

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**KEMİK İLİĞİ KAYNAKLI MEZENKİMAL KÖK HÜCRE
UYGULAMASININ ORTODONTİK DİŞ HAREKET HIZI
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Gökçen ŞAHİN

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR

KONYA 2019

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**KEMİK İLİĞİ KAYNAKLI MEZENKİMAL KÖK HÜCRE
UYGULAMASININ ORTODONTİK DİŞ HAREKET HIZI
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Gökçen ŞAHİN

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA
PROJELERİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ PROJE NUMARASI:

181924004

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR

KONYA 2019

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi **GÖKÇEN ŞAHİN**'in "**Kemik İliği Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının Ortodontik Diş Hareket Hızı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya 06./11./2019

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Ortodonti Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Sema Hakkı

Selçuk Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Zeliha Müge Baka

Selçuk Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Dr.Öğr.Üyesi Ahmet Ertan Soğancı

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yönetim Kurulunun 14./02/2020 tarih ve 2020-0701 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “Evaluation of the Effect of Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Application on Orthodontic Tooth Movement” by “Gökçen ŞAHİN” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, University of Necmettin Erbakan.

Konya 06. / 11. / 2019

Principal Advisor

Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR

University of Necmettin Erbakan

Faculty of Dentistry

Department of Orthodontics

Examination Committee Member

Prof.Dr.Sema Hakkı

Selçuk Universty

Examination Committee Member

Doç.Dr.Zeliha Müge Baka

Selçuk Universty

Examination Committee Member

Dr.Öğr.Üyesi Ahmet Ertan Soğancı

Necmettin Erbakan Universty

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Faculty of Dentistry.

Dean

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Necmettin Erbakan University

Faculty of Dentistry

Date and Signature

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

06/11/2019

Dt. Gökçen ŞAHİN

İmzası

ÖNSÖZ

Ortodonti eğitimimde ve tez çalışmamda büyük destek ve katkıları olan değerli danışmam hocam Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke Erdur'a,

Tez çalışmamda kök hücre ile ilgili bilgi ve deneyimleriyle çalışmamın her aşamasında yol gösterici olan değerli hocam Prof. Dr. Sema Hakkı ve Dr. Şerife Buket Bozkurt'a,

Tez çalışmamın kök hücre eldesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen İstinye Üniversitesi Kök Hücre ve Doku Mühendisliği Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürü Prof. Dr. Erdal Karaöz ve ekibine,

Ortodonti eğitimim süresince emeği geçen bölüm hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Beni destekleyen ve sabır gösteren, hayatı paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili eşim ve çocuklarıma,

en içten duygularıyla TEŞEKKÜR EDERİM...

Gökçen ŞAHİN

Konya, Kasım 2019

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
APPROVAL.....	iii
BEYANAT	iv
ÖNSÖZ VE/VEYA TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodonsiyum	3
2.2. Ortodontik Diş Hareketi	5
2.3.Ortodontik Diş Hareketinde Enflamatuar Hücrelerin Rolü.....	6
2.4. Ortodontik Diş Hareketinde Enflamasyonun Rolü	8
2.5. Kemikte Şekillenme (<i>Modeling</i>) ve Yeniden Şekillenme (<i>Remodeling</i>).....	9
2.6. Osteoklast Formasyonu ve Kemik Rezorpsiyonu.....	10
2.7. Osteoblast Formasyonu ve Kemik Apozisyonu.....	12
2.8. Osteositlerin Kemik Yeniden Şekillenmesindeki Rolü.....	13
2.9. Ortodontik Diş Hareketini Hızlandıran Yöntemler.....	14
2.10. Kök Hücre.....	19
2.10.1. Embriyonik Kök Hücreler	22

2.10.2. Embriyonik Olmayan Kök Hücreler	22
2.10.2.1. Hematopoetik Kök Hücreler	22
2.10.2.2. Mezenkimal (Stromal) Kök Hücre	23
2.10.2.3. Organlarda Yerleşik Kök Hücreler.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Deney Hayvanları Üzerinde Yapılan İşlemler.....	25
3.2. Mezenkimal Kök Hücre Uygulaması.....	30
3.2.1. Mezenkimal Kök Hücrelerin İzolasyonu.....	30
3.2.2. Kemik İliği MKH'lerin Karakterizasyonu	32
3.2.3. Femur Kemik İliği Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin Green Fluorescent Protein (GFP) İle İşaretlenmesi.....	33
3.2.4. Femur Mezenkimal Kök Hücrelerin Enjeksiyona Hazır Hale Getirilmesi	34
3.2.5. Femur MKH'lerin Ratlara Transferi	36
3.3. Değerlendirme Yöntemleri	37
3.3.1. Ortodontik Diş Hareketi Miktarının Ölçümü	37
3.3.2. Mikro BT	37
3.4. İstatistiksel analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	52
6. KAYNAKLAR	60
7.ÖZGEÇMİŞ	72
8. EKLER.....	73

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

BMD	: Bone Mineral Density
BMP	: Bone Morphogenic Protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BV/TV	: Bone Volume/ Total Volume
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP	: Calcitonine Gene-Related Peptide
COX	: Siklooksijenaz
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
ESM	: Ekstraselüler Matriks
GFP	: Green Fluorescent Protein
HIF-1	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1
IL	: İnterlökin
KHEG	: Kök Hücre Enjeksiyon Grubu Grubu
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MEM- α	: Modified Eagle's Medium Alpha
MKH	: Mezenkimal Kök Hücre
MMP	: Matriks Metalloproteaz
mRNA	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
Ni-Ti	: Nikel Titanyum
NKG	: Negatif Kontrol Grubu
NO	: Nitrik Oksit
OPG	: Osteoprotogerin
PDL	: Periodontal Ligament
PKG	: Pozitif Kontrol Grubu
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
RAP	: Regional Acceleratory Phenomenon
Rpm	: Revolutions/Minutes
Runx-2	: Runt-Related Transcription Factor-2
TbN	: Trabecular Number
Tb.Th	: Trabecular Thickness

TGF- β : Transforming Growth Factor-B
TNF : Tumor Necrositing Factor
VEGF : Vascular Endotelial Growth Factor



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ortodontik diş hareketini gösteren şema.....	5
Şekil 2. Osteoblast / stromal hücreler tarafından osteoklast maturasyonu ve fonksiyonunun düzenlenmesi	9
Şekil 3. Alveoler kemiğin mekanik kuvvet yüklemesi sırasında, osteosit sinyalini ve kemiğin yeniden şekillenmesini gösteren şematik diyagram	13
Şekil 4. Hızlandırılmış ortodontik diş hareketini sağlayan hücresel ve moleküler mekanizmaların özeti	19
Şekil 5. Deney Akış Şeması	26
Şekil 6. Ratların kafeslerdeki görünümü.....	27
Şekil 7. Ön çalışma sırasında doku eldesi için kullanılan her iki femur ve elde edilen kemik iliği aspiratları.....	27
Şekil 8. Retraktörün rat ağzında uygulanmış hali ve ratlar için hazırlanan oral rekraktör	28
Şekil 9. Ratların maksillalarından polivinil siloksan ölçü malzemesi ile alınan başlangıç maksilla modelleri	29
Şekil 10. Maksiller sol birinci molar ve kesiciler arasına ortodontik aparey yerleştirilmiş hali	29
Şekil 11. Maksiller sol birinci molar ve kesiciler arasına ortodontik aparey yerleştirilmesini gösteren şematik çizim.....	30
Şekil 12. Femur kemik iliğinden elde edilen MKH'lerin izolasyon sonrası 5. gün IM görüntüsü	31
Şekil 13: Femur kemik iliğinden elde edilen MKH'lerin pasaj 3 IM görüntüsü.....	32
Şekil 14. Rat femurundan elde edilen mezenkimal kök hücre akış (flow) sitometrisi sonuçları.....	33
Şekil 15. Femur kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin yeşil floresan protein (green fluorescent protein(GFP) ile işaretlenmesi	34
Şekil 16. Mezenkimal kök hücrelerin içerisinde bulunduğu medyanın aspire edilmesi	35
Şekil 17. Yapışan hücrelerin pipet yardımıyla tüpe toplanması.....	35
Şekil 18. Neubauer camı	35
Şekil 19. Femur MKH kök hücre enjeksiyonu için kullanılan 30 gauge ölçüsünde enjektör	36

Şekil 20. Ratların üst birinci molar dişlerin mezio-vestibüler ve mezio-palatinal köşelerinden MKH enjeksiyonu	36
Şekil 21. Dijital kumpas	37
Şekil 22. Ortodontik diş hareketinin klinik olarak tespiti için, uygulama başlangıcı ve sonunda elde edilen alçı modelleri	37
Şekil 23. Mikro BT cihazı	38
Şekil 24. Numunelerin mikro BT cihazında görüntülenmesi	38
Şekil 25. Diş hareketi miktarının ölçümünün yapıldığı iki boyutlu enine kesit	39
Şekil 26. Ortodontik diş hareketini gösteren enine kesitler	39
Şekil 27. PDL aralığının değerlendirildiği köklerin orta üçlü seviyesinde alınan aksiyal kesit görüntüsü	40
Şekil 28. Kemik mikroyapısal komponentlerin incelendiği bölge (ROI). Birinci molar dişin distobukkal köküne komşu alan	40
Şekil 29. Mikro-BT ve klinik tekniklerle ölçülen ortodontik hareket miktarlarına ilişkin Bland-Altman grafiği	42
Şekil 30. Klinik ve mikro-BT teknikleri ile ölçülen hareket miktarlarına ilişkin saçılım grafiği	43
Şekil 31. Mikro-BT ile ölçülen ortodontik diş hareket miktarlarını gösteren grafik	44
Şekil 32. Mikro-BT ile ölçülen kemik hacmi/total hacim (BV/TV) oranlarını gösteren grafik	45
Şekil 33. Mikro	46
Şekil 34. Mikro-BT ile ölçülen trabeküler kalınlık değerlerini gösteren grafik	47
Şekil 35. Mikro-BT ile ölçülen trabeküler sayı değerlerini gösteren grafik	48
Şekil 36. Mikro-BT ile ölçülen trabeküler seperasyon değerlerini gösteren grafik	50
Şekil 37. Hareket yönüne göre periodontal aralık mesafesini gösteren grafik	51

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Klinik olarak ve mikro-bt ile ortodontik diş hareket ölçüm sonuçları arasındaki ilişki ve uyum.....	42
Tablo 2. Mikro-BT ile yapılan ortodontik diş hareketi ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması	44
Tablo 3. Mikro-BT ile ölçülen bone volume/total volume oranı parametresinin gruplara göre karşılaştırılması	45
Tablo 4. Kemik mineral yoğunluğu parametresinin gruplara göre karşılaştırılması	46
Tablo 5. Trabeküler kalınlık parametresinin gruplara göre karşılaştırılması.....	47
Tablo 6. Trabeküler sayı parametresinin gruplara göre karşılaştırılması	48
Tablo 7. Trabeküler seperasyon parametresinin gruplara göre karşılaştırılması.....	49
Tablo 8. Dişin hareket yönündeki periodontal aralık mesafesinin gruplar arası karşılaştırılması	50
Tablo 9. Dişin hareket yönünün tersi yönünde periodontal aralık mesafesinin gruplar arası karşılaştırılması.....	51

ÖZET

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Gökçen ŞAHİN

Ortodonti Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi/ KONYA-2019

Bu çalışmanın amacı kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulamasının ortodontik diş hareket hızı üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya 12 haftalık 30 adet Wistar cinsi dişi rat dahil edildi (ortalama ağırlığı 270.28±10.29 gr). Bir adet ratla yapılan ön çalışmada ortodontik aparey planlaması ve aynı ratın femur kemik iliğinden hücre izolasyonu yapıldı. Elde edilen hücrelerin mezenkimal kök hücre özellikleri doğrulandı. Ratlar negatif kontrol grubu (NKG: diş hareketi için aparey uygulanmayan grup, n=9), pozitif kontrol grubu (PKG: diş hareketi için aparey kullanılan, kök hücre uygulanmayan grup; n=10) ve kök hücre enjeksiyonu grubu (KHEG; diş hareketi için aparey kullanılan ve kök hücre enjekte edilen grup, n=10) olarak rastgele üç gruba ayrıldı. Genel anestezi altında polivinil siloksan ölçü malzemesi ile ratların başlangıç maksilla modelleri elde edildi; PKG ve KHEG'ye apareyler yerleştirildi. KHEG'ye uygulanan mezenkimal kök hücreler enjeksiyondan önce GFP ile işaretlendi ve her bir enjeksiyonda 250.000/25 µl olacak şekilde 1, 6 ve 11. günlerde dişin hareket yönünde periodontal ligament (PDL) aralığına enjekte edildi. Birinci moların mezial yönde hareketini sağlamak amacıyla 14 gün Ni-Ti sarmal yaylarla 50 gr-f uygulandı. Deney sonunda ratların maksilla ölçüleri tekrar alındı. Dekapitasyon sonrası maksillalar çıkarıldı. Alçı modelleri üzerinde ve mikro bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) ile ortodontik diş hareketi miktarları ve PDL aralığı mesafesi ölçüldü, ayrıca maksiller kemikte diş hareketi yönünde alveolar kemiğin mikroyapısını gösteren kemik yoğunluğu, kemik hacmi/toplam hacim oranı, trabeküler kalınlık ve trabeküler sayı, trabeküler seperasyon parametreleri değerlendirildi. Anlamlılık değeri p<0.05 olacak şekilde istatistiksel analiz yapıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırılmasında iki bağımlı örneklem t testi, gruplar arası karşılaştırılmasında ise Tek Yönlü Varyans analizi, Kruskal Wallis, Conover-Iman testleri kullanıldı.

Mikro-BT ile yapılan ortodontik hareket miktarı ölçümünde, KHEG'de PKG'ye göre anlamlı artış bulunurken, (p<0,001) PDL aralık mesafesi, dişin hareket yönünde ve hareketin tersi yönünde KHEG'de, NKG'ye göre daha yüksek, PKG'ye göre daha düşük bulundu (p<0,001). Diş hareketi yönünde alveolar kemiğin ilgili bölgesinde internal mikroyapısal parametrelerini gösteren değerlerden kemik hacmi/toplam hacim oranı ortalamaları karşılaştırıldığında, KHEG ve NKG arasında fark çıkmazken (p>0,05), PKG'ye göre anlamlı artış olduğu tespit edildi (p<0,001). Kemik mineral yoğunluğu ortalamasının gruplar arası karşılaştırılmasında; NKG, PKG'den anlamlı olarak yüksek bulunurken (p<0,05), NKG ile KHEG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi (p>0,05). Trabeküler seperasyon değerlendirmesinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Diğer parametrelerde; KHEG ve PKG arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken (p>0,05), her iki grup da NKG ye göre daha düşük bulunmuştur.

Ortodontik diş hareket hızına mezenkimal kök hücre etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, mezenkimal kök hücre uygulamasının diş hareket hızını anlamlı derecede artırdığı, kemik kalite ve kantitesini belirleyen ölçümlerde yeni oluşan kemik kalitesi üzerine pozitif etki gösterdiği gözlenmiştir. Bulgularımız ışığında mezenkimal kök hücre uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine etkinliğinin değerlendirildiği yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal kök hücre; Ortodontik diş hareketi; Rat.

ABSTRACT

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

Gökçen ŞAHİN

Department of Orthodontics

Specialization thesis/ Konya 2019

In this study, we aimed to evaluate the effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell application on rate of orthodontic tooth movement.

Thirty Wistar female rats aged 12 weeks were included in the study (mean weight $270,28 \pm 10,29$ g). Cell isolation was performed from the bone marrow of the femur of one rat and its mesenchymal stem cell characteristics were confirmed by preliminary study. The rats were randomly divided into three groups as negative control group (NKG; appliance unapplied group for dental movement, n=9), positive control group (PKH; appliance applied for dental movement, no stem cell group, n=10) and stem cell injection group (KHEG; appliance applied and stem cell injected group for dental movement, n=10). Under general anesthesia; initial maxilla models of rats were obtained with polyvinyl siloxane impression material, appliances were applied in PKG and KHEG. Mesenchymal stem cells which injected to KHEG were labeled with green fluorescent protein (GFP) before the injections. For each injection (1, 6 and 11.th days), 250,000 / 25 µl cells injected into the periodontal ligament (PDL) interval in the direction of the tooth movement. In order to move the first molar in the mesial direction, 50 gr of force was applied with Ni-Ti coil springs for 14 days. At the end of the study, maxillary measurements of rats were taken again. Maxilla of rats were removed after decapitation. Orthodontic tooth movement amounts were measured on cast models and micro computed tomography (micro-CT). PDL interval, bone density, bone volume / total volume ratio, trabecular thickness, trabecular number and trabecular separation which are the parameters of the microstructure of the alveolar bone, was measured. Statistical analysis was performed with a p value of <0.05. Two dependent samples t test was used for the comparison of the parameters within the group, and One Way Variance analysis, Kruskal Wallis, Conover-Iman tests were used for the comparison of the groups.

There was a significant increase in the rate of orthodontic tooth movement measured by micro-CT in KHEG compared to the PKG (p <0,001). In the KHEG, the PDL space was higher than the NKG and lower than the PKG (p <0.001). When the mean BV / TV ratio was compared between the values showing internal microstructural parameters in the related region of the alveolar bone in the direction of tooth movement, no significant difference was found between KHEG and NKG (p>0.05), but a significant increase was found compared to PKG (p <0.001). In the comparison of the mean bone mineral density between groups; NKG was found to be significantly higher than PKG (p <0.05), no statistically significant difference was found between NKG and KHEG (p> 0.05). There was no significant difference between the groups in trabecular separation evaluation (p> 0.05). In other parameters; there was no statistically significant difference between KHEG and PKG (p> 0.05), NKG was higher than other groups.

In our study, we evaluated the effect of mesenchymal stem cells on orthodontic tooth movement and it was observed that stem cell application significantly increased the tooth movement. In the measurements of bone quality and quantitation, it was observed that stem cell application increased the rate of tooth movement and also had a positive effect on newly formed bone quality. According to this findings we hope that mesenchymal stem cell applications will enter into clinical practice in the future with additional studies.

Keywords: Mesenchymal stem cell, Orthodontic tooth movement, Rat.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodontik diş hareketi, mekanik kuvvet uygulamasına bağlı diş kökünü çevreleyen dokularda meydana gelen yeniden yapılanma sonucu oluşmaktadır. Alveolar kemik üzerine etki eden basınç yeniden yapılanmaya bağlı diş hareketini başlatmaktadır. Dişler hedef pozisyona ulaştığı zaman alveolar kemik, periodontal ligament ve sementumda meydana gelen yeniden yapılanma ve yenilenme sonucunda periodontal doku normal yapısına dönmektedir. Osteoblastlar gerilim tarafında yeni kemik oluştururken, osteoklastlar basınç tarafında alveolar kemiği rezorbe etmektedir. (Meikle 2006; Long ve ark. 2013).

Ortodontik tedaviler genellikle sabit mekaniklerle gerçekleştirilir, ortalama tedavi süresi 18 ile 24 ay aralığında değişmektedir. Ancak anomalinin şiddetine göre bu süre uzayabilmektedir. Uzamış tedavi sürelerinin periodontal problemler, kök rezorpsiyonu, beyaz nokta lezyonları ve hastanın tedaviye uyumsuzluğu gibi yan etkilere neden olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (Travess ve ark. 2004; Jung ve Cho 2011). Bu nedenle ortodontik diş hareketinin hızlandırılmasına yönelik çalışmalar uzun süredir gündemdedir (Soma ve ark. 1999; Kawasaki ve Shimizu 2000; Nishimura ve ark. 2008; Almpani ve Kantarci 2015).

Diş hareketlerini hızlandırma girişimi mekanik direncin azaltılması amacıyla hem korteksi hem de alveolar kemiğin medullasını tamamen kesen cerrahi bir işlem olan osteotomi ile başlamıştır. Kole (1959), uygulanan işlemin invaziv etkisini azaltmak için, medullaya girmeden kemik korteksinin tek başına delindiği kortikotomi işlemini tanımlamıştır. Bu yöntemlerin her biri tedavi sürelerinin önemli ölçüde kısalmasını sağlamakta; fakat invaziv olmaları nedeniyle beraberinde bazı riskler taşımaktadır. Cerrahi teknikler geliştikçe, tedavi sürelerini kısaltmak için, periodontal ligamentin distraksiyonu, dento-alveol yapının distraksiyonu, alveolar dekortikasyon, mikroosteoperforasyon, plazmadan zengin fibrin uygulaması, piezosizyon ve kortisizyon gibi minimal invaziv yöntemler tanımlanmıştır (Fleming ve ark. 2015b). (Amit ve ark. 2012; Almpani ve Kantarci 2015; Alfawal ve ark. 2016; Tehranchi ve ark 2018; Shahabee ve ark. 2019).

Cerrahi olmayan teknikler mekanik vibrasyon, düşük doz lazer, elektromanyetik atımlar, farmakolojik ajanlar, düşük yoğunluklu ultrason gibi yöntemler olarak tanımlanmıştır (Almpani ve Kantarci 2015; Sakata ve ark. 2014; Seifi ve ark. 2007). Gelecekte bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin uygulanabilmesi, tedavi süresinin kısaltılarak yan etkilerin en aza indirgenebilmesi için minimal invaziv teknolojilerin geliştirilmesi gerekmektedir (Pilipchuk 2015; Cochran 2015).

Kemik hücrelerinin aktivitesini etkileyerek ortodontik diş hareketini hızlandırması beklenen ve invaziv olmayan yöntemlere ilgi artmaktadır. Son yıllarda özellikle rejeneratif tıpta, kırık iyileşmesi ve kemik rekonstrüksiyonunda kök hücre tedavisinin etkileri üzerine artan sayıda çalışmalar yapılmıştır (Worthley ve ark. 2015; Feng H. 2019). Mezenkimal kök hücre (MKH) kemik iliği, kas, karaciğer, plasenta, periferik kan, dental pulpa ve yağ dokusunda bulunmaktadır. MKH'nın uygun biyolojik ve kimyasal yöntemlerle uyarıldığında; kemik, kırıkta, yağ dokusu, kas ve sinir hücresine farklılaşabildiği gösterilmiştir (Hakkı 2015; Hakkı ve Karaöz 2016). *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarda kemik iliği kaynaklı MKH'lerden farklılaşmış osteoblastların, periodontal, oral ve kraniyo-fasiyal mineralize dokularda yenilenme sağlayabileceği ve biyo-mühendislik alanlarında kullanılabileceği bildirilmiştir (Hu ve ark. 2006; Hakkı ve ark. 2014).

Son yıllarda diş hekimliğinde farklı alanlarda deneysel ve klinik uygulamalara konu olan kök hücre uygulamalarının, ortodontik diş hareket hızı üzerine etkilerini inceleyen bir araştırmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, kemik iliği kaynaklı MKH uygulamasının ortodontik diş hareket hızı üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum, diş ve kemik arasında sıkı bir şekilde tutunarak dişlerin alveolar kemikle kuşatılması ve desteklenmesini sağlayan dokudur. Periodonsiyum periodontal ligament (PDL), diş kökünü kaplayan sement ile dişin soket duvarını oluşturan kemik arasında yerleşen yumuşak özel bir bağ dokusudur; kollajen lif demetleri, hücreler, nöral ve vasküler yapılar ve doku sıvılarından oluşmaktadır.

Dişler, etrafında kemikle bağlantısını sağlayan PDL sayesinde hareket etmektedir. PDL'nin temel işlevi, dişlerin çiğneme kuvvetlerine dayanmasını sağlamak ve dişleri yuvalarında desteklemektir (Nishimura ve ark.2008). Ayrıca PDL, çiğneme sırasında çenenin doğru konumlanmasını sağlamak için duyu reseptörleri gibi çalışma kapasitesine sahiptir. Doku homeostazisi, onarım ve yenilenmesi için bir hücre deposudur.Yaklaşık olarak 0,2 mm genişliğinde bir alanı kaplamaktadır. Kök boyunca olan yerleşimine bağlı olarak PDL genişliği değişkenlik göstermektedir; en ince kısmı kökün üçte bir orta kısmında olmak üzere kalınlığı 0,15 - 0,38 mm arasında değişmektedir (Nanci 2000). PDL alanının büyük bir kısmı, hücreler arası maddeye gömülü olan, esas olarak tip I kollajen lif demetleri tarafından kaplanmaktadır.

PDL alanında liflerin yanı sıra, farklı fonksiyonlara sahip paradental hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler; PDL hücrelerinin yaklaşık %50-60'ını oluşturan fibroblastlar, osteoblastlar ve sementoblastlar gibi sentez yapan hücreler; osteoklastlar, fibroblastlar, sementoklastlar gibi resorptif hücreler; farklılaşmamış mezenkimal hücreleri içeren progenitör hücreler; makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler gibi savunma hücreleri, ve Hertwig'in epitelyal kök kılıfının kalıntıları gibi epitel kaynaklı hücrelerdir. PDL alanı vasküler sistemden sağlanan ve interstisyel sıvı olarak bilinen doku sıvısıyla doludur. Bu sıvı dolu bölme PDL alanının, dişlere yüklenen kuvvetleri dağıtmasına ve bir şok emici olarak işlev görmesine izin vermektedir. (Nanci ve Bosshardt 2006, Li ve ark. 2018).

Sementum ise dişlerin köklerini kaplayan ve esas olarak periodontal ligament liflerinin tutunmasına hizmet eden sert, avasküler bağ dokusudur (Nanci ve

Bosshardt 2006). Sementum ve alveolar kemiğe giren liflerin terminal kısmı, Sharpey lifleri olarak adlandırılmaktadır. Bu lifler kendi içinde ana liflere, aksesuar liflere ve elastik liflere ayrılmaktadır. Diş boyunca oryantasyonlarına ve yerlerine göre primer lifler ayrıca, transseptal lifler (veya interdental ligament) ve alveolodental lifler şeklinde ayrılabilir. Transseptal lifler, diş dizilimini sağlamak için bitişik dişlerin sementumuna bağlanırken, alveolodental lifler ise dişlerin çiğneme sırasında kompresyon kuvvetlerine dayanmasına yardımcı olmaktadır. Primer liflere ek olarak, aksesuar lifler, dişin dönmesini önlemek için alveolar kemikten sementuma doğru farklı düzlemlerde, daha teğet olarak uzanmaktadır.

Alveolar kemik, ağırlığının %60'ı mineralize doku, %25'i organik matriks ve %15'i sudan oluşan mineralize bir bağ dokusudur. Alveolar kemiğin çoğunluğu trabeküler yapıda olsa da, PDL alanına bitişik olan ve lamina dura adı verilen kısım kompakt kemik şeklindedir. PDL lifleri lamina durayı delerek alveolar kemiğe tutunurken, diğer uçlar sementuma bağlanmaktadır.

Alveolar kemiğin homeostazında ve fonksiyonunda başta osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler olmak üzere bir çok hücre tipi kritik rol oynamaktadır. Ayrıca makrofajlar, endotelyal hücreler ve adipositler de alveolar kemik içerisinde bulunabilmektedir. Osteoblastlar tek çekirdekli ve kemik yapımı için özelleşmiş hücrelerdir. Hem osteoblastlar hem de fibroblastlar tip I kollajen matriksini sentezleyebilmektedir. Osteoblastların sayısı yaşla birlikte azalmakta, bu durum kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengeyi bozmaktadır (D'Ippolito ve ark. 1999). Osteositler, kemik apozisyonu sırasında mineralize kemik içine gömülmüş osteoblastlardan oluşmaktadır. Bu süreçte hidroksiapatit, kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat gibi mineraller osteosit çevresinde birikerek bir osteositin kapladığı boşlukta, lakunayı meydana getirmektedir. Lakunalar, kanalikül olarak bilinen dar kanallar vasıtasıyla birbirlerine bağlanmakta, bu kısımda osteositlerin dendritleri temas etmekte ve iletişim kurmaktadır.

