

5.3.1. PDL Mesafesi Bulgularının Değerlendirilmesi

Periodontal ligament genişliği, remodelling aşamasına göre değişiklik göstermektedir. Uygulanan ortodontik kuvvet sonucunda PDL genişliği basınç tarafında önce azalır, alveoler kemik rezorpsiyonu başladığında ise artar. Brudvick ve Rygh (378), sıkışan taraf periodontal ligament aralığının ortodontik kuvvet uygulandıktan sonraki 7. günde normal boyutlarına dönmeye başladığını bildirmişlerdir. Ayrıca Tengku ve ark. (375) da sıkışan taraf periodontal ligament genişliğinin 1.-7. günlerde azaldığını, 14. günde ise bu mesafede artış olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki PDL genişliği ölçümleri, periodontal ligamentin kısmen normale döndüğü zaman olan 14. günde yapılmıştır. PDL-B, PDL-C ve PDL-E bölgelerinde anlamlı bir fark yoktur. PDL-B ve PDL-E bölgeleri kökün orta üçlüsünün orta bölgesindeki ölçümlerdir, tipping hareketi nedeniyle bu bölgelerde anlamlı bir fark zaten beklenmemektedir. PDL-C bölgesinde ise 14. gün olduğu için doğal remodelling sürecinin tamamlanmış olabileceği düşünülmektedir.

PDL-A, PDL-D ve PDL-F bölgelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. PDL-A ve PDL-D bölgeleri basınç bölgesi, PDL-F ise gerilim bölgesidir. Literatür bilgisiyle uyumlu olarak basınç bölgelerindeki (PDL-A ve PDL-D) PDL genişliği negatif kontrol grubuna (AK) göre anlamlı derecede fazladır. PDL-A bölgesinde AK ve C grupları arasında; PDL-D bölgesinde de AK ve AD grupları arasında anlamlı fark olmaması remodelling sürecinin diğer gruplardan daha erken gerçekleştiğini düşündürmektedir.

PDL-F bölgesinde E grubu hariç diğer gruplardaki PDL genişliği, AK grubundan anlamlı derecede daha fazladır. C ve E gruplarındaki PDL genişlikleri de pozitif kontrol grubu olan AD grubundan daha küçüktür. 532 nm (C) ve 940 nm (E) dalga boyundaki DDLU'nun osteoblastik aktiviteyi daha fazla uyarması sonucu remodelling sürecinin

daha hızlı tamamlanmış olabileceği düşünülmektedir. E grubundaki PDL genişliği, D grubuna göre anlamlı derecede daha küçüktür. PDL-F bölgesi dişetine yakın bir bölge olduğundan daha az penetrasyon derinliği olan 940 nm (E) dalga boyundaki ışıkla daha fazla uyarıldığı, daha derin penetrasyon derinliğine sahip 650 nm (D) dalga boyundaki ışığın ise daha az etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. 14. gün olması nedeniyle doğal remodelling sürecinin tamamlanmış olabileceği de unutulmamalıdır.

DDL'T'nin PDL genişliği süreci üzerine olan etkilerini ve doğal remodelling sürecini daha doğru değerlendirebilmek için deney başından itibaren belli aralıkla yapılan ölçümlerin verilerine ihtiyaç vardır.

5.3.2. Kökler Arasındaki Kemik Alanı Bulgularının Değerlendirilmesi

Fotobiyomodülasyon, kemik oluşumunu kolaylaştıran çok sayıda osteojenik, anjiyojenik ve büyüme faktörünü ve inflamasyon mediyatörlerini düzenlemektedir (379). Yamaguchi ve ark. (370) ile Fujita ve ark. (380), DDL'T'nin (810 nm) RANK/RANKL sistemi ve makrofaj koloni uyarıcı faktör reseptörü (c-fms) üzerinden basınç bölgesinde osteoklastogenezisi ve diş hareketini hızlandırdığını bildirmişlerdir. Kawasaki ve Shimizu, 830 nm dalga boyuna sahip lazeri deneysel diş hareketi sırasında düşük doz olarak uyguladıkları çalışmanın sonucunda, gerilim tarafındaki yeni oluşan kemik alanının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (24).

Merli ve ark., 670 nm dalga boyundaki düşük doz lazerin fare femur kemiğinde oluşturdukları yaranın iyileşmesi üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. 14 günlük deney süresi sonunda lazer uygulanan gruptaki yeni oluşan kemiğin kontrol grubundan daha fazla alan kapladığı ve kontrol grubuna göre daha az boşluklu ve daha yoğun olduğunu rapor etmişlerdir (381).

Bizim çalışmamızda mezial yönde ortodontik kuvvet uygulanan maksiller 1. molar dişin mezial ve meziopalatinal köklerinin arasında izlenen kemik alanı D grubunda, AK ve B gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Benzer şekilde E grubundaki ortalama kemik alanı da AK ve B gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Elektromanyetik dalga spektrumunda görünür bölgede yer alan 650 nm kırmızı lazer (D grubu) ve kızılötesi spektrumda yer alan 940 nm lazerlerin (E grubu) hemoglobin ve su tarafından emilimi, diğer lazerlere göre daha az olduğu için penetrasyon derinlikleri daha fazladır. 405 nm mor lazer (B grubu) ise daha az penetrasyon derinliğine sahiptir. Bulgularımız daha önceki literatür bilgileriyle

uyumludur. D ve E gruplarındaki ölçülen ortalama kemik alanı lazer uygulaması yapılmayan AD grubundan daha fazla olsa da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Histolojik kesitler üzerinde ölçtüğümüz ortalama kemik alanı verileri, kesitler alınırken bütün gruplarda aynı açığı yakalamanın zorluğu göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

5.3.3. TRAP Boyama İmmünreaktivite Yoğunluğu Bulgularının Değerlendirilmesi

Ortodontik diş hareketinin gerçekleşebilmesi, bireyin rezorpsiyon potansiyeline bağlı olarak osteoklast ve öncül hücrelerin açığa çıkmasına, osteoklast farklılaşmasına ve kemik-PDL yüzeyindeki osteoklast aktivitesinin yoğunluğuna bağlıdır. Hamblin ve ark. (382), kızılötesine yakın dalga boyundaki (near infrared=NIR) fotonlarının hücre mitokondrilerinde emildiğini, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) ürettiğini ve bunun da transkripsiyon faktörlerini (NF- κ B ve AP1) aktive ettiğini bildirmişlerdir. Karu ve ark. (383), hücre içi pH, kalsiyum konsantrasyonu, cAMP seviyesi ve ATP konsantrasyonu gibi hücre homeostaz parametrelerinin mitokondriyal solunum zincirindeki fotoreseptörler aracılığıyla düzenlenebileceğini bildirmiştir. Ayrıca çok çekirdekli hücrelerin yüksek mitokondriyal aktiviteye sahip olduğu ve sitokromların foton enerji absorpsiyonundan ve ATP sentezinden sorumlu olduğu, hücre aktivitesinin potansiyelini arttırdığı gösterilmiştir (384). Bu nedenlerle lazer ışını osteoklastlar üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilirler.

Literatürde ortodontik diş hareketi üzerine yapılan çalışmalarda, TRAP boyama ile sıkışan tarafta osteoklastlar sayılarak (374) ya da immünreaktivite yoğunluğu hesaplanarak (380) osteoklastik aktivite değerlendirilmiştir. Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP), kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar tarafından üretilen bir TRAP izoformudur. Fujita ve ark. (380), 810 nm lazer ve 830 nm LED cihazlarıyla uyguladıkları düşük doz lazer tedavisinin diş hareketi üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmanın sonucunda, sıkışan taraf PDL bölgesinde lazer uygulanan gruptaki TRAP immünreaktivite yoğunluğunun 2, 3, 4 ve 7. günlerde LED ve kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Farklı dalga boylarında uygulanan DDLT'nin diş hareketine olan etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda denekleri 14. günde sakrifiye ettiğimiz için başlangıç diş hareketini oluşturan yoğun osteoklastik hücre aşamasını göremedik. Bu yüzden çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak (380) kökün servikal

yarısında sıkışma ve gerilme bölgelerindeki TRAP immünreaktivite yoğunluklarını değerlendirdik.

TRAP boyama sonrasında mezial kökün servikal yarısında yapılan ölçümlerde, ortalama TRAP immünreaktivite yoğunluğu açısından distal tarafta (gerilim bölgesi) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Gerilim bölgesinde osteoklastik aktivite beklemediğimiz için, bu bulgu literatür bilgisiyle uyumludur. Mezial tarafta (basınç bölgesinde) ise gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. TRAP-M için immünreaktivite yoğunluğu, AD grubunda B ve D gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Tsuka ve ark. (385), 1064 nm dalga boyunda Nd:YAG lazerin ortodontik diş hareketi üzerine olan etkilerini sıçanlara 0, 1, 2, 3, 7, 10, 14, 17, 21 ve 24. günlerde lazer uygulayarak araştırmışlardır. Deney sonunda TRAP pozitif hücre sayısının lazer grubunda daha fazla olduğunu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Kemik remodelinginin homeostatik kontrolü, sirkadiyen bir döngüyle gerçekleşmektedir. Kushibiki ve Awazu (386), 405 nm dalga boyundaki lazer ile mezenkimal kök hücreler üzerinde in vitro olarak çalışmışlardır. 405 nm dalga boyundaki lazerin, sirkadiyen ritim proteini kriptom 1'in (CRY1) sitoplazmadan çekirdeğe taşınmasını sağlayarak CRY1 mRNA seviyelerini düşürdüğünü, böylece hücre dışındaki kalsifikasyonun arttığını bildirmişlerdir.

Kushibiki ve ark.'nın (387) 405 nm (mavi), 664 nm (kırmızı) ve 808 nm (kızılötesi) dalga boylarındaki lazerlerle aralarında fibroblastlar ve makrofajlar da bulunan 10 farklı türde hücre üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda, 405 nm ışık uygulanan hücrelerde hücre içi reaktif oksijen radikallerinin arttığı, diğer gruplarda fark olmadığını rapor etmişlerdir. Ancak, Eichler ve ark.'nın (388) yaptığı başka bir çalışmada kırmızı lazerle hücre içi reaktif oksijen radikallerinin arttığı bildirilmiştir. Bu yüzden, Kushibiki ve ark., kendi çalışmalarında reaktif oksijen radikallerini tespit etmek amacıyla kullandıkları probun daha az duyarlı olabileceğini söylemişlerdir (387).

635 nm LED ışıkla in vitro olarak yapılan başka bir çalışmada ise LED uygulamasının hücre içi reaktif oksijen radikallerini düşürerek osteoklastogenezisi azalttığı; bu nedenle osteoporoz tedavisinde konservatif bir alternatif tedavi yaklaşımı olabileceği rapor edilmiştir (389).

