

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA UYGULANAN ORTODONTİK DİŞ HAREKETİNE  
MEKANİK TİTREŞİM VE LED IŞIĞI ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dt. Hüseyin İNAN**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Elçin ESENLIK**

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi tarafından 4132-DU2-14 proje numarası ile  
desteklenmiştir**

**ISPARTA-2016**

## KABUL ve ONAY SAYFASI

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;  
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/11/2016

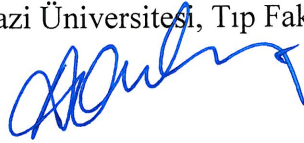
Tez Danışmanı: : Doç. Dr. Elçin ESENLIK  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD



Üye : Prof. Dr. Neslihan ÜÇÜNCÜ  
Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD



Üye : Doç. Dr. Ayşe GÜLŞEN  
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi AD



ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL  
Dekan



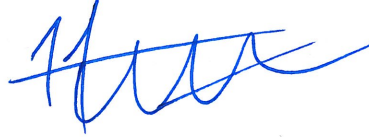
## BEYAN

“Ratlarda uygulanan ortodontik diş hareketine mekanik titreşim ve LED ışığı etkilerinin araştırılması.” adlı diş hekimliğinde uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

### Tezi Hazırlayan

Dt. Hüseyin İNAN

### İmza



### Danışman

Doç. Dr. Elçin ESENLIK

### İmza



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve onur duyduğum değerli hocam Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Elçin ESENLIK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Neslihan Ebru UYDAŞ ŞENİŞİK'a,

Deney safhasının gerçekleştirilmesinde yardımlarından dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı sorumlu ve çalışanlarına,

Deney aşaması, histolojik verilerin elde edilmesi ve değerlendirilmesindeki desteği için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meral ÖNCÜ, Uzm. Dr. İlkay ARMAĞAN ve Arş. Gör. Meltem ÖZGÖÇMEN'e,

İstatistiksel değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hikmet ORHAN'a,

Maddi destek sağlayarak tezimin gerçekleştirilmesini sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Uzmanlık eğitimim boyunca en güzel ve en zor zamanlarda yanımda olan, tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dt. Selcan HASİPEK, Yrd. Doç. Dr. Esra BOLAT ve Dt. Fatma GÜLHAN başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma ve ortodonti bölümü çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi eğitim sürecimde de maddi manevi tüm olanaklarıyla bana destek olan, başarılarımı kendilerine mutluluk kaynağı yapan, sevgileriyle ve varlıklarıyla bana güç veren, annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

**Isparta, 2016**

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL ve ONAY SAYFASI</b> .....	<b>ii</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Diş Destekleyen Dokular.....	3
2.1.1. Diş Eti .....	3
2.1.2. Periodontal Ligament.....	3
2.1.3. Kök Sementumu .....	4
2.1.4. Alveoler Kemik .....	4
2.2. Diş Hareketinde Rol Alan Hücreler .....	4
2.2.1. Fibroblastlar .....	5
2.2.2. Osteoblastlar .....	5
2.2.3. Osteoklastlar .....	6
2.3. Ortodontik Diş Hareketi .....	7
2.3.1. Ortodontik Diş Hareketi Histolojisi.....	7
2.3.2. Ortodontik Diş Hareketinin Safhaları.....	9
2.3.3. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri.....	10
2.3.3.1. Basınç-Gerilim Teorisi.....	10
2.3.3.2. Kemik Eğilme Teorisi .....	11
2.3.3.3. Biyoelektrik Sinyaller .....	12
2.3.3.4. Henneman'ın Teorisi.....	13
2.3.3.4.1. Matriks Gerilmesi ve Sıvı Akışı.....	13
2.3.3.4.2. Hücre Gerilmesi.....	14
2.3.3.4.3. Hücre Aktivasyonu, Diferansiyasyonu ve Remodeling .....	14

2.4. Diş Hareketini Hızlandırma Yöntemleri .....	15
2.4.1. Geleneksel Ortodontik Biyomekanik Yöntemler (Sürtünmesiz Ortodontik Sistemler) .....	16
2.4.2. Cerrahi Yöntemler .....	16
2.4.3. Farmakolojik Yöntemler.....	18
2.4.4. Cihaz Destekli Diş Hareketi Hızlandırma Yöntemleri .....	18
2.4.4.1. Elektrik Akımı Uygulaması .....	19
2.4.4.2. Elektromanyetik Alan Uygulamaları .....	19
2.4.4.3. Fotobiyomodülasyon Uygulamaları.....	20
2.4.4.3.1. Düşük Seviyeli Lazer Terapisinin (DSLTL) Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkileri.....	24
2.4.4.3.2. Işık Yayan Diyotlar (LED) ve Ortodontik Diş Hareketindeki Önemi .....	25
2.4.4.4. Titreşim Uygulaması.....	25
2.4.4.4.1. Mekanik Titreşim .....	26
2.4.4.4.2. Mekanik Titreşimin Ortodontide Kullanımı.....	28
2.4.4.4.3. Mekanik Titreşimin Ortodontik Diş Hareket Hızı Üzerine Etkisi.....	28
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
3.1. Gereç .....	31
3.1.1. Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler .....	31
3.1.2. Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar .....	32
3.1.3. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Aşamalarda Kullanılan Malzemeler ve Aletler .....	32
3.1.4. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Aşamalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	33
3.2. Yöntem .....	33
3.2.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı .....	33
3.2.2. Pilot Çalışma.....	34
3.2.3. Deney Gruplarının Tanımlanması .....	35
3.2.4. Anestezi Protokolü.....	35
3.2.5. Ortodontik Diş Hareketi Modeli ve Ortodontik Apareyin Yerleştirilmesi.....	36
3.2.6. Ortodontik Diş Hareketi Miktarının Belirlenmesi .....	37
3.2.7. LED Aracılı Fotobiyomodülasyon Uygulaması .....	37
3.2.8. Mekanik Titreşim Uygulaması .....	39

3.2.9. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Numune Hazırlıkları ve Değerlendirme .....	43
3.2.9.1. Doku Örneklerinde Histokimyasal Çalışmalar .....	43
3.2.9.1.1. Doku Takip Çalışmaları, Kesitlerin Elde Edilmesi .....	43
3.2.9.1.2. Kesitlerin Hematoksilen-Eozin ile Boyanması (H-E) .....	44
3.2.9.1.3. Kesitlerin Mallory-Azan ile Boyanması .....	45
3.2.9.1.4. Histokimyasal Değerlendirme .....	46
3.2.9.2. Doku Örneklerinde İmmünohistokimyasal Çalışmalar .....	46
3.2.9.2.1. Doku Takip Çalışmaları, Kesitlerin Elde Edilmesi .....	46
3.2.9.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama .....	46
3.2.9.2.2.1. İmmünohistokimyasal Boyamada Kullanılan Kimyasalların Hazırlanışı .....	46
3.2.9.2.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Prosedürü .....	47
3.2.9.2.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme .....	49
3.2.10. İstatistiksel Değerlendirme .....	49
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>51</b>
4.1. Ratlar ve Apareylerle İlgili Gözlemsel Bulgular .....	51
4.2. Ratların Ağırlıklarıyla İlgili Bulgular .....	51
4.3. Ortodontik Diş Hareketi Ölçüm Bulguları .....	52
4.4. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Bulgular .....	56
4.4.1. Kapiller Yoğunluğuyla İlgili Bulgular .....	57
4.4.2. Periodontal Ligament İle İlgili Bulgular .....	61
4.4.3. Yeni Kemik Oluşumu İle İlgili Bulgular .....	65
4.5. İmmünohistokimyasal Bulgular .....	66
4.5.1. Osteoklastlara Ait Bulgular .....	66
4.5.2. Osteoblastlara Ait Bulgular .....	69
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>73</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>99</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>101</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>102</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>103</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>125</b>
EK 1: ETİK KURUL ONAYI .....	125
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>126</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>%</b>	: Yüzde oranı
<b>(°)</b>	: Derece
<b>µL</b>	: Mikrolitre
<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>AEAT</b>	: Atımlı Elektromanyetik Alan Titreşimi
<b>AK</b>	: Alveoler kemik
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>Anti-Cathepsin K</b>	: Anti-rabbit poliklonal Anti-Cathepsin antibody
<b>Anti-RUNX2</b>	: Anti-mouse monoklonal anti-RUNX2 antibody
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BMP</b>	: Kemik morfojenik protein (Bone morphogenic protein)
<b>Ca<sup>++</sup></b>	: Kalsiyum
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>c-fms</b>	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör reseptörü
<b>cGMP</b>	: Siklik Guanozin Monofosfat
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>csf</b>	: Koloni stimüle edici faktör
<b>D</b>	: Dentin
<b>DA</b>	: Damarlanma artışı
<b>DAB</b>	: 3, 3 diaminobenzidin
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik asit
<b>DOS</b>	: Diş eti oluğu sıvısı
<b>DSL T</b>	: Düşük Seviyeli Lazer Terapisi
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>G</b>	: Yerçekimi ivmesi
<b>g</b>	: Gram
<b>H-E</b>	: Hematoksilen-Eozin
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>i.p.</b>	: İnterperitoneal
<b>J</b>	: Joule
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>L</b>	: Litre
<b>LED</b>	: Işık Yayan Diyotlar (Light Emitting Diodes)
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör



<b>mg</b>	: Milligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>mW</b>	: Miliwatt
<b>N</b>	: Newton
<b>NAD</b>	: Nikotinamid adenin dinucleotid
<b>NF-κB</b>	: Nükleer faktör κB
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OB</b>	: Osteoblast
<b>ob</b>	: Osteoblast
<b>oc</b>	: Osteoklast
<b>OCN</b>	: Osteokalsin
<b>OK</b>	: Osteoklast
<b>OPG</b>	: Osteoprotogerin
<b>P</b>	: Pulpa
<b>PBS</b>	: Fosfat Tampon Solüsyonu
<b>PCNA</b>	: Proliferating cell nuclear antigen
<b>PDL</b>	: Periodontal Ligament
<b>PG</b>	: Prostaglandinler
<b>PTH</b>	: Paratiroid hormon
<b>RANK</b>	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B
<b>RANKL</b>	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik asit
<b>RUNX2</b>	: The Runt-related transcription factor 2
<b>S</b>	: Sement
<b>SDÜ</b>	: Süleyman Demirel Üniversitesi
<b>sn</b>	: Saniye
<b>T1</b>	: Deney başı
<b>T2</b>	: Deney sonu
<b>TGF</b>	: Dönüştürücü büyüme faktörü
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>TRAP</b>	: Tartrat dirençli asit fosfataz
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>W</b>	: Watt
<b>YKA</b>	: Yeni kemik alanı

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Çalışma gruplarının tanımlanması. ....	35
<b>Tablo 2.</b> Ağırlığın gruplara göre dağılımı, çalışma başı ve sonu tanımlayıcı istatistik test sonuçları. ....	52
<b>Tablo 3.</b> Ölçümler arası Coronbach's Alpha korelasyon katsayıları.....	53
<b>Tablo 4.</b> Sağ kontrol ve sol hareket yönlerinde gruplara ait deney başı (T1) ve deney sonu (T2) maksiller keser 1. molar arası mesafeler ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.....	54
<b>Tablo 5.</b> Gruplarda gerçekleşen ortodontik diş hareketi miktarları (T2-T1) ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları. ....	56
<b>Tablo 6.</b> Tüm gruplardaki maksiller 1. molar dişin mezial ve distalindeki kapiller yoğunluğu değerleri ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları. ....	58
<b>Tablo 7.</b> Maksiller sol 1. molar dişin mezial kökünün mezial ve distal yüzeyindeki PDL genişlikleri ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları. ....	62
<b>Tablo 8.</b> Maksiller sol 1. molar dişin mezial kökünün distalindeki PDL devamlılığı derecelendirmeleri ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları. ....	63
<b>Tablo 9.</b> Tüm gruplarda maksiller sol 1. molar dişin mezial kökünün distalindeki yeni kemik oluşumu değerleri ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları....	65
<b>Tablo 10.</b> Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerindeki osteoklast sayıları ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları. ....	66
<b>Tablo 11.</b> Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerindeki osteoblast sayıları ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları. ....	69

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Grup ağırlıklarının T1 ve T2 zamanlarında grafiksel gösterimi.....	52
<b>Şekil 2.</b> Sağ kontrol yönünde keser-1. molar diş arası mesafenin deney başı (T1) ve deney sonuna (T2) göre değişiminin grafiksel gösterimi.....	54
<b>Şekil 3.</b> Sol hareket yönünde keser-1. molar diş arası mesafenin çalışma başı (T1) ve çalışma sonuna (T2) göre değişiminin grafiksel gösterimi.....	55
<b>Şekil 4.</b> Aparey yerleştirilen sol hareket ve aparey yerleştirilmeyen sağ kontrol yönlerindeki diş hareket miktarları ve sol net diş hareketi miktarı değerlerinin grafiksel gösterimi.....	56
<b>Şekil 5.</b> Maksiller 1. molar dişin mezial kökünün mezial ve distalindeki PDL genişliklerinin grafiksel gösterimi.....	63
<b>Şekil 6.</b> Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerindeki osteoklast sayılarının grafiksel gösterimi.....	67
<b>Şekil 7.</b> Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerindeki osteoblast sayılarının grafiksel gösterimi.....	70

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Apareyin uygulanış aşamaları. ....	36
<b>Resim 2.</b> Aparent uygulandıktan sonra 7. gün.....	37
<b>Resim 3.</b> LED uygulama düzeneği .....	38
<b>Resim 4.</b> LED ışığı uygulaması. ....	39
<b>Resim 5.</b> Modifiye edilmiş aktivatör parçası.....	40
<b>Resim 6.</b> Modifiye edilmiş ağız parçası .....	41
<b>Resim 7.</b> Mekanik titreşim Düzeneği yandan ve önden görünüm.....	42
<b>Resim 8.</b> Mekanik titreşimin ratlara uygulanması.....	42
<b>Resim 9.</b> Dişin genel histolojik görüntüsü. (PDL: Periodontal ligament, AK: Alveoler kemik, H-E, x100).....	57
<b>Resim 10.</b> Grup I (LED) mikrograf: Periodontal ligament devamlılığında orta düzeyde bozulma görülmektedir .....	59
<b>Resim 11.</b> Grup II (Titreşim) mikrograf: Periodontal ligament devamlılığında belirgin bozulma görülmektedir .....	60
<b>Resim 12.</b> Grup III (Kontrol) mikrograf- Periodontal ligament normal görülmektedir .....	61
<b>Resim 13.</b> Periodontal ligament uzaklık ölçümü (Mallory-Azan, ×100). ....	62
<b>Resim 14.</b> Grup I (LED) mikrograf: Periodontal ligament devamlılığında orta düzeyde bozulma görülmektedir .....	64
<b>Resim 15.</b> Grup II (Titreşim) mikrograf: Periodontal ligament devamlılığında belirgin bozulma görülmektedir .....	64
<b>Resim 16.</b> Grup III (Kontrol) mikrograf: Periodontal ligament normal görülmektedir, mezial ve distal aralık mesafelerinde belirgin fark görülmemektedir .....	65
<b>Resim 17.</b> Grup I (LED) mikrograf: Mezial tarafta fazla olmak şartıyla sayıca artmış osteoklastlar gözlenmekte .....	67
<b>Resim 18.</b> Grup II (Titreşim) mikrograf: Sayıca artmış osteoklastlar gözlenmekte..	68
<b>Resim 19.</b> Grup III (Kontrol) mikrograf: Az sayıda osteoklast gözlenmekte .....	68
<b>Resim 20.</b> Grup I (LED) mikrograf: Distal tarafta çok sayıda osteoblast gözlenmekte. ....	70
<b>Resim 21.</b> Grup II (Titreşim) mikrograf: Distal tarafta kontrol grubuna göre artmış osteoblastlar gözlenmekte.....	71
<b>Resim 22.</b> Grup III (Kontrol) mikrograf: Çok az sayıda osteoblast gözlenmekte.....	72

## 1. GİRİŞ

Sabit ortodontik tedavi ortalama iki yıl süren hasta ve hekim için sabır gerektiren bir tedavidir (1). Tedavi sırasında hastalarda; çürük, periodontal problemler ve kök rezorbsiyonu oluşma riski artmaktadır. Tedavi sürecinin giderek uzaması başta tedaviye ılımlı bakan hastalarda bile bir süre sonra sıkıntılı ve sıkıcı bir süreç olabilmektedir. Ayrıca, uzun tedavi süreleri tedavi maliyetlerini yükseltmekte hasta ve ulusal sağlık sistemi üzerine binen yükü artırmaktadır (1, 2). Diş hareketi hızı ortodontik tedavi süresini belirleyen primer etkidir (3). Ortodontik tedaviyi periodonsiyumda zarar vermeden olabilecek en kısa sürede tamamlamak, tedavi sonrası iyi organize olmuş bir periodonsiyum oluşturmak ve nüksü engellemek hem hasta hem hekim için çok önemlidir.

Araştırmacılar diş hareketini hızlandırmak için çeşitli yöntemler üzerinde çalışmaktadır. Literatürde diş hareketini hızlandırma yöntemleri geleneksel ortodontik biyomekanik yöntemler (sürtünmesiz ortodontik sistemler), farmakolojik, cerrahi ve cihaz destekli yöntemler olarak dörde ayrılır. Geleneksel ortodontik biyomekanik yöntemlerin diş hareketini hızlandırmada limitasyonlara sahip olması, cerrahi tekniklerin invaziv olması ve hasta tarafından kabul edilirliğinin düşük olması, farmakolojik yöntemlerin lokal ve sistemik yan etki göstermeleri; invaziv olmayan ve lokal etki gösteren cihaz aracılı ortodontik diş hareketi hızlandırma yöntemlerini önemli kılmaktadır (4-10).

Kemik remodelingini hızlandırdığı düşünülen cihaz aracılı ortodontik diş hareketi hızlandırma yöntemleri; periodontal dokulara direkt elektrik akımı, elektromanyetik alan, titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamaları alt başlıkları altında incelenmektedir. Elektrik akımı uygulamasının doku yaralanması, iyonik reaksiyonlar ve kemik dokunun bağ doku ile yer değiştirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (11). Elektromanyetik alanın sistemik olarak serum kalsiyumunda düşüşe, kan biyokimyasında minör değişikliklere neden olduğu ve santral sinir sistemi üzerine negatif etkileri olabileceği bildirilmiştir (12).

Kemik metabolizması üzerindeki pozitif etkilerinden dolayı fotobiyomodülasyon ve titreşim uygulamaları son yıllarda araştırmacıların ve ticari şirketlerin ilgisini çekmektedir. Ortodontik diş hareketini hızlandırmak için kullanılan titreşim uygulamaları mekanik ve ultrasonik olarak iki şekilde yapılmaktadır.

Ultrasonik titreşimin oluşturduğu ısıya bağlı periodontal ligament (PDL) ve pulpada hasar oluşturabileceği rapor edilmiştir (13, 14). Mekanik titreşim uygulamaları periodontal doku remodelingini hızlandırarak ortodonti alanında; kraniyo-fasial bölgede sütür büyümesi, mandibuler büyümenin artırılması, diş hareketinin hızlandırılması, kök rezorbsiyonunun ve ortodontik tedaviyle ilişkili ağrıların azaltılması gibi alanlarda güvenle kullanılmaktadır (3, 14-23). Fotobiyomodülasyon uygulamaları ise “lazer” veya “Işık yayan diyotlar” (Light emitting diodes, LED) ile yapılabilmektedir. Lazerlerin büyük cihazlar olması, maliyetlerinin ve enerji tüketimlerin yüksek oluşu, ısı oluşturması, dokularda ve gözde hasara neden olması ve dar bir alana sadece hekim tarafından uygulanabilmesi gibi dezavantajlar; ışığı tüm dokuya homojen, pratik ve güvenli bir şekilde dağıtan LED’lerin kullanımını daha avantajlı hale getirmektedir (24-26). LED uygulamaları diş hekimliği alanında mini implant stabilitesinin ve periodontal doku vaskülaritesinin artırılması, yara iyileşmesinin hızlandırılması, kök rezorbsiyonunun azaltılması, kemik remodelinginin hızlandırılması, ortodontik tedaviye bağlı ağrıların, kök rezorbsiyonunun azaltılması ve ortodontik diş hareketinin hızlandırılması gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (27-32).

Literatürde titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketine etkisini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır (2, 3, 13-18, 28, 29, 33-57). Ayrıca, ortodontik diş hareketini hızlandırmak ve tedavi süresini kısaltmak amacıyla tedavi seansları dışında hastaların evde güvenle kullanabileceği periodontal dokulara LED ışığı ve titreşim uygulayan cihazlar üretilmiştir. Literatürde titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketine etkisini inceleyen pek çok çalışma bulunmasına rağmen bu iki yöntemin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, cihaz aracılı diş hareketi hızlandırma yöntemlerinden olan LED fotobiyomodülasyonu ve mekanik titreşim uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin incelenmesi ve bu uygulamaların çevre dokularda yarattığı değişikliklerin histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesidir. Başlangıç hipotezi “LED fotobiyomodülasyonu ve mekanik titreşim uygulamalarının ortodontik diş hareket hızı üzerine etkisi yoktur ve bu uygulamalar çevre dokularda histokimyasal ve immünohistokimyasal değişiklik oluşturmamaktadır.” şeklinde oluşturulmuştur.

## 2. GENEL BİLGİLER

Diş hareketi fizyolojik ve ortodontik olarak ikiye ayrılmaktadır. Dişlerin erüpsiyonu, hayat boyu gözlenen mezializasyon ve migrasyonları, dil, dudak, yanak basıncı, oral alışkanlıklar gibi fonksiyonel kuvvetlerin etkisi ile eğilmeleri çok uzun sürede ve kısa miktarlarda gerçekleşen fizyolojik diş hareketlerine örneklerdir (58-60). Ortodontik diş hareketi ise dışarıdan fiziksel bir kuvvet uygulanmasıyla oluşmakta ve fizyolojik diş hareketine göre daha hızlı gerçekleşmektedir. Maloklüzyonları düzeltmek için kullanılan kuvvet sistemleri, periodontal destek yapılarında bir dizi reaksiyon başlatarak ortodontik diş hareketinin oluşmasını sağlar.

### 2.1. Dişi Destekleyen Dokular

İnsanlarda ve diğer memelilerde dişler periodonsiyum tarafından çevrenir. Periodonsiyum diş eti, alveoler kemik, PDL ve sementi içeren dokular bütünüdür (61). Diş hareketi sırasında uygulanan kuvvetin miktarı, yönü, süresi ve yaşa bağlı olarak periodonsiyumda değişiklikler oluşur (62).

#### 2.1.1. Diş Eti

Alveoler kemiği ve kökün servikal kısmını örten yumuşak mukozal dokudur. Serbest diş eti, yapışık diş eti ve interdental diş eti olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Sağlıklı serbest dişeti mine yüzeyi ile sıkı ilişkide, mine-sement birleşiminin koronalinde sonlanır. Yapışık dişeti alveolar kemiğe ve sementuma bağ dokusu lifleri ile yapışiktır. Mukogingival birleşime kadar uzanır. Diş etinin temel komponenti bağ dokusu olup kollajen fibriller, fibroblastlar, damarlar, sinirler ve matriksten oluşur.

#### 2.1.2. Periodontal Ligament

Alveoler kemik ve kök sementumu arasındaki yumuşak bağ dokusudur. Temel işlevi alveoler kemik içerisinde dişe destek olmaktır (63). PDL çiğneme sırasında alveolar kemiğe gelen kuvvetlerin dağıtımını yapar ve bir kısmını abzorbe eder. Aynı zamanda ortodontik tedavi sırasında diş hareketinin sağlanması için de gereklidir. Kan, lenf damarları ve sinir demetleri içeren PDL'de bulunan spesifik hücreler fibroblastlar,

osteoblastlar, osteoklastlar, sementoblastlar, sementoklastlar, makrofaj ve mast hücreleri gibi diğer bağ dokusu hücreleridir. Ayrıca preosteoklast ve farklılaşmamış mezenşimal hücreler gibi öncü hücreler de PDL içerisinde bulunmaktadır.

### **2.1.3. Kök Sementumu**

Kök yüzeyini çevreleyen özel mineralize dokudur. Primer görevi PDL'deki periodontal liflerin dişe bağlanmasını sağlamaktır. Kan damarı içermeyen ve yenilenmeyen kök sementumu fizyolojik rezorbsiyona ve remodelinge uğramaz. Hayat boyu devam eden bir depozisyona sahiptir. Köke gelen bir hasarda kökün tamir sürecine yardımcıdır (64).

### **2.1.4. Alveoler Kemik**

Dişi mine-sement birleşiminin altından saran yüksek seviyede damarlanma ve innervasyona sahip, mineralize bağ dokusudur (65). Kemik kütlesinin yaklaşık %65'i kalsiyum, fosfat gibi minerallerden oluşmaktadır. Bu mineraller bir araya gelerek hidroksiapatit kristallerini meydana getirir. Kemik kütlesinin yaklaşık üçte birini temel olarak kollojenden oluşan organik matriks oluşturur. Organik matriksi ise Proteoglikanlar, glikoproteinler, karboksiglutamik asit içeren proteinler, plazma kaynaklı proteinler ve büyüme faktörleri oluşturmaktadır(65). Organik ve inorganik içeriğinin yanı sıra kemik dokusunun kendine ait hücreleri bulunmaktadır ve bu hücreler kemik dokunun kendi içerisinde ya da kemik iliğinin mezenşimal kök hücreden zengin konjonktiva stromasında bulunmaktadır (65).

## **2.2. Diş Hareketinde Rol Alan Hücreler**

Ortodontik diş hareketi PDL ve alveol kemiğinde meydana gelen remodeling olayları sonucunda gerçekleşir (66). Uygulanan kuvvetin şiddeti, yönü ve süresine bağlı olarak alveoler kemikte rezorbsiyon ve apozisyon olayları gerçekleşir (62). PDL



ve kemik dokusunun remodeling sürecinde yer alan başlıca hücreler; fibroblastlar, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır.

### **2.2.1. Fibroblastlar**

Fibroblastlar PDL bağ dokusunun ana hücreleridir. PDL'nin ve komşu alveoler kemiğinin sağlıklı yapısının korunması, tamir edilmesi ve rejenerasyonundan sorumlu bu hücreler periodonsiyumda yaygın olarak bulunan kollajen, elastin ve birçok glikoproteini sentezler (67). Yara iyileşmesi ve diş hareketi gibi dokunun büyümesini ve rejenerasyonunu gerektiren durumlarda fibroblastlar ekstraselüler matriksi şekillendirir (68). Bağ dokusu remodelingi sırasında fibroblastlar salgıladıkları matriks metalloproteinaz (MMP) gibi sitokinler sayesinde kollajen ve diğer ekstraselüler matriks elemanlarının sentez veya fagositozunu başlatabilirler. Prostoglandinler, interlökinler (IL) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi osteoklastogenezisi başlatan birçok faktör de fibroblastlardan salgılanabilmektedir (69). Fibroblastların proliferatif aktivitesi sayesinde diş hareketi sırasında gerçekleşen kollajen sentezi ve yıkımı eş zamanlı olarak yapılabilmektedir. Mekanik kuvvet uygulanması sonucu gerilen PDL'de fibroblast proliferasyonu, farklılaşma hızı, kollajen üretimi ve osteojenik hücrelerin olgunlaşma hızında artış görülmektedir (67, 70).

Mezenşimal kökenli fibroblastlar, osteoblastlara veya sementoblastlara farklılaşma potansiyeline de sahiptir (71).

### **2.2.2. Osteoblastlar**

Mezenşimal kaynaklı osteoblastlar kübik ya da prizmatik alçak boylu hücrelerdir. Hücre kültürlerinde fibroblastlardan ayırmak oldukça güçtür. Genellikle PDL'nin kemik duvarına yakın bölgelerinde bulunur. Osteoblast hücre grubunda preosteoblastlar, osteoblastlar ve osteositler vardır. Bunlar osteoprogenitör hücrelerin farklılaşması sonucu oluşur (72). Osteoprogenitör hücreler, mitozla olgun kemik hücrelerine farklılaşır. Bu hücreler, kemik hücrelerinin büyümesinde, enflamasyon veya kırık tamirinde aktif hale gelerek bölünür ve osteoblastlara dönüşür (70).

Olgunlaşmış osteoblastlar kemiğin organik matriksinde bulunan tip 1 kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinlerin sentezinde görev almaktadır. Osteoblastlar

tarafından oluşturulan yeni dokuya osteoid doku adı verilmektedir. Hidroksiapatit kristallerinin osteoid doku üzerine çökmesi osteoblastik bir sekresyon olan kemik sialoproteini ile hızlanmaktadır (73).

Osteoblastlar ekstraselüler matriksin mineralizasyon derecesini kontrol eden hücrelerdir. Osteoblastların salgıladıkları matriks, kalsifiye olup kemikleşirken; matriks içinde gömülü kalan osteoblastlar apoptozise uğramaz ve osteositlere dönüşür. Osteoblastlara oranla daha az aktivite gösteren bu hücreler, kemik yapının korunmasında rol oynar (74). Osteositlerin, kemik yapısının ve kütesinin korunmasından sorumlu, mekanik uyarılara karşı hassas hücreler olduğu ve kemik dokudaki gerilime cevap vererek osteoklastları ihtiyaç alanlarına çekerek remodelingi arttırdıkları düşünülmektedir (75, 76). Osteoblastlar ayrıca osteoklast farklılaşması için çok önemli olan hücre yüzey proteini Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B ligand (RANKL) üzerinden kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde de rol alırlar (77).

Osteoblastlar; alkalen fosfataz (ALP) aracılığıyla osteoid dokunun mineralizasyonuna katkıda bulunur, spesifik sitokinlerin senteziyle osteoklastların gerçekleştirdiği rezorpsiyona aracılık eder, ekstraselüler matriks liflerinin düzenlenmesini yönlendirir, büyüme faktörü ve organik matriksin kollajen ve non-kollajen proteinlerini sentezler (65).

### **2.2.3. Osteoklastlar**

Osteoklastlar kemik iliği hematopoetik kök hücrelerinden köken alan kemik rezorpsiyonundan sorumlu olan esas hücrelerdir. Howship lakünası adı verilen boşluklara yerleşmiş büyük boyuttaki bu hücrelerin gelişmiş golgi kompleksleri, çok sayıda mitokondrileri ve lizozomları vardır (78). Mononükleer fagositer sisteme dâhil hücreler olmasına rağmen fagositoz yapamazlar. İçerdikleri kollajenaz ve diğer proteolitik enzimlerle kemiği rezorbe etmektedirler. Eritici enzimler ile eritilen kemik dokusu, uzantılarla hücre içine alınmaktadır. Paratiroid hormon (PTH), interlökinler (IL-6, IL-11), 1.25- Dihidroksikolekalsiferol, prostaglandinler (PG) gibi osteoklast stimüle edici ajanlar, osteoklastları aktive ederler. Kalsitonin, interferon  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ),

östrojen, dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), ise osteoklastik aktiviteyi inhibe etmektedir (79).

### **2.3. Ortodontik Diş Hareketi**

Ortodontik diş hareketi optimum kuvvetlerle dişin hareket ettirilmesi esasına dayanmaktadır. Optimum kuvvet kavramını 1932'de Schwarz ortaya koymuştur (80). Schwarz'a göre PDL'ye uygulanacak optimal kuvvet kapiller kan basıncına eşit olmalıdır. Bu basıncın altındaki kuvvetler herhangi bir reaksiyona neden olmazken, daha ağır kuvvetlerin dokuda nekroz oluşturduğu rapor edilmiştir (80). Optimum kuvvet, mekanik uyarıların diş destekleyen dokuların hücrel cevabı ile dengede olduğu; diş kökü, PDL ve alveol kemikte hasar oluşturmadan maksimum diş hareketine neden olan kuvvetlerdir (81). Ortodontik diş hareketi, fizyolojik diş hareketine göre çok daha hızlı gerçekleştiği için, ortodontik kuvvetlerin etkisiyle meydana gelen doku değişiklikleri daha belirgin ve daha kapsamlıdır (82).

#### **2.3.1. Ortodontik Diş Hareketi Histolojisi**

Ortodontik diş hareketi periodontal doku ve alveolar kemikte bir dizi reaksiyona neden olan, diş ve çevre dokulardan sayısız madde salınımıyla sonuçlanan enflamatuvar bir süreçtir. İskeletsel sistem üzerine kuvvet uygulandığı zaman, sistemin bu duruma adapte olması için kemiğin formunda, atrofi ve hipertrofi ile karakterize birtakım değişiklikler meydana gelir. Bu adaptasyon, kemik normal yapısına dönünceye kadar devam eder (83). Kemik yapının boyut veya şeklindeki değişikliği ifade eden remodeling; kemiğin periosteal ve endosteal yüzeyleri boyunca meydana gelen kemik apozisyon ve rezorpsiyon olaylarını kapsamaktadır (84). Remodeling, hem metabolik hem de biyokimyasal mekanizmalarca yürütülür ve kortikal kemiğin postoperatif iyileşmesinde de rol alan önemli bir süreçtir (81).

Dişin kronuna bir kuvvet uygulandığı zaman, hareket yönündeki PDL'de alveol kemiği ile dişin kökü arasında bir daralma ve basınç meydana gelirken hareketin ters yönündeki PDL'de bir gerilme meydana gelir (85). Bu sıkışma ve gerilim PDL içinde hücrel proliferasyon ve hücrel değişimi başlatır. PDL'nin maksimum sıkışması ve gerilmesi 1-3 saat içerisinde meydana gelir. Sinir sistemi, immün sistem,

lokal sitokinler ve intraselüler mesaj gibi endokrin sistem cevapları diş kökünün alveol içinde yer değiştirmesi olarak ortaya çıkan kemiksel adaptasyon reaksiyonlarını başlatır. Bu lokalize olaylar aynı zamanda ortodontik tedavinin başlangıcında görülen geçici ağırlı enflamatuvar olayların da medyatörleridir (86). Ortodontik uyarının başlamasından sonraki 12 saat içinde PDL çevresinde, 16 saat sonra ise kemik yapımının olacağı bölgede hücre sayısında yoğun bir artış olur. Genişlemiş PDL alanlarında fibroblast benzeri PDL hücreleri, hücre döngüsünü tamamlayarak ikiye bölünür ve PDL'den alveol kemiği yüzeyine doğru preosteoblastik bir migrasyon meydana gelir. Migrasyon sonrası osteoblastlar şekillenir ve yaklaşık 40–48 saat sonra yeni kemik formasyonu başlar (68). Dişe ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra PDL'de meydana gelen sıkışma sonucu, kan dolaşımı ve hücre farklılaşması engellenir; proliferasyon ve farklılaşmadan çok hücrelerde ve vasküler yapılarda bir bozulma meydana gelir. Işık mikroskopuyla incelendiğinde dokuda camsı bir kemik tabakası ortaya çıkar ki bu olaya hyalinizasyon denir. Klinik ortodontide diş hareketinin ilk aşamasında hyalinizasyon kaçınılmazdır. Bu hyalinize kemik bölgesi genellikle 1-2 mm den oluşan steril ve hücreden yoksun nekrotik bir alandır (87). Oluşan hyalinize dokunun ortadan kaldırılması;

- Dejenerasyon
- Parçalanmış dokunun eliminasyonu
- Yeni bir ataşman yapımı olmak üzere 3 aşamalı olarak gerçekleşir.

Basıncın en fazla olduğu yerde dejenerasyon başlar. Elektron mikroskop çalışmaları, hücresel ve vasküler değişikliklerin, kuvvetin uygulanmasından 1-2 saat sonra başladığını göstermiştir (88). Kan akımının azalmasını kan damarı duvarlarının parçalanması takip eder. Hücrelerde mitokondri ve endoplazmik retikulumda, önce ödem sonra parçalanmalar meydana gelir ve sitoplazmik membran yırtılır. Sıkışan fibröz elemanlar arasında sadece nucleus kalır ve buna piknozis denir. Piknozis; hyalinizasyonun ilk belirtisidir. Çekirdekler parçalandıktan sonra hücresel elementler kollajen fibriller arasında kalır ve azalarak ortadan kaybolurlar (89). Hyalinize alandaki hücreler osteoklastlara dönüşemez ve hyalinize dokunun PDL'ye bakan kısmında kemik rezorpsiyonu olamaz. Komşu alveol kemik rezorbe olup; hyalinize doku kalkana kadar diş hareketi gerçekleşmez. Sonrasında kemik iliğinden

kaynaklanan osteoklastların aktivasyonu ile hyalinize dokunun alveol kemiğine bakan yüzünde, indirekt kemik rezorpsiyonu ile diş hareketi gerçekleşir; hyalinize doku komşu kemik yüzeyinden makrofajların fagositik aktivitesiyle yavaşça ortadan kaldırılır ve o bölge yeniden hücrelerle doldurulur (88, 90, 91). Bu limitli hyalinize doku genç bir hastada 2-4 hafta kalabilir. Kemik yoğunluğu ve uygulanan kuvvet miktarı arttıkça bu süre uzar (87). Hyalinizasyon bölgelerinde yeniden bağ dokusu hücrelerinin belirmesi ve sayılarının artmasından sonra periodonsiyumda alveol kemik yüzeyi boyunca bu defa osteoklastlar ortaya çıkarak direkt kemik rezorpsiyonunu başlatırlar. Direkt kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücreler osteoklastlardır (92). Osteoklast hücreleri yaklaşık 10-14 günlük bir süre boyunca, kemiği rezorbe ederek 0,2-1 mm çapında ve birkaç milimetre uzunluğunda tüneller açar. Daha sonra, osteoklastların ortadan kalkmasıyla, bu tünelleri dolduran osteoblastlar yeni kemik oluşturmaya başlar. Böylece, ancak 6-9 aylık uzun bir sürede tamamlanacak olan kemik remodelling süreci başlar (93). Eski kemiğin devamlı olarak yeni kemikle yer değiştirdiği remodeling süreci, ilk kez 1990 yılında Frost tarafından tanımlanmıştır (94). Kemik remodelingi rezorpsiyon dönemi ile başlar. Bu dönemde ilk olarak kısmen farklılaşmış tek çekirdekli preosteoklastlar, çok çekirdekli osteoklastlara dönüşmek üzere kemik yüzeyine göç eder. Rezorpsiyonun tamamlanmasını takiben kemik yüzeyinde tek çekirdekli hücreler görünür. Bu hücreler osteoblastların göç etmesi ve diferansiyonu için sinyal oluştururken, kemik yüzeyini osteoblastlar tarafından gerçekleştirilecek olan yeni kemik yapımına hazırlarlar. Rezorbe olan alanlar tamamen yeni kemik ile doldurulduktan sonra kemik yüzeyi düzleşmiş örtü (*lining*) hücreleri ile kaplanır. Yeni bir remodeling süreci başlayana kadar dinlenme dönemi söz konusudur. Remodeling sırasında rezorpsiyon dönemi yaklaşık 2 hafta devam ederken, 4-5 haftalık bir dönemin ardından gerçekleşen apozisyon dönemi ise yaklaşık 4 ay sürmektedir (95).

### 2.3.2. Ortodontik Diş Hareketinin Safhaları

Ortodontik diş hareketi dört safhaya ayrılarak incelenmiştir (66).

1. **Başlangıç Safhası:** Kuvvet uygulandıktan hemen sonraki hızlı diş hareketi ile karakterizedir. Bu hızlı hareket dişin PDL boşluğu kadar yer değiştirmesiyle meydana gelir (66).

2. **Gecikme Safhası:** Bu safhada çok az miktarda diş hareketi olur veya hiç olmaz. Hyalinize dokunun kaldırılması ve remodeling için gerekli olan hücrelerin farklılaşması ve bölgeye gelmesi bu safhada gerçekleşir (96, 97).
3. **Gecikme Sonrası Safha:** Diş hareket hızında ani bir artışın görüldüğü safhadır.
4. **Lineer (Doğrusal) Diş Hareketi Safhası:** Diş hareketi kuvvet ortadan kaldırılıncaya kadar sabit bir hızda devam eder (98).

### 2.3.3. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri

Ortodontik diş hareketinin biyolojik temelleri 18. yüzyılın sonlarından beri araştırmacıların ilgisini çekmektedir (66, 85, 99). Günümüzde hala devam eden bu çalışmalar sonucunda araştırmacılar diş hareketinin temel mekanizmalarını açıklayabilecek çeşitli kuramlar geliştirmiştir:

#### 2.3.3.1. Basınç-Gerilim Teorisi

Bir dişe kuvvet uygulandığında diş periodontal aralık içerisinde hareket eder ve PDL'deki kollajen fibrillerinde düzensizlikler meydana gelir (100). Kuvvetin uygulandığı yöndeki PDL fibrillerinde sıkışma; karşı taraftaki fibrillerde gerilme görülür (80, 100). Bu hipoteze göre basınç tarafında vasküler daralmaya bağlı olarak hücre yenilenmesi ve fiber üretimi azalmaktadır. Gerilim tarafındaysa PDL fiber demetlerinin gerilmesiyle oluşan stimülasyona bağlı olarak hücre yenilenmesi artmakta; artan proliferatif aktivite fiber üretiminde artışa yol açmaktadır (100, 101).

Schwarz'a göre dişe uygulanan basınç, kapiller kan yatağı basıncından (20-25 g/cm<sup>2</sup>) büyük olmamalıdır. Basıncın kapiller kan yatağı basıncını geçtiği durumlarda sıkışan periodonsiyumda kan dolaşımının bozulmasına bağlı olarak doku nekrozu meydana gelir (80). Ağır kuvvetlerin uygulanması diş ve kemik yüzeyinin temasına, komşu kemik yüzeyinde rezorbsiyon alanlarının oluşmasına, indirekt rezorbsiyona ve hyalinizasyona neden olur.