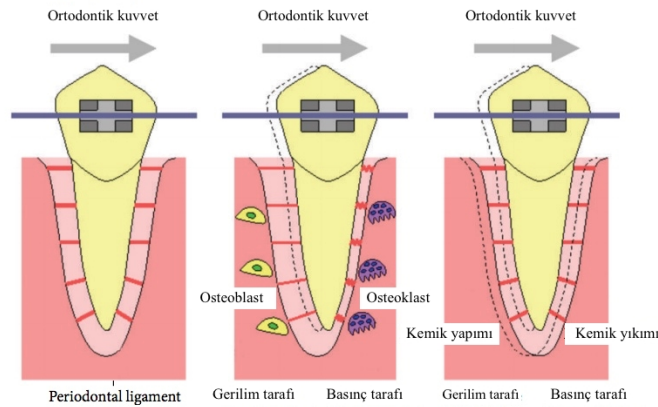
Kemik yapan osteoblastlar ve osteositler mezenkimal hücre soyundan köken alırken, kemik yıkan osteoklastlar farklı bir progenitör popülasyondan,

hematopoetik/monosit soyundan köken almakta ve çoklu monositlerin birleşerek “çok çekirdekli” hale gelmesiyle oluşmaktadır.

2.2. Ortodontik Diş Hareketi

Ortodontik diş hareketi, eksternal mekanik kuvvete karşı oluşan fizyolojik ve patolojik cevapları birleştiren, kemik yıkım ve yapımının birlikte yürüdüğü bir süreçtir (Wise ve King 2008). Ortodontik diş hareketindeki basınç - gerilim teorisi, çeşitli kimyasalların hücresel farklılaşma ve diş hareketinde uyarıcı olarak rol oynadığını ileri sürmektedir (Brooks 2009). Bu teori, kuvvet uygulanması sonrası birkaç saniye içinde dişin PDL aralığındaki yerini değiştirdiğini, bazı bölgelerde PDL sıkışmasına ve bazı bölgelerde ise PDL gerilmesine neden olduğunu öne sürmektedir.

Uygulanan kuvvet ile PDL mikrovasküler yapısında oluşan sıkışma, bu bölgelerdeki inflamatuvar olayı başlatmaktadır. Bu durum, histolojik görünümü açısından hiyalinizasyon olarak bilinen bölgesel nekroz ve komşu dişlerin PDL ve pulpal damarlarında hiperemi ile sonuçlanmaktadır (Wise ve King 2008). Sıkışma tarafında kan akışı azalırken, gerilim tarafında aynı kalmakta veya artmaktadır. Kuvvet uygulanması devam ederse, kan akışındaki değişiklik hızlı bir şekilde dokuların oksijenlenmesini azaltmakta ve kimyasal ortamı, prostaglandinler ve sitokinler gibi biyolojik olarak aktif ajanları serbest bırakarak değiştirmektedir. Bu kimyasal medyatörler, PDL içindeki sıkışma ya da gerilim tarafındaki hücresel aktiviteleri farklı şekilde etkilemekte; sıkışma tarafında kemik yıkımına ve gerilim tarafında kemik oluşumuna yol açmaktadır (Kitaura ve ark. 2014) (Şekil 1).



Şekil 1. Ortodontik diş hareketini gösteren şema (Kitaura ve ark. 2014).

Uygulanan kuvvete bağılı olarak direkt ya da indirekt rezorpsiyon oluşmaktadır. Ağır kuvvetler kan akımını keserek, basınç altında hücre ölümüne yol açmaktadır (hyalinizasyon). Sıkıştırılmış PDL alanı içinde osteoklast farklılaşması olmamakta; bunun yerine, komşu kemik iliği boşluğundaki osteoklastların gecikmiş farklılaşması, indirekt rezorpsiyona yol açmaktadır. Bu nedenle, ağır kuvvet uygulandığında diş hareketinin meydana gelmesi genellikle 7 - 14 gün sürmektedir. Diğer yandan, hafif kuvvet sadece kan akışını azaltmakta, bu da PDL içinden lokal olarak veya kan yoluyla osteoklastların hızlı bir şekilde ulaşmasına izin vermektedir. Diş hareketi, hafif kuvvet uygulanmasından sonra 2 gün içinde başlamaktadır. Klinik olarak, kan akımını tamamen önlemek neredeyse imkansızdır, dolayısıyla hyalinizasyon her zaman belli bir dereceye kadar meydana gelmektedir.

2.3. Ortodontik Diş Hareketinde Eflamatuar Hücrelerin Rolü

Sıkışma bölgelerinde doku yıkımını destekleyen prostaglandinler, interlökin (IL)-1, IL-6, *tumor necrositing factor* (TNF)- α ve reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) reseptör aktivatörlerinin diş hareketi sırasında periodontal ligamentte yükseldiği bildirilmiştir (Yamaguchi ve ark. 2006; Park ve ark. 2011; Dandajena ve ark. 2012). Ortodontik kuvvet PDL'deki kan akışını değiştirmekte ve bölgesel hipoksi gelişmektedir. Oksijenlenmedeki azalma, hipoksi indüklenbilir faktör-1'i (HIF-1) stabilize ederek, PDL'deki fibroblastlarda ve osteoblastlarda vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve RANKL salınımını azaltmakta, osteoklast farklılaşmasını ve rezorpsiyonu arttırmaktadır (Park ve ark. 2011; Dandajena ve ark. 2012). Hafif hipoksi durumunda HIF-1, VEGF aracılığıyla PDL'nin rejenerasyonunu ve kan dolaşımını düzenlemekte, hücre proliferasyonu ve anjiyogenezini uyarmaktadır (Niklas ve ark. 2013). Hipoksi, ortodontik doku yeniden yapılanması için, kritik bir başlatıcıdır.

Ortodontik diş hareketinde diğer bir teori olan, sıvı akış hipotezi, kanaliküllerde sıvı yer değiştirmesine bağılı olarak ortaya çıkan gerilime karşı oluşan osteosit ve fibroblast cevabına dayandırılmaktadır (Goulet ve ark. 2008). Kuvvet uygulanması sonucu sırayla, matriks gerilimi, sıvı akışı, hücre aktivasyonu ve farklılaşması ile dokunun yeniden yapılanması oluşmaktadır (Henneman ve ark. 2008). Gerilimi saptayan mekanoreseptör hücreleri kemikte osteositler ve PDL'de

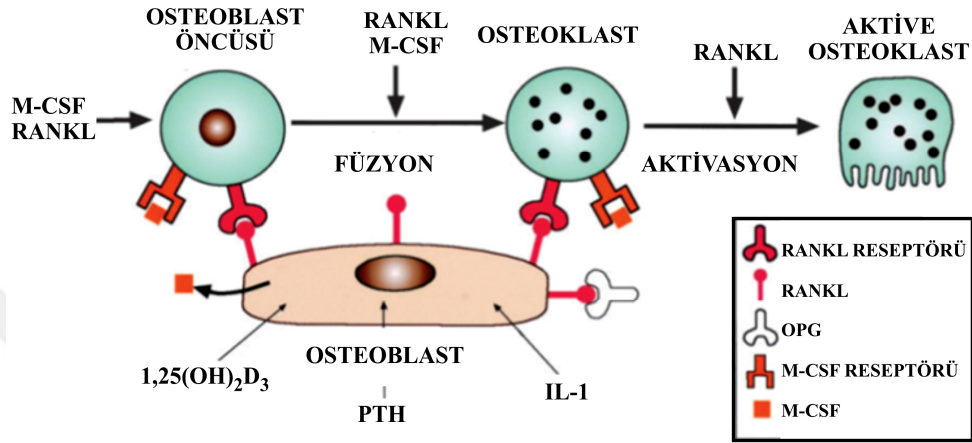
fibroblastlardır. Yüklene, mineralize doku (kemik) ve mineralize olmayan paradental dokuların (PDL, gingiva ve nörovasküler yapılar) yeniden şekillenmesine neden olmaktadır (Krishnan ve Davidovitch 2009). Dişlere kuvvet uygulandığında, intertisyel sıvı kanalliküllere ve etraftaki osteositlere doğru zorlanarak hücre yüzeyinde ve ekstraselüler matriks (ESM) üzerinde değişikliğe yol açmaktadır. Kemğin ESM'si bir hidroksiapatit - kollajen birleşimidir, PDL'nin ESM'si ise hücreleri çevreleyen polisakkarid jel içine gömülmüş fibröz yapıda proteinler ağıdır. Sıvı akışındaki değişim integrinleri bozarak osteositlerde sinyalleme yollarını aktive etmektedir. (Krishnan ve Davidovitch 2006; Goulet ve ark. 2008). İntegrinler, bir hücrenin harici ESM'sini dahili hücre iskeletine bağlayan transmembran proteinlerdir. Hücre yüzeyi üzerindeki integrin uyarımı, osteosit gen ekspresyonunu değiştiren hücre içi moleküllerin salınmasına neden olmakta, kemik oluşumu ve rezorpsiyonu için osteoblastların ve osteoklastların farklılaşmasını sağlamaktadır. Hücre içi kalsiyum yükselmekte, prostaglandinlere öncü olan araşidonik asiti serbestleştiren fosfolipaz A aktivitesini arttırmaktadır. Siklo-oksijenaz (COX) enzimleri daha sonra araşidonik asidi prostaglandinlere ve anahtar inflamatuvar mediatörlere dönüştürmektedir (Krishnan ve Davidovitch 2006; Goulet ve ark. 2008; Wise ve King 2008). İkinci haberciler siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP), kalsiyumun akışı ile yükselmekte, kemik döngüsünü başlatan otokrin ve parakrin sinyallerinin salınmasıyla birlikte fosforilasyon olayları ve sonraki gen ekspresyonunu başlatmaktadır (Roberts-Harry ve Sandy 2004; Krishnan ve Davidovitch 2006). Osteositler, ortodontik kuvvete bağlı oluşan doku yeniden yapılanmasını arttıran mekanosensör görevi görmektedirler (Krishnan ve Davidovitch 2009). Fibroblastlar, PDL'de benzer bir mekanosensör işlevi gerçekleştirmektedirler. Osteositler gibi fibroblastlar da transmembran integrin reseptörlerini ortaya çıkarmaktadırlar. Mekanik yüklenmeden kaynaklanan stres, ESM'den integrinler aracılığıyla intraselüler olarak iletilmekte, bu da gen ekspresyonunu, hücre iskeletini, proliferasyonu, farklılaşmayı ve böylece doku yeniden yapılanmasını değiştiren sinyal yolunu başlatmaktadırlar (Wang ve ark. 2007).

2.4. Ortodontik Diş Hareketinde Enflamasyonun Rolü

Ortodontik kuvvet aseptik enflamatuvar yanıtı başlatarak, kemik ve PDL yeniden yapılanmasını indüklemektedir. Diş kuvvet uygulanması, PDL, sinir uçları ve kan damarlarının gerilmesi ve sıkışmasına neden olmaktadır. PDL, sinir uçları ve kan damarları ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Sinir uçlarının bozulması, madde P ve *calcitonine gene-related peptide* (CGRP) gibi vazokaktif nörotransmitterlerin salınmasına, bu da vasküler endotel hücrelerle etkileşime girerek artan geçirgenliğe neden olmaktadır (Krishnan ve Davidovitch 2006; Wise ve King 2008). Aktive edilen endotel, dolaşımdaki lökositleri, monositleri ve makrofajları PDL'ye bağlamakta ve akut inflamasyonun başlamasını sağlamaktadır (Middleton ve ark. 2002; Krishnan ve Davidovitch 2009). Lökositler doku yeniden yapılanmasını destekleyen sitokinleri, prostaglandinleri, büyüme faktörlerini ve koloni uyarıcı faktörleri uyarmaktadır. Birkaç gün sonra inflamasyon, fibroblastların, endotel hücrelerin, osteoblastların ve osteoklastların içinde bulunduğu kronik ve proliferatif bir sürece geçmektedir.

Paradental hücreler, lökositleri, trombositleri, kemik ve paradental dokuları yeniden şekillendirmek için inflamatuvar faktörleri düzenlemektedir. Diş hareketine bağlı oluşan sıkışma, prostaglandin üretimini katalize eden COX-2'yi indüklenmektedir (Huang ve ark. 2014). Prostaglandinler, hücre içi cAMP konsantrasyonunu arttırarak osteoklastlar üzerinde etki etmektedir (Krishnan ve Davidovitch 2006). Prostaglandin-E2 osteoblast farklılaşmasını, RANKL ve osteoprotegerin (OPG) ekspresyonunu uyarmaktadır. RANKL ve *makrofaj koloni stimulating factor* (M-CSF)'deki artış ile osteoblastlar tarafından salınan OPG'deki azalma, osteoklast farklılaşması ve kemik rezorpsiyonunu ortak olarak desteklemektedir (Şekil 2). Sitokin IL-1b ve TNF- α salınımı, enflamasyonu ve matriks metalloproteaz (MMP) seviyelerini arttırırken, osteoklast farklılaşmasını, fonksiyonunu ve sağ kalımını indüklemektedir. Kollajenaz, katepsinler ve MMP'ler, PDL ve ESM'nin organik matriksini bozarak, rezorpsiyon için osteoklast bağlanmasına izin vermektedir (Henneman ve ark. 2008). Sıkışma sonucu kemik rezorpsiyonuna aracılık eden nitrik oksit (NO) üretimini sağlayan, indüklenebilir nitrik oksit sentezi aktive olmaktadır. Bu faktörler, sıkışma alanında rezorptif laküna oluşturmak için osteoklastları aktive etmektedir. Diş hareketi, nekrotik dokunun

osteoklastlar tarafından uzaklaştırılmasını takiben, yeni periodontal fibrillerle birlikte osteoid oluşturan osteoblastlarla başlamaktadır. Prolifere ve aktif olan fibroblastlar ESM fiber üretimini arttırmaktadır. Diğer yandan sıkışmanın indüklediği kemik morfogenez protein (BMP)'ler ve *runx-related transcription factor-2* (Runx2) ekspresyonu, osteoblast farklılaşmasını ve kemik mineralizasyonunu hızlandırmaktadır (Wise ve King 2008; Huang ve ark. 2014).



Şekil 2. Osteoblast / stromal hücreler tarafından osteoklast maturasyonu ve fonksiyonunun düzenlenmesinde reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG) ve makrofaj koloni stimüle edici faktörün (M-CSF) rolleri (Meikle 2006).

Gerilim altında osteoblast sayısı ve aktivitesinde artış ile birlikte alveolar kemik birikimi baskın hale gelmektedir. Gerilim güçleri, PDL'de osteoblast progenitör proliferasyonunu uyarmakta ve kemik oluşumunu düzenlemek için endotelial nitrik oksit sentezini aktive etmektedir (Baloul, 2016). Sitokin IL-10, OPG'yi arttırmakta ve osteoblastlardan RANKL üretimini azaltmaktadır. *Transforming growth factor-β* (TGF-β) ayrıca gerilim altında artmakta, PDL hücrelerinin proliferasyonunu ve kemotaksisini indükleyerek osteoblast prekürsörlerini düzenlemektedir. Sonuç olarak diş hareketinin gerilim tarafında, kemik ve yeniden şekillenmiş PDL liflerinin üretilmesi, osteoblast artışı ve osteoklast aktivitesinde azalma meydana gelmektedir (Garlet ve ark. 2007; Krishnan ve Davidovitch 2009; Huang ve ark. 2014).

2.5. Kemikte Şekillenme (*Modeling*) Ve Yeniden Şekillenme (*Remodeling*)

Dişlerin dento-alveolar kompleks içindeki hareketi, fiziksel fenomen ve biyolojik dokunun yeniden yapılanmasının sinerjik bir dizisidir. Diş biyolojik

sistemi, reseptör hücrelerin sinyal iletimi aracılığı ile, kuvvetin şiddetine, yönüne ve süresine reaksiyon göstererek en sonunda kemik yeniden yapılanması ve ortodontik diş hareketi oluşmasına neden olmaktadır.

Kemik yapılanması kemiğin şekli, boyutu veya pozisyonunda değişikliklere neden olan, kemik yüzeylerinin birbirini izleyen ve birbirinden ayrı oluşan aktivasyon-rezorpsiyon (katabolik) veya aktivasyon-formasyon (anabolik) sürecidir (Frost, 1990). Diğer yandan, kemik yeniden yapılanması veya döngüsü, kemik rezorpsiyonu ile başlayıp devamında kemik oluşumu safhası ile devam eden ve eski kemiğin yeni kemikle yer değiştirmesi ile sonuçlanan, birbirine sıkı bir şekilde bağlı lokal bir süreçtir (Hadjidakis ve Androulakis 2006). Hem kemik şekillenmesi hem de yeniden şekillenmesi, ortodontik diş hareketinin miktarı için belirleyicidir. Ortodontik diş hareketi sırasında oluşan kemik şekillenmesi inflamatuvar bir süreçtir ve diş hareketi için hız sınırlayıcı faktör, kemik ve PDL arayüzündeki kemik rezorpsiyonudur. Kemik yeniden şekillenmesi, fizyolojik koşullar altında, kemiğin büyüklüğünü veya şeklini değiştirmeden kemiğin internal içeriğini yenilemesi yanında, ortodontik diş hareketinin hızını da etkilemektedir (Verna ve ark. 2000).

Hem kemik şekillenmesi hem de yeniden şekillenmesi, osteoklastların, osteoblastların ve osteositlerin hücrel aktiviteleri tarafından kontrol edilir. Kemik şekillenmesi sırasında osteoklastlar resorpsiyon oluştururken, osteoblastlar kemik yapımını gerçekleştirmektedir. Kemik yeniden yapılanma sürecinin rezorpsiyon-formasyon dizisi, osteoklastlar ve osteoblastlardan oluşan çok hücreli birimler tarafından gerçekleştirilmektedir (Kim ve ark. 2006). Hem biyokimyasal hem de mekanik faktörler, kemik şekillenmesi ve yeniden şekillenmesi oranlarını düzenlemektedir. Önceki çalışmalar ortodontik tedavinin, alveolar kemik şekillenmesini ve aynı zamanda kemik yeniden şekillenmesini uyardığını göstermiştir (Melsen 1999; Verna ve ark. 1999). Osteoblastların mekanik kuvvetler, inflamatuvar uyarılar veya hipoksi ile aktivasyonu, ortodontik diş hareketinde ilk ve gerekli basamaktır. Aktive edilmiş osteoblastlar, osteoklast formasyonunun spesifik mediatörlerinin salınımı ve kemik rezorpsiyonunun başlatılmasından sorumludur.

2.6. Osteoklast Formasyonu Ve Kemik Rezorpsiyonu

Ortodontik diş hareketindeki hız belirleyici adımın, sıkışma tarafındaki kemik

rezorpsiyonu olduğu düşünülmektedir. Histolojik çalışmalar, ortodontik diş hareketi sırasında sıkışma tarafında osteoklast oluşumunun indüklendiğini göstermektedir (Wang ve ark. 2009). Diş hareketini hızlandırmak için uygulanan yöntemler, osteoklastların sayısını ve işlevlerini önemli ölçüde arttırmaktadır (Cho ve ark. 2007; Nishimura ve ark. 2008; Wang ve ark. 2009). Osteoklastların oluşumu, osteoklast öncüleri üzerindeki stromal ve osteoblastik hücre kaynaklı faktörlerin etkilerine bağlıdır. Bu faktörlerden biri, gelişmekte olan osteoklastik hücrelerin yüzeyi üzerindeki RANK reseptörüne bağlanan RANKL reseptör aktivatörüdür. RANKL / RANK bağlanması osteoklastların farklılaşması, işlevi ve hayatta kalması için çok önemlidir. Diğer taraftan, başka bir osteoblastik hücre kaynaklı faktör olan OPG, RANKL'ın RANKL / RANK bağlanmasını keserek, osteoklastogenezini inhibe etmektedir. Bu nedenle, osteoblastik hücreler tarafından eksprese edilen RANKL / OPG oranı ve osteoklast prekürsör hücrelerinden eksprese edilen RANK, büyük ölçüde fonksiyonel osteoklastların oluşumunu ve kemik yeniden yapılanmasının ilk adımının aktivasyonunu belirlemektedir (Theoleyre ve ark. 2004). RANKL ekspresyonu, özellikle ortodontik kuvvet nedeniyle PDL ve alveolar kemikteki osteoblastlar, osteositler ve fibroblastlarda üçüncü saatten itibaren artıp, en az 5 gün süresince yüksek kalmaktadır (Brooks ve ark. 2009; Garlet ve ark. 2007; Kook ve ark. 2011). Bununla birlikte, gerilme kuvveti, osteoblastik hücre kültürlerinde RANKL'nin mesajcı ribo nükleik asit (mRNA) seviyesini önemli ölçüde azaltmaktadır. RANKL'ın gen terapisi ile lokal olarak verilmesi osteoklast oluşumunu önemli ölçüde uyarmakta ve ortodontik diş hareketini hızlandırmaktadır. RANKL'ın aksine, sıkışma tarafındaki dişeti oluşu sıvısındaki OPG konsantrasyonu, ortodontik kuvvet uygulanmasını takiben bir saat sonunda bazal seviyeye kıyasla azalmakta ve bu hastalarda 24 saat sonra gerilim tarafına göre belirgin şekilde daha düşük bulunmaktadır. Ayrıca, ortodontik diş hareketinin, sıkışma tarafında RANKL ekspresyonunu arttırırken, OPG ekspresyonunu azalttığı, gerilme kuvvetinin OPG ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Tang ve ark. 2006; Garlet ve ark. 2007). OPG'nin lokal olarak verilmesi kemik yeniden yapılanmasını ve ortodontik diş hareketini önemli ölçüde engellemektedir (Dunn ve ark. 2007). RANKL ve OPG ekspresyonunun, kompresyon ve gerilme kuvvetleri ile düzenlenmesi, sıkışma tarafında kemik rezorpsiyonunu ve gerilim tarafında kemik oluşumunu koordine ederek normal diş hareketini mümkün kılmaktadır.

M-CSF, osteoklastların öncü hücrelerinin farklılaşması için çok önemli olan başka bir stromal ve osteoblastik hücre kaynaklı faktördür. M-CSF ekspresyonu, ortodontik diş hareketi sırasında erken dönemde PDL'de, alveolar kemiğin osteoblastlarında ve fibroblastlarında saptanmıştır (Kaku ve ark. 2008; Baloul ve ark. 2011). Sıkışma tarafındaki kuvvet osteoblastik hücre kültürlerinde M-CSF ekspresyonunu artırır (Sanuki ve ark. 2010).

Ortodontik diş hareketine inflamasyon cevabı, çeşitli sitokinlerin üretimi ve salınması ile ilişkilidir. Ortodontik kuvvetin uygulanmasından 24 saat sonra dişeti oluşu sıvısında IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın protein seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Sıkışma ve gerilim tarafları arasındaki sitokinlerin farklı ekspresyonları da gösterilmiştir. Sıkışma tarafında daha yüksek seviyelerde TNF- α ve matriks metalloproteinaz-1 varken, gerilim tarafında daha yüksek seviyelerde IL-10, doku inhibitörü olan metalloproteinaz-1 ve kollajen-1 mevcuttur (Garlet ve ark. 2007). Ren ve ark. (2007), TNF- α seviyesinin diş hareketinden 24 saat sonra, IL-1b, IL-6 ve IL-8 ile birlikte arttığını bildirmişlerdir. TNF- α , IL-1b ve IL-6 dahil olmak üzere bu sitokinlerin bazıları, osteoklast hücrelerinin farklılaşmasını, fonksiyonlarını ve sağkalımını aktifleyerek, kemik yeniden şekillenme sürecine ve diş hareketinin aktivasyonuna katkıda bulunabilmektedir.

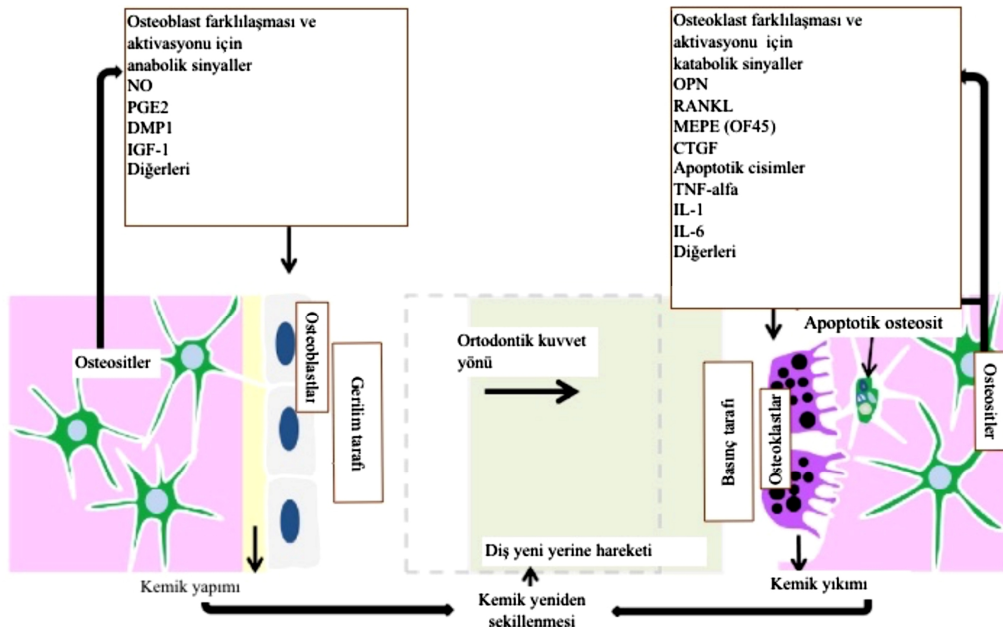
2.7. Osteoblast Formasyonu Ve Kemik Apozisyonu

Osteoblast proliferasyonu, farklılaşması, sağkalımı ve işlevi, osteoklastik hücrelerle etkileşimleri yanında büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar gibi birtakım hücre dışı faktörler tarafından düzenlenmektedir. TGF- β 1, RANKL'ı azaltarak ve OPG ekspresyonunu arttırarak osteoklast oluşumunu inhibe etmekte; ayrıca osteoblastik hücreler üzerinde kemotaktik etkiler ile kemik oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu şekilde osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını erken aşamalarda teşvik etmektedir. (Janssens ve ark. 2005). Hastalarda 24 saatlik ortodontik diş hareketinden sonra dişeti oluşu sıvısında TGF- β 1 protein konsantrasyonu önemli ölçüde artmış olarak bulunmuştur (Uematsu ve ark. 1996). VEGF, kültürlenmiş primer osteoblastların hücre ölümünü güçlü bir şekilde inhibe etmekte ve alkalın fosfataz salımını arttırmaktadır. Osteoblastik hücrelerin farklılaşması VEGF stimülasyonu ile önemli ölçüde artmaktadır (Tan ve ark. 2010).

BMP'ler, MKH'lerin osteoblastlara bağlanması, osteoblastların farklılaşması ve işlevinde de önemlidir (Katagiri ve Takahashi 2002). BMP'ler kompresif kuvvetlerin indüklediği osteoblast farklılaşmasını düzenlemektedir (Iglesias-Linares ve ark. 2012).

