



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA ER:YAG LAZER KULLANILARAK
YAPILAN DEKORTİKASYON İŞLEMİNİN DİŞ
HAREKETİNE OLAN ETKİLERİNİN
HİSTOMORFOMETRİK VE KLİNİK
OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

DİŞ HEKİMİ

AYŞE SİNEM ERDEM

DANIŞMAN

DOÇ. DR. FULYA IŞIK ÖZDEMİR

İSTANBUL - 2012

TEŞEKKÜR

Diş hekimliği ve ortodonti doktora eğitimim süresince bana olan desteği, güveni ve sunduğu imkanlar için Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı ve Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Türker Sandallı**'ya,

Ortodonti eğitimim süresince her zaman desteğini ve ilgisini hissettiğim Sayın **Prof. Dr. Tülin Arun**'a,

Tezimin hazırlanması ve ortodonti eğitimim sırasındaki sonsuz desteği ve emekleri için, ortodonti ve bilime olan heyecanını hayranlıkla örnek aldığım tez danışmanım Sayın **Doç. Dr. Fulya Işık Özdemir**'e,

Doktora eğitimim süresince bana olan katkıları için, destek ve yardımlarını her zaman hissettiğim **Doç. Dr. Didem Nalbantgil**, **Doç. Dr. Derya Germeç Çakan** ve **Yard. Doç. Dr. Oğuz Öztoprak**'a,

Ortodonti eğitimim süresince yardımları olan **Yard. Doç. Dr. Murat Tozlu** ve öğretim görevlileri **Dr. Feyza Ülkür** ve **Dr. Burcu Nur**'a,

Tezimin hazırlanması konusundaki sonsuz desteği için Sayın **Yrd. Doç. Dr. Ünal Uslu**'ya, her zamanki içtenliği ve eksik etmediği yardımları için Sayın **Yard. Doç. Dr. Alev Cumbul**'a,

Dört yıllık ortodonti eğitimim süresince ve tezimin hazırlanma aşamasında yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm ortodonti bölümü çalışanlarına,

Doktora eğitimim süresince sağladığı maddi katkılar için **TÜBİTAK**'a,

Örnek aldığım ilk ve yegane doktor olan, en büyük güç kaynağım değerli babam Sayın **Dr. Cihat Erdem**'e, sağ omzumdaki desteğini tüm eğitim sürecimde hissettiğim ilk öğretmenim değerli annem Sayın **Sema**

Erdem'e, hayatı ve mesleğimi öğrenirken her anımda yanımda olan, en vazgeçmez koruyucum, meslektaşım Sayın **Dr. Sine Erdem**'e, koşulsuz desteğini her zaman hissettiğim ayrılmaz bütünün en renkli parçası, neşe kaynağım Sayın **Aytek Erdem**'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

SIÇANLARDA ER:YAG LAZER KULLANILARAK YAPILAN DEKORTİKASYON İŞLEMİNİN DİŞ HAREKETİNE OLAN ETKİLERİNİN HİSTOMORFOMETRİK VE KLİNİK OLARAK İNCELENMESİ

Bu çalışmanın amacı; Erbiyum:Yitrium-Alüminyum-Garnet (Er:YAG) lazer kullanılarak transmukozal bir yaklaşımla gerçekleştirilen dekortikasyon işleminin diş hareketine olan etkilerinin histomorfometrik ve klinik olarak incelenmesidir.

Bu amaçla 28 adet Sprague-Dawley sıçanı kullanılmıştır. Üst sol birinci molar ve üst keser dişleri arasına yerleştirilen Sentalloy kapalı sarmal yay yardımıyla üst sol birinci molar dişin mezializasyonu sağlanmıştır. Sıçanlar deney ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Her bir grup kendi içerisinde bir haftalık ve iki haftalık takip gruplarından oluşmaktadır. Toplam deney süresi 2 haftadır. Deney gruplarında apareyin uygulandığı seansta üst sol birinci molar dişin mezial, palatinal ve bukkal yüzeylerine 8 saniye süreyle 1 watt gücünde Er:YAG lazer uygulanarak 3 noktasal dekortikasyon alanı oluşturulmuştur. Aparey uygulanmasından önce, 7. gün ve 14. gün sonunda alınan ölçülerden hazırlanan alçı modeller üzerinde çalışılarak dişler arasındaki mesafe ölçülmüştür. Deney sonunda sakrifiye edilen hayvanların üst çeneleri diseke edilerek, histomorfometrik inceleme için gerekli kesitler hazırlanmıştır.

Çalışmamızın histolojik değerlendirmesinde, ortodontik kuvvetin uygulandığı birinci ve ikinci azı dişlerinin kökleri arasında hem alveolar

kemik hacmi hem de toplam doku hacminin 7. ($p<0,001$, $p<0,001$) ve 14. ($p<0,001$, $p<0,05$) günlerde deney grubunda kontrol grubuna göre arttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Yapılan klinik ölçümler sonucunda, kontrol grubunun 1. hafta diş hareketi ile deney grubunun 1.hafta diş hareketi arasında ($p<0,05$) ve benzer şekilde kontrol grubunun 2. hafta diş hareketi ile deney grubunun 2. hafta diş hareketi arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Deney gruplarının diş hareketlerinde kontrol gruplarına göre belirgin artış gözlenmiştir.

Çalışmamızda, ortodontik diş hareketini hızlandırdığı bilinen dekortikasyon prosedürü farklı ve yeni bir yöntemle uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlarda Er:YAG lazer kullanılarak transmukozal yaklaşımla uygulanan dekortikasyon işleminin kemik *remodeling*'i sırasında olumlu bir katkı sağlayacağı ve buna bağlı olarak da diş hareketini hızlandırabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ortodontik diş hareketi, dekortikasyon, hızlandırılmış diş hareketi, Er:YAG lazer

SUMMARY

HISTOMORPHOMETRICAL AND CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTS OF DECORTICATION PROCEDURE USING ER:YAG LASER ON TOOTH MOVEMENT IN RATS

The aim of this study was to histomorphometrically and clinically evaluate the effect of decortication procedure, which has been prepared transmucosally with the use of Er:YAG laser, on tooth movement.

28 Sprague-Dawley rats were used for this purpose. The upper first molar teeth were mesialized with the use of a Sentalloy closed coil spring that was placed between the upper first molars and the incisor teeth. Rats were separated into experimental and control groups. Each group consisted of one week and two weeks follow-ups. Total experimental time was 2 weeks. Experimental groups were treated with an Er:YAG laser right after the appliance insertion. Three decortication points were prepared on the mesial, palatal and buccal sides of the first upper molar teeth. The power of the laser applied was 1 watt and the duration was 8 seconds. Tooth displacements were measured on model casts which were prepared from impressions of the upper jaw taken before placement of the appliance, on day 7 and day 14. At the end of the experiment, upper jaws of the sacrificed rats were dissected and prepared for histological examination.

The histological evaluation revealed that alveolar bone volume and total volume between the roots of upper first and second molar teeth of the experimental groups were statistically higher than the control groups on day 7 ($p < 0,001$, $p < 0,001$) and day 14 ($p < 0,001$, $p < 0,05$).

The clinical evaluation revealed statistical difference between the tooth movement measurements of the experimental groups and the control groups on day 7 ($p < 0,05$) and day 14 ($p < 0,05$). There was a significant increase in the tooth movement measurements of the experimental groups compared with the control groups.

In our study decortication procedure, which is known to accelerate orthodontic tooth movement, was applied with a different and novel method. The results suggested that decortication procedure which is applied transmucosally with the use of an Er:YAG laser, contributed favorably during bone remodeling and accelerated tooth movement consequently.

Keywords: Orthodontic tooth movement, decortication, accelerated tooth movement, Er:YAG lasers

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	III
SUMMARY	V
İÇİNDEKİLER	VII
ETİK KURUL ONAYI	X
KISALTMALAR VE SİMGELER	XI
RESİM LİSTESİ	XIII
TABLO LİSTESİ	XIV
ŞEKİL LİSTESİ	XV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ortodontik Diş Hareketi Kavramı ve Biyolojisi	4
2.1.1. Kemik Dokunun Yapısı, Özellikleri ve Çeşitleri	4
2.1.2. Ortodontik Diş Hareketinde Rol Alan Hücreler ve Aktiviteleri	7
2.1.3. Ortodontik Diş Hareketi	11
2.1.4. Ortodontik Diş Hareketi Sırasında Periodontal Dokularda Görülen Değişiklikler	13
2.1.5. Direk ve İndirekt Kemik Rezorpsiyonu	15
2.1.6. Optimal Ortodontik Kuvvet	16
2.2. Ortodontik Diş Hareketinin Hızlandırılması	16
2.2.1. Ortodontik Hareketin Hızlandırılmasında Kullanılan Farklı Yöntemler	17

2.2.1.1. Mediatörlerin Enjeksiyonu	17
2.2.1.2. Mekanik Stimülasyon	24
2.2.1.3. Elektromanyetik Stimülasyon	25
2.2.1.4. Gen Stimülasyonu	26
2.2.1.5. Lazer ile Biyostimülasyon	29
2.2.1.6. Kortikal Aktivasyon	34
2.3. Lazer	43
2.3.1. Tarihçesi ve Fiziği	43
2.3.2. Lazer Işınının Fiziksel Özellikleri	44
2.3.3. Terminoloji	45
2.3.4. Lazer ve Doku Etkileşimleri	46
2.3.5. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler	48
2.3.6. Ortodontide Lazer Kullanımı	53
2.3.7. Cerrahi Prosedürlerde Lazer Kullanımı	53
2.3.8. Lazer Dozunun Hesaplanması	54
2.4. Deney Hayvanı Olarak Sıçanların Kullanılması	54
2.5. Stereolojik İnceleme Yöntemi	59
2.5.1. Cavalieri İlkesi İle Hacim Hesaplanması	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1. Gereç	61
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Materyeller	62
3.2. Yöntem	64
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	73
4. BULGULAR	75
4.1. Gözlemsel Bulgular	75

4.2. Klinik Bulgular	75
4.3. Histomorfometrik Bulgular	77
4.4. Histopatolojik Bulgular	82
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇ	109
7. KAYNAKÇA	110
ÖZGEÇMİŞ	135



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU (YÜDHEK)

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
13.01.2012	234	12.11.2011 tarihli yazı	Doç.Dr.Fulya ÖZDEMİR

'Sıçanlarda Er: YAG lazer kullanılarak yapılan dekortikasyon işleminin dış hareketine olan etkilerinin histomorfometrik ve klinik olarak incelenmesi' başlıklı bilimsel araştırma Etik Kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1Yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Prof. Dr. Işıl Aksan KURNAZ	
Üye	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	
Üye	Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ	
Üye	Doç. Dr. C. Narter YEŞİLDAĞLAR	KATILMADI
Üye	Yrd. Doç. Dr. Ediz DENİZ	
Üye	Hatice ÖZTÜRK	
Üye	Semra TECÜMEN	KATILMADI

KISALTMALAR ve SİMGELER

AOO: Accelerated osteogenic orthodontics

ATP: Adenozin trifosfat

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CE: Coefficient of error

cGMP: Siklik guanazin monofosfat

CO₂: Karbondioksit

COX-2: Siklooksijenaz-2

DDLt: Düşük doz lazer tedavisi

Er,Cr:YSCC: Erbiyum,Kromiyum: Yitriyum-Skandiyum-Galyum-Garnet

Er:YAG: Erbiyum:Yitriyum-Alüminyum-Garnet

FDA: Food and Drug Administration

Ga-Al-As: Galyum-alüminyum-arsenit

He-Ne: Helyum neon

M-CSF: Makrofaj koloni stimülasyon faktör

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

NA: Numerical aperture

Nd:YAG: Neodymium:Yitriyum-Alüminyum-Garnet

NO: Nitrik oksit

OH: Hidroksil

OPG: Osteoprotegerin

Ort: Ortalama

PDL: Periodontal ligament

PGE₂: Prostaglandin E₂

PTH: Paratiroid hormon

RANK: Nükleer Faktör Kappa β Reseptör Aktivatörü

RANKL: Nükleer Faktör Kappa β Reseptör Aktivatörü Ligandı

RAP: Regional acceleratory phenomenon

RNA: Ribonükleik asit

SEM: Standart error of mean

ss: Standart sapma

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Sıçanların yerleştirildiği kafesler	63
Resim 2: Sıçanların numaralandırılması	63
Resim 3: Sıçanların üst çene ölçüleri	64
Resim 4: Ortodontik apareyin ağız içi görüntüsü	65
Resim 5: Operasyon sırasında Er:YAG lazer uygulaması	65
Resim 6: Uygulanan Er:YAG lazer dozları	67
Resim 7: Dekortikasyon noktalarının kontrolü	67
Resim 8: Lazer uygulaması sonrası ağız içi görüntü	68
Resim 9: Stereoloji çalışma istasyonu	70
Resim 10: Alçı modeller	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Deney ve kontrol grupları kilo kaybı değerleri	75
Tablo 2 : Deney ve kontrol grupları diş hareket miktarları	76
Tablo 3: Deney ve kontrol grupları ortalama alveolar kemik hacimleri	78
Tablo 4: Deney ve kontrol grupları ortalama total hacimleri	79
Tablo 5: Deney ve kontrol grupları alveolar kemik oranları	81

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Dekortikasyon noktaları şematik görüntüsü	66
Şekil 2: Alınan histolojik kesitlerin şematik görüntüsü	69
Şekil 3: Diş hareket miktarı ölçümleri şematik görüntüsü	73
Şekil 4: Deney ve kontrol grupları diş hareket miktarları	77
Şekil 5: Deney ve kontrol grupları ortalama alveolar kemik hacimleri	78
Şekil 6: Deney ve kontrol grupları ortalama total hacimleri	80
Şekil 7: Deney ve kontrol grupları alveolar kemik oranları	81
Şekil 8: Bir haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü.	82
Şekil 9: Bir haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü.	83
Şekil 10: İki haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü.	83
Şekil 11: İki haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü.	84
Şekil 12: Bir haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü.	84
Şekil 13: Bir haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü.	85
Şekil 14: İki haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü.	85

- Şekil 15:** İki haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 86
- Şekil 16:** Bir haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 86
- Şekil 17:** Bir haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 87
- Şekil 18:** İki haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 87
- Şekil 19:** İki haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 88
- Şekil 20:** Bir haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 88
- Şekil 21:** Bir haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 89
- Şekil 22:** İki haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 89
- Şekil 23:** İki haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. 90

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodontik tedavi fonksiyonel oklüzyonun sağlanması ve optimum dental ark formlarının oluşturulması için gereklidir. Bununla birlikte tedavi süresinin uzun olması hastalar için zorlayıcı bir etkidir (1).

Ortodontik tedavi süresinin uzunluğu, hasta memnuniyet ve kooperasyonunun azalması ve olası komplikasyonlar (periodontal hastalıklar, çürük oluşum riski gibi) açısından da önemlidir (2).

Dokular tarafından uygulanan kuvvete karşı oluşturulan direnci azaltıp çevresel faktörleri değiştirerek ortodontik diş hareketini hızlandırmaya yönelik birçok farklı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda mekanik kuvvetleri hücresel cevaba dönüştüren fizyolojik araçlar olarak düşünülen mediatörlerin enjeksiyonu (3-6), mekanik kuvvetlere ek olarak uygulanan elektriksel ve elektromanyetik uygulamalar (7), gen stimülasyonu (8), lazer biyostimülasyonu (9,10) ve cerrahi destekli uygulamalar (11,12) denenmiş ve diş hareketini hızlandırdıkları bildirilmiştir.

Literatürde cerrahi destekli olarak diş hareketini hızlandırmayı amaçlamış çalışmalar mevcuttur (2,13-15). Diş hareketinde görülen hızlanmanın sebebi, kortikotomi işleminin alveolar kemikte oluşturduğu cevabın diş köklerini çevreleyen kemikte demineralizasyona sebep olmasıdır. Diş hareketi kemikte görülen demineralizasyon-remineralizasyon döngüsüne (yıkım ve yapım olayları) bağlı olduğu için, kemikteki bu döngünün hızlanması diş hareketini etkilemektedir. Hızlı kemik döngüsü diş hareketini belirgin şekilde arttırmaktadır (16).

Çeşitli araştırmacılar tarafından sürekli modifiye edilmekte olan cerrahi destekli prosedürler halen hastalar tarafından güçlükle kabul edilmektedir. Bu prosedürlerin agresif cerrahi işlemler içermesi postoperatif rahatsızlıklar ve komplikasyon riskleri doğurabilmektedir (14).

Son yıllarda araştırmacılar tarafından daha konservatif cerrahi prosedürleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. 2006 senesinde literatüre kortisizyon terimi tanıtılmıştır (17). Bu yöntemde bir keski yardımıyla transmukozal olarak çalışılıp interproksimal kortekse ulaşılmıştır. Flep kaldırılmasına gerek kalmadan yapılan işlem morbiditeyi azaltmıştır ve daha minor bir cerrahi uygulama gerektirmektedir.

Diğer bir çalışmada araştırmacılar literatüre piezosizyon terimini tanıtmışlardır (18). Bu yöntemde yumuşak dokuda uygulanan mikroinsizyonlar yardımıyla tüneller oluşturulmakta, oluşturulan tüneller vasıtasıyla kemiğe ulaşılarak piezoinsizyon kesileri yapılmaktadır. Araştırmacılar uygulanan yöntemle ortodontik tedavi süresinin kısaldığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kullanacağımız Er:YAG lazer cihazları diş hekimliğinde sert ve yumuşak dokuya yönelik işlemlerde yıllardır başarıyla kullanılmaktadır. Minimal doku hasarıyla kemik dokuda kesme ve konturlama işlemlerini gerçekleştirerek hızlı ve düzgün iyileşme sağladığı bilinmektedir (19).

Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda Er:YAG lazer kullanılarak yapılan dekortikasyon işleminin diş hareketine olan etkilerinin histomorfometrik ve klinik olarak incelenmesidir. Er:YAG lazer kullanarak konservatif bir yöntemle flep kaldırılmasına gerek kalmadan

kemikte dekortikasyon alanları sağlanmasının, kemik metabolizmasını ve buna bağlı olarak diş hareketini hızlandıracağı hipotezi kurulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ortodontik Diş Hareketi Kavramı ve Biyolojisi

2.1.1. Kemik dokunun yapısı, özellikleri ve çeşitleri

Kemik, kollajen bir yapı içerisinde yer alan kalsiyum ve fosfat kristallerinden oluşmuş (20) yüksek seviyede damarlanma ve innervasyona sahip olan özel bir bağ dokusu şeklindedir (21). Kemik dokunun temel görevleri form ve rijidite sağlamak, diğer dokulara ve hayati organlara destek olmak, bu dokuları korumak ve hareket yeteneği sağlamaktır (20,22). Kemik, içeriğindeki yüksek kalsiyum ve fosfat nedeniyle mineral metabolizmasında da önemli rol oynamaktadır (20,23,24).

Kemik yapısının %65'ini mineraller, %35'ini ise organik matriks, hücreler ve su oluşturmaktadır (25).

Mineral içeriği oluşturan kalsiyum, fosfat ve karbonat $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ şeklinde formüllendirilen hidroksiapatit kristallerini meydana getirirler. Hidroksiapatit kristalleri, yaklaşık 400 Å uzunluğunda, 10-30 Å kalınlığında ve 100 Å genişliğinde uzun yassı plaklar şeklindedir. Kemik mineral içeriğinde, daha az oranda magnezyum, sodyum, potasyum ve karbonat iyonları da bulunmaktadır. Ancak bunların belirgin kristal yapılar oluşturdukları görülememiştir (26).

Kemik kütlelerinin organik matriks kısmı temel olarak proteinlerden oluşmaktadır. Protein yapısının ise %90'ı kollajenlerden meydana

gelmiştir. Bu yapının %95'inden fazlası Tip I kollajen, %5'ten azı Tip V kollajendir. Ayrıca organik matrikste, Sharpey lifleri ile ilişkili olarak az miktarda Tip III kollajen ve mekanik stres altında oluşan Tip XII kollajene rastlanmıştır (21). Organik matriksin total kemik kütlesine oranı yeni oluşan kemikte daha yüksek olabilmektedir (26). Ekstraselüler matriks, yapısındaki proteinler sayesinde hücrelerel diferansiyasyonda ve kemik dokunun bütünlüğünün ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca kalsiyum ve fosfor için potansiyel bir rezervuar görevi görür (27).

Organik matriksin %10'u ise kollajen olmayan proteinler tarafından oluşturulmaktadır. Proteoglikanlar, γ -karboksiglutamik asit içeren proteinler, glikoproteinler, plazmadan kaynaklanan proteinler ve büyüme faktörleri bu kısmı oluşturmaktadır (21).

Histolojik olarak incelendiğinde olgun kemiğin iki çeşidi olduğu görülmektedir (22). Vücuttaki toplam kemiğin %75'i kortikal (kompakt) kemik ve %25'i trabeküler (kansellöz, süngerimsi) kemikten oluşmaktadır.

Kortikal kemik, uzun kemiklerin gövdesinde ve düz kemiklerin yüzeyinde bulunur. Yoğun ve düzenli bir yapı gösteren kortikal kemik Havers sistemi olarak adlandırılan merkezi kanalların etrafında, iç içe geçmiş kemik matriks lamellerinden oluşur. Bu lameller üzerinde bulunan ve laküna adı verilen küçük boşluklarda osteosit adlı kemik hücreleri yer almaktadır (22). Havers kanalları lenf ve kan damarları ile sinir ve bağ dokusu içermektedir ve kortikal kemiğin beslenmesi bu kanallar yoluyla gerçekleşmektedir. Trabeküler kemikte ise beslenme, kortikal kemikten farklı olarak ekstraselüler sıvıdan difüzyon yoluyla gerçekleşir (20).

Kortikal kemiğin *turnover* hızı, trabeküler kemiğe oranla daha yavaştır (24). Yıllık yenilenme hızı trabeküler kemikte %20 iken, kortikal kemikte %4'tür (20). Kortikal kemik temel olarak destek ve koruma görevi yapar, ciddi ve uzun süreli mineral yetersizliklerinde de metabolik cevaba fayda sağlar. Akut mineral yetersizliklerinde ise ihtiyacın karşılanmasında ilk görevi trabeküler kemik üstlenir (24).

Uzun kemiklerin uç kısımlarında, düz kemiklerin iç kısımlarında ve vertebrada bulunan trabeküler kemik yumuşak, düzensiz ve daha elastik bir yapı göstermektedir. Bu kemik tipi, birbiriyle bağlantıları olan trabeküllerden oluşur. Stres çizgileri boyunca uzanan trabeküllerin devamlılığı, kemiğin gücünü yüksek oranda artırır (22).

Farklı kemiklerde, kortikal ve kansellöz kemik oranları çeşitlilik göstermektedir. Ayrıca kortikal ve kansellöz kemikler; gelişim, kemik iliğine yakınlık, damarlanma, yaşa bağlı değişimlerin büyüklükleri açısından da farklılık gösterirler (28). Kortikal ve trabeküler kemiklerin anatomik dağılımını, gerilme ve sıkışma dirençleri belirler (22).

Kemiğin kollajen liflerinin gerilme direnci, tendonlarınkine benzer ve oldukça fazladır. Bununla birlikte minerallerden oluşan kristal yapı sıkışma direncine sahiptir. Kollajen liflerle kristaller arasındaki bağlanmanın derecesi de eklendiğinde kemik dokusu gerilme ve sıkışmaya karşı büyük bir direnç kazanmış olur (26). Kemik doku kırılmadan %2,5 oranında esneyebilir. Bu şekilde oluşan sıkışma ve gerilme bölgeleri formasyon ve rezorpsiyon alanları oluşmasına neden olur (23).

Mikroskopik olarak incelendiğinde kemiğin iki fenotipi olduğu görülür: demet ve lamellar kemik. Demet kemik gelişmekte olan

iskelette, erişkinlerde ligaman ve tendon bağlantılarında, patolojik durumlarda ve iyileşen kırığın kallusunda bulunur (29). Demet kemik kaba kollajen fibril ağ yapısında, düzensiz osteositler içeren, organize olmamış ve lamellar kemiğe oranla daha kısa ömürlü bir kemiktir. Lamellar kemiğin ise her bir tabakası 3-7 µm kalınlığındadır ve yapısındaki tüm lifler aynı yönde sıralanır (30). Lamellar kemik hem kortikal hem de trabeküler kemikte bulunur. Lamel adı verilen yapısal alt üniteleri trabeküllere paralel seyrederken kortikal kemikte silindirik şekilde osteonlar oluşturur (29).

Genel olarak her kemiğin, trabeküler kemiği saran kortikal kemikten oluşan bir dış katmanı vardır. Kortikal kemik ise periost adı verilen bir membran ile kaplıdır. Periost, dışta fibröz, içte ise osteojenik potansiyeli olan iki katmandan oluşur. Endostiyum korteksin iç yüzeyini kaplamaktadır. Osteoblast ve osteoklast olarak tanımlanan kemik hücreleri ve bu hücrelerin progenitörleri periost ve endostiyum içerisinde bulunurlar. Bu hücreler, birbirleriyle uyumlu bir şekilde görev yaparak, kemik formasyon ve rezorpsiyonunu sağlar ve bu yolla *remodeling*, büyüme ve tamir olayları gerçekleşir (22).

2.1.2. Ortodontik Diş Hareketinde Rol Alan Hücreler ve Aktiviteleri

Periodonsiyum olarak adlandırılan ve diş köklerini çevreleyen periodontal ligament (PDL) ve alveol kemiğinde meydana gelen *remodeling* olayları sonucu ortodontik diş hareketi meydana gelmektedir. Bu proseste sorumlu olan başlıca hücreler periodontal ligament ve kemik içerisindeki fibroblastlar, osteoblastlar ve osteoklastlardır (31).

Fibroblastlar

Fibroblastlar, periodontal ligamentin bağ dokusunun ana hücreleridir ve periodontal ligament ile komşu alveol kemiğinin normal yapısının korunması, tamir edilmesi ve rejenerasyonundan sorumludurlar (32). Periodontal ligamentte bulunan kollajen liflerin *remodeling*’inde esas rolü fibroblastlar oynar. Fibroblastların bu proliferatif aktivitesi, gençlerde erişkinlerden daha fazladır ve diş hareketi sırasındaki kollajen sentezi ve yıkımı eş zamanlı olarak yapılabilmektedir (33,34).

Fibroblastlar, salgılandıkları matriks içinde aktif ve inaktif olmak üzere iki formda bulunurlar. İnaktif fibroblastlara fibrosit denir. Bunlar aktif fibroblastlara göre daha küçüktürler. Çeşitli uyarıların etkisiyle fibrositler, fibroblastlara dönüştürülür ve matriks sentezleyebilirler. Aktif fibroblastlar ise bol ve düzensiz sitoplazmaya sahiptirler. Matriks sentezleyebilirler (33).

Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik dokusundaki ekstrasellüler matriksin sentezlenmesi, depolanması ve mineralizasyonundan sorumludur. Periodontal ligamentin kemik duvarına yakın bölgelerinde sayıca fazla bulunurlar. Osteoblast hücre grubunda preosteoblastlar, osteoblastlar, ve osteositler yer alır. Bunlar osteoprogenitör hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşurlar. Bu osteoprogenitör hücreler ise, kemiğin ana hücreleri olup mezenşimden kaynaklanmaktadır (35).

Osteoblastlar kübik ya da prizmatik alçak boylu hücrelerdir (35) ve yaklaşık 20-30 µm büyüklüğündedirler (21). İri ve tek bir nukleusa

sahip olup sitoplazmaları koyu bazofiliktir (35). Osteoblastların matrikse doğru uzanan sitoplazmik uzantıları, osteosit ağıyla ve komşu osteoblastlarla iletişim kurmalarını sağlar (21).

Osteoblastlar kemik matriksinin organik bileşenlerinin sentezinden (Tip I kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler) ve mineralizasyonundan sorumludurlar. Regülator sitokinler ve büyüme faktörleri de osteoblastların salgıladıkları önemli mediatörlerdir (36). Osteoblastlar günde 2-3 µm hızında organik matriks sentezlerler (21). Kemığın inorganik kısımlarının yapılabilmesi de canlı osteoblastların varlığına bağlıdır (37). Osteoblastların açığa çıkardıkları alkalın fosfataz enzimi günde 1-2 µm hızında mineralizasyon gerçekleşmesine izin verir (21).

İnsanda 1-10 haftalık ömre sahip olan osteoblastlar, apoptoz yoluyla yok olarak, kemik yüzeyini örten hücrelere veya osteositlere dönüşebilmektedirler (38).

Osteositler

Osteoblastların salgıladıkları matriks, kalsifiye olup kemikleşirken bu yapı içerisinde gömülü kalan osteoblastlar osteositlere dönüşürler (35).

Erişkin iskeletindeki kemik hücrelerinin %90-95'inden fazlasını oluşturan osteositler, canlılıklarını yıllar boyunca korur (39). Osteositler gelişimlerini tamamlamış olduklarından sentez yapamazlar. Fakat kalsiyumun kana verilmesi ve hemostatik dengenin sağlanması gibi önemli metabolik görevleri vardır (35). Osteositlerin kemik dokudaki gerilime cevap verdikleri ve osteoklastları bölgeye çekerek *remodeling*'i

arttırdıkları düşünölmektedir (40). Osteositler kendi aralarında ve diğer kemik hücreleri ile sitoplazmik uzantıları aracılığıyla iletişim kurarlar (24,35). Bu hücresele bağlantıların yeni kemik formasyonu bölgelerinin hissedilmesi ve yönlendirilmesinde fonksiyonel bir rolünün olduğu yönünde artan kanıtlar da mevcuttur (29).

Osteoklastlar

Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan esas sorumlu kemik hücreleridir (21) ve kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerinden kaynak alırlar (41). Oldukça hareketli, multinökleer ve lizozomal enzimler taşıyan polarize hücrelerdir (29). Bir osteoklastta 2 ile 100 arasında çekirdek olabilir, ancak osteoklastlar genelde hücre başına 10-20 nükleus içerirler. Osteoklastlar her bir mm³ kemikte 2-3 adet rastlanan nadir hücrelerdir. Kemik döngüsü *turnover*'ın arttığı bölgelerde sayıları artar (42). Yaşam süreleri günlerle ifade edilecek kadar kısadır (39).

Osteoklast hücre membranlarında rezorpsiyonun gerçekleştiği tırtıklı kenar ve matrikse bağlanmayı sağlayan integrinlerin bulunduğu mikofilamentten zengin düz alan iki önemli yapısal özelliği oluşturmaktadır (21). Tırtıklı yüzeyler, sitoplazma membranının çok sayıda, ince, parmak şekilli uzantılarından oluşur (42) ve hidroklorik asit ve proteolitik enzimin salgılanacağı hücre zarının yüzey alanını arttırmaktadır (43). Osteoklastlar, rezorbe edilecek alana hareket ederek, tırtıklı kenarlarıyla mineralize doku yüzeyine tutunur ve bu alanın kenarlarını integrinler ile örter (21). Mineralize kemik matriksinin rezorpsiyonu ve yıkılımı, tırtıklı kenardan tampon bölgeye hidrojen iyonları ve proteolitik enzimlerin geçmesi ile oluşur. Osteoklastlar tırtıklı kenarların bağlandığı yüzeylerde, karakteristik

çukurcuklar oluştururlar. Bu çukurcuklar, ortamda osteoklast olmadığında oluşmazlar (42).

2.1.3. Ortodontik Diş Hareketi

Temelde ortodontik diş hareketinde gözlenen doku reaksiyonları ile fizyolojik diş migrasyonu arasında önemli bir fark olmamakla birlikte (44), ortodontik tedavi esnasında dişler fizyolojik diş migrasyonuna göre çok daha hızlı hareket etmekte. Bu şekilde oluşan doku değişiklikleri daha belirgin ve kapsamlı olmaktadır (45). Fizyolojik diş hareketi daha yavaş bir süreçtir ve genelde süngerimsi kemikte ya da büyüme nedeniyle kortikal kemikte bukkal yönde gerçekleşmektedir (46).