Wang ve ark. (390), aynı fiziksel ve uygulama özelliklerine sahip çeşitli dalga boylarındaki lazer ışınlamaları arasında (420 nm, 540 nm, 660 nm ve 810 nm), 540 nm LED dizisinin RUNX-2 ifadesini arttırdığını göstermiştir. RUNX-2, multipotent mezenkimal kök hücreleri, iskelet kaynaklı kondrosit/osteoblast hücrelerine yönlendirmede işlev görür. Ayrıca RUNX-2, osteoblastların osteositlere terminal diferansiyasyonunun sınırlanmasında da rol alarak aktif osteoblast sayısının korunmasını sağlar (391).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre 405 nm ve 650 nm DDLT uygulanan gruplardaki sıkışan taraftaki TRAP immünreaktivite yoğunluğu, pozitif kontrol grubundan daha düşüktür. Verilerimiz; Kushibiki ve Avazu'nun (387) 405 nm dalga boyundaki lazerin hücre dışı kalsifikasyonu arttırması, Wang ve ark.'nın (390) 540 nm LED'in RUNX-2 ifadesini arttırması ve Eichler ve ark.'nın (388) kırmızı lazerin hücre içi reaktif oksijen radikallerini arttırması verileriyle uyumludur.

5.3.4. ALP Boyama İmmünreaktivite Yoğunluğu Bulgularının Değerlendirilmesi

Alkalın fosfataz, mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşma aşamasında erken evrede üretilen bir proteindir. Bu proteinin üretiminin doğrulanması, farklılaşmanın başladığını gösterir (392).

Kushibiki ve Awazu (393), 405 nm dalga boyundaki ışığın (mavi ışık) osteogenezis üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmanın sonuçlarına göre, lazer uygulandıktan 5 gün sonra alkalın fosfataz (ALP) aktivitesinin, kalsiyum ve kalsiyum fosfat birikiminin arttığını, ayrıca osteoblast farklılaşmasının bir belirteci olan osteokalsinin immünopozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Wang ve ark. (390), 540 nm LED dizisinin RUNX-2 ifadesini arttırdığını; 420 nm, 660 nm ve 810 nm dalga boyları uygulanan gruplarda anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Kim ve ark. (394), mezenkimal kök hücre üzerine 647 nm kırmızı ışık uyguladıkları in vitro çalışmalarının sonucunda, 4-5 gün sonra ışınlanmış hücrelerde osteoblast mineralizasyonunun önemli oranda arttığını bildirmişlerdir. 830 nm dalga boyundaki kızılötesi bir lazerle yapılan başka bir çalışmada, lazer uygulanan grupta artmış ALP aktivitesi ve artmış ALP gen ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (395).

Jawad ve ark. (396), 940 nm dalga boyundaki lazerle in vitro olarak yaptıkları çalışmanın sonucuna göre, lazer uygulanan grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında

artmış ALP aktivitesi olduğunu; 940 nm dalga boyundaki DDLT'nin osteoblast hücrelerini uyararak kemik oluşumuna katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ALP boyama sonrasında mezial kökün servikal yarısında yapılan ölçümlerde, hem mezialde (basınç bölgesinde) hem de distalde (gerilim bölgesinde) ortalama immünreaktivite yoğunluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Literatürdeki çalışmalarda değerlendirmeler genellikle 1-7 gün arasında yapıldığından ALP aktivitesinin arttığı, bizim çalışmamızda ise değerlendirmeler 14. günde yapıldığı için herhangi bir fark bulunamadığı düşünülmektedir.

5.3.5. Ortodontik Diş Hareketi Bulgularının Değerlendirilmesi

Lazerin biyolojik etkileri tetikleyebilmesi için makul bir enerji yoğunluğu (J/cm^2) gereklidir; bu nedenle düşük çıkışlı lazerler, uzun süren ışınlamalarla tam olarak telafi edilemez. Arndt-Schulz yasasına göre lazerin düşük dozajları uyarırken, daha yüksek dozajları inhibe edici etkiler gösterir (369). Lazer ışınlamasının biyolojik etkileri, dalga boyu, çıkış gücü ve lazer yoğunluğu gibi lazer parametrelerine bağlı olduğundan, diş hareketleri üzerinde farklı etkiler olduğu bildirilmiştir (397).

Literatürde düşük doz lazer tedavisinin diş hareketi üzerine olan etkisiyle ilgili çeşitli çalışmalar vardır. Kawasaki ve Shimizu (24) (830 nm, 100mW); Kim ve ark. (246) (808 nm, 96 mW); Shirazi ve ark. (374) (660 nm, 25 mW); Ekizer ve ark. (26) (618 nm, 20mW) gibi birçok yazar (309, 310) DDLT'nin diş hareketini uyardığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmaların çoğunda, hemogloblin ve suda düşük emilim gösterdiği için yumuşak dokularda görünür spektrumdaki lazerlerden daha yüksek bir penetrasyon derinliğine sahip olan kızılötesi lazer (780 nm-860 nm) kullanılmıştır. Markezan ve ark. (398), kızılötesi spektrumda bir lazer kullanmış olmalarına rağmen (830 nm, 100 mW) lazer uygulanmış grupla kontrol grubu arasında, diş hareketi açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Farklı dalga boylarını karşılaştırmak amacıyla Seifi ve ark. (317), tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda, 850 nm ve 650 nm dalga boylarında uyguladıkları düşük doz lazerin diş hareketini yavaşlattığını rapor etmişlerdir. Ayrıca Seifi ve ark.'nın çalışmasında kullanılan lazerlerin diğer parametreleri de birbirinden farklı olduğundan yapılacak kıyaslamalar doğru olmayacaktır. Literatürde aynı parametreleri kullanarak farklı dalga boylarının diş hareketi üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız lazerlerin dalga boyları dışındaki parametreleri aynıdır. Böylece farklı dalga boylarının ortodontik diş hareketi üzerine olan etkileri incelenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz saf mezializasyon diş hareketi miktarı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir. Ortodontik kuvvet uygulanan bütün gruplarda anlamlı derecede diş hareketi elde edilmiş olup, diş hareketi miktarı lazer uygulanan tüm gruplarda lazer uygulanmayan gruptan daha fazladır. Ancak sadece 650 nm lazer uygulanan gruptaki saf mezializasyon miktarı, lazer uygulanmayan ve 405 nm lazer uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha fazladır. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte, 532 nm ve 940 nm lazer gruplarındaki saf mezializasyon miktarı lazer uygulanmayan ve 405 nm lazer uygulanan gruplardan daha fazla, 650 nm lazer uygulanan gruptan daha azdır.

Bulgularımız Avcı ve ark.'nın (190) farklı dalga boylarının deriye olan penetrasyon derinliğini gösterdiği tablosuyla uyum göstermektedir. Lazer enerjisinin kemiğe ağız içinde dişeti ve periodontal ligament tarafından iletildiğini varsaydığımız için penetrasyon derinliği önemlidir.

6. SONUÇLAR

Farklı dalga boylarında düşük doz lazer uygulamalarının ortodontik diş hareketi hızı üzerine olan etkilerinin incelendiği bu çalışmada bulguların değerlendirilmesiyle şu sonuçlara varılmıştır:

1. Ortodontik kuvvet uygulanan bütün gruplarda diş hareketi elde edilmiş olup, negatif kontrol (AK) grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Saf mezializasyon diş hareketi miktarı, 650 nm lazer grubunda (D), pozitif kontrol (AD) ve 405 nm lazer (B) gruplarına göre anlamlı derece daha fazladır. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte, 532 nm lazer (C) ve 940 nm lazer (E) gruplarındaki saf mezializasyon miktarı pozitif kontrol (AD) ve 405 nm lazer (B) gruplarından daha fazla, 650 nm lazer grubundan (D) daha azdır.
2. 14 günlük deney süresi sonunda PDL mesafesi ölçümleri karşılaştırıldığında; sadece iki basınç (PDL-A: mezial-servikal ve PDL-D: distal-apikal) ve bir gerilim (PDL-F: distal-servikal) bölgesinde anlamlı farklılık bulunmuştur.

PDL-A mesafesi, negatif kontrol grubunda (AK), 532 nm lazer grubu (C) dışındaki diğer tüm gruplardan anlamlı derecede daha kısadır. Negatif kontrol grubundaki PDL-A mesafesi, 532 nm lazer grubundan (C) da daha kısa olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmamıştır.

PDL-D mesafesi, negatif kontrol grubunda (AK), pozitif kontrol grubu (AD) dışındaki diğer tüm gruplardan anlamlı derecede daha kısadır. Negatif kontrol grubundaki PDL-D mesafesi, pozitif kontrol grubundan da daha kısa olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmamıştır.

PDL-F mesafesi, negatif kontrol (AK) grubunda 940 nm lazer grubu (E) dışındaki diğer tüm gruplardan anlamlı derecede daha kısadır. Negatif kontrol grubundaki PDL-F mesafesi, 940 nm lazer grubundan da daha kısa olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca PDL-F mesafesi, pozitif kontrol grubunda (AD), 532 nm (C) ve

940 nm (E) lazer gruplarından; 650 nm lazer grubunda (D) da yine 940 nm lazer grubundan (E) anlamlı derecede daha uzundur.

3. Kökler arasındaki ortalama kemik alanı incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. 650 nm lazer grubundaki (D) ortalama kemik alanı, negatif kontrol (AK) ve 405 nm lazer (B) gruplarından anlamlı derecede daha yüksektir. 940 nm lazer grubundaki (E) ortalama kemik alanı da 650 nm lazer grubuyla (D) benzer şekilde, negatif kontrol (AK) ve 405 nm lazer (B) gruplarından anlamlı derecede daha yüksektir.

650 nm lazer (D) ve 940 nm lazer (E) gruplarındaki ortalama kemik alanı diğer gruplardan; E grubundaki ortalama kemik alanı D grubundan daha yüksek olduğu fakat anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

4. TRAP boyama sonrasında mezial kökün servikal yarısında yapılan ölçümlerde, mezialdeki (basınç bölgesindeki) ortalama immünreaktivite yoğunluğu gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Distalde (gerilim bölgesinde) ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Mezialdeki TRAP immünreaktivite yoğunluğu ortalamaları, pozitif kontrol grubunda (AD) grubunda 405 nm lazer (B) ve 650 nm lazer (D) gruplarından anlamlı derecede daha yüksektir. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5. Alkalin fosfataz (ALP) boyama sonrasında mezial kökün servikal yarısında yapılan ölçümlerde, hem mezialde (basınç bölgesinde) hem de distalde (gerilim bölgesinde) ortalama immünreaktivite yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Harris CA. The Dental Art: A Practical Treatise on Dental Surgery: Armstrong & Berry; 1839.
2. Bister D, Meikle MC. Re-examination of 'Einige Beiträge zur Theorie der Zahnregulierung'(Some contributions to the theory of the regulation of teeth) published in 1904–1905 by Carl Sandstedt. The European Journal of Orthodontics. 2012;35(2):160-8.
3. Skidmore KJ, Brook KJ, Thomson WM, Harding WJ. Factors influencing treatment time in orthodontic patients. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2006;129(2):230-8.
4. Lew KK. Attitudes and perceptions of adults towards orthodontic treatment in an Asian community. Community Dentistry and Oral Epidemiology. 1993;21(1):31-5.
5. Lv T, Kang N, Wang C, Han X, Chen Y, Bai D. Biologic response of rapid tooth movement with periodontal ligament distraction. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2009;136(3):401-11.
6. Royko A, Denes Z, Razouk G. The relationship between the length of orthodontic treatment and patient compliance. Fogorvosi szemle. 1999;92(3):79-86.
7. Bishara SE, Ostby AW, editors. White spot lesions: formation, prevention, and treatment. Seminars in Orthodontics; 2008: Elsevier.
8. Sadowsky C, BeGole EA. Long-term effects of orthodontic treatment on periodontal health. American journal of orthodontics. 1981;80(2):156-72.
9. Segal G, Schiffman P, Tuncay O. Meta analysis of the treatment-related factors of external apical root resorption. Orthodontics & craniofacial research. 2004;7(2):71-8.
10. Shenava S, Nayak K, Bhaskar V, Nayak A. Accelerated orthodontics-a review. International Journal of Scientific Study. 2014;1(5):35-9.