Reitan minimal kuvvet uygulandığında bile PDL’de hyalinizasyon oluştuğunu, diş kökünün kısa olduğu durumlarda hyalinizasyonun fazla olduğunu, translasyon hareketi sırasında ise çok az hyalinizasyon görüldüğünü belirtmiştir (102).

### 2.3.3.2. Kemik Eğilme Teorisi

Alveolar kemiğin ortodontik diş hareketinde önemli rol oynadığı fikri Farrar tarafından 1888 yılında ortaya atılmıştır (66). 19. yüzyılın ortalarında bu hipotez Baumrind (1969) ve Grimm’in (1972) çalışmalarıyla da desteklenmiştir (101, 103). Araştırmacılara göre dişe uygulanan kuvvet komşu bölgelere yayılmakta, kemikte, dişte ve PDL’nin katı kısımlarında eğilme yaratmaktadır. Elastik özelliğinden dolayı kemik dokusu diğer dokulara oranla daha fazla eğilmektedir. Kemikte oluşan eğilme kemik döngüsünü arttırmakta ve hücre yenilenmesini sağlamaktadır. Dişe gelen kuvvet, stres çizgilerinin oluşmasıyla yayılmaktadır ve stres çizgilerinin çevresindeki hücreleri aktive etmektedir. “Canaliculi” adı verilen stoplazmik çıkıntılarıyla diğer osteositlerle ve sıkı bağlantılar (gap junction) aracılığıyla da osteoblastlar ve kemik örtücü hücreler ile iletişim halinde olan osteositlerin bu hücreleri aktive ederek kemik remodelingini stimule edebileceği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (104-106). Hücrelerin değişen aktivitesi kemiğin şeklini ve internal organizasyonunu modifiye etmektedir.

Bu teorinin daha iyi anlaşılması için Wolff kanunu hatırlatılmıştır (101).

1. Hızlı diş hareketi için esnek kemiğe ihtiyaç vardır ve kemik ince olduğu zaman eğilme daha kolaydır.
2. Çekim bölgesine doğru diş hareketi daha hızlı gerçekleşir.
3. Yetişkinlere göre kemikleri daha esnek olan çocuklarda diş hareketi daha hızlıdır.

Bu hipotez ortopedik kuvvetlerin kemikte oluşturduğu etkiyle çelişmektedir. Ortopedik teoride (dogma) mekanik baskıların kemik yapımını arttıracığı, gerilimin ise kemikte rezorbsiyona neden olacağı görüşü benimsenmiştir (107).

### 2.3.3.3. Biyoelektrik Sinyaller

Piezoelektrisite, kristal yapıdaki materyallerde gözlenen bir durumdur. Kristal yapıda meydana gelen deformasyon sonucunda elektronlar yer değiştirir ve elektrik akımı oluşur (108). Birçok araştırmacı kemiğin piezoelektrik potansiyelinin rezorbsiyon ve apozisyon üzerinde etkisi olduğunu bildirmiştir (108-110). Kemik içindeki piezoelektrik akım, hidroksiapatit, kollajen ve fibröz proteinler gibi kristal yapıların deformasyonu ile oluşan elektrik akımıdır (111). Dışe uygulanan kuvvet, PDL'ye baskı yaparak hidrodinamik basınç oluşturur. Bu basınç sonucunda alveoler kemik yüzeyinde deformasyon oluşur ve deforme kemikte bir elektrik akımı meydana gelir. Bu elektrik kutuplaşması; hücreleri aktive ederek kemik rezorbsiyonunu ve apozisyonunu başlatır. Basınç bölgesinde kemikteki deformasyona bağlı olarak konveksite meydana gelir. Kemikte konveks yüzde pozitif (+) yük vardır ve bu bölgede rezorbsiyon meydana gelir. Karşı tarafta periodontal liflerin çekimine bağlı olarak kemikte gerilme olur ve konkav bir yüzey oluşur. Negatif yüklü bu konkav yüzeyde apozisyon oluştuğu belirtilmektedir (108, 110).

Piezoelektrik akımı iki sıradışı özelliğe sahiptir. Birincisi kuvvet uygulandıktan sonra hızlı bir bozulma oranına sahip olması, ikincisi ise; kuvvet ortadan kalktığında ortaya çıkan elektrik akımıyla aynı büyüklükte ve zıt yükte farklı bir akım oluşturmasıdır. Piezoelektrik akımın bu iki karakteristik özelliği, uygulanan basınca bağlı olarak kristal yapısının bozulması sonucu elektronların yer değiştirmesiyle açıklanabilir. Kristal yapı deforme olduğunda elektronlar buldukları bölgeden başka bir bölgeye göç ederler ve ölçülebilir bir elektrik akımı oluştururlar. Kuvvet ortadan kaldırılmadığı sürece elektronlar yeni konumlarında stabildir ve yeni bir elektrik akımı oluşturmazlar. Kuvvet ortadan kaldırıldığında deforme olan kristal yapı eski halini alır ve elektronlar ters yönde bir akım göstererek ilk konumlarına döner. Bu olaylar sonucunda ölçülebilir bir elektrik akımı ortaya çıkar (112).

Kemikte eğilme meydana geldiğinde piezoelektrik akımından farklı olarak kemikle temasta olan hücre dışı sıvılarda "streaming potansiyeli" denilen küçük voltajlı iyonik elektrik akımları oluşmaktadır. Streaming potansiyeller, sıvı içeren dokularda elektrik yüklü bir yüzeyin üzerindeki çift elektriksel alanın interstisyel sıvı hareket ettiğinde yer değiştirmesi ile meydana gelen elektrokinetik etkileşimler olarak



tanımlanmaktadır (110, 113, 114). Borgens streaming potansiyellerin piezoelektrik akımın aksine uzun süre devamlılığını koruduğunu bildirmiştir (114). Bu noktadan yola çıkarak matriksin değil mekanik yüke maruz kalan kemik hücrelerinin elektrik akımının kaynağı olduğunu öne sürmüştür. Borgens'in bu hipotezini Pollack ve ark. da desteklemiştir (115).

#### **2.3.3.4. Henneman'ın Teorisi**

2008 yılında Henneman ve ark. basınç gerilim teorisini modifiye ederek yeni bir diş hareketi teorisi tanımlamıştır. Teoride; diş kuvvet uygulandıktan sonra ortaya çıkan doku değişimleri ve hücresel yanıtlar dört aşamada incelenmektedir (116).

- Matriks gerilmesi ve sıvı akışı
- Hücre gerilmesi
- Hücre aktivasyonu ve diferansiyasyonu
- Remodeling

##### **2.3.3.4.1. Matriks Gerilmesi ve Sıvı Akışı**

İlk aşama kuvvet uygulandıktan hemen sonra dişin soket içerisinde bir miktar hareket etmesiyle başlamaktadır. Hareket miktarı PDL'nin genişliğine ve biyomekanik özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Bu hareket, basınç-gerilim teorisinde gerilim tarafı olarak tanımlanan PDL'nin apozisyon tarafında pozitif gerilmeye neden olmaktadır (117). Dişi kemiğe bağlayan kollajen liflerin gerilmesi bölgede bulunan osteoblast, fibroblast gibi peridodontal hücrelerin aktive olmasını sağlar (107, 118). Genellikle basınç bölgesi olarak tanımlanan PDL'nin karşı tarafında negatif bir gerilim oluşur ve kollajen fibrillerde gevşeme görülür (107, 117, 119). Negatif gerilimin olduğu rezorbsiyon tarafında PDL boşluğunda hızlı bir sıvı akışı gerçekleşir (116). Apozisyon ve rezorbsiyon alanlarında gerçekleşen sıvı akışının lakünelarda bulunan ve kanalikulilerle birbiriyle bağlantılı olan osteositleri aktive edebileceği düşünülmektedir (120-122). Bu görüş "sıvı kayma gerilimi" teorisi olarak da bilinmektedir.

#### **2.3.3.4.2. Hücre Gerilmesi**

Ortodontik diş hareketinin ikinci aşaması hücre gerilmesidir. Kollajen fibrillerin gerilmesi ve PDL'deki sıvı akışı PDL hücrelerinde deformasyona neden olur (86, 123). Oluşturulan gerilimin etkileri hücre-matriks bağlantılarıyla hücrelere iletilmektedir. Fibroblastlar ve osteoblastlar bu aşamada etkilenen hücrelerdir. Oluşan gerilim hücre içerisinde fokal adezyon kompleksiyle hücre iskeletini ve protein kinazları etkileyerek hücre içi sinyal yollarını etkilemektedir. Bu yolların aktive olması interlökin (IL), nitrik oksit (NO) ve prostoglandinlerin (PG) üretilmesini stimüle etmektedir (124-128).

#### **2.3.3.4.3. Hücre Aktivasyonu, Diferansiyasyonu ve Remodeling**

Ortodontik diş hareketinin son iki aşaması birbirine bağlı olarak eş zamanlı gerçekleşir. Aktive olmuş periodontal hücrelerden salınan mediatörler osteosit, osteoblast, fibroblast, osteoklast prekürsörleri gibi çeşitli hücreleri uyarır (116). Osteositler rezorbsiyon ve apozisyon bölgelerinde kritik öneme sahip hücrelerdir. Apozisyon bölgesinde, aktive olmuş osteositler salgıladıkları mediatörler ile PDL içerisindeki osteoblast öncüllerini uyararak aktif osteoblastlara dönüşmelerini sağlar (129). Aynı zamanda, osteositler salgıladıkları sitokinler aracılığıyla PDL içerisindeki rezorbtif alandaki prekürsörlerin osteoklastlara dönüşümünü uyarırlar (130). Osteoklastların aktivasyonu ile ilişkili sitokinler koloni stimüle edici faktör, reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand (RANKL), osteoprotegerin ve kemik morfojenik proteinlerdir (bone morphogenic proteinler, BMPs) (131-134).

Osteoklast farklılaşması başladıktan sonra osteoklastlar osteoblast ve osteositlerden salgılanan osteopontin aracılığıyla kemik yüzeyine bağlanmaya başlarlar (135). Kemik yüzeyine bağlanan osteoklastlar morfolojik değişime uğrar ve hücre içinde fonsiyonel bölgeler oluşturacak şekilde farklılaşırlar. Temiz bölge (clear zone) kemik yüzeyini izole eden bölgedir. Gövde kısmında çok gelişmiş lizozomal bir sistem bulunmaktadır. Dalgalı kenar ise kemik rezorbsiyonunun gerçekleştiği alandır (136). Bu bölgeden salgılanan hidrojen iyonlarıyla kemiğin çözünmesi, enzimlerle rezidüel organik matriksin rezorbsiyonu gerçekleşmektedir (137, 138). Kemik yüzeyinde gerçekleşen rezorbsiyon sonucunda dişin kemik içerisinde hareket

edebileceği alan oluşmaktadır ve dişin, kuvvet uygulanan tarafa hareketi gerçekleşmektedir.

Rezorbsiyonla eşzamanlı olarak apoziyon bölgesinde alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin ve non-kollajen proteinlerin üretimi aracılığıyla ekstraselüler matriks sentezi ve mineralizasyon görülmektedir (139-141). Salgılanan bu sitokinler kemik üretimiyle ilişkili primer hücreler olan osteoblastların üretilmesini ve farklılaşmasını stimüle etmektedir. Aktive olan osteoblastlar, öncelikle hücre dışı matriks üretip, ardından bu dokuyu tek yönde mineralize ederek yeni kemik oluştururlar. Sonraki safhada, yeni kemik tabakası kalınlaştığında bazı osteoblastlar kemikte hapsolür ve osteositlere dönüşürler. PDL'nin temel fibrilleri de yeni oluşan kemikte hapsolarak Sharpey liflerini oluştururlar. Bu arada PDL kalınlığını ve diş-kemik bağlantısını korumak amacıyla yeni PDL matriksi oluşturularak dişin alveolar kemiğe yapışması sağlanmaktadır (116).

Günümüzde diş hareketinin biyolojik sürecinin işleyişi konusundaki tartışmalar hala devam etmekte ve ortodontik diş hareketi ile ilgili bu hipotezlerin hiçbiri tam olarak mevcut diş hareket mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktadır. Son yıllarda yapılan histolojik, histokimyasal ve immunohistokimyasal çalışmalar fizyolojik ve biyolojik birçok sinyalin diş hareketinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (86).

#### **2.4. Diş Hareketini Hızlandırma Yöntemleri**

Efektif bir ortodontik tedavi için planlanmış tedavi hedeflerine olabilecek en kısa sürede, en az biyolojik yan etkiyle ulaşılmalı ve tedavi sırasında hasta memnuniyeti yüksek seviyelerde olmalıdır (1). Maloklüzyonun şiddetine göre birkaç aydan birkaç yıla kadar sürebilen ortodontik tedavi ortalama iki yıl sürmekte, maloklüzyon şiddetinin arttığı durumlarda bu süre daha da uzayabilmektedir (142). Tedavi sırasında hastalarda; çürük, periodontal problemler ve kök rezorbsiyonu oluşma riski artmaktadır ve hasta kooperasyonu bozulabilmektedir. Ayrıca, uzun tedavi süreleri tedavi maliyetlerini yükseltmekte hasta ve ulusal sağlık sistemi üzerine binen yükü artırmaktadır (1, 2). Bu nedenlerden dolayı ortodontik tedaviyi olabilecek en kısa sürede tamamlamak hem hasta hem hekim için çok önemlidir. Ortodontik

tedavinin hızlı bitirilmesi için maloklüzyon detaylı bir şekilde değerlendirilmeli, tedavi sonuçlarını ve tedavi sırasında ortaya çıkabilecek sorunları öngörebilen detaylı bir tedavi planı hazırlanmalı ve uygun tedavi mekanikleri kullanılmalıdır. Bu temel tedavi prensiplerinin dışında ortodontik diş hareketini hızlandırarak tedavi süresini kısaltmak için araştırmacılar birçok yöntem üzerinde çalışmışlardır. Ortodontik diş hareketini hızlandırma yöntemleri; geleneksel ortodontik biyomekanik (sürtünmesiz ortodontik sistemler), cerrahi, farmakolojik ve cihaz aracılı yöntemler olarak sınıflandırılabilir (4).

#### **2.4.1. Geleneksel Ortodontik Biyomekanik Yöntemler (Sürtünmesiz Ortodontik Sistemler)**

Ortodontik diş hareketini hızlandırmak amacıyla ortodontik braket ve tellerin biyomateryal ve biyomekanik özellikleri geliştirilerek braket ve tel arasındaki sürtünme azaltılmaya çalışılmıştır. Read-Wart ve ark.'a göre ark teli ve braket arasındaki statik sürtünme kuvveti ortodontik diş hareketinin gerçekleşmesinde çok önemli bir yere sahiptir (143). Ankrajın önemli olmadığı ve hızlı diş hareketinin istendiği durumlarda sürtünmesiz braket sistemlerinin kullanımı önerilirken, minimum diş hareketinin ya da tork hareketinin istendiği durumlarda sürtünmesi yüksek braketlerin kullanımı önerilmektedir (144, 145).

Başlangıçta sürtünmesi düşük kendiliğinden bağlanan braketlerin tedavi süresini kısalttıkları iddia edilse de son dönemde yapılan çalışmalar bu görüşü desteklememektedir (146, 147). Ortodontik tedavi mekanikleri açısından avantajı bulunan bu braketler diş hareketini hızlandırmaktan çok hasta başında geçen zamanı kısaltmaktadır.

#### **2.4.2. Cerrahi Yöntemler**

Temelleri 19. yüzyılın sonlarına dayanan cerrahi destekli ortodontik diş hareketi hızlandırma yöntemlerinin ana fikri başlangıçta diş hareketine en yoğun direnci gösteren kortikal kemiğin kalınlığının azaltılmasına ve devamlılığının bozulmasına dayanmaktaydı (148). Mekanik yaklaşımların hakim olduğu bu dönemde esas amaç dişleri ve çevreleyen kemiği bağımsız bir blok haline getirerek bu blokları

hareket ettirmektir (148, 149). Frost 1983 yılında kemikte oluşturulan dekortikasyonların enflamasyona neden olduğunu, enflamatuvar hücrelerin ortama göçü ve çok sayıda sitokin salınmasıyla bölgede kemik metabolizma hızının arttığını bildirmiştir ve bu durumu “Bölgesel Hızlanma Fenomeni” olarak tanımlamıştır (150). Wilcko ve ark. kuvvet uygulandıktan sonra demineralize olmuş kortikal tabaka çevresindeki yumuşak doku matriksi ve osteoid adacıkların kökle birlikte hareket ettiğini ve kuvvet kalktığında remineralize olduğunu bildirmiştir (8,148). Böylece Kole tarafından tanımlanan kemik bloklarının hareketi, yerini “kemik matriks transportasyonu” kavramına bırakmıştır (8, 148, 149).

Sebaoun ve ark. kortikotomi yapılan bölgelerde; 3 hafta içinde anabolik ve katabolik aktivitelerin normalin 3 katına çıktığını, medüler kemiğin 2 kat daha hızlı dekalsifiye olduğunu ve PDL alanının 2 katına çıktığını göstermiştir (151). Dekortikasyondan sonra 3. haftada ortaya çıkan bu değişiklikler sonucunda kemik döngüsü ve diş hareketi dramatik bir şekilde artmaktadır ve bu durum 11. Haftaya kadar devam etmektedir. Bu çalışmanın sonuçları dişlerin blok halinde hareket etmediğini, mineralize kemik içinde bireysel olarak hareket ettiğini göstermiştir (148, 151). Doku döngüsü (turn-over) hızı, osteotomi ve kortikotominin yanı sıra kemik grefti yerleştirilmesi ve kemik kırığından sonra da artış göstermektedir (150, 152, 153). Bazı araştırmacılar, kortikotomi yapılmadan sadece sulkuler insizyon veya tam kalınlık flep kaldırılmasının bile kemik rezorbsiyonunu başlatıcı bir etki oluşturabileceğini savunmaktadır (148, 154, 155).

Cerrahi tekniklerle dişlerin daha kısa sürede daha uzak mesafelere hareket ettirilebileceği ve geleneksel tedavi yöntemlerine göre düzeltilebilecek çapraşıklık miktarının daha fazla olduğu öne sürülmektedir (148). Tunçer ve ark. cerrahi tekniklerin avantaj ve dezavantajlarını şu şekilde sıralamıştır (148). PDL’de aşırı baskı meydana gelmediğinden hyalinizasyon ve kök rezorbsiyonu riskini azaltması, greftleme ile daha fazla kemik desteğinin elde edilmesi ve bu şekilde mevcut veya oluşması muhtemel kemik defektlerinin onarılmasını sağlaması, doku hafızasının kaybolmasını sağlayarak relaps oranını azaltması, tedavi süresini kısaltarak oral floradaki bakterilerin periodontopatik karakter kazanmasını engellemesi ve hasta psikolojisi ve kooperasyonuna katkı sağlaması cerrahi destekli diş hareketi hızlandırma tekniklerinin avantajlarından. Dezavantajları ise cerrahinin ek masraf oluşturması, kemik kaybı

ve diş eti çekilmesine neden olması ve ağrı, ödem, hematoma ve enfeksiyon gibi muhtemel komplikasyonlarının bulunmasıdır (6-8, 148, 156).

Literatürde invaziv kortikotomi ve osteotomi kesileriyle kemik bloklarının lükse edildiği tekniklerden diş eti üzerinden ve kortikal tabakadan perforasyon oluşturulan tekniklere kadar birçok başarılı cerrahi destekli diş hareketi hızlandırma tekniği bulunmaktadır (148). Maksimum etkinlik için ne kadar invaziv olunması gerektiği hala tartışılan bir konudur (148). Morbidite riski ve her hastanın bu teknikleri kabul etmemesinden dolayı araştırmacılar daha az invaziv ve invaziv olmayan alternatif teknikler üzerine yoğunlaşmaktadır.

### **2.4.3. Farmakolojik Yöntemler**

Ortodontik diş hareketi PDL ve çevre kemikte gerçekleşen remodeling olayları sonucunda gerçekleşir. Bu süreçte aktif rol oynayan hücreler PDL ve kemik dokusunda bulunan fibroblast, osteoblast, osteosit ve osteoklastlardır. Ayrıca birçok kimyasal mediatör, sitokin ve enflamatuar mediatörün ortodontik diş hareketi üzerine önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir (66). Araştırmacılar ortodontik diş hareketi sırasındaki rezorpsiyon ve apozisyon süreçlerine müdahale ederek ortodontik diş hareketini hızlandırıp yavaşlatabilmektedir.

Sistemik veya lokal olarak paratroid hormon (PTH), tiroksin, Vitamin D3 [1,25 (OH)2D3], prostoglandinler, osteokalsin, bisfosfanatlar, cetrizine, kortikosteroidler, nitrik oksit, diazepam, trombaksan A2 gibi biyolojik ajanlar ve ilaçların uygulanması farmakolojik yöntemlerdir (9, 10, 157-166). Ayrıca gen stimülasyonu da ortodontik diş hareketini hızlandıran farmakolojik uygulamalardan biridir (167). Bu faktörlerden bazıları sistemik olarak uygulandığında diş hareketini hızlandırmasına rağmen, ağrı aşırı kök rezorpsiyonu gibi lokal ve sistemik yan etkilere neden olabilmektedir (9, 10).

### **2.4.4. Cihaz Destekli Diş Hareketi Hızlandırma Yöntemleri**

Diş hareketini hızlandırmak için kullanılan farmakolojik ajanların sistemik ve lokal yan etki göstermeleri, cerrahi yöntemlerin invaziv olmaları nedeniyle cihaz destekli diş hareketi hızlandırma yöntemleri son zamanlarda popülerite kazanmıştır. Periodonsiyumda fiziksel stimülasyon oluşturarak ortodontik diş hareketini

hızlandıracakları düşünölen bu cihazlar elektrik akımı, elektromanyetik alan, fotobiyomodölasyon ve titreşim ana başlıkları altında sınıflandırılmaktadır (4).

#### **2.4.4.1. Elektrik Akımı Uygulaması**

Kemik, dinamik bir yapıdır ve mekanik strese maruz kaldığında kendi içinde elektriksel bir akım ortaya çıkmaktadır. “Piezoelektrik” terimiyle bilinen bu olay kemik içerisindeki basınç ve gerilim alanlarının zıt kutuplaşmalarından kaynaklanır (66). Ortodontik kuvvet uygulanmasıyla alveoler kemikte başlatılan bu olay remodeling süresince depozisyon ve rezorpsiyon olaylarını sağlayarak hücrel aktiviteyi artırır ve ortodontik diş hareketi gerçekleşir. Bu teori üzerinden yola çıkan araştırmacılar, çalışmalarında mikro pulsatif elektrik stimülasyonunun non-invaziv olarak kemik osteoblastlarına ulaşarak; artan cAMP ve cGMP'nin alveoler kemik remodelinginde etkili ikincil haberciler olduğunu ve periodonsiyumdaki meydana gelen elektriksel yük değişikliğinin diş hareketini hızlandırılabileceğini bildirmişlerdir (168, 169).

Literatürde elektrik akımı uygulanmasının ortodontik diş hareketini hızlandırdığını gösteren hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar mevcuttur (111, 170). Diş hareketini hızlandırmada kullanılan farmakolojik yöntemlerin aksine, lokal uygulanan elektrik akımının sistemik etki göstermemesi ve uygulanan bölgede sınırlı kalması tekniğin avantajı olarak gösterilmiştir (171).

Periodonsiyuma doğrudan elektrik akımı uygulamasının doku yaranması, iyonik reaksiyonlar ve kemik dokunun bağ doku ile yer değiştirilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca; elektrik akımının dokuya iletilmesindeki güçlük, ideal akım/voltaj değeri ve uygulama süresindeki belirsizlikler elektrik akımı uygulamasının ortodonti pratiğinde yeteri kadar rağbet görmemesinin en önemli sebepleri olarak sayılabilir (11).

#### **2.4.4.2. Elektromanyetik Alan Uygulamaları**

Elektromanyetik alan, ortopedi alanında kemik kırıklarının iyileşmesinde ve osteoporoz hastalarında başarıyla uygulanmaktadır (172-175). Yapılan çalışmalarda elektromanyetik alan uyarımının osteoblast salınımını ve farklılaşmasını uyardığı

rapor edilmiştir. Elektromanyetik alanın kemik remodelingi üzerindeki pozitif etkileri ortopedide olduğu gibi diş hekimliği alanında da araştırmacıların ilgisini çekmiştir (176, 177).

Elektromanyetik alan diş hekimliğinde periodontal defektlerin iyileşmesini hızlandırmak, çekim sonrası alveoler kemik rezorbsiyonunu azaltmak, fasial kırıklarda iyileşme oranını artırmak ve mandibular kondil büyümesini stimüle etmek amacıyla kullanılmaktadır (11, 178-180).

Literatürde manyetik alanların daha az travma ile daha güvenli ve hızlı diş hareketi sağladığını gösteren çalışmaların yanı sıra diş hareketini hızlandırmadığını ve kök rezorbsiyonunu arttırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (12, 181-186). Ayrıca, manyetik alanların serum kalsiyumunun düşmesi ve kan kimyasının değişmesi gibi sistemik ve santral sinir sistemi üzerinde yan etkilerinin olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (12, 179).

#### **2.4.4.3. Fotobiyomodülasyon Uygulamaları**

Hastalıkların tedavisinde ışık enerjisinin kullanımının temelleri 4000 yıl önceye kadar dayanmaktadır. Eski Mısır'da cilt hastalıklarının tedavisinde güneş ışınlarının kullanıldığı bilinmektedir. 20. yüzyıl başlarında Finsen; güneş ışığının ve elektrik arkı lambasından yayılan ultraviyole ışınların çiçek, tüberkülozun kütanöz formları, lupus vulgaris gibi hastalıkların tedavisi üzerine çalışmalar yapmıştır. Finsen'in yaptığı bu çalışmalar fototerapinin temellerini oluşturmaktadır. 20. yüzyılın ortalarında lazerlerin keşfinden sonra fototerapi uygulamaları popüler hale gelmiştir (187).

Işığın doku ısısını değiştirmeden ya da çok az değiştirerek dokuya penetre olması sonucu; dokunun kimyasal, fizyolojik ve metabolik özelliklerini değişiklikler meydana gelir. Oluşan bu değişiklikler fotobiyomodülasyon uygulamalarının temelini oluşturur (25). Literatürde ışığın dokularda biyostimulan etkiler göstermesi anlamına gelen fotobiyomodülasyon terimi yerine biyostimulasyon, fotostimulasyon, biyofotomodülasyon ve düşük seviyeli ışık terapisi terimleri de kullanılmaktadır.

Fotobiyomodülasyon uygulamaları; yara iyileşmesinin hızlandırılması, doku, kemik ve sinir rejenerasyonu, enflamasyonun azaltılması, kan akışının ve



angiogenezin artırılması, akne tedavisi, kronik sinüzit tedavisi, diş hassasiyetinin giderilmesi, cerrahi sonrası ve ortodontik tedaviyle ilişkili ağrıların azaltılması gibi birçok medikal alanda başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (32, 41, 188-197).

Fotobiyomodülasyon uygulamalarının dokularda meydana getirdiği en önemli etki hücre metabolizmasının hızlanmasıdır (25). Kıızıl ötesi ışınların biyostimulatif etkisi fotoreseptörlerin ışık fotonlarını soğurmasıyla başlar. Işığın, mitokondride bulunan ve elektron transport zincirinin son basamağı olan sitokrom c oksidaz veya NAD tarafından emilimiyle mitokondri ve stoplazmada değişimler ortaya çıkar (24, 198, 199). Hücre membranının geçirgenliği etkilenir ve hücre membranında  $Na^+$  ve  $K^+$ 'un aktif transportundan sorumlu olan  $Na^+/K^+$  pompası aktivitesi artar.  $Na^+/K^+$  pompasının aktivitesindeki artış birçok biyokimyasal değişimin hücre içi transmitteri olan  $Ca^{++}$  iyonlarının hücre içerisine akışını stimüle eder. Bu olaylar sonucunda hücredeki ATP sentezi, DNA, RNA sentezi ve replikasyonu, protein sentezi ve tüm hücre metabolizma hızı artar (198). Hücre metabolizmasının hızlanmasını açıklayan diğer bir görüş ise “singlet-oksijen” teorisidir. Bu teoride; ışık enerjisinin absorbe edilmesiyle hücre içerisindeki porfirin veya bazı flavoproteinler aktive olur ve oksijen ile etkileşime girerek yüksek enerjili reaktif singlet-oksijenleri oluşturur. Singlet-oksijenler hücredeki enerji eksikliklerini giderirler ve hücre metabolizmasını artırırlar (25). Hücre ATP düzeyinin artması düşük metabolik özellikteki yaralı veya iskemik hücrelerin daha iyi hücre fonksiyon göstermesini sağlar (200).

Biyolojik dokuların fotobiyomodülasyona yanıtları uygulanan ışığın enerji miktarına göre değişmektedir. Ortaya çıkan etkiler “Ardnt-Schultz” yasasına göre genellenmiştir. Bu yasaya göre düşük ve orta enerji seviyesindeki uyaranlar fizyolojik aktiviteyi stimüle ederken; yüksek enerji seviyeli uyaran fizyolojik aktiviteyi geciktirmektedir (45, 201). Dokulara iletilen enerji miktarının ve dozunun hesaplanması aşağıdaki formüller kullanılarak yapılmaktadır.

$$\text{Verilen enerji (J)} = [\text{Güç (Watt)} * \text{Zaman (sn)}]$$

$$\text{Örnek: } 1 \text{ J} = 1000 \text{ mJ} = 20 \text{ mW} * 50 \text{ sn}$$

$$\text{Enerji Dozu} = \text{Verilen enerji (J)} / \text{Alan (cm}^2\text{)}$$

$$\text{Örnek: } 1 \text{ J} / 2 \text{ cm}^2 = 0,5 \text{ J/cm}^2$$

Fotobiyomodülasyonla uyarılan hücrelerin ortaklaşa davranışlarından dolayı ışığın dokunun tüm alanlarına eş zamanlı ve homojen olarak uygulanması, olası yan etkilerden kaçınmak için önemlidir. Diğer bir deyişle dokularda biyostimülasyon görülebilmesi için fototerapi tüm doku yüzeyine eşit enerji seviyesinde uygulanmalıdır (26).

Lazer ya da LED kaynağından yayılan elektromanyetik ışınım dokulara uygulandığında, ışık dokudan yansır, doku içerisine penetre olur, çevre dokulara dağılır ve doku tarafından absorbe edilir. Bu olaylar uygulanan enerjinin gücüne göre fotokimyasal (ışıkla tetiklenen kimyasal reaksiyonlar), fototermal (dokularda ısı, erime ve koagülasyon oluşturan kimyasal bağlardaki değişimler), fotomekanik ya da fotoiyonizan (hücre membranı, protein ya da DNA parçalanmasına bağlı hücre hasarları) etkilere sebep olur. Fotobiyomodülasyon ışığın fotokimyasal etkilerinin bir sonucu olarak gerçekleşmektedir (87).

Işık enerjisinin biyolojik ve kimyasal etkiye dönüştürülebilmesi için ışığın dokunun istenilen derinliğine ulaştırılması gerekir. Biyolojik dokular homojen olmadığından ışığın dokulara penetrasyonu değişkenlik gösterebilmektedir. Işık-doku ilişkisi ışığın dalga boyuna, enerji miktarına, uygulama süresine ve dokunun türüne bağlıdır (54). Dokudaki su, hemoglobin ve melanin oranları ışığın penetrasyonunu etkilemektedir (37). Görülebilir kızılötesi lazerlerin derin dokulara penetre olarak hücre membranı seviyesinde fiziksel değişiklikler oluşturabildiği çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (37, 55). Fotobiyomodülasyon çalışmalarında görülebilir ışığın tercih edilme nedeni budur.

Fotobiyomodülasyon uygulamaları Lazerler ve LED'ler ile yapılabilmektedir. Fotobiyomodülasyon uygulamalarında uygulanan ışık aynı dalgaboyunda olduğu sürece ışık kaynağının lazer veya LED olmasının bir fark oluşturmadığı bilinmektedir (198). Her iki ışık kaynağı fotobiyomodülasyon için gerekli 600-1000 nm dalga boyu aralığında yakın kızıl ötesi ışınları oluşturabilmektedir (198). Bu aralığın üzerindeki üzerindeki dalga boyları, dokunun yüzeysel tabakalarınca absorbe edilmekte ve derin dokuları stimülasyon oluşturamamaktadır (198).

LED ve lazer ışınları güneş ışığından farklı olarak dar dalga boyuna ve genişliğine sahiptir. Güneş ışığı ise çeşitli dalga boyu ve genişliğinde ışıklardan

oluşmaktadır. Monokromatik (tek renk ve dalga boyunda) lazer ışığı, mekânsal ve zamansal olarak koherenttir (tüm fotonlar aynı fazdadır). Yani; ışık dalgaları aynı şekil ve büyüklükte, aynı mekân ve zamanda birlikte hareket ederler. LED ışığı ise doğada koherent değildir (25, 28).

Lazer terimi, “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin ilk harfleri alınarak oluşturulan bir kısaltmadır. Lazer cihazı ilk kez 1960 yılında T. H. Maiman tarafından üretilmiştir (202). Lazerler çok dar dalga boyu ve odağa sahip elektromanyetik ışımaya oluşturan optik cihazlardır. Oluşturdukları ışık güneş ışığının aksine koherent bir yapıdadır. Lazer ışını üretmek için aktif medyum (lasing medium) denilen güçlendirici ortama, enerji kaynağına (pompa mekanizması) ve optik rezonatöre ihtiyaç vardır. Lazer ışını optik rezonatör içerisinde üretildikten sonra devamlı ya da atımlı olarak yapısında bozulma olmadan uzun mesafelere yayılabilir (187).

Koherent olmayan LED ışığı elektroışımaya sonucunda oluşur. Lazerlerden farklı olarak; daha geniş dalgaboyuna sahip LED ışığı daha geniş bir alana yayılabilir. LED’lerin enerji tüketimleri ve açığa çıkardıkları ısı düşüktür. LED ışığı bu özelliklerinden dolayı ortam aydınlatması, otomobil farı, cep telefonu ve televizyon ekranları, sokak lambaları gibi hayatımızda öneme sahip birçok alanda kullanılmaktadır. Lazerlerde olduğu gibi yayılan ışının dalga boyu kullanılan materyale bağlı olarak değişmektedir (203).

Fotobiyomodülasyon, lazer ve LED gibi farklı ışık kaynaklarıyla oluşturulabilmektedir. Koherent özellikteki lazer ışınının istenilen doku bölgesine yönlendirilebilmesi için yüksek güçlü lazerlerin ve optik lenslerin birlikte kullanılması gerekmektedir. Bu uygulamalar lazerlerin fiyatını arttırmaktadır (24). LED’lerle karşılaştırıldığında lazerlerin dalga boylarının ayarlanması zor ve sınırlıdır, ışın demeti genişlikleri dardır, ısı oluşturarak dokularda yanmaya, göz hasarlarına neden olabilirler ve maliyetleri yüksektir. Ayrıca lazer uygulamalarını hastaya düzenli olarak hekimin uygulaması gerekmektedir (25). Lazerlerin tüm bu dezavantajlarından dolayı ortodontik diş hareketi hızlandırma gibi bölgesel doku uygulamalarında ışığı tüm dokuya homojen ve pratik bir şekilde dağıtan LED’lerin kullanımı daha avantajlı görülmektedir (26).

Lazerlerin fototerapi alanında kullanımıyla hücresel düzeyde şu değişikliklerin oluştuğu bildirilmiştir. Hücre proliferasyonunda artma, kollajen ve prokollajen sentezi, hücrelerden büyüme faktörlerinin salınması, artmış fibroblast ve osteoblast aktivitesi, kollajen ve kemik oluşumu, kalsiyum ve fosfat birleşmesi, sinirlerin stabilizasyonu, ATP üretimi ve hücre pH'sında azalma, kollajenaz aktivitesinde artış, MMP-8, IL-1, TNF ve interferon gibi sitokinlerin salınımı gerçekleşir (37, 199, 204, 205). Bu bulgular lazerlerin; diş hekimliği alanında geleneksel tedavi yaklaşımlarıyla birlikte veya tek başlarına kullanılmalarına öncülük etmiştir.

Düşük seviye lazer terapisi klinik olarak diş çekimi sonrası ve ortodontik tedavi sırasında görülen ağrıların azaltılması, dentin hassasiyetinin giderilmesi, cerrahi ve diş çekimi sonrası yara iyileşmenin hızlandırılması, herpes labialis/simpleks, aftöz ülserler gibi yumuşak doku lezyonlarının, osteoradyonekrozun ve antimikrobiyel özellikleri sayesinde periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (206-216).

Fotobiyomodülasyon uygulamaları ya da diğer adıyla düşük seviyeli ışık terapisi uygulamaları ile ortodontik diş hareketinin hızlandırılmasına "Işıklı Hızlandırılmış Ortodonti" de denilmektedir (29).

#### **2.4.4.3.1. Düşük Seviyeli Lazer Terapisinin (DSLTL) Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkileri**

Biyolojik dokular üzerinde biyostimülan etkiler gösteren düşük seviyeli lazer terapisi uygulamaları 500 mW enerji gücünden düşük seviyedeki lazeri kullanımıyla gerçekleştirilmektedir (49).

Yapılan çalışmalarda fotobiyomodülasyonun osteoblast ve fibroblast sayısını, pulpa vaskülaritesini, proteaz aktivitesini bağ doku miktarını ve kemik döngüsü hızını arttırdığı görülmüştür (44, 49, 51, 52, 217). Ayrıca DSLTL'nin kemik metabolizması ve diş hareketiyle ilgili majör sinyal yollarında yer alan RANK ekspresyonunu, RANKL, TRAP (tartrat dirençli asit fosfataz), M-CSF ve csf-1 gibi faktörleri arttırdığı bilinmektedir (50, 218-220).

Literatürde DSLTL'nin çevre dokulara herhangi bir zararlı etki göstermeden diş hareketini hızlandırdığını gösteren birçok deneysel çalışma ve klinik çalışma bulunmaktadır (37, 39, 41, 42, 55, 220, 221). Ancak DSLTL'nin ortodontik diş

hareketine etkisinin olmadığını veya azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (2, 43, 46, 47, 222). Osteoklastik aktivite azaldığı, osteoblastik aktivitenin arttığı gözlenen bu çalışmalarda, araştırmacılar diş hareketinin hızlanmamasının nedenini uygun olmayan dozda fototerapi uygulanmasına bağlamışlardır.

#### **2.4.4.3.2. Işık Yayan Diyotlar (LED) ve Ortodontik Diş Hareketindeki Önemi**

Literatürde LED ışığıyla uygulanan fotobiyomodülasyon çalışmalarının sayısı DSLT ile karşılaştırıldığında oldukça azdır. Hücresel düzeyde; dokulara LED ışığı uygulanması mezenşimal kök hücre ve fibroblastların proliferasyonunu, DNA replikasyonunu, hücre bağlanmasını, hücre büyümesini ve proliferasyon oranlarını ve mitokondri aktivitesini artırır (217, 223, 224).

Diş hekimliği alanında LED ile fotobiyomodülasyon; mini implant stabilitesinin artırılmasında, periodontal doku vaskülaritesinin artırılması ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasında, kök rezorbsiyonunun azaltılmasında, kemik remodelinginin hızlandırılmasında, ortodontik tedaviye bağlı ağrıların, kök rezorbsiyonunun azaltılmasında ve ortodontik diş hareketinin hızlandırılması amacıyla kullanılmaktadır (27-32).

#### **2.4.4.4. Titreşim Uygulaması**

Titreşim bir denge noktası etrafındaki mekanik salınımdır (225). Titreşimi tanımlamada kullanılan anahtar terimler frekans, genlik (amplitüd) ve titreşimin yönüdür. Frekans; saniyede tamamlanan aşağı-yukarı yönlü hareket döngü sayısını belirtir, Hertz (Hz) ile ölçülür. Genlik; Salınım hareketinin yüksekliğini belirtir, mm ile ölçülür (226).

Diş hareketini hızlandırmaya yönelik terapötik yaklaşımlardan biri olan titreşim uygulamalarında araştırmacılar mekanik ve ultrasonik diş hareketi yöntemlerini kullanmışlardır. Mekanik titreşim elektrik motorları gibi cihazlarla oluşturulurken; ultrasonik titreşim; insan kulağının işitemeyeceği yüksek frekanstaki ses dalgalarının etkisiyle oluşur. Ultrasonik titreşimin diş hareketi üzerine etkileri

mekanik titreşimle benzer olsa da yüksek frekanslı akustik titreşimlerin dokuda ısı artışına neden olarak PDL ve pulpa hasarı gibi istenmeyen yan etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (13, 14).

#### **2.4.4.4.1. Mekanik Titreşim**

Titreşim uygulamaları tedavi amacıyla uzun yıllardır medikal alanda kullanılmaktadır. Titreşimin tedavi amaçlı kullanımı; trabeküler kemiğin mekanik kuvvetlere karşı adaptasyon sağlayacağını belirten “Wolff kanunu” prensiplerine dayanmaktadır. Bu kanuna göre; kortikal tabakaya uygulanan kuvvet trabeküler kemikte adaptif değişikliklere neden olur, bu süreci kortikal kemikteki sekonder değişiklikler takip eder. Sonuç olarak kemik kalınlığında ve yoğunluğunda bir artış meydana gelir. Kemiğe gelen kuvvetlerin azaldığı durumlarda ise tam tersi bir durum söz konusudur; kemik yoğunluğu ve kalınlığı azalır (227). Bilim adamları, astronotların uzayda kaldıkları süre boyunca kemik yoğunluğunun azalmasının nedenini bu kanunla açıklamaktadır. İnsan vücudu yer çekiminin kendisine uyguladığı kuvvete uyum sağlamıştır ve kemikteki rezorbsiyon-apozisyon olayları denge halindedir. Yer çekimi olmayan ortamda bu denge bozulur ve rezorbsiyon tarafına kayar. Kemik yoğunluğunun azalması ve kas kütlelerinin azalmasıyla oluşan bu süreç “kullanılmama atrofisi” olarak da bilinmektedir (228).