2.8. Osteositlerin Kemik Yeniden Şekillenmesindeki Rolü

Osteositler, kemik oluşumu sırasında kemik matriksine gömülmüş ve terminal olarak farklılaşmış osteoblastlardır. Uzun sitoplazmik uzantılar veya dendritler aracılığıyla diğer osteositler, kemik yüzey hücreleri, kemik iliği hücreleri ve endotel hücreleri ile fonksiyonel bir ağ oluşturmaktadırlar. Bu osteosit ağı, hücre gövdeleri ve dendritlerin bulunduğu kemik matriksi içindeki lakuna-kanalikül sistemini işgal etmektedir. Hücreden hücreye sinyal ve materyal alışverişi, osteositlerin dendritleri ve interstisyel sıvı ile dolu lakuna-kanalikül sistemi arasındaki boşluklar yoluyla oluşmaktadır. Kemik mekanik yüklenmesi kemik yapısında zorlanmalara yol açarak, lakuna-kanalikül sisteminde interstisyel sıvı akışına neden olmaktadır. Bu sinyal yolları osteoklastlar, osteoblastlar ve kemik yeniden şekillenmesi için çok önemli olan biyokimyasal faktörlerin, üretim seviyelerinde değişikliklere yol açmaktadır (Şekil 3) (Weinbaum 1994; Bonewald 2011; Murshid 2017).



Şekil 3. Alveoler kemiğin mekanik kuvvet yüklemesi sırasında, osteosit sinyali ve kemiğin yeniden şekillenmesini gösteren şematik diyagram (Murshid 2017).

Osteositler M-CSF, RANKL ve OPG'yi eksprese etmekte, osteoklast oluşumunu ve fonksiyonunu düzenlemektedir (Zhao ve ark. 2002). Ortodontik diş hareketi sırasında kemikte meydana gelen mekanik yüklenme ve mikro hasar, bu faktörlerin osteositler tarafından ekspresyonunu etkilemektedir. Kemikteki mikro hasar osteosit hücre ölümüne neden olmakta, buna bağlı ortaya çıkan cisimler osteoklast oluşumunu indükleyen RANKL içermektedir. Osteoklast oluşumundan önce, osteosit hücre ölümünün ortodontik diş hareketiyle akut bir şekilde indüklendiği farelerde gösterilmiştir (Shiotani ve ark. 2001).

Sklerostin, osteositler tarafından üretilen bir protein faktördür. Osteoblastik hücrelerde kanonik Wnt sinyal yolunu antagonize ederek osteoblastların fonksiyonunu, hayatta kalmasını ve kemik oluşumunu önlemektedir. Mekanik yüklenmenin, sklerostin ekspresyonunu azalttığı, kemik oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (Robling ve ark. 2007). Fibroblast büyüme faktörü-23, osteositten türetilmiş başka bir faktördür, osteoblast farklılaşmasını ve matriks mineralleşmesini inhibe etmektedir (Matsuda ve ark. 2014). Bu çalışmalar osteositlerin ortodontik diş hareketi sırasında bölgeye özgü kemik oluşumunda anahtar rol oynadığını göstermektedir.

2.9. Ortodontik Diş Hareketini Hızlandıran Yöntemler

Ortodontik diş hareketinin altında yatan biyolojik olayların anlaşılmasının önemli klinik sonuçları olmuştur. Aktif sabit ortodontik tedaviler ortalama 18-24 ay sürmektedir. Ortodontik diş hareketinin temel bileşeni alveolar kemiğin yeniden şekillenmesidir. Bu nedenle diş hareketini hızlandırmak için, kemik hücrelerinin aktivitesini etkileyen biyolojik yollara etki eden cerrahi veya cerrahi olmayan bazı teknikler tanımlanmıştır. Özelleştirilmiş braketler ve teller gibi ortodontik materyal alanındaki teknolojik gelişmeler de tedavi etkinliğini büyük ölçüde iyileştirmiştir. Bununla birlikte, ortodontik diş hareketi biyolojik bir yanıttır, bu nedenle bu tür gelişmelerin tedavi süresini kısaltma etkisi sınırlıdır (Soma ve ark. 1999; Kawasaki ve Shimizu 2000; Nishimura ve ark. 2008; Almpani ve Kantarci 2015).

Alveolar cerrahinin diş hareket hızını arttırmak amacıyla kullanımı, kemiğin korteks ve medullasının tamamen kesilmesi olan osteotomi ile 1890'larda başlamıştır (Huang ve ark. 2014). Medullaya ulaşmadan sadece kortikal kemiğin dahil olduğu

bir cerrahi kesi olarak tanımlanan ve hareketli bir “kemik blok” yaratmak için uygulanan kortikotomi, 1950’li yılların başından itibaren uygulanmaya başlanmıştır (Kole 1959b). Sadece kortikotomi uygulanmasının daha az doku yıkımı ile daha hızlı diş hareketi sağladığı, periodontal dokular ve diş pulpası açısından daha düşük risklere sahip olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar, kortikotominin diş hareketini yaklaşık iki kat kadar hızlandırdığını ve bu etkinin temel olarak işlemden sonraki ilk birkaç hafta boyunca gerçekleştiğini göstermiştir (Iino ve ark. 2007; Sanjideh ve ark. 2010). Bu yaklaşımlar son derece invaziv olup artmış doku morbiditesi ve periodontal hasar riski ile ilişkilidir (Merrill ve Pedersen 1976; Cano ve ark. 2012).

Osteotomi ve kortikotomi farklı mekanizmalarla ortodontik diş hareketini hızlandırmaktadır. Kortikotomi bölgesel hızlanma fenomenini (*regional acceleratory phenomenon: RAP*) aktive ederek etki ederken, osteotomi distraksiyon osteogenezisine benzer bir mekanizma ile etkisini göstermektedir (Wang ve ark. 2009). Modern yaklaşımlarda kemik bloğu kavramı terk edilmiş ve seçici selektif alveolar kortikotomi tekrarlanabilir altın standart haline gelmiştir. Kortikotomi sonrası hızlı diş hareketinin, dişi içeren kemik bloğunun hareketinden ziyade bölgesel hızlanma fenomenini oluşturan kemik mineralizasyon-remineralizasyon sürecinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Wilcko ve ark. 2009). Bölgesel hızlandırıcı fenomen, insan kemiğinde yaklaşık 4-6 ay sürmektedir (Verna ve Melsen 2003; Wilcko ve ark. 2009).

Alveolar kortikotomi, diş hareketini hızlandırmada sık kullanılan klinik işlemlerden birisidir. Her ne kadar yöntemin oldukça etkili olduğu gösterilmiş olsa da, bazı yan etkiler daha yaygın kullanımını engellemektedir. Yöntemin komplikasyonları olan ağrı, şişlik, hematoma ve morbidite, hastaların yöntemle ilgili algılarını ve işlemin kabulünü olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Wilcko ve ark. 2001, 2009; Cano ve ark. 2012; Hassan ve ark. 2015).

Cerrahi kortikotominin sakıncalarını gidermek amacıyla minimal invaziv bir teknik olan piezosizyon destekli ortodonti geliştirilmiştir. Literatürde piezosizyonun diş hareketini hızlandırmada ve periodontal dokuları güçlendirmede, kortikotomi ile benzer etkiye sahip olduğu, ancak daha az travmaya yol açtığı bildirilmiştir (Dibart ve ark. 2010; Keser ve Dibart 2011). Birçok modern ticari piezotom, piezosizyon ile

kemiğe yapılan doğrudan işleme ek olarak yüksek frekanslı titreşim de içermektedir. Bu titreşim de kemik yeniden yapılanmasını aktifleştirmede ilave rol oynamaktadır. Bunun yanında piezosizyon cerrahi bir işlemdir ve bazı potansiyel riskler olabileceği bildirilmiştir (Alfawal ve ark. 2016).

Mikroosteoperforasyon işlemi, flep kaldırıldıktan sonra kortikal tabakada oluşturulan mikro-perforasyonlarla diş hareketinin hızlandırılmasını hedefleyen diğer bir minimal invaziv yöntemdir (Teixeria ve ark. 2010). Bu teknikle, osteoklast aktivitesinin ve diş hareket hızının artmasına neden olan enflamatuar belirteçlerin uyarılabileceği gösterilmiştir. Alikhani ve ark. (2013) mikroosteoperforasyonu klinik olarak uygulamışlar ve çalışmanın sonucunda, mikroosteoperforasyon uygulaması ile kontrol grubuna kıyasla diş hareket hızının ve dişeti oluğu sıvısında sitokin seviyesinin arttığını, bunun yanında uygulama ile hastalarda hafif ve bölgesel bir ağrı oluştuğunu bildirmişlerdir.

Cerrahi teknikler ortodontik diş hareketini hızlandırmada etkili olsa da, cerrahi olmayan yaklaşımlar klinisyenler ve hastalar tarafından daha çok tercih edilmektedir. Bu tür teknikler, sistemik veya lokal olarak uygulanan biyolojik moleküller, rezonans titreşimi, manyetik alan kuvvetleri, hafif elektrik akımları, düşük yoğunluklu lazer ve fotobiyomodulasyon gibi yenilikçi fiziksel uyarım teknolojilerinden oluşmaktadır.

Diş hareketini hızlandırmaya yönelik stimülasyon yöntemlerinden biri de vibrasyondur. Rezonans vibrasyon, PDL hücreleri üzerinde mekanik uyarıcı olarak uygulanabilmektedir. Ultrasonik vibrasyonun diş hareketini hızlandırdığı bildirilmesine rağmen, diş pulpasında hasara neden olabileceği bildirilmiştir (Masami ve ark. 2001; Trenter ve Walmsley 2003). Rezonans vibrasyonun ise, periodontal dokular üzerinde herhangi bir ek hasara sebep olmadan mekanik strese sebep olduğu belirtilmiştir. Rezonans vibrasyon uygulaması periodontal dokularda RANKL seviyesini artırarak diş hareketini hızlandırabilmektedir (Nishimura ve ark. 2008).

Düşük enerjili lazerin ortodontik diş hareketini hızlandırabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Kawasaki ve Shimizu 2000; Cruz ve ark. 2004; Yoshida ve ark. 2009). Bununla birlikte bazı farklı çalışmalar, düşük enerjili lazerin diş

hareketini hızlandırmadığını ve hatta yavaşlatabildiğini göstermektedir (Seifi ve ark. 2007; Kim ve ark. 2010). Literatürdeki bu çelişki, çalışmalarda kullanılan farklı tedavi protokolleri ile lazerlerin dalga boyu, ışınlama dozları, konumları ve frekanslarındaki farklılıklarla açıklanabilir. Bazı çalışmalar düşük enerjili lazerin, osteoklastların ve osteoblastların sayı ve işlevlerini arttırdığını, ayrıca alveolar kemiğin yeniden şekillenmesini uyardığını göstermiştir (Kawasaki ve Shimizu 2000; Fujita ve ark. 2008; Yoshida ve ark. 2009).

Statik manyetik alan ve atımlı elektromanyetik alan dahil manyetik alanların, ortodontik diş hareketinin hızını arttırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Histolojik analizler, manyetik alanların etkisi altında, kemik hücrelerinin aktiviteleri ile gerilim tarafında yeni kemik oluşumunun arttığını göstermiştir (Darendeliler ve ark. 2007; Showkatbakhsh ve ark. 2010). Bununla birlikte başka bir çalışmada, statik manyetik alanın diş hareket hızını artırmadığı, ancak kök rezorpsiyonunu arttırdığı ve bu yöntemin etkinliği ve güvenliği konusunda endişelere yol açtığı bildirilmiştir (Darendeliler ve ark. 1995; Sakata ve ark. 2014).

Bir hayvan çalışmasında (kedilerde), elektrik akımı, 14 gün boyunca sürekli olarak 15 mA'da uygulandığında, kanin hareketini 2 katın üzerinde arttırdığı gösterilmiştir (Davidovitch ve ark. 1980b). Histolojik çalışmalar katod tarafında daha fazla kemik oluşumu, anot tarafında daha fazla kemik rezorpsiyonu ile kemik yeniden şekillenmesinin arttığını, PDL'de hücrel aktivitenin artmasıyla osteoblast sayısının önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Başka çalışmalarda ise yaklaşık 10 mA'lık bir akım uygulandığında, mikro-atımlı elektrik akımının ortodontik diş hareketini hızlandırdığı, gerilim tarafında daha fazla osteoblast ve kemik oluşumu, sıkışma tarafında ise daha fazla osteoklast oluşumu bildirilmiştir (Davidovitch ve ark. 1980a; Davidovitch ve ark. 1980b; Kolahi ve ark. 2009). Bununla birlikte, elektrik kaynağı bu yöntemin klinik kullanımı için bir sorun teşkil etmektedir.

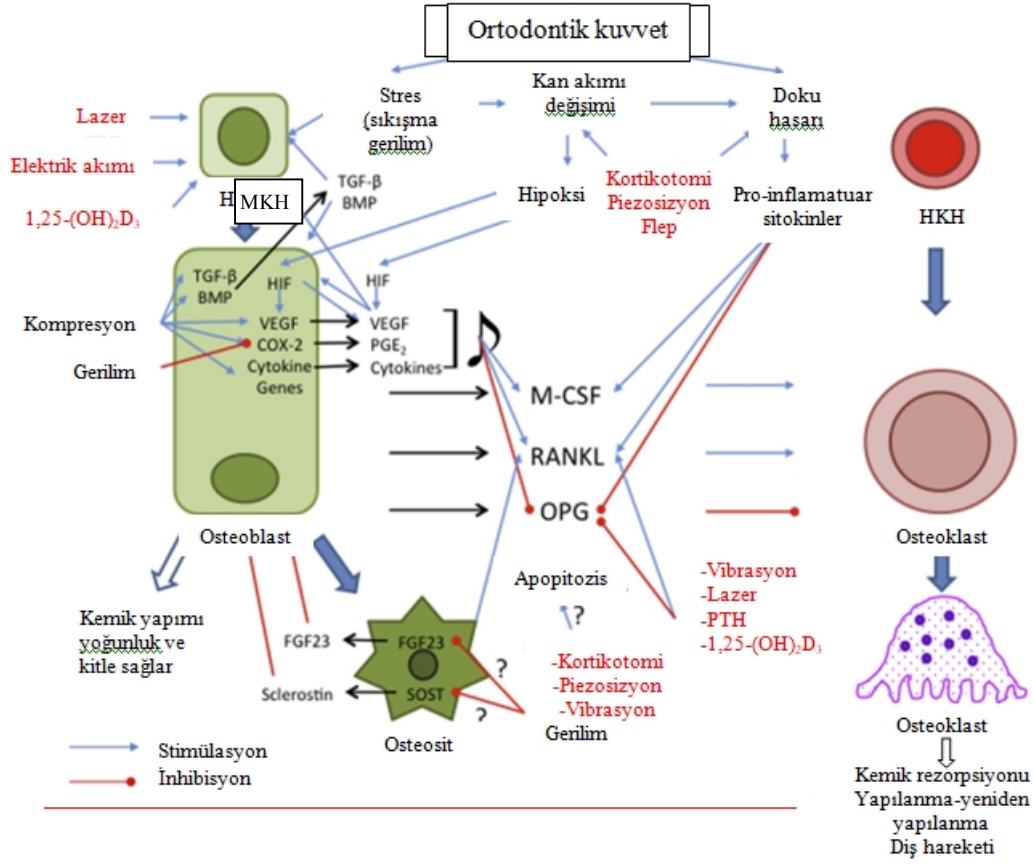
Paratiroid hormonu kemik yeniden şekillenmesini ve kalsiyum homeostazını düzenleyen ana hormondur. Hem kemik rezorpsiyonunu uyarmakta, hem de böbreklerde kalsiyum yeniden emilimini ve 25-hidroksi D3 1- α -hidroksilaz enzimini düzenleyerek 1,25 dihidroksi D3 vitaminini oluşturmakta, bu da ince bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırarak serum kalsiyum konsantrasyonunu yükseltmektedir.

Hayvan alışmaları, sürekli veya lokal paratiroid hormon enjeksiyonunun ortodontik diş hareketini 1.6 ila 2 kat hızlandırdığını ve osteoklast sayısını önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (Soma ve ark. 1999, 2000). Paratiroid hormonunun kronik yükselmesinin birçok organda ve özellikle böbreklerde ve kemiklerde patolojik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Bu kısa süreli çalışmalar, paratiroid hormonunun diş hareketini hızlandırmak için kullanılan dozda, özellikle böbrek fonksiyonunu ve kemik üzerindeki uzun vadeli etkilerini belirlememiştir. Bu nedenle ortodontik tedavide klinik uygulama açısından hala kaygı vermeye devam etmektedir. Kontrollü salınımlı bölgesel enjeksiyon etkinliği arttırıp riskleri azaltsa da, daha etkili bir salınım sistemi için hala çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamini (1,25 Dihidroksi D3) ince bağırsaklarda kalsiyum emilimini arttırmaktadır. Aynı zamanda kemik hücrelerine de etki ederek kemik yeniden şekillenmesini arttırmaktadır. Hayvan alışmaları, 1,25 dihidroksi D3 vitamininin bölgesel enjeksiyonunun ortodontik diş hareketini yaklaşık 1,2 ila 2,5 kat hızlandırdığını göstermiştir (Takano-Yamamoto ve ark. 1992; Kale ve ark. 2004). Histolojik incelemeler, 1,25 dihidroksi D3 vitamininin osteoklast oluşumunu doza bağlı bir şekilde uyardığını, mekanik gle etkinliğinin arttığını ve belirgin şekilde daha fazla alveolar kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu göstermektedir. Diğer yandan, 1,25 dihidroksi D3 vitamini stimülasyonu altında osteoblast oluşumu ve kemik yapımı da yükselmektedir. Böylece 1,25 dihidroksi D3 vitamininin kemik hacmi üzerinde daha dengeli bir etki gösterdiği bildirilmiştir (Collins ve Sinclair 1988; Takano-Yamamoto ve ark. 1992; Kale ve ark. 2004).

PG'ler, kemik yeniden şekillenmesini düzenleyen bölgesel otokrin / parakrin lipid inflamatuvar faktörlerdir. Bazı hayvan deneyleri PGE1, PGE2 veya PGE1, PGE2 analoglarının veya tromboksan A2 bölgesel uygulamasının ortodontik diş hareketi hızını arttırdığını göstermiştir (Seifi ve ark. 2003; Kale ve ark. 2004). Hastalarda PGE1'in bölgesel submukozal enjeksiyonu, diş hareketini 1,6 kat hızlandırdığı bildirilmiştir (Yamasaki ve ark. 1984). Diğer yandan ortodontik diş hareketi, prostaglandin oluşumunun bazı aşamalarını katalize eden COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eden, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar tarafından bozulmaktadır (Arias ve Marquez-Orozco 2006). PG'ler güçlü ağrı indükleyicileridir, bu nedenle klinik kullanımda, hastaların ağrı şikayetleri artabilmektedir. Bir başka

endişe ise, hızlandırılmış diş hareketiyle birlikte artan kök rezorpsiyonudur (Şekil 4) (Seifi ve ark. 2003).



Şekil 4. Hızlandırılmış ortodontik diş hareketini sağlayan hüresel ve moleküler mekanizmaların özeti. Ortodontik diş hareketini hızlandıran yöntemler kırmızı ile yazılmıştır. Mavi ok, stimülasyon, kırmızı ok, inhibisyon. HKH: Hematopoetik kök hücre, MKH: Mezenkimal kök hücre, HIF: hipoksi indükleyen faktör, FGF: Fibroblast büyüme faktörü (Huang ve ark. 2014).

2.10. Kök hücre

Hücre, ilk kez 1665 yılında Robert Hooke tarafından, yaşayan en küçük biyolojik yapı olarak tanımlanmıştır. Kök hücre ise genel olarak başkalaşmamış hücre şeklinde tanımlanmaktadır (Ateş 2016). Her hücre gibi üreyerek kendi benzerlerini oluşturmanın yanında, başkalaşarak özelleşmiş hücelere de dönüşebilmektedir. Dokuların, organların ana yapı taşı olan kök hücreler bölünebilme ve kendilerini yenileyebilme yeteneğine sahiptirler. Özelleşmemişlerdir, ancak özelleşmiş hücelere (kan hücresi, kas hücresi, sinir hücresi vb) kaynaklık edebilmektedirler. Hasarlanmış olan dokunun eski işlevini yeniden kazandırabilme özelliğine sahip olan hücrelerdir. Kök hücrenin çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılması çalışmaları 1960'lı yıllarda başlamıştır. Uygulanan kök hücre

tedavilerinin başarısı, aralarında embriyoloji, hücre biyolojisi, doku mühendisliği, moleküler biyoloji, genetik ve ilgili klinik bilimlerin bulunduğu multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duymaktadır (Fortier 2005).

Kök hücrelerin uygun uyaranlar altında farklılaşmış hücelere dönüşebilme yetenekleri önemlidir. Bir hücrenin farklı dokulardaki hücelere dönüşebilme yeteneğine "plastisite" ya da "differansiyasyon", o hücrenin değişik hücre tiplerine farklılaşma potansiyeline ise "farklılaşma kapasitesi" denmektedir. Kendi kendini yenileme ve özelleşmiş hücelere farklılaşma yeteneğine sahip olan kök hücrelerde iki farklı bölünme şekli vardır (Martin-Rendon 2003): Simetrik hücre bölünmesinde, kaynaklandıkları hücrenin tüm özelliklerine sahip iki özdeş yavru hücre meydana gelmektedir. Hücrelerin özelliklerinde değişim olmadan sayılarını çoğaltmaları mümkündür. Asimetrik hücre bölünmesinde ise ortaya çıkan iki hücreden birisi kaynak hücrenin tüm özelliklerini korurken, diğeri progenitor hücreyi oluşturmaktadır. Bu hücre de bir kaç bölünme sonrası farklılaşmış olgun hücreye dönüşmektedir.

Laboratuvar ortamında kök hücrelerin belli bir çizgide farklılaşmasına "yönlendirilmiş farklılaşma" adı verilmektedir. Bu olay belli fiziksel ve kimyasal koşulların yerine getirilmesi veya doğrudan hücrenin genetik programının değiştirilmesi ile başarılıdır. Pluripotent veya multipotent kök hücreler daha sonra belirli hücre tiplerine farklılaşacak progenitor hücreleri oluşturmaktadır (Ateş 2016).

Bir kök hücre başlıca dört farklı yol ile dizi değiştirmektedir (Martin-Rendon 2003):

1. Transdeterminasyon; özelleşmiş bir tipte hücre oluşturmak üzere planlanmış bir prekürsör hücrenin başka bir prekürsör hücreye dönüşmesi ve o kök hücreye ait serilerin oluşturulması olayıdır.

2. Transdiferansiyasyon; diferansiye olmuş hücrenin farklı bir dokuya ait diferansiye olmuş hücre fenotipini kazanmasıdır.

3. Dediferansiyasyon; farklılaşmış veya bir hücre grubuna farklılaşmak için planlanmış bir hücrenin, öncü formlarına doğru geriye giderek başka bir hücreyi oluşturmak üzere farklı bir kola kaymasıdır.

4. Hücre füzyonu; bir hücrenin yönlenmiş hücre dizileriyle füzyonu sonucu yeni yönlenmiş hücre dizilerinin oluşumuna yol açmasıdır.

Farklı kaynaklardan elde edilen kök hücrelerin farklılaşma kapasiteleri arasında da fark vardır (Ateş, 2016):

1. Totipotent kök hücreler, organizmayı oluşturan her hangi bir özelleşmiş hücreye farklılaşabilmektedir. Sperm ve oosit birleşip zigot oluştuktan sonra gelişimin dördüncü gününe kadar olan aşamadaki blastomerlerin her biri bir organizmayı tümüyle yapabilecek potansiyele sahiptir.

2. Pluripotent kök hücreler, tüm vücut hücrelerinin köken aldığı her üç germ yaprağı hücrelerine dönüşebilen hücrelerdir. Döllenmeden 4-5 gün sonra meydana gelen blastosiste ait hücreler farklılaşmaya başlayarak iki farklı seriye dönüşebilmektedir. Dış tabaka trofoektoderme dönüşüp plasentayı oluşturmaktadır. İç tabakadaki hücreler ise embriyoyu meydana getirmektedir. İndüklenmiş pluripotent kök hücre ise, pluripotent olmayan, genellikle erişkin somatik hücreden dediferansiyasyon yoluyla pluripotent hale dönüştürülmüş hücredir. İndüklenmiş pluripotent kök hücre, embriyonik kök hücre gibi belli kök hücre protein genlerini eksprese etmektedir, embriyoid cisimcik oluşturma ve teratom oluşturma kapasitesine sahiptir.

3. Multipotent kök hücreler, sınırlı sayıda hücreye dönüşebilme potansiyeline sahiptirler. Örnek olarak kordon kanından elde edilen kök hücreler uygun uyarılarla kas hücresi, nöron gibi farklı hücrelere dönüşebilmektedir.

4. Oligopotent kök hücreler, progenitör hücrelerin sadece bir kaç hücre tipine farklılaşabilen grubudur.

5. Unipotent kök hücreler, prekürsör hücrelerdir ve sadece tek hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahiptir.

Kök hücreler elde edildikleri kaynaklara göre başlıca iki gruba ayrılmaktadır:

1. Embriyonik kök hücreler
2. Embriyonik olmayan kök hücreler
 - a. Hematopoetik kök hücreler

- Kemik iliği kök hücreleri
 - Periferik kan kök hücreleri
 - Göbek kordon kanı kök hücreleri
- b. Stromal (mezenkimal) kök hücreler
- c. Organlarda yerleşik diğer erişkin kök hücreleri

2.10.1. Embriyonik Kök Hücreler

Embriyolojik gelişimin erken evrelerinde blastosist aşamasındaki embriyonun iç hücre kitlesinden elde edilen, vücuttaki her hangi bir farklılaşmış hücreyi oluşturma yeteneğine sahip pluripotent hücrelerdir (Wobus 2001).

2.10.2. Embriyonik Olmayan Kök Hücreler

Bir doku veya organdaki farklılaşmış hücreler arasında bulunan farklılaşmamış hücreler olup, kendi kendini yenileyebilme ve içinde bulunduğu doku veya organın özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilme yeteneğine sahip hücrelerdir (Wobus 2001).

2.10.2.1. Hematopoetik Kök Hücreler

Üzerinde en çok çalışılan ve tedavide yaygın olarak kullanılan erişkin kök hücreleridir. Kendi kendini yenileyebilme ve bütün matür kan hücrelerine farklılaşabilme özellikleri vardır. Kemik iliği, periferik kan, kordon kanı ve fetal karaciğerden elde edilebilmektedir. Kemik iliğindeki kök hücrelerin en az üç primitif kök hücre topluluğunu içerdiği düşünülmektedir (Pittenger ve ark. 1999; Dieterlen-Lièvre ve ark. 2002; Reyes ve ark. 2002).

1. Hemanjioblastlar; hematopoetik ve endotel kök hücrelerinin öncüleridir.
2. Mezenkimal kök hücreler; bu hücrelerden stroma, kas, kemik, kıkırdak ve yağ hücreleri gelişebilmektedir.
3. Multipotent erişkin progenitör hücreler; ektoderm, mezoderm ve endodermal seri hücrelerini oluşturabilmektedir.

2.10.2.2. Mezenkimal (Stromal) Kök Hücre

Mezenkimal kök hücreler, kemik iliğinden köken alan ve uygun uyarılarla üç temel seri olan osteojenik, kondrojenik ve adipojenik seriye farklılaşabilen fibroblast benzeri multipotent hücrelerdir (Pansky ve ark. 2007). CD73, CD54 (ICAM-1), CD105, CD39, CD49e gibi belirteçleri eksprese etmektedir. Aynı zamanda mezoderm kökenli hücreler ile mezoderm kökenli olmayan çok çeşitli hücrelere farklılaşabildikleri gösterilmiştir (Krause ve ark. 2001). MKH'ler veya progenitör hücrelerin öncelikli kaynağı kemik iliği olarak düşünülse de sayısı gün geçtikçe artan diğer dokulardan da bu hücreler elde edilebilmektedir. Kordon kanı, göbek kordonundaki Wharton jölesi, plasenta, adipoz doku, dermis, periost, damarların adventisya tabakası ve periodontal ligament bu dokulara örnektir (Erickson ve ark. 2002; Ateş 2016).