11. Sekhavat AR, Mousavizadeh K, Pakshir HR, Aslani FS. Effect of misoprostol, a prostaglandin E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2002;122(5):542-7.
12. Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2009;135(1):16-26.
13. ESENLIK E, AYDIN M, KALE B. Fotobiyomodülasyonun Ortodontide Kullanım Alanları ve Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics*. 2018;4(1):30-6.
14. Fork RL. Laser stimulation of nerve cells in *Aplysia*. *Science*. 1971;171(3974):907-8.
15. Van Breugel HH, Bär PD. 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 in surgery and medicine*. 1992;12(5):528-37.
16. Schultz RJ, Krishnamurthy S, Thelmo W, Rodriguez JE, Harvey G. Effects of varying intensities of laser energy on articular cartilage: a preliminary study. *Lasers in surgery and medicine*. 1985;5(6):577-88.
17. Poon VK, Huang L, Burd A. Biostimulation of dermal fibroblast by sublethal Q-switched Nd: YAG 532 nm laser: collagen remodeling and pigmentation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2005;81(1):1-8.
18. Mohammed IF, Kaka LN. Promotion of regenerative processes in injured peripheral nerve induced by low-level laser therapy. *Photomedicine and laser surgery*. 2007;25(2):107-11.
19. Maiya GA, Kumar P, Rao L. Effect of low intensity helium-neon (He-Ne) laser irradiation on diabetic wound healing dynamics. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2005;23(2):187-90.
20. Nicola RA, Jorgetti V, Rigau J, Pacheco MT, dos Reis LM, Za[^]ngaro RA. Effect of low-power GaAlAs laser (660 nm) on bone structure and cell activity: an experimental animal study. *Lasers in medical science*. 2003;18(2):89-94.
21. Turhani D, Scheriau M, Kapral D, Benesch T, Jonke E, Bantleon HP. Pain relief by single low-level laser irradiation in orthodontic patients undergoing fixed appliance therapy. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2006;130(3):371-7.

22. 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 in surgery and Medicine*. 2016;48(10):936-43.
23. Saito S, Shimizu N, of Dentistry FNUS. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1997;111(5):525-32.
24. Kawasaki K, Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2000;26(3):282-91.
25. 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. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2015;147(5):578-86.
26. Ekizer A, Uysal T, Güray E, Akkuş D. Effect of LED-mediated-photobiomodulation therapy on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Lasers in medical science*. 2015;30(2):779-85.
27. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology-e-book: Expert consult: Online: Elsevier health sciences; 2014.
28. Reddy S. *Essentials of Clinical Periodontology & Periodontics*: JP Medical Ltd; 2017.
29. Palumbo A. The anatomy and physiology of the healthy periodontium. *Gingival Diseases-Their Aetiology, Prevention and Treatment*: Intech; 2011.
30. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *Journal of Periodontology*. 1961;32(3):261-7.
31. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontology 2000*. 1997;13(1):76-90.
32. Gottlieb B. Biology of the cementum. *Journal of Periodontology*. 1942;13(1):13-7.
33. Rao L, Wang H, Kalliecharan R, Heersche J, Sodek J. Specific immunohistochemical localization of type I collagen in porcine periodontal tissues using the peroxidase-labelled antibody technique. *The Histochemical Journal*. 1979;11(1):73-82.

34. Romanos G, Schroter-Kermani C, Bernimoulin J. Das Kollagen als Basis-element des Parodonts: Immunohistochemische Aspekte beim Menschen und bei Tieren. *Parodontologie*. 1991;1:47.
35. Selvig KA. The fine structure of human cementum. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1965;23(4):423-41.
36. McNamara T, O'Shea D, McNamara C, Foley T. The management of traumatic ankylosis during orthodontics: a case report. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2000;24(4):265-7.
37. McKee M, Zalzal S, Nanci A. Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 1996;245(2):293-312.
38. Genco R, Rose LF, Mealey B. *Periodontics: medicine, surgery, and implants*: Mosby; 2004.
39. Chan EK. *Volumetric analysis of root resorption craters after application of controlled orthodontic forces: a SEM study*: University of Sydney; 2002.
40. Talic NF, Evans CA, Daniel JC, Zaki AM. Proliferation of epithelial rests of Malassez during experimental tooth movement. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2003;123(5):527-33.
41. Berkovitz B. The structure of the periodontal ligament: an update. *The European Journal of Orthodontics*. 1990;12(1):51-76.
42. Krishnan V, Davidovitch Ze. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006;129(4):469. e1-. e32.
43. Rygh P, Brudvik P. The histological responses of the periodontal ligament to horizontal orthodontic loads. *The periodontal ligament in health and disease* St Louis: Mosby. 1995:250-4.
44. Dolce C, Malone JS, Wheeler TT, editors. *Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement*. *Seminars in orthodontics*; 2002: Elsevier.
45. McCulloch CA, Lekic P, McKee MD. Role of physical forces in regulating the form and function of the periodontal ligament. *Periodontology 2000*. 2000;24(1):56-72.

46. Sodek J, Mckee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology* 2000. 2000;24(1):99-126.
47. Kumar G. *Orban's oral histology & embryology*: Elsevier Health Sciences; 2014.
48. Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1993;103(3):212-22.
49. Garg AK. Bone. Biology, harvesting, grafting for dental implants (Rationale and Applications). 2004:3-20.
50. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology-E-Book: Development, Structure, and Function*: Elsevier Health Sciences; 2017.
51. Çay H. Sezer N. Kemik yapısı ve kemik döngüsü üzerine bir derleme *Fiziksel Tıp*. 2002;5(3):177-84.
52. Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter's Essential Histology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2013.
53. Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993;8(S2):S505-S10.
54. Albrektsson T. Repair of bone grafts. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*. 1980;14(1):1-12.
55. Güneş G. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında periferik kan osteoklast öncü hücrelerinde NF-B ve rankl düzeylerinin belirlenmesi. *Ulusal Tez Merkezi*. 2011(Tıpta Uzmanlık Tezi).
56. Lekic P, Pender N, McCulloch C. Is fibroblast heterogeneity relevant to the health, diseases, and treatments of periodontal tissues? *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1997;8(3):253-68.
57. Howard PS, Kucich U, Taliwal R, Korostoff JM. Mechanical forces alter extracellular matrix synthesis by human periodontal ligament fibroblasts. *Journal of periodontal research*. 1998;33(8):500-8.
58. Burstone CJ. The biomechanics of tooth movement. *Vistas in orthodontics*. 1962:197-213.
59. Davidovitch Ze. *Biological mechanisms of tooth movement*: John Wiley & Sons; 2015.

60. Pilon JJ, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC. Magnitude of orthodontic forces and rate of bodily tooth movement. An experimental study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1996;110(1):16-23.
61. Van Leeuwen EJ, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth movement with light continuous and discontinuous forces in beagle dogs. *European journal of oral sciences*. 1999;107(6):468-74.
62. von Böhl M, Maltha JC, Von Den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM. Focal hyalinization during experimental tooth movement in beagle dogs. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2004;125(5):615-23.
63. Von Böhl M, Maltha J, Von den Hoff H, Kuijpers-Jagtman AM. Changes in the periodontal ligament after experimental tooth movement using high and low continuous forces in beagle dogs. *The Angle Orthodontist*. 2004;74(1):16-25.
64. Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 1999;69(2):151-8.
65. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. Effects of a doubled orthodontic force magnitude on tooth movement and root resorptions. An inter-individual study in adolescents. *European journal of orthodontics*. 1996;18(2):141-50.
66. Reitan K. Tissue changes in orthodontic tooth movement. *Orthodontics in daily practice*: JB Lippincott Company Philadelphia; 1974. p. 599.
67. Ülgen M. Ortodontik tedavi prensipleri. 1993.
68. Gianelly AA, Goldman HM. *Biologic basis of orthodontics*: Lea & Febiger; 1971. 43-204 p.
69. REITAN K, KVAM E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *The Angle orthodontist*. 1971;41(1):1-14.
70. Reitan K. Biomechanical principles and reactions. . Graber TM SB, editor. Philadelphia: Saunders1975. 111-229 p.
71. Storey E. The nature of tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1973;63(3):292-314.
72. Schwarz AM. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. *International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography*. 1932;18(4):331-52.

73. Oppenheim A. Human tissue response to orthodontic intervention of short and long duration. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1942;28(5):263-301.
74. Reitan K. Some factors determining the evaluation of forces in orthodontics. *American Journal of Orthodontics*. 1957;43(1):32-45.
75. Storey E. Force in orthodontics and its relation to tooth movement. *Australian J Dent*. 1952;56:11-8.
76. Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *American journal of orthodontics*. 1967;53(10):721-45.
77. William RP. *Contemporary Orthodontics*: Elsevier Mosby; 2018.
78. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *The Angle Orthodontist*. 2003;73(1):86-92.
79. B. Ö. Kemik Yapısı ve Metabolizması. In: Ç. E, editor. *İç Hastalıkları 1 baskı*, Nobel Tıp Kitapevleri. 1. baskı2008. p. 3963-73.
80. Datta H, Ng W, Walker J, Tuck S, Varanasi S. The cell biology of bone metabolism. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(5):577-87.
81. Boskey A, Spevak L, Paschalis E, Doty S, McKee M. Osteopontin deficiency increases mineral content and mineral crystallinity in mouse bone. *Calcified tissue international*. 2002;71(2):145-54.
82. Aszódi A, Bateman JF, Gustafsson E, Boot-Handford R, Fässler R. Mammalian skeletogenesis and extracellular matrix: what can we learn from knockout mice? *Cell structure and function*. 2000;25(2):73-84.
83. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Physical therapy*. 2006;86(1):77-91.
84. Hobo S, Ichida E, Garcia LT. *Osseointegration and occlusal rehabilitation*: Quintessence Pub Co; 1989.
85. Carneiro J, Long JA. *Basic histology*: Appleton & Lange, US; 1986.
86. Marks SC, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Developmental Dynamics*. 1988;183(1):1-44.
87. Ganong WF, Ganong W. *Review of medical physiology*: Appleton & Lange Norwalk, CT; 1995.