Ortodontik diş hareketinin klinik seyri üç aşamada takip edilir. Bu döngü başlangıçta görülen ani diş hareketi fazı, periodontal ligament ve mikro düzeydeki damarlanmada meydana gelen sıkışma sonucu oluşan fokal nekroz ile karakterize hyalinizasyonun sebep olduğu gecikme (*lag*) fazı ve daha sonra görülen linear diş hareketi fazlarından oluşmaktadır (47).

Ortodontik diş hareketi; pulpa, periodontal ligament, alveolar kemik ve gingivayı içeren dental ve paradental dokuların *remodeling* değişiklikleriyle karakterizedir. Bu dokular değişik büyüklük, sıklık ve sürelerde mekanik yükleme ile karşılaştıklarında geniş makroskopik ve mikroskopik değişimler göstermektedirler (48). Dinamik bir doku olan kemikte, sürekli olarak belirli bir denge içerisinde rezorpsiyon ve formasyon olayları gerçekleşir (49). Oldukça rijid bir yapı olan kemik dokudaki değişimler ancak bu şekilde elde edilebilir (50).

Bir kemik yapının boyutundaki veya şeklindeki değişikliği ifade eden *remodeling*; kemiğin periosteal ve endosteal yüzeyleri boyunca meydana gelen kemik depozisyon ve rezorpsiyonu ile oluşmaktadır (51,52). *Remodeling* iskeletsel dokunun tamir ve yenilenme ihtiyacına cevap veren, hayat boyu devam eden döngüsel bir süreçtir (47). Normalde kemik depozisyon ve rezorpsiyon oranları birbirine eşittir ve böylelikle kemiğin total kütlesi korunmuş olur. Mekanik olarak yönetilen kemiğin bu yeniden modellenme mekanizması, hem fizyolojik hem de terapötik olarak uygulanan kuvvetlere karşı iskeletsel adaptasyonu sağlar. *Remodeling* kortikal kemiğin postoperatif iyileşmesinde de rol alan önemli bir olaydır (53).

Remodeling prosesi rezorpsiyon dönemi ile başlar. Rezorpsiyon ise osteoblastların yüzeyindeki nükleer faktör kappa β reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) sitokininin, osteoklastlar üzerindeki nükleer faktör kappa β reseptör aktivatörü (RANK) reseptörüne bağlanması ile aktive olur (54,55). İlk olarak kısmen farklılaşmış tek çekirdekli preosteoklastlar, çok çekirdekli osteoklastlara dönüşmek üzere kemik yüzeyine göç ederler. Rezorpsiyonun tamamlanmasını takiben kemik yüzeyinde tek çekirdekli hücreler görünür. Bu hücreler osteoblastların göç etmesi ve diferansiyonu için sinyal oluştururken, kemik yüzeyini osteoblastlar tarafından gerçekleştirilecek olan yeni kemik yapımına hazırlarlar. Rezorbe olan alanlar tamamen yeni kemik ile doldurulduktan sonra kemik yüzeyi düzleşmiş örtü (*lining*) hücreleri ile kaplanır. Yeni bir *remodeling* prosesi başlayana kadar dinlenme dönemi söz konusudur (24).

Çeşitli araştırmacılar tarafından 20. yüzyıldan beri yapılmakta olan çalışmalar, diş hareketi boyunca diş çevre dokularında mekanik yüklenme altındaki periodontal ligamentler, fibroblastlar, endotelial

hücreler, osteoblastlar, osteositler ve endosteal hücreleri içeren geniş bir hücresele aktivite meydana geldiğini göstermiştir (56).

Yüklemeye altında periodontal ligamentlerin kan akımındaki gerilim; nörotransmitterler, sitokinler, büyüme hormonları, koloni-uyarıcı faktörler ve araziidonik asit metabolitleri gibi anahtar moleküllerin sentezine yol açmaktadır. Bu moleküller ise sebep oldukları hücresele tepki ile dokuda apozisyon ya da rezorpsiyon için uygun mikro-çevreyi oluştururlar (57,58).

2.1.4. Ortodontik Diş Hareketi Sırasında Periodontal Dokularda Görülen Değişiklikler

Periodontal ligament diş kemiğe bağlayan yoğun fibröz bir bağ dokusudur ve temel fonksiyonu alveol içinde dişe destek olmak ve sement ile kemik arasındaki fizyolojik ilişkiyi devam ettirmektir (59).

Diş hareketi periodontal membran içindeki kollajen fibrillerin değişimleri ile mümkün olmaktadır. PDL, alveol kemiği ile diş kökü arasındaki devamlılığını diş hareket ettiği sürece kesintisiz olarak devam ettirir (60).

Dişin kuronuna uygulanan kuvvet, hareket yönündeki periodontal ligamentte, alveol kemiği ile dişin kökü arasında bir daralma ve basınç meydana getirirken, hareketin ters yönünde bir gerilim oluşturur. Periodontal ligamentin sıkışıklığı basınç altındaki alanlarda alveol kemiğinde rezorpsiyona, periodontal ligamentin gerildiği alanlarda kemik depozisyona sebep olur (61).

Osteoklastik rezorpsiyonun metabolik olarak stimüle edilmesi, dişte mobilite veya alveol kemik *turnover*'ının artmasına sebep olabilir. Osteoklastlar, kemik iliğinden orijin aldıkları için, osteoklastların progenitörlerinin üretimi hem sistemik (metabolik) hem de lokal (hepatopoietik) kontrol altındadır. Sirkülasyondaki osteoklast progenitörlerinin rezervuarı, sistemik olarak kontrol edilirken PDL içindeki rezorptif alanlardaki lokalizasyon, mekanik olarak düzenlenir (62).

Mekanik indüksiyon yalnızca dişin hareketi yönünde spesifik bir cevap meydana getirir. Uygulanan ortodontik kuvvet kemik korteksinde stres artışıyla birlikte spesifik bir rezorptif cevabın oluşmasına neden olur (62). Bölgeye özgü rezorpsiyonun lokal mediatörleri prostaglandinler, interlökinler, nörosekretuar ajanlar ve büyüme faktörleridir (53).

Diş hareketi esnasında dişin hareket yönünün tersinde kalan periodontal ligamentte oluşan gerilim, osteoblast aktivitesini ve kemik depozisyonunu stimüle eder (62). Bu depozisyon lamelli ve lamelsiz kemik tabakalarının birbirleri üzerine yığılması şeklinde olmaktadır. Böylece alveol kemiğinin kompakt tabakası kalınlaşır (60).

Dişin hareket miktarı kemik rezorpsiyonu miktarına bağlıdır (62). Diş hareketi esnasında kemik dokunun yıkımı dört faktörle direkt ilişkilendirilmiştir: kemik porözitesi, *remodeling*, rezorpsiyon oranı ve osteoklast birikimi (53).

Poröz kortikal ve trabeküler kemik, osteoklastların hızlı bir şekilde gelişmesine ve birikmesine izin verir. *Remodeling* olayı, direkt olarak rezorpsiyon kaviteleriyle ve kemik direncini azaltan osteoklastların

sayısıyla alakalıdır. Osteoklastik rezorpsiyon oranı büyük oranda metabolik faktörlerce özellikle de paratiroid hormon (PTH) tarafından kontrol edilir (63).

Ortodontik diş hareketi artmış alveolar kemik metabolizmasından ve azalmış kemik yoğunluğundan etkilenmektedir ve kemik *turnover* hızı ortodontik diş hareketinin kalite ve kantitesini belirlemektedir (16). Yüksek kemik *turnover* hızı diş hareketini hızlandırırken, yapılan hayvan çalışmalarında düşük kemik *turnover* hızının diş hareketini yavaşlattığı bulunmuştur (64-66).

2.1.5. Direk ve İndirekt Kemik Rezorpsiyonu

Hafif şiddetli ortodontik kuvvetlerin etkisiyle oluşan basınç tarafındaki periodonsiyumda hücre sayısı artar ve 2-3 gün içerisinde alveolar kemik yüzeyi boyunca çok çekirdekli dev hücreler (osteoklast) görülmeye başlanır. Bu hücreler basınç yönünde alveolar kemiği rezorpsiyona uğratmaktadırlar. Bu tip rezorpsiyon direkt kemik rezorpsiyonu olarak adlandırılır (67).

Uygulanan kuvvet şiddetli ise, basınç altında sıkışan periodonsiyumda kan sirkülasyonu ve hücre farklılaşmasına engel olduğundan hücresel ve vasküler yapılarda bir bozulma meydana gelir. Işık mikroskopuyla incelendiğinde camsı bir kemik tabakası görülür. Bu olaya hyalinizasyon denir (44,67). Hyalinizasyon bölgesinde hücresel faaliyetler yavaşlayacağından alveolar kemik iliği boşluklarından gelen osteoklastlar ile kemik iliğinden periodonsiyuma doğru rezorpsiyon görülmektedir. Bu rezorpsiyona da indirekt kemik rezorpsiyonu denmektedir. 3- 4 hafta sonra kuvvet hafiflediğinde

hyalinizasyon bölgesinde bağ dokusunda hücre sayısı artar ve sonrasında direkt kemik rezorpsiyonuyla proses devam eder (67).

2.1.6. Optimal Ortodontik Kuvvet

İlk olarak 1932 yılında Schwarz, periodontal ligamente uygulanacak optimal kuvvetin kapiller kan basıncına eş değer olması gerektiğinden bahsetmiştir. Bu basıncın altındaki kuvvetlerin herhangi bir reaksiyona neden olmadığı, daha ağır kuvvetlerin dokuda nekroz oluşturduğu rapor edilmiştir (68).

Daha sonra Proffit (69) ve Ren (70) optimum kuvveti; eksentrik mekanik stimulusların dişi destekleyen dokuların hücresel cevabı ile dengede olduğu, diş kökü ve periodontal ligament ile alveol kemikte hasar oluşturmadan maksimum diş hareket hızına neden olan kuvvet olarak tanımlamışlardır. Bu konseptte optimal kuvvetin her dişe ve her hastaya göre değiştiği kabul edilmektedir (69,70).

2.2. Ortodontik Diş Hareketinin Hızlandırılması

Ortodontik tedavi fonksiyonel oklüzyonun sağlanması ve optimum dental ark formlarının oluşturulması için gereklidir. Bununla birlikte tedavi süresinin uzun olması hastalar için zorlayıcı bir etkidir (1). Ortodontik tedavi süresinin uzunluğu, hasta memnuniyet ve kooperasyonun azalması ve olası komplikasyonlar (periodontal hastalıklar, çürük oluşum riski gibi) açısından da önemlidir (2).

Diş hareketinin hızlanması ile beraber diş kökünde ve alveol kemiğinde doku hasarı meydana geleceğini düşünen yazarlar olduğu

gibi (71,72), doku hasarı oluşturmada hızlı diş hareketinin elde edilebileceğini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (73,74).

Dokuların uygulanan kuvvete karşı geliştirdikleri direnci azaltmak ve çevresel faktörleri değiştirerek ortodontik diş hareketini hızlandırmak amaçlı birçok farklı çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalarda mekanik kuvvetleri hücresel cevaba dönüştüren fizyolojik araçlar olarak düşünülen mediatörlerin enjeksiyonu, mekanik kuvvetlere ek olarak uygulanan elektriksel ve elektromanyetik uygulamalar, gen stimülasyonu, lazer biyostimülasyonu ve cerrahi destekli uygulamalar denenmiş ve diş hareketini hızlandırdıkları bildirilmiştir.

2.2.1.Ortodontik Hareketin Hızlandırılmasında Kullanılan Farklı Yöntemler

2.2.1.1. Mediatörlerin Enjeksiyonu

Prostaglandin E₂

Prostaglandinler çok oksijenli, yağda çözünebilen doymamış yağ asidi türevleridir. Vücuttaki çeşitli fizyolojik görevlerinin yanı sıra patolojik olaylarda da rol almaktadırlar. Dışarıdan uygulandıklarında ise farmakolojik etkileri çok güçlüdür. Vücudun neredeyse tüm dokularında fiziksel, kimyasal, mekanik, immunolojik veya nörohormonal bir uyarının etkisiyle sentezlenmektedirler (75).

Kemik rezorpsiyonunda en etkin rolü Prostaglandin E₂ (PGE₂) oynar (76). Kemik kültürlerinde PGE₂'nin hem osteoklast sayısını artırdığı hem de bunlara daha tırtıklı bir yapı kazandırdığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (77). PGE₂, kemik iliği içinde bulunan

osteoklast formasyonuna etki etmekle birlikte, aynı zamanda direkt olarak osteoklast öncü hücrelerini etkileyerek osteoblastik farklılaşma üzerinde de etkin bir rol oynar (78).

Kanzaki ve ark. (79), mekanik baskı altındaki periodontal ligament hücrelerinde PGE_2 sentezini inceledikleri çalışmada, kontrol grubundakilere oranla önemli miktarda artış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca eksojen PGE_2 uygulamasının PDL hücrelerinde RANKL ve mesajcı ribonükleik asit (mRNA) salınımını artırdığını saptamışlardır. Bu yüzden mekanik baskı altındaki PDL hücrelerindeki yeniden şekillenmenin PGE_2 'ye bağımlı olarak meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Leiker ve ark. (3), PGE_2 uygulama sayısının ve dozunun ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini 112 adet Sprague-Dawley ratı üzerinde yaptıkları çalışmada incelemişlerdir. Araştırmacılar haftalık (haftada 1 kez) ve deney başlangıcında tek doz 0.1, 1, 5 ve 10 μg PGE_2 uyguladıkları 2 ve 4 haftalık toplam 8 grup oluşturmuşlardır. Sonuçta 0,1 ve 1 μg 'lık uygulamaların, yüksek konsantrasyonlu uygulamalardan daha etkili olduğunu, tek doz uygulama ile çok sayıda uygulama arasında önemli bir fark olmadığını, ayrıca yüksek konsantrasyon ve çok sayıda enjeksiyonun kök rezorpsiyonunu artırabileceğini bildirmişlerdir.

Farklı yöntemlerle uygulanan PGE_2 'nin diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine etkilerini histopatolojik olarak inceleyen bir çalışmada lokal ve intraligamenter PGE_2 uygulamasının ortodontik diş hareketi miktarı ile osteoblast ve osteoklast sayısını belirgin şekilde artırdığı, intraligamenter uygulamanın lokal uygulamaya göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (80).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler organlarda değişken değerlerde yaygın etkileri olan kolesterol türevi bir gruptur. Anti-inflamatuar ve anti-alerjik özellikler içerdiklerinden sentetik kortikosteroidler çeşitli medikal durumlarda kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde oral ülserasyonlarda ve oral mukoza lezyonlarında (liken planus, eritema multiforme) topikal steroid kullanımı yaygındır (48).

Steroidlerin etkilerinin incelendiği bir çalışmada tavşan dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmış ve deney grubuna kortizon asetat verilmiştir. Deney grubunda, kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla diş hareketi olduğu görülmüştür. Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda, kortizon grubunun rezorpsiyon alanlarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve kemik yapımını gösteren depozisyon alanlarının da daha az olduğu sonucuna varılmıştır (81).

Ong ve ark. (4) yaptıkları araştırmada kortikosteroid vererek osteoporozis oluşturulan tavşanlarda ortodontik diş hareketi hızını ve hareketin stabilizasyonunu değerlendirmiş, sonuç olarak osteoklastik aktivitenin ve iskeletsel rezorpsiyonun arttığını, kemik depozisyonunun baskılandığı ve böylece diş hareketinin hızlandığı saptamışlardır.

Bununla birlikte bu çalışmalarda steroid verilen hastaların, genel olarak iskeletsel kemik yoğunluklarında azalma olduğu da belirtilmiştir (4,81).

Paratiroid hormon

Paratiroid hormon vücutta kalsiyum dengesinin düzenlenmesinden sorumlu hormonlardan biridir. Paratiroid hormon serum kalsiyum miktarını yükseltip fosfat miktarını düşürürken, kalsitonin hormonu serum kalsiyum ve fosfat miktarının düşmesini, D vitamini metabolitleri ise hem kalsiyum hemde fosfat miktarının yükselmesini sağlamaktadır. Bu hormonlar birbirleri ile etkileşerek ve biri diğerinin etkisini tamamlayacak şekilde çalışmaktadır (82).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, kalsiyum eksikliğinin ortodontik diş hareket hızına, kemik kaybına ve kök rezorpsiyonuna olan etkileri incelenmiştir. Araştırma sonucu; kalsiyumdan eksik diyetle beslenen grupta paratiroid hormon salgısının arttığını, kemik yoğunluğunda bir azalma meydana geldiğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak bu grupta meydana gelen diş hareket miktarı daha fazla, kök rezorpsiyonu ise daha az bulunmuştur (65).

Gianelly (5) yaptığı çalışmada, 6 adet sıçanın üst sol kesici dişlerinin distal mukozasına lokal olarak paratiroid hormon enjekte etmiştir. Diş hareket miktarları değerlendirildiğinde PTH uygulanan grupta orta çizgiye göre sol kesici dişin sağ kesici dişten daha fazla hareket ettiği, buna karşılık kontrol grubunda hareketin eşit miktarda meydana geldiği görülmüştür.

Soma ve ark. (83) yaptıkları çalışmada, sistemik ve devamlı PTH infüzyonunun diş hareketi üzerine etkilerini incelemişler ve ortodontik diş hareketini hızlandırdığını belirtmişlerdir. PTH infüzyonunun hareket eden dişin periodonsiyumundaki kompresyon alanında osteoklast

sayısında artışa sebep olarak rezorptif aktiviteyi arttırdığı sonucuna varmışlardır.

Soma ve ark. (84)'nın sıçanlarda yaptığı bir diğer araştırmada, paratiroid hormonun lokal ve kronik uygulamasının ortodontik diş hareketi üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırmacılar, enjeksiyon alanında PTH hormonunun bulunma süresini arttırmak ve daha yavaş bir salınım sağlamak adına metilselüloz jel kullanmışlardır. Deney sonucunda yapılan histolojik incelemede, metilselüloz jel yardımıyla PTH enjekte edilen sıçanların periodontal dokularının kompresyon bölgesinde genişlediği ve aktif osteoklastik rezorpsiyonun mevcudiyeti görülmüştür.

1,25-Dihidroksikolekalsiferol

D vitamininin biyolojik aktif formu olan 1,25-Dihidroksikolekalsiferol'un asıl görevi serum kalsiyum seviyesini normal sınırlar içerisinde tutmaktır (85). Bununla birlikte son zamanlarda 1,25-Dihidroksikolekalsiferol'un sadece kalsiyum metabolizmasını düzenlemediği, aynı zamanda kalsiyum metabolizması ile ilgili olmayan bazı hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği ve terminal farklılaşmalarını indüklediği de belirlenmiştir (86).

1,25-Dihidroksikolekalsiferol'un oldukça düşük sistemik dozlarda osteoklastik aktiviteyi artırdığının belirlenmesinden sonra, lokal olarak uygulandığında ortodontik diş hareketi miktarı ve hızına etkilerini araştıran çalışmalar yoğunluk kazanmıştır (85).

Takano-Yamamoto ve ark. (87) sıçanlarda yaptıkları çalışmada, maksiller birinci molar dişlere 21 gün süresince bukkal yönde 5-20

gram kuvvet uygulamış ve buna ek olarak üç günde bir 10^{-10} mol/L 1,25-Dihidroksikolekalsiferol'u lokal olarak enjekte etmişlerdir. Sonuç olarak, mekanik kuvvetlerle birlikte lokal 1,25-Dihidroksikolekalsiferol enjeksiyonunun diş hareketini hızlandırdığını, kontrol grubunda belirlenen ve diş hareketinde duraklama ile karakterize plato evresinin deney grubunda izlenmediğini bildirmişlerdir.

Takano-Yamamoto ve ark. (88) yaptıkları diğer bir çalışmada, ortodontik diş hareketi sağladıkları sıçanlarda 1,25-Dihidroksikolekalsiferol'u $20\mu\text{L}$ (10^{-12} - 10^{-7} mol/L) olarak azı dişinin bifurkasyon bölgesinde submukozal palatal alana enjekte etmişlerdir. Daha sonra ışık mikroskopunda inceledikleri osteoklastların sayısının ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun arttığını saptamışlardır.

Sıçanlar üzerinde çalışılan bir doktora tezinde, mekanik kuvvete ek olarak lokal uygulanan 1,25-Dihidroksikolekalsiferol'un iki dozunun (3200 pg/ml ve 50 ng/ml) ortodontik diş hareketine etkileri histolojik olarak incelenmiştir. Araştırma sonunda, lokal olarak uygulanan 1,25-Dihidroksikolekalsiferol'un çok çekirdekli osteoklast sayısını artırdığı ve kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığı, dozlar arasında ise fark bulunmadığı ve 1,25-Dihidroksikolekalsiferol'un sistemik bir yan etkisine rastlanmadığı bildirilmiştir (6).

Bir diğer doktora tez çalışmasında ise lokal olarak uygulanan 1,25 Dihidroksikolekalsiferol ve PGE_2 'nin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri histolojik parametreler kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre 1,25-Dihidroksikolekalsiferol ve PGE_2 dozları; enjeksiyon aralıkları ile ortodontik diş hareketi miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. Bununla birlikte iki

farmakolojik ajanın lokal enjeksiyonlarının ortodontik diş hareketi miktarı üzerindeki etkilerinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır (85).

Osteokalsin

Osteokalsin kemik dokuda en çok bulunan non-kollajen matriks proteindir ve 46-50 arasında aminoasitten meydana gelmektedir. Kalsiyum ve hidroksiapatitle olan yüksek bağlanma gücü nedeniyle mineral apozisyonu ve kemik oluşumunun negatif bir regülatörü olarak işlevişi görür (89-92).

Osteokalsin, normal kemik mineralizasyonunun sağlanmasında gerekli olan ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonlar (kalsitonin, PTH, vitamin D) tarafından direkt olarak etkilenmektedir (48).

Yapılan bir araştırmada, maksiller birinci molar dişlerine mezial yönde hareket uygulanan deney hayvanlarına lokal olarak osteokalsin enjekte edilmiş ve 10 günlük bir süre boyunca diş hareketi histolojik olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda osteokalsitoninin lokal uygulanmasıyla diş hareketinin hızlandığı görülmüştür. Araştırmacılar bunu özellikle erken dönemde, kompresyon tarafındaki artmış ostoklastogenezise bağlamışlardır (93).

Osteokalsitoninin ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini incelemek üzere Kobayashi ve ark. (94) tarafından sıçanlarda yapılan bir başka araştırmada ise, birinci ve ikinci molar dişler arasına yerleştirilen elastik ile birinci molar diş mezial yönlü hareket ettirilmiştir. 4 gün boyunca birinci molar dişin bifurkasyon alanından enjekte edilen osteokalsinin diş hareketini belirgin şekilde arttırdığı

sonucuna varılmıştır. Histolojik değerlendirmede ise alveolar kemiğin basınç tarafında osteoklast sayısının arttığı görülmüştür.

Nitrik Oksit

Nitrik oksit, nitrik oksit sintaz enzimi aracılığıyla argininden sentezlenen, endokrin sistem ve kemik döngüsünde önemli rol oynayan bir faktördür (48). Önceleri toksik ve kirletici bir gaz olarak görülen nitrik oksit (NO), pek çok fizyolojik ve patolojik işlemde anahtar rol oynayan kısa ömürlü bir moleküldür (95,96).

Literatürde deney sıçanlarına nitrik oksit injeksiyonu yapılan bir çalışmada; multinükleer osteoklastlarda, howship lakünalarında, kapiller vaskülarizasyonunda ve ortodontik diş hareketinde belirgin artışın olduğu gözlenmiştir (97).

Mollace ve ark. (98), deney hayvanlarına nitrik oksit öncüsü olan sodyum nitroprusit enjekte ederek prostaglandin ve tranboksanda artış elde etmişlerdir.

Shirazi ve ark. (99), deney hayvanlarına L-arginin G-nitro-L-arginin metil ester uygulamışlardır. Nitrik oksit öncüsü ile osteoklastik aktivite ve kemik *remodeling*'inin arttığını, bununla birlikte nitrik oksit sentaz inhibitörünün osteoklastik aktiviteyi azalttığını öne sürmüşlerdir.

2.2.1.2. Mekanik Stimülasyon

Mekanik stimülasyon ile diş hareketinin hızlandırılmasını konu alan çalışmalarda, dişlere ve periodontal dokulara titreşimsel

stimülasyon uygulanarak, hücrelerin normalde 30 dakika sonra verdiği cevabın aktive edilmesi hedeflenmektedir. Ancak yüklenen vibrasyon rezonansının doğal periodontal doku frekansına yakın olması gerektiği vurgulanmıştır (100).

Yapılan bir araştırmada hareket ettirilen dişleri çevreleyen periodontal dokular, mekanik titreşimlerle stimüle edilmiş, bu titreşimlerin RANKL proteinini daha etkin hale getirerek, periodontal doku hasarı ve kök rezorpsiyonuna neden olmadan, diş hareketini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır (101).

2.2.1.3. Elektromanyetik Stimülasyon

Açık ya da birleşmemiş (*non-union*) fraktürlü kemiklerdeki kemik apozisyonunu stimüle etmek için ve başarılı bir kemik osteogenezisi başlatmak adına, deneysel ve klinik olarak ekzojen elektrik akımı kullanımını 1970'den beri literatürde geniş yer tutmaktadır (48).

Karantlı ve Shetty (102)'nin yaptığı derlemede, elektrik akımının kemiğin hücre membranı etrafındaki elektrolit akımını değiştirerek diş hareketini etkilediği rapor edilmiştir.

Doğru elektrik akımının, alveolar kemik ve periodontal ligament siklik nükleotidleri ve diş hareketi üzerindeki etkilerinin incelendiği bir araştırmada, katodun yanında osteoblast sayısının, apozisyonun ve bölgedeki periodontal ligament hücrelerinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanazin monofosfat (cGMP) yoğunluğunun arttığı saptanmıştır. Böylelikle mekanik kuvvetlere eklenen elektriksel uyarının kemik *turnover*'ını ve ortodontik diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir (7).

Spadaro (103), ekzojen elektromanyetik etkenlerin, kemik yapım-yıkım olaylarında rol oynayan hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler gibi ana faktörleri ve mekanik kuvvetleri belirgin ölçüde stimüle ettiğini belirtmiştir.

Giovanelli ve Festa (104), çekimli ortodontik tedavi görmekte olan 10 bireyde kanin retraksiyonu aşamasında diş hareketini hızlandırmak amacıyla, mekanik kuvvetlere ek olarak elektrik akımı uygulayan bir ağız içi aparey kullanmışlardır. 4-7 hafta boyunca tüm gün ağız içinde bırakılan apareyin uyguladığı akımın büyüklüğü haftada bir kere kontrol edilmiştir. Araştırmacılar çalışmanın sonucunda, düşük yoğunluktaki elektrik akımının, etkili olduğu alanlardaki hücrel aktiviteyi artırdığı, mekanik kuvvetlerin etkisini potansiye ettiği, kemik *remodeling*'ini ve diş hareketini hızlandırdığı sonucuna ulaşmışlardır.

2.2.1.4. Gen Stimülasyonu

Osteoklastogenezisin kontrol mekanizmasında ağırlıklı olarak iki sitokin rol oynamaktadır : RANKL ve makrofaj koloni stimülasyon faktör (M-CSF) (48).

1990'ların sonlarında tanımlanan RANKL (105-107), tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin bir üyesidir. Stromal hücreler, osteoklastlar, osteoblastlar, mezenkimal periosteal hücreler, kondrositler ve endotelial hücrelerin yüzeyinden salgılanan RANKL (105-109), bir membran bağlayıcı proteindir ve osteoklastogenezis sırasında osteoblastları ve stromal ya da mezenşimal kök hücrelerini bağlamaktadır (48).

RANK ise çoğunlukla osteoklast ve dentritik hücrelerde bulunur ve TNF reseptör ailesinin üyesi olan bir transmembranöz reseptördür (107,110,111).

TNF reseptör ailesinin bir diğer üyesi olan osteoprotegerin (OPG) molekülü ise 401 aminoasit içeren bir glikoproteindir (112).

OPG, RANKL, RANK üçlüsü; osteoklastların diferansiyasyonu ve aktivasyonunda, buna bağlı olarak da kemik rezorpsiyonu ve formasyonu arasındaki kritik dengenin düzenlenmesinde rol oynar (113).

Osteoblastların ve stromal hücrelerin yüzeylerinde bulunan RANKL ve osteoklast prekürsörlerinde bulunan RANK reseptörü arasındaki hücrelerarası iletişim osteoklast formasyonu ve aktivasyonunu indüklemekte (114) ve bu yolla kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır (21).

Osteoklastogenezi inhibe eden mekanizmadan ise osteoprotegerin (RANKL'ın tuzak reseptörü) sorumludur (49,112). OPG'nin RANKL'a bağlanması osteoklast prekürsörleri ve RANKL arasındaki iletişimi bloke ederek osteoklastogeneze engel olur (114,115).

Sıkışma kuvvetine maruz kalan PDL hücrelerinin, RANKL ekspresyonunu arttırarak osteoklastogenezi indüklediği bilinmektedir (79). OPG yetersizliği olan farelerde, kuvvet uygulandıktan 5 gün sonra, alveolar kemikte yaygın kemik yıkımı gözlenmiş, lokal OPG gen transferinin ise ortodontik diş hareketini inhibe ettiği bildirilmiştir (116).

Kanzaki ve ark. (8), sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada birinci azı dişini palatinal yönde hareket ettirmişler, diş hareketi esnasında palatinal periodontal dokuya lokal olarak RANKL geni transfer etmişlerdir. Elde edilen sonuçlarda, transfer edilen genin sistemik bir etkiye sebep olmaksızın RANKL ekspresyonunu ve osteoklastogenezisi arttırdığı, bununla birlikte diş hareketinin de arttığı gözlenmiştir. Araştırmacılar, lokal RANKL geni transferinin hem ankiloza uğramış dişlerin hareket ettirilmesinde hem de ortodontik tedavi süresinin kısaltılmasında önemli etkileri olduğunu belirtmişlerdir.

Lloyd ve ark. (117), 10 haftalık dişi farelerde yaptıkları araştırmada, 10 gün boyunca günde iki kere subkutanöz olarak RANKL enjekte etmişlerdir. Alınan sonuçlarda, RANKL enjeksiyonunun kemik *turnover*'ünü hızlandırdığını, endokortikal kemik erozyon yüzeyini ve periosteal kemik formasyon hızını arttırdığını görmüşlerdir.

Osteoprotegerinin diş hareketi üzerindeki etkilerini incelemek adına sıçanlarda yapılan bir çalışmada, deneysel olarak hareket ettirilen birinci azı dişinin palatal periodontal dokularına periodik olarak OPG enjekte edilmiştir. Beklenildiği üzere sonuçlarda OPG'nin RANKL tarafından düzenlenen osteoklastogenezisi inhibe ettiği ve diş hareket hızını yavaşlattığı gözlenmiştir (118).

Deneysel diş hareketi sonrasında uygulanan sistemik OPG'nin kemik *remodeling*'i üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, osteoklastik aktiviteyi inhibe etme özelliği gösteren osteoprotegerinin ortodontik diş hareketi sonrasında uygulanması durumunda, kemik *remodeling*'i sırasında kemik yapımına olumlu bir katkı sağlayacağı ve buna bağlı olarak da nüksü azaltabileceği sonucuna ulaşılmıştır (119).

2.2.1.5. Lazer ile Biyostimülasyon

Biyostimülasyon, biyolojik etki elde edebilmek adına dokular üzerinde düşük enerjili lazer ışını kullanılmasıdır. Düşük güçteki lazer ışığını kullanmanın temel ilkesi, vücut hücrelerine direkt biyostimülatif ışık enerjisini yaymaktır. Terapötik lazerlerin etki mekanizmasını açıklamada en çok bilinen teori fotokimyasal teoridir. Bu teoriye göre sitokromoforlar ve pigmentler gibi hücresel fotoreseptörler düşük güçteki lazer ışığını abzorbe etmekte ve bunu hücrenin yakıtı olan adenzin trifosfatı (ATP) üreten mitokondriye iletmektedir (120,121).

Lazerin fotokimyasal etkisi sayesinde diagnostik ve terapötik amaçla fotodinamik tedavi (122), biyostimülasyon (122,123) ve '*Doppler Flowmetry*'de (124,125) kullanımını mümkündür.