MKH'ler destek doku hücresi olmaları ile ilişkili olarak çok sayıda molekül, sitokin, kemokin, enzim ve ekstraselüler matriks proteinlerini sentezlemektedir. MKH'ler laboratuvar ortamında kök hücre özelliklerini koruyarak kolaylıkla çoğaltılabilmektedir. Hücrel tedaviler içerisinde MKH'lerin öne çıkma nedenleri:

1. Bu hücreler destek dokusuna ait hücrelere (kemik, kıkırdak, yağ, tendon, ligament) diferansiyasyon gösterebilmektedir.
2. Bir çok farklı doku hücresine (kalp, karaciğer, pankreas, sinir sistemi) transdiferansiyasyon kapasiteleri vardır.
3. Migrasyon yetenekleri sayesinde hasarlı bölgeye göç edebilmekte ve hasarlı hücrelerle füzyona gidebilmektedir.
4. Çeşitli faktörler sağlayarak hasarlı hücre/doku tamirine katkı sağlamaktadır.
5. İmmünoşüpresif / non-immünojenik özelliktedirler.
6. Anjiyojenik, antiapoptotik, antiinflamatuvar etki göstermektedir.

2.10.2.3. Organlarda Yerleşik Kök Hücreler

Birincil görevleri buldukları dokuda hücre ölümü veya doku hasarı meydana geldiğinde kısmen dokuyu tamir etmektir. Kök hücresi içerdiği bildirilen bir çok erişkin organ ve doku mevcuttur. Beyin, spinal kord, diş kökü, kan damarları, çizgili kas, derinin epitel tabakası, sindirim sistemi, kornea, retina, karaciğer ve pankreas bu dokulardandır. Nonembriyonik kök hücreler (dokuya spesifik kök hücreler) dokularda nadir bulunmaktadır. Birincil görevleri buldukları dokuda hücre ölümü veya doku hasarı meydana geldiğinde kısmen dokuyu tamir etmektir.

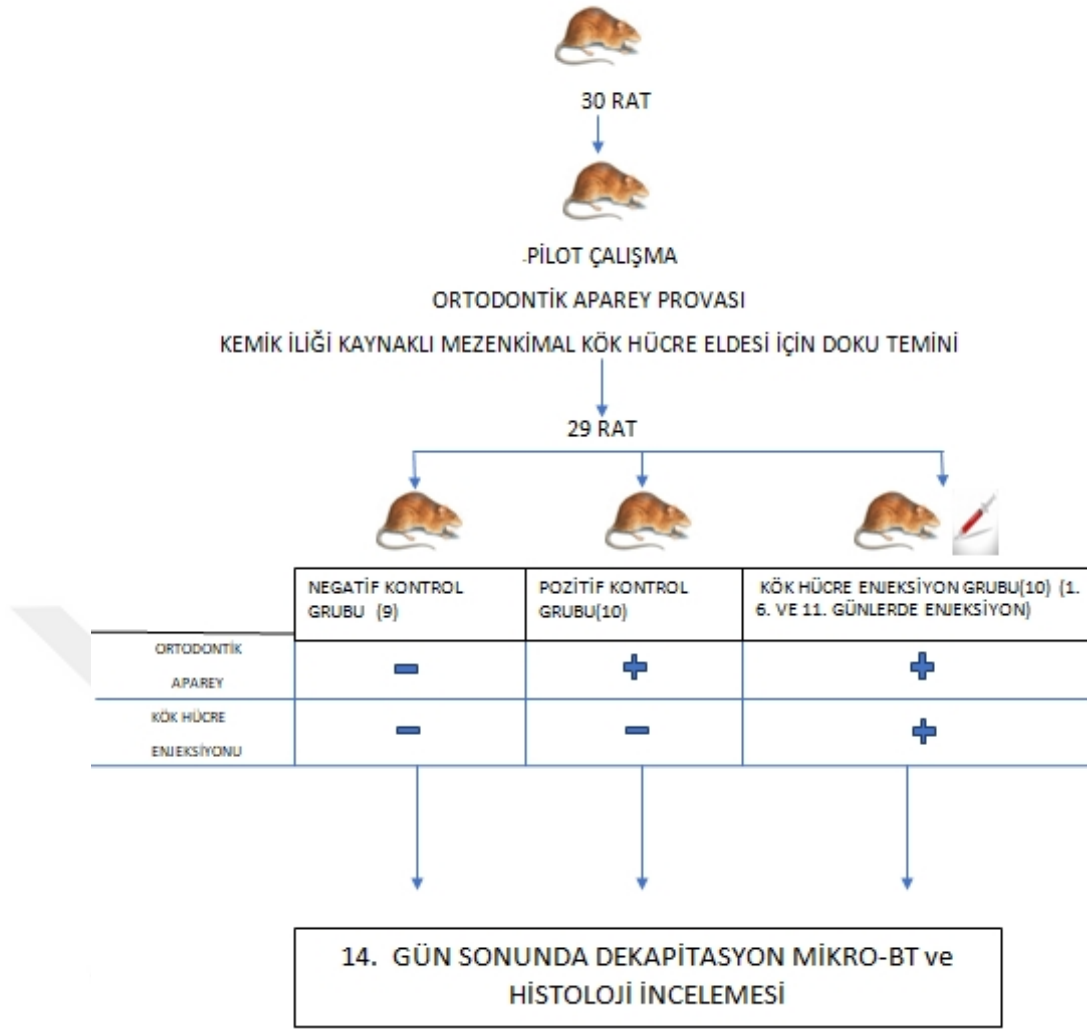
Bu çalışmada kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulamasının ortodontik diş hareketi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın sıfır hipotezi, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulamasının ortodontik diş hareketini hızlandıracağıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın etik kurul onayı Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alındı. (12.09.2018; 2018-33). Araştırma için gerekli deneysel bütçe (sarf malzeme ve hizmet alımı) Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü NEÜ-BAP-181924004 numaralı proje desteği ile karşılandı. Proje kapsamında; rat femur kemik iliğinden hücre izolasyonu Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi Hücre Kültürü Laboratuvarında ve izole edilen hücrelerin mezenkimal kök hücre karakterizasyonu İstinye Üniversitesi Kök Hücre ve Doku Mühendisliği Departmanı'nda yapıldı. Ratlara yapılan anestezi, tıbbi uygulamalar ve dekapitasyon Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Mikro bilgisayarlı tomografi (BT) çekimleri ODTÜ Biyoteknoloji Araştırma Ünitesi'nde yapıldı.

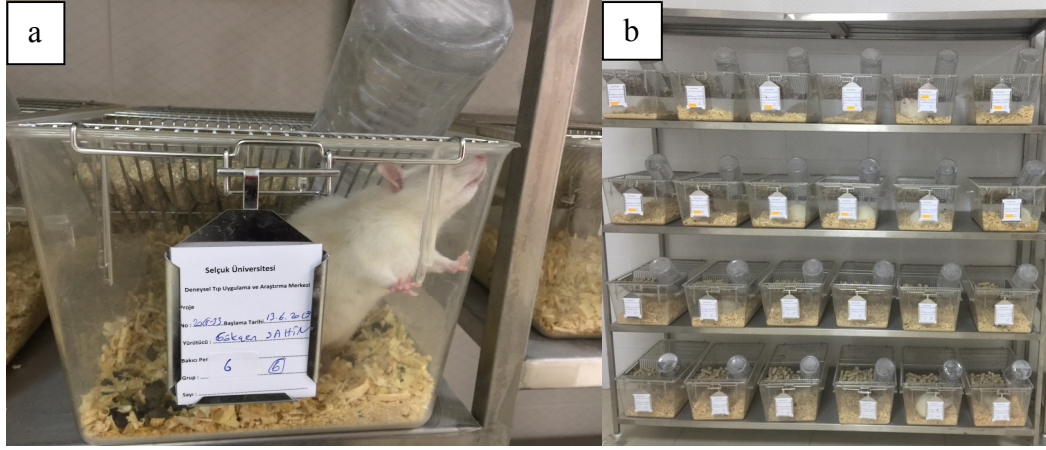
3.1. Deney Hayvanları Üzerinde Yapılan İşlemler

Araştırma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında, laboratuvar hayvan kullanım koşullarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Dolci ve ark. (2018) tarafından yapılan araştırmaya dayanarak güç analizi yapıldı. Her bir grupta ortodontik diş hareket miktarını değerlendirmek için, %80 güç ve $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde olacak şekilde 9'ar adet rat ile çalışılabileceği hesaplandı. Araştırmada mezenkimal kök hücre izolasyonu ve ortodontik aparey uygulaması için 1 adet rat kullanılarak ön çalışma yapıldı. Negatif kontrol (9 adet rat), pozitif kontrol (10 adet rat) ve mezenkimal kök hücre enjeksiyon grubu (10 adet rat), ön çalışma (1 adet rat) olmak üzere deneyde toplam 30 adet rat kullanıldı (Şekil 5). Ortalama ağırlığı $270,28 \pm 10,29$ gram olan 12 haftalık Wistar cinsi dişi ratlar çalışmaya dahil edildi.



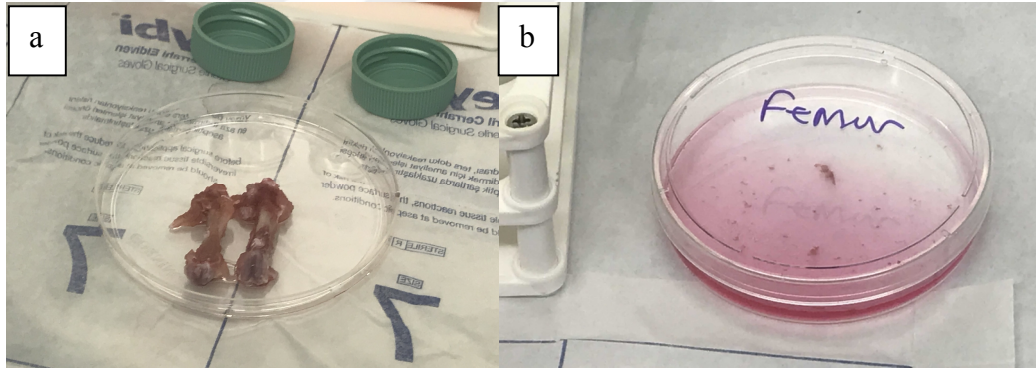
Şekil 5. Deney akış şeması.

Ratlar plastik kafeslerde tekli olarak muhafaza edilip standart pelet cinsi yem (Bil-yem Gıda San. Tic. Ltd. Şti. Ankara, Türkiye) ve su ile beslendi. Ratların fizyolojik gereksinimleri, bakımları, anestezileri ve tüm cerrahi işlemler aynı merkezde bulunan veteriner hekim kontrolünde sağlandı. Çalışma boyunca 20-24°C sıcaklık %30-40 nem oranına sahip ortamda; 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık koşullara maruz bırakıldı. Deneye başlamadan 1 hafta önce ratlar kafeslerine yerleştirilerek ortamlarına alışmaları sağlandı (Şekil 6 a,b). Randomize olarak ayrılan ratların kuyrukları ait oldukları gruba göre farklı renk ojelerle boyandı ve ayrıca gruplarına göre farklı renkte etiketlerle numaralandırılmış tekli kafeslerine yerleştirildi. Çalışma boyunca ratların belirlenen kriterler ölçüsünde (haftalık kilo alımı kaybı, aparey kırılması ve yumuşak doku enflamasyonu) kontrolleri yapıldı.



Şekil 6 (a) Ratların tekli kafeslerdeki görünümü (b) kafeslerin toplu görünümü.

Deney öncesi yapılan ön çalışmada aynı rat üzerinde çalışma protokolüne uygun anestezi uygulanarak hem ağız içi ortodontik aparey uygulaması için prova hem de mezenkimal kök hücre izolasyonu için femur doku eldesi sağlandı (Şekil 7 a,b).



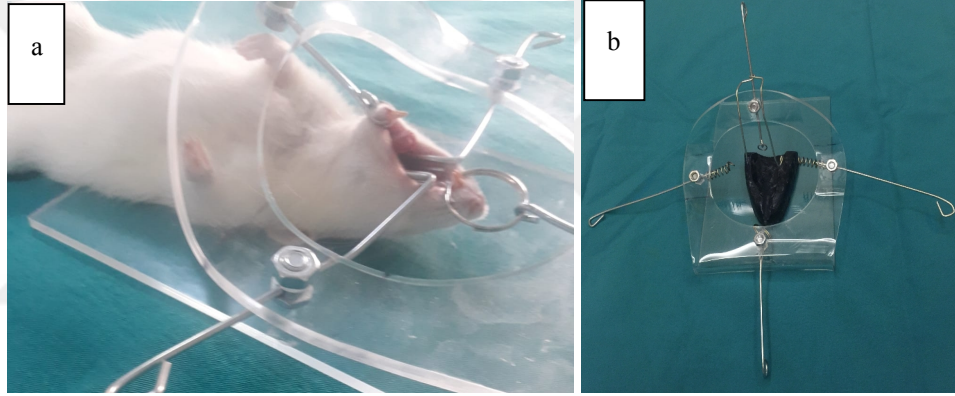
Şekil 7 (a) Ön çalışma sırasında doku eldesi için kullanılan her iki femur; (b) elde edilen kemik iliği aspiratları.

Deney planlaması aşağıdaki gruplar ve bu gruplardaki belirlenen rat sayıları ile yapıldı. Buna göre ratlar rastgele olarak üç gruba ayrıldı:

- *Negatif kontrol grubu (NKG)*: maksillalarına her hangi bir işlem yapılmayan grup (n=9).
- *Pozitif kontrol grubu (PKG)*: Sol maksillalarına yerleştirilen apareyler ile ortodontik diş hareketi sağlanan ancak mezenkimal kök hücre uygulanmayan grup (n=10).

• *Kök hücre enjeksiyon grubu (KHEG)*: Sol maksillalarına yerleştirilen apareyler ile sonra ortodontik diş hareketi sağlanan ve mezenkimal kök hücre uygulanan grup (n=10).

Ratların bir haftalık alışma süreleri sonunda PKG ve KHEG'ye apareylerin yerleştirilmesi ve KHEG'ye femurdan izole edilen mezenkimal kök hücre uygulaması aynı anda ve genel anestezi altında yapıldı. İndüksiyon 13 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun % 2, Bayer, Leverkusen, Almanya) ile birlikte 87 mg / kg Ketamin hidroklorür-Benzetonyum klorür (Ketasol %10, Richterpharma, Wels, Avusturya) intramüsküler enjeksiyonu ile sağlandı. Uygun ağız açıklığı, kafa pozisyonu ve yumuşak doku retraksiyonu sağlamak için özel tasarlanmış oral retraktör kullanıldı ve ratlar çalışma masasına sabitlendi (Şekil 8 a,b).



Şekil 8 (a) Retraktörün rat ağızında uygulanmış hali. (b) Ratlar için hazırlanan oral retraktör

Polivinil siloksan (Zhermack, Badia Polesine, İtalya) ölçü malzemesi ile başlangıç maksilla modelleri elde edildi (Şekil 9). Takiben ortodontik apareyler yerleştirildi. Bu işlem daha önce tanımlanan yöntemlere (Brudvik ve Rygh 1993; Franzen ve ark. 2015; Kraiwattanapong ve Samruajbenjakun 2018) uygun olarak, sol birinci moları meziyale doğru hareket ettirmek için, maksiller sol birinci molar ve kesiciler arasına 0,010 inch tel kalınlığı ve 0,030 inch sarmal çapına sahip elastik nikel-titanyum kapalı sarmal yaylar yerleştirilerek gerçekleştirildi (Dentaurum, Ispringen, Almanya). Bu yaylar 0,010 inch paslanmaz çelik tellerle bağlandı. Sarmal yaylara bağlı çelik teller arka bölgede 1 ve 2. molar dişlerin gingival embraşüründen geçirilerek molar dişlerin etrafına sarıldı ve sabitlendi. Sarmal yayların kuvveti 50 gr olacak şekilde ayarlandı (Şekil 10 ve 11). Uygulanan kuvvetler bir ağız içi dinamometre (Haag-Streit Diagnostics, Koeniz, Switzerland) kullanılarak

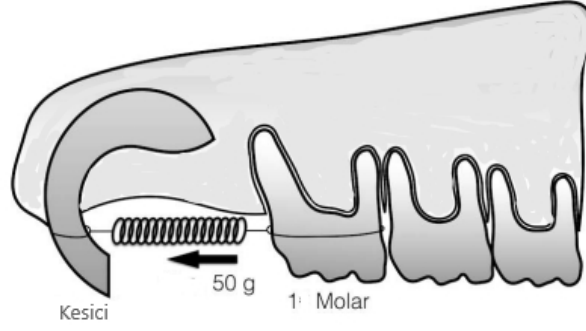
standardize edildi. Tellerin diş yüzeyinden kaymasını önlemek için, teller geçirilmeden önce ön kesici dişlerde yuvarlak uçlu frez ile retansiyon olukları oluşturuldu. Rat kesici dişlerinin sürekli erupsiyonu nedeniyle, üst kesici dişlerdeki retansiyon olukları mümkün olduğunca dişetine yakın hazırlandı. Teller ön bölgede kesici dişlerin etraflarına sarıldı ve kesici dişlerin distal yüzeylerinde akışkan kompoist rezin (Transbond XT, 3M, ESPE, ABD) kullanılarak stoplar oluşturuldu. Birinci moların meziale hareketini sağlamak için aparey 14 gün süreyle ağızda bırakıldı.



Şekil 9. Ratların maksillalarından polivinil siloksan ölçü malzemesi ile alınan başlangıç maksilla modelleri.



Şekil 10. Maksiller sol birinci molar ve kesiciler arasına ortodontik aparey yerleştirilmiş hali.

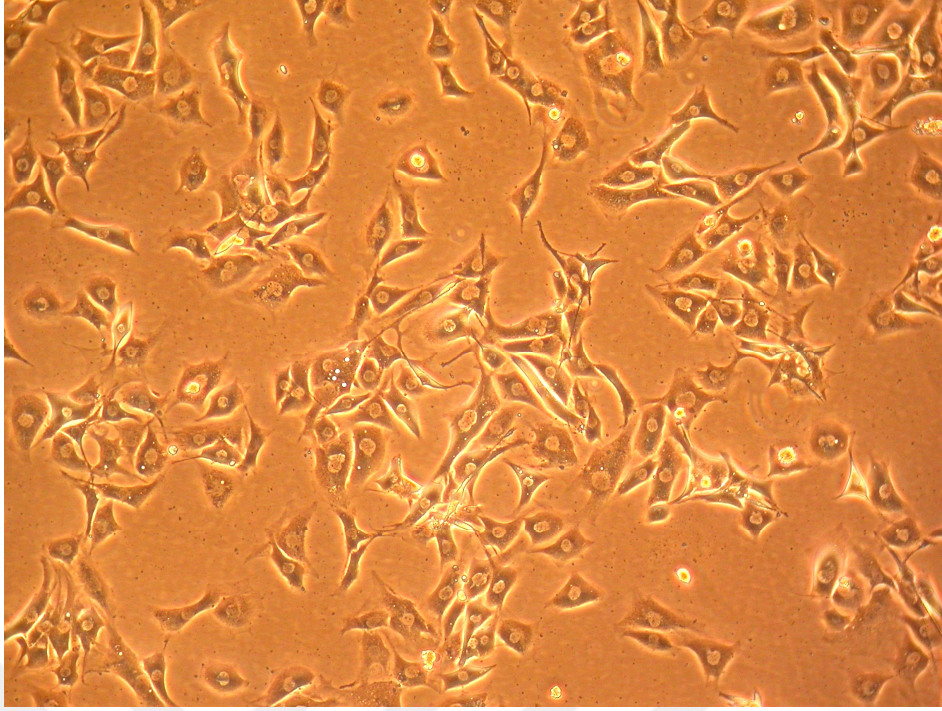


Şekil 11. Maksiller sol birinci molar ve kesiciler arasında ortodontik apan yerleştirilmesini gösteren Şematik çizim.

3.2. Mezenkimal kök hücree uygulaması

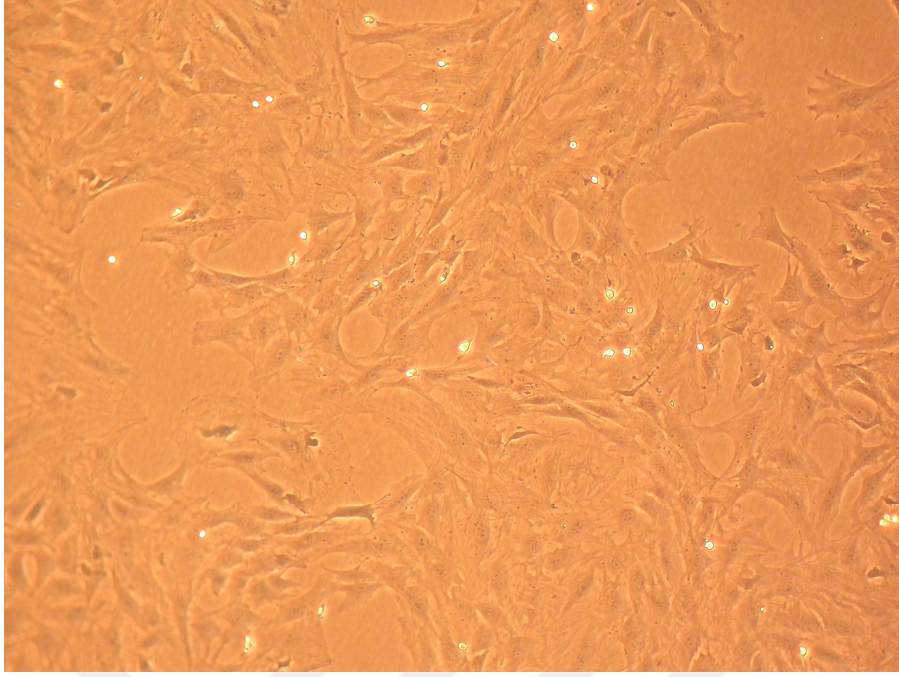
3.2.1. Mezenkimal kök hücree izolasyonu

Ön çalışma amacıyla planlanan ratın dekapitasyon sonrası femuru alınarak % 10 *Fetal Bovine Serum*(FBS), 100 u/ml, 100 u/ml streptomisin, %1 glutamin içeren *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) taşıma solüsyonu içerisinde hızlı bir Şekilde hücree kùltürü laboratuvarına getirildi. Labaratuvara getirilen femur örnekler laminar flow kabin altında steril koşullarda üzerindeki doku kalıntılarından temizlenerek tekrarlanan işlem basamakları ile 50 ml'lik falkon tüp içerisinde yıkandı.Bu işlem ardından femur örnekler 60 mm'lik hücree kùltürü petri kabı içerisinde alınarak tekrar %10 FBS DMEM (100 u/ml penisilin, 100 u/ml streptomisin, %1 glutamin) ile yıkama işlemine tabi tutulup olası doku kaynaklı kontamasyonun önüne geçildi. Femurların proksimal ve distal epifizleri makas yardımıyla uzaklaştırıldı. Femur 3 ml %10 FBS DMEM (100 u/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin, %1 glutamin) ile yıkanarak kemik iliği aspiratı elde edildi.Elde edilen kemik aspiratı üzerine 5 ml %10 FBS DMEM (100 u/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin, %1 glutamin) ilave edilerek 2500 rpm 3 dk oda ısısında santrifüj edildi. Santrifüjleme işlemi iki kez tekrarlanarak içerisinde kemik iliği hücrelerini bulduran pelet 60 mm'lik hücree kùltürü kabına aktarılıp üzerine 3 ml % 10 FBS DMEM (100 u/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin, %1 glutamin) eklenerek % 5 CO₂ içeren hücree kùltürü inkübatörüne kaldırıldı. Bu işlemi takipeden 5. günde femur kemik iliği aspiratından hücrelerin 60 mm'lik hücree kùltürü kabının tabanına ataçmanı *inverted* mikroskop (IM) ile görüntüledi.



Şekil 12. Femur kemik iliğinden elde edilen MKH'lerin izolasyon sonrası 5. gün IM görüntüsü (10X).

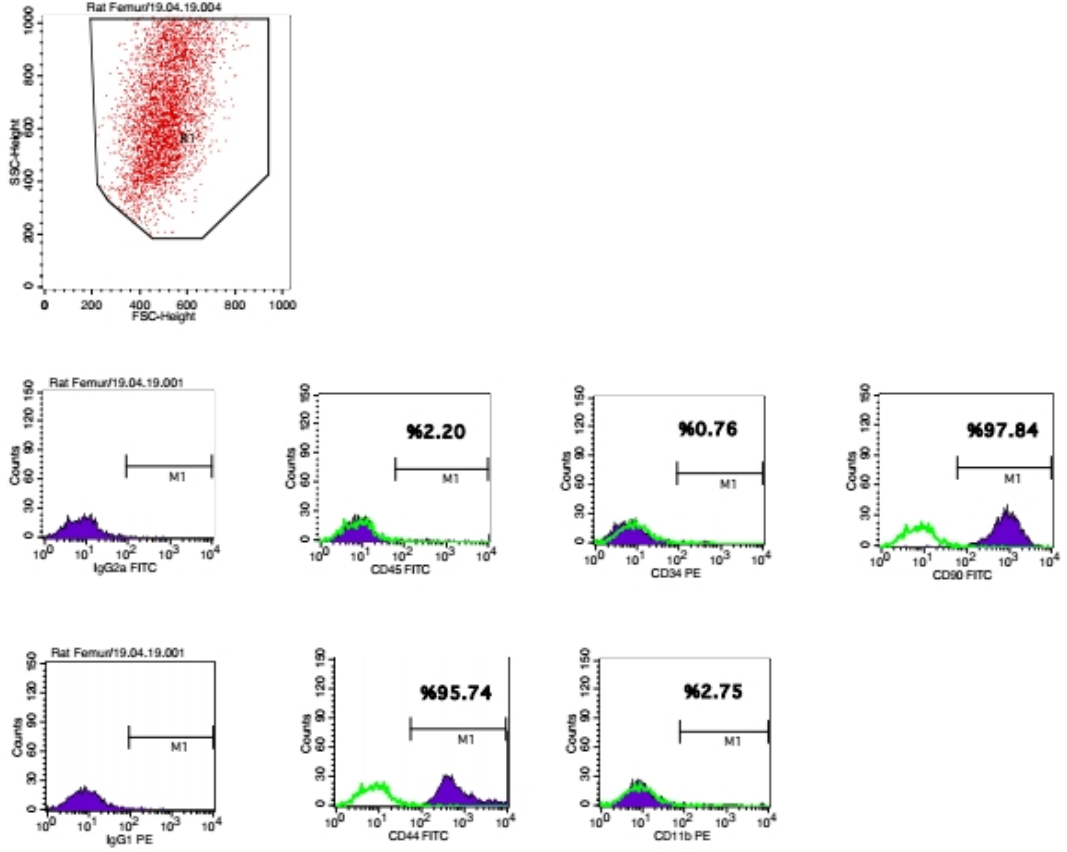
Femur kemik iliğinden izole edilen hücreler 60 mm'lik hücre kültürü kabının % 80 oranında doldurduklarında hücre kültürü kabının içerisindeki % 10 FBS DMEM (100 u/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin, %1 glutamin) aspire edildi. Devamında hücreler *phosphate buffered saline* (PBS) ile yıkandıktan sonra hücrelere 1 ml Tripsin-EDTA ilave edilip 5 dk % 5 CO₂ içeren su bazlı inkübatörde bekletilerek hücrelerin kap yüzeyinden ayrılmaları sağlandı. İnkübasyon işlemi sonrasında içerisinde tripsin-edta ortamı bulunan hücreler üzerine % 10 FBS DMEM (100 u/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin, %1 glutamin) ilave edilerek tripsin-edta çalışması inhibe edilerek hücre süspansiyonu 15 ml'lik falkon tüp içerisine toplanıp 2500 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi. Elde edilen hücre peleti 100 mm'lik hücre kültürü kabına aktarılıp % 5 CO₂ içeren su bazlı inkübatöre kaldırılarak hücrelerin pasaj 2 aşamasına gelmesi sağlandı. Devam eden günlerde hücrelerin ortamı % 10 FBS DMEM (100 u/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin, %1 glutamin) değiştirilerek IM ile gelişimleri takip edildi. Hücreler 14 gün sonunda aynı pasajlama prosesi uygulanarak mezenkimal kök hücre karakterizasyonları için transfer edilmek üzere pasaj 3 aşamasına getirildi (Şekil 12, 13).