88. Angın G. Radyoterapinin gelişimini tamamlamış kemik dokusunda meydana getirdiği hasarların sitoprotektif ajanlar oldukları bilinen amifostin ve karnitin ile önlenmesinin sintigrafik ve histopatolojik parametreler ile değerlendirilmesi. 2008.
89. Hernandez-Gil IF-T, Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Jerez LB. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral*. 2006;11:E47-51.
90. Frost H. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clinical orthopaedics and related research*. 1989(248):294-309.
91. Wise G, King G. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*. 2008;87(5):414-34.
92. Hahn BH. Osteopenic bone diseases. *Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology 12th ed* Lea Febiger, Philedelphia, London. 1993:1933-5.
93. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. Primer of the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. MJ Favus. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkinsz; 1999.
94. Geiger AM, Gorelick L, Gwinnett AJ, Benson BJ. Reducing white spot lesions in orthodontic populations with fluoride rinsing. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1992;101(5):403-7.
95. King G, Thiems S. Chemical mediation of bone resorption induced by tooth movement in the rat. *Archives of oral biology*. 1979;24(10-11):811-5.
96. Polat Ö, Aİ K. Ortodontik diş hareketi ve biyokimyasal ajanlar. *Türk Ortodonti Dergisi*. 2004;17(1):140-7.
97. Ren A, Lv T, Kang N, Zhao B, Chen Y, Bai D. Rapid orthodontic tooth movement aided by alveolar surgery in beagles. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2007;131(2):160. e1-. e10.
98. Kale S, Kocadereli İI, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1, 25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2004;125(5):607-14.
99. Seifi M, Eslami B, Saffar AS. The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *The European Journal of Orthodontics*. 2003;25(2):199-204.

100. Seifi M, Hamed R, Khavandegar Z. The effect of thyroid hormone, prostaglandin E₂, and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Journal of Dentistry*. 2015;16(1 Suppl):35.
101. Jee W, Ma Y. The in vivo anabolic actions of prostaglandins in bone. *Bone*. 1997;21(4):297-304.
102. Schelling S. Role of the osteoclast in prostaglandin E₂-stimulated bone resorption: a correlative morphometric and biochemical analysis. *Lab Invest*. 1980;42:290-5.
103. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor κ B ligand up-regulation via prostaglandin E₂ synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(2):210-20.
104. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *Journal of dental research*. 1982;61(12):1444-6.
105. Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E₁ (PGE₁) upon orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1984;85(6):508-18.
106. Ong CK, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *The Angle Orthodontist*. 2000;70(2):118-25.
107. Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthodontics & craniofacial research*. 2004;7(1):26-34.
108. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1992;102(4):310-9.
109. Atik E, Ciğer S. İlaçların Ortodontik Diş Hareketi Üzerindeki Etkileri. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*. 33(1):13-20.
110. Shinoda Y, Kawaguchi H, Higashikawa A, Hirata M, Miura T, Saito T, et al. Mechanisms underlying catabolic and anabolic functions of parathyroid hormone on bone by combination of culture systems of mouse cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2010;109(4):755-63.

- 111.Potts JT, Gardella TJ. Progress, paradox, and potential: parathyroid hormone research over five decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1117(1):196-208.
- 112.Drazek LJ. Histological investigation of alveolar bone in the Albino rat in areas of tooth movement associated with hyperparathyroid condition. *Amer J Orthod*. 1968;54:933-4.
- 113.Goldie RS, King GJ. Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. *American Journal of Orthodontics*. 1984;85(5):424-30.
- 114.Li F, Li G, Hu H, Liu R, Chen J, Zou S. Effect of parathyroid hormone on experimental tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2013;144(4):523-32.
- 115.Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Yamashiro T. Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1, 25 (OH) 2D3 and mechanical force in the rat. *Journal of dental research*. 1992;71(8):1487-92.
- 116.Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988;94(4):278-84.
- 117.S. B. Sıçanlarda lokal uygulanan 1,25-Dihidroksikolekalsiferolün iki farklı dozunun deneysel ortodontik diş hareketine etkilerinin araştırılması. [Doktora Tezi]: Dicle Üniversitesi, Diyarbakır; 1992.
- 118.Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence international*. 2001;32(5).
- 119.Kobayashi Y, Takagi H, Sakai H, Hashimoto F, Matakı S, Kobayashi K, et al. Effects of local administration of osteocalcin on experimental tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 1998;68(3):259-66.
- 120.Hashimoto F, Kobayashi Y, Matakı S, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *The European Journal of Orthodontics*. 2001;23(5):535-45.
- 121.Brennan P, Thomas G, Langdon J. The role of nitric oxide in oral diseases. *Archives of Oral Biology*. 2003;48(2):93-100.

122. Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour A-R. The role of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*. 2002;72(3):211-5.
123. Hayashi K, Igarashi K, Miyoshi K, Shinoda H, Mitani H. Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2002;122(3):306-9.
124. Akın E, Gurton AU, Ölmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2004;126(5):608-14.
125. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry*. 2001;10(4):225-8.
126. Anila S, Nandakumar K. Applications of platelet rich plasma for regenerative therapy in periodontics. *Trends Biomater Artif Organs*. 2006;20(1):78-83.
127. Mannai C. Early implant loading in severely resorbed maxilla using xenograft, autograft, and platelet-rich plasma in 97 patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;64(9):1420-6.
128. Anand U, Mehta D. Evaluation of immediately loaded dental implants bioactivated with platelet-rich plasma placed in the mandibular posterior region: a clinico-radiographic study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012;16(1):89.
129. Harnack L, Boedeker R, Kurtulus I, Boehm S, Gonzales J, Meyle J. Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery—a prospective randomised double blind clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2009;13(2):179-87.
130. Özdemir B, Ökte E. Treatment of intrabony defects with beta-tricalciumphosphate alone and in combination with platelet-rich plasma. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2012;100(4):976-83.
131. Peerbooms JC, Colaris JW, Hakkert AA, Van Appeldorn M, Bruijn DJ, Den Oudsten BL, et al. No positive bone healing after using platelet rich plasma in a skeletal defect. An observational prospective cohort study. *International orthopaedics*. 2012;36(10):2113-9.
132. Bichlmayr A. Chirurgische kieferorthopädie und das Verhalten des Knochens und der Wurzelspitzen nach derselben. *Dtsch Zahnärztl Wochenschr*. 1931;34:835-42.
133. Kole H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1959;12(5):515-29.

134. Frost H. The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hospital Medical Journal*. 1983;31(1):3.
135. Gantes B, Rathbun E, Anholm M. Effects on the periodontium following corticotomy-facilitated orthodontics. Case reports. *Journal of periodontology*. 1990;61(4):234-8.
136. Sebaoun J, Ferguson D, Wilcko M, Wilcko W. Alveolar osteotomy and rapid orthodontic treatments. *L'Orthodontie française*. 2007;78(3):217-25.
137. Park Y, Kang S, Kim S. Accelerated tooth movement by corticision as an osseous orthodontic paradigm. *Kinki Tokai Kyosei Shika Gakkai Gakujuutsu Taikai, Sokai*. 2006;48(6):6-15.
138. Kim S-J, Park Y-G, Kang S-G. Effects of corticision on paradental remodeling in orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 2009;79(2):284-91.
139. Dibart S, Sebaoun JD, Surmenian J. Piezocision: a minimally invasive, periodontally accelerated orthodontic tooth movement procedure. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 2009;30(6):342-4, 6, 8-50.
140. Keser EI, Dibart S. Sequential piezocision: a novel approach to accelerated orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2013;144(6):879-89.
141. Gün IO. Piezoinsizyon'un ortodontik kanin distalizasyonu hızına olan etkisinin incelenmesi [Doktora Tezi]: Marmara Üniversitesi, İstanbul; 2014.
142. Azimova. N. Manuel Dril Frez Ile Yapılan Transmukozal Dekortikasyon İşleminin Diş Hareketine Olan Etkilerinin Klinik Olarak İncelenmesi: Yeditepe Üniversitesi, İstanbul; 2015.
143. Samchukov ML, Cherkashin A, Cope J. Distraction osteogenesis: history and biologic basis of new bone formation. *Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics* Carol Stream: Quintessence. 1999.
144. Cope JB, Samchukov ML, Cherkashin AM. Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 1999;115(4):448-60.
145. Weil TS, Van Sickels JE, Payne CJ. Distraction osteogenesis for correction of transverse mandibular deficiency: a preliminary report. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1997;55(9):953-60.

146. Carls FR, Schüpbach P, Sailer HF, Jackson IT. Distraction osteogenesis for lengthening of the hard palate: Part II. Histological study of the hard and soft palate after distraction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1997;100(7):1648-54.
147. Rachmiel A, Levy M, Laufer D. Lengthening of the mandible by distraction osteogenesis: report of cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1995;53(7):838-46.
148. Liou EJ, Huang CS. Rapid canine retraction through distraction of the periodontal ligament. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 1998;114(4):372-82.
149. G. K. Distraksiyon osteogenezi yöntemi ile uygulanan hızlı kanin distalizasyonu tekniğinin dentofasiyal yapılar üzerine etkilerinin incelenmesi. [Doktora Tezi]: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, Ankara.; 2005.
150. Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K. Anabolism: Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature*. 2001;412(6847):603.
151. Andrade Jr I, Sousa ABdS, Silva GGd. New therapeutic modalities to modulate orthodontic tooth movement. *Dental press journal of orthodontics*. 2014;19(6):123-33.
152. Rubin C, Xu G, JUDEX S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *The FASEB Journal*. 2001;15(12):2225-9.
153. 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. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2008;133(4):572-83.
154. Miles P, Smith H, Weyant R, Rinchuse DJ. The effects of a vibrational appliance on tooth movement and patient discomfort: a prospective randomised clinical trial. *Australian orthodontic journal*. 2012;28(2):213.
155. 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. *Australian dental journal*. 2007;52(4):282-7.

156. Leethanakul C, Suamphan S, Jitpukdeebodindra S, Thongudomporn U, Charoemratrote C. Vibratory stimulation increases interleukin-1 beta secretion during orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 2015;86(1):74-80.
157. Pavlin D, Anthony R, Raj V, Gakunga PT, editors. Cyclic loading (vibration) accelerates tooth movement in orthodontic patients: a double-blind, randomized controlled trial. *Seminars in Orthodontics*; 2015: Elsevier.
158. Kalajzic Z, Peluso EB, 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. *The Angle Orthodontist*. 2013;84(2):297-303.
159. Woodhouse N, DiBiase A, Johnson N, Slipper C, Grant J, Alsaleh M, et al. Supplemental vibrational force during orthodontic alignment: a randomized trial. *Journal of dental research*. 2015;94(5):682-9.
160. Yadav S, Dobie T, Assefnia A, Gupta H, Kalajzic Z, Nanda R. Effect of low-frequency mechanical vibration on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2015;148(3):440-9.
161. FriedenberG Z, Harlow M, Brighton C. Healing of nonunion of the medial malleolus by means of direct current: a case report. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1971;11(10):883-5.
162. 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. *American journal of orthodontics*. 1980;77(1):33-47.
163. Stark TM, Sinclair PM. Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1987;91(2):91-104.
164. Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthodontics & craniofacial research*. 2009;12(2):113-9.
165. Zwerina J, Hayer S, Redlich K, Bobacz K, Kollias G, Smolen JS, et al. Activation of p38 MAPK is a key step in tumor necrosis factor–mediated inflammatory bone destruction. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(2):463-72.

166. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. *Molecular Genetics and metabolism*. 2003;80(3):344-9.
167. Kanzaki H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*. 2004;83(12):920-5.
168. Kanzaki H, Chiba M, Arai K, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, et al. Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene therapy*. 2006;13(8):678.
169. Altan BA, Sokucu O, Ozkut MM, Inan S. Metrical and histological investigation of the effects of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement. *Lasers in medical science*. 2012;27(1):131-40.
170. Takeda Y. Irradiation effect of low-energy laser on alveolar bone after tooth extraction. *Experimental study in rats*. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1988;17(6):388-91.
171. Nimeri G, Kau CH, Corona R, Shelly J. The effect of photobiomodulation on root resorption during orthodontic treatment. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*. 2014;6:1.
172. Sarı H, Tüzün Ş, Akgün K. Hareket sistemi hastalıklarında fiziksel tıp yöntemleri: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
173. Daniell M, Hill J. A history of photodynamic therapy. *ANZ Journal of Surgery*. 1991;61(5):340-8.
174. Finsen N. *Phototherapy*, Arnold. London; 1901.
175. Sun G, Tuner J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dental Clinics of North America*. 2004;48(4):1061-76, viii.
176. Dörtbudak-Kneissl E, Dörtbudak O, Bernhart D, Haas R, Mailath-Pokorny G. Die photodynamische Therapie zur Keimreduktion bei parodontalen Erkrankungen. *Stomatologie*. 2000;97(1):1-4.
177. Midda M, Renton-Harper P. Lasers in dentistry. *British dental journal*. 1991;170(9):343.
178. Göktepe S. *Laser*.(Ed): Tuna N. Elektroterapi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul. 2001:155-62.
179. 43rd edition. ed1997. *The photonics dictionary*. .

180. Catone G, Alling C. Lasers in oral and maxillo-surgery. Philadelphia: Saunders. 1997.
181. Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. Dental Clinics. 2004;48(4):751-70.
182. Coluzzi DJ. An overview of laser wavelengths used in dentistry. Dental Clinics of North America. 2000;44(4):753-65.
183. Baxter G. Therapeutic lasers. Theory and praxis. Churchill Livingstone. 1994.
184. Bass LS, Treat MR. Laser tissue welding: A comprehensive review of current and future. Lasers in surgery and medicine. 1995;17(4):315-49.
185. Parker S, Convissar RA. Principles and Practice of Laser Dentistry. 2011.
186. RT. K. Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Düşük Enerjili Lazer Tedavisinin Etkinliği [Uzmanlık Tezi]: Dicle Üniversitesi, Diyarbakır; 2006.
187. Lalwani A. CURRENT Diagnosis and Treatment in Otolaryngology--Head and Neck Surgery:: Head and Neck Surgery: Head and Neck Surgery: McGraw-Hill Professional; 2007.
188. Carroll L, Humphreys TR. LASER-tissue interactions. Clinics in dermatology. 2006;24(1):2-7.
189. Dederich DN. Laser/tissue interaction: what happens to laser light when it strikes tissue? The Journal of the American Dental Association. 1993;124(2):57-61.
190. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al., editors. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. Seminars in cutaneous medicine and surgery; 2013: NIH Public Access.
191. Vogel A, Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. Chemical reviews. 2003;103(2):577-644.
192. Miserendino LJ, Levy G, Miserendino CA. Laser interaction with biologic tissues. Miserendino LJ, Pick RM Laser in Dentistry Chicago: Quintessence. 1995:39-56.
193. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang Y-Y, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. Annals of biomedical engineering. 2012;40(2):516-33.
194. Cernavin I, Pugatschew A, de Boer N, Tyas MJ. Laser applications in dentistry: a review of the literature. Australian dental journal. 1994;39(1):28-32.
195. Glinkowski W, Pokora L. Lasers in therapy. Lasers Instruments-Laser Technique Centre, Warszawa. 2001.

- 196.Tuner J, Hode L. Laser therapy: clinical practice and scientific background: a guide for research scientists, doctors, dentists, veterinarians and other interested parties within the medical field: Prima Books AB; 2002.
- 197.Wintner E, Strassl M. Basic information on lasers. Oral Laser Applications 1st ed Berlin: Quintessenz Verlags. 2006:1-55.
- 198.Boyras İ, Yıldız A. Lazer Çeşitleri ve yüksek yoğunluklu lazer kullanımı. Journal of Contemporary Medicine.6(1-Ek (Olgu Sunumları)):104-9.
- 199.Frentzen M, Koort H. Lasers in dentistry: new possibilities with advancing laser technology? International dental journal. 1990;40(6):323-32.
- 200.Bader HI. Use of lasers in periodontics. Dental Clinics of North America. 2000;44(4):779-91.
- 201.U. H. DÜŞÜK DOZ LAZER TERAPİSİNİN KEMİK DEFEKTLERİNİN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ. TC İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2012;Doktora Tezi-Oral İmplantoloji A.B.D.
- 202.Finkbeiner RL. The results of 1328 periodontal pockets treated with the argon laser: Selective pocket thermolysis. Journal of clinical laser medicine & surgery. 1995;13(4):273-81.
- 203.Ashford RL, Lagan KM, Baxter DG. The effectiveness of combined phototherapy/low intensity laser therapy on a neuropathic foot ulcer. British journal of therapy and rehabilitation. 1995;2(4):195-8.
- 204.White JM, Goodis HE, Rose CL. Use of the pulsed Nd: YAG laser for intraoral soft tissue surgery. Lasers in surgery and medicine. 1991;11(5):455-61.
- 205.Özcan A, Sevimay M. Diş Hekimliğinde Lazer. Türkiye Klinikleri Dishekimligi Bilimleri Dergisi. 2016;22(2).
- 206.Hendler BH, Gateno J, Mooar P, Sherk HH. Holmium: YAG laser arthroscopy of the temporomandibular joint. Journal of oral and maxillofacial surgery. 1992;50(9):931-4.
- 207.Kotlow LA. Lasers in pediatric dentistry. Dental Clinics of North America. 2004;48(4):889-922, vii.
- 208.Moritz A BF GK. Oral Laser Application.;Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH.
- 209.Bader C, Krejci I. Indications and limitations of Er: YAG laser applications in dentistry. American journal of dentistry. 2006;19(3):178-86.

210. Pecaro BC, GW. The CO₂ Lasers In Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofacial Surgery*. 1983;41(11): 725-728.
211. Üstün Ç, Özçelik O. The use of Carbon Dioxide Laser in Oral Tissues. *ADO Journal of Clinical Sciences*. 2007;1(4):55-62.
212. Zeredo JL, Sasaki KM, Fujiyama R, Okada Y, Toda K. Effects of low power Er: YAG laser on the tooth pulp-evoked jaw-opening reflex. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2003;33(3):169-72.
213. Johar K, Kirpa J. *Fundamentals of laser dentistry*: JP Medical Ltd; 2011.
214. Mester E, Ludany G, Sellyei M, Szende B, Gyenes G, Tota G. Untersuchungen über die hemmende bzw. fördernde Wirkung der Laserstrahlen. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie*. 1968;322(1):1022-7.
215. Tunér J, Beck-Kristensen P, Ross G, Ross A. Photobiomodulation in dentistry. *Principles and practice of laser dentistry*. 2015:251.
216. Karu T. *Ten lessons on basic science of laser phototherapy*. Prima Books, Grängesberg, Sweden; 2008.
217. Convissar RA. *Principles and Practice of Laser Dentistry-E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
218. De TN, Turcotte J. Lasers in dentistry and in oral and maxillofacial surgery. *Journal (Canadian Dental Association)*. 1994;60(3):227-8, 31-6.
219. Lacjaková K, Bobrov N, Poláková M, Slezák M, Vidová M, Vasilenko T, et al. Effects of equal daily doses delivered by different power densities of low-level laser therapy at 670 nm on open skin wound healing in normal and corticosteroid-treated rats: a brief report. *Lasers in Medical Science*. 2010;25(5):761-6.
220. Sağır S, Usumez A, Ademci E, Usumez S. Effect of enamel laser irradiation at different pulse settings on shear bond strength of orthodontic brackets. *The Angle Orthodontist*. 2013;83(6):973-80.
221. Cury V, Moretti AIS, Assis L, Bossini P, de Souza Crusca J, Neto CB, et al. Low level laser therapy increases angiogenesis in a model of ischemic skin flap in rats mediated by VEGF, HIF-1 α and MMP-2. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2013;125:164-70.
222. Montesinos M. Experimental effects of low power laser in enkephalin and endorphin synthesis. *J Eur Med Laser Assoc*. 1988;1(3):2-6.

- 223.Laakso EL, Cramond T, Richardson C, Galligan JP. Plasma ACTH and β -endorphin levels in response to low level laser therapy (LLLT) for myofascial trigger points. *Laser Therapy*. 1994;6(3):133-41.
- 224.Sekine Y, Hommura S, Harada S. Investigation of glutathione-s-transferase isozymes in human lenses. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1992;96(7):841-4.
- 225.Walsh L. The current status of laser applications in dentistry. *Australian dental journal*. 2003;48(3):146-55.
- 226.Longo L, Tamburini A, Monti A. Treatment with 904nm and 10600nm laser of acute lumbago. *J Eur Med Laser Assoc*. 1991;3:16-9.
- 227.Siposan DG, Lukacs A. Relative variation to received dose of some erythrocytic and leukocytic indices of human blood as a result of low-level laser radiation: an in vitro study. *Journal of clinical laser medicine & surgery*. 2001;19(2):89-103.
- 228.Ribeiro D, Matsumoto M. Low-level laser therapy improves bone repair in rats treated with anti-inflammatory drugs. *Journal of oral rehabilitation*. 2008;35(12):925-33.
- 229.Nissan J, Assif D, Gross M, Yaffe A, Binderman I. Effect of low intensity laser irradiation on surgically created bony defects in rats. *Journal of oral rehabilitation*. 2006;33(8):619-924.
- 230.Bensadoun R-J, Nair RG. Efficacy of low-level laser therapy (LLLT) in oral mucositis: what have we learned from randomized studies and meta-analyses? : Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2012.
- 231.Navratil L, Kyplova J. Contraindications in noninvasive laser therapy: truth and fiction. *Journal of clinical laser medicine & surgery*. 2002;20(6):341-3.
- 232.Azevedo LH, Corraaaranha AC, Stolf SF, Eduardo CDP, Ferreira Vieira MM. Evaluation of low intensity laser effects on the thyroid gland of male mice. *Photomedicine and laser surgery*. 2005;23(6):567-70.
- 233.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. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27(2):309-15.
- 234.Núñez SC, Nogueira GE, Ribeiro MS, Garcez AS, Lage-Marques JL. He-Ne laser effects on blood microcirculation during wound healing: A method of in vivo study through laser Doppler flowmetry. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official*

- Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery. 2004;35(5):363-8.
- 235.von Ahlften U. Experiences in the treatment of aphthous and herpetic oral mucosal diseases using a new infrared laser. *Die Quintessenz*. 1987;38(5):927.
- 236.Markovic A, Todorovic L. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007;36(3):226-9.
- 237.Giuliani A, Fernandez M, Farinelli M, Baratto L, Capra E. and pain in experimental models. *BIOSCIENCE*. 2004;26(1/2):29-37.
- 238.Meneguzzo D, Ribeiro M, Pallotta R, Marcos R, Penna S, Ramos L, et al. Near-infrared laser therapy (810nm) on lymph nodes: effects on acute inflammatory process. 2009.
- 239.Kreisler M, Al Haj H, Noroozi N, Willershausen B, d'Hoedt B. Efficacy of low level laser therapy in reducing postoperative pain after endodontic surgery—a randomized double blind clinical study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(1):38-41.
- 240.Stadler I, Lanzafame RJ, Evans R, Narayan V, Dailey B, Buehner N, et al. 830-nm irradiation increases the wound tensile strength in a diabetic murine model. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2001;28(3):220-6.
- 241.Utsunomiya T. A histopathological study of the effects of low-power laser irradiation on wound healing of exposed dental pulp tissues in dogs, with special reference to lectins and collagens. *Journal of endodontics*. 1998;24(3):187-93.
- 242.Aras MH, Güngörmüş M. The effect of low-level laser therapy on trismus and facial swelling following surgical extraction of a lower third molar. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27(1):21-4.
- 243.Perrin D, Jolivald J, Triki H, Garbarg-Chenon A, Lamotte BDI, Lefevre B, et al. Effect of laser irradiation on latency of herpes simplex virus in a mouse model. *Pathologie-biologie*. 1997;45(1):24-7.
- 244.Munoz Sanchez PJ, Capote Femenías JL, Diaz Tejada A, Tunér J. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1. *Photomedicine and laser surgery*. 2012;30(1):37-40.

245. Lopes CB, Pinheiro AL, Sathaiah S, Duarte J, Cristinamartins M. Infrared laser light reduces loading time of dental implants: a Raman spectroscopic study. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2005;23(1):27-31.
246. Kim YD, Kim SS, Hwang DS, Kim SG, Kwon YH, Shin SH, et al. Effect of low-level laser treatment after installation of dental titanium implant-immunohistochemical study of RANKL, RANK, OPG: An experimental study in rats. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2007;39(5):441-50.
247. Lim W, Lee S, Kim I, Chung M, Kim M, Lim H, et al. The anti-inflammatory mechanism of 635 nm light-emitting-diode irradiation compared with existing COX inhibitors. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2007;39(7):614-21.
248. Aimbire F, Albertini R, Pacheco M, Castro-Faria-Neto H, Leonardo P, Iversen V, et al. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF α levels in acute inflammation. *Photomedicine and laser surgery*. 2006;24(1):33-7.
249. Lopes-Martins RAB, Albertini R, Lopes-Martins PSL, De Carvalho FAS, Neto HCCF, Iversen VV, et al. Steroid receptor antagonist mifepristone inhibits the anti-inflammatory effects of photoradiation. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2006;24(2):197-201.
250. Reis SR, Medrado AP, Marchionni AMT, Figueira C, Fracassi LD, Knop LA. Effect of 670-nm laser therapy and dexamethasone on tissue repair: a histological and ultrastructural study. *Photomedicine and laser surgery*. 2008;26(4):307-13.
251. Bjordal J, Ljunggren A, Klovning A, Slørdal L. NSAIDs, including coxibs, probably do more harm than good, and paracetamol is ineffective for hip OA. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(4):655-6.
252. Abiko Y, editor Functional genomic study on anti-inflammatory effects by low level laser irradiation. Abstract at the 8th Congress of the World Federation for Laser Dentistry, Hong Kong; 2008.
253. Kumar SP, Prasad K, Shenoy K, D'Souza M, Kumar VK. High-level evidence exists for low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in cancer survivors. *Indian journal of palliative care*. 2013;19(3):195.
254. França CM, França CM, Núñez SC, Prates RA, Noborikawa E, Faria MR, et al. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis

- in hamsters. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2009;94(1):25-31.
255. Khullar S, Brodin P, Fristad I, Kvinnsland I. Enhanced sensory reinnervation of dental target tissues in rats following low level laser (LLL) irradiation. *Lasers in medical science*. 1999;14(3):177-84.
256. Ozen T, Orhan K, Gorur I, Ozturk A. Efficacy of low level laser therapy on neurosensory recovery after injury to the inferior alveolar nerve. *Head & Face Medicine*. 2006;2(1):3.
257. Ross G, Ross A. Low level lasers in dentistry. *General dentistry*. 2008;56(7):629-34.
258. Godoy BM, Arana-Chavez VE, Núñez SC, Ribeiro MS. Effects of low-power red laser on dentine–pulp interface after cavity preparation. An ultrastructural study. *Archives of oral biology*. 2007;52(9):899-903.
259. Choi B-K, Moon S-Y, Cha J-H, Kim K-W, Yoo Y-J. Prostaglandin E2 is a main mediator in receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-dependent osteoclastogenesis induced by *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Treponema socranskii*. *Journal of periodontology*. 2005;76(5):813-20.
260. Pejcic A, Zivkovic V. Histological examination of gingiva treated with low-level laser in periodontal therapy. *J Oral Laser Appl*. 2007;71(1):37-43.
261. Ozawa Y, Shimizu N, Abiko Y. Low-energy diode laser irradiation reduced plasminogen activator activity in human periodontal ligament cells. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 1997;21(5):456-63.
262. Faria Amorim JC, Sousa GRD, Silveira LDB, Prates RA, Pinotti M, Ribeiro MS. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2006;24(5):588-94.
263. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *European Journal of Oral Sciences*. 2000;108(1):29-34.
264. Nomura K, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibition of interleukin-1 β production and gene expression in human gingival fibroblasts by low-energy laser irradiation. *Lasers in medical science*. 2001;16(3):218-23.

265. Qadri T, Bohdanecka P, Tunér J, Miranda L, Altamash M, Gustafsson A. The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation—a pilot study. *Lasers in medical science*. 2007;22(4):245-51.
266. Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. Effects of low-level He–Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , TGF- β , bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers in Medical Science*. 2008;23(3):331-5.
267. Ribeiro IW, Sbrana MC, Esper LA, Almeida AL. Evaluation of the effect of the GaAlAs laser on subgingival scaling and root planing. *Photomedicine and laser surgery*. 2008;26(4):387-91.
268. Ozelik O, Cenk Haytac M, Kunin A, Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(3):250-4.
269. Fujimaki Y, Shimoyama T, Liu Q, Umeda T, Nakaji S, Sugawara K. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils. *Journal of clinical laser medicine & surgery*. 2003;21(3):165-70.
270. Pires Oliveira DA, de Oliveira RF, Zangaro RA, Soares CP. Evaluation of low-level laser therapy of osteoblastic cells. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2008;26(4):401-4.
271. Wakabayashi H, Matsumoto K. Treatment of dentine hypersensitivity by GaAlAs soft laser irradiation. *J Dent Res*. 1988;67:182.
272. Ladalardo TCCGP, Pinheiro A, Campos RAdC, Brugnera Júnior A, Zanin F, Albernaz PLM, et al. Laser therapy in the treatment of dentine hypersensitivity. *Brazilian dental journal*. 2004;15(2):144-50.
273. Marsilio AL, Rodrigues JR, Borges AB. Effect of the clinical application of the GaAlAs laser in the treatment of dentine hypersensitivity. *Journal of clinical laser medicine & surgery*. 2003;21(5):291-6.
274. Corona SAM, Nascimento Td, Catirse A, Lizarelli R, Dinelli W, Palma-Dibb R. Clinical evaluation of low-level laser therapy and fluoride varnish for treating cervical dentinal hypersensitivity. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2003;30(12):1183-9.
275. Bjerne A, Agerberg G. Reduction in sick leave and costs to society of patients with Meniere's disease after treatment of temporomandibular and cervical spine disorders: a controlled six-year cost-benefit study. *CRANIO®*. 2003;21(2):136-43.

276. Shore SE, Vass Z, Wys NL, Altschuler RA. Trigeminal ganglion innervates the auditory brainstem. *Journal of Comparative Neurology*. 2000;419(3):271-85.
277. Tullberg M, Ernberg M. Long-term effect on tinnitus by treatment of temporomandibular disorders: a two-year follow-up by questionnaire. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2006;64(2):89-96.
278. Chow RT, Heller GZ, Barnsley L. The effect of 300 mW, 830 nm laser on chronic neck pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain*. 2006;124(1-2):201-10.
279. Ahrari F, Madani AS, Ghafouri ZS, Tunér J. The efficacy of low-level laser therapy for the treatment of myogenous temporomandibular joint disorder. *Lasers in medical science*. 2014;29(2):551-7.
280. Öz S, Gökçen-Röhlig B, Saruhanoglu A, Tuncer EB. Management of myofascial pain: low-level laser therapy versus occlusal splints. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2010;21(6):1722-8.
281. Graciele Carrasco T, Oliveira Mazzetto M, Galli Mazzetto R, Mestriner W. Low intensity laser therapy in temporomandibular disorder: a phase II double-blind study. *CRANIO®*. 2008;26(4):274-81.
282. Silveira PC, Streck EL, Pinho RA. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2007;86(3):279-82.
283. Gorelick L, Geiger AM, Gwinnett AJ. Incidence of white spot formation after bonding and banding. *American journal of orthodontics*. 1982;81(2):93-8.
284. Cecchini RCM, Zezell DM, de Oliveira E, de Freitas PM, Eduardo CdP. Effect of Er: YAG laser on enamel acid resistance: Morphological and atomic spectrometry analysis. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2005;37(5):366-72.
285. Bevilacqua FM, Zezell DM, Magnani R, Da Ana PA, de Paula Eduardo C. Fluoride uptake and acid resistance of enamel irradiated with Er: YAG laser. *Lasers in medical science*. 2008;23(2):141-7.
286. Liu J-f, Liu Y, Stephen HC-Y. Optimal Er: YAG laser energy for preventing enamel demineralization. *Journal of dentistry*. 2006;34(1):62-6.
287. Steiner-Oliveira C, Rodrigues LK, Soares LE, Martin AA, Zezell DM, Nobre-Dos-Santos M. Chemical, morphological and thermal effects of 10.6- μ m CO₂ laser on

