

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**ÜST BİRİNCİ PREMOLAR ÇEKİMLİ HASTALARDA
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN (TZF)'İN KESER
RETRAKSİYON HIZINA ETKİSİ**

KUTER KARAKAŞLI

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ORTDONTİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR

KONYA 2019

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi **Kuter Karakaşlı**'nın “**Üst Birinci Premolar Çekimli Vakalarda Trombositten Zengin Fibrin'in (TZF) Keser Retraksiyon Hızına Etkisi**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 30.10.2019

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Elif Öncü
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Mücahid YILDIRIM
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Şirin Hatipoğlu
Beykent Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yönetim Kurulunun 10/02/2020 tarih ve 2020/06/01 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 “**The Effect of Platelet Rich Fibrin (PRF) on Incisor Retraction Rate in Patients with Upper First Premolar Extraction**” by “**Kuter Karakaşlı**” 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 / 30.10.2019

Principal Advisor
Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR
Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry

Examination Committee Member
Doç. Dr. Elif Öncü
Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry

Examination Committee Member
Dr. Öğr. Üyesi Mücahid YILDIRIM
Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry

Examination Committee Member
Dr. Öğr. Üyesi Şirin Hatipoğlu
Beykent Üniversitesi
Faculty of Dentistry

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

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.

30.10.2019

Kuter KARAKAŞLI



TEŞEKKÜR

Ortodonti eğitimimde büyük katkıları olan ve tezimin her aşamasında destek ve katkılarıyla yolumu aydınlatan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke ERDUR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve yardımlarını benden esirgemeyen Ortodonti Anabilim Dalı'mızda görev yapan değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Bu süreçte her zaman yanımda olan sevgili çalışma arkadaşlarıma,

YaŐamım boyunca yanımda olan ve uzmanlık eğitimim boyunca da en büyük destekçilerim olan babam Yavuz Selim KARAKAŞLI, annem Emel KARAKAŞLI ve kardeŐim Ahmet Alp KARAKAŞLI'ya,

Varlığıyla bana güven veren ve bu süreçte hep yanımda olan Esra DUMAN'a,

Uzmanlık eğitim sürecinin stresiyle baŐ etmeme yardımcı olan ev arkadaşlarım Peanut, Joe ve Kuyruk'a

Sonsuz teŐekkürlerimi sunarım...



Peanut'a ithaf ediyorum...

Konya, 2019

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
APPROVAL.....	iii
BEYANAT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Angle Sınıflaması ve Sınıf II Anomaliler.....	4
2.1.1.Dişsel ve İskeletsel Anomalilerin Sınıflandırılması.....	4
2.1.2.Sınıf II Anomaliler	4
2.1.2.1.Sınıf II Anomalilerin Dişsel Özellikleri	4
2.1.2.2.Sınıf II Anomalilerin İskeletsel Özellikleri	5
2.1.3.Sınıf II Bölüm 1 Anomaliler.....	7
2.1.3.1.Sınıf II Bölüm 1 Anomalilerin Etiyolojisi.....	7
2.1.3.2.Sınıf II Bölüm 1 Anomalilerin Epidemiyolojisi	8
2.1.3.3.Sınıf II Bölüm 1 Anomalilerin Tedavi Seçenekleri	9
2.1.3.3.1.Kamuflej Tedavisi	9
2.2.Ortodontik Diş Hareketi.....	10
2.2.1.Diş Hareketinin Biyokimyasal Olarak İncelenmesi.....	11
2.2.2.Ortodontik Diş Hareketi Kuramsal Mekanizmaları	12
2.2.2.1.Basınç-Gerilim Kuramı	12
2.2.2.2.Kemik-Eğilme Teorisi	13
2.2.2.3.Piezoelektrik Teori	13
2.2.3.Ortodontik Diş hareketi Hızlandırma Yöntemleri	13
2.2.3.1.Cerrahi Yöntemler.....	14

2.2.3.1.1.Osteotomi ve Kortikotomi	15
2.2.3.1.2.Piezoinsizyon	17
2.2.3.1.3.Mikroosteoperforasyon.....	17
2.2.3.1.4.Dental Distraksiyon Tekniği	18
2.2.3.2.Farmakolojik Yöntemler.....	18
2.2.3.2.1.Prostaglandinler.....	19
2.2.3.2.2.Kortikosteroidler	19
2.2.3.2.3.Paratiroid Hormon.....	19
2.2.3.2.4.Vitamin D3 (1,25 dihidrokolekalsiferol)	20
2.2.3.2.5.Nitrik Oksit	20
2.2.3.3.Fiziksel Yöntemler	20
2.2.3.3.1.Elektromanyetik Alan.....	20
2.2.3.3.2.Elektriksel Akım	21
2.2.3.3.3.Fotobiyomodülasyon (Işıklıla Hızlandırılmış Ortodonti)	21
2.2.3.3.4.Titreşimsel Stimulasyon	22
2.2.3.4.Gen Transferi	22
2.3.Trombositler ve Trombosit Konsantrasyonları.....	23
2.3.1.Trombositlerin Yara İyileşmesindeki Rolü	23
2.3.2.Trombosit Konsantrasyonları	24
2.3.2.1.Trombosit Konsantrasyonlarının Klinik Kullanım Alanları.....	24
2.3.3.Trombositten Zengin Fibrin (TZF)	25
2.3.3.1.TZF İçeriğindeki Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	27
2.3.3.1.1.Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β).....	27
2.3.3.1.2.Platelet kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF)	28
2.3.3.1.3.İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)	28
2.3.3.1.4.Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF).....	28
2.3.3.1.5.Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	29
2.3.3.1.6.Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	29
2.3.3.2.Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (i-TZF).....	30
2.3.3.2.1.İ-TZF' nin Klinik Kullanımı	31
3.BİREYLER ve YÖNTEM	33
3.1.Enjekte Edilebilir TZF'nin Hazırlanması	36
3.2.Model Analizi	39

3.2.1.Referans Noktaları	39
3.2.2.Modeller Üzerinde Yapılan Ölçümler.....	40
3.3.Sefalometrik Analiz Yöntemi.....	41
3.3.1.Sefalometrik Film Analizinde Kullanılan Referans Noktaları	41
3.3.2.Sefalometrik Film Analizinde Kullanılan Referans Düzlemleri.....	42
3.3.3.Sefalometrik Film Analizinde Kullanılan İskeletsel Ölçümler	42
3.3.4.Sefalometrik Film Analizinde Kullanılan Dentoalveoler Ölçümler	42
4.BULGULAR.....	44
4.1.Sefalometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	44
4.2.Mesafe Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	45
4.2.1.Mesafe Ölçüm Farklarının Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi	45
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
6.KAYNAKLAR.....	56
7. ÖZGEÇMİŞ	69
8. EKLER.....	70
EK A	70
EK B.....	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Sınıf II bölüm 1 anomali	5
Şekil 2: Sınıf II bölüm 2 anomali	5
Şekil 3: Sınıf II subdivizyon	5
Şekil 4: Minivida (tomas®-pin SD, DENTAURUM)	34
Şekil 5: Crimpeable hook(tomas®-pin SD, DENTAURUM)	35
Şekil 6: Minivida ankrajı ile keser retraksiyonu	36
Şekil 7: Medial kübal venden kan alımı	37
Şekil 8: Santrifüj tüpleri ve santrifüj cihazına yerleştirilmesi	37
Şekil 9: Santrifüj cihazı (700 rpm-3 dakika).....	38
Şekil 10: Santrifüje edilmiş kan	38
Şekil 11: Alçı model üzerinde ölçümlerin gerçekleştirilmesi.....	39
Şekil 12: Alçı model üzerinde belirlenen referans noktaları	40
Şekil 13: Alçı model üzerinde yapılan ölçümler.....	40

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Tedavi başlangıcındaki sefalometrik röntgen analiz sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması	44
Tablo 2: Sefalometrik bulguların (T1-T0) farklarının gruplararası karşılaştırılması.....	45
Tablo 3: Ölçüm yapılan haftaların adlandırılması	45
Tablo 4: Bulgularının haftalara göre grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	46
Tablo 5: Verilerin sağ ve sol bölgelere göre kendi içlerinde karşılaştırılması (Kontrol Grubu).....	46
Tablo 6: Verilerin sağ ve sol bölgelere göre kendi içlerinde karşılaştırılması (Çalışma Grubu)	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
Gr	: Gram
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL1- β	: İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
İ-TZF	: Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin
KMP	: Kemik morfojenik protein
Mm	: Milimetre
MMP	: Matriks metallaproteinazlar
Ni-ti	: Nikel titanyum
NO	: Nitrik oksit
OPG	: Osteoprotogerin
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörleri
PGE-2	: Prostoglandin 2
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B Lingand
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü- β
TNF- α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TZF	: Trombositten zengin fibrin
TZP	: Trombositten zengin plazma
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Kuter KARAKAŞLI

Ortodonti Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi/ KONYA-2019

Bu tez çalışmasının amacı trombositten zengin fibrin (TZF) enjeksiyonunun ortodontik diş hareketi üzerine etkisinin incelenmesidir.

Çalışmamıza Sınıf II bölüm 1 anomaliye sahip, üst birinci premolar dişlerinin çekimi planlanan 40 hasta (23 kız, 17 erkek) dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki eşit gruba ayrıldı; kontrol grubuna mini vida destekli keser retraksiyonu, çalışma grubuna ise mini vida destekli keser retraksiyonu öncesi (T0), ve retraksiyonun 2. haftasında (T2) TZF enjeksiyonu yapıldı. Hastaların T0, T1, T2, T3 ve T4 kontrollerinde üst çene alçı modelleri elde edildi. Modeller üzerinde üst kanin ve lateral diş arasındaki mesafeler ölçülerek kaydedildi. Elde edilen bulgular student t, ANOVA ve Tukey HSD testleri ile R Version 3.2.6. programı kullanılarak değerlendirildi.

Gruplar arası karşılaştırmada, tüm haftalarda meydana gelen diş hareketleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Grup içi karşılaştırmada, kontrol grubunda haftalar arası diş hareketlerinde anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$), çalışma grubunda ise TZF enjeksiyonunu takip eden haftalarda diş hareketlerinde anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tüm zaman aralıklarında TZF enjeksiyonunun diş hareketini hızlandırdığı gözlenmiştir. TZF enjeksiyonunun ortodontik diş hareketi üzerine etkinliğinin uzun dönem değerlendiriliği çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hızlandırılmış diş hareketi, Trombositten zengin fibrin (TZF) enjeksiyonu, Keser retraksiyonu.

ABSTRACT

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

The Effect of Platelet Rich Fibrin (PRF) on Incisor Retraction Rate in
Patients with Upper First Premolar Extraction

Kuter KARAKAŞLI

Department of Orthodontics

Specialization thesis/ Konya 2019

The aim of this study is to investigate the effect of platelet rich fibrin (PRF) injection on orthodontic tooth movement.

Forty patients (23 females and 17 males) included in the study had Class II division 1 malocclusion that required the removal of both maxillary first premolars. Patients were randomly divided into two groups; in the study group, incisor retraction was performed with PRF injection and in the control group only incisor retraction was performed. Plaster models were obtained at T0, T1, T2, T3 ve T4. The distances between upper canine and the lateral tooth were measured on the plaster models. The findings were evaluated with student t, ANOVA ve Tukey HSD tests on R Version 3.2.6. program.

The data of the study group was significantly higher than the control group occurring at all time intervals ($p < 0,05$). While there was no significant difference in the control group ($p > 0,05$), the weeks following the PRF injection were significantly higher than the other groups ($p > 0,05$).

It was observed that TZF injection accelerated tooth movement at all time intervals. Long - term evaluation of the efficacy of TZF injection on orthodontic tooth movement is required.

Keywords: Accelerated tooth movement, Platelet rich fibrin (PRF), Incisor retraction.

1. GİRİŞ

Ortodonti dişlerin, çenelerin ve çene-yüz ile ilişkili yumuşak dokuların anomalilerini tanımlayan ve tedavi etmeyi amaçlayan bir bilim dalıdır. Ortodontik tedavi ile dentofasiyal anomalinin oluşmasının önüne geçilmesi, mevcut anomalinin tedavi edilmesi ve tedavi sonrası elde edilmiş dişsel ve iskeletsel pozisyonun kalıcılığının sağlanması hedeflenmektedir (Persson 2005).

Başarılı bir ortodontik tedavi için anomaliler ve anomalilerin oluşum nedenlerinin tespiti önemlidir. Edward H. Angle'ın 1899 senesinde oluşturduğu sınıflama hala güncelliğini korumaktadır. Bu sınıflamada üst birinci büyük azı dişi sabit kabul edilmektedir (Baume ve Marechaux 1974). Maksimum kapanış durumunda üst birinci molar dişin meziobukkal kaspının alt birinci molar dişin mez iobukkal oluşuyla teması Angle Sınıf I kapanış, üst molar dişin meziobukkal kaspının alt molar dişin meziobukkal oluşunun daha mezialiyile ilişkide olması Angle Sınıf II molar kapanış; daha distaliyle ilişkide olması ise Angle Sınıf III kapanış olarak adlandırılmaktadır (Angle 1899).

Ülgen (2000), Angle Sınıflaması'ndan ilham alarak ön-arka yöndeki iskeletsel anomaliler için bir sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamaya göre iskeletsel anomaliler üçe ayrılmaktadır:

- 1) Sınıf I iskeletsel anomaliler: ANB açıları 1 ile 5 derece arasında olanlar.
- 2) Sınıf II iskeletsel anomaliler: ANB açıları 5 dereceden büyük olanlar.
- 3) Sınıf III iskeletsel anomaliler: ANB açıları 1 dereceden küçük olanlar.

Üst keser diş eğimlerinin ve overjetin artmasıyla karakterize olan Sınıf II bölüm 1 anomali ortodonti kliniklerinde oldukça sık rastlanmaktadır (Baumrind 1978, Proffit 1993). Sınıf II bölüm 1 anomalilerin tedavileri büyüme modifikasyonu, cerrahi uygulamalar ve kamuflaj tedavisi olmak üzere üç başlık altında toplanmaktadır (Pancherz ve Ruf 2000).

Çoğunlukla üst küçük azı dişlerinin çekilmesi esasına dayanan kamuflaj tedavisi ortodonti pratiğinde sıklıkla uygulanmaktadır (Keim ve ark. 2002). Kamuflaj

tedavisinde amaç, dişlerin alveolar segment içerisindeki pozisyonlarını yeniden düzenleyerek mevcut iskeletsel anomaliyi maskelemek, yüz estetiğini ve oklüzyonu ideale yaklaştırmaktır. Üst küçük azı dişlerinin çekilerek üst kanin ve kesici dişlerin retraksiyonuyla artmış overjetin azaltılması ve Sınıf I kanin ilişkisinin sağlanması amaçlanmaktadır.

İki aşamalı retraksiyon yönteminde üst ön bölge dişlerinin retraksiyonunda ilk olarak arka bölge dişler destek ünitesi olarak kullanılarak kanin dişlerin distalizasyonu yapılır. Sonrasında ise kesici dişlerin geriye hareketiyle retraksiyon işlemi tamamlanır (Bennet ve Mclaughlin 1990, Staggers ve Germane 1991, Roth 1994, Kalra 1998, Chung ve ark. 2007, Jang ve ark. 2010).

Ortodonti pratiğinde, dişlerin çene kemikleri içerisindeki hareketi sırasında çevre dokularda herhangi bir patoloji oluşturmamak ve optimum kuvvetlerle diş hareketini minimum sürede tamamlamak öncelikli amaçlardandır. (Reitan 1964, Ren ve Kuijpers-Jagtman 2003, Ülgen 2003) Ortodontik tedavilerin ortalama süresi 18-24 ay aralığında değişmekte, çekimli tedavi gerektiren vakalarda bu süre daha da uzayabilmektedir (Fink ve Smith 1992, Lv ve ark. 2009, Fisher ve ark. 2010, Long ve ark 2012). Uzun süren ortodontik tedaviler hastaların en büyük şikayetlerinden biridir (Lew 1993, Goulart ve ark 2006). Yetişkin hastaların ortodontik tedaviye olan ilgisi zamanla artmakta, fakat uzun tedavi süreleri hastaların tedaviye olan ilgisini ve güvenini azaltmaktadır (Turbill 2001, Skidmore ve ark. 2006, Ren ve ark. 2007). Bu durum ağız hijyeninin bozulmasına, diş eti sorunlarına, çürüklere, kök rezorpsiyonlarına ve hatta diş kayıplarına yol açabilmektedir (Bishara ve Ostby 2008, Pandis ve ark 2008).

Ortodontik tedaviye artan ilgiyi ve hızlı tedavi talebini karşılayabilmek adına daha etkin mekanikler ve daha uygun materyaller geliştirilmiştir. Ancak periodontal dokuların ve kemik dokunun biyolojik cevabı diş hareketindeki hızlanmayı sınırlanmış ve araştırmacılar bu limitin aşılabilmesi için birçok yöntem geliştirmiştir. Diş hareketini hızlandırmak için geliştirilen yöntemler cerrahi, farmakolojik ve fiziksel yöntemler olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir (Shenava ve ark. 2014). Bu güne kadar kullanılan yöntemler; cerrahi yaklaşımlar olmaları, yüksek maliyetleri ve yan etkileri nedeniyle rutin kullanıma girememiştir.

Literatür incelendiğinde bu□yu□me faktörleri ve trombositten zengin plazma (TZP) ortopedi, spor hekimliği, plastik ve maksillofasial cerrahi, diş hekimliği ve veterinerlik gibi birçok alanda yara yeri iyileşmesini hızlandırma ve rejenerasyon sağlama amaçlı güvenle uygulanmaktadır (Anitua E ve ark 2006, Braccini F ve Dohan DM 2007, Sean M. O'Connell ve ark. 2008). Diş hekimliğinde ise nekrotik pulpalı dişlerin revitalizasyonu ve revaskülarizasyonunda, furka defektli dişlerde kemik rejenerasyonu sağlamada ve flap cerrahisi gibi periodontal operasyonlarda iyileşmeyi hızlandırmada kullanılmaktadır (Sharma A ve ark 2011, Shivashankar VY ve ark 2012, Keswani D ve ark 2013, Padma R ve ark 2013). Trombosit konsantrasyonları içerikleri ve elde edilmiş yöntemlerine göre Trombositten zengin plazma (TZP) ve trombositten zengin fibrin (TZF) olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Dohan DM ve ark. 2006). Trombosit konsantrasyonlarının ikincisi olan TZF, trombositlerin ve sitokinlerin fibrin ağı içerisinde yoğunlaştırılmasıyla elde edilmektedir (Dohan DM ve ark. 2006). Trombositler pıhtıyı şekillendirmenin yanı sıra yara iyileşmesini başlatan bu□yu□me faktörlerini ve sitokinleri de ihtiva etmektedir. Trombositlerin A granu□llerinde TGF, PDGF, EGF, IGF-1, VEGF, BMP gibi bu□yu□me faktörleri vardır ve iyileşme basamaklarında önemli rol oynamaktadırlar (Dohan ve ark. 2006, Nurden AT 2011).

Literatürde trombosit konsantrasyonlarının diş hareketi üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla, insan ve hayvan denekler üzerinde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları trombosit konsantrasyonlarının diş hareketini hızlandırdığını göstermektedir (Liou 2016, Güleç ve ark. 2017).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, çekimli ortodontik tedavi endikasyonu koyulan hastalarda, keser retraksiyonu aşamasında uygulanan trombositten zengin fibrin (TZF) enjeksiyonunun dişlerin hareket hızı üzerine etkisi incelenerek ortodontik tedavi süresini değerlendiren çalışmalara katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Angle Sınıflaması ve Sınıf II Anomaliler

2.1.1 Dişsel ve İskeletsel Anomalilerin Sınıflandırılması

Edward H. Angle'ın 1899 senesinde oluşturduğu dişsel sınıflama alt birinci büyük azı dişin üst birinci büyük azı dişiyle olan ilişkisini ön-arka yönde incelemektedir. Bu sınıflamada üst birinci büyük azı dişi sabit kabul edilmektedir (Baume ve Marechaux 1974). Maksimum kapanış durumunda üst birinci molar dişin meziobukkal kaspının alt birinci molar dişin meziobukkal oluşuyla teması Angle Sınıf I kapanış olarak adlandırılmaktadır. Bu durum alt ve üst diş arkları arasında uyumlu bir gelişimin ve kapanışın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Üst molar dişin meziobukkal kaspının alt molar dişin meziobukkal oluşunun daha mezialiyeye ilişkisi Angle Sınıf II molar kapanış; daha distaliye ilişkide olması ise Angle Sınıf III kapanış olarak adlandırılmaktadır.

Ülgen (2000), Angle Sınıflaması'ndan ilham alarak ön-arka yöndeki iskeletsel anomaliler için bir sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamaya göre iskeletsel anomaliler üçe ayrılmaktadır:

- 1) İskeletsel Sınıf I anomaliler: ANB açıları 1 ile 5 derece arasında olanlar.
- 2) İskeletsel Sınıf II anomaliler: ANB açıları 5 dereceden büyük olanlar.
 - İskeletsel Sınıf II bölüm 1 Anomaliler
 - İskeletsel Sınıf II bölüm 2 Anomaliler
- 3) İskeletsel Sınıf III anomaliler: ANB açıları 1 dereceden küçük olanlar.

2.1.2 Sınıf II Anomaliler

2.1.2.1 Sınıf II Anomalilerin Dişsel Özellikleri

Kapanışta üst birinci büyük azı dişin meziobukkal tüberkülü alt birinci molar dişin bukkal oluşunun mezialinde konumlandığında Angle Sınıf II kapanıştan söz edilmektedir. Angle'a göre Sınıf II anomaliler üç alt kategoriye ayrılmaktadır;

Sınıf II bölüm 1: Karakteristik olarak üst kesici dişler öne doğru eğimlidir. Artmış overjet mevcuttur.



Şekil 1: Sınıf II bölüm 1 anomali

Sınıf II bölüm 2: Örtülü kapanış ile karakterize bu anomalide kutu kapağı görünümüne rastlanmaktadır.



Şekil 2: Sınıf II bölüm 2 anomali

Sınıf II subdivizyon: Angle molar ilişkisinin bir tarafta Sınıf II, diğer tarafta Sınıf I olması Sınıf II subdivizyon olarak isimlendirilir.



Şekil 3: Sınıf II subdivizyon

Frölich (1962) daimi dentisyona geçiş dönemindeki çocukları incelediği çalışmasında, alt ve üst ark formlarını değerlendirmiştir. Sınıf II Bölüm 1 anomaliye sahip çocuklarda üst dental arkın 'V' şeklinde olduğu ve üst kesici dişlerin inklinasyonlarında artış olduğunu bildirmiştir.