İnsanlarda ve hayvanlarda tüm vücut titreşimi uygulamaları bu alandaki öncü çalışmalar olmuştur. Tüm vücut titreşiminin etkisinin fareler üzerinde incelendiği bir çalışmada 45 Hz frekanslı titreşim 5 hafta süreyle günde 15 dakika uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda orbiküler kemik hacminde artış saptanmıştır (229).

Titreşim uygulamalarının doku metabolizmasını düzenleyebilmesi için titreşim frekansı ve genliği oldukça önemlidir. Rubin ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında 30 Hz, 200 mikrostrainlik titreşim uygulamasının kortikal kemik hacminin artmasına neden olduğunu, 1 Hz 3000 mikrostrainlik titreşim uygulamasının ise; kortikal kemikte anabolik bir değişikliğe neden olmadığını bildirmiştir (230). Diğer bir çalışmada, yüksek frekanslı düşük kuvvetli titreşimin (30 Hz, 0,3 G) günlük 20 dakika uygulanmasının femur kemik yoğunluğunu %43 oranında arttırdığı bildirilmiştir (231). Kemiğe uygulanan düşük seviyeli titreşim kuvvetlerinin kemik döngüsünü

düzenleyebileceği literatürde bildirilmiştir (232, 233). Titreşim uygulamalarının etkilerinin incelendiği bir derlemede; araştırmaların gelişerek devam etmesine rağmen hala ideal bir titreşim protokolünün belirlenemediği belirtilmiştir (234).

Yüksek frekanslı, düşük büyüklükteki titreşim sağlık bilimleri alanında genel olarak ortopedi ve fizik tedavi alanlarında; engelli hastalar ve menapoz sonrası dönemde kemik yoğunluğunu, yatalak hastalarda kemik ve kas kütlelerini artırmada, osteoporozun engellenmesinde travma veya cerrahi sonrası kemik iyileşmesinin hızlandırılmasında kullanılmaktadır (233, 235-243). Ayrıca, titreşim uygulamalarının yumuşak dokularda anjiogenezisi, fibroblastlardaki protein sentezini hızlandırdığı ve kan akışını arttırdığı bilinmektedir (244-246).

Kemik remodelingi üzerinde önemli etkileri olan titreşim uygulamalarının osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Titreşim uygulamasıyla; IL-8, bFGF, VEGF, TGF- $\beta$ , ALP gibi osteojenik belirteçlerin miktarı ve osteoblast sayılarında artış; osteoklastik belirteçlerin miktarı ve osteoklastların sayılarında azalma olduğu bildirilmiştir (237, 247-249).

Titreşim uygulamalarının hücresele düzeyde etki mekanizması tam olarak açıklanamasa da araştırmacılar çeşitli teoriler öne sürmüşlerdir (14).

1. Titreşim uygulaması, direkt olarak hücre zarı geçirgenliğini ve ikincil haberci olan adenilat siklaz aktivitesini etkiler. İyon ve protein transportundaki değişimler gen ekspresyonu için gerekli olan hücre içi sinyalleri oluşturur (250, 251).
2. Titreşim uygulandığında gerilime duyarlı katyon kanallarının aktivasyonu ile hücre katyon konsantrasyonu değişir. Hücre elektrik yükünün değişmesi sonucu oluşan hücre içi sinyaller gen ekspresyonunu düzenler (252).
3. Hücreye iletilen mekanik enerji, hücre iskeleti ve ekstraselüler matriks arasında hücresele değişimleri aktive eder (253).
4. Kemik içerisinde elektrik akımı oluşturur (253).

#### **2.4.4.4.2. Mekanik Titreşimin Ortodontide Kullanımı**

Periodontal doku remodelingini hızlandıran titreşim uygulamaları ortodonti alanında; kraniyo-fasial bölgede sütür büyümesi, mandibuler büyümenin artırılması, diş hareketinin hızlandırması, kök rezorbsiyonunun ve ortodontik tedaviyle ilişkili ağrıların azaltılmasında kullanılmaktadır (3, 14-23). Ayrıca titreşimin; PDL ve alveoler kemikteki hücre proliferasyonunu hızlandırarak ortodontik tedavi sonrası nüks ihtimalini azaltabileceği de iddia edilmektedir (13).

#### **2.4.4.4.3. Mekanik Titreşimin Ortodontik Diş Hareket Hızı Üzerine Etkisi**

Diş hareketi sırasında alveoler kemik başlangıçta yoğunluğunun azaldığı hızlı bir remodeling sürecine girer (254). Yapılan çalışmalarda, düşük seviyeli titreşim uygulamalarının kemik yapımını hızlandırdığı ve yoğunluğunu arttırdığı, diş hareketi sırasındaki katabolik sürecin negatif etkilerini azalttığı, periodontal dokulardaki anabolik süreci hızlandırdığı, uygulanan kuvvete bağlı olarak PDL'nin basınç tarafında oluşan iskemik cevabın önlendiği, kan desteğinin yeniden sağlandığı ve hyalinazyonun engellendiği bildirilmiştir (231, 233, 238, 241, 255-257). Bu avantajlarından dolayı diş hareketi hızlandırmada titreşim uygulamaları son yıllarda popülerite kazanmıştır.

Piezoelektrik teorisine göre, kemiğe kuvvet uygulanması sonucu alveoler kemikte elektriksel değişiklikler meydana gelir. Bu elektriksel değişiklikler kemikte apozisyon ve rezorbsiyona olaylarını başlatabilir. Ortodontik diş hareketi oluşturmak için devamlı bir kuvvet uygulanırsa basınçla ilişkili sinyaller baskın olarak oluşmaz ve kuvvet ortadan kalkana kadar aynı elektriksel ortam devam eder. Basıncın dokulara aralıklı olarak iletildiği titreşim uygulamaları kemikteki elektriksel değişikliklerin sürekliliğini sağlamaktadır. Bu yaklaşımın diş hareketinin hızlanmasında bir avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir (112, 258).

Titreşim uygulamalarının diğer bir avantajı da ortodontik diş hareketi sırasında braket ve ark teli arasındaki sürtünmeyi azaltarak diş hareketini hızlandırabileceğidir (35). Literatürde mekanik titreşimin kayma-yuvarlanma sürtünmesini (Stick-slip friction) azalttığını gösteren çalışmalar bulunurken aksini iddia eden araştırmacılar da



bulunmaktadır (259, 260). Yakın zamanda araştırılmaya başlanmış bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Titreşim uygulamaların ortodontik diş hareketi üzerine etkisini inceleyen pek çok hayvan çalışması ve klinik çalışma yapılmıştır. Literatürde titreşim uygulamaların ortodontik diş hareketini hızlandırıldığını bildiren pek çok çalışma bulunmasına rağmen; ortodontik diş hareketi üzerinde etkisi olmadığını hatta ortodontik diş hareketini inhibe ettiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (3, 14-18, 33-36).

Ortodontik diş hareketi üzerine titreşimin etkilerini inceleyen çalışmalarda titreşim kaynağı olarak birçok cihaz kullanılmıştır. Bunlar; ultrasonik cihazlar, elektrikli diş fırçaları, mekanik titreşim üreten frekans ve kuvvetleri ayarlanabilen endüstriyel ve özel olarak üretilmiş cihazlar, elektromanyetik alan titreşimi oluşturan cihazlar ve diş hareketini hızlandırma amacıyla üretilmiş ortodonti pratiğinde kullanılan AcceleDent (AcceleDent, OrthoAccel technologies Inc; Texas, USA) ve Tooth Masseur cihazlarıdır (3, 14-17, 29, 33-36).

AcceleDent (AcceleDent, OrthoAccel technologies Inc; Texas, USA) 2007 yılında amerikada tanıtılmış FDA onaylı bir cihazdır. Kemik remodelingini artırarak ortodonti diş hareketini hızlandırdığı iddia edilen bu cihaz dişlere 30 Hz frekansta 0,2 N kuvvette mekanik titreşim uygulamaktadır. Diş hareketinin hızlandırılması için günlük 20 dk uygulanması önerilmektedir (18, 35). Cihaz, titreşimin oluşturulduğu aktivatör ve titreşimi dişlere ileten ağız parçasından oluşmaktadır. Cihaz ağızda, eller kullanılmadan hastanın uyguladığı hafif ısırma kuvvetiyle durabilmektedir. Cihaz kullanımı sırasında hasta televizyon izleme, ödev yapma gibi günlük faaliyetlerine devam edebilmektedir. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda cihazın güvenilir olduğu, dokularda hasar oluşturmadığı ve hastalar tarafından kabul edilebilir olduğu bildirilmiştir (3, 18). Benzer şekilde kullanılan Tooth Masseur cihazı ise tek parçadan oluşmaktadır ve dişlere 111 Hz frekansta 0,06 N kuvvette titreşim uygulamaktadır (35).

Sabit ortodontik tedavi ortalama iki yıl süren hasta ve hekim için sabır gerektiren bir tedavidir. Tedavi sırasında hastalarda; çürük, periodontal problemler ve kök rezorpsiyonu oluşma riski artmaktadır. Tedavi sürecinin giderek uzaması sıkıntılı ve sıkıcı bir süreç olabilmektedir. Diş hareketi hızı ortodontik tedavi süresini

belirleyen primer etkidir (3). Cihaz aracılı ortodontik diş hareketi hızlandırma yöntemleri; periodontal dokulara direkt elektrik akımı, elektromanyetik alan, titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamaları alt başlıkları altında incelenmektedir. Kemik metabolizması üzerindeki pozitif etkilerinden dolayı Fotobiyomodülasyon ve titreşim uygulamaları araştırmacıların ilgisini çekmektedir (2, 3, 13-18, 28, 29, 33-57, 209). Literatürde titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketine etkisini inceleyen pek çok çalışma bulunmasına rağmen bu iki yöntemin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürdeki bu eksiklik göz önünde bulundurularak, çalışmamızda fotobiyomodülasyon ve titreşim uygulamalarının etkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması planlanmıştır.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen 10 haftalık 44 (40+4) adet Wistar-Albino cinsi erkek rat üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın etik onayı SDÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (03.04.2014, Karar no: 05; Ek 1). Deney safhaları SDÜ Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleşen çalışmamızın histolojik hazırlıkları ve histomorfometrik değerlendirmeleri SDÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmamız SDÜ Bilimsel Araştırma Projelerini Destekleme Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 4132-DU2-14).

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler

1. Ratlar için özel hazırlanmış ağız ekartörleri
2. Dijital tartı (AND; GF 6000, Japonya)
3. 0,01 mm hassasiyetinde dijital kumpas (Insize; Stuttgart, Almanya)
4. 0,25 mm kalınlığında ligatür teli (G&H Wire Company, USA)
5. Nikel-Titanyum kapalı yaylar (6 mm) (American Orthodontics; Sheboygan, USA)
6. Ligatür kesici pens (Dentaurum; 014-151-00, Almanya)
7. Portegü (Dentaurum; 000-030-00, Almanya)
8. Elektrikli piyasemen
9. Rond frez
10. Işıkla sertleşen kompozit (Ormco; Grengloo, CA, USA)
11. Işık cihazı (Dentanet; Blue Swan, İstanbul, Türkiye)
12. Kuvvet ölçer (Haag-Streit; Correx Tension Gauge, Koeniz, İsviçre)
13. Silikon ölçü maddesi (Zetalabor, Zhermack, Rovigo, İtalya)

14. AcceleDent aura titreşim cihazı (OrthoAccel technologies Inc, AcceleDent Aura Texas, USA)
15. Osseopulse LED cihazı (Biolum Research Ltd; Osseopulse, Vancouver, Kanada)
16. Fotoğraf makinesi
17. 0,7 inç tam yuvarlak tel (Forestadent Bernhard Förster GmbH; Pforzheim, Almanya)
18. Visco Gel (DENTSPLY DeTrey GmbH; Konstanz, Almanya)
19. Ortodontik akrilik rezin (Dentaurum; Ispringen, Almanya)

### **3.1.2. Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar**

1. Ketamin Hidroklorür (Alfamine, Alfasan International B.V, Woerden, Hollanda)
2. Xylazine Hidroklorür (Rompun, Bayer, Leverkusen, Almanya)

### **3.1.3. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Aşamalarda Kullanılan Malzemeler ve Aletler**

1. Hassas terazi (Shimadzu AX200, Japonya)
2. Su banyosu (Termal Laboratuar aletleri 820-3, Türkiye)
3. Kızaklı Mikrotom (Leica SM2000R, Almanya)
4. Binoküler mikroskop (Zeiss Primo Star, Almanya)
5. Etüv (Heraeus D63450, Almanya)
6. Fotomikroskop (Leica, Almanya)

### **3.1.4. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Aşamalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler**

1. Ksilen, Merck
2. EDTA, Merck
3. Parafin, BDH
4. Ethanol, Carloerba
5. Formaldehit, Roth
6. Hematoksilen boyası, DDK
7. Eozin boyası, DDK
8. Asetik asit, Fluka
9. Asit fuksin, CARLO ERBA
10. Fosfomolibdik Asit solüsyon, SIGMA-ALDRICH
11. Orange G, CARLO ERBA
12. Anilin Blue, SIGMA-ALDRICH
13. Anti-RUNX2 antibody, Abcam
14. Anti-Cathepsin K antibody, Abcam

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı**

Araştırmamızda kullanılan 44 (40+4) rat SDÜ Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Çalışmada ağırlık ortalamaları  $220 \pm 21$  g olan 10 haftalık erkek ratlar kullanılmıştır. Çalışmaya başlanılmadan önce ratların ortama alışmaları için 1 hafta beklenmiştir.

Çalışma süresince ratlar polikarbonat kafeslerde bir kafeste en fazla 5 rat olacak şekilde, 12 saatlik gece-gündüz siklusunda, %45-60 nem oranında ve 19-21 °C oda sıcaklığında barındırılmıştır. Ratların beslenmesi standart yem ve musluk suyuyla

ad libitum (istedikleri kadar) olarak yapılmıştır. Uygulanan apareyler nedeniyle hayvanların kemirmekte güçlük çekebileceği düşünülerek kafeslere standart pelet yemlerin dışında toz yem de eklenmiştir. Hayvanların genel sağlık durumları, yem ve su tüketimleri günlük olarak takip edilmiştir.

### 3.2.2. Pilot Çalışma

Ana çalışmaya başlanılmadan önce SDÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından uygun görülen şekilde ratlara deney süresince her gün uygulanacak olan anestezi maddelerinin etkilerinin değerlendirilmesi, apareylerin uygulama pratiğinin kazanılması ve kullanılacak Osseopulse LED cihazı (Osseopulse, Biolux Research Ltd, Vancouver, Kanada) ve AcceleDent aura (AcceleDent Aura, OrthoAccel technologies Inc; Texas, USA) titreşim cihazının uygulama yöntemlerinin tam olarak belirlenmesi için 4 rat ile pilot çalışma yapılmıştır. Ana çalışmanın küçültümüş bir provası olan bu pilot çalışmada; tüm ratlara 18 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) olarak 50/10 mg/kg ketamin/ksilazin kombinasyonu (Alfamine, Alfasan International B.V, Woerden, Hollanda)/ (Rompun, Bayer, Leverkusen, Almanya) ile genel anestezi uygulanmış, ratların maksiller sol birinci molar dişi ve sol keser dişi arasına 50 g kuvvet uygulayan 6 mm uzunluğunda kapalı yaylar (American Orthodontics, Sheboygan, USA) yerleştirilmiş, 2 rata günlük 20 dk Osseopulse cihazıyla LED ışığı uygulanmış, diğer 2 rata da AcceleDent cihazıyla günlük 20 dk mekanik titreşim uygulanmıştır. 18 gün süren Pilot çalışma sırasında; her gün uygulanan anestezinin yan etkileri gözlemlenmiş, Osseopulse ve AcceleDent uygulama düzenekleri hazırlanmış, aparey uygulama pratiği kazanılmış ve aparey stabilitesi takip edilmiştir. Pilot çalışma sonucunda; rat kaybı ve ratlarda kilo kaybı olmadığı, maksiller sol birinci molar ve sol keser arasındaki mesafenin azaldığı gözlemlenmiştir. AcceleDent titreşim cihazı ile yapılacak uygulama yöntemi birinci hafta sonunda belirlendiği için AcceleDent ve Osseopulse uygulanan ratların sol birinci molar ve sol keser dişleri arasındaki mesafe değişimleri pilot çalışmada karşılaştırılmamıştır. Pilot çalışma sonuçları SDÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kuruluna sunulduktan sonra kurul onayıyla çalışmamıza başlanmıştır.

### 3.2.3. Deney Gruplarının Tanımlanması

Pilot çalışma başarıyla tamamlandıktan sonra 40 rat rastgele olarak 15'er rattan oluşan 2 deney ve 10 rattan oluşan 1 kontrol grubuna ayrılmıştır. Tüm gruplarda ratların maksiller sol birinci molar ve sol kesici dişleri arasına ortodontik diş hareketi oluşturmak için kapalı yaylar yerleştirilmiştir. Çalışma grupları şu şekildedir:

**Grup I (LED);** 15 rattan oluşan ortodontik apareyin yerleştirildiği ve Osseopulse cihazıyla LED ışığının maksiller sol birinci molar diş çevresine uygulandığı deney grubudur.

**Grup II (Titreşim);** 15 rattan oluşan ortodontik apareyin yerleştirildiği ve AcceleDent cihazıyla mekanik titreşimin maksiller sol birinci molar dişe uygulandığı deney grubudur.

**Grup III (Kontrol);** 10 rattan oluşan sadece ortodontik apareyin yerleştirildiği kontrol grubudur.

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının tanımlanması.

	Aparey Uygulaması	Uygulama	Hayvan Sayısı
<b>Grup I</b>	+	LED	15
<b>Grup II</b>	+	Titreşim	15
<b>Grup III</b>	+	-	10

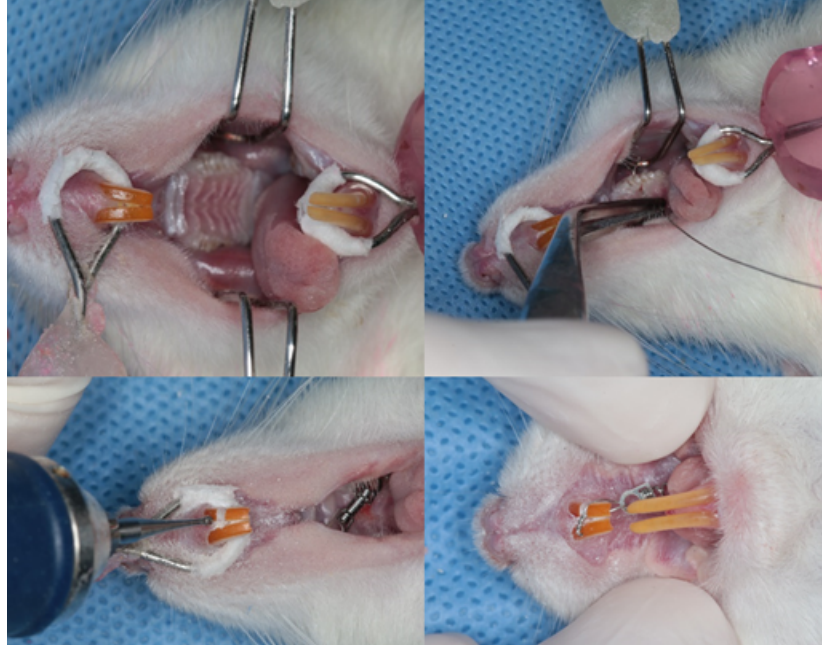
### 3.2.4. Anestezi Protokolü

Apareylerin yerleştirilmesi, LED ışığı uygulaması ve mekanik titreşim uygulamalarının hepsi genel anestezi altında uygulanmıştır. Ayrıca anestezi maddelerin ve anestezi uygulamasının ratlarda oluşturacağı stresin ortodontik diş hareketi miktarını değiştirebileceği gerekçesiyle grupların standardizasyonu için Grup III'e (Kontrol) de her gün anestezi uygulanmıştır.

Genel anestezi için 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Alfamine, Alfasan International B.V, Woerden, Hollanda) ve 10 mg/kg xylazin (Rompun, Bayer, Leverkusen, Almanya) kombinasyonu i.p. olarak uygulanmıştır.

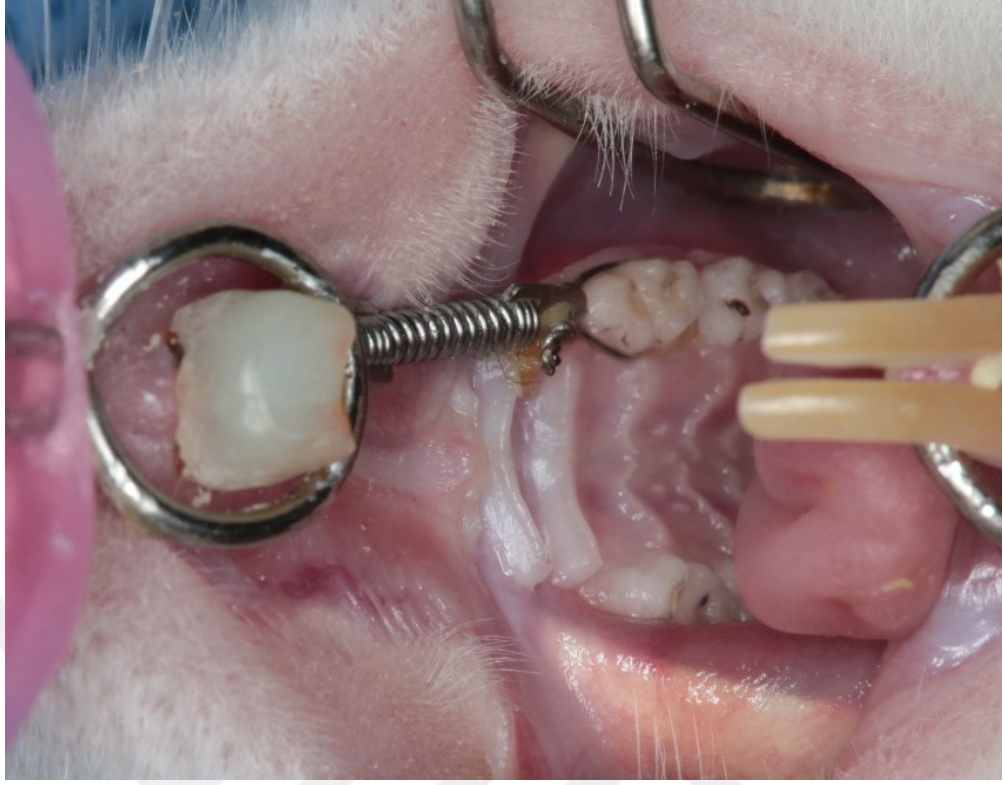
### 3.2.5. Ortodontik Diş Hareketi Modeli ve Ortodontik Apareyin Yerleştirilmesi

Birinci molar dişi mezialize etmek için anestezi altındaki ratların maksiller sol birinci molar ve sol keser dişleri arasında 6 mm uzunluğundaki nikel-titanyum kapalı yay (American Orthodontics, Sheboygan, USA) benzer ortodontik diş hareketi çalışmalarında uygulandığı şekilde aktif olarak yerleştirilmiştir (15, 28, 33, 34, 50, 54, 55). İlk olarak kapalı yay birinci ve ikinci molar dişin inter proksimalinden geçen 0,25 mm kalınlığında ligatür teli (G&H Wire Company, USA) ile molar dişin mezialinde sabitlenmiştir. Sonrasında rond frez yardımıyla keser dişin meziali, distali ve bukkalinde diş eti seviyesinde retansiyon olukları açılmıştır. Kapalı yay, kuvvet ölçer yardımıyla 50 g kuvvet uygulayacak şekilde aktive edildikten sonra keser dişin gingivaline yakın şekilde ligatür teliyle bağlanmıştır (Resim 1). Keser diş etrafındaki ligatür telinin çıkmaması ve keser dişin ankrajının artırılması için ligatür telinin üzerinden ve dişin bukkal yüzeyinden bond ve kompozit uygulamayla iki keser diş birbirine yapıştırılmıştır (Resim 2). Deney süresince aparey reaktivasyonu yapılmamıştır. Apareylerin retansiyonu ve ratların oral hijyeni her gün kontrol edilmiştir.



**Resim 1.** Apareyin uygulanış aşamaları.





**Resim 2.** Aparey uygulandıktan sonra 7. gün.

### **3.2.6. Ortodontik Diş Hareketi Miktarının Belirlenmesi**

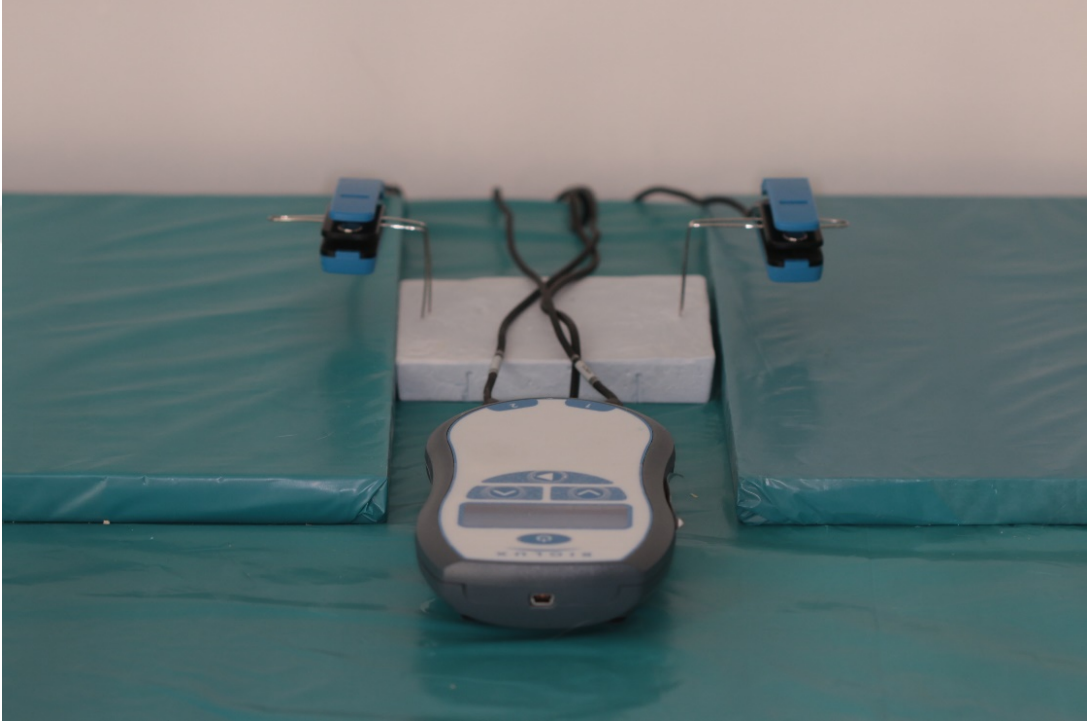
Deney başlangıcında apareyler yerleştirilmeden önce (T0) ve deney sonunda (18. Gün, T1) apareyler çıkarıldıktan sonra silikon ölçü maddesiyle (Zetalabor, Zhermack, Rovigo, Italy) maksillanın ölçüsü alınıp bu ölçülerden alçı modeller oluşturulmuştur. Mesafe ölçümleri bu modellerden indirekt olarak 0,01 mm hassasiyetinde dijital kumpas ile yapılmıştır. Ortodontik diş hareketi miktarı değerlendirilirken diş eti seviyesinde; sol birinci molar dişin en mezial noktası ile sol keser dişin en distal noktası arasındaki mesafe dikkate alınmıştır. Ölçümler aynı araştırmacı tarafından farklı günlerde 3 kez tekrarlanmış ve ortodontik diş hareketi miktarı bu ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

### **3.2.7. LED Aracılı Fotobiyomodülasyon Uygulaması**

Molar diş çevresine LED ışığı uygulaması için çalışmamızda Osseopulse™ (Biolum Research Ltd, Vancouver, Canada) cihazı kullanılmıştır. Cihaz; 620±2 nm dalga boyunda 20 mW/cm<sup>2</sup> gücünde kırmızı ışık üretmektedir. Kemik

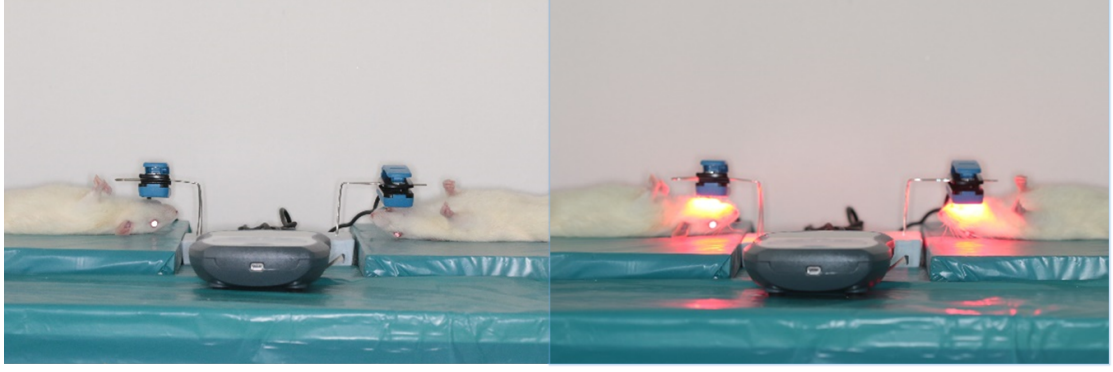
rejenerasyonunu hızlandırdığı iddia edilen Osseopulse cihazı klinik olarak implant stabilitesinin artırılması ve kemik iyileşmesinin hızlandırılması amacıyla kullanılmaktadır (28, 31).

Osseopulse cihazı LED'lerin bulunduğu tedavi ucu (Treatment Array), kumanda aygıtı ve elektrik adaptöründen oluşmaktadır. Cihaz aktive edildikten 20 dakika sonra otomatik olarak kapanmaktadır (Resim 3).



**Resim 3.** LED uygulama düzeneği; çalışma için özel hazırlanmış metal tellere tutturulmuş 2 adet tedavi ucu, kontrol aygıtı ve elektrik adaptöründen oluşmaktadır.

Özel bir aparat yardımıyla sabitlenen tedavi ucu (treatment array) dış hareketinin olduğu taraftaki yanak üzerine mümkün olduğunca yakın bir şekilde yerleştirilmiş, benzer çalışmalarda kullanıldığı gibi transkütanöz olarak ışık uygulaması yapılmıştır (28, 31). LED ışığı uygulaması birinci gruptaki tüm ratlara genel anestezi altında 18 gün boyunca günde 20 dakika uygulanmıştır (Resim 4).



**Resim 4.** LED ışığı uygulaması.

### **3.2.8. Mekanik Titreşim Uygulaması**

Çalışmamızda molar dişlere titreşim uygulamak için AcceleDent Aura cihazı (AcceleDent Aura, OrthoAccel Technologies Inc, US) kullanılmıştır. AcceleDent cihazı güncel ortodonti pratiğinde ortodontik tedaviye ek olarak diş hareketini hızlandırma beklentisiyle kullanılan, FDA (Food and Drug Administration) onaylı medikal bir cihazdır. Cihazın dişlere mekanik titreşim uygulayarak kemik remodelingini arttırdığı, buna bağlı olarak da diş hareket hızını arttırdığı iddia edilmektedir (18). Üretilen titreşim 30 Hz frekansta olup, 0,25 N kuvvet uygulamaktadır. Üretici firma cihazın ortodonti hastalarında günlük 20 dakika kullanımını önermektedir.

AcceleDent Aura hasta kiti; aktivatör ve ağız içi parça olmak üzere 2 ana parçadan oluşmaktadır. Cihazın aktivatör kısmı titreşimin üretildiği ve dağıtıldığı aktif kısımdır. Bu parçanın içerisinde titreşim motoru, lityum-iyon batarya ve mikro işlemciler bulunmaktadır. Dış yapısı sert bir plastik kapaktan oluşmaktadır. Dış kavsi şeklindeki ağız içi parçanın görevi ise aktivatörde üretilen titreşimi dişlere iletmektir. Ağız içi parça sert bir plastik taban üzerine kaplanmış yumuşak poliüretan malzemeden oluşmaktadır. Hastanın maloklüzyonuna ve ağız büyüklüğüne göre firma tarafından 6 farklı ağız parçası seçeneği sunulmaktadır. Çalışmamızda ratların ağızlarına kolayca yerleştirilebilmesi için en az hacimli olan küçük-düz ağız parçası kullanılmıştır.

AcceleDent cihazının ratlara uygulanabilmesi için cihazın aktivatör ve ağız parçası kısımlarında bir takım modifikasyonlar yapılmıştır. İlk olarak aktivatör

kısmına metal bir somun yapılandırılmıştır. Somun içerisine lak surldkten sonra somun içerisinde direkt olarak akrilik bir civata hazırlanmış, akrilik rezin polimerize olmadan 10 cm uzunluğunda ve 0,7 in kalınlığında 5 adet yuvarlak tel civata içerisine yerleştirilmiştir (Resim 5). Ağız parçası i ve dış kısımlarından ratların ağızına girecek şekilde kcltlmştr. Ayrıca ağız parçasının keser dişler hizasına denk gelen bölgelerinde keser dişlere titreşim uygulanmaması için dişlerin girebileceği küçük delikler açılmıştır. Molar diş üzerine gelen bölge ise titreşimin birinci molar dişe daha rahat uygulanabilmesi için akrilik rezin ilave edilmiştir. Cihazın orijinal yapısının korunması ve sert akrilik rezinin periodonsiyumda travma oluşturmaması için yeni eklenen sert akriliğin üzeri yumuşak bir materyal olan Visco Gel (DENTSPLY DeTrey GmbH; Konstanz, Almanya) ile ince bir şekilde kaplanmıştır (Resim 6).



**Resim 5.** Modifiye edilmiş aktivatör parçası.



**Resim 6.** Modifiye edilmiş ağız parçası

Titreşim düzeneğinde; Accedent cihazı alçı blok içerisinde yerleştirilmiş plastik aparatın destek olarak metal teller aracılığıyla havada asılı durmaktadır. Cihazın havada asılı durmasının sebebi titreşimin olduğu aktivatör kısmını harekete izin verecek şekilde serbest bırakmaktır. Aktivatör kısmı rijit bir şekilde sabitlendiğinde salınım hareketi olmadığından titreşim oluşmamaktadır (Resim 7).



**Resim 7.** Mekanik titreşim Düzeneği yandan ve önden görünüm.

Düzeneğin ucunda ağız parçasının maksiller sol birinci molar diş üzerine gelen kalınlaştırılmış kısımları bulunmaktadır. Bu kısımlar yatar pozisyondaki 2 ratın maksiller birinci molar dişlerine denk gelecek şekilde yerleştirilerek mekanik titreşim uygulanmıştır. Uygulama sırasında 5'er dakika aralıklarla apareyin pozisyonu kontrol edilmiştir (Resim 8).



**Resim 8.** Mekanik titreşimin ratlara uygulanması.

Mekanik titreşim ikinci gruptaki ratlara genel anestezi altında günlük 20 dakika uygulanmıştır. Çalışmada aynı şartlar altında hazırlanmış 2 adet titreşim düzeneği ve 2 adet AcceleDent cihazı kullanılmıştır. Çalışma boyunca ratlar cihazlara rastgele yerleştirilmiştir. Cihazlar aktive edildikten 20 dakika sonra otomatik olarak kapanmaktadır. Titreşim gücünde değişim olmaması için cihazlar kullanım kılavuzunda belirtildiği şekilde her üç uygulamadan sonra şarj edilmiştir.

18 günlük deney süreci sonunda ratlar kilo ölçümleri yapıldıktan sonra yüksek doz anestezi madde verilerek sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon sonunda hayvanların apaneyleri çıkarılıp silikon ölçü maddesiyle ağız ölçüleri alınmıştır. Daha sonra; yumuşak dokular diseke edilip hayvanların maksiller kemiği cerrahi makas kullanılarak ayrılmıştır. Histokimyasal ve immünohistokimyasal inceleme için maksiller posterior alveoler bölge molar dişleri içine alacak şekilde rezeke edilmiştir.

### **3.2.9. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Numune Hazırlıkları ve Değerlendirme**

#### **3.2.9.1. Doku Örneklerinde Histokimyasal Çalışmalar**

##### **3.2.9.1.1. Doku Takip Çalışmaları, Kesitlerin Elde Edilmesi**

En az 48 saat %10 nötral formalin solüsyonu içerisinde fiksasyonu sağlanan doku örnekleri, dekalsifikasyon için %10'luk EDTA çözeltisi içerisine alındı. 6-7 haftalık dekalsifikasyon işlemi süresince solüsyonlar 5 günde bir yenilendi. Dekalsifikasyonu takiben, bir gece akan suda yıkama işlemine tâbi tutulduktan sonra sırasıyla aşağıdaki işlemlerden geçirildi.

##### **a) Suyun dokulardan uzaklaştırılması (Dehidratasyon)**

Dokular dereceli alkollerde sırasıyla belirtilen sürelerde bekletildi.

<u>Alkol derecesi</u>	<u>Süre</u>
%50	1 saat bekletildi.
%70	1 saat bekletildi.
%80	1 saat bekletildi.
%90	1 saat bekletildi.

%96	1 saat bekletildi.
%100	1 saat bekletildi.
%100	1 saat bekletildi.
%100	1 saat bekletildi.

#### **b) Şeffaflandırma**

Ksilolde 3-10 dk (Her 3 dk da bir kontrol edilerek işlem sonlandırıldı).

#### **c) Parafin Emdirme**

Sıvı parafin (60 °C etüvde) 30 dk bekletildi.

Katı parafin (oda sıcaklığında) 1 gece bekletildi.

#### **d) Gömme**

Sert parafin, içerisine gömülen dokularla bloklar halinde hazırlandı.

#### **e) Kesit alma**

Hazırlanan parafin bloklardan kızaklı mikrotom kullanılarak 4 mikron kalınlığında kesitler alındı.

### **3.2.9.1.2. Kesitlerin Hematoksilen-Eozin ile Boyanması (H-E)**

Histokimyasal değerlendirme için preparatlara Hematoksilen- Eozin ile rutin boyama yapıldı. Uygulanan boyama protokolü sırasıyla aşağıda belirtilmiştir.

#### **Yapılan işlem**

#### **Süre**

#### **1. Deparafinizasyon**

- |              |                   |
|--------------|-------------------|
| A) 60°C etüv | 45 dk bekletildi. |
| B) Ksilol I  | 20 dk bekletildi. |
| C) Ksilol II | 20 dk bekletildi. |

#### **2. Alkol serisi**

- |        |                   |
|--------|-------------------|
| A) %96 | 10 dk bekletildi. |
| B) %90 | 10 dk bekletildi. |
| C) %80 | 10 dk bekletildi. |
| D) %70 | 10 dk bekletildi. |

#### **3. Distile Su**

5 dk bekletildi.



4. Hematoksilen 2 dk bekletildi.
5. Çeşme suyu 5 dk bekletildi, sonra 2-3 tur akan suda yıkandı.
6. Asit alkol 3-4 sn
7. Çeşme suyu 5 dk bekletildi, sonra 2-3 tur akan suda yıkandı.
8. Eozin 2 dk bekletildi.
9. Çeşme suyu 5 dk sonra 2-3 tur akan suda yıkandı.
10. %70- %80- %90 alkol serisinden sırasıyla batır çıkar yaparak geçirildi.
11. Ksilol 1 gece bekletildi.
12. Kapatma (Entellan)

### 3.2.9.1.3. Kesitlerin Mallory-Azan ile Boyanması

Histokimyasal değerlendirme için preparatlara Mallory-Azan boyaması yapıldı. Uygulanan boyama protokolü sırasıyla aşağıda belirtilmiştir.

#### **Yapılan işlem**

#### **Süre**

1. Deparafinizasyon
  - A) 60°C etüv 45 dk bekletildi.
  - B) Ksilol I 20 dk bekletildi.
  - C) Ksilol II 20 dk bekletildi.
2. Alkol serisi
  - A) %96 10 dk bekletildi.
  - B) %90 10 dk bekletildi.
  - C) %80 10 dk bekletildi.
  - D) %70 10 dk bekletildi.
3. Distile Su 5 dk bekletildi.
4. Solüsyon A 2 dk bekletildi.
5. Distile Su 5 dk bekletildi.
6. Solüsyon B 2 dk bekletildi.
7. Distile su 1 dk bekletildi.
8. Solüsyon C 10 dk bekletildi.
9. %70- %80- %90 alkol serisinden sırasıyla batır çıkar yaparak geçirildi.
10. Ksilol 1 gece bekletildi.
11. Kapatma (Entellan)

Boyanan örnekler mikroskopta incelenerek değerlendirildi ve görüntüleme donanımı ile fotoğraflar elde edildi.

#### **3.2.9.1.4. Histokimyasal Değerlendirme**

Kontrol ve deney gruplarına ait doku kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler (0-3) arası skorlanarak değerlendirildi.