- the inhibition of enamel demineralization. *Dental materials journal*. 2006;25(3):455-62.
- 288.Hsu C-Y, Jordan T, Dederich D, Wefel J. Effects of low-energy CO2 laser irradiation and the organic matrix on inhibition of enamel demineralization. *Journal of Dental Research*. 2000;79(9):1725-30.
- 289.Atik E, Ciğer S. Ortodontik Bonding İşleminde Self-Etch Primer Ve Konvansiyonel Asit-Etch Tekniklerinin Karşılaştırılması. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2014;24(3).
- 290.Von Fraunhofer J, Allen D, Orbell G. Laser etching of enamel for direct bonding. *The Angle Orthodontist*. 1993;63(1):73-6.
- 291.Üşümez S, Orhan M, Üşümez A. Laser etching of enamel for direct bonding with an Er, Cr: YSGG hydrokinetic laser system. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2002;122(6):649-56.
- 292.Hamamcı N, Akkurt A, Başaran G. In vitro evaluation of microleakage under orthodontic brackets using two different laser etching, self etching and acid etching methods. *Lasers in medical science*. 2010;25(6):811-6.
- 293.Elvebak BS, Rossouw PE, Miller BH, Buschang P, Ceen R. Orthodontic bonding with varying curing time and light power using an argon laser. *The Angle Orthodontist*. 2006;76(5):837-44.
- 294.Elaut J, Wehrbein H. The effects of argon laser curing of a resin adhesive on bracket retention and enamel decalcification: a prospective clinical trial. *The European Journal of Orthodontics*. 2004;26(5):553-60.
- 295.Oztoprak MO, Nalbantgil D, Erdem AS, Tozlu M, Arun T. Debonding of ceramic brackets by a new scanning laser method. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2010;138(2):195-200.
- 296.Iijima M, Yasuda Y, Muguruma T, Mizoguchi I. Effects of CO2 laser debonding of a ceramic bracket on the mechanical properties of enamel. *The Angle Orthodontist*. 2010;80(6):1029-35.
- 297.Eminkahyagil N, Arman A, Çetinşahin A, Karabulut E. Effect of resin-removal methods on enamel and shear bond strength of rebonded brackets. *The Angle Orthodontist*. 2006;76(2):314-21.

298. Ahrari F, Akbari M, Akbari J, Dabiri G. Enamel surface roughness after debonding of orthodontic brackets and various clean-up techniques. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*. 2013;10(1):82.
299. Edwards JG. A surgical procedure to eliminate rotational relapse. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1970;57(1):35-46.
300. 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. *The Angle orthodontist*. 2010;80(2):385-90.
301. Watanabe E, Stigall G, Elshahawy W, Watanabe I. Deflection load characteristics of laser-welded orthodontic wires. *The Angle Orthodontist*. 2011;82(4):698-702.
302. JP R. Use of laser in orthodontics: applications and perspectives. *Laser therapy*. 2013;22(2):115-24.
303. Rydén H, Bjelkhagen H, Sandström U. A laser instrument for measuring tooth movements. *Journal of periodontology*. 1979;50(5):265-9.
304. Wiltshire W. The effect of soft laser irradiation on fluoride release of two fluoride-containing orthodontic bonding materials. *The Journal of the Dental Association of South Africa= Die Tydskrif van die Tandheelkundige Vereniging van Suid-Afrika*. 1994;49(3):127-31.
305. Fujiyama K, Deguchi T, Murakami T, Fujii A, Kushima K, Takano-Yamamoto T. Clinical effect of CO₂ laser in reducing pain in orthodontics. *The Angle Orthodontist*. 2008;78(2):299-303.
306. Bicakci AA, Kocoglu-Altan B, Toker H, Mutaf I, Sumer Z. Efficiency of low-level laser therapy in reducing pain induced by orthodontic forces. *Photomedicine and laser surgery*. 2012;30(8):460-5.
307. Altan AB, Bicakci AA, Avunduk MC, Esen H. The effect of dosage on the efficiency of LLLT in new bone formation at the expanded suture in rats. *Lasers in medical science*. 2015;30(1):255-62.
308. Tas Deynek G, Ramoglu SI. Effects of different settings for 940 nm diode laser on expanded suture in rats. *The Angle Orthodontist*. 2019.
309. Yamaguchi M, Hayashi M, Fujita S, Yoshida T, Utsunomiya T, Yamamoto H, et al. Low-energy laser irradiation facilitates the velocity of tooth movement and the expressions of matrix metalloproteinase-9, cathepsin K, and alpha (v) beta (3) integrin in rats. *The European Journal of Orthodontics*. 2010;32(2):131-9.

310. Yoshida T, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Kato M, Arai Y, Kaneda T, et al. Low-energy laser irradiation accelerates the velocity of tooth movement via stimulation of the alveolar bone remodeling. *Orthodontics & craniofacial research*. 2009;12(4):289-98.
311. Cruz DR, Kohara EK, Ribeiro MS, Wetter NU. Effects of low-intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: A preliminary study. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2004;35(2):117-20.
312. Shaughnessy T, Kantarci A, Kau CH, Skrenes D, Skrenes S, Ma D. Intraoral photobiomodulation-induced orthodontic tooth alignment: a preliminary study. *BMC oral health*. 2016;16(1):3.
313. Limpanichkul W, Godfrey K, Srisuk N, Rattanayatikul C. Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthodontics & craniofacial research*. 2006;9(1):38-43.
314. Dalaie K, Hamedi R, Kharazifard MJ, Mahdian M, Bayat M. Effect of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement: a clinical investigation. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*. 2015;12(4):249.
315. Goulart CS, Nouer PRA, Mouramartins L, Garbin IU, Lizarelli RDFZ. Photoradiation and orthodontic movement: experimental study with canines. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2006;24(2):192-6.
316. Koçoğlu-Altan B, Sökücü O. ND:YAG Lazerin Üst Kanin Dişlerin Distalizasyon Hızı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Türk Ortodonti Dergisi* 2009;22:16-25.
317. Seifi M, Shafeei HA, 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 in medical science*. 2007;22(4):261-4.
318. Ge M, He W, Chen J, Wen C, Yin X, Hu Z, et al. Efficacy of low-level laser therapy for accelerating tooth movement during orthodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*. 2015;30(5):1609-18.
319. Baysal A, Uysal T, Ozdamar S, Kurt B, Kurt G, Gunhan O. Comparisons of the effects of systemic administration of L-thyroxine and doxycycline on orthodontically induced root resorption in rats. *The European Journal of Orthodontics*. 2010;32(5):496-504.

320. Altan AB, Bicakci AA, Mutaf HI, Ozkut M, Inan VS. The effects of low-level laser therapy on orthodontically induced root resorption. *Lasers in medical science*. 2015;30(8):2067-76.
321. Ng D, Chan AK, Papadopoulou AK, Dalci O, Petocz P, Darendeliler MA. The effect of low-level laser therapy on orthodontically induced root resorption: a pilot double blind randomized controlled trial. *European journal of orthodontics*. 2017;40(3):317-25.
322. Motokawa M, Terao A, Kaku M, Kawata T, Gonzales C, Darendeliler MA, et al. Open bite as a risk factor for orthodontic root resorption. *European journal of orthodontics*. 2013;35(6):790-5.
323. Leo M, Cerroni L, Pasquantonio G, Condò S, Condò 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.
324. 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. *Photomedicine and laser surgery*. 2015;33(1):29-34.
325. 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.
326. Rosted P. The use of acupuncture in dentistry: a review of the scientific validity of published papers. *Oral Diseases*. 1998;4(2):100-4.
327. Gottschling S, Meyer S, Gribova I, Distler L, Berrang J, Gortner L, et al. Laser acupuncture in children with headache: a double-blind, randomized, bicenter, placebo-controlled trial. *PAIN®*. 2008;137(2):405-12.
328. Sari E, Sari T. The role of acupuncture in the treatment of orthodontic patients with a gagging reflex: a pilot study. *British dental journal*. 2010;208(10):E19.
329. Meguro D, Yamaguchi M, Kasai K. Laser irradiation inhibition of open gingival embrasure space after orthodontic treatment. *Australian orthodontic journal*. 2002;18(1):53.
330. Miloro M, Repasky M. Low-level laser effect on neurosensory recovery after sagittal ramus osteotomy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000;89(1):12-8.
331. Yenen Z, Görücü J. Lazerler ne kadar güvenli. 2005:55-9.

- 332.Yenen Z, Görücü J. Dental kliniklerde lazer kullanımını sırasında karşılaşılabilecek risk faktörleri. *Türk Dişhekimliği Dergisi*. 2005;62:240-2.
- 333.Güngörmüş M. Diş hekimliğinde lazer kullanımını sırasında oluşabilecek zararlar ve alınacak önlemler. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2007;17(2):31-3.
- 334.Price CP, Kirwan A, Vader C. Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone resorption. *Clinical chemistry*. 1995;41(5):641-3.
- 335.Cowan CM, Shi Y-Y, Aalami OO, Chou Y-F, Mari C, Thomas R, et al. Adipose-derived adult stromal cells heal critical-size mouse calvarial defects. *Nature biotechnology*. 2004;22(5):560.
- 336.Ben-David D, Srouji S, Shapira-Schweitzer K, Kossover O, Ivanir E, Kuhn G, et al. Low dose BMP-2 treatment for bone repair using a PEGylated fibrinogen hydrogel matrix. *Biomaterials*. 2013;34(12):2902-10.
- 337.Moutsatsos IK, Turgeman G, Zhou S, Kurkalli BG, Pelled G, Tzur L, et al. Exogenously regulated stem cell-mediated gene therapy for bone regeneration. *Molecular Therapy*. 2001;3(4):449-61.
- 338.Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes A, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis international*. 2011;22(2):391-420.
- 339.Moss DW. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clinical chemistry*. 1982; 28 (10): 2007-16.
- 340.Brudvik P, Rygh P. Non-clast cells start orthodontic root resorption in the periphery of hyalinized zones. *The European Journal of Orthodontics*. 1993;15(6):467-80.
- 341.Buschang PH, Campbell PM, Ruso S. Accelerating tooth movement with corticotomies: is it possible and desirable? *Semin Orthod*. 2012;18:286-94.
- 342.Ge M, He W, Chen J, Wen C, Yin X, Hu Z, et al. Efficacy of low-level laser therapy for accelerating tooth movement during orthodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2015;30(5):1609-18.
- 343.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.
- 344.Jee WS, Li XJ, Ke HZ. The skeletal adaptation to mechanical usage in the rat. *Cells and Materials*. 1991;1:131-.