2.1.2.2 Sınıf II Anomalilerin İskeletsel Özellikleri

McNamara (1981) Sınıf II anomalileri araştırdığı çalışmasında Sınıf II anomalinin bileşenlerini dört ana başlık altında toplamıştır:

1) Maksillanın iskeletsel paterni: Maksillanın kafa kaidesiyle ilişkisi incelenmiştir. Maksiller gelişim fazla, normal ya da geri olabilmektedir.

2) Maksillanın dental paterni: Maksiller dişlerin kafa kaidesiyle ilişkisi incelenmiştir. Maksiller dişler önde olabileceği gibi normal sınırlar dahilinde de olabilmektedir.

3) Mandibulanın iskeletsel paterni: Mandibulanın kafa kaidesiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Mandibulanın Sınıf I anomalisi olan bireylerde olduğu gibi normal gelişim gösterebildiği gibi gelişim geriliğinden de söz edilebilir.

4) Mandibulanın dental paterni: Mandibular dental yapı normal gelişim gösterebilmekte ve ya ön bölgede çapraşıklık görülebilmektedir (Mcnamara 1981).

Bishara (2001) ise iskeletsel Sınıf II anomalileri üç kategori altında incelemiştir:

1) Mandibular gelişimde yetersizlik: Mandibulanın gelişiminde yetersizlik olduğu durumlarda, mandibulanın maksillaya daha geride konumlandığı görülür. Dişsel ilişki de genellikle iskeletsel durumla uyumludur. Maksillanın konumu normal sınırlarda olduğu için naziolabial açı normaldir. Labiomental sulkus ise belirgindir.

2) Maksiller gelişimde fazlalık: Maksiller fazlalık dikey ve yatay yönde görülebilir. Fazlalığın dikey yönde olduğu durumlarda maksillanın posterior bölgesinde sarkma görülmekte, bu da ön açık kapanışa neden olmaktadır. Nadiren de olsa dikey yönde büyüme maksillanın ön bölgesinde görülmekte, bu durum ise üst kesici dişlerin ve anterior bölge diş etinin aşırı görünümüne sebep olmaktadır. Her iki durumda da mandibula saat yönünde rotasyon yapmaktadır. Büyüme yatay yönde olduğunda ise maksilla kafa kaidesine göre önde konumlanmaktadır. Yalnız bu durum maksillanın dentoalveolar büyüme fazlalığıyla karıştırılmamalıdır.

3) Maksiller gelişim fazlalığı ve mandibular gelişim yetersizliğinin birlikte görüldüğü durumlar: Çok sık görülmemekle birlikte böyle bir durum iskeletsel uyumsuzluğun şiddetini artırmaktadır.

Sınıf II bölüm 1 anomalisiye sahip hastaların iskeletsel özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada geride konumlanmış çene ucu, daha kısa mandibular uzunluk ve daha dik mandibular düzlem saptanmıştır (Drlich 1948). Rothstein (1970), Sınıf II anomalisi olan ve normal oklüzyona sahip bireyleri karşılaştırmış ve mandibulanın büyüklüğünde, şeklinde ve konumunda anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir. Çalışmaya göre Sınıf II anomalinin asıl sebebi maksiller dişlerin önde konumlanmasıdır. Sınıf II anomalinin görüldüğü 103 bireyin incelendiği bir başka

çalışmada, genel olarak mandibulanın iskeletsel normlara uygunluk gösterdiği, maksillanın ise önde konumlanarak Sınıf II anomaliye neden olduğu bildirilmiştir (Rosenblum 1995). Filho ve ark.'nın (2008) Sınıf II bölüm 1 anomaliye sahip bireylerin iskeletsel ve dental özelliklerinin incelediği çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuş, bireylerin normalden daha dar ve uzun maksiller dental arka sahip olduğu belirtilmiştir.

2.1.3 Sınıf II Bölüm 1 Anomaliler

Sınıf II bölüm 1 anomali toplumda en sık rastlanan anomali türlerinden biridir. Gerek estetik gerekse fonksiyonel anlamda olumsuz etkileri bulunan bu anomalinin iskeletsel ve dişsel özelliklerinin, etiyolojisinin ve epidemiyolojisinin iyi bilinmesi yapılacak olan tedavinin sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

2.1.3.1 Sınıf II Bölüm 1 Anomalilerin Etiyolojisi

Sınıf II anomalilerin etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Bunlar kalıtsal ve çevresel faktörler olmak üzere iki başlık altında toplanmaktadır.

Anomalilerin oluşumunda özellikle morfolojik özellikler genler aracılığıyla bir sonraki nesile taşınmaktadır (Bishara 2006). Lundström'ün (1949) kardeşler üzerinde yaptığı bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinde her iki kardeşte Sınıf II anomalinin bulunma olasılığı %68, çift yumurta ikizlerinde her iki kardeşte Sınıf II anomalinin görülme olasılığı ise %24 olarak belirtilmiştir.

Nakasima ve ark. (1982) Sınıf II ve Sınıf III anomalilerin ailesel geçişlerini inceledikleri çalışmalarında ebeveyn ve çocukların yan kafa röntgenlerini karşılaştırmış ve anlamlı derecede uyumluluk tespit etmiştir. Saunders ve ark. (1980) on aile üzerinde lateral sefalometrik filmleri kullanarak kraniyofasial yapıların boyutları arasındaki uyuma bakmışlar ve birinci dereceden akraba olan bireyler arasında anlamlı derecede uyum saptamışlardır.

Çevresel faktörlerin de Sınıf II anomalilerin etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Sınıf II bölüm 1 anomalilerin etiyolojisinde rol oynayan çevresel faktörler şunlardır:

1) Parmak emme alışkanlığı: Parmak emme alışkanlığı, Sınıf II anomaliye neden olmakla birlikte mevcut problemin daha da şiddetlenmesine neden olabilmektedir (Bishara 2006). Parmak emme alışkanlığının terk edilmemesi durumunda üst ön keser dişlerin öne itilmesi, ön bölgede açık kapanış, çenede darlık, alt ön kesici dişlerde ise geriye eğimlenme ve alt çene gelişiminde gerilik meydana gelmektedir (Larsson 1987, Bishara 2006).

2) Ağız solunumu: Nasal stenoz, büyük adenoidler ve alışkanlıklar neticesinde ağız solunumu görülebilmektedir. Ağız solunumu sonucunda dil ve yanak dengesi bozulur. Mandibular gelişimde yetersizlik, maksiller arkta daralma, çapraşıklık ve adenoid yüz tipi görülmektedir (Smith 1939). Alt çene daralan üst çeneyle kapanışa geçebilmek için daha distal pozisyona zorlanmaktadır. Bunun sonucunda overjet miktarı artmaktadır. Fonksiyonel olarak başlayan bu durum, müdahale edilmezse iskeletsel bir anomaliye dönüşebilmektedir (Ülgen 2000).

3) Anormal yutkunma alışkanlığı: Dil itimi olarak da adlandırılan bu durum yutkunma esnasında dilin alt ve üst keser dişler arasında konumlanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Yanlış yutkunma alışkanlığının bir diğer şeklinde ise alt ve üst kesici dişler arasına alt dudak girerek ağız içi negatif basınç sağlanmaya çalışılmaktadır. Anormal yutkunma alışkanlığına bağlı olarak üst kesici dişlerde protrüzyon, alt kesici dişlerde ise retrüzyon meydana gelmektedir (Straub 1960).

4) Maksiller ikinci süt azı dişinin erken kaybı: Maksiller süt ikinci azı dişin erken kaybına bağlı olarak maksiller birinci büyük azı dişlerin rotasyona uğrayarak meziale doğru devrilmesiyle Sınıf II anomali oluşabilmektedir (Bishara 2006).

2.1.3.2 Sınıf II Bölüm 1 Anomalilerin Epidemiyolojisi

Profit (1993) Amerikalı gençler üzerinde yaptığı araştırmasına göre Sınıf II anomalinin görülme sıklığını %15 olarak bildirmiştir. Amerikalı siyahi bir grup üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise Sınıf II anomalinin görülme sıklığının siyahılarda, beyazlardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Althemus 1959)

Finlandiya'da 451 birey üzerinde yapılan bir çalışmada %15 oranında Sınıf II molar ilişki gözlenmiştir (Laine ve Hausen 1993). Helm (1968) 1700 Danimarkalı

birey üzerinde yaptığı ve Sınıf II anomalinin görülme sıklığını araştırıldığı çalışmasında bu oranı %24 olarak saptamıştır. Sınıf II anomalilerin görülme sıklığının araştırıldığı ve 1477 Belçikalı bireyin incelendiği bir çalışmada ise Sınıf II bölüm 1 anomalinin görülme sıklığı %52, Sınıf II bölüm 2 anomalinin görülme sıklığı ise %11 olarak belirtilmiştir (Williams ve ark. 2001).

Rübendüz'ün (2002) 645 birey üzerinde yaptığı çalışmasında, Sınıf II anomaliye sahip bireylerin oranı %49 olarak bildirilmiştir. Gülyurt (1985) 1572 Erzurumlu ocuk üzerinde Sınıf II bölüm 1 anomalinin görülme sıklığını araştırmış ve oranı %8 olarak belirtmiştir.

2.1.3.3 Sınıf II Bölüm 1 Anomalilerin Tedavi Seçenekleri

Sınıf II anomalilerin etiolojisinde bir çok faktör rol oynamaktadır. Bu multifaktöriyel durumla paralel olarak bir çok tedavi alternatifi bulunmaktadır.

Pancherz (2011) Sınıf II anomaliler için uygulanan tedavileri üç ana başlık altında toplamıştır:

- 1) Büyüme Modifikasyonu
- 2) Cerrahi yaklaşımlar
- 3) Kamufraj Tedavisi

2.1.3.3.1 Kamufraj Tedavisi

Kamufraj tedavisinde amaç, dişlerin alveolar segment içerisindeki pozisyonlarını yeniden düzenleyerek mevcut iskeletsel anomaliyi maskelemek, yüz estetiğini ve oklüzyonu ideale yaklaştırmaktır. Dental kamufraj uygulanması doğal kamufrajla sahip olgular için uygun değildir (Bishara 2001).

Kamufraj tedavisinde uygulanan protokoller genellikle küçük azı dişlerinin çekimini içermektedir. Diş çekiminde amaç artmış overjeti azaltabilmek ve önde konumlanmış ön maksiller segmenti geriye alabilmek için yer sağlamak ve Sınıf I kanin ilişki elde etmektir.

Sadece üst birinci küçük azı dişlerin çekimi yapıldığında Angle Sınıf II molar ilişki hedeflenmektedir. Alt birinci küçük azı dişlerin çekimiyle oluşan boşluk büyük oranda alt molar dişlerin meziale hareketi ile kapatılır ve Angle Sınıf I molar ilişkisinin sağlanması amaçlanır. Boşluğun bir kısmı ise alt ön bölge dişlerin geriye hareketi için kullanılabilir. Alt küçük azı dişlerin çekimi alt ön bölge diş eğimlerinin arttığı ve geriye hareketinin istendiği olgularda tercih edilmektedir.

Amerika'da yapılan ve ortodontistlerin diş çekimi konusundaki tercihlerinin araştırıldığı bir çalışmada ortodontistlerin %43'ü hem alt hem üst birinci küçük azı diş çekimini, %22 sadece üst birinci küçük azı dişlerinin çekimini tercih ettiği görülmüştür (Keim ve ark 2002).

Kamuflaj tedavisi kararını vermek için vakanın iskeletsel ve dental özelliklerini iyi bilmek gerekmektedir. Kamuflaj tedavisi için uygun vakalar şu özelliklere sahip olmalıdırlar (Profit 2007):

1) Büyümenin sona erdiği, büyüme modifikasyonunun uygulanamayacağı vakalar

2) Hafif veya orta şiddette Sınıf II vakalar

3) Hafif veya orta düzey çapraşıklığa sahip vakalar: Diş çekimi sonucu oluşan boşluk çapraşıklığın giderilmesi için değil maksiller ön bölge dişlerinin geriye hareketi için kullanılmalıdır.

4) Büyüme yönü, kamuflaj tedavisi için uygun olan vakalar: Aşırı derecede artmış veya azalmış yüz yüksekliğine sahip olgular diş çekimi için uygun olmamakta, cerrahi müdahale gerektirebilmektedir (Profit 2007).

2.2 Ortodontik Diş Hareketi

Diş kuvvet uygulanmasını takiben diş ve çevre dokularda çeşitli biyolojik değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler kemikte yapım ve yıkımı artırarak dişin alveol kemiği içinde hareketine neden olmaktadır (Çağlaroğlu 2006).

Diş hareketi üç aşamada değerlendirilmektedir (Burstone 1962, Rygh 1973, Brudvik 1994, Nakamura ve ark. 2001). Bu aşamalar şunlardır:

1) Başlangıç Fazı: Dişin kuvvet uygulanmasını takiben peridontal ligament boşluğu kadar yer değiştirmesiyle gerçekleşir.

2) Gecikme Fazı: Dişe optimum kuvvetin üzerinde bir kuvvet uygulandığında sıkışma tarafında hyalinizasyon mekanizması devreye girmekte, bu durum diş hareketi oluşmasını engellemektedir. Diş hareketinin oluşması için 7-14 gün geçmesi gerekmektedir (Nakamura ve ark 2001).

3) Gecikme Sonrası Faz: En çok diş hareketinin olduğu fazdır. Diş hareketi hızlanmakta ve belirgin bir diş hareketi meydana gelmektedir. Dişe optimum kuvvet uygulandığında ikinci faz oluşmamakta veya çok az oluşmaktadır (Bassett ve Becker 1962, Owman ve ark. 1996, Maltha 1999, Von Bohl ve ark. 2004). Bu süre insanlarda 20-30 gündür (Zainal Ariffin ve ark. 2011).

Shwarz (1932) yaptığı bir çalışmada dişlere değişik şiddetlerde kuvvetler uygulamış ve uygulanan kuvvetlerin kapiller kan basıncına yakın olması gerektiğini ileri sürmüştür. Kapiller kan basıncından daha şiddetli bir kuvvetin dokuda nekroz oluşturacağını bildirmiştir.

Reitan (1960) ise her kuvvetin az da olsa hyalinizasyona neden olduğunu, kökleri kısa olan dişlerde hyalinizasyon miktarının fazla olduğunu ve en az hyalinizasyon oluşturan hareketin ise translasyon olduğunu söylemiştir.

Dişe uygulanan kuvvet sonucu diş çevreleyen dokularda oluşan biyolojik olaylar dişin kemik içinde hareketiyle sonuçlanmaktadır (Çağlaroğlu 2006). Dişe uygulanan devamlı kuvvet periodontal ligamentte sıkışmaya neden olmaktadır. İlk bir saatte hücrel aktivitede değişiklikler meydana gelmekte, ancak 4. saatte hücrel düzeyde bir farklılaşmadan bahsedilebilmektedir.

2.2.1 Diş Hareketinin Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

Kuvvet uygulanmasının hemen ardından PDL'de prostaglandin ve interlökin-1 beta (IL1 β) düzeylerinde artış meydana gelmektedir (Proffit ve ark 2014). Bu mediyatörler osteoklast aktivasyonunu uyarmakta ve kemik yıkımını artırmaktadır (Kale 2002, Garlet ve ark 2007).

Matriks Metalloproteinazlar (MMPs), Katepsin K ve Katepsin B, Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B (RANK) ve Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand (RANKL), İnterlökin 6 (IL-6), Prostaglandin E2 (PGE2), Tip 1 Kollajen C-Terminal Çapraz Bağlı Telopektidi (Ctx, Ictp), Tip 1 Kollajen N-Terminal Çapraz Bağlı Telopektidi (Ntx, Intp), Tartrat Dirençli Asit Fosfataz -5b (TRACP-5b) kemik yıkımını artıran diğer mediyatörlerdir (Masella ve Meister 2006, Wise ve King, 2008, Zainal Ariffin ve ark. 2011).

Kemik yapımını artıran mediyatörler ise etkilerini osteoblast aktivitesini artırarak göstermektedir. Nitrik oksit (NO), osteokalsin (OK), kemik morfojenik proteinleri (KMP), transform büyüme faktörü (TGF- β), alkalen fosfataz (ALP) kemik yapım mediyatörlerine örnek olarak gösterilebilir (Miao ve Scutt, 2002, Masella ve Meister, 2006, Tan ve ark. 2009).

2.2.2 Ortodontik Diş Hareketi Kuramsal Mekanizmaları

Ortodontik diş hareketinin biyolojik mekanizmasını açıklamak için bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda bir çok model ortaya koyulmuştur (Bassett ve Becket 1962, Baumrind 1969, Zengo ve ark 1974). Bu modeller arasında kabul görmüş olan mekanizmalar şunlardır:

- 1) Basınç-Gerilim Kuramı
- 2) Kemik Bükülme Teorisi
- 3) Ortodontik Diş Hareketinde Biyoelektrik Sinyaller.

2.2.2.1 Basınç-Gerilim Kuramı

Ortodontik diş hareketi sırasında hareket yönünde basınç, hareketin ters yönünde ise gerilim oluşmaktadır (Schwarz 1932). Basınç oluşan bölgede diş çevre dokularında ise bir sıkışma oluşmakta, bu sıkışma sonucunda kanlanma azalmakta, beslenme ve oksijenlenme sekteye uğramaktadır. Bu durum osteoklast aktivitesini artırmaktadır. Hareketin aksi yönünde ise gerilim oluşmakta ve bu gerilmeye bağlı olarak hücresel aktiveteler artmaktadır. Gerilim bölgesinde oluşan bu değişiklikler ise osteoblast aktivitesiyle sonuçlanmaktadır (Graber 2005).

2.2.2.2 Kemik-Eğilme Teorisi

Farrar (1888) dişe uygulanan kuvvetin alveol kemiğinde eğilmeye neden olduğunu, bu eğilmenin diş hareketinde önemli bir faktör olduğunu söylemiştir. Sonrasında Baumrind (1969) ve Grimm (1972) yaptıkları çalışmalarla bu görüşe katkı yapmışlardır.

Bu teoriye göre uygulanan kuvvet PDL'ye ve kemikte bükülmeye neden olmakta, bunu takiben kemikte içbükey ve dışbükey bölgeler oluşmaktadır. Uygulanan kuvvetin dağılması stress çizgileri yoluyla olmaktadır. Stress çizgileri hücrel aktivasyonu değiştirmekte buna bağlı olarak kemik yapım ve yıkım süreci değişmekte ve kemiğin şekli modifiye olmaktadır. (Bassett ve Becker 1962, Zengo ve ark 1973, Pollack ve ark. 1984). Dış bükey yüzeylerde rezorpsiyon, içbükey yüzeylerde ise apozisyon görülmektedir.

2.2.2.3 Piezoelektrik Teori

Bu teori, kuvvet etkisiyle kemikte oluşan eğilmenin negatif ve pozitif kutuplar oluşturması ve buna bağlı oluşan elektrik akımını tarif etmektedir (Grimm 1972). Bu teoriye göre osteoblastlar elektronegatif, osteoklastlar ise elektropozitif özellik gösterir. Kemiğin içbükey yüzeyi elektronegatif özelliktedir ve osteoblastlar bu yüzeyde etkindir. Dışbükey yüzeyde ise elektronegatif özellik ve osteoklastlar etkindir.

Günümüzde halen kemikteki kuvvete bağlı değişiklikler üzerine tartışmalar devam etmektedir (Bassett ve Becker 1962, Burstone 1962, Baumrind 1969).

2.2.3 Ortodontik Diş hareketi Hızlandırma Yöntemleri

Sitokinler ve diğer biyolojik mediyatörler periodontal ligament hücrelerinin aktivasyonundan hücrel düzeyde sorumludur.

Osteoklast hücrelerinin aktive edilmesi diş hareketinin oluşmasının ilk aşamasıdır. Kuvvet uygulanmasının hemen ardından PDL'de prostaglandin ve IL1- β (interlökin-1 beta) düzeylerinde artış meydana gelmektedir (Proffit ve ark 2014). Bu

mediyatörler osteoklast aktivasyonunu uyarırlar ve kemik yıkımını artırırılar (Kale 2002, Garlet ve ark 2007).

Osteoblastlar kemik yapımında ve mevcut kemik miktarının korunmasında etkili bir diğer hücre grubudur. Osteoblastların uyarılması ve farklılaşması da osteoklastlar gibi sitokinler ve hormonlarla sağlanmaktadır. Uyarılma ve farklılaşmanın sağlanabilmesi için TGF-Beta, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) ve Kemik Morfogenetik Proteini (KMP)'nin hücreler üzerindeki etkisi önemlidir (Kvam 1972, Huang ve ark. 2014, Alikhani ve ark. 2015).

Diş hareketinin oluşabilmesi için diş uygulanan kuvvetin PDL hücrelerinde bir aktivasyona neden olması gerekmektedir. Bu aktivasyon sonucunda PDL hücrelerinden salınan sitokinler osteoklast ve osteoblast aktivasyon dengesini değiştirerek kemik remodelingini değiştirmektedir. Ortodontik diş hareketinin hızlandırılması için kemik remodelinginin bir uyarıcı yoluyla organize edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla çeşitli uyarıcılarla stimülasyon sağlanılmaya çalışılmaktadır. Bu olay 'bölgesel hızlandırma fenomeni' (BHF) olarak adlandırılmaktadır (Frost 1983, Kim ve ark. 2009, Murphy ve ark. 2009).

Diş hareketini hızlandırmak için geliştirilen yöntemler cerrahi, kimyasal ve fiziksel yöntemler olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir (Shenava ve ark. 2014).

2.2.3.1 Cerrahi Yöntemler

Cerrahi olarak ortodontik diş hareketinin hızlandırılması kemiğe kontrollü olarak hasar verilmesi ve enflamasyonun başlatılmasıyla gerçekleştirilmektedir (Frost 1983). Hakkında en çok çalışmanın yapıldığı ve ortodonti pratiğinde en çok kullanılan diş hızlandırma yöntemlerinden olan cerrahi yaklaşımlar bir çok dezavantaj ve yan etkiyi bünyesinde barındırmaktadır. İşlem sonrası ağrı, şişlik, kemik kaybı, enfeksiyon ve diş eti çekilmesi gibi riskler, hastalar tarafından kabul edilme oranının düşük olması ve her olguda uygulanamaması dezavantajları arasında sayılabilir (Wilcko 2000, Murphy ve ark. 2009). Ayrıca işlem maliyetlerinin nispeten yüksek oluşu ve invaziv bir yöntem olarak görülmesi klinisyenler tarafından cerrahi yöntemlerin kabul edilebilirliğini düşürmektedir.