1998 yılında Ozawa ve ark. (126) yaptıkları çalışmada kemik stimülasyonu sırasında düşük enerjili lazerin özellikle osteoblastların nodül formasyon hücrelerinde olmak üzere hücre proliferasyonunda ve öncül hücrelerin diferansiyasyonunda etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Pinherio ve ark. (127) kemik defektlerinde inorganik kemik ile birlikte düşük doz lazer tedavisinin (DDL) kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında DDL'nin kemik defektleri üzerine pozitif biyostimülatif etkisinin olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Bir diğer araştırmada Yaakobi ve ark. (128) Helyum-Neon (He-Ne) lazerin kemik tamiri üzerine etkisini histomorfometrik ve biyokimyasal olarak incelemişler ve sonuçta lazer uygulamasının daha iyi bir kortikal kemik iyileşmesi sağladığını belirtilmişlerdir.

Saito ve ark. (129), deney hayvanları üzerinde yaptıkları araştırmada rapid palatal ekspansiyon sırasında düşük enerjili Galyum-Alüminyum-Arsenit (Ga-Al-As) diyod lazer ışınlarının kemik *remodeling*ı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada doz ve süre olarak 3 farklı ışınlama yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda radyasyon dozuna bağlı olarak, kemik *remodeling* hızında 1,2 ile 1,4 kat oranında artış görölmüştür, ayrıca erken dönemlerde uygulanan ışınlamanın daha etkili olduğu belirtilmiştir.

Pourzarandian ve ark. (130) insan gingival fibroblast kùltürleri üzerinde düşük doz Er:YAG lazer uygulamasının etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 1,68 – 5,0 J/cm² enerji yoğunlukları arasında lazer uygulamışlardır. Sonuçlar, Er:YAG lazer uygulamasının gingival fibroblastların proliferasyonları üzerinde stimüle edici etkileri olduğunu ortaya koymuştur. En verimli dozun 3,37 J/cm² olduğunu belirtmişlerdir.

Pourzarandian ve ark. (131) yaptıkları bir diğer araştırmada Er:YAG lazerin gingival fibroblastlar üzerindeki proliferatif etkisinin siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu ile oluşan PGE₂ üretimi sayesinde olduğunu belirtmişlerdir. Bunun Er:YAG lazer uygulamalarının yara iyileşmesi üzerindeki hızlandırıcı etkisini doğuran önemli mekanizmalardan biri olduğunu vurgulamışlardır.

DDLT'nin biyositümlatif etkilerinin araştırıldığı bu çalışmalar DDLT'nin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerinin araştırılması için de yol gösterici olmuştur.

Yamaguchi ve ark. (9) yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada, düşük enerjili Ga-Al-As lazerin, osteoklastogeneziste rol oynayan

makrofaj koloni stimülasyon faktörünü (M-CSF) etkileyerek diş hareketini hızlandırdığı sonucuna ulaşmışlardır.

Fujita ve ark. (10), deneysel diş hareketi esnasında düşük doz lazer uygulamasının RANK, RANKL ve OPG üzerine etkisini incelemek adına yaptıkları çalışmada, 75 adet 6 haftalık deney sıçanının birinci molar dişlerine 10 g ortodontik kuvvet uygulamışlardır. Diş hareketinin devam ettiği 7 gün boyunca 3 ayrı bölgede (bukkal, mezial, palatal) günde toplam 9 dakika 54 J/cm² Ga-Al-As lazer uygulamışlardır. Araştırma sonucunda deney grubunda kontrol grubuna oranla diş hareketinin arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, 2. ve 3. günlerde deney grubunda RANKL ve RANK antikoru ile pozitif immünreaksiyon gösteren hücrelerin arttığı saptanmıştır. Fakat OPG ekspresyonunda değişim gözlenmemiştir. Ayrıca 2. ve 3. günlerde osteoklast prekürsor hücrelerindeki RANK ekspresyonunda da artış olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular düşük doz lazer uygulamasının RANK ve RANKL indüksiyonu sayesinde diş hareket hızını arttırdığını kanıtlamaktadır.

Yoshida ve ark. (132), düşük doz lazer uygulamalarının diş hareketi sırasında alveolar kemik *remodeling*'i üzerine etkilerini ve geçici kemik yoğunluğunu incelemek istemişlerdir. 60 adet deney sıçanının birinci azı dişlerine 10 g kuvvet uygulayarak deneysel diş hareketi elde etmişlerdir. Deney süresince ilk 6 gün boyunca her gün, takip eden süreçte 13. ve 20. günlerde olmak üzere 4 ayrı bölgede (mezial, distal, bukkal, palatal) günde toplam 9 dakika süreyle 54 J/cm² Ga-Al-As lazer uygulamışlardır. Geçici kemik yoğunluğu mikrobilgisayarlı tomografi kullanılarak ölçülmüştür. Deney grubundaki geçici kemik yoğunluğundaki düşüşün kontrol grubuna oranla daha az olduğu görülmüştür. Ayrıca deney grubundaki diş hareket miktarı kontrol grubundan daha fazla ölçülmüştür. Sonuç olarak düşük doz

lazer uygulamalarının alveol kemik *remodeling*'ini stimüle ederek diş hareketini hızlandırdığı belirtilmiştir.

Kawasaki ve ark. (133), 48 adet 6 haftalık deney sıçanı üzerinde yaptıkları çalışmada, sıçanların birinci molar dişlerine 10 g ortodontik kuvvet uygulayarak diş hareketi elde etmişlerdir. Bununla birlikte diş hareketinin devam ettiği 12 gün boyunca 3 ayrı bölgede (bukkal, palatal, mezial), günde toplam 9 dakika 35,3 W/cm² Ga-Al-As lazer uygulaması yapmışlardır. Deney sonucunda yapılan histomorfometrik ve histolojik analizler, lazer uygulamasının kemik *remodeling*'inde artışa sebep olduğunu, ayrıca diş hareketinin deney grubunda kontrol grubuna oranla 1,3 kat fazla olduğunu göstermiştir.

Altan ve ark. (134), 38 deney sıçanı üzerinde yaptıkları araştırmada, 20 g kuvvet uygulayarak maksiller keser dişlerde diş hareketi elde etmişlerdir. Daha sonra gruplardan birine 1., 2. ve 3. günlerde Ga-Al-As lazer kullanarak 5 farklı noktadan günlük toplam 9 dakika süreyle 54 J, diğerine aynı şartlar altında toplam 2,5 dakika süreyle 15 J lazer dozu uygulamışlardır. Deney sonucunda, çalışma grupları ve kontrol grubu arasında diş hareket miktarı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte 54 J toplam lazer uygulaması yapılan grupta osteoklast, osteoblast ve inflamatuvar hücre sayıları ile kapiller vaskülarizasyon ve yeni kemik oluşum miktarlarında belirgin artış olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Yapılan immunhistokimyasal boyamada yine aynı grupta RANKL immunreaktivitesinin diğer gruplardan fazla olduğu belirtilmiştir. OPG açısından ise gruplar arasında fark izlenmemiştir.

Gama ve ark. (135), 30 adet genç-erişkin deney sıçanı üzerinde yaptıkları çalışmada üst birinci azı dişine 40 g/F uygulayarak mezial

yönlü ortodontik diş hareketi elde etmişlerdir. Diyod lazer kullanarak deney süresince birer gün arayla düşük doz lazer uygulaması yapmışlardır. Mezial ve distal uygulama noktalarına ağız içinden yaklaşılarak $4,5 \text{ J/cm}^2$, bukkal uygulama noktasına ağız dışından yaklaşılarak 11 J/cm^2 lazer uygulanmıştır. Deney 7., 13. ve 19. günlerde ilgili gruplarda sonlandırılarak diş hareketi ölçümleri yapılmıştır. Sonuç olarak farklı deney süresi aralıklarında elde edilen diş miktarında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

Takip eden yıllarda araştırmacılar klinik çalışmalara da yönelmişlerdir.

2004 senesinde Cruz ve ark. (136), düşük enerjili lazerin diş hareketi üzerindeki etkisine yönelik ilk klinik çalışmayı yapmışlardır. Çalışmada premolar çekimli 11 hastada 150 g'lık kuvvetle kanin distalizasyonu sırasında, üst çeneyi 2 segmente ayırarak kontrol ve deney grupları oluşturmuşlardır. Her aktivasyon seansında kanin dişe, 5 adet palatal ve 5 adet bukkal bölgeden olmak üzere 10 noktadan 780 nm dalgaboyunda, toplam 10 saniye 5 J/cm^2 Ga-Al-As diyod lazer uygulamışlardır. 2 aylık aktivasyon sonrasında lazer uygulanan segmentte %34 oranında daha hızlı kanin distalizasyonu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte tedavi süresince hasta rahatsızlığı ve ağrı duyusunda ciddi azalma olduğunu saptamışlardır.

2006 yılında Limpanichkul ve ark. (137), premolar çekimli 12 hasta üzerinde benzer bir çalışma yürütmüşlerdir. Kanin distalizasyonunda her aktivasyonda ve bundan 2 gün sonra, 860 nm dalgaboyunda ve 2,3 J dozunda toplam 23 saniye boyunca palatal, bukkal ve distal bölgelere Ga-Al-As lazer uygulamışlardır. Çalışma sonucunda, lazer uygulanan grupta diş hareketinde bir farklılık

bulamamışlar ve diş hareketini stimüle etmek amacıyla kullanılması gereken lazer dozunu tartışma konusu olarak ortaya atmışlardır.

2.2.1.6. Kortikal Aktivasyon

Ortodontik tedavi sürecini kısaltmak ve kolaylaştırmak için cerrahi tekniklerin kullanılması fikri ilk defa 1898'de Guilford tarafından yazılan kitapta dile getirilmiştir. Kitapta 1892 yılında Bryan'ın düzensiz dişlerin cerrahi yöntemle düzeltilmesi üzerine yayınladığı bir tebliğden bahsedilmektedir (138).

Takip eden senelerde Cunningham (139), Cohn-Stock (140), Bichlmayr (141), Ascher (142) ve Neuman (143) gibi araştırmacılar serbestleştirme ve osteotomi uygulamalarından bahsetmişlerdir. Bichlmayr'ın (141) 1931 yılındaki çalışması oldukça ses getirmiş ve yöntem araştırmacının kendi ismiyle anılmaya başlamıştır.

Dentoosseous kortikotomi, dişin etrafındaki kemiğe yapılan kesi hattının kortikal kemik tabakasında sınırlı tutularak, kortikal bütünlüğün ortadan kaldırıldığı cerrahi bir işlemdir (144-146).

Ortodontide kortikotomi uygulaması ilk olarak 1959 yılında Kole (144) tarafından tarif edilmiştir. Kole; Cunningham (139), Bichlmayr (141) ve Cohn-Stock (140) gibi araştırmacıların yöntemlerini modifiye ederek vertikal interdental kemik kesisine ilaveten subapikal bölgede kök ucunun biraz yukarisından vertikal kesileri birleştiren bir horizontal osteotomi kesisi yapmıştır. Bu horizontal kesi tüm alveol derinliğince uzanmaktadır.

Kole diş hareketi sırasında, ana direnci kortikal katmanın oluşturduğunu düşünmektedir. Diğer yanda medullar kemik *remodeling*'i kortikal kemiğe nazaran çok daha hızlıdır. Kortikal katmanın sürekliliğinin ortadan kaldırılarak bir diş ya da bir grup diş bağlayan kemik yapının medullar hale getirilmesinin ortodontik diş hareketini hızlandıracağı öngörüsünde bulunmuştur. Kesi hatları dişin kan ve sinir dokularını da korumak amacıyla kortikal tabakada sınırlı tutulmuştur. Kole, alt posterior bölge dışında her iki çenede hem bukkal hem lingual yüzeylerde horizontal ve vertikal kesiler oluşturarak, ortodontik tedaviyi yaklaşık 12 hafta gibi kısa bir sürede ve hiç kök rezorpsiyonu ve devitalizasyon belirtisi görmeden tamamladığını savunmuştur (144).

Oldukça fazla sayıda erişkin hastayı Kole'nin (144) tekniğini modifiye ederek tedavi eden Suya, bu yöntemde vertikal interdental kortikotomiye yivler şeklinde hazırlayıp, alveolar krestin 2-3 mm aşağısından başlayarak dişlerin apeksinde sonlandırmaktadır. Kole'nin cerrahi tekniğinden farkı, supraapikal bölgedeki horizontal osteotomi kesisi yerine uygulanan horizontal kortikotomi kesisidir. Suya, bu yöntemle tedavi ettiği olgularda ortodontik tedavi süresini 10 hafta olarak rapor etmiştir. Bu araştırmacı da Kole ile benzer şekilde, kortikotomi ile beraber uygulanan diş hareketinde dişin kemik içinde hareket etmesinden ziyade, kemik ile beraber blok olarak hareket ettiğini savunmuştur. Kortikotomi sonrası görülen diş hareket hızındaki artışı da dentoalveolar blokların hareketine bağlamıştır. Braketlenen dişleri bu kemik bloklarını kontrol etmeye yarayan tutacaklar olarak tanımlamış ve diş hareketinin kemik bloklar tekrar birleşmeden önce 3-4 ay içerisinde tamamlanması gerektiğini iddia etmiştir. 1991 yılında literatürde yayınlanan bu çalışmalar 'kortikotomi destekli ortodonti' olarak anılmaya başlanmıştır (145).

2001 senesinde Wilcko ve ark. (11) yayınladıkları vaka raporunda orijinal tekniğe yeni modifikasyonlar ekleyerek iki hastayı tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar selektif alveolar dekortikasyon, alveolar augmentasyon ve ortodontik diş hareketini kombine ettikleri bu modifiye edilmiş yöntemi 'hızlandırılmış osteojenik ortodonti' (*accelerated osteogenic orthodontics*, AOO) olarak adlandırmışlardır. Orijinal teknikle benzer şekilde bu uygulamada da tam kalınlıkta labial ve lingual alveolar flep kaldırılmaktadır. Farklı olarak dekortikasyon sağlanan cerrahi yaralama bölgesi hareket ettirilecek dişlerin köklerine komşu olan medullar kemiğe doğru çok az miktarda uzanmakta ve bu şekilde dişlerin vitalitesi risk altına atılmamaktadır. Açığa çıkarılan alveolar korteks frez yardımıyla noktasal şekilde birçok bölgeden travmatize edilerek kanama alanları oluşturulmakta ve kortikal plakların selektif kısmi dekortikasyonu sağlanmaktadır. Kanama noktaları oluşturulan kemiğin üzerine bir allogreft materyali yerleştirildikten sonra flep primer olarak kapatılarak suture edilmektedir. Diş hareketi bir hafta içerisinde başlatılmakta ve aktivasyonlar 2 hafta aralıklı olarak yapılmaktadır (147). Araştırmacılar modifiye ettikleri bu kortikotomi yöntemi ve perforasyonlar ile kemik blokları oluşturmayı amaçlayan tekniğe göre alveol kemiğini maksimum travmatize ederek bol miktarda kanama noktası oluşturduklarını öne sürmüşlerdir. Araştırma sonucunda herhangi bir periodontal problem, rezorpsiyon, lüksasyon ve alveol kret kemik yüksekliğinde değişikliğe rastlanmamıştır.

Wilcko ve ark. (11,147), selektif dekortikasyon uyguladıkları bu vakalardaki fizyolojik diş hareketinin daha önceden ileri sürülen kemik blok hareketinden ziyade, bir demineralizasyon-remineralizasyon süreci sonucunda gerçekleştiğini savunmuşlardır. Araştırmacılar bu sürecin

'bölgesel hızlanma süreci' olarak ifade edilen mekanizma ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

1981 yılında ilk olarak Frost yaptığı çalışmalarla kortikotomi işlemi sonrası kemikte oluşan değişiklikleri açıklamaya çalışmıştır (148). Frost; insan vücudunda kemik iyileşme mekanizmasını açıklarken, kemikte meydana gelen bir stimulus sonucunda *regional acceleratory phenomenon* (RAP) ya da 'bölgesel hızlanma süreci' olarak adlandırılan mekanizmanın çalışmaya başladığını rapor etmiştir. RAP; kortikal kemiğe yönelik cerrahi bir yaralanmayı takiben gelişen geçici ve lokal yoğun *remodeling* sürecidir (149). RAP; yaralanma bölgesindeki dokularda oluşan yeniden organize olma ve iyileşme sürecindeki olayları kapsayan bir mekanizma olduğundan (150,151), sadece ortodontik kuvvet uygulanması bile hafif bir RAP'nin başlamasına sebep olabilmektedir. Bununla birlikte ortodontik diş hareketi selektif dekortikasyon ile birlikte uygulandığında RAP maksimum düzeye ulaşmaktadır (152).

Frost (148), RAP sürecinde ilk olarak kemikte hızlı bir osteoblastik aktivite, ardından kemik densitesinde azalma ya da osteopeni, sonrasında hızlı bir osteoblastik aktivite ve *remodeling* işleminin başladığını savunmuştur.

Yaffe ve ark. (153), RAP'nin başlangıç fazının kortikal kemik porozitesinde bir artış ve artmış osteoklastik aktivite nedeniyle trabeküler kemik yüzeylerindeki belirgin *turnover* ile karakterize olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, sıçanlarda yaptıkları çalışmada, sıçan mandibulasında sadece mukoperiosteal bir flep kaldırmanın bile RAP cevabı oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Rezorpsiyon aktivitesinin büyük kısmının ilk hafta süresince

oluşturduğunu (kalsiyum retansiyonunda %22 azalma ile), histolojik olarak RAP cevabını deneyin en erken 10. gününde izlediklerini, maksimum rezorpsiyonun 3. haftada gözlemlendiğini ve deneyden 120 gün sonrasında alveol kemiğinin başlangıç görünümüne ulaştığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, periodontal cerrahilerden hemen sonra görülen diş mobilitesini bu bulgular ile ilişkilendirmişlerdir.

Bogoch ve ark. (154) tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tavşan tibia kemiğinde meydana getirilen bir kortikotomi kesisinin komşu trabeküler kemikte 5 kat oranında daha fazla kemik oluşumuna sebep olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu etkinin bölgesel olduğunu, tibia kemiğinin bipolar başının kontralateral kutbunda herhangi bir etki görülmemesi ile desteklemişlerdir.

Sebaoun ve ark. (152), selektif alveolar dekortikasyon uygulamasının oluşturduğu alveolar cevabı, zaman ve cerrahi bölgeye olan mesafe açısından değerlendirmek istemişlerdir. Bunun için 36 sıçan üzerinde bir araştırma gerçekleştirmişlerdir. Üst birinci sol azı dişinin hizasında bukkal ve lingual yüzeylerde tam kalınlıkta flepler kaldırdıktan sonra, bukkal ve lingual kortikal plakları bir frez yardımıyla, her 2 yüzeyden çapları yaklaşık 0,2 mm olan 5 nokta oluşturarak toplam 10 noktadan yaralamışlardır. Daha sonra flep kapatılarak suture edilmiştir. 3 haftanın sonunda cerrahi uygulanan grupta belirgin miktarda daha geniş periodontal ligament yüzeyi, daha az kalsifiye spongiöz kemik yüzeyi, sayıca daha fazla osteoklast ve daha fazla lamina dura apozisyon genişliği saptanmıştır. Bununla birlikte 11. haftada kemikteki *turnover* hızının daha sabit bir duruma ulaştığı belirtilmiştir. Dekortikasyon cerrahisinin sebep olduğu etkinin sadece işlem bölgesinde lokal olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar selektif alveolar dekortikasyon prosedürünün alveolar spongiözada lokal olarak

turnover prosedürünü arttırdığını, oluşan bu artmış demineralizasyon-remineralizasyon dinamiklerinin selektif alveolar dekortikasyon sonrasında hızlanan diş hareketinin muhtemel sebebi olduğu sonucuna varmışlardır.

Baloul ve ark. (12), yaptıkları çalışmada selektif alveolar dekortikasyonun diş hareketine olan etkilerini araştırmışlardır. Bunun için 114 deney sıçanının birinci azı dışında 25 g sabit kuvvet uygulayan Sentalloy yay kullanarak diş hareketi elde etmişlerdir. Cerrahi prosedüre öncelikle tam kalınlıkta flep kaldırılarak başlanmıştır. Bukkal ve palatal yüzeylerin her birinde 5 adet olmak üzere 0,25 mm genişlik ve 0,25 mm derinlikte intramedullar dekortikasyon noktaları oluşturulmuş ve flep suture edilerek primer olarak kapatılmıştır. Elde edilen sonuçlarda, diş hareketi ve selektif alveolar dekortikasyonun birlikte uygulandığı deney grubunda 7. günde ölçülen diş hareket miktarının anlamlı şekilde fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca kemik hacmi ve kemik mineral içeriğinde de belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Bu grupta artmış osteoklastogenezisi destekler şekilde osteoklastik hücre ve M-CSF, RANKL, OPG, kalsitonin reseptörü, tartrate dirençli asit fosfataz 5b, cathepsin K gibi anahtar osteoklast regülatörlerinin ribonükleik asit (RNA) markerlarında belirginleşme olduğu görülmüştür. Bununla birlikte osteoblastik hücrelerin RNA markerları da anabolik aktivitenin arttığını belirtmektedir. Bu bulgular ile alveolar dekortikasyonun tedavinin erken dönemlerinde kemik rezorpsiyon ve formasyon döngüsünü etkileyerek diş hareket hızını, hareketin başlangıç fazında arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Teixeira ve ark. (155), inflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu ile diş hareketi ve kemik *remodeling*'inde artış olacağı hipotezini öne sürmüşlerdir. 48 deney sıçanı üzerinde yaptıkları araştırmada diş

hareketini 50 cN sabit kuvvet uygulayan Sentalloy yay yardımıyla elde etmişlerdir. 4 gruba ayırdıkları deney hayvanlarından ilk gruba sadece pasif yay uygulamışlar, ikinci grupta yayı aktive etmişler, üçüncü grupta aktif yay ile birlikte yumuşak doku flebi kaldırmışlardır. Dördüncü grupta ise aktif yay ve yumuşak doku flebi ile birlikte molar dişin 5 mm kadar mezialine, bukkal kortikal plakta, her birinin çapı 0,25 mm olan 3 adet sıg perforasyon oluşturmuşlardır. Oluşturulan bu perforasyonların inflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu için yeterli olacağı düşünülmüştür. Elde edilen sonuçlar, üzerinde çalışılan 92 sitokinin 37 tanesinin tüm gruplarda belirgin şekilde arttığını, 21 sitokinin ise en yüksek değerlerine dördüncü grupta ulaştığını göstermiştir. 28 günün sonunda, dördüncü grupta artmış osteoklast sayısı ve kemik *remodeling* aktivitesi ile birlikte generalize osteoporozite ve artmış diş hareketi gözlenmiştir.

Literatürde kortikotomi destekli diş hareketi üzerine yapılmış birçok klinik ve deneysel araştırma mevcuttur (13,15,156,157). Bu çalışmalar kortikotomi prosedürünün diş hareketini hızlandığını desteklemektedir.

Sanjideh ve ark. (158), yaptıkları çalışmada ikincil bir kortikotomi prosedürünün diş hareketine etkisini incelemişlerdir. Bunun için birincil kortikotomi işlemini takip eden 28. günde bir deney grubunda ikincil kortikotomi işlemi uygulamışlardır. Deney sonuçları, alveolar kortikotomi işleminin ortodontik diş hareketini belirgin şekilde arttırdığını, bununla birlikte 4 hafta sonra yapılan ikincil bir kortikotomi işleminin hızlı diş hareketi oranlarını daha uzun süre devam ettirdiğini göstermiştir. Elde edilen total diş hareket miktarı ikincil kortikotomi işlemi uygulanan grupta daha fazla olmakla beraber,

aradaki farkın küçük olması ikincil bir kortikotominin gerekliliğini savunmak için yeterli bulunmamıştır.

Yıllardır kullanılan ve modifiye edilerek geliştirilen cerrahi teknikler, oldukça efektif olmalarının yanında invazif ve hasta için tolere edilmesi nispeten zor uygulamalardır (14). Geleneksel kortikotomi uygulamalarının çoğunda cerrahi olarak bir flep kaldırılması gerekmektedir (11-13,15,152,155-158). Büyük flepler kaldırılarak çalışma zorunluluğu ve kortikotomi işleminin geniş tutulması bu yöntemlerin bazı hastalar ve diş hekimleri tarafından kabul edilmemesine sebep olmaktadır (18). Bu sebeplerle son yıllarda minimal invazif yöntemler geliştirmek üzerine yeni araştırmalar yapılmaya başlanmıştır (14,17,18,159,160).

Dibart ve ark. (18) tarafından, literatüre daha yeni ve daha minimal invazif bir yöntem olarak piezosizyon tanıtılmıştır. 1988 senesinde Tomaso Vercellotti klasik ultrasound teknolojisini modifiye edip iyileştirerek ultrasonik mikrovibrasyonlar temeliyle çalışan piezoelektrik cerrahisini geliştirmiştir (161). Piezosizyon yöntemi, mikroinsizyonlar ve yalnızca bukkal kortekste lokalize piezoelektrik cerrahisinin kombine uygulandığı, minimal travma ile hızlı diş hareketinin elde edilmeye çalışıldığı bir yöntemdir. Bu yöntemde, eşlik eden selektif tünel yaklaşımı sayesinde sert veya yumuşak doku greft uygulaması da yapılmaktadır. Tünel yaklaşımı yumuşak doku debridmanını minimize eden bir uygulamadır (159). Araştırmacılar yayınladıkları vaka raporunun sonunda, uygulamanın ortodontik tedavi süresini kısalttığını, hasta tarafından oldukça kolay tolere edilebilir olduğunu ve periodontal dokuların greft uygulamasıyla daha güçlendiğini savunmuşlardır.

Yapılan bir diğerk araştırmada (159), Dibart ve ark. (18)'nın kullandığı piezosizyon yöntemine benzer bir uygulama ile çalışılmıştır. Fakat farklı olarak yapılan mikroinsizyonların sayısı azaltılmış ve tünel aşaması endoskopik olarak asiste edilmiştir. Bu sayede yapılan piezoelektrik kesilerinde derinlik ve lokalizasyon kontrolü detaylı olarak sağlanabilmiştir.

2006 senesinde kortisizyon ismiyle alternatif bir yöntem Park ve ark. (17) tarafından literatüre tanıtılmıştır. Bu yöntemde cerrahi kesiler ve çekiç yardımıyla insizyonlar doğrudan dişeti üzerinden yapılarak kemiğe ulaşılmıştır. Herhangi bir flep kaldırılmadan yapılan bu uygulama ile cerrahi süreç kısaltılmıştır. Fakat bu yöntemde greftleme yapılamamaktadır ve bazı hastalar tarafından cerrahi çekiç kullanımını agresif bulunmuştur.

Kim ve ark. (14), 16 kedi üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarında, kortisizyon tekniğini kullanarak flep kaldırılmasına gerek duymadan, güçlendirilmiş bir cerrahi keski yardımıyla transmukozal olarak yaklaşıp interproksimal korteksleri ayırmışlardır. Yapılan histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler, kortisizyon uygulanan grupta demet kemikte direk kemik rezorpsiyonunun fazla, hyalinizasyonun az olduğunu ve hyalinize dokunun daha hızlı uzaklaştırıldığını göstermiştir. Bununla birlikte 28. günde yeni kemik oluşum alanlarının ortalamasının daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar kortisizyon uygulamasının diş hareketini hızlandırmak için yeterli bir prosedür olduğunu desteklemektedir.

Aynı araştırıcının yaptığı bir diğerk deneysel çalışmada (160), diş hareketini hızlandırdıkları bilinen düşük doz lazer uygulaması ve kortisizyon işlemi birlikte uygulanmış ve bunun diş hareketi üzerindeki

etkileri incelenmiştir. Deney sonuçlarında kortisizyonu takiben periodik olarak uygulanan düşük doz lazerin diş hareket hızı ve alveolar *remodeling* aktivitesini yavaşlattığı görülmüştür. Bu sonuçlar araştırmacılar tarafından; düşük doz lazerin biyostimülatif etkisinin, kortisizyona bağlı gelişen RAP'nin oluşturduğu osteoporotik aktiviteden ziyade ilgili bölgedeki defektin iyileşmesi yönünde konsantre olduğu, bunun da diş hareketini inhibe ettiği şeklinde yorumlanmıştır.

2.3. Lazer

2.3.1. Tarihçesi ve Fiziği

Lazer, '*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*' kelimelerinin ilk harflerinden oluşan ve 'Radyasyonun Uyarılmış Emisyonu ile Işığın Güçlendirilmesi' anlamına gelen bir terimdir (162). Lazerin temelini atom ve molekül enerji düzeyleri arasındaki elektron geçişleri oluşturmaktadır.

Lazer kavramı 1916 yılında Albert Einstein tarafından ortaya atılan Kuantum Teorisi'nden menşe almaktadır (163). Einstein uygun boyutlu bir fotonun hali hazırda uyarılmış durumda bulunan bir moleküle çarpması halinde, bu molekülün daha düşük enerji seviyesine inerken, kendisine çarpan fotonla aynı büyüklükte olan ve aynı doğrultuda hareket eden bir başka foton salacağı fikrini öne sürmüştür.

Daha sonra Arthur Schawlow ve Charles H. Townes tarafından, bir gaz odacığının mikrodalga ışınları ile uyarılması sonucunda foton salınımının gerçekleşeceğini öne süren MASER prensibinin, ışık dahil herhangi bir dalga boyundaki tüm elektromanyetik dalgalara

uygulanabileceğine dikkat çekilerek LAZER kavramı ortaya konulmuştur (164).

Bütün lazer cihazları; gaz, sıvı veya katı olabilen bir çoğaltıcı, bir yansıtıcı (ayna) ve bir enerji kaynağından oluşmaktadır. Bu ortamda verilen enerji saklanabilmekte ve stimüle edilmiş şekilde yayılabilmektedir. Lazer ortamı olarak bilinen çoğaltıcı dolu odacığın bir dış etken ile stimülasyonu sonucunda lazer ışını oluşmaktadır. Bu şekilde oluşan spontan foton salınımı, lazer odacığının aynalarla kaplı iki ucu arasında yansıyarak ortamı terketmektedir. Bu hareketli fotonlar, diğer atomların da uyarılmasına yol açmaktadır. Işık, bir tanesi parsiyel geçirgen olan aynadan çıkarak sistemi terk edene kadar bu zincir devam etmekte ve sonuçta konsantre bir ışık demeti oluşmaktadır (162).

2.3.2. Lazer Işınının Fiziksel Özellikleri

Işık elektromanyetik bir enerji formudur ve bu enerjinin temel birimi fotondur. Normal ışık ile lazer ışığı arasında belirgin farklılıklar vardır. Normal ışık görülebilir spektrumdaki birçok rengin toplamından oluşmakta fakat beyaz ışın şeklinde görülmektedir. Lazer ışığı ise spesifik bir renkten oluşur (162).

Bütün ışınların aynı dalga boyunda ve aynı enerji düzeyinde olması lazer ışınının monokromatik özellikte olduğunu gösterir. Işının dalga boyu, elektron daha alt seviyedeki yörüngeye geçerken açığa çıkan enerji miktarı tarafından belirlenmektedir.

Bütün ışık dalgalarının zaman ve uzaklık olarak birbirlerine yakın hareket etmesi koherentlik özelliğidir. Bu sayede lazer ışını sistemlerde daha iyi taşınıp yönlendirilebilir.

Lazer ışığını oluşturan tüm dalgalar birbirlerine paraleldir. Bu özellik sayesinde küçük bir alana yüksek enerji uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, yayılma sırasında oluşan az miktardaki açılma sonucunda hedef dokuya olan uzaklık arttıkça bir miktar genişleme görülebilmektedir (165).

2.3.3. Terminoloji

Lazer tarafından oluşturulan foton dalgalarına ait üç temel unsur söz konusudur. Bunlardan ilki ışığın hızıdır. İkincisi oluşan dalga'nın vertikal ekseninde en tepe noktasıyla en alt noktası arasındaki toplam yükseklik anlamına gelen ve dalga'nın yoğunluğunu tanımlayan amplituddur. Amplitud ne kadar yüksek olursa lazer ışığının etkinliği de o kadar yüksek olur. Dalga boyu bu konudaki üçüncü önemli faktör olup, bu özellik lazerin cerrahi alanda nasıl uygulanacağı ve ne gibi bir doku etkileşimi oluşturacağını saptanmasında önem taşır. Dişhekimliğinde kullanılan lazerlerin dalga boylarını ölçmek için mikron ve nanometre gibi birimler kullanılır. Saniyede oluşan dalga sayısının ölçüm birimi frekanstır. Frekans dalga boyu ile ters orantılıdır. Dalga boyu ne kadar küçük ise frekans o kadar yüksek olmaktadır (162).