345. Steigman S, Michaeli Y, Yitschaky M, Schweizer B. Dynamics of tissue changes found after mechanical loading of the rat incisor. I. A three-dimensional longitudinal study of the morphologic aspects. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1991;99(6):533-42.
346. Steigman S, Michaeli Y, Weinreb Jr M. Structural changes in the dental and periodontal tissues of the rat incisor following application of orthodontic loads. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1987;91(1):49-56.
347. 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. *American journal of orthodontics*. 1985;87(2):135-43.
348. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution. *The European Journal of Orthodontics*. 2004;26(5):483-90.
349. Bridges T, King G, Mohammed A. The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988;93(3):245-50.
350. Kyomen S, Tanne K. Influences of aging changes in proliferative rate of PDL cells during experimental tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*. 1997;67(1):67-72.
351. Jäger A. Histomorphometric study of age-related changes in remodelling activity of human desmodontal bone. *Journal of anatomy*. 1996;189(Pt 2):257.
352. Van der Velden U. Effect of age on the periodontium. *Journal of clinical periodontology*. 1984;11(5):281-94.
353. Abiko Y, Shimizu N, Yamaguchi M, Suzuki H, Takiguchi H. Effect of aging on functional changes of periodontal tissue cells. *Annals of periodontology*. 1998;3(1):350-69.
354. Kabasawa M, Ejiri S, Hanada K, Ozawa H. Effect of age on physiologic and mechanically stressed rat alveolar bone: a cytologic and histochemical study. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*. 1996;11(4):313-27.
355. Furstman L, Bernick S, Aldrich D. Differential response incident to tooth movement. *American journal of orthodontics*. 1971;59(6):600-8.

356. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *The European Journal of Orthodontics*. 2006;28(3):221-40.
357. Romanos G, Bernimoulin J. Collagen as a basic element of the periodontium: immunohistochemical aspects in the human and animal. 1. Gingiva and alveolar bone. *Parodontologie (Berlin, Germany)*. 1990;1(4):363-75.
358. Harkness J, Wagner J. *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*. Lea and Febiger. Philadelphia, London. 1989:Chapter 2-4.
359. Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *Journal of dental research*. 1980;59(10):1635-42.
360. Kvinnsland S, Heyeraas K, Øfjord ES. Effect of experimental tooth movement on periodontal and pulpal blood flow. *The European Journal of Orthodontics*. 1989;11(3):200-5.
361. Akbulut S, Yagci A, Yay AH, Yalcin B. Experimental investigation of effects of platelet-rich plasma on early phases of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2019;155(1):71-9.
362. Engstrom C, Noren J. Effects of orthodontic force on enamel formation in normal and hypocalcemic rats. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1986;15(2):78-82.
363. Brudvik P, Rygh P. The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *The European Journal of Orthodontics*. 1993;15(4):249-63.
364. Konoo T, Kim Y, Gu G, King G. Intermittent force in orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*. 2001;80(2):457-60.
365. Alvarez LR, Steimetz T, Ubios A, Cabrini R. An original orthodontic appliance for experimental mesial movements in rats. *Acta odontologica latinoamericana: AOL*. 1996;9(2):45-9.
366. Lee W. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement—with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1990;98(3):231-41.
367. Vandevska-Radunovic V, Kvinnsland S, Kvinnsland IH. Effect of experimental tooth movement on nerve fibres immunoreactive to calcitonin gene-related peptide,

- protein gene product 9.5, and blood vessel density and distribution in rats. *European Journal of Orthodontics*. 1997;19(5):517-29.
368. Tani A, Chellini F, Giannelli M, Nosi D, Zecchi-Orlandini S, Sassoli C. Red (635 nm), near-infrared (808 nm) and violet-blue (405 nm) photobiomodulation potentiality on human osteoblasts and mesenchymal stromal cells: a morphological and molecular in vitro study. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(7):1946.
369. Kim SJ, Moon SU, Kang SG, Park YG. Effects of low-level laser therapy after Corticision on tooth movement and paradental remodeling. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2009;41(7):524-33.
370. Yamaguchi M, Fujita S, Yoshida T, Oikawa K, Utsunomiya T, Yamamoto H, et al. Low-energy laser irradiation stimulates the tooth movement velocity via expression of M-CSF and c-fms. *Orthodontic Waves*. 2007;66(4):139-48.
371. Pourreau-Schneider N, Soudry M, Remusat M, Franquin J, Martin P. Modification of growth dynamics and ultrastructure of human gingival fibroblasts after treatment with an helium-neon-laser. *Die Quintessenz*. 1989;40(12):2231.
372. Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*. 1998;22(4):347-54.
373. Cossetin E, Janson G, de Carvalho MGF, de Carvalho RA, Henriques JFC, Garib D. Influence of low-level laser on bone remodeling during induced tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*. 2013;83(6):1015-21.
374. Shirazi M, Akhondi MSA, Javadi E, Kamali A, Motahhari P, Rashidpour M, et al. The effects of diode laser (660 nm) on the rate of tooth movements: an animal study. *Lasers in medical science*. 2015;30(2):713-8.
375. Tengku B, Joseph B, Harbrow D, Taverne A, Symons A. Effect of a static magnetic field on orthodontic tooth movement in the rat. *The European Journal of Orthodontics*. 2000;22(5):475-87.
376. Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *The European Journal of Orthodontics*. 2000;22(4):343-52.

377. Ren Y, Maltha J, Van't Hof M, Kuijpers-Jagtman A. Age effect on orthodontic tooth movement in rats. *Journal of Dental Research*. 2003;82(1):38-42.
378. Brudvik P, Rygh P. Transition and determinants of orthodontic root resorption—repair sequence. *The European Journal of Orthodontics*. 1995;17(3):177-88.
379. Hosseinpour S, Fekrazad R, Arany PR, Ye Q. Molecular impacts of photobiomodulation on bone regeneration: A systematic review. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2019.
380. Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthodontics & craniofacial research*. 2008;11(3):143-55.
381. Merli LADS, Santos MTBRD, Genovese WJ, Faloppa F. Effect of low-intensity laser irradiation on the process of bone repair. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2005;23(2):212-5.
382. Hamblin MR, Waynant RW, Anders J, editors. *Mechanisms for low-light Therapy 2007*: SPIE.
383. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Journal of Photochemistry and photobiology B: Biology*. 1999;49(1):1-17.
384. Karu TI. *Ten Lectures on Basic Science of Laser Phototherapy*: Prima Books; 2007.
385. Tsuka Y, Fujita T, Shirakura M, Kunimatsu R, Su S-C, Fujii E, et al. Effects of neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd: YAG) laser irradiation on bone metabolism during tooth movement. *Journal of lasers in medical sciences*. 2016;7(1):40.
386. Kushibiki T, Awazu K. Blue laser irradiation enhances extracellular calcification of primary mesenchymal stem cells. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27(3):493-8.
387. Kushibiki T, Hirasawa T, Okawa S, Ishihara M. Blue laser irradiation generates intracellular reactive oxygen species in various types of cells. *Photomedicine and laser surgery*. 2013;31(3):95-104.
388. Eichler M, Lavi R, Friedmann H, Shainberg A, Lubart R. Red light-induced redox reactions in cells observed with TEMPO. *Photomedicine and laser surgery*. 2007;25(3):170-4.

389. Sohn H, Ko Y, Park M, Kim D, Moon YL, Jeong YJ, et al. Effects of light-emitting diode irradiation on RANKL-induced osteoclastogenesis. *Lasers in surgery and medicine*. 2015;47(9):745-55.
390. Wang Y, Huang Y-Y, Wang Y, Lyu P, Hamblin MR. Photobiomodulation (blue and green light) encourages osteoblastic-differentiation of human adipose-derived stem cells: role of intracellular calcium and light-gated ion channels. *Scientific reports*. 2016;6:33719.
391. Stadler HS, Higgins KM, Capecchi MR. Loss of Eph-receptor expression correlates with loss of cell adhesion and chondrogenic capacity in Hoxa13 mutant limbs. *Development*. 2001;128(21):4177-88.
392. Inoue A, Hatayama H, Suganuma H, Awazu K, Kushibiki T. Method of differentiation induction to osteoblasts. Google Patents; 2010.
393. Kushibiki T, Awazu K. Controlling osteogenesis and adipogenesis of mesenchymal stromal cells by regulating a circadian clock protein with laser irradiation. *International journal of medical sciences*. 2008;5(6):319.
394. Kim HK, Kim JH, Abbas AA, Kim D-O, Park S-J, Chung JY, et al. Red light of 647 nm enhances osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells. *Lasers in medical science*. 2009;24(2):214-22.
395. Ueda Y, Shimizu N. Effects of pulse frequency of low-level laser therapy (LLLT) on bone nodule formation in rat calvarial cells. *Journal of clinical laser medicine & surgery*. 2003;21(5):271-7.
396. Jawad MM, Husein A, Azlina A, Alam MK, Hassan R, Shaari R. Effect of 940 nm low-level laser therapy on osteogenesis in vitro. *Journal of biomedical optics*. 2013;18(12):128001.
397. Sato S, Ogura M, Ishihara M, Kawauchi S, Arai T, Matsui T, et al. Nanosecond, high-intensity pulsed laser ablation of myocardium tissue at the ultraviolet, visible, and near-infrared wavelengths: In-vitro study. *Lasers in surgery and medicine*. 2001;29(5):464-73.
398. Marquezan M, Bolognese AM, de Souza Araújo MT. Effects of two low-intensity laser therapy protocols on experimental tooth movement. *Photomedicine and laser surgery*. 2010;28(6):757-62.

EK 1: Etik Kurul Onay Raporu.



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



Tarih: 13.12.2017

Toplantı Sayısı: 12

Karar No:17/128

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 13.12.2017 tarihinde Prof. Dr. Fahri OGUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OGUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	KATILMADI
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	KATILMADI
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	
Nüket KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	KATILMADI
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneyel 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 Doç. Dr. Ahmet YAĞCI tarafından sunulan "Farklı Dalga Boylarındaki Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Sıçanlarda Diş Hareketi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 13.12.2017
Etik kurul Başkanı : Prof. Dr. Fahri OGUZKAYA
İmza :

EK 2: Etik Kurul Değişiklik Talebi Onay Raporu.



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



17.07.2018

Sayı : 18/099
Konu : 18/099

Sayın Doç. Dr. Ahmet YAĞCI

Erc. Üniv. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Farklı Dalga Boylarındaki Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Sıçanlarda Diş Hareketi Üzerine Olan Etkilerinin İncelenmesi konulu projeniz için vermiş olduğunuz dilekçeniz 16.07.2018 tarihinde görüşmüş ve 8 haftalık diği hayvan kullanımını talebinizin uygun olduğuna oybirliği ile karar vermiştir.

Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Fahri DÖZKAYA
HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Hasibe BAŞER KEKLIKCI

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri: 14 Mayıs 1991, Gediz/KÜTAHYA

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 537 426 16 56

e-posta: hasibebaser91@gmail.com

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, 38039

Melikgazi/Kayseri

Öğrenim Durumu

Derece	Üniversite	Mezuniyet Tarihi
Lise	Eskişehir Anadolu Lisesi, Eskişehir	2009
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara	2014

Yabancı Dil: İngilizce

İş Deneyimi

1. Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD-KAYSERİ / Araştırma Görevlisi (12 Ocak 2015-devam ediyor)

YAYINLAR

1. Amuk, N. G., Topsakal, K. G., & **Keklikci, H. B.** (2019). Effects of Different Head Positioning Methods on Facial Soft Tissue Analysis Using Stereophotogrammetry. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.
2. **Hasibe, B. K.**, Nisa, G. A., & Alper, A. (2019). Surgery-first orthognathic treatment of an adult patient with unilateral cleft lip-palate and multiple missing teeth: a case report. *South European journal of orthodontics and dentofacial research*, 6(1), 19-24.