2.2.3.1.1 Osteotomi ve Kortikotomi

Osteotomi tekniğinde kemiğe uygulanan doğrusal kesilerle kemikte segmental ayrılma sağlanmaktadır. Bu amaçla kesi kortikal kemiği ve medullar kemiği içine alacak şekilde tasarlanmaktadır. Kortikotomi tekniğinde ise yapılan kesi daha yüzeyledir ve segmental ayrılma amaçlanmaz. Kesi medullar kemiğe uzanmaz, kortikal kemikle sınırlıdır. Bu iki yöntemde de kemikte oluşan enflamasyonun kemik remodelingi üzerindeki pozitif etkisinin diş hareketini hızlandırdığı düşünülmektedir. Bu şekilde elde edilen diş hareketindeki hızlanma ‘Kortikotomi ile Kolaylaştırılmış Ortodonti’ tanımıyla ifade edilmektedir (Murphy ve ark. 2009, Hassan ve ark. 2010, Oliveira ve ark. 2010).

Köle (1959) kortikotomiyle diş hareketini hızlandırmayı deneyen ilk isimdir. Wilcko (2001) ise kortikotomiyle diş hareketinde elde edilen hızlanmanın segmental kemik hareketine bağlı olmadığını, kemikte oluşturulan hasar sonucu remodeling faaliyetinde meydana gelen değişiklik sonucu oluştuğunu bildirmiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla da hareketi hızlandıran mekanizmanın kemik bloklarının hareketi değil, kemik remodelinginde oluşan değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Sebaoun ve ark. 2007, Binderman ve ark. 2010).

Kortikotomi uygulaması ile birçok anomalinin tedavisinde hızlanma elde edilmiştir. Çapraşıklık olgularında, genişletme öncesinde, devrilmiş büyük azı dişlerin dikleştirilmesinde ve açık kapanış tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır (Murphy ve ark 2009, Oliveira ve ark 2010).

Moon ve arkadaşları (2007), yayınladıkları vaka raporunda molar intrüzyonunda kortikotomi uyguladıklarını belirtmişlerdir. Mandibular posterior dişlerin kaybı sonucu maksiller molar dişlerin aşırı uzadığı 26 yaşındaki erkek hastada zigomatik plak ankrajının yanı sıra intrüzyonu hızlandırmak ve kök rezorpsiyonunu minimize etmek için kortikotomi uygulandığı rapor edilmiştir. İşlem molar diş köklerinin 3 mm yukarisından horizontal bir kesi ve diş kökleri arasından geçen vertikal kesilerden oluşmaktadır. Ek olarak kesi hattını segmentten serbestleştirmek için osteotom kullanıldığı belirtilmiştir. Birinci molar dişin 3 mm ve ikinci molar dişin 3,5 mm intrüzyonununun 2 ay içinde sağlandığı rapor edilmiştir. Yapılan sefalometrik analizde diş köklerinde rezorpsiyon gözlenmediği belirtilmiştir.

Mostafa ve ark. (2009) beagle köpekleri üzerinde kortikotominin ortodontik diş hareketi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Premolar dişlerin çekilmesini takiben döner aletler yardımıyla yatay ve dikey kortikotomi kesileri uygulanmıştır. PDL'deki gerilim oranlarının ve diş hareket mesafelerinin karşılaştırıldığı çalışma sonucunda gerilim miktarının ve hareket mesafesinin çalışma grubunda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Cho ve ark.'nın (2007) 2 erişkin beagle köpeği üzerinde split mouth olarak yürüttükleri çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bhattacharya ve ark.'nın (2014) 20 hastada yaptıkları çalışmada ise çalışma grubu hastalarının tedavi sürelerinin kontrol grubu hastalarına göre 2 kat daha kısa olduğu bildirilmiştir.

Ortodontik diş hareketinde kortikotomi etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada osteoklast seviyeleri karşılaştırılmıştır. Üçüncü günde yapılan ölçümlerde osteoklast seviyeleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak 14 ve 21. günlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir (Peron ve ark. 2017).

Liem ve ark.'nın (2015) yılında yaptıkları bir derleme çalışmasında 2014 yılına kadar yapılmış kortikotomi uygulanmış 21 makale taranmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre diş hareketinin kortikotomi yapılan gruplarda, konvansiyonel yöntemlerin uygulandığı gruplara göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Fakat bu etkinin 2-3 hafta sonrasında normale döndüğü gözlemlenmiştir.

Gkantidis ve ark.'nın (2014) 18 makaleden derlenen çalışmasında da lazer, elektromanyetik fotobiyomodülasyon ve kortikotomi teknikleri karşılaştırılmıştır. Liem ve ark.'nın (2015) bulgularına benzer olarak kortikotomiyle erken dönem diş hareketinin hızlandığı ancak uzun dönem etkisinin tatmin edici olmadığı görülmüştür. Ayrıca peridontal cep derinliğinde tespit edilen artış nedeniyle ek periodontal cerrahi ihtiyacının olabileceği bildirilmiştir.

Kortikotominin endikasyon, kontrendikasyon ve yan etkilerinin değerlendirildiği başka bir literatür çalışmasında ise kortikotominin randomize klinik çalışmalarının az ve uzun dönem etkisinin sınırlı olmasının kortikotomi uygulamasının dezavantajları olduğu belirtilmiştir (Hassan ve ark 2010). Aboul ve ark. (2011) ve Baloul ve ark (2011)'nin yaptığı çalışmalarda ise kortikotomi ve

osteotominin dezavantajları arasında girişimsel olmaları ve kullanılan cihazların nispeten yüksek maliyetleri sayılmıştır.

2.2.3.1.2 Piezoinsizyon

'Piezoelektrik etki' 1880 yılında Pierre ve Marie Curie tarafından tanımlanmıştır. Bu etki, seramik ve kristallerden geçirilen elektrik akımının materyalde şekil değişikliğine sebep olması ve ultrasonik titreşimler oluşturması prensibine dayanmaktadır (Pavlikova G ve ark. 2011).

Kortikotomi tekniğinin piezo cerrahi ile uygulanması ilk olarak Dilbart ve ark. (2015) tarafından ortaya koyulmuştur. Bu teknik piezo bıçakları ile bukkal bölge kortikal kemiğe yapılan ince kesi hatlarından oluşur ve 'Piezoinsizyon' olarak adlandırılır. Kortikotominin diş hızlandırma üzerindeki etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir ancak flep operasyonu sonrası oluşan ağrı ve ödem hastaların komforu açısından olumsuz etki oluşturmaktadır (Genc ve ark 2013, Gil ve ark. 2018). Bu işlemle kortikotominin ağrı, ödem ve kızarıklık gibi yan etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır.

Dibart ve ark.'nın (2010) yayınladıkları bir vaka raporunda sunulan iki hastaya piezoinsizyon uygulaması ve sonrasında greftleme işlemi yapılmıştır. Sınıf II bölüm 2 anomaliye sahip iki hastanın tedavilerinin 8 ay gibi kısa bir sürede tamamlandığı bildirilmiştir. Fakat bu uygulamanın her anomali türü için uygun olmayacağı belirtilmiştir.

Sebaoun ve ark. (2008), piezoinsizyon için endikasyonun önemini vurguladıkları çalışmalarında, Sınıf II örtülü kapanış tedavisinde diş çekimiyle beraber piezoinsizyonun kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Mittal ve ark. (2011), yaptıkları makale derlemesinde piezo cerrahinin doku iyileşmesini hızlandığını ve ortodontik tedavinin başlatılması için gereken sürenin geleneksel tekniklere göre azaldığını belirtmişlerdir.

2.2.3.1.3 Mikroosteoperforasyon

Mikroosteoperforasyon (MOP), minivida benzeri bir aperiye ile kemiğin 2 mm delinmesiyle enflamasyon oluşturmayı hedefleyen bir uygulamadır. Kemikte

oluşturulan küçük, ağrısız ve hızlı iyileşen yaralar enflamasyon markırlarının salınımı artırarak diş hareketini hızlandırmaktadır (Alikhani ve ark 2013, Tsai ve ark 2015, Lee ve ark 2018).

MOP uygulamasının kanin dişin distalizasyon hızına etkisinin incelendiği split mouth olarak tasarlanan bir çalışmada enflamasyon mediyatörleri ve hareket mesafeleri karşılaştırılmıştır. MOP uygulanan tarafta mediyatör düzeylerinde ve hareket hızında artış tespit edilmiştir (Alikhani ve ark 2013).

Lee ve arkadaşları'nın (2007) atrofik köpek çenelerinde MOP etkinliğini inceledikleri çalışmalarında çenelerin bir tarafına MOP uygulanmış diğer tarafına ise uygulanmamıştır. MOP uygulanan tarafta diş hareketinin hızlandığı gözlenmiştir. Ancak kemik yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2.2.3.1.4 Dental Distraksiyon Tekniği

Periodontal ligament distraksiyonu olarak da adlandırılan bu yöntem Liou ve Huang tarafından geliştirilmiş olup özellikle çekimli olgularda kanin dişlerin distalizasyon hızını artırarak tedavinin süresini kısaltmayı hedefler (Liou ve Haung 1998). Bu teknik diğer cerrahi tekniklerde olduğu gibi kemik yaralanması ile enflamasyon oluşturmayı ve kemik direncini azaltmayı esas almaktadır. Ayda ortalama 1 mm olan kanin distalizasyon işleminin biyolojik limitinin bu teknikle haftada 1-2 mm çıkartıldığı rapor edilmiştir (Liou 2001).

Tekniğin avantajları arasında kök rezorpsiyonun ve ankraj kaybının azaltılması gösterilmektedir (Liou ve Haung 1998, Harry ve Sims 2001, Liou 2001). Ancak tekniğin uygulandığı vakalarda devitalizasyon ve kemik kaybı olabileceği rapor edilmiştir (Bilodeau ve ark 2003, Bilodeau ve Morgan 2003).

2.2.3.2 Farmakolojik Yöntemler

Farmakolojik yöntemler, diş hareketi esnasında oluşan biyokimyasal olayların kullanılan araçlar yardımıyla organize edilmesi ve kemiğin harekete karşı direncinin azaltılmasını hedeflemektedir. Osteokalsin, prostaglandin, kortikosteroid, sitokin, nöropeptit, lökotrien, vitamin D3, vazoaaktif ilaçlar, diazepam, nitrik oksit, nikotin gibi farmakolojik maddeler bu amaçla kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin en

büyük dezavantajı kullanılan kimyasalların lokal olarak sınırlandırılmaması ve sistemik etki yaratmasıdır (Collind ve Sinclair 1988, Sekhavat ve ark 2002, Bartzela ve ark. 2009).

2.2.3.2.1 Prostaglandinler

Otokrin ve parakrin etki gösteren prostoglandinler (PGE) osteoklast sayısını artırarak kemik yıkımını uyarmaktadır.

PGE-1 ve PGE-2'nin osteoklast sayısına etkisinin ratlar üzerinde incelendiği bir çalışmada osteoklast sayısındaki artışın PGE dozuyla orantılı olduğu görülmüştür (Yamasaki ve ark. 1980). Aynı araştırmacıların insanlar üzerinde PGE-1'in etkisini inceledikleri başka bir çalışmalarında ise kanin dişin distalizasyon hızı PGE-1 enjekte edilen tarafta 2 kat artmıştır (Yamasaki ve ark. 1984).

2.2.3.2.2 Kortikosteroidler

Adrenal korteks hücrelerinden sentezlenen kortikosteroidler osteoblastik aktiviteyi baskılayarak yeni kemik yapımını engellemektedir (Ashcraft ve ar 1992, Kalia ve ark 2004, Bartzela ve ark. 2009).

Tavşanlar üzerinde yapılan kortikosteroidin diş hareketi hızına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada diş hareket hızında 4 kat artış gözlenmiştir (Ashcraft ve ark 1992). Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise kortikosteroidin diş hareket hızına akut dönemde olumsuz etki gösterdiği, uzun dönem uygulamada ise hareket hızını arttırdığı belirtilmiştir (Kalia ve ark. 2004).

2.2.3.2.3 Paratiroid Hormon

Paratiroid bezinden salgılanan parathormon kandaki kalsiyum miktarını arttırmakta ve fosfat miktarını azaltmaktadır. Kandaki artan kalsiyumun sağlayıcılarından biri de kemiktir. Parathormon kemik remodelingini artırarak ortodontik diş hareketinin hızlanmasını sağlamaktadır (Kamata 1972, Miura ve ark. 1974, Collins ve ark 1998).

2.2.3.2.4 Vitamin D3 (1,25 dihidrokolekalsiferol)

D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidrokolekalsiferol kalsiyum metabolizmasında rol oynar.

Kediler üzerinde yapılan bir çalışmada 1,25 dihidrokolekalsiferolün dış hareket hızını artırdığı görülmüştür (Collins ve ark. 1998). 1,25 dihidrokolekalsiferol ve prostoglandinin etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Kale ve ark. 2004).

2.2.3.2.5 Nitrik Oksit

Nitrik oksit, osteoklast ve osteoblast hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlemesini sağlayarak kemik remodelinginde rol oynamaktadır. (Uematsu ve ark 1995, Michell ve ark 1999). Yapılan çalışmalar nitrik oksitin osteoklast aktivitesini arttırdığını göstermektedir (Shirazi ve ark. 2002, Akın ve Gurton 2004).

2.2.3.3 Fiziksel Yöntemler

Elektromanyetik alan (atımlı veya manyetik statik), direkt elektriksel akım, fotobiyomodülasyon ve titreşimsel stimülasyon yöntemleri fiziksel yöntemler arasında sayılmaktadır (Kau ve ark. 2010, Long ve ark. 2012, Kau ve ark 2013, Shenava ve ark. 2014) .

Uygulanan kuvvetin kemikte oluşturduğu eğilme ve oluşan yüklenme fiziksel yöntemlerin temel prensibini oluşturmaktadır. İçbükey taraf negatif yüklenerek osteoblastları, dışbükey taraf ise pozitif yüklenerek osteoklastları çekmektedir (Zengo ve ark 1974).

2.2.3.3.1 Elektromanyetik Alan

Elektromanyetik alan hücre zarındaki sodyum-potasyum pompası üzerinde etkilidir. Sodyum potasyum geçişinin hızlanmasıyla hücre proliferasyonu hızlanmaktadır (Graber 1989). Osteoklastik ve osteoblastik aktivitenin artmasıyla kemik remodelingi hızlanmakta ve hareket daha hızlı gerçekleşmektedir. Ayrıca kemik yapımının artması da mobilitiyi azaltmaktadır (Stark ve Sinclair 1987).

Elektromanyetik alanın yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada serum kalsiyum düzeyinin düştüğü ve kan biyokimyasında değişiklikler olduğu belirtilmiştir (Darendeliler 1995).

2.2.3.3.2 Elektriksel Akım

Elektriksel akımın diş hareketini hızlandırmasına yönelik hayvan çalışmaları mevcut olup doğru akımın diş hareketini hızlandığı gösterilmiştir (Davidovitch ve ark 1980, Kolahi ve ark 2009).

İlaç ve hormon uygulamalarında oluşabilen sistemik etkilerin elektiriksel akımda görülmemesi bu tekniğin avantajı olarak kabul edilmektedir. Dezavantajları ise hastaların uygulamayı kabul etmekte yaşadığı güçlük ve dokuda hasar oluşma ihtimalidir (Bassett 1978).

2.2.3.3.3 Fotobiyomodülasyon (Işıkla Hızlandırılmış Ortodonti)

Osteoklast ve osteoblastların proliferasyonun lazer ışığı yardımıyla değiştirilmesi prensibine dayanan bu yöntemin diş hareketini hızlandırıldığı belirtilmiştir (Ozawa ve ark 1998). Fotobiyomodülasyon ile ATP üretimi stimüle edilerek dentoalveolar yapının non-ivaziv olarak stimülasyonu sağlanmaktadır.

Fotobiyomodülasyonun lokalize olarak ATP seviyesinde artışa neden olduğu ve bu sayede remodelingi hızlandıracağı düşünülmektedir. (Kau ve ark 2013). Yükselen ATP düzeyi hücrelerin turnoverını artırır ve artan turnoverle birlikte diş hareketi hızlanır. Kemik turnoverını artıran bir diğer faktör de artan vasküler aktivitedir (Eells ve Henry 2003).

LED (light-emitting diodes), fotobiyomodülasyon yönteminin bir diğer uygulanış şeklidir (Kau ve ark 2013, Chung ve ark 2015). LED ve lazer çeşitli yönlerden birbirlerinden ayrılırlar. Lazer ışını doğada serbest olarak bulunmaz, LED ışının doğada serbest olarak bulunabilmesi üretim maliyetini düşürmektedir (Chung ve ark 2015).

Lazer uygulaması üzerine yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Diş hareket hızında bir artış olduğunu gösteren çalışmalar olmasına

karşın anlamlı bir hızlanmanın bulunmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (Cruz ve ark. 2004, Limpanichkul ve ark 2006, Youssef ve ark 2008, Kim ve ark 2009).

Yapılan çalışmalar fotomiyomodülasyon uygulamasının dişler ve peridontal dokular üzerinde herhangi bir yan etkiye sebep olmadığını hatta diş hareketi sırasında ağrıyı azalttığını göstermektedir (Cruz ve ark. 2004, Youssef ve ark 2008, Doshi-Mehta ve Bhad-Patil 2012, Genç 2010).

2.2.3.3.4 Titreşimsel Stimulasyon

Titreşim, salınımlı hareket olarak tanımlanmaktadır (Dobie 2013). Titreşimin amplitüd, frekans ve yön olmak üzere üç bileşeni vardır.

Diş hareketini hızlandırmak üzerine yapılan çalışmalarda ultrasonik ve mekanik titreşim yöntemleri üzerinde çalışılmıştır. Ultrasonik titreşimin ısı artışı ile pulpa hasarına neden olabileceği belirtilmiştir (Treater ve Walmsley 2003).

2.2.3.4 Gen Transferi

Osteoblastlardan salınan RANKL, osteoklast üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanmaktadır. Osteoprotegerin (OPG) ise RANK'ın bir diğer ligandıdır ve RANKL ile yarışmaktadır.

RANKL osteoblastlar ve stromal hücreler tarafından salınan membrana bağlı bir proteindir ve osteoklast hücrelerindeki RANK reseptörüne bağlanmaktadır. OPG ve RANKL arasındaki denge kemikteki yıkım aktivitesini belirlemektedir (Simonet ve ark 1997).

Bir hayvan deneyinde periodontal dokulara yapılan OPG gen transferi sonucu OPG düzeyinde artış gözlenmiş ve diş hareket hızında azalma olmuştur. Periodontal dokuya RANKL geni transferi üzerine çalışan aynı araştırmacılar hem diş hareket hızında artış hem de ankiloze dişlerde hareket oluşturmuşlardır (Kanzaki ve ark 2004).

2.3 Trombositler ve Trombosit Konsantrasyonları

Trombositler boyutları 1-3 µm arasında değişen küçük kan hücreleridir. İnsandaki trombosit sayısı 1,5-3,0 x 10⁵ ml arasındadır (Everts ve ark. 2006).

Megakaryositlerin ayrışmasıyla oluşan trombositler yapısında az miktarda mitokondri, çok miktarda granüler ve kanaliküler yapı içermektedirler. Trombositler doku hasarıyla aktive olduklarında yapılarında birçok biyoaktif kemotaktik materyal bulunmaktadır. Granüllerinde bulunan yara iyileşmesinde görevli faktörler (PDGF, VEGF, TGF, EGF) pıhtılaşmayı takiben 10 dakika içinde salınmaktadır. Trombositlerin etkisinin azalmasıyla trombositler tarafından bölgeye çağırılan makrofajlar yara iyileşmesinin devamını sağlamaktadır. Bu şekilde trombositler hem yara iyileşmesinde görev almakta hem de yara iyileşmesinin hızını ve düzenlenmesini sağlamaktadır (Agrawal 2017).

2.3.1 Trombositlerin Yara İyileşmesindeki Rolü

Trombositler yapılarında üç çeşit granül bulundurmaktadır. Bunlar α, β, γ granülleridir. α granüllerinde trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), β-tromboglobulin ve endotel hücresi büyüme faktörü (PD-ECGF) gibi büyüme faktörleri bulunmaktadır. Ayrıca α-granüller hemostaz için gerekli proteinleri de yapısında bulundurmaktadır. γ-granüllerinde ise ATP, ADP ve serotonin bulunmaktadır (Marx ve Arun 2005, Smith ve Rouikis 2009).

Trombositlerin yapısında bulunan büyüme faktörleri kollojen yapımını ve hücre bölünmesini ve vaskülarizasyonu indüklemekte, hasarlı alana hücre kemotaksisini sağlamaktadır. Hasarlı dokuların iyileşmesinde ve özellikle kollojen sentezinin uyarımında TGF-β ve PDGF etkindir. Anjiogenezisin başlamasında ise VEGF rol oynamaktadır (Tsay ve ark 2005, Smith ve Rouikis 2009).

Trombositlerin yara iyileşme hızını, vaskülerizasyonu ve kollejen sentezini arttırması nedeniyle trombosit konsantrasyonları birçok alanda kullanılmaktadır.

2.3.2 Trombosit Konsantrasyonları

Trombosit konsantrasyonları ilk defa 2009 yılında sınıflandırılmıştır. Dohan Ehrenfest ve ark.'nın (2009) yaptığı bu sınıflamada saf trombositten zengin plazma, lökosit ve trombosit açısından zengin plazma, saf trombositten zengin fibrin ve lökosit ve trombositten zengin fibrin olmak üzere 4 kategori vardır.

Diğer bir sınıflandırma ise PAW adıyla 2012 yılında ortaya koyulmuştur. Bu sınıflandırma preparatların içeriğindeki trombosit sayıları, aktivasyon durumları ve lökosit mevcudiyetiyle ilgilidir. (DeLong ve ark. 2012).

2.3.2.1 Trombosit Konsantrasyonlarının Klinik Kullanım Alanları

Trombosit konsantrasyonlarının en çok kullanıldığı alanlardan biri plastik ve rekonstrüktif cerrahidir. Rinoplasti cerrahisinde dorsal kemiğin augmentasyonunda, yüz germe ameliyatlarında ve yağ dokusu greftinde kullanılarak daha stabil ve estetik sonuçlar elde edilmektedir. Cerrahi sonrası oluşabilecek hematoma ve enfeksiyon gibi komplikasyonların azalmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca zigoma kırıklarında kemik dokusunun iyileşmesi amacıyla kullanılmakta olup başarılı sonuçlar elde edilmektedir (Liao ve ark. 2014, Cortese ve ark 2016, Giordano ve ark 2017, Kovacevic ve ark. 2017).

Ortopedik cerrahide de trombosit konsantrasyonlarının kullanımıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Menisküs yırtıklarının tamirinde ve rotator cuff rekonstrüksiyonlarında trombosit konsantrasyonlarının kullanımı başarılı sonuçlar vermektedir (Fu ve ark 2017, Zumstein ve ark 2017, Shybut ve Strauss. 2011).