Diş hekimliğinde kullanılan tüm lazerlerin ayarlanabilir parametreleri vardır. Her dalga boyunun bir foton enerjisi vardır ve bu fotonların dokuya etkisi bulunmaktadır. Bu etkiye fizikte iş denilmektedir. Enerji, iş yapabilme kapasitesidir ve birimi joule yada milijouledur. Belli bir zaman içerisinde yapılan iş ise güç demektir ve

birimi watttır. Bir watt bir saniyede bir joule'luk iş yapan motorun güç birimidir. Belli bir zaman içerisinde dokuya etki eden ve devamlılığını koruyabilen güç, ortalama güçtür. Bazı lazerler bir saniyede birçok ışık atımı üretebilir. Atım süresi, tek bir atımla belli bir zamanda oluşan emisyon uzunluğunu gösterir. Atım genişliği olarak da adlandırılan atım süresi saniye ile ölçülür. Hertz ise saniyede oluşan atımı göstermektedir. Aralıklı atımlı lazerlerde ortalama güç, atım başına üretilen enerjinin hertz ile çarpımıdır. Lazer ışınının her bir atımı daha yüksek pik gücüne sahip olabilir. Atım başına düşen enerjinin atım süresine bölünmesi bunu rakamsal olarak ifade eder. Işının çapı dağıtım sistemi tarafından belirlenir ve dokudaki hedef noktayı etkiler. Fotonların birim alana toplanması güç yoğunluğu (watt ile ölçülür) ya da enerji yoğunluğu (cm²'ye düşen joule ile ölçülür) olarak tanımlanabilir. Enerji yoğunluğu aynı zamanda etki olarak da ifade edilir (166).

2.3.4. Lazer ve Doku Etkileşimi

Lazerin dokuda yarattığı etki kullanılan ışığın hedef doku ile etkileşim mekanizmasına bağlıdır. Bu durum ise lazerin dalga boyuna, gücüne, uygulanma süresine ve ışığın modülasyon şekline göre değişmektedir. Lazerin doku içerisine girme derinliği ve dokuda yarattığı etki ise, dokunun optik, kimyasal ve mekanik özelliklerine bağlıdır (167).

Lazer ışını 4 farklı şekilde dokuyla etkileşime girmektedir (124,162,168):

Abzorpsiyon (Emilim): İlk ve en çok görülen etkileşim dalga boyuna ve fotonların enerjilerine bağlı olarak termal ve non-termal etkiler

yaratacak şekilde ışının doku içine geçmesi yani emilmesidir. Doku tarafından absorbe edilen enerji miktarı dokunun pigmentasyon ve su içeriği gibi özelliklerine ve lazerin dalga boyu ile emisyon moduna bağlıdır. Doku içeriği belirli dalga boylarını absorbe eder. Pigmente dokularda lazer ışını daha çok absorbe edilir.

Transmisyon (Derin Dokulara Geçiş): Lazer enerjisinin, lazer ışınının dalga boyuyla ilişkili olarak, hedef dokuya etki etmeden dokudan geçişidir. Abzorpsiyonun tersi olarak kabul edilmektedir (162).

Refleksiyon (Yansıma): Dokuya çarpma sırasında bir kısım ışın demetinin yansıma ile geri dönüşüdür. Yansıyan ışınlar özellikle göz gibi korunması gereken çevre dokulara zarar verebileceği için tehlikelidir (162).

Dağılma: Lazer ışınının yüzeye çarpıp saçılmasıdır. Saçılma enerjisi zayıflattığı için ulaşılmak istenen yararlı biyolojik etki sağlanamaz. Ayrıca çevre dokularda istenmeyen hasarlar oluşabilir.

Lazer ışınının doku üzerinde üç tip biyolojik etkisi vardır:

Foto-kimyasal etki: Termal etkinin atom ve moleküllerde oluşturduğu kimyasal ve fiziksel değişiklikler dışında abzorpsiyonla oluşan etkidir. Foto-kimyasal etki sayesinde lazer tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılabilir (122).

Foto-termal etki: Hücre içi ısısının 100°C'ye ulaşması halinde, hücre proteinleri kaybolur ve oluşan buhar etkisiyle hücre patlayarak yok olur. Dokudaki suyun tamamen buharlaşması sonucu hücre proteini denatürasyonu ile bu etki lazere çok derin dokulara inebilme özelliğini

kazandırır. Enerji yoğunluğunun artması daha derin dokularda kesi elde edilmesini sağlamaktadır (169).

Non-linear etki: Fotoablasyon ve fotodisrupsiyon olarak iki şekilde izlenmektedir. Lazer ışığının sahip olduğu yüksek foton enerjisiyle hedef dokudaki atom ve molekül bağlarının kopması fotoablasyondur (122,124,169). Yüksek enerji düzeyinde ve kısa ışınlama süresi ile kullanılan lazer ışığı, yüksek basınçta patlayarak dağılan bir plazma oluşturur. Bu şekilde dokuyu iyonize ederek mekanik olarak bir tahrip yaratmaktadır. Bu etki fotodisrupsiyon olarak adlandırılır ve abzorpsiyondan tamamen bağımsızdır. Hava gibi transparan ortamlarda oluşabilmektedir (122,124,169).

2.3.5. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

Karbondioksit (CO₂) Lazer

10600 nm dalga boyunda, aktif materyali gaz olan CO₂ lazerler, en yüksek dalga boyuna sahip lazerlerdir (165,170).

CO₂ lazerler su tarafından iyi abzorbe edilirler. Yumuşak dokuları kesme ve koagülasyon özellikleri iyidir, sığ penetrasyon özelliği ile mukozal lezyonların tedavisinde kullanımında idealdir (170). Bununla birlikte kemik gibi su içeriği az olan dokularda yüksek ısı oluşturarak çevre dokularda termal hasar yaratabilirler (162,171).

CO₂ lazerler hidroksiapatit tarafından abzorpsiyonu en fazla olan lazerdir. Bu nedenle dişlere komşu bölgelerde çalışılırken dikkatli olunması gerekmektedir (172).

Biyopsi işlemleri, kanamaya elverişli lezyonlar, aftöz ülserler, frenektomi, herpetik lezyonlar, gingivoplasti, gingivektomi ve kuron boyu uzatma işlemlerinde kullanılır (170).

Argon Lazer

Argon lazerin aktif materyali argon gazıdır ve görünür spektrumda yer alan tek cerrahi lazerdir. Diş hekimliğinde kullanılan 488 nm mavi, 514 nm mavi-yeşil olmak üzere iki farklı dalga boyu vardır (170).

488 nm dalga boyundaki argon lazer rezin polimerizasyonunda ve diş beyazlatma işleminde kullanılmaktadır (170).

514 nm dalga boyunda olan argon lazer hemoglobin, hemosiderin ve melanin içeren dokular tarafından yüksek miktarda absorbe edildiğinden hemostatik özelliği çok yüksektir (173). Her iki dalga boyundaki argon lazerin mine ve dentin tarafından az miktarda absorbe edilmesi gingival dokularda kullanımlarını güvenli kılar (162,174).

Diyod Lazer

Diyod lazer, aktif ortamı gallium ve arseniğe ek olarak alüminyum ya da indiyum içeren yarı iletken kristallerden oluşan bir lazerdir. Dental kullanımı için 800 nm ile 980 nm arasında dalga boyuna sahiptir (175).

Tüm diyod lazerlerin dalga boyları pigmente dokular tarafından yüksek oranda absorbe edilirler ve derin dokulara penetre olurlar; ancak hemostaz özellikleri argon lazerler kadar hızlı değildir. Diş yapısı

tarafından zayıf abzorbe edildiklerinden, dişin sert dokularından çok yumuşak doku cerrahisinde güvenli olarak kullanılırlar (165).

Diyod lazer yumuşak doku cerrahisinde kullanılmak için çok uygun bulunmuş, kesme ve koagülasyon işlemleri ile gingival sulkus debridmanı için önerilmiştir (176,177).

Neodymium:Yitrium-Alüminyum-Garnet (Nd:YAG) Lazer

Nd:YAG lazerin aktif materyali katı fazda olup, neodymium iyonu yüklü yitrium ve alüminyum elementleri ile garnet kristalinin kombinasyonu şeklindedir. Dalga boyu 1064 nm'dir. Yüzeyde doku tarafından minimum abzorbe edilse bile maksimum penetrasyona sahiptir. Melanin tarafından yüksek oranda abzorbe edilir. Hemoglobin abzorbsiyonu argon lazer kadar yüksek düzeyde değildir. Su içerisinde %90 oranında geçebilir (178).

Nd:YAG lazerler dental yumuşak dokuların koagülasyon ve kesme işlemlerinde, sulkular debridmanda pulpal ağrıların ve aftöz ülserlerin tedavisinde kullanılmaktadır (179).

Nd:YAG lazerlerin dental sert dokular ile etkileşiminin çok az olması, dişe komşu yumuşak doku cerrahisinde kullanımını güvenli kılmaktadır (180).

Erbiyum Lazerler (Er,Cr:YSGG ve Er:YAG)

Erbiyum lazerlerin iki farklı dalga boyu bulunmaktadır. 2780 nm dalga boyuna sahip olan Erbiyum,Kromiyum:Yitrium-Skandiyum-

Galyum-Garnet (Er,Cr:YSGG) lazer, erbiyum ve krom ile desteklenmiş olan yitrium, skandiyum, galyum garnet katı kristallerini içeren aktif ortamdan oluşmaktadır. Er:YAG lazer ise erbiyumla desteklenmiş yitrium ve alüminyum katı kristallerini içeren aktif ortamdan oluşmaktadır ve 2940 nm dalga boyuna sahiptir (175).

Her iki dalga boyu da serbest hareketli atım modunda ışık yaymaktadır. Dağıtım sistemlerinin sonunda bulunan piyasemen ve küçük çaplı cam uç lazer enerjisini uygun cerrahi yüzeye, yaklaşık 0,5 µm indirerek konsantre etmektedir. Dental prosedürlerde su ve hava spreyi kullanılmaktadır (181-183).

Dalga boyu sebebiyle günümüzde kullanılan lazerler arasında suda emilimi en yüksek olandır, bununla birlikte apatit kristalinin bir parçası olan hidroksil (OH) gruplarında da göreceli olarak yüksek derecede emilim göstermektedir (184). Bu özellikleri sayesinde Er:YAG lazer su içeren hem sert hem de yumuşak dokularda kullanılabilir. (184).

Bununla birlikte dentin, mine ve kemik gibi sert dokularda daha iyi endikasyon bulmaktadır. İrrigasyon altında sert dokuların kaldırılmasında kullanıldığı zaman çok düşük termal zarar verdiği bilinmektedir (185-187). Er:YAG lazerin kemik cerrahisindeki diğer avantajları konvansiyonel yöntemlerle kemik kaldırmanın zor olduğu anatomik bölgelerde kullanılması, keskin hatlarla hızlı ve seçici kemik kaldırma olanağı, vibrasyon ve basıncın olmaması nedeniyle frezlerin yerine alternatif olabilirliğidir. Esnek tasarımı ve lazer enerjisini kontrol edecek kadar dayanıklı fiberlere sahip olması, uygulama uç seçeneklerinin fazlalığı, su spreynin bulunması da diğer avantajlarındandır (188). Bununla birlikte hemostatik özelliklerinin

sınırlı olması, cerrahi bölgedeki kanın sadece yüzeyindeki suyu buharlaştırmasından kaynaklanmaktadır (189).

Er:YAG lazer çürük temizlemek, ensizyon, eksizyon, buharlaştırma, ablasyon ve hemostaz sağlamak adına kullanımı için 1997, periodontal cep içerisinde diştaşı temizliği için 1999 ve kemik cerrahisinde kullanımı için 2004 yıllarında *Food and Drug Administration* (FDA) onayını almıştır (190).

Oral cerrahide sert dokuların kesilmesinde (191,192) ve düşük düzeyli dozda kemik defektlerinin iyileşmesini olumlu yönde etkilemesi nedeniyle (130,131) başarıyla kullanılmaktadır.

Lewandrowski ve ark. (191), Er:YAG lazer kullanımından sonra görülen iyileşme hızının frez kullanımı sonrasındaki iyileşme hızına eşit hatta daha hızlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Mello ve ark. (192) yaptıkları çalışmada Er:YAG lazer cerrahisinin 7. ve 14. günlerde frez cerrahisine kıyasla daha ileri kemik tamiri özellikleri ortaya koyduğunu belirtmiştir.

Pourzarandian ve ark. (193) çalışmalarında, Er:YAG lazer uygulaması sonucunda oluşan başlangıç kemik iyileşmesinin mekanik olarak frezle ve CO₂ lazer ile oluşandan daha hızlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu noktada Er:YAG lazerin kemikte bir biyostimülasyon sağlamış olabileceği düşünülebilirse de kemik üzerindeki etki mekanizmasının tam olarak izah edilebilmesi için detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır (19).

Stübinger ve ark. (194) dental implant hazırlığında Er:YAG lazer, piezoelektrik cerrahisi ve *drill* osteotomisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, erken osteointegrasyon ve implant stabilitesi göz önüne alındığında lazer ve piezoelektrik osteotomilerinin *drill* osteotomisiyle karşılaştırılabilir sonuçlar verdiğini görmüşlerdir.

2.3.6. Ortodontide Lazer Kullanımı

Gelişen teknoloji ile birlikte lazerlerin kullanım alanları da artmıştır. Ortodonti alanında lazerler; tedavi sırasında yumuşak doku şekillendirmelerinde (177), mine yüzeyinin pürüzlendirilmesinde (124), demineralizasyonun önlenmesinde (184), düşük doz lazer uygulamaları ile biyostimülasyon sağlamak (48) ve ağrının azaltılmasında (195), *debonding* işlemlerinde (196), lazer ile tarama işlemlerinde (197) kullanılmaktadır.

2.3.7. Cerrahi Prosedürlerde Lazer Kullanımı

Oral cerrahi alanında; frenektomi, biyopsi, operkülektomi, oral yumuşak doku patolojilerinin tedavisi, yumuşak doku düzeltmeleri, tüberoplasti, apikal rezeksiyon, gömülü diş cerrahisi gibi birçok uygulamada lazerlerin kullanımına başvurulmaktadır. Lazerler günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahiye ait girişimlerin bazılarında alternatif, hatta üstün bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte tedavi başarısı, kullanıcının lazerin karakteristikleri ve doku ile uyumu konusundaki yetkinliği ile de ilgilidir (170).

Oral ve maksillofasiyal cerrahide endikasyon çerçevesinde en sık kullanılan lazer türleri CO₂, Nd:YAG, Er:YAG ve diyod lazerlerdir (165).

2.3.8. Lazer Dozunun Hesaplanması

Lazer uygulamalarında geniş bir terapötik yelpaze içerisinde, kabul edilebilir bir doz uygulamak önemlidir (198). Kabul edilebilir güç densitesi hedef biyolojik etkiyi elde edebilmek için gereklidir. Verilen enerji mW.saniye olarak belirtilir (Örnek: 100 mW.10saniye= 1000mJ= 1J). Doz hesaplanırken enerji/ışınlanan alan formüle edilir (Örnek: 1 j/0.25 cm²= 4 J/cm²).

Doz önerilerinde sürenin miktarı, sadece lazerin karakteristiği iyi biliniyorsa yapılabilir. Bilindiği üzere lazer, dokuya girdikten sonra yansıtılmakta, abzorbe edilmekte, direkt geçmekte ya da saçılmaktadır. Doku ile lazer probu arasındaki mesafe, hedef doku ve bu dokunun özellikleri değerlendirilmelidir. Penetrasyon basınçla ya da lazeri hedef dokuya yaklaştırmakla arttırılabilmektedir (199).

2.4. Deney Hayvanı Olarak Sıçanların Kullanılması

İnsanların yapısal özelliklerinin anlaşılması amacıyla, başta anatomik ve fizyolojik çalışmalar olmak üzere yapılan araştırmalarda, model olarak hayvanların kullanılması tıbbin gelişmeye başladığı ilk yıllardan itibaren devam eden bir yöntemdir (200).

Ortodonti alanında yapılan araştırmalarda, birçok farklı hayvan türü üzerinde çalışılmıştır. Değişik çalışmalarda maymun (201), kedi (14), köpek (13,15,158,160), domuz (202), tavşan (80) ve ratlar (4,12,97,132,155) kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda oldukça sık kullanılan sıçanlar, ortalama 350 g ağırlığında ve ortalama ömürleri 30 ay olan hayvanlardır. Her bir

çenelerinde iki adet keser diş, 3 adet sağda ve 3 adet solda olmak üzere 6 adet azı dişleri bulunur (203).

Sıçanların keser dişleri insandan farklı olarak sürekli bir sürme hareketi izlerler (204). Bununla birlikte, diş hareketleri sırasında destek dokularının uygulanan kuvvetlere cevap olarak benzer reaksiyonlar gösterdiği bildirilmiştir (205).

Yapılan hayvan çalışmalarında elde edilen bulguların insanlara ne oranda uygulanabileceği bu çalışmalarla ilgili en önemli kaygılardan biri olmuştur. Bu yüzden sıçan ve insan alveol kemik ve periodontal ligamentinin morfolojik ve fizyolojik farklılıkları önemlidir (206).

Reitan ve Kvam (207), ratların labial alveolar kemiklerinin daha yoğun olduğunu ve az sayıda kemik iliği boşluğu içerdiğini göstermişlerdir. Bu yüzden kuvvet uygulanmasını takiben ortaya çıkan ilk hyalinizasyonun insanda 30-40 saatlik bir süre sonra, ratlarda 6 saat sonra oluştuğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ratların alveolar kemiklerinin daha aplastik olduğu, sementoblastların, osteoblastlara oranla gerilme kuvvetine daha hızlı reaksiyon verdiği ve *remodeling*'in daha hızlı gerçekleştiği belirtilmiştir.

Yapılan histolojik çalışmalar, destek dokularında ve periodontal fibrillerin düzeninde de bazı farklılıklar olduğunu göstermiştir (208,209). Sıçanlarda ve insanlarda temel mekanizmaları benzerlik gösterse de sıçanlarda kök formasyonu sırasındaki doku gelişimi ve ortodontik uygulamalar sırasındaki doku yanıtı daha hızlı gerçekleşmektedir (210,211).

Sıçanlarda yapılan deneysel diş hareketi çalışmalarında, keser dişlerde görülen ve hayat boyu devam eden erüpsiyon göz önüne alınmalıdır. Bu durum ve keser dişlerin tamamen farklı bir morfolojik yapıya sahip olması, deneysel diş hareketi çalışmalarında keser dişlerin yerine molar dişlerin kullanılmasını gerektirmektedir (206).

Bununla birlikte molar dişlerde görülen *distal drift* hareketi nedeniyle, çalışmalarda *split mouth* planlama yapılması önerilmektedir (212).

Sıçanların azı dişleri insanlardakine oranla yaklaşık 50 kat küçüktür. Bu yüzden ortodontik kuvvet uygulanırken bu önemli fark dikkate alınmalıdır (206). Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, molar dişler üzerine uygulanan kuvvetler değişkenlik göstermektedir (213). Lee ve ark. (214)'nın uyguladığı şekilde 100 g'lık ağır kuvvetlerle yapılan çalışmalar olduğu gibi; Teixeira ve ark. (155) ile Verna ve ark. (215) 50 cN'luk kuvvet uygulayan Sentalloy kapalı yaylar ile çalışmışlardır. Bununla birlikte 30 g (84,93) ve 25 g (12,16) kuvvet uygulayan çalışmalar da literatürde mevcuttur. Ren ve ark. (206) çalışmalarında sıçanların azı dişleri üzerine 10 cN kuvvet uygulamış, ayrıca yaptıkları derlemede 20 cN ve aşağısındaki kuvvetleri dahil etme kriterleri içerisine almışlardır.

Sıçanların üst azı dişlerinin kontakt alanları, altlara oranla daha geniştir (216). Bu ortodontik diş hareketi ve aparey planlamasında önemlidir.

Tüm bu farklılıklarla birlikte; üretim masraflarının az olması, uzun süre boyunca bakılabilir olması, histolojik hazırlık sürecinin nispeten kolay olması, hücresel ve moleküler biyolojik tekniklerde kullanılan

antikorların bir çoğunun sadece bu hayvanlar ve fareler için bulunabiliyor olması gibi avantajları yüzünden genel olarak sıçanların, ortodontik diş hareketinin çalışılması için iyi bir model olduğu düşünülmektedir (206).

Sıçanlarda deneysel diş hareketi oluşturmak için birçok araştırmacı tarafından farklı yöntemler kullanılmış, farklı apareyler planlanmıştır.

1999 senesinde Verna ve ark. (215), birinci molar dişi 50 g sabit kuvvet uygulayan bir Sentalloy kapalı yay yardımıyla mezialize etmişlerdir. Molar dişe bir ligatür teli yardımıyla bağlanan yayın diğer ucu retantif oluklar hazırlanan keser dişlere 8 ligatür yöntemiyle sabitlenmiştir.

Leiker ve ark. (3) yaptıkları çalışmada kapalı yayları yerleştirmek için hem maksiller birinci molarlara, hem de santral keserlere gingiva hizasında oluklar açmışlar ve 0,010 inç kalınlığında ligatür teli yardımı ile dişlere bağlamışlardır. Sonrasında tellerin hareketini önlemek için bir parça kompozit rezin ile üzerlerini kapatmışlardır.

Birçok araştırmacı çalışmalarında bu yöntem veya modifikasyonlarını kullanmışlar ve molar dişler üzerine farklı kuvvetler uygulayarak diş hareketi elde etmişlerdir (1,10,12,16,84,93,133,155,215).

Ortodontik diş hareketi oluşturmak için kullanılan bir diğer yöntem ise Waldo tekniği olarak bilinen (216), maksiller birinci ve ikinci molarlar arasına çeşitli kalınlıklarda elastik rondeller yerleştirmektir (94,119,216).

Kanzaki ve ark. (118) 0,012 inç nikel titanyum telden hazırlanan standart bir yayı sıçanların sağ ve sol üst birinci molar dişleri arasına yerleştirmiş ve bu dişlerin palatinal yönlü hareketlerini sağlamışlardır.

Bazı araştırmacılar (6,134), çalışmalarında diş hareketini, sıçanların üst keser dişlerine, bu dişler üzerinde hazırladıkları oluklar yardımıyla yerleştirdikleri heliksli açıcı yaylarla sağlamışlardır.

Molar dişleri kapalı bir yay yardımı ile mezialize ederken kullanılan yayın materyal özellikleri, etki eden kuvvetin devamlılığı ve sabit olması açısından önemlidir. Bu anlamda Sentalloy yayların süper elastik özellikleri ve uyguladıkları kuvvet yapılan bir araştırmayla incelenmiştir. Ren ve ark. (212) tarafından, 38°C'de hazırlanan laboratuvar koşullarında rastgele seçilen 5 adet 10 cN'luk Sentalloy yay, 150 tekrarlı denemelere tabii tutulmuştur. Deney sonuçlarında 3-15 mm'lik aktivasyon ranjında yayların 10 cN+2 cN tekrarlanabilir kuvvet verdikleri görülmüştür.

Sıçan kemik metabolizmasındaki bir *remodeling* döngüsünün 10 ile 31 gün arasında değiştiğini belirten farklı görüşler vardır (217,218). Vignery ve ark. (219) sıçan alveolar kemiğinin *remodeling* döngüsünün en az 6 gün olduğunu bildirmiştir. Li ve ark. (220) ise bu döngünün yaşla bağlantılı olarak değiştiğini ve 6 aylık bir sıçan için yaklaşık 21 gün olduğunu belirtmişlerdir.

Ren ve ark. (206) yaptıkları derlemede gerçek diş hareketinin izlendiği linear faza ulaşmak adına ve bu fazdaki diş hareketinin karakteristik özelliklerini incelemek için sıçanlarda yapılan deneysel diş hareketi çalışmalarının en az 2 haftadan oluşan bir deney süresini kapsaması gerektiğini bildirmişlerdir.

2.5. Stereolojik İnceleme Yöntemi

Stereoloji, terim olarak Yunancadan köken alan ve bir nesnenin 2 boyutlu mikroskobik görüntüleri üzerinde yapılan ölçümlerle, nesnenin 3 boyutlu bilgilerine ulaşılması yöntemidir. Stereoloji biliminin temel ilkeleri tarafsızlık (objektivite), etkinlik, kesinlik ve doğruluktur.

Bilimin temelini oluşturan tarafsızlık (objektivite) ilkesi tekrarlayan ölçümlerle gerçekliğe yaklaşan, tekrarlandıkça gerçek değerlerden sistematik bir sapma göstermeyen ölçümleri belirtmede kullanılır. Örnekleme yönteminin belli kurallara göre yapılmasıyla gerçek değerlere yakın tarafsız veriler elde edilebilir. Etkinlik, kısa zamanda daha az değişkenlik gösteren sonuçların elde edilmesini sağlamaktır. Stereolojiye uygun örnekleme yapılarak bütün yapı hakkında daha kısa zamanda ve gerçeğe yakın sonuçlar elde edilebilir. Kesinlik, yapılan ardışık sayımların birbirine yakın sonuçlar vermesidir. Gerçeğe yaklaşmak anlamındaki doğruluk ise stereoloji yöntemiyle çalışırken önem kazanmaktadır.

Çalışılan yapının her noktasına eşit örnekleme şansı verilmesini ifade eden sistematik rastgele örnekleme, canlı dokular üzerinde yapılan niceliksel (sayısal) çalışmalarda önemlidir. Temel alınan örneğin yorum yapılacak tüm yapı ya da topluluklar için geçerli olması ve o yapı ya da topluluğu doğru temsil etmesi istenmektedir.

Stereolojide kullanılan sondalar (prob); ilgilenilen yapıya, elde edilmek istenen veriye bağlı olarak sorulan geometrik sorulardır. Bunlar ilgilenilen parametrenin boyutsal özelliklerine göre 1, 2, 3 boyutlu olabilmektedir. Uygun sondalarla yapılan uygun örnekleme,

ilgilenilen parametrenin gerçekte olduğu gibi uzaydaki 3 boyutlu durumu hakkında bilgi verir (221).

2.5.1. Cavalieri İlkesi İle Hacim Hesaplanması

Cavalieri yöntemi, düzenli bir geometrik şekle sahip olmayan üç boyutlu nesnelerin hacimlerinin birbirine paralel dilimlere ayrılarak hesaplanmasına dayanır. Bu yöntem ile önce hacmi hesaplanacak yapı, dilimlere ayrılır ve her kesitin yüzey alanı bulunup, kesit kalınlığı ile çarpılarak ilgili dilimin hacmi hesaplanır. Nihayet dilimlerin hacimleri toplanarak ilgilenilen yapının toplam hacmi bulunur.

Görüntülerde ortaya çıkan kesit yüzey alanlarının hesaplanmasında bazı yarı otomatik makineler ya da özel yazılımları olan görüntü analiz sistemleri kullanılabilir. Ayrıca eşit aralıkta noktaların basılı olduğu şeffaf bir asetat olan noktalı alan ölçüm cetveli kullanılarak da kısa sürede güvenilir sonuçlar almak mümkündür (221).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma, Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 13.01.2012, Karar No: 234). Çalışmamızda Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (YÜDETAM) temin edilen, ortalama ağırlıkları (Ortalama±ss): 317,12±35,3 g olan 28 adet 14 haftalık erkek Sprague-Dawley sıçanı kullanılmıştır.

Deney hayvanları, her kafeste üç veya dört adet sıçan bulunacak şekilde önceden numaralandırılmış kafeslere yerleştirilmiştir (Resim 1). Sıçanların işaretlenmesi için, her kafesteki hayvanlardan birinin kulakları kesilmemiş, diğer üç hayvandan birinin sağ, diğerinin sol kulağı kesilmiş, son hayvanın ise her iki kulağı kesilmiştir (Resim 2). Tüm hayvanlarda deneysel diş hareketi yapılması planlanmıştır.

Bir çalışmanın yeterli niceliksel bilgi verebilmesi için genellikle toplam hata katsayısının (*coefficient of error*; CE) 0,05 değerinden daha az olması yeterlidir. Bunun için her bir örnekleme basamağının, toplam değişkenliğe ne kadarlık bir katkı yaptığının bilinmesi gerekir. Çoğu çalışmada 6–8 hayvanın alt sınır olarak kabul edilmesiyle toplam değişkenlik azaltılabilmektedir.

Bu ilkeler doğrultusunda çalışmamızda dekortikasyon uygulanacak 14 hayvanın deney grubunu, diğer 14 hayvanın kontrol

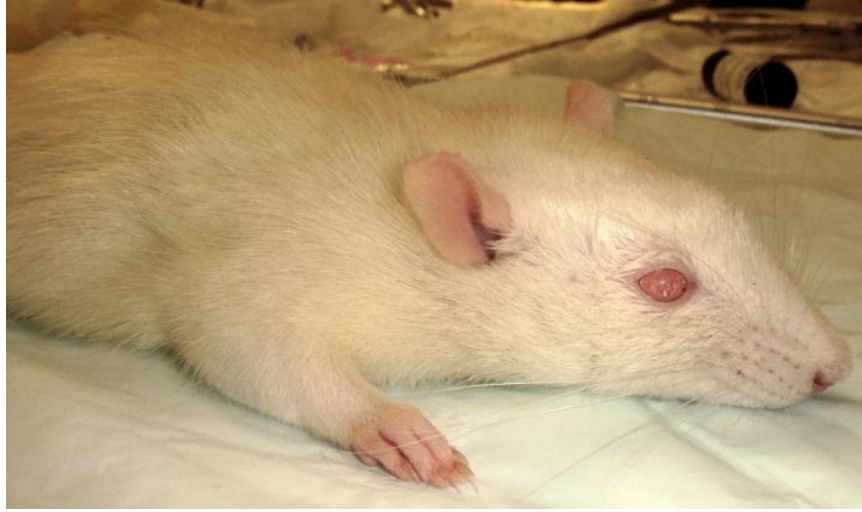
grubunu oluşturmasına karar verilmiştir. Ayrıca gerçekleştirilecek diş hareketinin sũresine gũre gruplar bir haftalık ve iki haftalık iki alt gruba ayrılmıştır.

3.1.1. Çalışmada kullanılan malzemeler

- Steril enjektũr (2 cc)
- Ketasol® (Richter Pharma AG, Wels, Avusturya)
- Rompun® (Bayer HealthCare LLC., Kansas, ABD)
- Vinil polisiloksan ۆlũ materyali (Express XT Quick, 3M ESPE AG, Seefeld, Almanya)
- 25 cN kuvvetinde Sentalloy kapalı sarmal yay (Dentsply GAC, New York, ABD)
- 0,8 mm kalınlığında ligatũr teli
- Kuvvet ۆler
- Er:YAG lazer cihazı ve lazer ucu (Litetouch™, Syneron Dental Lasers, Yokneam, İsrail)
- Periodontal sond
- 0,01 mm hassasiyetinde elektronik kumpas
- Alçı materyali (Unibase-300, Dentona AG, Dortmund, Almanya)



Resim 1: Sıçanların yerleştirildiği kafesler



Resim 2: Sıçanların numaralandırılması

3.2. Yöntem

Sıçanların ağırlık ölçümleri yapılarak 60 mg/kg/im dozunda Ketazol® %10 (Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) (1ml'sinde 100 mg ketamin hidroklorür içerir) ve 5 mg/kg/im dozunda Rompun® %2 (Bayer HealthCare LLC., Kansas, ABD) (1ml'sinde 23,32 mg ksilazin içerir) ile anestezi altına alınmıştır. Diş hareketini sağlayacak apareyin yerleştirilmesinden önce vinil polisiloksan ölçü materyali (Express XT Quick, 3M ESPE AG, Seefeld, Almanya) ile üst çene ölçüleri alınmıştır (Resim 3). Daha sonra apareyin tutuculuğunu sağlamak adına ilgili dişlerde hazırlıklar yapılmıştır. Kesici dişlere ince uçlu bir frez yardımıyla birer delik açılmış, birinci molar dişte ise ekvator hattının altında kalacak tutucu çentik hazırlanmıştır. 0,08 mm kalınlığındaki ligatür teli yardımıyla 25 cN'luk Sentalloy kapalı sarmal yay (Dentsply GAC, New York, ABD) kesici dişler ile birinci molar diş arasına yerleştirilmiştir (Resim 4). Kuvvet ölçer yardımıyla uygulanmak istenen 25 cN'luk kuvvetin kontrolü yapılmıştır.