0: Hiçbir yapısal değişikliğin olmaması,

1: Hafif derecede,

2: Orta derecede,

3: Ciddi derecede yapısal değişikliği ifade etmektedir.

#### **3.2.9.2. Doku Örneklerinde İmmünohistokimyasal Çalışmalar**

##### **3.2.9.2.1. Doku Takip Çalışmaları, Kesitlerin Elde Edilmesi**

Fiksasyonu sağlanan dokulara yukarıda sayılan doku takip işlemleri sırasıyla uygulanarak dokular parafine gömüldü. Kızaklı mikrotom ile lizinli lama 4 µm kalınlığında seri kesitler alındı.

##### **3.2.9.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama**

###### **3.2.9.2.2.1. İmmünohistokimyasal Boyamada Kullanılan Kimyasalların Hazırlanışı**

###### **Primer (Çoğul Klonlu-Poliklonal) Antikor:**

-**Anti-RUNX2** (Anti-mouse monoklonal anti-RUNX2 antibody, Abcam), antikor dilüsyon solüsyonu ile 1:50 oranında sulandırıldı.

-**Anti-Cathepsin K** (Anti-rabbit poliklonal Anti-Cathepsin antibody, Abcam), antikor dilüsyon solüsyonu ile 1:200 oranında sulandırıldı.

**Sekonder antikor:**

SensiTek Anti-Polyvalent Biotinylated Antibody, hazır solüsyon şeklinde kullanıldı.

**Fosfat Tampon Solüsyonu (PBS; Phosphate Buffer Solution 25X):**

Seyreltme çözeltisi olarak kullanıldı. 1500 ml distile suya 500 ml PBS karıştırılarak hazırlandı. Her boyama için taze solüsyon hazırlandı.

**Sodyum Sitrat Solüsyonu (Citrate Buffer 10X):**

450 ml distile suya 50 ml Citrate Buffer solüsyonu karıştırılarak hazırlandı. Her boyama için taze solüsyon hazırlandı.

**Hidrojen Peroksit Solüsyonu (%3):**

Hazır solüsyon şeklinde kullanıldı.

**DAB (3, 3 diaminobenzidin) Kromojen:**

Bu madde ikincil antikor olarak kullanılan Horseradish-peroksidaz enziminin substratı olarak kullanıldı. Üretici firmanın (Scytek) önerisine göre 125 ml substrat için 7,5 ml kromojen içerecek şekilde karıştırıldı. Her karışım kullanımından yaklaşık 20 dk önce taze olarak hazırlandı.

**Zıt Boyama:**

Zıt boyamada amaç dokudaki antijenik olmayan hücre ve hücre yapılarını boyamaktır. Zıt boyama için Hematoksilen kullanıldı.

**3.2.9.2.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Prosedürü**

Sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı.

1. 2-3 µm kalınlığında elde edilen parafin kesitler etüvde 60°C etüvde 1 saat bekletildi.
2. Deparafinizasyon işlemi için Ksilol-1'de 10 dk, Ksilol-2'de 10 dk bekletildi.
3. Dehidratasyon işlemi için sırasıyla,

- a. %100'lük alkolde 5 dk bekletildi.
  - b. %96'lık alkolde 5 dk bekletildi.
  - c. %90'lık alkolde 5 dk bekletildi.
  - d. %80'lik alkolde 5 dk bekletildi.
  - e. %70'lik alkolde 5 dk bekletildi.
4. İki ayrı PBS solüsyonunda 5'er dk bekletildi.
  5. Antijen retrieval uygulaması için sitrat buffer tamponu içinde mikrodalga fırında 600W'da 2 dk ısıtıldı ve 20 dk +4°C'de soğumaya bırakıldı.
  6. Üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.
  7. PAP Pen kalem ile polilizinli lamaların üzerindeki doku kesitlerinin etrafı çizildi. Bu işlem ileriki safhalarda da gerektiğinde tekrarlandı.
  8. Dokuların üzerini kaplayacak şekilde ve diğer dokularla karışmamasına dikkat edilerek nemli ortamda %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu damlatıldı. 10 dk oda sıcaklığında bekletildi.
  9. Üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.
  10. Dokunun üzerini kapatacak şekilde Super Block damlatılarak 5 dk bekletildi.
  11. Lamadaki 1. kesitlere anti-RUNX2 primer ab, 2. kesitlere anti-Cathepsin K primer ab, 3. kesitlere kontrol amacıyla sekonder antikor damlatıldı. Lamalar nemli kabin içerisinde +4°C'de bir gece bekletildi.
  12. Ertesi gün kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.
  13. Sekonder antikor (SensiTek Anti-Polyvalent Biotinylated Antibody), dokuların üzerini kaplayacak şekilde damlatılarak 20dk bekletildi.
  14. Üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.
  15. Dokunun üzerini tamamen kaplayacak şekilde Streptavidin Horseradish Peroksidaz (SensiTek HRP) damlatıldı ve 20 dk bekletildi.
  16. Üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.

17. DAB Kromojen solüsyonu, dokuların üzerine damlatıldı ve reaksiyon vermesi için 10 dk bekletildi.

18. Üç ayrı PBS solüsyonunda 3'er dk bekletildi.

19. Hematoksilen dokuların üzerini kaplayacak şekilde damlatılarak 30 sn bekletildi.

20. Çeşme suyunda 5 dk yıkandı.

21. Sırasıyla %70, %80, %90 ve %100'lük alkol serilerinden batır çıkar yapılarak geçirildi.

22. Kesitler şeffaflaşana kadar ksilolde bekletildi.

23. Entellan kullanılarak kapama yapıldı.

Boyanan örnekler binoküler mikroskopta incelenip değerlendirildi ve görüntüleme donanımı ile fotoğraflar elde edildi.

### **3.2.9.2.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

RUNX2 ve Cathepsin K primer antikoru ile immünohistokimyasal boyanan doku kesitlerinde sol 1. molar dişin mezial kökün mezial ve distal kemik yüzeyindeki (400 x 400 µm ) osteoklast ve osteoblast sayısı kantitatif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme yapılırken kesitin mezial kök çevresine karşılık gelen alveoler kemik yüzeyinde dişin bukkal-lingual olarak yaklaşık olarak ortasına denk gelecek şekilde ardışık 3 kesitten ölçülen ortalama hücre sayısı belirlendi.

### **3.2.10. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirmeler Windows® uyumlu SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) programıyla yapıldı. Araştırmamızda; birinci tip hata  $\alpha = 0,05$ ; etki büyüklüğü incelenen değişkenlerin istatistiklerinden hesaplanmış ve  $\beta/\alpha = 1$  alınarak gerçekleşen testin gücü tahmin edilen parametreler için ortalama %80 olarak belirlenmiştir. G\*Power programı kullanılmıştır.

Ağırlık, mesafe, diş hareketi miktarı, PDL kalınlığı, osteoblast ve osteoklast verilerinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile

kontrol edilerek normal dağılım gösterdikleri gözlemlendi. Bu verilerin analizinde; gruplar parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve gruplar arası anlamlılık Post Hoc testlerinden LSD (Least Significant Difference) çoklu karşılaştırma testi ile yapıldı. Bu verilerin grup içi analiz karşılaştırmaları ise eş yapma t-testi (eşleme testi) ile yapılmıştır.

Kapiller yoğunluğu, enflamasyon yoğunluğu, PDL bütünlüğü, yeni kemik oluşumunun analizinde gruplar non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ve iki grup arasındaki ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bu verilerin grup içi analiz karşılaştırmaları ise Wilcoxon testi ile yapıldı.

Tüm istatistiklerin anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak alındı. Değerler, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Ratlar ve Apareylerle İlgili Gözlemsel Bulgular

Çalışma süresince ratların genel sağlık durumları, yem ve su tüketimleri ve apareylerin stabilizasyonu günlük olarak; ağırlıkları ise haftalık olarak kontrol edilmiştir. Aparey uygulandıktan sonra tüm gruplardaki ratların su ve yem tüketiminde ve vücut ağırlıklarında bir azalma olmuş ancak, ilerleyen günlerde ratlarda kilo artışı görülmüştür. İnceleme için yapılan incelemede ratların; diş eti, dil ve yanaklarında kullanılan apareye bağlı eritem, ödem ya da enflamasyon gözlenmemiştir.

Apareyin yerleştirilmesi sırasında dişi kırılan 1 rat çalışmadan çıkarılarak yerine 10 haftalık yeni bir rat çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sırasında Grup I'de 3 (1, 2, 5. gün), grup II'de 4 (2,4,5,6. gün) ve Grup III'de 2 (1 ve 6. gün) aparey retansiyonunda problem yaşanmış ve bu apareyler aynı gün yeniden yerleştirilmiştir. Aparey retansiyonundaki başarısızlıkların tümü ilk hafta içerisinde gerçekleşmiştir. 3. Grupta 6. gün çıkan aparey dışındaki tüm retansiyon başarısızlıkları keser bölgesinde gerçekleşmiştir. Keser bölgedeki 8 aparey başarısızlığının 5'i ligatür telinin ve yapıştırıcının diş yüzeyinden ayrılması sonucu, 2'si keser dişin lingualindeki ligatür telinin kopması, 1'i ise keser diş tarafındaki kapalı sarmal yayın eyelet (kopça) bölgesinden kendi içerisinde kopması sonucu gerçekleşmiştir.

Çalışmanın 14. gününde Grup III'den 1 rat anestezi uygulamasının ardından ölmüştür. Ölen ratın yerine yeni bir rat çalışmaya dahil edilmemiştir. İstatistiksel analizler kontrol grubunda 9, diğer gruplarda ise 15 rat üzerinden yapılmıştır.

### 4.2. Ratların Ağırlıklarıyla İlgili Bulgular

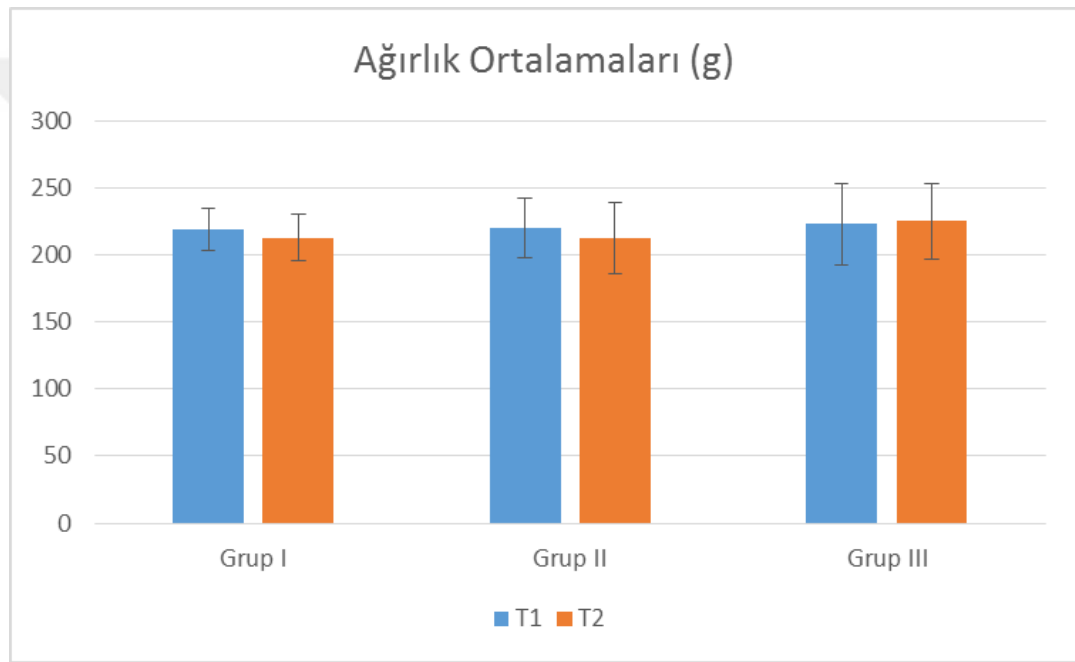
Deney başlangıcı (T1) ve deney sonunda (T2) ratların ağırlıkları kaydedilmiş ve istatistiksel olarak değerlendirilmeleri yapılmıştır (Tablo 2, Şekil 1).

Yapılan varyans analizi sonucunda; gruplar arası başlangıç ve bitiş ağırlık karşılaştırmalarında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Deney başı (T1) ve deney sonu (T2) ağırlık ortalamalarının eş yapma t-testi ile gruplar içerisinde değerlendirildiğinde; Grup I ve Grup II'de istatistiksel farklılık gözlenirken Grup III'de istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 2.** Ağırlığın gruplara göre dağılımı, çalışma başı ve sonu tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

Gruplar	T1 ( $\bar{X}\pm SS$ )	T2 ( $\bar{X}\pm SS$ )	P*
Grup I	218,93±15,51	213,00±17,50	0,019
Grup II	220,00±22,04	212,33±26,78	0,047
Grup III	222,89±30,70	225,00±28,28	0,650
P <sup>†</sup>	0,913	0,409	

\*: Çalışma başı (T1) ve sonu (T2) arasındaki farklılığın önem düzeyi, †: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Tek yönlü varyans analizi).



**Şekil 1.** Grup ağırlıklarının T1 ve T2 zamanlarında grafiksel gösterimi.

### 4.3. Ortodontik Diş Hareketi Ölçüm Bulguları

Çalışmamızda tüm ratlardan deney başlangıcı ve deney sonunda ağız içi ölçüler alınmıştır. Bu ölçülerden hazırlanan alçı modeller üzerinde sağ kontrol ve sol hareket tarafındaki keser ve 1. molar dişler arası mesafeler aynı araştırmacı tarafından farklı günlerde 3 kez ölçülmüştür. Maksiller keser ve 1. molar dişler arası mesafeler bu 3 ölçümün ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

Metod hatasının belirlenmesi için elde edilen veriler Cronbach's Alpha testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Sağ deney başı (T1) ve deney sonu (T2), sol



deney başı (T1) korelasyon katsayıları 0,999; sol deney sonu (T2) korelasyon katsayısı 1,000 bulunmuştur 1,00 ve 1,00'a oldukça yakın olan bu sonuçlar aynı araştırmacı tarafından farklı günlerde yapılan 3 ölçümün birbirine çok yakın olduğunu göstermektedir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Ölçümler arası Coronbach's Alpha korelasyon katsayıları

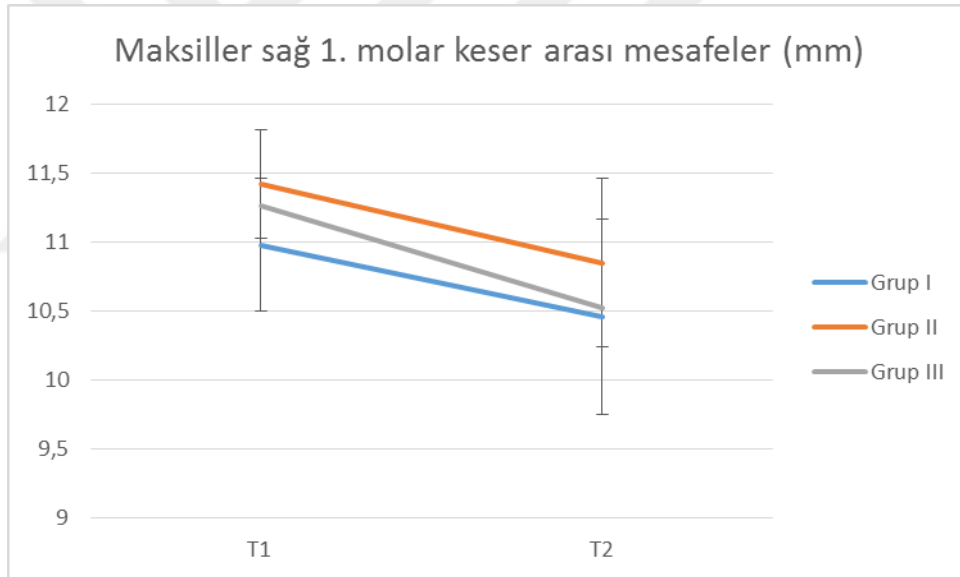
	<b>T1</b>	<b>T2</b>
<b>Sağ Kontrol Yönü</b>	0,999	0,999
<b>Sol Hareket Yönü</b>	0,999	1

Sağ kontrol ve sol hareket yönlerinde maksiller keser-1. molar diş arası mesafeler deney başı (T1) ve deney sonu (T2) elde edilen veriler ile grup içi ve gruplar arası istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Gruplar arası yapılan varyans analizi sonucunda; deney başı (T1) ve deney sonu (T2) sağ kontrol ve sol hareket yönlerinde keser-1. molar diş mesafeleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Sağ kontrol ve sol hareket yönlerinde keser-1. molar diş arası mesafelerin deney başı ve deney sonunda değerlendirildiği eş yapma t-testi ile yapılan grup içi değerlendirmeler sonucunda; tüm gruplarda çalışma başı (T1) ve çalışma sonu (T2) keser- 1. molar arası mesafeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ( $p<0,05$ ; Tablo 4). Deney sonunda hem sağ kontrol hem de sol hareket yönünde keser-1. molar diş arası mesafelerde deney başına göre azalma görülmüştür.

**Tablo 4.** Sağ kontrol ve sol hareket yönlerinde gruplara ait deney başı (T1) ve deney sonu (T2) maksiller keser 1. molar arası mesafeler ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

Gruplar	T1		T2		P <sub>Sağ</sub> *	P <sub>Sol</sub> *
	Sağ ( $\bar{X}\pm SS$ )	Sol ( $\bar{X}\pm SS$ )	Sağ ( $\bar{X}\pm SS$ )	Sol ( $\bar{X}\pm SS$ )		
<b>Grup I</b>	10,98±0,48aA	11,20±0,44aA	10,46±0,39aB	9,79±0,50aB	0,01	0,01
<b>Grup II</b>	11,42±0,71aA	11,52±0,72aA	10,85±0,61aB	10,22±0,65aB	0,01	0,01
<b>Grup III</b>	11,26±0,59aA	11,33±0,67aA	10,52±0,60aB	10,08±0,65aB	0,01	0,01
<b>P<sup>†</sup></b>	0,133	0,355	0,125	0,187		

\*: Çalışma başı (T1) ve sonu (T2) arasındaki farklılığın önem düzeyi (Eşleşmiş T testi), †: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Tek yönlü varyans analizi). Küçük harfler, gruplar arasındaki farklılığı, büyük harfler ise çalışma başı ve sonu arasındaki farklılığı göstermektedir



**Şekil 2.** Sağ kontrol yönünde keser-1. molar diş arası mesafenin deney başı (T1) ve deney sonuna (T2) göre değişiminin grafiksel gösterimi.



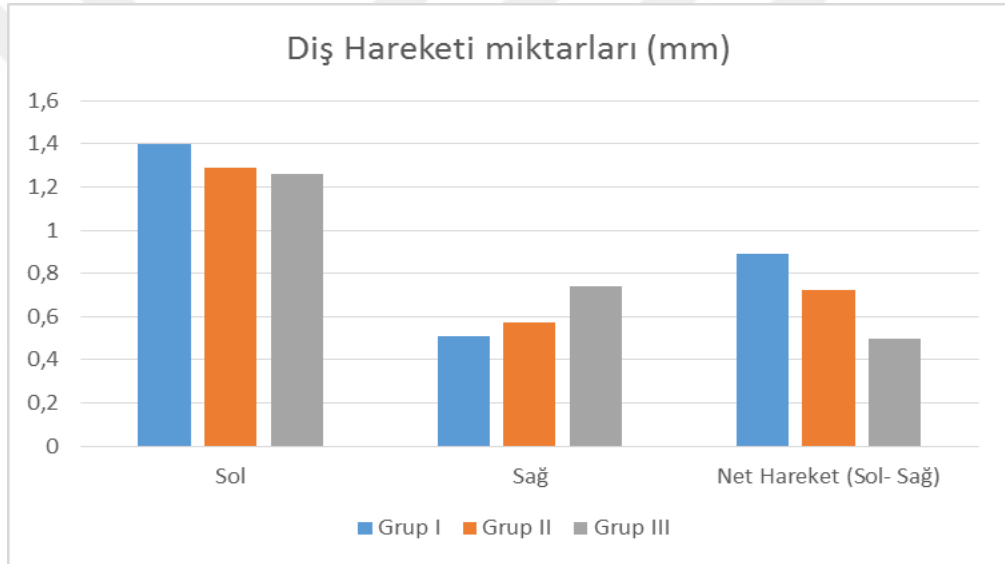
**Şekil 3.** Sol hareket yönünde keser-1. molar diş arası mesafenin çalışma başı (T1) ve çalışma sonuna (T2) göre değişiminin grafiksel gösterimi.

Sağda ve solda ayrı ayrı ölçülen diş hareket miktarları deney başı (T1) ve deney sonu (T2) keser-1. molar dişler arası mesafelerin farkıdır. Net diş hareketi miktarı ise sol hareket yönündeki diş hareketi miktarından sağ kontrol yönündeki diş hareketi miktarının çıkarılmasıyla hesaplanmıştır. Sol hareket miktarından (Deney tarafı) sağ hareket miktarı (Kontrol tarafı) çıkarılarak hesaplanan net hareket miktarında Grup III (Kontrol) ile Grup I (LED) arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmaktadır (p: 0,009). Ancak gruplar arasında sağ kontrol ve sol hareket yönlerindeki diş hareketi miktarlarında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktur.

**Tablo 5.** Gruplarda gerçekleşen ortodontik diş hareketi miktarları (T2-T1) ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

Gruplar	Diş hareketi miktarı (mm)		
	Sol	Sağ	Net Hareket (Sol - Sağ)
Grup I	1,40	0,51	0,89 a
Grup II	1,29	0,57	0,72 ab
Grup III	1,26	0,74	0,50 b
P †	0,540	0,179	0,030

†: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Tek yönlü varyans analizi). a, b: Her bir özelliğe aynı harfi taşıyan ortalamalar gruplar arasında farklı değildir (P>0,05).



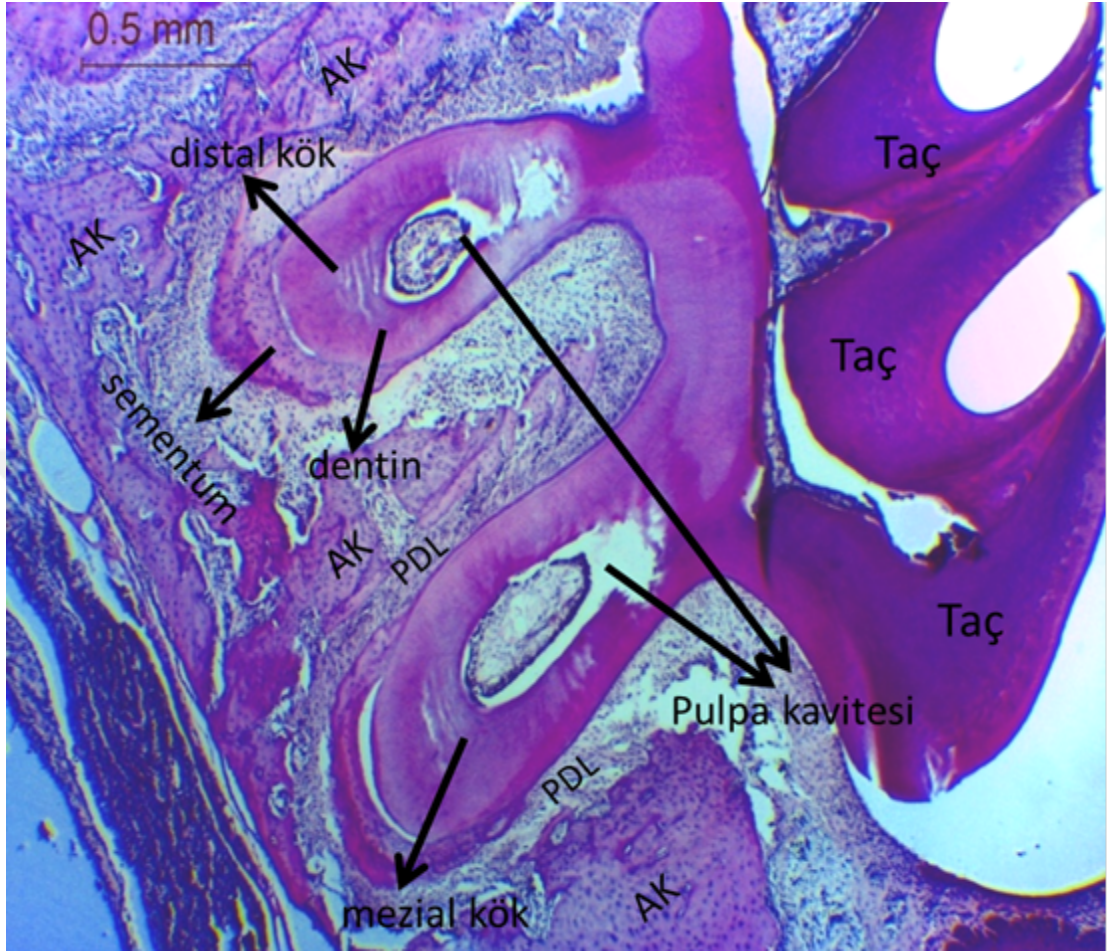
**Şekil 4.** Aparey yerleştirilen sol hareket ve aparey yerleştirilmeyen sağ kontrol yönlerindeki diş hareket miktarları ve sol net diş hareketi miktarı değerlerinin grafiksel gösterimi.

#### 4.4. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Tüm ratlardan elde edilen histolojik kesitler rutin Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Mallory-Azan boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Ayrıca, osteoblast ve osteoklast sayılarının net olarak belirlenebilmesi için bu hücrelere spesifik immunohistokimyasal boyamalar da yapılmıştır.

Dişin hareket yönünde; PDL liflerinde sıkışma ve daralma, PDL'ye komşu alveoler kemik ve kök yüzeyinde rezorbsiyon odakları, kan damarı ve enflamasyon yoğunluğunda artış gözlenmiştir. Ters yönde yeni kemik oluşumu, PDL liflerinde

gerilme ve kollajen devamlılığında bozulma, kan damarı ve enflamasyon yoğunluğunda artış gözlenmiştir.



**Resim 9.** Dişin genel histolojik görüntüsü. (PDL: Periodontal ligament, AK: Alveolar kemik, H-E, x100)

#### 4.4.1. Kapiller Yoğunluğuyla İlgili Bulgular

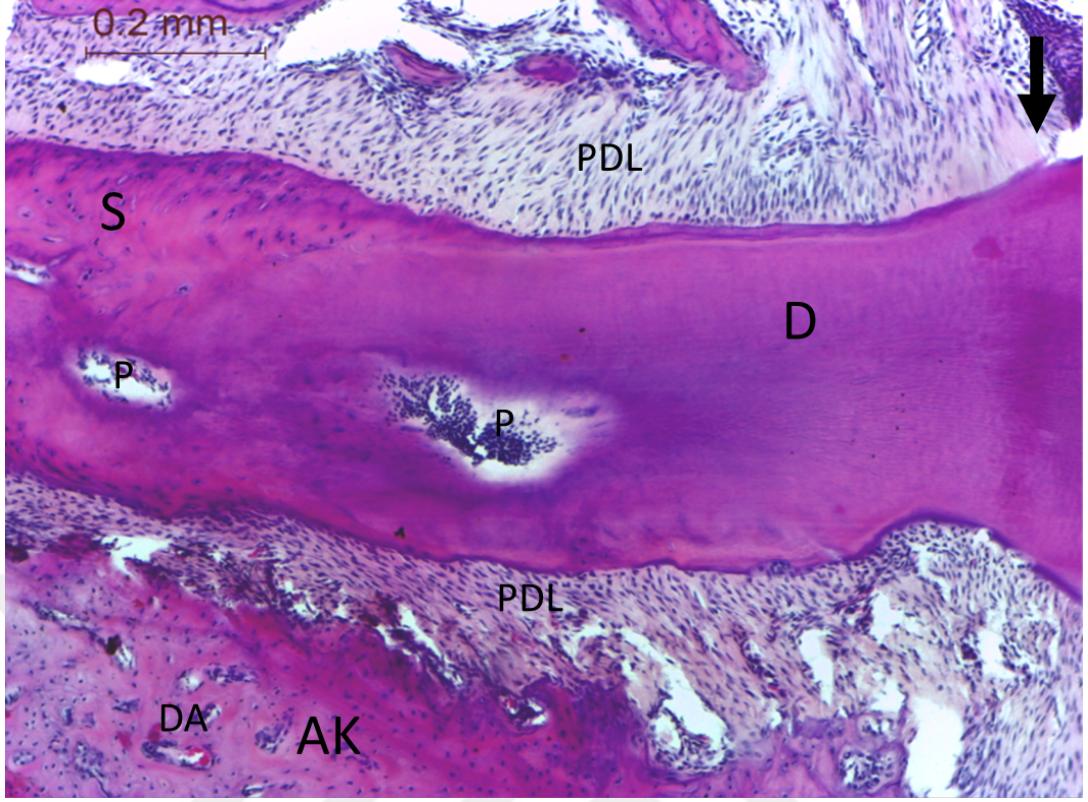
Kapiller yoğunluğu yani dokunun damarlanması; H-E boyanan preparatlarda maksiller sol 1. molar diş köküne komşu kemikte non-parametrik olarak 0-3 arasında skorlanmış ve istatistiksel değerlendirmeleri yapılmıştır. Kapiller yoğunluğunun değerlendirilmesinde en düşük skor 0'dır, 3 ise kapiller yoğunluğunun en yüksek olduğu değerdir. Ortodontik diş hareketinin gerçekleştiği maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distalindeki kapiller yoğunluğu tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermektedir. Grupların medyan değerleri, grup ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 6'da verilmiştir.

Kapiller yoğunluğu mezial ve distal yönlerde grup içi değerlendirildiğinde yönler arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 6.** Tüm gruplardaki maksiller 1. molar dişin mezial ve distalindeki kapiller yoğunluğu değerleri ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

<b>Kapiller Yoğunluğu</b>					
<b>Gruplar</b>	<b>Mezial</b>		<b>Distal</b>		<b>P*</b>
	<b>Medyan</b>	<b>(<math>\bar{X} \pm SS</math>)</b>	<b>Medyan</b>	<b>(<math>\bar{X} \pm SS</math>)</b>	
<b>Grup I</b>	3	2,667 $\pm$ 0,62 b	3	2,467 $\pm$ 0,74 a	0,083
<b>Grup II</b>	1	1,067 $\pm$ 0,59 c	1	0,867 $\pm$ 0,52 c	0,180
<b>Grup III</b>	0	0,444 $\pm$ 0,73 a	0	0,111 $\pm$ 0,33 b	0,083
<b>P<sup>†</sup></b>		0,001		0,001	

<sup>†</sup>: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Kruskal Wallis). a, b, c: Her bir özelliğe aynı harfi taşıyan ortalamalar gruplar arasında farklı değildir (P>0,05). \*: Mezial ve distal yöndeki farklılığın önem düzeyi (Wilcoxon testi).

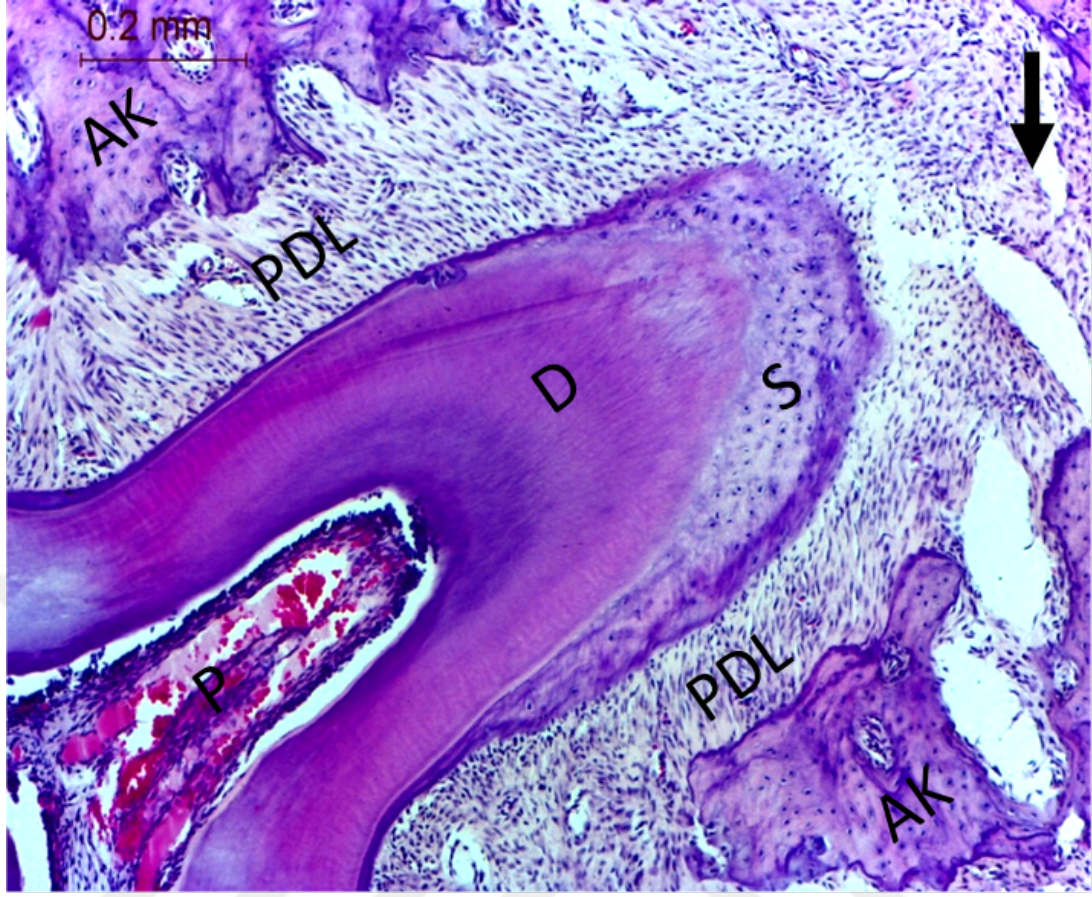


**Resim 10.** Grup I (LED) mikrograf: Periodontal ligament devamlılığında orta düzeyde bozulma görülmektedir, mezial ve distal aralık mesafeleri belirgin farklılık göstermektedir. Periodontal ligamentte ve komşu alveoler kemikte hemorajik alanlar ve damarlanmada orta düzeyde artış görülmektedir (P: Pulpa, D: Dentin, S: Sement, PDL: Periodontal ligament, AK: Alveoler kemik, H-E,  $\times 200$ ).



**Resim 11.** Grup II (Titreşim) mikrograf: Periodontal ligament devamlılığında belirgin bozulma görülmektedir, mezial ve distal aralık mesafelerinde belirgin fark görülmektedir. Periodontal ligamentte ve komşu alveoler kemikte hemorajik alanlar ve damarlanmada belirgin artış görülmektedir. Dişin hareket yönü(Siyah ok); (P: Pulpa, D: Dentin, S: Sement,PDL: Periodontal ligament, AK: Alveoler kemik, YKA: Yeni kemik alanlar, DA: Damarlanma artışı) (H-E, ×200).





**Resim 12.** Grup III (Kontrol) mikrograf- Periodontal ligament normal görülmektedir, mezial ve distal aralık mesafelerinde belirgin fark görülmemektedir. Dişin hareket yönü(Siyah ok); (P: Pulpa, D: Dentin, S: Sement,PDL: Periodontal ligament, AK: Alveoler kemik) (H-E,×200).

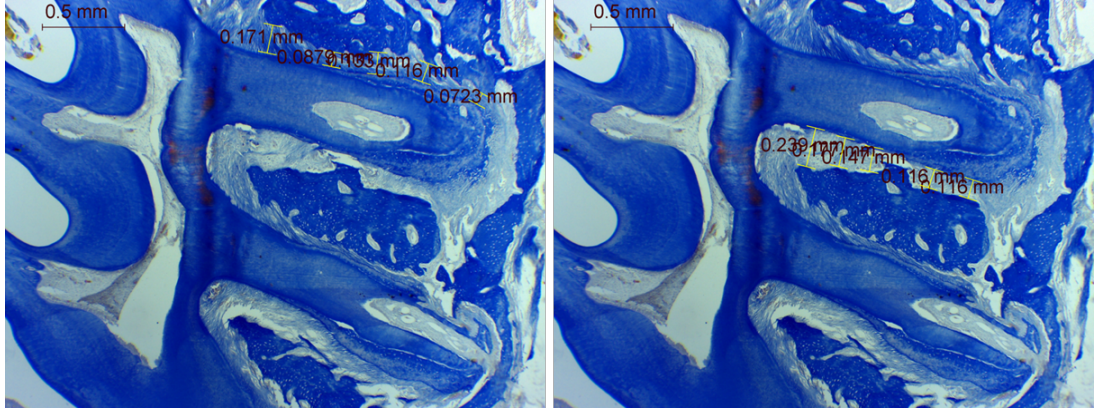
#### 4.4.2. Periodontal Ligament İle İlgili Bulgular

Bir bağ dokusu boyası olan Mallory-Azan ile boyanan preparatlarda maksiller sol 1. molar dişin mezial kökünün mezial ve distal yüzeylerinde PDL ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır.

PDL genişliği maksiller sol 1. molar dişin mezial kökünün mezial ve distalinde ölçülmüş ve istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Yapılan varyans analizi sonucunda mezial kökün mezial ve distal yüzeyindeki PDL genişliklerine ait gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tablo 7).

Mezial ve distal yöndeki PDL genişliği gruplar içerisinde karşılaştırıldığında tüm gruplar mezial ve distal yönlerde istatistiksel olarak farklı çıkmıştır. Kollajen

liflerin gerildiği distal yüzeydeki PDL genişliği kollajen liflerin sıkıştığı mezial yüzeydeki PDL genişliğinden daha fazladır.

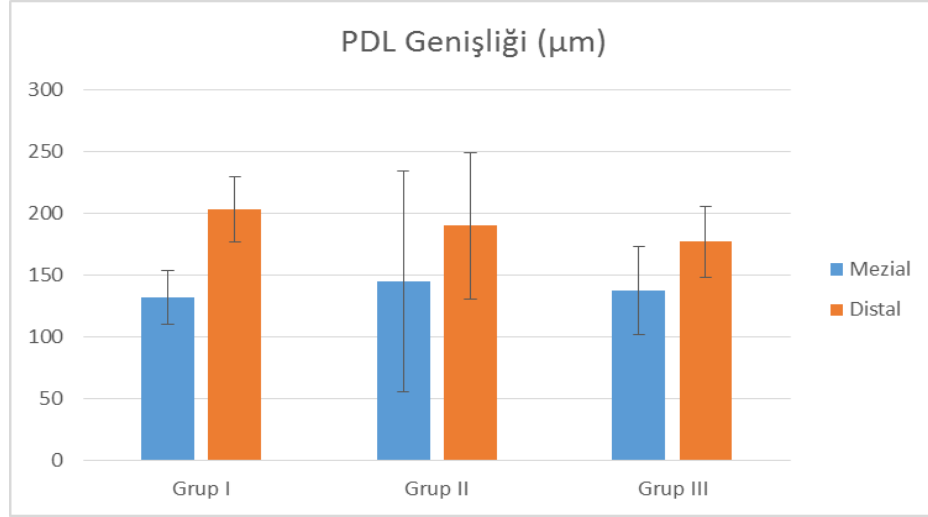


**Resim 13.** Periodontal ligament uzaklık ölçümü (Mallory-Azan,  $\times 100$ ).

**Tablo 7.** Maksiller sol 1. molar dişin mezial kökünün mezial ve distal yüzeyindeki PDL genişlikleri ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

Gruplar	PDL Genişliği ( $\mu\text{m}$ )		P*
	Mezial ( $\bar{X}\pm\text{SS}$ )	Distal ( $\bar{X}\pm\text{SS}$ )	
Grup I	131,99 $\pm$ 21,93	203,24 $\pm$ 26,63	0,001
Grup II	144,88 $\pm$ 89,19	189,83 $\pm$ 59,11	0,014
Grup III	137,43 $\pm$ 35,48	176,91 $\pm$ 28,68	0,048
P <sup>†</sup>	0,464	0,342	

†: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Tek yönlü varyans analizi). \*: Mezial ve distal yöndeki farklılığın önem düzeyi (Eş yapma t-testi).



**Şekil 5.** Maksiller 1. molar dişin mezial kökünün mezial ve distalindeki PDL genişliklerinin grafiksel gösterimi.

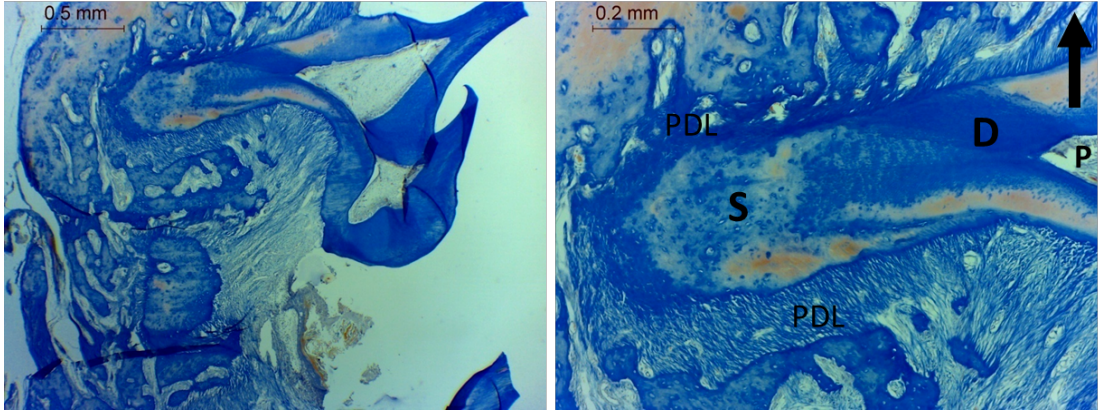
PDL bütünlüğünde bozulma kollajen liflerin gerildiği maksiller sol 1. molar dişin distalinde non-parametrik olarak 0-3 arasında skorlanmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Grupların medyan değerleri, grup ortalamaları ve standart sapmaları Tabloda verilmiştir (Tablo 8). Basınç alanı olan maksiller sol 1. molar dişin mezial yüzeyindeki PDL bütünlüğünde bozulma liflerin sıkışmasından dolayı net olarak değerlendirilememiştir.