Saç implantasyonları, yanık tedavisi ve yaraları iyileştirilmesi trombosit konsantrasyonlarının dermatolojik kullanım alanlarıdır. Ayrıca trombosit konsantrasyonlarının dolgu materyali olarak kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (Sclafani 2011, Elghblawi 2017).

Göz hastalıklarında da trombosit konsantrasyonları kullanılmaktadır. Otolog kan ürünleri, yara yeri iyileşmesi üzerine olan etkisinden faydalanmak için perforasyon korneal ülser tedavisinde kullanılmış ve enflamasyonda azalma sağlanmıştır. Desetoselemlerde da TZP membran kullanılmış ve septumlarda azalmayla birlikte

skar oluşumunda azalma gözlenmiştir. Pterijum cerrahisi sonrasında da TZP membran uygulanmasının olumlu etkileri saptanmıştır (Alio ve ark. 2013, Can ve ark. 2016).

Diş hekimliğinde de trombosit konsantrasyonlarının kullanımı yaygındır. Diş çekimi sonrası implant boşluğu olarak kullanılacak soketlerin iyileşmesinde, sinüs ve kemik augmentasyonlarında, yumuşak dokuya yönelik cerrahilerde, implant çevresi dokuların rejenerasyonunda, periimplantitis tedavisinde kullanılmaktadır. Çekim sonrası uygulanan TZP işlem sonrası oluşabilecek ağrı, hematoma gibi komplikasyonları azaltarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Kemik defektlerinin iyileştirilmesi amacıyla greft materyaliyle birlikte kullanımı da iyileşmeyi hızlandırmaktadır (Choukroun ve ark 2006).

2.3.3 Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

Yapılan çalışmalar TZP uygulamasının etkilerinin erken dönemle sınırlı kaldığını ilerleyen dönemlerde sifira yaklaştığını göstermektedir. TZP ile elde edilen trombosit artışı ve bunun sonucunda oluşan büyüme faktörlerinin etkiliği, osteoblastlar henüz bölgeye gelmemişken azalmaktadır. Bu da TZP'nin kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisini sınırlandırmaktadır. Ayrıca TZP içeriğindeki antikoagülanın büyüme faktörlerinin oluşmasında negatif etki gösterebileceğine yönelik fikirler ortaya atılmıştır (Lacoste ve ark. 2003). Bu durum bilim insanlarını yeni bir arayışa itmiştir.

Choukroun ve ark. (2006) ikinci nesil trombosit konsantrasyonu olan ve etkinliği TZP'ye göre çok daha uzun süren trombosit zengin fibrin (TZF)'i geliştirmişlerdir. TZF'yi ilk olarak yaralar ve ülserler üzerinde kullanan araştırmacılar başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (Miron ve ark. 2017).

Choukroun ve ark.'nın (2006) geliştirdiği TZF protokolü TZP'ye oranla oldukça basittir. Hastadan toplanan kan santrifüj cihazında 2700 rpm'de 12 dakika santrifüj edilmektedir. Trombositlerin aktive olması için 2 dakika yeterlidir. İlk olarak fibrinojen santrifüj tüpünün üst kısmında toplanmaktadır. Daha sonra fibrin oluşumu başlamaktadır. İşlem bittiğinde tüpte üç katman bulunmaktadır. En alt katmanda kan hücreleri, orta katmanda trombosit zengin fibrin ağı, en üst

katmanda ise hücreden fakir plazma bulunmaktadır. Orta katmanda bulunan TZF presel tarzı bir tutucu yardımıyla alınabilir. Daha sonra ezilerek membran haline getirilmesi sağlanabilir (Miron ve ark. 2017).

TZF protokollerinin ilki L-TZF adıyla anılmaktadır ve %97 oranında trombosit, makrofaj, nötrofil ve trombosit ihtiva etmektedir (Dohan Ehrenfest ve ark. 2010). TZF nin oluşturduğu üç boyutlu fibrin ağ, büyüme faktörlerini de içinde barındırmaktadır. Bu büyüme faktörleri (TGF- β , PDGF, VEGF i IGF ve EGF) doku rejenerasyon özelliğinin asıl öncülleridir.

TZF, TZP ve diğer trombosit konsantrasyonlarına kıyasla daha homojen ve daha yapışkan bir yapıdadır. Bu durum TZF'nin oluşumundaki aşamalı polimerizasyona ve TZF'nin doğal yapısına bağlıdır. TZF'nin yapışkan yapısı büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin fibrin ağı içerisinde hapsolması ve kademeli olarak salınması TZF'nin etki süresini uzatmaktadır. Ayrıca polimerizasyonun internsek trombin ile olması da fibrin ağının yüksek elastikiyetiyle sonuçlanmaktadır (Lacost ve ark. 2003).

Çalışmalar fibrin ağ içerisinde yer alan lökositlerin yabancı cisimler üzerinde savunma mekanizması gerçekleştirdiği ve iyileşmeyi hızlandırdığını göstermektedir. TZF uygulanan hastalarda daha düşük enfeksiyon seviyeleri gözlenmektedir. Bu savunma etkisinin oluşmasında makrofaj ve nötröfillerin mevcudiyeti de etkilidir. Lökositlerden salınan enflamatuar sitokinler de enfeksiyon önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. TZF'nin savunma ve iyileşme üzerindeki etkisi TZF'yi cerrahi uygulamalarda popüler hale getirmektedir (Tsirogianni ve ark. 2006, Adamson 2009, Davis ve ark. 2009).

Oluşturma protokolü trombositlerin ve sitokinlerin bir fibrin ağı içinde toplanması esasına dayanmaktadır. Fiziksel olarak çözülebilir olan sitokinler enflamasyon ve doku iyileşmesi için kilit hücrelerdir. (Dohan ve ark. 2006)

İlk olarak uygulanan TZF protokolünde (L-TZF) %97 trombosit ve %50'den fazla miktarda lökosit içeren, kan ile kıyaslandığında çok daha yüksek densiteli bir fibrin ağı elde edilebilmiştir (Dohan Ehrenfest ve ark. 2010).

TZF, doku rejenerasyonunda ve yara iyileşmesinde anahtar rol oynamaktadır. İçeriğindeki büyüme faktörleri, savunma hücreleri ve 3 boyutlu fibrin ağı TZF'nin bu iyileştirme özelliğinin oluşmasını sağlamaktadır (Dohan ve ark 2006, Adamson 2009)

Enflamasyon vasküler faz, hücre faz ve sikatrizasyon faz olmak üzere 3 fazdan oluşmaktadır. İlk aşama hemostazdır ve ilk olarak lökositler hasarlı bölgeye gelmektedir. Lökositler salgıladıkları sitokinler yardımıyla büyüme faktörlerinin salınımını uyarır. Salgılanan büyüme faktörleri hasarlı bölgedeki fibroblastların ve kollojen sentezinde görevli diğer hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Bu süreç hücre faz olarak adlandırılmaktadır.

TZF, anjiogenezisin arttığı dönemde etki göstererek fibrin matriks oluşturmaktadır. Bu fibrin matrix asarlı dokunun rejenerasyonunu ve mezenşimal kök hücrelerin farklılaşmasını hızlandırarak iyileşmenin hızlanmasını sağlar. Çalışmalar kemik defektlerinin fibrinin ve ilave fibrin matrixin rejenerasyon kabiliyetini arttırdığını göstermektedir (Nociti Junior ve ark. 2000, Choukroun ve ark 2006).

2.3.3.1 TZF İçeriğindeki Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

2.3.3.1.1 Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β)

TGF- β ; TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere üç farklı gen yapısında bulunur. Bunlardan TGF- β 1'in trombositlerde ve kemikte yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (Sánchez ve ark. 2002).

Hücre bölünmesinde ve farklılaşmasında etkili olan TGF- β hücre büyümesini hem uyarmakta hem de inhibe etmektedir. Büyümenin stimülasyonu ile beraber kollojen ve fibrinjen sentezini de artırmaktadır (Dimitriou ve ark. 2005, Dohan ve ark. 2006).

TGF- β osteoblastların kemotaksisini artırarak bölgedeki osteoblast aktivasyonunu stimüle etmektedir (Dohan ve ark. 2006). Ayrıca osteoklast oluşumunu inhibe ederek kemik yıkımını da engellemektedir. Kemik hemen

yakınına uygulanan ekstresek TGF- β 'nin kemik oluşumunu stimüle ettiği bildirilmiştir (Dimitriou ve ark. 2005).

2.3.3.1.2 Platelet kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF)

PDGF hasar bölgesinde ilk salgılanan büyüme faktörüdür. Kemik ve bağ doku üzerine etkileri bulunan PDGF iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Mezenşimal kökenli hücrelerin canlılık ve faaliyet süreçlerinde majör stokindir. Hücrelerin kemotaksis ve proliferasyonlarından sorumludur. Ayrıca anjiyogenez üzerinde de etkilidir. Trombosit konsantrasyonlarının yara iyileşmesi ve kemik remolingi üzerine etkilerinde önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir (Marx ve ark. 1998).

Vikjasr ve ark. (1997) PDGF'nin kemik doku üzerindeki etkisinin osteoblast ve enflamatuar sitokin kemotaksisi yoluyla olduğunu ve anjiyogenetik faktörlerin salınımının düzenlenmesiyle bu sürece yardımcı olduğunu bildirmişlerdir.

Mehta ve Watson (2008) çalışmalarında PDGF'nin kemiğin yeniden şekillenme sürecinde etkili olduğu söylemişlerdir.

2.3.3.1.3 İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)

IGF-1 salınımının sistemik olarak anabolik faaliyetleri arttırdığı ve katabolik faaliyetleri ise azalttığı bildirilmiştir. Kemik üzerinde de aynı şekilde proliferatif ve mitotik aktivitesi mevcuttur. Osteoblast sentezi ve farklılaşmasını artırarak kemik iyileşmesini stimüle etmektedir. Kondrosit ve fibrositlerin de sentezini stimüle ederek büyüme ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır (Mochizuki ve ark. 1992, Linkhart ve ark. 1996).

2.3.3.1.4 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, anjiyogenezisin majör sitokinidir. Endotel hücreleri üzerinde direkt ve indirekt etkileri bulunur. Proliferasyon ve migrasyonu artırarak canlılık döngüsünü düzenlemektedir. Ayrıca diğer sitokinler üzerindeki etkisiyle anjiyogenezisin düzenlenmesinde etki göstermektedir (Marx ve ark 1998).

2.3.3.1.5 Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Deride bulunan keratinositlerin ve müköz membranın proliferasyonu ve bölünmesini düzenleyen epidermal büyüme faktörü bazal membranı oluşumunda görev almaktadır. Periodontal membranın tamirinde görev aldığı da düşünülmektedir. Ayrıca diğer büyüme faktörlerinin etkilerini ve salınımlarını arttırmaktadır.

2.3.3.1.6 Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

FGF mezoderm ve nöroektoderm kökenli hücrelerin mitogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Hasar bölgesinde iyileşmeden sorumlu fibroblast başta olmak üzere birçok hücrenin migrasyonundan ve proliferasyonundan sorumludur. Bu hücrelerin aktivasyonunu da artırarak kollojen ve fibronektin üretimini stimüle etmektedir. Bu sayede yara iyileşmesini hızlandırıcı etki göstermektedir (Grazul-Bilska ve ark. 2003).

Trombosit konsantrasyonları içinde büyüme faktörlerinin yanı sıra lökositlerden salgılanan sitokinler de bulunmaktadır. Bu sitokinlerin temel görevi enflamasyonun başlatılması ve kontrolüdür. (Dohan ve ark 2006). Bu sitokinler şunlardır;

1) IL-1 β : T helper hücrelerinin aktivasyonunda görev alan IL-1 β makrofaj, fibroblast, nötrofil, endotel hücresi ve keratinositlerden salgılanmaktadır.

2) Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α): Doku savunmasında görevlidir. Nötrofil, T lenfosit ve makrofajların endotoksinlerle karşılaştıklarında ilk salgıladıkları sitokin TNF- α 'dır. Salgılanmasının ve hasar bölgesindeki düzeyinin kontrolü IL-6 ve TGF- β tarafından sağlanmaktadır.

3) IL-6: Monosit, endotel hücreleri mastosit, kondrosit, lenfosit ve osteoblastlar gibi bir çok hücreden salgılanabilen enflamatuar bir sitokindir. Büyüme faktörleri ve bakteriyel endotoksinler ile salgılanması artmaktadır. Ayrıca kendi kendini uyarabilme özelliğine sahiptir. Lenfositlerin farklılaşmasında ve aktivasyonunda rol oynamaktadır. Antikor salgılanmasını da artırarak hücrel savunmaya yardımcı olmaktadır.

4) IL-4: Etkisini B lenfositler üzerinde göstermektedir. Farklılaşmada ve proliferasyonda görev almaktadır. İnflamasyonu baskılayarak yara iyileşmesinin son

aşamalarında rol almaktadır. Kollojen sentezini de uyarmaktadır (Dohan ve ark 2006).

Fibrin matrix içerisinde bulunan fibronektin ve vitronektin bazı proteinler de yapışkanlığı artırarak hücre migrasyonunda ve yara yeri iyileşmesinde görev almaktadır. Trombosit konsantrasyonlarında bulunun fibrin, endotel hücrelerden integrin salınımı uyarmaktadır. Bu sayede endotel hücreleri fibronektin ve vitronektine bağlanarak yaranın iyileşmesini sağlamaktadır (Feng ve ark. 1999).

Oluşan fibrin matrix yapısından mezenşimal kök hücreleri de barındırmaktadır. Mezenşimal hücreler yara bölgesine gelerek ihtiyaca göre farklı hücrelere dönüşebilmektedir. Trombosit konsantrasyonları içinde bulunan kök hücrelerin kemik dokusuna benzer bir doku üreterek kemik remodelingini hızlandırdığı belirtilmiştir (Wang ve ark 2016).

2.3.3.2 Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (i-TZF)

TZF'nin solid formunun kullanıldığı başarılı sonuçların elde edildiği birçok çalışma mevcuttur. Ancak oluşturulma süresi ve kullanım kolaylığı açısından sıvı form TZF'nin eksikliği araştırmacıları tekrar bir arayışa yönlendirmiştir. Sıvı formda TZF'nin oluşturulması için santrifüj kuvvetinde ve devir sayısında modifikasyonlar yapmak gerekmiştir (Miron ve Choukroun 2017).

Sıvı formda, antiokoagülan ilavesi gerektirmeyen bir trombosit konsantrasyonu için ilk olarak özel plastik kan tüpleri tasarlanmıştır. Bu plastik tüpler cam tüplerde olduğu gibi pıhtılaşma sürecinin aktivasyonun etkin olamamaktadır. Bu nedenle santrifüj kuvveti 60 gr olacak şekilde düzenlenmiştir (Choukroun ve Ghanaati 2016).

İşlem sonrası tüpteki kan 2 ayrı katmana ayrılmaktadır. Üst kısım trombositten zengindir ve i-TZF'yi oluşturmaktadır. Altta kalan kırmızı kısım ise kan hücrelerinin bulunduğu bölümdür. Oluşturulan i-TZF 15 dakika süresince sıvı formunu korumaktadır.

Bu yöntemler elde edilen TZF, tüm trombosit konsantrasyonları içinde en fazla lökosit ve trombosit oranına sahip olmaktadır. Ayrıca diğer sıvı formdaki

konsantrasyonlara kıyasla daha fazla lökosit, trombosit içerdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Fujioka-Kobayashi ve ark. 2016).

i-TZF'nin kullanımı son yıllarda yaygınlaşmaya başlamıştır. TZF'ye benzer kullanım alanları bulunmaktadır. Cerrahi uygulamalar başta olmak üzere tıbbın birçok alanında kullanılmaktadır. Tamamen otojen olması ve kullanım kolaylığı kullanımının popülerleşmesini sağlamaktadır.

Tek başına da kullanılabilen i-TZF, genellikle başka bir biyolojik uyumlu materyal ile birlikte kullanılmaktadır. Manipülasyonu iyileştirmek ve stabilizasyonu arttırmak amacıyla kemik greftleriyle beraber kullanılabilir. Kemik rejenerasyonunun yönlendirilmesi amacıyla kollojen içerikli materyallerle beraber kullanımları daha stabil sonuçlar vermektedir. İ-TZF ile beraber kullanılan biyomateryallerde fonksiyon, stabilizasyon ve rejenerasyon kapasitesi gibi özelliklerin arttığı ve iyileşme sürecinin hızlandığı gösterilmiştir (Miron ve Choukroun 2006).

2.3.3.2.1 İ-TZF' nin Klinik Kullanımı

TZF'nin iyileşme üzerine pozitif etkisi oral ve maksillofasial cerrahi alanlarda kullanımını yaygınlaştırmıştır. Atrofiye uğramış alveol kemiklerin greftlenmesinde, kemik yönlendirilmesinde implant cerrahilerinde ve periimplantitis vakalarında i-TZF kullanılmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır. İ-TZF diş çekimi sonrası alveoler kemiğin atrofiye olmasının önlenmesi amacıyla profilaktik amaçlı da kullanılabilir (Yelamali ve Saikrishna 2015).

Kemik defektlerinin iyileşmesi amacıyla uygulanan kemik greftleriyle birlikte kullanılan i-TZF kemiğin reorganizasyonunu ve stabilizasyonunu artırmaktadır. İ-TZF uygulanmasıyla yeni kemik oluşumunun arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Zhang ve ark 2012).

Yumuşak doku rejenerasyonlarında iyileşmenin hızlandırılması i-TZF'nin bir diğer kullanım alanıdır. Yumuşak doku yönlendirmelerinde, flep cerrahilerinde, doku greftlerinde i-TZF'nin kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir.

Kronik periodontitisli hastalarda tedavi sonrası kemik ve yumuşak doku rejenerasyonun hızlandırılması amacıyla i-TZF kullanılmaktadır. Diş eti çekilmelerinin tedavisinde de i-TZF kullanılabilir (Sharma ve Predeep 2011, Eren ve Atilla 2013). Ayrıca, vaskularizasyonun sınırlı olduğu ve yara iyileşmesinin baskılandığı çenelerin bifosfonatlarla ilişkili osteonekrozu (BRONJ) vakalarında TZF matriksleri uygulanmaktadır. BRONJ' un konvansiyonel tedavisinde etkilenmiş alanın eksizyonu ile elektif cerrahi tedavisi uygulanmaktadır (Mücke ve ark 2016). Fakat, TZF' nin içeriği sayesinde daha minimal invaziv yaklaşımların klinik uygulamaları mümkün olabilmektedir. TZF matriksin membran olarak ya da i-TZF enjeksiyonları şeklinde uygulanması klinik olarak umut verici sonuçlar sağlamaktadır (Soydan ve Uckan 2014).

Bir diğer yandan, diyabetik hastalarda veya rejeneratif potansiyelleri baskılanmış hastaların kronik yaralarında çeşitli büyüme faktörlerinin eksikliği söz konusudur. TZF bazlı matriksler, özellikle düşük hızda santrifüj konsepti ile elde edilen otojen inflamatuvar hücrelerin rezervuarı ve devamlı büyüme faktörü salınımı rolünü üstlenmektedir (Fujioka-Kobayashi ve ark 2016). Bu nedenle kronik yaraların TZF bazlı matriksler ile örtülmesi çok yaygın bir seçenektir. Bu yöntemin uygulanması kronik yaraların tedavisinde yara iyileşmesinin rejeneratif potansiyelini arttırmakta ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (Miron ve Choukroun 2017).

Bu çalışmada, sınıf II divizyon 1 malokluzyona sahip hastalarda premolar çekim sonrası keser retraksiyonu aşamasında trombositten zengin fibrin (TZF) enjeksiyonunun ortodontik diş hareketine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın sıfır hipotezi, TZF enjeksiyonunun ortodontik diş hareketini hızlandıracağıdır.

3. BİREYLER ve YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti kliniğinde tedavi görmekte olan, 18-24 yaş aralığında, başlangıç kayıtları tam, daimi dentisyon döneminde ve üst premolar dişler için çekim endikasyonu koyulmuş 40 (23 kız 17 erkek) gönüllü birey üzerinde yürütüldü.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden 26/02/2019 tarih ve 56733164/203 sayılı karar ile izin alındı (Ek-A). Hastalara yapılacak işlemler konusunda ayrıntılı bilgi verilerek, araştırmaya gönüllü olarak katılan ve aydınlatılmış onam formunu imzalayanlar araştırmaya dahil edildi (Ek-B).

Bu tez çalışması için kullanılacak örneklem sayısını belirlemek amacıyla 0,45 etki genişliğinde, $\alpha=0,05$ anlamlılık seviyesinde ve %80'den fazla güç değeri için yapılan G*Power 3.1 (Franz Faul, Universität Kiel, Germany) analizine göre 40 bireyin yeterli olacağı belirlendi.

Çalışmanın dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 1) Daha önce ortodontik tedavi görmemiş olması,
- 2) Dik yön yüz boyutları normal sınırlarda olması,
- 3) Üst çenede transversal yönde darlığı bulunmaması,
- 4) Herhangi bir oral veya sistemik hastalığı olmaması,
- 5) Ağız hijyenin iyi olması ve, gingival indeks ağız ortalaması ≤ 1 olması,
- 6) Son 6 ay içerisinde antibiyotik, antiinflamatuvar ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olması,
- 7) Hamile ve laktasyon döneminde olmaması,
- 8) 18 yaşından büyük olması,
- 9) Ortodontik tedavi planlanmasının 14 ve 24 numaralı dişlerin çekimlerini ve keser retraksiyon işlemini içermesi
- 10) Kendisinden kan alınmasını ve TZF enjeksiyonu yapılmasını kabul etmesi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması $18,75 \pm 1,23$ dür. Çalışmanın materyalini bu 40 hastadan tedavi başında, keser retraksiyonu sırasında

ve keser retraksiyonundan sonra alınan alçı modeller ve sefalometrik filmler oluşturmaktadır.

Kliniğimizde aynı marka 0,22 inç slot M.B.T braket setiyle (equilibrium® 2, DENTAURUM GmbH & Co. KG, Ispringen, Almanya) tedavi edilmekte olan 40 hastanın seviyeleme ve hizalama işlemleri tamamlandıktan sonra kanin distalizasyon işlemine geçildi. Her hastada, ilk olarak kanin distalizasyonu sonrasında keser retraksiyonu olmak üzere iki aşamalı retraksiyon tekniği kullanıldı. Çelik teller üzerinde 1,6 mm çapında 10 mm uzunluğunda mini vidalardan (tomas®-pin SD, DENTAURUM GmbH & Co. KG, Ispringen, Almanya) ankraj alınarak yapılan kanin distalizasyonunun tamamlanmasının ardından keser retraksiyon aşamasına geçildi. Minividalar ikinci premolar ve birinci molar dişler arasına uygulandı.