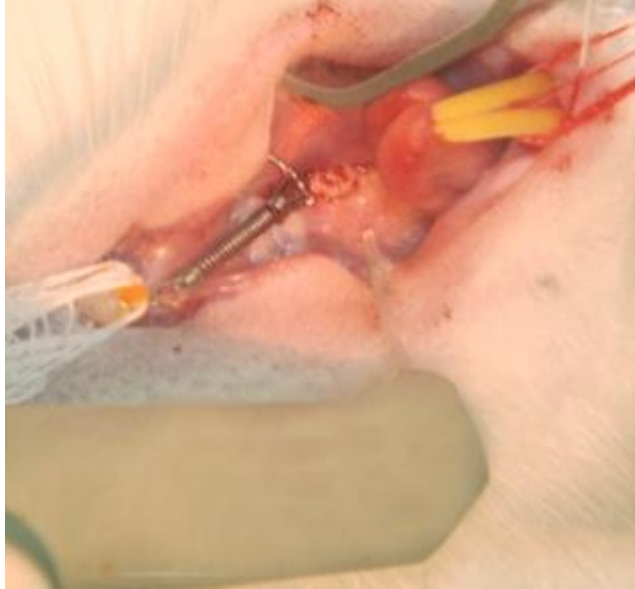


Resim 3: Sıçanların üst çene ölçüleri

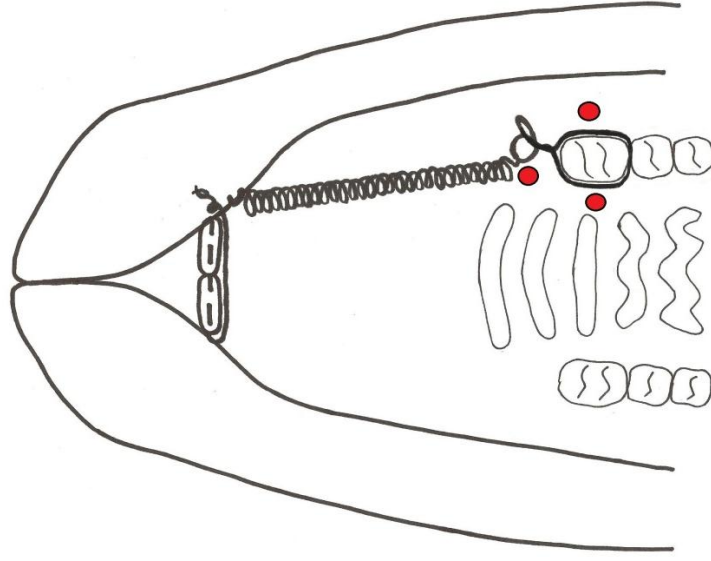


Resim 4: Ortodontik apareyin ağız içi görüntüsü

Deney grubunu oluşturan hayvanların birinci molar dişleri etrafında; mezial, bukkal ve palatinal yüzeylerde toplam 3 adet noktasal dekortikasyon alanı oluşturulmuştur (Resim 5) (Şekil 1).

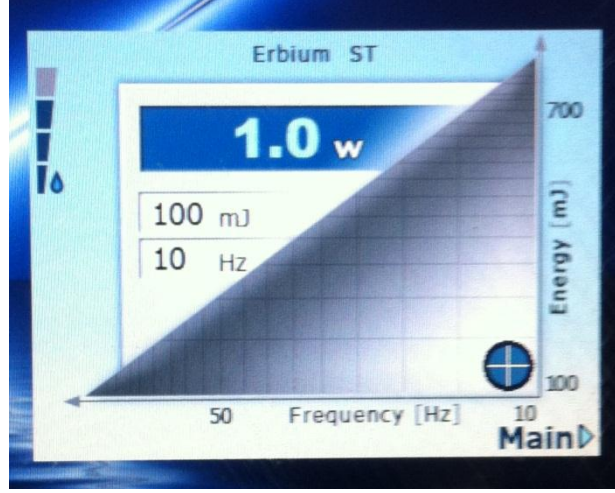


Resim 5: Operasyon sırasında Er:YAG lazer uygulaması



Şekil 1: Dekortikasyon noktaları şematik görüntüsü

Bu işlem sırasında 100 mJ enerji, 10 Hz frekans, 1 watt gücünde 8 saniye süreyle Er:YAG lazer kullanılmıştır (Resim 6). Çalışmamızda kullanılan Er:YAG lazer cihazı (Litetouch™, Syneron Dental Lasers, Yokneam, İsrail) 2940 nm dalga boyundadır. Enerjisi 700 mJ'e, frekans değerleri 50 Hz'e kadar çıkabilmektedir ve güç değeri 8,4 watttır. Aralıklı atımla yumuşak ve sert dokuda kullanılabilir. Boyutları 40 x 28 x 75 cm, ağırlığı 20 kg'dır. Bu özellikleri cihazı taşınabilir kılmaktadır. Steril edilebilen ve 360° dönebilen el parçası, el parçasının ucuna yerleştirilen ve çıkarılabilen uçlar, ekranı da üzerinde taşıyan ana parça ile cihaz üç bölümden oluşmaktadır.

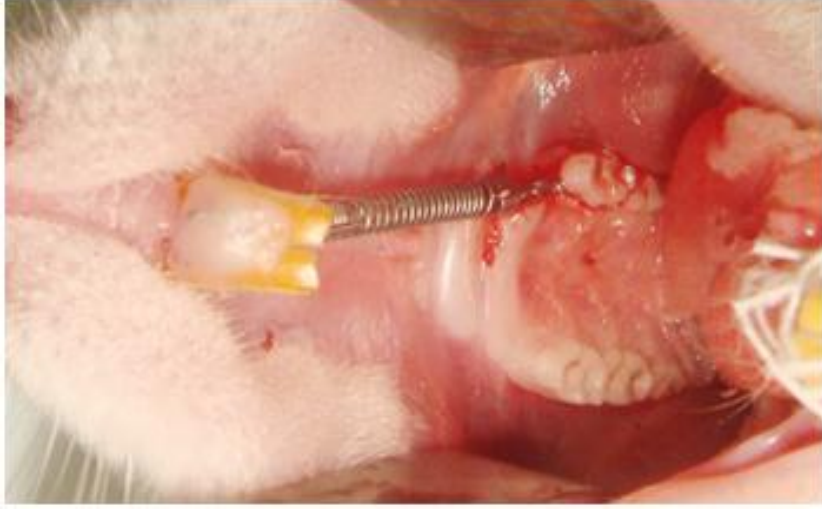


Resim 6: Uygulanan Er:YAG lazer dozları

Er:YAG lazer uygulaması 0,6 mm çapında ve 17 mm uzunluğunda lazer ucu kullanılarak yapılmıştır. Uygulama esnasında kanama olduğu gözlenmiş, bir periodontal sond kullanılarak taktıl yöntemi ile kemik dokuya ulaşıldığı belirlenmiştir (Resim 7) (Resim 8).



Resim 7: Dekortikasyon noktalarının kontrolü



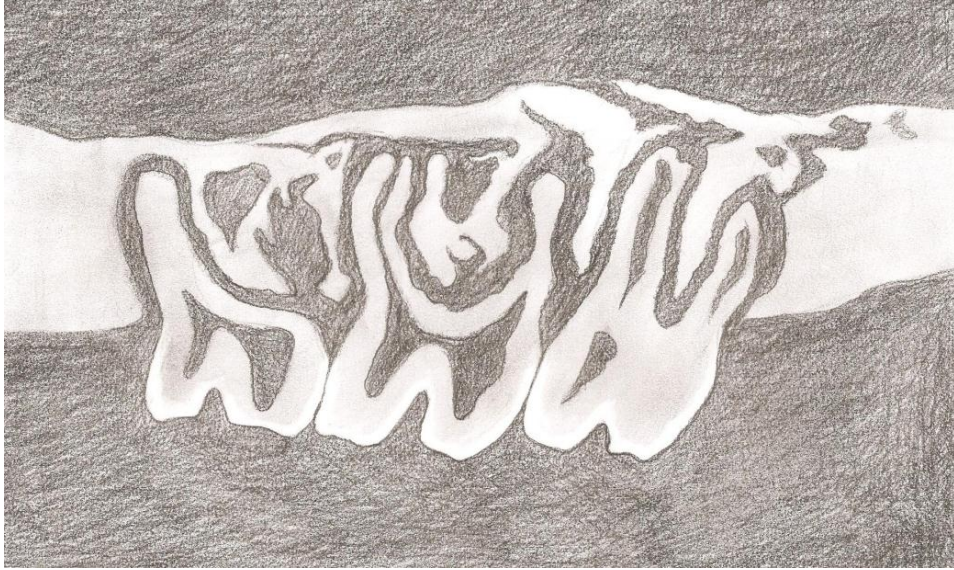
Resim 8: Lazer uygulaması sonrası ağız içi görüntü

Deney süresince hayvanlar normal laboratuvar koşullarında, toz yem ve su ile *ad libitum* olarak beslenmişlerdir. Apareylerin yerinden çıkması ihtimaline karşı birer gün arayla kontrolleri ve hayvanların kilo takipleri yapılmıştır.

Deneyin başlangıcından bir hafta sonra, deney ve kontrol gruplarının bir haftalık takip alt gruplarını oluşturan sıçanlar, yüksek dozda anestezi uygulanarak sakrifiye edilmiştir. Daha sonra apareyler ağızdan uzaklaştırılarak, tekrar üst çene ölçüleri alınmıştır. Ardından yumuşak dokular diseke edilmiş, hayvanların üst çeneleri, cerrahi makas kullanılarak çıkartılmıştır. Dokular, +4°C'de, %10'luk nötral formaldehit solüsyonu içeren doku kaplarına alınmıştır.

Deneyin başlangıcından iki hafta sonra, deney ve kontrol gruplarının iki haftalık takip alt gruplarını oluşturan sıçanlar aynı şekilde sakrifiye edilmiş, üst çene ölçüleri alındıktan sonra aynı prosedürler uygulanarak diseke edilen üst çeneleri fiksatif solüsyona yerleştirilmiştir.

Fiksasyon aşamasından sonra dokular Morse solüsyonunda (%10 sodyum sitrat ve %22,5 formik asit) 3 hafta boyunca dekalsifiye edilmiştir. Dekalsifikasyon süresince ilgili solüsyon haftada 2 kez değiştirilmiştir. Dekalsifiye olan dokular alkol serilerinden geçirilip dehidrate edildikten sonra parafin içerisine gömülmüştür. Bloklar pilot çalışma sonrasında saptanan 1/8 sistematik rastgele örnekleme oranına göre seri olarak kesilmiştir. Kesitler dişlerin uzun eksenlerine paralel şekilde, mezialden distale ve krunalden kök ucuna doğru 10 µm kalınlığında longitudinal olarak alınmıştır (Şekil 2). Alınan kesitler histomorfometrik ölçümlerin yapılması için poly L lysin kaplı lamlara aktarılmış, hematoksilen eozin ile boyanarak kapatılmıştır.



Şekil 2: Alınan histolojik kesitlerin şematik görüntüsü

Boyanan kesitler, bilgisayar kontrollü motorize stage (Bioprecision, Howtrone, NY, ABD), CCD dijital kamera (Optronics Microfire 1600x1200P, Goleta, CA, ABD), görüntü kartı (ATI FireGL Advance Micro Device, Camberly, İngiltere), mikrokatör (Heidenhein, Traunreut, Almanya) ve ışık mikroskobundan (Leica DM 4000B, Wetzlar, Almanya) oluşan stereoloji çalışma istasyonunda incelenmiştir (Resim 9). Ölçümler bu mikroskopta Stereoinvestigator 7.0.5 (Microbrightfield, Williston, VT, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Hacim ölçümleri için Leica C Plan X 10 objektiften (NA=0,22) yararlanılmıştır. Alveol kemiğinin hacminin hesaplanmasında Stereoinvestigator görüntü analiz programının Cavalieri sondası kullanılmıştır.



Resim 9: Stereoloji çalışma istasyonu

Çalışmamızda alveolar kemiğin hacmi daha önce tanımlanan stereolojik iş istasyonu yardımıyla Cavalieri prensibi kullanılarak ölçülmüştür. Çalışmamızda histolojik incelemenin yapılacağı birinci molar diş ile ikinci molar diş arasındaki mesafe; üstte klinik kuronların alt sınırlarından altta kök uçlarındaki apikal foramenlere, meziodistal yönde birinci molar dişin sementumundan ikinci molar dişin sementumuna uzanan alan ile sınırlıdır. Bu alan önde kökün başladığı vestibular noktadan başlayıp arkada kökün bittiği lingual noktada sonlanır. Bu sınırlar içerisindeki kemik dokuyu kaplayan hacim alveolar kemik hacmi olarak tanımlanmıştır. Bu alan içerisindeki tüm yumuşak ve sert dokuyu kaplayan hacim ise total hacim olarak belirtilmiştir. Burada ilgilenilen yapıya noktalı alan ölçüm cetveli uygulanmıştır. Noktalı alan cetvelinin ölçüleri yapılan pilot çalışma ile saptanmıştır ve $d=50 \mu\text{m}$ dir. Bu ölçüler ile maksimum etkinlik sağlanabilmiştir. Noktalı alan ölçüm cetvelinin her noktası $2500 \mu\text{m}^2$ 'ye karşılık gelmektedir. Noktalı alan ölçüm cetveli ilgilenilen yapıya rastgele atılmış, kuvvet uygulanan iki diş arasındaki alveolar kemiğe denk gelen noktalar sayılmıştır. Sayım sonuçları aşağıda belirtilen formüldeki yerlerine konularak alveolar kemiğin hacmi tahmin edilmiştir.

$$\text{Hacim}_{\text{alveolar kemik}} = t \times a/p \times \Sigma p$$

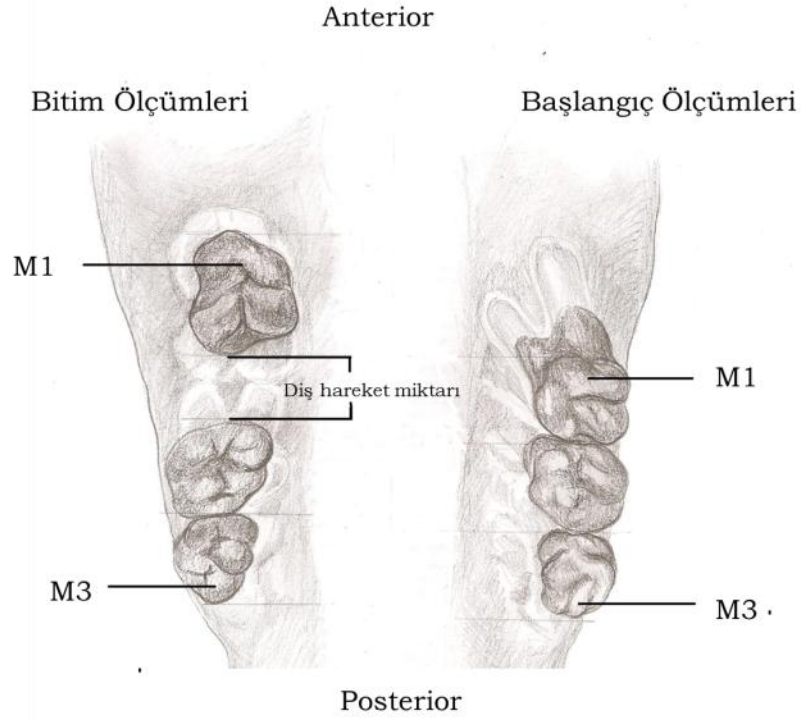
Formülde “t” ortalama kesit kalınlığını, “a/p” noktalı alan ölçüm cetvelindeki her bir noktanın gerçekte temsil ettiği alanı belirtmektedir. Ölçülen her kesitin hacimleri toplanıp, örnekleme oranı ile çarpılarak iki diş arasındaki alveolar kemiğin toplam hacmi hesaplanmıştır.

Ayrıca deney ve kontrol gruplarını oluşturan sıçan maksillalarının histopatolojik incelemelerinin yapılması için her bir gruptan birer hayvanda $5 \mu\text{m}$ 'lik kesitler alınarak Masson'un üçlü boyası ile boyanmıştır.

Çalışmanın klinik değerlerinin saptanması için, deney başlangıç ve bitiminde alınan üst çene ölçüleri takip eden gün içerisinde, sertleşme genişmesi üretici firma tarafından %0,08'den az olarak belirtilen alçı materyali (Unibase-300, Dentona AG, Dortmund, Almanya) kullanılarak alçı modeller haline getirilmiştir (Resim 10). Her bir deney hayvanının elde edilen başlangıç ve bitim modellerinde birinci molar dişin mezial tüberkül tepesi ile üçüncü molar dişin distal tüberkül tepesi arası işaretlenerek, ilgili mesafe (M1-M3) 0,01 mm hassasiyetindeki elektronik kumpas yardımıyla bir loop altında ölçülmüştür. Güvenilirlik açısından tüm ölçümler aynı araştırmacı tarafından iki hafta arayla tekrar edilmiştir. Bitim ölçümleri ile başlangıç ölçümleri arasındaki sayısal değer farkı diş hareket miktarını vermektedir (Şekil 3).



Resim 10: Alçı model



Şekil 3: Diş hareket miktarı ölçümleri şematik görüntüsü

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızın histolojik sonuçlarının istatistiksel analizleri *Statistical Package For The Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programının 18.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında karşılaştırma yapmak için Tek Yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Tüm gruplar için her bir parametrenin tanımlayıcı ortalama (*average*) ve standart hata (*standart error of mean*, SEM) istatistikleri hesaplanmıştır. İstatistik anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Çalışmamızın klinik sonuçlarının istatistiksel analizleri için SPSS paket programının 17.0 sürümü kullanılmıştır. Niceliksel verilerde normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Çalışmadaki verilerin güvenirliliği için diş hareketi ölçümleri iki hafta arayla tekrarlanmıştır. Verilerin ölçümleri arasında fark olup olmadığını anlamak için Kendall's W testi kullanılmıştır. Deney süresince kontrol gruplarında görülen kilo kaybı değerleri ile deney gruplarında görülen kilo kaybı değerleri arasındaki istatistiksel farklılık Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Gözlemsel Bulgular

Deney gruplarının operasyon sonrasında yapılan kontrollerinde hızlı ve sorunsuz yumuşak doku iyileşmesi olduğu gözlenmiştir.

Kontrol grubundaki sıçanlarla deney grubundaki sıçanların kilo kaybı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$). Kontrol grubuyla deney grubu arasında kilo kaybına ait fark bulunmamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1 : Deney ve kontrol grupları kilo kaybı değerleri

Kilo Kaybı	Kontrol	Deney	p
	Ort±ss (g)	Ort±ss (g)	
1.Hafta	34,94±13,93	27,96±18,69	0,848
2.Hafta	27,46±23,61	18,11±24,74	0,820

Ort : Ortalama ss: Standart sapma

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmadaki diş hareket ölçümlerinin güvenilirliği için veriler aynı araştırmacı tarafından farklı zamanlarda iki kere ölçülmüştür. Gözlemcinin ölçtüğü 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Deney başlangıcındaki 1. ölçüm

ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,178$) ($p>0,05$). Deney sonundaki 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,433$) ($p>0,05$). Ölçümlerin birbiriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Kontrol grubunun 1. hafta diş hareketi (Ortalama \pm ss: $0,17\pm 0,10$ mm) ile deney grubunun 1.hafta diş hareketi (Ortalama \pm ss: $0,33\pm 0,15$ mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Deney grubunun diş hareketinde kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir (Tablo 2) (Şekil 4).

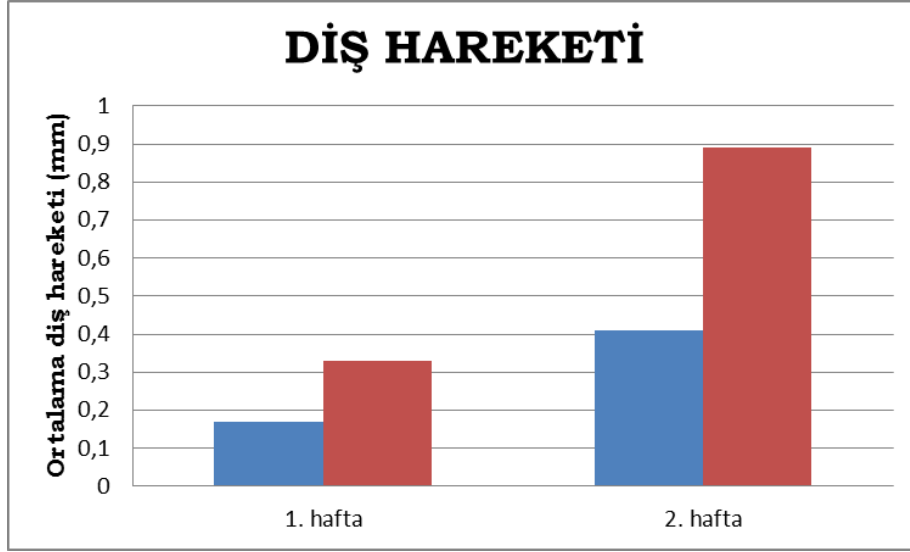
Kontrol grubunun 2. hafta diş hareketi (Ortalama \pm ss: $0,41\pm 0,16$ mm) ile deney grubunun 2.hafta diş hareketi (Ortalama \pm ss: $0,89\pm 0,11$ mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Deney grubunun diş hareketinde kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir (Tablo 2) (Şekil 4).

Tablo 2 : Deney ve kontrol grupları diş hareket miktarları

Diş Hareketi	Kontrol	Deney	p
	Ort \pm ss (mm)	Ort \pm ss (mm)	
1.Hafta	$0,17\pm 0,10$	$0,33\pm 0,15$	0,018*
2.Hafta	$0,41\pm 0,16$	$0,89\pm 0,11$	0,002*

* $p<0,05$

Ort: Ortalama ss: Standart sapma



Şekil 4: Deney ve kontrol grupları diş hareket miktarları

4.3. Histomorfometrik Bulgular

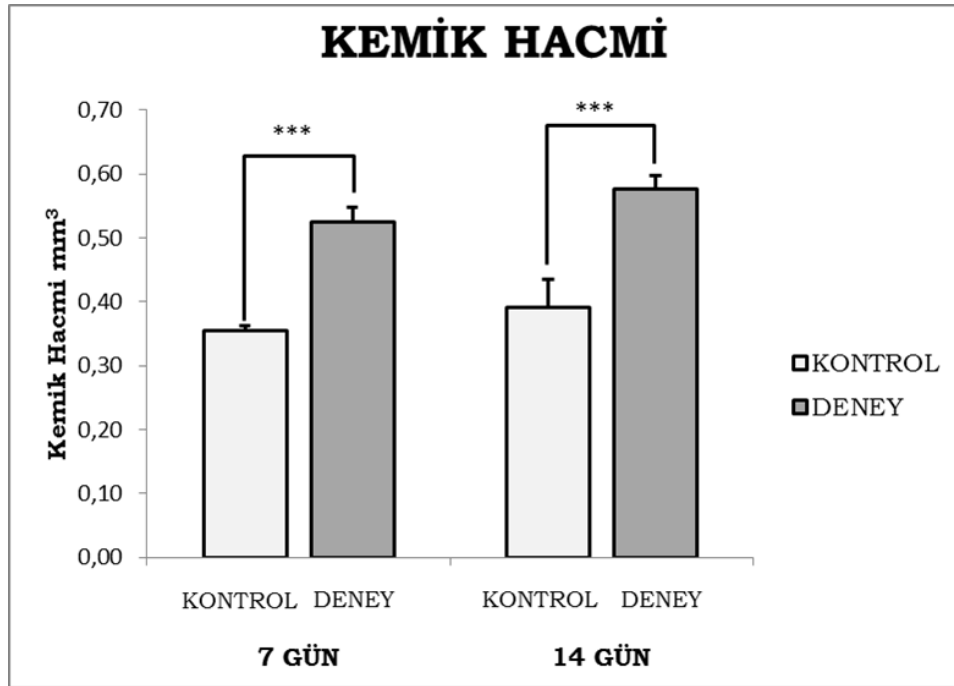
Ortodontik kuvvetin uygulandığı üst sol birinci ve ikinci azı dişlerin kökleri arasındaki alveolar kemiğin hacmi 7 günlük takip kontrol grubunda (Ortalama±SEM): $0,354 \pm 0,008 \text{ mm}^3$, dekortikasyon uygulanan 7 günlük takip deney grubunda ise (Ortalama±SEM): $0,524 \pm 0,023 \text{ mm}^3$ olarak bulunmuştur. Ortodontik kuvvetin uygulandığı üst sol birinci ve ikinci azı dişlerin kökleri arasındaki alveolar kemiğin hacmi 14 günlük takip kontrol grubunda (Ortalama±SEM): $0,390 \pm 0,045 \text{ mm}^3$, dekortikasyon uygulanan 14 günlük takip deney grubunda ise (Ortalama±SEM): $0,577 \pm 0,021 \text{ mm}^3$ olarak bulunmuştur. 7. gün sonunda dekortikasyon grubu kemik hacminin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı sonucuna ulaşılmıştır ($p < 0,001$). 14. gün sonunda dekortikasyon grubu kemik hacmi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p < 0,001$). 7. gün ve 14. gün kontrol grupları kemik

hacimlerini karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p=0,771) (Tablo 3) (Şekil 5).

Tablo 3: Deney ve kontrol grupları ortalama alveolar kemik hacimleri

Alveolar Kemik Hacmi (mm³)

	Kontrol	Deney	p
	Ortalama±SEM	Ortalama±SEM	
7 gün	0,354±0,008	0,524±0,023	0,000
14 gün	0,390±0,045	0,577±0,021	0,000
p	0,771		



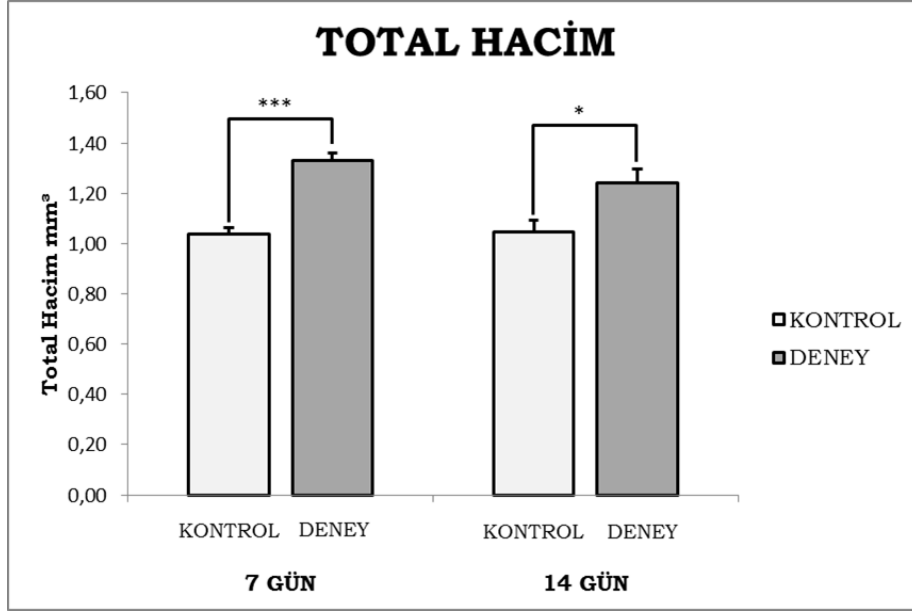
Şekil 5: Deney ve kontrol grupları ortalama alveolar kemik hacimleri

Ortodontik kuvvetin uygulandığı üst sol birinci ve ikinci azı dişlerin kökleri arasındaki toplam doku hacmi 7 günlük takip kontrol grubunda (Ortalama±SEM): 1,036±0,029 mm³, dekortikasyon uygulanan 7 günlük takip deney grubunda ise (Ortalama±SEM): 1,331±0,029 mm³ olarak bulunmuştur. Ortodontik kuvvetin uygulandığı üst sol birinci ve ikinci azı dişlerin kökleri arasındaki toplam doku hacminin 14 günlük takip kontrol grubunda (Ortalama±SEM): 1,045±0,048 mm³, dekortikasyon uygulanan 14 günlük takip deney grubunda ise (Ortalama±SEM): 1,243±0,051 mm³ olarak bulunmuştur. 7. gün sonunda dekortikasyon grubu toplam hacmi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (p<0,001). 14. gün sonunda dekortikasyon grubu toplam hacmi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (p<0,05). 7. gün ve 14. gün kontrol grupları toplam hacimlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p=0,999) (Tablo 4) (Şekil 6).

Tablo 4: Deney ve kontrol grupları ortalama total hacimleri

Total Hacim (mm³)

	Kontrol	Deney	p
	Ortalama±SEM	Ortalama±SEM	
7 gün	1,036±0,029	1,331±0,029	0,000
14 gün	1,045±0,048	1,243±0,051	0,012
p	0,999		



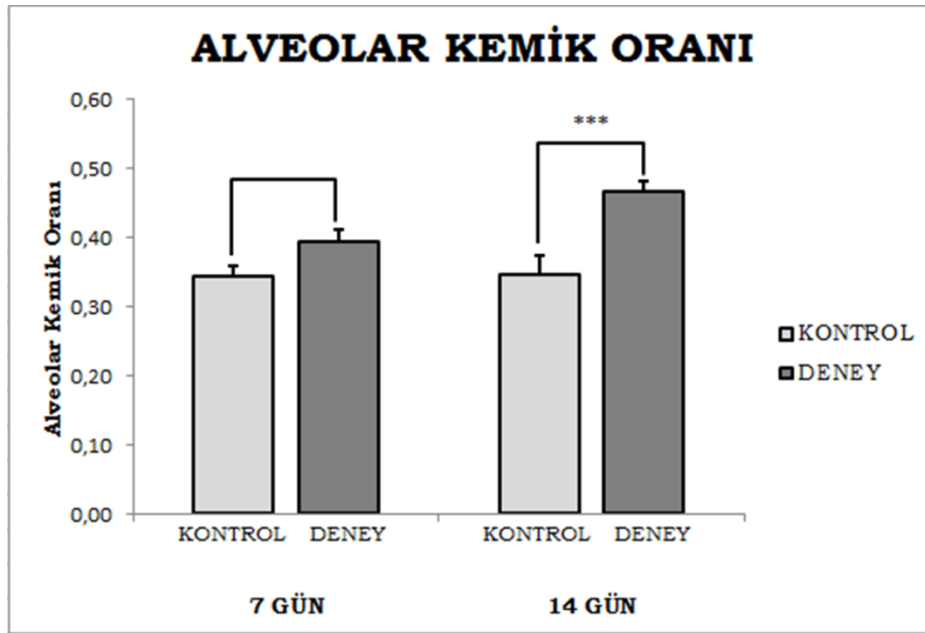
Şekil 6: Deneysel ve kontrol gruplarının ortalama toplam hacimleri

Diş kökleri arasındaki dokuda bulunan alveolar kemiğin toplam hacime oranı; 7 günlük kontrol grubunda (Ortalama±SEM) %34,5±0,015, deney grubunda (Ortalama±SEM) %39,5±0,017 olarak bulunmuştur. Diş kökleri arasındaki dokuda bulunan alveolar kemiğin toplam hacime oranı; 14 günlük kontrol grubunda (Ortalama±SEM) %34,7±0,028, deney grubunda (Ortalama±SEM) %46,7±0,016 olarak bulunmuştur. 7. gün sonunda dekortikasyon grubu kemik hacminin toplam hacime oranına bakıldığında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. (p=0,262) 14. gün sonunda dekortikasyon grubu kemik hacminin toplam hacime oranına bakıldığında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kemik oranı artmıştır (p<0,001). 7. gün ve 14. gün kontrol grupları hacim oranlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p=1) (Tablo 5) (Şekil 7).

