



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

EKSTRAKORPERAL ŞOK DALGALARININ DİŞ HAREKETİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

ONUR DEMİR

Samsun
Ağustos-2015



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

EKSTRAKORPERAL ŞOK DALGALARININ DİŞ HAREKETİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

ONUR DEMİR

Danışman

Yrd. Doç. Dr. NURSEL ARICI

Samsun

Ağustos-2015

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Onur DEMİR tarafından Yrd. Doç. Dr. Nursel ARICI Danışmanlığında hazırlanan Ekstrakorperal Şok Dalgalarının Diş Hareketine Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından /..... /..... tarihinde yapılan sınav ile Ortodonti Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimi ve tez çalışmalarım sırasında bana hep destek ve yol gösterici olan; sorularıma cevap veren ve doğru zamanda doğru soruları soran başta danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Nursel ARICI'ya, sayın Prof. Dr. Selim ARICI'ya, sayın Prof. Dr. Tamer TÜRK'e, sayın Prof. Dr. Mete ÖZER'e, sayın Doç. Dr. Selma ELEKDAĞ TÜRK'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Alper ÖZ'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Sabahat YAZICIOĞLU'na ve sayın Yrd. Doç. Dr. Zeynep ÖZ'e;

Tez çalışmalarım sırasında bana her zaman yardımcı olan ve tecrübelerini esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. Süleyman KAPLAN'a ve sayın Prof. Dr. Cihan BEREKET'e;

Çalışmamın gerçekleştirilmesi için destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü'ne, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Üyelerine ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Üyelerine;

Tezimin biyokimyasal analizinin yapılmasında ve yazım sürecindeki katkılarından dolayı OMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Hasan ALAÇAM'a;

Tezimin stereolojik, histolojik istatistiksel analizlerinin yapılmasında ve yazım sürecindeki katkılarından dolayı başta Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin Önger'e ve Arş. Gör. Ömür Deniz'e ve Gamze Altun'a ayrıca emeği geçen herkese;

Deney hayvanlarının temini, bakımı ve çalışmamda yardımlarından ötürü tüm OMÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına;

Doktora eğitimim boyunca ve tezimin deney aşamasında bana destek olan meslektaşım Dr. Esen BEKAR'a, değerli öğrencilerimiz Dt. Nilge SARİMEHMETOĞLU'na ve Dt. Bahadır TURGUT'a, tüm bölüm arkadaşlarıma, klinik ve laboratuvar çalışanlarına;

Bugünlere gelmemde maddi manevi her türlü desteğini esirgemeyen beni ben yapan sevgili aileme ve hayatımı paylaşacağım sevgili eşime;

Tüm bunlar içinse Allah'a

İÇTEN ve SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

ÖZET

EKSTRAKORPORAL ŞOK DALGALARININ DİŞ HAREKETİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

Amaç: Günümüzde sosyoekonomik olarak gelişen toplumun ortodontik tedaviye olan talebi de artmıştır. Artan talebe karşın ortodontik tedavi sürecinin uzunluğu bu konudaki temel problemlerden birini oluşturmaktadır. Tıp alanında kendisine birçok çalışma alanı bulmuş olan ve yeni çalışmalarla bulmaya devam eden ESW uygulamalarının, değişik dozlarda ve başlıklarda ortodontik diş hareket üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Deneysel çalışmamızda kontrol grubu; odaklı ve odaklı olmayan başlıklarla 500 ve 1000 atımlık 0,19 mm²/J akış yoğunluklu uygulamaların yapıldığı 4 deney grubu olmak üzere toplam 5 grup oluşturulmuştur. Toplam 35 tavşan üzerinde maksiller keser dişlerde planlanan mekanikle ortodontik diş hareketi oluşturulmuş ve ESW uygulaması yapılmıştır. Birer haftalık aralıklarla toplam üç seans uygulanan ESW sonrasında 21. gün deney hayvanları sakrifiye edilmiştir. Ayrıca 1. ve 3 hafta serum BALP seviyeleri biyokimyasal olarak ELİSA yöntemiyle ve sakrifiye sonrası alınan histolojik kesitler ise stereolojik olarak incelenmiş ve istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: En yüksek ortodontik hareket miktarı odaklı başlıklı ESW uygulamasında olmuştur. Stereolojik değerlendirmelerde yeni kemik, bağ ve damar dokusu odaklı 1000 atım ESW uygulaması olan grupta en yüksek hacimde bulunmuştur. Biyokimyasal incelemelerde odaksız 500 atım ESW uygulama grubunda BALP seviyesinde düşme izlenmiştir.

Sonuç: Ortodontik diş hareketi üzerine birer haftalık seanslarla odaklı başlıkla uygulanan ESW' in ortodontik diş hareketini hızlandırdığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: ESWT; Hızlanma; Odaklı; Odaksız; Ortodontik diş hareketi; Tavşan

Onur DEMİR-Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ağustos-2015

ABSTRACT

EXPERIMENTAL RESEARCHING THE EFFECTS OF EXTRACORPERAL SHOCKWAVES ON TOOTH MOVEMENT

Aim: Today, the demand for orthodontic treatment is being increased in developing societies. But the length of the orthodontic treatment process is one of the main problems in this respect. For this reason ESW have found itself in many studies in the medical field and the field of application of the ESW continues to find new work. This research aimed to investigate the effects of different doses and applicators to orthodontic tooth movement.

Material and Method: 35 New Zealand rabbits are divided into five groups: Control (7), focused 500 pulsed (7), focused 1000 pulsed (7), nonfocused 500 pulsed (7), nonfocused (7). A mechanic is used for orthodontic tooth movement between maxillar incisors of rabbits. $0,19 \text{ mm}^2/\text{J}$ energy level 500 or 1000 pulses ESW regimes applied three times with one week interval. The rabbits are sacrificed after 21 days. At the 1. and 3. weeks serum samples are collected for searching BALP levels by ELISA. And histological samples are collected for stereological analysing. The results are analysed with statistical analysing programme.

Results: According to the metric results, maximum tooth movements are occurred with focused ESW application. Stereological results show that all new bone, new connective and new vessel tissues are higher in the focused ESW application. But according to biochemical results soft focused ESW application shows lower BALP levels.

Conclusion: As result focused ESW application with one week intervals can accelerate orthodontic tooth movement.

Keywords: Acceleration; ESWT; Focused; Orthodontic tooth movement; Nonfocused; Rabbit

Onur DEMİR, Ph. D. Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, August-2015

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

BMPs: Kemik Morfojenik Proteinleri

BALP: Kemiğe özgü alkalen fosfataz

Co⁶⁰: Kobalt izotopu

C: Kontrol grubu

CFU-GM: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

ELİSA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ESW: Ekstrakorporal şok dalgası

ESWL: Ekstrakorporal şok dalgası litotripsisi

ESWT: Ekstrakorporal şok dalgası terapisi

Er:YAG: Erbiyum yitrium alimünyum garnet

F1: Odaklı 500 atım ESW deney grubu

F2: Odaklı 1000 atım ESW deney grubu

H-E: hematoksilen-eozin

mN: Milinewton

Msx1 ve Msx2: Kas segment homeotik gen

GAGs: Glikozaminoglikanlar

GFs: Büyüme faktörleri

LASER: Light amplification by stimulated emission of radiation

LIPUS: Düşük yoğunluklu atımlı ultrasound

Nd:YAG: Neodimyum itriyum alüminyum garnet

NO: Nitrik oksit veya nitroz oksit

OK: Osteokalsin

OPG: Osteoprotegrin

PDL: Periodontal ligament

PEMF: Atımsal elektromanyetik saha

PGE: Prostaglandin E

PICP: Prokollojen tip I C terminal peptit

PINP: Prokollojen tip I N terminal peptit

PTH: Parathormon

SEM: Elektron mikroskobu

RANK: Reseptör aktivator nükleer faktör kappa b

RANKL: Reseptör aktivator nükleer faktör kappa b ligand

TF: Transkripsiyon faktör

TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü-beta

TRAP: Tartrat dirençli asit fosfataz

N1: Odaklı olmayan 500 atım ESW deney grubu

N2: Odaklı olmayan 1000 atım ESW deney grubu

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diş ve Dişi Destekleyen Dokular.....	4
2.1.1. Dişeti.....	4
2.1.2. Periodontal Ligament.....	6
2.1.3. Alveolar Kemik.....	7
2.1.4. Sement	8
2.1.5. Dentin.....	9
2.2. Ortodontik Kuvvetin Diş ve Periodontal Dokulardaki Etkisi.....	10
2.2.1. Periodontal Ligament.....	11
2.2.2. Alveolar Kemik.....	13
2.2.3. Diş Kökü.....	16
2.2.4. Dentin ve Pulpa Yanıtı.....	16
2.3. Ortodontik Diş Hareketi.....	17
2.3.1. Basınç-Gerilim Kuramı.....	20
2.3.2. Kemik Bükülme Teorisi.....	21
2.3.3. Ortodontik Diş Hareketinde Biyoelektrik Sinyaller.....	21
2.4. Ortodontik Diş Hareketinde Biyokimyasal Cevap ve Biyomarkırlar.....	22
2.4.1. Kemik Yapım Biyomarkırları.....	23
2.4.2. Kemik Yıkım Biyomarkırları.....	24
2.5. Ortodontik Diş Hareketinin Yan Etkileri.....	25
2.6. Ortodontik Diş Hareketi Biyostimülasyonu.....	26
2.6.1. Biyokimyasal Mediatörler.....	27
2.6.2. Elektrik Akımı ve Elektromanyetik Atım.....	30
2.6.3. Mekanik Vibrasyon.....	30
2.6.4. Cerrahi Uygulamalar.....	31
2.6.5. Lazer Uygulamaları.....	32
2.6.6 Akustik Dalgalar.....	32

2.7. Ekastrakorperal Şok Dalgası Terapisi (ESWT).....	33
2.7.1. Tanımı.....	33
2.7.2. Tarihçesi.....	33
2.7.3. Fiziksel Özellikleri.....	35
2.7.4. Yayılımı.....	38
2.7.5. Medikal Alanda Ekstrakorperal Şok Dalgası Üretimi.....	40
2.7.6. ESWT'nin Canlı Dokular Üzerine Etkileri ve Etki Mekanizmaları...	43
3. MATERYAL VE METOT.....	45
3.1. Materyal.....	45
3.1.1. Kullanılan Deney Hayvanları	45
3.1.2. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler.....	45
3.2. Metot.....	46
3.2.1. Zembereklerin Hazırlanması.....	46
3.2.2. Zembereklerin Takılması.....	47
3.2.3. ESW Uygulaması.....	48
3.2.4. Serum Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal İnceleme.....	50
3.2.5. Milimetrik Ölçümlerin Yapılması.....	52
3.2.6. Stereolojik İnceleme.....	46
4. BULGULAR.....	60
4.1. Klinik Bulgular	60
4.2. Diş Hareketine Ait Bulgular	60
4.2.1. Deney Gruplarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	61
4.2.2. Deney Gruplarının Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	63
4.3. Histolojik Değerlendirmeye Ait Bulgular	63
4.3.1. Yeni Kemik Dokusu.....	64
4.3.2. Yeni Bağ Dokusu.....	65
4.3.3. Yeni Damar Dokusu.....	67
4.4. Biyokimyasal Bulgular.....	68
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
KAYNAKLAR.....	82
EK-1.....	105
EK-2.....	116

EK-3117
ÖZGEÇMİŞ119



1. GİRİŞ

‘Ortodonti’, daha uygun tabiri ile ‘ortodonti ve dentofasial ortopedi’ dişlerin, çenelerin ve orofasial yumuşak dokuların gelişimsel, pozisyonel ve patolojik anomalileri ile ilgilenen bir diş hekimliği dalıdır.

Ortodontik tedavi ile dentofasial anomalinin meydana gelmesinin engellenmesi, oluşmuş anomalinin tedavisi ve tedavi edilmiş durumun korunması amaçlanmaktadır (Persson, 2005).

Ortodontik anomaliler dişsel ve/veya iskeletsel olabilir. İskeletsel anomaliler ortopedik tedaviler, cerrahi uygulamalar veya bunların kombinasyonu ile tedavi edilebilirken, dişsel anomalilerin tedavisi için mekanik ve fizyolojik kuvvetler uygulanarak dişlerin hareket ettirilmesi gerekmektedir. Dişlerin hareket ettirilmesi ise ortodontik tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Ortodontik tedavi mekanik kuvvetlerin diş kökleri etrafındaki biyolojik olarak aktif yumuşak doku olan periodontal ligamentte (PDL) biyolojik ve patolojik yanıt oluşması ile başlayan, alveol kemikte yeniden şekillenmeye neden olan ve diş hareketi ile sonuçlanan bir süreçtir. Ortodontik olarak tedavi gören hastaların çoğunun başlıca şikayeti bu sürecin uzunluğudur (Skidmore, 2006)

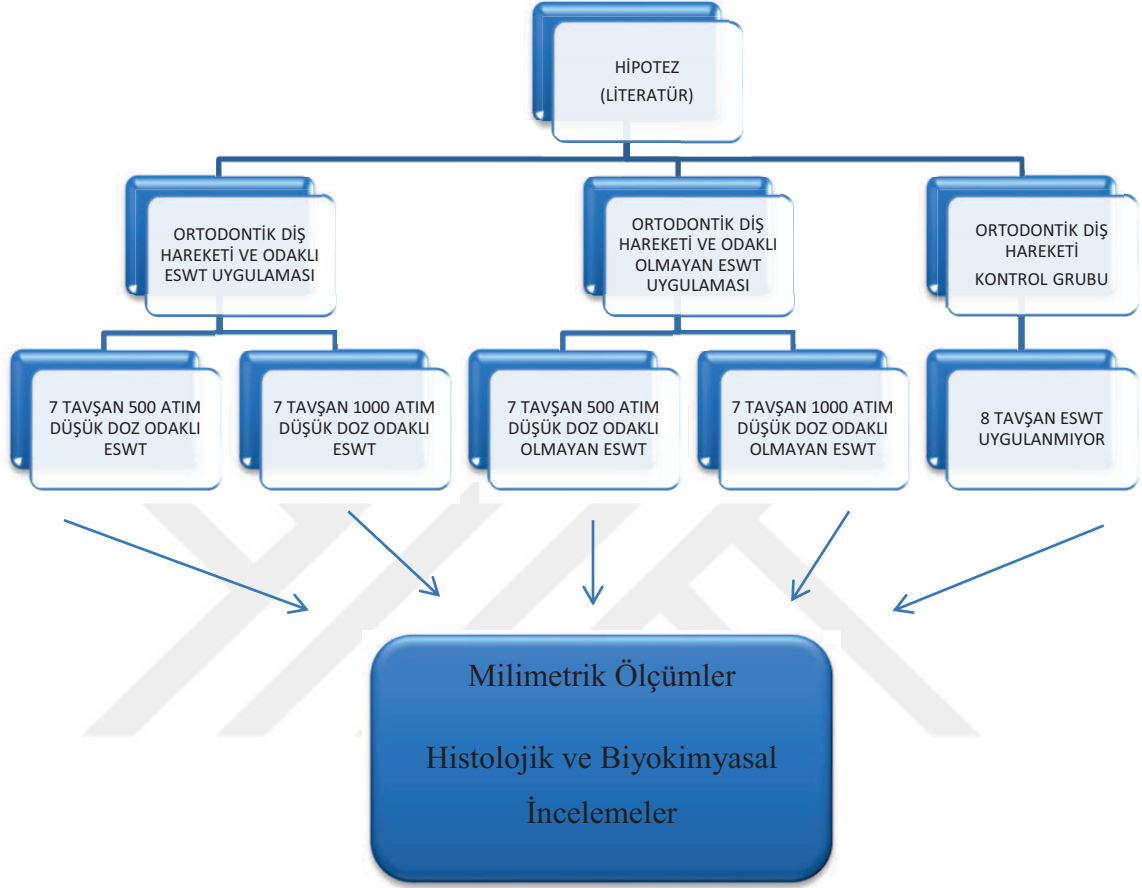
Ortodontik tedavi görmek isteyen hastaların artan talebi karşısında, ortodontik tedaviyi hızlandırabilmek için mekanik kuvvetlerin daha etkin hale getirilmesine ve kullanılan malzemelerin iyileştirmesine rağmen; metabolik limitler araştırmacıları diş hareketlerin hızlandırılması için farklı yollar aramaya itmiştir. Bu amaçla bazı araştırmacılar bunu kimyasal ajanlar yolu ile elde etmek için; D vitaminin aktif şekli olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol (Tsukii ve ark., 1998); prostaglandin (Tsukii ve ark., 1998); parathormon (Tsukii ve ark., 1998); aspirin (Karadede, 1992) ve diazepam (Burrow ve ark., 1986) kullanmıştır. Ancak tüm bu bir takım yan etkileri olduğu saptanmıştır. PGE enjeksiyonunun lokal ağrıya ve kök rezorbsiyonuna sebep olduğu bulunurken (Brudvik ve Rygh, 1991); D vitaminin aktif şekli olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol ve PTH sistemik olarak istenmeyen etkiler yaratmaktadır. Bazı araştırmacılar ise elektrik akımı (Davidovitch ve ark., 1980) ve atımsal elektromanyetik saha (PEMF) (Stark ve Sinclair, 1987) uygulamalarıyla diş hareketinin fiziksel olarak hızlandırılabilirdiğini ortaya koymuştur. Son yıllarda kortikotomi (Wilcko ve ark., 2009),

lazer (Cruz ve ark., 2004) ve titreşim (Nishimura ve ark., 2008) gibi lokal uygulamalar sonucunda da ortodontik diş hareketinin hızlandırılabilirdiği gösterilmiştir.

Tüm dünyada hızla gelişen teknoloji ile beraber yeni metodların da önü açılmıştır. Bu yöntemlerden birisi de ekstrakorperal şok dalgaları ile terapi yöntemidir. Bu yöntem günümüzden çeyrek yüzyıl öncesinde tıpta üroloji alanında litotripsi için kullanılmıştır. Zamanla üzerinde yapılan çalışmalarla beraber yeni etkilerinin belirlenmesi ile uygulamanın teknik özellikleri geliştirilmiştir. Daha spesifik cihazlar üretilmiş ve bu da yeni kullanım alanları ortaya çıkarmıştır. Özellikle ortopedide kemik iyileşmesi (Cacchio ve ark., 2009) ve yumuşak dokuya etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır (Frairia ve Berta, 2012).

Ortodontik tedavide kemik yeniden şekillendirmesinde sitokin ve büyüme faktörleri gibi biyokimyasal etkenlerde bireysel farklılık olabilmesine karşın (Davidovite, 2006; Meikle, 2006; Wise ve King, 2008); yeniden şekillenmede mikrohasarın etkin olabileceği öne sürülmüştür (Mori ve Burr, 1993). Benzer şekilde sonuç veren bir diğer çalışmada kortikotominin kemik yapım döngüsüne olumlu katkıda bulunduğu kanısına varılmıştır (Bogoch ve ark., 1993; Iino ve ark., 2007; Wilcko ve ark., 2009; Murphy ve ark., 2012). Ekstrakorperal şok tedavisinin bilinen etkilerinin; diş hareketi sırasında alveol kemiğin yeniden şekillenmesini ve periodontal dokunun mekanik kuvvete verdiği cevabı etkileyebileceği düşünülerek ekstrakorperal şok dalgası kullanımı ortodontik tedavi için yeni bir araştırma konusu olmuştur.

ESWT'nin ortodontik tedavi sırasında diş hareketi üzerine etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur. Bu deneysel çalışmada amacımız ekstrakorperal şok dalgalarının diş hareketi üzerine etkilerini incelemektir. Bundan dolayı, bu çalışmada hipotez olarak **“Hareket ettirilecek diş ve çevre dokulara ESW uygulaması ortodontik diş hareketini hızlandırarak toplam tedavi süresini kısaltabilir”** ileri sürülmüştür. Bu hipotezin doğruluğunu test etmek için bu deneysel çalışma kurgulanarak 4 gruba ayrılan Yeni Zellanda tavşanlarının maksiller kesici diş bölgelerine farklı varyasyonlarda ESW uygulamaları yapılarak gerek kendi içlerinde, gerekse oluşturulan kontrol grubu ile stereolojik, diş hareket miktarı ve biyokimyasal markır ölçümleri karşılaştırmalı olarak yapılmıştır.



Tablo 1: Bu çalışmanın akış grafiği.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş ve Dişi Destekleyen Dokular

Diş ve dişi destekleyen dokuların anatomisi ve biyolojisinin genel hatlarıyla bilinmesi bu çalışmanın daha iyi yorumlanmasına yardımcı olacaktır.

Dişi saran ve destekleyen dokuların terminolojik ismi periodonsiyumdur. Periodonsiyum dinamik bir yapıya sahiptir ve bu dinamik yapı; dişetini, periodontal ligamenti, sementi ve alveolar kemiği içermektedir. Normal koşullarda bu yapılar kendi aralarında bir biyolojik uyumla tamir, iyileşme ve adaptasyon süreçlerine devam etmektedir.

2.1.1. Dişeti

Makroanatomik olarak incelendiğinde rengi epitelyal kalınlık ve keratinizasyona; kanlanma ve pigmentasyona bağlı değişse de sağlıklı gingivanın rengi genellikle güllurusu pembedir. Fakat melanin pigmentasyonu birikimine bağlı olarak koyu renklenme afrika ve asya kökenli insanlarda kafkas kökenli insanlara göre daha fazladır. Kafkas kökenli insanlarda ise koyu tenli olanlarda açık tenli olanlara göre daha fazladır (Dummett ve Barens, 1971).

Dişeti alveol kemiğin bukkal yüzünde dişlerin servikal bölümlerine uyumlu şekilde takip ederek mine-sement sınırının hafif oklüzalinde seyreder. Bu yükselme ile serbest dişetini oluşturur. Dişlerin arasındaki interdental papilla ve küçük bir diş eti oluşu serbest dişetin parçalarıdır. Serbest dişeti bazen hafif bir oluk ile yapışık dişeti ile ayrımını fark ettirir. Yapışık dişeti alveol kemik üzerinde mukoza ile birleşimine kadar seyreder. Mukoza ile birleşimi kontrast farkı ile anlaşılabilir. Bu birleşim mukogingival birleşimdir. Palatinal mukozada durum farklıdır; dişetinde olduğu gibi keratinedir ve periost ile sıkı bir ilişkisi vardır.

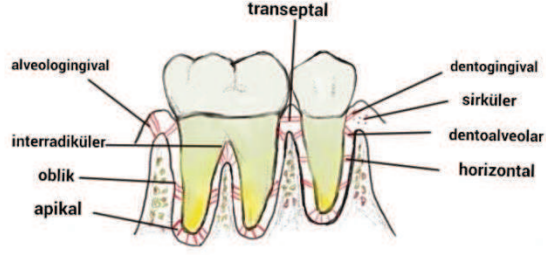
Mikroanatomik olarak incelendiğinde fibröz bir bağ dokusu çekirdek yapı üzerine squamöz epitelyal bir doku örtülüdür. Skuamöz epitelyal doku tabakaları içerir:

- Bazal hücre formasyonunun olduğu silindirik veya kübik hücre tabakası
- Poligonal hücrelerin olduğu spinozum tabakası

- Yassılaşmış, birçok keratohiyalin partikülü içeren hücrelerden oluşan granülozum tabakası
- Yassı çekirdekleri kaybolmuş orto ve/veya para keratinize hücrelerden oluşan tabaka

Fibröz bağ doku ise kollajen fiberleri, kan damarlarını, sinirleri; ayrıca fibroblastları, makrofajları, lenfositleri, mast hücrelerini, plazma hücreleri gibi diğer savunma hücrelerini içerir. Gingival fibröz bağ doku diğer bağ dokularda olduğu gibi özelleşmiş fibroblast hücrelerinden ve de fibröz kollajen aė içinde yer alan proteoglikanlar ve diğer matriks glikoproteinlerinden oluşan hücre dışı matriksten oluşur. Fibroblastlar tarafından salgılanan glikozaminoglikanlar (GAGs), proteoglikanlar ve glikoproteinler çok önemli rollere sahiptir. GAG'lar -uzun, dallanmamış polisakkaritler- tutabildiği fazla su ile baskı kuvvetlerine karşı direnç kazanmaya yardımcı olurlar. Versikan, hyaluronan (hyaluronik asit) gibi proteinleri içeren proteoglikanların hayvan deneyleri üzerinde deneysel diş hareketi üzerindeki önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (Sato ve ark., 2002). Bazı proteoglikanlar hücre yüzeyinde de bulunarak hücre adhezyonunda, proliferasyonda ve migrasyonda görev alırlar (Wight ve ark., 1992). Çok önemli glikoproteinlerden biri olan fibronektin; hücrelerin, kollajenlerin ve proteoglikanların birbirleri ile bağlanmasında görev alır. Ve önemli bir rolü de kollajen fibrillerin düzenlenmesinde yer almaktır (Eley, 2010).

Dişetin bağ dokusunda yer alan fibriller ise tip I kollajen içerirler. Bu lifler dentogingival, sirküler ve transeptal olmak üzere üç gruba ayırdığı gibi; dentogingival, alveolar-gingival, sirküler ve transeptal olarak da gruplandırılmaktadır (Eley, 2010). Transeptal lif grubu içinde ayrıca semisirküler ve transgingival olarak iki ayrı lif grubu da tanımlanmıştır (Fiorellini J P., 2012). Semisirküler lifler bir dişin aproksimal yüzeyinden; özellikle mine-sement sınırı altında, bukkalden ya da lingualden seyrederek dişin diğer aproksimal yüzeyine bağlanan liflerdir. Transgingival lifler ise; bir dişin aproksimal yüzeyinden başlayıp interdental bölgeyi çapraz olarak geçerek komşu dişin bukkalindeki veya lingualindeki dişeti içinde seyredip komşu dişin aproksimalinde sonlanan liflerdir.



Şekil 1:Fibril gruplarının temsili olarak gösterimi.

Bu fibriller sayesinde:

- Marjinal dişetinin dişle sıkı ilişkisi sağlanır
- Çiğneme sırasında dişetinin dişten ayrılmaması için gereken rijitide sağlanır
- Serbest dişetinin sement ile ve komşu yapışık dişeti ile oluşturduğu yapısal birlik sağlanır (Newman M. G, 2012).

Dişeti dokusu kanlanma bakımından zengindir. Supraperiosteal damarlar, periodontal ligament ve alveolar damarları olmak üzere üç kaynaktan beslenir. Sinir kaynağını ise trigeminal sinirin dallarından alır ve sinir sonlanmaları gingival bağ dokuda dokunma cisimciği, sıcaklık ve basınç reseptörleri olarak özelleşmiştir (Holmstrup, 2010).

2.1.2. Periodontal Ligament

Periodontal ligament diş kökünün dış tabakası olan sement ile dişin içinde yer aldığı alveolar kemik soketi arasında bulunan mineralize olmayan bağ dokusudur. Periodontal ligament, dişin gelişmeye başlamasından kısa bir süre sonra dental folikülden köken alır. Diş sürmeden önce alveolar kret mine-sement birleşiminden daha oklüzalda yer aldığı için bu dönemde periodontal ligamentin yönü mine-sement birleşimine doğrudur. Diş sürdükçe bu önce horizontal, daha sonra diş fonksiyona girince mine-sement sınırının daha apikalinde yer alır ve böylece alveolar krete doğru oblik hale gelir. Fonksiyon ile kalınlaşan fibriller fibroblastlarca yeniden şekillendirilirler (Ten Cate, 2008)

Periodontal ligamentin yer aldığı alan aynı diş için kişisel farklılık gösterdiği gibi bir dişteki farklı kök yüzeylerindeki genişliği de değişmektedir. İnsanlardaki ortalama genişliği 0,15-0,38 mm olarak bulunmuştur (Freeman, 1998). Bununla beraber fizyolojik diş hareketinin dönme eksenine komşuluğundaki orta üçlüsünde ise genişliği en

aza inmektedir (Mandel ve ark., 1986). Fakat yaşla birlikte bu genişlik azalmaktadır (Freeman, 1998).

Periodontal ligament yüksek miktarda kollajen içeriği ile birlikte çok sayıda değişik tipte hücreler, ekstraselüler madde, kan damarları ve sinir dokusu içermektedir. Bundan dolayı çiğneme sırasında meydana gelen kuvvetlerden dişin zarar görmemesi sağlandığı gibi periodonsiyum içinde beslenmenin sağlanması, proprioseptif duyu ve özellikle alveoler kemikteki yeniden şekillenmeden sorumludur.

Periodontal ligamentin içeriğinde yer alan kollajen fibrillerin sert dokular içerisine gömülmüş olan kısımlarına 'Sharpey fibrilleri' denir. Kısmi mineralize olduğundan esnekliği mevcuttur. Bu sayede çiğneme sırasında gerekli esneklik sağlanmış olur (Martinez ve Johnson, 1987).

Periodontal ligament kanlanması süperior ve inferior alveolar arterlerin çok sayıdaki dallarından sağlanır. Sinir doku desteğini ise alveolar kemik içindeki deliklerden çıkan sinir dallarından alır. GAG'lar proteoglikanlar ve glikolipidler ve bunların tuttuğu su periodontal ligamentin ana içeriklerindedir (Freeman, 1998).

2.1.3. Alveolar Kemik

Alveol kemiği çene kemiklerinin bir bölümü olan dişleri destekleyen ve koruyan kemiğe verilen isimdir. Alveol kemiği yeni oluşan diş germeleri etrafında ektomezansimin başlangıç yoğunlaşmasından köken almaktadır (Ten Cate, 2008).

Bu özelleşmiş bağ dokusunun %35'i organik matriks, %65'i inorganik matriksten oluşur (Kim ve ark., 2013). Genel olarak bütün olgun kemiklerde olduğu gibi yoğun, kompakt bir kemikten oluşan dış tabaka (kortikal kemik-spongios kemik) ve trabeküler ağısı boşluklu yapıdan oluşan iç tabaka (trabeküler kemik) mevcuttur.

Kemiğin inorganik kısmı hidroksiapatit kristallerinden oluşmuştur. Organik kısmın %90'ı tip I kollajenden oluşmuştur. Organik kısımda ayrıca kemik sialoprotein, osteonektin, osteokalsin, osteopontin, proteoglikan ve kondroitin sülfat bulunmaktadır.

Kemiğin dış yüzü periosteum adında mineralize olmayan ince bir tabaka ile örtülüdür. Kompakt kemiğin iç yüzü ve spongios kemiğin tüm yüzeyleri tek bir tabaka kemik üretiminden sorumlu hücrelerden oluşur. Bu tabakaya ise 'endosteum' denir. Kemik yüzeylerinin çoğu osteojenik hücrelerle örtülüdür. Bu hücreler osteoblastlardır. Osteoblastlar 'osteoid' adında kemik proteininin salgılanmasından ve kalsifikasyonundan sorumludur. Salgıladıkları alkalin fosfataz (ALP) enzimi

mineralizasyonda çok önemli role sahiptir. Yeni kemiğin oluşumu sırasında bazı osteoblastlar bu kemik matriksi birikiminin içinde kalır ve bu hücelere osteosit denir. Bu hüceler küçük ve çok çıkıntılı olarak görülürler (Vaughan, 1970).

Alveol kemiği tüm hayat boyunca yeniden şekillenme (remodeling) ve/veya patolojik durumlar nedeniyle yıkım (rezorbsiyon) ve yapımı içeren bir döngü içersindedir. Bu rezorbsiyondan ise başta çok çekirdekli olan osteoklastlar olmak üzere; osteositler, makrofajlar ve monositler gibi hüceler sorumludur (Hammarström ve Lindskog, 1985). Bu hüceler aktifken özellikle rezorpsiyon konkavitesinde (Howship lakünaları) bulunurlar. Bu lakünalar değişik büyüklüklerde olduğu gibi 100 µm çapa kadar olabilirler (Eley, 2010).

Alveolar kemik diş köklerinin etrafını saran soketi şekillendirir. Periodontal ligament ile bu iki yapı birleşir. Soket kemiği:

- Kribriiform Tabaka (Alveolar Bone Proper): İnce yapıda olan ve diş köklerini çevreleyen kortikal kemiktir. Sharpey liflerinin gömüldüğü tabakadır.
- Destek Kemiği: Kribriiform tabakaya destek olur ve spongioz kemikten oluşur.

Soket duvarını oluşturan kribriiform tabaka lameller yapıdaki kompakt kemiğe göre ortodontik diş hareketi sırasında rezorbsiyona daha yatkındır (Reitan, 1985).

Alveolar kemik genel olarak lingual tarafta bukkal tarafa göre daha kalındır ve daha yoğun, az boşluklu bir kemik tabakası ile örtülüdür. Buna rağmen dişlerin mezial ve distal tarafları spongioz ve daha boşluklu kemikle örtülüdür. Bu da bu iki yönde diş hareketini daha uygun hale getirmektedir. Fakat hayvanlarda alveolar kemik genellikle daha yoğundur ve göreceli olarak daha az boşluk içermektedir. Bu durum özellikle genç hayvanlarda gözlenir (Reitan, 1964).

2.1.4. Sement

Sement ilk kez 1835 yılında Purkinje'nin iki öğrencisi tarafından tanımlanan diş kökünü örten mineralize bir dokudur (Armitage, 1986). Diş köküyle periodontal ligamentin bağlanmasını sağlayan ara bir katman gibidir. Fakat 'ataçmanın kemiği' olarak adlandırılabilen bu katman periodonsiyumdaki tek özelleşmiş dental dokudur (Eley, 2010). Periodontal ligamentin Sharpey lifleri adı verilen uzantıları sementle ve kök çevresindeki alveolar kemikle bağlantı kurarak dişe çok önemli bir destek yapıyı oluştururlar. Özellikle kompakt kemiğe benzeyen bir yapıya sahip olmasına rağmen

avaskülerizedir, innervasyonu yoktur ve yeniden şekillenme onarım yeteneği (remodelling) yok denecek kadar azdır. Fakat sementositlerin fenotipine ve gelişim gösterdiği orjine göre iki gruba ayrıldığı (Ten Cate, 2008) ve bazı bioaktif ajanlarla sementogenezisin etkilenebildiği ileri sürülmüştür (Popowics ve ark., 2005). Açık sarı renkte dentinden daha az mineralize olan bu doku rezorbsiyona karşı kemikten daha dirençlidir (Eley, 2010).

Sement dental folikülden köken alan diğer bir yapıdır. Kök oluşumu sırasında dentinin formasyonunu takiben komşu bağ dokudaki farklılaşmamış mezenşimal hücreler sementin formasyonunu sağlayan ana hücreler olan sementoblastlara farklılaşırlar. Sementoblastlar hücrel olarak olgunlaşarak sementin organik matriksini sentezler. İçinde kollajen fibrillerin bulunduğu bu prement (sementoid) tabaka daha sonra mineralize olur. Mineralizasyon ise hidroksiapatit kristallerinin kök yüzeyinden yayılmasıyla başlayıp genellikle kollajen fibriller bağlantının olduğu yerlerden devam eder.

Meydana gelen sement dokusu dentin ve kemikte olduğu gibi içinde kollajen fibrillerin bulunduğu kalsifiye organik matriksten oluşur. Ağırlıkça %65'ini inorganik yapı oluşturur. Bunu da ağırlıklı olarak hidroksiapatit oluşturmaktadır. Organik materyal ağırlıkça %23' ünü; su ise ağırlıkça % 12' sini oluşturur. Hacimsel olarak ise yüzdelik oranlar sırasıyla; %45, %33 ve % 22' dir (Eley, 2010).

Sementumun ana olarak iki tipi bulunmaktadır; hücreli ve hücreli sement. Hücreli sement tipi özellikle kökün servikal yüzeyini örtmektedir. Bu sement kalınlığı ile bağlantılıdır. Sementin kalınlığı değişken olmakla birlikte koronal üçlüde 16-60 µm olabildiği gibi apikal üçlüde 200 µm veya daha kalın olabilir. Hayat boyu yavaşça oluşmaya devam etmektedir (Eley, 2010).