Maksiller sol 1. moların mezial kökünün distal yüzeyindeki PDL devamlılığında bozulma, istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve gruplar arası istatistiksel farklılık bulunmamıştır (Tablo 8).

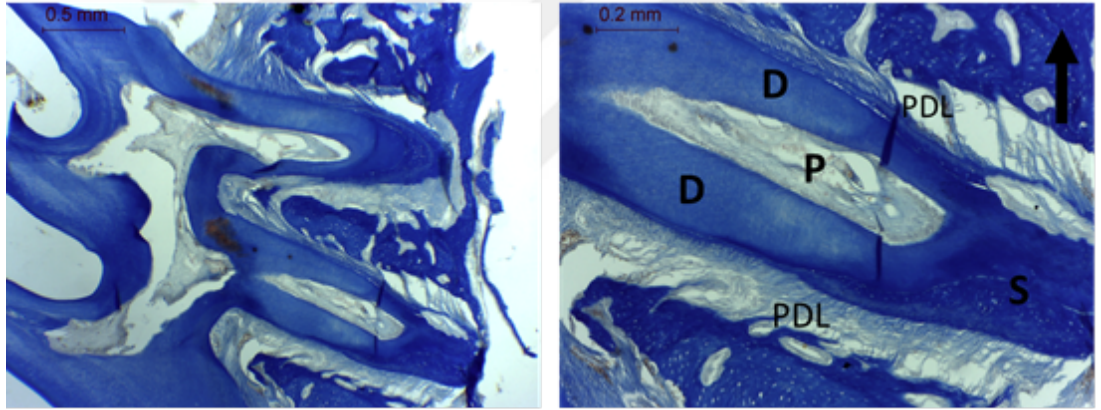
**Tablo 8.** Maksiller sol 1. molar dişin mezial kökünün distalindeki PDL devamlılığı derecelendirmeleri ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

PDL Devamlılığında Bozulma		
Gruplar	Medyan	( $\bar{X} \pm SS$ )
Grup I	1	1,133 ± 0,92
Grup II	1	1,333 ± 0,98
Grup III	1	0,778 ± 0,83
<b>P †</b>		0,390

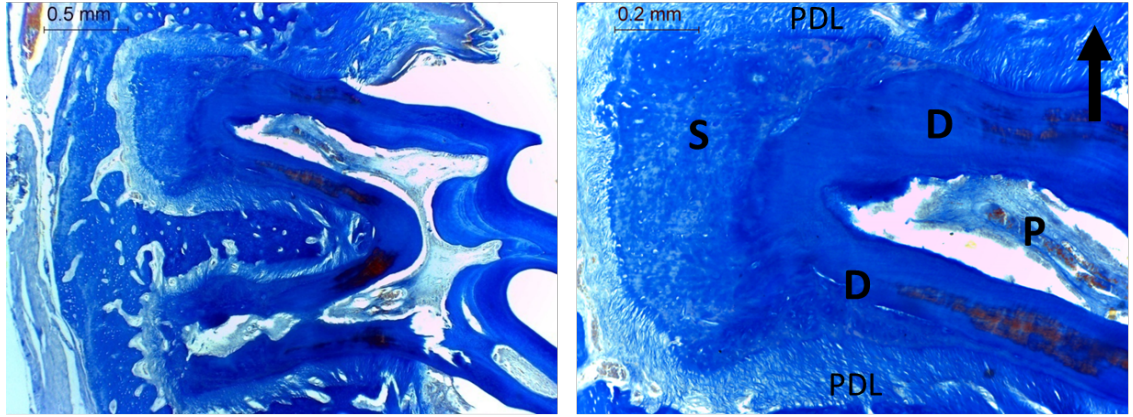
†: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Kruskal Wallis).



**Resim 14.** Grup I (LED) mikrograf: Periodontal ligament devamlılığında orta düzeyde bozulma görülmektedir, mezial ve distal aralık mesafeleri belirgin farklılık göstermektedir. Dişin hareket yönü (Siyah ok); (P: Pulpa, D: Dentin, S: Sement,PDL: Periodontal ligament) (Mallory-Azan,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ).



**Resim 15.** Grup II (Titreşim) mikrograf: Periodontal ligament devamlılığında belirgin bozulma görülmektedir, mezial ve distal aralık mesafelerinde belirgin fark görülmektedir. Dişin hareket yönü (Siyah ok); (P: Pulpa, D: Dentin, S: Sement,PDL: Periodontal ligament) (Mallory-Azan,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ).



**Resim 16.** Grup III (Kontrol) mikrograf: Periodontal ligament normal görülmektedir, mezial ve distal aralık mesafelerinde belirgin fark görülmemektedir. Dişin hareket yönü (Siyah ok); (P: Pulpa, D: Dentin, S: Sement, PDL: periodontal ligament, (Mallory-Azan,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ).

#### 4.4.3. Yeni Kemik Oluşumu İle İlgili Bulgular

Yeni kemik oluşumu; H-E boyanan preparatlarda maksiller sol 1. molar diş köküne komşu kemiğin distalinde non-parametrik olarak 0-3 arasında skorlanmış ve istatistiksel değerlendirmeleri yapılmıştır. Yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesinde en düşük skor 0'dır, 3 ise yeni kemik oluşumunun en yüksek olduğu değerdir. Ortodontik diş hareketinin gerçekleştiği maksiller sol 1. molar dişin distalindeki yeni kemik oluşumu tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermektedir. Grupların medyan değerleri, grup ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9.** Tüm gruplarda maksiller sol 1. molar dişin mezial kökünün distalindeki yeni kemik oluşumu değerleri ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

Yeni Kemik Oluşumu		
Gruplar	Medyan	( $\bar{X} \pm SS$ )
Grup I	3	2,600 $\pm$ 0,63 a
Grup II	1	1,333 $\pm$ 0,64 b
Grup III	1	0,778 $\pm$ 0,67 c
<b>p<sup>†</sup></b>		0,001

<sup>†</sup>: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Kruskal Wallis). a, b, c: Her bir özelliğe farklı harfi taşıyan ortalamalar gruplar arasında birbirinden farklıdır.

## 4.5. İmmunohistokimyasal Bulgular

### 4.5.1. Osteoklastlara Ait Bulgular

Anti-Cathepsin K primer antikoru ile yapılan immunohistokimyasal boyama sonucunda maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerinde yapılan osteoklast sayımının sonuçları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Maksiller sol 1. moların mezial kemik yüzeyindeki osteoklast sayısının gruplar arası karşılaştırıldığı ikili varyans analizi sonucunda; gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

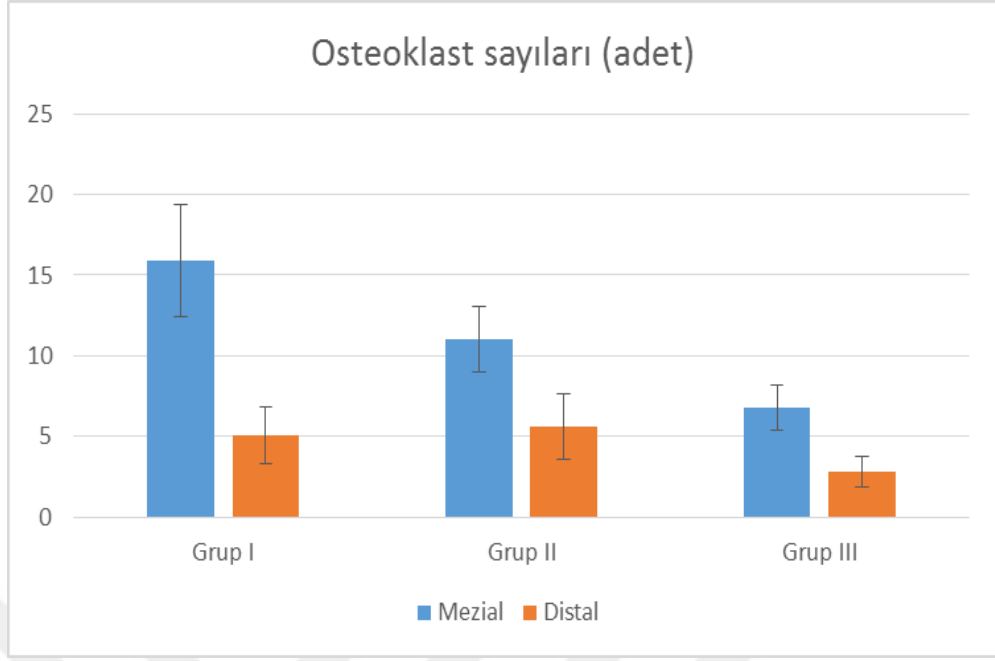
Maksiller sol 1. moların distal kemik yüzeyindeki osteoklast sayısının gruplar arası karşılaştırıldığı varyans analizi sonucunda; Grup I ile Grup III ( $p:0,003$ ) ve Grup II ile Grup III ( $p:0,001$ ) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, Grup I ile Grup II ( $p:0,405$ ) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Mezial ve distal yönde osteoklast sayıları grup içi karşılaştırıldığında tüm gruplarda istatistiksel olarak farklılık bulunmaktadır. PDL ve alveol kemiğin basınç altında olduğu mezial yüzeyde tüm gruplarda osteoklast sayısı distal yüzeyden fazladır.

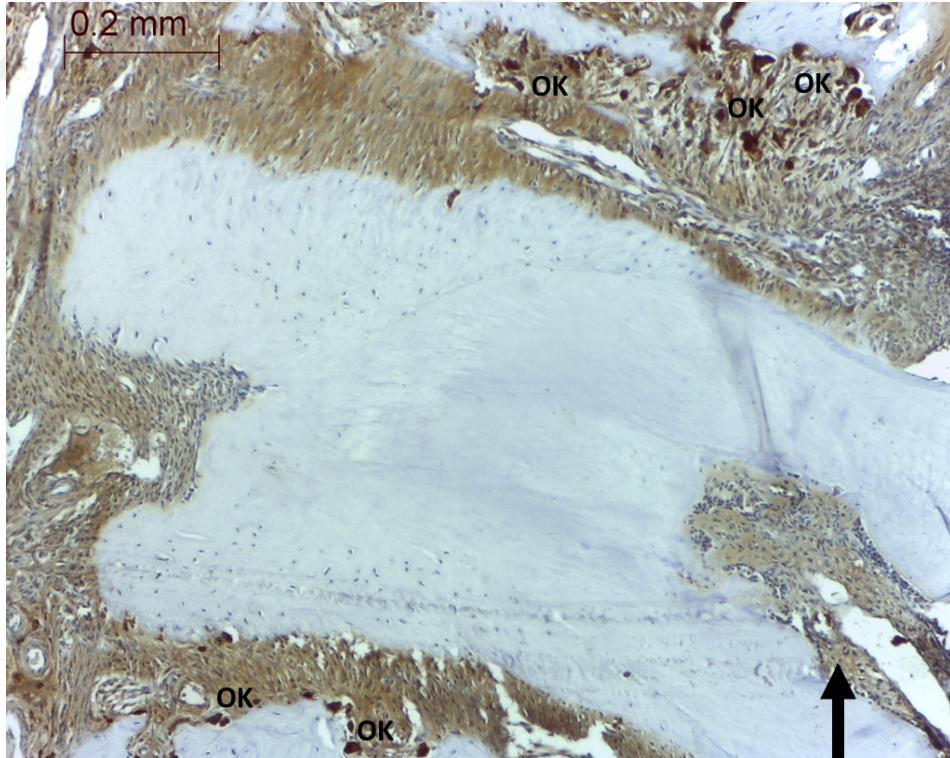
**Tablo 10.** Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerindeki osteoklast sayıları ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

Osteoklast sayıları (400x400 $\mu\text{m}$ 'lik alan)			
Gruplar	Mezial ( $\bar{X}\pm\text{SS}$ )	Distal ( $\bar{X}\pm\text{SS}$ )	P*
Grup I	15,87 $\pm$ 3,48 a	5,07 $\pm$ 1,75 a	0,001
Grup II	11,00 $\pm$ 2,04 b	5,60 $\pm$ 2,03 a	0,001
Grup III	6,78 $\pm$ 1,39 c	2,78 $\pm$ 0,97 b	0,001
P <sup>†</sup>	0,001	0,001	

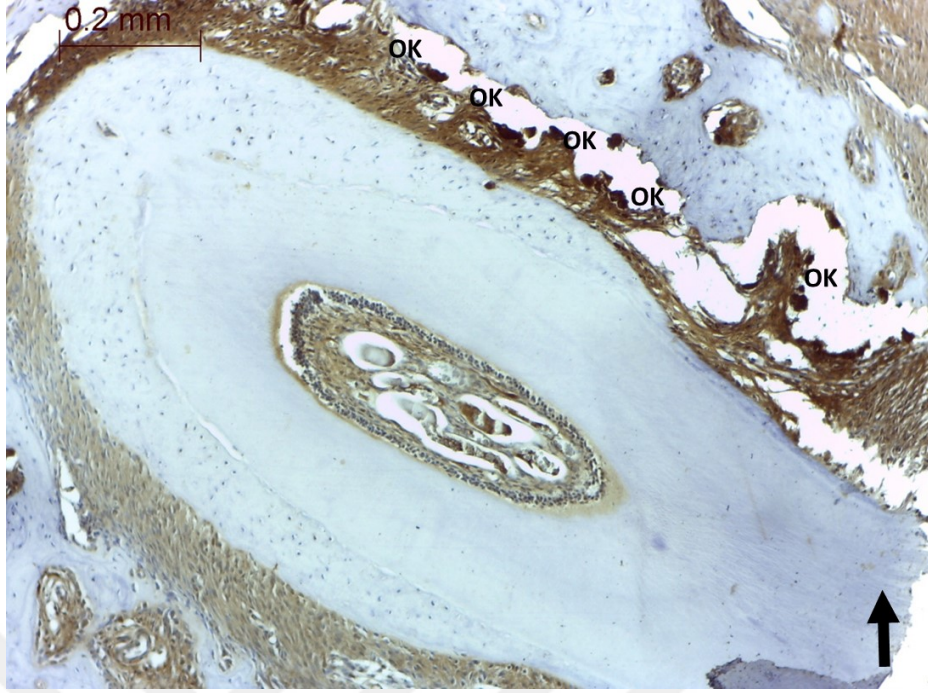
<sup>†</sup>: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Tek yönlü varyans analizi). a, b, c: Her bir özellikte farklı harfi taşıyan ortalamalar gruplar arasında birbirinden farklıdır. \*: Mezial ve distal yöndeki farklılığın önem düzeyi (Eş yapma t-testi).



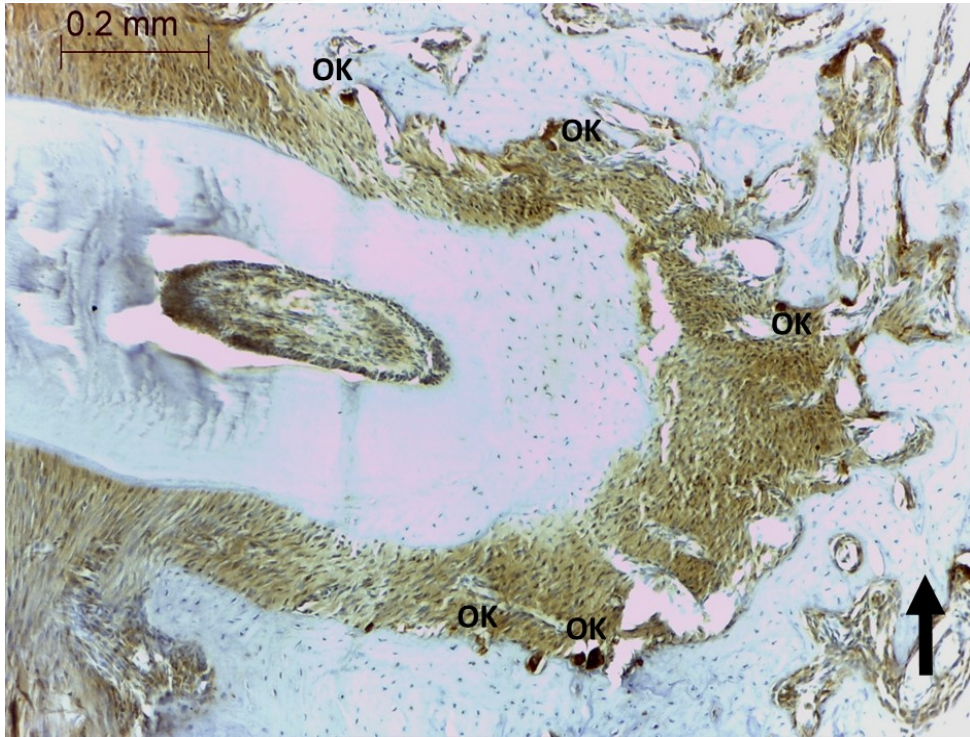
**Şekil 6.** Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerindeki osteoklast sayılarının grafiksel gösterimi.



**Resim 17.** Grup I (LED) mikrogramf: Mezial tarafta fazla olmak şartıyla sayıca artmış osteoklastlar gözlenmekte. (Dişin hareket yönü (Siyah ok), OK: Osteoklast) (Anti-Cathepsin K immünboya, ×200).



**Resim 18.** Grup II (Titreşim) mikrograf: Sayıca artmış osteoklastlar gözlenmekte. (Dişin hareket yönü (Siyah ok), OK: Osteoklast) (Anti-Cathepsin K immünboyama,  $\times 200$ ).



**Resim 19.** Grup III (Kontrol) mikrograf: Az sayıda osteoklast gözlenmekte. (Dişin hareket yönü (Siyah ok), OK: Osteoklast) (Anti-Cathepsin K immünboyama,  $\times 200$ ).



#### 4.5.2. Osteoblastlara Ait Bulgular

Anti-RUNX2 primer antikoru ile yapılan immunohistokimyasal boyama sonucunda maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerinde yapılan osteoblast sayısının sonuçları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Maksiller sol 1. moların mezial kemik yüzeyindeki osteoblast sayısının gruplar arası karşılaştırıldığı ikili varyans analizi sonucunda; Grup II ile Grup III (p:0,005) arasında istatistiksel fark gözlenirken Grup I ile Grup II (p:0,069) ve Grup I ile Grup III (p: 0,184) arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir.

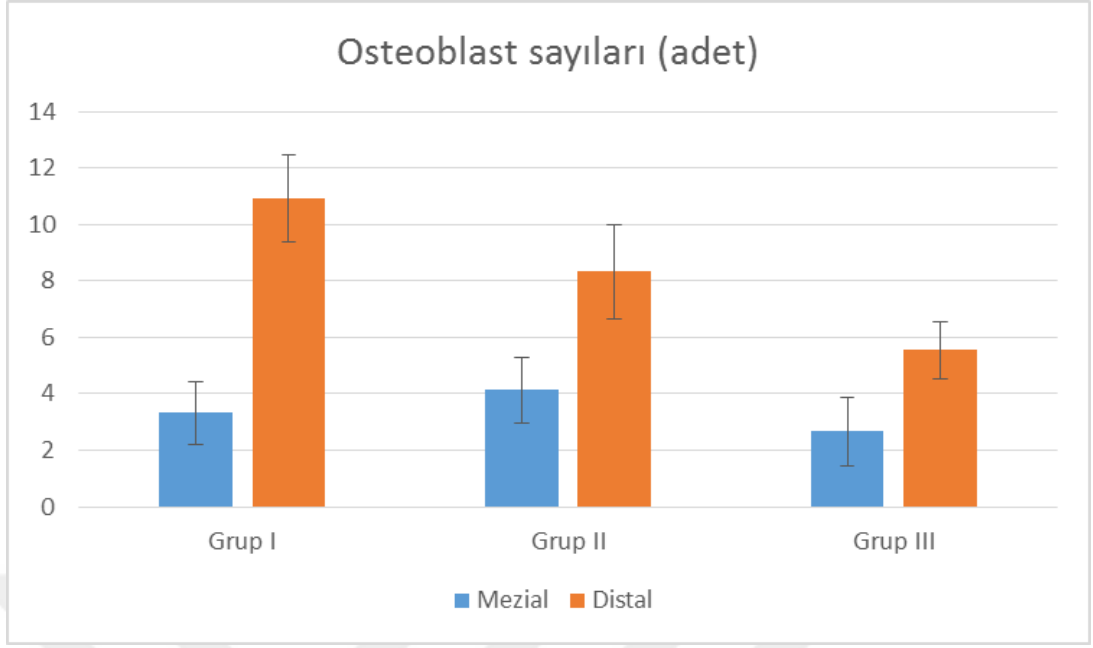
Maksiller sol 1. moların distal kemik yüzeyindeki osteoblast sayısının gruplar arası karşılaştırıldığı ikili varyans analizi sonucunda; tüm gruplar arasında istatistiksel farklılıklar görülmüştür (p<0,001). Osteoblast sayısı en fazla Grup I’de (10,93) görülürken bunu sırasıyla Grup II (8,33) ve Grup III (5,56) takip etmiştir.

Mezial ve distal yönde osteoblast sayıları grup içi karşılaştırıldığında tüm gruplarda istatistiksel olarak farklılık bulunmaktadır (p<0,01). PDL’in gerildiği distal yüzeyde tüm gruplarda osteoblast sayısı mezial yüzeyden fazladır.

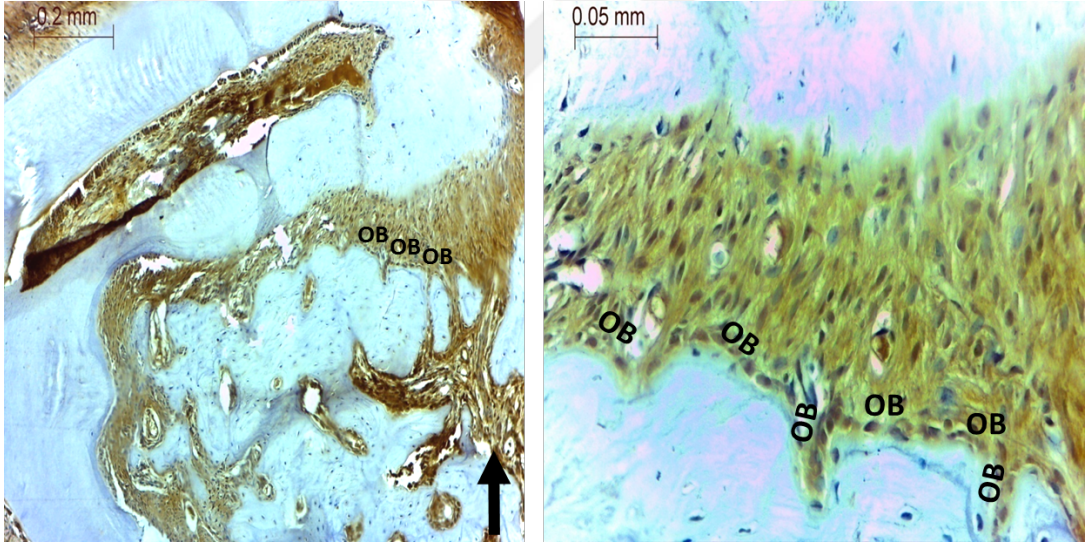
**Tablo 11.** Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerindeki osteoblast sayıları ve tanımlayıcı istatistik test sonuçları.

Osteoblast sayıları (400x400 µm’lik alan)			
Gruplar	Mezial ( $\bar{X}\pm SS$ )	Distal ( $\bar{X}\pm SS$ )	P*
Grup I	3,33±1,11 ab	10,93±1,53 a	0,001
Grup II	4,13±1,18 a	8,33±1,68 b	0,001
Grup III	2,67±1,22 b	5,56±1,01 c	0,001
P <sup>†</sup>	0,016	0,001	

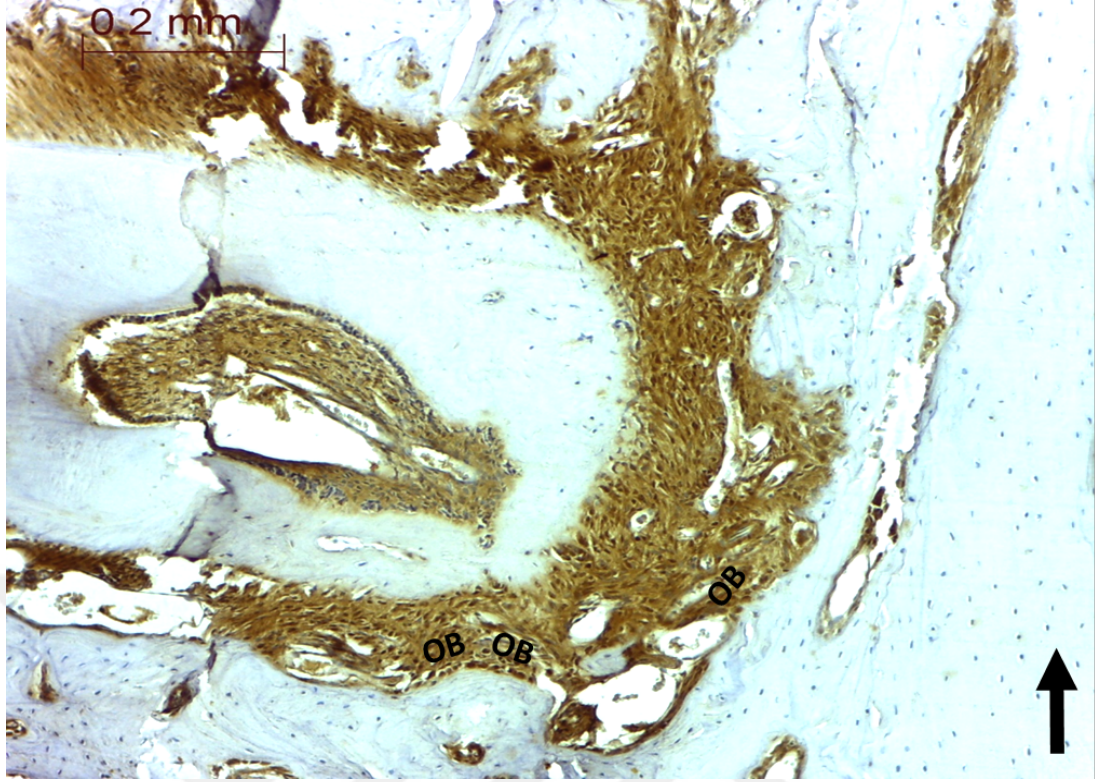
<sup>†</sup>: Gruplar arası farklılığın önem düzeyi (Tek yönlü varyans analizi). a, b, c: Her bir özelliğe aynı harfi taşıyan ortalamalar farklı değildir (P>0,05). \*: Mezial ve distal yöndeki farklılığın önem düzeyi (Eş yapma t-testi).



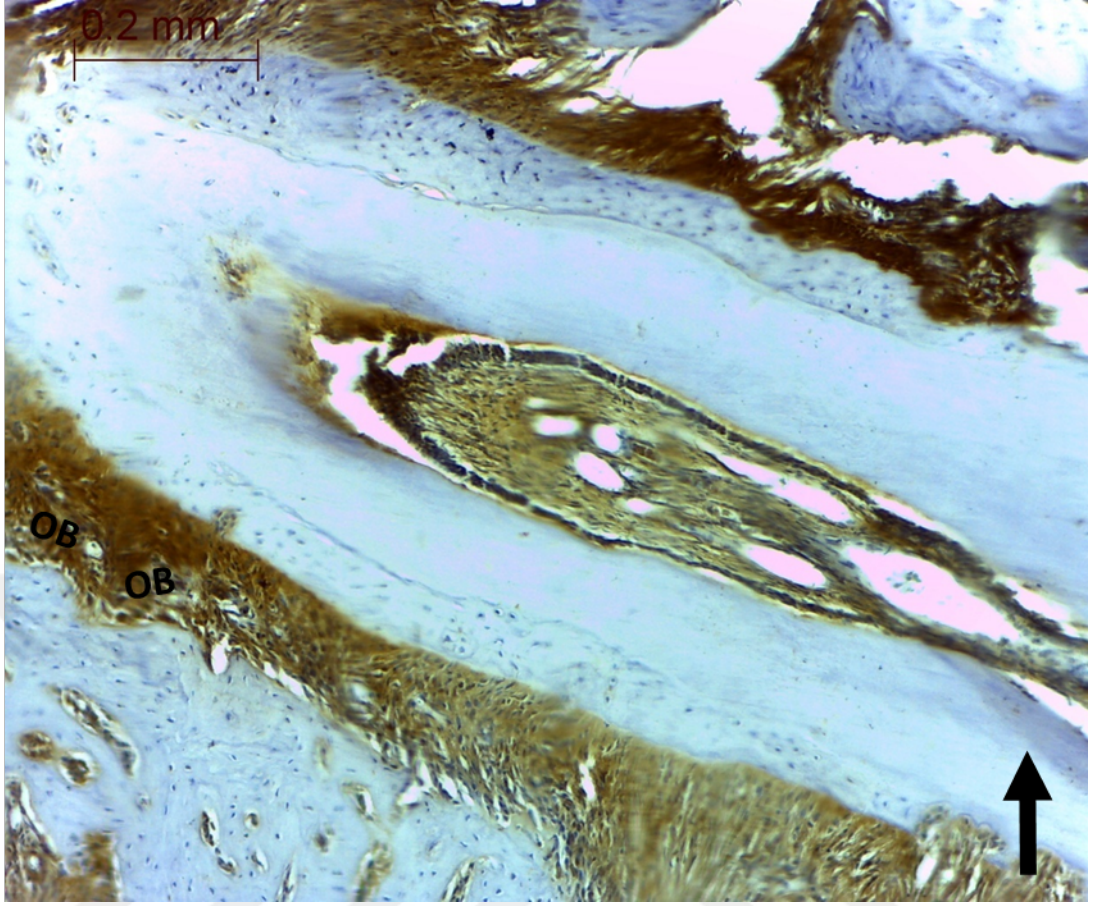
**Şekil 7.** Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kemik yüzeylerindeki osteoblast sayılarının grafiksel gösterimi.



**Resim 20.** Grup I (LED) mikrograf: Distal tarafta çok sayıda osteoblast gözlenmekte. (Dişin hareket yönü (Siyah ok), OB: Osteoblast) (Anti-RUNX2 immünboyama,  $\times 200$ ,  $\times 400$ ).



**Resim 21.** Grup II (Titreşim) mikrograf: Distal tarafta kontrol grubuna göre artmış osteoblastlar gözlenmekte. (Dişin hareket yönü (Siyah ok), OB: Osteoblast) (Anti-RUNX2 immünboyama,  $\times 200$ ).



**Resim 22.** Grup III (Kontrol) mikrograf: Çok az sayıda osteoblast gözlenmekte. (Dişin hareket yönü (Siyah ok), OB: Osteoblast) (Anti-RUNX2 immünboyama,  $\times 200$ ).

## 5. TARTIŞMA

Ortodontik diş hareketi sırasında PDL ve çevre kemik dokusunda kemik rezorbsiyonu ve apozisyonuyla karakterize bir remodeling oluşur. Kuvvetin uygulandığı taraftaki PDL’de sıkışma ve sonucunda kemikte rezorbsiyon diğer taraftaki PDL’de gerilme ve sonucunda apozisyon meydana gelir. Bu apozisyon ve rezorbsiyon (remodeling) olaylarından sorumlu başlıca hücreler PDL ve kemik dokusunda bulunan osteoblast ve osteoklastlardır. Ayrıca birçok kimyasal mediatör, sitokin ve enflamatuar mediatörün ortodontik diş hareketi üzerine önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ortodontik diş hareketi sırasındaki remodeling sürecine hücresele düzeyde müdahale edilerek ortodontik diş hareketinin hızlandırabildiği bilinmektedir (261). Ortodontik tedaviyi olabilecek en kısa sürede tamamlamak, PDL’ye zarar vermeden iyi organize olmuş bir periodonsiyum oluşturmak ve nüksü engellemek hem hasta hem hekim için çok önemlidir. Literatürde diş hareketini hızlandırma yöntemleri geleneksel ortodontik biyomekanik yöntemler (sürtünmesiz ortodontik sistemler), farmakolojik, cerrahi destekli ve cihaz destekli yöntemler olarak dörde ayrılır (4).

Geleneksel ortodontik biyomekanik yöntemlerle diş hareketinin hızlandırılmasının temeli braket tasarımı ve ark tellerindeki gelişmelerle ark teli ve braket arasındaki sürtünmenin azaltılmasına dayanmaktadır. Materyallerin yapısı ve tasarımındaki bu değişikliklerin diş hareketi üzerine anlamlı etkisi olduğunu gösteren literatürde az sayıda çalışma bulunmasına rağmen diş hareketi hızı üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (146, 147, 262-264). Araştırmacılar braket tasarımı ve ark tellerinin biyomekanik özellikleri üzerinde sürekli modifikasyonlar yapsa da bu tür sistemler biyomekanik limitasyonlara sahip olup; diş hareketinin hızlandırılması için farklı ve yeni metotların geliştirilmesi gerekmektedir (4).

Diş hareketini hızlandırmada etkili olan cerrahi yöntemlerin invaziv olmaları nedeniyle kabul edilebilirlikleri düşüktür (4, 265). Ayrıca; ek maliyet, ağrı, şişlik, kemik kaybı, diş eti çekilmesi, enfeksiyon gibi riskleri de bulunmaktadır (6-8, 156). Cerrahi teknikler kadar invaziv olmasalar da farmakolojik yöntemlerin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar lokal ağrı, aşırı kök rezorbsiyonu gibi lokal ve sistemik yan etkilerdir (5, 9, 10). Cerrahi ve farmakolojik yöntemlerin bu

dezavantajlarından dolayı günümüzde cihaz aracılı ortodontik diş hareketi hızlandırma yöntemleri giderek popüler hale gelmektedir.

Cihaz aracılı ortodontik diş hareketi hızlandırma yöntemleri; periodontal dokulara direkt elektrik akımı, elektromanyetik alan, titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamaları alt başlıkları altında incelenebilir. Kemik remodelingini hızlandırdığı düşünülen bu yöntemlerin ortodontik diş hareketi üzerine etkileri araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Elektrik akımı uygulamasının doku yaralanması, iyonik reaksiyonlar ve kemik dokunun bağ doku ile yer değiştirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (11). Elektromanyetik alanın sistemik olarak serum kalsiyumunda düşüşe, kan biyokimyasında minör değişikliklere neden olduğu ve santral sinir sistemi üzerine negatif etkileri olabileceği bildirilmiştir (12).

Kemik metabolizması üzerindeki pozitif etkilerinden dolayı fotobiyomodülasyon ve titreşim uygulamaları araştırmacıların ilgisini çekmektedir (2, 3, 13-18, 28, 29, 33-57, 209). Literatürde titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketine etkisini inceleyen pek çok çalışma bulunmasına rağmen bu iki yöntemin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürdeki bu eksiklik göz önünde bulundurularak, çalışmamızda fotobiyomodülasyon ve titreşim uygulamalarının etkilerinin deneysel olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması planlanmıştır.

Ortodontik diş hareketini hızlandırmak için kullanılan titreşim uygulamaları mekanik ve ultrasonik olarak iki şekilde yapılmaktadır. Ultrasonik titreşimin oluşturduğu ısıya bağlı PDL ve pulpada hasar oluşturabileceği rapor edilmiştir (13, 14). Oluşabilecek termal doku hasarının önüne geçilebilmesi için çalışmamızda ratların dişlerine ultrasonik titreşim yerine mekanik titreşim uygulanması planlanmıştır.

Diğer bir diş hareketi ve doku stimülanı olan fotobiyomodülasyon uygulamaları lazer veya LED'ler ile yapılabilmektedir. Lazerlerin büyük cihazlar olması, maliyetlerinin ve enerji tüketimlerin yüksek oluşu, ısı oluşturması, dokularda ve gözde hasara neden olması, çok dar bir alana uygulanabilmesi ve sadece eğitimli hekimler tarafından uygulanabilmesi mevcut dezavantajlarıdır (24, 25). Lazerlerin tüm bu dezavantajlarından dolayı çalışmamızda ışığı tüm dokuya homojen ve pratik bir

şekilde dağıtan ve lazerdeki risklere sahip olmayan LED'lerin kullanımına karar verilmiştir (26).

Ortodontik diş hareketini hızlandırma alanında son yıllarda oldukça popüler olan titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamaları araştırmacıların yanında ticari şirketlerin de ilgisini çekmektedir. Ortodontik diş hareketini hızlandırmak ve tedavi süresini kısaltmak amacıyla ticari şirketler tedavi seansları dışında hastaların evde güvenle kullanabileceği LED ışığı ve titreşim uygulayan cihazlar üretmiş ve satışa sunmuşlardır. Dişlere 30 Hz frekansında 20 g kuvvetinde mekanik titreşim uygulayan FDA onaylı AcceleDent (OrthoAccel technologies Inc, USA) cihazı 2007 yılında tanıtılmıştır. Benzer şekilde dişlere 111 Hz 0,6 g kuvvetinde titreşim uygulayan Tooth Masseur adında bir cihaz da üretilmiştir. Kemik metabolizması üzerine olumlu etkileri bilinen implant stabilitesinin artırılması ve kemik iyileşmesinin hızlandırılması amacıyla kullanılan 620 nm dalga boyunda LED ışığı uygulayan OsseoPulse (OsseoPulse, Biolux Research Ltd, Vancouver, Canada) cihazı diş hekimliği alanında yıllardır kullanılmaktadır (266, 267). Ortodontik diş hareketini hızlandırmak amacıyla 850 nm dalga boyunda LED ışığı üreten OrthoPulse (Orthopulse LED, Biolux Research, Vancouver, Canada) cihazı ise 2014 yılında tanıtılmıştır. Literatürde ortodontik diş hareketininin incelendiği AcceleDent ve Orthopulse cihazıyla yapılmış klinik çalışmalar, Osseopulse cihazıyla yapılmış hayvan çalışmaları bulunmaktadır (3, 4, 18, 28, 29, 31, 35, 268). Çalışmamızda mekanik titreşim uygulamaları için ortodonti pratiğinde 2007 yılından beri kullanılan AcceleDent cihazı ve fotobiyomodülasyon uygulamaları için Osseo Pulse cihazı kullanılmıştır. Çalışmamızda daha yüksek dalga boyunda LED ışığı üreten Ortho Pulse cihazının kullanılmamasının nedeni bu cihazın çalışma için gerekli materyallerin temininden sonra tanıtılmış olmasıdır.

Küçük bir alanda gerçekleşen diş hareketinin tam olarak incelenebilmesi için histolojik, histomorfometik, immunohistokimyasal, biyokimyasal, radyolojik değerlendirmelere ve mesafe ölçümlerin bir arada değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Mesafe ölçümleri, biyokimyasal değerlendirmelerin bazıları ve radyolojik değerlendirmeler insanlarda uygulanabilmelerine rağmen doku örnekleri üzerinde değerlendirilen histolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal incelemelerin yapılması mümkün değildir. Bu incelemelerin yapılamaması klinik diş

hareketi çalışmalarının önemli bir dezavantajıdır. Ayrıca hayvan deneylerinde grup içi ve gruplar arası genetik ve çevresel faktörler elimine edilebilmekte ve deney gruplarının standardizasyonu sağlanabilmektedir (269). Böylece araştırmacılar diş hareketinde çalışılan etkenin gerçek etkisini değerlendirme fırsatına sahip olmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, titreşim ve LED ışığı uygulamalarının PDL ve kemik remodelingi sonucu gerçekleşen ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin hücresel düzeyde incelenebilmesi ve karşılaştırılabilmesi için hayvan deneyi tercih edilmiştir.

Deneysel diş hareketi sırasında dişin hareket miktarını ve çevre dokulardaki yanıtları incelemek için birçok çalışma modeli geliştirilmiştir. Bu alandaki öncü çalışmalar maymun, köpek ve kedi modelleri üzerinde yapılan histolojik çalışmalardır (88, 99). Ancak bu hayvanların kullanımlarında filogenetik sınıflandırmada insanlara yakınlıkları nedeniyle etik olarak kısıtlamalar bulunmaktadır. Waldo ve ark. tarafından 1954 yılında tanıtilen rat modeliyle ortodontik diş hareketini inceleyen hayvan çalışmalarında hızlı bir artış olmuştur (270). Ortodontik diş hareketinin incelendiği hayvan deneylerinde kullanılan hayvanlar çalışma sayılarına göre sırasıyla rat, köpek, maymun, kedi, fare, tavşan ve hamsterdir (Guinea pig) (271). Ortodontik diş hareketi çalışmalarında kullanılan hayvanların yarısından fazlası ratlardır. Ratların, her ağız çeyreğinde 1 kesici ve 3 molar diş bulunur. Köpek ve premolar dişlerin olmadığı bu diş dizilimi keser ve molar dişler arasına apareylerin kolaylıkla yerleştirilmesine olanak sağlar (271).