Şekil 4: Minivida (tomas®-pin SD, DENTAURUM)

Kanin dişler Sınıf I ilişkiye geldiğinde, distalizasyon işlemi tamamlandı ve hastalardan alınan kayıt işlemleri (lateral sefalometrik film, ağız içi ve dışı fotoğraflar ve alçı modeller) tekrarlandı. Bu aşamada sağ ve sol posterior dişler ve anterior dişler tel ligatürle birbirlerine sabitlenerek, maxillar ark 3 blok haline getirildi. Crimpeable hooklar (tomas® - crimp hook, DENTAURUM GmbH & Co. KG, Ispringen, Almaya) lateral braketlerin distaline gelecek şekilde 0,17x0,25 inch paslanmaz çelik tellere sabitlendi. Birinci molar dişleri birbirine bağlayan transpalatal ark yardımıyla da posterior dişlerin ankrajları arttırıldı.



Şekil 5: Crimpeable hook (tomas®- crimp hook, DENTAURUM)

Hastalar randomize olarak kontrol ve çalışma grubu olmak üzere 2 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubunu oluşturan 20 hastaya (yaş ortalaması: $20,4 \pm 1,56$) mini vida destekli keser retraksiyon tekniği uygulandı ve ek bir işlem yapılmadı. Çalışma grubunu oluşturan 20 hastaya (yaş ortalaması: $21 \pm 1,35$) ise mini vida destekli keser retraksiyon işlemi sırasında, diş hareketini hızlandırmak amacıyla TZF enjeksiyonu yapıldı.

Keser retraksiyon işlemi için kuvvet ünitesi olarak nikel titanyum kapalı sarmal yaylar kullanıldı (Tomas®-coil spring, medium). Kuvvet, ağız içi kuvvet ölçer yardımıyla (Correx 0-250 gr, Haag-Streit, Bern, İsviçre) 150 gr olacak şekilde ayarlandı ve Ni-ti kapalı sarmal yaylar direkt olarak mini vida üzerinden lateral braketin distaline yerleştirilmiş olan crimpeable hooklara asıldı.



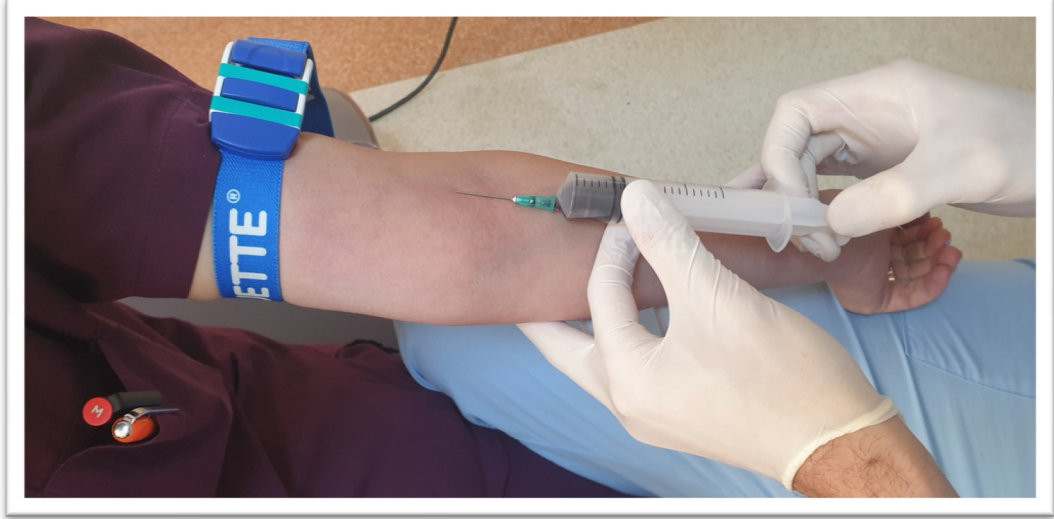
Şekil 6: Minivida ankracı ile keser retraksiyonu

Keser retraksiyonu öncesi (T0), retraksiyonun 1 (T1), 2 (T2), 3 (T3) ve 4. (T4) haftalarında kapalı sarmal yayların kuvvetleri kontrol edildi. Aynı seanslarda alçı modeller üzerinden hareket mesafelerini ölçmek amacıyla ölçüler alındı. TZF enjeksiyonları Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda T0 ve T2 kontrollerinde gerçekleştirildi.

Dördüncü haftanın sonunda lateral sefalometrik filmler, alçı modeller ve fotoğraflar tekrar alınarak çalışmanın klinik safhası tamamlandı. Bu tarihten itibaren hastalar 4 haftalık rutin kontrollerinde çağırılmaya devam edildi.

3.1 Enjekte Edilebilir TZF'nin Hazırlanması

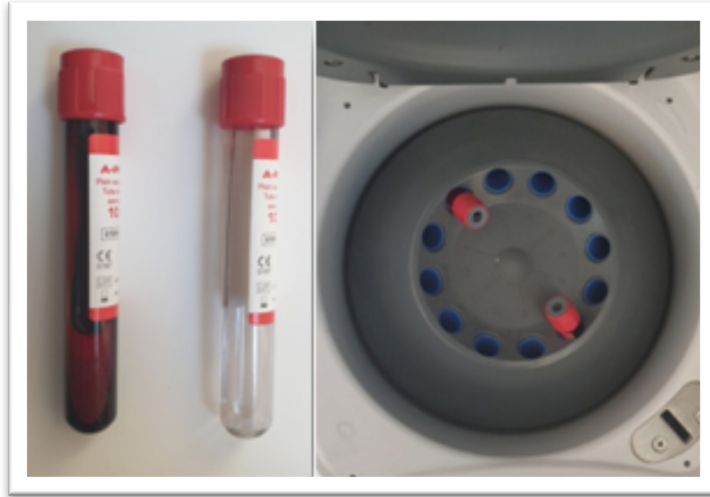
Enjekte edilebilir TZF'nin oluşturulabilmesi için aseptik ortam sağlandı. Kan alımı için uygun alan ve enjektör tespiti yapıldıktan sonra kan alınacak bölge %70'lik alkol solüsyonu ile temizlendi. Hastalardan 10ml'lik enjektör yardımı ile kan alımı gerçekleştirildi.



Şekil 7: Medial kübal venden kan alımı

Çalışma grubu hastalarından median kübal venden santrifüj tüpünü dolduracak şekilde 10 ml kan alındı. Alınan kan hızlı bir şekilde antikoagülan içermeyen santrifüj tüpüne aktarıldı ve santrifüj işlemine geçildi.

Santrifüj işlemi sırasında moment ve ısıdaki mevcut dengenin bozulması, elde edilen konsantrasyonun etkinliğini değiştirebileceği için kan dolu santrifüj tüpünün karşısına serum fizyolojik çekilmiş olan aynı özellikte başka bir tüp yerleştirildi.



Şekil 8: Santrifüj tüpleri ve santrifüj cihazına yerleştirilmesi

Santrifüj işlemi 700 rpm devir ve 3 dakikaya ayarlanmış santrifüj cihazında gerçekleştirildi.



Şekil 9: Santrifüj cihazı (700 rpm-3 dakika)

Santrifüje edilmiş kan üstte turuncu renkli trombositten zengin kısım ve altta kan hücrelerinden zengin kırmızı renkli kısım olarak ayrıldı. Bir tüp kandan yaklaşık olarak 2-3ml TZF elde edildi.



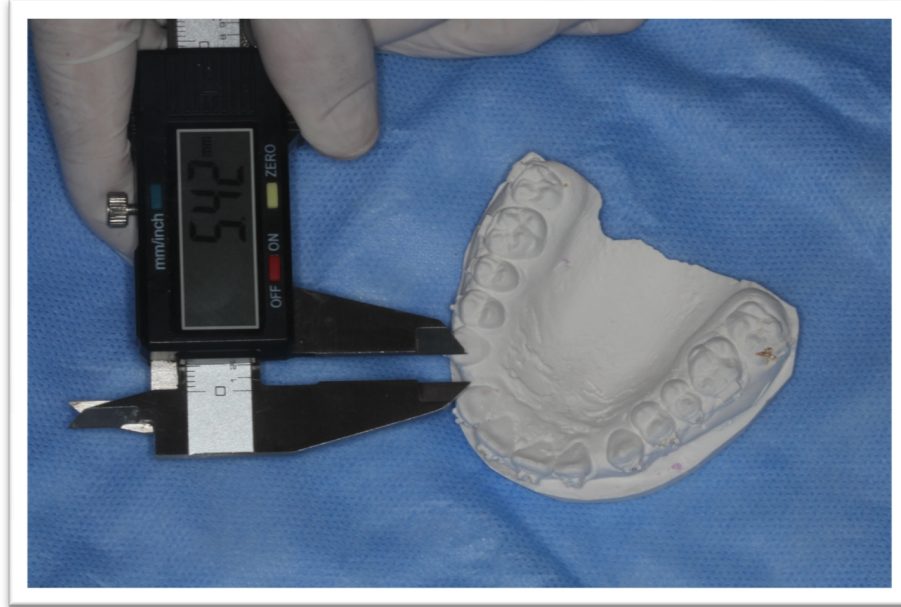
Şekil 10: Santrifüje edilmiş kan

Hastanın TZF enjeksiyonu sırasında ağrı duymasını engellemek amacıyla, anestezi solüsyon (San.) submukozal olarak uygulandı. Üstte biriken trombositten zengin turuncu kısımdan 2 ml hızlı bir şekilde dental enjektöre çekildi ve keser dişlerin palatinal ve lateral dişlerin distal diş eti oluğuna basınçlı bir şekilde uygulandı. TZF keser dişlerin palatinal diş eti oluğuna eşit bir şekilde enjekte edilerek TZF uygulanması tamamlandı.

3.2 Model Analizi

Tüm hastalardan T0, T1, T2, T3 ve T4 kontrollerinde elde edilen alçı modeller üzerinde 4 adet referans noktası belirlendi. Bu noktalardan, dijital kumpas (Fowler Sylvac, İsveç) kullanılarak 2 adet doğrusal ölçüm yapıldı.

Yapılan ölçümler sağ ve sol olarak kaydedildi. Grup içi karşılaştırmada aynı gruptaki hastaların sağ boşluk ölçümleri ve sol boşuk ölçümleri kıyaslanarak fark olup olmadığı değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmada ise kontrol grubunun sağ boşluk verileri ile çalışma grubunun sağ boşluk verileri; kontrol grubunun sol boşluk verileri ile çalışma grubunun sol boşluk verileri kıyaslandı.



Şekil 11: Alçı model üzerinde ölçümlerin gerçekleştirilmesi

3.2.1 Referans Noktaları

- 1) 2dk sol: Üst sol lateral dişin distal kontakt noktası
- 2) 2dk sağ: Üst sağ lateral dişin distal kontakt noktası
- 3) 3mk sol: Üst sol kanin dişin mezial kontakt noktası
- 4) 3mk sağ: Üst sağ kanin dişin mezial kontakt noktası



Şekil 12: Alçı model üzerinde belirlenen referans noktaları

3.2.2 Modeller Üzerinde Yapılan Ölçümler

- 1) Sol boşluk: Sol tarafta lateral dişin distal kontakt noktasıyla kanin dişin mesial kontakt noktası arasındaki mesafe
- 2) Sağ boşluk: Sağ tarafta lateral dişin distal kontakt noktasıyla kanin dişin mesial kontakt noktası arasındaki mesafe



Şekil 13: Alçı model üzerinde yapılan ölçümler

3.3 Sefalometrik Analiz Yöntemi

Tedavi öncesinde başlangıç filmleri alınmış olan 40 hastanın lateral sefalometrik filmleri, 2D Veraviewpocs (J MORITA MFG corp, Kyoto, Japan) dijital panoramik röntgen cihazı ile retraksiyon sonunda yenilendi.

Filmler; bireylerin dişleri sentrik oklüzyonda, karşısındaki aynada göz hizasına bakarken ve Frankfort Horizontal Düzlemi yere takriben paralel olacak şekilde alındı. Filmler elde edilirken merkezi ışın kaynağı ile film arası mesafe 145 cm, hastanın sagittal düzlemi ile film arası mesafe 15 cm, hasta ile ayna arası mesafe 165 cm olarak ayarlandı.

Lateral sefalometrik filmlerin çizimler Planmeca Romexis Viewier (Ver 3.8.3.R) kullanılarak yapıldı. Çift görüntülerde iki görüntünün ortası referans alındı. Aynı hastadan alınan filmlerin ardarda çizilmesiyle, oluşabilecek çizim hatalarının önüne geçilmesi hedeflendi.

Lateral sefalometrik filmlerin çiziminde 8 iskeletsel ve 4 dental olmak üzere toplam 12 referans noktası ve bu noktalardan geçen 6 referans düzlemi kullanıldı. Bu nokta ve düzlemler kullanılarak 4 açısal, 1 doğrusal toplam 5 iskeletsel ölçüm; 2 açısal 4 doğrusal toplam 6 dental ölçüm yapıldı. Toplamda ise 11 adet sefalometrik ölçüm yapıldı.

3.3.1 Sefalometrik Film Analizinde Kullanılan Referans Noktaları

- 1) Sella (S): Sella turcica'nın geometrik orta noktası
- 2) Nasion (N): Frontonazal sütünün sagittal düzlemde en ileri noktası
- 3) Gonion (Go): Mandibulanın ramus ve korpusuna çizilen teğet çizgilerin oluşturduğu açının açıortayının mandibula dış kenarını kestiği nokta
- 4) Menton (Me): Simfizin dış konturu üzerindeki en alt nokta
- 5) B noktası (B): Orta oksal düzlemde alt kesici diştten çene ucuna uzanan kemik konkavitesinin en derin noktası
- 6) A noktası (A): Orta oksal düzlemde spina nazalis anteriordan (ANS) üst kesici dişe uzanan kemik konkavitesinin en derin noktası

- 7) Anterior Nazal Spina (ANS): Burun ön açıklığının tabanında maksillanın kemik çıkıntısının en uç noktası
- 8) Posterior Nazal Spina (PNS): Sert damağın lateral sefalometrik filmdeki görüntüsünün en arka noktası
- 9) U1i: Üst santral kesici dişin insizal kenarının uç noktası
- 10) U1a: Üst santral kesici dişin apeksi
- 11) U6t: Üst 1. molar dişin mesiobukkal tüberkül tepesi
- 12) U6a: Üst 1. molar dişin mesial kökünün apeksi

3.3.2 Sefalometrik Film Analizinde Kullanılan Referans Düzlemleri

- 1) SN düzlemi: Sella ve Nasion noktalarından geçen düzlem
- 2) Palatal düzlem (PD): ANS ve PNS noktalarından geçen düzlem
- 3) GoMe düzlemi: Go ve Me noktalarından geçen düzlem
- 4) NA düzlemi: N ve A noktalarından geçen düzlem
- 5) NB düzlemi: N ve B noktalarından geçen düzlem

3.3.3 Sefalometrik Film Analizinde Kullanılan İskeletsel Ölçümler

- 1) SNA (°): SN düzlemi ile NA düzlemi arasında oluşan açı
- 2) SNB (°): SN düzlemi ile NB düzlemi arasında oluşan açı
- 3) ANB (°): NA ve NB düzlemleri arasında oluşan açı
- 4) Wits analizi (mm): A noktası ve B noktasının oklüzal düzlem üzerindeki izdüşümleri arasındaki uzaklık
- 5) FMA (°): GoGn düzlemi ile SN düzlemi arasında oluşan açı

3.3.4 Sefalometrik Film Analizinde Kullanılan Dentoalveoler Ölçümler

- 1) U1.PD (°): Üst santral kesici dişin uzun eksenini ile PD arasında oluşan açı
- 2) U1-NA (mm): Üst santral kesici dişin insizal kenarının uç noktası ile NA düzlemi arasındaki uzaklık
- 3) Overjet (mm): Üst santral kesici dişin insizal kenarının uç noktası ile alt santral kesici dişin insizal kenarının uç noktası arasındaki oklüzal düzleme paralel uzaklık

- 4) Overbite (mm): Üst santral kesici dişin insizal kenarının uç noktası ile alt santral kesici dişin insizal kenarının uç noktası arasındaki oklüzal düzleme dik uzaklık
- 5) U6T-PD (mm): Üst birinci molar dişin meziobukkal tüberkülünün tepe noktası ile palatinal düzlem arasındaki uzaklık
- 6) U6-PD (°): Üst birinci molar dişin meziobukkal tüberkülünün tepe noktası ve meziobukkal kökünün apeksinden geçen uzun eksenini ile palatinal düzlem arasında posterior taraftaki açı



4. BULGULAR

İstatistiksel analizler R Version 3.2.6. programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilere ilişkin bulgular ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum şeklinde sunuldu. Verilerin normalliği Anderson-Darling testi ile kontrol edildi. Verilerin analizi student t testi ve tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi sonucunda anlamlı farklılık belirlenen grupların ikili karşılaştırmasında Tukey HSD testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kullanıldı.

4.1 Sefalometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Bu bölümde sefalometrik ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel analiz sonuçları yer almaktadır.

Tedavi başlangıcında alınan sefalometrik röntgen analiz sonuçlarının gruplar arasındaki farklılıkları student t testi ile incelendi. İstatistiksel analiz sonucunda başlangıç sefalometrik değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Elde edilen sonuçların gruplar arası karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: Tedavi başlangıcındaki sefalometrik röntgen analiz sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu ($n=20$)			Çalışma Grubu ($n=20$)			p -değeri
	Ort \pm SS	Min	Maks	Ort \pm SS	Min	Maks	
SNA ($^{\circ}$)	85,79 \pm 0,57	85	86,9	86 \pm 0,58	85,10	86,90	0,246
SNB ($^{\circ}$)	81,34 \pm 0,77	80	82,8	81,42 \pm 0,46	80,50	82,20	0,692
ANB ($^{\circ}$)	4,46 \pm 0,45	3,60	5,40	4,59 \pm 0,55	3,40	5,50	0,401
FMA ($^{\circ}$)	25,75 \pm 0,90	24,20	27,2	25,38 \pm 0,66	24,50	26,50	0,139
witts (mm)	3,40 \pm 0,31	2,80	3,90	3,20 \pm 0,27	2,60	3,65	0,259
U1-PD ($^{\circ}$)	122,79 \pm 2,56	118,50	125,8	122,90 \pm 1,14	120,90	124,80	0,868
U1-NA (mm)	4,84 \pm 0,73	3,20	6,20	5,89 \pm 0,40	5,20	6,60	0,148
U6T-PD (mm)	21,60 \pm 1,00	20,30	23,1	21,83 \pm 0,71	20,80	23,10	0,402
U6-PD (mm)	86,29 \pm 0,62	85,20	87,5	86,06 \pm 0,68	84,90	87	0,290
overbite (mm)	2,61 \pm 0,22	2,20	3,10	2,67 \pm 0,23	2,30	3,30	0,401
overjet (mm)	4,70 \pm 0,29	4,10	5,20	4,84 \pm 0,26	4,30	5,20	0,088

Student t testi; $p < 0,05$

Keser retraksiyonu sonrası alınan sefalometrik röntgen analiz sonuçlarının kontrol ve çalışma gruplarına göre farklılıkları student t testi ile analiz edildi. Elde edilen sonuçlar Tablo 2'de sunulmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, U1-NA (mm) ve overjet (mm) ölçümlerinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü (U1-NA; $p < 0,05$, overjet; $p < 0,05$).

Tablo 2: Sefalometrik bulguların farklarının gruplar arası karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (n=20)			i-TZF Grubu (n=20)			p
	Ort ± SS	Min	Maks	Ort ± SS	Min	Maks	
SNA (°)	-0,59 ± 0,18	-1,00	-0,30	-0,59 ± 0,29	-1,60	0	0,948
SNB (°)	-0,06 ± 0,28	-0,80	0,50	0,01 ± 0,31	-0,50	0,50	0,511
ANB (°)	-0,53 ± 0,36	-1,20	0,30	-0,60 ± 0,30	-1,30	-0,10	0,587
FMA (°)	-0,23 ± 0,24	-0,60	0,20	0,32 ± 3,32	-3,90	6,60	0,477
witts (mm)	-0,38 ± 0,05	-0,45	-0,30	-0,26 ± 0,03	-0,35	-0,20	0,259
U1-PD (°)	-0,09 ± 1,04	-1,70	1,60	-0,14 ± 1,45	-3,50	1,60	0,911
U1-NA (mm)	-0,99 ± 0,36	-1,90	-0,60	-1,42 ± 0,46	-2,40	-0,40	0,002*
U6T-PD (mm)	0,30 ± 1,37	-2,30	4,90	-0,05 ± 0,38	-0,70	0,60	0,282
U6-PD (mm)	0,06 ± 0,26	-0,30	0,70	0,25 ± 0,51	-1,10	1,43	0,134
overbite (mm)	0,14 ± 0,11	-0,10	0,30	0,12 ± 0,19	-0,60	0,40	0,690
overjet (mm)	-0,41 ± 0,09	-0,60	-0,20	-0,68 ± 0,25	-1,20	-0,10	< 0,001*

Student t testi; *p<0,05

4.2 Mesafe Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Mesafe ölçümleri keser retraksiyonu başlangıcında (T0), retraksiyon başlangıcından 1 hafta sonra (T1), 2 hafta sonra (T2), 3 hafta sonra (T3) ve 4 hafta sonra (T5) alınan 5 model üzerinde yapıldı. Ölçüm yapılan haftaların adlandırılmaları Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3: Ölçüm yapılan haftaların adlandırılması

Zaman	T0-T1	T1-T2	T2-T3	T3-T4	T0-T4
Haftalar	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	4. Hafta	Total Mesafe(T.M.)