Şekil13: Femur kemik iliğinden elde edilen MKH'lerin pasaj 3 IM görüntüsü (10X).

3.2.2. Femur kemik iliği MKH'lerin karakterizasyonu

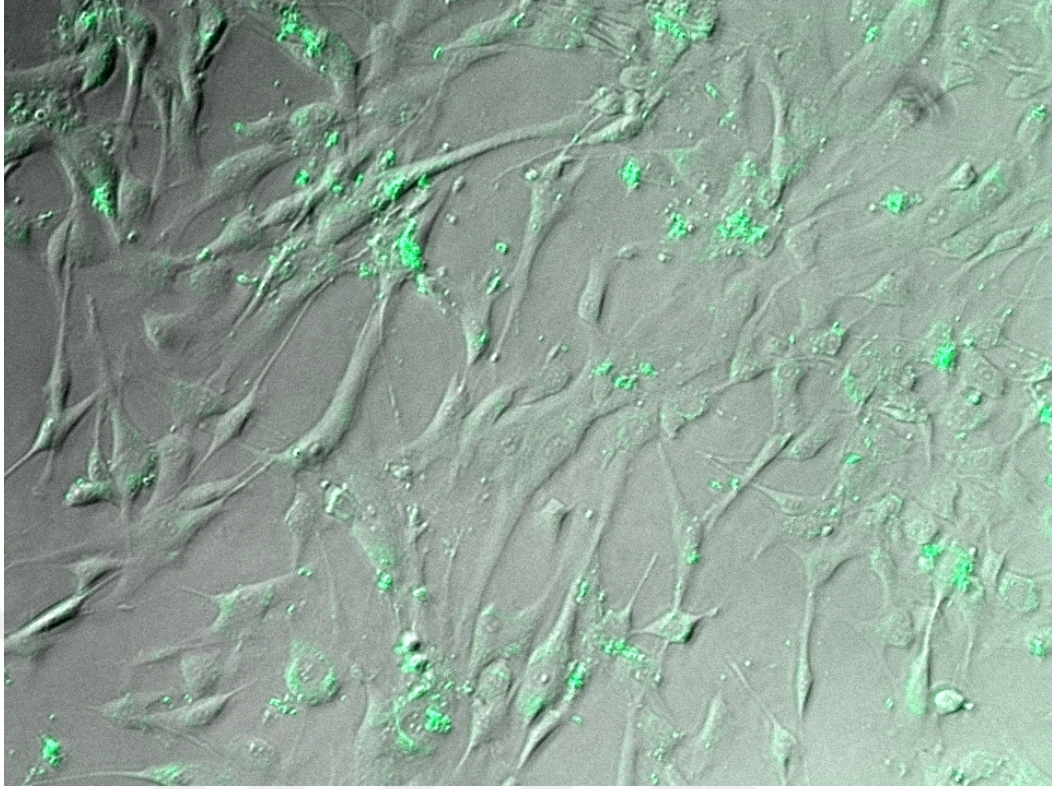
Femur kemik iliğinden izole edilip hücre kültürü ortamında pasaj 3 aşamasına getirilen hücrelerin mezenkimal kök hücre karakterizasyonları yapıldı. Bunun için hücreler *FACS Calibur* (BD Biosciences, San Jose, ABD) cihazı ile CD90, CD44 pozitif ve CD45, CD34, CD11b negatif belirteçleri yüzey antijenleri açısından analiz edilip veriler, MHC Sınıf I ve MHC Sınıf II Hücre *Quest* yazılımı (BD Biosciences, San Jose, ABD) ile değerlendirildi. (Şekil 14).



Şekil 14. Rat femurundan elde edilen mezenkimal kök hücre akış (*flow*) sitometrisi sonuçları.

3.2.3. Femur Kemik İliği Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerin Green Fluorescent Protein(GFP) İle İşaretlenmesi

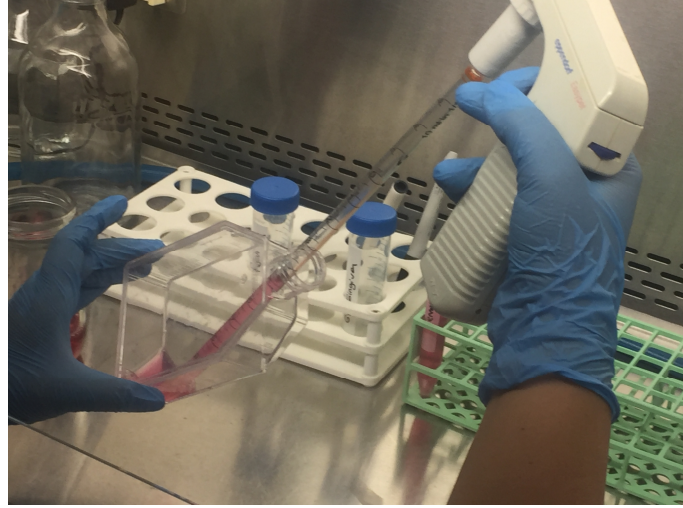
Femur Kemik iliği MKH'ler, pGFP-N (Clontech, Palo Alto, ABD) kit protokolüne uygun olarak elektroporasyon (Neon Transfeksiyon Sistemi, Invitrogen, Carlsbad, ABD) ile transfekte edildi. Transfekte edilmiş mezenkimal kök hücreler işlem sonrası ilk 48 saat boyunca %10 FBS DMEM ile idame edilip G418 (200 ug / ml) kullanılarak seçildi. GFP-pozitif hücrelerin oranı, akış sitometresinde belirlendi. Araştırmada kullanılan MKH'lerin, GFP için %90'nın üzerinde pozitif okuma gösterdiği tespit edildi. (Şekil 15).



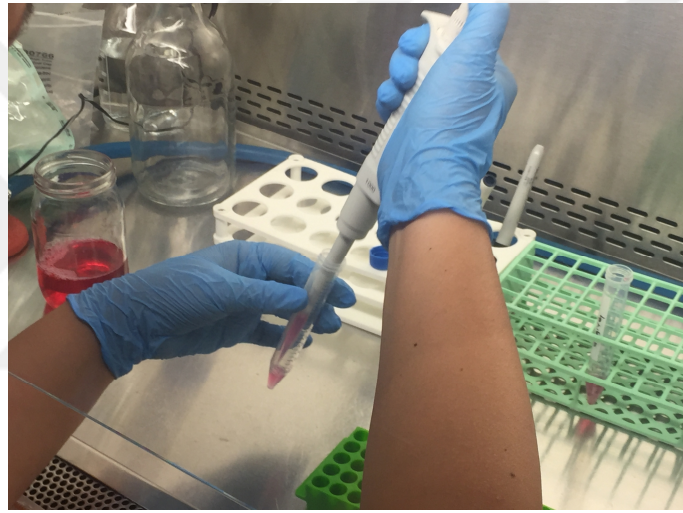
Şekil 15. Femur kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin yeşil floresan protein (*green fluorescent protein*(GFP) ile işaretlenmesi (Büyütme X 10).

3.2.4. Femur mezenkimal kök hücrelerin enjeksiyona hazır hale getirilmesi

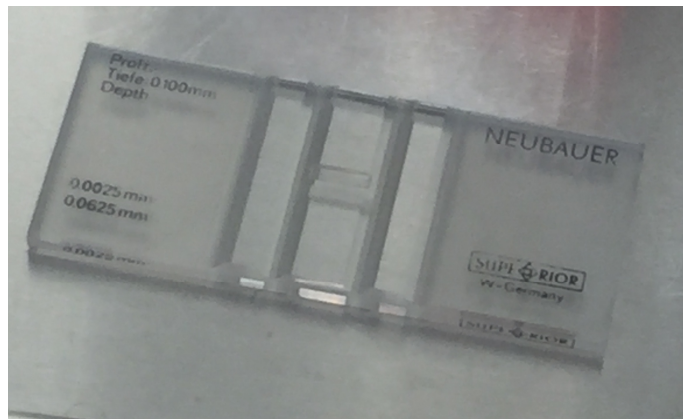
Femur MKH'ler GFP ile işaretleme işlemi sonrasında %10 FBS DMEM ortamları aspire edildi (Şekil 16). Devamında hücreler tripsin-EDTA enzimi ile muamele edilerek hücre kültürü kabından ayrılmaları sağlandı. Elde edilen hücre süspansiyonun 10 µl'si Neubauer lamı ile sayılarak enjeksiyon yapılacak hücre sayısı belirlendi (Şekil 17, 18).



Şekil 16. Mezenkimal kök hücrelerin içerisinde bulunduğu medyanın aspire edilmesi.



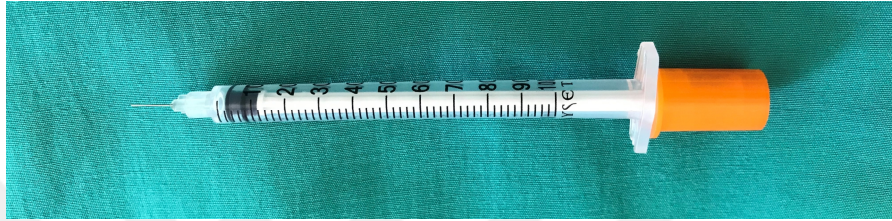
Şekil 17. Yapışan hücrelerin pipet yardımıyla tüpe toplanması.



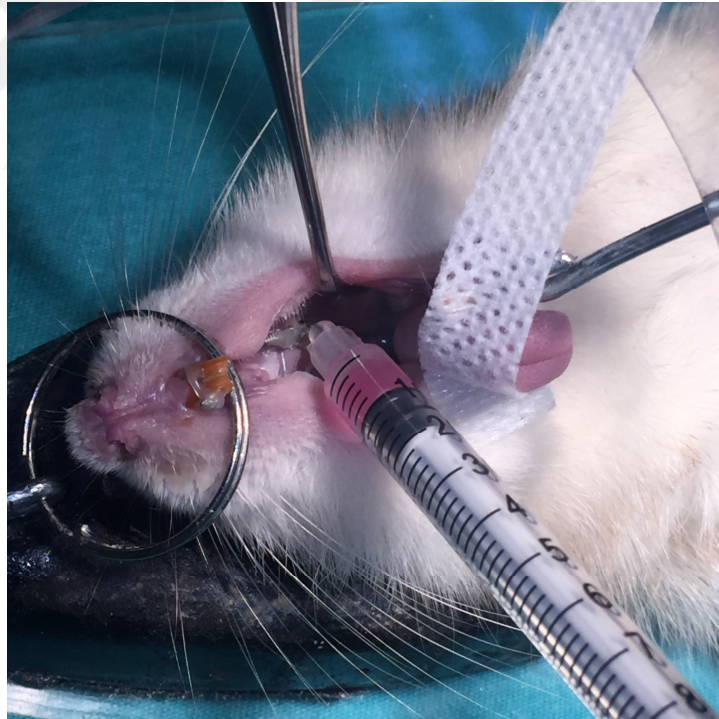
Şekil 18. Neubauer camı.

3.2.5. Femur MKH'lerin Ratlara Transferi

KHEG'deki ratların sol üst birinci molar dişlerinin periodontal ligament aralığına MKH'lerin transferi için, deneyin 1, 6 ve 11. günlerinde genel anestezi altında enjeksiyonlar gerçekleştirildi. Enjeksiyonlar 30 *gauge* insülin enjektörleri (Ayset, Adana, Türkiye) kullanılarak yapıldı (Şekil 19). KHEG'deki her diş için $250 \times 10^3 / 25\mu\text{l}$ hücre hazırlandı ve üst birinci molar dişlerin mezio-vestibüler ve mezio-palatinal köşelerinden, $125 \times 10^3 / 12.5 \mu\text{l}$ olmak üzere eşit miktarlarda enjekte edildi (Şekil 20).



Şekil 19. Femur MKH kök hücre enjeksiyonu için kullanılan 30 *gauge* ölçüsünde enjektör.



Şekil 20. Ratların üst birinci molar dişlerin mezio-vestibüler ve mezio-palatinal köşelerinden MKH enjeksiyonu.

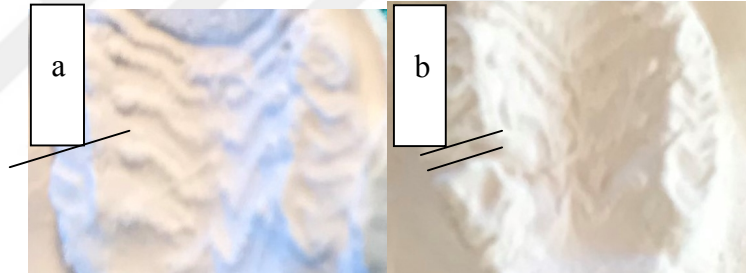
3.3. Değerlendirme yöntemleri

3.3.1. Ortodontik diş hareketi miktarının ölçümü

Ortodontik diş hareketinin klinik olarak tespiti için, uygulama başlangıcı ve sonunda alınan ölçülerden edilen alçı modeller üzerinde dijital kumpas (RS Pro, Northants, İngiltere) yardımıyla, üst birinci molar dişin distal kasp tepesi ile üst ikinci molar dişin mezial kasp tepesi arasındaki mesafenin ölçümü yapıldı (Şekil 21, 22 a,b). Son ve ilk ölçümler arasındaki fark ortodontik diş hareketi miktarı olarak tanımlandı ve bu mesafe farkları karşılaştırıldı. Tüm ölçümler kör bir araştırmacı tarafından yapıldı.



Şekil 21. Dijital kumpas.



Şekil 22. Ortodontik diş hareketinin klinik olarak tespiti için, uygulama başlangıcı (a) ve sonunda (b) elde edilen alçı modeller.

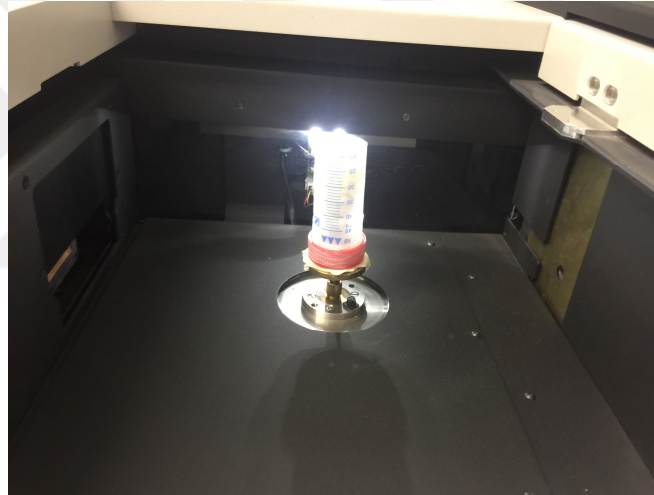
3.3.2. Mikro BT

Dekapitasyon sonrası toplam 30 maksilla çıkarıldı ve %4'lük paraformaldehit içinde fikse edildi. Mikro BT analizi (Skyscan 1172, Kontich, Belçika), 100 kV ve 100 mA'da, yaklaşık 720 ms'lik bir pozlama süresi ve voksel büyüklüğü 7,5 μm olarak yapıldı (Şekil 23). Işın Sertleşmesini (*Beam Hardening*) azaltamak amacıyla Aliminyum ve Bakır filtreler kullanıldı. Tarama prosedürü, numune başına yaklaşık 1 saat sürdü ve 1,024x1,024 piksel çözünürlükte yaklaşık 1,000 adet iki boyutlu görüntü elde edildi. Kemik Mineral Yoğunluğu ölçümleri için 0,25 ve 0,75 g/cm³ yoğunluğuna sahip kalsiyum hidroksiapatit (*CaHA*) kalibrasyon çubukları örneklerle aynı şekilde tarandı. Kalibrasyondan sonra, maksiller ikinci moların oklüzal yüzeyine paralel olarak 29 hemimaksilla tarandı (Şekil 24). Elde edilen verilerin

yeniden yapılandırılması yerleşik yazılım (NRecon) ile yapıldı. Mikro BT’de birinci moların meziale olan hareket miktarı ve mikroyapısal parametreler ölçüldü.

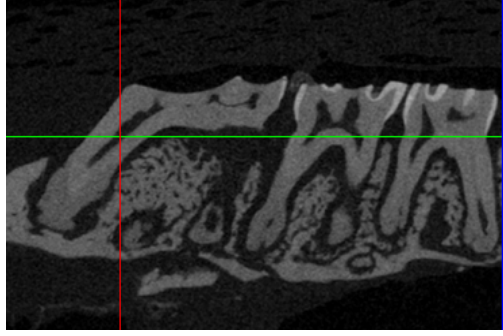


Şekil 23. Mikro BT cihazı.

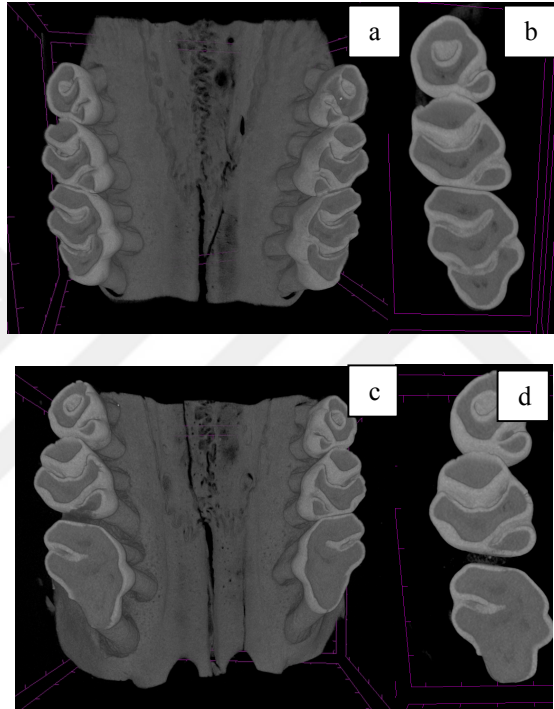


Şekil 24. Numunelerin mikro BT cihazında görüntülenmesi.

Meziale olan hareket için mesafenin ölçülmesi: Diş hareketinin miktarı iki boyutlu enine bir kesitten, birinci moların meziale doğru hareket miktarını tespit etmek için, birinci molar dişin minesinin en distal noktası ile ikinci molar dişin minesinin en mezial noktası arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 25). Bu noktalar birinci moların distobukkal kökü ve mezial kökünün maksimal çapından geçen longitüdinale kesit üzerinde ortaya koyuldu (Şekil 26 a,b,c,d).

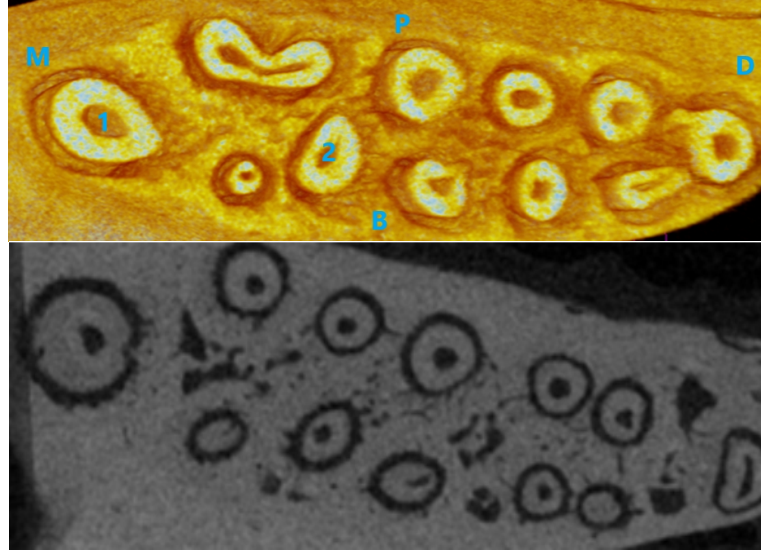


Şekil 25. Diş hareketi miktarının ölçümünün yapıldığı iki boyutlu enine kesit.



Şekil 26. Ortodontik diş hareketini gösteren enine kesitler; (a ve b) negatif kontrol grubuna ait mikro BT görüntüleri, (c ve d) mezenkimal kök hücre uygulanan grupta ortodontik diş hareketi sonrası mikro BT görüntüleri.

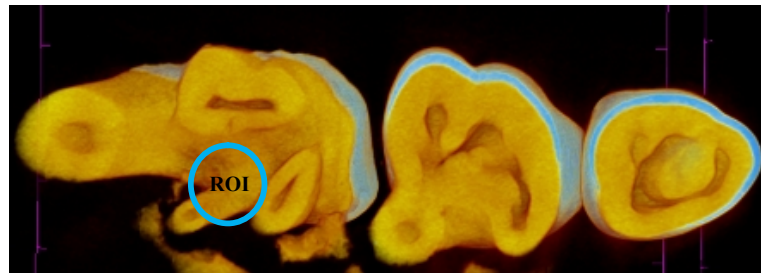
PDL aralığının değerlendirilmesi: Mikro BT incelemesinde, meziobukkal ve distobukkal köklerin orta üçlü seviyesinden alınan aksiyel kesitlerde PDL aralık mesafesi değerlendirildi. PDL aralık mesafesi ölçümleri dişin hareket yönünde ve hareket yönünün tersinde yapıldı (Şekil 27 a,b). Elde edilen ölçümler gruplar arası karşılaştırıldı.



Şekil 27. PDL aralığının değerlendirildiği köklerin orta üçlü seviyesinde alınan aksiyal kesit görüntüsü 1; mesiobukkal 2; distobukkal kök. PDL aralığı dişin hareket yönünde (M) ve dişin hareketinin tersi yönünde (D) mesafe ölçümü yapıldı.

Mikroyapısal parametrelerin değerlendirilmesi: Alveol kemiğinin ilgi bölgesi (*region of interest: ROI*), daha önce tarif edilen ve alveolar kemiğin integral mikroyapısını gösteren yöntemle göre seçildi (Dempster ve ark. 2013). Maksiller sol birinci moların distobukkal kökünün mezial servikal üçte birinde, 210x210x210 µm küp trabeküler kemik, ayrı ayrı analiz için seçildi. Küp ile kök arasındaki mesafe 100 µm idi. Alveolar kemiğin üç boyutlu mikro yapısı mikro-CT'ye bağlı yazılım kullanılarak analiz edildi (Scanco® yazılımı sürüm 3.7; Scanco Medical AG®, Brüttsellen, İsviçre). Değerlendirilen parametreler:

- Kemik mineral yoğunluğu (BMD, mg cm³),
- Kemik hacmi / toplam hacim (BV / TV,%) (kemik olarak kabul edilen mineralize dokuların [BV], konturlar ile çevrili toplam hacme [TV] oranı),
- Trabeküler kalınlık (Tb.Th, mm),
- Trabeküler sayı (Tb.N, mm⁻¹) ve
- Trabeküler seperasyon (mm)



Şekil 28. Kemik mikroyapısal komponentlerin incelendiği bölge (ROI). Birinci molar dişin distobukkal köküne komşu alan.

3.4. İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizlerde R *Version* 3.6.1(www.r-project.org) programı kullanıldı. Parametrelere ilişkin bulgular ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak sunuldu. İstatistiksel analizlerde anlamlılık için $p < 0,05$ alındı. İstatistiksel analizler öncesinde normallik varsayımı Shapiro Wilk normallik testi, varyansların homojenliği varsayımı Levene testi ile kontrol edildi. Parametrelerin grup içi karşılaştırılmasında iki bağımlı örneklem t testi, gruplar arası karşılaştırılmasında ise varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) sağlayan parametreler için Tek Yönlü Varyans analizi, sağlamayan parametreler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan parametrelerin gruplar arası ikili karşılaştırılmasında Conover-Iman testinden yararlanıldı. Conover-Iman testi sonucunda anlam seviyesinde *Bonferroni* düzeltmesi yapıldı ve istatistiksel anlamlılık için $p < 0,016$ alındı. Mikro-BT ile yapılan hareket ölçümleri ile klinik olarak yapılan hareket ölçümleri arasındaki uyum Spearman'ın Rho korelasyon katsayısı, sınıf-içi (*intraclass*) korelasyon katsayısı (ICC) ve konkordans (*concordance*) korelasyon katsayısı (CCC) ile ölçüldü, ayrıca Bland-Altman grafiği ile ölçümler arasındaki uyum görsel olarak desteklendi. Spearman'ın Rho katsayısı 0-0,29 arasında iken ilişki yok veya çok düşük dereceli ilişki, 0,30-0,49 arasında iken zayıf ilişki, 0,50-0,69 arasında iken orta dereceli ilişki, 0,70-0,89 arasında iken yüksek dereceli ilişki ve 0,90-1,00 arasında iken oldukça yüksek ya da tam ilişki olarak kabul edildi (Mukaka, 2012). Sınıf-içi korelasyon katsayısı, 0,90 ve üzerinde olduğunda yüksek, 0,75-0,90 arası orta derece, 0,75'in altı ise zayıf tekrarlanabilirlik olarak ifade edildi (Koo ve Li, 2016). Konkordans korelasyon katsayısı ise, 0,90 altında zayıf, 0,90-0,95 arasında orta, 0,95-0,99 arasında yüksek, 0,99 üzerinde ise tam uyum olarak kabul edildi (McBride, 2005). *Bland-Altman* analizinde, farkların 0 etrafında ve $\pm 1,96$ aralığında dağılması istendi (*Bland ve Altman*, 1986).

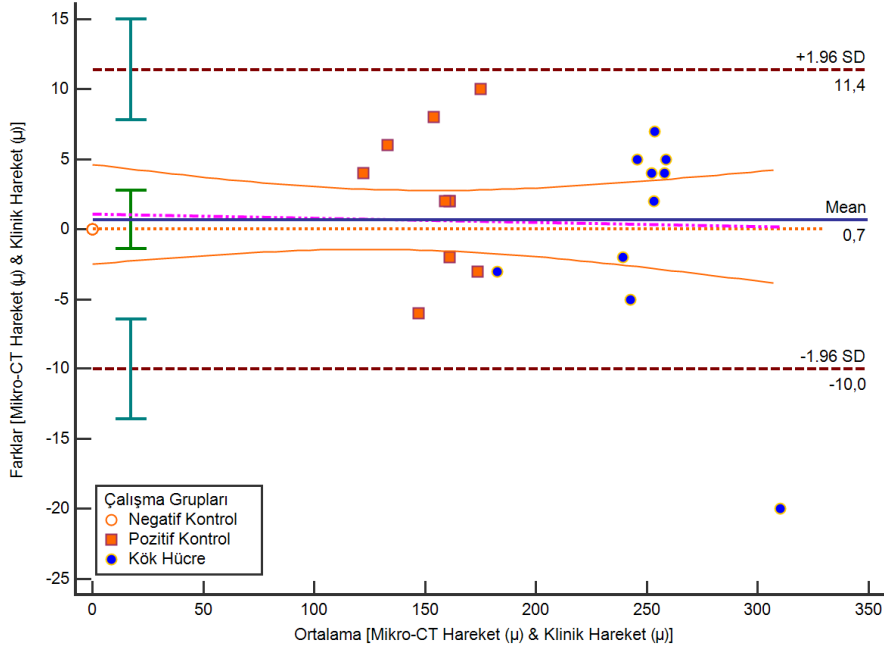
4. BULGULAR

Her üç grupta ratların ağırlıklarının karşılaştırmasında, çalışma başında ve sonunda gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p \geq 0,05$). Klinik olarak tespit edilen ortodontik hareket miktarı ile mikro-BT ile ölçülen hareket miktarı ölçümleri arasındaki uyum, *Spearman'ın Rho* korelasyon katsayısı, sınıf-içi korelasyon katsayısı ve konkordans korelasyon katsayıları ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, tüm uyum istatistiklerinde iki ölçüm tekniği arasındaki uyumun yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik olarak ve mikro-bt ile ortodontik diş hareket ölçüm sonuçları arasındaki ilişki ve uyum.