Ratların ortodontik diş hareketi çalışmalarında en fazla tercih edilen hayvan olmasının nedenleri ucuz olmaları ve kolay üretilebilmeleri, deneylerde yüksek sayıda kullanılabilmesi, uzun süre bakımlarının yapılabilmesi, histolojik hazırlıklarının kolay olması, apareylerin yerleştirilmesi için yeterli büyüklükte olmalarıdır. Ayrıca hücresel ve moleküler biyolojik teknikler için geliştirilmiş birçok antikor sadece ratlar ve farelere için geliştirilmiştir (271). Ratların dezavantajları ise insanlara göre alveoler kemiklerinin daha sert, kemik içerisindeki osteon sayısının ve osteoid dokularının daha az olmasıdır (272). Periodontal fiberlerin sıralanması ve çevre destek dokular farklılık gösterir. Bununla birlikte ratlar mekanik uyarılara bağlı iskeletsel değişikliklerin değerlendirilmesi için uygun deney hayvanlarıdır (273). Ortodontik kuvvet uygulandığında ratlarda daha hızlı doku değişimi meydana gelir, ancak diş hareketindeki temel mekanizmalar insanlarla aynıdır (271). Bu nedenlerden dolayı



çalışmamızda deney hayvanı olarak ratların kullanılmasına karar verilmiştir. Tür olarak titreşim ve fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin başarılı bir şekilde incelendiği ve literatürde farklı konularda birçok ortodontik diş hareketi çalışması yapılan “Wistar Albino” ratlar seçilmiştir.

Günümüzde hayvan deneyleriyle ilgili yasaların ve yönetmeliklerin özünü oluşturan 3R kuralı İngilizce Replacement (Materyali değiştirme), Refinement (Uygun koşulları sağlama) ve Reduction (Azaltma) kelimelerinin kısaltmasından oluşmaktadır (274). Russel ve Burch'ün 1959 yılında ortaya koyduğu bu öneriler doğrultusunda çalışmamız planlanırken; deneyin yapılabileceği en uygun ve genetik olarak en alt seviyeli hayvan olan ratlar tercih edilmiş, ratların doğumlarından ölümlerine kadar en uygun koşullarda barındırılması ve deney süresince mümkün olduğunca az acı duymaları planlanmıştır. Reduction kuralına doğrultusunda çalışmada kullanılacak rat sayısı mümkün olduğunca az tutulmuştur. Etik nedenler dolayısıyla hayvan sayısının azaltılması için aynı ağız içerisinde bir tarafın kontrol diğer tarafın deney grubu olduğu split-mouth çalışmalar yapılmıştır (28). Ekizer ve ark. çalışmamıza benzer şekilde LED ışığı uyguladığı çalışmasında; uygulanan ışığın deney tarafının yanında kontrol tarafını da etkileyeceğinden dolayı bu split-mouth çalışma modelinin çalışması için uygun olmadığını bildirmiştir (28). Ayrıca tüm vücut titreşim uygulamasının anabolik etkilerinden dolayı kemik haciminde değişiklikler yarattığı bilinmektedir (229). Bu nedenle çalışmamızda LED ve titreşim uygulamalarının etkilerinin karşılaştırılması için ayrı bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

Deney süresince ratlarda oluşabilecek yetersiz beslenme, enfeksiyon ve anesteziye bağlı ölümlerin istatistiksel sonuçları engellemesi amacıyla rat sayısı etik şartlar doğrultusunda mümkün olduğunca yüksek tutulmaya çalışılmıştır. Sadece ortodontik diş hareketinin gerçekleştirileceği kontrol grubu 10 rat, diş hareketi ile birlikte günlük 20 dakika mekanik titreşim ve LED uygulamalarının gerçekleştirileceği deney grupları ise 15 rat olarak belirlenmiştir. Deney gruplarındaki ratların fazla tutulmasının nedeni uygulanacak titreşim ve LED ışığı uygulamalarının etkilerinin tam olarak tahmin edilememesidir.

Erkek ve dişi seks hormonlarının kemik metabolizması ve ortodontik diş hareketi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir (275, 276). Bu bilgiler

doğrultusunda cinsiyetler arası farklılıkları elimine edebilmek için çalışmamızda erkek ratlar tercih edilmiştir.

Ratlarda alveoler kemik remodellingi insanlara göre oldukça hızlı gerçekleşmektedir. Yetişkin insanlarda 60-120 gün arasında gerçekleşen trabeküler kemik remodellingi ratlarda 6 günde tamamlanmaktadır (277). PDL'nin viskoelastik özelliklerine bağlı olarak gerçekleşen erken diş hareketi dönemi (1-4 gün) hiyalinizasyon ve indirekt kemik rezorbsiyonuna bağlı olarak gelişen gecikme dönemi (4-7 gün) ve kemik remodellingi ve gerçek diş hareketinin gerçekleştiği doğrusal (lineer) diş hareketi döneminin (10-14 gün) 14 günlük bir süreçte gerçekleştiği bu nedenle hayvanlarda yapılan ortodontik diş hareketi çalışmalarının en az 14 gün olması gerektiği bildirilmiştir (271). Ayrıca uzun süreli çalışmalarda maksiller kesici dişlerin sürekli uzamasına bağlı olarak aparey stabilitesinde problemler ortaya çıkabilir ve kuvvet vektörünün yönü değişebilir. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda deney süresi 18 gün olarak planlanmıştır.

Çalışmamızda apareylerin yerleştirilmesi, LED ışığı ve titreşim uygulamalarının gerçekleştirilebilmesi için ratlara genel anestezi uygulanması gerekmektedir. Deney gruplarındaki ratların her gün anestezi almasını gerektiren bu durum ratlarda anesteziye bağlı ölüm riskini artırmaktadır. Ketamin-ksilazin kombinasyonu ratlarda yaygın olarak kullanılan bir ilaç kombinasyonudur (278). Ketamin kardiyo-pulmoner fonksiyonları sitimüle ederken; potent bir hipnotik ilaç olan ksilazin kardiyak aritmilere neden olabilmektedir (278). Geniş bir terapötik indekse sahip ketaminin ksilazin ile birlikte kullanımı sinerjistik etki göstererek anestezi etkisini artırmaktadır. Deney sürecindeki anesteziye bağlı rat kaybını minimuma indirmek için pilot çalışmada ratlarda yeterli çalışma süresini sağlayan ve rat kaybına neden olmayan 50/10 mg/kg dozunda ketamin/ksilazin kombinasyonu kullanılması planlanmıştır. Pilot çalışma sürecinde deney gruplarında her hangi bir hayvan kaybı gerçekleşmemiştir ancak deneyin 14. gününde kontrol grubundan 1 rat anestezi uygulamasının ardından ölmüştür.

Deney gruplarına her gün anestezi uygulanması ratlar üzerinde ciddi bir psikolojik stres oluşturmakta ve vücutta anestezik madde birikimine neden olmaktadır. Mirzakouchaki ve ark. psikolojik stresin ortodontik diş hareketi miktarı ve osteoklast

sayısını azalttığını bildirmiştir (279). Sistemik stresin etkilerinin incelendiği diğer bir çalışmada ratlar uzun dönem stres, kısa dönem stres, kontrol grubu ve ortodontik diş hareketi gerçekleştirilmeyen sadece kilo ve hormonal ölçümlerin yapıldığı 4 gruba ayrılmıştır. 8 haftalık deney sonucunda stres altındaki gruplarda kortikosteron seviyelerinin arttığı, uzun dönem stres grubunda ortodontik diş hareketi miktarının arttığı ve mezial kök çevresindeki osteoklast sayısının anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (280). Deney gruplarına her gün anestezi uygulanması ortodontik diş hareketi miktarını değiştirebileceğinden grupların standardizasyonu için kontrol grubuna da her gün genel anestezi uygulanmıştır. Deneyin 14. gününde kontrol grubundan 1 rat anestezi uygulandıktan sonra ölmüştür. Bunun nedeninin her gün uygulanan genel anestezi olduğunu düşünmekteyiz.

Ratlarda diş hareketi oluşturmak için araştırmacılar çeşitli apacey tasarımları kullanmışlardır. Bunlar; elastik rondeller, çelik telden bükülerek hazırlanan apaceyler ve kapalı yaylar kullanılarak oluşturulan apaceylerdir (52, 53).

Hayvan deneylerinde ortodontik diş hareketi çalışmalarının popüler hale gelmesi Waldo ve ark. tarafından 1954 yılında elastik rondellerin ortodontik diş hareketi oluşturmak amacıyla kullanılmasıyla gerçekleşmiştir (270). Yöntemde birinci ve ikinci molar dişler arasına elastik bir lastik yerleştirilerek birinci molar dişin meziale hareketi sağlanmaktadır. Yöntemin avantajı kolay uygulanabilir olması ve keser dişlerden kaynaklı modelde herhangi bir ankraj kaybının ve retansiyon probleminin olmamasıdır. Dezavantajları ise, poliüretan malzemeden yapılmış elastığın zamanla tükrük pH'ı, ağız sıcaklığı ve su emilimine bağlı olarak kısa sürede kuvvetini kaybetmesi ve elastığın yerinden kolayca çıkabilmesidir (281).

Hayvanlar da ortodontik diş hareketi oluşturmak için kullanılan diğer bir yöntem ise çelik telden bükülerek hazırlanan apaceylerdir. Bu diş hareketi modelinde çelik telden bükülmüş bir tel karşı arktaki molar dişler veya keser dişler arasına aktif bir şekilde yerleştirilir. Apaceyin retansiyonu kısa süreli çalışmalarda molar dişler arasına telin uyguladığı basınçla sağlanabilmektedir. Ancak uzun süreli çalışmalarda apaceyin dişlerle temas eden kısımları bir yapıştırıcı ile sabitlenmelidir. Yöntemin avantajları; destek aldığı dişlere bilateral olarak eşit kuvvet uygulaması ve hayvanların beslenmesi sırasında çıkma ihtimalinin kapalı yaylarla diş hareketi sağlanan modellere

göre daha az olmasıdır. Dezavantajları ise; genç ratlarda premaksiller suturda açılmaya neden olabilmesi ve keser dişlere uygulandığında bu dişler çevresindeki dokuların dişlerin sürekli uzaması ve sürekli aktif remodeling nedeniyle ideal değerlendirmeye izin vermemesidir (282). Ayrıca ortodontik diş hareketi çalışmalarında kesikli ve değişen miktarlarda kuvvet uygulanmasının diş hareketi mekanizmasının ve hareket-kuvvet ilişkisinin değerlendirilmesini engelleyeceği bildirilmiştir (283).

Ratlarda ortodontik diş hareketi oluşturmak için en sık kullanılan yöntemde kapalı yaylar kullanılarak ortodontik diş hareketi sağlanmaktadır. Apareyin avantajları; dişlere devamlı ve sabit bir kuvvet uygulaması, kuvvet yönünün sabit kalması, keser dişlerin uzama miktarını azaltması, aparey stabilitesinin uzun dönem çalışmalar için yeterli olması ve molar diş ve çevresinde meydana gelen değişikliklerin daha doğru değerlendirilebilmesidir (282). Dezavantajları ise; aparey stabilitesini artırmak için keser dişlere retansiyon oluklarının açılması sırasında periodontal dokulara zarar verilebilmesi, uygulama alanının küçük ve zor ulaşılabilir olmasına bağlı olarak yerleştirme sırasında hayvana zarar verilebilmesi, kullanılan kapalı yayların ve ligatür tellerinin palatal mukoza ve dilde travmatik yaralanmalara neden olabilmesidir (271, 282). Çalışmamızda avantajlarından dolayı kapalı sarmal yay yardımıyla molar dişlerin mezial keser dişlerin distal yönde hareketini sağlayan bu yöntem kullanılmıştır.

Keser dişlerin mezial, distal ve bukkal yüzeylerinde retansiyon olukları açılarak aparey retansiyonu artırılmıştır. Retansiyon olukları açılması sırasında mümkün olduğunca az doku kaldırılmaya çalışılmıştır. Apareyin yerleştirilmesi sırasında 1 ratın dişi kırılmıştır. Bu rat çalışmadan çıkarılarak yerine 10 haftalık yeni bir rat çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sırasında Grup I'de 3 (1, 2, 5. gün), Grup II'de 4 (2,4,5,6. gün) ve Grup III'de 2 (1 ve 6. gün) aparey retansiyonunda problem yaşanmış ve başarısız olan bu apareyler aynı gün yeniden yerleştirilmiştir. Aparey retansiyonundaki başarısızlıkların tümü ilk hafta içerisinde gerçekleşmiştir. Grup III'te 6. gün çıkan aparey dışındaki tüm aparey başarısızlıkları keser bölgesinde gerçekleşmiştir. Keser bölgedeki 8 aparey başarısızlığının 5'i ligatür telinin ve yapıştırıcının diş yüzeyinden ayrılması sonucu, 2'si keser dişin lingualindeki ligatür telinin kopması, 1'i ise keser diş tarafındaki kapalı sarmal yayın eyelet (kopça) bölgesinden kendi içerisinde kopması sonucu gerçekleşmiştir. Aparey

başarısızlıklarının keser bölgede yoğunlaşmasının nedeni; ratların kemirmelerine bağlı olarak bu bölgede aşırı çığneme kuvvetleri oluşması olabilir. Çalışmamızda en sık görülen aparey başarısızlığı ise keser dişe bağlanan ligatür telinin retansiyon oluklarından kompozit yapıştırıcıyla birlikte ayrılmasıdır. Bunun nedeni; retansiyon oluklarının yeterli derinlikte olmaması veya kompozit yapıştırıcının diş yüzeyine uygulama aşamasındaki bağlanma problemleri olabilir. Retansiyon problemlerinin tekrarlanmaması için apareyler tekrar yapıştırılmadan önce retansiyon olukları biraz daha derinleştirilmiştir. Apareyin eyelet bölgesinden kendi içerisinde kopmasının ve apareyi diş bağlayan ligatür telinin kopmasının nedeni aşırı çığneme kuvvetlerinin yanında keser dişlerin uzaması olabilir.

Maksillada diş hareketinin mandibulaya göre daha hızlı meydana geldiği ve maksiller alveoler kemiğin hücre dışı uyaranlara daha hızlı cevap verdiği bildirilmiştir (187). Bu nedenle çalışmamızda ortodontik kuvvetin maksillada uygulanmasına karar verilmiştir.

Uygulanan kuvvet miktarı ve diş hareketi arasındaki ilişki hala literatürde çok tartışılan ve görüş birliğinin olmadığı bir konudur. Literatürde diş hareketi için 10 ile 196 g gibi geniş bir aralıkta kuvvet uygulanan çalışmalar mevcuttur (284). Ren ve ark. insan dışından yaklaşık 50 kat daha küçük olan rat dişlerine 20 g ve daha az miktarda kuvvet uygulanması gerektiğini belirtmiştir (271). Yapılan çalışmalardaki genel kanı kuvvet miktarının artmasıyla ortodontik diş hareketi miktarının artmayacağı, aksine azalacağı yönündedir (285-287). Yapılan güncel çalışmalarda genellikle 20- 60 g arasında kuvvet uygulanmıştır (14, 31, 33, 287). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda sol maksiller molar dişleri meziale hareket ettirmek için 50 g kuvvet uygulanmıştır.

Çalışmamızda tüm gruptaki ratlarda aparey yerleştirildikten sonra yem ve su tüketiminde azalma gözlenmiştir. Ratların apareylere alışmasıyla yem ve su tüketimleri normale dönmüştür. Deney başı ve deney sonu ağırlık ortalamaları arasında gruplar arasında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen; Grup I (LED) ve Grup II (Titreşim) ağırlık ortalamalarında deney sonunda azalma gözlenmiştir bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır. En fazla ağırlık kaybı %3,49 ile Grup II'de gözlenirken; Grup I'in ağırlık kaybı %2,7dir. Grup III'de (Kontrol) ise %0,95 oranında

ağırlık artışı gözlenmiştir. Ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir. Nishimura ve ark. titreşim uygulamasının ratlarda mental ve fizyolojik stres oluşturabileceğini bildirmiştir (14). Literatürde stresin kilo kaybına neden olduğu bildirilmiştir (279). Çalışmamızda titreşim uygulanan ve LED ışığı uygulanan gruplarda çalışma başına göre gerçekleşen kilo kaybının cihazların ve genel anestezinin ratlarda yarattığı stres nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Ratlarda diş hareketi çalışmaları yapılırken fizyolojik olarak molarların distale kaymaları, burunun fizyolojik büyümesine bağlı olarak keserlerin ileriye gitmesi, keser dişlerin sürekli erüpsiyonu ve uygulanan kuvvetlerin etkisiyle keser dişlerin distale devrilmeleri verilerin yanlış yorumlanmasına neden olabilmektedir (271, 288). Çalışmamızda deney başlangıcı (T1) ve deney sonu (T2) keser-1. molar arası mesafeler aparey uygulanan sol tarafta ve aparey uygulanmayan sağ tarafta ayrı ayrı ölçülmüş ve mesafeler arası farkın gerçek (net) ortodontik diş hareketi miktarını verdiği kabul edilmiştir.

Çalışma sonunda tüm gruplarda sağ ve sol hareket yönlerinde keser- 1. molar diş arası mesafede istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda ortodontik diş hareketinin gerçekleştiğini gösteren bu durum sol hareket yönünde ortodontik diş hareketi gerçekleştirmek için yerleştirilen kapalı sarmal yayın etkisiyle molar dişin meziale ve keser dişin linguale devrilmesinden kaynaklanırken; kapalı sarmal yayın yerleştirilmediği sağ tarafta keser dişin linguale devrilmesinden kaynaklanmaktadır. Sağ keser dişin linguale devrilmesi; ankrajı arttırmak ve ligatür telininin stabilizasyonunu sağlamak için keser dişlerin kompozit ile splintlenmesi ve sol tarafa yerleştirilen kapalı sarmal yayın blok halindeki her iki keser dişe de kuvvet uygulaması ile açıklanabilir. Keser dişin devrilmesinin diş hareketi üzerindeki etkisini elemine etmek ve ortodontik diş hareketini daha iyi değerlendirebilmek için kapalı sarmal yay kemik içerisine yerleştirilecek mini-implantlar ile molar diş arasına yerleştirilebilir.

Ortodontik diş hareketinin gerçekleştirildiği sol tarafta çalışma başı (T1) ve sonu (T2) keser molar arası mesafelerin farkları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamakla birlikte, en fazla azalma 1,40 mm ile Grup I'de (LED) gözlenmiştir. Bunu sırasıyla Grup II ( Titreşim, 1,29 mm) ve Grup

III (Kontrol, 1,26 mm) takip etmiştir. Ancak bu miktarlar gerçek molar diş hareketini yansıtmamaktadır.

Kapalı sarmal yayın yerleştirilmediği sağ tarafta çalışma başı (T1) ve sonu (T2) keser-1. molar arası mesafelerin farkları incelendiğinde sol tarafta olduğu gibi gruplar arasında istatistiksel fark çıkmamıştır. Ancak azalma miktarlarında sol tarafın tersi şekilde bir sıralama gözlenmiştir. Sağ keser-1. molar dişler arasındaki azalma sırasıyla Grup III (Kontrol, 0,74 mm), Grup II (Titreşim, 0,57) ve Grup I'de (LED, 0,51 mm) gözlenmiştir. Burnun büyümesi ve moların fizyolojik olarak distale kayması keser-molar arası mesafeyi arttırıcı etki göstermesine rağmen; sağ taraftaki keser-1. molar dişler arasında mesafede azalma gözlenmiştir. Bu durumun asıl nedeni; kapalı sarmal yayın sağ keser dişe indirekt olarak kuvvet uygulaması sonucu sağ keser dişin palatine devrilmesidir.

Net diş hareketi miktarı; deney başı ve sonu arasındaki sol keser-1. molar arası mesafe değişiminden sağ keser-1. molar arası mesafe değişiminin çıkarılmasıyla hesaplanmaktadır. En fazla diş hareketi miktarı 0,89 mm ile Grup I'de (LED) gözlenmiştir. Bu değer istatistiksel olarak 0,5 mm net diş hareketinin gerçekleştiği Grup III'den (Kontrol) istatistiksel olarak farklıyken 0,72 mm net diş hareketinin gerçekleştiği Grup II'den (Titreşim) farklı değildir. Ayrıca; Grup II ile Grup III arasında istatistiksel farklılık yoktur.

Fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda periodonsiyuma çeşitli dalga boyu ve enerji yoğunluklarında ışık uygulaması yapılmıştır. Lazer uygulamalarında 630-880 nm arasında değişen dalga boylarında 20-6000 mW/cm<sup>2</sup> arasında değişen enerji yoğunluğundaki lazerler kullanılmıştır. Bu cihazlarla periodonsiyuma uygulanan ışığın dozu uygulama süresi ve enerji yoğunluğuna bağlı olarak her uygulamada (session) 2-54 J/cm<sup>2</sup> arasında değişmektedir (2, 37-39, 41-43, 45, 47, 48, 50-56, 289, 290). LED uygulamalarında ise 620-850 nm arasında değişen dalga boylarında 20-75 mW/cm<sup>2</sup> arasında değişen enerji yoğunluğundaki cihazlar kullanılmıştır. Bu cihazlarla periodonsiyuma uygulanan ışığın dozu günlük 9,3-54 J/cm<sup>2</sup> arasında değişmektedir (29, 50, 51, 268). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda diş hareketini hızlandırdığı öne sürülen 620 ± 2 nm dalga boyunda 20 mW/cm<sup>2</sup> enerji yoğunluğunda ışık üreten

Osseo Pulse LED cihazı kullanılmıştır (28). Ratlara uygulanan günlük ışık dozu 24 J/cm<sup>2</sup>'dir.

Işığın dokularda biyostimulan etkiler göstermesi temeline dayanan fotobiyomodülasyon uygulamaları LED ve lazer ışığı ile uygulanabilmektedir. Fotobiyomodülasyonun ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan ilk çalışmalar lazerler kullanılarak hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Çalışmalarda genellikle ratlar tercih edilmesine rağmen fare, tavşan ve köpek de kullanılmıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında 810-850 nm dalga boyunda 54 J/cm<sup>2</sup> enerji dozunda lazer uygulamalarının ortodontik diş hareket miktarını ve alveoler kemik remodelingini artırdığı bildirilmiştir (50-52, 219, 289). Yine ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada sürekli ve atımlı lazer uygulamasının ortodontik diş hareketi üzerine etkileri incelenmiş; 830 nm dalga boyunda 10,8 J/cm<sup>2</sup> dozundaki lazer uygulama yöntemlerinin ikisinin de ortodontik diş hareketini hızlandırdığı ve ortodontik diş hareketi miktarları arasında istatistiksel bir fark olmadığı bildirilmiştir (48). Direkt ve indirekt lazer uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkisinin değerlendirildiği farklı bir çalışmada kontrol grubuna oranla direkt lazer uygulamasının ortodontik diş hareket miktarını artırdığı; indirekt lazer uygulamasının ise ortodontik diş hareketi miktarını etkilemediği bildirilmiştir (55).

Köpekler üzerinde yapılan lazer terapisi, kortikotomi ve bu iki uygulamanın birlikte uygulanmasının etkilerinin incelendiği bir çalışmada düşük seviyeli 808 nm dalga boylu 41,7 J/cm<sup>2</sup> dozundaki lazer uygulamasının ortodontik diş hareketi miktarını kortikotomi uygulamasına benzer şekilde hızlandırdığı ancak bu iki yöntemin birlikte kullanılmasının ortodontik diş hareket miktarını azalttığı bildirilmiştir (45). Köpekler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise; lazer ışığı iki farklı gruba 5,25 J/cm<sup>2</sup> ve 35 J/cm<sup>2</sup> dozunda uygulanmıştır. Çalışma sonucunda 5,25 J/cm<sup>2</sup> dozunda lazer uygulamasının ortodontik diş hareketini hızlandırdığı bildirilirken; 35 J/cm<sup>2</sup> dozunda lazer uygulamasının ortodontik diş hareketini azalttığı bildirilmiştir (56).

Lazer uygulamalarının ortodontik diş hareketini hızlandırdığını gösteren bu hayvan çalışmaları pek çok klinik çalışma tarafından da desteklenmiştir. Bu çalışmalarda dalga boyları 670-810 nm enerji dozları ise 5-8 J/cm<sup>2</sup> arasında değişen



lazer uygulamaları yapılmış ve ortodontik diş hareketinin hızlandığı rapor edilmiştir (37, 39, 41, 42, 220). Bu çalışmalar arasında ortodontik diş hareketinin hızlanmasının yanında ortodontik diş hareketi ile ilişkili ağrı seviyesinin azaldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (37, 41).

Fotobiyomodülasyon uygulamaları lazerlerin yanında LED'ler ile de yapılabilmektedir. Literatürde lazer ışığının yanında LED ışığının kemik remodelingi ve ortodontik diş hareketi üzerine etkisini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Ekizer ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında  $620 \pm 2$  nm dalga boyunda 20 mW enerji gücünde LED aracılı fotobiyomodülasyon uygulamasının ortodontik diş hareketini hızlandırdığını ve kök rezorbsiyonu azalttığını bildirmiştir (28).

LED ışığının ortodontik diş hareketi üzerine etkisini inceleyen çok sayıda klinik çalışma da bulunmaktadır. Ağız içi veya ağız dışı uygulanan 850 nm dalga boyunda, enerji yoğunluğu 42 ile 60 mW/cm<sup>2</sup> arasında değişen LED ışığının ortodontik tedavinin seviyelenme aşamasını hızlandırdığı çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (4, 29, 268).

Çalışmamızda ortodontik diş hareketi miktarları kontrol grubuyla (Grup III) karşılaştırıldığında 620 nm dalga boyunda 20 mW enerji gücünde LED ışığı uygulanan Grup I'de ortodontik diş hareketi 1,78 kat daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu lazer ve LED ışığının ortodontik diş hareketini hızlandırdığını bildiren çalışmaların bulgularıyla benzerdir.

Fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketini hızlandırdığını bildiren çalışmaların aksine ortodontik diş hareketi üzerine etkisi olmadığını hatta yavaşlattığını bildiren hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar da bulunmaktadır.

Yapılan deneysel çalışmalarda; 630-850 nm dalga boyu ve 4,5-20 J/cm<sup>2</sup> doz aralığında çeşitli protokollerle uygulanan lazer ışığının hücresel düzeyde etki gösterdiği, kök rezorbsiyonunu azalttığı, defektlerin iyileşmesini hızlandırdığı ancak diş hareketini hızlandırmadığı bildirilmiştir (46, 49, 54, 290, 291). Lazerlere benzer şekilde 850 nm dalga boyunda 54 J/cm<sup>2</sup> dozunda uygulanan LED ışığının da ortodontik diş hareketini hızlandırmadığı bildirilmiştir (50). Fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketi hızını değiştirmedini veya azalttığını bildirilen bu hayvan çalışmaları klinik çalışmalarla da desteklenmiştir (2, 38, 43, 209, 292).

Işığın biyolojik dokularda oluşturduğu biyostimülan etkiler, uygulanan dokunun özellikleri, ışığın; dalga boyu, enerjisi, uygulanma süresi ve alanına bağlı olarak değişmektedir. “Ardnt-Schultz” yasasına göre optimum enerji seviyesinden düşük uyarılar dokularda fizyolojik etki oluşturmazken, daha yüksek enerji seviyeli uyarılar fizyolojik aktiviteyi geciktirmektedir (2, 201). Cihazın enerji yoğunluğuna göre uygulama süresi değiştirilerek dokulara eşdeğer miktarda enerji uygulanabilmektedir. Literatür incelendiğinde fotobiyomodülasyon uygulama protokollerinin çok fazla çeşitlilik gösterdiği görülmektedir. Fotobiyomodülasyon uygulamasının hücreleri etkilemesi dalga boyu ve doz ile ilişkilidir ve ışığın hücresel düzeyde etki gösterebilmesi için moleküler düzeyde absorpsiyonu gerekmektedir (49). Fotobiyomodülasyon uygulamalarının ortodontik diş hareketini hızlandırmadığını bildiren araştırmacılar bunun nedenini dozun gerekenden yüksek veya düşük olmasına bağlamışlardır (2, 37, 42). Çalışmamızda 20 gün boyunca günlük 20 dk uygulanan 20 mW/cm<sup>2</sup> enerji gücü, 24 J/cm<sup>2</sup> enerji dozundaki LED ışınının Ekizer ve ark.’ın çalışmasına benzer şekilde ortodontik diş hareketini hızlandırdığı görülmüştür (28). Bu dozda uygulanan LED ışığı ratların periodonsiyumunda zararlı etkiler oluşturmamıştır.

Literatürde mekanik titreşimin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini inceleyen pek çok hayvan çalışması ve klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda uygulanan titreşim protokolleri; frekans, süre, uygulama sıklığı ve uygulanan kuvvetin şiddeti açısından farklılık göstermektedir. Literatür incelendiğinde 5 ile 125 Hz arasında değişen frekans ve 0,01 N ile 0,4 N arasında değişen kuvvette titreşim uygulayan cihazlar ile dişlere titreşim uygulandığı görülmüştür. Hayvan çalışmalarında; 30 Hz/0,01 N ve 30 Hz/0,4 N, frekans/kuvvet değerlerinde titreşim uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkisinin olmadığı bildirilirken; 60 Hz ve 113 Hz değerlerindeki mekanik, 30 Hz’lik elektromanyetik alan, 1,5 MHz’lik ultrasonik titreşimin ortodontik diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir (14, 16, 33, 34, 293). Klinik çalışmalarda ise 30 Hz/0,2 N (AcceleDent), 111 Hz/0,06 N (Tooth Masseur), 125 Hz’lik (elektrikli diş fırçası) değerlerinde mekanik titreşim uygulamalarının ortodontik diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir (3, 36). Ayrıca 30 Hz/0,2 N değerinde uygulanan mekanik titreşimin ortodontik diş hareketi üzerinde etkisi olmadığını bildiren farklı bir çalışma da bulunmaktadır (35). Bu bilgiler

doğrultusunda; çalışmamızda mekanik titreşim uygulamak için 30 Hz frekansında çalışan 0,2 N kuvvet uygulayan AcceleDent cihazı kullanılmıştır. Literatür incelendiğinde; AcceleDent cihazının yapılan çalışmalarda günlük 20 dakika kullanıldığı ve üretici firmanın cihazın 20 dakika kullanımını önerdiği görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda Grup II'deki ratlara günde 20 dakika boyunca mekanik titreşim uygulanmıştır (3, 35).

Ortodontik diş hareketi miktarı Titreşim grubu (Grup II, 0,72 mm) ile kontrol grubu (Grup III, 0,52 mm) arasında karşılaştırıldığında; titreşim grubunda ortodontik diş hareketi miktarının 1,38 kat daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak fark olmadığı görülmektedir. Literatürde bulgularımızla benzer şekilde titreşim uygulamasının ortodontik diş hareketi miktarını hızlandırmadığını bildiren klinik çalışmalar ve hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda; Woodhouse ve ark. 30 Hz frekans ve 0,2 N kuvvetinde titreşim uygulayan AcceleDent cihazının başlangıç seviyeleme oranını arttırmadığı ve sabit ortodontik tedavinin seviyeleme aşamasındaki süreyi kısaltmadığını bildirmiştir (35). AcceleDent cihazına benzer yapıda olan Tooth Masseur cihazıyla yapılan diğer çalışmada ise hastaların dişlerine 10 hafta boyunca günde 20 dakika 111 Hz frekansında 0,06 N kuvvetinde mekanik titreşim uygulanmıştır (36). Çalışma sonunda dişlerin seviyelenmesi Little düzensizlik indeksine göre değerlendirilmiş ve Tooth Masseur cihazının ortodontik diş hareketi hızı üzerine etkisi olmadığı ve klinik olarak avantaj sağlamadığı bildirilmiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında ise; Kalajzic ve ark. ortodontik diş hareketi sırasında uygulanan 30 Hz frekans ve 0,4 N kuvvetinde mekanik titreşimin ortodontik diş hareketi miktarını %50 oranında azalttığını, kollajen fibril morfolojisini düzensizleştirdiğini, sıkışma bölgelerinde osteoklast sayısını azalttığını bildirmiştir (34). Daha sonra yapılan bir çalışmada Yadav ve ark. farklı frekanslardaki mekanik titreşimin; diş hareketi, kemik hacmi, doku dansitesi ve PDL bütünlüğü üzerine etkileri incelenmiştir (33). Deney gruplarında; 5 Hz, 10 Hz ve 20 Hz frekanslı 0,1 N'luk mekanik titreşim elektro mekanik aktivatör yardımıyla molar dişlerin okluzaline uygulanmıştır. 14 günlük çalışma sonunda düşük frekanslı titreşimin ortodontik diş hareketini istatistiksel olarak hızlandırmadığı görülmüştür. Deney grubunda en fazla diş hareketi 10 Hz uygulanan grupta; en az diş hareketi ise 20 Hz uygulanan grupta

gözlenmiştir. Ortodontik diş hareketi miktarları incelendiğinde çalışmamızın bulgularında da Yadav ve ark., Miles ve ark. ve Woodhouse ve ark.'ın rapor ettikleri gibi mekanik titreşimin ortodontik diş hareketini hızlandırmadığı görülmüştür (33, 35, 36). Yadav ve ark., Kalajzic ve ark. mekanik titreşimin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini inceledikleri hayvan çalışmalarında; dişe mekanik titreşim uygulanmasıyla ortodontik diş hareketinin azalmasının nedenini; periodontal fibrillerin organizasyonunun titreşimle bozulmasına ve titreşim uygulamasının osteoklastogenezisi inhibe etmiş olmasına bağlamaktadır (33, 34). Ancak çalışmamızda; titreşim uygulanan grupta gözlenen periodontal fibril yapısı kontrol grubu ve LED ışığı uygulanan gruplarla benzerdir. Titreşim uygulaması periodonsiyum üzerinde zararlı etkiler oluşturmamış ve periodontal fibrillerin yapısı bozulmamıştır. Ayrıca mekanik titreşim uygulaması mezial ve distalde osteoklast sayısını arttırmıştır. Ancak diş hareketi miktarındaki farklılık kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Literatürde titreşim uygulamasının ortodontik diş hareketini hızlandırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Nishimura ve ark. maksiller molar dişlerinin oklüzal yüzeyine haftada bir defa 8 dk uygulanan 60 Hz frekansında rezonans titreşimin ortodontik diş hareketini istatistiksel olarak hızlandırdığını bildirmiştir (14). Yapılan diğer bir çalışmada düşük yoğunluğa sahip atımlı ultrasonik titreşim uygulamasıyla ortodontik diş hareketinin istatistiksel olarak hızlandığı, periodonsiyumda zararlı etkilerin görülmediği bildirilmiştir (15). Darendeliler ve ark. ise 30 Hz frekansında atımlı elektromanyetik alan titreşiminin (AEAT) ortodontik diş hareketini hızlandırabileceğini bildirmiştir (16). Tavşanlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada 113 Hz frekansta mekanik titreşim uygulanan grupta diş hareket miktarının belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiş, mekanik titreşimin ortodontik diş hareketini hızlandırdığı rapor edilmiştir (293). Yapılan klinik çalışmalarda ise; Pavlin ve ark. AceleDent cihazının ortodontik diş hareketi miktarını %48,1 oranında hızlandırdığını bildirmiştir (3). Diğer bir klinik çalışmada ise Leethanakul ve ark. kanin dişlere 125 Hz frekansında çalışan elektrikli diş fırçası yardımıyla titreşim uygulamıştır (17). Yapılan bu split-mouth çalışmada; ortodontik diş hareketi miktarı ve diş eti oluşu sıvısındaki İL-1B seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda titreşim uygulanan tarafta DOS miktarının 3 kat arttığı, basınç tarafındaki İL-1B seviyesinin

kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve diş hareketi miktarının titreşim uygulandıktan sonraki aylarda istatistiksel olarak arttığı bildirilmiştir.

Yadav ve ark. Nishimura ve ark.'ın çalışmalarından farklı bir sonuç elde etmiş olmasının olası sebebini, bu araştırmacının diş hareketi oluşturmak için transpalatal genişletme springi kullanmış olmasına bağlamıştır (33). Bu modelde; diş hareketindeki artışın hem iskeletsel hem de dişsel olabileceğini belirtmiş ve çalışmasında alveoler kemik gelişimi tamamlanmış erişkin ratları seçerek iskeletsel etkiler gözlenmeden saf diş hareketini gözlemlediklerini bildirmiştir (14, 33). Çalışmamızda ortodontik diş hareketi oluşturmak için Yadav ve ark. ile aynı mekanik kullanılmış olup titreşim uygulamasının ortodontik diş hareketini önemli düzeyde hızlandırmadığı görülmüştür. Çalışmamızın sonuçlarının mekanik titreşimin ortodontik diş hareketini hızlandırdığını bildiren Nishimura ve ark.'ın bulgularından farklı olmasının nedeni diş hareketi oluşturmak için kullanılan yöntemin farklılığından kaynaklanabilir.

Mekanik titreşimin ortodontik diş hareketini hızlandırdığını bildiren Nishimura ve ark. ile Xue ve ark., mekanik titreşim uygulanmasıyla RANKL ekspresyonun ve basınç alanında osteoklast sayısının arttığını rapor etmişlerdir (14, 15). Çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer olarak sıkışma alanında osteoklast sayısı artmış; ancak ortodontik diş hareketi miktarında bir artış görülmemiştir. Bu durum osteoklastların farklı yöntemlerle boyanmış olmasından kaynaklanabilir (Nishimura ve ark. TRAP, Xue ve ark. H-E).

Literatürde LED ışığı uygulaması ve mekanik titreşim uygulamasının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Grup I (LED, 0,89 mm) ile Grup II'de (Titreşim, 0,72 mm) diş hareketi miktarları arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. Ancak titreşim grubunun kontrol grubuyla da benzer etki göstermesi, titreşim uygulamasının ortodontik diş hareketi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Alveoler kemiğin yıkımından primer sorumlu hücreler osteoklastlardır. Bu hücrelerin aktivitesi sonucunda alveoler kemik yıkılarak dişin hareket edebileceği boşluk oluşturulmaktadır (14, 66, 116). Çalışmamızda osteoklast sayısı hesaplanırken

kemik yüzeyinde anti-Cathepsin K primer antikoru ile boyanan çok çekirdekli hücreler dikkate alınmıştır.

Katepsin K odontoklast, osteoklast ve fibroblastlarda bulunan ortodontik diş hareketi sırasında kollajen fibril ve non-kollajen proteinlerin parçalanmasında görev alan ve osteoklast sitoplazması içinde veziküllerde lokalize olan proteolitik bir enzimdir (294, 295). Katepsin K ekspresyonunun osteoklastlar tarafından RANKL aracılığıyla gerçekleştirildiği düşünülmektedir (296). Yapılan çalışmalarda Katepsin K'nın osteoklast farklılaşmasında etkili olduğu ve ortodontik diş hareketi sırasında osteoklastlar tarafından salgılandığı bildirilmiştir (51).

Katepsin K osteoklast aracılı kemik yıkımında önemli rol oynamaktadır (297, 298). Katepsin K ekspresyonunun basınç uygulanan kemikte 12 saat sonunda mononükleer ve multinükleer osteoklastlarda görülmeye başladığı bildirilmiştir (297, 298). Yapılan deneysel bir çalışmada ortodontik kuvvet uyguladıktan 12 saat sonra alveolar kemiğin baskı bölgesinde katepsin K pozitif osteoklastlar görülmüş; kuvvet uygulamasının 1. ve 2. gününde baskı bölgesinde katepsin K pozitif osteoklastlarda sayıca artış gözlemlenmiş ancak gerilim bölgesinde bu hücrelere rastlanmamıştır. 3-7. günlerde sayıca artan katepsin K pozitif osteoklastlar diş hareketine cevaben hem baskı bölgesinde hem de gerilim bölgesinde görülürken; 7-12. günlerde ise her iki tarafta da sayıca azalma göstermiştir (298).

Yamaguchi ve ark. ortodontik kuvvet uygulanan molar dişin mezialindeki kemikte, lazer uygulanan grupta 2. günde, lazer uygulanmayan grupta 3. günde katepsin K pozitif osteoklastların görülmeye başladığını bildirmiştir (51). Çalışmamızda; anti Katepsin K primer antikoru ile immunohistokimyasal olarak boyanan preparatlarda; 18. günün sonunda tüm gruplarda katepsin K pozitif hücreler belirgin bir şekilde gözlenmiştir.

Tüm gruplarda ortodontik diş hareketinin gözlemlendiği çalışmamızda; osteoklast sayıları diş hareketinin gerçekleştirildiği taraf olan mezialde distalden daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular ortodontik diş hareketi sırasında gerçekleşmesi beklenen bulgulardır (14, 66, 116).

Distal tarafta osteoklast sayılarında Grup I (LED) ve Grup II'de (Titreşim) Grup III'e (Kontrol) göre artış gözlenmiştir. Ancak Grup I ile Grup II arasındaki fark

istatistiksel olarak önemli değildir. Yoshida ve ark. osteoklast sayısının basınç tarafının yanısıra gerilim tarafında da arttığını bildirmiştir (52). Çalışmamızın bulguları bu durumu desteklemektedir.

Mezial tarafta ise en fazla osteoklast sayısı Grup I'de (LED, 15,87) gözlenmiştir. Bunu sırasıyla Grup II (Titreşim, 11,00) ve Grup III (Kontrol, 6,78) takip etmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında LED ışığı ve titreşim uygulanan Grup I ve Grup II'de gözlenen osteoklast sayılarının daha fazla olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Literatürde çalışmamızla benzer şekilde fotobiyomodülasyon ve mekanik titreşim uygulamalarının osteoklast sayısını arttırdığını bildiren çalışmalar vardır.