4.2.1 Mesafe Ölçüm Farklarının Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Mesafe ölçümlerinin sağ ve sol bölgelere göre grup içi farkların değerlendirilmesinde student t testi, aynı şekilde sağ bölgelerin gruplar arası ve sol bölgelerin gruplar arası değerlendirilmesinde de student t testi kullanıldı. Bölgelere göre grup içi değerlendirmelerinde herhangi bir haftada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Her bir haftanın sağ ve sol olarak kendi içinde gruplar arasındaki istatistiksel analizi değerlendirildiğinde çalışma grubu verilerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4: Bulgularının haftalara göre grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Haftalar	Gruplar	Sağ		Sol		<i>p</i> (Grup içi)
		<i>Ort±SS</i>	<i>Min-Maks</i>	<i>Ort±SS</i>	<i>Min-Maks</i>	
1. Hafta	Kontrol Grubu	0,08±0,02	0,05-0,12	0,08±0,03	0,05-0,17	0,858
	i-TZF Grubu	0,14±0,03	0,08-0,21	0,14±0,05	0,09-0,23	0,854
	<i>p</i> (Gruplararası)	<0,001*		<0,001*		
2. Hafta	Kontrol Grubu	0,07±0,02	0,03-0,12	0,07±0,02	0,05-0,10	0,713
	i-TZF Grubu	0,12±0,03	0,07-0,18	0,11±0,04	0,06-0,20	0,663
	<i>p</i> (Gruplararası)	<0,001*		<0,001*		
3. Hafta	Kontrol Grubu	0,07±0,02	0,04-0,11	0,10±0,15	0,04-0,71	0,480
	i-TZF Grubu	0,14±0,03	0,09-0,21	0,13±0,04	0,09-0,21	0,664
	<i>p</i> (Gruplararası)	<0,001*		0,271		
4. Hafta	Kontrol Grubu	0,08±0,02	0,04-0,14	0,07±0,02	0,04-0,10	0,264
	i-TZF Grubu	0,16±0,03	0,07-0,15	0,10±0,03	0,07-0,15	0,371
	<i>p</i> (Gruplararası)	0,001*		<0,001*		
T.M.	Kontrol Grubu	0,30±0,06	0,19-0,44	0,32±0,17	0,22-1	0,757
	i-TZF Grubu	0,49±0,11	0,31-0,71	0,47±0,12	0,32-0,73	0,693
	<i>p</i> (Gruplararası)	<0,001*		0,001*		

Student t testi; * $p < 0,05$

Kontrol grubu verileri sağ ve sol bölge için ayrı ayrı incelendiğinde haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Elde edilen veriler ve istatistiksel analiz Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5: Verilerin sağ ve sol bölgelere göre kendi içlerinde karşılaştırılması (kontrol grubu)

Bölgeler	Haftalar	Kontrol Grubu				<i>p</i>
		<i>Ort</i>	<i>SS</i>	<i>Min</i>	<i>Maks</i>	
Sağ	(a) 1. Hafta	0,081	0,018	0,05	0,12	0,515
	(b) 2. Hafta	0,073	0,023	0,03	0,12	
	(c) 3. Hafta	0,072	0,019	0,04	0,11	
	(d) 4. Hafta	0,077	0,024	0,04	0,14	
Sol	(a) 1. Hafta	0,079	0,033	0,05	0,17	0,129
	(b) 2. Hafta	0,071	0,015	0,05	0,10	
	(c) 3. Hafta	0,064	0,013	0,04	0,10	
	(d) 4. Hafta	0,070	0,015	0,04	0,10	

Anova, Tukey HSD; $p < 0,05$

Çalışma grubu verileri sağ ve sol bölge için ayrı ayrı incelendiğinde haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p < 0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan çoklu karşılaştırma testleri sonucunda her iki bölge için, 1. ve 3. haftanın, 2. ve 4. haftadan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Veriler ve istatistiksel analiz Tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6: Verilerin sağ ve sol bölgelere göre kendi içlerinde karşılaştırılması (çalışma grubu)

Bölgeler	Haftalar	Çalışma Grubu				<i>p</i> -değeri	Çoklu Karşılaştırma
		<i>Ort</i>	<i>SS</i>	<i>Min</i>	<i>Maks</i>		
Sağ	(a) 1.Hafta	0,136	0,032	0,08	0,21	<0,001*	(b)(d)
	(b) 2.Hafta	0,109	0,031	0,07	0,18		(a)(c)
	(c) 3.Hafta	0,138	0,030	0,09	0,21		(b)(d)
	(d) 4.Hafta	0,105	0,026	0,07	0,15		(a)(c)
Sol	(a) 1.Hafta	0,138	0,036	0,09	0,23	<0,001*	(b)(d)
	(b) 2.Hafta	0,105	0,034	0,06	0,20		(a)(c)
	(c) 3.Hafta	0,134	0,035	0,09	0,21		(b)(d)
	(d) 4.Hafta	0,098	0,026	0,07	0,15		(a)(c)

Anova, Tukey HSD; **p*<0,05

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, sınıf II divizyon 1 malokluzyona sahip hastalarda premolar çekim sonrası keser retraksiyonu aşamasında trombositten zengin fibrin (TZF) enjeksiyonun ortodontik diş hareketine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, TZF uygulanan grupta diş hareketlerinin daha hızlı olduğu bulundu. Bu nedenle TZF enjeksiyonunun ortodontik diş hareketini hızlandırdığı hipotezi kabul edilmiştir.

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda tedavi görmekte olan Sınıf II bölüm 1 maloklüzyona sahip, yaşları 18-24 arasında değişen 40 birey dahil edilmiştir. Bu bireyler kontrol ve çalışma grubu olmak üzere iki eşit gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu, TZF'nin diş hareketi üzerine etkisini belirleyebilmek için oluşturulmuştur. Çalışmamız prospektif, kontrollü ve açık etiketli bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen bireylerden tedavi başı ve retraksiyon sonunda rutin kayıtlar (sefalometrik film, panoramik film, alçı modeller) alınmıştır. Tedavi başında alınan sefalometrik filmlerin sonuçlarının karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Ortodontik tedavi sürelerinin uzaması; periodontal sorunlarda, diş çürüklerinde ve kök rezorpsiyonlarında artışa neden olabilmektedir. Bu durum ortodontik tedaviye istekli ve uyumlu olan hastalarda, tedaviden sıkılma ve motivasyonda düşüklüğe neden olmakta, tedavinin seyri açısından olumsuz sonuçlar doğurmaktadır (Turbill ve ark. 2001).

Ortodontik diş hareketinin hızlandırılması araştırmacılar için her zaman öncelikli konulardan biri olmuştur. Araştırmacılar öncelikle kullanılan mekaniklerin yapısı, dizaynı ve materyali üzerinde çalışmış, sürtünme katsayılarını en aza indirerek hareket hızını artırmayı amaçlamışlardır. Bu bağlamda pek çok yeni mekanik ve materyal klinik kullanıma kazandırılmıştır (Jian ve ark. 2013, Papageorgiou ve ark. 2014, Papageorgiou ve ark. 2014).

Yeni materyaller ve mekaniklerin diş hareket hızına olumlu etkisi kemik remodeling hızıyla sınırlanmış durumdadır. Literatür incelendiğinde, araştırmacıların bu biyolojik sınırı aşmak için yeni yöntemler kullandığı görülmektedir. Bunlar genel

olarak cerrahi, farmakolojik ve fiziksel yöntemler olarak ayrılmaktadır (Long ve ark. 2012, Kau ve ark. 2013, Sheneva ve ark. 2014). Kortikotomi, osteotomi, piezoinson, dental distraksiyon ve mikroosteoperforasyon gibi yöntemler cerrahi destekli diş hareketi hızlandırma yöntemleri arasında sayılmaktadır. Ortodonti pratiğinde en çok kullanılan diş hızlandırma yöntemlerinden olan cerrahi yaklaşımlar bir çok dezavantaj ve yan etkiyi bünyesinde barındırmaktadır. İşlem sonrası ağrı, şişlik, kemik kaybı, enfeksiyon ve diş eti çekilmesi gibi riskler, hastalar tarafından kabul edilme oranının düşük olması ve her olguda uygulanamaması cerrahi yöntemlerin dezavantajları arasında sayılabilir. Ayrıca işlem maliyetlerinin nispeten yüksek oluşu ve invaziv yöntemler olarak değerlendirilmeleri klinisyenler tarafından cerrahi yöntemlerin kabul edilebilirliğini düşürmektedir (Wilcko 2000, Murphy ve ark. 2009).

Farmakolojik yöntemler ile diş hareketi esnasında oluşan biyokimyasal olayların kullanılan araçlar yardımıyla organize edilmesi ve kemiğin harekete karşı direncinin azaltılması hedeflenmektedir. Osteokalsin, prostaglandin, kortikosteroid, sitokin, nöropeptit, lökotrien, vitamin D3, vazoaktif ilaçlar, diazepam, nitrik oksit, nikotin gibi farmakolojik maddeler bu amaçla kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin en büyük dezavantajı kullanılan kimyasalların lokal olarak sınırlandırılmaması ve sistemik etki yaratmasıdır (Collind ve Sinclair 1988, Sekhavat ve ark 2002, Bartzela ve ark. 2009).

Hastanın yaşı, diş hareket hızı ve tedavinin süresi için önemli bir parametredir. Periodontal yapıların diş hareketi öncesinde ve sonrasında yaşla ilişkili değişikliklerinin incelendiği çalışmada erişkin hastalarda periodontal dokuların daha durağan ve kemik dokunun gençlere göre daha yoğun olduğu görülmüştür. Genç hastalarda ise periodontal dokuların daha aktif olduğu, diş hareketi olmasa bile geniş bir kanlanma alanı ve çok sayıda hücre ihtiva ettiği bildirilmiştir (Reitan 1954). Kemik maturasyonunun ve periodontal dokuların diş hareketi üzerine etkisini elemine etmek için sadece erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Literatürde diş çekiminin tedavi süresini uzattığını bildiren çalışmalar mevcuttur (O'Brien ve ark. 1995, Alger 1988, Turbill ve ark. 2001). Vig ve ark.'na (1998) göre diş çekimlerinin tedavi süresini uzatma miktarını 5 ay, Fink ve Smith'e

(1992) göre ise 9 aydır. Vig ve ark. (1998) çalışmalarında anomali tipiyle tedavi süresi arasındaki ilişkiyi de incelemiş ve Sınıf II anomalilerin Sınıf I anomalilere göre 5 ay daha uzun sürdüğü sonucuna varmışlardır. Farklı anomalilerin PAR (peer assessment rating) skorlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda ise Sınıf II anomalilerin daha yüksek skorlar aldığı görülmektedir (Rubb ve ark. 1998, Turbill ve ark. 2001). Çalışmamıza tedavi süresinin uzun olduğu Sınıf II, bölüm 1 malokluzyona sahip, premolar çekimli keser retraksiyonu yapılacak hastalar dahil edilmiştir.

Keser dişlerin retraksiyonu için yaygın kullanımda olan iki yöntem bulunmaktadır. 'İki aşamalı retraksiyon' yönteminde çekim bölgesine ilk olarak kanin retraksiyonu gerçekleştirilmekte, daha sonra kanin dişin mezialinde oluşan boşluğa keser dişlerin retraksiyonu sağlanmaktadır (Roth 1994, Proffit ve Fields 2000). Diğer bir yaklaşım ise 'en masse retraksiyon' yöntemidir. Bu yöntemde ise kanin ve keser dişler tek bir ünite halinde retrakte edilmektedir (McLaughlin ve Bennett 1989, Bennett ve McLaughlin 1990). Proffit ve Fields (2000), iki aşamalı retraksiyon yönteminde ankraj ünitesi olarak kullanılacak bölgenin ilk olarak kanin dişlere karşı; daha sonra ise keser dişlere karşı direnç göstermesi gerektiğini ve böylece daha az ankraj kaybı oluşacağını savunmuşlardır. Tian-Min Xu ve ark. (2010) iki retraksiyon yöntemini karşılaştıran çalışmalarında ise ankraj kaybı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada iki aşamalı retraksiyon yöntemi tercih edilmiştir.

Sabit mekaniklerle yapılan retraksiyon işlemi sürtünmeli ve sürtünmesiz sistemlerle yapılabilmektedir. Diş hareketi sürtünmesiz sistemde tel ile birlikte olurken sürtünmeli sistemde tel üzerinde olmaktadır. Ark ve braket arasında oluşan bu sürtünme diş hareket hızı açısından olumsuz bir etki oluşturmaktadır (Dinçyürek 2009). Dişlerde oluşabilecek devrilme, kilitleme ve bunlara bağlı oluşabilen ankraj kaybı sürtünmeli sistemin diğer dezavantajları arasında sayılabilir (Gjessing 1985). Ancak sürtünmeli sistemin daha kolay uygulanabilmesi, zaman tasarrufu sağlaması ve bütün dişlerin tek bir tel üzerinde kontrolüne imkan vermesi daha çok tercih edilmesine neden olmaktadır (Tosun 1999, McLaughlin ve ark. 2001). Bu bilgiler ışığında retraksiyon işleminin sürtünmeli sistem kullanılarak yapılması planlanmıştır.

Diş hareketi sırasında dişe etki eden kuvvetin şiddeti ve telin elastikiyeti dişte oluşacak hareketi etkilemektedir (Tosun 1999, McLaughlin ve ark. 2001, Proffit ve ark. 2014). İnce teller üzerinde yapılan diş hareketinde, telde meydana gelen eğilme dişte devrilmeye neden olmaktadır. Bu nedenle retraksiyon sırasında kalın ve köşeli teller tercih edilmelidir (Tosun 1999). Aynı şekilde, kullanılan braketin slotu ve tel arasındaki boşluk ne kadar fazlaysa devrilme hareketi o kadar çok olmaktadır. Retraksiyon aşamasında devrilmenin ve tork kaybının en aza indirilmesi için çalışmamızda kullandığımız 0,022x0,025 inç slotlu braketlerde 0,016x0,022 inç ya da 0,017x0,025 inç paslanmaz çelik tellerin kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir (Tosun 1999). Çalışmamızda keser retraksiyonu yapılırken 0,017x0,025 inç paslanmaz çelik teller kullanılmıştır.

Optimal ortodontik kuvvet, doku hasarını en aza indiren ve en hızlı hareket oluşturan kuvvet olarak tanımlanabilir. Optimal kuvvet ile hyalinize alan oluşmasının önüne geçilerek mümkün olan en hızlı diş hareketi hedeflenir (Story ve Smith 1952, Darendeliler ve ark 2007). Keser retraksiyonu için gerekli bir optimal kuvvet aralığından bahsetmek zordur. Proffit ve ark. (2000) en masse retraksiyon için 125-300 gr arasında değişen kuvvetleri önermişlerdir. Minividalar ile yapılan en masse retraksiyon çalışmalarında ise Upadhyay ve ark (2008), Monga ve ark. (2016), Tunçer ve ark. (2017) sırasıyla; 300 gr, 400 gr, ve 500 gr kuvvet uygulamışlardır. Storey ve Smith (1952) optimal kuvvet ile ilgili çalışmalarında maksiller kanin dişin retraksiyonu için gerekli kuvvetin 150-200 gr arasında olması gerektiğini bildirmişlerdir. Aksakalli ve ark. (2015), Abbas ve ark. (2016), ve Azimova (2016) çalışmalarında kanin retraksiyonu için 150 gr kuvvet kullanmışlardır. Literatürde diş hareketi için gereken optimal kuvvet miktarı ile ilgili bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu çalışmada ise keser retraksiyonu için uygulanan kuvvet kapalı sarmal yay başına 150 gr olacak şekilde 300 gr olarak belirlenmiştir.

Ortodonti kliniklerinde diş hareketi sağlamak için farklı kuvvet uygulayıcılar kullanılmaktadır. Bunların içinde en çok tercih edilenler Ni-Ti kapalı sarmal yaylar ve elastomerik zincirlerdir. Han ve Quick (1997) çalışmalarında sarmal yaylar ile elastomerik zincirleri karşılaştırmışlardır. Kuvvet uygulayıcı materyallerin boylarını iki katına çıkaran araştırmacılar altı hafta sonunda kuvvet miktarlarını test etmiş, elastomerik özellik gösteren materyallerin kuvvetlerinin tamamını kaybetmesine

karşın Ni-ti kapalı sarmal yayların kuvvet uygulama özelliklerini koruduklarını bildirmişlerdir. Çalışmalar göstermektedir ki elastomerik zincirler kesikli ve şiddetli kuvvetler uygulanırken Ni-ti kapalı sarmal yaylarla daha düşük şiddetli ve devamlı kuvvetler uygulanabilmektedir (Von Fraunhofer ve ark. 1993). Tosun (2010), çalışmasında Ni-ti kapalı sarmal yayların sürtünmeli mekaniklerde daha stabil kuvvetler uyguladığını bildirmiştir. Daskalogiannakis ve McLachan'ın (1996) uygulanan kuvvet tipinin diş hareketine etkisini inceledikleri çalışmalarının sonuçlarına göre devamlı kuvvetler kesikli kuvvetlere göre daha hızlı diş hareketi oluşturmaktadır. Bu bilgilere paralel olarak çalışmamızda Ni-ti kapalı sarmal yaylar tercih edilmiştir.

Minividaların stabilitesinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında 1 mm'den küçük olan minivida çapının vidanın stabilitesini düşürdüğü, 1,5 mm'nin üstündeki değerlerin ise stabilite açısından uygun olduğu görülmektedir (Lim ve ark. 2003, Miyawaki ve ark. 2003, Kayalıoğlu ve ark. 2007). Kayalıoğlu ve ark. (2007), minivida uzunluğunun 6-12 mm arasında olması gerektiğini bildirmişlerdir. Tseng ve ark. (2006) ise minivida stabilitesini; 12-14 mm arasındaki uzunluklarda %100, 10 mm uzunluğunda %90 ve 8 mm uzunluğunda ise %80 olarak bildirmişlerdir. Jiang ve ark. (2009), maksiller arka bölge için 10 mm uzunluğun optimal olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmada 1,6 mm çapında, 10 mm uzunluğunda minividalar kullanılmıştır.

Literatür incelendiğinde, minivida uygulanması ve kuvvet uygulanması arasındaki bekleme süresi konusunda fikir birliğinin olmadığı görülmektedir. Minivida uygulanmasının ardından 1-2 hafta beklenmesini öneren çalışmalar mevcuttur (Chen ve ark. 2006, Garfinkle ve ark. 2008, Moon ve ark. 2008). Tahtalı (2010) hemen yükleme yapılan vidalarla iyileşme beklendikten sonra yüklenen vidalar arasındaki stabilite farkını incelediği çalışmasında, hemen yüklenen vidaların başarısının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada minivida uygulanmasının ardından hemen yükleme yapılmıştır.

Kanın retraksiyon hızının değerlendirildiği çalışmalarda diş hareket miktarı ölçümü için farklı metodlar kullanılmıştır. Bazı araştırmacılar kanın dişin distal kenarı ile birinci büyük azı dişim mezial kenarı arasındaki açığı ölçmüş ancak bu

yöntem ankraj kaybının ölçümün güvenilirliğini düşereceği öne sürülerek eleştirilmiştir (Cruz ve ark. 2004). Minivida kullanılarak ankrajın kuvvetlendirilmesinin ölçümlerdeki güvenilirliği arttıracakı belirtilmiştir (Kim ve ark. 2008, Long ve ark. 2012). Çalışmamızda, minividalara ankraj ünitesi olarak kullanılarak ankraj kaybının önüne geçilmiş ve lateral dişlerin distal kenarı ile kanin dişlerin mezial kenarları arasındaki mesafe değişimleri hesaplanmıştır.

Trombosit konsantrasyonları içerikleri ve elde edilmiş yöntemlerine göre trombositten zengin plazma (TZP) ve trombositten zengin fibrin (TZF) olarak iki ana sınıfa ayrılmaktadır (Dohan DM ve ark. 2006, Ehrenfest DMD ve ark. 2009, Sanchez ve ark. 2003). TZP'nin hazırlanması, TZP izole edilmesi sonrasında, kalsiyum klorür ve bovin trombin kullanılarak jel forma getirilmesiyle yapılır. Sığır trombin kullanımının, V, XI ve trombin faktörlerine karşı antikorların gelişimi ile ilişkili olabileceği ve yaşamı tehdit eden koagülopatiler riskine yol açabileceği keşfedilmiştir. Sığır trombin preparatlarının, bir yabancı protein ile karşılaştığında bağışıklık sisteminin uyarılmasına neden olabilecek faktör V içerdiği gösterilmiştir (Raja VS ve ark. 2008). TZF'ye ise sığır trombin eklenmemesi ve sadece hastanın kendi kanının kullanılması bu riskleri sıfıra indirmektedir (Naik B ve ark. 2013). TZF'nin elde edilmesi için gereken santrifüj hızının TZP'ye göre daha düşük olması daha doğal ve kademeli bir polimerizasyona olanak vermektedir. Bu sayede sitokinlerin ve diğer çözülebilir moleküllerin fibrin ağı içinde yayılımları ve bütünlükleri artmaktadır. Sitokinlerin kontrollü ve uzun süren salınımları neticesinde de TZF'nin etki süresi uzamaktadır (Dohan ve ark. 2006). Yan etki oluşturma ihtimalinin az olması ve etkisini daha uzun süre göstermesi nedeniyle çalışmamızda TZF kullanılmıştır.

Kan alımı ve santrifüj işlemlerinde hızlı olunması TZF'nin başarısı açısından oldukça önemlidir. Tüpün içinde uzun süre duran kan pıhtılaşmaya başlar. Bu durum TZF'nin etkinliğini azaltarak işlemi başarısızlığa götürür. Oluşan TZF'nin enjektöre ve bölgeye transfer hızı da başarıyı etkilemektedir (Dohan ve ark. 2006). Çalışmamızda kanda bulunan trombositlerin aktive olmaması, hemolizin gerçekleşmemesi ve TZF'nin etkinliğinin azalmaması için işlemlerin hızlı bir şekilde yapılmasına özen gösterilmiştir.