Tablo 5: Deney ve kontrol grupları alveolar kemik oranları

Alveolar Kemik Oranı

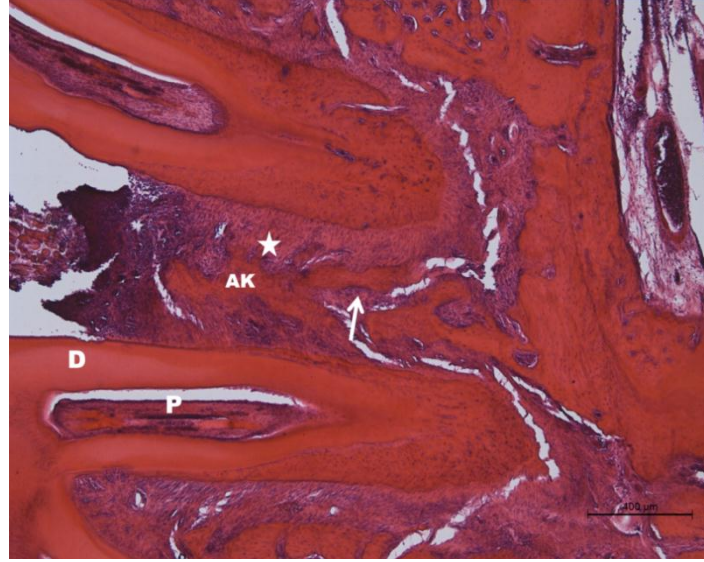
	Kontrol	Deney	p
	Ortalama±SEM	Ortalama±SEM	
7 gün	0,345±0,015	0,395±0,017	0,262
14 gün	0,347±0,028	0,467±0,016	0,001
p	1,000		



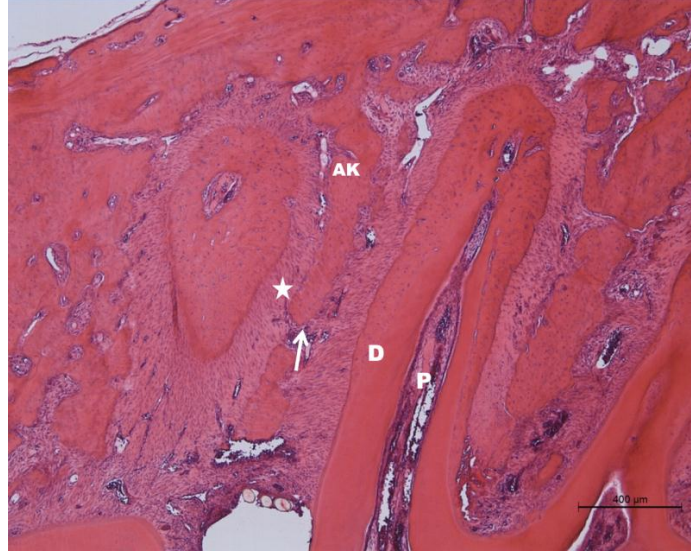
Şekil 7: Deney ve kontrol grupları alveolar kemik oranları

4.4. Histopatolojik Bulgular

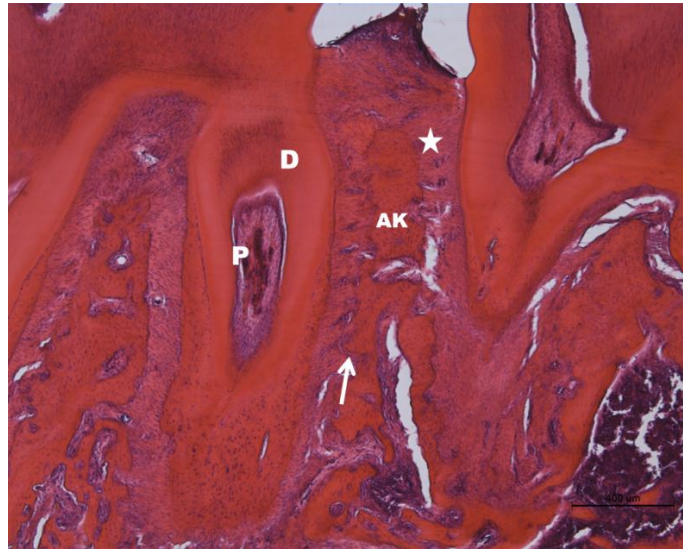
Kesitlerin ışık mikroskopik incelemesinde histomorfometrik ölçümlerin yapıldığı hematoxilen eozin ile boyanan 10 µm kalınlığındaki kesitlerin yanında her bir gruptan birer hayvanda Masson'un üçlü boyası ile boyanan 5 µm'lik kesitler üzerinde de inceleme yapılmıştır. Bu incelemelerde deney gruplarında diş kökleri arasında yeni kemikleşme alanlarının ve damarlanmanın arttığı belirgin olarak görülmektedir.



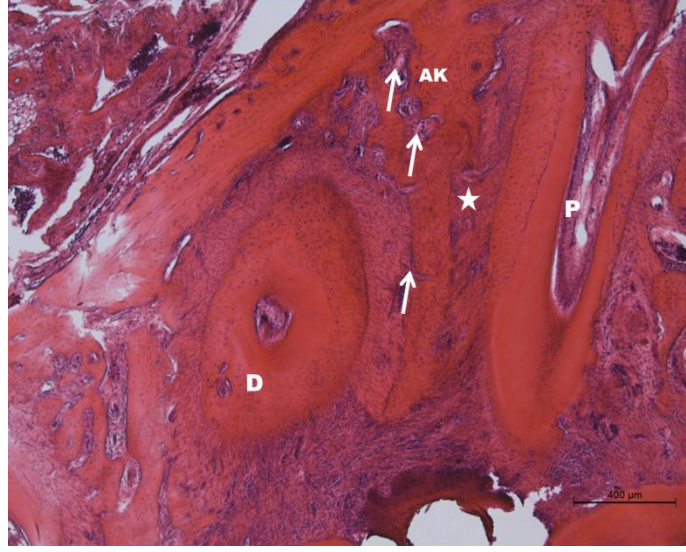
Şekil 8: Bir haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), pulpa (P), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Boyama hematoxilen eozin ile yapılmıştır. Bar: 400 µm, resimler x5'lik büyütmededir.



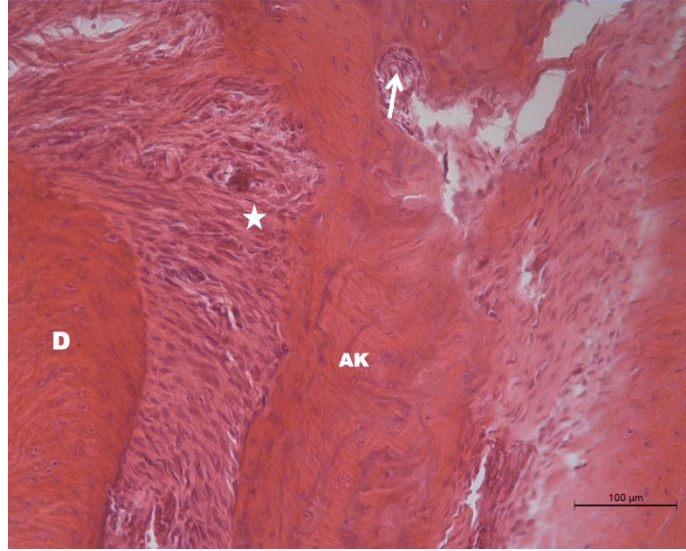
Şekil 9: Bir haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), pulpa (P), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Boyama hematoksilen eozin ile yapılmıştır. Bar: 400 µm, resimler x5'lik büyütmededir.



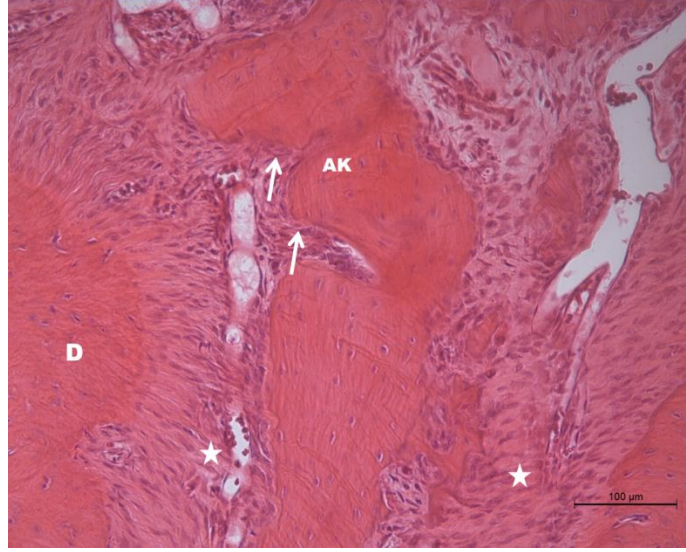
Şekil 10: İki haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), pulpa (P), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Boyama hematoksilen eozin ile yapılmıştır. Bar: 400 µm, resimler x5'lik büyütmededir.



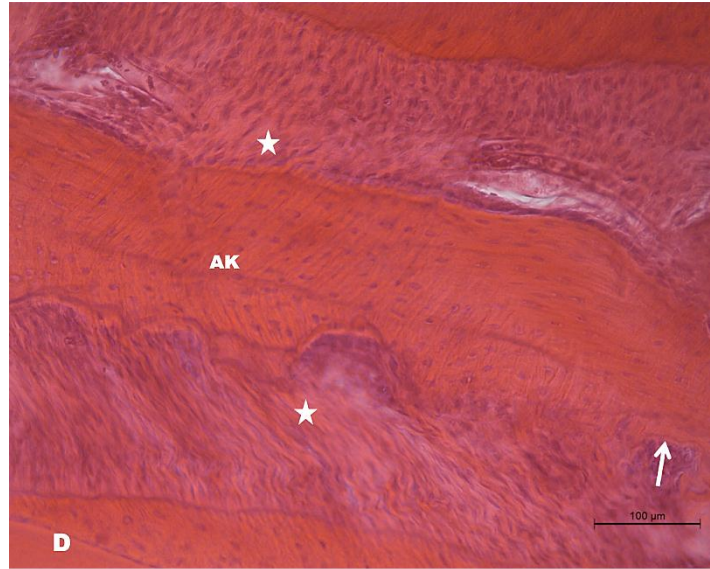
Şekil 11: İki haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), pulpa (P), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Yeni kemikleşme alanları belirgin olarak görülmektedir. Boyama hematoksilen eozin ile yapılmıştır. Bar: 400 µm, resimler x5'lik büyütmededir.



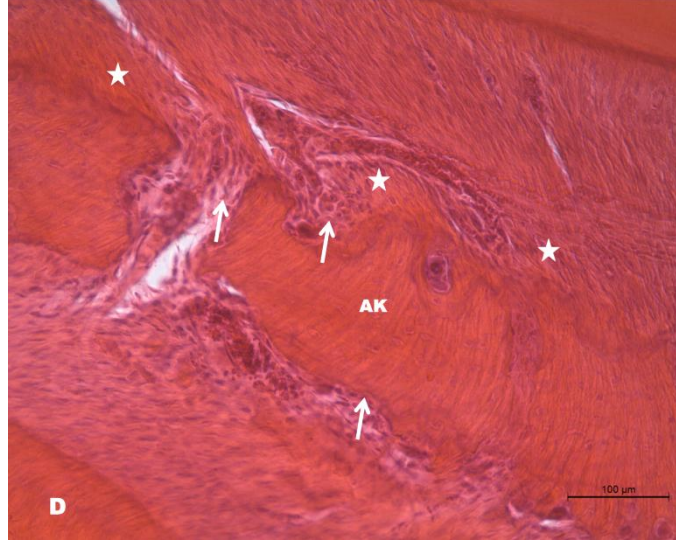
Şekil 12: Bir haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Boyama hematoksilen eozin ile yapılmıştır. Bar: 100 µm, resimler x20'lik büyütmededir.



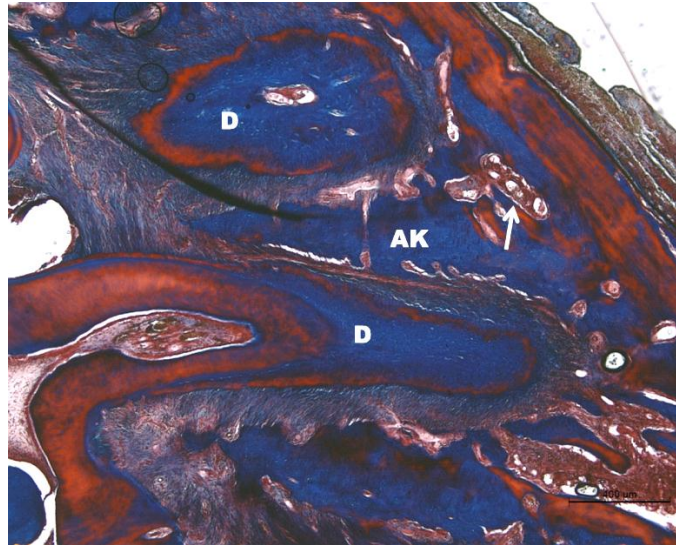
Şekil 13: Bir haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Histolojik kesitlerde yeni kemikleşme bölgelerinin arttığı görülmektedir. Boyama hematoksilen eozin ile yapılmıştır. Bar: 100 µm, resimler x20'lik büyütmededir.



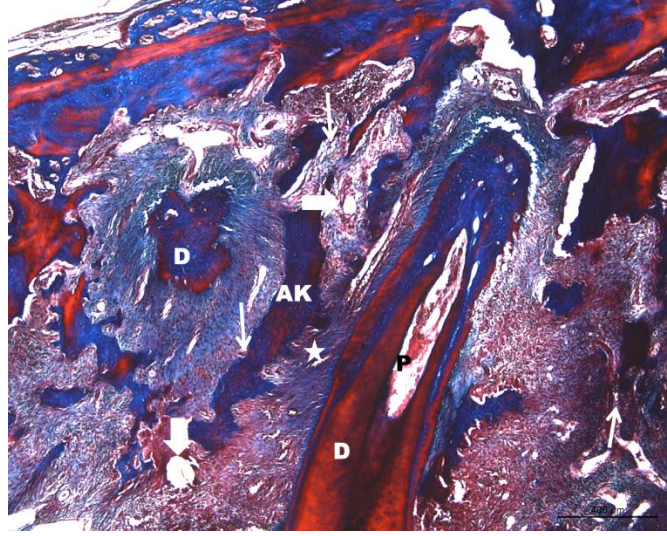
Şekil 14: İki haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Boyama hematoksilen eozin ile yapılmıştır. Bar: 100 µm, resimler x20'lik büyütmededir.



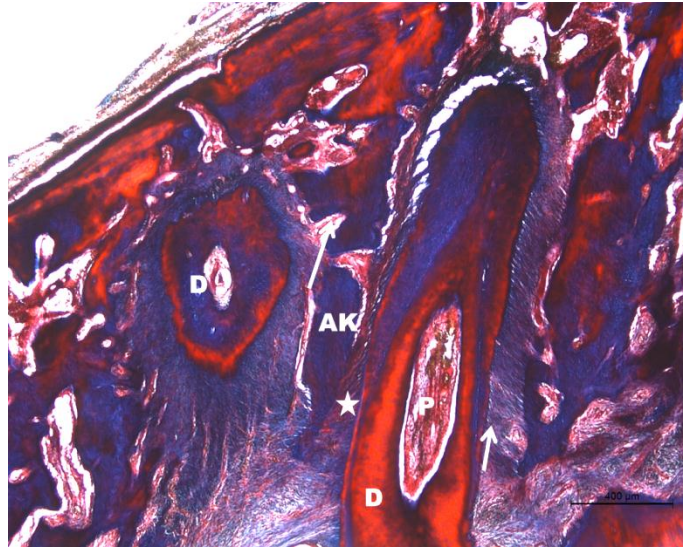
Şekil 15: İki haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Histolojik kesitlerde yeni kemikleşme bölgeleri belirgin olarak görülmektedir. Boyama hematoxilen eozin ile yapılmıştır. Bar: 100 µm, resimler x20'lik büyütmededir.



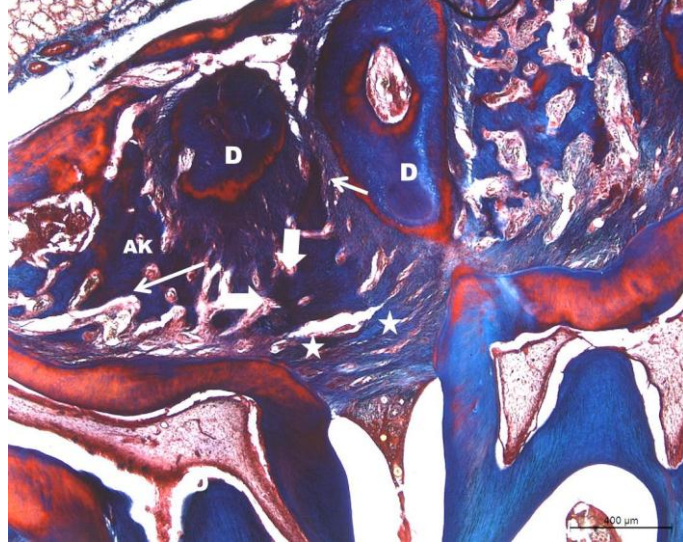
Şekil 16: Bir haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ile gösterilmiştir. Boyama Trikrom Masson ile yapılmıştır. Bar: 400 µm, resimler x5'lik büyütmededir.



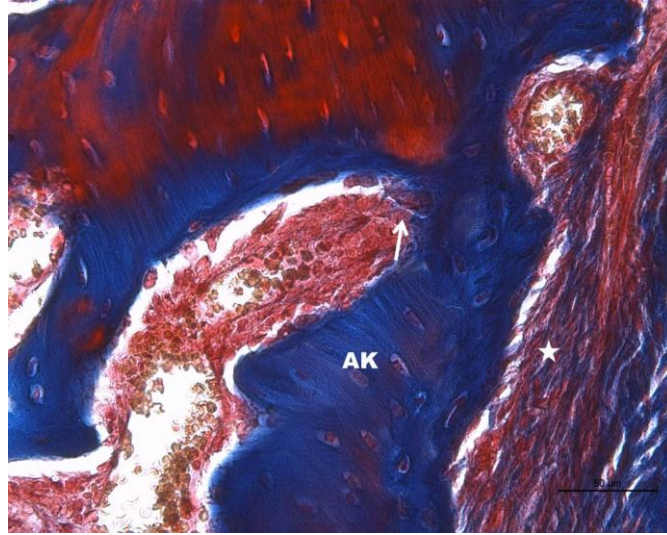
Şekil 17: Bir haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), yeni kemikleşme bölgeleri (ok), damarlar (kalın ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Histolojik kesitlerde damarlanma bölgeleri belirgin olarak artmıştır. Boyama Trikrom Masson ile yapılmıştır. Bar: 400 µm, resimler x5'lik büyütmededir.



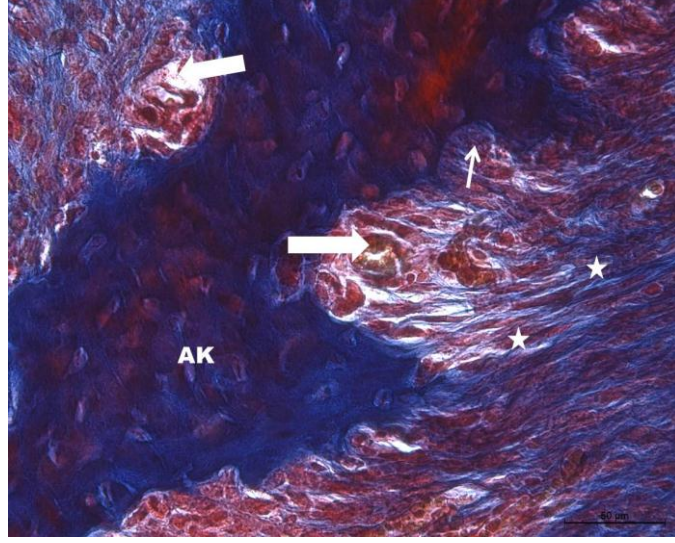
Şekil 18: İki haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), pulpa (P), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Boyama Trikrom Masson ile yapılmıştır. Bar: 400 µm, resimler x5'lik büyütmededir.



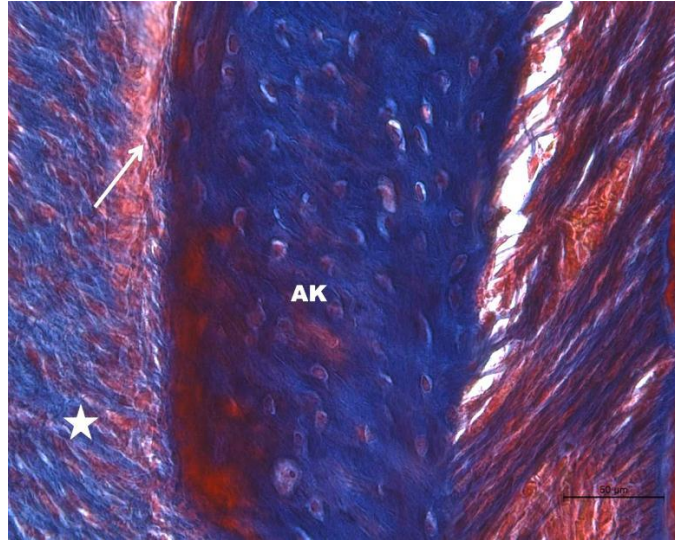
Şekil 19: İki haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), dentin (D), yeni kemikleşme bölgeleri (ok), damarlar (kalın ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Histolojik kesitlerde yeni kemikleşme ve damarlanma bölgeleri belirgin olarak artmıştır. Boyama Trikrom Masson ile yapılmıştır. Bar: 400 µm, resimler x5'lik büyütmededir.



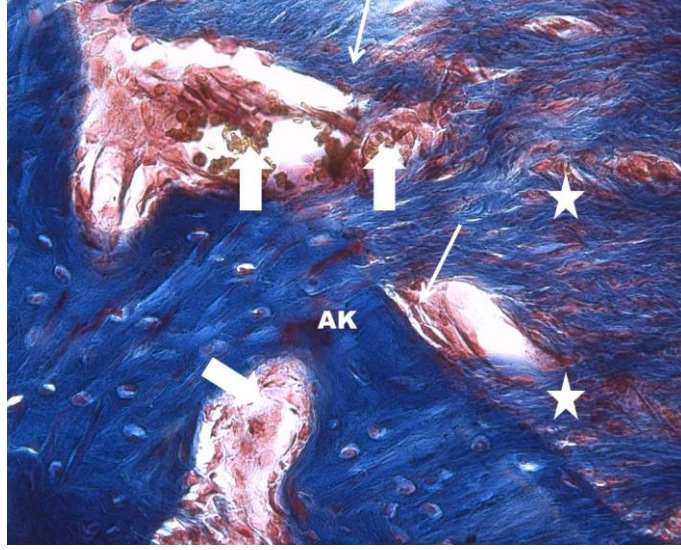
Şekil 20: Bir haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Boyama Trikrom Masson ile yapılmıştır. Bar: 50 µm, resimler x40'lık büyütmededir.



Şekil 21: Bir haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), yeni kemikleşme bölgeleri (ok), damarlar (kalın ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Histolojik kesitlerde damarlanmanın arttığı görülmektedir. Boyama Trikrom Masson ile yapılmıştır. Bar: 50 µm, resimler x40'lık büyütmededir.



Şekil 22: İki haftalık kontrol grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), yeni kemikleşme bölgeleri (ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Boyama Trikrom Masson ile yapılmıştır. Bar: 50 µm, resimler x40'lık büyütmededir.



Şekil 23: İki haftalık deney grubuna ait alveolar kemiğin histolojik görüntüsü. Alveolar kemik (AK), yeni kemikleşme bölgeleri (ok), damarlar (kalın ok) ve periodontal lifler (yıldız) ile gösterilmiştir. Yeni kemikleşme bölgelerinin belirgin olduğu ve damarlanmanın arttığı görülmektedir. Boyama Trikrom Masson ile yapılmıştır. Bar: 50 μ m, resimler x40'lık büyütmededir.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı, Er:YAG lazer kullanılarak yapılan dekortikasyon işleminin diş hareketine olan etkilerinin histomorfometrik ve klinik olarak incelenmesidir. Çalışmaya Er:YAG lazer kullanılarak konservatif bir yöntemle flep kaldırılmasına gerek kalmadan kemikte dekortikasyon alanları sağlanmasının, kemik metabolizmasını ve buna bağlı olarak diş hareketini hızlandıracağı hipoteziyle başlanmıştır. Bu çalışma ile ortodontik diş hareketinin hızlandırılması yöntemlerine yeni ve daha konservatif bir alternatif getirmek istenilmiştir.

Kemik *turnover* hızının ortodontik diş hareketinin kalite ve kantitesini belirlediği; yüksek kemik *turnover* hızının diş hareketini hızlandırırken, düşük kemik *turnover* hızının diş hareketini yavaşlattığı bilinmektedir (16,64-66).

Verna ve ark. (16) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, üç hafta süreyle kuvvet uyguladıkları üst birinci molar dişteki hareket miktarının, yüksek kemik *turnover* grubunda, düşük *turnover* grubuna ait sıçanlarınkinden daha fazla olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Frost (148); insan vücudunda kemik iyileşme mekanizmasını açıklarken, kemikte meydana gelen bir stimulus sonucunda *regional acceleratory phenomenon* (RAP) ya da 'bölgesel hızlanma süreci' olarak adlandırılan mekanizmanın çalışmaya başladığını rapor etmiştir. RAP; kortikal kemiğe yönelik cerrahi bir yaralanmayı takiben gelişen geçici ve lokal yoğun *remodeling* sürecidir (149). Yapılan çalışmalar kaldırılan bir mukoperiosteal flebin RAP başlatmak için yeterli olduğunu göstermiştir

(153). Bununla birlikte sadece ortodontik kuvvet uygulanması bile hafif bir RAP'nin başlamasına sebep olabilmekte, ortodontik diş hareketi selektif dekortikasyon ile birlikte uygulandığında RAP maksimum düzeye ulaşmaktadır (152).

Bu bilgiler ışığında, kortikotomi desteğiyle diş hareketini hızlandırmaya yönelik birçok çalışma yürütülmüştür (12,14,18,155).

Baloul ve ark. (12) yaptıkları çalışmada, deney sıçanlarının birinci azı dişlerine Sentalloy kapalı yaylar ile 25 g sabit kuvvet uygulayarak diş hareketi elde etmiş, kaldırılan flep sonrasında selektif alveolar dekortikasyon ile bukkal ve palatal yüzeylerin her birinde 5 tane olmak üzere 0,25 mm genişlik ve 0,25 mm derinlikte intramedullar dekortikasyon noktaları oluşturmuşlardır. Elde edilen sonuçlarda, diş hareketi ve selektif alveolar dekortikasyonun birlikte uygulandığı deney grubunda 7. günde ölçülen diş hareket miktarının anlamlı şekilde fazla olduğu görülmüştür.

Teixeira ve ark. (155), sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada Sentalloy kapalı yaylar kullanarak 50 cN kuvvet ile diş hareketi elde etmiş, deney grubunda yumuşak doku flebi kaldırdıktan sonra molar dişin 5 mm kadar mezialine, bukkal kortikal plakta, her birinin çapı 0,25 mm olan 3 adet sığ perforasyon oluşturmuşlardır. 28 günlük deney sonucunda, bu grupta artmış osteoklast sayısı ve kemik *remodeling* aktivitesi ile birlikte generalize osteoporozite ve artmış diş hareketi gözlenmiştir.

Diş hareketini hızlandırmaya yönelik cerrahi yaklaşımların genelinde, uygulanan prosedür bir yumuşak doku flebinin kaldırılmasını içermektedir. Bununla birlikte literatürde, flep

kaldırılmasına gerek kalmadan da kemiğe yönelik işlem yapılmasının üzerinde çalışılmaktadır (14,18,159).

Dibart ve ark. (18) geliştirdikleri piezosizyon yönteminde, yumuşak dokuda oluşturdukları mikroinsizyonlar ile selektif tünel yaklaşımını gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra yalnızca bukkal kortekste lokalize piezoelektrik cerrahisi uygulanmış, minimal travma ile hızlı diş hareketi elde edilmeye çalışılmıştır. Araştırmacılar yayınladıkları vaka raporunun sonunda, uygulamanın ortodontik tedavi süresini kısalttığını, hasta tarafından oldukça kolay tolere edilebilir olduğunu ve periodontal dokuların greft uygulamasıyla daha güçlendiğini savunmuşlardır.

Kortisizyon ismiyle geliştirilen bir diğer alternatif yöntemde ise Park ve ark. (17) cerrahi keskiner yardımıyla oluşturdukları insizyonlar ile doğrudan dişeti üzerinden kemiğe ulaşmışlardır. Herhangi bir flep kaldırılmadan yapılan bu uygulama ile cerrahi süreç kısaltılmıştır.

Kim ve ark. (14)'nın, kediler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, kortisizyon tekniği kullanılarak flep kaldırmaya gerek kalmadan, güçlendirilmiş bir cerrahi keski yardımıyla transmukozal olarak yaklaşıp interproksimal korteksler ayrılmıştır. Yapılan histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler, kortisizyon uygulanan grupta kemik rezorpsiyonunun fazla, hyalinizasyonun az olduğunu ve hyalinize dokunun daha hızlı uzaklaştırıldığını göstermiştir.

Yaptığımız çalışmada, ortodontik diş hareketini hızlandırmak amacıyla, benzer şekilde transmukozal bir yaklaşım ile selektif dekortikasyon işleminin uygulanması planlanmıştır. Ayrıca dekortikasyon işlemi konservatif sınırlarda tutulmaya çalışılmış, diş hareketinin gerçekleşeceği yönde minimal noktasal alanlar şeklinde

planlanmıştır. Araştırmamıza paralel şekilde yapılan bazı çalışmalarda (12,155) sığ ve minimal sayıda perforasyonlar ile diş hareketi hızlandırılmıştır. Bununla birlikte literatürde bulunan cerrahi destekli diş hareketi çalışmalarında hareketi planlanan diş ve diş gruplarının etrafında geniş bir alana yaygın şekilde radikal kortikotomi uygulamaların yapıldığı bilinmektedir (145,156).

Çalışmamızda uygulanan cerrahi prosedür klasik yöntemlere alternatif olarak Er:YAG lazer kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Er:YAG lazer cihazları diş hekimliğinde sert ve yumuşak dokuya yönelik işlemlerde yıllardır başarıyla kullanılmaktadır. Minimal doku hasarıyla kemik dokuda kesme ve konturlama işlemlerini gerçekleştirerek hızlı ve düzgün iyileşme sağladığı bilinmektedir (19).

Lazer parametrelerinde yapılan değişikliklerle Er:YAG lazer cerrahi işlemlerde olduğu kadar, düşük doz lazer uygulamalarında da kullanılabilir.

Birçok araştırmada Er:YAG lazerler sert dokuda kesme işlemlerinde kullanılmıştır (191,193,194). Bununla birlikte düşük doz uygulamalarının biyostimülatif etkileri de incelenmiştir (130,131,222).

Çalışmamızda Pourzarandian ve ark. (193) ile Sasaki ve ark. (223)'ün kullandığı ve çevre dokulara minimal zarar vererek kemikte ablazyona sebep olan uygun doz olarak önerdikleri 100 mJ enerji, 10 Hz frekans, 1 watt gücünde Er:YAG lazer kullanılmıştır. Üretici firmanın kemik dokuda tavsiye ettiği parametreler de dikkate alınmıştır.

Cerrahi prosedürlerde kullanılan lazer cihazlarının klasik cerrahi yöntemlere göre belirgin avantajlarının olduğu bilinmektedir. Er:YAG lazerlerin irrigasyon altında sert dokuların kaldırılmasında kullanıldığı zaman verdiği termal zarar çok düşüktür (185-187). Bununla birlikte konvansiyonel yöntemlerle kemik kaldırmanın zor olduğu anatomik bölgelerde kullanılabilmesi, keskin hatlarla hızlı ve seçici kemik kaldırma olanağı, vibrasyon ve basıncın olmaması, su spreyinin bulunması diğer avantajlarından (188). Bu olumlu özelliklerinden dolayı çalışmamızın cerrahi kısmında Er:YAG lazer kullanımını tercih edilmiştir.

Ortodontik diş hareketi sırasında ve sonrasında oluşan biyolojik yanıtın anlaşılabilmesi için maymun, köpek, kedi, fare ve sıçan gibi birçok hayvan türü üzerinde deneysel çalışmalar yapılmıştır (70).

Sıçanlar; üretim masraflarının az olması, uzun süre boyunca bakılabilir olması, histolojik hazırlık sürecinin nispeten kolay olması, hücresel ve moleküler biyolojik tekniklerde kullanılan antikorların bir çoğunun sadece bu hayvanlar için bulunabiliyor olması gibi avantajları yüzünden sıklıkla tercih edilen deney hayvanlarıdır (206).

Sıçanlarda ortodontik kuvvet uygulandığında komşu dokularda meydana gelen değişiklikler daha hızlı olmakla birlikte gerçekleşen temel mekanizmalar insandakine benzerlik gösterir (210,211). Bununla birlikte sıçanların alveol kemikleri daha yoğundur (207).

Çalışmamızda kullandığımız sıçanlar 14 haftalık Sprague-Dawley sıçanlarıdır. Sıçanların yaşlarının alveol kemiğinin *turnover* hızına olan etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, normal fizyolojik şartlar altında *turnover* hızınının 6 haftalık ile 30-40 haftalık sıçanlar arasında hızla

düştüğü, 50 ila 100 haftalık sıçanlar arasında ise daha da azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (224). Çalışmamızda kullanılan 14 haftalık erişkin sıçanlar, daha genç sıçanlara göre ulaştıkları fiziksel boyutlar sayesinde ağız içinde daha kolay çalışılabildiğinden ve gerçekleştirilen prosedürleri daha rahat kaldırabildiklerinden tercih edilmişlerdir.

Çalışmamızda erkek sıçanların kullanılmasının sebebi ise, östrus döngüsü ile ilişkili olarak gerçekleşen hormonal değişikliklerin elimine edilebilmesidir.

Uygulanacak lazerin etki alanının genişliği tahmin edilemeyeceğinden, çalışmamız *split mouth* olarak planlanmamış, deney ve kontrol grupları ayrı deney hayvanlarından seçilmiştir.

Ortodontik diş hareketi sağlamak amacı ile sıçanların dişlerine aparey yerleştirilmesinden önce, 60 mg/kg/im dozunda Ketasol® %10 (Richter Pharma) (1ml'sinde 100 mg ketamin hidroklorür içerir.) ve 5 mg/kg/im dozunda Rompun® %2 (Bayer) (1ml'sinde 23,32 mg ksilazin içerir.) uygulanarak anestezi sağlanmıştır. Maymun gibi büyük hayvan türlerinde yalnızca hafif cerrahi anestezi sağlayan ketamin hidroklorür, daha hızlı bir metabolizmaya sahip olan küçük hayvanlarda (225) daha yüksek dozlarda etki göstermektedir (226). Çalışmamızda ksilazin isimli sedatif, ketamin hidroklorür ile birlikte kullanılarak sedatif etki artırılmıştır.

Çalışmamızda deneysel diş hareketinin gerçekleştirilmesi amacıyla, sıçanların üst birinci molar ve kesici dişleri arasına Sentalloy kapalı yay yerleştirilmiştir. Bu yöntem, birçok araştırmacı tarafından sıklıkla kullanılmakta ve güvenilir bulunmaktadır (16,155,206,215).

Bununla birlikte birçok araştırmacı Waldo tekniği olarak da bilinen teknikle, birinci molar ve ikinci molar dişler arasına elastik yerleştirerek diş hareketi elde etmişlerdir (119,216).

Ren ve ark. (206) yaptıkları çalışmada, elastiklerin 0,2 mm'lik dekompresyon ranjında 45 N'dan neredeyse 0 N'a dūřen belirgin bir kuvvet kaybı yaşadığı sonucuna ulaşmışlardır.

Bu yöntem özellikle kolay uygulanabilirliđi açısından tercih edilse de (216), bařlangıçta uyguladıkları yūksək kuvvetler ve elastik özelliklerinin dođurduđu takip edilemeyen kuvvet deđiřkenliđi (206) yūzünden kullanımı tercih edilmemiřtir.

Çalışmamızda kullandığımız Sentalloy kapalı yaylar, belli bir aktivasyon ranji içerisinde sabit ve devamlı kuvvet uyguladıkları kanıtlanmış materyallerden ūretilmiřtir. Ren ve ark. (212) 3-15 mm aktivasyon aralığında bu yayların sabit ve devamlı tekrarlanabilir kuvvet verdikleri sonucuna ulaşmışlardır. Van Leeuwen ve ark. (227) tarafından belirtildiği ūzere, uygulanan kuvvetin kesilmesi ve değerinin değişmesi kuvvet-diř hareketi ilişkisini engelleyeceğinden sabit ve devamlı kuvvet uyguladıkları bilinen Sentalloy yaylar tercih edilmiştir.

Sıçanlar ūzerinde yapılan araştırmalarda, molar dişler ūzerine uygulanan kuvvetler de değişkenlik gōstermektedir. Lee ve ark. (214)'nın uyguladığı şekilde 100 g'lık ağır kuvvetlerle yapılan çalışmalar olduğu gibi; Teixeira ve ark. (155), Verna ve ark. (215) 50 cN'luk kuvvet uygulayan Sentalloy kapalı yaylar ile çalışmışlardır. Bununla birlikte 30 g (84,93) ve 25 g (12,16) kuvvet uygulayan çalışmalar da literatūrde mevcuttur. Ren ve ark. (206) alışmalarında 10 cN kuvvet uygulamış, ayrıca yaptıkları derlemede 20 cN ve aşağısındaki kuvvetleri dahil etme

kriterleri içerisinde almışlardır. Çalışmamızda üretici firmanın piyasaya sürdüğü en hafif kuvvet olan 25 cN (*ultra-light*) devamlı kuvvet uygulayan Sentalloy kapalı yaylar kullanılmıştır.

Sıçanların hayat boyu uzamakta olan keser dişleri, morfolojik yapılarının da tamamen farklı olmasından ötürü diş hareketi değerlendirmeleri için tercih edilmemektedir (206). Çalışmamızda bu olası problemler göz önüne alınarak, diş hareketi ölçümleri ve incelemeleri molar dişler üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel diş hareketi çalışmalarında süre açısından farklılıklar gözlenmektedir. Deney süreleri çeşitli araştırmalarda 1-12 hafta arasında değişmektedir (1,10,16,133,155,206,228).

Bununla birlikte birçok araştırmada (10,133,229,230) gözlem süreleri 7-14 gün arasında tutulmuştur.

Sıçan kemik metabolizmasındaki bir *remodeling* döngüsünün 10 ile 31 gün arasında değiştiğini belirten farklı görüşler vardır (217,218). Vignery ve ark. (219) sıçan alveolar kemiğinin *remodeling* döngüsünün en az 6 gün olduğunu bildirmiştir. Li ve ark. (220) ise bu döngünün yaşla bağlantılı olarak değiştiğini ve 6 aylık bir sıçan için yaklaşık 21 gün olduğunu belirtmişlerdir.

Ren ve ark. (206) yaptıkları derlemede gerçek diş hareketinin izlendiği linear faza ulaşmak adına ve bu fazdaki diş hareketinin karakteristik özelliklerini incelemek için en az 2 haftadan oluşan bir deney süresinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızı ilgilendiren bir diğer konu olan bölgesel hızlanma süreci ise Yaffe ve ark. (153) tarafından yapılan çalışmada işlem sonrası en erken 10. günde izlenmiştir. Aynı araştırmada rezorpsiyon aktivitesinin büyük kısmının ilk hafta süresince oluştuğu (kalsiyum retansiyonunda %22 azalma ile) belirtilmiştir.

Misawa-Kageyama ve ark. (228), sıçanlarda yaşın ortodontik diş hareketi ve alveolar kemik döngüsü üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, ankraj alınan keser dişlerin hayat boyu sürme eğiliminde olduğunu göz önüne alarak deney süresini iki hafta olarak planlamışlardır.

Bu bilgiler ışığında sıçanlarda Er:YAG lazer kullanarak oluşturulan dekortikasyon işlemi ile ortodontik diş hareketini hızlandırmaya yönelik planladığımız çalışmamızın kısa dönem takip süresi 1 hafta, toplam takip süresi 2 hafta olarak belirlenmiştir.

Sıçanlarda ortodontik diş hareketinin klinik değerlendirmesinin yapılmasında, birçok araştırmacı tarafından alçı modellerden yararlanılmıştır (84,93,94,133). Bununla birlikte diş hareketi ölçümlerini ağız içerisinde yapan araştırmacılar da mevcuttur (16,135,206). Alçı modellerin oluşturulması için silikon ölçü materyalleri ile önceden belirlenen takip aralıklarında üst çene ölçüleri alınmış (93,133), alınan ölçüler sertleşme esnasında genleşme özelliği düşük bir alçı materyali kullanılarak alçı modeller haline getirilmiştir (93).

Çalışmamızda vinil polisiloksan ölçü materyali (Express XT Quick, 3M ESPE AG, Seefeld, Almanya) kullanılarak, deney başlangıcı ve bitiminde üst çene ölçüleri alınmıştır. Vinil polisiloksan ölçü materyali

oldukça iyi boyutsal stabiliteye sahip ve ağızdan çıkarılması orta kolaylıkta olan, yeterli kopma direnci gösteren bir ölçü materyalidir (231). Alınan üst çene ölçüleri sertleşme genişmesi üretici firma tarafından %0,08'den az olarak belirtilen alçı materyali (Unibase-300, Dentona AG, Dortmund, Almanya) kullanılarak alçı modeller haline getirilmiştir. Bu alçı modeller üzerinde, bir mercekle ve 0,01 mm hassasiyetinde elektronik kumpas yardımıyla diş hareketi ölçümü yapılmıştır. Verilerin güvenilirliği açısından ölçümler aynı araştırmacı tarafından iki hafta arayla tekrarlanmıştır.

Diş hareketinin klinik değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm noktaları literatürde farklılık göstermektedir. Ren ve ark. (206), maksiller molar ünitenin mezialdeki en uç noktası ile ipsilateral maksiller keser dişin mine-sement sınırını diş eti hizasında ölçmüşlerdir. Farklı araştırmacılar ise dişler üzerinde belirledikleri işaret noktalarından, birinci molar diş ile ikinci molar diş arasındaki mesafeyi (M1-M2) kullanmışlardır (10,93,94).

Verna ve ark. (16) çalışmalarında birinci molar dişin mezial yüzeyi ile üçüncü molar dişin distal yüzeyi arasındaki uzaklığı (M1-M3) ölçmüşlerdir.

Ortodontik diş hareketinin klinik değerlendirmesini yapmayı amaçladığımız çalışmamızda, ölçümlerin tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini arttırmak amacıyla ölçümler alçı modeller üzerinden yapılmıştır. Ölçüm noktaları Verna ve ark. (16) tarafından belirtildiği şekilde birinci molar dişin mezial yüzeyi ile üçüncü molar dişin distal yüzeyi olarak belirlenmiştir. Birinci molar dişin hareketini takiben periodontal fibrillerin etkisiyle ikinci molar dişin de aynı yönlü hareket edebilme ihtimali göz önüne alınmış (232), elektronik kumpas ile

yapılacak ölçümün sağlıklı olabilmesi için daha geniş bir mesafenin ölçülmesi uygun görülmüştür.

Aparey dizaynında ankraj amaçlı kullanılan keser dişlerin, etki eden kuvvetler sebebiyle bir miktar hareket edebilme olasılıklarına karşı ölçümlerde referans noktası olarak kullanımı tercih edilmemiştir.

Çalışmamızın histolojik değerlendirmesinde kullanılan stereoloji yöntemi, histolojik değişikliklerin nicel değerlere dayandırılarak elde edilmesi açısından önemlidir. İlerleyen teknoloji ile birlikte geliştirilen yeni kuşak bilgisayar programları ve mikroskoplar sayesinde yaygınlaşan stereoloji yöntemi, yapılmakta olan nitel ağırlıklı çalışmalara objektif nicel parametreler getirmiştir. Çalışmamızda stereoloji yöntemi temel aldığı tarafsızlık, objektivite ve doğruluk ilkeleriyle birlikte kantitatif ve tekrarlanabilir olması yönüyle tercih edilmiştir.

Ortodonti alanında sıçanlarda deneysel diş hareketi sonrası sistemik osteoprotegerin uygulamasının retansiyon sırasında kemik remodelingine etkisinin incelendiği bir çalışmada, araştırmamıza benzer şekilde stereolojik inceleme yöntemi kullanılmış, alveolar kemik hacim değerleri incelenmiştir (119).

Çalışmamızda yapılan klinik ölçümler, kontrol grubunun 1. hafta diş hareketi (Ortalama±ss: 0,17±0,10 mm) ile dekortikasyon işlemi uygulanan deney grubunun 1.hafta diş hareketi (Ortalama±ss: 0,33±0,15 mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ortaya koymuştur (p<0,05). Deney grubunun diş hareketinde kontrol grubuna göre belirgin artış gözlenmiştir.

İkinci hafta takiplerinde, benzer şekilde kontrol grubundaki diş hareketi (Ortalama±ss: 0,41±0,16 mm) ile dekortikasyon uygulanan deney grubundaki diş hareketi (Ortalama±ss: 0,89±0,11 mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Deney grubunun diş hareketinde kontrol grubuna göre belirgin artış gözlenmiştir.

Er:YAG lazer kullanarak yapılan dekortikasyon işleminin diş hareketine olan etkilerini incelediğimiz çalışmamızda, uygulanan prosedürün klinik olarak diş hareketini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.

2010 yılında Teixeira ve ark. (155) bir flep operasyonunu takiben kemik yüzeyinde perforasyonlar oluşturarak yaptıkları araştırmalarında, çalışmamızın klinik sonuçları ile benzer şekilde, osteoperforasyonlar oluşturulan ve 50 cN kuvvet uygulanan deney grubunda 28. gün sonunda diş hareketinin en yüksek ortalama diş hareketi değerine ulaştığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızın bulgularını destekler şekilde Baloul ve ark. (12), 25 g kuvvet uygulayıp selektif alveolar dekortikasyon yaptıkları deney grubundaki diş hareket miktarının 7. günde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu sonucuna ulaşmışlardır (p=0,04). Diş hareket miktarında 21. güne kadar sabit bir artış izlenmiştir. Kontrol grubunda ise, başlangıç hareketini takiben 7. ve 14. günler arasında bir artış olmuş, bunu 14. ve 28. günler arasında gerçekleşen bir duraklama fazı izlemiştir. Kontrol ve deney grupları 28. ve 48. günler arasında benzer diş hareketi miktar ve hızı göstermişlerdir.

Iino ve ark. (15) köpekler üzerinde yaptıkları araştırmalarında mandibular 3. premolar diş bölgesinde, bukkal ve lingual yüzeylerde iki vertikal ve bir horizontal kesiden oluşan kortikotomi işlemi uygulayıp, 0,5 N kuvvetle ilgili dişleri mezialize etmişlerdir. Bu araştırmada çalışmamızla benzer şekilde, kortikotomi işlemi uygulanan tarafta diş hareketinin ilk iki haftalık süre içerisinde kontrol grubundan daha hızlı olduğunu belirtilmiştir.

Mostafa ve ark. (13) köpekler üzerinde yaptıkları araştırmalarında maksiller 1. premolar dişleri mini vida ankrajı ile 400 g kuvvet uygulayarak distalize etmişlerdir. Diş hareketinin gerçekleşeceği bölgede labial yüzeyde iki vertikal ve bir horizontal kesi ile kanama noktalarını arttırmak amacıyla yapılan perforasyonlardan oluşan kortikotomi işlemini uygulamışlardır. Bu araştırmada çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde kortikotomi işlemi uygulanan deney tarafında diş hareketinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızın sonuçları, farklı araştırmacılar tarafından yapılan birçok klinik araştırma ile de paraleldir. Bu klinik çalışmalarda farklı yöntemlerle yapılan kortikotomi işlemlerinin diş hareketini hızlandırdığı ve tedavi süresini kısalttığı sonucuna ulaşılmıştır (11,156,157).

Çalışmamızın histolojik değerlendirmesinde, ortodontik kuvvetin uygulandığı birinci ve ikinci azı dişlerinin kökleri arasında hem alveolar kemik hacmi hem de toplam doku hacminin 7. ($p<0,001$, $p<0,001$) ve 14. ($p<0,001$, $p<0,05$) günlerde deney grubunda kontrol grubuna göre arttığı sonucuna ulaşılmıştır.

7. gün ve 14. günlerde kontrol grupları kemik hacimleri ($p=0,771$) ve toplam doku hacimleri ($p=0,999$) karşılaştırıldığında istatistiksel

olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu deneyin sağlıklı yapıldığını ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

Yapılan ışık mikroskopik incelemesinde deney gruplarında diş kökleri arasında yeni kemikleşme alanlarının ve damarlanmanın arttığı belirgin olarak görülmektedir. Çalışmamızda dekortikasyon uygulanan deney gruplarının alveol kemik hacmindeki belirgin artış, bu gruplarda kemik *remodeling* prosesinin herhangi bir duraksama dönemi yaşanmadan arttığını göstermekte; bununla birlikte kontrol gruplarında fark oluşmaması hyalinizasyon oluşumunu ve diş hareketinin *lag* fazını düşündürmektedir.

Baloul ve ark. (12) bu hipotezi ve çalışmamızı destekler şekilde, selektif alveolar dekortikasyon uyguladıkları deney grubunda, osteoklastik ve osteoblastik aktivitede artış ile birlikte diş hareketinde hızlanma olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Dekortikasyon işleminin *lag* fazını *bypass* geçerek diş hareketini daha erken dönemde başlattığını ve hyalinizasyonu elimine ettiğini belirtmişlerdir.

Teixeira ve ark. (155) çalışmamızın bulgularını destekler şekilde, florosan mikroskobu altında inceledikleri örneklerde, osteoperforasyonlar oluşturdukları deney grubundaki kemik *remodeling* aktivitesinin arttığı sonucuna varmışlardır.

Sebaoun ve ark. (152) bulgularımızla benzer şekilde selektif alveolar dekortikasyon prosedürünün alveolar spongiosada *turnover* prosesini lokalize şekilde arttırdığını belirtmiş, demineralizasyon-remineralizasyon dinamiklerinde görülen bu hızlanmanın dekortikasyon prosedürünü takiben oluşan hızlandırılmış diş hareketinin sebebi olduğu yorumunu ortaya atmışlardır.

Mostafa ve ark. (13) köpekler üzerinde yaptıkları histolojik çalışmada, kortikotomi işlemi uygulanan deney grubunda baskı ve gerilim bölgelerindeki kemik metabolizmasının daha aktif olduğu sonucuna varmışlardır. Bu bulgular çalışmamızı destekler niteliktedir.

Kim ve ark. (14) kediler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, kortikotomi uygulanan deney grubunda demet kemikte direk kemik rezorpsiyonunun fazla, hyalinizasyonun az ve 28. gündeki yeni kemik oluşum alanı ortalamasının kontrol grubundan 3,5 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Iino ve ark. (15) köpekler üzerinde yaptıkları araştırmalarında çalışmamızla benzer şekilde elde ettikleri kortikotomi işlemi uygulamasının diş hareketini hızlandırdığı sonucunu, hyalinizasyon dokusunun kontrol tarafında 1-4 haftalar arasında izlenirken, kortikotomi grubunda sadece ilk haftada takip edildiği bulgularıyla desteklemişlerdir.

Araştırma sonuçlarımızda diş kökleri arasındaki dokuda bulunan alveolar kemiğin dokuya oranına bakıldığında, 7. gün sonunda dekortikasyon grubunda kontrol grubuna göre değişiklik bulunamazken ($p=0,262$); 14. gün sonunda dekortikasyon grubu kemik hacminin toplam hacime oranı kontrol grubuna göre artmıştır ($p<0,001$). 7. gün ve 14. gün kontrol grupları hacim oranlarını karşılaştırdığımızda değişiklik saptanmamıştır ($p=1$). Kontrol gruplarının hacim oranlarında bir fark olmaması, alveol kemik ve total kemik hacimlerinde fark görülmediği için beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızın deney gruplarında 14. günde toplam hacim içindeki kemik hacminin artmış olması işlem uygulanan bölgenin kemik dokuyla

dolduğunu göstermektedir. Bu oran değişikliğinin 7. günde görülmeyip 14. günde görülmesi osteogenez süreciyle paraleldir.

Yaffe ve ark. (153) tarafından belirtildiği şekilde histolojik olarak RAP cevabının en erken 10. günde izleniyor olması, *turnover* sürecindeki hızlanma ile kemik doku miktarının arttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda kullanılan Er:YAG lazer dozları, düşük doz lazer uygulaması ile biyostimülasyonun yapıldığı dozlardan farklıdır. Bununla birlikte, 14. günde alveol kemiğin total kemik hacmine oranındaki belirgin artış uygulanan dozlardaki Er:YAG lazerin kemik *remodeling*'inde biyostimülatif bir etkisinin de olabileceğini düşündürmektedir.

Lewandrowski ve ark., Er:YAG lazer kullanımından sonra kemikte görülen iyileşme hızının klasik frez kullanımı sonrasındaki iyileşme hızına eşit hatta daha hızlı olduğunu rapor etmişlerdir (191).

Pourzarandian ve ark. yaptıkları çalışmada, Er:YAG lazer uygulaması sonucunda oluşan başlangıç kemik iyileşmesinin frez ve CO₂ lazer kullanımına kıyasla daha hızlı olduğunu belirtmişler, bu etkiyi lazerin hücre yapışmasını kolaylaştıracak bir yüzey oluşturma özelliğiyle ilişkilendirmişlerdir (193).

Bir diğer araştırmada ise (192), Er:YAG lazer cerrahisinin 7. ve 14. günlerde frez cerrahisine kıyasla daha ileri kemik tamiri özellikleri ortaya koyduğunu belirtmiştir.

Er:YAG lazer kullanarak yapılan dekortikasyon işleminin diş hareketine olan etkilerini incelediğimiz çalışmamızda, uygulanan

dekortikasyon işleminin kemik yapımını hızlandırdığı sonucuna varılmıştır. Artan kemik metabolizması sonucunda diş hareketi de hızlanmaktadır. Bununla birlikte; deney ve kontrol grupları arasında kliniğe yansıyan diş hareket miktarı farklarının, histolojik olarak yapılan incelemelerde görülen toplam hacim farklarından belirgin olması, ilgili dişlerde bir miktar devrilme hareketi gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Bu düşüncüyü destekler şekilde Gonzales ve ark. (213) tarafından yapılan, mikro bilgisayarlı tomografi yardımıyla sıçanlarda diş hareketi özelliklerinin incelendiği çalışmada; mezial yönlü kuvvet alan birinci molar dişte meziale devrilme, distal köklerde ekstrüzyon, mezial kökte intrüzyon, palatal yönde inklinasyon ve meziale rotasyon hareketi gerçekleştiği gözlenmiştir.

Verna ve ark. (16) tarafından sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada ise mezial yönlü kuvvet alan birinci molar dişlerde kontrollü meziale devrilme hareketi izlenmiş, bu harekette rotasyon merkezinin kemiğin metabolik durumuna bağlı olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda kemiğe yönelik dekortikasyon işlemi transmukozal bir yaklaşımla gerçekleştirilmiş, bu uygulama için Er:YAG lazer kullanılmıştır. Literatürde transmukozal olarak lazer uygulaması ile dekortikasyon gerçekleştiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Dibart ve ark. (18) tarafından tanıtılan piezosizyon yönteminde mikroinsizyonlar ve yalnızca bukkal kortekste lokalize piezoelektrik cerrahisi kombine uygulanmaktadır. Araştırmacılar yayınladıkları vaka raporunda, uygulamanın ortodontik tedavi süresini kısalttığını, hasta tarafından kolay tolere edilebilir olduğunu ve periodontal dokuların

greft uygulanarak güçlendirildiğini savunmuşlardır. Bu yöntemde flep kaldırılmasa da uygulanan prosedür, çalışmamızda kullandığımız yönetime göre daha travmatik bir cerrahi işlemleri gerektirmektedir.

Kim ve ark. (14) 2009 senesinde kediler üzerinde yaptıkları çalışmalarında kortisizyon tekniğini kullanarak flep kaldırmadan, güçlendirilmiş bir cerrahi keski yardımıyla transmukozal olarak yaklaşık interproksimal korteksleri ayırmışlardır.

2006 senesinde kortisizyon yöntemini kullanan Park ve ark. (17) tarafından cerrahi kesimler ve çekiç yardımıyla insizyonlar doğrudan dişeti üzerinden yapılarak kemiğe ulaşılmıştır. Herhangi bir flep kaldırılmadan yapılan bu uygulama bazı hastalar tarafından cerrahi çekiç kullanımını nedeniyle agresif bulunmuştur.

Oysa ki Er:YAG lazer cihazları termal zararlarının düşük olması (185-187), ulaşılması zor anatomik bölgelerde kullanılabilmesi, hızlı ve seçici kemik kaldırma olanağı, vibrasyon ve basıncın olmaması gibi avantajlarıyla (188) hasta ve hekim konforu açısından da tercih edilmektedir.

Er:YAG lazer ile transmukozal olarak ulaşılan kemikte selektif alveolar dekortikasyon işleminin başarıyla yapılabilmesi, konservatif bir cerrahi prosedür olması ve ortodontik diş hareketini hızlandırarak tedavi süresini kısaltması sebebiyle klinik pratikte hekim ve hastalar tarafından tercih edilecek konforlu bir alternatif yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

6.SONUÇ

- Er:YAG lazer kullanarak transmukozal bir yaklaşım ile dekortikasyon işleminin gerçekleştirilmesi literatürde ilk defa uygulanan özgün bir yöntemdir.
- Er:YAG lazer kullanılarak yapılan selektif alveolar dekortikasyon işleminin, ortodontik kuvvetin uygulandığı birinci ve ikinci azı dişlerinin kökleri arasında hem alveolar kemik hacmi hem de toplam doku hacmini arttırdığı görülmüştür.
- Uygulanan dekortikasyon işleminin kemik yapımını hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.
- Yapılan klinik ölçümler, deney gruplarındaki diş hareketinde kontrol gruplarına göre belirgin artış olduğunu göstermiştir.
- Uygulanan dekortikasyon prosedürünün klinik olarak diş hareketini hızlandırdığı sonucuna varılmıştır.

7.KAYNAKÇA

1. Yoshida T, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Kato M, Arai Y, Kaneda T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser irradiation accelerates the velocity of tooth movement via stimulation of the alveolar bone remodeling. *Orthod Craniofac Res*, 12: 289-298, 2009.
2. Lv T, Kang N, Wang C, Xianglong H, Chen Y, Bai D. Biologic response of rapid tooth movement with periodontal ligament distraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 136: 401-411, 2009.
3. Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 108: 380-338, 1995.
4. Ong CKL, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AAR, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthodontist*, 70(2): 118-125, 2000.
5. Gianelly AA. Forced induced changes in the vascularity of the periodontal ligament. *Am J Orthod*, 55: 5-11, 1969.
6. Baran S. Sıçanlarda lokal uygulanan 1,25-Dihidroksikolekalsiferolün iki farklı dozunun deneysel ortodontik diş hareketlerine etkilerinin araştırılması. Dicle Üniversitesi, Doktora Tezi, Diyarbakır, 1992.
7. Davidovich Z, Finkelson M, Steigman S, Shanfeld J, Montgomery P, Korostoff E. Electric currents, bone remodelling and orthodontic tooth movement I. The effects of electric current on periodontal cyclic nucleotides. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 77: 14-32, 1980.
8. Kanzaki H, Chiba M, Arai K, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene Therapy*, 13: 678-685, 2006.
9. Yamaguchi M, Fujita S, Yoshida T, Oikawa K, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser irradiation stimulates the tooth

movement velocity via expression of M-CSF and c-fms. *Orthodontic Waves*, 66(4): 139-148, 2007.

10. Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthod Craniofac Res*, 11: 143-155, 2008.

11. Wilcko WM, Wilcko T, Bouquot JE, Ferguson DJ. Rapid orthodontics with alveolar reshaping: Two case reports of decrowding. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 21: 9-19, 2001.

12. Baloul SS, Gerstenfeld LC, Morgan EF, Carvalho RS, Van Dyke TE, Kantarcı 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*, 139: 83-101, 2011.

13. Mostafa YA, Fayed MMS, Mehanni S, ElBokle N, Heider AM. Comparison of corticotomy-facilitated vs standard tooth-movement techniques in dogs with miniscrews as anchor units. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 136:570-577, 2009.

14. Kim SJ, Park YG, Kang SG. Effects of corticision on paradental remodeling in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*, 79: 284-291, 2009.

15. Iino S, Sakoda S, Ito G, Nishimori T, Ikeda T, Miyawaki S. Acceleration of orthodontic tooth movement by alveolar corticotomy in the dog. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 131: 448.e1-448.e8, 2007.

16. Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *Eur J Orthod*, 22: 343- 352, 2000.

17. Park YG, Kang SG, Kim SJ. Accelerated tooth movement by corticision as an osseous orthodontic paradigm. *Kinki Tokai Kyosei Shika Gakkai Gakujuutsu Taikai, Sokai*, 48:6, 2006.

18. Dibart S, Sebaoun JD, Surmenian J. Piezocision: A minimally invasive, periodontally accelerated orthodontic tooth movement procedure. *Compendium*, 30(6): 342-350, 2009.
19. Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA. Potential applications of Erbium:YAG laser in periodontics. *J Periodont Res*, 39: 275-285, 2004.
20. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. Tercüme: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Tıbbi Fizyoloji. Barış Kitabevi, İstanbul, ss 471-487, 1996.
21. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto- Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11: 47-51, 2006.
22. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*, 61: 577-587, 2008.
23. Roberts WE, Hartsfield JK Jr. Bone development and function: genetic and environmental mechanisms. *Seminars in Orthodontics*, 10: 100-122, 2004.
24. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone Remodeling, *Ann NY Acad Sci*, 1092: 385-396, 2006.
25. Dedeoğlu RK. DBM (Demineralize kemik matriksi) ve 13-trikalsiyum fosfat'ın deneysel kemik defektlerinde ayrı ayrı ve birlikte kullanıldıklarında iyileşme üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul, 2004.
26. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 985-1002, 1996.
27. Young MF. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcif Tissue Int*, 72: 2-4, 2003.

28. Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji 10. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi Ltd., İstanbul, ss: 41-56, 2003.
29. Sommerfeldt DW, Rubin CT. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J*, 10(2): 86-95, 2001.
30. Jee WS. Structure and function of bone tissue, in *Orthopaedics principles of Basic and Clinical Scienc.* CRC Pres, Boca Raton, FL, chapter 1, 1999.
31. Mostafa YA, Weeks-Dybvig M, Osdoby P. Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod*, 83: 245-50, 1983.
32. Howard PS, Kucich U, Taliwal R, Korostoff JM. Mechanical forces alter extracellular matrix synthesis by human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res*, 33: 500-508, 1998.
33. Kyomen S, Tanne K. Influences of aging changes in proliferative rate of PDL cells during experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod*, 67: 67-72, 1997.
34. Middleton J, Jones M, Wilson A. The role of the periodontal ligament in bone modeling: the initial development of a time-dependent finite element model. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 109: 155-62, 1996.
35. Aubin JE, Liu F, Malaval L, Gupta AK. Osteoblast and chondroblast differentiation. *Bone*, Aug;17: 77-83, 1995.
36. Akay TM. Genel Histoloji. Genişletilmiş ve Düzeltilmiş 3. Baskı, Yücel Ofset Ltd, ss:78-87, 1997.
37. Martin RB, Burr DB. Mechanical Adaptation in Structure, Function and Adaptation of Compact Bone. Raven Pres, New York, chapter 2, 1989.
38. Aubin JE, Liu F. The osteoblasts lineage. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology.* Academic Press, San Diego, California, pp 51-67, 1996.

39. Bonewald LF. Osteocytes as Dynamic Multifunctional Cells. *Ann N Y Acad Sci*; 1116: 281–290, 2007.
40. Lanyon LE. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodelling. *Calcif Tissue Int*, 53(1): 102–106, 1993.
41. Barnard R, Ng KW, Martin TJ, Waters MJ. Growth hormone (GH) receptors in clonal osteoblast-like cells mediate a mitogenic response to GH. *Endocrinology*, 128: 1459–1464, 1991.
42. Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev*, 17: 308-332, 1996.
43. Matsuo K, Irie N. Osteoclast–osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*, 473: 201–209, 2008.
44. Graber TM, Vanarsdall Jr RL, *Orthodontics Principles and Techniques*, Third Edition, Mosby Inc., Missouri, Chapter 2. pp.128-139.
45. Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am J Orthod*, 53: 721-745, 1967.
46. Reitan, K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, 46: 881-890, 1960.
47. Wise GE, King GJ. Mechanisms of Tooth Eruption and Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res*, 87(5): 414-434, 2008.
48. Genç G. Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi, Doktora Tezi, Ankara, 2010.
49. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11:E151-7, 2006.

50. Roberts WE. Bone physiology of tooth movement, ankylosis, and osseointegration. *Semin Orthod*, 6: 173-182, 2000.
51. Katona TR, Paydar NH, Akay HU, Roberts WE. Stress analysis of bone modeling response to rat molar orthodontics. *J Biomech*, 28: 27-38, 1995.
52. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*, 64: 175-188, 1994.
53. Graber TM, Vanarsdall, Jr RL. *Orthodontics Principles and Techniques*, Third Edition, Mosby Inc., Missouri, Chapter 3 pp 210-245.
54. Tamama K, Fan VH, Griffith LG, Blair HC, Wells A. Epidermal growth factor as a candidate forex vivo expansion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 24: 686-695, 2006.
55. Bonyadi M, Waldman SD, Lui D, Aubin JE, Grynopas MD, Stanford WL. Mesenchymal progenitor self-renewal deficiency leads to age-dependent osteoporosis in Sca-1/Ly-6A null mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 5840-5, 2003.
56. Davidovitch, Z. Cell biology associated with orthodontic tooth movement. In: *The periodontal ligament in health and disease* Eds Berkovitz BB, Moxham BJ, Newman HN. Mosby, St Louis, pp. 47-75, 1995.
57. Davidovitch, Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2: 411-450, 1991.
58. Davidovitch, Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*, 32: 411-435, 1988.
59. Edward JG. A study of the periodontium during orthodontic rotation of teeth. *Am J Orthod*, 54: 444, 1968.

60. Gülyurt M. Ortodonti Yönünden Büyüme ve Gelişim. Erzurum, 1985.
61. Sandstedt C. Some contributions to the theory of orthodontic tooth movement. Nordisk Tandlakare Tidskrift, 5: 236-256, 1904. "Alınmıştır" Persson M. A 100th anniversary: Sandstedt's experiments on tissue changes during tooth movement. J Orthod, 32: 27-28, 2005.
62. Roberts WE, Chase DC. Kinetics of cell proliferation and migration associated with orthodontically-induced osteogenesis. J Dent Res, 60: 174-81, 1981.
63. Chambers TJ, McSheehy PM, Thomson BM, Fuller K. The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. Endocrinology, 116: 234-239, 1985.
64. Midgett RJ, Shaye R, Fruge JF Jr. The effect of altered bone metabolism on orthodontic tooth movement. Am J Orthod, 80: 256-262, 1981.
65. Goldie, RS., Gregory, K.J. Root resorption and orthodontic tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient and lactating rats. Am J Orthod, 85: 424-430, 1984.
66. Engstrom C, Granstrom G, Thilander B. Effect of orthodontic force on periodontal tissue metabolism. A histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. Am J Orthod Dentofacial Orthop 93: 486-495, 1988.
67. Ülgen M. Ortodontik Tedavi Prensipleri. 2. Baskı, Diyarbakır, 1986.
68. Schwarz AM. Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. Int J Orthod, 18: 331-352, 1932.
69. Proffit, W.R. Biologic basis of orthodontic therapy. In: Proffit WR, Fields HW, editors. Contemporary orthodontics. 3rd ed, St Louis: Mosby, 2000.

70. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude to orthodontic tooth movement—a systematic review. *Angle Orthod*, 73: 86-92, 2003.
71. Storey, E. The nature of tooth movement. *Am J Orthod*, 63: 292-314, 1973.
72. King GJ, Thiems S. Chemical mediation of bone resorption induced by tooth movement in the rat. *Arch Oral Biol*, 24: 811-825, 1979.
73. Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 95: 231-237, 1989.
74. Polat Ö, Karaman AI. Ortodontik diş hareketi ve biyokimyasal ajanlar. *Türk Ortodonti Dergisi*, 17: 140-147, 2004.
75. K. SO, %1 İçinde Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara, II.Baskı, 93. Konu. 1983.
76. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Lipidlerin Fizyolojik Önemi. Harper'in Biyokimyası, 16, Barış Yayınevi, İzmir, 1993.
77. Rifkin BR, Baker RL, Somerman MJ, Pointon SE, Coleman SJ, Au WY. Osteoid resorption by mononuclear cells in vitro. *Cell Tissue Res*, 210: 493-500, 1980.
78. Itonaga I, Sabokbar A, Neale SD, Athanasou NA. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) and prostaglandin E(2) act directly on circulating human osteoclast precursors. *Biochem Biophys Res Commun*, 264: 590-595, 1999.
79. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand up-regulation via prostaglandin E₂ synthesis. *J Bone Miner Res*, 17: 210-220, 2002.

80. Çağlaroğlu M. Farklı yöntemlerle uygulanan prostagladin E₂'nin diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. Atatürk Üniversitesi, Doktora Tezi, Erzurum, 2006.
81. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. Am J Orthop Dentofac Orthop, 102: 310-319, 1992.
82. Reeve J, Zanelli JM. Parathyroid hormone and bone. Clinical Science, 71: 231-238, 1986.
83. Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K. Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats, J Bone Miner Res, 14: 546-554, 1999.
84. Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, Iwamoto M. Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats, J Dent Res, 79(9): 1717-1724, 2000.
85. Kale, S. 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve PGE₂'nin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerinin deneysel olarak karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi, Doktora Tezi, Ankara, 2002.
86. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, Metabolism and Clinical Applications. Endocrinology, L. DeGroot , H. Besser, H.G. Burger, editors, 3.ed WB Saunders, Philadelphia, pp 990-1013, 1995.
87. Takano Yamamoto T, Kawakami M, Yamashiro T. Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1,25(OH)₂D₃ and mechanical force in the rat. J Dent Res, 71(8): 1487-1492, 1992.
88. Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T, Sakuda M. The Effect of Local Application of 1,25-Dihydroxycholecalciferol on Osteoclast Numbers in Orthodontically Treated Rats. J Dent Res, 71(1): 53-59, 1992.

89. Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM. Direct identification of the calcium-binding amino acid gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72: 3925-3929, 1975.
90. Price PA, Otsuka AA, Poser JW, Kristaponis J, Raman N. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid containing protein from bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73: 1447-1451, 1976.
91. Poser JW, Esch FS, Ling NC, Price PA. Isolation and sequence of the Vitamin K-dependent protein from human bone: undercarboxylation of the first glutamic acid residue. *Journal of Biological Chemistry*, 255: 8685-8691, 1980.
92. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty G. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*, 382: 448-452, 1996.
93. Hashimoto F, Kobayashi Y, Mataka S, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *Eur J Orthod*, 23(5): 535-545, 2001.
94. Kobayashi Y, Takagi H, Sakai H, Hashimoto F, Mataka S, Kobayashi K, Kato Y. Effects of local administration of osteocalcin on experimental tooth movement. *Angle Orthod*, 68(3): 259-266, 1998.
95. Breman PA, Thomas GJ, Langdon JD. The role of nitric oxide in oral diseases. *Arch Oral Biol*, 48: 93-100, 2003.
96. Aurer A, Aleksic J, Ivic-Kardum M, Aurer J, Culo F. Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 28: 565-568, 2001.
97. Akin E, Gurton AU, Olmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 126(5): 608-614, 2004.

98. Mollace V, Colasanti M, Rodino P, Lauro GM, Nistico G. HIV coating GP120 glycoprotein-dependent prostaglandin E2 release by human cultured astrocytoma cells is regulated by nitric oxide formation. *Biochem Biophys Res Commun*, 203: 87-92, 1994.
99. Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour AR. The role of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod*, 72: 211-215, 2002.
100. Emata, T. The mechanical response of the periodontal structure in the maxillary lateral incisor of the macaca fuscata yakui, loading by a vibrating force. *J Oral Biol Sci*, 21: 571-585, 1979.
101. Nishimura M, Chiba M, Ohashi T, Sato M, Shimizu Y, Igarashi K, Mitani H. Periodontal tissue activation by vibration: intermittent stimulation by resonance vibration accelerates experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 133(4): 572-583, 2008.
102. Karanth HS, Shetty KS. Orthodontic tooth movement and bioelectricity. *Indian J Dent Res*. 12(4): 212-221, 2001.
103. Spadaro JA. Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics*, 18(3): 193-202, 1997.
104. Giovanelli S, Festa F. Effects of electric stimulation on tooth movement in clinical application. *Biological Mechanisms of Tooth Movement and Craniofacial Adaptation*. Editör: Z. Davidovitch , L.A. Norton. Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, Boston Massachusetts USA, ss 249-253, 1996.
105. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S-I, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 3597-3602, 1998.
106. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS, Frankel WN, Young Lee S, Choi Y.

TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem*, 272: 25190–25194, 1997.

107. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*, 390: 175–179, 1997.

108. Xu LX, Kukita T, Nakano Y, Yu H, Hotokebuchi T, Kuratani T, Iijima T, Koga T. Osteoclasts in normal and adjuvant arthritis bone tissues express the mRNA for both type I and II interleukin-1 receptors. *Lab Invest*, 75: 677–687, 1996.

109. Kartsogiannis V, Zhou H, Horwood NJ, Thomas RJ, Hards DK, Quinn JMW, Niforas P, Ng KW, Martin TJ, Gillespie MT. Localization of RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) mRNA and protein in skeletal and extra skeletal tissues. *Bone*, 25: 525–534, 1999.

110. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan H-L, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia X-Z, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 3540–3545, 1999.

111. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, Morinaga T, Higashio K. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 253: 395–400, 1998.

112. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P. Osteoprotegerin: A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density. *Cell*, 89: 309–319, 1997.

113. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 204(2): 321-329, 2009.
114. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Goto M, Mochizuki SI, Tsuda E, Morinaga T, Udagawa N, Takahashi N, Suda T, Higashio K. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone*, 25: 109-113, 1999.
115. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki S-I, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*, 139: 1329-1337, 1998.
116. Van Zutphen LFM. History of animal use. In van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Eds. *Principles of laboratory animal use*. Amsterdam, Elsevier, 2001:2.
117. Lloyd SAJ, Yuan YY, Kostenuik PJ, Ominsky MS, Lau AG, Morony S, Stolina M, Asuncion FJ, Bateman Ted A. Soluble RANKL induces high bone turnover and decreases bone volume, density, and strength in mice. *Calcif Tissue Int*, 82: 361-372, 2008.
118. 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*, 83(12): 920-925, 2004.
119. Erdem S. Sıçanlarda deneysel diş hareketi sonrası sistemik osteoprotegerin uygulamasının retansiyon sırasında kemik remodelingine etkisinin histomorfometrik olarak değerlendirilmesi, Yeditepe Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul, 2010.
120. Passarella S, Casamassima E, Molinari S, Pastore D, Quagliariello E, Catalano IM, Cingolani A. Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser. *FEBS Lett*, 175: 95-99, 1984.

121. Enwemeka CS. Quantum biology of laser biostimulation. *Laser Ther*, 11: 52-53, 1999.
122. Miserendino LJ, Pick RM. *Lasers in dentistry*. Quintessence Publishing Co INC, Chicago, 1995.
123. Hansen H, Thor EU. Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain; A double blind placebo controlled gross-over studying 40 patients. *Pain*, 43: 169-175, 1990.
124. Cernavin I, Pugatschew A, Boer N, Tyas MJ. Laser applications in dentistry: A review of the literature. *Australian Dental Journal*, 39(1): 28-32, 1994.
125. Liu M, Kim S, Park DS, Markovitz K, Bilotto G, Dörscher K. Comparison of the effects of intra-arterial and locally applied vasoactive agents on pulpai blood flow in dog canine teeth determined by laser doppler velocimetry. *Archs Oral Biol*, 35(5): 405-410, 1990.
126. 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*, 22(4): 347-354, 1998.
127. Pinherio ALB. Effect of low level laser therapy on the repair of bone defects grafted with inorganic bovine bone. *Braz Dent*, 14(3): 177, 2003.
128. Yaakobi T, Maltz L, Oron U. Promotion of bone repair in the cortical bone of tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcif Tissue int*, 59: 297-300, 1996.
129. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 111(5): 525-532, 1997.
130. Pourzarandian A, Watanabe H, Ruwanpura SMP, Aoki A. Effect of low-level Er:YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 76: 187-193, 2005.

131. Pourzarandian A, Watanabe H, Ruwanpura SMPM, Aoki A, Noguchi K, Ishikawa I. Er:YAG laser irradiation increases prostaglandin E2 production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*, 40(2): 182-186, 2005.
132. Yoshida T, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Kato M, Arai Y, Kaneda T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser irradiation accelerates the velocity of tooth movement via stimulation of the alveolar bone remodeling. *Orthod Craniofac Res* 12: 289-298, 2009.
133. Kawasaki K, Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med*. 26(3): 282-91, 2000.
134. Altan BA, Sokucu O, Ozkut MM, Inan S. Metrical and histological investigation of the effects of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement. *Lasers Med Sci*, 27(1): 131-40, 2012.
135. Gama SKC, Habib FAL, Carvalho Monteiro JS, Paraguassu GM, Araujo TM, Cangussu MCT, Pinheiro ALB. Tooth movement after infrared laser phototherapy: clinical study in rodents. *Photomedicine and Laser Surgery*, 28(2): 79-83, 2010.
136. 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*, 35(2): 117-120, 2004.
137. Limpanichkul W, Godfrey K, Srisuk N, Rattanayatikul C. Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*, 9(1): 38-43, 2006.
138. Guilford SH. Orthodontia or malposition of the human teeth; its prevention and remedy, T.C. Davis&Sons, Philadelphia, 1898 es quated Anholm M, Crites DA, Hoff R, Rathbun WE. Corticotomy-Facilitated Orthodontics, *Calif Dent Assoc Journal*, 14(12): 7-11, 1986.
139. Cunningham G. 'Methode sofortiger Regulierung von anomales 2 jahn-stellungen', *Oester-Ung Vjschr Zahnheilk*, 10: 455-457, 1894, es quated Anholm M, Crites DA, Hoff R, Rathbun WE. Corticotomy-Facilitated Orthodontics, *Calif Dent Assoc Journal*, 14(12): 7-11, 1986.

140. Cohn-Stock G. Die chirurgische immediatregulierung, der Kiefer Vjschr Zahnk, 37: 320, 1921, es quoted Merrill RG, Pedersen GW. Interdental osteotomy for immediate repositioning of dental osseous elements, J Oral Surg, 34: 118-125, 1976.
141. Bichlmayr A. Chirurgische Kieferorthopaedie und das Verhalten des Knochens und der Wurselspitzen nach derselben, Dtsch. Zahnaerztl Wschr, 34: 835-842, 1931.
142. Ascher F. Zur spaetbehandlung der Prognatie des oberkiefers, Dtsch Zahnaerztl Z, 2: 218-226, 1947.
143. Neumann D. Die Bichlmayrsche Keilresektion bei der kieferortopaedischen Spaetbehandlung, Fortschr. Kiefer. Gesichtschir, 1: 206-210, 1955.
144. Kole H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 12: 515-529, 1959.
145. Suya H. Corticotomy in orthodontics. In: Hosl E, Bauldhauf A, editors. Mechanical and Biological Basis in Orthodontic Therapy Heidelberg, Germany: Huthig Book Verlag Gmb, pp 207-226, 1991.
146. Anholm M, Crites DA, Hoff R, Rathbun WE. Corticotomy-Facilitated Orthodontics, Calif Dent Assoc Journal, 14(12): 7-11, 1986.
147. Wilcko WM, Ferguson DJ, Bouguot JE, Wilcko MT. Rapid orthodontic decrowding with alveolar augmentation: Case report. World J Orthod, 4: 197-205, 2003.
148. Frost HM. The regional acceleratory phenomenon. Orthop Clin North Am, 12: 725-726, 1981.
149. Shin MS, Norrdin RW. Regional acceleration of remodeling during healing of bone defect in beagles of various ages. Bone, 6: 377-379, 1985.

150. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop Relat Res*, 248: 294-309, 1989.
151. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop Relat Res*, 248: 283-293, 1989.
152. Sebaoun JD, Kantarcı A, Turner JW, Carvalho RS, Van Dyke TE, Ferguson DJ. Modeling of trabecular bone and lamina dura following selective alveolar decortication in rats. *J Periodontol* 79: 1679-1688, 2008.
153. Yaffe A, Fine N, Binderman I. Regional accelerated phenomenon in the mandible following mucoperiosteal flap surgery. *J Periodontol* 65: 79-83, 1994.
154. Bogoch E, Gschwend N, Rahn B, Moran E, Perren S. Healing of cancellous bone osteotomy in rabbits – Part I: Regulation of bone volume and the regional acceleratory phenomenon in normal bone. *J Orthop Res*, 11: 285-291, 1993.
155. Teixeira CC, Khoo E, Tran J, Chartes I, Liu Y, Thant LM, Khabensky I, Gart LP, Cisneros G, Alikhani M. Cytokine expression and accelerated tooth movement. *J Dent Res*, 89(10): 1135-1141, 2010.
156. Germeç D, Giray B, Kocadereli I, Enacar A. Lower incisor retraction with a modified corticotomy. *Angle Orthodontist*, 76(5): 882-890, 2006.
157. Aboul-Ela SME, El-Beialy AR, El-Sayed KMF, Selim EMN, El-Mangoury NH, Mostafa YA. Miniscrew implant-supported maxillary canine retraction with and without corticotomy-facilitated orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 139: 252-259, 2011.
158. Sanjideh PA, Rossouw PE, Campbell PM, Opperman LA, Buschang PH. Tooth movements in foxhounds after one or two alveolar corticotomies. *European Journal of Orthodontics*, 32: 106-113, 2010.

159. Hernandez-Alfaro F, Guijarro-Martinez R. Endoscopically assisted tunnel approach for minimally invasive corticotomies: a preliminary report. *Journal of Periodontology*, 83(5):574-580, 2012.
160. Kim SJ, Moon SU, Kang SG, Park YG. Effects of low-level laser therapy after corticision on tooth movement and paradental remodeling. *Lasers Surg Med*, 41: 524-533, 2009.
161. Pavlikova G, Foltan R, Horka M, Hanzelka T, Borunska H, Sedy J. Piezosurgery in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40: 451-457, 2011.
162. Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dent Clin N Am*, 48: 751-770, 2004.
163. Einstein A. Zur Quanten Theorie Der Strahlung. *Physikalische Zeitschrift*, 18: 121-130, 1917.
164. Schawlow AL, Townes CH. Infrared and optical masers. *Phys. Rev.* 112: 1940-1949, 1958.
165. Adiloğlu İ. Gömülü 20 yaş dişi cerrahisinde kemik dokusu kaldırılmasında kullanılan Er:Yag lazer ve konvansiyonel frez yöntemlerinin radyolojik ve klinik olarak karşılaştırılmalı incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Doktora Tezi, Ankara, 2008.
166. apan C. Fosforik asit ve Er:Yag lazer ile pürüzlendirilen mine yüzeylerine yapıştırılan braketlerin sıyırma kuvvetlerine olan dirençlerinin karşılaştırılması. Yeditepe Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul, 2005.
167. Peavy GM. Lasers and laser-tissue interaction. *The Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 32: 517-534, 2002.
168. Frentzen M, Koort HJ. Lasers in dentistry: New possibilities with advancing laser technology. *Int Dent J*, 40: 323-332, 1990.

169. Goldman L, Rockwell RJ. Lasers in medicine. Gordon and Breach, Science Publishers INC, ss 7-18, 41-99, 1971.
170. Tosun E. Er:Yag, Diyot ve CO₂ lazerlerin antimikrobiyal etkilerinin karşılaştırmalı olarak titanyum diskler üzerinde araştırılması. Hacettepe Üniversitesi, Doktora Tezi, Ankara, 2011.
171. Lusttmann J, Ulmanky M, Fuxbrunner A, Lewis A. 193 nm Excimer laser ablation of bone. Lasers Surg Med, 11(1) : 51-7, 1991.
172. Shariati S, Pogrel MA, Marshall GW Jr, White JM. Structural changes in dentin induced by high energy, continuous wave carbondioxide laser. Lasers Surg Med, 13(5): 543-547, 1993.
173. Finkbeiner RL. The result of 1328 periodontal pockets treated with the argon laser. J Clin Laser Med Surg, 13(4): 273-281, 1995.
174. Kutsch VK. Dental caries illumination with the argon laser. J Clin Laser Med Surg, 11: 558-559, 1993.
175. Gönül N. Farklı mine pürüzlendirme yöntemleri ile oluşabilecek renk değişikliklerinin in-vitro olarak değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul, 2011.
176. Moritz A, Gutknecht N, Doertbudak O, Goharkhay K, Schoop U, Schauer P, Sperr W. Bacterial reduction in periodontal pockets through irradiation with a diode laser: a pilot study. J Clin Laser Med Surg, 15(1): 33-37, 1997.
177. Coluzzi DJ. Lasers and soft tissue curettage: an update. Compend Contin Educ Dent, 23(11A): 1104-1111, 2002.
178. Strauss RA, Fallon SD. Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. Dent Clin North Am, 48: 861-888, 2004.
179. White JM, Goodis HE, Rose CL. Use of the pulsed Nd:YAG laser for intraoral soft tissue surgery. Lasers Surg Med, 11: 455-456, 1991.

180. White JM, Goodis HE, Sectos JC, Eakle WS, Hulscher BE, Rose CL. Effects of pulsed Nd: YAG laser energy on human teeth: a three year follow-up study. *J Am Dent Assoc*, 124(7): 45-51, 1993.
181. Eversole LR, Rizoiu IM. Preliminary investigations on the utility of an erbium , chromium YSGG laser. *J Calif Dent Assoc*, 23(12): 41-47, 1995.
182. Frentzen M, Koort HJ. The effect of Er:YAG radiation on enamel and dentin. *J Dent Res*, 71:571 [abstract], 1992.
183. Hibst R. The effects of pulsed Er:YAG laser irradiation on dental tissue. *Laser Med Surg*, 4: 163-165, 1988.
184. Featherstone JD. Caries detection and prevention with laser energy. *Dent Clin North Am*, 44(4): 955-969, 2000.
185. Rupprecht S, Tangermann K, Kessler P, Neukam FW, Wiltfang J. Er:YAG laser ostectomy directed by sensor controlled systems. *J Craniomaxillofac Surg*, 31: 337-342, 2003.
186. Sculean A, Schwarz F, Berakdar M, Windisch P, Arweiler NB, Romanos GE. Healing of intrabony defects following surgical treatment with or without an Er:YAG laser: a pilot study. *J Clin Periodontol*, 31: 604-608, 2004.
187. Payne JT, Peavy GM, Reinisch L, Van Sickle D. Cortical bone healing following laser ostectomy using 6.1 μm wavelength. *Lasers Surg Med*, 29: 38-43, 2001.
188. Stabholz A. The use of lasers in dentistry: principles of operation and clinical applications. *Compend Contin Educ Dent*, 24(12): 935-48, 2003.
189. Lee SC. Nd:YAG and Er:YAG laser: effect on intraoral soft tissue. *J Dent Res*, 77: 1317-1321, 1998.

190. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000, 36: 59-97, 2004.
191. Lewandrowski KU, Lorente C, Schomacker KT, Flotte TJ, Wilkes JW, Deutsch TF. Use of the Er:YAG laser for improved plating in maxillofacial surgery: comparison of bone healing in laser and drill osteotomies. *Lasers Surg Med*, 19: 40-45, 1996.
192. Mello EDA, Pagnoncelli RM, Munin E, Filho MS, Mello GPS, Arisawa EAL, Oliveira MG. Comparative histological analysis of bone healing of standardized bone defects performed with the Er:YAG laser and steel burs. *Lasers Med Sci*, 23: 253-260, 2008.
193. Pourzarandian A, Watanabe H, Aoki A. Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation. *Photomedicine and Laser Surgery*, 22(4): 342-350, 2004.
194. Stübinger S, Biermeier K, Bachi B, Ferguson SJ, Sader R, Rechenberg B. Comparison of Er:YAG laser, piezoelectric, and drill osteotomy for dental implant site preparation: a biomechanical and histological analysis in sheep. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42: 652-661, 2010.
195. Lim HM, Lew KKK, Tay DKL. Efficacy of low level laser therapy in pain reduction. *Am J Orthod Dentofac Orthod*, 113: 595-602, 1995.
196. Öztoprak MO, Nalbantgil D, Erdem AS, Tozlu M, Arun T. Debonding of ceramic brackets by a new scanning laser method. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 138(2): 195-200, 2010.
197. Kuroda T, Motohashi N, Tominaga R, Iwata K. Three-dimensional dental cast analyzing system using laser scanning. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 110: 365-369, 1996.
198. Bjordal JM, Couppe C, Ljunggren A. Low level laser therapy for tendinopathies: evidence of a dose-response pattern. *Phys Ther Reviews*, 6: 91-100, 2001.

199. Sun G, Tuner J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin N Am*, 48: 1061-1076, 2004.
200. Van Zutphen LFM. History of animal use. In van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Eds. *Principles of laboratory animal use*. Elsevier, Amsterdam, 2001:2.
201. Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*macaca fuscata*). *J Dent Res*, 61: 1444-1446, 1982.
202. Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 108: 361-366, 1995.
203. Griffith JQ. *The Rat in Laboratory Investigations*. JB Lippincott Comp. USA, 1942.
204. Scott JH, Symons NB. *Introduction to Dental Anatomy*. Churchill Livingstone Ltd, London, 1977.
205. Steigman S, Michaeli Y, Weinreb Jr M. Structural changes in the dental and periodontal tissues of the rat incisors following application of orthodontic loads. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 91(1): 49-56, 1987.
206. Ren Y, Van Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement-a critical review and a proposed solution. *Eur J Ort*, 26: 483-490, 2004.
207. Reitan K, Kvam E. Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *Am J Orthod*, 41(1): 1-4, 1971.
208. Romanos GE, Bernimoulin JP. Collagen as a basic element of the periodontium: immunohistochemical aspects in the human and animal. 1. Gingiva and alveolar bone. *Paradontologie* 1: 363-375, 1990.

209. Romanos GE, Schroter-Kermani C, Bernimoulin JP. Collagen as a basic element of the periodontium: immunohistochemical aspects in the human and animal. 2. Cementum and periodontal ligament. *Paradontologie* 2: 47-59, 1991.
210. Kvam E. Tissue changes incident to movement of rat molars. Thesis, Universitetsforlaget, Oslo, 1967.
211. Rygh P. Hyalinization of the PDL incident to orthodontic tooth movement. *Scand J Dent Res*, 352-357, 1972.
212. Ren Y, Maltha JC, Van't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Age effect on orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res*, 82: 38-42, 2003.
213. Gonzales C, Hotokezaka H, Arai Y, Ninomiya T, Tominaga J, Jang I, Hotokezaka Y, Tanaka M, Yoshida N. An in vivo 3D micro-CT evaluation of tooth movement after the application of different force magnitudes in rat molar. *Angle Orthod*, 79: 703-714, 2009.
214. Lee W, Karapetyan G, Moats R, Yamashita DD, Moon HB, Ferguson DJ, Yen S. Corticotomy-/Osteotomy-assisted tooth movement microCTs differ. *J Dent Res*, 87(9): 861-865, 2008.
215. Verna C, Zaffe D, Siciliani G. Histomorphometric study of bone reactions during orthodontic tooth movement in rats. *Bone*, 24: 371-379, 1999.
216. Waldo CM, Rothblatt JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat procedure and preliminary observations. *J D Res* 33: 481-486, 1954.
217. Tran Van PT, Vignery A, Baron R. Cellular kinetics of the bone remodeling sequence in the rat. *Anat Rec*, 202: 445-451, 1982.
218. Baron R, Tross R, Vignery A. Evidence of sequential remodeling in rat trabecular bone: morphology, dynamic histomorphometry, and changes during skeletal maturation. *Anat Rec*, 208: 137-145, 1984.

219. Vignery A, Baron R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in adult rat. *Anat Rec*, 196: 191-200, 1980.
220. Li XJ, Jee WSS, Ke HZ, Mori S, Akamine T. Age-related changes of cancellous and cortical bone histomorphometry in female Sprague-Dawley rats. *Cells and Materials supplement*, 1: 25-35, 1991.
221. Cumbul A. Deneysel vazektominin farklı süreler sonrasında erişkin sıçan testisinde oluşturduğu morfolojik değişikliklerin stereolojik yöntemlerle incelenmesi. Osmangazi Üniversitesi, Doktora Tezi, Eskişehir, 2008.
222. Aleksic V, Aoki A, Iwasaki K, Takasaki AA, Wang C, Abiko Y, Ishikawa I, Izumi Y. Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK. *Lasers Med Sci*, 25: 559-569, 2010.
223. Sasaki KM, Aoki A, Ichinose S. SEM and FTIR analysis of bone removal using Er:YAG and CO2 laser. *J Periodontol*, 73: 643-652, 2002.
224. Misawa Y, Kageyama T, Moriyama K, Kurihara S, Yagasaki H, Deguchi T, Ozawa H, Sahara N. Effect of age on alveolar bone turnover adjacent to maxillary molar roots in male rats: a histomorphometric study. *Arch Oral Biol* 52: 44-50, 2007.
225. Donnelly TM. Basic anatomy, physiology, and husbandry. In Quesenberry KE, Carpenter JW. Eds. *Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery*. Saunders, St Louis, pp 136-145, 2004.
226. Hellebrekers LJ, Booij LHDJ, Flecknell PA. Anaesthesia, analgesia and euthanasia. In van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Eds. Elsevier, Amsterdam, 2001:2.
227. Van Leeuwen EJ, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth movement with light continuous and discontinuous forces in beagle dogs. *European Journal of Oral Sciences*, 107: 468-474, 1999.
228. Misawa-Kageyama Y, Kageyama T, Moriyama K, Kurihara S, Yagasaki H, Deguchi T, Ozawa H, Sahara N. Histomorphometric study

on the effects of age on orthodontic tooth movement and alveolar bone turnover in rats. *Eur J Oral Sci*, 115: 124-130, 2007.

229. Jager A, Zhang D, Kavarizadeh A, Tolba R, Braumann B, Lossdörfer S, Götz W. Soluble cytokine receptor treatment in experimental orthodontic tooth movement in the rat. *Eur. J. Orthod*, 27: 1-11, 2005.

230. Bildt MM, Henneman S, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM, Von der Hoff JW. CMT-3 inhibits orthodontic tooth displacement in the rat. *Arch. Oral Biol*, 52: 571-578, 2007.

231. Shillingburg HT, Hobo Jr. S, Whitsett LD, Jacobi R, Brackett SE. Ünsal K, Üşümez A. Editörler, Sabit Protezin Temelleri. 3. Baskı, Quintessence Yayıncılık, İstanbul, 17.bölüm, ss 279-298, 2010.

232. Miyajima K, Nakamura S. Distalization with “driftodontics.” *J. Clin. Orthod*, 28: 393-394, 1994.

ÖZGEÇMİŞ

09 Ağustos 1985 tarihinde Bandırma' da doğan Ayşe Sinem Erdem, ilköğrenimini Yaman Egeli İlkokulu' nda, orta ve lise öğrenimini Bandırma Anadolu Lisesi' nde tamamlamıştır. 2003-2004 döneminde başladığı Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi' nden 2008 senesinde birincilikle mezun olmuştur. Aynı sene Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı' nda doktora programına kabul edilmiştir.