Çalışmamızda; LED ışığı uygulaması basınç alanındaki osteoklast sayısını kontrol grubuna göre 2,34 kat arttırmıştır. Bulgularımızla benzer şekilde fotobiyomodülasyon uygulamasının osteoklast sayısını arttırdığını bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur. Aihara ve ark. rat osteoklast prekürsör hücreleri üzerinde yaptığı çalışmada lazer uygulamasıyla TRAP pozitif osteoklastların 1, 3 ve 6 dakika; lazer uygulanan gruplarda sırasıyla 1,2, 1,3 ve 1,2 kat arttığını; 10 dakika lazer uygulanan grupta ise değişmediğini bildirmiştir (218). İmmünohistokimyasal boyamada ise kontrol grubuna göre lazer uygulanan gruplarda daha fazla RANK boyanması gözlenmiştir. Bu sonuçlar lazer uygulamasının osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonunu RANK aracılığıyla stimüle ettiğini göstermektedir. Fotobiyomodülasyon uygulamasıyla RANK/RANKL ekspresyonunu arttığını bildiren farklı araştırmacılar da bulunmaktadır (51, 52, 289). Kawasaki ve Shimuzu ortodontik diş hareketi sırasında uygulanan lazer uygulamasının osteoklast sayısını 1,6 kat (TRAP) arttırdığını bildirmiştir (219). Araştırmacılar osteoklast sayısındaki artışın nedenini lazer uygulamasıyla mononükleer makrofajların birleşerek olgun osteoklastlara dönüşmesiyle açıklamışlardır. Fotobiyomodülasyon uygulamasıyla TRAP pozitif osteoklast sayısının arttığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (45, 50, 51, 289). Cossetin ve ark. yaptığı deneysel çalışmada lazer uygulaması sonucu osteoklastların 7. günde belirgin miktarda arttığını 14. Günde ise azaldığını bildirmiştir (299). Bu bulgular fotobiyomodülasyon uygulamasıyla PDL kaynaklı preosteoklastların maturasyonunu hızlandığını ancak kemik iliğinden yeni preosteoklast

diferansiasyonunu yeterince hızlı stimüle etmediği yönündedir. Bu durum PDL kaynaklı preosteoklast tükendiğinde kemik rezorpsiyonu üzerine lazerin etkisinin anlamsız olduğunu göstermektedir. Bu nedenle araştırmacı lazerin kuvvet uygulamasının başlangıç aşamasında kullanılmasını önermiştir.

Çalışmamızda mekanik titreşimin basınç alanındaki osteoklast sayısını kontrol grubuna göre 1,62 kat arttırdığı gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bulgularımızla benzer şekilde titreşim uygulamalarının osteoklast sayısını arttırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Nishimura ve ark. rat molar dişlerine mekanik titreşim uyguladığı çalışmada; PDL içerisindeki osteoklast ve fibroblast kaynaklı RANKL ekspresyonunun arttığını ve buna bağlı olarak osteoklastların rezorbif aktivitesini arttığını, 8. günde osteoklast sayısını 1,7 kat arttırdığını bildirilmiştir (14). Xue ve ark. ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ultrasonik titreşimin basınç tarafında osteoklast sayısının ve RANKL ekspresyonunun arttığını bildirmiştir (15).

Osteoklast farklılaşmasında etkili olan Katepsin K ekspresyonunun osteoklastlar tarafından RANKL aracılığıyla gerçekleştirildiği düşünülmektedir (51, 296). Çalışmamızda LED ışığı ve mekanik titreşim uygulanan gruplarda katepsin K'nın artmasının nedeni RANKL ekspresyonundaki artış olabilir.

Çalışmamızın aksine literatürde mekanik titreşim uygulamasının osteoklast sayısını azalttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Yadav ve ark. ile Kalajzic ve ark. mekanik titreşim uygulaması ile hem kontrol hem de deney gruplarında kemik yoğunluğu ve hacminde artış eğilimi olduğunu ve molar diş çevresindeki osteoklast sayısının azaldığını bildirmiştir (33, 34). Bu durumun olası sebebini osteoklastogenezisin mekanik titreşimle inhibe edilmesi olarak göstermişlerdir.

Literatür değerlendirildiğinde, LED ışığı ve mekanik titreşim uygulamasının osteoklast sayısı üzerine etkilerinin birlikte incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Grup I (LED) ile Grup II (Titreşim) kendi aralarında karşılaştırıldığında basınç alanındaki osteoklast sayısının Grup I'de 1,44 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durumun nedeni geniş bir alana uygulanan LED ışığının osteoklast farklılaşmasını titreşim uygulamasından daha fazla stimüle etmiş olması olabilir.

Çalışmamızda osteoblast sayısı anti-RUNX2 primer antikoru ile pozitif boyanan hücre sayıları dikkate alınarak yapılmıştır. Kemik homeostazından sorumlu



major genlerden biri olan The Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) osteoblastlara özgü bilinen ilk transkripsiyon faktörüdür (300). RUNX2 proteini kemik yapımında en erken görülen en spesifik belirteç olup kemik iliği kaynaklı farklılaşmamış mezenşimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasında görev alarak osteoblast maturasyonunda büyük bir role sahiptir (301, 302). Bunlara ek olarak RUNX2 ALP, OCN, tip 1 kollajen, kemik sialoprotein, osteopontin, kollejenaz-3 gibi osteoblasta özgü genlerin ekspresyonundan da sorumlu tutulmaktadır (303, 304). Ortodontik diş hareketi sırasında RUNX2 proteininin varlığının ortaya konmasının ardından çalışmalar bu alanda hız kazanmıştır.

Ortodontik diş hareketinin gerçekleştiği yönde kompresyon, tersi yönünde gerilim meydana gelmektedir. Taddei ve ark. gerilim bölgesinde, RUNX2'nin anlamlı oranda arttığını bildirmiştir (305). Bu sonuç gerilim bölgesinde artmış olgun osteoblastlar tarafından meydana gelen kemik depozisyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Han ve ark. ortodontik diş hareketinin osteojenik genler üzerindeki etkisini değerlendirdikleri hayvan çalışmasında ortodontik diş hareketi uygulanmasının ardından kuvvet uygulanmayan kontrol bölgesine oranla kuvvet uygulanan bölgeden alınan örneklerde 1, 3 ve 7. günlerde RUNX2 gen ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Öte yandan ortodontik kuvvet uygulanmayan kontrol bölgesinde RUNX2 ekspresyonunda değişiklik gözlenmemesi bu genin mekanik sinyallere duyarlı erken dönem kemik yapımında görevli protein olmasını açıklamaktadır (306). Han ve ark. farklı bir deneysel çalışmada; RUNX2'nin ortodontik diş hareketi boyunca arttığını ve uygulanan kuvvet süresiyle değişiklik gösterdiğini bildirmiştir (307). RUNX2 kuvvet uygulanmasını takiben 3. saatten itibaren artmaya başlamış, 24. saatte ise maksimum seviyeye ulaşmıştır. Kuvvet uygulanmasını takiben 12. günden sonra RUNX2 seviyesinde azalma saptanmıştır. Elde edilen veriler; RUNX2'nin kemik yapımında en erken görülen belirteç olma özelliğiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda; osteoblast sayıları tüm gruplarda distal yönde mezial yönden fazladır, bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır. Osteoblast sayılarının distal yönde fazla çıkması alveoler kemik remodelingi sırasında beklenen bir durumdur; uygulanan kuvvete bağlı olarak dişin hareket yönünde osteoklastlar tarafından kemik yıkımı

gerçekleşirken, kuvvetin tersi yönde osteoblastlar tarafından kemik yapımı gerçekleşmektedir (14, 66, 116).

Mezial yönde en fazla osteoblast sayısı Grup II'de (Titreşim) gözlenmiştir. Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarda; titreşim uygulanan Grup II'de mezial yönde osteoblast sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,55 kat arttığı gözlemlenirken ( $p < 0,05$ ); LED ışığı uygulanan Grup I'de osteoblast sayısının 1,25 kat arttığı ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Grup I ile Grup II mezial alanda osteoblast sayısı bakımından birbiri ile karşılaştırıldığında; LED ve titreşim uygulamalarının basınç altındaki kemik yüzeyinde görülen osteoblast sayısı üzerine etkilerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görülmektedir.

Distal yöndeki osteoblast sayıları gruplar arasında karşılaştırıldığında tüm gruplar istatistiksel olarak birbirinden farklıdır. Kontrol (Grup III) grubuyla karşılaştırıldığında; osteoblast sayıları Grup I'de (LED) 1,97 kat fazla Grup II'de (Titreşim) ise 1,50 kat fazladır. Bu durum LED ışığı ve titreşim uygulamalarının distal tarafta osteoblast sayısını arttırdığını ve dolayısıyla kemik yapımını artırdığını göstermektedir. Çalışmamızın bulguları çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmektedir (45, 219, 308, 309).

Fotobiyomodülasyon uygulamalarının osteoblastik aktivite birçok çalışmada incelenmiştir. Ozawa ve ark. yaptıkları invitro çalışmada; lazer uygulamasının fetal rat kalvaryasından izole ettikleri osteoblast benzeri hücrelerin proliferasyonunu stimüle ettiğini ve sayısını arttırdığını (1,7 kat) aynı zamanda hücre kültüründe daha büyük kemik nodüllerinin gözlendiğini bildirmiştir (308). Farklı bir çalışmada benzer şekilde osteoblastların stimülasyonuna bağlı olarak kemik nodül büyüklüğünün ve ALP ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (309). Ayrıca; fotobiyomodülasyon uygulamasının anabolik aktiviteden sorumlu PCNA pozitif osteoblast sayısını arttırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (45, 219). Bu çalışmalardan farklı olarak lazerin osteoblastlar üzerine belirgin bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (299).

Mekanik titreşimin hücreler üzerinde anabolik etki oluşturduğu pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (310). Titreşim uygulamalarının osteoblast sayısını arttırdığını bildiren pek çok araştırmacı vardır (237, 247-249). Hücre iskeleti

mekanik uyarılara adapte olan dinamik-mekanik bir yapıdır (311). Hücrelere uygulanan titreşim mekanosensör hücreler olan osteositler tarafından algılanır (310). Wu ve ark. 30 Hz frekansta uygulanan mekanik titreşimin osteoblast aracılı osteogenezisi arttırdığını; 90 Hz frekansta uygulanan titreşimin ise osteogenezisi azalttığını gözlemlemiştir; osteositlerin biyolojik yanıtlarının uygulanan titreşimin frekansına bağlı olduğunu bildirmiştir (310). Çalışmamızda 30 Hz frekansında titreşim uygulanan Grup II'de osteoblast sayısı mezial ve distalde artmıştır. Osteoblastların artmasının nedeni Wu ve ark.'ın da belirttiği gibi osteositlerin biyolojik yanıtıyla alakalı olabilir (310).

Grup I (LED) ile Grup II (Titreşim) kendi arasında karşılaştırıldığında ise osteoblast sayısı Grup I'de 1,31 kat daha fazladır. Bu durum çalışmamızda; LED uygulamasının mekanik titreşime göre osteoblast farklılaşmasını daha fazla aktive etmiş olduğunu göstermektedir.

Ortodontik diş hareketi değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken önemli parametrelerden biri de yeni alveoler kemik oluşumudur. Çalışmamızda yeni kemik oluşumu rutin H-E boyalar üzerinde non parametrik olarak yapılmıştır. Çalışmamızda yaptığımız kantitatif değerlendirme kemik yoğunluğu ile ilgili kesin sonuçlar vermese de mekanik titreşim ve LED ışığı uygulamalarının yeni kemik oluşumu üzerine etkileri hakkında fikir verebilmektedir. Çalışmamızda yeni kemik oluşumu incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Yeni kemik oluşumunun en fazla LED uygulanan Grup I'de (Medyan=3) gözlenmiştir. Bunu titreşim uygulanan Grup II (Medyan=1) ve kontrol grubu olan Grup III (Medyan=1) takip etmiştir. Farklı çalışmalarda bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda lazer ve LED ışığı uygulamasının kemik oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (31, 308, 312). Kawasaki ve Shimuzu lazer uygulamasıyla PDL'nin gerilim alanında kemik oluşumunun 1,7 kat arttığını ve kemik formasyonundaki artışın diş hareketinin erken safhasından (1-2 gün) itibaren gerçekleşmiş olabileceğini bildirmiştir (219). Farklı bir çalışmada Yoshida ve ark. ortodontik diş hareketi sonrası; gerilim tarafında yapılan kemik mineral dansitesi ölçümlerinde lazer uygulanan ve uygulanmayan gruplarda kemik yoğunluğunda düşüş görüldüğünü ve bu düşüşün lazer uygulanan gruplarda daha az olduğunu bildirmiştir

(52). Araştırmacı kemik yoğunluğundaki azalmanın nedenini kapalı sarmal yayın uyguladığı devamlı kuvvete bağlamıştır.

Kemik remodeling sürecini apozisyon tarafına kaydırđıęı bilinen mekanik titreşimin kemik yoğunluğunu ve kütlesini artırdığı, kemik iyileşmesinin hızlandırdığı bilinmektedir (33, 34, 235, 236, 239-243). Kalajzic ve ark. ile Yadav ve ark. mekanik titreşimin etkilerinin X-ray tomografi ile değerlendirdikleri çalışmada kemik dansitesinin titreşim uygulanan gruplarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (33, 34). Ayrıca; Yadav ve ark. 10 Hz ve 20 Hz titreşim uygulanan gruplarda osteositlerden salınan kemik oluşumunu inhibe eden sklerostin ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir (33).

Çalışmamızda LED ışığı ve mekanik titreşim uygulanan gruplarda osteoklast, osteoblast sayıları ve yeni kemik oluşumu kontrol grubuna göre artış göstermiştir. Bu durum kemik remodelinginin hızlandığını göstermektedir. Literatürde çalışmamızla benzer şekilde fotobiyomodülasyon ve titreşim uygulamalarının kemik remodelingini hızlandırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (15, 219, 233, 312). PDL'nin basınç tarafında osteoklastik aktivitenin artması sonucu ortodontik diş hareketi hızlanacağı gerilim tarafında osteoblastik aktivitenin artmasıyla da yeni kemik oluşumu artacağı ve nüks ihtimalinin azalacağı düşünölmektedir.

Ortodontik diş hareketi PDL ve alveol kemikte meydana gelen remodeling olayı sonucu meydana gelen enflamatuar bir süreçtir. Bu süreçte uygulanan kuvvetin cinsine göre periodontal aralıkta daralma (periodontal liflerin sıkışması) ve genişleme (periodontal liflerin gerilmesi); basına maruz kalan PDL'ye komşu alveolar kemikte rezorbsiyon, gerilmeye maruz kalan alveolar kemikte ise apozisyon görölmektedir (85). Bizim alışmamızda da ratların sol molar dişi ve evre periodontal dokuları içeren histolojik kesitler incelendiğinde; dişin hareket ettirildiği mezial tarafta PDL liflerinde sıkışma ve daralma, PDL'ye komşu alveolar kemik ve kök yüzeyinde rezorbsiyon odakları, kan damarı ve enflamasyon yoğunluğunda artış gözlenmiştir. Tersiyönde yeni kemik oluşumu, PDL liflerinde gerilme ve kollajen devamlılığında bozulma, kan damarı ve enflamasyon yoğunluğunda artış gözlenmiştir. Bulgularımız literatürde yer alan diğer diş hareketi çalışmalarıyla uyumludur (14, 28, 34, 116, 313).

Çalışmamızda PDL ile değerlendirmeler Mallory-Azan boyası ile boyanan preparatlar ile yapılmıştır. Bir bağ-doku boyası olan bu boyada PDL daha iyi görünmekte ve histolojik değerlendirmeler daha iyi yapılabilmektedir. Çalışmamızda Mallory-Azan ile boyanan preparatlarda H-E boyanan preparatlara göre PDL'nin daha net izlendiği görülmüştür.

Normal şartlarda PDL kalınlığının 110-220 µm arasında değiştiği bilinmektedir (52). Çalışmamızda Periodontal aralık genişlikleri incelendiğinde, ortalama PDL kalınlıklarının bu aralık içerisinde kaldığı görülmektedir. Tüm gruplarda dişin hareket yönü olan mezial tarafta periodontal aralık distalden daha dardır. Bu bulgu ortodontik diş hareketi çalışmalarının tipik bulgusudur. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında periodontal aralıkta gözlenen mezial taraftaki daralma ve distal taraftaki genişleme miktarları arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Bu bulgular; Grup I ve Grup II'deki LED ışığı ve titreşim uygulamalarının mezial ve distal taraftaki periodontal aralık genişlikleri üzerine bir etkisi olmadığını göstermektedir ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda PDL ilgili olarak meziobukkal diş kökünün distal yüzeyindeki PDL bütünlüğünde bozulma non-parametrik olarak değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda görülen meydan değer 1'dir ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli değildir. En fazla bozulma titreşim uygulamasının yapıldığı Grup II'de ( $1,333\pm 0,98$ ) gözlemlenirken bu grubu sırasıyla LED ışığı uygulanan Grup I ( $1,133\pm 0,92$ ) ve kontrol grubu olan Grup III ( $0,778\pm 0,83$ ) takip etmiştir.

Kalajzic ve ark., 30 Hz frekans 0,4 N kuvvetinde mekanik titreşim uygulamasının ratların PDL'sinde hasar oluşturduğunu, kollajen fibril morfolojisini düzensizleştirdiğini ve titreşim kuvvetinin alveoler kemiğe iyi iletilemediğini bildirmiş ve yapılacak çalışmalarda PDL'ye zarar vermemek için daha düşük daha düşük kuvvetler uygulanması gerektiğini ve uygulanacak kuvvetin diş kronuna değil kemik yüzeyi gibi alternatif noktalara uygulanabileceğini bildirmiştir. Bu çalışmanın aksine mekanik titreşimin ratların PDL'sinde hasar oluşturmadan ortodontik diş hareketinin gerçekleştirildiği çalışmalar da bulunmaktadır (14, 15, 33). Bizim çalışmamızda da günlük 30 Hz frekans 0,2 N'luk mekanik titreşim uygulanan Grup

II'de PDL'de zararlı etkiler görülmemiş kollajen fibrillerin devamlılığında aşırı bir bozulma görülmemiştir.

H-E boyanmış kesitler üzerinden incelenen kapiller yoğunluğu bulguları değerlendirildiğinde PDL'de gözlenen mezial ve distal yöndeki kapiller yoğunlukları arasında fark bulunmamıştır (grup içi). Kapiller yoğunluğunun en fazla görüldüğü grup LED ışığı uygulanan Grup I'ken (Medyan= 3) bunu titreşim uygulanan Grup II (Medyan= 1) ve kontrol grubu olan grup III (Medyan= 0) takip etmektedir.

Ortodontik diş hareketi sırasında anjiogenezisin artmasıyla daha fazla besin, oksijen ve enflamatuar mediatörün periodontal dokulara gelmesi sağlanır. Ayrıca bölgeye kemik iliğindeki monositlerden farklılaşan daha fazla osteoklast gelmesi sağlanır (40). Literatürde çalışmamızla benzer şekilde fotobiyomodülasyon uygulamalarının PDL'deki kapiller yoğunluğunu arttırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (31, 40).

Titreşim uygulamasının dokularda anjiogenezisi ve kan akışını arttırdığı bilinmektedir (14, 244, 246, 314). Nishimura ve ark. titreşim uygulamasıyla PDL'nin sıkışma bölgesindeki kan akımındaki tıkanmanın engellenebileceğini ve olası kök rezorbsiyonunun önüne geçilebileceğini bildirmiştir (14).

Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde; bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görülmüş ve LED ışığı ve mekanik titreşimin uygulamalarının ikisinin de kapiller yoğunluğunu kontrol grubuna göre arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca; 620 nm dalga boyunda 20 dk uygulanan LED ışığının kapiller yoğunluğunu 30 Hz frekansta 20 dk uygulanan mekanik titreşimden daha fazla arttırdığı görülmüştür.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Cihaz aracılı diş hareketi hızlandırma yöntemlerinden olan LED fotobiyomodülasyonu ve mekanik titreşim uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği ve bu uygulamaların çevre dokularda yarattığı değişikliklerin histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildiği bu çalışmada şu sonuçlara varılmıştır:

1. Tüm gruplarda ratların sol 1. molar ile keser dişleri arasına yerleştirilen kapalı sarmal yay yardımı ile ortodontik diş hareketi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.
2. Çalışma süresince ağızda bulunan apareylerin, günlük 20'şer dakika uygulanan LED ışığının ve titreşim uygulamalarının ratlarca tolere edilebildiği gözlenmiştir. Bazı ratlarda gözlenen aparey retansiyonunda başarısızlık, kilo kaybı ve anesteziye bağlı 1 ratın ölümü dışında önemli bir problemle karşılaşılmamıştır.
3. Deney sonunda sağ kontrol ve sol hareket yönünde keser-1. molar diş arası mesafede deney başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir.
4. Net diş hareket miktarında kontrol grubuyla (Grup III, 0,5 mm) LED ışığı uygulanan grup (Grup I, 0,89 mm) arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunurken; kontrol grubu (Grup III, 0,5 mm) ile titreşim uygulanan grup (Grup II, 0,72 mm) arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.
5. Maksiller sol 1. moların mezial kökünün distal yüzeyindeki PDL devamlılığındaki bozulma, istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve gruplar arası istatistiksel farklılık bulunmamıştır.
6. Maksiller sol 1. molar dişin mezial ve distal kapiller yoğunluğu tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermiştir. En fazla kapiller yoğunluk LED ışığı uygulanan Grup I'de gözlemlenmiş, bunu titreşim uygulanan Grup II ve kontrol grubu olan Grup III takip etmiştir.

7. Maksiller sol 1. molar dişin distalindeki yeni kemik oluşum miktarı incelendiğinde, tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmuştur. Yeni kemik oluşumunun en fazla gözleendiği grup LED ışığı uygulanan Grup I iken bunu sırasıyla titreşim uygulanan Grup II ve kontrol grubu olan Grup III takip etmiştir.
8. Tüm gruplarda osteoklast sayılarının mezial yüzeyde daha fazla olduğu gözlenmiştir. Mezial yüzeyde en fazla osteoklast sayısı LED ışığı uygulanan Grup I'de (15,87) gözlemlenirken bunu sırasıyla titreşim uygulanan Grup II (11) ve kontrol grubu olan Grup III (6,78) takip etmiştir. Distal yüzeyde ise Grup I (5,07) ve Grup II'de (5,6) gözlenen osteoklast sayıları istatistiksel olarak benzer olmakla birlikte bu değerler kontrol grubu olan Grup III'e (2,78) göre istatistiksel olarak daha fazladır.
9. Tüm gruplarda osteoblast sayıları distal yüzeyde mezial yüzeyden daha fazla bulunmuştur. Distal yüzeyde en fazla osteoblast sayısı Grup I'de (10,93) gözlemlenirken bunu sırasıyla Grup II (8,33) ve Grup III (5,56) takip etmiştir. Mezial yüzeydeki osteoblast sayıları değerlendirildiğinde, Grup I (3,33) ile diğer gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ancak Grup II (4,13) ile Grup III (2,67) arasında istatistiksel fark bulunmaktadır.
10. Çalışmamızda LED ışığı ve titreşim uygulamalarının kemik metabolizmasını hızlandırdığı gözlenmiştir. Dişin hareket yönünün tersinde kontrol grubuna göre daha hızlı kemik oluşması ortodontik tedavi sonrası görülebilecek nüksü azaltmada etkili olabilir.
11. LED ışığının ortodonti pratiğinde kullanılması ortodontik diş hareketinin hızlandırılması ve yeni kemik oluşumunun sağlanması amacıyla tercih edilebilecek bir yöntem olabilir. Titreşim uygulamaları ise ortodonti kliniğinde diş hareket hızını artırmaktan ziyade yeni kemik oluşumu ve periodonsiyumun reorganizasyonunu stimüle eden bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızın bulguları doğrultusunda titreşim uygulamasının maliyeti ve getirileri göz önüne alındığında bu yöntemin ortodonti pratiğinde çok avantajlı olmadığı görülmektedir.



## ÖZET

### **Ratlarda Uygulanan Ortodontik Diş Hareketine Mekanik Titreşim Ve Led Işığı Etkilerinin Araştırılması**

Bu çalışmanın amacı, LED fotobiyomodülasyonu ve mekanik titreşim uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkilerinin incelenmesi ve bu uygulamaların çevre dokularda yarattığı değişikliklerin histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmaya 40 adet Wistar albino erkek ratla başlanmış ve ratlar 15'er rattan oluşan 2 deney ve 10 rattan oluşan 1 kontrol grubuna ayrılmıştır. Tüm gruplarda maksiller sol 1. molar ve keser dişler arasında 50 g kuvvet uygulayan kapalı sarmal yay yerleştirilmiş ve molar dişin mezial yönde hareket etmesi sağlanmıştır. 18 gün süren deney sürecinde, Grup I'deki ratların maksiller sol 1. molar dişi çevresine günlük 20 dakika  $620\pm 2$  nm dalga boyunda LED ışığı, Grup II'deki ratların 1. molar dişine günlük 20 dakika 30 Hz frekansında mekanik titreşim uygulanmıştır. Kontrol grubu olan Grup III'e ise sadece kapalı sarmal yay yerleştirilmiştir. Deney başı ve sonunda ratların maksillalarından elde edilen alçı modellerinden indirekt olarak 1. molar-keser dişler arası mesafeler ölçülmüştür. Net diş hareketi miktarı; sol diş hareketi miktarı ile sağ diş hareketi miktarının farkı olarak hesaplanmıştır. Deney sonunda histokimyasal ve immunohistokimyasal inceleme için ratların maksiller posterior alveoler bölgeleri molar dişleri içine alacak şekilde rezekle edilmiştir.

En fazla diş hareketi LED ışığı uygulanan Grup I'de gerçekleşmiştir ve kontrol grubu olan Grup III ile arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Grup I ile mekanik titreşim uygulanan Grup II arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur. LED ışığı ve mekanik titreşim uygulamaları molar diş çevresindeki kapiller yoğunluğu, yeni kemik oluşumu, osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi artırmıştır.

Sonuç olarak, mekanik titreşim ve LED fotobiyomodülasyonu uygulamaları kemik metabolizmasını hızlandırmıştır ve LED fotobiyomodülasyonu ortodontik diş hareketini hızlandırmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ortodontik diş hareketi; mekanik titreşim; LED fotobiyomodülasyonu; immünohistokimya; histokimya.

## ABSTRACT

### **Effects Of Mechanical Vibration And LED Lights On Orthodontic Tooth Movement In Rats.**

Aim of this study is to examine effects of mechanic vibration and LED photobiomodulation applications on orthodontic tooth movements and histochemical and immunohistochemical evaluation of changes on peripheral tissues.

In this study, 40 male Wistar albino rats were divided into 3 groups: two experimental groups (n=15) and one control group (n=10). All experimental groups had an orthodontic appliance consisting of a closed-coil spring ligated between the first molar between central incisor to deliver an initial force of 50 g to move molar mesially. The duration of the experimental period was 18 days. In the first group; 20 minutes 620±2 nm wave length LED light and in the second group, 20 minutes 30 Hz frequency mechanic vibration was applied to rats' maxillary first molar per day. In the third group (Control group), there was an orthodontic appliance consisting of a closed-coil spring ligated only. Maxillary incisor-molar distance was measured at the beginning and at the end of the experiment to determine the tooth movement rate from dental casts indirectly. Net tooth movement rate was calculated through the difference between left and right tooth movement amount. At the end of the experimental period, rats' maxillary posterior alveolar bone were dissected within molar tooth for histochemical and immunochemical examination.

Maximum tooth movement was observed in the Group I which was applied LED light and there was a statistically significant difference between Group III. There was not any statistically significant difference between the Group I and Group II which was applied mechanical vibration. LED light and mechanical vibration applications increased capiller density, new bone formation, osteoclastic and osteoblastic activity.

Consequently, LED photobiomodulation and mechanical vibration applications accelerated bone methabolism and LED photobiomodulation accelerated orthodontic tooth movement.

**Keywords:** Orthodontic tooth movement; mechanical vibration; LED photobiomodulation; immunohistochemistry; histochemistry.

## KAYNAKLAR

1. El-Angbawi A, McIntyre GT, Fleming PS, Bearn DR. Non-surgical adjunctive interventions for accelerating tooth movement in patients undergoing fixed orthodontic treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11(11):CD010887.
2. Limpanichkul W, Godfrey K, Srisuk N, Rattanayatikul C. Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2006 Feb;9(1):38-43.
3. Pavlin D, Anthony R, Raj V, Gakunga PT. Cyclic loading (vibration) accelerates tooth movement in orthodontic patients: A double-blind, randomized controlled trial. *Seminars in Orthodontics*. 2015;21(3):187-194.
4. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment--a frontier in orthodontics. *Prog Orthod*. 2013;14:42.
5. Bartzela T, Turp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009 Jan;135(1):16-26.
6. Wilcko MT, Wilcko WM, Bissada NF. An evidence-based analysis of periodontally accelerated orthodontic and osteogenic techniques: a synthesis of scientific perspectives. *Seminars in Orthodontics*. 2008;14(4):305-316.
7. Wilcko MT, Wilcko WM, Pulver JJ, Bissada NF, Bouquot JE. Accelerated osteogenic orthodontics technique: a 1-stage surgically facilitated rapid orthodontic technique with alveolar augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Oct;67(10):2149-2159.
8. Wilcko WM, Wilcko T, Bouquot JE, Ferguson DJ. Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2001 Feb;21(1):9-19.
9. Brudvik P, Rygh P. Root resorption after local injection of prostaglandin E2 during experimental tooth movement. *Eur J Orthod*. 1991 Aug;13(4):255-263.
10. Sekhavat AR, Mousavizadeh K, Pakshir HR, Aslani FS. Effect of misoprostol, a prostaglandin E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2002 Nov;122(5):542-547.
11. Bassett CA. Pulsing electromagnetic fields: a new approach to surgical problems. *Metabolic surgery*. 1978:255-306.
12. Darendeliler MA, Sinclair PM, Kusy RP. The effects of samarium-cobalt magnets and pulsed electromagnetic fields on tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1995 Jun;107(6):578-588.
13. Xue H, Zheng J, Chou MY, Zhou H, Duan Y. The effects of low-intensity pulsed ultrasound on the rate of orthodontic tooth movement. *Seminars in Orthodontics*. 2015;21(3):219-223.

14. Nishimura M, Chiba M, Ohashi T, Sato M, Shimizu Y, Igarashi K, et al. Periodontal tissue activation by vibration: intermittent stimulation by resonance vibration accelerates experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008 Apr;133(4):572-583.
15. Xue H, Zheng J, Cui Z, Bai X, Li G, Zhang C, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates tooth movement via activation of the BMP-2 signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(7):e68926.
16. 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. *Aust Dent J.* 2007 Dec;52(4):282-287.
17. Leethanakul C, Suamphan S, Jitpukdeebodintra S, Thongudomporn U, Charoemratrote C. Vibratory stimulation increases interleukin-1 beta secretion during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2016 Jan;86(1):74-80.
18. Kau CH, Nguyen JT, English JD. The clinical evaluation of a novel cyclical force generating device in orthodontics. *Orthodontic Practice US.* 2010;1(1):10-15.
19. Mao JJ, Wang X, Mooney MP, Kopher RA, Nudera JA. Strain induced osteogenesis of the craniofacial suture upon controlled delivery of low-frequency cyclic forces. *Frontiers in Bioscience.* 2003 Jan;8(10):A10-A17.
20. Peptan A1, Lopez A, Kopher RA, Mao JJ. Responses of intramembranous bone and sutures upon in vivo cyclic tensile and compressive loading. *Bone.* 2008;42(2):432-438.
21. Marie S, Powers M, Sheridan J. Vibratory stimulation as a method of reducing pain after orthodontic appliance adjustment. *Journal of Clinical Orthodontics.* 2003;37(4):205-208.
22. Lobre WD, Callegari BJ, Gardner G, Marsh CM, Bush AC, Dunn WJ. Pain control in orthodontics using a micropulse vibration device: A randomized clinical trial. *The Angle Orthodontist.* 2015;86(4):625-630.
23. Kau CH. A radiographic analysis of tooth morphology following the use of a novel cyclical force device in orthodontics. *Head & Face Medicine.* 2011;7:14.
24. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, Henry M, Buchman EV, Kane MP, et al. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion.* 2004 Sep;4(5-6):559-567.
25. Chung S, Milligan M, Gong SG. Photobiostimulation as a modality to accelerate orthodontic tooth movement. *Seminars in Orthodontics.* 2015;21(3):195-202.
26. Sommer AP, Pinheiro AL, Mester AR, Franke RP, Whelan HT. Biostimulatory windows in low-intensity laser activation: lasers, scanners, and NASA's light-emitting diode array system. *J Clin Laser Med Surg.* 2001 Feb;19(1):29-33.
27. Uysal T, Ekizer A, Akcay H, Etoz O, Guray E. Resonance frequency analysis of orthodontic miniscrews subjected to light-emitting diode photobiomodulation therapy. *Eur J Orthod.* 2012 Feb;34(1):44-51.

28. Ekizer A, Uysal T, Guray E, Akkus D. Effect of LED-mediated-photobiomodulation therapy on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Lasers Med Sci.* 2015 Feb;30(2):779-785.
29. Kau CH, Kantarci A, Shaughnessy T, Vachiramon A, Santiwong P, de la Fuente A, et al. Photobiomodulation accelerates orthodontic alignment in the early phase of treatment. *Prog Orthod.* 2013;14:30.
30. Wang CY, Tsai SC, Yu MC, Lin YF, Chen CC, Chang PC. Light-emitting diode irradiation promotes donor site wound healing of the free gingival graft. *J Periodontol.* 2015 May;86(5):674-681.
31. Ekizer A, Uysal T, Guray E, Yuksel Y. Light-emitting diode photobiomodulation: effect on bone formation in orthopedically expanded suture in rats--early bone changes. *Lasers Med Sci.* 2013 Sep;28(5):1263-1270.
32. Fonseca PD, de Lima FM, Higashi DT, Koyama DF, Toginho Filho Dde O, Dias IF, et al. Effects of light emitting diode (LED) therapy at 940 nm on inflammatory root resorption in rats. *Lasers Med Sci.* 2013 Jan;28(1):49-55.
33. Yadav S, Dobie T, Assefnia A, Gupta H, Kalajzic Z, Nanda R. Effect of low-frequency mechanical vibration on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015 Sep;148(3):440-449.
34. 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. *Angle Orthod.* 2014 Mar;84(2):297-303.
35. Woodhouse NR, DiBiase AT, Johnson N, Slipper C, Grant J, Alsaleh M, et al. Supplemental vibrational force during orthodontic alignment: a randomized trial. *J Dent Res.* 2015 May;94(5):682-689.
36. 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. *Aust Orthod J.* 2012 Nov;28(2):213-218.
37. Youssef M, Ashkar S, Hamade E, Gutknecht N, Lampert F, Mir M. The effect of low-level laser therapy during orthodontic movement: a preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2008 Jan;23(1):27-33.
38. Heravi F, Moradi A, Ahrari F. The effect of low level laser therapy on the rate of tooth movement and pain perception during canine retraction. *Oral Health Dent Manag.* 2014 Jun;13(2):183-188.
39. da Silva Sousa MV, Scanavini MA, Sannomiya EK, Velasco LG, Angelieri F. Influence of low-level laser on the speed of orthodontic movement. *Photomedicine and laser surgery.* 2011;29(3):191-196.
40. Marquezan M, Bolognese AM, Araujo MT. Evaluation of two protocols for low-level laser application in patients submitted to orthodontic treatment. *Dental Press J Orthod.* 2013 Jan-Feb;18(1):33 e1-9.
41. Doshi-Mehta G, Bhad-Patil WA. Efficacy of low-intensity laser therapy in reducing treatment time and orthodontic pain: a clinical investigation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012 Mar;141(3):289-297.

42. 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 Surg Med.* 2004;35(2):117-120.
43. Dalaie K, Hamed R, Kharazifard MJ, Mahdian M, Bayat M. Effect of Low-Level Laser Therapy on Orthodontic Tooth Movement: A Clinical Investigation. *J Dent (Tehran).* 2015 Apr;12(4):249-256.
44. Abi-Ramia LB, Stuani AS, Stuani AS, Stuani MB, Mendes Ade M. Effects of low-level laser therapy and orthodontic tooth movement on dental pulps in rats. *Angle Orthod.* 2010 Jan;80(1):116-122.
45. Kim SJ, Moon SU, Kang SG, Park YG. Effects of low-level laser therapy after Corticision on tooth movement and paradental remodeling. *Lasers Surg Med.* 2009 Sep;41(7):524-533.
46. Kim KA, Choi EK, Ohe JY, Ahn HW, Kim SJ. Effect of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement into bone-grafted alveolar defects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015 Oct;148(4):608-617.
47. Salehi P, Heidari S, Tanideh N, Torkan S. Effect of low-level laser irradiation on the rate and short-term stability of rotational tooth movement in dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015 May;147(5):578-586.
48. Duan J, Na Y, Liu Y, Zhang Y. Effects of the pulse frequency of low-level laser therapy on the tooth movement speed of rat molars. *Photomed Laser Surg.* 2012 Nov;30(11):663-667.
49. Kim YD, Kim SS, Kim SJ, Kwon DW, Jeon ES, Son WS. Low-level laser irradiation facilitates fibronectin and collagen type I turnover during tooth movement in rats. *Lasers Med Sci.* 2010 Jan;25(1):25-31.
50. Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthod Craniofac Res.* 2008 Aug;11(3):143-155.
51. 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. *Eur J Orthod.* 2010 Apr;32(2):131-139.
52. 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. *Orthod Craniofac Res.* 2009 Nov;12(4):289-298.
53. 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 Med Sci.* 2012 Jan;27(1):131-140.
54. Gama SK, Habib FA, Monteiro JS, Paraguassu GM, Araujo TM, Cangussu MC, et al. Tooth movement after infrared laser phototherapy: clinical study in rodents. *Photomed Laser Surg.* 2010 Oct;28 Suppl 2:S79-S83.
55. Shirazi M, Ahmad Akhoundi MS, 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 Med Sci.* 2015 Feb;30(2):713-718.

56. Goulart CS, Nouer PR, Mouramartins L, Garbin IU, de Fatima Zanirato Lizarelli R. Photoradiation and orthodontic movement: experimental study with canines. *Photomed Laser Surg.* 2006 Apr;24(2):192-196.
57. Marquezan M, Bolognese AM, Araujo MT. Effects of two low-intensity laser therapy protocols on experimental tooth movement. *Photomed Laser Surg.* 2010 Dec;28(6):757-762.
58. Levers BGH, Darling AI. Continuous Eruption of Some Adult Human-Teeth of Ancient Populations. *Archives of Oral Biology.* 1983;28(5):401-408.
59. Proffit WR. Equilibrium theory revisited: factors influencing position of the teeth. *Angle Orthod.* 1978 Jul;48(3):175-186.
60. Richardson ME. Mesial migration of lower molars in relation to facial growth and eruption. *Aust Orthod J.* 1996 Mar;14(2):87-91.
61. Bosshardt DD, Selvig KA. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol 2000.* 1997 Feb;13(1):41-75.
62. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod.* 2006 Jun;28(3):221-240.
63. Kyomen S, Tanne K. Influences of aging changes in proliferative rate of PDL cells during experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 1997;67(1):67-72.
64. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000.* 2006;40(1):11-28.
65. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral.* 2006;11:47-51.
66. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006 Apr;129(4):469 e1-32.
67. Howard PS, Kucich U, Taliwal R, Korostoff JM. Mechanical forces alter extracellular matrix synthesis by human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res.* 1998 Nov;33(8):500-508.
68. Roberts WE, Chase DC. Kinetics of cell proliferation and migration associated with orthodontically-induced osteogenesis. *Journal of Dental Research.* 1981;60(2):174-181.
69. Bodet C, Andrian E, Tanabe S, Grenier D. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide regulates matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, and plasminogen activator production by human gingival fibroblasts: a potential role in connective tissue destruction. *J Cell Physiol.* 2007 Jul;212(1):189-194.
70. Basdra EK, Komposch G. Osteoblast-like properties of human periodontal ligament cells: an in vitro analysis. *Eur J Orthod.* 1997 Dec;19(6):615-621.
71. Engstr C, Thilander B. Premature facial synostosis: the influence of biomechanical factors in normal and hypocalcaemic young rats. *The European Journal of Orthodontics.* 1985;7(1):35-47.

72. Aubin JE, Liu F, Malaval L, Gupta AK. Osteoblast and chondroblast differentiation. *Bone*. 1995 Aug;17(2 Suppl):77S-83S.
73. Ganss B, Kim RH, Sodek J. Bone sialoprotein. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1999;10(1):79-98.
74. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 23;101(47):16689-16694.
75. Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan RL, Bidwell JP. A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. *J Cell Biochem*. 2003 Jan 1;88(1):104-112.
76. Lanyon LE. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcif Tissue Int*. 1993;53 Suppl 1(1):S102-S107.
77. Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S, Riggs BL. The Expression of Osteoprotegerin and RANK Ligand and the Support of Osteoclast Formation by Stromal-Osteoblast Lineage Cells Is Developmentally Regulated 1. *Endocrinology*. 2000;141(12):4768-4776.
78. Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *J Bone Miner Res*. 1993 Dec;8 Suppl 2(S2):S505-510.
79. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*, Çeviri: Çavuşoğlu H. Tıbbi fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2001.
80. Schwarz AM. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. *International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography*. 1932;18(4):331-352.
81. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KWL. *Orthodontics: current principles and techniques*. In: Elsevier Health Sciences; 2011.
82. Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am J Orthod*. 1967 Oct;53(10):721-745.
83. Roberts WE, Huja S, Roberts JA. Bone modeling: biomechanics, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Seminars in orthodontics*. 2004;10(2):123-161.
84. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994;64(3):175-188.
85. Persson M. A 100th anniversary: Sandstedt's experiments on tissue changes during tooth movement. *J Orthod*. 2005 Mar;32(1):27-28.
86. Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1991;2(4):411-450.
87. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KWL. *Orthodontics: current principles and techniques*. In: Elsevier Health Sciences; 2011.
88. Rygh P. Ultrastructural changes in tension zones of rat molar periodontium incident to orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*. 1976 Sep;70(3):269-281.
89. Baumrind S, Buck DL. Rate changes in cell replication and protein synthesis in the periodontal ligament incident to tooth movement. *Am J Orthod*. 1970 Feb;57(2):109-131.



90. Kardos TB, Simpson LO. A New Periodontal Membrane Biology Based Upon Thixotropic Concepts. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1980;77(5):508-515.
91. Yee JA, Kimmel DB, Jee WS. Periodontal ligament cell kinetics following orthodontic tooth movement. *Cell Tissue Kinet*. 1976 May;9(3):293-302.
92. Brudvik P, Rygh P. Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod*. 1994 Aug;16(4):265-273.
93. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. 2008 May;61(5):577-587.
94. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec*. 1990 Apr;226(4):414-422.
95. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec;1092:385-396.
96. Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement--a new paradigm. *Eur J Orthod*. 2001 Dec;23(6):671-681.
97. Rygh P. Elimination of hyalinized periodontal tissues associated with orthodontic tooth movement. *Scand J Dent Res*. 1974;82(1):57-73.
98. Pilon JJ, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC. Magnitude of orthodontic forces and rate of bodily tooth movement. An experimental study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996 Jul;110(1):16-23.
99. Storey E. The nature of tooth movement. *Am J Orthod*. 1973 Mar;63(3):292-314.
100. Oppenheim A. Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement. *The European Journal of Orthodontics*. 2007;29(suppl 1):i2-i15.
101. Baumrind S. A reconsideration of the propriety of the "pressure-tension" hypothesis. *Am J Orthod*. 1969 Jan;55(1):12-22.
102. Reitan K. Some factors determining the evaluation of forces in orthodontics. *American Journal of Orthodontics*. 1957;43(1):32-45.
103. Grimm FM. Bone bending, a feature of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*. 1972 Oct;62(4):384-393.
104. Mullender MG, Huiskes R. Osteocytes and bone lining cells: which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone? *Bone*. 1997;20(6):527-532.
105. Martin RB. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*. 2000 Jan;26(1):1-6.
106. Donahue HJ, McLeod KJ, Rubin CT, Andersen J, Grine EA, Hertzberg EL, et al. Cell-to-cell communication in osteoblastic networks: cell line-dependent hormonal regulation of gap junction function. *J Bone Miner Res*. 1995 Jun;10(6):881-889.
107. Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*. 1999 Apr;69(2):151-158.

108. Bassett CA, Becker RO. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science*. 1962 Sep 28;137(3535):1063-1064.
109. DeAngelis V. Observations on the response of alveolar bone to orthodontic force. *Am J Orthod*. 1970 Sep;58(3):284-294.
110. Zengo AN, Bassett CAL, Pawluk RJ, Proutzos G. In vivo bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. *American journal of orthodontics*. 1974;66(2):130-139.
111. Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement. I. The effect of electric currents on periodontal cyclic nucleotides. *Am J Orthod*. 1980 Jan;77(1):14-32.
112. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Contemporary orthodontics. In. Canada: Elsevier Mosby; 2011.
113. Mostafa YA, Weeks-Dybvig M, Osdoby P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod*. 1983 Mar;83(3):245-250.
114. Borgens RB. Endogenous ionic currents traverse intact and damaged bone. *Science*. 1984 Aug 3;225(4661):478-482.
115. Pollack SR, Salzstein R, Pienkowski D. The electric double layer in bone and its influence on stress-generated potentials. *Calcif Tissue Int*. 1984;36 Suppl 1(1):S77-S81.
116. Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod*. 2008 Jun;30(3):299-306.
117. Reitan K. The initial tissue reaction incident to orthodontic tooth movement as related to the influence of function; an experimental histologic study on animal and human material. *Acta Odontol Scand Suppl*. 1951;6:1-240.
118. Rygh P, Bowling K, Hovlandsdal L, Williams S. Activation of the vascular system: a main mediator of periodontal fiber remodeling in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*. 1986 Jun;89(6):453-468.
119. Binderman I, Bahar H, Yaffe A. Strain relaxation of fibroblasts in the marginal periodontium is the common trigger for alveolar bone resorption: a novel hypothesis. *J Periodontol*. 2002 Oct;73(10):1210-1215.
120. Cowin SC, Weinbaum S, Zeng Y. A case for bone canaliculi as the anatomical site of strain generated potentials. *J Biomech*. 1995 Nov;28(11):1281-1297.
121. Mak AF, Huang DT, Zhang JD, Tong P. Deformation-induced hierarchical flows and drag forces in bone canaliculi and matrix microporosity. *J Biomech*. 1997 Jan;30(1):11-18.
122. Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech*. 1994 Mar;27(3):339-360.
123. Beertsen W, McCulloch CA, Sodek J. The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontol 2000*. 1997 Feb;13:20-40.

124. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am.* 1988 Jul;32(3):411-435.
125. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiat M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001 Mar;119(3):307-12.
126. Mullender M, El Haj AJ, Yang Y, van Duin MA, Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction of bone cells in vitro: mechanobiology of bone tissue. *Med Biol Eng Comput.* 2004 Jan;42(1):14-21.
127. Tang L, Lin Z, Li YM. Effects of different magnitudes of mechanical strain on Osteoblasts in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 May 26;344(1):122-128.
128. Westbroek I, Ajubi NE, Alblas MJ, Semeins CM, Klein-Nulend J, Burger EH, et al. Differential stimulation of prostaglandin G/H synthase-2 in osteocytes and other osteogenic cells by pulsating fluid flow. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Feb 16;268(2):414-419.
129. Dereka XE, Markopoulou CE, Vrotsos IA. Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors.* 2006 Dec;24(4):260-267.
130. Yoo SK, Warita H, Soma K. Duration of orthodontic force affecting initial response of nitric oxide synthase in rat periodontal ligaments. *J Med Dent Sci.* 2004 Mar;51(1):83-88.
131. Nomura S, Takano-Yamamoto T. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol.* 2000 May;19(2):91-96.
132. Zhao S, Zhang YK, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res.* 2002 Nov;17(11):2068-2079.
133. Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Localization of receptor activator of NFκB ligand, RANKL, in periodontal tissues during experimental movement of rat molars. *Journal of electron microscopy.* 2001;50(4):365-369.
134. Kurata K, Heino TJ, Higaki H, Vaananen HK. Bone marrow cell differentiation induced by mechanically damaged osteocytes in 3D gel-embedded culture. *J Bone Miner Res.* 2006 Apr;21(4):616-625.
135. Gay CV, Weber JA. Regulation of differentiated osteoclasts. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2000;10(3-4):213-230.
136. Hill PA. Bone remodelling. *Br J Orthod.* 1998 May;25(2):101-107.
137. Teitelbaum SL, Tondravi MM, Ross FP. Osteoclasts, macrophages, and the molecular mechanisms of bone resorption. *J Leukoc Biol.* 1997 Apr;61(4):381-388.
138. Phan TC, Xu J, Zheng MH. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease. *Histol Histopathol.* 2004 Oct;19(4):1325-1344.
139. Matsuda N, Morita N, Matsuda K, Watanabe M. Proliferation and differentiation of human osteoblastic cells associated with differential activation of MAP kinases in response to epidermal growth factor, hypoxia, and mechanical stress in vitro. *Biochemical and biophysical research communications.* 1998;249(2):350-354.

140. Ozaki S, Kaneko S, Podyma-Inoue KA, Yanagishita M, Soma K. Modulation of extracellular matrix synthesis and alkaline phosphatase activity of periodontal ligament cells by mechanical stress. *J Periodontal Res.* 2005 Apr;40(2):110-117.
141. Yang YQ, Li XT, Rabie AB, Fu MK, Zhang D. Human periodontal ligament cells express osteoblastic phenotypes under intermittent force loading in vitro. *Front Biosci.* 2006;11:776-781.
142. Mavreas D, Athanasiou AE. Factors affecting the duration of orthodontic treatment: a systematic review. *Eur J Orthod.* 2008 Aug;30(4):386-395.
143. Read-Ward GE, Jones SP, Davies EH. A comparison of self-ligating and conventional orthodontic bracket systems. *Br J Orthod.* 1997 Nov;24(4):309-317.
144. Pandis N, Strigou S, Eliades T. Maxillary incisor torque with conventional and self-ligating brackets: a prospective clinical trial. *Orthod Craniofac Res.* 2006 Nov;9(4):193-198.
145. Harradine NW. Self-ligating brackets: where are we now? *J Orthod.* 2003 Sep;30(3):262-273.
146. Ong E, McCallum H, Griffin MP, Ho C. Efficiency of self-ligating vs conventionally ligated brackets during initial alignment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010 Aug;138(2):138.e1-138.e7.
147. Chen SS, Greenlee GM, Kim JE, Smith CL, Huang GJ. Systematic review of self-ligating brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010 Jun;137(6):726.e1-726.e18.
148. Tunçer NI, Arman-Özçırpıcı A. Hızlandırılmış diş hareketi alanında cerrahi destekli teknikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Orthodontics.* 2015;1(1):34-41.
149. Kole H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1959 May;12(5):515-529.
150. Frost HM. The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J.* 1983;31(1):3-9.
151. Sebaoun JD, Kantarci A, Turner JW, Carvalho RS, Van Dyke TE, Ferguson DJ. Modeling of trabecular bone and lamina dura following selective alveolar decortication in rats. *J Periodontol.* 2008 Sep;79(9):1679-1688.
152. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Relat Res.* 1989 Nov (248):283-293.
153. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop Relat Res.* 1989 Nov (248):294-309.
154. Yaffe A, Fine N, Binderman I. Regional accelerated phenomenon in the mandible following mucoperiosteal flap surgery. *J Periodontol.* 1994 Jan;65(1):79-83.
155. Binderman I, Gadban N, Bahar H, Herman A, Yaffe A. Commentary on: periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO) - a clinical dilemma. *Int Orthod.* 2010 Sep;8(3):268-277.

156. Murphy KG, Wilcko MT, Wilcko WM, Ferguson DJ. Periodontal accelerated osteogenic orthodontics: a description of the surgical technique. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Oct;67(10):2160-2166.
157. Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofac Res.* 2004 Feb;7(1):26-34.
158. Gurton AU, Akin E, Sagdic D, Olmez H. Effects of PGI<sub>2</sub> and TxA<sub>2</sub> analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2004 Aug;74(4):526-532.
159. Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *Eur J Orthod.* 2000 Aug;22(4):343-352.
160. Hashimoto F, Kobayashi Y, Matakai S, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *Eur J Orthod.* 2001 Oct;23(5):535-545.
161. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988 Oct;94(4):278-284.
162. Meh A, Sproggar S, Vaupotic T, Cor A, Drevensek G, Marc J, et al. Effect of cetirizine, a histamine (H<sub>1</sub>) receptor antagonist, on bone modeling during orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011 Apr;139(4):e323-e329.
163. Burrow SJ, Sammon PJ, Tuncay OC. Effects of diazepam on orthodontic tooth movement and alveolar bone cAMP levels in cats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986 Aug;90(2):102-105.
164. Çağlaroğlu M, Erdem A. Histopathologic investigation of the effects of prostaglandin E<sub>2</sub> administered by different methods on tooth movement and bone metabolism. *Korean J Orthod.* 2012 Jun;42(3):118-128.
165. Akin E, Gurton AU, Olmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004 Nov;126(5):608-614.
166. Lee WC. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement--with particular emphasis on the relationship to the method of PGE<sub>1</sub> administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990 Sep;98(3):231-241.
167. 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 Ther.* 2006 Apr;13(8):678-685.
168. Karanth HS, Shetty KS. Orthodontic tooth movement and bioelectricity. *Indian J Dent Res.* 2001 Oct-Dec;12(4):212-221.
169. Norton LA, Hanley KJ, Turkewicz J. Bioelectric perturbations of bone. Research directions and clinical applications. *Angle Orthod.* 1984 Jan;54(1):73-87.

170. Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement. II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *Am J Orthod.* 1980 Jan;77(1):33-47.
171. Kolahi J, Abrishami M, Davidovitch Z. Microfabricated biocatalytic fuel cells: a new approach to accelerating the orthodontic tooth movement. *Med Hypotheses.* 2009 Sep;73(3):340-341.
172. Celik MS, Gur A, Akdag Z, Akpolat V, Guven K, Celik Y, et al. The effects of long-term exposure to extremely low-frequency magnetic fields on bone formation in ovariectomized rats. *Bioelectromagnetics.* 2012 Oct;33(7):543-549.
173. Scott G, King JB. A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Jun;76(6):820-826.
174. Hulme J, Robinson V, DeBie R, Wells G, Judd M, Tugwell P. Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;1(1):CD003523.
175. Bassett CA. Pulsing electromagnetic fields: a new method to modify cell behavior in calcified and noncalcified tissues. *Calcif Tissue Int.* 1982 Jan;34(1):1-8.
176. Hartig M, Joos U, Wiesmann HP. Capacitively coupled electric fields accelerate proliferation of osteoblast-like primary cells and increase bone extracellular matrix formation in vitro. *Eur Biophys J.* 2000;29(7):499-506.
177. Sollazzo V, Traina GC, DeMattei M, Pellati A, Pezzetti F, Caruso A. Responses of human MG-63 osteosarcoma cell line and human osteoblast-like cells to pulsed electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics.* 1997;18(8):541-547.
178. Jacobs JD, Norton LA. Electrical stimulation of osteogenesis in periodontal defects. *Clin Orthop Relat Res.* 1977 May (124):41-52.
179. Masureik C, Eriksson C. Preliminary clinical evaluation of the effect of small electrical currents on the healing of jaw fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1977 May (124):84-91.
180. Gerling JA, Sinclair PM, Roa RL. The effect of pulsating electromagnetic fields on condylar growth in guinea pigs. *Am J Orthod.* 1985 Mar;87(3):211-223.
181. Kawata T, Hirota K, Sumitani K, Umehara K, Yano K, Tzeng HJ, et al. A new orthodontic force system of magnetic brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1987 Sep;92(3):241-248.
182. Showkatbakhsh R, Jamilian A, Showkatbakhsh M. The effect of pulsed electromagnetic fields on the acceleration of tooth movement. *World J Orthod.* 2010 Winter;11(4):e52-e56.
183. Stark TM, Sinclair PM. Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1987 Feb;91(2):91-104.
184. Sakata M, Yamamoto Y, Imamura N, Nakata S, Nakasima A. The effects of a static magnetic field on orthodontic tooth movement. *J Orthod.* 2008 Dec;35(4):249-254.

185. Dogru M, Akpolat V, Dogru AG, Karadede B, Akkurt A, Karadede MI. Examination of extremely low frequency electromagnetic fields on orthodontic tooth movement in rats. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2014 Jan 2;28(1):118-122.
186. Tengku BS, Joseph BK, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Effect of a static magnetic field on orthodontic tooth movement in the rat. *Eur J Orthod.* 2000 Oct;22(5):475-487.
187. Koçoğlu-Altan B. Diyet lazer kullanımının ortodontik diş hareketi hızı üzerindeki etkilerinin deneysel olarak incelenmesi. [Sivas]: CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ; 2010.
188. Teuschl A, Balmayor ER, Redl H, van Griensven M, Dungal P. Phototherapy with LED light modulates healing processes in an in vitro scratch-wound model using 3 different cell types. *Dermatol Surg.* 2015 Feb;41(2):261-268.
189. Park IS, Mondal A, Chung PS, Ahn JC. Prevention of skin flap necrosis by use of adipose-derived stromal cells with light-emitting diode phototherapy. *Cytotherapy.* 2015 Mar;17(3):283-292.
190. Trelles MA, Allones I. Red light-emitting diode (LED) therapy accelerates wound healing post-blepharoplasty and periocular laser ablative resurfacing. *J Cosmet Laser Ther.* 2006 Apr;8(1):39-42.
191. Mortazavi H, Khalighi H, Goljanian A, Noormohammadi R, Mojahedi S, Sabour S. Intra-oral low level laser therapy in chronic maxillary sinusitis: A new and effective recommended technique. *J Clin Exp Dent.* 2015 Dec;7(5):e557-e562.
192. Xiaoting L, Yin T, Yangxi C. Interventions for pain during fixed orthodontic appliance therapy. A systematic review. *Angle Orthod.* 2010 Sep;80(5):925-932.
193. Barolet D, Boucher A. Radiant near infrared light emitting Diode exposure as skin preparation to enhance photodynamic therapy inflammatory type acne treatment outcome. *Lasers Surg Med.* 2010 Feb;42(2):171-178.
194. Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. *Photomed Laser Surg.* 2007 Apr;25(2):102-106.
195. Dogan GE, Demir T, Orbak R. Effect of low-level laser on guided tissue regeneration performed with equine bone and membrane in the treatment of intrabony defects: a clinical study. *Photomed Laser Surg.* 2014 Apr;32(4):226-231.
196. Anders JJ, Geuna S, Rochkind S. Phototherapy promotes regeneration and functional recovery of injured peripheral nerve. *Neurol Res.* 2004 Mar;26(2):233-9.
197. Vilela DD, Chamusca FV, Andrade JC, Vallve ML, Gonzalez AC, Andrade Zde A, et al. Influence of the HPA axis on the inflammatory response in cutaneous wounds with the use of 670-nm laser photobiomodulation. *J Photochem Photobiol B.* 2012 Nov 5;116:114-120.
198. Karu TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Lasers Life Sci.* 1988;2(1):53-74.

199. Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MT, Henry MM, et al. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg.* 2006 Apr;24(2):121-128.
200. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg Med.* 2005 Apr;36(4):307-14.
201. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response.* 2009;7(4):358-383.
202. Lazer. 2016 [cited 26/01/2016]. Available from: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Lazer>
203. Paschotta R. *Encyclopedia of laser physics and technology.* Wiley-vch Berlin; 2008.
204. Majaron B, Srinivas SM, Huang H, Nelson JS. Deep coagulation of dermal collagen with repetitive Er:YAG laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2000;26(2):215-22.
205. Almeida-Lopes L, Rigau J, Zangaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med.* 2001;29(2):179-84.
206. Sobouti F, Khatami M, Chiniforush N, Rakhshan V, Shariati M. Effect of single-dose low-level helium-neon laser irradiation on orthodontic pain: a split-mouth single-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Prog Orthod.* 2015;16:32.
207. Shi Q, Yang S, Jia F, Xu J. Does low level laser therapy relieve the pain caused by the placement of the orthodontic separators?--A meta-analysis. *Head Face Med.* 2015;11:28.
208. Bicakci AA, Kocoglu-Altan B, Toker H, Mutaf I, Sumer Z. Efficiency of low-level laser therapy in reducing pain induced by orthodontic forces. *Photomed Laser Surg.* 2012 Aug;30(8):460-465.
209. Koçoğlu-Altan B, Sökücü O. Nd:Yag lazerin üst kanin dişlerin distalizasyon hızı üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Türk Ortodonti Dergisi.* 2009;22:16-25.
210. de Paula Eduardo C, de Freitas PM, Esteves-Oliveira M, Aranha AC, Ramalho KM, Simoes A, et al. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review. *Lasers Med Sci.* 2010 Nov;25(6):781-792.
211. Porcaro G, Amosso E, Mirabelli L, Busa A, Carini F, Maddalone M. Osteoradionecrosis of the Posterior Maxilla: A New Approach Combining Erbium: Yttrium Aluminium Garnet Laser and Bichat Bulla Flap. *J Craniofac Surg.* 2015 Oct;26(7):e627-e629.
212. Maleki-Pour MR, Birang R, Khoshayand M, Naghsh N. Effect of Nd:YAG Laser Irradiation on the Number of Open Dentinal Tubules and Their Diameter with and without Smear of Graphite: An in Vitro Study. *J Lasers Med Sci.* 2015 Winter;6(1):32-39.



213. Stona P, da Silva Viana E, Dos Santos Pires L, Blessmann Weber JB, Floriani Kramer P. Recurrent Labial Herpes Simplex in Pediatric Dentistry: Low-level Laser Therapy as a Treatment Option. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2014 May;7(2):140-143.
214. Seoudi N, Bergmeier LA, Drobniowski F, Paster B, Fortune F. The oral mucosal and salivary microbial community of Behcet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol*. 2015;7:27150.
215. Bashardoust Tajali S, Macdermid JC, Houghton P, Grewal R. Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2010;5:1.
216. Monea A, Beresescu G, Boeriu S, Tibor M, Popsor S, Antonescu DM. Bone healing after low-level laser application in extraction sockets grafted with allograft material and covered with a resorbable collagen dressing: a pilot histological evaluation. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):134.
217. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq HA, Cambier DC. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med Sci*. 2003;18(2):95-99.
218. Aihara N, Yamaguchi M, Kasai K. Low-energy irradiation stimulates formation of osteoclast-like cells via RANK expression in vitro. *Lasers Med Sci*. 2006 Apr;21(1):24-33.
219. 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):282-291.
220. Dominguez A, Gomez C, Palma JC. Effects of low-level laser therapy on orthodontics: rate of tooth movement, pain, and release of RANKL and OPG in GCF. *Lasers Med Sci*. 2015 Feb;30(2):915-923.
221. Genc G, Kocadereli I, Tasar F, Kilinc K, El S, Sarkarati B. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on orthodontic tooth movement. *Lasers Med Sci*. 2013 Jan;28(1):41-7.
222. Burcu K. The effects of Nd: YAG laser on maxillary canine distalization rate. *Turkish Journal of Orthodontics*. 2009;22:16-25.
223. Holder MJ, Milward MR, Palin WM, Hadis MA, Cooper PR. Effects of red light-emitting diode irradiation on dental pulp cells. *J Dent Res*. 2012 Oct;91(10):961-966.
224. Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, Afanasyeva NI. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J Photochem Photobiol B*. 2005 Nov 1;81(2):98-106.
225. Tıraşım. [cited 13/04/2016]. Available from: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Titre%C5%9Fim>
226. Karabulut-Yenigün S. Mekanik tıraşımın ortodontik diş hareketi üzerine etkisinin incelenmesi. [Isparta]: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2016.
227. Wolff's law. [cited 26/01/2016]. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Wolff%27s\\_law](https://en.wikipedia.org/wiki/Wolff%27s_law)

228. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2000 Dec;1(2):157-160.
229. Christiansen BA, Silva MJ. The effect of varying magnitudes of whole-body vibration on several skeletal sites in mice. *Ann Biomed Eng.* 2006 Jul;34(7):1149-1156.
230. Rubin CT, Bain SD, McLeod KJ. Suppression of the osteogenic response in the aging skeleton. *Calcif Tissue Int.* 1992 Apr;50(4):306-313.
231. Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K. Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature.* 2001 Aug 9;412(6847):603-604.
232. Rubin C, Judex S, Qin YX. Low-level mechanical signals and their potential as a non-pharmacological intervention for osteoporosis. *Age Ageing.* 2006 Sep;35 Suppl 2:ii32-ii36.
233. Rubin C, Turner AS, Muller R, Mitra E, McLeod K, Lin W, et al. Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention. *J Bone Miner Res.* 2002 Feb;17(2):349-357.
234. Prisby RD, Lafage-Proust MH, Malaval L, Belli A, Vico L. Effects of whole body vibration on the skeleton and other organ systems in man and animal models: what we know and what we need to know. *Ageing Res Rev.* 2008 Dec;7(4):319-329.
235. Holguin N, Muir J, Rubin C, Judex S. Short applications of very low-magnitude vibrations attenuate expansion of the intervertebral disc during extended bed rest. *Spine Journal.* 2009 Jun;9(6):470-477.
236. Wang H, Wan Y, Tam KF, Ling S, Bai Y, Deng Y, et al. Resistive vibration exercise retards bone loss in weight-bearing skeletons during 60 days bed rest. *Osteoporos Int.* 2012 Aug;23(8):2169-2178.
237. Li JK, Chang WH, Lin JC, Ruaan RC, Liu HC, Sun JS. Cytokine release from osteoblasts in response to ultrasound stimulation. *Biomaterials.* 2003 Jun;24(13):2379-2385.
238. Xie L, Jacobson JM, Choi ES, Busa B, Donahue LR, Miller LM, et al. Low-level mechanical vibrations can influence bone resorption and bone formation in the growing skeleton. *Bone.* 2006 Nov;39(5):1059-1066.
239. Ward K, Alsop C, Caulton J, Rubin C, Adams J, Mughal Z. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2004 Mar;19(3):360-369.
240. Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):343-351.
241. Fliieger J, Karachalios T, Khaldi L, Raptou P, Lyritis G. Mechanical stimulation in the form of vibration prevents postmenopausal bone loss in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int.* 1998 Dec;63(6):510-514.

242. Reher P, Elbeshir NI, Harvey W, Meghji S, Harris M. The stimulation of bone formation in vitro by therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(8):1251-1258.
243. Azuma Y, Ito M, Harada Y, Takagi H, Ohta T, Jingushi S. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus. *J Bone Miner Res.* 2001 Apr;16(4):671-680.
244. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16(3):261-269.
245. Doan N, Reher P, Meghji S, Harris M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Apr;57(4):409-419.
246. Fabrizio PA, Schmidt JA, Clemente FR, Lankiewicz LA, Levine ZA. Acute effects of therapeutic ultrasound delivered at varying parameters on the blood flow velocity in a muscular distribution artery. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1996 Nov;24(5):294-302.
247. Sun JS, Hong RC, Chang WH, Chen LT, Lin FH, Liu HC. In vitro effects of low-intensity ultrasound stimulation on the bone cells. *J Biomed Mater Res.* 2001 Dec 5;57(3):449-456.
248. Sena K, Leven RM, Mazhar K, Sumner DR, Viridi AS. Early gene response to low-intensity pulsed ultrasound in rat osteoblastic cells. *Ultrasound Med Biol.* 2005 May;31(5):703-708.
249. Sant'Anna EF, Leven RM, Viridi AS, Sumner DR. Effect of low intensity pulsed ultrasound and BMP-2 on rat bone marrow stromal cell gene expression. *J Orthop Res.* 2005 May;23(3):646-652.
250. Dyson M. Non-thermal cellular effects of ultrasound. *Br J Cancer Suppl.* 1982 Mar;5:165-171.
251. Mortimer AJ, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts. *Ultrasound Med Biol.* 1988;14(6):499-506.
252. Sachs F. Mechanical transduction by membrane ion channels: a mini review. *Mol Cell Biochem.* 1991 May 29-Jun 12;104(1-2):57-60.
253. Wang N, Butler JP, Ingber DE. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science.* 1993 May 21;260(5111):1124-1127.
254. Chang HW, Huang HL, Yu JH, Hsu JT, Li YF, Wu YF. Effects of orthodontic tooth movement on alveolar bone density. *Clin Oral Investig.* 2012 Jun;16(3):679-688.
255. Alikhani M, Khoo E, Alyami B, Raptis M, Salgueiro JM, Oliveira SM, et al. Osteogenic effect of high-frequency acceleration on alveolar bone. *J Dent Res.* 2012 Apr;91(4):413-419.
256. Marie SS, Powers M, Sheridan JJ. Vibratory stimulation as a method of reducing pain after orthodontic appliance adjustment. *J Clin Orthod.* 2003 Apr;37(4):205-208.
257. Sasaki T. Differentiation and functions of osteoclasts and odontoclasts in mineralized tissue resorption. *Microsc Res Tech.* 2003 Aug 15;61(6):483-495.

258. Shapiro E, Roeber FW, Klempler LS. Orthodontic movement using pulsating force-induced piezoelectricity. *Am J Orthod.* 1979 Jul;76(1):59-66.
259. Olson JE, Liu Y, Nickel JC, Walker MP, Iwasaki LR. Archwire vibration and stick-slip behavior at the bracket-archwire interface. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012 Sep;142(3):314-322.
260. Seo YJ, Lim BS, Park YG, Yang IH, Ahn SJ, Kim TW, et al. Effect of self-ligating bracket type and vibration on frictional force and stick-slip phenomenon in diverse tooth displacement conditions: an in vitro mechanical analysis. *Eur J Orthod.* 2015 Oct;37(5):474-480.
261. Tortamano A, Lenzi DC, Haddad AC, Bottino MC, Dominguez GC, Vigorito JW. Low-level laser therapy for pain caused by placement of the first orthodontic archwire: a randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009 Nov;136(5):662-667.
262. Jian F, Lai W, Furness S, McIntyre GT, Millett DT, Hickman J, et al. Initial arch wires for tooth alignment during orthodontic treatment with fixed appliances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4(4):CD007859.
263. Papageorgiou SN, Konstantinidis I, Papadopoulou K, Jager A, Bourauel C. Clinical effects of pre-adjusted edgewise orthodontic brackets: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod.* 2014 Jun;36(3):350-363.
264. Papageorgiou SN, Konstantinidis I, Papadopoulou K, Jager A, Bourauel C. A systematic review and meta-analysis of experimental clinical evidence on initial aligning archwires and archwire sequences. *Orthod Craniofac Res.* 2014 Nov;17(4):197-215.
265. Long H, Pyakurel U, Wang Y, Liao L, Zhou Y, Lai W. Interventions for accelerating orthodontic tooth movement: a systematic review. *Angle Orthod.* 2013 Jan;83(1):164-171.
266. Havlucu U, Bolukbasi N, Yeniyol S, Cetin S, Ozdemir T. Effects of Light-Emitting Diode Photobiomodulation Therapy and BioOss as Single and Combined Treatment in an Experimental Model of Bone Defect Healing in Rats. *J Oral Implantol.* 2015 Aug;41(4):e110-e117.
267. Gokmenoglu C, Ozmeric N, Erguder I, Elgun S. The effect of light-emitting diode photobiomodulation on implant stability and biochemical markers in peri-implant crevicular fluid. *Photomed Laser Surg.* 2014 Mar;32(3):138-145.
268. 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.
269. Foo M, Jones A, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 9. Effect of systemic fluoride intake on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007 Jan;131(1):34-43.
270. Waldo CM, Rothblatt JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat; procedure and preliminary observations. *J Dent Res.* 1954 Aug;33(4):481-486.

271. Ren YJ, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement - a critical review and a proposed solution. *European Journal of Orthodontics*. 2004 Oct;26(5):483-490.
272. Reitan K, Kvam E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Angle Orthod*. 1971 Jan;41(1):1-14.
273. Jee WSS, Li XJ, Ke HZ. The Skeletal Adaptation to Mechanical Usage in the Rat. *Cells and Materials*. 1991;1:131-142.
274. Altuğ T. Hayvan Deneyleleri Etiği. Sağlık Bilimleri Süreli Yayıncılık. 2009;1(1):53-68.
275. Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H. Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2002 Jun;81(6):406-410.
276. Seifi M, Ezzati B, Saedi S, Hedayati M. The Effect of Ovariectomy and Orchiectomy on Orthodontic Tooth Movement and Root Resorption in Wistar Rats. *J Dent (Shiraz)*. 2015 Dec;16(4):302-309.
277. Vignery A, Baron R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *Anat Rec*. 1980 Feb;196(2):191-200.
278. Green CJ, Knight J, Precious S, Simpkin S. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Lab Anim*. 1981 Apr;15(2):163-170.
279. Mirzakouchaki B, Firoozi F, Shahrabaf S. Effect of psychological stress on orthodontic tooth movement in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Mar;16(2):e285-e291.
280. Gameiro GH, Nouer DF, Pereira-Neto JS, Urtado MB, Novaes PD, de Castro M, et al. The effects of systemic stress on orthodontic tooth movement. *Aust Orthod J*. 2008 Nov;24(2):121-128.
281. Eliades T, Eliades G, Watts DC. Structural conformation of in vitro and in vivo aged orthodontic elastomeric modules. *Eur J Orthod*. 1999 Dec;21(6):649-658.
282. Caniklioğlu C, Kırılıç Y, Soydan N. Sıçan molar dişlerinde ortodontik diş hareketi oluşturabilmek amacıyla kullanılan apereyin tanıtımı ve uygulanması. *Türk Ortodonti Dergisi*. 1999;12(1):5-10.
283. van Leeuwen EJ, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth movement with light continuous and discontinuous forces in beagle dogs. *Eur J Oral Sci*. 1999 Dec;107(6):468-474.
284. Ru N, Zhuang L, Bai YX. [Evaluation of periodontal tissue during orthodontic tooth movement in rats: a micro-computed tomography study]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2011 Apr;46(4):237-240.
285. King GJ, Keeling SD, McCoy EA, Ward TH. Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1991 May;99(5):456-465.

286. Gonzales C, Hotokezaka H, Yoshimatsu M, Yozgatian JH, Darendeliler MA, Yoshida N. Force magnitude and duration effects on amount of tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod.* 2008 May;78(3):502-509.
287. Nakano T, Hotokezaka H, Hashimoto M, Sirisoontorn I, Arita K, Kurohama T, et al. Effects of different types of tooth movement and force magnitudes on the amount of tooth movement and root resorption in rats. *Angle Orthod.* 2014 Nov;84(6):1079-1085.
288. Ren Y, Maltha JC, Van 't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Age effect on orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res.* 2003 Jan;82(1):38-42.
289. 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):139-148.
290. 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 Med Sci.* 2007 Nov;22(4):261-264.
291. Seifi M, Atri F, Yazdani MM. Effects of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement and root resorption after artificial socket preservation. *Dent Res J (Isfahan).* 2014 Jan;11(1):61-66.
292. Kansal A, Kittur N, Kumbhojkar V, Keluskar KM, Dahiya P. Effects of low-intensity laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement: A clinical trial. *Dent Res J (Isfahan).* 2014 Jul;11(4):481-488.
293. AlSayagh NM, Salman DKA. The effect of mechanical vibration on the velocity of orthodontic tooth movement. *International Journal of Enhanced Research in Science Technology & Engineering.* 2014;3(1):284-291.
294. Tsuji Y, Yamaza T, Kido MA, Goto T, Nakata S, Akamine A, et al. Expression of cathepsin K mRNA and protein in odontoclasts after experimental tooth movement in the mouse maxilla by in situ hybridization and immunoelectron microscopy. *Cell Tissue Res.* 2001 Mar;303(3):359-369.
295. Goto T, Yamaza T, Tanaka T. Cathepsins in the osteoclast. *J Electron Microscop.* (Tokyo). 2003;52(6):551-558.
296. Oshiro T, Shibasaki Y, Martin TJ, Sasaki T. Immunolocalization of vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase, cathepsin K, matrix metalloproteinase-9, and receptor activator of NFκB ligand in odontoclasts during physiological root resorption of human deciduous teeth. *The Anatomical Record.* 2001;264(3):305-311.
297. King GJ, Keeling SD, Wronski TJ. Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone.* 1991;12(6):401-409.
298. Ohba Y, Ohba T, Terai K, Moriyama K. Expression of cathepsin K mRNA during experimental tooth movement in rat as revealed by in situ hybridization. *Archives of Oral Biology.* 2000 Jan;45(1):63-69.
299. Cossetin E, Janson G, de Carvalho MG, de Carvalho RA, Henriques JF, Garib D. Influence of low-level laser on bone remodeling during induced tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 2013 Nov;83(6):1015-1021.

300. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation.* *Cell.* 1997 May 30;89(5):747-754.
301. Byun MR, Kim AR, Hwang JH, Sung MK, Lee YK, Hwang BS, et al. Phorbaketal A stimulates osteoblast differentiation through TAZ mediated Runx2 activation. *FEBS Lett.* 2012 Apr 24;586(8):1086-1092.
302. Baniwal SK, Shah PK, Shi Y, Haduong JH, Declerck YA, Gabet Y, et al. Runx2 promotes both osteoblastogenesis and novel osteoclastogenic signals in ST2 mesenchymal progenitor cells. *Osteoporos Int.* 2012 Apr;23(4):1399-1413.
303. Ziros PG, Basdra EK, Papavassiliou AG. Runx2: of bone and stretch. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(9):1659-1663.
304. Schroeder TM, Jensen ED, Westendorf JJ. Runx2: a master organizer of gene transcription in developing and maturing osteoblasts. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2005 Sep;75(3):213-225.
305. Taddei SR, Moura AP, Andrade IJ, Garlet GP, Garlet TP, Teixeira MM, et al. Experimental model of tooth movement in mice: a standardized protocol for studying bone remodeling under compression and tensile strains. *J Biomech.* 2012 Nov 15;45(16):2729-2735.
306. Han J, He H. Expression and function of osteogenic genes runt-related transcription factor 2 and osterix in orthodontic tooth movement in rats. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11895-11900.
307. Han J, Xu X, Zhang B, Chen B, Hang W. Expression of ATF4 and RUNX2 in periodontal tissue of pressure side during orthodontic tooth movement in rat. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):934-938.
308. 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 Apr;22(4):347-354.
309. Ueda Y, Shimizu N. Pulse irradiation of low-power laser stimulates bone nodule formation. *J Oral Sci.* 2001 Mar;43(1):55-60.
310. Wu XT, Sun LW, Qi HY, Shi H, Fan YB. The bio-response of osteocytes and its regulation on osteoblasts under vibration. *Cell Biol Int.* 2016 Apr;40(4):397-406.
311. Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone.* 2013 Jun;54(2):182-190.
312. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997 May;111(5):525-532.
313. Luger EJ, Rochkind S, Wollman Y, Kogan G, Dekel S. Effect of low-power laser irradiation on the mechanical properties of bone fracture healing in rats. *Lasers Surg Med.* 1998;22(2):97-102.
314. Weinheimer-Haus EM, Judex S, Ennis WJ, Koh TJ. Low-intensity vibration improves angiogenesis and wound healing in diabetic mice. *PLoS One.* 2014;9(3):e91355.

## **BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK**

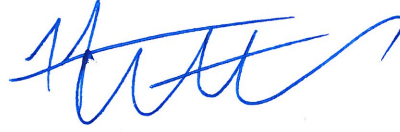
### **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

#### **Tezi Hazırlayan**

**Ad Soyad:** Dt. Hüseyin İNAN

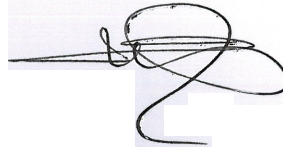
**İmza**



#### **Danışman**

**Ad Soyad:** Doç. Dr. Elçin ESENLİK

**İmza**





## EKLER

### EK 1: ETİK KURUL ONAYI

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı




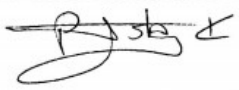
TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
02.10.2014	25	01

Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 02 EKİM 2014 tarihinde Saat 14:00'da toplanarak aşağıdaki kararları almıştır,

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti A.D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elçin ESENLİK'in yürütücüsü olduğu Prof. Dr. Meral ÖNCÜ, Uzman Dr. İlkey ARMAĞAN, Arş. Gör. Hüseyin İNAN'ın yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Ratlarda uygulanan ortodontik diş hareketine mekanik titreşim ve LED ışığı etkilerinin araştırılması." başlıklı çalışmanın pilot uygulama raporuna kurul tarafından onay verilmesi ile;

Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Sıçan (Wistar Albino)	Erkek	40+4 (pilot)	9-11 haftalık

Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından oy birliği ile UYGUN görülmüştür.

Doç. Dr. Efan UZ BAŞKAN	Prof. Dr. Münire ÇAKIR BAŞKAN YARDIMCISI	Doç. Dr. İ. Metin ÇIRIŞ ÜYE
		
Yrd. Doç. Dr. Pınar ASLAN KOŞAR ÜYE	Yrd. Doç. Dr. Gülnur ÖZGÜNER ÜYE	Yrd. Doç. Dr. Müge ÇINA AKSOY ÜYE
		
Öğr. Gör. İbrahim ONARAN ÜYE	Vet. Hekim İsmail UZ ÜYE	Ecz. Mustafa Serhan DERYAL ÜYE
	KATILMADI	KATILMADI

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	HÜSEYİN	<b>Soyadı</b>	İNAN
<b>Doğum Yeri</b>	ÜSKÜDAR	<b>Doğum Tarihi</b>	12/07/1988

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurum</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Lise</b>	Çankaya Milli Piyango Anadolu Lisesi /ANKARA	2006
<b>Lisans</b>	Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2011
<b>Yabancı Dil</b>	İngilizce (ÜDS Sağlık Bilimleri, 78,75)	

### Yayınlar

- İnan H, Yapıcı D, Şentürk Y, Toprak S, Çınar D, Yüzügüllü B. Başkent Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi öğrencileri ile restoratif diş hekimleri arasında renk eşleştirme yetilerinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2008;32:56-63.
- Uluakay M, İnan H, Arhun N, Yamanel K. Kompozit rezinler ve polimerizasyon büzülmesi. ADO (Ankara Diş Hek Odası) Klinik Bilimler Dergisi. 2011;5(2):895-902.

### Poster Sunumları

- İnan H, Alkış H. Hemifacial Microsomia with Microtia: A Case Report. International Craniofacial Anomalies Congress. Poster Presentation. 25-27 April 2013. Isparta Turkey.
- Alkış H, İnan H. Achondroplasia: A case report. International Craniofacial Anomalies Congress. Poster Presentation. 25-27 April 2013. Isparta Turkey.