Trombosit konsantrasyonları diş hekimliğinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak ortodonti alanında yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Güleç ve ark. (2017) TZP'nin diş hareketi üzerinde doza bağlı etkisini ratlar üzerinde değerlendirmişlerdir. Yetmiş altı rat üzerinde yürütülen çalışmada denekler iki eşit gruba ayrılmış; yüksek ve orta konsantrasyon TZP'nin molar dişlerin mezializasyonu ve kemik yoğunluğu üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın 21. gününde yüksek doz TZP uygulanan grupta kontrol grubuna göre 1.7 kat daha fazla hareket gözlenirken; orta doz TZP uygulanan grupta ise kontrol grubuna göre 1,4 daha fazla hareket gözlenmiştir. Alveolar kemik yoğunluğunda da TZP uygulanan gruplarda kontrol gruplarına göre anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Rashid ve ark. (2017) TZP'nin diş hareket hızı üzerine etkisini altı mongrel köpeği üzerinde değerlendirmişlerdir. Split-mouth olarak dizayn edilen çalışmada, ikinci premolar dişler çekilmiş ve birinci premolar dişlerden birine TZP uygulanarak diğerine ise uygulanmadan distalizasyon işlemi yapılmıştır. Total diş hareketlerinin ölçüldüğü çalışmanın sonuçlarına göre çalışma grubundaki diş hareketi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tenranchi ve ark. (2018) sekiz hastadan oluşan,split-mouth olarak planlanan çalışmalarında, bir taraftaki çekim soketine lökosit ve trombosit zengin fibrin (LTZF) yerleştirmiş, diğer taraf ise sekonder iyileşmeye bırakmıştır. Sekiz ayrı zaman noktasında yapılan ölçüm sonuçlarına göre çalışma grubunun ortalama değerlerinin kontrol grubunun ortalama değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Liou (2016), insanlar üzerinde yapılan çalışmasında enjekte edilebilir TZP'nin diş hareket hızına etkisini araştırmıştır. TZP keser dişlerin seviyelenme aşamasında submukozal olarak uygulanmıştır. Çalışmada diş hareketinde ortalama 1,7 kat artış olduğu bildirilmiştir. TZP oranının (TZP içindeki trombosit miktarı/kandaki trombosit miktarı) 12,5'tan küçük olduğu durumlarda hızlanmanın doza bağlı gerçekleştiği, optimal TZP oranının ise 9,5-12,5 arasında olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızda beş zaman noktasında elde edilen modeller üzerinde ölçümler yapılarak TZF'nin diş hareket hızına etkisi haftalara göre değerlendirilmiştir. TZF'nin erken dönem etkisinin de değerlendirilmesi amacıyla TZF enjeksiyonu T0 ve T2 zaman noktalarında olmak üzere iki kez uygulanmıştır.Yapılan istatistiksel analiz

sonucunda çalışma grubu verilerinin kontrol grubu verilerine göre ölçüm yapılan 4 haftada da anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Toplam hareket miktarları arasında da çalışma grubunun anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Hareket hızındaki elde ettiğimiz 1,6 oranındaki artış Liou (2016) ve Güleç ve ark (2017)'nın 1,7 oranındaki artışıyla uyumlu bulunmuştur. Kontrol grubu verileri kendi içinde değerlendirildiğinde haftalar arasında anlamlı bir fark göstermezken, çalışma grubunda haftalar arasında anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Çoklu karşılaştırma testleri sonucunda ise 1. ve 3. hafta verilerinin 2. ve 4. hafta verilerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Keser retraksiyonu sonunda alınan sefalometrik film sonuçlarının istatistiksel analizinde; U1-NA ve overjet değerlerindeki değişimlerin çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç TZF enjeksiyonun diş hareket hızını artırması hipotezimizi destekler niteliktedir.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında;

- Başlangıç hipotezimiz doğrulanmıştır. Tüm zaman aralıklarında TZF uygulanan hasta grubunda uygulanmayan gruba göre daha fazla diş hareketi gözlenmiştir.
- TZF uygulanan grupta haftalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde TZF enjeksiyonunu takip eden haftalarda daha fazla hareket görülmüştür. Bu sonuç bize TZF'nin erken dönem etkinliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.
- TZF enjeksiyonu sonrasında hastalarda herhangi bir yan etkinin görülmemesi yöntemin güvenilirliğini göstermektedir.
- TZF enjeksiyonunun diş hareketi üzerine uzun dönem etkinliğinin değerlendiriliği çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- About SMBE-D, El-Beialy AR, El-Sayed KMF, Selim EMN, El-Mangoury. Miniscrew implant-supported maxillary canine retraction with and without corticotomy-facilitated orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139(2):252-9.
- About-Ela SM, El-Beialy AR, El-Sayed KM, Selim EM, El-Mangoury NH, Mostafa YA. Miniscrew implant-supported maxillary canine retraction with and without corticotomy-facilitated orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139(2): 252-259.
- Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *Journal of wound care.* 2009; 18 (8): 349–351.
- Agrawal A. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases* 2017(5): 5, 159-171.
- Akin E, Gurton AOH. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 126(5):608-614.
- Aksakalli S, Calik B, Kara B, Ezirganhi S. Accelerated tooth movement with piezocision and its periodontal-transversal effects in patients with Class II malocclusion. *Angle Orthod.* 2016;86(1):59-65.
- Alger DW. Appointment frequency versus treatment time. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94:436-9.
- Alikhani M, Raptis M, Zoldan B, Sangsuwon C, Lee Y, Alyami B, et al. Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013; 144(5):638-648.
- Alikhani M, Rosen D, Alansari S, Sangsuwon C, Teixeira C. Accelerated tooth movement. Eds: Kapila SD, Nervina J, Hatch N. Department of Orthodontics and Pediatric Dentistry and Center for Human Growth and Development, University of Michigan. 2015, Michigan, USA, p:87-104.
- Alio JL, Rodriguez AE, Martinez LM, Rio AL. Autologous Fibrin Membrane Combined With Solid Platelet-Rich Plasma in the Management of Perforated Corneal Ulcers. *JAMA Ophthalmology.* 2013;131(6):745-51.
- Althemus LA. Frequency of the incidence of malocclusion in American Negro children aged twelve to sixteen. *Angle Orthod.* 1959;29(4):189-200.
- Andreasen GF, Bishara S. Comparison of elastik chains with elastomers involved with intraarch molar to molar forces. *Angle Orthod* 40: 151-158, 1970.
- Angle E. Classification of malocclusion. *The Dental Cosmos.* 1899;41(3): 248-264.
- Angle EH. Treatment of malocclusion of the teeth. White Dental Manufacturing, Inc. 1907, 7th Edition, Philadelphia, USA..
- Azimova N. Manuel dril frez ile yapılan transmukozal dekortikasyon işleminin diş hareketine olan etkilerinin klinik olarak incelenmesi. Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2016 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fulya Özdemir).
- 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. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139(4) 83-101.
- Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135(1): 16-26.
- Bassett CAL, Becker RO. Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science* 1962; 137(35): 1063-1064.
- Bassett CAL. Pulsing electromagnetic fields: a new approach to surgical problems. *Metabolic Surgery* 1978: 255-306.

- Baume LJ, Marechaux SC. Uniform methods for the epidemiologic assesment of malocclusion: The development of basic methods by the World Health Organization and Federation Dentaire Internationale. *Am J Orthod.* 1974; 66(2):121-129.
- Baumrind S, Molthen R, West EE, Miller DM. Mandibular plane changes during maxillary retraction. Part 2. *Am J Orthod.* 1978;74(6):603-620.
- Baumrind S. A reconsideration of the propriety of the “pressure-tension” hypothesis. *Am J Orthod.* 1969; 55(1): 12-22.
- Bennett JC, McLaughlin RP. Controlled space closure with a preadjusted appliance system. *J Clin Orthod* 1990;24:251-60.
- Bhattacharya P, Bhattacharya H, Anjum A. Assessment of corticotomy facilitated tooth movement and changes in alveolar bone thickness - a CT scan study. *J Clin Diagn Res* 8(10): 26-30, 2014.
- Bielecki T, Gazdzik TS, Szczepanski T. Letter. "The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing". What do we use: Platelet-rich plasma or platelet-rich gel? *Bone.* 2006; 39(6); 1388.
- Bilodeau JE, Morgan G. Traitement avec distraction dentaire d'un cas de Classe I adulte. *International Orthodontics.* 2003; 1(3): 193-205.
- Bilodeau JE. Dental distraction for an adult patient. *American Journal Of Orthodontics And Dentofacial Orthopedics.* 2003; 123(6): 683-689.
- Binderman I, Gadban N, Bahar H, Herman A, Yaffe A. Commentary on: periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO)—a clinical dilemma. *International Orthodontics.* 2010; 8(3): 268-277.
- Bishara SE, Ostby AW. White spot lesions: formation, prevention, and treatment. In *Seminars in Orthodontics.* 2008; 14(3): 174-182.
- Bishara SE. Class II Malocclusions: Diagnostic and clinical considerations with and without treatment. *Seminars in Orthodontics,* 2006;12:11-24. .
- Bishara SE. *Textbook of Orthodontics* Saunders Company, Inc. 2001 1st Edition, Philadelphia, USA, p: 324-74.
- Bishara SE. *Textbook of Orthodontics.* Saunders Company, Inc. 2001 1st Edition, Philadelphia, USA, p: 326-66.
- Blair ES. A cephalometric roentgenographic appraisal of the skeletal morphology of Class I, Class II div 1 and Class II div 2 (Angle) malocclusions. *Angle Orthod.* 1954;24:106-119.
- Borzini P, Balbo V, Mazzucco L. Platelet concentrates for topical use: bedside device and blood transfusion technology. Quality and versatility. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1138-44.
- Brudvik P, Rygh P. Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod.* 1994; 16(4): 265-274.
- Cakmak HB, Dereli Can G, Can ME, Cagil N. A novel graft option after pterygium excision: platelet-rich fibrin for conjunctivoplasty. *Eye.* 2017;31(11):1606-1612
- Can ME, Cakmak HB, Dereli Can G, Ünverdi H, Toklu Y, Hücemenolu S. A Novel Technique for Conjunctivoplasty in a Rabbit Model: Platelet-Rich Fibrin Membrane Grafting. *J Ophthalmol.* 2016;1965720.
- Can ME, Dereli Can G, Cagil N, Cakmak HB, Sungu N. Urgent Therapeutic Grafting of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Descemetoccele. *Cornea.* 2016;35(9):1245-9.
- CH Chen, CS Chang, CH Hsieh. The use of microimplants in orthodontic anchorage. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(8):1209-13.
- Cho K, Cho S, Oh C, Ryu Y, Ohshima H, Jung H. The effect of cortical activation on orthodontic tooth movement. *Oral Dis.* 2007; 13(3):314-319.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi, Dohan JDM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V:

- Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):299-303.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi, Dohan JDM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e56-60.
- Choukroun J, Ghanaati G. Reduction of relative centrifugation force within PRF- (Platelet-Rich-Fibrin) concentrates advances patients' own inflammatory cells and platelets: First introduction of the Low Speed Centrifugation Concept. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(1):87-95.
- Chung KR, Nelson G, Kim SH, Kook YA. Severe bidentoalveolar protrusion treated with orthodontic microimplant-dependent en-masse retraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007; 132: 105-115.
- Chung S, Milligan M, Gong SG. Photobiostimulation as a modality to accelerate orthodontic tooth movement. In *Seminars in Orthodontics.* 2015: 21(3): 195-202.
- Collins D, Jasani C, Fogelman I, Swaminathan R. Vitamin D and bone mineral density. *Osteoporosis International.* 1998; 8(2):110-114.
- Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988; 94(4):278-84.
- Cope JB. Temporary anchorage devices in orthodontics: a paradigm shift. *Semin Orthod.* 11(1): 3-9, 2005.
- Cortese, G. D'Alessio, S. Brongo, M. Gargiulo, & P. P. Claudio, Management of Zygomatic Fractures in Young Patients. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2016;27(8):2073-2077
- Cox C, Nguyen T, Koroluk L. In-vivo force decay of nickel-titanium closed-coil springs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2014; 145: 505-513.
- Cruz DR, Kohara EK, Ribeiro MS, Wetter NU. Effects of low-intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: a preliminary study. *Lasers Surg Med.* 2004;35(2):117-20.
- Çağlaroğlu M. Farklı yöntemlerle uygulanan prostaglandin E₂'nin diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum 2006 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim Yavuz).
- 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): 578-588.
- Daskalogiannakis, J., McLachlan, K.R.. Canine retraction with rare earth magnets : an investigation into the validity of the contrast force hypothesis, *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 109: 489-495.
- Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement: I. The effect of electric currents on periodontal cyclic nucleotides. *Am J Orthod.* 1980; 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. *Am J Orthod.* 1980;77(1):33-47.
- Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, Rutkowski JL. Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *The Journal of oral implantology.* 2014; 40 (4): 511–521.
- Deguchi T, Nasu M, Murakami K. Quantitative evaluation of cortical bone thickness with computed tomographic scanning for orthodontic implants. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 129: 721.e7-12.

- DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD . Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy*. 2012;28, 998-1009.
- Dibart S, Surmenian J, Sebaoun J, Montesani L. Rapid treatment of Class II malocclusion with piezocision: two case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010; 30(5):487-493.
- Dilbart S, Keser E, Nelson D. Piezocision™-assisted orthodontics: Past, present, and future. *Semin Orthod*. 2015;21:170–5.
- Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis P V. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*. 2005;36(12):1392–404.
- Diñçyürek Ç. Sınıf I Moderate Ankraj Olgularında Kanin Dişlerinin Distalizasyonunda Kullanılan İki Farklı Kuvvet Sisteminin Karşılaştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun, 2009 (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mete Özer).
- Dobie TG. The effect of varying frequencies of mechanical vibration on the
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan A.JJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e37-44.
- Dohan Ehrenfest DM, DelCorso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three dimensional architecture and cell composition of a Choukroun’s platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol*. 2010; 81(4): 546–555.
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;2(7): 158-167.
- Doshi-Mehta G, Bhad-Patil WA. Efficacy of low-intensity laser therapy in reducing treatment time and orthodontic pain: a clinical investigation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2012; 141(3): 289-297.
- Eells JT, Henry MM, Summerfelt P, Wong-Riley MTT, Buchmann EV, Kane M, Whelan NT, Whelan HT. Therapeutic photobiomodulation for methanolinduced retinal toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(6): 3439-3444.
- Elghblawi E, Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018;17(3):423-430.
- Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2013; 18: 1941–1948.
- Everts PA, Devilee RJJ, Brown Mahoney C, van Erp, Oosterbos CJM, Stellenboom M, Knape JTA, van Zundert A. Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved patient outcome. *Eur Surg Res*. 2008; 40(2); 203-210.
- Feng X, Clark RAF, Galanakis D, Tonnesen MG. Fibrin and Collagen Differentially Regulate Human Dermal Microvascular Endothelial Cell Integrins: Stabilization of $\alpha v/\beta 3$ mRNA by Fibrin. *Int J Cell Biol*. 2013; 2013: 231279.
- Filho SGO, Ferrari FM Jr, Ozawa TO. Dental Arch Dimensions in Class II division 1 Malocclusions with Mandibular Deficiency. *Angle Orthod*. 2008;78:466-474.
- Fink DF, Smith RJ. The duration of orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1992; 102(1): 45-51.
- Fisher MA, Wenger RM, Hans MG. Pretreatment characteristics associated with orthodontic treatment duration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010; 137(2): 178-186.
- Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontology*. 2013;63(1):149-64.
- Frost H. The regional acceleratory phenomenon: A review. *Henry Ford Hosp Med J*. 1983; 31: 3-9.
- Fröhlich FJ. Changes in untreated Class II type malocclusions. *Angle Orthod*. 1962; 32:167-179.

- Fu CJ, Sun JB, Bi ZG, Wang XM, Yang CL. Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*. 2017;31(2):158-172.
- Fuente A, Skrenes D, Ma D, Brawn P. Photobiomodulation accelerates orthodontic alignment in the early phase of treatment. *Prog Orthod*. 2013; 14:30.
- Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet Rich Fibrin With the Low Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility and Cellular Response. *J Periodontol*. 2016; 1–17.
- Garfinkle JS, Cunningham LL Jr, Beeman CS, Kluemper GT, Hicks EP, Kim MO. Evaluation of orthodontic mini-implant anchorage in premolar extraction therapy in adolescents. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008; 133: 642–653.
- 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.
- Genc G, Kocadereli I, Tasar F, Kilinc K, El S, Sarkarati B. Effect of low-level lasertherapy (LLLT) on orthodontic tooth movement. *Lasers in Medical Science*. 2013; 28(1):41-47.
- Genç G. Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, 2010 (Tez Danımanı: Prof. Dr İlken Kocadereli).
- Gil A, Haas Jr O, Mendez-Manjon I, Masia-Gridilla J. Alveolar corticotomies for accelerated orthodontics: A systematic. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2018; 46:438-445.
- Giordano S, Koskivuo I, Suominen E, Veräjänkorkva E. Tissue sealants may reduce haematoma and complications in face-lifts: A meta-analysis of comparative studies. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017; 70(3):297-306.
- Gjessing P. Biomechanical design and clinical evaluation of a new canineretraction spring. *Am J of Orthod*. 1985; 87(5): 353-362.
- Gkantidis N, Mistakidis I, Kouskoura T, Pandis N. Effectiveness of nonconventional methods for accelerated orthodontic tooth movement: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*. 2014; 42(10):1300-1319.
- Goldman HM, Gianelly AA. Histology of tooth movement. *Dent Clin North Am*. 1972; 16: 439-448.
- Goulart CS, Nouer PRA, Mouramartins L, Garbin IU, Lizarelli RdFZ. Photoradiation and orthodontic movement: experimental study with canines. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2006; 24(2): 192-196.
- Graber TV, RL; Vig, KW. Bone physiology, metabolism and biomechanics in orthodontic practice *Orthodontics: Current Principles and Techniques*. Elsevier-Mosby. 2005, 4th Edition, St. Louis, USA, p: 80-266.
- Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A, Abdullah KM. Wound healing: the role of growth factors. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(10):787–800.
- Grimm FM. Bone bending, a feature of orthodontic tooth movement. *American Journal Of Orthodontics*. 1972; 62(4): 384-393.
- Gülec A, Bakkalbası BÇ, Cumbul A, Uslu U, Alev B, Yarat A. Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: A histomorphometric study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2017; 151,92-104.
- Gülyurt M. Kliniğimize müracaat eden ve tedavi edilen hastaların anomalilere göre dağılımı ve koruyucu ortodontik tedavi gerekliliği. *Oral Dergisi*. 1985;2:9-11.
- Han S, Quick DC. Nickel-titanium spring properties in a simulated oral environment. *Angle Orthod*. 1997;63:67-72.
- Harry MR, Sims MR. Root resorption in bicuspid intrusion: a scanning electron microscope study. *The Angle Orthodontist* 1982; 52(3): 235-258.

- Hassan A, Al-Fraidi A, Al-Saeed S. Corticotomy-Assisted Orthodontic Treatment: Review. *The Open Dentistry Journal*. 2010; 13(4):159-164.
- Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent* 2013; 22: 295-303
- Helm S. Malocclusion in Danish children with adolescent dentition: an epidemiologic study. *Am J Orthod*. 1968;54(5):352-366.
- Huang H, Williams R, Kyrkanides S. Accelerated orthodontic tooth movement: Molecular mechanisms. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2014; 146(5):620-632.
- Jang HJ, Roh WJ, Joo BH, et al. Locating the center of resistance of maxillary anterior teeth retracted by Double J Retractor with palatal miniscrews. *Angle Orthod*. 2010; 80: 1023-1028.
- Jarabak JR, Fizzell J.A. Class II malocclusions treatment. Class II malocclusions. In: *Technique and treatment with light-wire edgewise appliances*. Eds: Jarabak JR, Fizzell J.A. Mosby Company. 1972, 2nd Edition . St Louis, USA, p: 589.
- Jian F, Lai W, Furness S, McIntyre GT, Millett DT, Hickman J, Wang Y. Initial arch wires for tooth alignment during orthodontic treatment with fixed appliances. *The Cochrane Library*. 2013; (4): 1-52.
- Kale S, Kocadereli İ, Atilla P, Aşan E. Comparison of the Effects of 1,25 Dihydroxycholecalciferol and Prostaglandin E2 on Orthodontic Tooth Movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004; 125(5):607-614.
- Kale S. 1,25-Dihidroksikolekalsiferol ve PGE2 'nin Ortodontik Diş Hareketi Üzerindeki Etkilerinin Deneysel Olarak Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, 2002.
- Kalra V. Simultaneous Intrusion and Retraction of the Anterior Teeth. *J Clin Orthod*. 1998; 32: 535-540.
- Kamata M. Effect of parathyroid hormone on tooth movement in rats. *Bull Tokyo Med Dent Univ*. 1972; 19(4):411-425.
- Kanzaki H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local OPG gene transfer to the periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2004; 83(12):920-925.
- Kau CH, Kantarci A, Shaughnessy T, Vachiramou A, Santiwong P, de la Fuente A, Skrenes D, Ma D, Brawn P. Photobiomodulation accelerates orthodontic alignment in the early phase of treatment. *Prog Orthod*. 2013; 14: 30.
- Kau CH, Nguyen JT, English JD. The clinical evaluation of a novel cyclical force generating device in orthodontics. *Orthodontic Practice US*. 2010; 1(1): 10-15.
- Kayalıoğlu M., Uzdil F., Kendi E., Toroğlu S. M., Gürey E., Uzel I. Klinik ortodontide mini-implant uygulamaları. *ADO klinik bilimler dergisi*. 2007; 1(2): 18-24
- Keim RG, Gottlieb EL, Nelson AH, Vogels DS. Study of orthodontic diagnosis and treatment procedures. Part 1. Results and trends. *J Clin Orthod*. 2002;36(10):553-568.
- Kim S, Park Y, Kang S. Effects of Corticision on Parodontal Remodeling in Orthodontic Tooth Movement. *Angle Orthod*. 2009; 79(2):284-291.
- Kim SJ, Moon SU, Kang SG, Park YG. Effects of low-level laser therapy after Corticision on tooth movement and parodontal remodeling. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2009; 41(7): 524-533.
- Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*. 1986; (204): 322-330.
- Kocazeybek B, Arabaci U, Akdur H, Sezgiç M, Erentürk S. Prospective evaluation of platelets prepared by single and random methods during 5 days of storage: aspects related to quality and quantity. *Transfus Apher Sci*. 2002;26(1):29-34..

- 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.
- Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement: II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *Am J Orthod*. 1980; 77(1): 33-47.
- Kovacevic M, Riedel F, Wurm J, Bran GM. Cartilage Scales Embedded in Fibrin Gel. *Facial Plast Surg*. 2017;33(2):225-232.
- Köle H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1959; 12(5): 515-529.
- Kuroda S, Sugawara Y, Deguchi T. Clinical use of miniscrew implants as orthodontic anchorage: success rates and postoperative discomfort. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 131: 9-15, 2007.
- Kvam E. Scanning electron microscopy of tissue changes on the pressure surface of human premolars following tooth movement. *Scand J Dent Res*. 1972;80:357-368.
- Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet concentrates: effects of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. *J Periodontol*. 2003; 74: 1498-1507.
- Laine T, Hausen H. Occlusal anomalies in Finnish students related to age, sex, absent permanent teeth and orthodontic treatment. *Eur J Orthod*. 1983;5(2):125- 131.
- Larsson E. The effect of finger sucking on occlusion. A review. *Eur J Orthod*. 1987;9:279-282.
- Lee J, Chung K, Baek S. Treatment outcomes of orthodontic treatment, corticotomy-assisted orthodontic treatment, and anterior segmental osteotomy for bimaxillary dentoalveolar protrusion. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120(4):1027-36.
- Lee JW, Cha JY, Park KH, Kang YG, Kim SJ. Effect of flapless osteoperforation-assisted tooth movement on atrophic alveolar ridge: Histomorphometric and gene-enrichment analysis. *Angle Orthod*. 2018; 88:82-90.
- Lew KK. Attitudes and perceptions of adults towards orthodontic treatment in an Asian community. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1993; 21(1): 31-35.
- Liao HT, Marra KG, Rubin JP. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue engineering*. 2014;20(4):267-76
- Liem A, Hoogveen E, Jansma J, Ren Y. Surgically facilitated experimental movement of teeth: systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015; 53(6):491-506.
- Lim JW, Kim IK, Son CY, Byun HI. (2003). Three dimensional finite element method for stress distribution on the length and diameter of orthodontic miniscrew and cortical bone thickness, *Korea J. Orthod*, 33:11-20
- Limpanichkul W, Godfrey K, Srisuk N, Rattanyatikul C. Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2006; 9(1): 38-43.
- Linkhart TA, Mohan S, Baylink DJ. Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP. *Bone* 1996;19(1 Suppl):1S-12S.
- Liou E.J.W. The development of submucosal injection of platelet rich plasma for accelerating orthodontic tooth movement and preserving pressure side alveolar bone. *Trends in Orthodontics*. 2016; 6:5-11
- Liou EJW, Huang CS. Rapid canine retraction through distraction of the periodontal ligament. 1998; 20-25.
- Liou EJW. Distraction of the periodontal ligament: rapid canine retraction. *Craniofacial distraction osteogenesis*. 2001, St Louis, USA.
- Long H, Pyakurel U, Wang Y, Liao L, Zhou Y, Lai W. Interventions for accelerating orthodontic tooth movement: a systematic review. *The Angle Orthodontist* 2012; 83(1): 164-171.
- Lundström A. Toothsize and occlusion in twins. *Am J Orthod*. 1949;35:875-879.