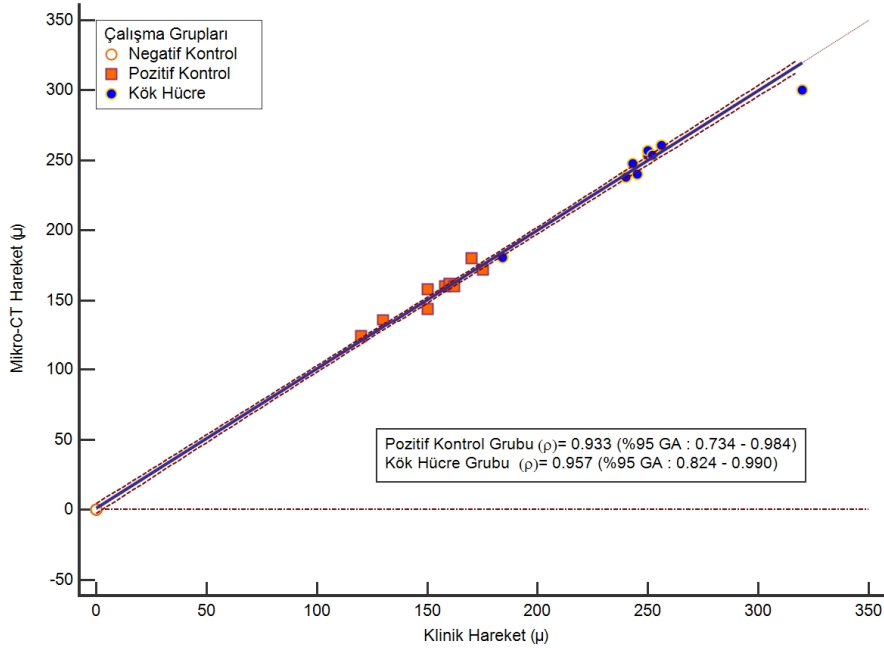
İlişki ve Uyum İstatistikleri	Çalışma Grupları	
	PKG (%95 GA)	KHEG (%95 GA)
Spearman's Rho Korelasyon Katsayısı (ρ)	0,933 (0,734 – 0,984)	0,957 (0,824 – 0,990)
Sınıf-içi (Intraclass) Korelasyon Katsayısı (ICC)	0,978 (0,910 – 0,994)	0,983 (0,932 – 0,996)
Konkordans Korelasyon Katsayısı (CCC)	0,946 (0,806 – 0,986)	0,967 (0,886 – 0,991)

Bland-Altman grafiğine göre, mikro-BT ve klinik olarak ölçülen ortodontik hareket miktarlarının uyumlu olduğu sadece kök hücre grubunda ölçülen bir değer için uyum sınırları dışında kaldığı görüldü (Şekil 29).



Şekil 29. Mikro-BT ve klinik tekniklerle ölçülen ortodontik hareket miktarlarına ilişkin Bland-Altman grafiği.

Çalışma gruplarına göre klinik ve mikro-BT teknikleri ile ölçülen ortodontik hareket miktarı arasındaki ilişki saçılım grafiği ile sunulmuştur (Şekil 30).



Şekil 30. Klinik ve mikro-BT teknikleri ile ölçülen hareket miktarlarına ilişkin saçılım grafiği.

Mikro-BT ile ortodontik diş hareketi ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında normal dağılım göstermediği için non-parametrik olan *Kruskal Wallis* testi kullanılmıştır. Mikro-BT ile tespit edilen ortodontik hareket miktarının gruplara göre anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için, *Conover-Iman* çoklu karşılaştırma testinden yararlanılmıştır. *Conover-Iman* testi için anlamlı farklılığı belirlemede anlam seviyesinde *Bonferroni* düzeltmesi yapılarak $p<0,016$ alınmıştır (Tablo 2).

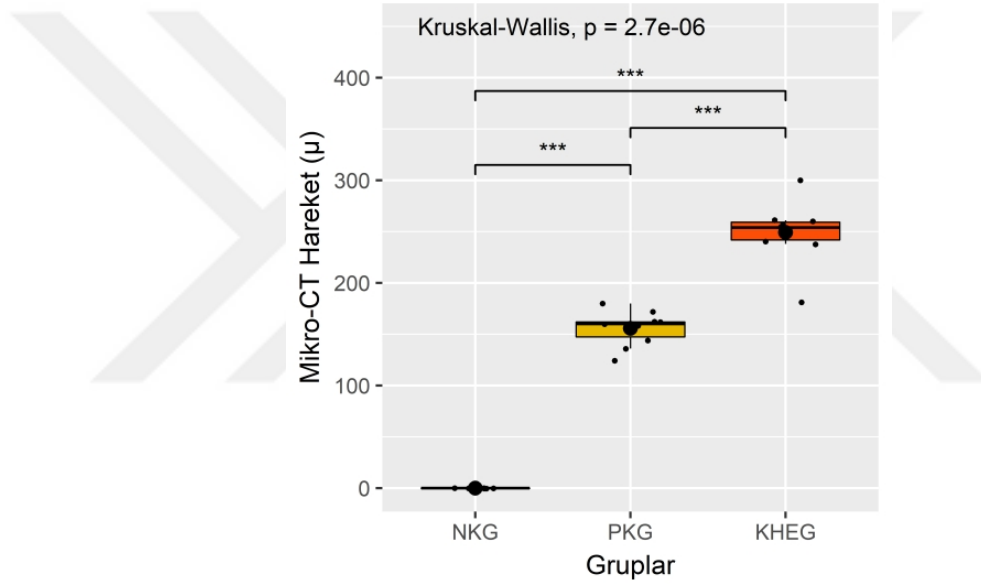
Pozitif kontrol grubunda mikro-BT ile ölçülen hareket ortalaması $155,80 \pm 16,69 \mu$ olarak hesaplanmıştır. Pozitif kontrol grubu mikro-BT ile ölçülen hareket miktarını diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksek ($p<0,016$) ve kök hücre grubundan anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,016$).

Kök hücre grubunda mikro-BT ile ölçülen hareket ortalaması $249,30 \pm 29,45$ μ olarak hesaplanmıştır. Kök hücre grubunda mikro-BT ile ölçülen hareket miktarı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubundan ($p < 0,016$) ve pozitif kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 31) ($p < 0,016$).

Tablo 2. Mikro-BT ile yapılan ortodontik diş hareketi ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	Mikro-BT ölçümü(μ)				p-değeri	Çoklu karşılaştırma		
	Ort	SS	Min	Maks		NKG	PKG	KHEG
NKG	0	0	0	0	<0,001*	-	<0,001*	<0,001*
PKG	155,80	16,69	124	180		<0,001*	-	<0,001*
KHEG	249,30	29,45	181	300		<0,001*	<0,001*	-

Kruskal Wallis, * $p < 0,05$; Conover-Iman, * $p < 0,016$



Şekil 31. Mikro-BT ile ölçülen ortodontik diş hareket miktarlarını gösteren grafik.

Mikro-BT ile ölçülen kemik hacmi/ toplam hacim oranının gruplar arasında karşılaştırılmasında ‘‘tek yönlü varyans analizi’’ kullanılmıştır. Tek yönlü varyans analizi sonucuna göre Mikro-BT ile ölçülen kemik hacmi/ toplam hacim oranının gruplara göre anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için *Tukey HSD* çoklu karşılaştırma testinden yararlanılmıştır (Tablo 3).

Negatif kontrol grubunda kemik hacmi/ toplam hacim oranı ortalaması % $84,28 \pm 0,73$ olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, pozitif kontrol grubuna kıyasla kemik hacmi/ toplam hacim oranının istatistiksel olarak

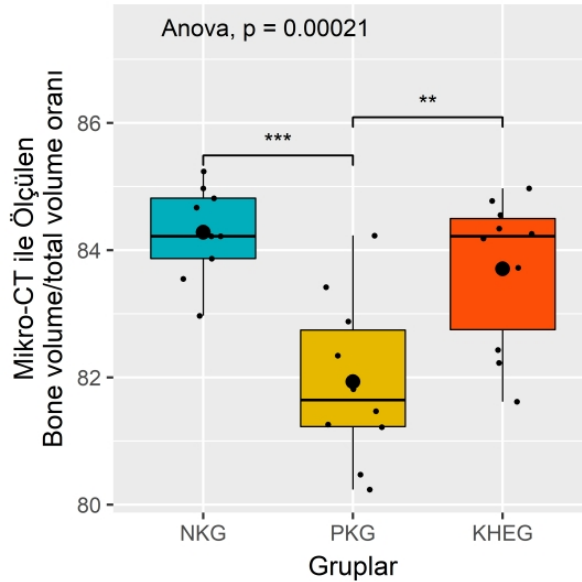
anlamli bir sekilde daha yuksek ($p<0,05$) olduğu tespit edilirken, kök hücre grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,502$).

Pozitif kontrol grubunda ise kemik hacmi/ toplam hacim oranı ortalaması % $81,94\pm 1,28$ olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubu ve kök hücre grubu oranından istatistiksel olarak anlamli bir sekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kök hücre grubunda kemik hacmi/ toplam hacim oranı ortalaması % $83,71\pm 1,18$ olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubu oranı ile istatistiksel olarak anlamli bir farklılık olmadığı tespit edilirken ($p=0,502$), pozitif kontrol grubu oranından istatistiksel olarak anlamli bir sekilde daha yuksek ($p<0,05$) olduğu grlmştir (şekil 32).

Tablo 3. Mikro-BT ile ölçülen *bone volume/total volume* oranı parametresinin gruplara göre karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	% BT-BV/TV Oranı				p-değeri	çoklu karşılaştırma		
	Ort	SS	Min	Maks		NKG	PKG	KHEG
NKG	84,28	0,73	82,97	85,24	<0,001*	-	<0,001*	0,502
PKG	81,94	1,28	80,24	84,23		<0,001	-	0,004
KHEG	83,71	1,18	8,62	84,97		0,502	0,004*	-

ANOVA, Tukey HSD; * $p<0,05$



şekil 32. Mikro-BT ile ölçülen kemik hacmi/total hacim (BV/TV) oranlarını gösteren grafik.

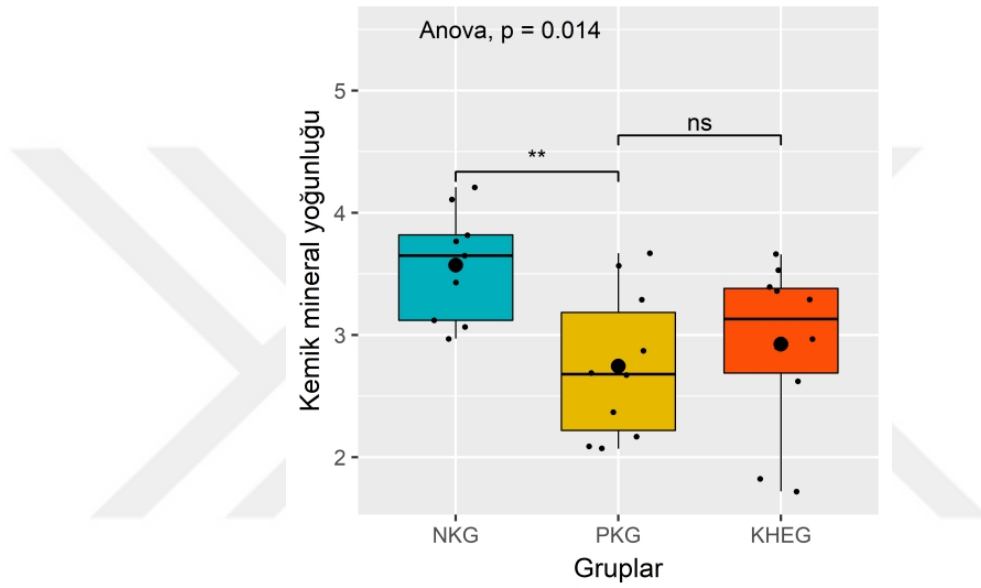
Kemik mineral yoğunluğunun gruplar arasında karşılaştırılmasında *tek yönlü varyans analizi* kullanılmıştır. Tek yönlü varyans analizi sonucuna göre kemik mineral yoğunluğunun gruplara göre anlamli bir sekilde farklılık gösterdiği tespit

edilmiştir ($p<0,05$). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için *Tukey HSD* çoklu karşılaştırma testinden yararlanılmıştır (Tablo 4, Şekil 33).

Tablo 4. Kemik mineral yoğunluğu parametresinin gruplara göre karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	BMD [mg- cm ³]				p-değeri	Çoklu karşılaştırma		
	Ort	SS	Min	Maks		NKG	PKG	KHEG
NKG	3,57	0,45	2,97	4.21	0,014*	-	0,014*	0,062
PKG	2,75	0,60	2,07	3.67		0,014*	-	0,776
KHEG	2,93	0,68	1,72	3.66		0,062	0,776	-

Tek yönlü ANOVA, Tukey HSD; * $p<0,05$



Şekil 33. Mikro-BT ile ölçülen kemik mineral yoğunluklarını gösteren grafik.

Negatif kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu ortalaması $3,57\pm 0,45$ mg-cm³ olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, pozitif kontrol grubu kemik mineral yoğunluğundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek ($p<0,05$) olduğu tespit edilirken, kök hücre enjeksiyon grubu kemik mineral yoğunluğu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Pozitif kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu ortalaması $2,75\pm 0,60$ mg-cm³ olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubu yoğunluğundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük ($p<0,05$) olduğu tespit edilirken, kök hücre enjeksiyon grubu yoğunluğu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Kök hücre grubunda kemik mineral yoğunluğu ortalaması $2,93\pm 0,68$ mg-cm³, standart sapması olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubu ve pozitif kontrol grubu

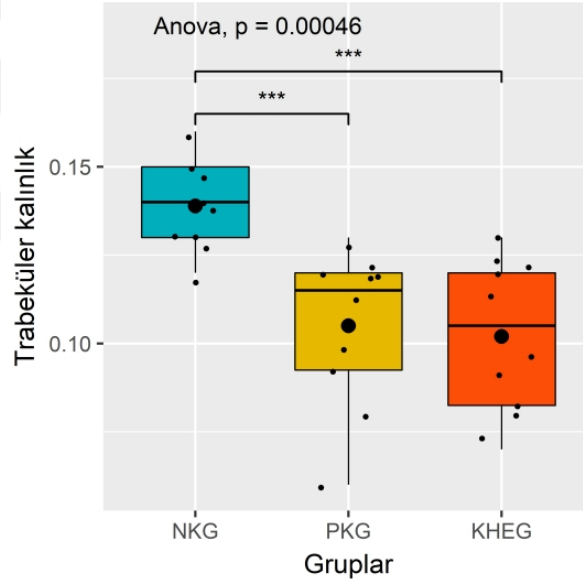
yoğunluklarından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Trabeküler kalınlığın gruplar arasında karşılaştırılmasında *tek yönlü varyans analizi* kullanılmıştır. Tek yönlü varyans analizi sonucuna göre trabeküler kalınlığın gruplara göre anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için *Tukey HSD* çoklu karşılaştırma testinden yararlanılmıştır (Tablo 5, Şekil 34).

Tablo 5. Trabeküler kalınlık parametresinin gruplara göre karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	TB-Kalınlık(mm)				p-değeri	Çoklu karşılaştırma		
	Ort	SS	Min	Maks		NKG	PKG	KHEG
NKG	0,14	0,01	0,12	0,16	<0.001*	-	0,002*	0,001*
PKG	0,11	0,02	0,06	0,13		0.002*	-	0,936
KHEG	0,10	0,02	0,07	0,13		0.001*	0,936	-

Tek Yönlü ANOVA, Tukey HSD; * $p<0,05$



Şekil 34. Mikro-BT ile ölçülen trabeküler kalınlık değerlerini gösteren grafik.

Negatif kontrol grubunda trabeküler kalınlık ortalaması $0,14\pm 0,01$ mm olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, pozitif kontrol grubu ve kök hücre grubuna kıyasla trabeküler kalınlığın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Pozitif kontrol grubunda trabeküler kalınlık ortalaması $0,11\pm 0,02$ mm olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubu trabeküler kalınlığına kıyasla anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu tespit edilirken ($p<0,05$),

kök hücre grubu trabeküler kalınlığı ile aralarında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$).

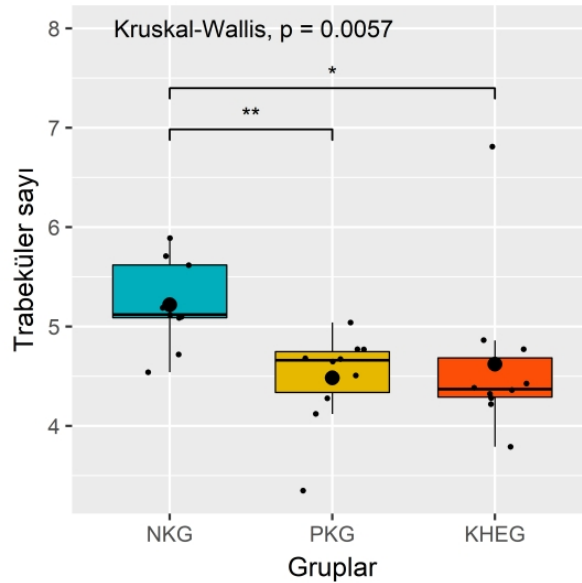
Kök hücre grubunda trabeküler kalınlık ortalaması $0,10\pm 0,02$ mm olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubu trabeküler kalınlığına kıyasla anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu tespit edilirken ($p<0,05$), pozitif kontrol grubu trabeküler kalınlığı ile aralarında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Trabeküler sayısının gruplar arasında karşılaştırılmasında normal dağılım göstermemesi nedeniyle non-parametrik olan *Kruskal Wallis testi* kullanılmıştır. *Kruskal Wallis* testi sonucuna göre trabeküler sayının gruplara göre anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için *Conover-Iman* çoklu karşılaştırma testinden yararlanılmıştır. *Conover-Iman* testi için anlamlı farklılığı belirlemede anlam seviyesinde *Bonferroni* düzeltmesi yapılarak $p<0,016$ alınmıştır (Tablo 6, Şekil 35).

Tablo 6. Trabeküler sayı parametresinin gruplara göre karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	Trabeküler sayı (mm^{-1})				p-değeri	Çoklu karşılaştırma		
	Ort	SS	Min	Maks		NKG	PKG	KHEG
NKG	5,22	0,45	4,54	5,89	0,005*	-	0,003*	0,002*
PKG	4,48	0,48	3,35	5,04		0,003*	-	0,825
KHEG	4,62	0,82	3,79	6,81		0,002*	0,825	-

Kruskal Wallis, * $p<0,05$; Conover-Iman, * $p<0,016$



Şekil 35. Mikro-BT ile ölçülen trabeküler sayı değerlerini gösteren grafik.

Negatif kontrol grubunda trabeküler sayısı ortalaması $5,22 \pm 0,45 \text{ mm}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, pozitif kontrol grubu ($p < 0,05$) ve kök hücre grubu ($p < 0,05$) trabeküler sayısına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Pozitif kontrol grubunda trabeküler sayısı ortalaması $4,48 \pm 0,48 \text{ mm}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubu trabeküler sayısına kıyasla anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu tespit edilirken ($p < 0,05$), kök hücre grubu sayısı ile aralarında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p > 0,05$).

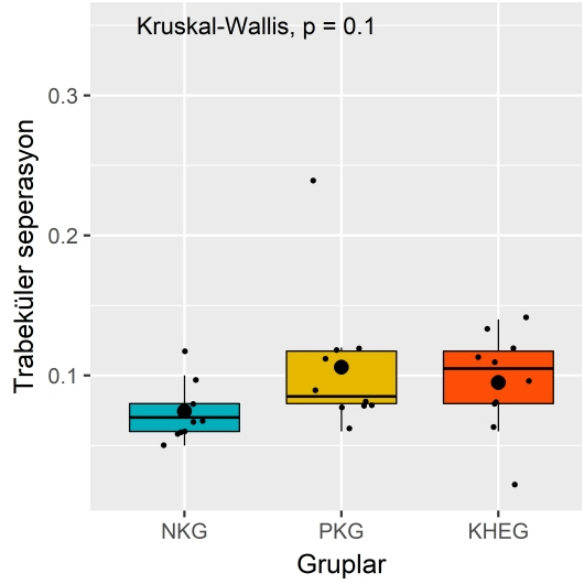
Kök hücre grubunda trabeküler sayı ortalaması $4,62 \pm 0,82 \text{ mm}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, negatif kontrol grubu trabeküler sayısına kıyasla anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu tespit edilirken ($p < 0,05$), pozitif kontrol grubu trabeküler sayısı ile aralarında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p > 0,05$).

Trabeküler seperasyonunun gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucuna göre Trabeküler seperasyonunun gruplara göre anlamlı bir şekilde farklılık göstermediği tespit edildi ($p = 0,100 > 0,05$) (Tablo 7, Şekil 36).

Tablo 7. Trabeküler seperasyon parametresinin gruplara göre karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	Trabeküler seperasyon (mm)				p-değeri	Çoklu karşılaştırma		
	Ort	SS	Min	Maks		NKG	PKG	KHEG
NKG	0,07	0,02	0,05	0,12	0,100	-	0,057	0,060
PKG	0,11	0,05	0,06	0,24		0,057	-	0,978
KHEG	0,10	0,04	0,02	0,14		0,060	0,978	-

Kruskal Wallis, * $p < 0,05$; Conover-Iman, * $p < 0,016$



Şekil 36. Mikro-BT ile ölçülen trabeküler seperasyon değerlerini gösteren grafik.

Dışın hareket yönündeki periodontal aralık mesafesinin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucuna göre aralık mesafelerinin gruplara göre anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p < 0,05$). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Conover-Iman çoklu karşılaştırma testinden yararlanıldı. Conover-Iman testi için anlamlı farklılığı belirlemede anlam seviyesinde Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p < 0,016$ alındı.

PKG'de periodontal aralık mesafesi ($148,67 \pm 10,04 \mu$), NKG ($123,83 \pm 17,85 \mu$) ve KHEG ($133,94 \pm 9,34 \mu$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti. KHEG'de periodontal aralık mesafesi de negatif kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksekti (Tablo 8).

Tablo 8. Dışın hareket yönündeki periodontal aralık mesafesinin gruplar arası karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	PDL aralık mesafesi (μ)				p-değeri	Çoklu karşılaştırma		
	Ort	SS	Min	Maks		NKG	PKG	KHEG
NKG	123,83	17,85	109	191	<0,001*	-	<0,001*	<0,001*
PKG	148,67	10,04	129	169		<0,001*	-	<0,001*
KHEG	133,94	9,34	126	163		<0,001*	<0,001*	-

Kruskal Wallis, * $p < 0,05$; Conover-Iman, * $p < 0,016$

Dışın hareket yönünün tersi yönündeki PDL mesafesinin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucuna göre aralık mesafelerinin gruplara göre anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği tespit

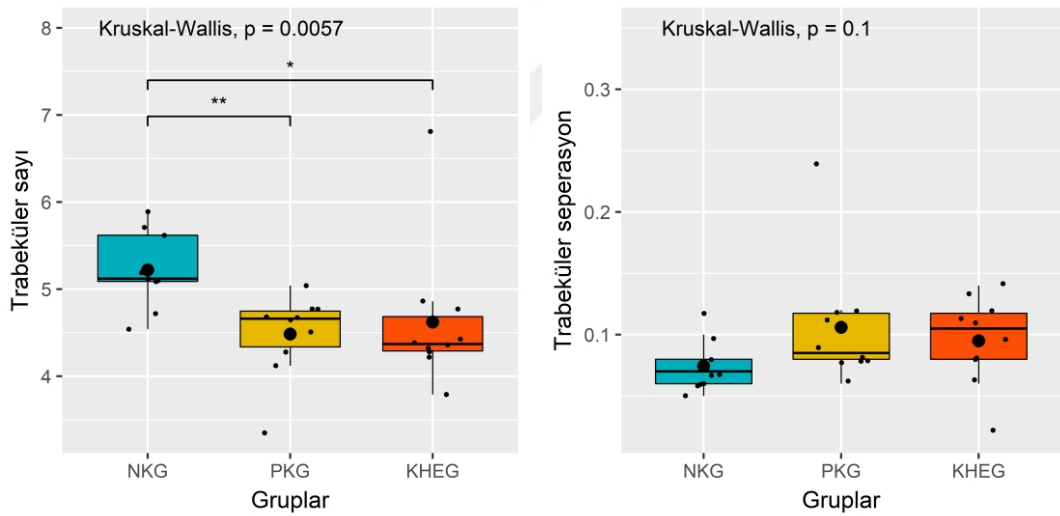
edildi ($p<0.05$). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Conover-Iman çoklu karşılaştırma testinden yararlandı. Conover-Iman testi için anlamlı farklılığı belirlemede anlam seviyesinde Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p<0,016$ alındı.

PKG'de aralık mesafesi ($197,17 \pm 42,08 \mu$), NKH ($124,78 \pm 5,78 \mu$) ve KHEG ($164,67 \pm 16,44 \mu$) grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Kök hücre grubunda aralık mesafesi de negatif kontrol grubundan anlamlı bir şekilde daha yüksekti (Tablo 9, Şekil 37).

Tablo 9. Dişin hareket yönünün tersi yönünde periodontal aralık mesafesinin gruplar arası karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	PDL aralık mesafesi (μ)				p-değeri	Çoklu karşılaştırma		
	Ort	SS	Min	Maks		NKG	PKG	KHEG
NKG	124,78	5,78	115	140	<0,001*	-	<0,001*	<0,001*
PKG	197,17	42,08	162	308		<0,001*	-	<0,001*
KHEG	164,67	16,44	139	200		<0,001*	<0,001*	-

Kruskal Wallis, * $p<0.05$; Conover-Iman, * $p<0,016$



Şekil 37. Hareket yönüne göre periodontal aralık mesafesini gösteren grafik.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, ratların maksillarında periodontal bölgeye kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulanmasının, ortodontik diş hareketi üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Ortodontik apareylerle sağlanan hareket miktarı hem model üzerinde, hem de mikro-BT ile değerlendirilmiş olup, MKH uygulamasının ortodontik diş hareket hızını arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle kemik iliği kaynaklı mezenkimal hücre uygulamasının ortodontik diş hareketini hızlandırdığı hipotezi kabul edilmiştir. Mikro-BT ile değerlendirilen alveolar kemiğin mikroyapısal parametrelerinde de iyileşme tespit edilmiştir.

Diş kesintisiz ortodontik kuvvet uygulandığında kuvvete bağlı aylık meydana gelen ortalama diş hareketi 0.8 ile 1.2 mm arasında değişmektedir (Sugimori ve ark,2018). Ortodontik kuvvete bağlı oluşan diş hareketinin hızını kemik döngüsü, dansitesi ve PDL'nin hiyalizasyon derecesi sınırlamaktadır (Krishnan ve Davidovitch, 2006). Ortodontik tedavinin hızlandırılması, uzun süreli tedaviye eşlik eden yan etkilerin ortadan kaldırılması ya da azaltılması bakımından, hem hastalar hem de ortodontistler için bir ihtiyaç olmuştur (O'Brien ve ark. 2009; Fleming ve ark. 2015a). Ortodontik diş hareketi, diş socketinin etrafındaki alveolar kemikteki temelde kemik yıkımı ve devamında kemik oluşumu ile ilgilidir. İskeletin fonksiyonel adaptasyonunda görülen yıkım ve yapım mekanizmaları ortodontik diş hareketi için de geçerlidir (Roberts ve ark. 2004). Kemik döngü hızı ortodontik diş hareketinin derecesini de belirler. Kemik döngü hızı yüksek olduğunda, diş hareketi hızlanırken, döngü hızı azaldıkça diş hareketi yavaşlar (Verna ve ark. 2000). MHK'lerin daha önceki çalışmalarda tespit edilen kemik modelingi ve yeniden şekillenmesi üzerine olan etkileri, temel mekanizması kemik döngüsüne dayanan ortodontik diş hareketi üzerinde de olumlu etki yapmasını muhtemel kılmaktadır (Karsenty 2008; Crane ve Cao 2014; Henriksen ve ark. 2014).

Çalışmamızda kemik iliği kaynaklı MKH uygulamasının ortodontik diş hareketi üzerine etkisini değerlendirmek için deneysel hayvan modeli oluşturulmuştur. Deneysel hayvanı olarak ratlar kullanılmıştır. Bilimsel çalışmalarda ratların tercih edilme nedenleri, hızlı üretilibilmeleri, elle tutulma ve manuplasyonlarının kolay olması, yeni çevresel koşullara kolay uyum

sağlayabilmeleri, kısa zaman süreleri içerisinde benzer özelliklere sahip grupların oluşturulabilmesi ve düşük maliyetli olmalarıdır (Soylu ve Yücel 2012). Çalışmamızda rat sayısı belirlenirken, Dolci ve ark. (2018) tarafından yapılan araştırmaya dayanarak güç analizi yapılmıştır. Her bir grupta ortodontik diş hareket miktarını değerlendirmek için, 9'ar adet rat ile çalışılabileceği hesaplanmıştır. Kök hücre eldesi ve ön çalışma için 1 adet, negatif kontrol grubu için 9, pozitif kontrol ve çalışma grupları için ise 10'ar adet olmak üzere toplam 30 adet rat kullanılmıştır. Çalışmamız, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) Yönergesi'ne ve Russell ve Burch (1959) tarafından geliştirilen, baş harflerinden dolayı 3R'ler olarak anılan *Replacement*: yerine koyma, *Reduction*: azaltma ve *Refinement*: arındırma ilkelerine uygun olarak, güç analizi sonrası olabilecek en az sayıda rat ile gerçekleştirilmiştir.

Ortodontik kuvvet uygulanmasını takiben insan ve ratlardaki meydana gelen hücrel mekanizmalar birbirine benzemekle birlikte bazı farklılıklar vardır. Ratların alveolar kemiklerinde kemik iliği mesafesi ve osteonlar bulunmamaktadır. Ratlarda kalsiyum metabolizması kemik dokusunun kendisinden ziyade intestinal absorpsiyonla kontrol edilmektedir. Tüm bu durumlar birlikte değerlendirildiğinde ratlardaki kemik yoğunluğunun insanlardakinden daha yüksek olduğu söylenebilir. Kemikğin yeniden şekillenme aktivitesi de insanlardakinden daha hızlıdır. Ortodontik kuvvet uygulanmasından sonra 6 saat kadar erken bir süre içerisinde hücresiz hyalinize alanların formasyonu gözlenmiştir (Soylu ve Yücel 2012). Bunun yanında uzun süreli ağır güçler uygulanmasından sonra periodontal aralığın daraldığı bildirilmiştir. Ayrıca osteoid dokunun yokluğunun kemik depolanmasını geciktirdiği tespit edilmiştir (Reitan 1967).

Çalışmamızda 12 haftalık dişi ratlar kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, 6 haftalık ratlara kıyasla 30-40 haftalık ratlarda kemik döngü hızının azaldığı, 50-100 haftalık ratlarda ise azalmanın daha fazla olduğu gözlenmiştir (Misawa ve ark. 2007). Dolci ve ark. (2018) 6 haftalık, Kraiwattanapong ve Samruajbenjakun (2018) 10-12 haftalık, Sugimori ve ark. (2018) 11 haftalık, Dutra ve ark. (2017) ise 15 haftalık ratlar üzerinde çalışmışlardır. Çalışmamızda hem ağız içinde çalışma

kolaylığı hem de daha genç ratlara kıyasla artmış fiziksel dayanıklılığa sahip olmaları nedeniyle 12 haftalık ratlar tercih edilmiştir.

Literatürde ratlar üzerinde yapılan ortodontik çalışmanın amacına bağlı olarak deney süresi farklılıklar göstermektedir (Amuk ve ark. 2016; Dolci ve ark. 2018). Ratlardaki remodeling siklusu (aktivasyon - rezorpsiyon – formasyon) 14 gün sürmektedir (Dutra ve ark. 2017). Ratlarda diş hareketinin biyolojik süreci ile ilgili çalışmaların süresinin iki hafta olması gerektiği bildirilmiştir (Ren ve ark. 2004). Bu nedenle çalışmamızda da deney süresi 14 gün olarak belirlenmiştir.

Apareyin yerleştirilmesinin ardından, hayvanların yeme alışkanlıklarındaki bozukluk ilk başta geçici kilo kaybına neden olabilir. Sonuçta ortaya çıkan fizyolojik stres periodontal doku cevabını etkileyebilmektedir (King ve Fischlschweiger 1982). Ek olarak, apareyin yerleştirilmesine eşlik eden çiğneme aktivitesindeki değişiklik, mekanik yük dağılımını ve deney tarafının yanı sıra kontrol tarafını da etkileyebilmektedir. Bu nedenle birçok çalışmada deney ve kontrol grupları ayrı kullanılmıştır (Gonzales ve ark. 2009; Dolci ve ark. 2018; Sugimori 2018, Ino-Kondo 2018). Söz konusu faktörlerin tümü göz önüne alındığında, bu çalışmada da deney ve kontrol grupları ayrı gruplar olarak tasarlanmıştır.

Ratlar üzerinde yapılan ortodontik çalışmalarda diş hareketini sağlamak için çeşitli modeller kullanılmıştır (Lee 1990; Melsen 1999). Süper elastik Ni-Ti kapalı helezon yaylar, belirli bir aktivasyon aralığında sabit ve sürekli bir güç üretir. Ren ve ark. (2004), Süper elastik Ni-Ti kapalı helezon yayların 3-15 mm aktivasyon aralığında sabit, sürekli ve tekrarlanabilir bir kuvvet ürettiğini bildirmişlerdir. Aralıklı ve kontrolsüz kuvvet, kuvvet ve diş hareketi arasındaki ilişkinin yorumlanmasını zorlaştırdığından, sabit ve sürekli kuvvet uygulamasının deneysel araştırmaların önceliği olması gerektiği öne sürülmüştür (Waldo ve Rothblatt 1954). Çalışmamızda, bu nedenle ratlarda ortodontik diş hareket modeli olarak Brudvik ve Rygh (1993) tarafından kullanılan, birinci molar dişe mezial yönde kuvvet uygulayan kapalı yay tasarımı tercih edilmiştir.

Kuvvet büyüklüğü ile diş hareket hızı arasında doğru orantı olduğunu bildiren çalışmalar yanında, hafif kuvvetlerin daha fazla diş hareketine neden olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Storey 1973; van Leeuwen 2003; Ren ve ark.

2004). Ratlar üzerinde yapılan ortodontik çalışmalar incelendiğinde, molar dişlere uygulanan kuvvetin değişken olduğu görülmektedir. Lee ve ark. (2008) 100 gr kuvvet uygulamasını tercih ederken, araştırmacıların çoğu daha hafif kuvvetler uygulamışlardır. Dolci ve ark. (2018) atorvastatinin ortodontik diş hareket hızı üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri ratlar üzerindeki çalışmalarında 50 gr kuvvet uygulamışlardır. Bazı yazarlar molar mezializasyonu için 50 gr kuvvet uygularken (Karakida ve ark. 2017; Suzuki ve ark. 2017; Dolci ve ark. 2018;), Öğrenim ve ark. (2018) 40 gr, Librizzi ve ark. (2017) 10-15 gr kuvvet uygulanmasını tercih etmişlerdir. Gonzales ve ark. (2009) 10, 25, 50 ve 100 gr kuvvet uygulamasının ortodontik diş hareket hızı üzerine etkisini inceledikleri araştırmalarında, hafif kuvvetin daha hızlı diş hareketi sağladığını gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda, üst birinci molar dişleri mezialize etmek için için 50 gr kuvvet uygulanmıştır. Uygulanan kuvvetin doğruluğunu sağlamak için, kapalı helezon yay tarafından uygulanan kuvvet her seferinde bir dinamometre ile ölçülmüştür.

İskelet büyümesi, yenilenmesi, onarımı işlemlerinin her biri genetik ve fenotipik olarak farklı olan kök ve progenitor hücreler tarafından kontrol edilir (Worthley ve ark. 2015). Özellikle rejeneratif tıp, kırık iyileşmesi ve kemik rekonstrüksiyonu alanlarında kök hücrelerin etkinliği ve güvenilirliği çeşitli klinik çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmalarda yapılan işlemler eklemde dejeneratif bölge ya da kırık bölgesine doğrudan MKH enjeksiyonundan, demineralize kemik matriksi veya allogreft ile birlikte implantasyona ve trombosit kaynaklı hücrelerin kombinasyonuna kadar değişiklik göstermektedir(Worthley ve ark. 2015; Feng H 2019). MKH'ler yüksek proliferatif potansiyele ve kondrositlere, osteoblastlara ve adipositlere farklılaşma yeteneğine sahiptir (Baker N 2015). Bir çok farklı hücre tipine farklılaşma potansiyellerine ek olarak MKH'ler, yaralanmaya yanıt olarak terapötik etkiye sahiptir (Murray IR ve ark. 2014; Caplan AI ve Correa D 2011). Klinik öncesi çalışmaların sayısı ile karşılaştırıldığında, klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır (Choi S ve ark. 2018).

MKH'ler, diğer hücre tiplerine farklılaşma kapasitelerine sahip olmaları nedeniyle, rejenerasyon ve onarım süreci açısından kemik doku mühendisliğine dair çalışmalarda sıklıkla tercih edilen hücre gruplarıdır (Yoshimura ve ark. 2007; Ekizer ve ark. 2015; Amuk ve ark. 2016). Kemik iliği kaynaklı MKH'lerin periodontal

dokuda rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir (Hu ve ark. 2006). Allojenik MKH'lerin, olumsuz bir immün tepkiyi tetiklemeden farklı hayvan modellerinde kemik ve diğer doku tiplerini verimli bir şekilde onarabildiği doğrulanmıştır (Chen ve ark. 2009; Liu ve ark. 2011). Çalışmamızda kolay elde edilebilirliği ve etkinliği nedeniyle kemik iliği kaynaklı allojenik MKH uygulaması tercih edilmiştir.

Mezenkimal kök hücrelerin ilgili bölgeye yeterli miktarda ulaştırılması, istenen etkinin sağlanabilmesi için önemlidir. Yapılan çalışmalarda periodontal defekt olan bölgeye kök hücrelerin aktarımı, bir taşıyıcı ya da doku iskelesi yardımıyla sağlanmıştır (Kawaguchi ve ark. 2004; Liu ve ark. 2008). Ratlarda PDL aralığına hücrelerin taşınması bölgenin boyutlarından dolayı, ancak enjeksiyon yoluyla mümkün olabilmektedir (Kanzaki ve ark. 2002). Uygulanan hücre sayısı defekt üzerinde yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Kawaguchi ve ark. (2004) köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarında periodontal defekt bölgesine 5×10^6 hücre uygulamışlardır. Liu ve ark. (2008) ise domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında periodontal defekt bölgesine 2×10^7 hücre uygulamışlardır. Ratlarda periodontal alanın darlığı nedeniyle Amuk ve ark. (2016) PDL alanına 0.025 ml hacim içinde 25×10^5 hücre uygulamışlardır. Çalışmamızda PDL alanında yeterli etkiyi elde edebilmek amacıyla 0.025 ml içinde 2.5×10^5 hücre 30 gauge insülin enjektörünün ucu enjeksiyonun kolay yapılabilmesi için 30 derece eğimlendirilerek uygulanmıştır.

Ortodontik diş hareketinin temel bileşeni alveolar kemiğin yeniden şekillenmesi olduğundan, cerrahi veya cerrahi olmayan bazı teknikler, kemik hücrelerinin aktivitesini etkileyen biyolojik yollara müdahale ederek diş hareketini hızlandırmak için kullanılmıştır. Sugimori ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında (2018) mikroosteoperforasyon uygulamasının ortodontik diş hareketini hızlandığını tespit etmişler ancak yapılan işlemin BV/TV ile BMD değerlerini azalttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Cheung ve ark. (2016) ratlarda maksiller 1. Molar bölgesinde uyguladıkları osteoperforasyonların diş hareket hızını 1.86 kat artırdığını ve osteoperforasyon tarafında kemik yoğunluğunun önemli oranda azaldığını bildirmişlerdir. Dutra ve ark. (2017) ratlarla yaptıkları çalışmalarında alveolar dekortikasyonla beraber ortodontik aparey uyguladıklarında diş hareketinin hızlandığını ancak 14. gün sonunda mikro-BT ile değerlendirdikleri

kemik mikroyapısal parametrelerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. An ve ark. (2017) ratlarda farklı ortodontik kuvvetlerin diş hareketi miktarı ve kemik mikroyapısal komponentlerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında ağır kuvvetle diş hareket miktarının arttığını gözlemlemişlerdir. Ancak hem ağır hem de hafif kuvvetle elde edilen diş hareketinde kemik mikroyapısal değerlerinde düşüş tespit etmişlerdir. Cerrahi teknikler ortodontik diş hareketini hızlandırır da, cerrahi olmayan yaklaşımlar hastalar ve ortodontistler tarafından daha çok ilgi görmüştür. Bu tür teknikler, biyolojik moleküllerin sistemik / lokal olarak uygulanması, rezonans titreşimi, manyetik alan kuvvetleri, döngüsel kuvvetler, hafif elektrik akımları, düşük yoğunluklu lazer ışınlanması ve fotobiyomodulasyon gibi yenilikçi fiziksel uyarım teknolojilerinden oluşur (Nishimura et al. 2008; Yoshida ve ark. 2009; Showkatbakhsh ve ark. 2010; Davidovitch ve ark. 1980b; Soma ve ark. 1999, 2000; Kale ve ark. 2004; Yamasaki ve ark. 1984). Bu yöntemlerin etkinlikleri değişken olup, ek çalışmalara ihtiyaç vardır ve özellikle cerrahi uygulamalarda kök rezorpsiyonu hala önemli bir endişe kaynağı olarak yerini korumaktadır. Çalışmamızda KHEG'de 14 gün sonunda meydana gelen toplam diş hareket miktarı PKG'ye kıyasla daha fazla bulunmuştur. Kemik kalite ve kantitesinin göstergeleri olan BV/TV ve BMD değerlerinde PKG'de NKG'ye göre azalma tespit edilirken KHEG'de NKG'ye göre anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Ortodontik diş hareketinin hızı KHEG'de artarken kemik kalite göstergelerinde bir bozulma olmaması mezenkimal kök hücrenin olumlu etkisine bağlanmıştır. Literatürde mezenkimal kök hücrenin defekt oluşturmadan PDL bölgesine direkt iletiminin ortodontik diş hareketine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmadığından bulgularımızı karşılaştırabilecek bir veri bulunmamaktadır.

Ratlar üzerinde gerçekleştirilen ortodontik çalışmalarda diş hareket miktarı klinik olarak alçı modeller üzerinde ve mikro-BT ile tespit edilebilir. Son yıllarda hem ortodontik diş hareketinin ölçümü, hem de trabeküler ve kortikal kemik morfolojisinin değerlendirilmesi için yüksek çözünürlüklü mikro-BT kullanımı hızla yaygınlaşmaktadır. Ratlar ve diğer küçük hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kemik mikro-yapısı ve morfolojisini değerlendirmede mikro-BT altın standart haline gelmiştir (Bouxsein ve ark. 2010). Mikro-BT ile yapılan morfolojik ölçümlerin doğruluğu, hem hayvanlarda hem de insan örneklerinde 2D histomorfometri ile elde edilen geleneksel ölçümlerle karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve kemik

morfolojisinin mikro-BT ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve doğruluğu tespit edilmiştir (Barbier ve ark. 1999; Bonnet ve ark. 2009). Trabeküler yapının doğrudan üç boyutlu değerlendirmesini sağlaması, iki boyutlu histolojik analizlere kıyasla daha büyük bir ilgi alanını analiz edebilmesi, dekalsifikasyon gibi süreçlere ihtiyaç duymamasından dolayı histolojiye kıyasla çok daha hızlı uygulanabilmesi ve numunelerin hasar görmemesi nedeniyle daha sonra yapılacak histolojik ve mekanik analizlerde kullanılabilmesi önemli avantajlarıdır. Histolojik analizler hücresel yapı ve kemik remodeling süreçleri hakkında ayrıntılı bilgi vermekle birlikte, trabeküler ve kortikal mikro-yapının değerlendirilmesi açısından bazı kısıtlılıkları vardır (Parfitt 1987). Çalışmamızda ratlarda elde edilen ortodontik diş hareketinin ölçümü ve bu sırada kemik mikro-yapısında meydana gelen değişimleri değerlendirilmesinde, değerlendirme yöntemi olarak mikro-BT tercih edildi. Ortodontik diş hareket ölçümleri ayrıca alçı modeller üzerinde de gerçekleştirildi ve klinik ve mikro-BT ile yapılan ölçümlerin yüksek korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Mekanik yükleme sonucu, hem gerilim hem basınç tarafında, PDL ve alveolar kemik remodelinginde görev alan birçok büyüme faktörü, ortodontik diş hareketinin erken safhalarında bölgedeki çeşitli hücrelerden eksprese olmaktadır (Garlet ve ark. 2007; Krishnan ve Davidovitch 2009; Huang ve ark. 2014). Steigman ve ark. (1987) sıçanlarda PDL ve alveol kemiğinde mekanik uyarılara karşı oluşan biyolojik yanıtın hücresel seviyede insanlarınkine çok benzediğini ve daha hızlı geliştiğini bildirmişlerdir. Tengku ve ark. (2000) sıçan üst 1. molar dişe mezial yönde kuvvet uyguladıkları çalışmalarında, sıkışan taraf PDL aralığının 1-7. günler aralığında azaldığını, 14. günde bu mesafede artış gözlendiğini bulmuşlardır. Bu literatür bilgisiyle uyumlu olarak çalışmamızda 14. gün sonunda yapılan ölçümlerde PDL mesafesi, NKG grubuna göre PKG ve KHEG de daha yüksek bulunmuştur. KHEG'de PDL mesafesi PKG ye göre daha az çıkmıştır. Bu sonuç KHEG de periodontal reorganizasyonun PKG'ye oranla daha hızlı geliştiğinin göstergesidir.

Çalışmamızın başlama süreci içerisinde yaşadığımız aksaklıklar nedeniyle kriterlerimize uyan dişi ratların temini mümkün olmuştur. Hayvan araştırmalarına her iki cinsiyetin de dahil edilmesinin, hem temel hem de klinik olarak önemli bulguları sağlayabileceği bildirilmiştir (Klein ve ark. 2015). Çalışmaların çoğunda erkek deneklerin tercih edilmesinin nedenleri; erkek ratların daha büyük olmaları ve

bu nedenle yapılacak girişimsel işlemlerin daha kolay uygulanabilmesi, farmakolojik etkileri karmaşıklaştırabilecek hormonal döngülerinin olmayışı, birçok alandaki büyük miktarda literatür ve veri setinin erkek deneklere ait olması olarak özetlenebilir. Buna karşılık, dişiler daha az agresif ve kullanımı daha kolaydır; daha az kilolu olmaları nedeniyle daha az ilaç gerektirirler ve genellikle maaliyetleri daha uygundur. Dişi denekler araştırmalara dahil edilirken, erkeklere kıyasla daha az kullanılmakta ve elde edilen bulgular hala cinsiyetlere göre rapor edilmemektedir (Mazure ve Jones 2015). Bizim bulgularımız da dişi cinsiyet üzerinde elde edilmiş olup, erkek ratlara genelleme yapılması uygun olmayabilir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise, gruplar oluşturulurken, sahte deney grubu (*sham* grubu) oluşturulmamasıdır. Kök hücre enjeksiyonu sonrası elde edilen etkinin daha net değerlendirilebilmesi için, ortodontik aparey uygulaması ile birlikte, kök hücre içermeyen ayrı bir enjeksiyon grubu da oluşturulması, kök hücreden bağımsız, enjeksiyon işleminin kendisinden kaynaklanabilecek etkinin de tespit edilmesini sağlayabilir. Son olarak, MKH grubundaki her diş için uygulanan $2,5 \times 10^5$ sayıdaki hücrenin, periodontal aralığa ulaşan kısmı çalışmamızda tespit edilememiştir. Enjeksiyon sırasında periodontal aralığa ulaşan hücre sayısında değişimler olması, çalışmanın sonuçlarını etkileyebilir.

Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler ışığında;

- Mezenkimal kök hücre uygulaması ortodontik diş hareketini hızlandırırken kemik mikroyapısal parametrelerini de iyileştirici etki göstermiştir. Özellikle, diş hareketinin biyolojik olarak anlaşılması ortodontik diş hareketi için hızlandırma tekniklerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

- Disiplinler arası tedavi gerektiren hasta portföyündeki artış nedeniyle daha az riskli ve etkili ortodontik tedavilere gereksinim artmaktadır. Kök hücrenin ortodontik tedavilerdeki etkisini anlamak için randomize kontrollü çalışmalar yetersiz olduğundan, etki mekanizması, en iyi hücre kaynağı, en uygun uygulama yöntemi, en etkili doz, üretim prosedürü ve uzun süreli güvenilirlik açısından cevaplanması gereken birçok soru bulunmaktadır.

- Kök hücre ile ilgili biyolojik kavramların klinik pratiğe dönüştürülmesini sağlamak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Alfawal AMH, Hajeer MY, Ajaj MA, Hamadah O, Brad B. Effectiveness of minimally invasive surgical procedures in the acceleration of tooth movement: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Orthodontics*. 2016; 17(1):33.
- Alikhani M, Raptis M, Zoldan B, Sangsuwon C, Lee YB, Alyami B. Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2013; 144(5): 639-648.
- Almpani K, Kantarci A. Nonsurgical Methods for the Acceleration of the Orthodontic Tooth Movement. *Frontiers of Oral Biology*. 2015; 18: 80–91.
- Amit G, Jps K, Pankaj B, Suchinder S, Parul B. Periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO) - a review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2012; 4(5): e292-6.
- Amuk NG, Kurt G, Baran Y, Seyrantepe V, Yandim MK, Adan A, Demir SA, Kiraz Y, Sonmez MF. Effects of cell-mediated osteoprotegerin gene transfer and mesenchymal stem cell applications on orthodontically induced root resorption of rat teeth. *European journal of orthodontics*. 2016; 39(3): 235-242.
- An J, Li Y, Liu Z, Wang R, Zhang B. A micro-CT study of microstructure change of alveolar bone during orthodontic tooth movement under different force magnitudes in rats. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1793–1798.
- Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006; 130(3): 364–370.
- Ateş U. Let's familiarize ourselves with the stem cell. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Transplantation Journal*. 2016; 1(1): 19–28.
- Baker N, Boyette LB, Tuan RS. Characterization of bone marrow derived mesenchymal stem cells in aging. *Bone* 2015;70:3747.
- Baloul SS. Osteoclastogenesis and Osteogenesis during Tooth Movement. *Frontiers of Oral Biology*. 2016; 18: 75–79.
- Baloul SS, Gerstenfeld LC, Morgan EF, Carvalho RS, Van Dyke TE, Kantarci A. Mechanism of action and morphologic changes in the alveolar bone in response to selective alveolar decortication–facilitated tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011; 139(4): 83–101.
- Barbier A, Martel C, de Vernejoul MC, et al. The visualization and evaluation of bone architecture in the rat using three-dimensional X-ray microcomputed tomography. *J Bone Miner Metab*. 1999; 17: 37–44.
- Bland JM, Altman DG (1986) Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*; 1(8476): 307-310.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26(2): 229–238.
- Bonnet N, Laroche N, Vico L, Dolleans E, Courteix D, Benhamou CL. Assessment of trabecular bone microarchitecture by two different X-ray microcomputed tomographs: a comparative study of the rat distal tibia using Skyscan and Scanco devices. *Med Phys*. 2009; 36: 1286–1297.

- Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed J Bone Miner Res. 2010; 25(7): 1468-486.
- Brooks PJ, Nilforoushan D, Manolson MF, Simmons CA, Gong SG. Molecular markers of early orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 2009; 79(6): 1108–1113.
- Brudvik P, Rygh P. The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *European Journal of Orthodontics*. 1993; 15(4): 249–263.
- Cano J, Campo J, Bonilla E, Colmenero C. Corticotomy-assisted orthodontics. Corticotomy and Orthodontics. *J Clin Exp Dent*. 2012; 4(1): 54–59.
- Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011;9:115.
- Chen L, Tredget EE, Liu C, Wu Y. Analysis of allogenicity of mesenchymal stem cells in engraftment and wound healing in mice. *PLoS One*. 2009; 4:e7119.
- Cheung T, Park J, Lee D, Kim C, Olson J, Javadi S, Lawson G, McCabe J, Moon W, Ting K, Hong C. Ability of mini-implant-facilitated micro-osteoperforations to accelerate tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016; 150(6): 958-967.
- Cho KW, Cho SW, Oh CO, Ryu YK, Ohshima H, Jung HS. The effect of cortical activation on orthodontic tooth movement. *Oral Diseases*. 2007; 13(3), 314–319. Choi S, Kim JH, Ha J, Jeong BI, Jung YC, Lee GS, Woo HM, Kang BJ. Intraarticular injection of alginate--microencapsulated adipose tissue derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis in rabbits. *Stem Cells Int*. 2018; 2018:2791632.
- Cochran DL, Cobb CM, Bashutski JD, Chun YH, Lin Z, Mandelaris GA, McAllister BS, Murakami S, Rios HF. Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol* 2015; 86: 153-6.
- Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988; 94(4): 278–284.
- Crane JL, Cao X. Function of matrix IGF-1 in coupling bone resorption and formation. *J Mol Med (Berl)* 2014;92:107–15.
- Cruz DR, Kohara EK, Ribeiro MS, Wetter NU. Effects of low-intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: a preliminary study. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2004; 35(2): 117–120.
- D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA. Age-Related Osteogenic Potential of Mesenchymal Stromal Stem Cells from Human Vertebral Bone Marrow. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999; 14(7): 1115–1122.
- Dandajena TC, Ihnat MA, Disch B, Thorpe J, Currier GF. Hypoxia triggers a HIF-mediated differentiation of peripheral blood mononuclear cells into osteoclasts. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2012; 15(1): 1–9.
- 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; 107(6):578-88.

- Darendeliler MA, Zea A, Shen G, Zoellner H. Effects of pulsed electromagnetic field vibration on tooth movement induced by magnetic and mechanical forces: a preliminary study. *Australian Dental Journal*. 2007; 52(4): 282–287.
- 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. *American Journal of Orthodontics*. 1980a; 77(1): 14–32.
- Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement. II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *American Journal of Orthodontics*. 1980b; 77(1): 33–47.
- Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR and Parfitt AM: Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 28: 2-17, 2013.
- Dibart S, Surmenian J, Sebaoun JD, Montesani L. Rapid treatment of Class II malocclusion with piezocision: two case reports. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2010; 30(5): 487–493.
- Dieterlen-Lièvre F, Bollerot K, Jaffredo T. Hemangioblasts and hemopoietic stem cells during ontogeny. *C R Biol*. 2002 ;325(10): 1013-20.
- Dolci GS, Ballarini A, Gameiro GH, Onofre de Souza D, de Melo F, Fossati ACM. Atorvastatin inhibits osteoclastogenesis and arrests tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2018; 153(6):872-882.
- Dunn MD, Park CH, Kostenuik PJ, Kapila S, Giannobile WV. Local delivery of osteoprotegerin inhibits mechanically mediated bone modeling in orthodontic tooth movement. *Bone*. 2007; 41(3):446-55. Edwards JR, Mundy GR. Advances in osteoclast biology: old findings and new insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:235–43.
- Dutra EH, Ahmida A, Lima A, Schneider S, Nanda R, Yadav S. The effects of alveolar decortications on orthodontic tooth movement and bone remodelling in rats. *Eur J Orthod*. 2018;40(4):423-429.
- Egan KP, Brennan TA, Pignolo RJ. Bone histomorphometry using free and commonly available software. *Histopathology*. 2012; 61(6): 1168–1173.
- Ekizer A, Yalvac ME, Uysal T, Sonmez MF, Sahin F. Bone marrow mesenchymal stem cells enhance bone formation in orthodontically expanded maxillae in rats. *Angle Orthod*. 2015; 85(3): 394-399.
- Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, Rice HE, Awad H, Guilak F. Chondrogenic Potential of Adipose Tissue-Derived Stromal Cells in Vitro and in Vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 290(2):763-9.
- Fitzpatrick BN. Corticotomy. *Australian Dental Journal*. 1980; 25(5): 255–258.
- Fortier LA. Stem Cells: Classifications, Controversies, and Clinical Applications. *Veterinary Surgery*. 2005; 34(5): 415–423.
- Franzen TJ, Zahra SE, El-Kadi A, Vandevska-Radunovic V. The influence of low-level laser on orthodontic relapse in rats. *The European Journal of Orthodontics*. 2015; 37(1): 111–117.

- Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *The Anatomical Record*. 1990; 226(4): 403–413.
- Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2008; 11(3): 143–155.
- Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *European Journal of Oral Sciences*. 2007; 115(5): 355–362.
- Gonzales C, Hotokezaka H, Arai Y, Ninomiya T, Tominaga J, Jang I, Hotokezaka Y, Tanaka M, Yoshida N. An In Vivo 3D Micro-CT Evaluation of Tooth Movement After the Application of Different Force Magnitudes in Rat Molar. *Angle Orthod*. 2009; 79(4):703-14.
- Goulet GC, Cooper DML, Coombe D, Zernicke RF. Influence of cortical canal architecture on lacunocanalicular pore pressure and fluid flow. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2008; 11(4): 379-87.
- Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006; 1092(1): 385–396.
- Hakkı SS. Kök hücre tedavisi. *Türkiye Klinikleri Periodontology-Special Topics*. 2015; 1(2):62-70.
- Hakkı SS, Karaöz E. Dental stem cells: Possibility for generation of a Bio-tooth. In *Dental Stem Cells*. Springer, Cham, 2016; pp167-196.
- Hakki SS, Bozkurt B, Hakki EE, Kayis SA, Turac G, Yilmaz I, Karaoz E. Bone morphogenetic protein-2,-6, and-7 differently regulate osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*. 2014; 102(1): 119-30.
- Han G, Chen Y, Hou J, Liu C, Chen C, Zhuang J, Meng W. Effects of simvastatin on relapse and remodeling of periodontal tissues after tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2010; 138: 550.e1-550.e7.
- Hassan AH, Al-Saeed SH, Al-Maghlouth BA, Bahammam MA, Linjawi AI, El-Bialy TH. Corticotomy-assisted orthodontic treatment: A systematic review of the biological basis and clinical effectiveness. *Saudi Medical Journal*. 2015; 36(7): 794–801.
- Henneman S, Von Den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *European Journal of Orthodontics*. 2008; 30(3): 299-306.
- Henriksen K, Karsdal MA, Martin TJ. Osteoclast-derived coupling factors in bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 2014;94:88–97.
- Hu B, Unda F, Bopp-Kuchler S, Jimenez L, Wang XJ, Haïkel Y, Wang SL, Lesot H. Bone marrow cells can give rise to ameloblast-like cells. *Journal of Dental Research*. 2006; 85(5): 416–421.
- Huang H, Williams RC, Kyrkanides S. Accelerated orthodontic tooth movement: Molecular mechanisms. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2014; 146: 620–632.
- Hudson JB, Hatch N, Hayami T, Shin JM, Stolina M, Kostenuik PJ, Kapila S. Local delivery of recombinant osteoprotegerin enhances postorthodontic tooth stability. *Calcified Tissue International*. 2012; 90(4): 330–342.

- Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Moreno-Fernandez AM, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E. Corticotomy-Assisted Orthodontic Enhancement by Bone Morphogenetic Protein-2 Administration. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70: 124–132.
- Ino-Kondo A, Hotokezaka H, Kondo T, Arizono K, Hashimoto M, Hotokezaka Y, Kurohama T, Morita Y, Yoshida N. Lithium chloride reduces orthodontically induced root resorption and affects tooth root movement in rats. *Angle Orthod.* 2018; 88(4):474-482.
- Iturriaga L, Hernaez Moya R, Erezuma I, Dolatshahi Pirouz A, Orive G. Advances in stem cell therapy for cartilage re generation in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18:88396.
- Iino S, Sakoda S, Ito G, Nishimori T, Ikeda T, Miyawaki S. Acceleration of orthodontic tooth movement by alveolar corticotomy in the dog. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2007; 131(4): 448.e1-448.e8.
- Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocrine Reviews.* 2005; 26(6): 743–774.
- Jung YH, Cho BH. External root resorption after orthodontic treatment: A study of contributing factors. *Imaging Science in Dentistry.* 2011; 41(1): 17–21.
- Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, Tsuka N, Koseki H, Sunagawa H, Arturo Marquez Hernandez R, Ohtani J, Fujita T, Kawata T, Tanne, K. VEGF and M-CSF levels in periodontal tissue during tooth movement. *Biomedical Research.* 2008; 29(4):, 181–187.
- Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E 2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 125(5):607-14.
- Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2002; 17(2): 210–220.
- Karakida LM, Araujo CM, Johann ACBR, Camargo ES, Tanaka OM, Guariza OG Filho. Interaction of Anabolic Androgenic Steroids and Induced Tooth Movement in Rats. *Braz Dent J.* 2017; 28(4): 504-510.
- Karaoz E, Aksoy A, Ayhan S, Sariboyaci AE, Kaymaz F, Kasap M. Characterization of mesenchymal stem cells from rat bone marrow: ultrastructural properties, differentiation potential and immunophenotypic markers. *Histochem Cell Biol.* 2009;132:533–546.
- Karsenty G. Transcriptional control of skeletogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:183–96.
- Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Diseases.* 2002; 8(3): 147–159.
- Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H, Takata T, Kato Y, Kurihara H. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Periodontol.* 2004; 75(9): 1281-7.
- Kawasaki K, Shimizu N. Effects of Low-Energy Laser Irradiation on Bone Remodeling During Experimental Tooth Movement in Rats. *Lasers Surg Med.* 2000;26(3): 282-91.
- Keser EI, Dibart S. Piezocision-assisted Invisalign treatment. *Compend Contin Educ Dent.* 2011; 32(2): 46-8, 50-1.

- Kim IS, Song JK, Song YM, Cho TH, Lee TH, Lim SS, Kim SJ, Hwang SJ. Novel effect of biphasic electric current on in vitro osteogenesis and cytokine production in human mesenchymal stromal cells. *Tissue Eng Part A*. 2009; 15(9): 2411-22.
- 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 in Medical Science*. 2010; 25(1): 25-31.
- King GJ, Fischlschweiger W. The effect of force magnitude on extractable bone resorptive activity and cemental cratering in orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 1982; 61:775-79.
- Kitaura H, Kimura K, Ishida M, Sugisawa H, Kohara H, Yoshimatsu M, Takano-Yamamoto T. Effect of cytokines on osteoclast formation and bone resorption during mechanical force loading of the periodontal membrane. *Scientific World Journal*. 2014 Jan 19;2014:617032.
- KleinSL, Schiebinger L, Stefanick ML, Cahill L, Danska J, De Vries GJ, Kibbe MR, McCarthy MM, Mogil JS, Teresa KW, Zucker I. Opinion: sex inclusion in basic research drives discovery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112.17: 5257-5258
- Kolahi J, Abrishami M, Davidovitch Z. Microfabricated biocatalytic fuel cells: a new approach to accelerating the orthodontic tooth movement. *Medical Hypotheses*. 2009; 73(3): 340-341.
- KOLE H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1959a ;12(4): 413-20.
- KOLE H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1959b; 12(5): 515-29.
- Kook SH, Jang YS, Lee JC. Human periodontal ligament fibroblasts stimulate osteoclastogenesis in response to compression force through TNF- α -mediated activation of CD4⁺ T cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011; 112(10): 2891-2901.
- Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med*. 2016; 15(2): 155-63.
- Kraiwananpong K, Samruajbenjakun B. Effects of different force magnitudes on corticotomy-assisted orthodontic tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*. 2018; 88(5): 632-637.
- Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Gene Therapy*. 2002; 9(11): 754-758.
- Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 2001; 105(3): 369-77.
- Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 129(4): 469.e1-32.
- Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research*. 2009; 88(7): 597-608.
- Lee WC. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement--with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1990; 98: 231-241
- Lee W, Karapetyan G, Moats R, Yamashita DD, Moon HB, Ferguson DJ, Yen S. Corticotomy-/osteotomy-assisted tooth movement microCTs differ. *J Dent Res*. 2008; 87(9): 861-867.

- Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko CC. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2018; 34(4): 207–214.
- Liu Y, Zheng Y, Ding G, Fang D, Zhang C, Bartold PM, Gronthos S, Shi S, Wang S. Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine. *Stem Cells*. 2008; 26(4): 1065-73.
- Liu HC, E LL, Wang DS, et al. Reconstruction of alveolar bone defects using bone morphogenetic protein 2 mediated rabbit dental pulp stem cells seeded on nano-hydroxyapatite/collagen/poly(L-lactide). *Tissue Eng Part A*. 2011;17: 2417–2433.
- Long H, Pyakurel U, Wang Y, Liao L, Zhou Y, Lai W. Interventions for accelerating orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 2013; 83(1): 164–171.
- Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. *Br J Haematol*. 2003; 122(6): 877-91.
- Matsuda K, Haga-Tsujimura M, Yoshie S, Shimomura-Kuroki J. Characteristics of alveolar bone associated with physiological movement of molar in mice: a histological and histochemical study. *Odontology*. 2014; 102(1): 98-104.
- Mazure CM, Jones DP. Twenty years and still counting: including women as participants and studying sex and gender in biomedical research. *BMC Womens Health*. 2015; 15:94.
- McBride GB. A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's Concordance Correlation Coefficient. NIWA Client Report. 2005; HAM2005-062.
- Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 Years after Carl Sandstedt. *European Journal of Orthodontics*. 2006; 28(3): 221–240.
- Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*. 1999; 69(2): 151–158.
- Merrill RG, Pedersen GW. (1976). Interdental osteotomy for immediate repositioning of dental-osseous elements. *Journal of Oral Surgery*. 1976; 34(2). 118–125.
- Middleton J, Patterson AM, Gardner L, Schmutz C, Ashton BA. Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. *Blood*. 2002; 100(12): 3853-60.
- Misawa Y, Kageyama T, Moriyama K, Kurihara S, Yagasaki H, Deguchi T, Ozawa H, Sahara N. Effect of age on alveolar bone turnover adjacent to maxillary molar roots in male rats: a histomorphometric study. *Arch Oral Biol*. 2007; 52(1): 44-50.
- Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi medical journal: the Journal of Medical Association of Malawi*, (2012); 24(3): 69–71.
- Murray IR, Corselli M, Petrigliano FA, Soo C, Peault B. Recent insights into the identity of mesenchymal stem cells: Implications for orthopaedic applications. *Bone Joint J*. 2014; 96:2918.
- Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000. 2006; 40: 11-28.
- Niklas A, Proff P, Gosau M, Römer P, Richmond S. The Role of Hypoxia in Orthodontic Tooth Movement. *Int J Dent*. 2013;2013:841840. doi: 10.1155/2013/841840.

- Nishimura M, Chiba M, Ohashi T, Sato M, Shimizu Y, Igarashi K, Mitani H. Periodontal tissue activation by vibration: Intermittent stimulation by resonance vibration accelerates experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 133(4): 572-83.
- O'Brien K, Wright J, Conboy F, Appelbe P, Bearn D, Caldwell S, Harrison J, Hussain J, Lewis D, Littlewood S, Mandall N, Morris T, Murray A, Oskouei M, Rudge S, Sandler J, Thiruvengkatachari B, Walsh T, Turbill E. Prospective, multi-center study of the effectiveness of orthodontic/orthognathic surgery care in the United Kingdom. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135(6): 709-14.
- Ogrenim G, Cesur MG, Onal T, Kara M, Sirin FB, Yalcin GD, Inan S. Influence of omega-3 fatty acid on orthodontic tooth movement in rats: A biochemical, histological, immunohistochemical and gene expression study. *Orthod Craniofac Res.* 2019; 22(1): 24-31.
- Pansky A, Roitzheim B, Tobiasch E. Differentiation potential of adult human mesenchymal stem cells. *Clinical Laboratory.* 2007; 53(1-2): 81-84.
- Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols, and units: Report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. *J Bone Miner Res.* 1987; 2(6): 595-610.
- Park HJ, Baek KH, Lee HL, Kwon A, Hwang HR, Qadir AS, Woo KM, Ryoo HM, Baek JH. Hypoxia Inducible Factor-1 α Directly Induces the Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Periodontal Ligament Fibroblasts. *Mol. Cells.* 2011; 31: 573-578.
- Pilipchuk SP, Plonka AB, Monje A, Taut AD, Lanis A, Kang B, Giannobile WV. Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. *Dent Mater* 2015; 31(4): 317-38.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999; 284(5411): 143-147.
- Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am J Orthod.* 1967; 53: 721-45.
- Ren Y, Hazemeijer H, de Haan B, Qu N, de Vos P. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *Journal of Periodontology.* 2007; 78(3): 453-458.
- Ren Y, Maltha JC, Kujipers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement-a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod.* 2004; 26(5): 483-90.
- Reyes M, Dudek A, Jahagirdar B, Koodie L, Marker PH, Verfaillie CM. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *Journal of Clinical Investigation.* 2002; 109(3): 337-346.
- Roberts W E, Huja S, Roberts J A. Bone Modeling: Biomechanics, Molecular Mechanisms, and Clinical Perspectives. *Semin Orthod.* 2004; 10:123-61

- Roberts-Harry D, Sandy J. Orthodontics. Part 11: orthodontic tooth movement. *Br Dent J*. 2004; 196(7): 391-4.
- Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, Mantila SM, Gluhak-Heinrich J, Bellido TM, Harris SE, Turner CH. Mechanical Stimulation of Bone in Vivo Reduces Osteocyte Expression of Sost/Sclerostin. *J Biol Chem*. 2008; 283(9): 5866-75.
- Russell WMS, Burch RL. *The principle of Humane Experimental Technique*. London. England: Methuen. 1959.
- Sakata M, Yamamoto Y, Imamura N, Nakata S, Nakasima A. The effects of a static magnetic field on orthodontic tooth movement. *Journal of Orthodontics*. 2008; 35(4): 249–254.
- Sanjideh PA, Rossouw PE, Campbell PM, Opperman LA, Buschang PH. Tooth movements in foxhounds after one or two alveolar corticotomies. *European Journal of Orthodontics*. 2010; 32(1): 106–113.
- Sanuki R, Mitsui N, Suzuki N, Koyama Y, Yamaguchi A, Isokawa K, Shimizu N, Maeno M. Effect of Compressive Force on the Production of Prostaglandin E₂ and its Receptors in Osteoblastic Saos-2 Cells. *Connective Tissue Research*. 2007; 48(5): 246–253.
- Sanuki R, Shionome C, Kuwabara A, Mitsui N, Koyama Y, Suzuki N, Zhang F, Shimizu N, Maeno M. Compressive Force Induces Osteoclast Differentiation via Prostaglandin E₂ Production in MC3T3-E1 Cells. *Connective Tissue Research*. 2010; 51(2): 150–158.
- 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. *Journal of Periodontology*. 2008; 79(9): 1679–1688.
- Seifi M, Eslami B, Saffar AS. The effect of prostaglandin E₂ and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *European Journal of Orthodontics*. 2003; 25(2): 199–204.
- Seifi M, Shafeei HA, Daneshdoost S, Mir M. Effects of two types of low-level laser wave lengths (850 and 630 nm) on the orthodontic tooth movements in rabbits. *Lasers in Medical Science*. 2007; 22(4): 261–264.
- Shahabee M, Shafaei H, Abtahi M, Rangrazi A, Bardideh E. Effect of micro-osteoperforation on the rate of orthodontic tooth movement—a systematic review and a meta-analysis. *European Journal of Orthodontics*. 2019; pii: cjz049. doi: 10.1093/ejo/cjz049.
- Shin YS, Yoon JR, Kim HS, Lee SH. Intra-articular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells leading to better clinical outcomes without difference in MRI outcomes from baseline in patients with knee osteoarthritis. *Knee Surg Relat Res*. 2018; 30(3), 206.
- Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Localization of receptor activator of NFκB ligand, RANKL, in periodontal tissues during experimental movement of rat molars. *J Electron Microsc*. 2001;50(4):365-9.
- Showkatbakhsh R, Jamilian A, Showkatbakhsh M. The effect of pulsed electromagnetic fields on the acceleration of tooth movement. *World Journal of Orthodontics*. 2010; 11(4): e52-6.
- Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K. Effects of Continuous Infusion of PTH on Experimental Tooth Movement in Rats. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(4): 546-54.

- Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, Iwamoto M. Local and Chronic Application of PTH Accelerates Tooth Movement in Rats. *Journal of Dental Research*. 2000; 79(9): 1717–1724.
- Soylu SM, Yuşcel O. Rat fizyolojisi. Küçük Deney Hayvanlarında Rat. *JCAM*. I. Baskı. Çankaya Ankara. 2012:22–25.
- Steigman S, Michaeli Y, Weinreb M, Jr. Structural changes in the dental and periodontal tissues of the rat incisor following application of orthodontic loads. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987; 91: 49-56.
- Storey E. The nature of tooth movement. *Am J Orthod*. 1973; 63(3):292-314.
- Sugimori T, Yamaguchi M, Shimizu M, Kikuta J, Hikida T, Hikida M, Murakami Y, Suemitsu M, Kuyama K, Kasai K. Micro-osteoperforations accelerate orthodontic tooth movement by stimulating periodontal ligament cell cycles. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2018;154(6):788-796.
- Sumanasinghe RD, Bernacki SH, Lobo EG. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in collagen matrices: effect of uniaxial cyclic tensile strain on bone morphogenetic protein (BMP-2) mRNA expression. *Tissue Engineering*. 2006; 12(12): 3459–3465.
- Suzuki SS, Garcez AS, Reese PO, Suzuki H, Ribeiro MS, Moon W. Effects of corticopuncture (CP) and low-level laser therapy (LLLT) on the rate of tooth movement and root resorption in rats using micro-CT evaluation. *Lasers Med Sci*. 2018; 33(4): 811-821.
- Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T, Sakuda M. The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats. *Journal of Dental Research*. 1992; 71(1): 53–59.
- Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Yamashiro T. Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1,25(OH)2D3 and mechanical force in the rat. *Journal of Dental Research*; 71(8): 1487–1492.
- Tan YY, Yang YQ, Chai L, Wong RWK, Rabie ABM. Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) on MC3T3-E1. *Orthod Craniofac Res*. 2010; 13(4): 223-8.
- Tang L, Lin Z, Li Y. Effects of different magnitudes of mechanical strain on Osteoblasts in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 344(1): 122-8.
- Tehranchi A, Behnia H, Pourdaneş F, Behnia P, Pinto N, Younessian F. The effect of autologous leukocyte platelet rich fibrin on the rate of orthodontic tooth movement: A prospective randomized clinical trial. *Eur J Dent*. 2018; 12(3):350-357.
- Teixeira C, Khoo E, Tran J, Chartres I, Liu Y, Thant L. Cytokine expression and accelerated tooth movement. *J Dental Res* 2010; 89(10): 1135-1141.
- 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; 22: 475- 487.
- Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004; 15(6): 457-75.
- Travess H, Roberts-Harry D, Sandy J. Orthodontics. Part 6: Risks in orthodontic treatment. *British Dental Journal*. 2004; 196(2): 71–77.

- Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Increase of transforming growth factor-beta 1 in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Archives of Oral Biology*. 1996; 41(11): 1091–1095.
- van Leeuwen EJ, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM, van 't Hof MA. The effect of retention on orthodontic relapse after the use of small continuous or discontinuous forces. An experimental study in beagle dogs. *Eur J Oral Sci*. 2003;111(2):111-116.
- Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *European Journal of Orthodontics*. 2000; 22(4): 343–352.
- Verna C, Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in different bone turnover conditions. *Orthod Craniofac Res*. 2003; 6(3): 155-63.
- Verna C, Zaffè D, Siciliani G. Histomorphometric study of bone reactions during orthodontic tooth movement in rats. *Bone*. 1999; 24(4): 371–379.
- Waldo CM, Rothblatt JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat; procedure and preliminary observations. *J Dent Res*. 1954; 33(4):481-6.
- Wang JH, Thampatty BP, Lin JS, Im HJ. Mechanoregulation of gene expression in fibroblasts. *Gene*. 2007; 391(1-2): 1-15.
- Wang L, Lee W, Lei DL, Liu YP, Yamashita DD, Yen SL. Tissue responses in corticotomy-and osteotomy-assisted tooth movements in rats: Histology and immunostaining. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009; 136(6): 770.e1-11.
- Wang M, Zhang W, Crisostomo P, Markel T, Meldrum KK, Fu XY, Meldrum DR. STAT3 mediates bone marrow mesenchymal stem cell VEGF production. *J Mol Cell Cardiol*. 2007; 42(6): 1009-15.
- Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *Journal of Biomechanics*. 1994; 27(3): 339–360.
- 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; 67(10): 2149-59.
- Wilcko WM, Wilcko T, Bouquot JE, Ferguson DJ. Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2001; 21(1): 9-19.
- Wise GE, King GJ. Mechanisms of Tooth Eruption and Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res*. 2008; 87(5): 414-34.
- Wobus AM. Potential of embryonic stem cells. *Mol Aspects Med*. 2001; 22(3): 149-64.
- Worthley DL, Churchill M, Compton JT, Taylor Y, Rao M, Si Y,... Gross S. Gremlin 1 identifies a skeletal stem cell with bone, cartilage, and reticular stromal potential. *Cell* 2015; 160(1–2):269–284.
- Yamaguchi M, Aihara N, Kojima T, Kasai K. RANKL Increase in Compressed Periodontal Ligament Cells from Root Resorption. *J Dent Res*. 2006 Aug;85(8):751-6.
- Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. (1984). Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*. 1984; 85(6): 508-18.

Yoshida T, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Kato M, Arai Y, Kaneda T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser irradiation accelerates the velocity of tooth movement via stimulation of the alveolar bone remodeling. *Orthod Craniofac Res.* 2009; 12(4): 289-98.

Yoshimura H, Muneta T, Nimura A, Yokoyama A, Koga H, Sekiya I. Comparison of rat mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovium, periosteum, adipose tissue, and muscle. *Cell Tissue Res.* 2007; 327: 449–462.

Zhao S, Zhang YKY, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(11): 2068-79.



7.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad : Gökçen Şahin

Doğum Tarihi: 19 Mart 1977

T.C.Sağlık Bakanlığı Bursa DUAÇINARI Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi (2002-2016)

Mezun Olduğu Fakülte: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (1996-2001)

Lise ve Ortaokul: Çukurova Elektrik Anadolu Lisesi (1988-1995)

İlkokul:Özel Doğu Akdeniz Lisesi (1983-1988)

İletişim Bilgileri:


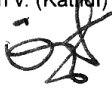
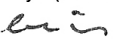
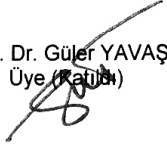
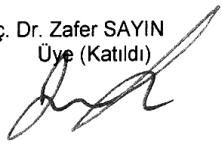
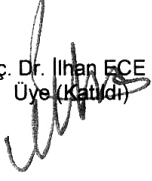
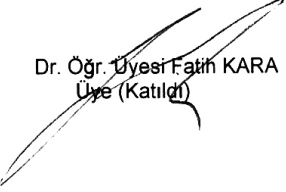
Adres: Karaciğın, No:A, Ankara Cd. No:74, 42050 Karatay/Konya

E-mail: dtgokcensahin@gmail.com

8. EKLER

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

Karar Sayısı: 2018-33	Toplantı Tarihi:12.09.2018	
<p>Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR ve Arş. Gör. Gökçe ŞAHİN, Prof. Dr. Sema S. Hakkı, Prof. Dr. Erdal KARAGÖZ, Biyolog Dr. Şerife Buket BOZKURT tarafından sunulan "Kemik İliği kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının Ortodontik Diş Hareket Hızı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tezi projesi kurul tarafından değerlendirildi.</p> <p>Projede belirtilen anestezi maddenin (Ketamin 70 mg/kg ksilazin 30 mg/kg) kullanılması uygun görülmüştür. Projede belirtilen ve istatistiksel olarak en güvenilir sonuç elde edilebilecek asgari sayıda kullanılacak olan (30 adet sıçan) hayvan sayısı uygun görülmüştür.</p> <p>Projenin hayvan deneylerine ilişkin yönlerinin Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen "Etik Kurallar" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.</p> <p>Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde yer alan kurallar ve belirtilen "Hayvan Deneyleri İle İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.</p>		
 Doç. Dr. İlhan ÇİFTÇİ Başkan (Katıldı)		
Doç. Dr. Bahadır ÖZTÜRK Başkan v. (Katıldı)	Prof. Dr. Banu BOZKURT Üye (Katılmadı)	Prof. Dr. Sibel YILDIRIM Üye (Katılmadı)
		
Prof. Dr. Kamil ÜNEY Üye (Katıldı)	Doç. Dr. Güler YAVAŞ Üye (Katıldı)	Doç. Dr. Zafer SAYIN Üye (Katıldı)
		
Doç. Dr. İlhan ECE Üye (Katıldı)	Dr. Öğr. Üyesi Fatih KARA Üye (Katıldı)	Dr. Öğr. Üyesi Nejat ÜNLÜKAL Üye (Katılmadı)
		
Vet. Hekim S. Metin GÖKYAPRAK Üye (Katıldı)	Burhan YILMAZ Üye (Katıldı)	İlhan ALDORA Üye (Katıldı)