2.1.5. Dentin

Diş gelişiminin çan evresinin geç döneminde formasyonu başlayan dentini, dental papilladaki ektomezenşim kökenli odontoblastlar oluşturur (Ten Cate, 2008). Diğer sert dokulara benzer şekilde ana hücre bir organik matriks üretir. Temel olarak kollajen fiberler ve mukopolisakkaritten oluşan matriks apatit kristalleri ile mineralize olur. Odontoblastik gelişim süresince pulpal boşluğa doğru ilerleyen odontoblastlar, dentin tübüllerini oluştururlar.

Dentin dokusu histolojik görünümü ve formasyon zamanına göre üç tipe ayrılarak sınıflandırılmaktadır. Primer dentin olarak adlandırılan ilk tip dişin ana yapısını belirler. Başlangıçta günde 4 µm olan yığılma hızı dişin sürmesi ve oklüzyona geçinceye kadar yaklaşık 1 µm'ye düşer (Avery, 1986).

Kök formasyonunun tamamlanmasını takiben sekonder dentin adı verilen tip yaşam boyu primer dentine göre çok daha yavaş bir hızda oluşmaya devam eder. Başlangıçta dişin fonksiyona girmesi ile oluşmaya başladığı düşünülen sekonder dentinin (Kuttler, 1959); sürmemiş dişlerde de oluştuğu belirlenmiştir (Frank ve Nalbandian, 1989; Tziafas, 1994).

Histolojik olarak incelendiğinde sekonder dentindeki tübüller primer dentindekilere göre daha dardır ve sayıca azdır. Ayrıca primer dentine göre daha az mineralize bir yapıya sahiptir (Frank ve Nalbandian, 1989).

Sekonder dentinin oluşum hızı ile ilgili görüş birliği olmamakla birlikte dişin oluşumunun tamamlanmasından sonra dentin yığılma hızı ölçülemeyecek kadar yavaşlamıştır (Melsen, 1977).

Üçüncü tipi ise tersiyer tiptir. Aynı zamanda tamir dentini veya düzensiz dentin olarak bilinmektedir. Odontoblastların açığa çıktığı çürük, abrazyon, erozyon, operatif prosedürler gibi bir duruma cevap olarak oluşur. Birçok çalışmada mekanik, kimyasal veya ısı yollu dış etkenlerle reaktive edilerek yığılmanın arttırılabildiği gösterilmiştir (Diamon ve ark., 1966; Tziafas, 2007).

2.2. Ortodontik Kuvvetin Diş ve Periodontal Dokulardaki Etkisi

Uygulanan ortodontik kuvvete karşı gelişen biyokimyasal yanıtla ortodontik diş hareketinin meydana gelmesi çok özel bir süreçtir. Uygulanan kuvvete bağlı olarak alveolar kemik ve periodontal ligamentteki hücrelerde bağlantılı olarak birçok moleküler reaksiyon meydana gelir ve ortodontik diş hareketi elde edilir (Masella ve Meister, 2006).

Ortodontik kuvvetlerin dişlere ve dişleri çevreleyen dokulara olan etkileri hala tam olarak anlaşılammış olup bu konu ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Özellikle aktif tedavi fazının değerlendirildiği birçok hayvan deneyi mevcuttur (Van De Velde ve ark., 1988; King ve ark., 1991; Ren ve ark., 2004).

2.2.1. Periodontal Ligament

Ortodontik kuvvetin dişe uygulanması sonucu periodontal aralığın daralıp, periodontal liflerin sıkıştığı ve genişleyip periodontal liflerin gerildiği alanlar oluşmaktadır. Uygulanan ortodontik kuvvetin sonucu olarak; alveolar kemik ve sement arasında sıkışan periodontal ligamentin sebep olduğu yer değiştirmeden dolayı periodontal aralığın genişlediği bölgelerde periodontal ligamentler gerilmiştir. Baskı alanlarındaki sıkışmanın kanlanmayı olumsuz etkilemesi sonucu o bölgede hiyalinize alanlar görülmektedir. Bu konu ilk kez Sandstedt'in 1904-1905 yıllarında yayınlanan; köpekler üzerinde yaptığı deneysel çalışmaların sonrasında tanımlanmıştır (Meikle, 2006). Kendisi bu terimi hücretsiz, camsı görünen alanları hiyalin kıkırdağına benzettiği için kullanmıştır. Hiyalinize görülen alanların aşırı kuvvetler ile sıkışma alanlarında daha fazla gözlemlendiği bildirmiştir. Ayrıca bu hiyalinize alanların uzaklaştırılması için oluşan cevabi reaksiyona 'undermining resorption' adı verilmiştir. Aynı zamanda hiyalinize alanların aşırı kuvvetlerle beraber özellikle marjinal kenarlar ve çıkıntılı kemik alanlarda görüldüğü bildirilmiştir (Storey, 1973).

Hiyalinize alanlara komşu alanlar, migrasyonla ortama gelen makrofajların veya osteoklastların fagosidik aktivitesi ile ortadan kaldırılır. Komşu alandaki kemiği indirek olarak rezorbe ederek sıkışmış olan periodontal ligament alanı genişletilerek homeostazis yeniden sağlanmaya çalışılır.

Hiyalinize alanların oluşumu ortodontik diş hareketinin sadece başlangıcında meydana gelen bir durum değil sürecin içinde yer alan bir oluşumdur (Von Bohl ve ark., 2004; Von Bohl ve Kuijpers-Jagtman, 2009).

Hareketin tipine bağlı olarak hiyalinizasyon alanlarının oluşması ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bazı araştırmacılar paralel hareketin periodontal ligamente daha çok zarar vereceğini, komşu sağlıklı kan akımını sağlayan alan miktarındaki azalmaya bağlı olarak rejenerasyonun yavaşlayacağını öne sürmektedirler (Moyers ve Bauer, 1950). Fakat paralel hareket ile uygulanan kuvvetin daha geniş bir kök yüzeyi alanında yayılması ile eğilme (tipping) hareketine göre daha az doku hasarı meydana geleceği de öne sürülmektedir (Reitan, 1947).

Vasküler sistemin periodontal ligamentle olan ilişkisinin incelendiği bir çalışmada dolaylı olarak periodontal ligamentin vasküler desteğindeki bütünlük ile kemik rezorpsiyonu arasındaki ilişki kurulmuştur (Gianelly, 1969).

Kuvvetin uygulanmasından sonra sıkışmaya bağlı periodontal ligament genişliğindeki değişim ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve farklı görüşler ileri sürülmüştür. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ortodontik kuvvete bağlı periodontal ligamentte meydana gelen daralmanın zamana bağlı progresif bir şekilde meydana geldiği ileri sürülürken (Rygh, 1973); diğer bir çalışmada hayvanlar üzerinde 24 saatlik bir uygulamada değişik kuvvetlerin denenmesine rağmen progresif bir daralma gözlenmemiştir (Lilja ve ark., 1981). Aynı çalışmada periodontal bölgenin en dar olduğu alanın dişin orta bölgesi olduğu servikal ve apikal alanlarda daha geniş olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 100 mN kuvvet uygulandığında ligamentte kanama odağı olduğu düşünülen kırmızı alanların ortaya çıktığı belirtilmiştir.

Dişe uygulanan ortodontik kuvvetin periodontal ligamente etkisinin süreyle ilişkisine bakıldığı bir diğer hayvan çalışmasında; 5 saat ve üzeri mekanik yüklemenin bukkal bölgede geri dönüşümsüz kompresyon etkisi yarattığı bulunmuştur. Yine aynı çalışma periodontal ligamentin, bukkal bölgede lingual bölgeye göre daha geniş olduğunu ve en dar alanın ise kökün orta üçlüsünde bulunduğu görüşünü desteklemiştir (Göz ve ark., 1992).

Periodontal ligamente etki eden mekanik kuvvet basınç ve gerilim alanları oluşturduğu gibi bunun sonucu olarak homeostazisin tekrar sağlanabilmesi için hücresel yanıtlar oluşmaktadır. Basınç alanlarında alveolar kemikte ve periodontal ligamentte yıkım ve yeni fiber oluşumu gözlenirken; gerilim bölgesinde hücre proliferasyonu ile birlikte periodontal fiberlerin duruma uyum sağlayacak şekilde organizasyonu gözlemlenmektedir (Storey, 1973; Masella ve Meister, 2006; Meikle, 2006). Bu konuda yapılan bazı çalışmalar ortodontik diş hareketinin kollajen metabolizmasını arttırdığını ileri sürerken (Baumrind ve Buck, 1970; Bumann ve ark., 1997); bazıları ise periodontal ligament kolajen metabolizmasının zaten hızlı olduğunu, ortodontik diş hareketinin bunu hızlandırmadığını sadece modifiye ettiğini öne sürmektedir (Bumann ve ark., 1997).

Başka bir çalışmada mekanik deformasyona hücrelerin 10-15 dakika içinde adapte olduğu bildirilerek; fibroblastların sürekli gerilmeye göre siklus şeklinde gerilme ve gevşemeye karşı daha fazla kollejenaz üretimine sebep olduğu ileri sürülmüştür (Carano ve Siciliani, 1996).

Fakat ortodontik diş hareketinin periodontal ligament ile olan ilişkisini ratlar üzerinde araştıran başka bir çalışmada, kollajen metabolizması ve fonksiyonu

bozularak; uygulanan mekanik kuvvete cevap olarak ortodontik hareketin normal olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür (Heller ve Nanda, 1979).

2.2.2. Alveolar Kemik

Kemik yapıda remodeling adı verilen, normal koşullarda dengelenmiş yapım-yıkım süreci hayat boyu devam etmektedir. Fizyolojik olan bu süreç birçok faktörden etkilenmektedir. Mekanik kuvvet uygulanması bu faktörlerden biridir ve iskelet sisteminin gelişimindeki etkisinin farkına varılması 19. yy.' a kadar uzanmaktadır (Frost, 1994; Lee ve Taylor, 1999). Kemik döngüsü ve ortodontik diş hareketi arasındaki ilişkiye ait tartışma konusu bu noktaya dayanmaktadır (Meikle, 2006).

Uygulanan mekanik kuvvetle kemikte esneme meydana gelir. Bu konuda yapılan bir çalışmada; sıkışma alanında molar dişin kronunun periodontal ligamentin sıkışma miktarından ortalama 10 kat daha fazla hareket ettiği belirtilerek bunu kemiğin deformasyonu ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (Baumrind, 1969). İlginçtir ki Angle bu konuya 1907 yılında kendi kitabında değinmiştir: “Bir dişe dişi hareket ettirecek kuvvet uygulandığında temel iki değişiklik meydana gelir: Birincisi, kemikteki eğilmenin meydana gelmesi; ikincisi ise hareket yönünde rezorpsiyon, gerisinde ise deposizyon görülmesidir. Bu değişiklikler büyük oranda hastanın yaşına, bireysel farklılıklara, hareketin yönüne ve hızına bağlıdır.” Fakat sonraki 50 yıl boyunca bu konunun üzerinde durulmamıştır (Meikle, 2006).

Kuvvet uygulama ile etkilenen kemik döngüsünün yüzeyle ilişkili olduğu ve trabeküler kemikte; kortikal kemiğe göre on kat daha hızlı olabileceği öne sürülmüştür (Arnett, 1990).

Sandstedt'in (1904-1905) köpekler üzerinde yaptığı deneysel çalışmalarında, ortodontik kuvvetin periodontal ligamente etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalarda sıkışma alanlarına komşu alveolar kemikteki rezorpsiyondan ve gerilim alanlarına komşu alveolar kemikteki deposizyondan bahsedilmiştir (Meikle, 2006). Araştırmacı hücresiz, camsı görünen alanları hiyalin kıkırdağına benzetmiş ve hiyalinize doku terimini kullanmıştır. Ayrıca bu hiyalinize alanların uzaklaştırılması için ‘undermining resorption’ terimi de kullanmıştır (Meikle, 2006).

Alveolar kemiğin ortodontik kuvvetle etkileşimi konusunda ayrıntılı bilgiler ortodontik diş hareketi başlığında değinilen teorilerde verilecektir. Genel olarak ifade etmek gerekirse; uygulanan kuvvetle beraber oluşan sıkışma bölgelerinde rezorpsiyon;

gerilme bölgelerine komşu alveolar kemikte ise aposizyon meydana gelir (Schwarz, 1932; Persson, 2005).

Kuvvetin uygulanmasıyla meydana gelen bükülme (Baumrind, 1969); piezoelektrik sinyalleri adı verilen sinyallerin üretimine neden olur (Bassett ve Becker, 1962; Baumrind, 1969; Davidovitch ve ark., 1980). Bu durumda alveolar kemiğin komşu iki tarafında aposizyon-rezorpsiyon aktiviteleri ile mevcut alveolar yapının korunmasının amaçlandığını ileri sürmektedir (Deangelis, 1970).

Mekanik olarak uygulanan kuvvetle kemik deposizyonu arasındaki ilişkiyle ilgili olarak; hafif kuvvetlerin kalın bir tabaka halinde birikime neden olduğu, ağır kuvvetlerin ise kalın bir tabaka yerine çıkıntı tarzında bir birikime neden olduğu bulunmuştur (Oppenheim, 1936).

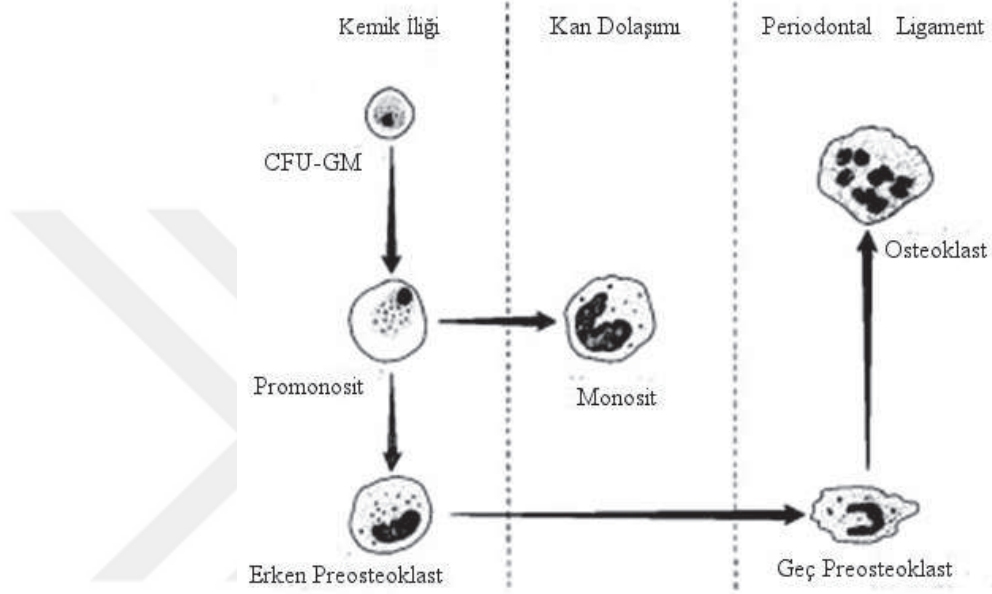
Uygulanan mekanik kuvvetle beraber bir yanıt olarak yapı dinamiklerinin ve alveolar kemikteki osteojenik aktivitenin arttığı öne sürülmektedir (Utley, 1968)

Her ne kadar hayvan deneylerinde baskı alanında indirekt kemik rezorpsiyonu ve kemik apoziyonu görülmesinin 23 günde olduğu ileri sürülmüşse de (Moss, 1980); yapılan hayvan deneylerinde 1 gün içerisinde görüleceği de öne sürülmüştür (Lilja ve ark., 1984). Lilja ve arkadaşları (1984) bu deneylerinde yeni kemiği tespit etmek için tetrasiklin kullanmışlardır. Benzer şekilde ratlar üzerinde yapılan, mikroradiografik olarak dekalsifikasyon ve mineralizasyonun izlendiği çalışmada, dekalsifikasyonun 24 saat kadar kısa sürede başladığı fakat gerilim bölgesinde mineralizasyonun 4. ve 7. günlerde olduğu tespit edilmiştir (Kawata ve ark., 1970). Diğer bir çalışmada rezorpsiyonun kuvvet uygulanmaya başladıktan 12 saat sonra görüldüğü 48 saat sonra ise maksimum değerine ulaştığını ileri sürülmektedir. Fakat aynı çalışmada osteoklastların sayısındaki artışın 20 saat sonra başladığı belirtilerek 60 saat sonra maksimum değere ulaştığı ileri sürülmektedir. Aynı zamanda bu çalışmada başlangıç rezorpsiyonda tek etkenin osteoklastlar olmadığı ileri sürülmüştür (Otero ve ark., 1973).

Rezorpsiyon alanında osteoklastların 3 gün içerisinde pik sayıya ulaştığı yapılan hayvan deneyinde ortaya konulmuştur (King ve ark., 1998).

Erişkin ratlarda hematopoetik sistemde osteoklastların kemik iliği kökenli olup dolaşım sisteminde ve periodonlal ligamentte bulunması ile ilgili deneysel bir hayvan çalışması yapılmıştır. Çalışmada ratların tüm vücutları radioaktif kobalt izotopuna (Co⁶⁰) maruz bırakılarak osteoklastların aktivasyonu ve rekrutmanı incelenmiştir. Ortodontik kuvvet uygulanmasına bağlı kemik rezorpsiyonu siklusunun 4 hafta olduğu

ve tek bir osteoklastın ömrünün 9-10 gün olduğundan yola çıkarak, radyoaktif uygulama ile hematopoetik organlar baskılanmış ve periodantal ligamentte 4 hafta boyunca görülen osteoklastların görülme zamanı 3 haftaya düşmüştür (Tsay ve ark., 1999). Osteoklastların orjini ile ilgili hipotez şu şekildedir:



Şekil 2: Osteoklastların oluşumu ile ilgili hipotez (Tsay ve ark., 1999)

Diş hareketi sırasında hayvan ve insan deneylerindeki doku davranışlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ratlarda ve köpeklerde labial ve lingual kemik duvarlarının daha kompakt olduğu bulunmasına rağmen, maymunlar ve köpeklerde kuvvete olan doku tepkilerinde insanlara göre bir fark bulunmamıştır. Ayrıca neredeyse tüm rat deneylerinde maksillada 2 gün içinde kemik deposizyonu görülmüştür. Aynı zamanda ratların alveol kemiklerinde diş hareketi sırasında sıklıkla görülen aplastik veya indirekt rezorpsiyonun, gerilim bölgesinde osteoid dokusu yokluğuna bağlı olarak deposizyonda gecikmeye neden olabileceği ileri sürülmüştür (K. Reitan, 1971).

2.2.3. Diş Kökü

Dişin hareket ettirilmesi amaçlı kuvvet uygulanması sonucu görülen istenmeyen en temel etkilerden biri kök rezorpsiyonudur. Kök rezorpsiyonu ilk kez 1987 yılında Schwarzkopf tarafından tarif edilmesinden beri ortodontik kuvvet uygulamalarının diş kökü üzerindeki temel etkilerinden biri olmuştur (Reitan, 1974). Bu etkiyle diş kökündeki sement ve/veya dentin tabakaları resorbe olmaktadır. Kuvvetin miktarı ve uygulama süresi ile kök rezorpsiyonunun ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (Kurol ve ark., 1996; Harris, 2000; Motokawa ve ark., 2012).

Genel olarak bu konu üzerine yoğunlaşılmasından çok önce uygulanan kuvvet ve uygulama süresinin kök rezorpsiyonunu etkilediğine değinilmiştir (Oppenheim, 1936).

Ortodontik tedavi sırasında kök rezorpsiyonunun başlama zamanı ile ilgili çalışmalarda 10.-14. günler üzerinde durulmuştur (K. Reitan, 1971; Kvam, 1972). İnsanlarda kök rezorpsiyonunun 35 gün içinde oluştuğunu ileri süren araştırmacılar da olmuştur (Harry ve Sims, 1982). Yapılan bir çalışmada hiyalinizasyon alanlarının kaldırılması sırasında sementoid tabakanın ve periodontal kollajen liflerin de kaldırıldığı ileri sürülmüştür (Rygh, 1977). Daha sonra yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir (Kurol ve Owman-Moll, 1998).

Uygulanan kuvvetin dişte meydana getirdiği hareket tipinin kök üzerindeki etkisi de farklıdır. Bu konuda yapılan çalışmalarda histolojik olarak desteklenmiştir (Reitan, 1947).

Ortodontik olarak uygulanan kuvvetin mekaniğinin kök üzerindeki etkisi ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır (Linge ve Linge, 1983; Linge ve Linge, 1991; Motokawa ve ark., 2011).

Ortodontik olarak dişin hareket miktarı ile kök rezorpsiyonu arasındaki ilişki hakkında ise net bir görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar ilişkili olduğunu savunurken (Stuteville, 1938; Lundström, 1980; Motokawa ve ark., 2011); bazıları aksini savunmaktadır (Phillips, 1955; Dermaut ve De Munck, 1986).

2.2.4. Dentin ve Pulpanın Yanıtı

Dentin hakkında genel bilgiler verilirken mekanik, fiziksel ve kimyasal bir uyararla dentin tübüllerinin açığa çıkması sonucu tamir (tersiyer) dentini oluştuğu ifade edilmiştir. Temelde pulpanın korunması amaçlı olan ve birkaç ay sürebilen bu zaman diliminde 4 µm/gün 'e kadar dentin yığılımı olabileceği bildirilmiştir (Avery, 1986)

Ortodontik olarak kuvvet uygulanan dişlerin dentin ve pulpa cevaplarının incelenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak kuvvetin miktarı, yönü, süresi; hareketin tipi ön plana çıkmıştır.

Bu çalışmaların birinde intrüzyon hareketi için 4-35 gün süre ile uygulanan 35-250 gr kuvvetin dentin, pulpa ve kök üzerine olan etkileri incelenmiştir. Çalışmada odontoblastik tabakada vakoulizasyon, preentin tabakasında incelleme ve kök apeksinde resorbsiyon gözlemlenmiştir (Stenvik ve Mjör, 1970).

Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada paralel hareket ve tork hareketi yaptırılan dişlerde pulpada kollajen oranının arttığı ve hücrel konsantrasyonun azaldığı tespit edilmiştir. Paralel harekette odontoblastik tabakanın daha fazla olumsuz etkilendiği ileri sürülmüştür (Anstending, 1972).

Ortodontik olarak Begg tekniği ile tedavi görmüş üst ve alt keser dişlerin 910 periapikal radyografi incelenmiş ve 12 dişte lokalize kanal tıkanması belirlenmiştir (Ahmed, 1990).

Diğer taraftan ortodontik olarak tedavi görmüş vakaların üzerinde başlangıç, pekiştirme sonrası ve pekiştirmeden 5 yıl sonra alınan kayıtlarda anlamlı fark bulunamamıştır. Fizyolojik doku tamirinin ve sağlıklı dental dokulara fizyolojik sınırlarda kuvvet uygulanmasının ortodontik tedaviyle arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Popp ve ark., 1992).

2.3. Ortodontik Diş Hareketi

Ortodontik tedavi ile dişlerin konumunun düzeltilmesi ve oklüzyonun sağlanması yoluyla estetik ve fonksiyonel kazanımlar; dişlere çeşitli ortodontik uygulamalarla kuvvet uygulanması sonucu elde edilir. Periodontal ligamentte yeterli biyolojik cevabı oluşturmak için ise optimum kuvvetten bahsedilmiştir (Burstone, 1984).

Bir dişin, alveol kemiği içerisinde hareket etmesinin temelinde dişin kökünü çevreleyen alveoler kemikteki yeniden yapılanma ve periodontal ligamentteki bir takım hücrel değişimler yatmaktadır (Van De Velde ve ark., 1988). Dişlere uygulanan kuvvetin diş ve/veya dişlerde hareket oluşturabilmesi için ise dişleri çevreleyen bir periodontal ligament dokusunun olması gerekli olmakla birlikte uygun sürede ve miktarda kuvvet uygulanmasına ihtiyaç vardır. Bütün diş hareketlerinde ise periyodonsiyumda görülen histolojik değişiklikler birbirine benzerdir (Ülgen, 2003).

Dişlere uygulanan kuvvet sonucu ise diş hareketi ile birlikte diş pulpası, diş kökü, periodontal ligament, diş çevreleyen alveoler kemik dokusu ve dişetinde makroskopik ve mikroskopik değişiklikler olur. Dişte ve destekleyen dokularda ise minör düzeyde geri dönüşebilir hasar meydana gelebilir (Wise ve King, 2008).

Dişlere uygulanan kuvvetin yarattığı baskı, dişlerin etrafını saran ve dişleri kemiğe bağlayan fibröz, yoğun bir bağ doku olan periodontal ligamentin kanlanmasını değiştirir (Gaengler ve ark; 1983). Bu durum nörotransmitterler, sitokinler, büyüme faktörleri, kolonistimulan faktörler ve araşidonik asit metabolitleri gibi yeniden şekillenme için gerekli moleküllerin salınımıyla sonuçlanır. Bu moleküller diş ve etrafındaki hücrelerin çeşitli şekillerde tepkimesine yol açarak çevre dokularda rezorbsiyon veya depozisyon süreçlerini başlatırlar (Davidovitch ve ark., 1988; Davidovitch, 1991). Bu olayda sorumlu başlıca hücreler, periodontal ligament ve kemik dokusu içerisinde bulunan fibroblastlar, osteoblastlar ve osteoklastlardır (Mostafa ve ark., 1983). Bu kompleks biyolojik sistem sayesinde organizmada yeniden şekillenme meydana gelir.

Ortodontik diş hareketini üç safhaya ayırarak incelemek literatürlere göre genel olarak kabul görmüş bir yöntemdir (Brudvik ve Rygh, 1994). Bu safhalar:

1. Başlangıç Safhası: Kuvvetin uygulanmasına müteakiben hızlı bir şekilde meydana gelir. Bu hareket sırasında diş periodontal ligamentin boşluğu kadar hızlıca hareket eder. İnsanlarda 24-48 saat sürer (Zainal Ariffin ve ark., 2011).

2. Gecikme Safhası: Bu safhada ortodontik diş hareketi minimaldir ya da kesintiye uğramıştır. Bu duruma dişlere uygulanan kuvvetin etkisi ile sıkışma alanında oluşan nekrotik dokunun sebep olduğu düşünülmektedir. Bu safha nektrotize doku çeşitli mekanizmalarla ortadan kaldırılıp yeniden diş hareketi için gerekli alan sağlanana dek sürmektedir (Graber, 2005). Bu süre insanlarda 20-30 gündür (Zainal Ariffin ve ark., 2011).

3. Gecikme Sonrası Safha: Ortodontik diş hareketi gecikme safhası sonrasındaki rahatlama ile beraber ani bir hızlanma veya ivmeli bir hareket gösterir. Hız koşullar sabit tutulduğunda sürekli artım göstermez (Zainal Ariffin ve ark., 2011).

Yapılan bir çalışmada hiyalinizasyonun sadece başlangıçta yer alan gecikme aşamasında değil, ileriki aşamalarda da görülebileceği belirtilmiştir (Böhl ve ark., 2004). Bunun farklı bireylerdeki ortodontik tedavinin hızını farklı olmasını açıklayabileceği düşünülmüştür (Von Bohl ve Kuijpers-Jagtman, 2009). Bununla

birlikte yapılan çalışmaların çoğunda eğilme hareketinin kurgulanmış olmasının ve uygulama süresinin sorgulanabilir olmasının gecikme sonrası safhadaki lineer fazı sorgulanabilir kılmıştır (Von Bohl ve Kuijpers-Jagtman, 2009).

Hareketteki kişisel farklılıklar bireye bağlı anatomik faktörlere, kemik/mineral oranındaki değişikliklere, PDL'deki ve kemikteki hücresel aktivitedeki farklılıklara, supraalveolar fiberler ve kollajen liflere bağlı olabileceği bildirilmiştir (Von Bohl ve Kuijpers-Jagtman, 2009).

Özellikle Carl Sandstedt'in (1904) köpeklerin maksiller köpek ve kesici dişleri üzerindeki yaptığı deneysel çalışma ve sonrasında diş hareketinin oluşum mekanizması; histolojik ve biyokimyasal olarak meydana gelen değişimler üzerine birçok çalışma yapılmıştır (Meikle, 2006). Ancak bu konu hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ortodontik diş hareketi oluşum mekanizmasını açıklamaya yönelik kabul görmüş mekanizmalar ise şunlardır:

- Basınç-Gerilim Kuramı
- Kemik Bükülme Teorisi
- Ortodontik Diş Hareketinde Biyoelektrik Sinyaller

2.3.1. Basınç-Gerilim Kuramı

Diş hareketinin oluşum mekanizmasını açıklamak için ortaya atılan ve genel olarak kabul görmüş mekanizmalardan biridir. Sandstedt'in 1904 yılındaki çalışmasını takiben çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenen ve geliştirilen kurama göre; ortodontik diş hareketi esnasında hareket yönünde basınç; aksi yönde ise gerilim bölgeleri oluşmaktadır. Bu hipoteze göre basınç tarafında PDL, diş ve alveol kemik arasında bir sıkışma yaşamakta; daralmaya bağlı olarak vasküler beslenme azalmakta ve kesintiye uğramaktadır. Gerilim tarafındaysa PDL'deki fiber demetlerinin gerilmesiyle oluşan stimülasyona bağlı olarak hücresel aktiviteler artmaktadır. (Meikle, 2006). Sıkışmanın olduğu yöne komşu alveol duvarında osteoklastların, gerilim bölgesine komşu alveol kemiği duvarında ise osteoblastların aktive olduğu belirtilmiştir (Graber, 2005). Sıkışma alanında bozulan kanlanma ile önce hücrelerde piknotik nükleotidler ortaya çıkmaktadır. Sonrasında ise nekrotize olan hyalinize görümlü alanlar ortaya çıkar. Bu alanların ortadan kaldırılması için makrofajlar ve osteoklastlar bölgeye invaze

olurlar. Kanlanmanın azalması nedeniyle osteoklastlar ve makrofajlar nekrotik alana komşu kemiğin altından bölgeye nüfuz eder. Bu şekilde nekrotize alanların kaldırılmasına dolaylı (indirekt) rezorpsiyon (undermining reserbsion) denilmektedir (Kardos ve Simpson, 1980).

Shwarz farklı büyüklükte kuvvetler uygulayarak periodontal doku reaksiyonuna baktığı histolojik çalışmasında, ortodontik tedavi sırasında uygulanan kuvvetlerin kapiller kan basıncına eşit olması gerektiği sonucuna varmıştır (kök yüzeyinde 20-25 gr/cm²). Eğer kuvvet miktarı daha fazla olursa, basıncın doku nekrozuna neden olabildiğini belirtmiştir (Schwarz, 1932).

Reitan, ortodontik kuvvet uygulanması sonrası periodontal dokulardaki histolojik değişiklikleri incelediği çalışmasında; eğilme hareketinin minimal kuvvetle yapılmasında dahi hyalinizasyon alanlarının oluştuğu, kısa köklü dişlerde hyalinizasyon alanların daha fazla görüldüğünü, translasyon hareketinde ise minimal olduğunu gözlemlemiştir (Reitan, 1960; 1967).

Baumrind (1969) ise çevresindeki sert kemik dokudan dolayı PDL'yi farklı olarak hidrostatik bir sistem olarak ele almış ve uygulanan kuvvetin fizikteki Paskal Kanuna benzer şekilde eşit olarak dağılacığını ileri sürmüştür. Bu noktadan yola çıkarak kemik bükülme teorisini ortaya atmıştır (Baumrind, 1969).

Bu görüşler günümüzde eskiden olduğu kadar kabul görmeyip, destekleyici yeni teoriler ortaya atılmış olsa da ortodontik diş hareketi hakkında terminolojik ifadelere temel oluşturmaktadır (Melsen, 2001).

2.3.2. Kemik Bükülme Teorisi

İlk olarak Farrar (1888) tarafından ortaya atılan bu görüşe göre ortodontik diş hareketi oluşması alveol kemiğe iletilen ve çevre dokulara yayılan kuvvetin alveol kemikte yaptığı eğilme çok önemli bir faktördür (Krishnan ve Davidovitch, 2006). Alveol kemikte ve bağlı bulunduğu PDL'deki eğilme; kemiğin reorganizasyona başlamasını tetiklemektedir. Bu yolla kemiğin eksternal ve internal şekli düzenlenmektedir. Bu şekilde iletilen kuvvet de dağıtılmaktadır.

Bassett ve Becker (1962), Zengo ve arkadaşları (1974) ve Pollack ve arkadaşları (1984), *invivo* ve *invitro* hayvan deneylerinde diş hareketi ile alveoler kemiğin

bükülerek, kemikte konkav ve konveks yüzeyler yarattığını belirtmişlerdir. PDL'in gerildiği bölgeye komşu kemik konkavlaşmakta; PDL'in sıkıştığı bölgeye komşu kemikse konveksleşmektedir. Ardından konveks yüzeyde rezorpsiyon, konkav yüzeyde ise depozisyon görülmektedir.

2.3.3. Ortodontik Diş Hareketinde Biyoelektrik Sinyaller

Rezorpsiyon ve apozisyon gibi kemikte birbiri ile zıt iki hücresel aktivitenin başlatılabilmesinin ve PDL ile komşu olmayan kemik yüzeylerinin bile ortodontik kuvvetten etkilenbilmesinin basınç-gerilim teorisi ile değil de kemiğin piezoelektrik özelliği ile açıklanabileceği belirtilmiştir (DeAngalis, 1970).

Piezoelektrik özelliği ise özellikle kristal yapıya sahip bazı maddelerin (örn: Kemik) mekanik basınç veya gerilim uygulanması sonucu elektrik alan ve elektrik potansiyel değiştirebilmesidir (Holler, 2007). Bu hipoteze göre dişe uygulanan ortodontik kuvvet alveol kemiğine iletilmekte, kemiğin kristal yapısındaki ortodontik kuvvete bağlı deformite kemik yüzeyinde elektrik yükünü değiştirmektedir.

Fukada ve Yasuda (1957) kurutulmuş kemik üzerinde piezoelektrik seviyelerine yönelik yaptıkları çalışmalarda piezoelektrik etkinin sadece makaslama kuvveti sırasında fiberler birbirleri üzerinde kayarken oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca kemiği kaynatmalarına rağmen oluşmasından dolayı bunun biyolojik kaynaklı olmadığını ileri sürmüşlerdir (Fukada ve Yasuda, 1957).

Basset ve Becker (1962) kemikteki elektrik potansiyel değişiminin kemikteki distorsiyon büyüklüğü ve hızına bağlı olduğunu ve kutuplaşmanın bükülmenin yönüne bağlı olduğunu; bu potansiyel farklarının kemik hücreleri aktivitesini direk olarak etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir (Bassett ve Becker, 1962).

Borgens (1984) ise kemikte iki çeşit akım olduğundan bahsetmiştir. Birisi deformasyona bağlı kısa süreli diğeri hücre kaynaklı uzun süreli akım. Bunları *streaming potansiyeller* ve *stress-generated potansiyeller* olarak sınıflandırmıştır. Hücre kaynaklı olduğunu ileri sürmesinin nedeni ise uzun süreli olmasıdır (Borgens, 1984).

Davidovitch ve arkadaşları (2006) piezoelektriksel potansiyellerin kollajen, hidroksiapatit, kemik hücresi yüzeyi gibi periodonsiyumun bazı kısımlarının distorsiyonu sonucu oluştuğunu, ancak hidrate dokularda hücreler arası sıvı yer değiştirdikçe streaming potansiyellerin hakim olduğunu bildirmişlerdir (Davidovitch, 2006).

Davidovitch ve arkadaşları (1980) doğru elektrik akımının diş hareketi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında kedilerin kanin dişlerine ortodontik kuvvet ile birlikte 15 mikroamper elektrik akımı vermişlerdir. Elektrik akımının verildiği alanlara komşu olan alveol kemiğinde, osteoblast ve peridontal ligament hücre sayısında artış tespit etmişlerdir. Ortodontik kuvvetin etkisiyle oluşan basınç tarafında (anot ucunda) kemik rezorpsiyonunun, gerilim tarafında (katot ucunda) kemik yapımının arttığını belirtmişlerdir. Elektrik stimülasyonun periodontal dokularda hücrel enzimatik aktivitede artışa sebep olduğunu ve mekanik kuvvetlere eklenen lokal elektriksel uyarının ortodontik diş hareketini hızlandırabileceğini bildirmişlerdir (Davidovitch ve ark., 1980).

Stark ve Sinclair (1987) domuzlarda atımlı elektrik akım alanı oluşturarak yaptıkları on günlük çalışmalarında yine benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Elektrik akımı oluşturarak dişlerin ortodontik hareket miktarını artırmanın mümkün olduğunu bildirmişlerdir (Stark ve Sinclair, 1987).

2.4. Ortodontik Diş Hareketinde Biyokimyasal Cevap ve Biyomarkırlar

Önceki bölümlerde mekanik yüklem ile periodontal dokunun kanlanması bozulduğu, lokal olarak çeşitli moleküllerin ortaya çıktığı ve hücrel bir cevaba neden olduğu konusuna değinildi. Salınan bu moleküller nörotransmitterler, sitokinler, büyüme faktörleri, koloni stimüle edici faktörler (makrofaj, monosit, lökosit gibi hücrelerin olgunlaşması için gerekli) ve araziyonik asit metabolitleridir. Bu moleküller rezorpsiyon ve deposizyon için hücreleri uyarmakta ve uyumlu şekilde çalışmalarını sağlamaktadır. (Krishnan ve Davidovitch, 2006).

Biyomarkırlar ise biyolojik sürecin, patolojik sürecin veya terapötik araştırmalarda farmakolojik yaklaşımların objektif indikatörleridir (Taba ve ark., 2005). Sadece hedef hücre grubunun aktivitesini değil aynı zamanda doku ve organın da metabolik aktivitesi hakkında bilgi vermektedir (Bernardi ve ark., 2004). Dolayısı ile iyi bir biyomarkırın yüksek duyarlılıkta ve özgünlükte olması gerekmektedir (Krishnan ve Davidovitch, 2006).

Biyomarkırların kullanılması için gereken örnekler dokudan biyopsi ile, kan serumundan, dişeti oluğu sıvısından (GCF) ve tükürükten alınabilir (Krishnan ve Davidovitch, 2006).

2.4.1. Kemik Yapım Biyomarkırları

Endotelial Nitrik Oksit: Alveolar kemikte gerilim bölgesinde kemik yapımını gösterir (Tan ve ark., 2009).

Prokollojen Tip I C Terminal Peptid (PICP) ve Prokollojen Tip I N Terminal Peptid (PINP): Kemik formasyonu için bir biyomarkır olmasına rağmen tip I kollojen sadece kemikte bulunmadığı için çok spesifik değildir (Hannon ve Eastell, 2006).

Transkripsiyon Faktör (TF): Transkripsiyon faktörlerden Cbfa1 (Rox-2) erken salınan spesifik kemik biyomarkırlarından biridir (Masella ve Meister, 2006). Diğer bir transkripsiyon faktör olan Osterix ile Cbfa 1 osteoblastların aktivasyonunu belirlemektedir (Masella ve Meister, 2006).

Osteokalsin (OK): Terminal osteoblast diferansiyasyon faktörüdür (Zainal Ariffin ve ark., 2011).

Kemik Morfolojik Proteinleri (BMPs): Progenitör veya olgun osteoblastların yüzeyine bağlanıp diferansiyasyon ve düzenlenmesinde görevlidir (Masella ve Meister, 2006).

Transform Büyüme Faktörü-β (TGF-β): Kemik üretimi için internal sinyal genleridir (Masella ve Meister, 2006).

Büyüme Faktörleri (GFs), Kas Segment Homeotik Gen (Msx1 ve Msx2): Kök hücreden osteoblast farklılaşmasında etkilidirler (Zainal Ariffin ve ark., 2011).

Alkalen Fosfataz (ALP): Mineralize dokularda tespit edilen enzimin mineralizasyondaki rolü hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen kesin etkisi belirlenememiştir. Bazı ortamlarda fosfat hidrolizinde görev yaptığı düşünülmektedir. Fakat sitokimyasal enzim çalışmalarında kartilaj kalsifikasyonunda, intramembranöz kemikleşmede, yeni dentin oluşumunda görevli olduğu ortaya konmuştur (Morris ve ark., 1988). ALP' nin mineralize olmuş kemik matriksinde değil de yeni oluşan kemik bölgesinde yoğun olduğu belirtilmiştir. Ayrıca özellikle preosteoblastların, osteoblastların, yeni oluşmuş osteositlerin, subperiosteal ve endosteal hücrelerin ALP salgıladığı belirtilmiştir (Miao ve Scutt, 2002).

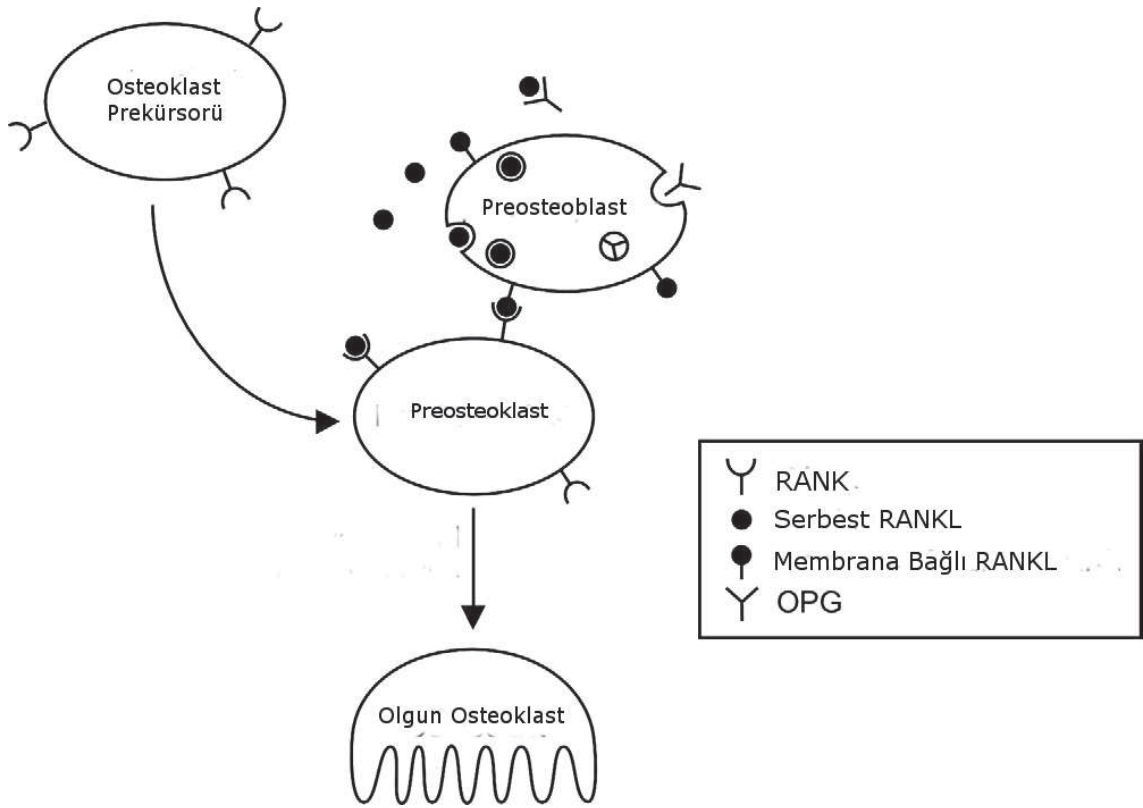
Alkalen fosfatazın bir de kemik spesifik olan tipi (BALP) vardır. Osteoblastın zarında bulunan bir enzimdir. Vücuttaki toplam dolaşan alkalen fosfatazın (TALP); yarısını BALP oluşturur (Hannon ve Eastell, 2006).

2.4.2. Kemik Yıkım Biyomarkırları

Matriks Metalloproteinazlar (MMPs): Hücre dışı matriksin yıkımı ile kemik remodelinginde etkilidir (Zainal Ariffin ve ark., 2011).

Katepsin K ve Katepsin B: Katepsin K; kök ve kemik rezorbsiyonunda etkilidir. Osteoklast ve odontoklastlarca salgılanır (Zainal Ariffin ve ark., 2011). Katepsin B kemik rezorbsiyonunda organik matriksi çözmektedir (Rhee ve ark., 2009).

Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B (RANK) ve Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand (RANKL): Yüzeylerinde RANKL bağlı osteoblast öncüllerinin; osteoklast öncülünün RANK reseptörüne bağlanması ile osteoklastik formasyon ve aktivasyon meydana gelir (Abass ve ark., 2007; Wise ve King, 2008).



Şekil 3: Osteoklast olgunlaşmasını ve aktivasyonunu göstermektedir. Serbest RANKL bağlanmasını osteoprotegrin (OPG) ile inhibisyonunu göstermektedir (Abass ve ark., 2007).

İnterlökin 1-β (IL-1β), İnterlökin 6 (IL-6), Prostaglandin E2 (PGE2): İnflamatuar sitokinler osteoklastik kemik rezorbsiyonu aktivasyonunda etkinliğe sahiptir (Masella ve Meister, 2006). Aynı zamanda RANK ve RANKL'ın aktivitesini kontrol ederek osteoklastik resorbsiyon üzerinde etkilidir (Karsenty, 2003; Masella ve Meister, 2006).

Tip 1 Kollajen C-Terminal Çapraz Bağlı Telopektidi (Ctx, Ictp): Tip I kollajenin çapraz bağlı amino telopeptididir. Kemik rezorpsiyonunu yüksek hassaslıkta tespit eden markırlardan biridir (Hannon ve Eastell, 2006).

Tip 1 Kollajen N-Terminal Çapraz Bağlı Telopektidi (Ntx, Intp): Tip I kollajenin çapraz bağlı karboksi telopeptididir. Kemik rezorpsiyonu yüksek hassasiyet ve özgünlükte tespit edebilen biyomarkırlardan biridir (Hannon ve Eastell, 2006).

Tartrat Dirençli Asit Fosfataz -5b (TRACP-5b): Osteoklastik farklılaşmada görevlidir (Hannon ve Eastell, 2006).

2.5. Ortodontik Diş Hareketinin Yan Etkileri

İlk kez 1887 yılında Schwarzkopf tarafından aktif diş hareketi sırasında tanımlanan ve o zamandan beri ortodontik tedavinin ana yan etkisi olarak kabul edilen durum kök rezorpsiyonudur (Reitan, 1974). Yapılan bir çalışmada ortodontik tedavi gören hastalarda görülme oranı %86,4 olduğu bildirilmiştir (Massler ve Malone, 1954; Motokawa ve ark., 2012).

Nedeni hakkında değişik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda sistemik faktörler (Linge ve Linge, 1983; Goldie ve King, 1984; Owman-Moll ve Kurol, 2000); tedavi mekanikleri (Beck ve Harris, 1994; Levander ve ark., 1994; Mavragani ve ark., 2000); tedavi süresi (Linge ve Linge, 1983; Mirabella ve Årtun, 1995); yaş (Linge ve Linge, 1983; Harris ve Baker, 1990; Lupi ve ark., 1996); kök şekli (Goldie ve King, 1984; Mirabella ve Årtun, 1995); alveolar kemik (Goldin, 1989; Kaley ve Phillips, 1991); ağız alışkanlıkları üzerinde (Odenrick ve Brattström, 1985) durulmuştur.

Uzun yıllar dişin kök yapısının kemikte olduğu gibi yeniden şekillenmediği düşünülmüştür. Fakat yeni çalışmalar ortodontik kuvvet uygulandığında dişe komşu alveolar kemikte olduğu gibi diş kökü yüzeyini örten sementte de atak geliştiğini ortaya koymuşlardır. Bu süreçte sementte de tamir meydana gelmektedir (Proffit, 2007).

Ortodontik tedavilerde uygulanan kuvvetlere bağlı olarak hiyalinizasyon tabakasının oluşumu kaçınılmazdır. Hafif kuvvetlerin sonucunda bile hiyalinizasyon tabakasının oluştuğu söylenmiştir. Hiyalinize bölgeye komşu kök yüzeyinde de osteoklastik hücre atağı meydana gelmektedir (Brudvik ve Rygh, 1995).

Ortodontik tedavi sırasında kök yüzeyinde oluşan rezorpsiyon lakünalarının, bölgedeki baskı miktarı ile ilişkili olduğu; kuvvetin artması ile arttığı belirtilmiştir (Harry ve Sims, 1982). Diğer taraftan hafif kuvvetlerin ağır kuvvetlerden daha fazla kök

rezorpsiyonu meydana getirdiğini bildiren araştırmacılar da vardır (Chan ve Darendeliler, 2005).

Kök yüzeyinde meydana gelen yeniden şekillenmenin ortodontik diş hareketinin kesin bir özelliği olduğu, büyük rezorpsiyon alanları ile kökten parça ayrılmadığı ve sementum ile başlangıç lezyonların tamir edilebildiği durumlarda kök yüzeyinde yeniden şekillenmenin meydana gelebileceği vurgulanmıştır (Proffit, 2007). Bundan dolaydır ki eksternal apikal kök rezorpsiyonu ortodontik tedavinin iatrojenik sonuçları içerisinde en sık karşılaşılanlarından biridir ve aynı zamanda ortodontik tedavi eksternal apikal kök rezorpsiyonunun en yaygın nedenidir (Harris, 2000).

Ortodontik tedavi sırasında kök rezorpsiyonu dışında aşırı mobilite artışı, deminerilazasyon, çürük gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bazı yazarlar tedavi süresinin uzunluğu ile ilişkilendirilmiş bulgular ileri sürmüşlerdir (Mcfadden ve ark., 1989; Baumrind ve ark., 1996; Wong, 2006).

Ortodontik tedaviyi hızlandıracak yeni metodlar ile tedavi süresi kısaltılarak ağrı, konfor bozukluğu, diş çürüğu, periodontal hastalıklar, kök rezorpsiyonu ve devital diş oluşumu gibi risklerin azaltılabileceği düşünölmüştür (Cardaropoli ve Gaveglio, 2007).

2.6. Ortodontik Diş Hareketi Biyostimölasyonu

Günümüzde dünya genelinde insanların bilinçlenmesi ve farkındalık düzeylerinin artması estetik amaçlı müdahalelere yönelimi de arttırdı. Buna bağlı olarak ortodontik tedavi görmeyi talep eden hasta sayısı da artmış durumda. Fakat ortodontik tedavi süresinin uzunluğu bu noktada hem hastalar hem de hekim için büyük bir olumsuzluk oluşurmaktadır. Bu olumsuzluk durumu, bu durum karşısında bir çıkış kapısı açmak isteyen akademisyenlerin dikkatini çekmiş durumdadır. Bu konudaki temel amaç ise ortodontik tedavinin bilinen yan etkilerini minimalize ederek ortodontik diş hareketini hızlandırmaktır.

Araştırmacılar şu ana kadar aşağıdaki yöntemler üzerinde çalışmışlardır:

- Biyokimyasal Mediatörleri
- Elektrik Akımı
- Mekanik Vibrasyon
- Cerrahi Uygulamalar
- Lazerin Biyostimölün Etkisi
- Akustik Dalgalar

2.6.1 Biyokimyasal Mediatörler

Prostaglandin: Van Euler (1934) bu maddeye ilk defa insan semeninde rastlayıp prostat bezinden salgılandığını düşündüğü için ismini bu şekilde vermiştir. İnflamasyonda çok önemli role sahiptir. Dahası düz kas hücrelerine, periferik sinir sonlanmalarına, platelet agregasyonuna, kalsiyum homeostazisine etki eder (Bartzela ve ark., 2009). Vücutta neredeyse bütün dokularda fiziksel veya biyokimyasal uyarılara cevap olarak salgılanabilir. Sistemik dolaşıma katılmayıp lokal etki gösteren tipleri E ve F kısaltmalarını alırlar.

Yamasaki ve arkadaşları (1982) maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında PGE1 ya da PGE2'nin lokal uygulanması ile köpek dişlerinin hareket hızının iki katına çıkacağını öne sürmüşlerdir. Ayrıca yine Yamasaki ve arkadaşları (1984) insan üzerinde yaptıkları ve lokal PGE1 enjeksiyonu uyguladıkları çalışmalarında kontrol grubuna göre 1.6 kat daha hızlı ortodontik diş hareketi elde etmişlerdir.

Çağlaroğlu ve Erdem (2012) tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada submukozal, intravenöz ve intraligamenter PGE2 uygulamasının ortodontik diş hareketi miktarını, osteoblast ve osteoklast sayısını arttırdığını, intraligamenter uygulamanın ise en etkili yol olduğunu belirtmiştir. Fakat bu yöntemin yan etkileri de olabilmektedir.

Davidovich (1991) çalışmasında ishal, kusma, korneada kanlanma (korneal konjesyon), toplardamarın iç zarının iltihabı (flebit) gibi yan etkiler ortaya çıkabileceğini belirtmiştir. Ayrıca intraligamenter uygulamasının da oldukça ağrılı ve pratik olmayan bir yöntem olduğu belirtilmiştir (Proffit, 2007).

Paratiroid Hormon: Paratiroid bezlerinden salgılanan 84 aminoasitten oluşan bir hormondur. Ana etkisi kandaki kalsiyum düzeyini arttırmaktır aynı zamanda kemik rezorpsiyonunu stimüle etmektedir.

Ratlarda yapılan bir çalışmada sürekli parathormon enjeksiyonunun diş hareketini 2 kat arttırmış olduğu gözlenirken, aralıklı uygulamada diş hareketi hızı etkilenmemiştir (Soma ve ark., 1999). Aynı çalışmacı biyolojik olarak aktif parathormonu yavaş salınım amaçlı metilselüloz jel ile subperiosteal olarak uygulamış ve anlamlı diş hareketi hızlanması rapor etmiştir. Fakat metilselüloz ile karıştırılmadan sadece tuzlu su ile karıştırılarak uygulanan grupta anlamlı bir hızlanma bulunamamıştır (Soma ve ark., 2000).

Kortizon: Ashcraft ve arkadaşlarının (1992) çalışmalarında tavşanların dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmış ve kortikosteroid ile indüklenmiş ortodontik diş hareketi incelenmiştir. Kortizon asetat verdikleri deney grubunda, kontrol grubuna göre üç-dört kat hızlı ortodontik diş hareketi belirlenmiştir. Aktif diş hareketi sonunda aldıkları kemik kesitlerinin histopatolojik incelemesi sonucunda, kortizon grubunun rezorpsiyon alanlarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve kemik yapımını gösteren depozisyon alanlarının da daha az olduğu rapor edilmiştir. Çalışmalarında osteoporöze neden olan kortikosteroid uygulanan deneklerde kontrol grubuna göre daha hızlı diş hareketi yanı sıra daha fazla relaps izlemişlerdir (Ashcraft ve ark., 1992; Bartzela ve ark., 2009).

Östrojenler: Östrojenler, erkeklerde de çok az miktarda bulunmasına rağmen aslen kadınlara özgü bir hormondur. Kadınların cinse özgü özelliklerinin belirmesi ve yumurtlama sikluslarının oluşmasında görev alır. Steroid tipte olan bu hormonun kadınlarda doğal olarak üç formu bulunur. En etkin olanı östradioldür. Menstrüal döngünün devam etmesinde çok önemli bir role sahiptir. Menapoza kadar görevini yerine getirir. İkinci formu olan östron; menapozdan sonra azalan östrojen seviyesini düzenlemek amacıyla görev alır. Üçüncü formu olan östriol; primer olarak hamilelik sırasında salgılanır. Menapozdan sonra özellikle osteoporoz gelişimini azaltmak için östrojen takviyesi yapılmaktadır. Fakat bu tedavi şeklinin göğüs kanseri, çarpıntı gibi kardiyak problemlerin riskini arttırdığı bulunmuştur. Bu nedenle raloksifen gibi östrojene özgü özel reseptörleri uyararak kemik üzerine östrojenin olumlu etkisini gösterirken; göğüs kanseri riskini azaltan ajanlar geliştirilmiştir (Bartzela ve ark., 2009).

Östrojenin ortodontik diş hareketine etkisi üzerine kısıtlı sayıda çalışma vardır. Östrojenin osteoklastik aktiviteyi hem direk hem de dolaylı olarak inhibe ettiği bilinmektedir. Bunu destekler biçimde ratlar üzerinde yapılan çalışmada östrojen döngüsünde kandaki düzeyleri ile ortodontik diş hareketi miktarları karşılaştırılmış ve ters ilişki bulunmuştur (Haruyama ve ark., 2002). Benzer olarak başka bir çalışmada menopoz sonrası osteoporozla bağlı ortodontik diş hareketinin hızlanmasının patogenezine yönelik çalışmada overektomi yapılan ratlarda anlamlı düzeyde diş hareketinde hızlanma bulunmuştur (Yamashiro ve Takano-Yamamoto, 2001). Yine benzer bir çalışmada overektomi yapılan grupta osteoklast sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğunu fakat osteoblast düzeyinin de anlamlı düzeyde az olduğunu bildirmişlerdir (Gündüz Arslan ve ark., 2007).

1,25 Dihidroksikolekalsiferol: D vitaminin en aktif hormonal formudur. Kalsiyum ve fosfat iyonlarının bağırsaktan emilimlerini ve böbreklerden geri emilimlerini arttırarak; kandaki değerlerini düzenlerler. Bununla birlikte kemik yapımında ve immün cevabın baskılanmasında düzenleyici olarak görev alır (Bartzela ve ark., 2009).

Yapılan deneylerde görülmüştür ki düşük dozlarda ortodontik diş hareketi üzerine olumlu etkisi olmaktadır. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada PGE2 ve 1,25 dihidroksikolekalsiferolün lokal uygulamalarının karşılaştırılması sonucunda ikisinin de ortodontik diş hareketi üzerine anlamlı olumlu etkisi bulunurken; 1,25 dihidroksikolekalsiferolün kemik yapımı ve yıkımındaki etkisi daha dengeli bulunmuştur (Kale ve ark., 2004).

Osteokalsin: Hashimoto ve arkadaşları (2001) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, rat maksiller birinci molar dişini maksiller keser dişlerden ankraj olarak kapalı sarmallar ile mezial yönde ortodontik kuvvet uygularken; palatinalden birinci molar dişin bifurkasyonuna değişik dozlarda osteokalsin uygulamışlardır. 10 günlük süre boyunca 1-µg uygulanan grupta kontrol grubuna göre toplam ortodontik diş hareketinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Hashimoto ve ark., 2001).

Nitrik Oksit: Nitrik oksit, osteoblast-osteoklast fonksiyonunu ve pulpal kan akımını etkileyen ikincil mesajcı grubuna ait bir moleküldür. Shirazi ve arkadaşlarının (2002) ratlar üzerinde nitroz oksitin (NO) diş hareketine etkisini araştırdıkları çalışmada rat maksiller sağ keser dişleri ve maksiller sağ molar dişleri arasına ortodontik kuvvet uygulayacak bir sistem kurmuş olup 13 gün süre ile takip etmişlerdir. Molar dişin mukozasına nitrik oksit prekürsörü enjekte edilen grupta ortodontik diş hareketi istatistiksel olarak anlamlı miktarda artarken; nitrik oksit sentez inhibitörü (N^G-nitro-L-arjinin metil ester) enjekte edilen grupta istatistiksel olarak anlamlı miktarda azalmıştır (Shirazi ve ark., 2002).

2.6.2. Elektrik Akımı ve Elektromanyetik Atım

Yasuda (1995) hipotezine göre kemikte tespit edilen elektrik akımı bir şekilde mekanik yükleme durumunda adaptif şekillenme ve tamir için mediatör olarak görev almaktadır. Hatta sadece elektrik akımı dahi bir cevap oluşturabilmektedir (Yasuda, 1955).

Elektrik akımının ortodontik diş hareketine etkilerini kapsamlı inceleyen Davidovitch ve arkadaşları alveol kemik ve periodontal ligament hücreleri üzerinde önemli etkiler ortaya koymuşlardır (Davidovitch ve ark., 1980).

Darendeliler ve arkadaşlarının (1995) yaptığı hayvan çalışmasında samarium-kobalt mıknatısları kullanılarak statik manyetik alan üretilen grupta ve atımlı manyetik alan kullanılan grupta maksiller kesici dişler arasındaki yeni kemik yapımında artış ortaya koyulmaktadır (Darendeliler ve ark., 1995).

Spadaro yaptığı derlemede ekzojen elektrik akımlarının kemik adaptif yeniden şekillenmesinde etkili olan hormon, mekanik stres ve büyüme faktörlerinin etkinliğini modifiye edilebileceğinden bahsetmiştir (Spadaro, 1997).

Son yıllarda yapılan diğer bir derlemede ise elektrik akımının kemiğin hücre membranı etrafındaki elektrolit akımını değiştirerek diş hareketini etkilediği rapor edilmiştir (Karanth ve Shetty, 2001).

2.6.3. Mekanik Vibrasyon

Stresin periodontal dokudaki hücelere etkilerini biyokimyasal yönden inceleyen çalışmalar anlamlı farklılıklar bulmuşlardır (Matsuda ve ark., 1998; Kikuri ve ark., 2000).

Nishimura ve arkadaşları (2008) toplamda 42 ratın 12 tanesinde rezonans (tınlaşım) vibrasyonun diş hareketi üzerindeki etkisini; diğer 30 tanesi üzerinde ise histolojik olarak etkisini incelemişlerdir. Yaptıkları immünohistokimyasal incelemede bu titreşimlerin RANKL'ı (Nükleer faktör kapa B ligand reseptör aktivatör ya da osteoklast diferansiyasyon faktörü) osteoklast sayısını arttırdığını bu sayede daha hızlı diş hareketi elde edildiğini savunmuşlardır. Aynı zamanda diş hareketi sırasında kök rezorpsiyonunun da azaldığını öne sürmüşlerdir (Nishimura ve ark., 2008).

2.6.4. Cerrahi Uygulamalar

Ortodontik tedaviyi hızlandırmak için uygulanan ve kabul görmüş cerrahi yöntemlerden birisi kortikotomidir. Ortodontik diş hareketine ana direnç gösteren kaynağın kortikal kemik olduğunu düşüncesinden yola çıkan Köle; kortikal kemikteki sürekli yapının bozulması ile ortodontik diş hareketini hızlandıracağını düşünmüştür ve ilk kez ortaya koymuştur (Köle, 1959).

Ortodontik tedavinin hızlandırılması konusunda efektif bir yöntem olarak kabul gören bu yöntemde uygun hasta seçimi; hassas ortodontik ve cerrahi tedavi uygulanması temel faktördür. Kapsamlı sabit ortodontik tedavide hareket ettirilecek dişin etrafında tam kalınlık flep kaldırılarak bukkal ve lingualde kortikotomiler yapılır. Kortikotomi alanları üzerine kemik grefti uygulanarak flep yerine suture edilir. Cerrahiden iki hafta sonra aktif olarak başlanan ortodontik tedavinin aktivasyonları iki haftada bir yapılır. Bu yöntem ile ortodontik tedavi süresinin geleneksel tedaviye göre üçte birine indirildiği ileri sürülmektedir (Alghamdi, 2010).

Diğer bir cerrahi uygulama ise Liou ve Huang'ın yeni bir konsept olarak tanıttıkları periodontal ligament distraksiyonudur. Bu yöntem hızlı maksiller ekspansiyon işleminde açılan midpalatal süturun kemikleşmesine benzer bir prensibe sahiptir. Premolar dişin çekimi sonrası çekim boşluğunun kanin dişin distaline komşu olan kemik duvarı bukkal ve lingual taraftan vertikal yönde çekim soketinin tabanına oblik uzanacak şekilde kesiler atılarak zayıflatılır. Kişiye özgü diş destekli distraktör ile kanin diş günde 0,5-1 mm hareket ettirilir. Araştırmacılar bu yöntemle molar dişlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ankraj kaybı olmadan 3 hafta içinde kanin dişin distalizasyonunun gerçekleştirilebildiğini ileri sürmektedir (Liou ve Huang, 1998).

Kişnişçi ve arkadaşlarının duyurduğu diğer bir yöntemde kişiye özgü ağız içi distraktör kullanılarak kanin diş hızlı distalize edilmiştir. Bu yöntemde kanin dişin distalindeki bukkal kemik kalın bir rond frezle kaldırılırken; mesialinden kök seviyesinin ortalarından başlayan osteotomi hattı apeks seviyesinin de altından geçerek kısmi olarak bir blok halinde kanin dişi serbestleştirilmektedir (İşeri ve ark., 2005).

Ortodontik yaklaşımlara cerrahi modifikasyonların eklenmesi ile daha stabil ve daha hızlı bir tedavi elde edilebileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (Wilcko ve ark., 2009)

2.6.5. Lazer Uygulamaları

'Light amplification by stimulated emission of radiation' tanımlamasının baş harflerinin bir araya getirilmesi ile oluşturulan bir kısaltma olan LASER terimi Türkçe'de lazer olarak kullanılmaktadır. Tıp ve diş hekimliğinde hasta bakımında ve tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Temelini Einstein'ın 1917 yılında ortaya koyduğu stimüle emisyon teorisinden almaktadır (George, 2009). Lazer ortamı (medium) olarak bilinen katı, sıvı veya gazla dolu bir odacığın, bir dış etken ile stimülasyonu meydana geldiğinde spontan foton salınımı oluşmaktadır. Spontan foton salınımı, lazer odacığının aynalarla kaplı iki ucu arasında yansıyıp ortamı terk etmektedir (Coluzzi, 2004).

Diş hekimliğinde kullanılan lazerler stimüle edilen aktif ortamlarının içeriğine göre isimlendirilmektedir. Örneğin: Argon, karbondioksit; neodimyum itriyum alüminyum garnet (Nd:YAG), erbiyum itriyum alüminyum garnet (Er:YAG) (Rajasekaran, 2012).

Cruz ve arkadaşlarının düşük enerjili lazerin ortodontik diş hareketine etkilerini araştırdıkları çalışmada; maksiller kanin dişlerin distalizasyonu sırasında hareket miktarlarını iki ay boyunca takip etmişler ve kayıt altına almışlardır. Bütün hastalarda düşük doz lazer terapi uygulanan tarafta istatistiksel olarak anlamlı miktarda fazla diş hareketi olduğunu bildirmişlerdir (Cruz ve ark., 2004).

Bu konuda yapılan bir doktora tezinde maksiller lateral kesicilerin retraksiyonu sırasında düşük doz diyot lazer uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda ortodontik tedavi sırasında düşük doz lazer uygulamasının diş hareketini hızlandırdığını tespit etmiştir (Genç, 2010).

2.6.6. Akustik Dalgalar

Akustik dalgalar içerdikleri enerjinin değişik ortamlardan geçerken etkileşime girmesi sonucu kullanılan yöntemle ilgili olarak farklı biyolojik yanıtlara sebep olmaktadır. Bu konuda ultrasound ve ekstrakorperal şok dalgası terapileri üzerine tıp alanında yapılmış çalışmalar vardır (Young ve Dyson, 1990a; b; Birnbaum ve ark., 2002; Gollwitzer ve ark., 2007; Chen ve ark., 2009). Fakat diş hekimliği açısından özellikle ortodontik diş hareketine etkileri bakımından bu konu çok bakir bir durumdur.

Yapılan bir çalışmada 12 hastanın tek taraflı maksiller birinci premolar dişlerine çekim öncesi düşük yoğunluklu atımlı ultrasound (LIPUS) uygulaması yapılmıştır.

Çekimden önce elektron mikroskopu ile taranarak (SEM) kontralateral birinci premolar diş ile karşılaştırılmıştır. Ultrasound uygulanan grupta hipersementoz ve daha az resorpsiyon lakünü tespit edilmiştir (El-Bialy ve ark., 2004).

Bizse çalışmamızda mevcut bilgiler ışığında akustik dalgaların biyostimulan etkilerini (Wang ve ark., 2001; Wang ve ark., 2003; Wang ve ark., 2009; Xu ve ark., 2009) temel alarak ekstrakorperal şok dalgaları terapisinin ortodontik diş hareketi üzerine etkisini inceledik.

2.7. Ekstrakorperal Şok Dalgası Terapisi (ESWT)

2.7.1. Tanımı

Şok dalgaları nanosaniye süresinde yüksek basınçlı genliğe (amplitüd) yükselen; duyulabilir seviyeden ultrasonik seviye ötesine geniş frekans aralığına sahip doğrusal olmayan akustik dalgalardır (Mittermayr ve ark., 2012). Ekstrakorperal şok dalga terapisi çeşitli cihazlar ile üretilen bu enerji içerikli akustik dalgaların; vücudun istenilen bölgelerine dalga, su ya da sürülen jel aracılığı ile iletilmesidir.

2.7.2. Tarihçesi

İkinci dünya savaşı sırasında dip bombaları saldırısına uğrayan bir denizaltı personelinin çoğu ağır şekilde yaralanır. Sonrasında yapılan otopsilerde iç organlarda ağır travma ile karşılaşılır. Özellikle de akciğerler bu travmadan etkilenmiştir. Fakat vücut dışında belirgin travma izi yoktur. Buna denizaltının duvarlarından geçen ses dalgalarının sebep olduğu düşünülmüştür (Weil Jr ve ark., 2002). Şok dalgalarının tıpta kullanımı ile ilgili ilk sistemik çalışmalar 1950'lerde başlamıştır. Elektrohidrolik olarak üretilen şok dalgaları ile su içerisindeki seramik tabakların kırıldığı bildirilmiştir. 1950'lerin sonunda elektromanyetik şok dalgalarının fiziksel özellikleri tanımlanmıştır. 1968' den 1971' e kadar Almanya' da şok dalgalarıyla biyolojik dokular arasındaki etkileşimle ilgili deneysel hayvan çalışmaları yapılmıştır. Çalışmaların sonucunda yüksek enerjili şok dalgalarının organizma içinde uzun mesafeler boyunca etki oluşturabildiği ortaya çıkmıştır. Fakat özellikle organizmadaki birbirleri ile değişik şekillerde kaynaşmış farklı dokular şok dalgasını zayıflatmaktadır. Şok dalgalarının yan etkilerinin kas, yağ ve bağ dokusunda düşük olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı kemik

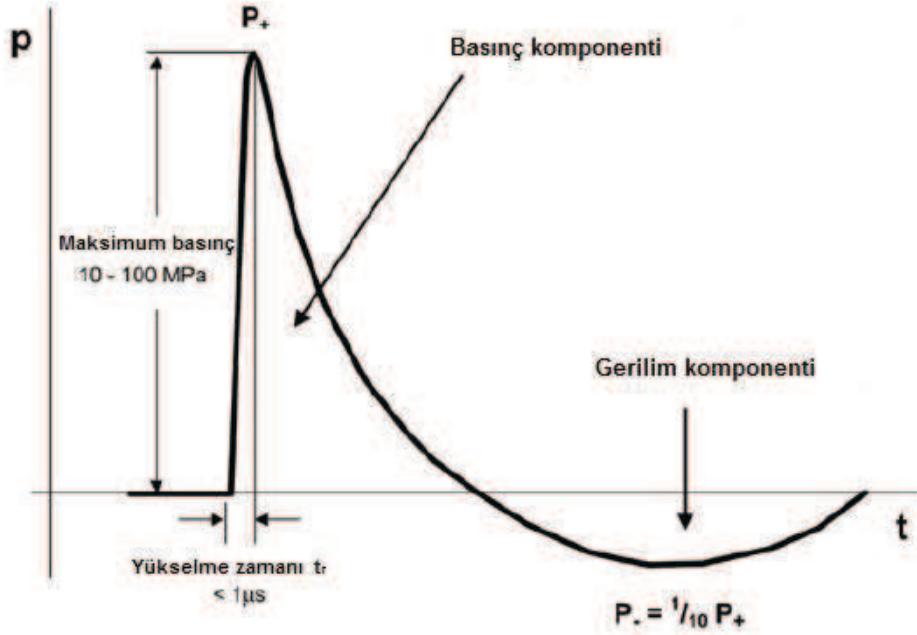
dokusu şok dalgalarından zarar görmediği belirtilmiştir. Akciğer, beyin, karın ve diğer organlarla ilgili tehlikeler bu programda araştırmanın bir parçası olmuştur. Akustik dirençlerinin (empedans) dokuya benzemesi nedeniyle şok dalgaları için en iyi geçiş ortamı su ve jelatindir. Bu araştırmalar ve hekimlerle yapılan işbirliği neticesinde ekstrakorporal şok dalgalarının böbrek taşlarının kırılmasında kullanılması fikri ortaya çıkmıştır. 1971 yılında taşla direkt temas olmadan, in vitro böbrek taşı kırma işlemi şok dalgaları yoluyla gerçekleştirilmiştir. 1980 yılında Münih'te dünyada ilk kez böbrek taşı olan bir hasta Dornier Lithotripter HM1 denilen prototip makineyle tedavi edilmiştir (Shrivastava ve Kailash, 2005). Sonraki 15 yılda, 2 milyondan fazla hastada böbrek taşlarının tedavisinde minimum yan etkiyle başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu nedenle ESWT ile yapılan litotripsi ürolityazisin başlangıç tedavisinde altın standart haline gelmiştir (Thiel, 2000; Thiel, 2001).

Tıpta üroloji dışında da şok dalgaları başarıyla kullanılmıştır. 1980'lerde tıbbi uygulamanın ilk yıllarında yapılan hayvan çalışmaları şok dalgalarının kırık iyileşmesi stimüle ettiğini göstermiş ve histolojik incelemeler osteoblast aktivasyonunun arttığını desteklemiş (Seeman ve ark., 1992). 1988 yılında Valchanou ve Michailov (1991), ilk kez gecikmiş ve iyileşmeyen fraktürlerin tedavisinde yüksek enerjili şok dalgasını kullanmışlar ve %85 başarı oranı bildirmişler. Bu klinik uygulama, ilerleyen yıllarda psödoartrozisin tedavisinde artan bir şekilde kullanılmış (Schaden ve ark., 2001; Vogel ve ark., 1997). Litotripside kullanılan cihazın ortopedik endikasyonlar için yeterli olmadığına anlaşılması sonucu şok dalgası cihazları ortopedik kullanım için özel olarak dizayn edilmiş. Bu amaçla üretilen ilk ortopedik aygıt olan OssaTron (HMT AG, Lengwil, Switzerland) ise 1993 yılında kullanıma sunulmuştur. 1990' ların başında yüksek enerjili odaklı ESWT' nin kalsifiye tendinitte kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar yayınlanmış (Loew ve Jurgowski, 1993; 1995). ESWT ile yapılan araştırmalar ve klinik çalışmalar şok dalgalarının kalsifiye tendinit, lateral epikondilit, plantar fasciitis, aşilodinia ve kalkeneal spur gibi ortopedik patolojilerdeki etkinliğini ortaya koymuştur (Rompe ve ark., 2002; Wang, 2003). 2000 yılı ocak ayında Amerika gıda ve ilaç dairesi (FDA) ESWT' nin plantar fascitiste kullanımını, 2003' te ise kronik lateral epikondilitte kullanımını onaylamıştır (Ogden ve ark., 2001; Rompe ve ark; 2002) . ESWT' nin yara iyileşmesindeki etkileriyle ilgili ilk çalışma 1986 yılında yapılmış (Haupt ve ark., 1990). ESWT günümüzde dünya çapında kabul gören ve talep edilen bir teknik haline gelmiştir. Bu gelişmelere rağmen şok dalgalarının pozitif etkinliğini gösterdiği

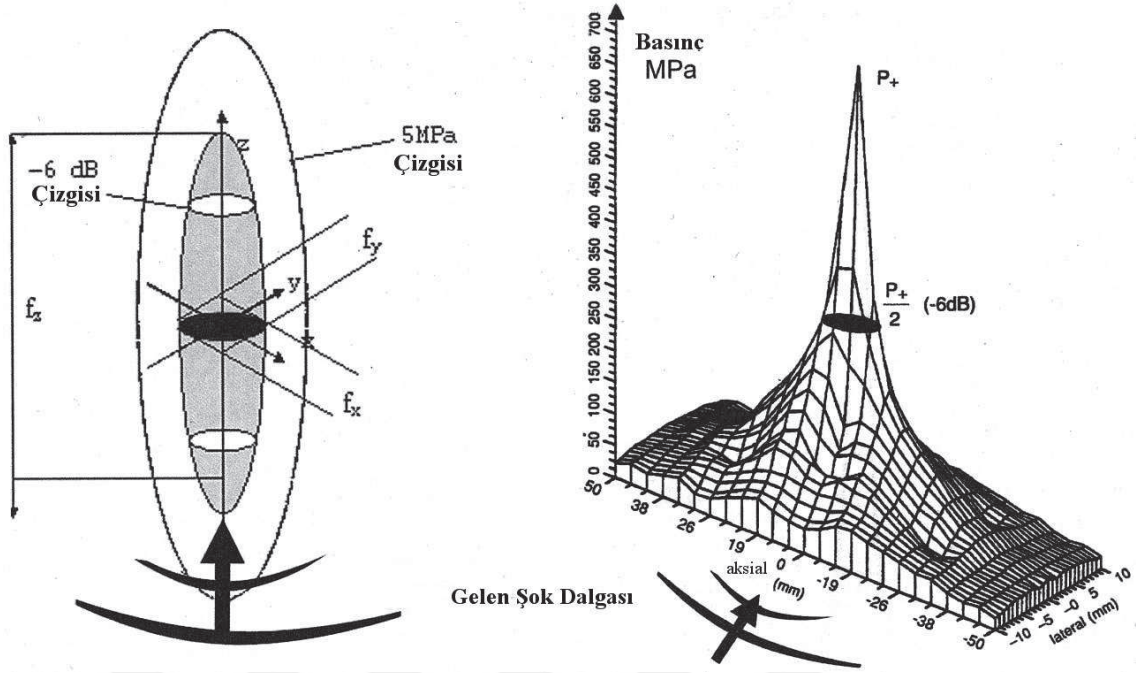
biyomoleküler mekanizma henüz tam olarak anlaşılammıştır (Mittermayr ve ark., 2012). Teknolojideki ilerleme ile yeni uygulama alanları bulmaya devam etmektedir.

2.7.3. Fiziksel Özellikleri

Şok dalgalarının tipik özellikleri, birkaç nanosaniyede en yüksek basınç şiddetine ulaşması, kısa bir döngü süreci olması ve işitilebilir ile ultrasonik derece arasında olan frekans aralığına sahip olmasıdır. Basınç, hızlı bir şekilde en yüksek pozitif basınç (P_+) olarak da adlandırılan en yüksek değerine yükselir ve sonra mikrosaniyeler içinde hızlanarak sıfır ve negatif değerlerine düşer (Rompe, 2002).

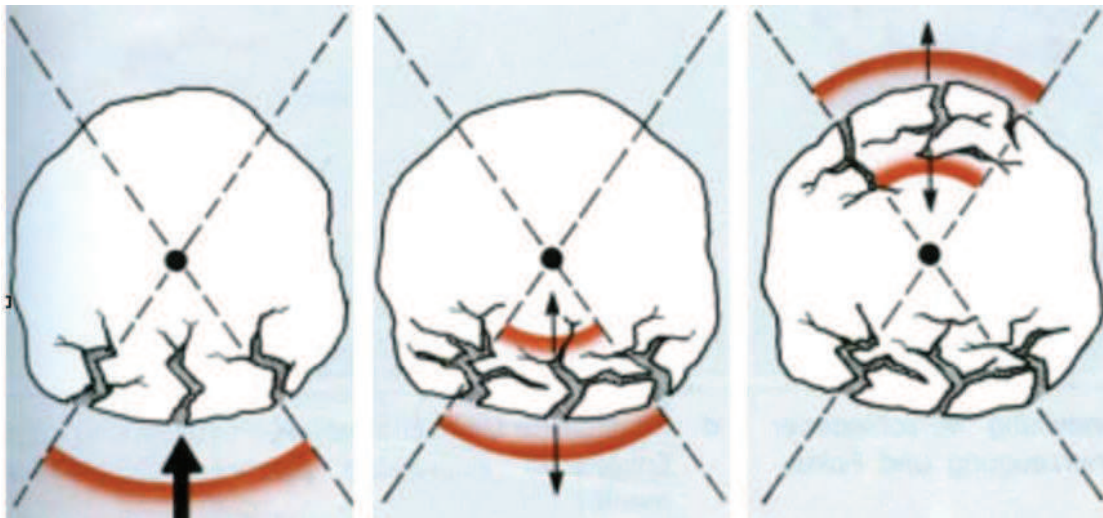


Şekil 3: Kısa yükselme zamanını (t_r) takiben pozitif basınç (P_+) aşamasıyla karakterize tipik şok dalganın şematik çizimi (Rompe, 2002)

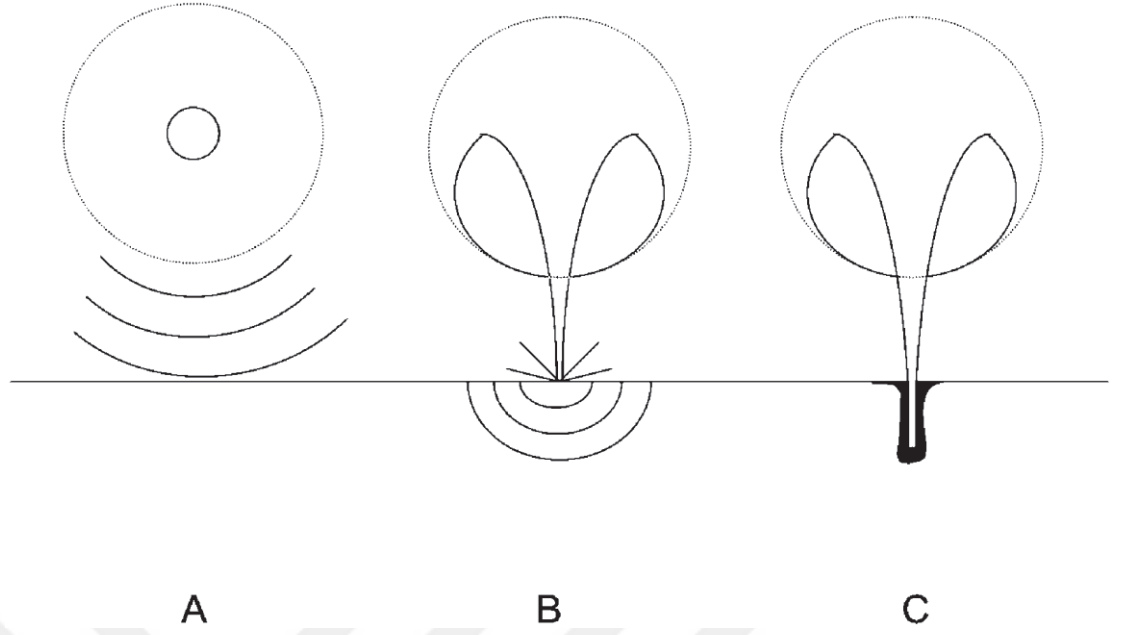


Şekil 4: Şok dalgasının 3 eksenli grafik gösterimi (McClure ve Dorfmueller, 2003).

Şok dalgaları 10 nanosaniyeden kısa sürede yükselen yüksek pozitif basınç ve gerilim dalgası ile karakterizedir. Pozitif basınç ve kısa yükseliş zamanı şok dalgasının direkt etkisini oluştururken; kaviteasyona neden olan çekme dalgası şok dalgasının indirekt etkisini oluşturur (Sathishkumar ve ark., 2008)



Şekil 5: Şok dalgalarının etkisinin temsili (Rassweiler ve ark., 2011).



Şekil 6: A: Şok dalgalarının etkisinde oluşan kavitasyon kabarcıklarının hacim olarak küçülmesi ve yüzeyi etkilemesi B: Bu kabarcıkların mikro-jet akımı oluşturarak çapın onda biri kadar küçük bir alana etki etmesi. C: Oluşan mikro-jet akımı ile yüzeyde kavitasyon oluşturması (Tezel ve Mitragotri, 2003).

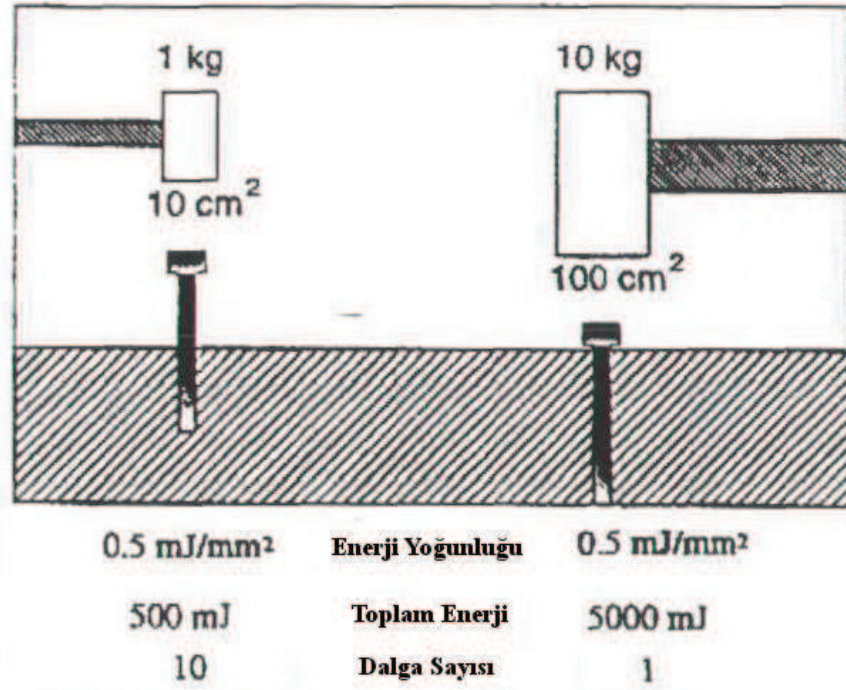
Fiziksel etkiler şok dalgalarının enerji içeriğine bağlıdır ve klinik uygulamalarda önemlidir. Şok dalga alanındaki enerji, basınç/zaman fonksiyonu üzerindeki zaman integrali alınarak hesaplanır.

$$E = A/\rho c \int p(t)dt$$

Bu formülde ‘ ρ ’ şok dalgalarının yayıldığı ortamın yoğunluğunu, ‘ c ’ o ortamdaki ses hızını, ‘ $p(t)$ ’ şok dalgasının zaman eğrisini, ‘ A ’ ise yüzey alanını ifade eder. ‘ E ’ dalganın enerjisini ifade eder birimi milijoul (mJ)’dür. Değişik enerji seviyeleri farklı ortamlarda farklı biyolojik yanıtlar oluşturmaktadır (Rompe ve ark., 1998).

Enerjinin bölgesel olarak etkinliği ile ilgili bilgi verecek parametre ise enerji akış yoğunluğudur. Her şok dalgasında 1 mm^2 alana iletilen maksimum akustik enerji miktarıdır ve enerji birimi milijoule/milimetrekare (mJ/mm^2)’ dir. Biyolojik yanıtın yenileyici ve stimüle edici etkisinin oluşmasında etkilidir (Ogden, 2001; Rompe, 2002).

$$E/A = 1/\rho c \int p(t)dt = ED$$



Şekil 7: Enerji yoğunluğu ve toplam enerji bağlantısını gösteren temsili bir şekildir (Bilgen, 2001).

Klinik uygulamalarda düşük, orta ve yüksek enerji terimleri ile birlikte bu terimlerle uyumlu enerji akış yoğunlukları rehber alınmaktadır. Ama kesin bir görüş birliği yoktur. Rompe ve arkadaşları (1998) 0.08 mJ/mm² enerji akış yoğunluğuna kadar olan enerjiyi düşük enerji, 0.08-0.28 mJ/mm² arasını orta enerji ve 0.28-0.60 mJ/mm² arasını ise yüksek enerji olarak değerlendirmişlerdir (Rompe ve ark., 1998; Birnbaum ve ark., 2002). Mainz, enerji akış yoğunluklarına göre 0.08-0.27 mJ/mm² arasını düşük enerji, 0.28-0.59 mJ/mm² arasını orta enerji ve 0.60 ve üzerini ise yüksek enerji olarak bildirirken; Kassel, 0.12 mJ/mm² altını düşük enerji ve 0.12 mJ/mm² üzerini ise yüksek enerji olarak tanımlamıştır (Speed, 2004).

2.7.4. Yayılımı

Vücut yumuşak dokusuna benzer bir akustik impedansı olan sıvı ortamda üretilen şok dalgalarının; jel iletici bir ara madde ile aplikatörden hedef dokuya geçmeleri sağlanır. Değişik ortamların akustik impedansı ise; dokunun yoğunluğu (ρ) ve sesin hızının (c) çarpımı ile elde edilir ve 'Z' ile sembolize edilir.

$$Z = \rho c$$

Akustik impedansı yakın su, yağ ve kas dokuları gibi ortamlarda şok dalgası enerjisinden çok küçük oranlarda kayba uğrayarak geçiş yaparken; hava, akciğer, kemik gibi akustik impedansı çok farklı ortamlarda büyük miktarlarda enerji kaybına uğrar. Bu bağlantı şöyle formülize edilmektedir:

$$EFD_{yansiyar} = EFD_{başlangıç} (Z_2 - Z_1 / Z_2 + Z_1)$$

$$EFD_{transfer} = EFD_{başlangıç} 4(Z_2 Z_1 / Z_2 - Z_1)^2$$

Tablo 2: Değişik ortamların akustik impedansı (Mcclure ve Dorf Müller, 2003)

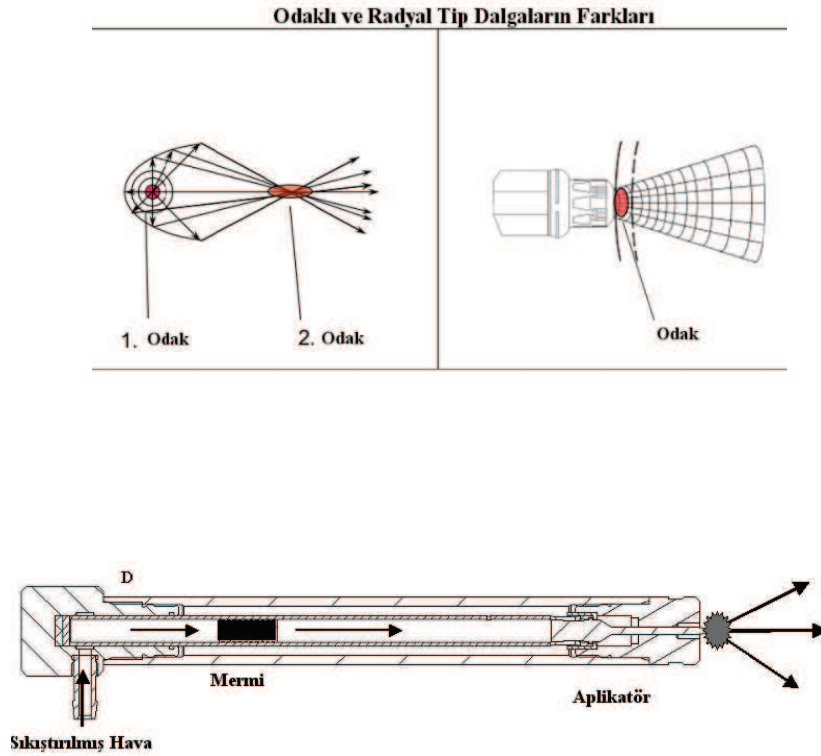
	Ses Hızı (m/s)		Spesifik Yoğunluk (g/cm ³)	Akustik İmpedans (kg/s.m ²).10 ⁻⁶	
	Min.	Maks.		Min.	Maks.
Akciğer	650	1160	0.4	0.260	0.464
Yağ	1480		0.928	1.370	
Hava	330	343	0.0013	0.000429	0.000446
Kemik İliği	1700		0.97	1.649	
Kemik	2700	4100	1.8	4.860	7.380
Böbrek Taşı	4000	6000	1.9-2.4	7.600	14.400
Demir	5100	5800	7.9	40.290	45.820

Tabloda görüldüğü üzere dokular ile hava arasında akustik impedans arasında çok fark vardır. Bu yüzden akciğerlerde kullanımı uygun değildir çünkü uygulanan şok dalgalarının büyük kısmı düşük akustik impedansla karşılaşp fazını 180° değiştirip gerilim dalgaları oluşturur. Bu da kavitasyon etkisinin ortaya çıkıp plevra ve intestinal dokulara zarar verebilir. Kemik için ise kullanılan enerji seviyeleri parçalanmaya neden olmaz. Fakat enerjinin başka etkileri olacaktır (McClure ve Dorfmueller, 2003).

Ortamın akustik impedans ve yüzey şekline bağlı olarak kırılıma, dağılıma, emilime ve yansımaya uğrayan dalgalar bir noktada enerjilerini kaybetmektedir. Dolayısı ile şok dalgalarının uygulama yönü açısı da önem arz etmektedir.

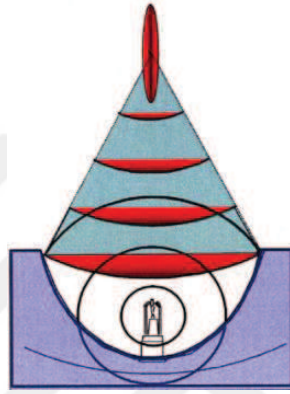
2.7.5. Medikal Alanda Ekstrakorperal Şok Dalgası Üretimi

Elektrohidrolik, elektromanyetik, piezoelektrik ve balistik diğer adıyla pnömatik olmak üzere 4 farklı şekilde üretilmektedir. Balistik sistemde aslında basınç dalgaları üretilmektedir fakat ticari olarak şok dalgası olarak isimlendirilmektedir. Enerjisi şok dalgalarına göre daha düşüktür. Bu sistemde doğrusal olarak genişleyen basınç dalgaları; aplikatör içindeki merminin dalga ileticisine çarpmasıyla balistik etkiyle üretilirler (Gerdesmeyer ve ark., 2004).

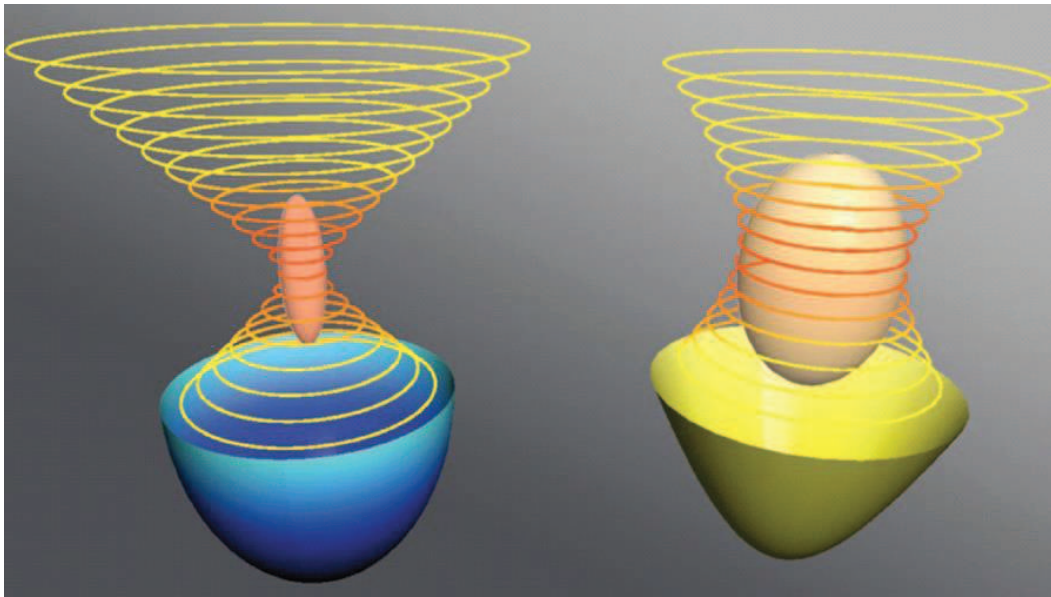


Şekil 8: Radyal (balistik) tip dalgaların üretiminin temsili gösterimi (Gerdesmeyer, 2004).

Elektrohidrolik yöntemde elektrot uçları yarı elipsoid bir yapı içinde odak noktasında yer alır ve yüksek voltaj elektrodun uçlarına geçer. Bu uçlar arasında elektriksel bir kıvılcım üretilir ve kıvılcımın uçlar arasındaki suyu buharlaştırması ile birlikte şok dalgaları elde edilir. Bu küresel şok dalgaları metal bir elipsoid yardımıyla yansıtılır ve hastanın vücudundaki tedavi edilmesi hedeflenen bölgeye iletilebilmesi için ikinci bir odak noktaya yönlendirilir (Gollwitzer ve ark., 2013).

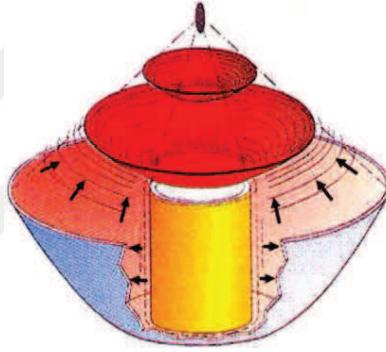


Şekil 9: Elektrohidrolik şok dalgası üretiminin temsili resmi (McClure ve Dorfmueller, 2003).



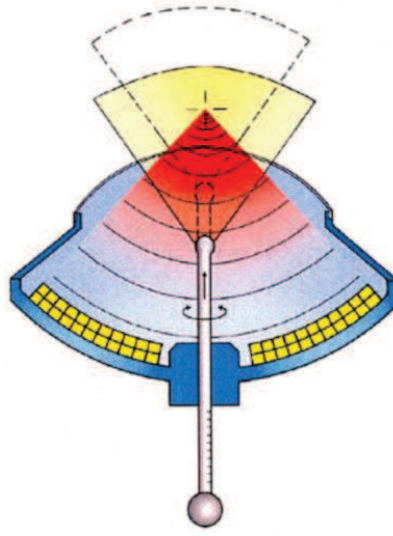
Şekil 10: Odaklı (focused) ve odaklı olmayan (nonfocused) hidroelektrik aplikatörlerin ESW uygulamasının temsili resmi (Mittermayr ve ark., 2012).

Elektromanyetik yöntemde, elektromanyetik sarmal ve metal bir membran kullanılarak şok dalgası üretilmektedir. Elektromanyetik sarmal üzerine salınan anlık yüksek elektrik akımı güçlü bir manyetik alan oluşturur. Metal membranı sarmaldan hızla uzaklaştıran elektromanyetik kuvvetler düşük basınçlı, yavaş akustik dalga oluşumuna neden olur. Dalgayı odaklamak için kullanılan akustik lenslerle odaklanmış akustik dalganın genliği doğrusal olmayan biçimde artar. Elektromanyetik olarak üretilen şok dalgalarının yükseliş zamanları birkaç yüz nano saniye aralığındadır. Diğer bir yol olarak silindirik bir kaynağın kullanılmasında yüksek akım dalgası, hiperbol şeklinde metal reflektörle yansıtılarak odaklanması sağlanan silindirik şekilli basınç dalgalarını meydana getirir. Odak noktasına doğru genliği yine artarken; yükselme zamanı birkaç yüz nanosaniyeye kadar kısalmıştır (Gollwitzer ve ark., 2013).



Şekil 11: Elektromanyetik şok dalgası üretiminin temsili resmi (McClure ve Dorfmueller, 2003)

Piezoelektrik yöntemde, birkaç yüzle birkaç bin arasında piezoelektrik kristalli küresel bir yüzeye yerleştirilmiştir. Yüksek voltajda atım kristallere ulaştığında kristaller aniden birbirlerine değerek ve genişterek etraflarındaki suda düşük basınçlı dalga meydana getirirler. Kurulmuş sistemin küre şeklindeki geometrik yapısı sayesinde kendinden odaklanabilir. Bu sayede artan genlikleri ile dalganın odak noktaya yayılımı boyunca şok dalgası üretilir (Shrivastava ve Kailash, 2005).



Şekil 12: Piezoelektrik şok dalgası üretiminin temsili resmi (Mcclure ve Dorfmueller, 2003)

2.7.6. ESWT'nin Canlı Dokular Üzerindeki Etkileri ve Etki Mekanizması

ESWT'nin canlı dokular üzerindeki etkisi ESWT'nin olası etki mekanizması mekanik, moleküler ve analjezik etki mekanizması olarak üç farklı yol üzerinden açıklanabilir.

Şok dalgaları, hedeflendiği bölgede yüzeyde değişikliğe yol açmaksızın daha derin dokularda etkisini gösterir. Enerji akış yoğunluğuna bağlı olarak, hücre membranında geri dönüşümlü şekil değişikliğine yol açarak hücrelerin uyarılmasını sağlayarak membranların ve kemik trabeküllerinin mekanik yıkımına yol açar. Böylece, iyileşme süreçlerine katkı sağlayarak kanlanmada artışa neden olur.

Şok dalgalarında pozitif basınç ve kısa yükselme zamanı direkt şok dalga etkisinden ve indirekt etkisiyle oluşan gerilme dalgası kavitasyondan sorumludur. Bu kavitasyon etkisi ile mikro kanlanma ya da membran perforasyonu oluşur. Kavitasyonun bu etkisi hedef doku ile sınırlı değildir; ancak özellikle uygulamada hedef dokudaki etki göze çarpar (Mcclure ve ark., 2004; Lai ve ark., 2010).

Biyolojik olarak ise ESWT hakkında birçok çalışma yapılmıştır (Wang ve ark., 2001; Wang ve ark., 2002; Wang ve ark., 2003; Wang ve ark., 2009; Frairia ve Berta, 2012). Özellikle membran hiperpolarizasyonu ve serbest radikaller oluşumu aracılığı ile biyolojik etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda moleküler seviyedeki biyolojik etkileri incelendiğinde, şok dalgalarının hücre membranının hiperpolarizasyonunu indüklediğini, bunu takiben Ras aktivasyonu ve TGF- β 1, VEGF-A, ve mitojen aktive eden protein kinazlar gibi faktörlerin stimüle olarak lokal artışları

gösterilmiştir (Wang ve ark., 2001; Wang ve ark., 2002; Wang ve ark., 2009). Bir diğer etki mekanizması, şok dalgalarının oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmasıdır (Chan ve ark., 2004). Oksijen radikallerinin üretiminin VEGF, TGF- β 1, BMP-1, BMP-2 ve BMP-7 gibi faktörleri ve kinaz şelalesini indüklediği, bunu takiben mezenkimal hücrelerden osteoprogenitör hücrelere farklılaşma ve büyümede bir artış olduğu gözlenmiştir (Wang ve ark., 2001; Wang ve ark., 2002; Wang ve ark., 2009). Ayrıca aynı zamanda anti-bakteriyel etki ve kök hücrelerinin uyarılması etkileri bilimsel olarak araştırılarak kanıtlanmıştır (Horn ve ark., 2009).

Supstans P salınımı C tipi miyelinsiz sinir lifleri sayısındaki azalmaya bağlı olarak şok dalgaları düşük dozlarda ağrıyı azaltıcı etkisi vardır (Berta ve ark., 2009).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. MATERYAL

3.1.1. Kullanılan Deney Hayvanları

Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) tarafından PYO.DIS.1904.12.015 proje numarası ile desteklenen bu tez çalışmasının deneysel kısmı OMÜ Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu' nun 26/03/2012 tarihli ve 2012/30 sayılı izniyle, OMÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Bu çalışmada 6-9 aylık, ağırlıkları 2,5-3 kg arasında değişen 36 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Çalışmamızda kullanılan cihazlar ve malzemeler aşağıdaki gibidir:

- Ortodontik yuvarlak çelik tel (.014 inç)
- Tweed pensi
- Ortodontik ince tel kesici (light cutter)
- Bird peak pensi
- İnce alev uçlu elmas frez
- Top uçlu (round) elmas frez
- Elektrikli mobil mikromotor (Strong 210, China)
- Elmas frezlerin mikromotor ile kullanılmasını sağlayan el aleti (anguldruva, W&H, Australia)
- Mavi intraket (kan alımı için)
- Alkol
- Pamuk
- Serum fizyolojik
- Ketamin (anestezi için) (Alfamine®, Ege-vet, Türkiye)
- Xylazin (anestezi için) (Alfazine®, Ege-vet, Türkiye)
- Sodium pentobarbitone (Pental; IE Ulagay, İstanbul, Türkiye)
- Milimetrik kağıt
- Milimetrik cetvel
- Asetat kalemı (dişleri işaretlemek ve hayvanları gruplandırıp numaralandırmak için)
- Hayvanların bakımı ve barınması için kafesler

- Antikoagulan içermeyen kan tüpleri
- Ependorf tüpleri
- Dijital fotoğraf makinası ve makro objektif (Canon 450D, Japon)
- Fotoğraf makinasını sabitlemek için kurulan düzenek
- Tavşanı işlemler sırasında stabil kılmak için kullanılan düzenek
- Tavşan spesifik BALP ELİSA kiti (Rabbit-BALP, QAYEE, China)
- Mikroplate yıkayıcı (Tri-Continent Scientific, Model 8070-04, US)
- Mikroplate okuyucu (SunriseTM, Tecan, Switzerland)
- ESWT cihazı (MTS orthogold 100, Germany)
- ESWT cihazının odaklı (mavi şeritli) ve odaksız (sarı şeritli) başlıkları kullanılmıştır.

3.2. METOT

Çalışmada kullanılacak 36 adet erişkin dişi Yeni Zelanda tavşanı grup adları ve gruba ait numaraları çalışma boyunca korunacak şekilde kulaklarına yazılarak ayrı kafeslerde barındırılmıştır. Uygun sıcaklıkta bakımları gerçekleştirilmiştir.

Tavşanlar çalışmada 5 gruba ayrılmıştır.

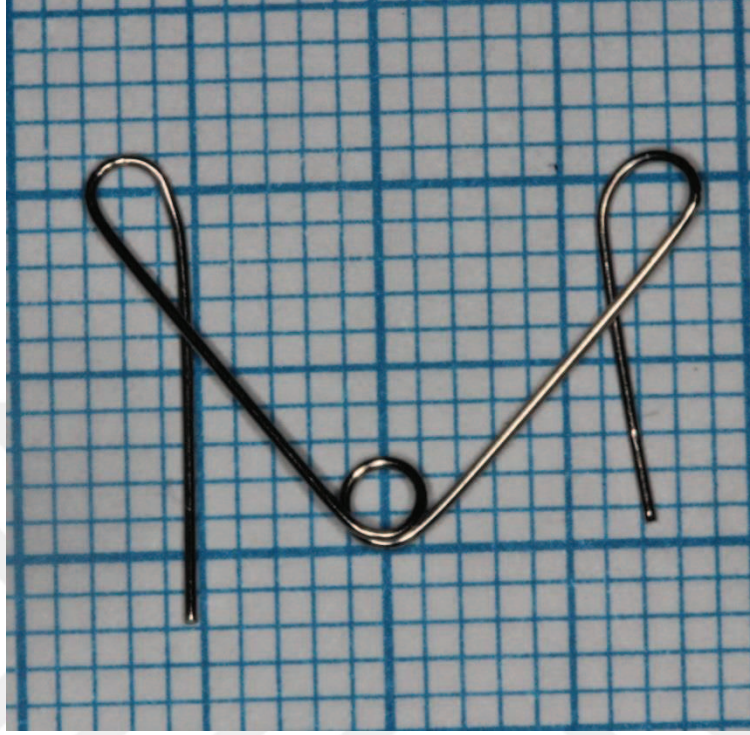
- Grup 1: Odaksız başlıkla 500 atım ESWT uygulanacak grup 7 tavşan=ESW/500_{NF}
- Grup 2: Odaksız başlıkla 1000 atım ESWT uygulanacak grup 7 tavşan=ESW/1000_{NF}
- Grup 3: Odaklı başlıkla 500 atım ESWT uygulanacak grup 7 tavşan=ESW/500_F
- Grup 4: Odaklı başlıkla 1000 atım ESWT uygulanacak grup 7 tavşan=ESW/1000_F
- Grup 5: Kontrol grubu 8 tavşan=C

3.2.1. Zembereklerin Hazırlanması ve Tatbiki

Çalışmamızda daha önce Storey (1973), Stark ve Sinclair (1987) tarafından kullanılan; Karadede'nin (Karadede, 1992) modifiye ettiği zemberek sistemi kullanıldı.

Zemberekleri hazırlamak için önce zembereklerin büküleceği .014 inç yuvarlak düz paslanmaz çelik teller 5-6 cm kesilerek hazırlandı. Daha sonra tel parçasının ortasında bir heliks bükülerek açılı iki kol haline getirildi. Heliks bükümü iki kol arasındaki dar açıda kaldı. Sonrasında iki kol arasındaki açı 70° olacak şekilde kollar ayarlandı. Daha sonra her iki kol 13 mm olacak şekilde ayarlanarak kol uçları yarım daire olacak biçimde ve uçları ise iki kol arasındaki helikse dik uzanacak şekilde

büküldü. Sonrasında ise kolların uçlarının biri diğerinden 5 mm uzun olacak şekilde ayarlandı. Bunun yapılmasındaki amaç ise dişlere kolay takılmasının sağlanması idi.



Şekil 13: Bükülen zembereğin resmi.

3.2.2. Zembereklerin Takılması

Zembereklerin takılabilmesi ve ESWT uygulanabilmesi için 40 mg/kg ketamine (Alfamine®, Ege-vet, Türkiye) ve 5 mg/kg xylazine (Alfazine®, Ege-vet, Türkiye) intramusküler (i.m) olarak uygulandı. Hafif anestezi altında tavşanlar özel yapılan düzeneğe yerleştirilerek maksiller keser dişlerine delik açılmak üzere sabitlendi. Dişlerin palatinal dişeti seviyesinin 1,5-2 mm yukarisından geçmek üzere ve her bir keser dişin mesiodistal orta noktalarına denk gelecek şekilde round elmas frezle bir çentik açıldı. Bu çentiği başlangıç noktası olarak kullanarak alev uçlu elmas frezle serum fizyolojik ile soğutarak labiolingual yönde delikler açıldı.

Daha sonra açılan bu iki delikten birine, önceden hazırlamış olduğumuz zembereklerin önce uzun kolu geçirilip sonra diğerine kısa kol geçirildi. Tavşanın palatinal mukazasına paralel ve dili rahatsız etmeyecek şekilde konumlandırıldığından emin olunan zembereğin uçları dişlerin distaline doğru büküldü ve kalan sivri uçlar tavşanın dudak mukozasını zarar vermeyecek şekilde kısaltıldı.



Şekil 14: Zemberek uygulanmadan önceki ve sonraki fotoğraflar.

3.2.3. ESW Uygulanması

Belirlenen 0., 7. ve 14. günlerde gruplara uygun atım sayısında ve enerji yoğunluğunda ESW uygulanmıştır. Öncesinde 40 mg/kg ketamine ve 5 mg/kg xylazine intramusküler (i.m) anestezi uygulanan tavşanlarda uygulama şöyledir:

-Grup 1: Odaksız (sarı bantlı) başlıkla 5 Hz, 4 atm ve $0,19 \text{ mJ/mm}^2$ enerji akış yoğunluklu 500 atım ESWT uygulanacak grup 7 tavşan= $\text{ESW}/500_{\text{NF}}$

-Grup 2: Odaksız (sarı bantlı) başlıkla 5 Hz, 4 atm ve $0,19 \text{ mJ/mm}^2$ enerji akış yoğunluklu 1000 atım ESWT uygulanacak grup 7 tavşan= $\text{ESW}/1000_{\text{NF}}$

-Grup 3: Odaklı (mavi bantlı) başlıkla 5 Hz, 4 atm ve $0,19 \text{ mJ/mm}^2$ enerji akış yoğunluklu 500 atım ESWT uygulanacak grup 7 tavşan= $\text{ESW}/500_{\text{F}}$

-Grup 4: Odaklı (mavi bantlı) başlıkla 5 Hz, 4 atm ve $0,19 \text{ mJ/mm}^2$ enerji akış yoğunluklu 1000 atım ESWT uygulanacak grup 7 tavşan= $\text{ESW}/1000_{\text{F}}$

	UYGULANAN KUVVET (GR)	ENERJİ AKI YOĞUNLUĞU EDF(mJ/mm ²)	ATIM SAYISI
ESW/500 _F GRUBU	60±5	0,19	500
ESW/1000 _F GRUBU	60±5	0,19	1000
ESW/500 _{NF} GRUBU	60±5	0,19	500
ESW/1000 _{NF} GRUBU	60±5	0,19	1000
KONTROL GRUBU (C)	60±5	-	-

Tablo 3: Deney gruplarına uygulanan kuvvet ve ESWT uygulaması

ESWT uygulaması bütün deney grupları için belirlenen günlerde ve uygulama zamanına ve şekline dikkat edilerek yapıldı. Deney grupları için belirlenen atımlar her hafta için tekrarlanmış toplam üç doz uygulandı. Uygulama sırasında belirlenen dozlar iki eşit atım sayısı maksillanın sağından ve solundan olacak şekilde, yüzeylere dalgaların iletiminin sağlanması için jel sürüldükten sonra çenelere dik olarak ve vertikal olarak da aplikatörün maksilla olan ilişkisine dikkat edilerek uygulandı. Aplikatörün göze yaklaşmamasına dikkat edildi.



Şekil 15: Kullanılan ESWT cihazı (MTS Orthogold 100, MTS medikal, Germany)



Şekil 16: ESW uygulaması.

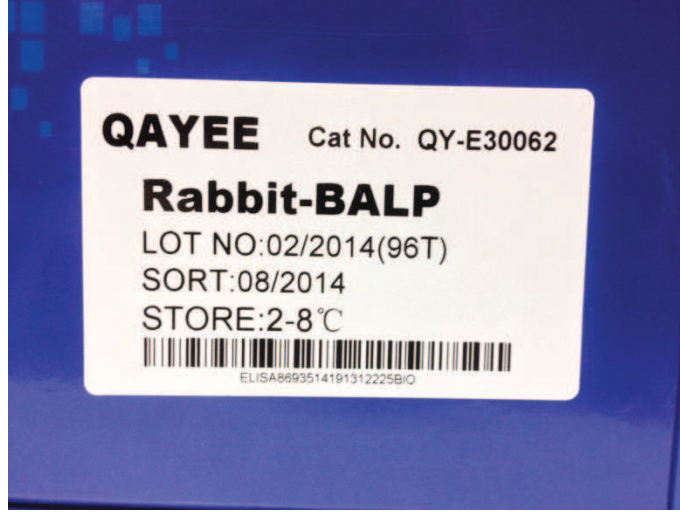
3.2.4. Serum Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal İnceleme

Tavşanlara 7. gün rutin anestezik işlem uygulandıktan sonra ESWT uygulamadan önce sabah saat 9⁰⁰-11⁰⁰ arasında serum örnekleri amacıyla kan alındı. Kan alma işlemi veteriner teknisyeni yardımıyla yapıldı. Kan örnekleri kulak venasında mavi intraket yardımıyla alındı.

Bu işlem için önce örnek alınacak bölge alkolle temizlendikten sonra (hem enfeksiyon kontrolü hem de damarın belirginleşmesi için) damar parmakla uyarılarak belirginleştikten sonra damara mavi intraket ile girildi. İntrakete kanın gelmesi ile birlikte antikoagülan içermeyen tüplere 6-8 cc kan alındı. Yavaşça birkaç kez baş aşağı edilen tüpler santrifüj için 1 saat bekletildi. Daha sonra santrifüj cihazına yerleştirilen tüplerden elde edilen serum örnekleri 1 cc'lik eppendorf tüplere koyularak asetat kalemiyle gruplandırılıp numaralandırıldı. Sonrasında OMÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden biyokimyasal incelemeyi beklemek üzere OMÜ Biyokimya Anabilim Dalı'nda -80° C'de muhafaza edildi.

Muhafaza edilen örneklerin +4° C 'ye gelmesi beklendikten sonra kemik döngüsünün önemli belirteçlerin ve kemik yapım markırı olan BALP miktarı (Hannon ve Eastell, 2006), Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle incelendi.

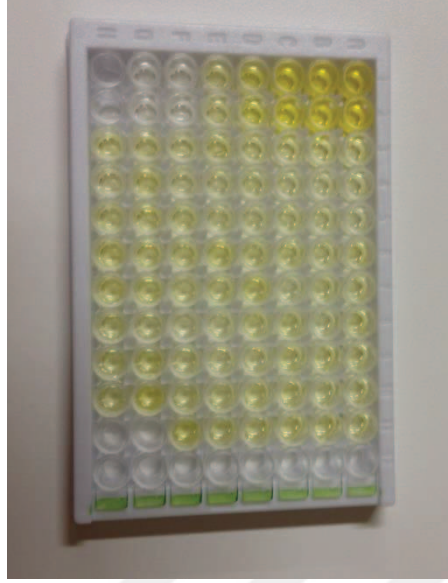
İncelemede tavşana özgü kit kullanıldı. Kullanılan kitin kullanım talimatına uygun şekilde hazırlanan ve yıkamaları yapılan örnekler hücrelerde renklenme oluşturdu. Hücrelerde elde edilen renklenme ise okuyucu ile niceliksel bir veri haline getirildi.



Şekil 17: Kullanılan ELİSA kiti (Rabbit-BALP, QAYEE, China).



Şekil 18: Mikroplate yıkama işlemi için kullanılan cihaz (Tri-Continent Scientific, Model 8070-04, US).



Şekil 19: Mikroplate hücrelerinin renklenmiş son hali.



Şekil 20: Renklerin kontrastını kantitatif olarak değerlendiren okuyucu (Sunrise™, Tecan, Switzerland).

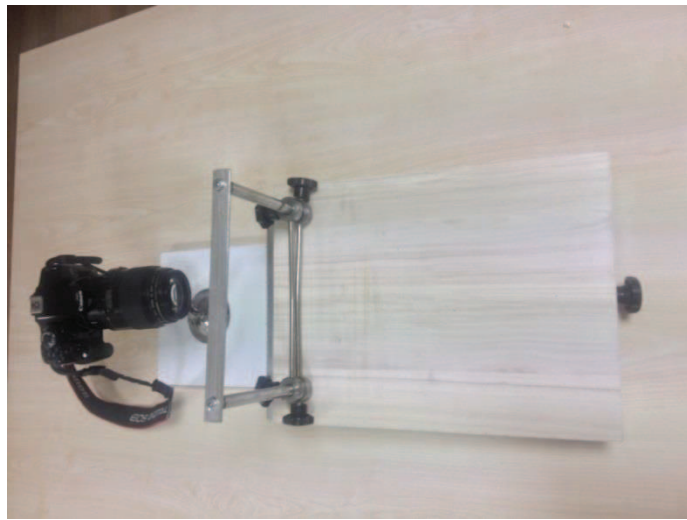
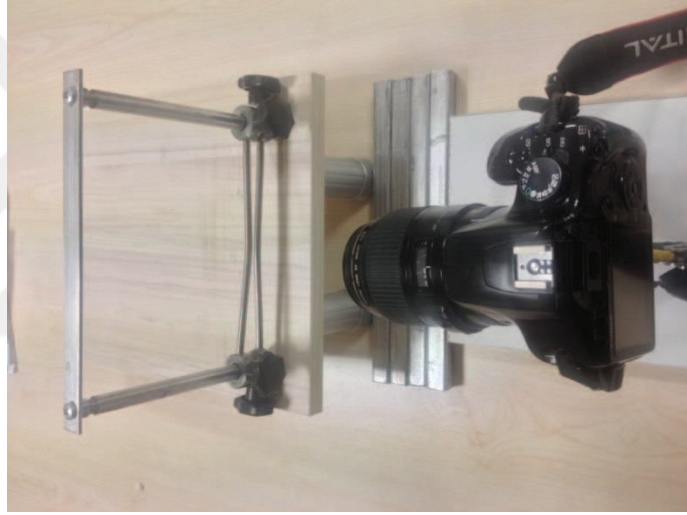
3.2.5. Milimetrik Ölçümlerin Yapılması

Deneyin ilk gününden itibaren sabah ve akşam zembereklerin çıkıp çıkmadığı kontrol edildi. Aynı zamanda sabah kontrolleri sırasında her gün dijital bir kumpas yardımıyla alveolar sırt baz alınarak iki diş arasındaki intraoral mesafe direkt olarak ölçüldü. Bununla beraber 0., 7., 14. ve 21. günlerde düzenek yardımıyla stabil ve standardize edilmiş olarak fotoğrafik kayıt altına alındı.

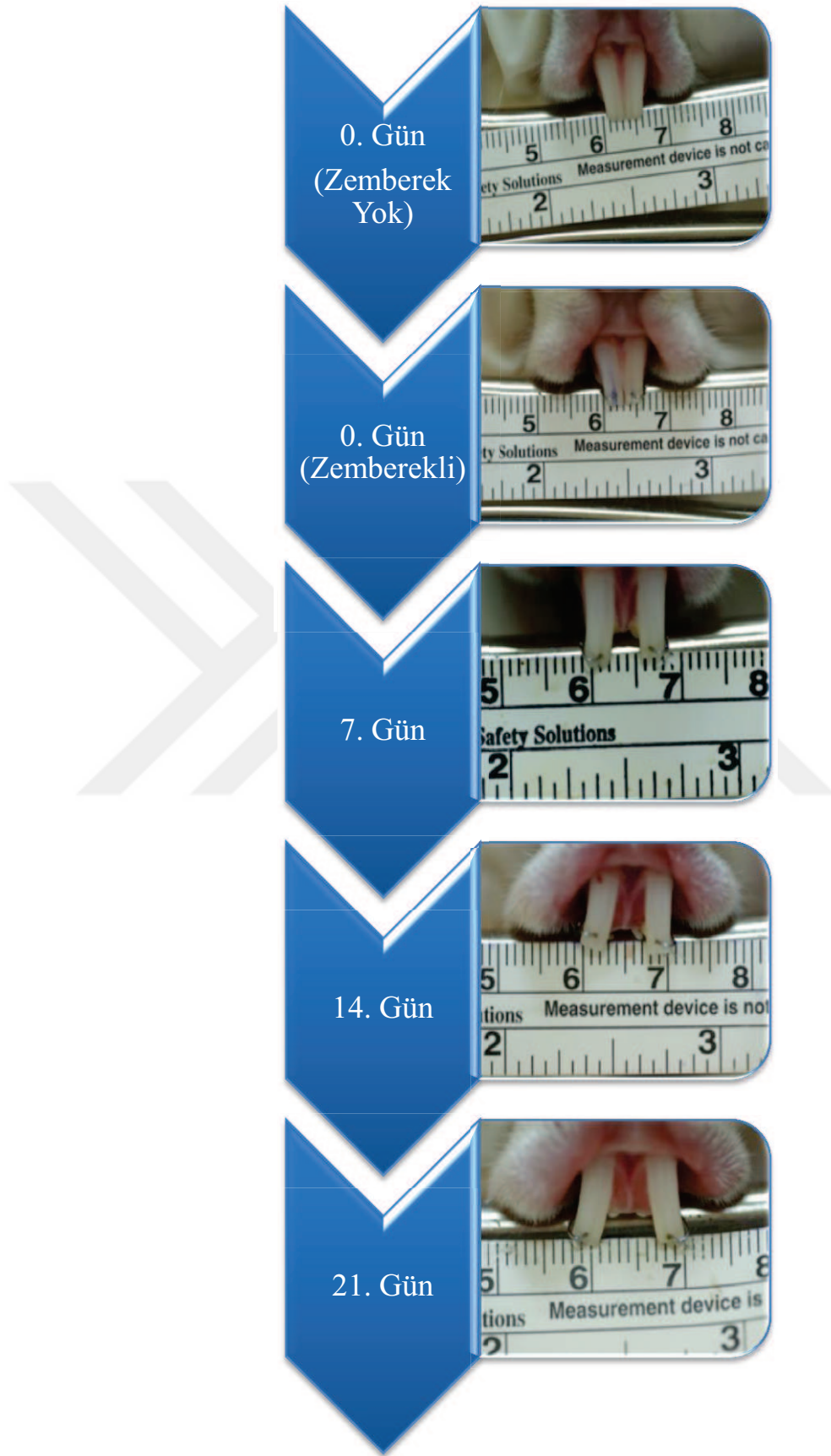
Fotoğraf kayıtlarını standardize etmek için kurulan düzenekte çekilen fotoğraflarda diş hareketi miktarını ölçebilmek için kullanılan kağıt cetvel; bilinen bir gerçek uzunluk olarak kullanılabilmesine olanak sağlamış oldu. ImageJ adlı görüntü analiz programında bilinen gerçek uzunluğun ardışık fotoğraflarda standardize

edilebilmesi için programın ‘Analyze’ menüsünde bulunan ‘Set Scale’ alt menüsündeki, ‘Known distance’ bölümüne gerçek uzunluk değeri girildi. Bu sayede tavşanlara ait ardışık fotoğraflardaki bilinen gerçek uzunluk değerinin program tarafından hafızaya alınması sağlandı. Daha sonra standardizasyon için alveol kret seviyesinde ve alveolar krete paralel olarak iki maksiller keser diş komşu yüzeyleri işaretlenerek; bu uzunluğun ‘Analyze’ menüsündeki, ‘Measure’ alt menüsü kullanılarak ölçümü yapıldı. Yapılan ölçüm aşamalarının hepsi, her seferinde aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

Kontroller sırasında 3 tavşanın çıkan zemberekleri aynı gün içerisinde yerine takıldı. Kontrol grubundaki bir hayvanın ise zembereğini kırdığı belirlendikten sonra çalışmadan çıkarıldı.



Şekil 21: Standardizasyon ve stabilizasyon için kullanılan düzenek (Fotoğraf makinası Canon 450D ve 100mm makro objektifi; Japon).



Şekil 22: Uygulama aşamalarına ait fotoğrafik kayıtlar



Şekil 23: ESW/500_{NF} grubu 0. ve 21. günler örnek kayıtlar.



Şekil 24: ESW/1000_{NF} grubu 0.ve 21. günler örnek kayıtlar.



Şekil 25: Kontrol (C) grubu 0. ve 21. günler örnek kayıtlar.



Şekil 26: ESW/500_F grubu 0. ve 21. günler örnek kayıtlar.



Şekil 27: ESW/1000_F grubu 0. ve 21. günler örnek kayıtlar.

3.2.6. Stereolojik İnceleme

Çalışmada kullanılan deney hayvanları 21. gün yüksek doz sodyum pentobarbitone (Pental; IE Ulagay, İstanbul, Türkiye) ile sakrifiye edildi. Doku örneklerinin hazırlanmaları stereolojik ve histopatolojik incelemeleri OMÜ Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D. laboratuvarında yapıldı.

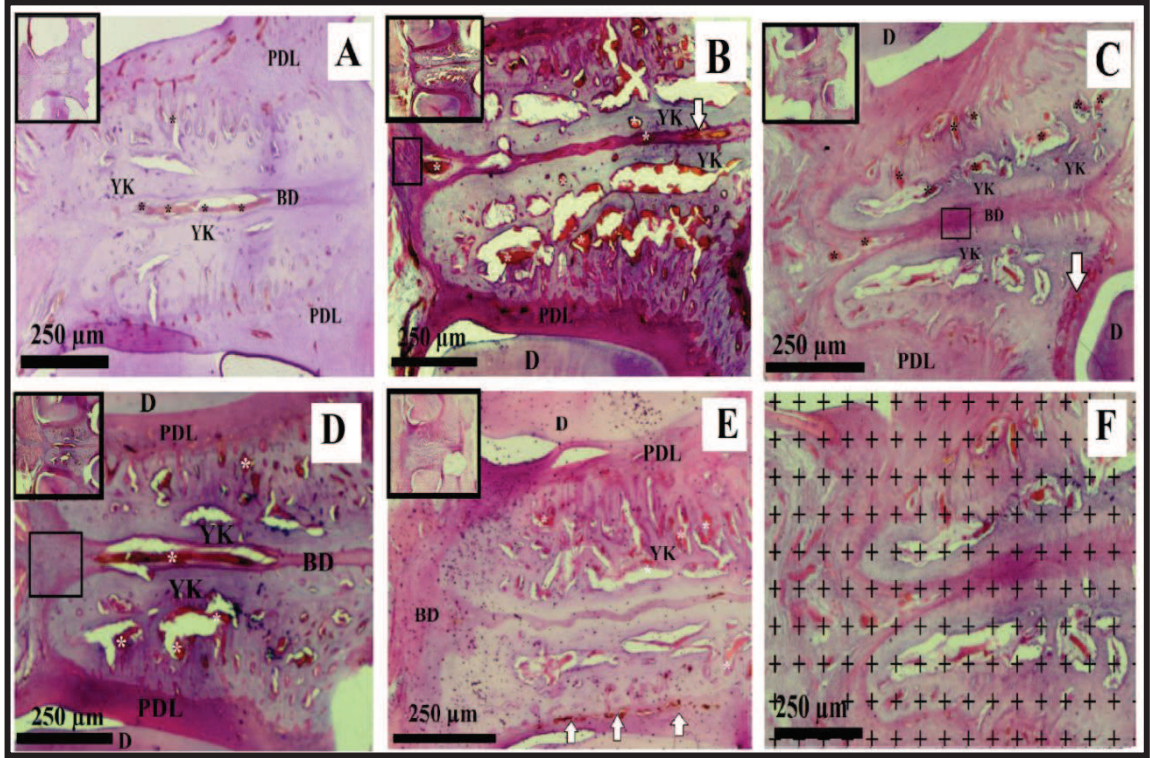
Stereolojik Analiz

Çenelerin üzerindeki yumuşak dokular uzaklaştırıldı ve maksilla molar dişleri ve gözün altını içerecek şekilde elde edildikten sonra örneklerin tümü toplanana kadar formaldehitte (%10) bekletildi. Fakat bu sırada dişlerin hareketinde nüks meydana

gelebilir düşüncesiyle zemberek çıkarılmadı. Daha sonra formik asitte (%5) 21 gün süreyle dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyondan sonra formaldehitte (%10) postfiksasyon işlemi tamamlanan örnekler alkol ile aşamalı olarak dehidrate edildi ve ksilol ile temizlenerek ışık mikroskobunda histolojik incelemeye hazır hale getirildi. Bu amaçla parafine gömülen örneklerden mikrotomla (Leica RM 2135; Leica Instruments, Nussloch, Germany) 7-µm kalınlığında stereolojik metotların ve inceleme yöntemlerinin temelini oluşturan sistematik rastgele örnekleme yaklaşımına göre seri kesitler alındı. Pilot çalışmaya göre uygun sistematik rastgele örnekleme oranı 1/100 olarak belirlendi. Seçilen kesitler hematoksilin-eozin (H-E) ile boyandıktan sonra, kamera ataçmanlı (Olympus DP25) ışık mikroskobu (Olympus BX50) kullanılarak fotoğraflandı. Elde edilen fotoğraflar üzerinde bilgisayar ortamında, yeni kemik dokusu, yeni bağ dokusu ve yeni damar hacmi stereolojik olarak Cavalier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Söz konusu yöntem için seçilen noktalı alan ölçüm cetvelinin içeriği ve nokta yoğunluğu, yine pilot çalışmaya göre kesitlerdeki iki maksiller diş arası alanın tamamını kapsayacak şekilde belirlendi. Hesaplamalarda her bir denekteki örneklemenin geçerliliği uygun hata katsayısına (HK) göre, her bir gruptaki örneklemenin geçerliliği ise Gundersen ve Jensen' in değişim katsayısına (DK) göre kullanılarak belirlendi. Hacim hesabında aşağıdaki formül kullanıldı;

$$\text{Hacim} = t \times a/p \times \sum p$$

('t', kesit kalınlığı; 'a/p', noktalı alan cetveli üzerindeki her bir noktanın temsil ettiği alan; ' $\sum p$ ', iki maksiller keser dişin arasındaki alana denk gelen toplam nokta sayısı).



Şekil 28: Diş hareketi sonrası dokuda izlenen histopatolojik değişiklikler A-E’de ve stereolojik sayım analizi olarak uygulanan cavalieri hacim hesaplama yönteminde kullanılan noktalı alan cetveli F’de gösterilmiştir (hematoksilen-eozin boyası). Şekilde; kontrol grubu (A), ESW/1000_F grubu (B), ESW/500_{NF} grubu (C), ESW/1000_{NF} grubu (D), ESW/500_F grubu (E)’na ait yeni kemik alanları (YK), beyaz ve siyah yıldız şekilleri (*) ile işaretlemiş damarlar ve beyaz ok ile gösterilen yoğun vajinasyon bölgeleri, bağ doku alanları ve bağ doku alanlarında izlenen infiltrasyon bölgeleri (kare içerisine alınmış), periodontal ligament (PDL) ve diş (D) bölgeleri gösterilmiştir (A-E). Barlar x10’luk büyütmeyi işaret etmektedir.

İstatistiksel Analiz

Histolojik incelemelerde elde edilen veriler istatistik paket programı (IBM SPSS Statistics 21.0 for Mac) kullanılarak analiz edildi. Grupların karşılaştırılmasında One Way ANOVA (Tukey Post-Hoc Test) testi kullanıldı ve 0,05 anlamlılık derecesi (p) baz alındı.

Metrik ölçümlerden elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında IBM uyumlu bir bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenler için normalite testleri yapıldı. Veriler normal dağılıma uyduğu için ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi, bu test için gruplar

arasında ikili karşılaştırmalarda ise Post-Hoc Tukey testi yapıldı. İki grup karşılaştırmalarında ise t testi kullanıldı. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise Ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



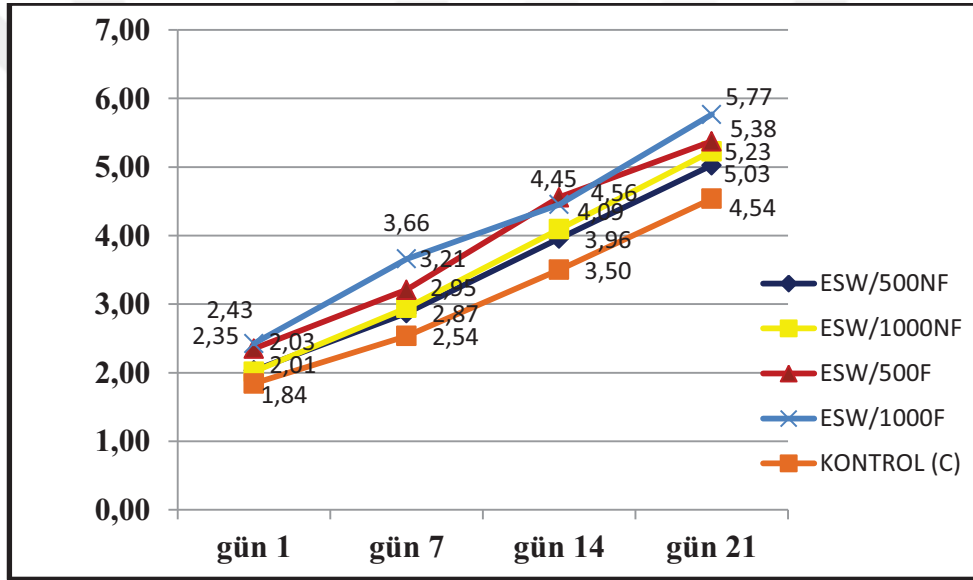
4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmamızda kullanılan deney hayvanlarında deney süreci sonucunda değişik miktarlarda ortodontik diş hareketi elde edilmiştir. Kontrol grubundaki bir deney hayvanı kullanılan zembereğin kırılması sonucu deney sürecinden çıkarılmıştır.

4.2. Diş Hareketine Ait Bulgular

Deneyde 7., 14. ve 21. günlerdeki yapılan ölçümlerde elde edilen verilerin fotoğraf kayıtları tutulmuş ve metrik ölçümleri yapılmıştır. Veriler aşağıdaki gibidir:



Şekil 29: Deneyde tutulan metrik kayıtlar.

4.2.1. Deney Gruplarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Elde edilen verilerin kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu aşağıdaki gibidir:

Tablo 4: Ortodontik hareket miktarının deney grupları ile kontrol grubunu 1. hafta için kıyaslamasını göstermektedir.

1.HAFTA					
Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500 _{NF}	7	mm	2,870	0,314	A
ESF/1000 _{NF}	7	mm	2,945	0,768	A
ESW/500 _F	7	mm	3,210	0,303	A
ESW/1000 _F	7	mm	3,660	0,619	B
Kontrol (C)	7	mm	2,535	0,300	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

Bir haftalık ortodontik diş hareketi miktarında kontrol grubu ile ESW/1000_F grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 5: Ortodontik hareket miktarının deney grupları ile kontrol grubunu 2. hafta için kıyaslamasını göstermektedir.

2.HAFTA					
Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500 _{NF}	7	mm	3,955	0,887	A
ESW/1000 _{NF}	7	mm	4,094	1,236	A
ESW/500 _F	7	mm	4,565	0,445	A
ESW/1000 _F	7	mm	4,454	0,715	A
Kontrol (C)	7	mm	3,502	0,580	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

İki haftalık ortodontik diş hareketi miktarında deney grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 6: Ortodontik hareket miktarının deney grupları ile kontrol grubunu 3. hafta için kıyaslamasını göstermektedir.

3. HAFTA					
Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	P
ESW/500 _{NF}	7	mm	5,025	1,061	A
ESW/1000 _{NF}	7	mm	5,230	0,894	A
ESW/500 _F	7	mm	5,375	0,403	B
ESW/1000 _F	7	mm	5,768	0,583	B
Kontrol (C)	7	mm	4,537	0,288	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

Üç haftalık ortodontik diş hareketi miktarında kontrol grubu ile ESW/500_F ve kontrol grubu ile ESW/1000_F deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

4.2.2. Deney Gruplarında Gruplar Arası Karşılaştırılması

ESWT uygulanan deney gruplarının haftalara göre değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir:

Tablo 7: Ortodontik hareket miktarının deney grupları aralarında kıyaslanmasını göstermektedir.

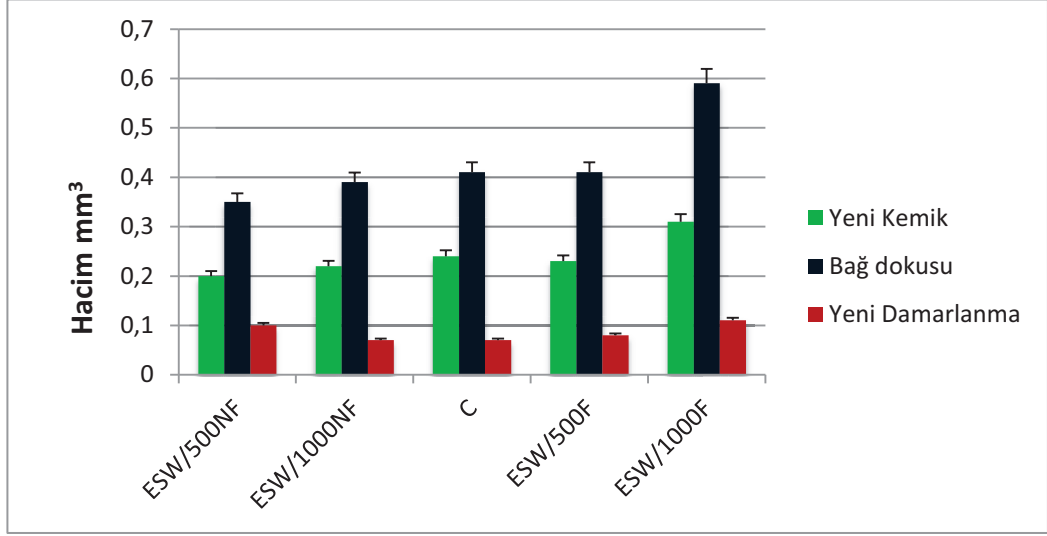
1.HAFTA					
Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500 _{NF}	7	mm	2,870	0,314	A
ESW/1000 _{NF}	7	mm	2,945	0,768	A
ESW/500 _F	7	mm	3,210	0,303	A
ESW/1000 _F	7	mm	3,660	0,619	B

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında p<0,05 seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

Bir haftalık ortodontik diş hareketi miktarına göre ESW/1000_F grubu ile ESW/500_{NF} grubu arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). İkinci ve üçüncü hafta sonunda ise gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.3. Histolojik Değerlendirmeye Ait Bulgular

21 günlük deney süresi sonunda ortodontik diş hareketi meydana gelmiş iki maksiller kesici diş arasındaki alan stereolojik olarak incelenmiştir. Yeni kemik dokusu, yeni damarlanma ve yeni bağ dokuya ait veriler değerlendirilmiştir.



Şekil 30: Stereolojik değerlendirme ile bulunan yeni kemik, yeni bağ ve yeni damar dokusu sonuçları verilmiştir.

4.3.1. Yeni Kemik Dokusu

Maksiller kesiciler arası bölgede stereolojik inceleme sonucu elde edilen verilere göre deney grupları ve kontrol grupları arasındaki yeni kemik dokusu karşılaştırması aşağıdaki gibidir.

Tablo 8: Yeni kemik dokusu bulgularının kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmasıdır.

Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500NF	5	mm ³	785,4	17,271	A
ESW/1000NF	5	mm ³	774,6	14,258	A
ESW/500F	5	mm ³	810,8	8,526	A
ESW/1000F	5	mm ³	827,2	36,348	B
Kontrol (C)	4	mm ³	775,5	28,873	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

ESW uygulanan gruplardan olan ESW/1000_F grubu ile kontrol grubu arasında yeni kemik dokusu miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

ESW uygulanan deney gruplarının kendi aralarındaki istatistiksel değerlendirme sonucu aşağıdaki gibidir:

Tablo 9: Deney gruplarının yeni kemik oluşumu yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılmasıdır.

Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500 _{NF}	5	mm ³	785,4	17,271	A
ESW/1000 _{NF}	5	mm ³	774,6	14,258	A
ESW/500 _F	5	mm ³	810,8	8,526	A
ESW/1000 _F	5	mm ³	827,2	36,348	B

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p<0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

ESW uygulanan gruplardan olan ESW/1000_F grubu ile ESW/1000_{NF} arasında yeni kemik dokusu miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer ESW uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.3.2. Yeni Bağ Dokusu

Maksiller kesiciler arası bölgede stereolojik inceleme sonucu elde edilen verilere göre deney grupları ve kontrol grupları arasındaki yeni bağ dokusu karşılaştırması aşağıdaki gibidir.

Tablo 10: Yeni bağ dokusu bulgularının kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmasıdır.

Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500 _{NF}	5	mm ³	79,2	5,019	A
ESW/1000 _{NF}	5	mm ³	79,6	6,618	B
ESW/500 _F	5	mm ³	96,4	3,714	B
ESW/1000 _F	5	mm ³	109,6	10,807	B
Kontrol (C)	4	mm ³	71	5,597	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

ESW uygulanan gruplardan olan ESW/1000_F, ESW/500_F ve ESW/1000_{NF} grupları ile kontrol grubu arasında yeni bağ dokusu miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 11: Deney gruplarının yeni bağ dokusu oluşumu yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılmasıdır.

Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500 _{NF}	5	mm ³	79,2	5,019	A
ESW/1000 _{NF}	5	mm ³	79,6	6,618	A
ESW/500 _F	5	mm ³	96,4	3,714	A
ESW/1000 _F	5	mm ³	109,6	10,807	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

ESW uygulanan gruplar arasında yeni bağ dokusu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

4.3.3. Yeni Damar Dokusu

Maksiller kesiciler arası bölgede stereolojik inceleme sonucu elde edilen verilere göre deney grupları ve kontrol grupları arasındaki yeni damar dokusu karşılaştırması aşağıdaki gibidir:

Tablo 12: Yeni damar dokusu bulgularının kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmasıdır.

Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500 _{NF}	5	mm ³	79,2	5,019	A
ESW/1000 _{NF}	5	mm ³	79,6	6,618	A
ESW/500 _F	5	mm ³	96,4	3,714	B
ESW/1000 _F	5	mm ³	109,6	10,807	B
Kontrol (C)	4	mm ³	71	5,597	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

ESW uygulanan gruplardan olan ESW/500_F ve ESW/1000_F grupları ile kontrol grubu arasında yeni damar dokusu miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). ESW/500_{NF} ve ESW/1000_{NF} ile kontrol grubu arasında yeni damar dokusu miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 13: Deney gruplarının yeni damar oluşumu yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılmasıdır.

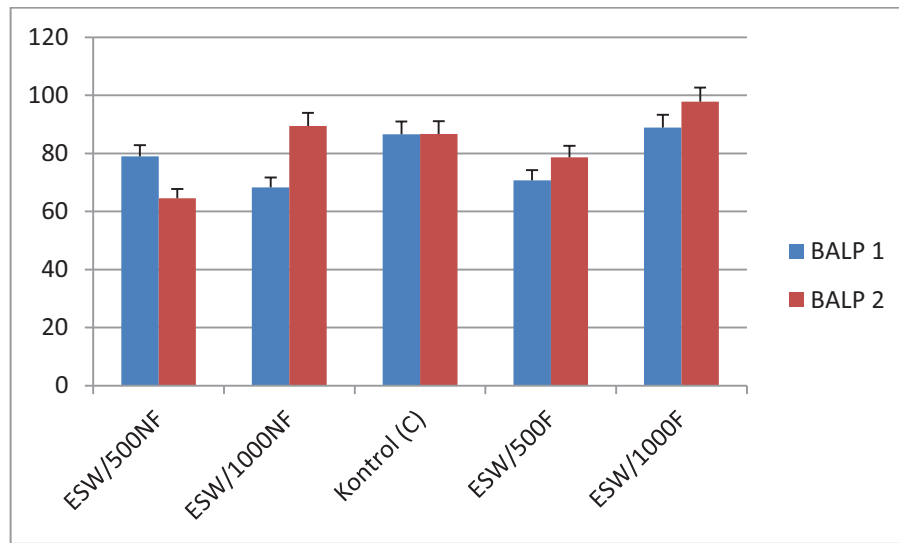
Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Sapma	p
ESW/500 _{NF}	5	mm ³	79,2	5,019	A
ESW/1000 _{NF}	5	mm ³	79,6	6,618	A
ESW/500 _F	5	mm ³	96,4	3,714	B
ESW/1000 _F	5	mm ³	109,6	10,807	C

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

ESW uygulanan gruplardan olan ESW/500_F ve ESW/1000_F grubu ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). ESW/500_{NF} ve ESW/1000_{NF} grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

4.4. Biyokimyasal Bulgular

Gruplara ait deneklerden alınan kan serumları örneklerinde yapılan kemik spesifikalkalenfosfataz (BALP) enzim aktivitesi değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.



Şekil 31: BALP 1, 1. hafta; BALP 2, 3. hafta ölçümleri temsil etmektedir. Yatay eksendeki kısaltmalar deneydeki grupların ortalama değerlerini gösterdiğini belirtmektedir.

BALP aktivitesi ELİSA yöntemiyle incelenmesi verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda BALP 1 (1. hafta) değerlerinde deney grupları ve kontrol grubu arasında ve deney gruplar kendi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

BALP 2 (3. hafta) değerlerinde ise kontrol grubu ve deney gruplarından ESW/500_{NF} grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca deney grupları kendi arasında kıyaslandığında; ESW/500_{NF} grubu ile ESW/1000_F grubu arasında ve ESW/500_{NF} grubu ile ESW/1000_{NF} grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). ESW/500_{NF} ve ESW/500_F grupları arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14: BALP 1 ölçümlerinin değerleri verilmiştir.

Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Deviasyon	p
ESW/500 _{NF}	7	(pg/ml)	78,912	8,732	A
ESW/1000 _{NF}	7	(pg/ml)	68,265	13,364	A
ESW/500 _F	7	(pg/ml)	70,704	13,810	A
ESW/1000 _F	7	(pg/ml)	88,890	25,085	A
Kontrol (C)	7	(pg/ml)	86,600	23,325	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p<0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

Tablo 15: BALP 2 ölçümlerinin değerleri verilmiş ve kontrol grubu ile deney grupları karşılaştırılmıştır.

Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Deviasyon	p
ESW/500 _{NF}	7	(pg/ml)	64,509	13,109	B
ESW/1000 _{NF}	7	(pg/ml)	89,425	4,789	A
ESW/500 _F	7	(pg/ml)	78,665	12,227	A
ESW/1000 _F	7	(pg/ml)	97,802	16,396	A
Kontrol (C)	7	(pg/ml)	86,710	17,658	A

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

Tablo 16: BALP 2 ölçümlerinin değerleri verilmiş ve deney grupları karşılaştırılmıştır.

Gruplar	N	Ölçüm Birimi	Ortalama	Standart Deviasyon	p
ESW/500 _{NF}	7	(pg/ml)	64,509	13,109	A
ESW/1000 _{NF}	7	(pg/ml)	89,425	4,789	B
ESW/500 _F	7	(pg/ml)	78,665	12,227	A
ESW/1000 _F	7	(pg/ml)	97,802	16,396	B

Farklı harf ile gösterilen p değeri istatistiksel olarak ölçümler arasında $p < 0,05$ seviyesinde (%95 güvenilirlik sınırında) fark olduğunu belirtmektedir.

5. TARTIŞMA

Ortodontik tedavinin en büyük dezavantajı olarak görülen uzun tedavi sürecini kısaltmak için birçok yaklaşım geliştirilmiştir. Bunların bir kısmı kabul görüp kullanılmakla beraber; bir kısmı ise rutin uygulama haline gelememiştir. Rutin olarak kabul görmüş iyileştirmelerin çoğu tedavi mekaniği ve kullanılan materyallerin teknolojisindeki ilerlemeye bağlı olmuştur. Teknik ne olursa olsun uygulanan ortodontik kuvvetin etkisiyle alveoler kemikte aposizyon ve rezorbsiyon ile karakterize ortodontik diş hareketi meydana gelmektedir (King ve ark., 1991; Melsen, 1999; Dolce ve ark., 2002).

Ortodontik tedavi sırasında uygulanan mekaniklerin geliştirilmesinin yanında kimyasal ajanlar hakkında - prostoglandin (Yamasaki ve ark., 1982; Yamasaki ve ark., 1984; Bartzela ve ark., 2009; Çağlaroğlu ve Erdem, 2012); paratroid hormonu (Soma ve ark., 1999; Soma ve ark., 2000); kortizon (Ashcraft ve ark., 1992; Bartzela ve ark., 2009); östrojen (Yamashiro ve Takano-Yamamoto, 2001; Haruyama ve ark., 2002; Gündüz Arslan ve ark., 2007; Bartzela ve ark., 2009); 1,25 dihidroksikolekalsiferol (Kale ve ark., 2004; Bartzela ve ark., 2009); osteokalsin (Hashimoto ve ark., 2001); elektrik akımı ve elektro manyetik alan hakkında (Yasuda, 1955; Davidovitch ve ark., 1980; Darendeliler ve ark., 1995; Darendeliler ve ark., 1997; Spadaro, 1997; Karanth ve Shetty, 2001); mekanik sikluslu kuvvet uygulanması ve vibrasyon hakkında (Matsuda ve ark., 1998; Kikui ve ark., 2000; Nishimura ve ark., 2008); cerrahi uygulamalar hakkında (Köle, 1959; Liou ve Huang, 1998; İşeri ve ark., 2005; Wilcko ve ark., 2009; Alghamdi, 2010); lazer uygulamalar hakkında (Cruz ve ark., 2004; Genç, 2010) çalışmalar yapılmıştır. Akustik dalgaların ortodontik tedaviye etkileri ise çok yeni bir çalışma alanıdır ve yapılmış çalışma sayısı azdır (El-Bialy ve ark., 2004; Hazan-Molina ve ark., 2012; Falkensammer ve ark., 2014).

Çalışmamız ESWT'nin ortodontik diş hareketi üzerine olan etkisini araştırdığı gibi stereolojik ve biyokimyasal etkileri ile de değerlendirdiği için konunun diğer çalışmalara göre daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Ortodontik tedavide diş hareketi konusunda başta ratlar olmak üzere (Baumrind, 1969; Lilja ve ark., 1984; Ren ve ark., 2004; Mavragani ve ark., 2005; Retamoso ve ark., 2009; Hazan-Molina ve ark., 2012); tavşanlar (Van De Velde ve ark., 1988; Ashcraft ve ark., 1992; Kilic ve ark., 2010; Yu ve ark., 2012); köpekler (Zengo ve ark.,

1976; Iino ve ark., 2007; Jonsdottir ve ark., 2012); kobaylar (Storey, 1973a; Stark ve Sinclair, 1987; Darendeliler ve ark., 1995) gibi değişik hayvan türlerinde deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Deneysel çalışmamızda ESWT cihazlarının aplikasyon başlıklarının mevcut üretim boyutları ve gerekli miktarda kan serumu örneklerinin güvenle alınabilme imkanı nedeniyle ratlardan daha büyük deney hayvanları arasından gerek temininin ve 21 gün planlanan deney süreci boyunca bakımının kolaylığı; gerekse ortodontik diş hareketinin elde edilmesi için kurulacak mekaniklere uygun dişleri bulunması ve kısa yaşam süresi nedeniyle tavşanlar deney hayvanı olarak seçilmiştir (Roche ve ark., 1997; Kilic ve ark., 2010). Ayrıca daha büyük memeliler ile karşılaştırıldığında daha hızlı iskeletsel değişim ve kemik döngüsüne sahiptirler. 6 aylıkken seksüel olgunluktan kısa bir süre sonra iskeletsel olgunluğa ulaştığı (Gilsanz ve ark., 1988) ve tavşan hücrelerinin büyük bir kısmı serum, doku yapıları ve organları insan dokularına büyük benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (Fox, 1984).

Ortodontik hareket oluşturmak için kuvvet mekaniği kurulacak dişler için ise yapılan çalışmalarda molar dişler ve/veya maksiller kesici dişler kullanılmıştır (Van De Velde ve ark., 1988; Roche ve ark., 1997; Sun ve ark., 2001; Seifi ve ark., 2007; Kilic ve ark., 2010). Molar dişler keser dişler arasına kurulacak sistemlerde uygulama zorluğu, yiyecek retansiyonu ve mukoza iritasyonundan bahsedilmiştir (Rygh ve ark., 1986; Leiker ve ark., 1995).

Denek hayvanlarının büyüklükleri göz önüne alındığında ESWT cihazının aplikasyon alanının gözlerden ve beyinden uzak tutulması amacıyla ve kurulacak mekaniğin uygulanmasının kolaylığı açısından alt veya üst kesici dişlerin çalışmamızda tercih edilmesi düşünülmüştür. Fakat üst çenede diş hareketlerinin daha hızlı meydana geldiği ve alveol kemiğin hücre dışı uyarılara daha çabuk yanıt oluşturduğu çalışmalarda ortaya konmuştur (Furstman ve ark., 1971; Deguchi ve ark., 2008). Ayrıca mandibular kesici dişler için sağ ve sol segmentleri birbirine bağlayan fibröz dokunun iletilen kuvvet ile deforme olması sonucu ölçülen diş hareketlerinde gerçeği yansıtmayacağı düşünülmüştür (Griffith ve Machella, 1942). Bu bilgiler doğrultusunda maksiller kesici dişler çalışmamızda tercih edilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmacılarca kemirgen bir hayvan olan ratların -ki tavşanlarda kemirgen bir memeli hayvandır, kesici dişlerindeki sürekli erüpsiyon özelliği mekanik yüklemelere daha

hassas yanıt vereceğini düşündürebileceğine; fakat uzun süreli çalışmalarda molar dişlerin atipik kemik oluşumu gösterebileceğine değinilmiştir (King ve ark., 1991).

Ortodontik diş hareketi oluşturmak için gerekli kuvvet mekaniğini kurmak için elastik rondeller (Deangelis, 1970; Yamasaki ve ark., 1982; Lee, 1990); simante apareyler (Otero ve ark., 1973; Bridges ve ark., 1988; Kvinnsland ve ark., 1989); kapalı zemberekler (Saito ve ark., 1991; Melsen, 1999; Yamaguchi ve Kasai, 2007; Fujita ve ark., 2008) ve büküm zemberekler (Storey, 1973b; Storey, 1973a; Stark ve Sinclair, 1987; Kilic ve ark., 2010) kullanılmıştır. Elastikler kısa sürede çıkmasından dolayı uzun süreli çalışmalarda tercih edilmezken, bantlar ve zemberekler ile uzun süreli çalışmalar yapılabilmektedir. Fakat özellikle molar diş ve keser diş arasında kurulan mekanikler için molar dişlerde tutuculuğu sağlayan deliklerin açılması gerekmektedir. Bu özellikle ağız boşluğu ve ağız açma miktarı kısıtlı olan deney hayvanlarında uygulamayı zorlaştırmaktadır ve travmatik hale getirebilmektedir. Deney için tercih ettiğimiz maksiller keser dişlerde tutuculuğu yüksek, stabil, fizyolojik ihtiyaçlara engel olmayan, yumuşak dokularda travma yaratmayan, uygulayacağı kuvvet ölçülebilen ve kolay takılabilen kuvvet elamanı olan büküm zemberek tercih edilmiştir (Storey, 1973a; Stark ve Sinclair, 1987; Kilic ve ark., 2010; Dogru ve ark., 2014). Ayrıca bu mekanik ratlarda uygulandığında aparey takılırken vestibulo-palatinal doğrultuda açılan deliğin bazı dişlerde kırık oluşturabildiği bildirilmiştir (Karadede, 1992).

Hayvanlar üzerinde yapılan ortodontik diş hareketi ile ilgili çalışmalarda 5 gramdan 450 grama kadar geniş bir aralıkta kuvvet uygulanan sistemler deneysel olarak kullanılmıştır (Von Bohl ve Kuijpers-Jagtman, 2009). Diş hareketi için bu kadar geniş bir aralıkta kuvvetler uygulanmasına rağmen gerek insanlar gerek hayvanlar için belirli bir optimum kuvvet konusunda görüş birliği sağlanamamıştır (Ren ve ark., 2003). Bazı çalışmacılar artan kuvvetin daha fazla diş hareketi meydana getirdiğini savunurken (Mitchell ve ark., 1973; Storey, 1973b), bazı çalışmacılar ise hafif kuvvetlerin daha fazla diş hareketi meydana getirdiğini savunmuştur (Fortin, 1971). Bazıları ise ortodontik hareketin kuvvetin şiddetinden bağımsız olduğunu savunmuşlardır (Lilja ve ark., 1983; Melsen, 1999).

Storey yaptığı çalışmada 25-100 gr uyguladığı kuvvetler arasında meydana gelen diş hareketleri bakımından belirgin bir fark olmadığını; 5-35 gram kuvvetler arasında belirgin fark bulunduğunu bildirmiştir (Storey, 1973a). Bu bilgiler ışığında Karadede'

nin modifiye ettiği büküm zemberekle 60 gram kuvvet uygulayan yöntemi çalışmamız için uygun bulunmuştur (Karadede, 1992).

Hayvanlar üzerinde deneysel olarak yapılan çalışmalar birkaç dakikadan aylara varan süreçler almıştır (Von Bohl ve Kuijpers-Jagtman, 2009). Bununla birlikte Rygh ve arkadaşları (1986) yaptıkları çalışmada büküm zembereğın kuvvetinin 7. günde azaldığını, 14. günde %50' sine indiğini 28. günde ise %30'una indiğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada ratlar üzerinde 60 gram kuvvet uygulayarak diş hareketi siklusunun gençlerde 7 gün erişkinlerde 14 gün olduğu bildirilmiştir (Bridges ve ark., 1988). Ratlarda yapılan bir çalışmada ise en aktif kemik yeniden şekillenme cevabının kuvvet uygulandıktan sonra 7. günde görüldüğü bildirilmiştir (Vandevska-Radunovic ve ark., 1997). Dolayısı ile ortodontik diş hareketi siklusunu içereceğı ve azalan kuvvetin sonuçları anlamlı düzeyde etkilemeyeceğı yapılan çalışmalardan yola çıkarak uygun bulunan 7 gün aralıklı, 21 günlük deney süresi; çalışmamız için tercih edilmiştir.

Çalışmamızda uygulanan kuvvetin histolojik kesitlerde premaksiller sutureda belirgin bir genişleme meydana getirmemiş olduğunun histolojik kesitlerde görülmesi; bu konuya daha önce değinen bazı yazarlarca da desteklendiğı gibi uyguladığımız kuvvetin fizyolojik limitler içerisinde olduğunu göstermektedir (Storey, 1973b; Storey, 1973a). Dolayısıyla elde edilen diş hareketi ortopedik etkiden çok ortodontik etkiyle meydana gelmiştir.

ESW uygulaması tıp alanında ürolojide böbrek taşı kırılmasında invaziv olmayan yöntemlerde başı çekiyorken üzerinde yapılan deneylerle uzun kemik kırıklarının kaynamamasından, femurbaşı avasküler nekrozuna, diyabetik ve diyabetik olmayan ülserle yaraların tedavisine, osteoporozu kadar yeni kullanım alanlarına kavuşmuştur (Birnbaum ve ark., 2002; Gerdesmeyer, 2004; Chen ve ark., 2009; Moretti ve ark., 2009; Van Der Jagt ve ark., 2009; Xu ve ark., 2009; Lai ve ark., 2010; Frairia ve Berta, 2012; Gollwitzer ve ark., 2013). Tıp alanında uzun süredir kullanılmasına karşın, diş hekimliğı için çok yeni bir araştırma konusudur. Ağız bakterilerine, periodontal doku iyileşmesi, kronik inflamasyona bağılı alveolar kemik yıkımı ve ortodontik diş hareketi üzerine yayınlanmış çalışmalar olmakla birlikte sayısı çok azdır (Novak ve ark., 2008; Hazan-Molina ve ark., 2012; Falkensammer ve ark., 2014; Venkatesh Prabhuji ve ark., 2014).

Klinik uygulamalarda düşük, orta ve yüksek enerji akış yoğunluklarından bahsedilmekle birlikte kesin bir görüş birliğı yoktur. Rompe ve ark. (1998) 0.08

mJ/mm² enerji akış yoğunluğuna kadar olan enerjiyi düşük enerji, 0.08-0.28 mJ/mm² arasını orta enerji ve 0.28-0.60 mJ/mm² arasını ise yüksek enerji olarak değerlendirmişlerdir (Rompe ve ark., 1998; Birnbaum ve ark., 2002). Mainz, enerji akış yoğunluklarına göre 0.08-0.27 mJ/mm² arasını düşük enerji, 0.28-0.59 mJ/mm² arasını orta enerji ve 0.60 ve üzerini ise yüksek enerji olarak bildirirken; Kassel, 0.12 mJ/mm² altını düşük enerji ve 0.12 mJ/mm² üzerini ise yüksek enerji olarak tanımlamıştır (Speed, 2004).

ESW uygulamaları; laser uygulamaları veya diğer akustik uygulamalardan olan ultrasound uygulaması gibi biyostimülan etkiye sahiptir. ESW uygulamalarının kemik iliği stromal hücrelerinin osteoprogenitör hücrelere farklılaşmasını sağlayan; çeşitli büyüme faktörlerinin salınımını arttıran ve neovaskülarizasyonu tetikleyen bir tedavi olduğu rapor edilmiştir (Van Der Jagt ve ark., 2009). Literatür incelendiğinde ESW uygulamalarının daha çok tendon ve tendon-kemik birleşiminde çalışıldığı görülmüştür (Rompe ve ark., 1998; Bosch ve ark., 2009; Frairia ve Berta, 2012; Kalaycı, 2012). Tavşanlar üzerinde yapılan doza bağlı etkilerin incelendiği çalışmada 0.28 mJ/mm² enerji akış yoğunluğuna kadar tendon ve komşu dokularda belirgin hasar oluşturmadığı belirtilmiştir (Rompe ve ark., 1998). Yapılan başka bir çalışmada 0.12 mJ/mm²-500 atım düşük enerjili şok dalgalarının aşıl tendon-kemik bileşkesine uygulandığında yeni damar oluşumunu hızlandırdığı ileri sürülmüştür (Wang ve ark., 2003). Diğer bir çalışmada ise 0.15 mJ/mm²-1000 atım, 0.15 mJ/mm²-1500 atım enerji yoğunluğunda histopatolojik değişikliklere rastlanmadığı belirtilmiştir (Orhan ve ark., 2004).

Elektrohidrolik yöntemde yeni kullanılmaya başlayan odaksız başlık (nonfocused) hakkında çok çalışma yapılamamıştır. Parabolik olarak üretilen başlık sayesinde üretilen dalgaların neredeyse paralel olması sağlanmıştır. Amaç daha geniş alanda ESW uygulamaktır. Özellikle yumuşak doku iyileşmesinde kullanılması planlanmıştır. Odaklı başlığa göre enerji akış yoğunluğu daha düşüktür (Mittermayr ve ark., 2012).

Aşıl tendonlarının primer tenosit kültürlerinde yapılan 0.36 mJ/mm²-50 ve 100 düşük atım sayılı, düşük enerjili ESW uygulamasında pozitif uyarıcı etki; buna karşı 0.68 mJ/mm²-250 ve 500 yüksek atım sayılı, yüksek enerjili ESW uygulamasında önemli derecede inhibitör etki oluşturduğu belirtilmiştir (Chao ve ark., 2008). Hücre kültüründe yapılan diğer bir çalışmada 0.17 mJ/mm² düşük enerjili; 250, 500, 1000, 2000 atım ESW uygulaması yapılmış olup 1000 atım ve üstünde hücre toksitesinde

anlamli artiş; 500 atıma kadar hücre proliferasyonunda anlamli artiş, 1000 atım ve sonrasında ise anlamli azalış tespit edilmiştir (Han ve ark., 2009). Bu çalışmalar ESW uygulamalarının düşük dozlarda biyostimülan etkiye sahip olduğunu ileri sürmektedir.

ESW uygulamalarının kemik üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada insan kemik iliği hücreleri kültüre edilerek yapılan çalışmada odaklı başlıkla 0.16 mJ/mm² enerji yoğunluklu 250, 500, 1000, 2000, 3000 atım uygulamalar yapılmıştır. Çalışmada 500 atımlık dozun hücre proliferasyonu ve alkalen fosfataz seviyesinde kontrol grubuna göre anlamli fark bulunurken 2000 ve 3000 atımda anlamli inhibisyon etkisi bulunduğu tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2001). Aynı çalışmada 500 atımlık dozun optimum doz olduğu bulunmuşken bizim çalışmamızda 1000 atımlık uygulamanın daha etkin olduğu bulunmuştur. Fakat bu bize deney kurgusunda direk kültüre hücrelere yapılan uygulama ile bizim uygulamamızdaki ağız dışı yüzeiden uygulama arasında enerji kaybından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Diğer bir biyostimülan etkiye sahip metot olan lazer uygulamalarında yapılan bazı çalışmalarda kullanılan doz olan 54 J/cm² kabul edilen biyostimulasyon doz aralığı olan 2-19 J/cm² 'yi aşmış olsa da uygulanan lazer enerjisinin diş hareketini hızlandırdığı bulunmuştur (K. Kawasaki, 2000; Yamaguchi ve ark., 2007). Bu çalışma da yöntemin ve seçilen deneklerin dozun etkinliğini etkileyebileceğini desteklemektedir. Bu da deney gruplarındaki doz aralığını geniş tutmamızı desteklemektedir.

ESW uygulamasında yüksek yoğunluklu veya düşük yoğunluklu uygulanmış olsun; doz konusunda uygulanan toplam enerjinin elde edilecek yararlanımda etkili olduğu savunulmaktadır (Gollwitzer ve ark., 2007). Toplam enerji miktarı düşük enerjili atım sayının artırılması ve operatif tekrar ile kompanse edilerek sağlanmaktadır. ESW uygulamaları doz etkinliği ile ilgili Gıda ve İlaç Birliği'nce (FDA) kabul görmüş olarak yayınlanmıştır (Malay ve ark., 2006). Almanya, İsviçre ve Avusturya gibi ülkeler de kendi ülkelerinde bu konuda kurulan topluluklar ile bir diyet belirlemişlerdir (Wild ve ark., 2000). Aynı zamanda toplam enerji miktarına birikim yolu ile ulaşıldığından yola çıkarak biyostimülan uygulamalardan bir diğeri olan lazer terapisine benzer bir kümülatif etkiden bahsedilebilir (Saito ve Shimizu, 1997; Ozawa ve ark., 1998).

Ortodontik diş hareketine ESW uygulaması konusunda yayınlanmış ilk çalışmada ratlar üzerinde tek doz 1000 atım odaksız başlıkla uygulama yapılmıştır (Hazan-Molina ve ark., 2012). Toplam deney süresi ise 3 gündür. ESW uygulanan grupta diğeri gruplara göre IL-1β anlamli derecede yüksek bulunmuştur. VEGF, ESW uygulanan grupta

uygulanmayan gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. TRAP pozitif hücre sayısında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda BALP seviyesi odaklı 1000 atım grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yayınlanmış ikinci çalışma ise insanlar üzerinde invivo yapılmış olup 0.16 mJ/mm² 1000 atım odaklı başlıkla tek seferde uygulanmış olup ikinci molar dişin hareketinde plasebo grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (Falkensammer ve ark., 2014).

Biyokimyasal incelemelerde biyomarkırların kullanılması için gereken örnekler dokudan biyopsi ile, kan serumundan, dişeti oluğu sıvısından (GCF) ve tükürükten alınabilir olduğunu bildiren çalışmaya uygun olarak kan serumu örnekleri alınmıştır (Krishnan ve Davidovitch, 2006). Osteoblastik aktiviteye spesifik biyomarkırlardan biri olan BALP'ın kullanımı için serum ya da idrar örneği gerektiği için bu yöntem tercih edilmiştir. Alınan örnekler ELİSA yöntemiyle hassas biçimde incelenmiştir. İncelemelerimizde kullanılan BALP'ın kemik döngüsü ve erken osteoblastik aktivite hakkında bilgi verecek önemli ve hassas biyomarkırlardan biri olduğu çeşitli yayınlarca ortaya konmuştur (Hannon ve Eastell, 2006; Pietschmann, 2011).

DeneySEL çalışmamız sonucunda 1. hafta sonunda; serumdaki BALP seviyesinde kontrol grubuna göre ESW/500_F, ESW/500_{NF} ve ESW/1000_{NF} gruplarında azalış; ESW/1000_F grubunda ise artış görülmektedir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 3 hafta sonunda serumdaki BALP seviyesinde kontrol grubuna göre ESW/500_{NF} ve ESW/500_F grubunda azalış, ESW/1000_{NF} ve ESW/1000_{NF} gruplarında ise artış görülmektedir. Bu sonuçlardan ESW/500_{NF} grubundaki düşüş istatistiksel olarak diğer gruplara göre anlamlıdır. Bu sonuçlar yukarıda belirttiğim tıp alanındaki çalışmalardan farklılık göstermektedir (Wang ve ark., 2001; Han ve ark., 2009). Bu iki çalışma da 500 atım düşük doz uygulamanın daha etkin olduğunu savunurken bizim çalışmamızda 1000 atım odaklı başlıkla yapılan uygulama daha etkin bulunmuştur. Biz bu farkın bu çalışmaların direk hücre kültürü üzerine uygulanmasıyla aktarabileceğimiz etkin enerji ile ağız dışından uygulamamız ile aktarabileceğimiz etkin enerji miktarı arasındaki farktan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Fakat bu odaklı atımda 1000 atımlık dozu neden daha aktif bulduğumuzu açıklamaya yardımcı olsa da; ESW/500_{NF} grubundaki BALP seviyesindeki anlamlı azalmayı açıklamaya yetmemektedir. Çünkü biyostimülan etki birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur. Daha sonra değineceğimiz stereolojik inceleme sonuçlarımız da bunu tüm deney gruplarında desteklemektedir. Bu sonuç bize bu farkın vücudun doz bağımlı

olarak meydana gelen biyostimulan ESW etkisi ile; ortodontik hareketle oluşan mevcut fizyolojik ve patolojik yanıtın birleşimiyle oluşan kompleks yanıtın dengelenmesi ile ilgili olduğunu düşündürdü. Çünkü sonuçta homeostazisin korunması için vücudun tek bir biyolojik mekanizmaya bağlı kalmadığı bilinmektedir. Bu düşüncemizi destekler biçimde yapılan bir çalışmada osteoblastların proliferasyonu ve farklılaşması sırasında çeşitli büyüme hormonlarının, alkalin fosfatı baskıladığı ortaya konmuştur (Kasperk ve ark., 1990). Bu da biyostimulan etkiye rağmen BALP seviyesindeki azalmayı bizim çalışmamızla uyumlu olarak desteklemektedir.

Deney hayvanlarından alınan histolojik kesitler üzerinde ise stereolojik incelemeler yapılmıştır. Stereolojik incelemelerde iki boyutlu kesitlerden niceliksel bir hacim bulgusu elde edilmesini sağlamaktadır. İlk olarak Sterio tarafından öne sürülen metot (Sterio, 1984); histolojik kesitleri üç boyutlu değerlendirmeye imkan sağladığı için histolojik değerlendirmeye göre daha üstün bulunmaktadır (Gundersen ve ark., 1988). Stereolojik incelemelerimizde ise etkin ve kolay bir yöntem olan Cavalier yöntemi kullanılmıştır (Odaci ve ark., 2004; Altunkaynak ve ark., 2011).

Stereolojik incelemelerde alınan sonuçlara göre tüm deney grupları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Fakat sadece odaklı 1000 atım grubu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Yeni bağ dokusu miktarı ise yine tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Odaklı 500, 1000 atım ve odaksız 1000 atım deney gruplarında bu fark kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yeni damar miktarı ise yine tüm deney gruplarında yüksek olmakla birlikte odaklı başlık kullanılan 500 ve 1000 atım deney gruplarında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar biyokimyasal ölçümlerle paralellik göstermektedir. Odaksız 500 atımlık uygulamanın etkinliğindeki düşüklüğü, odaklı 1000 atım uygulamanın etkinliğindeki yüksekliği desteklemektedir. Tıp alanındaki yapılan çalışmalarda düşük doz ESW uygulamalarının biyostimülatif etkinliği zaten kabul görmüş durumdadır (Birnbaum ve ark., 2002; Gerdesmeyer, 2004; Gollwitzer ve ark., 2007; Cacchio ve ark., 2009; Frairia ve Berta, 2012; Kalaycı, 2012; Mittermayr ve ark., 2012; Gollwitzer ve ark., 2013). Fakat dozaj ve uygulama yöntemi konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ortodontik diş hareketi ile ESW uygulaması ilişkisini değerlendirmek gerekirse; ortodontik diş hareketi üzerine geliştirilmiş teorileri bir yapbozun parçaları gibi düşünerek resmin tamamını görmeye çalışmak daha doğru olacaktır. Oluşan biyolojik

yanıtın temelinde; organizmanın ortodontik olarak uygulanan kuvvetin homeostaziste yaptığı değişikliği çeşitli mekanizmalarla düzenlemeye çalışmak vardır. ESW uygulamalarının organizma üzerindeki hücre dışı kaviteasyonlar, iyonize moleküller, hücre mebranı polarizasyonu ve geçirgenliğindeki değişiklikler, radikallerin oluşumu, mikroçatlak oluşumu gibi bilinen etkilerini ele alırsak (Birnbaum ve ark., 2002; Ciampa ve ark., 2005; Cacchio ve ark., 2009; Frairia ve Berta, 2012); ortodontik kuvvetin mekanotransdüksiyon ile periodonsiyumda meydana getirdiği tepki fizyolojik ve/veya patolojik yolla olsun benzer sistemleri aktive etmektedir. Çünkü mikrohasarın yarattığı hücresel cevap her iki uygulamada da söz konusudur. Mikrohasarın hücresel cevap oluşturarak ortodontik diş hareketi meydana getirdiğini belirten yayınlarda bunu desteklemektedir (Mori ve Burr, 1993; Lee ve ark., 2003; Henneman ve ark., 2008).

Diş hareketi ölçümlerinin değerlendirilmesine göre ise 1. hafta ölçümlerinde tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla hareket tespit edilmesine karşın, bu fark sadece odaklı 1000 atımlı uygulama grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2. hafta ölçümlerinde yine tüm deney grupları kontrol grubuna göre fazla bulunsada bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biz bunun denek sayısı ile ilgili olabileceğini düşündük. Bununla birlikte ratlarda yapılan çalışmada başlangıç diş hareketinde periodonsiyum kaynaklı osteoklastların görev yaptığı, uzun süren kuvvet uygulamalarında uzak hematopoetik organ hücrelerinden köken alan osteoklastlarca iç göçü (rekruitman) sağlandığı ve osteoklastların yaşam ömrünün 9-10 gün ile sınırlı olduğu bildirilmiştir (Tsay ve ark., 1999). Fakat başka bir çalışmada bu çalışmada kullanılan yöntem eleştirilmiş ve PDL'deki osteoklast gelişiminin postmitotik olduğu ve bu nedenle iyonize radyasyondan daha az etkilendiğini; kendi çalışmalarındaki sonuca dayanarak başlangıç iç göçün uzak hematopoetik organlar ya da PDL'deki postmitotik preosteoklastların birleşimi ile değil, alveol kemik iliğinden prolifer olarak görev yaptığını ileri sürmüşlerdir. Bundan dolayı gingiva ya da PDL'ye yapılan biyostimülan uygulamalara göre alveol kemik iliğinin hedef alınmasının daha uygun olduğu ileri sürülmüştür (Rody ve ark., 2001). Bu çalışma ESW uygulamalarının ortodontik diş hareketi üzerine olumlu etkisini desteklemekle beraber; ikinci hafta ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasada kontrol grubuna göre fazla olmasıyla paralellik göstermektedir. 3. hafta yapılan ölçümlerin ise tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmişken; bu fark odaklı 500 ve 1000 atımlık uygulamalarda istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bize ikinci haftadan sonra ölçümlerdeki artmanın

ESW uygulamasının bölgedeki osteoklast iç göçü kaynağı olan alveol kemik iliğine olan biyostimülatif etkisinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamız ESW uygulamalarının ortodontik diş hareketine olan etkileri ile ilgili önemli bulgular elde etmiştir. Fakat denek sayısı, örnek ve materyal kapsamının artırılması ile daha ayrıntılı bulguların elde edilmesi mümkün olacaktır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Diş Hareketi Yönünden:

- 1. hafta ESW/1000_F grubunda, diğer gruplardan anlamlı derecede fazla diş hareketi elde edilmiştir.
- 2. hafta deney grupları arasında anlamlı bir fark yoktur.
- 3. hafta ESW/500_F ve ESW/1000_F gruplarında, diğer deney gruplarından anlamlı derecede fazla diş hareketi elde edilmiştir.

Stereolojik Yönden:

- ESW/1000_F grubunda yeni kemik hacmi diğer gruplardan anlamlı derecede fazladır.
- ESW/500_F, ESW/1000_F ve ESW/1000_{NF} deney gruplarında kontrol (C) grubuna göre anlamlı derecede fazla yeni bağ dokusu hacmi elde edilmiştir.
- ESW/500_F ve ESW/1000_F deney gruplarında diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla yeni damar hacmi elde edilmiştir.

Biyokimyasal Yönden:

- 1. hafta ölçümlerinde serum BALP seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktur.
- 3. hafta ölçümlerinde ise serum BALP seviyesi; ESW/500_{NF} grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük, ESW/1000_F ve ESW/1000_{NF} gruplarında ise kontrol (C) grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Sonuç olarak çalışmamız diş hareketi yönünden, stereolojik ve biyokimyasal yönden ele alındığında ESW/1000_F deney grubunun

- 1.ve 3. hafta diş hareketi yönünden etkinliğinin anlamlı
- Stereolojik olarak etkin biyostimülan etkiye sahip
- Biyokimyasal olarak serum BALP seviyesinde anlamlı arttırıcı etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Uygun teknolojik gelişmelerle amaca yönelik ESW başlıkları kullanılarak deneylerin dozaj ve uygulama rejimi konusunda daha başarılı sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abass SK, Hartsfield JR, James K. Orthodontics and External Apical Root Resorption. *Seminars in Orthodontics*. 2007; 13(4): 246-256.
- Ahmed HMS, S.C. Root canal calcification and orthodontic treatment. *The Saudi Dental Journal*. 1990; 2(4): 144-146.
- AlGhamdi AST. Corticotomy facilitated orthodontics: Review of a technique. *The Saudi Dental Journal*. 2010; 22(1): 1-5.
- Altunkaynak BZ, Onger ME, Altunkaynak ME, Ayrancı E, Canan S. A Brief Introduction to Stereology and Sampling Strategies: Basic Concepts of Stereology. 2011a.
- Altunkaynak ME, Altunkaynak BZ, Unal D, Yıldırım S, Can I, Unal B. Stereological and Histological Analysis of the Developing Rat Heart. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2011b; 40(6): 402-410.
- Anstending HK, JH. A histologic study of pulpal reaction to orthodontic tooth movement in dogs. *Angle Orthod*. 1972; 42(50): 5.
- Armitage. *Cementum*. *Orban's Oral histology and Embryology*. 1986; C.V Mosby 175-197.
- Arnett TR. Update on bone cell biology. 1990.
- Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1992; 102(4): 310-319.
- Avery J. *Dentin*. *Orban's oral histology and embryology*. 1986; 10th ed (Mosby, St. Louis): 101-134.
- Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2009; 135 (1): 16-26.
- Bassett CAL, Becker RO. Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress. *Science*. 1962; 137(3535): 1063-1064.
- Baumrind S. A reconsideration of the propriety of the "pressure-tension" hypothesis. *American Journal of Orthodontics*. 1969; 55(1): 12-22.

- Baumrind S, Buck DL. Rate changes in cell replication and protein synthesis in the periodontal ligament incident to tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1970; 57(2): 109-131.
- Baumrind S, Korn EL, Boyd RL. Apical root resorption in orthodontically treated adults. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1996; 110(3): 311-320.
- Beck BW, Harris EF. Apical root resorption in orthodontically treated subjects: Analysis of edgewise and light wire mechanics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1994; 105(4): 350-361.
- Bernardi D, Zaninotto M, Plebani M. Requirements for improving quality in the measurement of bone markers. *Clin Chim Acta*. 2004; 346(1): 79-86.
- Berta L, Fazzari A, Ficco AM, Enrica PM, Catalano MG, Frairia R. Extracorporeal shock waves enhance normal fibroblast proliferation in vitro and activate mRNA expression for TGF- β 1 and for collagen types I and III. *Acta Orthopaedica*. 2009; 80(5): 612-617.
- Bilgen FŞ. Treatment of Standardized Femoral Osteotomies Using Extracorporeal Shockwave Therapy (ESWT). Submitted to the Institute of Biomedical Engineering in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Biomedical Science; Bogazici University. 2001.
- Birnbaum K, Wirtz DC, Siebert CH, Heller KD. Use of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of non-unions. A review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002; 122(6): 324-330.
- 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. *Journal of Orthopaedic Research*. 1993; 11(2): 285-291.
- Borgens RB. Endogenous Ionic Currents Traverse Intact and Damaged Bone. *Science*. 1984; 225(4661): 478-482.
- Bosch G, Mos M, Binsbergen R, Schie HTM, Lest CHA, Weeren PR. The effect of focused extracorporeal shock wave therapy on collagen matrix and gene expression in normal tendons and ligaments. *Equine Veterinary Journal*. 2009; 41(4): 335-341.

- Bridges T, King G, Mohammed A. The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988; 93(3): 245-250.
- Brudvik P, Rygh P. Root resorption after local injection of prostaglandin E2 during experimental tooth movement. *The European Journal of Orthodontics*. 1991; 13(4): 255-263.
- Brudvik P, Rygh P. Root resorption beneath the main hyalinized zone. *The European Journal of Orthodontics*. 1994; 16(4): 249-263.
- Brudvik P, Rygh P. Transition and determinants of orthodontic root resorption—repair sequence. 1995.
- Bumann A, Carvalho RS, Schwarzer CL, Yen EHK. Collagen synthesis from human PDL cells following orthodontic tooth movement. 1997.
- Burrow SJ, Sammon PJ, Tuncay OC. Effects of diazepam on orthodontic tooth movement and alveolar bone cAMP levels in cats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1986; 90(2): 102-105.
- Burstone CJI. The biophysics of bone remodeling during orthodontics - optimal force considerations. Burstone C J. 1984; *The biology of tooth movement*(CRC Press): North L A.
- Cacchio A, De Blasis E, Rosa F, De Blasis D, de Paulis F, Santilli V, Calvisi V. Response of Bone Turnover Biochemical Markers to Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Management of Long-Bone Nonunions. *Clinical Chemistry*. 2009; 55(1): 195-196.
- Cağlaroğlu M, Erdem A. Histopathologic investigation of the effects of prostaglandin E2 administered by different methods on tooth movement and bone metabolism. *Korean J Orthod*. 2012; 42(3): 118-128.
- Carano A, Siciliani G. Effects of continuous and intermittent forces on human fibroblasts in vitro. *The European Journal of Orthodontics*. 1996; 18(1): 19-26.
- Cardaropoli D, Gaveglione L. The Influence of Orthodontic Movement on Periodontal Tissues Level. *Seminars in Orthodontics*. 2007; 13(4): 234-245.
- Chan E, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 5. Volumetric analysis of root resorption craters after application of light and heavy orthodontic forces. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2005; 127(2): 186-195.

- Chao Y-H, Tsuang Y-H, Sun J-S, Chen L-T, Chiang Y-F, Wang C-C, Chen M-H. Effects of Shock Waves on Tenocyte Proliferation and Extracellular Matrix Metabolism. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2008; 34(5): 841-852.
- Chen JM, Hsu SL, Wong T, Chou WY, Wang CJ, Wang FS. Functional outcomes of bilateral hip necrosis: total hip arthroplasty versus extracorporeal shockwave. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129(6): 837-841.
- Chen Y-J, Wurtz T, Wang C-J, Kuo Y-R, Yang KD, Huang H-C, Wang F-S. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF- β 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. *Journal of Orthopaedic Research*. 2004; 22(3): 526-534.
- Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E, Cavalieri E, Persichini T, Colasanti M, Musci G, Marlinghaus E, Suzuki H, Mariotto S. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. *FEBS Lett*. 2005; 579(30): 6839-6845.
- Coluzzi DJ. Fundamentals of dental laser science and instruments. *Dent Clin N Am* 2004; 48(77).
- Cruz DR, Kohara EK, Ribeiro MS, Wetter NU. Effects of low-intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: A preliminary study. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2004; 35(2): 117-120.
- Darendeliler MA, Darendeliler A, Mandurino M. Clinical application of magnets in orthodontics and biological implications: a review. *The European Journal of Orthodontics*. 1997; 19(4): 431-442.
- Darendeliler MA, Sinclair PM, Kusy RP. The effects of samarium-cobalt magnets and pulsed electromagnetic fields on tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1995; 107(6): 578-588.
- Davidovitch VK. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006; 129(4).
- Davidovitch Z. Tooth Movement. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1991; 2(4): 411-450.
- Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement: I. The effect of electric currents on periodontal cyclic nucleotides. *American Journal of Orthodontics*. 1980a; 77(1): 14-32.

- Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement: II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *American Journal of Orthodontics*. 1980b; 77(1): 33-47.
- Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*. 1988; 32(3): 411-435.
- DeAngelis V. Observations on the response of alveolar bone to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics*. 1970; 58(3): 284-294.
- Deguchi T, Takano-Yamamoto T, Yabuuchi T, Ando R, Roberts WE, Garetto LP. Histomorphometric evaluation of alveolar bone turnover between the maxilla and the mandible during experimental tooth movement in dogs. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2008; 133(6): 889-897.
- Delius M. Extracorporeal Shock Waves: Bioeffects and Mechanisms of Action. Srivastava R, Leutloff D, Takayama K ve Grönig H. Shock Focussing Effect in Medical Science and Sonoluminescence, Springer Berlin Heidelberg. 2003; 211-226.
- Dermaut LR, De Munck A. Apical root resorption of upper incisors caused by intrusive tooth movement: A radiographic study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1986; 90(4): 321-326.
- Diamon RD, Stanley HR, Swerdlow H. Reparative dentin formation resulting from cavity preparation. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1966; 16(6): 1127-1134.
- Dogru M, Akpolat V, Dogru AG, Karadede B, Akkurt A, Karadede MI. Examination of extremely low frequency electromagnetic fields on orthodontic tooth movement in rats. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014; 28(1): 118-122.
- Dolce C, Scott MJ, Wheeler TT. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Seminars in Orthodontics*. 2002; 8(1): 6-12.
- Dummett CO, Barends G. Oromucosal Pigmentation: an Updated Literary Review. *Journal of Periodontology*. 1971; 42(11): 726-736.
- El-Bialy T, El-Shamy I, Graber TM. Repair of orthodontically induced root resorption by ultrasound in humans. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2004; 126(2): 186-193.
- Eley BMS, Manson JD. *The Periodontal Tissues*. Periodontics 2010; 6th edition.

- Falkensammer F, Arnhart C, Krall C, Schaden W, Freudenthaler J, Bantleon H-P. Impact of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on orthodontic tooth movement—a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2014; 18(9): 2187-2192.
- Fiorellini JP, KDM, Uzel NG. *Anatomy of Periodontium*. Newman MG, Takei HH, Caranza FA. 2012; Caranza's Clinical Periodontology (11th edition): Missouri.
- Fortin JM. Translation of premolars in the dog by controlling the moment-to-force ratio on the crown. *American Journal of Orthodontics*. 1971; 59(6): 541-551.
- Fox R. The rabbit as a research subject. *Physiologist*. 1984; 27: 393-402.
- Frairia R, Berta L. Biological effects of extracorporeal shock waves on fibroblasts. A review. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2012; 1(4): 138-147. Print 2011 Oct.
- Frank RM, Nalbandian J. *Structure and Ultrastructure of Dentine*. Teeth. 5 / 6, Springer Berlin Heidelberg. 1989; 173-247.
- Freeman E. *Periodontium*. A.R. TenCate (Ed.), *Oral Histology: Development, Structure, and Function* (5th Edn). 1998; Mosby (St. Louis): 253-288.
- Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *The Angle Orthodontist*. 1994; 64(3): 175-188.
- Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2008; 11(3): 143-155.
- Fukada E, Yasuda I. On the Piezoelectric Effect of Bone. *Journal of the Physical Society of Japan*. 1957; 12(10): 1158-1162.
- Furstman L, Bernick S, Aldrich D. Differential response incident to tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1971; 59(6): 600-608.
- Gaengler P, Merte K. Effects of force application on periodontal blood circulation. *Journal of Periodontal Research*. 1983; 18(1): 86-92.
- Genç G. Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti AD. 2010; Doktora Tezi (Ankara).
- George R. Laser in dentistry-Review *INTERNATIONAL JOURNAL OF DENTAL CLINICS*. 2009; 1(1): 13-19.

- Gerdesmeyer LG, Diehl P, Wagner K. Radial Extracorporeal Shockwave Therapy (rESWT) in Orthopaedics. *Journal für Mineralstoffwechsel, Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen*. 2004; 11(4): 36-39.
- Gianelly AA. Force-induced changes in the vascularity of the periodontal ligament. *American Journal of Orthodontics*. 1969; 55(1): 5-11.
- Gilsanz V, Roe TF, Gibbens DT, Schulz EE, Carlson ME, Gonzalez O, Boechat MI. Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbits. 1988.
- Goldie RS, King GJ. Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. *American Journal of Orthodontics*. 1984; 85(5): 424-430.
- Goldin B. Labial root torque: Effect on the maxilla and incisor root apex. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1989; 95(3): 208-219.
- Gollwitzer H, Diehl P, von Korff A, Rahlfs VW, Gerdesmeyer L. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Chronic Painful Heel Syndrome: A Prospective, Double Blind, Randomized Trial Assessing the Efficacy of a New Electromagnetic Shock Wave Device. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2007; 46(5): 348-357.
- Gollwitzer H, Gloeck T, Roessner M, Langer R, Horn C, Gerdesmeyer L, Diehl P. Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy (rESWT) Induces New Bone Formation in vivo: Results of an Animal Study in Rabbits. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2013; 39(1): 126-133.
- Göz GR, Rahn BA, Schulte-Mönting J. The effects of horizontal tooth loading on the circulation and width of the periodontal ligament—an experimental study on Beagle dogs. 1992.
- Graber TV, RL; Vig, KW. Bone physiology, metabolism and biomechanics in orthodontic practice. *Orthodontics: Current Principles and Techniques*. 4th ed. St. Louis: Elsevier-Mosby. 2005; (80): 266.
- Griffith JQ, Machella TE. *The Rat in Laboratory Investigation*. J.B. Lippincott Comp. (USA). 1942.
- Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, MØller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, SØrensen FB, Vesterby A, West MJ. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*. 1988; 96(1-6): 379-394.

- Gündüz AS, Arslan H, Ketani A, Hamamci O. Effects of estrogen deficiency on tooth movement after force application: an experimental study in ovariectomized rats. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2007; 65(6): 319-323.
- Hammarström L, Lindskog S. General morphological aspects of resorption of teeth and alveolar bone. *International Endodontic Journal*. 1985; 18(2): 93-108.
- Han SH, Lee JW, Guyton GP, Parks BG, Courneya J-P, Schon LC. J. Leonard Goldner Award 2008: Effect of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Cultured Tenocytes. *Foot & Ankle International*. 2009; 30(2): 93-98.
- Hannon RA, Eastell R. Bone markers and current laboratory assays. *Cancer Treatment Reviews*. 2006; 32, Supplement 1(0): 7-14.
- Harris EF. Root resorption during orthodontic therapy. *Seminars in Orthodontics*. 2000; 6(3): 183-194.
- Harris EF, Baker WC. Loss of root length and creastal bone height before and during treatment in adolescent and adult orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1990; 98(5): 463-469.
- Harry MR, Sims MR. Root Resorption in Bicuspid Intrusion. *The Angle Orthodontist*. 1982; 52(3): 235-258.
- Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H. Estrous-cycle-dependent Variation in Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Dental Research*. 2002; 81(6): 406-410.
- 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. *The European Journal of Orthodontics*. 2001; 23(5): 535-545.
- Hazan-Molina H, Reznick AZ, Kaufman H, Aizenbud D. Assessment of IL-1beta and VEGF concentration in a rat model during orthodontic tooth movement and extracorporeal shock wave therapy. *Arch Oral Biol*. 2012.
- Heller IJ, Nanda R. Effect of metabolic alteration of periodontal fibers on orthodontic tooth movement: An experimental study. *American Journal of Orthodontics*. 1979; 75(3): 239-258.
- Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod*. 2008; 30(3): 299-306.
- Holler FJS, Douglas A, Crouch, Stanley R. *Principles of Instrumental Analysis*. 2007; 6th ed.(Chapter 1).

- Holmstrup P. Anatomy of the Periodontium. Periodontics. 2010; 6th edition(Edinburgh): 21-38.
- Horn C, Mengele K, Gerdesmeyer L, Gradinger R, Gollwitzer H. The effect of antibacterial acting extracorporeal shockwaves on bacterial cell integrity. Med. Sci. Monit. 2009; 15(12).
- Iino S, Sakoda S, Ito G, Nishimori T, Ikeda T, Miyawaki S. Acceleration of orthodontic tooth movement by alveolar corticotomy in the dog. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2007; 131(4): 448.e441-448.e448.
- İşeri H, Kışnişçi R, Bzizi N, Tüz H. Rapid canine retraction and orthodontic treatment with dentoalveolar distraction osteogenesis. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2005; 127(5): 533-541.
- Jonsdottir SH, Giesen EB, Maltha JC. The biomechanical behaviour of the hyalinized periodontal ligament in dogs during experimental orthodontic tooth movement. Eur J Orthod. 2012; 34(5): 542-546.
- K. Kawasaki NS. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. Lasers Surg. Med. 2000; 26: 282-291.
- K. Reitan EK. Comparative Behavior of Human and Animal Tissue During Experimental Tooth Movement. The Angle Orthodontist. 1971; 41(1).
- Kalaycı D. Ekstraporal şok dalga tedavisinin (ESWT) intrasinoviyal tendon iyileşmesi ve yapışıklık oluşumuna etkisi. T.C. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı. 2012.
- Kale S, Kocadereli İ, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2004; 125(5): 607-614.
- Kaley J, Phillips C. Factors related to root resorption in edgewise practice. The Angle Orthodontist. 1991; 61(2): 125-132.
- Karadede İ. Düşük Doz Aspirinin Deneysel Ortodontik Diş Hareketleri Üzerine Olan Etkisinin Sıçanlarda İncelenmesi. . Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı. Doktora Tezi. 1992.
- Karanth HS, Shetty KS. Orthodontic tooth movement and bioelectricity. Indian J Dent Res. 2001; 12(4): 212-221.

- Kardos TB, Simpson LO. A new periodontal membrane biology based upon thixotropic concepts. *American Journal of Orthodontics*. 1980; 77(5): 508-515.
- Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature*. 2003; 423(6937): 316-318.
- Kasperk CH, Wergedal JE, Mohan S, Long DL, Williams LKH, Baylink DJ. Interactions of Growth Factors Present in Bone Matrix with Bone Cells: Effects on DNA Synthesis and Alkaline Phosphatase. *Growth Factors*. 1990; 3(2): 147-158.
- Kawata T, Nakagawa H, Fujii M. Microradiographic studies of alveolar bone of rats during orthodontic tooth movement. *J Osaka Univ Dent Sch*. 1970; 10: 15-23.
- Kikuri T, Hasegawa T, Yoshimura Y, Shirakawa T, Oguchi H. Cyclic Tension Force Activates Nitric Oxide Production in Cultured Human Periodontal Ligament Cells. *Journal of Periodontology*. 2000; 71(4): 533-539.
- Kilic N, Oktay H, Ersoz M. Effects of force magnitude on tooth movement: an experimental study in rabbits. *Eur J Orthod*. 2010; 32(2): 154-158.
- Kim Y-K, Lee J, Um I-W, Kim K-W, Murata M, Akazawa T, Mitsugi M. Tooth-derived bone graft material. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2013; 39(3): 103-111.
- King GJ, Archer L, Zhou D. Later orthodontic appliance reactivation stimulates immediate appearance of osteoclasts and linear tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1998; 114(6): 692-697.
- King GJ, Keeling SD, McCoy EA, Ward TH. Measuring dental drift and orthodontic tooth movement in response to various initial forces in adult rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1991a; 99(5): 456-465.
- King GJ, Keeling SD, Wronski TJ. Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone*. 1991b; 12(6): 401-409.
- Köle H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1959; 12(5): 515-529.
- Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006; 129(4): 469.e461-469.e432.
- Kurol J, Owman-Moll P. Hyalinization and root resorption during early orthodontic tooth movement in adolescents. *The Angle Orthodontist*. 1998; 68(2): 161-166.
- Kurol J, Owman-Moll P, Lundgren D. Time-related root resorption after application of a controlled continuous orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1996; 110(3): 303-310.

- Kuttler Y. Classification of dentine into primary, secondary, and tertiary. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1959; 12(8): 996-1001.
- Kvam E. Scanning electron microscopy of tissue changes on the pressure surface of human premolars following tooth movement. *European Journal of Oral Sciences*. 1972; 80(5): 357-368.
- Kvinnslund S, Heyeraas K, Øfjord ES. Effect of experimental tooth movement on periodontal and pulpal blood flow. 1989.
- Lai JP, Wang FS, Hung CM, Wang CJ, Huang CJ, Kuo YR. Extracorporeal shock wave accelerates consolidation in distraction osteogenesis of the rat mandible. *J Trauma*. 2010; 69(5): 1252-1258.
- Lee TC, Mohsin S, Taylor D, Parkesh R, Gunnlaugsson T, O'Brien FJ, Giehl M, Gowin W. Detecting microdamage in bone. *Journal of Anatomy*. 2003; 203(2): 161-172.
- Lee TC, Taylor D. Bone remodelling: Should we cry wolf? *Irish Journal of Medical Science*. 1999; 168(2): 102-105.
- Lee W. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement—With particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1990; 98(3): 231-241.
- Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1995; 108(4): 380-388.
- Levander E, Malmgren O, Eliasson S. Evaluation of root resorption in relation to two orthodontic treatment regimes. A clinical experimental study. 1994.
- Lilja E, Lindskog S, Hammarström L. Orthodontic forces and periodontal compression. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1981; 39(6): 367-378.
- Lilja E, Lindskog S, Hammarström L. Histochemistry of enzymes associated with tissue degradation incident to orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1983; 83(1): 62-75.
- Lilja E, Lindskog S, Hammarström L. Alkaline phosphatase activity and tetracycline incorporation during initial orthodontic tooth movement in rats. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1984; 42(1): 1-11.
- Linge BO, Linge L. Apical root resorption in upper anterior teeth. 1983.

- Linge L, Linge BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1991; 99(1): 35-43.
- Liou EJW, Huang CS. Rapid canine retraction through distraction of the periodontal ligament. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1998; 114(4): 372-382.
- Lundström A. Obituary. 1980.
- Lupi JE, Handelman CS, Sadowsky C. Prevalence and severity of apical root resorption and alveolar bone loss in orthodontically treated adults. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1996; 109(1): 28-37.
- Malay DS, Pressman MM, Assili A, Kline JT, York S, Buren B, Heyman ER, Borowsky P, LeMay C. Extracorporeal Shockwave Therapy Versus Placebo for the Treatment of Chronic Proximal Plantar Fasciitis: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Multicenter Intervention Trial. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2006; 45(4): 196-210.
- Mandel U, Dalgaard P, Viidik A. A biomechanical study of the human periodontal ligament. *Journal of Biomechanics*. 1986; 19(8): 637-645.
- Martinez RH, Johnson RB. Effects of orthodontic forces on the morphology and diameter of sharpey fibers of the alveolar bone of the rat. *The Anatomical Record*. 1987; 219(1): 10-20.
- Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006; 129(4): 458-468.
- Massler M, Malone AJ. Root resorption in human permanent teeth. *American Journal of Orthodontics*. 1954; 40(8): 619-633.
- Matsuda N, Morita N, Matsuda K, Watanabe M. Proliferation and Differentiation of Human Osteoblastic Cells Associated with Differential Activation of MAP Kinases in Response to Epidermal Growth Factor, Hypoxia, and Mechanical Stress in Vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 249(2): 350-354.
- Mavragani M, Brudvik P, Selvig KA. Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats. *Eur J Orthod*. 2005; 27(3): 215-225.

- Mavragani M, Vergari A, Sellisetth NJ, Boe OE, Wisth PJ. A radiographic comparison of apical root resorption after orthodontic treatment with a standard edgewise and a straight-wire edgewise technique. *Eur J Orthod.* 2000; 22(6): 665-674.
- McClure S, Dorfmüller C. Extracorporeal shock wave therapy: Theory and equipment. *Clinical Techniques in Equine Practice.* 2003; 2(4): 348-357.
- McClure SR, Van sickle D, White MR. Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Bone. *Veterinary Surgery.* 2004; 33(1): 40-48.
- McFadden WM, Engstrom C, Engstrom H, Anholm JM. A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 1989; 96(5): 390-396.
- Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod.* 2006; 28(3): 221-240.
- Melsen B. Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist.* 1999; 69(2): 151-158.
- Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement—a new paradigm. 2001.
- Melsen B, Melsen, F.; Rolline, I. Dentin Formation Rate in Human Teeth. *Calc Tiss Res.* 1977; 24(16).
- Miao D, Scutt A. Histochemical Localization of Alkaline Phosphatase Activity in Decalcified Bone and Cartilage. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2002; 50(3): 333-340.
- Mirabella AD, Årtun J. Risk factors for apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 1995; 108(1): 48-55.
- Mitchell DL, Boone RM, Ferguson JH. Correlation of Tooth Movement with Variable Forces in the Cat. *The Angle Orthodontist.* 1973; 43(2): 154-161.
- Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, Stojadinovic A, Schaden W. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: Technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair and Regeneration.* 2012; 20(4): 456-465.
- Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S, Patella V. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009; 10: 54.

- Mori S, Burr DB. Increased intracortical remodeling following fatigue damage. *Bone*. 1993; 14(2): 103-109.
- Morris DC, Randall JC, Anderson HC. Light microscopic localization of alkaline phosphatase in fetal bovine bone using immunoperoxidase and immunogold-silver staining procedures. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1988; 36(3): 323-327.
- Moss JP. The soft tissue environment of teeth and jaws. Experimental malocclusion: Parts 2 and 3. *Br J Orthod*. 1980; 7(4): 205-216.
- Mostafa YA, Weaks-Dybvig M, Osdoby P. Orchestration of tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1983; 83(3): 245-250.
- Motokawa M, Sasamoto T, Kaku M, Kawata T, Matsuda Y, Terao A, Tanne K. Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. 2011.
- Motokawa M, Sasamoto T, Kaku M, Kawata T, Matsuda Y, Terao A, Tanne K. Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. *The European Journal of Orthodontics*. 2012; 34(3): 350-356.
- Moyers RE, Bauer JL. The periodontal response to various tooth movements. *American Journal of Orthodontics*. 1950; 36(8): 572-580.
- Murphy NC, Bissada NF, Davidovitch Ze, Kucska S, Bergman RT, Dashe J, Enlow DH. Corticotomy and Tissue Engineering for Orthodontists: A Critical History and Commentary. *Seminars in Orthodontics*. 2012; 18(4): 295-307.
- Newman M, Klokkevold PR, Carranza FA. *Anatomy of The Periodontium*. Carranza's Clinical Periodontology 11th Edition, Elsevier 2012.
- 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. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2008; 133(4): 572-583.
- Novak KF, Govindaswami M, Ebersole JL, Schaden W, House N, Novak MJ. Effects of Low-energy Shock Waves on Oral Bacteria. *Journal of Dental Research*. 2008; 87(10): 928-931.
- Odaci E, Kaplan S, Sahin B, Bas O, Gevrek F, Aygün D, Ünal B, Sönmez OF, Colakoglu S, Bilgiç S. Effects of low-dose oxcarbazepine administration on

- developing cerebellum in newborn rat: A stereological study. *Neuroscience Research Communications*. 2004; 34(1): 28-36.
- Odenrick L, Brattström VN: frequency and association with root resorption during orthodontic treatment. *British journal of orthodontics*. 1985; 12(2): 78-81.
- Ogden JA, Alvarez R, Levitt R, Cross GL, Marlow M. Shock Wave Therapy for Chronic Proximal Plantar Fasciitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2001; 387: 47-59.
- Oppenheim A. Biologic Orthodontic Therapy and Reality. *The Angle Orthodontist*. 1936; 6(2).
- Orhan Z, Cam K, Alper M, Ozturan K. The effects of extracorporeal shock waves on the rat Achilles tendon: is there a critical dose for tissue injury? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004; 124(9): 631-635.
- Otero RL, Parodi RJ, Ubios AM, Carranza FA, Cabrini RL. Histologic and histometric study of bone resorption after tooth movement in rats. *Journal of Periodontal Research*. 1973; 8(5): 327-333.
- Owman-Moll P, Kurol J. Root resorption after orthodontic treatment in high- and low-risk patients: analysis of allergy as a possible predisposing factor. *Eur J Orthod*. 2000; 22(6): 657-663.
- Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. Low-Energy Laser Irradiation Stimulates Bone Nodule Formation at Early Stages of Cell Culture in Rat Calvarial Cells. *Bone*. 1998; 22(4): 347-354.
- Persson M. A 100th anniversary: Sandstedt's experiments on tissue changes during tooth movement. *J Orthod*. 2005; 32(1): 27-28.
- Phillips JR. Apical root resorption under orthodontic therapy. *Angle Orthod*. 1955; 25(1): 22.
- Pietschmann P. *Principles of Osteoimmunology: Molecular Mechanisms and Clinical Applications*, Springer-Verlag/Wien. 2011.
- Pollack SR, Salzstein R, Pienkowski D. The electric double layer in bone and its influence on stress-generated potentials. *Calcif Tissue Int*. 1984; 36(Suppl 1): S77-81.
- Popowics T, Foster BL, Swanson EC, Fong H, Somerman MJ. Defining the Roots of Cementum Formation. *Cells Tissues Organs*. 2005; 181(3-4): 248-257.

- Popp TW, Årtun J, Linge L. Pulpal response to orthodontic tooth movement in adolescents: A radiographic study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1992; 101(3): 228-233.
- Proffit WR, Fields, H.W. *Contemporary Orthodontics*. Mosby Elsevier. 2007; Fourth Ed.
- Rajasekaran UBA, Khalled; Bashir, Omar. A Review on Use of Lasers in Clinical Dentistry. *Sebha Medical Journal*, Vol. 2012; 10(2).
- Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann K-U, McAteer JA, Lingeman JE, Cleveland RO, Bailey MR, Chaussy C. Shock Wave Technology and Application: An Update. *European Urology*. 2011; 59(5): 784-796.
- Reitan K. Continuous Bodily Tooth Movement and its Histological Significance. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1947; 7(2): 115-144.
- Reitan K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1960; 46(12): 881-900.
- Reitan K. Effects Of Force Magnitude And Direction Of Tooth Movement On Different Alveolar Bone Types*. *The Angle Orthodontist*. 1964; 34(4): 244-255.
- Reitan K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics*. 1967; 53(10): 721-745.
- Reitan K. Initial Tissue Behavior During Apical Root Resorption. *The Angle Orthodontist*. 1974; 44(1): 68-82.
- Reitan K. Biological principles and reactions. *Orthodontics, current orthodontic concepts and techniques*. 1985: 101-192.
- Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum Force Magnitude for Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Literature Review. *The Angle Orthodontist*. 2003; 73(1): 86-92.
- Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution. *The European Journal of Orthodontics*. 2004; 26(5): 483-490.
- Retamoso LB, da Cunha TDMA, Knop LAH, Shintcovsk RL, Tanaka OM. Organization and quantification of the collagen fibers in bone formation during orthodontic tooth movement. *Micron*. 2009; 40(8): 827-830.

- Rhee SH, Kang J, Nahm DS. Cystatins and cathepsin B during orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2009; 135(1): 99-105.
- Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *The Angle Orthodontist*. 1997; 67(3): 231-236.
- Rody J, Wellington J, King G, Gu G. Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2001; 120(5): 477-489.
- Rompe J. *Shock Wave Applications in Musculoskeletal Disorders*. Germany. 2002; Georg Thieme Verlag(1): 1-5.
- Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Kullmer K, Schwitalle M, Krischek O. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80(3): 546-552.
- Rygh P. Ultrastructural changes in pressure zones of human periodontium incident to orthodontic tooth movement. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1973; 31(2): 109-122.
- Rygh P. Orthodontic Root Resorption Studied by Electron Microscopy. *The Angle Orthodontist*. 1977; 47(1): 1-16.
- Rygh P, Bowling K, Hovlandsdal L, Williams S. Activation of the vascular system: A main mediator of periodontal fiber remodeling in orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1986; 89(6): 453-468.
- Saito I, Ishii K, Hanada K, Sato O, Maeda T. Responses of calcitonin gene-related peptide-immunopositive nerve fibres in the periodontal ligament of rat molars to experimental tooth movement. *Arch Oral Biol*. 1991; 36(9): 689-692.
- Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1997; 111(5): 525-532.
- Sathishkumar S, Meka A, Dawson D, House N, Schaden W, Novak MJ, Ebersole JL, Kesavalu L. Extracorporeal Shock Wave Therapy Induces Alveolar Bone Regeneration. *Journal of Dental Research*. 2008; 87(7): 687-691.
- Sato R, Yamamoto H, Kasai K, Yamauchi M. Distribution pattern of versican, link protein and hyaluronic acid in the rat periodontal ligament during experimental tooth movement. *Journal of Periodontal Research*. 2002; 37(1): 15-22.

- Schaden WMF, A. MD; Sailler, A. MD. Extracorporeal Shock Wave Therapy of Nonunion or Delayed Osseous Union. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2001; 387: 90-94.
- Schwarz AM. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. *International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography*. 1932; 18(4): 331-352.
- Seemann O, Rassweiler J, Chvapil M, Alken P, Drach GW. Effect of Low-Dose Shock Wave Energy on Fracture Healing: An Experimental Study. *Journal of Endourology*. 1992; 6(3): 219-223.
- Seifi M, Shafeei HA, Daneshdoost S, Mir M. Effects of two types of low-level laser wave lengths (850 and 630 nm) on the orthodontic tooth movements in rabbits. *Lasers in Medical Science*. 2007; 22(4): 261-264.
- Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour A-R. The Role of Nitric Oxide in Orthodontic Tooth Movement in Rats. *The Angle Orthodontist*. 2002; 72(3): 211-215.
- Shrivastava SK, Kailash. Shock wave treatment in medicine. *Journal of Biosciences*. 2005; 30(2): 269-275.
- Skidmore KJ, Brook, Karen J., Thomson, W. Murray, Harding, Winifred J. Factors influencing treatment time in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006; 129(2): 230 - 238.
- Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K. Effects of Continuous Infusion of PTH on Experimental Tooth Movement in Rats. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999; 14(4): 546-554.
- Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, Iwamoto M. Local and Chronic Application of PTH Accelerates Tooth Movement in Rats. *Journal of Dental Research*. 2000; 79(9): 1717-1724.
- Spadaro JA. Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics*. 1997; 18(3): 193-202.
- Speed CA. Extracorporeal shockwave therapy in the management of chronic soft-tissue conditions. *The Journal of Bone and Joint Surgery (Br)*. 2004; 86-B(2): 165-171.
- Stark TM, Sinclair PM. Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1987; 91(2): 91-104.

- Stenvik A, Mjör IA. Pulp and dentine reactions to experimental tooth intrusion. *American Journal of Orthodontics*. 1970; 57(4): 370-385.
- Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *Journal of Microscopy*. 1984; 134(2): 127-136.
- Storey E. The nature of tooth movement. *American Journal of Orthodontics*. 1973a; 63(3): 292-314.
- Storey E. The nature of tooth movement. *Am J Orthod*. 1973b; 63(3): 292-314.
- Stuteville OH. A Summary Review of Tissue Changes Incident to Tooth Movement. *The Angle Orthodontist*. 1938; 8(1): 1-20.
- Sun X, Zhu X, Xu C, Ye N, Zhu H. [Effects of low energy laser on tooth movement and remodeling of alveolar bone in rabbits]. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi = West China journal of stomatology*. 2001; 19(5): 290-293.
- Taba M, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic Biomarkers for Oral and Periodontal Diseases. *Dental clinics of North America*. 2005; 49(3): 551-vi.
- Tan SD, Xie R, Klein-Nulend J, van Rheden RE, Bronckers AL, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW, Maltha JC. Orthodontic force stimulates eNOS and iNOS in rat osteocytes. *J Dent Res*. 2009; 88(3): 255-260. doi: 210.1177/0022034508330861.
- Ten Cate A. *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*. (seventh ed.). 2008; Mosby(St. Louis, MO).
- Tezel A, Mitragotri S. Interactions of Inertial Cavitation Bubbles with Stratum Corneum Lipid Bilayers during Low-Frequency Sonophoresis. *Biophysical Journal*. 2003; 85(6): 3502-3512.
- Thiel M. Application of Shock Waves in Medicine. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2001; 387: 18-21.
- Thiel M, Nieswand M, Dörffel M. Review: The use of shock waves in medicine—a tool of the modern OR: An overview of basic physical principles, history and research. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2000; 9(3-4): 247-253.
- Tsay TP, Chen M-H, Oyen OJ. Osteoclast activation and recruitment after application of orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1999; 115(3): 323-330.
- Tsukii K, Shima N, Mochizuki S-i, Yamaguchi K, Kinosaki M, Yano K, Shibata O, Udagawa N, Yasuda H, Suda T, Higashio K. Osteoclast Differentiation Factor Mediates an Essential Signal for Bone Resorption Induced by $1\alpha,25-$

- Dihydroxyvitamin D₃, Prostaglandin E₂, or Parathyroid Hormone in the Microenvironment of Bone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 246(2): 337-341.
- Tziafas D. Mechanisms controlling secondary initiation of dentinogenesis: a review. *International Endodontic Journal*. 1994; 27(2): 61-74.
- Tziafas D. Dentinogenic potential of the dental pulp: facts and hypotheses. *Endodontic Topics*. 2007; 17(1): 42-64.
- Utley RK. The activity of alveolar bone incident to orthodontic tooth movement as studied by oxytetracycline-induced fluorescence. *American Journal of Orthodontics*. 1968; 54(3): 167-201.
- Ülgen M. *Ortodontik Tedavi Prensipleri*, 6. Baskı Ankara 2003.
- Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop*. 1991; 15(3): 181-184.
- van de Velde J-P, Kuitert RB, van Ginkel FC, Pahl-Andersen B. Histologic reactions in gingival and alveolar tissues during tooth movement in rabbits. *The European Journal of Orthodontics*. 1988; 10(1): 296-308.
- van der Jagt OP, van der Linden JC, Schaden W, van Schie HT, Piscaer TM, Verhaar JA, Weinans H, Waarsing JH. Unfocused extracorporeal shock wave therapy as potential treatment for osteoporosis. *J Orthop Res*. 2009; 27(11): 1528-1533.
- Vandevska-Radunovic V, Kvinnsland S, Kvinnsland IH. Effect of experimental tooth movement on nerve fibres immunoreactive to calcitonin gene-related peptide, protein gene product 9.5, and blood vessel density and distribution in rats. *The European Journal of Orthodontics*. 1997; 19(5): 517-529.
- Vaughan JM. *The physiology of bone*. Oxford. 1970; ClardClarendon.
- Venkatesh Prabhuji ML, Khaleelahmed S, Vasudevalu S, Vinodhini K. Extracorporeal shock wave therapy in periodontics: A new paradigm. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014; 18(3): 412-415.
- von Bohl M, Kuijpers-Jagtman AM. Hyalinization during orthodontic tooth movement: a systematic review on tissue reactions. *Eur J Orthod*. 2009; 31(1): 30-36.
- Von Bohl M, Maltha J, Von den Hoff H, Kuijpers-Jagtman AM. Changes in the periodontal ligament after experimental tooth movement using high and low continuous forces in beagle dogs. *Angle Orthod*. 2004; 74(1): 16-25.

- Wang C-J, Wang F-S, Yang KD, Weng L-H, Hsu C-C, Huang C-S, Yang L-C. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon–bone junction. A study in rabbits. *Journal of Orthopaedic Research*. 2003a; 21(6): 984-989.
- Wang CJ, Yang KD, Ko JY, Huang CC, Huang HY, Wang FS. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions. *Nitric Oxide*. 2009; 20(4): 298-303.
- Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, Chung H, Chen RF, Yang KD. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 287(3): 648-655.
- Wang FS, Yang KD, Chen RF, Wang CJ, Sheen-Chen SM. Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF- β 1. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*. 2002; 84-B(3): 457-461.
- Wang FS, Yang KD, Kuo YR, Wang CJ, Sheen-Chen SM, Huang HC, Chen YJ. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect. *Bone*. 2003b; 32(4): 387-396.
- Weil Jr LS, Roukis TS, Weil Sr LS, Borrelli AH. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic plantar fasciitis: Indications, protocol, intermediate results, and a comparison of results to fasciotomy. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2002; 41(3): 166-172.
- Wight TN, Kinsella MG, Qwarnström EE. The role of proteoglycans in cell adhesion, migration and proliferation. *Current Opinion in Cell Biology*. 1992; 4(5): 793-801.
- Wilcko MT, Wilcko WM, Pulver JJ, Bissada NF, Bouquot JE. Accelerated Osteogenic Orthodontics Technique: A 1-Stage Surgically Facilitated Rapid Orthodontic Technique With Alveolar Augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67(10): 2149-2159.
- Wild C, Khene M, Wanke S. Extracorporeal shock wave therapy in orthopedics. Assessment of an emerging health technology. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000; 16(1): 199-209.

- Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2008; 87(5): 414-434.
- Wong La. Risks and Complications in Orthodontic Treatment. *Hong Kong Dental Journal.* 2006; 3(1): 15-22.
- Xu ZH, Jiang Q, Chen DY, Xiong J, Shi DQ, Yuan T, Zhu XL. Extracorporeal shock wave treatment in nonunions of long bone fractures. *Int Orthop.* 2009; 33(3): 789-793.
- 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.* 2007; 66(4): 139-148.
- Yamaguchi M, Kasai K. The Effects of Orthodontic Mechanics on the Dental Pulp. *Seminars in Orthodontics.* 2007; 13(4): 272-280.
- Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The Effect of Prostaglandins on Experimental Tooth Movement in Monkeys (*Macaca fuscata*). *Journal of Dental Research.* 1982; 61(12): 1444-1446.
- Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics.* 1984; 85(6): 508-518.
- Yamashiro T, Takano-Yamamoto T. Influences of Ovariectomy on Experimental Tooth Movement in the Rat. *Journal of Dental Research.* 2001; 80(9): 1858-1861.
- Yasuda I, Noguchi, K., and Sata, T. Dynamic Callus and Electric Callus. *J. Bone Joint Sura.* 1955; 37A:1292.
- Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol.* 1990a; 16(3): 261-269.
- Young SR, Dyson M. Effect of therapeutic ultrasound on the healing of full-thickness excised skin lesions. *Ultrasonics.* 1990b; 28(3): 175-180.
- Yu JY, Lee W, Park JH, Bayome M, Kim Y, Kook YA. Histologic effects of intentional-socket-assisted orthodontic movement in rabbits. *Korean J Orthod.* 2012; 42(4): 207-217.
- Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin IZ, Megat Abdul Wahab R, Zainal Ariffin Z. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement. *ScientificWorldJournal.* 2011; 11: 1788-1803.

Zengo AN, Bassett CAL, Pawluk RJ, Gjelsvik A. Hemodynamic Deformation of Alveolar Socket Walls. *Journal of Dental Research*. 1974; 53(1): 28-32.

Zengo AN, Bassett CAL, Proutzos G, Pawluk RJ, Pilla A. In Vivo Effects of Direct Current in the Mandible. *Journal of Dental Research*. 1976; 55(3): 383-390.



EK-1

Ortodontik diş hareketi miktarının istatistiğine ait tablolar:

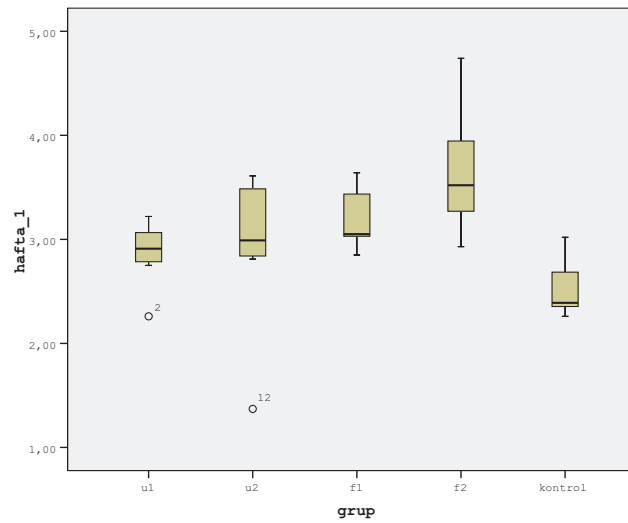
Tablo 1: Normalite testi.

Tests of Normality							
grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
hafta_1	u1	,209	7	,200*	,913	7	,416
	u2	,287	7	,084	,815	7	,057
	f1	,272	7	,126	,881	7	,231
	f2	,182	7	,200*	,945	7	,685
	kontrol	,314	7	,036	,799	7	,040
hafta_2	u1	,184	7	,200*	,916	7	,441
	u2	,196	7	,200*	,951	7	,736
	f1	,173	7	,200*	,923	7	,490
	f2	,178	7	,200*	,973	7	,919
	kontrol	,202	7	,200*	,888	7	,262
hafta_3	u1	,199	7	,200*	,941	7	,646
	u2	,217	7	,200*	,939	7	,634
	f1	,327	7	,023	,848	7	,118
	f2	,315	7	,035	,876	7	,210
	kontrol	,228	7	,200*	,895	7	,299

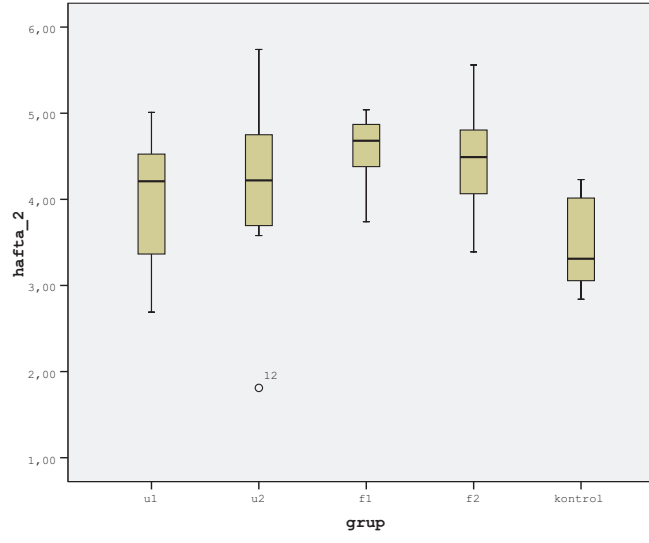
*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

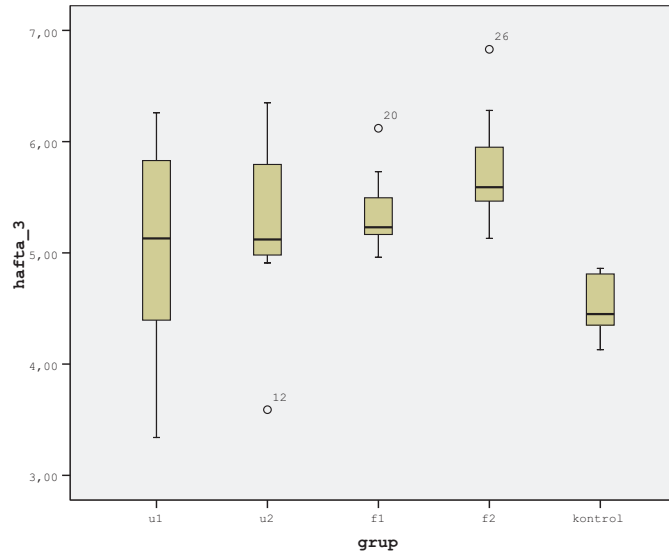
Tablo 2: 1. hafta verilerin dağılımı.



Tablo 3: 2. hafta verilerin dağılımı.



Tablo 4: 3. hafta verilerin dağılımı.



Tablo 5: One Way-ANOVA

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
					hafta_1	u1			7
	u2	7	2,9457	,76846	,29045	2,2350	3,6564	1,37	3,61
	f1	7	3,2100	,30397	,11489	2,9289	3,4911	2,85	3,64
	f2	7	3,6600	,61957	,23418	3,0870	4,2330	2,93	4,74
	kontrol	7	2,5043	,24892	,09408	2,2741	2,7345	2,26	2,91
	Total	35	3,0380	,60717	,10263	2,8294	3,2466	1,37	4,74
hafta_2	u1	7	3,9557	,88739	,33540	3,1350	4,7764	2,69	5,01
	u2	7	4,0943	1,23608	,46719	2,9511	5,2375	1,81	5,74
	f1	7	4,5657	,44504	,16821	4,1541	4,9773	3,74	5,04
	f2	7	4,4543	,71510	,27028	3,7929	5,1156	3,39	5,56
	kontrol	7	3,5029	,58045	,21939	2,9660	4,0397	2,84	4,23
	Total	35	4,1146	,86094	,14553	3,8188	4,4103	1,81	5,74
hafta_3	u1	7	5,0257	1,06165	,40127	4,0439	6,0076	3,34	6,26
	u2	7	5,2300	,89422	,33798	4,4030	6,0570	3,59	6,35
	f1	7	5,3757	,40335	,15245	5,0027	5,7488	4,96	6,12
	f2	7	5,7686	,58314	,22040	5,2293	6,3079	5,13	6,83
	kontrol	7	4,5371	,28872	,10912	4,2701	4,8042	4,13	4,86
	Total	35	5,1874	,78300	,13235	4,9185	5,4564	3,34	6,83

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
hafta_1	Between Groups	5,166	4	1,292	5,259	,002
	Within Groups	7,368	30	,246		
	Total	12,534	34			
hafta_2	Between Groups	5,031	4	1,258	1,871	,141
	Within Groups	20,170	30	,672		
	Total	25,202	34			
hafta_3	Between Groups	5,768	4	1,442	2,869	,040
	Within Groups	15,077	30	,503		
	Total	20,845	34			

Tablo 6: Post Hoc Testleri

Multiple Comparisons

Dependent Variable		(I) grup	(J) grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval			
				Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound		
hafta_1	Tukey HSD	u1	u2	-,07571	,26489	,998	-,8441	,6926		
			f1	-,34000	,26489	,703	-1,1084	,4284		
			f2	-,79000(*)	,26489	,042	-1,5584	-,0216		
			kontrol	,36571	,26489	,644	-,4026	1,1341		
		u2	u1	,07571	,26489	,998	-,6926	,8441		
			f1	-,26429	,26489	,854	-1,0326	,5041		
			f2	-,71429	,26489	,078	-1,4826	,0541		
			kontrol	,44143	,26489	,469	-,3269	1,2098		
		f1	u1	,34000	,26489	,703	-,4284	1,1084		
			u2	,26429	,26489	,854	-,5041	1,0326		
			f2	-,45000	,26489	,450	-1,2184	,3184		
			kontrol	,70571	,26489	,084	-,0626	1,4741		
		f2	u1	,79000(*)	,26489	,042	,0216	1,5584		
			u2	,71429	,26489	,078	-,0541	1,4826		
			f1	,45000	,26489	,450	-,3184	1,2184		
			kontrol	1,15571(*)	,26489	,001	,3874	1,9241		
		kontrol	u1	-,36571	,26489	,644	-1,1341	,4026		
			u2	-,44143	,26489	,469	-1,2098	,3269		
			f1	-,70571	,26489	,084	-1,4741	,0626		
			f2	-1,15571(*)	,26489	,001	-1,9241	-,3874		
		Tamhane	u1	u2	-,07571	,31390	1,000	-1,2757	1,1243	
				f1	-,34000	,16544	,475	-,9053	,2253	
				f2	-,79000	,26270	,140	-1,7584	,1784	
				kontrol	,36571	,15173	,292	-,1586	,8900	
	u2		u1	,07571	,31390	1,000	-1,1243	1,2757		
			f1	-,26429	,31235	,996	-1,4651	,9365		
			f2	-,71429	,37309	,569	-2,0011	,5726		
			kontrol	,44143	,30531	,878	-,7667	1,6495		
	f1		u1	,34000	,16544	,475	-,2253	,9053		
			u2	,26429	,31235	,996	-,9365	1,4651		
			f2	-,45000	,26084	,720	-1,4175	,5175		
			kontrol	,70571(*)	,14850	,005	,1942	1,2172		
	f2		u1	,79000	,26270	,140	-,1784	1,7584		
			u2	,71429	,37309	,569	-,5726	2,0011		
			f1	,45000	,26084	,720	-,5175	1,4175		
			kontrol	1,15571(*)	,25237	,019	,1879	2,1236		
	kontrol		u1	-,36571	,15173	,292	-,8900	,1586		
			u2	-,44143	,30531	,878	-1,6495	,7667		
			f1	-,70571(*)	,14850	,005	-1,2172	-,1942		
			f2	-1,15571(*)	,25237	,019	-2,1236	-,1879		
	hafta_2		Tukey HSD	u1	u2	-,13857	,43829	,998	-1,4099	1,1327
					f1	-,61000	,43829	,637	-1,8813	,6613
					f2	-,49857	,43829	,786	-1,7699	,7727
					kontrol	,45286	,43829	,838	-,8184	1,7242
		u2		u1	,13857	,43829	,998	-1,1327	1,4099	

			f1		-,47143	,43829	,817	-1,7427	,7999
			f2		-,36000	,43829	,922	-1,6313	,9113
			kontrol		,59143	,43829	,663	-,6799	1,8627
		f1	u1		,61000	,43829	,637	-,6613	1,8813
			u2		,47143	,43829	,817	-,7999	1,7427
			f2		,11143	,43829	,999	-1,1599	1,3827
			kontrol		1,06286	,43829	,136	-,2084	2,3342
		f2	u1		,49857	,43829	,786	-,7727	1,7699
			u2		,36000	,43829	,922	-,9113	1,6313
			f1		-,11143	,43829	,999	-1,3827	1,1599
			kontrol		,95143	,43829	,218	-,3199	2,2227
		kontrol	u1		-,45286	,43829	,838	-1,7242	,8184
			u2		-,59143	,43829	,663	-1,8627	,6799
			f1		-1,06286	,43829	,136	-2,3342	,2084
			f2		-,95143	,43829	,218	-2,2227	,3199
		Tamhane	u1	u2	-,13857	,57512	1,000	-2,1470	1,8698
			f1		-,61000	,37522	,776	-1,9964	,7764
			f2		-,49857	,43075	,957	-1,9844	,9872
			kontrol		,45286	,40078	,965	-,9646	1,8704
			u2	u1	,13857	,57512	1,000	-1,8698	2,1470
			f1		-,47143	,49655	,990	-2,4078	1,4650
			f2		-,36000	,53974	,999	-2,3063	1,5863
			kontrol		,59143	,51614	,964	-1,3374	2,5203
			f1	u1	,61000	,37522	,776	-,7764	1,9964
				u2	,47143	,49655	,990	-1,4650	2,4078
			f2		,11143	,31835	1,000	-1,0231	1,2459
			kontrol		1,06286(*)	,27645	,026	,1047	2,0210
			f2	u1	,49857	,43075	,957	-,9872	1,9844
				u2	,36000	,53974	,999	-1,5863	2,3063
			f1		-,11143	,31835	1,000	-1,2459	1,0231
			kontrol		,95143	,34811	,173	-,2486	2,1514
			kontrol	u1	-,45286	,40078	,965	-1,8704	,9646
				u2	-,59143	,51614	,964	-2,5203	1,3374
			f1		-1,06286(*)	,27645	,026	-2,0210	-,1047
			f2		-,95143	,34811	,173	-2,1514	,2486
hafta_3		Tukey	u1	u2	-,20429	,37893	,982	-1,3034	,8949
		HSD	f1		-,35000	,37893	,885	-1,4491	,7491
			f2		-,74286	,37893	,309	-1,8420	,3563
			kontrol		,48857	,37893	,700	-,6106	1,5877
			u2	u1	,20429	,37893	,982	-,8949	1,3034
			f1		-,14571	,37893	,995	-1,2449	,9534
			f2		-,53857	,37893	,619	-1,6377	,5606
			kontrol		,69286	,37893	,377	-,4063	1,7920
			f1	u1	,35000	,37893	,885	-,7491	1,4491
				u2	,14571	,37893	,995	-,9534	1,2449
			f2		-,39286	,37893	,836	-1,4920	,7063
			kontrol		,83857	,37893	,203	-2,2606	1,9377
			f2	u1	,74286	,37893	,309	-,3563	1,8420
				u2	,53857	,37893	,619	-,5606	1,6377
			f1		,39286	,37893	,836	-,7063	1,4920
			kontrol		1,23143(*)	,37893	,022	,1323	2,3306
			kontrol	u1	-,48857	,37893	,700	-1,5877	,6106

		u2	-,69286	,37893	,377	-1,7920	,4063
		f1	-,83857	,37893	,203	-1,9377	,2606
		f2	-1,23143(*)	,37893	,022	-2,3306	-,1323
Tamhane	u1	u2	-,20429	,52464	1,000	-2,0076	1,5990
		f1	-,35000	,42925	,997	-2,0106	1,3106
		f2	-,74286	,45781	,773	-2,4082	,9225
		kontrol	,48857	,41584	,962	-1,1910	2,1682
	u2	u1	,20429	,52464	1,000	-1,5990	2,0076
		f1	-,14571	,37078	1,000	-1,5409	1,2494
		f2	-,53857	,40350	,906	-1,9663	,8892
		kontrol	,69286	,35516	,614	-,7131	2,0988
	f1	u1	,35000	,42925	,997	-1,3106	2,0106
		u2	,14571	,37078	1,000	-1,2494	1,5409
		f2	-,39286	,26799	,848	-1,3333	,5475
		kontrol	,83857(*)	,18748	,010	,1836	1,4935
	f2	u1	,74286	,45781	,773	-,9225	2,4082
		u2	,53857	,40350	,906	-,8892	1,9663
		f1	,39286	,26799	,848	-,5475	1,3333
		kontrol	1,23143(*)	,24594	,008	,3207	2,1422
	kontrol	u1	-,48857	,41584	,962	-2,1682	1,1910
		u2	-,69286	,35516	,614	-2,0988	,7131
		f1	-,83857(*)	,18748	,010	-1,4935	-,1836
		f2	-1,23143(*)	,24594	,008	-2,1422	-,3207

* The mean difference is significant at the .05 level.

Deney gruplarına ait verilerin kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırılmasına ait tablolar aşağıdaki gibidir:

Tablo 7: Normalite testleri

Tests of Normality

grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
hafta_1	u1	,209	7	,200*	,913	7	,416
	u2	,287	7	,084	,815	7	,057
	f1	,272	7	,126	,881	7	,231
	f2	,182	7	,200*	,945	7	,685
hafta_2	u1	,184	7	,200*	,916	7	,441
	u2	,196	7	,200*	,951	7	,736
	f1	,173	7	,200*	,923	7	,490
	f2	,178	7	,200*	,973	7	,919
hafta_3	u1	,199	7	,200*	,941	7	,646
	u2	,217	7	,200*	,939	7	,634
	f1	,327	7	,023	,848	7	,118
	f2	,315	7	,035	,876	7	,210

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Tablo 8: Oneway testi

Descriptives									
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
hafta_1	u1	7	2,8700	,31496	,11904	2,5787	3,1613	2,26	3,22
	u2	7	2,9457	,76846	,29045	2,2350	3,6564	1,37	3,61
	f1	7	3,2100	,30397	,11489	2,9289	3,4911	2,85	3,64
	f2	7	3,6600	,61957	,23418	3,0870	4,2330	2,93	4,74
	Total	28	3,1714	,59845	,11310	2,9394	3,4035	1,37	4,74
hafta_2	u1	7	3,9557	,88739	,33540	3,1350	4,7764	2,69	5,01
	u2	7	4,0943	1,23608	,46719	2,9511	5,2375	1,81	5,74
	f1	7	4,5657	,44504	,16821	4,1541	4,9773	3,74	5,04
	f2	7	4,4543	,71510	,27028	3,7929	5,1156	3,39	5,56
	Total	28	4,2675	,85864	,16227	3,9346	4,6004	1,81	5,74
hafta_3	u1	7	5,0257	1,06165	,40127	4,0439	6,0076	3,34	6,26
	u2	7	5,2300	,89422	,33798	4,4030	6,0570	3,59	6,35
	f1	7	5,3757	,40335	,15245	5,0027	5,7488	4,96	6,12
	f2	7	5,7686	,58314	,22040	5,2293	6,3079	5,13	6,83
	Total	28	5,3500	,78516	,14838	5,0455	5,6545	3,34	6,83

Tablo 9: ANOVA testi

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
hafta_1	Between Groups	2,674	3	,891	3,058	,048
	Within Groups	6,996	24	,291		
	Total	9,670	27			
hafta_2	Between Groups	1,757	3	,586	,775	,520
	Within Groups	18,149	24	,756		
	Total	19,906	27			
hafta_3	Between Groups	2,068	3	,689	1,135	,355
	Within Groups	14,577	24	,607		
	Total	16,645	27			

Tablo 10: Post Hoc testleri

Multiple Comparisons								
Dependent Variable		(I) grup	(J) grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
				hafta_1	Tukey HSD	u1	u2	-,07571
			f1	-,34000	,28859	,646	-1,1361	,4561
			f2	-,79000	,28859	,052	-1,5861	,0061
		u2	u1	,07571	,28859	,994	-,7204	,8718
			f1	-,26429	,28859	,797	-1,0604	,5318
			f2	-,71429	,28859	,090	-1,5104	,0818
		f1	u1	,34000	,28859	,646	-,4561	1,1361
			u2	,26429	,28859	,797	-,5318	1,0604
			f2	-,45000	,28859	,420	-1,2461	,3461

hafta_2	Tamhane	f2	u1	,79000	,28859	,052	-,0061	1,5861
			u2	,71429	,28859	,090	-,0818	1,5104
			f1	,45000	,28859	,420	-,3461	1,2461
		u1	u2	-,07571	,31390	1,000	-1,1648	1,0134
			f1	-,34000	,16544	,320	-,8598	,1798
			f2	-,79000	,26270	,086	-1,6727	,0927
		u2	u1	,07571	,31390	1,000	-1,0134	1,1648
			f1	-,26429	,31235	,963	-1,3534	,8249
			f2	-,71429	,37309	,397	-1,8963	,4678
		f1	u1	,34000	,16544	,320	-,1798	,8598
			u2	,26429	,31235	,963	-,8249	1,3534
			f2	-,45000	,26084	,534	-1,3312	,4312
	f2	u1	,79000	,26270	,086	-,0927	1,6727	
		u2	,71429	,37309	,397	-,4678	1,8963	
		f1	,45000	,26084	,534	-,4312	1,3312	
	Tukey	u1	u2	-,13857	,46482	,991	-1,4208	1,1437
	HSD		f1	-,61000	,46482	,564	-1,8923	,6723
			f2	-,49857	,46482	,709	-1,7808	,7837
	u2	u1	,13857	,46482	,991	-1,1437	1,4208	
		f1	-,47143	,46482	,743	-1,7537	,8108	
		f2	-,36000	,46482	,865	-1,6423	,9223	
	f1	u1	,61000	,46482	,564	-,6723	1,8923	
		u2	,47143	,46482	,743	-,8108	1,7537	
		f2	,11143	,46482	,995	-1,1708	1,3937	
f2	u1	,49857	,46482	,709	-,7837	1,7808		
	u2	,36000	,46482	,865	-,9223	1,6423		
	f1	-,11143	,46482	,995	-1,3937	1,1708		
Tamhane	u1	u2	-,13857	,57512	1,000	-1,9808	1,7036	
	f1	-,61000	,37522	,593	-1,8734	,6534		
	f2	-,49857	,43075	,849	-1,8633	,8662		
u2	u1	,13857	,57512	1,000	-1,7036	1,9808		
	f1	-,47143	,49655	,939	-2,2248	1,2819		
	f2	-,36000	,53974	,988	-2,1386	1,4186		
f1	u1	,61000	,37522	,593	-,6534	1,8734		
	u2	,47143	,49655	,939	-1,2819	2,2248		
	f2	,11143	,31835	1,000	-,9267	1,1496		
f2	u1	,49857	,43075	,849	-,8662	1,8633		
	u2	,36000	,53974	,988	-1,4186	2,1386		
	f1	-,11143	,31835	1,000	-1,1496	,9267		
Tukey	u1	u2	-,20429	,41657	,960	-1,3534	,9449	
HSD		f1	-,35000	,41657	,835	-1,4992	,7992	
		f2	-,74286	,41657	,306	-1,8920	,4063	
u2	u1	,20429	,41657	,960	-,9449	1,3534		
	f1	-,14571	,41657	,985	-1,2949	1,0034		
	f2	-,53857	,41657	,576	-1,6877	,6106		
f1	u1	,35000	,41657	,835	-,7992	1,4992		
	u2	,14571	,41657	,985	-1,0034	1,2949		
	f2	-,39286	,41657	,782	-1,5420	,7563		
f2	u1	,74286	,41657	,306	-,4063	1,8920		
	u2	,53857	,41657	,576	-,6106	1,6877		
	f1	,39286	,41657	,782	-,7563	1,5420		
Tamhane	u1	u2	-,20429	,52464	,999	-1,8614	1,4528	
	f1	-,35000	,42925	,969	-1,8550	1,1550		

	f2	-,74286	,45781	,590	-2,2632	,7775
u2	u1	,20429	,52464	,999	-1,4528	1,8614
	f1	-,14571	,37078	,999	-1,4143	1,1229
	f2	-,53857	,40350	,758	-1,8462	,7690
f1	u1	,35000	,42925	,969	-1,1550	1,8550
	u2	,14571	,37078	,999	-1,1229	1,4143
	f2	-,39286	,26799	,677	-1,2550	,4692
f2	u1	,74286	,45781	,590	-,7775	2,2632
	u2	,53857	,40350	,758	-,7690	1,8462
	f1	,39286	,26799	,677	-,4692	1,2550

Tablo 11: Tukey HSD 1, 2, ve 3. haftalara ait tablolar

hafta_1

		N	Subset for alpha = .05
grup		1	1
Tukey	u1	7	2,8700
HSD(a)	u2	7	2,9457
	f1	7	3,2100
	f2	7	3,6600
	Sig.		,052

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
a Uses Harmonic Mean Sample Size = 7,000.

hafta_2

		N	Subset for alpha = .05
grup		1	1
Tukey	u1	7	3,9557
HSD(a)	u2	7	4,0943
	f2	7	4,4543
	f1	7	4,5657
	Sig.		,564

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
a Uses Harmonic Mean Sample Size = 7,000.

hafta_3

		N	Subset for alpha = .05
grup		1	1
Tukey	u1	7	5,0257
HSD(a)	u2	7	5,2300
	f1	7	5,3757
	f2	7	5,7686
	Sig.		,306

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 7,000.



Diş hareketine ait istatistik için kullandığımız ham veriler aşağıdaki gibidir:

Tablo 12: Ortodontik diş hareketine ait 1., 2. Ve 3. Haftaya ait veriler

	gün 7	gün 14	gün 21
u1	2,75	2,88	4,01
u1	2,26	2,69	3,34
u1	3,01	3,85	4,78
u1	2,91	5,01	5,85
u1	2,82	4,21	5,13
u1	3,12	4,27	6,26
u1	3,22	4,78	5,81
u1-ort	2,87	3,96	5,03
u2	2,87	3,81	5,05
u2	3,41	4,85	5,61
u2	3,56	5,74	5,98
u2	2,99	4,65	6,35
u2	1,37	1,81	3,59
u2	2,81	3,58	4,91
u2	3,61	4,22	5,12
u2-ort	2,95	4,09	5,23
f1	3,05	3,74	4,96
f1	3,02	4,44	5,15
f1	3,28	4,32	5,18
f1	3,64	4,93	5,26
f1	3,59	4,81	5,23
f1	3,04	5,04	6,12
f1	2,85	4,68	5,73
f1-ort	3,21	4,50	5,38
f2	4,74	5,56	6,28
f2	4,18	4,52	5,62
f2	3,71	4,06	5,13
f2	3,21	5,09	5,52
f2	3,52	4,07	6,83
f2	3,33	4,49	5,59
f2	2,93	3,39	5,41
f2-ort	3,66	4,52	5,77
c	2,37	2,84	4,38
c	2,34	3,24	4,13
c	2,39	3,91	4,45
c	2,26	2,87	4,32
c	3,02	3,31	4,78
c	2,91	4,23	4,84
c	2,46	4,12	4,86
c-ort	2,54	3,50	4,54

EK-3

Biyokimyasal incelemelere ait bulgulara ait bilgiler aşağıda yer almaktadır:

Tablo 1: 1. ve 3. hafta serum örneklerindeki BALP seviyeleri

	1	2
N1	80,078	91,977
N1	87,995	64,434
N1	72,714	57,187
N1	71,247	60,562
N1	90,482	67,835
N1	68,809	56,706
N1	81,064	52,865
N1 ort.	78,9127143	64,50943
N2	96,976	84,524
N2	61,529	89,984
N2	52,865	92,475
N2	68,809	97,979
N2	67,348	84,029
N2	62,98	88,492
N2	67,348	88,492
N2 ort.	68,265	89,425
C	113,138	107,554
C	87,995	79,586
C	95,473	74,672
C	108,061	87,995
C	79,586	105,026
C	79,093	94,473
C	42,859	57,668
C ort.	86,6007143	86,71057
F1	85,019	87,002
F1	80,078	89,486
F1	57,668	67,348
F1	51,908	62,012
F1	60,079	71,247
F1	75,653	94,473
F1	84,524	79,093
F1 ort.	70,7041429	78,66586
F2	80,078	86,01
F2	70,271	83,534
F2	85,514	99,485
F2	88,492	99,485
F2	77,617	88,989
F2	76,144	94,973
F2	144,12	132,139
F2 ort.	88,8908571	97,80214

Tablo 2: Biyokimyasal verilere ait tanımlayıcı bilgiler

		Descriptives							
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
BALP_1	u1	7	78,9127	8,38247	3,16827	71,1602	86,6652	68,81	90,48
	u2	7	68,2650	13,76447	5,20248	55,5350	80,9950	52,87	96,98
	f1	7	86,6007	23,32503	8,81603	65,0287	108,1728	42,86	113,14
	f2	7	70,7041	13,81059	5,21991	57,9315	83,4768	51,91	85,02
	Total	28	76,1206	16,58629	3,13451	69,6892	82,5521	42,86	113,14
BALP_2	u1	7	64,5094	13,10991	4,95508	52,3848	76,6341	52,87	91,98
	u2	7	89,4250	4,78998	1,81044	84,9950	93,8550	84,03	97,98
	f1	7	86,7106	17,65864	6,67434	70,3790	103,0421	57,67	107,55
	f2	7	78,6659	12,22770	4,62163	67,3571	89,9746	62,01	94,47
	Total	28	79,8277	15,59359	2,94691	73,7812	85,8743	52,87	107,55

*U1=N1 ve U2=N2

Tablo 3: Biyokimyasal verilerin ANOVA ile değerlendirilmesi

		ANOVA				
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
BALP_1	Between Groups	1460,740	3	486,913	1,958	,147
	Within Groups	5967,095	24	248,629		
	Total	7427,835	27			
BALP_2	Between Groups	2628,370	3	876,123	5,341	,006
	Within Groups	3936,948	24	164,039		
	Total	6565,318	27			

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Onur DEMİR

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 27/11/1985

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İyi Düzeyde İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Samsun-Çarşamba Yeşilirmak İlkokulu 1991-1996
Samsun-Çarşamba Anadolu Lisesi 1996-2000
Samsun Fen Lisesi 2000-2004
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 2004-2009
Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2010-2015

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2012-2014

E-posta: o.demir@rocketmail.com