- Lv T, Kang N, Wang C, Han X, Chen Y, Bai D. Biologic response of rapid tooth movement with periodontal ligament distraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;136(3):401– 11.
- Maltha JC. Tooth movement with light continuous and discontinuous forces in beagle dogs. *Eur J Oral Sci.* 1999; 107: 468-474.
- Marx RE, Arun K. *Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma.* Quintessence Publishing CO, Inc. 2005, 1th Edition, Miami, USA.
- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85:638-64.
- Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod and Dentofacial Orthopedics.* 2006; 129(4): 458-468.
- McLaughlin RP, Bennett JC, Trevisi HJ. *Systemized orthodontic treatment mechanics.* London: Elsevier Health Sciences. 2001; 215-221.
- McLaughlin RP, Bennett JC. The transition from standard edgewise to preadjusted appliance systems. *J Clin Orthod.* 1989;23: 142-53.
- McNamara JA Jr. Components of Class II malocclusion in children 8-10 years of age. *Angle Orthod.* 1981;51(3):177-202.
- Mehta S, and Watson T. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma.* 2008;22(6): 432-438.
- Miao D, Scutt A. Histochemical Localization of Alkaline Phosphatase Activity in Decalcified Bone and Cartilage. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2002; 50(3): 333-340.
- Michell B, Griffiths J, Mitchelhill K. The Akt Kinase Signals Directly to Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Curr Biol.* 1999; 9:845-48.
- Miron RJ, Choukroun J. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications,* Wiley Blackwell, 2017.
- Miura F, Kamata M. Proceedings: Effect of parathyroid hormone on tooth movement in rats. *Calcified tissue research.* 1974; 15(2):168.
- Miyawaki S, Koyama I, Inoue M. Factors associated with the stability of titanium screw placed in the posterior region for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 124: 373–378, 2003.
- Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N, Usui N, Akashi S, Sato T, Tanaka K, Kumegawa M. Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology.* 1992;131(3):1075–80.
- Moon C, Wee J, Lee H. Intrusion of overerupted molars by corticotomy and orthodontic skeletal anchorage. *Angle Orthod.* 2007; 77(6):1119-1125.
- Moon CY, Lee DG, Lee HS, Im JS, Baek SH. Factors associated with the success rate of orthodontic miniscrews placed in the upper and lower posterior buccal region. *Angle Orthod.* 2008; 78: 100-106
- Mostafa YA, Mohammed Salah Fayed M, Mehanni S, Elbokle NN, heider AM. Comparison of corticotomy-facilitated vs standard tooth-movement techniques in dogs with miniscrews as anchor units. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;136(4):570-7.
- Murphy K, Wilcko M, Wilcko W, Ferguson D. Periodontal Accelerated Osteogenic Orthodontics: A Description of the Surgical Technique. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:2160-2166.
- Mücke T, Krestan C, Mitchell D, Kirschke J, Wutzl A. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Semin. Musculoskelet Radiol.* 2016; 20: 305–314.
- Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshai VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *Journal of Conservative Dentistry.* 2013;16(4);284-93.

- Nakamura K, Sahara N, Deguchi T. Temporal changes in the distribution and number of macrophage-lineage cells in the periodontal membrane of the rat molar in response to experimental tooth movement. *Archives of Oral Biology*. 2001; 46(7): 593-607.
- Nakasima A, Ichinose M, Nakata S, Takahama Y. Hereditary factors in the craniofacial morphology of Angle's Class II and Class III malocclusions. *Am J Orthod*. 1982;82(2):150-156.
- Nanda R, Tosun Y. *Biomechanics in Orthodontics-Principle and Practise*. Quintessence books, 2010, China.
- Nociti Junior FH, Stefani CM, Machado MA, Sallum EA, Toledo S. & Sallum, AW. Histometric evaluation of bone regeneration around immediate implants 114 partially in contact with bone: a pilot study in dogs. *Implant Dentistry*. 2000; 9: 321-328.
- Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *ThrombHaemost*. 2011;105,13-33.
- O'Brien KD, Robbins R, Vig KWL, Vig PS, Shnorhokian H, Weyant R. The effectiveness of Class II, Division 1 treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;107:329-34.
- Oliveira D, Oliveira B, Soares R. Alveolar corticotomies in orthodontics: Indications and effects on tooth movement. *Dental Press J Orthod*. 2010;15(4):144-57.
- Owman-Moll P, Kuroi J, Lundgren D. Effects of a doubled orthodontic force magnitude on tooth movement and root resorptions. An inter-individual study in adolescents. *The European Journal of Orthodontics*. 1996; 18(1): 141-150.
- Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*. 1998;22(4):347-54.
- Pancherz H, Ruf S. The Herbst appliance: research-based updated clinical possibilities. *World J Orthod*. 2000; 1:17-31.
- Pandis N, Nasika M, Polychronopoulou A, Eliades T. External apical root resorption in patients treated with conventional and self-ligating brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2008; 134(5): 646-651.
- Papageorgiou SN, Konstantinidis I, Papadopoulou K, Jäger A, Bourauel C. Clinical effects of pre-adjusted edgewise orthodontic brackets: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Orthodontics*. 2014; 36(3): 350-363.
- Papageorgiou SN, Konstantinidis I, Papadopoulou K, Jäger A, Bourauel C. A systematic review and meta analysis of experimental clinical evidence on initial aligning archwires and archwire sequences. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2014; 17(4): 197-215.
- Park HS, Jeong SH, Kwon OW: Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 130: 18-25, 2006.
- Park HS, Kwon TG. Sliding mechanics with microscrew implant anchorage. *Angle Orthod*. 74: 703-710, 2004.
- Peck MT, Marnewick J, Stephen L. Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: a report of a case. *Case Rep Dent*. 2011; 3: 45-48.
- Peron A, Johann A, Papalexioou V, Tanaka O, Guariza-Filho O, Igná'cio S, et al. Tissue responses resulting from tooth movement surgically assisted by. *Angle Orthod*. 2017; 87(1):118-124.
- Persson M. A 100th anniversary: Sandstedt's experiments on tissue changes during tooth movement. *J Orthod*. 2005; 32(1): 27-28.
- Pollack SR, Salzstein R, Pienkowski D. The electric double layer in bone and its influence on stress-generated potentials. *Calcified Tissue International*. 1984; 36(1): 77-81.
- Proffit WR, Felds HW Jr. The biological basis of orthodontic therapy. In: Proffit WR, Fields HW Jr. *Contemporary orthodontics*. 2000, 3rd Edition. St Louis, USA, p: 296-325.
- Proffit WR, Fields HW. The second stage of comprehensive treatment: correction of molar relationship and space closure. In: Proffit WR, Fields HW Jr. *Contemporary orthodontics*. 2000, 3rd Edition. St Louis, USA, p: 552-75.

- Proffit WR. Malocclusion and Dentofacial Deformity in Contemporary Society. Contemporary Orthodontics. Mosby Inc.; 1993.
- Proffit WR., Fields HW. Contemporary Orthodontics. 2007, 4th Edition. Mosby Inc. St.Louis, USA, p: 44,113,306, 352-367.
- Quinn RS, Yoshikawa DK. A reassessment of force magnitude in orthodontics. Am J Orthod. 1985;88: 252-260.
- Raghoebar GM, Schortinghuis J, Liem RSB, Ruben JL, Van der Wal JE, Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor?. Clinical oral implants research. 2005;16(3)349-56.
- Raja VS, Naidu EM.. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. Indian Journal of Dental Research. 2008; 19(1);42-6.
- Rashid A, ElSharaby FA, Nassef EM,, Mehanni S, Mostafa YA. Effect of platelet-rich plasma on orthodontic tooth movement in dogs. Orthod Craniofac Res. 2017;20(2):102-110.
- Reitan K. Effects of force magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types. Angle Orthod. 1964; 34(4): 244-255.
- Reitan K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. American Journal of Orthodontics. 1960; 46(12): 881-900.
- Ren A, Lv T, Kang N, Zhao B, Chen Y, Bai D. Rapid orthodontic tooth movement aided by alveolar surgery in beagles. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007;131(2):160.e1-10.
- Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a systematic literature review. Angle Orthod. 2003; 73(1): 86-92.
- Robb SI, Sadowsky C, Schneider BJ, BeGole EA. Effectiveness and duration of orthodontic treatment in adults and adolescents. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1998;114:383-6
- Rosenblum, R.E. Class II malocclusion: mandibular retrusion or maxillary protrusion? Angle Orthod. 1995;65(1): 49-62.
- Roth RH. Treatment mechanics for the straight wire appliance. In: Graber TM, Vanarsdall RL, editors. Orthodontics, current principles and techniques. 1994, 2nd Edition. St Louis, USA, p: 685-711.
- Rothstein TL. Facial morphology and growth from 10 to 14 years of age in children presenting Class II division 1 malocclusion: A comparative roentgenographic cephalometric study. Am J Orthod. 1971;60:619-620.
- Rübendüz M. Overbite, Overjet ve Angle Sınıflaması Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi. Türk Ortodonti Dergisi. 2002;15:28-35.
- Rygh P. Ultrastructural changes in pressure zones of human periodontium incident to orthodontic tooth movement. Acta Odontologica Scandinavica 1973; 31(2): 109-122
- Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. 2003 Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. Int J Oral Maxillofac Implants. 18:93-103.
- Saunders SR, Popovich F, Thompson GW. A family study of craniofacial dimensions in the Burlington Growth Centre sample. Am J Orthod. 1980;78(4):394-403.
- Schwarz AM. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography. 1932; 18(4): 331-352.
- Selafani P. Safety, Efficacy, and Utility of Platelet-Rich Fibrin Matrix in Facial Plastic Surgery. Arch Facial Plast Surg. 2011; 13(4):247-51.
- Sebaoun J-DM, Ferguson DJ, Wilcko MT, Wilcko WM. Corticotomie alvéolaire et traitements orthodontiques rapides. L'Orthodontie Française. 2007; 78(3): 217-225.
- Sekhavat AR, Mousavizadeh K, Pakshir HR, Aslani FS. Effect of misoprostol, prostaglandin E 1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. American Journal Of Orthodontics And Dentofacial Orthopedics. 2002; 122(5): 542-547.

- Sharma A, Pradeep aR. Treatment of 3-Wall Intra-bony Defects in Patients With Chronic Periodontitis With Autologous Platelet-Rich Fibrin: A Randomized Controlled Clinical Trial, *J. Periodontol.* 2011; 82: 1705–1712. 115
- Shenava S, Nayak USK, Bhaskar V, Nayak A. Accelerated Orthodontics A Review. *International Journal of Scientific Study.* 2014; 1(5): 35-39.
- Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour A. The role of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 2002;72(3):211-5.
- Shybut T, Strauss EJ. Surgical management of meniscal tears *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(1):56-62.
- Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kelley M, Chang M, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89(2): 309-319.
- Skidmore KJ, Brook KJ, Thomson WM, Harding WJ. Factors influencing treatment time in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129(2):230–8.
- Smith RA. The etiology of Angle Class II division I malocclusion. *Angle Orthod.* 1939;9(1):15-9.
- Smith SE, Rouikis TS. Bone and Wound Healing Augmentations with Platelet-Rich Plasma. *Clin Podiatr Med Surg.* 2009; (26): 559-588.
- Soydan SS, Uckan U. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: Technical report, *J. Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72: 322–326.
- Staggers JA, Germane N. Clinical Considerations in the Use of Retraction Mechanics. *J Clin Orthod.* 1991; 364-369.
- Stark TM, Sinclair PM. Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1987;91(2):91-104.
- Storey E, Smith R. Force in orthodontics and its relation to tooth movement. *Aust J Dent.* 1952; 56(1): 11-18.
- Straub WJ. Malfunction of the tongue, part I. *Am J Orthod.* 1960;46:404-424.
- Suya H. Corticotomy in orthodontics. In: Hosl E, Bauldhauf A. *Mechanical and Biological Basis In Orthodontic Therapy.* 1991, Heidelberg, Germany, p: 207-226.
- Tahtalı N. Mini vida destekli molar distalizasyonunda vidanın stabilitesinin incelenmesi, Doktora tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti Anabilim Dalı, İzmir, 2010 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdal Işıksal).
- Tan SD, Xie R, Klein-Nulend J, van Rheden RE, Bronckers AL, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW, Maltha JC. Orthodontic force stimulates eNOS and iNOS in rat osteocytes. *J Dent Res.* 2009; 88(3): 255-260.
- Tosun Y. Sabit ortodontik apaneylerin biyomekanik prensipleri. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi. 1999; 1-82.
- Trenter SC, Walmsley AD. Ultrasonic dental scaler: associated hazards. *Journal of Clinical Periodontology.* 2003; 30(2): 95-101.
- Tsai C, Yang T, Hsieh H, Yang L. Comparison of the effects of microosteoperforation and corticision on the rate of orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 2015; 86(4):558-564.
- Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential Growth Factor Retention by Platelet-Rich Plasma Composites. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 521-528.
- Tseng YC, Hsieh CH, Chen CH, Shen YS, Huang IY, Chen CM. The application of mini-implants for orthodontic anchorage, *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;35: 704-707
- Tsirogianni AK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Wound healing: immunological aspects. *Injury* 2006; 37 Suppl 1: 5–12.
- Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, Fıratlı E. A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Biomed Res Int.* 2014;209548

- Turbill EA, Richmond S, Wright JL. The time-factor in orthodontics: what influences the duration of treatments in National Health Service practices? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001;29:62-72.
- Uematsu M, Ohara Y, Navas J. Regulation of Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase mRNA Expression by Shear Stress. *Am J Physiol.* 1995; 269:1371-1378.
- Upadhyay M, Yadav S, Nagaraj K. Treatment effects of mini-implants for en-masse retraction of anterior teeth in bialveolar dental protrusion patients: a randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134: 18-29.
- Upadhyay M, Yadav S, Patil S. Mini-implant anchorage for en-masse retraction of maxillary anterior teeth: a clinical cephalometric study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134: 803-810.
- Ülgen M. *Ortodonti: Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı, İstanbul, Yeditepe Üniversitesi Yayınları.* 2000;133-308.
- Ülgen M. *Ortodontik Tedavi Prensipleri.* Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi. 2003; 161-196.
- Vig KW, Weyant R, Vayda D, O'Brien K, Bennett E. Orthodontic process and outcome: efficacy studies strategies for developing process and outcome measures: a new era in orthodontics. *Clin Orthod Res.* 1998;1:147-55.
- Vikjasr D, Blom S, Hjorting-Hansen E, Pinholt EM. Effect of platelet-derived growth factorBB on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *Eur J Oral Sci* 1997;105(1):59-66.
- Von Böhl M, Maltha J, Von den Hoff H, Kuijpers-Jagtman AM. Changes in the periodontal ligament after experimental tooth movement using high and low continuous forces in beagle dogs. *Angle Orthod.* 2004; 74(1): 16-25.
- Von Böhl M, Maltha JC, Von Den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM. Focal hyalinization during experimental tooth movement in beagle dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004; 125(5): 615-623.
- Von Fraunhofer JA, Bonds PW, Johnson BE. Force generation by orthodontic coil springs. *Angle Orthod.* 1993; 63(2): 145-148.
- Wang ZS, Feng ZH, Wu GF, Bai SZ, Dong Y, Chen FM, Zhao YM. The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering. *Sci Rep.* 2016; 21;6:28126.
- Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;(55): 1294-1299.
- Wilcko WM, Wilcko MT, Bouquot JE, Ferguson DJ. Accelerated orthodontics with alveolar reshaping. *Journal of Orthodontic Practice.* 2000; 11: 63-70.
- Wilcko WM, Wilcko T, Bouquot JE, Ferguson DJ. Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. *The International Journal Of Periodontics & Restorative Dentistry.* 2001; 21: 9-19.
- Williams GI, De Brunye A, Verdonck S, Frienws CC. Prevalence of dentofacial characteristics in a Belgian orthodontic population. *Clinical Oral Invest.* 2001;5:220- 226.
- Wilmes B, Rademacher C, Olthoff G. Parameters affecting primary stability of orthodontic mini-implants. *J Orofac Orthop.* 2006; 67(3): 162-174.
- Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2008; 87(5): 414-434.
- Xu TM, Zhang X, Oh HS, Boyd RL, Korn EL, Baumrind S. Randomized clinical trial comparing control of maxillary anchorage with 2 retraction techniques. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010 ;138:54.
- Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J Dent Res.* 1980; 59(10):1635-42.
- Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1984; 85(6):508-518.

- Yelamali T, Saikrishna D. Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015; 14: 410–416.
- Youssef M, Ashkar S, Hamade E, Gutknecht N, Lampert F, Mir M. The effect of low-level laser therapy during orthodontic movement: a preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2008; 23(1): 27-33.
- Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin IZ, Megat Abdul Wahab R, Zainal Ariffin Z. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement. *Scientific World Journal.* 2011; 11: 1788-1803.
- Zengo AN, Bassett CAL, Pawluk RJ, Proutzos G. In vivo bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. *Am J Orthod.* 1974; 66(2): 130-139.
- Zengo AN, Pawluk RJ, Bassett CAL. Stress-induced bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. *Am J Orthod.* 1973; 64(1): 17-27
- Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study. *J Cranio Maxillofacial Surg.* 2012; 40: 321–328.
- Zumstein MA, Lädermann A, Raniga S, Schär MO. The biology of rotator cuff healing. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(1S):S1-S10.

7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad : Kuter Karakaşlı

Doğum Tarihi: 14 Şubat 1991

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu fakülte: Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2009-2014)

Lise: Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2004-2009)

Ortaokul: Çorum Albayrak Ortaokulu (2002-2004)

İlkokul: Çorum Albayrak Ortaokulu (1998-2002)

İletişim Bilgileri

Adres: Alavardı mah. Değirmendere sok. No:7/7 Meram/KONYA

E-mail: kuterkrksl@gmail.com

8. EKLER

EK-A



SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ - KAN,
ORGAN, DOKU NAKLİ HİZMETLERİ DAİRESİ
BAŞKANLIĞI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Sayı: 56733164/203
Konu: Klinik Araştırma Başvurusu

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

İlgi: 11.02.2019 tarihli başvuru.

Dr. Öğretim Üyesi Emire Aybuke ERDUR'un "Üst Birinci Premolar Çekimli Hastalarda Trombositten Zengin Fibrin (TZF)'in Keser Retraksiyon Hızına Etkisi" başlıklı klinik araştırma başvurusu, Kök Hücre Nakilleri Bilimsel Danışma Komisyonu tarafından 21.02.2019 tarihli toplantıda değerlendirilmiş olup; 6 aylık periyodlarla geribildirim yapılması koşuluyla uygun bulunduğu hususunda,

Gereğini bilgilerinize rica ederim

Dr. Murat ÖZTÜRK
Bakan a.
Daire Başkanı

T.C.SB. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü-Kan, Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Daire Başkanlığı

Bilgi için: Dr. Özlem YAKUT YEGİN

Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bulvarı 6001.Cad.No:9 P.K06800

Çankaya/ANKARA

Tel: (0312) 471 77 52

Elektronik Posta Adresi: shgm.dokunakli@saglik.gov.tr

Evrakın elektronik imzalı suretine http://e-belge.saglik.gov.tr adresinden 4fbcca04-4705-4ff6-9f13-0d07755d5c58 kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-B

NECETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Hekimin Açıklaması

Ortodontik diş hareketini hızlandırılması ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Sınıf II, bölüm 1 malokluzyon nedeni ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na başvuran kişiler ile yapılacak bu araştırmanın ismi “Üst Birinci Premolar Çekimli Hastalarda Trombositten Zengin Fibrin (TZF)’in Keser Retraksiyon Hızına Etkisi ”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, TZF uygulamasının diş hareketi üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir. Bu değerlendirme için gönüllü olan bireylerden 2 (iki) defa kan alınacak ve bireyin kendi kanından elde edilen materyal kendisine uygulanacaktır. TZF materyalinin etkinliğini ölçmek adına 4 (dört) defa diş hareket mesafesi ölçümü yapılacaktır. Bu araştırma kapsamında tedaviniz ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecek olan bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde, araştırmadan beklenen yarar klinik anlamda makul ölçüde olmadığında en kısa sürede bilgilendirileceksiniz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dt. Kuter Karakaşlı, Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybüke Erdur veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Gerekli değerlendirme için öngörülen süre

yaklaşık 12 (oniki) haftadır. Sizden bu süre boyunca araştırmaya katılmanız beklenecektir. Araştırmaya en az 30 (otuz) gönüllünün katılmasını beklemekteyiz.

Bu çalışmaya katılmanız halinde sizin için hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında bu durum hakkında Dt. Kuter Karakaşlı, Dr. Öğr. Üyesi Emire Aybükce Erdur veya onun görevlendireceği kişi tarafından bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizlenecektir.

Çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerince gereği halinde incelenebilecek ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladığımızda siz veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir. Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Hastanın Beyanı

Sayın Dt. Kuter Karakaşlı tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam gerekli hallerde tıbbi kayıtlarımın inceleneceğini biliyorum ve hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına ve inaniyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Kuter Karakaşlı'ya 0 (332) 220 00 25 (iç) veya 0 (554) 678 08 19 (cep) no'lu telefonlardan ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm ağıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü ağıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm ağıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Görüşme tanığı	Katılımcı ile görüşen hekim
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı soyadı, unvanı:
Adres:	Adres:	Adres
Tel:	Tel:	Tel:
İmza:	İmza:	İmza: