

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DÜŞÜK DOZ LAZER UYGULAMALARININ ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Ghizlane GENÇ

**Ortodonti Programı
DOKTORA TEZİ**

**Ankara
2010**

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DÜŞÜK DOZ LAZER UYGULAMALARININ ORTODONTİK DİŞ HAREKETİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Ghizlane GENÇ

**Ortodonti Programı
DOKTORA TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İlken KOCADERELİ**

**Ankara
2010**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Bu çalışma jürimiz tarafından Ortodonti Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Semra Cığer
Hacettepe Üniversitesi



Danışman: Prof. Dr. İlken Kocadereli
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Müfide Dinçer
Gazi Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Tülin Taner
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Müge Aksu
Hacettepe Üniversitesi

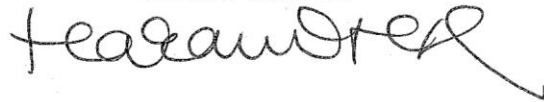


ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hakan S. Orer

Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Doktora Eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, tezimin hazırlanmasında değerli düşünceleri ile bana yol gösteren, tezimin her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. İlken Kocadereli'ye

Ortodonti eğitimim süresince verdikleri emekler nedeniyle, öğretim üyeleri Prof. Dr. Semra Ciğer'e ve Prof. Dr. Tülin Taner'e

Lazer uygulama aşamasında değerli katkılarından dolayı Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ferda taşar'a ve Araştırma Görvlisi Dt. Sibel El'e

Biyokimya değerlendirme aşamasındaki büyük katkılarından dolayı Prof. Dr. Kamer Kılınç'a

Ortodonti kliniğinde beraber zevkle çalıştığım tüm arkadaşlarıma, desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime doktora eğitimim ve tezimin her aşamasında sonsuz destek veren, yardım eden ve sabır gösteren sevgili eşim Hamza'ya, canım oğlum Kubilay'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 4682).

ÖZET

Genç, G. Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti Doktora Tezi, Ankara, 2010. Bu çalışmanın amacı ortodontik tedavi sırasında düşük doz lazer uygulamalarının (DDLTL), ortodontik diş hareketi hızı ve dişeti cep sıvısındaki nitrik oksit seviyesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya maksiller birinci premolarları çekilmiş ve kanin dişleri önceden distalize edilmiş 20 hasta dahil edilmiştir. Maksiller lateral kesicilerin retraksiyonu sırasında 0.,3.,7.,14.,21. ve 28. günlerde Ga.Al.As diyot lazer uygulanmıştır. Sol maksiller lateral kesiciler kontrol grubunu oluştururken, sağ maksiller lateral kesiciler lazer uygulama grubunu oluşturmuştur. Lazer uygulama grubunda hem bukkal hem palatinal bölgeden 5'er doz lazer uygulanmıştır (2 servikal-1 orta-2 apikal). Maksiller lateral kesicilerin distalizasyonu sırasında 80 gr'lık kuvvet uygulayan Nikel-Titanyum sarmal yay kullanılmıştır. Yukarda belirtilen günlerde dişeti cep sıvısı örnekleri alınmış ve biyokimya laboratuvarında nitrik oksit seviyeleri tayin edilmiştir. Verilerin analizi SPSS, 11.5 paket programında yapılmış ve Bonferroni ile tekrarlı ölçümlerde varyans analizleri kullanılmıştır. Çalışmamızın sonucunda ortodontik tedavi sırasında düşük doz lazer uygulamasının diş hareketini hızlandırdığı, ancak dişeti cep sıvısındaki nitrik oksit seviyesinde anlamlı istatistiksel değişim görülmediği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Ortodontik diş hareketi, lazer, biyostimülasyon, nitrik oksit, dişeti cep sıvısı.

Destekleyen Kurumlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir .

ABSTRACT

Genç, G. The effect of application of low level laser therapy (LLLT) on orthodontic tooth movement. Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Ph.D. Thesis in Orthodontics, Ankara, (2010). The aims of this study were to evaluate the effects of application of low level laser therapy (LLLT) (1) on the velocity of orthodontic tooth movement and on the (2) nitric oxide levels at gingival crevicular fluid during orthodontic treatment. The sample consisted of 20 patients whose maxillary first premolars were extracted and canines were distalized before. Ga.Al.As diode laser was applied on 0.,3rd,7th,14th,21st,28th days when the retraction of maxillary lateral incisors were initiated. The maxillary right lateral incisors served as the study group(laser group), whereas the maxillary left lateral incisors served as the control group. The teeth in the laser group received 5 doses of laser application from buccal and 5 doses of laser from the palatal side (2 servical- 1 middle- 2 apical). Nickel-Titanium closed coil springs with a force of 80 gr were used for the distalisation. Gingival crevicular fluid was obtained on the above mentioned days and nitric oxide level was analyzed in biochemistry lab. The data was analyzed at SPSS 11.5 level. Bonferroni test and ANOVA for repeated measurements tests were used. The results of our study showed that application of low level laser therapy accelerated orthodontic tooth movement; there were no statistically significant changes at the nitric oxide levels at the gingival crevicular fluid level during the orthodontic treatment.

Key words: Orthodontic tooth movement, laser, biostimulation, nitric oxide, gingival crevicular fluid.

Supported by Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi, Ph. D.
Thesis Grant (Proje No: 4682).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GRAFİKLER	xiv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ortodontik diş hareketi.....	3
2.1.1. Ortodontik diş hareketinde periodonsiyumda görülen değişiklikler....	4
2.1.2. Direkt ve indirekt kemik rezorbsiyonu.....	5
2.1.3. Optimal ortodontik kuvvet.....	5
2.1.4. Ortodontik mekanik teorileri.....	7
2.1.4.1. Basınç-gerilim teorisi.....	7
2.1.4.2. Kemik -bükülme teorisi.....	9
2.1.4.3. Ortodontik diş hareketinde biyoelektrik sinyalleri.....	10
2.2. Diş hareketi biyostimülasyonu.....	11
2.2.1. Mediatorlerin injeksiyonu.....	12
2.2.1.1. Prostaglandin E ₂	12
2.2.1.2. Kortikosteroidler.....	14
2.2.1.3. Paratiroid hormonu.....	15
2.2.1.4. 1,25-Dihidroksikolekalsiferol.....	16
2.2.1.5. Lökotrienler.....	16
2.2.1.6. Osteokalsin.....	17
2.2.1.7. Nitrik Oksit.....	17
2.2.2. Mekanik Stimülasyon.....	18

2.2.3. Elektromanyetik Stimülasyonu.....	18
2.2.4. Gen Stimülasyonu.....	19
2.2.5. Kortikal Aktivasyon.....	20
2.2.5.1. İlk Kortikotomi.....	20
2.2.5.2. Kortikotomi ve dokuların sağlığı.....	21
2.2.6. Lazer ile biyostimülasyon.....	22
2.2.6.1. Lazer hakkında bilgiler.....	22
2.2.6.2. Lazerin Yapısı.....	25
2.2.6.3. Lazer – Doku etkileşimi.....	26
2.2.6.4. Diş hekimliğinde kullanılan lazerler ve özellikleri.....	28
2.2.6.5. Düşük doz lazer tedavisi (DDLT)nin diş hekimliğinde klinik uygulamaları.....	31
2.2.6.6. Ortodontide lazer kullanımı.....	32
2.2.7. Lazer biyostimülasyonla diş hareketi.....	33
2.2.8. Lazer Dozunun Hesaplaması.....	37
2.2.9. Lazer kullanımında güvenlik.....	38
2.3. Dişeti oluğu sıvısı (DOS).....	40
2.4. Nitrik Oksit (NO).....	44
2.4.1. Nitrik oksit sentaz izoformlarının özetlenmesi.....	46
2.4.2. Nitrik oksit ve diş hareketi.....	49
BİREYLER ve YÖNTEM	52
3.1. Bireyler.....	52
3.2. Yöntem.....	53
3.2.1. Çalışma Gruplarının Tanımı.....	53
3.3. Lazer Uygulaması.....	54
3.4. Değerlendirme Yöntemleri.....	57
3.4.1 Gözlemsel Değerlendirmeler.....	57
3.4.2. Ortodontik Diş Hareket Miktarının Ölçümü.....	58
3.4.3. DOS Alımı ve Biyokimyasal Değerlendirme.....	59
3.5. İstatistiksel Analiz.....	69
BULGULAR	70
4.1. Gözlemsel gingival index bulguları.....	70

4.2. Mesafe ölçümlerinin bulguları.....	71
4.3. Biyokimya bulguları.....	74
TARTIŞMA.....	81
SONUÇLAR.....	90
KAYNAKLAR.....	91
Ekler.....	104
Ek 1. Etik kurul onayı.....	104
Ek 2. Aydınlatılmış onam örneği.....	105

SİMGELER VE KISALTMALAR

PDL	Periodontal ligament
Diğ.	Diğerler
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
cGMP	Siklik guanazin monofosfat
PGE2	Prostaglandin E2
ODF	Osteoklastik diferansiyasyon faktör
EP2R	Prostaglandin E2 reseptör
EP4R	Prostaglandin E2 reseptör
PKA	Proteinkinaz A
RANKL	Nükleer faktör kapa B ligand reseptör
mRNA	Mesajcı RNA
PTH	Paratiroid hormon
Ca+	Kalsiyum
K+	Potasyum
Na+	Sodyum
Mg+	Magnezyum
Cl	Klor
J	Joule
M-CSF	Makrofaj koloni stimülasyon faktör
OPG	Osteoprotegerin
RAP	<i>Regional acceleratory phenomenon</i>
AOO	Hızlandırılmış osteojenik ortodonti
MASER	<i>Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
ND	Neodymium
CO2	Karbondiyoksit
DDLTT	Düşük doz lazer tedavisi
TME	Temporomandibuler eklem
ALP	Alkalen fosfataz
ATP	Adenosin trifosfat

He-Ne	Helium-neon
Ga-Al-As	Gallium-Aluminum-Arsenide
KLO3	Optodan
ANSI	<i>American National Standards Institute</i>
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i>
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
LTB4	Lökotrien B4
PAF	Platelet aktive edici faktör
İL	İnterlöklin
TNF	Tümör nekrozis faktör
MMP	Metaloproteinaz
NaOH	Sodyum hidroksid
MRP	Myeloid bağlı protein
IgA	Immunoglobulin A
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
iNOS	Nitrik oksit sentaz izoform
ecNOS	Nitrik oksit sentaz endotel hücreleri
ncNOS	Nitrik oksit sentaz nöron hücreleri
EDRF	<i>Endotelial derived relaxing faktör</i>
ROS	Serbest oksijen radikali
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
LPS	Lipopolisakkarid
Fe	Demir
O2-	Süperoksit radikal
ONOO-	Peroksinitrit
NO2	Nitrojen dioksit
N2O3	Dinitrojen trioksit
N2O4	Dinitrojen tetraoksit
PNL	Polimorfonükleer lökosit

ŞEKİLLER**Sayfa**

3.1. Lazer uygulama bölgeleri.....	54
3.2. Lazer uygulaması.....	55
3.3. Araştırmada kullanılan lazer makinesi.....	56
3.4. Maksiller lateral kesicinin distalizasyonu.....	59
3.5. Ortodontik diş hareket miktarının ölçümü.....	59
3.6. Dişeti oluşu sıvısı örnekleri alınması.....	60
3.7. Dişeti oluşu sıvısı örnekleri.....	61
3.8. Biyokimya laboratuvarında kullanılan cihaz.....	61
3.9. Hasta 1-2 başlangıç, yapılan işlemler ve bitiş resimleri.....	62-68

TABLÖLAR**Sayfa**

2.3. DOS'ta saptanabilen moleküller.....	43
2.4.1. Nitrik oksit sentaz izoformlarının özetlenmesi.....	46
3.1. Hasta grubu yaş dağılımı.....	53
3.2. Araştırmada kullanılan lazer makinesinin özellikleri.....	56
3.3. Gingival indeks.....	58
4.1. Zaman içerisinde gingival indeks düzeyleri.....	70
4.2. Zamana göre lazer ve kontrol gruplarının mesafe düzeyleri.....	72
4.3. 0.güne göre lazer ve kontrol gruplarında mesafe değişimi.....	74
4.4. Zamana göre lazer ve kontrol gruplarının nitrit düzeyleri.....	75
4.5.Zamana göre lazer ve kontrol gruplarının nitrit-nitrat düzeyleri.....	77
4.6. Zamana göre kuvvet uygulanmayan ve kuvvet uygulanan lazer ve kontrol gruplarının nitrit ile nitrit-nitrat düzeyleri.....	79

GRAFİKLER**Sayfa**

4.1. Zamana göre lazer ve kontrol gruplarının mesafe düzeyleri.....	73
4.2. Lazer ve kontrol gruplarının distalizasyon miktarının karşılaştırılması...	74
4.3. Zamana göre lazer ve kontrol gruplarının nitrit düzeyleri.....	76
4.4. Zamana göre lazer ve kontrol gruplarının nitrit-nitrat düzeyleri.....	78
4.5. Zamana göre kuvvet uygulanmayan ve kuvvet uygulanan lazer ve kontrol gruplarının nitrit düzeyleri.....	80
4.6. Zamana göre kuvvet uygulanmayan ve kuvvet uygulanan lazer ve kontrol gruplarının nitrit-nitrat düzeyleri.....	81

GİRİŞ

Ortodonti, dentofasiyal anomaliye sahip bireylerde, dişlere ve çenelere biyomekanik kuvvetler uygulayarak diş-çene-yüz yapılarının uyumlu ve fonksiyonel hale getirilmesine çalışan bir dişhekimliği alanıdır.

Dişsel düzensizliklerin tedavisi, uygulanan mekanik kuvvetlere karşı periodonsiyumda meydana gelen bir takım biyolojik olayların sonucu olarak, dişlerin alveol kemiği içinde bir yerden başka bir yere hareket ettirilmesi şeklinde gerçekleşmektedir.

Bir dişin, alveol kemiği içindeki hareketinin temelinde dişin kökünü çevreleyen alveoler kemikteki *remodeling* ve periodontal ligamentteki bir takım hücresel değişimler yatmaktadır. Diş hareketi sırasında meydana gelen histolojik değişiklikleri incelemek amacıyla yapılan deneysel çalışmalar, 1902 yılında Sandstedt'in (1), köpekler üzerinde yaptığı çalışma ile başlamıştır. Sandstedt, bu çalışmasında dişin hareket yönünde periodontal ligamentte bir sıkışma olduğunu ve bunu takiben alveol kemiğinde bir rezorbsiyon meydana geldiğini, hareket yönünün tersinde ise periodontal ligamentlerin gerilimi sonucunda alveol kemiğinde apozisyon oluştuğunu bildirmiştir.

Teknolojik gelişmelere paralel olarak diş hareketi esnasında hücresel seviyede meydana gelen değişimler, daha net olarak ortaya konmuştur. Diş hareketi esnasında, periodontal dokuların hem kimyasal yapılarında,(2) hem de enzimatik seviyelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Dişe mekanik kuvvet uygulanması sonucu, basınç ve gerilim kuvvetlerinin etkisinde kalan periodontal dokularda prostaglandinlerin (3), nöropeptitlerin, sitokinler ile nörotransmitterlerin ve lökotrienlerin (4) seviyelerinde bir artış olduğu görülmüştür. Bu maddelerin kemik dokusu *remodelinginde* de rol oynadıkları hipotezinin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Uzun süren ortodontik tedavilerde, hijyene bağlı diş çürüğü sorunları dışında, periodontal hastalıklar, kooperasyon problemleri, ve en önemlisi tedavi süresi uzamasıyla birlikte görülen kök rezorbsiyonları dikkati çekmektedir (4) . Bazı yazarlar (5,6), diş kökünde ve alveol kemiğinde doku hasarı meydana gelmeden ortodontik diş hareketinin çok zor olduğunu bildirmişlarsedede doku hasarı oluşturmada hızlı diş hareketinin elde edilebileceğini gösteren deneysel çalışmalar da vardır (4,7).

Bu çalışmalar kapsamında, dişin hareketi esnasında kuvvete karşı dokularda oluşan direnci azaltmak ve çevresel faktörleri değiştirmek suretiyle, mekanik kuvvetleri hücresel cevaba dönüştüren fizyolojik araçlar olarak düşünülen prostaglandinler (8), osteokalsin (9), nöropeptitler, lökotrienler (10) ve nitrik oksit (11) gibi maddeler kullanılmıştır. Bazı deneysel çalışmalarda ise mekanik kuvvetlere doğru elektriksel akım ve palslı elektromanyetik (12,13) fiziksel uygulamalar eklenerek diş hareketinin önemli oranda hızlandırılabilceğı belirlenmiştir. Ayrıca paratiroid hormon (14), D vitamininin aktif şekli olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol (15) ve kortizon (16) gibi sistemik faktörlerin ya da son yıllarda gelişen kortikotomi (17,18) ve lazer uygulaması (19,20) gibi lokal faktörlerin de diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir.

Son yıllarda diş hekimliği alanında lazerin yumuşak ve sert dokular üzerindeki etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ortodontide, kemik *remodeling*i ve diş hareketi sırasında lazerin biostimulatif etkisini inceleyen *in vivo* çalışmalar mevcuttur (19,20).

Çalışmamızın amacı, konveks profile ve /veya çapraşıklığa bağlı premolar çekimli ortodontik tedavi gören bireylerde, maksiller anterior dişlerin retraksiyonunda düşük doz lazer uygulamasının, diş hareketi üzerindeki etkisini; tedavi süresi ve cep sıvısındaki hücresel aktivite üzerine etkilerini; incelenmek ve değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Ortodontik diş hareketi

Ortodontik diş hareketi, dental pulpa, periodontal ligament, alveolar kemik ve gingivayı içeren dental ve paradental dokuların *remodeling* değişiklikleriyle karakterizedir. Bu dokular değişik büyüklük, sıklık ve sürelerde mekanik yükleme ile karşılaştıklarında geniş makroskopik ve mikroskopik değişimler göstermektedirler.

Ortodontik diş hareketi; fizyolojik diş hareketi ve diş erüpsiyonundan farklıdır. Fizyolojik diş hareketi yavaş bir süreçtir ve genelde süngerimsi kemikte ya da büyüme nedeniyle kortikal kemikte bukkal yönde gerçekleşmektedir (21). Ortodontik diş hareketi ise uygulanan kuvvetin fiziksel karakteristiklerine ve periodontal ligamentlerin büyüklüğü ile biyolojik cevabına bağlı olarak hızlı ya da yavaş olabilmektedir (22).

Yükleme altında periodontal ligamentlerin kan akımındaki gerilim, nörotransmitterlerin, sitokinlerin, büyüme hormonları, koloni-uyarıcı faktörleri ve araşidonik asit metabolitleri gibi anahtar moleküllerin sentezine yol açmaktadır. Bu moleküller dişlerin etrafında hücresel tepki oluşturarak dokuda apozisyon ya da rezorpsiyon için olumlu bir mikro-çevre oluşturmaktadır (23.24).

20'inci yüzyıldan beri çeşitli araştırmacılar, diş hareketi sonrasında diş çevresindeki dokulardaki histolojik değişiklikleri analiz etmeye çalışmışlardır. Bu çalışmalar mekanik yükleme altındaki periodontal ligamentler, fibroblastlar, endotelial hücreler, osteoblastlar, osteositler ve endosteal hücreler içeren geniş bir hücresel aktivite meydana geldiğini göstermiştir (25). Bunun dışında, mekanik yüklemenin dokuların hücresel, moleküler ve genetik düzeyde yapısal değişikliklere yol açabileceği de literatürde kaydedilmiştir.

2.1.1. Ortodontik diş hareketinde periodonsiyumda görülen değişiklikler

Periodontal ligament diş kemiğe bağlayan dens fibröz bir bağ dokusudur ve temel fonksiyonu alveol içinde dişe destek olmak ve sement ile kemik arasındaki fizyolojik ilişkiyi devam ettirmektir (26). Ortodontik tedavideki diş hareketleri sırasında gerek periodontal ligamentte gerekse periodontal ligamente komşu kemik duvarında önemli değişiklikler meydana gelmektedir (27). Diş hareket ettirmek için uygulanan kuvvetin cinsine göre periodontal aralıkta daralma (Periodontal liflerin sıkışması) ve genişleme (Periodontal liflerin gerilmesi) görülmektedir (27). Basınca maruz kalan periodontal ligamente komşu alveolar kemikte rezorbsiyon, gerilmeye maruz kalan alveolar kemikte ise apozisyon görülmektedir.

Rezorbsiyona ve apozisyona uğrayan kemik yüzeylerinde kemik ile kök arasındaki fibröz bağın devamlılığı asla kesintiye uğramamaktadır. Bu devamlılığın sağlanmasında dış periodontal bölgenin (alveol kemiğine komşu), iç periodontal bölgenin (semente komşu) ve ara bölgenin (iç ve dış bölge arasında) önemi büyüktür (28).

Kemik apozisyonu görülen alanlarda dış periodontal bölge yeni oluşan kemik tabakası içinde kalmaktadır ve *sharpey fibrilleri* haline dönmektedir: Ara periodontal bölge yeni dış periodontal bölgeye dönüşmekte; iç periodontal bölge ise semente yapışık olduğundan stabil kalmaktadır. Bu olaylar apozisyon süresinde ardışık şekilde devam etmektedir. Kemik rezorbsiyonu olan alanlarda, kemik matriks lifleri harap olmamakta ve çıplak kollajen lifler haline dönerek dış periodontal bölge lifleri görevi görmektedir. Böylece periodonsiyum ile kemik arasındaki fibröz bağın devamlılığı korunmaktadır. Rezorbsiyon süresi boyunca eski dış periodontal bölge lifleri ara periodontal bölge liflerine dönüşmektedir. Kemik rezorbsiyonu olan

yüzeylerde bol miktarda osteoklast dağılımı ve girintili çıkıntılı bir kenar gözlemlenmektedir (28).

2.1.2. Direkt ve indirekt kemik rezorbsiyonu

Şiddeti az olan ortodontik kuvvetlerin etkisiyle basınç tarafında periodonsiyumdaki hücre sayısı artmaktadır. 2-3 gün sonra alveolar kemik yüzeyi boyunca periodonsiyumda çok çekirdekli dev hücreler (Osteoklast) görülmeye başlamakta ve basınç yönünde alveolar kemiği rezorbsiyona uğratmaktadır. Bu tip rezorbsiyona direkt kemik rezorbsiyonu denmektedir ve en az 10 gün devam etmektedir. Diş üzerine gelen kuvvet çok şiddetli ise basınç altında sıkışan periodonsiyumda dejenerasyon (hyalinizasyon) oluşmaktadır. Hyalinizasyon bölgesinde hücresel faaliyetler yavaşlayacağından alveolar kemik iliği boşluklarından gelen osteoklastlar ile kemik iliğinden periodonsiyuma doğru rezorbsiyon görülmektedir. Bu rezorbsiyona da indirekt kemik rezorbsiyonu denmektedir. 3- 4 hafta sonra kuvvet hafiflediğinde hyalinizasyon bölgesinde bağ dokusunda hücre sayısı artmakta ve sonrasında direkt kemik rezorbsiyonuyla olay devam etmektedir. İndirekt kemik rezorbsiyonu diş hareketlerinin başlangıç safhasında görülmektedir (29).

2.1.3. Optimal ortodontik kuvvet

Ortodontik olarak dişler hareket ettirilirken, dişin hareket ettiği yöndeki alveol kemiğinde rezorbsiyon, tersi tarafta apozisyon olayları meydana gelmektedir. Ortodontik kuvvetler periodontal ligamentlerdeki kan akışını değiştirerek ve elektrokimyasal ortam oluşturarak özgün bir homeostatik çevre yaratmaktadır. Bu değişiklikler biyokimyasal ve hücresel bazı olayları başlatarak dentoalveolar kemiğin konturunu şekillendirmektedir (30).

Genellikle optimal ortodontik kuvvet hastada kök rezorbsiyonu ya da diş çevresindeki dokularda hasar olmadan, dişleri istenilen yere hareket ettiren kuvvetler olarak kabul edilmektedir.

Ortodontik kuvvetler “hafif” ya da “ağır” şeklinde sınıflandırılmaktadır, Burstone’nun (31) çalışmasında ortodontik kuvvetlerin periodontal alanda eşit dağılmadığı rapor edilmiştir.

Bir diğer çalışmacı (5) ise hafif ortodontik kuvvetler altında da travma meydana gelebileceğini göstermiştir, ki o zamanın mevcut imkanlarıyla kök yüzeyine gelen kuvvet miktarının ölçülmesi oldukça zordur. Son yıllarda periodonsiyumda uygun biyolojik cevabı oluşturabilmek için hafif kuvvetlerin frontal rezorbsiyona izin vermesi nedeniyle daha optimal oldukları düşünülmektedir. Ağır kuvvetlerin ise periodontal ligamentlerde nekrozise (hyalinizasyona) ya da *undermining* kemik rezorpsiyonuna neden olduğundan, kök rezorbsiyonuna da neden olduğu düşünülmektedir.

Optimal kuvvet tanımlamasını ilk olarak 1932 de Schwarz (32) ortaya koymuştur. Schwarz a (32) göre periodontal ligamente uygulanacak optimal kuvvet kapiller kan basıncına eşdeğer olmalıdır. Bu basıncın altındaki kuvvetler herhangi bir reaksiyona neden olmazken, daha ağır kuvvetlerin dokuda nekroz oluşturduğu rapor edilmiştir.

Dişlere hafif kuvvetler uygulamanın önemini vurgulayan Oppenheim (33) ve Reitan (34), basınç bölgelerinde serbest hücreler olduğunu göstermişlerdir. Storey ve Smith (35) 1952 de benzer sonuçlar bulmuşlardır. Kanin distalizasyonu üzerine yaptıkları çalışmalarda, bu tip hareketin optimum kuvvet (150-200gr) sınırlarında olduğunu rapor etmişlerdir. Bu değer altındaki kuvvetler herhangi bir diş hareketine neden olmazken, daha şiddetli kuvvetler ise diş hareketini azaltmaktadır .

Optimum kuvvet, eksentrik mekanik stimulusların dişi destekleyen dokuların hücresel cevabı ile dengede olduğu, diğer anlamda ; diş kökü periodontal ligamentler (PDL) ve alveol kemikte hasar oluşturmadan maksimum diş hareket hızına neden olan kuvvetlerdir. Bu konseptte göre optimal kuvvet her dişe ve her hastaya göre değişmektedir (36,37).

Klinik olarak, aktif tedavi sırasında ortodontik kuvvet büyüklüğü ve diş hareket hızı arasındaki ilişki bireysel olarak optimal kuvvet belirlemede önemli bir araçtır.

2.1.4. Ortodontik mekanik teorileri

Ortodontik diş hareketi, dentofasiyal komplekse uygulanan eksternal kuvvetlere karşı fizyolojik denge oluşturmak üzere meydana gelen biyolojik cevap olarak tanımlanmaktadır (36). Bu konuda yapılan araştırmalarda iki teori ortaya atılmıştır : periodontal ligament basınç-gerilim teorisi ve alveolar kemik bükölme teorisidir.

2.1.4.1. Basınç-gerilim teorisi

Sandstedt (1) , Shwarz (32) ve Oppenheim (38) ın, klasik histolojik çalışmaları , periodontal aralıkta “basınç bölgesi” ve “gerilim bölgesi” ile diş hareketinin gerçekteştiğini göstermiştir. Hipoteze göre, basınç bölgesinde periodontal ligamentlerde düzensizlik ve sıkışma meydana gelmektedir. Bu alanda, kapiller daralmaya bağlı replikasyon belirgin şekilde azalmaktadır. Gerilim bölgesinde ise periodontal ligament liflerinin uzamasına bağlı hücre replikasyonunun artmasıyla birlikte ligament liflerinin sayısı da artmaktadır (2).

Shwarz (32) detaylı histolojik çalışmasında, farklı büyüklükte kuvvetler uygulayarak periodontal doku reaksiyonuna bakmıştır. Ortodontik tedavi sırasında uygulanan kuvvetlerin kapiller kan basıncına eşit olması gerektiği sonucuna varmıştır (kök yüzeyinin 20-25 gr/cm²). Eğer kuvvet miktarı daha fazla olursa, elde edilen basınç doku nekrozuna neden olabilmektedir.

Ortodontik diş hareketinin basınç-gerilim ilişkisi, periodonsiyumun histolojik çalışmaları ile geniş bir şekilde incelenmiştir. PDL in genişlik değişiklikleri hücresel aktivitesinde ve miktarında değişikliklere neden olmaktadır. PDL kollajen fibrillerinin düzensizliği, hücresel doku hasarına da yol açmaktadır. Hyalinizasyonun ilk belirtisi, hücrelerde piknotik nükleus olmasıdır, onun ardından hücrelerin yok olması ya da başka deyişle hücresiz bölgenin ortaya çıkmasıdır. Hyalinizasyon makrofajların ve osteoklastların, nekrotik bölgeye nüfuz etmesiyle ortadan kalkmaktadır. Bu hücreler nekrotik dokulara ek olarak nekrotik PDL ye komşu olan kemik dokusunu da rezorbe etmektedir. Bu işlem “*undermining rezorbsiyon*” olarak adlandırılmaktadır (39,40).

Reitan (34), ortodontik kuvvet sonrası periodontal dokulardaki histolojik değişiklikleri incelediği klasik çalışmasında, minimal kuvvetle, elde edilen eğilme hareketinin hyalinizasyona neden olduğu, kısa köklü olan dişlerde daha fazla hyalinizasyon olduğu ve translasyon hareketi sırasında minimal hyalinizasyon meydana geldiğini gözlemiştir.

Kuvvet uygulanan bölgede, inflamasyonun kısmen doku *remodelinginden* sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bu işlem *frontal* ya da *undermining* rezorbsiyonuna neden olabilmektedir. Sonraki fazda PDL e gelen basınç bölgesinde kemik kaybı, gerilim bölgesinde de apozisyon görülmektedir (41). Bütün bu olaylar basınç-gerilim hipotezinin temelini oluşturmaktadır.

Baumrind (2), periodontal ligamenti hidrostatik sistem olarak değerlendirerek, bu sisteme gelen kuvvetlerin her bölgeye eşit miktarda dağılması gerektiğini rapor etmiştir. Baumrind'in görüşleri fiziğin temelini oluşturan Pascal kanunundan temel almıştır. Periodonsiyumda PDL fibrillerin olması bu fizik kanununu değiştiremez, sebebi ise, komşu dokularda kemik gibi rijid maddenin bulunmasıdır. Baumrind çalışmalarıyla da kemik-bükülme adı altında alternatif bir hipotez ortaya koymuştur.

2.1.4.2. Kemik -bükülme teorisi

Baumrind (2) ; Farrar (42) ve, Grimm (43) ortodontik diş hareketinde kemik bükülme teorisini savunmuşlardır. Bu araştırmacılara göre, ortodontik kuvvetler altında dişe gelen uyarılar komşu dokulara iletilmektedir. Bu kuvvetler PDL ve kemiğin bükülmesine neden olmaktadır. Ancak kemik daha elastik bir yapıya sahip olduğundan daha fazla deformasyona maruz kalmaktadır. Oluşan bu biyolojik tablonun ardından kemik *turnover* işlemi başlamaktadır. Ayrıca reorganizasyon sadece alveol kemiğin lamina durası değil, kemik korpusun trabeküler yapısını da etkileyecek şekilde gerçekleşmektedir. Bu hücrel aktivite, gelen ekzojen kuvvetlere bağlı olarak kemiğin internal şeklini organize etmektedir.

Epker ve Frost (44), alveolar kemiğin şekil değişikliğinin PDL fibrillerinin gerilmesine bağlı olduğunu savunmuşlardır. Bu fibrillerin alveolar kemiğin yarıçapını azaltarak gerilim bölgesinde kemik appozisyonuna neden olduğu düşünülmektedir.

Köpek mandibulaları üzerinde invitro ve invivo çalışmalarında, Zengo ve diğ. (45), Pollack ve diğ. (46) Basset ve Becker (47) , uzun kemiklerdekine benzer şekilde, ortodontik eğilme hareketi sırasında alveolar kemikte iç bükey ile dış bükey yüzeyler oluşturacak şekilde bükülme meydana geldiğini göstermişlerdir.

2.1.4.3. Ortodontik diş hareketinde biyoelektrik sinyalleri

Basset ve Becker (47), ortodontik diş hareketi sırasında uygulanan kuvvetler karşısında gerilmiş dokularda elektrik potansiyel görülebileceği düşüncesini ortaya atmışlardır. Elektrik potansiyelin membran hücrelerini harekete geçirebileceği gibi bu hücrelerle etkileşime girerek molekülleri şarj edebileceği düşünülmüştür.

Alveoler kemik gerildiğinde ya da baskılandığında, üretilen elektrik sinyalleri tarafından kontrol edilen, kemik metabolizma değişikliğidir. Diş hareketini başlatan bu sinyaller, piezoelektrik olarak düşünülmüştür. Piezoelektrik, deforme kristal yapıların ürettiği elektron akım değişikliğidir. İnorganik yapıların birçoğunda gözlenmektedir.

Piezoelektrik sinyallerinin 2 karakteristiği vardır:

- 1) hızlı bitim oranı: kuvvet uygulandığında, sinyal yaratmakta ve kuvvet devam etse bile sifıra inmektedir.
- 2) kuvvet serbest bırakılınca, zıt yönde eşit sinyal üretilmektedir.

Her iki özellik de, basınç ile bozulmuş kristal yapılardaki elektron göçüyle açıklanmaktadır. Kristal yapı deforme edildiğinde, elektronlar bir alandan diğerine göç etmektedir ve elektriksel yüklenme gözlenmektedir. Kuvvet azaltıldığında ise, kristaller orijinal şekline dönmekte ve ters elektron akışı gözlenmektedir. Yani pozitif yüklenen alanlarda rezorpsiyon, negatif yüklenen alanlarda apozisyon gözlenmektedir. Kemik bu sayede özgün şekline dönmeye çalışmaktadır (36).

Elektromanyetik alanlar; hücre membran potansiyeli, permeabilite de hücresel aktivitenin başlangıç değişikliklerine neden olmaktadır. Hayvan deneyleri, pulsatif elektromanyetik alanın, diş hareketi başlamadan önceki

‘durgun aşamayı (*lag phase*)’ kısaltarak diş hareketini artırdığını göstermiştir (48).

Davidovitch ve diğ. (49), doğru elektrik akımının, alveoler kemik ve periodontal ligament siklik nükleotidleri ve diş hareketi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırmanın sonucunda, katodun yanında osteoblast sayısının, apozisyon ve bölgedeki periodontal ligament hücrelerinde cAMP ve siklik guanazin monofosfat (cGMP) yoğunluğunun arttığını belirtmişlerdir. Mekanik kuvvetlere eklenen elektriksel uyarının kemik “*turnover*” ve ortodontik diş hareketini hızlandırdığını bildirmişlerdir.

2.2. Diş hareketi biyostimülasyonu

Toplumun bilinçlenmesi, buna bağlı olarak ortodontik tedavi gereksinimi duyan hasta sayısının giderek artması ve günümüzde zaman kavramının gerek hekim gerekse hasta açısından önem kazanması, araştırmacıların dikkatini ortodontik tedavilerin daha kısa sürede tamamlanabilmesi üzerine yoğunlaştırmıştır.

Ortodontik tedavilerdeki en önemli problemlerden biri olan uzun tedavi süresini kısaltmak amacıyla uygulanan mekanik kuvvetin artırılması kök rezorbsiyonu, periodontal liflerde ezilme ve hyalinizasyon dokusu oluşması gibi bir çok istenmeyen durumun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bazı yazarlar (5,6), diş kökünde ve alveol kemiğinde doku hasarı meydana gelmeden ortodontik diş hareketinin çok zor olduğunu bildirmişlerse de doku hasarı oluşturmadan hızlı diş hareketinin elde edilebileceğini gösteren deneysel çalışmalar da vardır (4,7).

Bu çalışmalar kapsamında, dişin hareketi esnasında bu kuvvete karşı dokularda oluşan direnci azaltmak ve çevresel faktörleri değiştirmek suretiyle, mekanik kuvvetleri hücresel cevaba dönüştüren fizyolojik araçlar olarak düşünülen prostaglandinler, sitokinler, nöropeptitler, lökotrienler ve nitrik oksit

gibi maddeler kullanılmıştır. Bazı deneysel çalışmalarda ise mekanik kuvvetlere doğru elektriksel akım (piezoelektrik) ve palslı elektromanyetik gibi fiziksel uygulamalar eklenerek diş hareketinin önemli oranda hızlandırılabilceğı belirlenmiştir. Ayrıca paratiroid hormon, D vitamininin aktif şekli olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol ve kortizon gibi sistemik faktörlerin ya da son yıllarda gelişen kortikotomi ve lazer gibi lokal faktörlerin uygulanmasının da diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir.

Ortodontik hareketin hızlandırılmasında kullanılan yöntemler

2.2.1. Mediatörlerin injeksiyonu

2.2.1.1. Prostaglandin E 2

Prostaglandinler, vücudun hemen hemen bütün dokularında fiziksel, kimyasal, mekanik, immunolojik veya nörohormonal bir uyarının etkisiyle sentezlenmektedirler. Sistemik dolaşıma geçmeyen ve sadece sentezlendikleri bölgede lokal etki gösteren prostaglandinler; E ve F şeklinde bulunmaktadır. Prostaglandin E2 (PGE2), kemik rezorpsiyonundaki en etkin rolü oynayan prostaglandindir (50).

Enflamasyon ve lezyon sahalarında prostaglandinlerin üretimi, interlökin-1 gibi sitokinlerin artışına sebep olmaktadır. Fakat prostaglandinlerin kemik rezorpsiyonunu nasıl stimüle ettikleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Mekanik uyarılar hem erken kemik rezorpsiyonunu hem de erken kemik formasyonunu aktive etmektedirler (51). Prostaglandinler, lokal kemik rezorpsiyonunu indüklemektedirler.

Tsukii ve diğ.(52) 1,25 Dihidroksikolekalsiferol, D3 vitamini, Paratiroid hormonu ve PGE2 tarafından indüklenen lokal kemik rezorpsiyonu için esas sinyalin ODF (*Osteoclastik Differentiation Factor*) olduğunu ispatlamışlardır.

PGE2, cAMP'nin efektif stimülatörüdür. Bu etkiyi birer PGE2 reseptörü olan EP2R ve EP4R aktivasyonunun etkilerinin kombinasyonu sonucu proteinkinase A (PKA)'nın aktivasyonu ile sağlamaktadır. PGE2, cAMP'yi stimüle edip cAMP'nin hücre içi konsantrasyonunu düzenlenmektedir. Vazoaktif olan PGE2, cAMP gibi ikincil bir mesajcı olan Ca^{+2} konsantrasyonunu etkileyerek ani ve hızlı hücresel cevap oluşumuna da katkı sağlamaktadır (53). Ayrıca PGE2 hem mevcut osteoklastların sayısını artırmaktadır hem de bunların rezorptif etkilerini belirgin hale getirmektedir.

Yamasaki ve diğ. (3), PGE1'i klinik olarak kanin distalizasyonu yapılan 9 hastada kanin dişin distaline submukozal olarak enjekte etmişler ve bu grupta kanin dişin 2 kat daha hızlı hareket ettiğini rapor etmişlerdir. Bu işlemin hafif bir ağrı dışında makroskobik ve röntgenografik olarak hiçbir yan etki oluşturulmaksızın diş hareket hızını arttırmak için kullanılabilecek güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu savunmuşlardır.

Kanzaki ve diğ. (8), mekanik baskı altındaki periodontal ligament hücrelerinde PGE2 sentezini inceledikleri çalışmada kontrol grubundakilere oranla önemli miktarda artış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca eksojen PGE2 uygulamasının PDL hücrelerinde RANKL ve mRNA salınımını artırdığını saptamışlardır. Bu yüzden mekanik baskı altındaki PDL hücrelerindeki yeniden şekillenmenin PGE2'ye bağımlı olarak meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Ortodontik kuvvet uygulanması sonucu PDL hücrelerinde meydana gelen distorsiyon, hücre membranı fosfolipidlerinden PGE2 sentezini başlatmakta ve sentezlenen PGE2, hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak adenilatsiklaz ve cAMP yolunu aktifleştirmektedir.

Farklı yöntemlerle uygulanan prostaglandin E2'nin diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin histopatolojik olarak inceleyen bir çalışmada lokal ve intraligamenter PGE2 uygulanması ortodontik diş hareketi

miktarı ile osteoblast ve osteoklast sayısını belirgin şekilde artırdığı, intraligamentar uygulamanın lokal uygulamaya göre daha etkili olduğu belirlenmiştir (54).

2.2.1.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler organlarda değişken değerlerde yaygın etkileri olan kolesterol türevi bir gruptur. Sentetik kortikosteroidler genellikle anti-inflamatuar ve anti-alerjik özellikleri için romatoid artrit, nefrotik sendrom, kollajen hastalıkları, alerjik durumlar, oküler hastalıklar, cilt hastalıkları, ülseratif kolit ve malign hastalıklar, adrenal yetersizlik ve astım şeklinde özetlenebilecek çeşitli medikal durumlarda kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde oral ülserasyonlarda ve oral mukoza lezyonlarında (liken planus, eritema multiforme) topikal steroid kullanımı yaygındır.

Kortikosteroid verilerek osteoporozis oluşturulmuş tavşanlarda, ortodontik diş hareketi hızı ve bu hareketin stabilizasyonu değerlendirilmiş ve sonuç olarak osteoklastik aktivitenin ve iskeletsel rezorpsiyonun arttığı, kemik depozisyonunun baskılandığı böylece diş hareketinin hızlandığı görülmüştür (16).

Ashcraft ve diğ. (55)'nin çalışmalarında tavşanların dişlerine ortodontik kuvvet uygulanmış ve steroidlerin etkileri incelenmiştir. Kortizon asetat verdikleri deney grubunda, kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla diş hareketi görülmüştür. 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.

Streoid verilen hastaların, genel olarak iskeletsel kemik yoğunluklarında azalma olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16,55). Hayvan

çalışmalarında ise ortodontik diş hareketinin hızlı olduğu, ancak kemik miktarının azaldığı belirtilmektedir.

2.2.1.3. Paratiroid hormonu

Paratiroid hormon, kalsitonin ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol hormonları ile birlikte vücutta kalsiyum dengesinin düzenlenmesinden sorumlu hormondur. Paratiroid hormon serum kalsiyum miktarını yükseltip, fosfat miktarını düşürürken , Kalsitonin serum kalsiyum ve fosfat miktarının düşmesini, D vitamini metabolitleri ise hem kalsiyum hemde fosfat miktarının yükselmesini sağlamaktadır. Söz konusu hormonlar bu düzenlemeyi birbirleri ile karmaşık bir şekilde etkileşerek ve böylece biri diğerinin etkisini tamamlayarak entegre bir biçimde yapmaktadırlar (56).

Goldie ve King (14), sıçanlarda kalsiyum eksikliğinin ortodontik diş hareket hızına, kemik kaybına ve kök rezorpsiyonuna olan etkilerini incelemişlerdir. Çalışmacılar kalsiyumdan eksik diyetle beslenen grupta paratiroid hormon salgılanmasının arttığını, kemik yoğunluğunda bir azalma meydana geldiğini ve bunun sonucunda da bu grupta meydana gelen diş hareket miktarının daha fazla, kök rezorbsiyonunun ise daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Gianelly (57), 50 ünite paratiroid hormonu (PTH) 6 adet sıçanın üst sol kesici dişlerinin distal mukozasına lokal olarak enjekte etmiştir. Meydana gelen diş hareket miktarı değerlendirildiğinde PTH uygulanan grupta orta çizgiye göre sol kesici dişin sağ kesici dişe göre daha fazla hareket ettiği buna karşılık kontrol grubunda hareketin eşit miktarda meydana geldiği görülmüştür.

2.2.1.4. 1,25-Dihidroksikolekalsiferol

1,25-Dihidroksikolekalsiferol ün oldukça düşük sistemik dozlarda osteoklastik aktiviteyi artırdığının belirlemesinden sonra, lokal olarak uygulandığında ortodontik diş hareketi miktarı ve hızına etkilerini araştıran çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.

Takano-Yamamoto ve diğ. (58), 30 adet ratın maksiller birinci molarına 21 gün süresince bukkal yönde 5-20 gram kuvvet uygulamış ve buna ek olarak üç günde bir 1,25-Dihidroksikolekalsiferol ü lokal olarak enjekte etmişlerdir. Sonuç olarak, mekanik kuvvetlerle birlikte lokal 1,25-Dihidroksikolekalsiferol enjeksiyonunun diş hareketini hızlandırdığını, kontrol grubunda belirlenen diş hareketinde duraklama evresinin deney grubunda izlenmediğini bildirmişlerdir.

Dr.Selin Kale'nin (15) yaptığı doktora tez çalışmasında lokal olarak uygulanan 1,25 Dihidroksikolekalsiferol ve PGE2 nin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri histolojik parametreler kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 1,25-Dihidroksikolekalsiferol ve PGE2 dozları; enjeksiyon aralıkları ile ortodontik diş hareketi miktarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. Ayrıca iki farmakolojik ajanın lokal enjeksiyonlarının ortodontik diş hareketi miktarı üzerindeki etkilerinin benzer olduğu saptanmıştır.

2.2.1.5. Lökotrienler

Lökotrienler de bir araşidonik asit metabolitidir ve araşidonik asidin lipooksijenaz enzimi ile metabolize edilmesiyle oluşmaktadır. Bunlar da ortodontik diş hareketi medyatörüdür ve kemik rezorpsiyonunu stimüle etmektedir. Dolayısıyla lökotrienler ortodontik tedaviyi hızlandırmakta, lökotrien inhibitörü ilaçlar da geciktirmektedir (10).

2.2.1.6. Osteokalsin

Osteokalsin'nin K vitaminine bağılı enzimatik karboksilasyonu sonucu oluşan özel bir aminoasit, Ca^{+} iyonlarını bağılayarak, kanın koagülasyon ve kalsiyum taşınma sürecinde rol alan proteinlerin yapısına girmektedir.

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

Hashimoto ve Kobayashi (9), yaptıkları bir çalışmada, fare maksiller birinci molarına sarmal yayla mezial yönde hareket uygularken, lokal osteokalsin enjekte etmişler ve 10 günlük bir süre boyunca diş hareketini histolojik olarak değıerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlarda osteokalsitonin lokal uygulanmasıyla diş hareketini hızlandırdığını, ve bunu erken dönemde basınç tarafındaki ostoklastogenezise bağılamışlardır.

2.2.1.7. Nitrik Oksit

Nitrik oksit argininden nitrik oksit sintaz enzimi aracılığı ile sentezlemektedir.

Nitrik oksit sintazın 3 izoformu bulunmaktadır :

1. Endotelyal tip : Vasküler endotelyum, endokardiyum ile miyokardiyumda bulunmaktadır , ve arter ile kılcal damarların temel gerginliğini belirleyici bir etkindir
2. Nöral tip : Periferel ve santral nöronlarda bulunmaktadır, ve haberci görevi yapmaktadır.
3. Makrofaj tip : Bazı enflamasyon mediatörleri (sitokinler,interlökin-1) ile aktive olmasından sonra ortaya çıkmaktadır.

Gebelikte ve endokrin sisteminde önemli rol oynamaktadır.

Kemik *turnoverinde* belirleyici faktördür.

Akın ve diğ. (11), yaptıkları bir çalışmada , deney farelere nitrik oksit injeksiyonu ile; multinükleer osteoklastlarda, howship lakünalarında, kapiller vaskülarizasyonunda ve ortodontik diş hareketinde belirgin artış kaydetmişlerdir.

2.2.2. Mekanik Stimülasyon

Yapılan in vitro çalışmalarda, mekanik streslere karşı hücrelerin ilk cevabının 30 dakika sonra gerçekleştiği saptanmıştır. Buradan yola çıkarak mekanik stimülasyonu ele alan çalışmalarda dişlere ve periodontal dokulara titreşimsel stimülasyon uygulanarak hücrelerin başlangıç cevaplarının aktivasyonu hedeflenmiştir. Ancak yüklenen vibrasyon rezonansının doğal periodontal doku frekansına yakın olması gerektiği vurgulanmıştır (59).

Nishimura ve diğ. (60), 6 deney hayvanı üzerinde yaptıkları çalışmada, hareket ettirilen dişleri çevreleyen periodontal dokuları mekanik titreşimlerle stimüle etmişlerdir. Yaptıkları immünohistokimyasal incelemede bu titreşimlerin RANKL (Nükleer faktör kapa B ligand reseptör aktivatör ya da osteoklast diferansiyasyon faktörü) daha etkin hale getirerek, periodontal doku hasarı ve kök rezorbsiyonuna neden olmadan, mekanik stimülasyon ile diş hareketini hızlandırdığını bulmuşlardır.

2.2.3. Elektromanyetik Stimülasyonu

1970'den beri başarılı bir şekilde kemik osteogenezisi başlatmak için, açık kemiklerin ya da birleşmemiş (non-union) fraktürlü kemiklerdeki, kemik apozisyonunu stimüle etmek için hem deneysel hem klinik olarak egzojen elektrik akımı kullanımı literatürde geniş bir yer almıştır. Ancak bu elektrik akımının dokular üzerindeki etkisi tam olarak açıklanamamıştır.

Lavine ve diğ. (12), yaptıkları çalışmalarda düşük elektrik akımı ile birlikte, hücrelerin membran bağlayıcı veziküllerde artış, morfolojik olarak kaba endoplazmik retikulumu, sıralanmış ribozomlara dönüşmesi ve mitokondrinin vakuolizasyonunu rapor etmişlerdir.

Rodan ve diğ. (13) ise in vitro çalışmalarında elektrik akımı uygulamasıyla birlikte hücre DNA sında H-thimidin inkorporasyonu gibi kemik remodelingi etkileyen bir takım değişiklikler gözlemişlerdir.

Son yıllarda yapılan bir derleme çalışmada (61), elektrik akımının kemiğin hücre membranı etrafındaki elektrolit akımını değiştirerek dış hareketini etkilediği rapor edilmiştir. K^+ , Ca^{++} , Na^+ , Mg^+ ve Cl akımını değiştirdiği, osteoblastları erken invazyon ve GAmP ile CGmp siklik nukleotidlerin sekonder mesajcı kemik *remodeling* üzerindeki etkisini arttırdığı saptanmıştır.

Spadaro (62), yaptığı bir derlemede, ekzojen elektromanyetik etkenlerin, kemik *remodelingte* rol oynayan ana faktörler, örneğin: hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve mekanik kuvvetleri belirgin ölçüde stimüle ettiğini saptamıştır.

2.2.4. Gen Stimülasyonu

Alveolar kemik rezorbsiyonunda en önemli işlemlerden biri olan osteoklastogenezis genelde iki sitokin ile düzenlenmektedir : Nükleer faktör kapa B ligand (RANKL) reseptör aktivatörü ve makrofaj koloni stimülasyon faktör (M-CSF). Hücrelerin yüzeyinden salgılanan RANKL bir membran bağlayıcı proteindir, osteoklastogenezis sırasında osteoblastları ve stromal ya da mezenşimal kök hücrelerini bağlamaktadır.

RANK, RANKL in reseptörü matür osteoklastlar tarafından salgılanmaktadır. OPG (osteoprotegerin) RANKL in homolugu olup birbirlerini

inhibe etmektedirler. Diğer anlamda RANKL ve OPG arasındaki dengeyi kemik rezorpsiyonu düzenlemektedir (63).

Oshiro ve diğ. (64), ortodontik diş hareketi sırasında, periodontal dokuların spesifik bölgelerinde RANK-RANKL regülasyon sistemi gözlemişlerdir.

Kanzaki ve diğ. (65), bir deneysel çalışmada diş hareketi sırasında lokal RANKL (Nükleer faktör kapa B ligand reseptör aktivatör ya da osteoklast differansyasyon faktörü) geni transfer etmişlerdir. Bu uygulamayla sistemik bir yan etki olmadan, RANKL sağladığı osteoklastogenezis sayesinde hem ankiloza uğramış diş hareket ettirmede hem de ortodontik tedavi süresini kısaltmada önemli etkiler sağlamışlardır.

Aynı çalışmacılar (66), osteoporözis olan postmenopozal dönemdeki bayanların kemik rezorpsiyonunu geciktirmede ve litik kemik metastazı olan hastaları iyileştirmede kullanılan osteoprotegrini, deneysel diş hareketi sırasında periodontal dokulara enjekte etmişler ve beklenildiği gibi RANKL ile osteoklastogenezisi inhibe ettiğini ve diş hareket hızını yavaşlattığını saptamışlardır.

2.2.5. Kortikal Aktivasyon

2.2.5.1. İlk Kortikotomi

Ortodontide, Wilcko kardeşler tarafından popüler hale gelmeden önce, ilk belgelenen kortikotomi Kole tarafından 1959 yılında uygulanmıştır (67). Kole diş hareketi sırasında, kortikal katmanın ana direnci oluşturduğunu vurgulamıştır. Diğer yanda medullar kemik *remodeling*i kortikal kemiğe nazaran çok daha hızlıdır. Bu noktadan yola çıkarak kortikal katmanın sürekliliğini ortadan kaldırarak ortodontik diş hareketinin daha hızlı olabileceği tahmininde bulunmuştur.

Kole'nin (67) amacı bir dişi ya da bir grup dişi bağlayan kemik yapıyı medullar hale getirmesidir. Bunun için alt posterior bölge dışında ,her iki çenede hem bukkal hem lingual yüzeyde horizontal ve vertikal kesiler oluşturarak , olguların çoğunda ortodontik tedaviyi yaklaşık 12 hafta gibi kısa bir sürede ve hiç kök rezorbsiyonu ve devitalizasyon sinyali almadan tamamladığını savunmuştur.

1972 de Suya (68) , Kole'nin tekniğini modifiye ederek 100 Japon post-adölesan hastaya uygulamıştır. Vertikal interdental kortikotomi yivler şeklinde olup, alveolar krestin 2-3mm aşağısında başlayıp dişlerin apeksinde sonlanmaktadır. Yaptığı olgularda komprehensif ortodontik tedaviyi 10 haftada bitirdiğini rapor etmiştir. Buna ilaveten kortikotomi sonrası görülen diş hareket hızındaki artışı, dentoalveolar blokların hareketine bağlamıştır.

2.2.5.2. Kortikotomi ve dokuların sağlığı

Gantes ve diğ. (69) , kortikotominin periodontal sağlık üzerindeki etkisini hastaları üzerinde değerlendirmiştir. Olgularda mukoperiosteal flep kaldırmış, bukkal ve lingual kortikotomiler ile cerrahi işlemlerin hemen sonrasında ortodontik kuvvet uygulamıştır. Plak skorları, cep derinliği ve yapışık diş eti seviyelerine cerrahi prosedürlerden önce ve ortodontik tedaviden sonra bakılmıştır. Elde edilen sonuçlara dayanarak, kortikotominin periodontal ataçmanda minimal değişiklikler oluşturduğunu savunmuştur.

Kortikotomi sonrası, kemikte oluşan değişiklikleri ilk olarak Frost (70) açıklamaya çalışmıştır. Frost; insan vücudunda kemik iyileşme mekanizmasını açıklarken, kemikte meydana gelen fraktür gibi zararlı bir stimulus sonucunda "*regional acceleratory phenomenon (RAP)*" ya da bölgesel hızlandırma sürecinin başladığını rapor etmiştir. RAP: perfüzyon, kemik ve kartilajın büyümesi, kemik *turnoveri* ve kemik *remodelingini* kapsamaktadır.

Frost (70), kemikte ilk başta hızlı bir osteoblastik aktivite, ardından kemik densitesinde azalma ya da osteopeni, sonra hızlı osteoblastik aktivite ve *remodeling* işlemi başladığını savunmuştur.

2001'den bu yana Wilcko kardeşler hem klinik hem deneysel olarak çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir (17). Kortikotomi uygularken uyulması gereken bir seri aşama "*Wilckodontics*" ya da (*Accelerated Osteogenic Orthodontics*; AOO) *hızlandırılmış osteojenik ortodonti* adları altında toplamışlardır. Yaptıkları çalışmalarda kortikotomi sonrası kemik dehisensini engellemek için kemik grefti konulmasının şart olduğunu, gingival flabın nasıl olması gerektiğini ve ne tür greft konulması gerektiğini (" *Demineralized Freeze Dried Bone Allograft* "" *xénogreffe bovine ve clyndamicine phosphate*") açıklamışlardır.(17)

Son zamanlarda Cho ve diğ. (18), yaptıkları histolojik çalışmada, ortodontik kuvvetler sırasında kortikal aktivasyonla birlikte, fibroblastlar, sementoblastlar, osteoblastlar ve osteoklastlar içeren periodontal hücrelerde belirgin artış saptamışlardır, ancak 6 ay sonrasında bu hücresel aktivitede beklenmedik düşüş gözlemişlerdir.

2.2.6. Lazer ile biyostimülasyon

2.2.6.1. Lazer hakkında bilgiler

Einstein (71) uygun boyutlu bir fotonun hali hazırda uyarılmış durumda bulunan bir moleküle çarpması halinde, bu molekülün daha düşük enerji seviyesine inerken, kendisine çarpan fotonla tamamen aynı büyüklükte ve o fotonla aynı doğrultuda hareket eden bir foton salacağını ortaya koymuştur. Daha sonra bir gaz odacığının mikrodalga ışınları ile uyarılması sonucunda Einstein'ın ileri sürdüğü foton salınımının gerçekleştirilmesi ile MASER

(*Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) prensibi doğmuştur (72).

1958'de Schawlow ve Townes (73) MASER prensibinin ışık dahil herhangi bir dalga boyundaki tüm elektromanyetik dalgalara uygulanabileceğine dikkat çekerek '*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*' (LASER) kavramını ortaya koymuşlardır .

1960'ta alüminyum oksit ve kromyum oksit den yapılmış sentetik yakut çubuğunu kullanarak ilk lazer cihazını yapan ise, Hughes Araştırma Laboratuvar çalışan Theodore Harold Maiman adında bir başka araştırmacıdır (74). Ruby lazerin dişhekimliğinde potansiyel kullanımını ilk araştıranlar, Goldman ve diğ. (75) ve onları takiben de Stern ve Soggnaes (76) dır. Yüzeyel demineralizasyonu azaltmak amacıyla ruby lazerin olası kullanımını araştırarak dişin sert dokularında yürüttükleri çalışmalarına başlayan araştırmacılar, bu çalışmalar sonucunda lazer uygulanan örneklerde permeabilitede azalmayla beraber asit demineralizasyonuna karşı dirençte artma olduğunu rapor etmişlerdir (76). Bu süreç içerisinde, değişik tipteki lazerlerin biyolojik dokularda meydana getirdikleri kesi, koagülasyon, ablasyon ve vaporizasyon etkileri de incelenmiştir. 1964 yılında Bell laboratuvarlarındaki fizikçiler, CO₂' i aktif ortam olarak kullanan bir gaz lazer üretmişlerdir (77).

LASER, ingilizce '*light amplification by stimulated emission of radiation*' tanımlamasının başharflerinin biraraya getirilmesi ile türetilmiş bir kısaltmadır. Lazer ortamı (medium) olarak bilinen katı, sıvı veya gazla dolu bir odacığın, dışsal bir etken ile stimülasyonu meydana geldiğinde lazer ışını oluşmaktadır. Bundan köken alan spontan foton salınımı, lazer odacığının aynalarla kaplı iki ucu arasında yansıyıp ortamı terketmektedir. Bu hareketli fotonlar, lazer ortamı içindeki diğer atomların uyarılmasına (eksitasyon) yol açmaktadır. Işık, bir tanesi parsiyel geçirgen olan aynadan dışarı çıkana kadar bu olaylar zinciri devam etmekte ve konsantre bir ışık demeti oluşmaktadır (78).

Atomların biraraya gelme ve bağ oluşturma şekilleri evrende oluşan nesnelerin yapısını belirlemektedir. Sürekli hareket halinde olan atomlar, vibrasyon ve rotasyon yapmakta ve çeşitli eksitasyon durumlarında bulunmaktadır. Bir başka deyişle farklı enerjilere sahip olabilirler. Bir atoma yeterli enerji aktarımı sağlandığında, atomun temel enerji durumunu terk edip uyarılmış enerji durumuna geçebileceği bilinmektedir (71). Eksitasyon seviyesi, atoma ısı, ışık veya elektrik ile uygulanan enerji miktarına bağlıdır (79).

Atomun yapısı basitçe bir çekirdek (nükleus) ve etrafında dolaşan elektron bulutu olarak düşünülebilir. Bulut içerisindeki elektronların çeşitli yörüngeleri takip ederek hareket ettiklerini düşünmek yararlı olacaktır. Yani, atoma bir miktar ısı uygulandığında, düşük enerji yörüngelerindeki elektronların nükleustan daha uzaktaki yüksek enerjili yörüngelere transferi beklenmektedir (80).

Yüksek enerjili yörüngeye yerleşen bir elektron, sonunda temel enerji durumuna (ground state) geri dönmek isteyecektir. Bu haldeki elektron, enerjisini ışık partikülü olarak bilinen 'foton' şeklinde salacaktır. Işık üreten herhangi bir nesne (floresan lambalar, gaz lambaları, televizyon ekranı vb.) bu işlemi yörünge değiştiren ve foton salan elektronlar vasıtasıyla gerçekleştirmektedir (80).

Lazerler, enerji yüklenmiş atomların foton salınımını kontrol eden cihazlardır. Bir lazer cihazında, atomları uyarılmış safhaya getirmek için ışının oluşturulacağı 'aktif lazer ortamı' enerji aracılığıyla pompalanmaktadır. Bu enerji, kuvvetli bir flaş ışığı veya elektriksel boşaltım şeklinde olup bu yolla çok sayıda yüksek enerjili elektron oluşturulmaktadır. Uyarılmış elektron kazandığı enerjiyi foton şeklinde salmak için daha kararlı bir yörüngeye inmektedir. Salınan ışık partikülü, salınma anında elektronun sahip olduğu enerjiye göre belli bir dalga boyu ve bu dalga boyunu temsil eden bir renge

sahip olmaktadır (80). Elektronları eşdeğer seviyedeki iki benzer atomun saldığı fotonun rengi ve dalga boyu da aynı olacaktır.

Lazer ışığı normal ışıktan farklı fiziksel özelliklere sahiptir:

- 1) Salınan ışık 'monokromatik'tir. Sadece tek renk ve dalga boyuna sahiptir. Işının dalga boyu elektron daha alt seviyedeki yörüngeye geçerken açığa çıkan enerji miktarı tarafından belirlenmektedir.
- 2) Salınan ışık dalgası organize biçimde hareket etmektedir. Yani ışık 'koherent' dir. Bunun anlamı, tüm fotonların aynı fazda bulunmasıdır.
- 3) Lazer ışığı 'doğrusal' dır. Işının hüzmesi konsantre ve güçlüdür.

Lazer ışığının darlığı, yani etrafa gelişigüzel dağılmaması ciddi seviyede enerjinin çok ufak noktalara odaklanmasına imkan tanımaktadır. Öte yandan bir lamba, ışığını çeşitli doğrultularda yayar, ışık dağınık ve zayıftır. Bu üç özelliğın meydana gelmesi için, 'stimüle edilmiş salınım' gerçekleşmelidir. Normal ışıktaki atomlar elektronlarını gelişigüzel salarlarken stimüle edilmiş salınımda foton salınımı organizedir. Salınım bir kez başladığında hareketlenen elektronlar kendileri gibi uyarılmış elektronlarla karşılaşp onların da foton oluşturmalarına neden olabilmektedirler (71, 77).

2.2.6.2. Lazerin Yapısı

Lazer küçük yada büyük olsun aşağıdaki parçalardan oluşmaktadır:

- Enerji kaynağı (güç kaynağı)
- Çoğaltıcı (gaz,sıvı veya katı)
- Yansıtıcı (aynalar)

Lazer ortamının verilen enerjiyi saklayabilme yeteneğı vardır ve böylece enerji organize bir şekilde radyasyonun stimule edilmiş yayımı (*stimulated emission of radiation*) şeklinde yayılabilmektedir. Lazerler ortama bağılı olarak her zaman belirli bir dalga boyu olan ışın üretmektedirler. Günümüzde bilinen

değişken dalga boyunda ışık, mor ötesi (Ultraviyole), kızılötesi (İnfrared) ışınlarını üreten binlerce lazer türü vardır. Genellikle lazerler tek dalga boyu üretirler, ancak bazen birkaç değişken dalga boyu elde etmek de mümkündür. Bunlar daha çok yarı iletken lazerler için geçerlidir. İletim esnasında dalga boyu değişebilen çok az sayıda lazer tasarlanmıştır (81).

2.2.6.3. Lazer – Doku etkileşimi

1. *Absorbsiyon (Emilim)*; Dalgaboyuna ve fotonların enerjilerine bağlı olarak termal ve non-termal etkiler yaratacak şekilde ışının doku içerisine geçmesidir. Abzorbsiyon derecesi hedef dokunun hemoglobin ve melanin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Başka bir deyişle, lazer ışınları pigmente dokularda daha çok abzorbe olmaktadır. Abzorbsiyonun yüzeysel yada derin olması dokudaki hücre konsantrasyonu kadar, uygulanan radyasyona da bağlıdır.
2. *Transmission (Derin Dokulara Geçiş)*; Penetrasyon derinliği, belli bir dalga boyunda kullanılan ışığın ulaştığı en derin doku uzaklığıdır.
3. *Reflection (Yansıma)*; Dokuya çarpma sırasında bir kısım ışın demetinin yansıma ile geri dönüşüdür. Lazer ışınının derin dokulara geçişi abzorbe edilen ve yansıyan ışın miktarları ile belirlenmektedir.
4. *Scattering (Yüzeye çarpıp dağılma)*; Yansıyan ışınların orjinal yönlerini kaybederek ilerledikleri lateral yayılım alanları, uygulanan lazerin tipine göre farklılık göstermesine rağmen genellikle dokudaki penetrasyonla aynı düzeydedir (82-87).

Operasyon sırasında kullanılan lazer ışınının dokuda üç tip etkisi vardır;

Fotokimyasal etki: Termal etkinin atom ve moleküllerde oluşturduğu kimyasal ve fiziksel değişiklikler dışında abzorbsiyonla oluşan etkidir. Bu etki sayesinde lazer diagnostik ve terapötik amaçla "*Fotodinamik tedavi*", "*Biyostimülasyon*" ve "*Doppler Flowmetry*"de kullanılmaktadır.

"Fotodinamik tedavi"nin temeli sitotoksik fotokimyasal reaksiyona dayanan deneysel bir kanser tedavisi yöntemidir. Lazer ışını; uygulanan ilacı aktive ederek makrofaj ve endotelial hücrelerde lokalize olmasını sağlamaktadır. Bu etki ile tümörü besleyen damarlar yok edilerek tümör dokusunun nekrozu sağlanmaktadır (88).

Lazer doku iyileşmesinde düşük dozlarda "biyostimülasyon" amacı ile de kullanılmaktadır. 300-400mw/cm² dalga boyları arasında özellikle diabet hastalarında fibroblast proliferasyonunu stimule ederek yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (88,89).

Lazer doppler flowmetry deri ve diğer organlardaki kan akımını monitörize etmek üzere son yıllarda araştırma amacıyla kullanılan bir cihazdır. Bu yöntemde özellikle hemoglobin tarafından çok iyi absorbe edilen Helyum lazer tercih edilmektedir (86,90). Uygulanan güç arttıkça fotokimyasal etki fototermal etkiye dönüşmektedir.

Ayrıca düşük enerji dansitesinde uygulanan lazerler postoperatif ağrının giderilmesi ve trismus tedavisinde de denenmektedir (82,84,88).

Fototermal etki: Hücrenin iç ısısının 100°C'ye ulaşması ile hücre proteini kaybolmaktadır; ve oluşan buhar etkisi ile hücre patlayarak yok olmaktadır. Dokudaki suyun tamamen buharlaşması sonucu hücre proteini denatürasyonu ile bu etki lazere çok derin dokulara inebilme özelliğini kazandırmaktadır. Enerji dansitesi arttıkça daha derin dokular eksize edilebilmektedir. Bir başka deyişle; ışının gücü çıkartılacak lezyonun derinliği ile doğru orantılıdır. Bunun yanısıra düşük dozda uzun süreli uygulanan ışın, yüksek dozda kısa süreli uygulanan ışından daha derin bir termal etki oluşturmaktadır. Bu nedenle insizyonlarda genellikle yüksek enerji düzeyinde kısa süreli kullanımlar tercih edilmektedir (91).

Lineer olmayan etki (non-linear):

a. *Photoablation*; Lazer ışığının yüksek foton enerjisiyle, hedef dokudaki atomik ve moleküler bağların kopmasıdır (82,84,86,88).

b. *Photodisruption*; Yüksek enerji düzeyinde ve kısa ışınlama süresi kullanılan lazer ışığı yüksek basınçta patlayarak dağılan bir plazma oluşturarak dokuyu iyonize edebilmektedir. Böylece doku mekanik olarak tahrip olmaktadır. Bu etki absorpsiyondan tamamen bağımsızdır ve hava gibi transparant ortamlarda oluşabilmektedir (optical break through) (82,86,88,89, 92).

2.2.6.4. Diş hekimliğinde kullanılan lazerler ve özellikleri

Argon lazer: (87,92-95)

- Görünür spektrumda yer almaktadır. Diş hekimliğinde kullanılan 2 dalga boyu bulunmaktadır (488nm ve 514nm).
- 488nm dalga boyundaki ışın mavi renklidir. Kompozit restoratif materyallerin polimerizasyonunda kullanılmaktadır. Argon lazer ayrıca ışıkla aktive beyazlatma sistemlerinde de kullanılabilir.
- 514nm dalga boyundaki argon lazer; hemoglobin, hemosiderin, melanin gibi pigment moleküllere sahip dokularda maksimum absorpsiyon göstermektedir. Bu nedenle mükemmel hemostaz sağlamaktadır.
- Hiçbir dalga boyu dişin sert dokusunda yada suda absorbe edilmez. Bu özellik ile gingival dokularda etkili cerrahi işlem yapılmasına olanak sağlamaktadır, birçok yumuşak doku uygulamaları, gingivoplasti, gingivektomi, frenektomi, aftöz ülser tedavileri başarı ile yapılmaktadır. İşlem sırasında mine ve dentin zarar görmemektedir.

Diyot lazer: (92-95)

- Dental kullanım için 800nm ile 980nm arasında dalga boylarına sahiptir.
- Alüminyum veya indium, gallium ve arsenik ile kombinasyonları da bulunmaktadır.
- Bütün dalga boylarındaki diode lazerler pigmente dokularda çok yüksek oranda emilmekte ve derin penetrasyon göstermektedir. Ancak hemostazda argon kadar hızlı değildirler.
- Düşük doz lazer tedavilerinde (*low level laser therapy*) biyostimülasyon amacı ile başarılı bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Neodymium:YAG lazer: (92-95)

- Elektromanyetik spektrumda infrared bölgede 1064nm dalga boyuna sahip bir lazerdir.
- Melanin içeren dokularda yüksek emilimi bulunmaktadır ancak hemoglobin içeren dokularda daha düşük absorbe edilmektedir. Sudan %90'a yakın bir miktarda geçebilmektedir.
- Uygulama alanları dental yumuşak dokularda kesme ve koagülasyon ile sulkuler debridman olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Dişin sert dokusunda çok çok az emilmekte, diş komşu yumuşak dokuda güvenli bir şekilde çalışılmasını sağlamaktadır.
- Nd:YAG lazer gingivoplasti ve gingivektomi işlemlerinde uygundur, mükemmel bir hemostaz sağlamaktadır
- Pulslu Nd:YAG lazer derin termal hasara neden olmadığı için , postoperatif ağrı da azdır. Frenektomi gibi birçok cerrahi işlem

kanamasız ve minimal anestezi ile Nd:YAG kullanılarak yapılabilmektedir.

Holmium:YAG lazer (92-95)

- İnfrared spektrumda 2100nm dalga boyunda olan bu lazerin dental uygulamalarda kullanımı yıllar önce sona ermiştir.
- Sudaki emilimi Nd:YAG ile karşılaştırıldığında 100 kat daha fazladır .
- Yüksek güçlerde kullanımı sert kalsifiye dokuyu kaldırmaya olanak tanımaktadır.
- Yumuşak doku lazerleri gibi hemoglobin ve diğer doku pigmentleri ile etkileşime girmemektedir.
- Holmium lazer sıklıkla temporomandibuler eklemden artroskopik cerrahilerde kullanılmıştır.

Erbium lazerler: (92-95)

- İki farklı dalga boyuna sahip olan bu lazerler *infrared, invisible, nonionizing* (kızılötesi, görünmez, iyonize olmayan) spektrumda yer almaktadır.
- Erbium, chromium:YSGG 2780 nm dalga boyuna sahiptir. Erbium:YAG ise 2940nm dalga boyundadır.
- Her iki lazerin suda çok yüksek absorpsiyonu olmakla birlikte hidroksiapatite yüksek afinite göstermektedirler.
- Erbium lazerler dişte olduğu gibi kemikte de hidroksiapatit ve suyun yoğun miktarlarda bulunmasından dolayı kemiği ilgilendiren cerrahilerde ve kemik kaldırma işleminde başarıyla kullanılabilmektedir

- Her iki lazer de yüksek su içeriklerinden dolayı yumuşak doku cerrahilerinde hızlıca dokuyu eksize edebilmektedir.

Karbondioksit (CO2) lazer: (87,92-95)

- 1060 nm dalga boyunda kızılötesi spektrumun sonunda yer almaktadır. Bu dalga boyu suda iyi emilmektedir.
- CO2 lazerin bir çok avantajı vardır. Yumuşak dokuyu kolaylıkla kesebilmektedir. Mükemmel bir hemostaz sağlayarak cerraha açık bir görüş sağlamaktadır. Dokuda yüzeysel bir penetrasyonu vardır ve bu sayede dokunun alt katmanlarında hasar oluşturmaz. Bu özelliği ile aftöz ülserler, herpetik lezyonlar ve liken planus gibi yüzeysel mukozal lezyonlarda çalışma kolaylığı sağlamaktadır. Bununla birlikte fibröz dokuların vaporizasyonunda faydalıdır.
- Bu dalga boyu, tüm dental lazerler arasında hidroksiapatitte en fazla abzorbsiyona sahiptir ki; erbiumdan 1000 kat daha fazladır. Bu nedenle yumuşak doku cerrahi bölgesine komşu diş yapısı dikkatli korunmalıdır.

2.2.6.5. Düşük doz lazer tedavisi (DDLTL)nin diş hekimliğinde klinik uygulamaları

- Dentin hassasiyeti.
- Diş çekim soketi/travma bölgeleri.
- Viral enfeksiyonlar: herpes labialis, herpes simplex.
- Nöropatiler: trigeminal nevralji, parestezi.
- Aftöz ülserler.
- TME disfonksiyon sendromu.

- Post-onkoloji: dermatit, mukosıt, cerrahi sonrası iyileşme.(96)

Pinherio ve diğ. (97) kemik defektlerinde inorganik kemik ile birlikte DDLT'nin kemik iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlardır. 24 rat kullanılarak yapılan çalışmada 1.grup kontrol, 2.grup inorganik bovin, 3. grup inorganik bovin+DDLT olarak ayrılmıştır. 830nm dalga boylu lazer ile 4J/cm2lik doz uygulanarak 48 saat ara ile 7 uygulama yapılmıştır. 2. ve 3. gruplar karşılaştırıldığında kemik neoformasyonu 15. günde aynı bulunurken; 21 ve 30. günlere lazer uygulananlarda partiküller arasında daha dens kollojen liflerin depozisyonu görülmüştür. Ve sonuç olarak DDLT'nin kemik defektleri üzerine pozitif biyostimülatif etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Yaakobi ve diğ. (98) He-Ne lazerin kemik tamiri üzerine etkisini histomorfometrik ve biyokimyasal olarak değerlendirmişlerdir. 292 rat kullanarak tibiada 1.6 mm çaplı defekt oluşturmuşlardır. Ratlara 632 nm 5.3 mW He-Ne lazer uygulanmıştır. Yaralanmadan 9,10,11,13,15. günlerde hayvanlar öldürülerek örnekler toplanmıştır. Kontrol ve çalışma grubunun her ikisinde de alkalen fosfataz aktivitesinde artış görülmekle birlikte 13. günde ALP aktivitesinin çalışma grubunda istatistiksel olarak artış gösterdiği belirtilmiştir. 15. günde ALP'nin 2,2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak lazer uygulamasının daha iyi kortikal kemik iyileşmesini sağladığı belirtilmiştir.

2.2.6.6. Ortodontide lazer kullanımı

- Bonding işlemi sırasında mine ve porselen yüzeylerin pürüzlendirilmesi
- Lazer tarama (scanning)
- Holografi
- Sert ve yumuşak doku uygulamalarında

- Ortodontik tedavi sırasında yumuşak doku şekillendirilmesi
- Beyazlatma işlemi için kullanılmaktadır.

Loos ve diğ. (99) Nd:YAG lazer ve asitle prüzlendirilmiş mine yüzeylerinde bağlanma dayanıklılığını ölçtükleri bir çalışmada pulpaya minimal termal etkisinin olduğunu ama %37 lik fosforik asite göre daha zayıf bir bağlanma dayanıklılığı gösterdiğini belirtmişlerdir.

Cooper ve diğ. (100) ortodontik braket uygulamasında pürüzlendirme amacıyla kullandıkları CO₂ lazer ışınının asitle pürüzlendirmeden daha başarılı olduğunu kanıtlamışlardır. Araştırmacılar % 300 bağlanma dayanıklılığı rapor etmişlerdir.

Ma ve diğ. (101) CO₂ lazer kullanarak debonding kuvvetlerini ve intrapulpal ısı değişikliklerini karşılaştırdıkları in vitro çalışmalarında sıcaklık değişikliğinin pulpal hasar oluşturmayacak seviyede olduğunu ve braketlerin kopma sürelerinde de belirgin bir farkın olduğunu belirtmişlerdir.

2.2.7. Lazer biyostimülasyonla diş hareketi

Biyostimülasyon biyolojik etki elde etmek için dokular üzerinde düşük enerjili lazer ışını kullanılmasıdır. Temelde; yara iyileşmesinde ve ağrının azaltılmasında kullanılmaktadır.

Düşük güçteki lazer ışığını kullanmanın temel ilkesi, vücut hücrelerine direkt biyostimülatif ışık enerjisini yaymaktır. Hücresel fotoreseptörler (örn. Sitokromoforlar ve pigmentler) düşük güçteki lazer ışığını abzorbe edebilmektedir ve bunu hücrenin yakıtı olan ATP'yi üreten mitokondriye iletmektedir.

Teropötik lazerlerin etki mekanizmasını açıklamada en çok bilinen teori fotokimyasal teoridir. Bu teoriye göre; ışık belirli moleküllerce emilmektedir ve bunu birtakım biyolojik olaylar zinciri takip etmektedir. Bu fotoreseptörler respiratuar zincirdeki endojen porfirinler ile moleküllerdir ve ATP üretimini artırmaktadır (93).

DDLT'nin biyolojik etkileri ;

1. Beta-endorfinlerin salınımı ve sentezlenmesini indüklemektedir.
2. Kortizol üretiminin artışı sağlamaktır (kortizol kortizonun ön molekülüdür vücudun travma yada hastalık nedenli stresinde mücadele etmesine olanak tanımaktadır).
3. ATP üretimi artmaktadır.
4. DNA fonksiyonları artmakta sonuçta protein sentezi de artmaktadır.
5. Serotonin ve asetilkolin seviyelerinin artışı ile nörotransmisyon kolaylaşmaktadır.
6. Hücre replikasyonu ile mitokondriyel aktivite stimüle olmaktadır.
7. Makrofaj , fibroblast ve diğer hücrelerin modülasyonu gerçekleşmektedir.
8. Na ,Cl, K iyonları ile hücre membran potansiyeli düzenlenmektedir.
9. Hücresel iletişimi hızlandıran sitokinler ve diğer kimyasallar salınmaktadır.
10. Arteriel mikrosirkülasyon artmaktadır.
11. Venöz ve lenfatik akışın artışı ile ödem azalmaktadır.
12. Fagositöze katılan lökositlerin artışı ile inflamasyon azalmaktadır.
13. Daha hızlı hücre bölünmesi, epitel gelişimi ve kollojen formasyonu sağlanmaktadır.
14. Minimal skar ve azalmış keloid formasyonu görülmektedir (93,94).

DDLT'nin sağlamış olduğu analjezik etkinin mekanizması henüz açık değildir. DDLT'nin santral düzeyde serotonin ve asetilkolin, periferik düzeyde histamin ve prostoglandin gibi nörokimyasalların sentezi, salınımı ve metabolizması üzerine önemli nörofarmakolojik etkilerinin olduğunu gösteren

kanıtlar bulunmaktadır. Bu analjezik etki, ayrıca DDLT'nin endorfin sentezindeki artış ile C-liflerinin aktivitesinin ve bradikininin azalmasına olan etkisi ile açıklanabilmektedir. Sonuçta bütün bunlar ağrı eşiğini değiştirmektedir (93).

1997 ' de Saito ve diğ. (19), toplam 76 fare üzerinde yaptıkları bir çalışmada rapid palatal ekspansiyon sırasında düşük enerjili Gallium-Aluminum-Arsenide (Ga-Al-As) diode lazer ışınlarının kemik *remodeling* üzerindeki etkisini araştırmayı hedeflemişlerdir. Çalışmada rapid palatal ekspansiyon sırasında 3 farklı ışınlama yapılmıştır : 7 günlük ışınlama (günde 3 ya da 10 dakika süreyle), 3 günlük (0-2 ya da 4-6 günlerinde 7 dakika boyunca), ve 1 günlük (kesiksiz olarak toplam 21 dakika boyunca). 7 gün sonrasında, histomorfometrik ve histolojik analizler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda radyasyon dozuna bağlı olarak, kemik *remodeling* hızında 1.2 ile 1.4 kat artış görülmüştür, ayrıca erken dönemlerde uygulanan ışınlamanın daha etkili olduğu belirtilmiştir. Saito ve diğ. (19), bu uygulama ile kemik *remodelingi* hızlandırarak hem relapsı önlemiş hem de retansiyon süresini kısaltmış olduklarını savunmuşlardır.

Ozawa ve diğ. (102), kemik stimülasyonu sırasında düşük enerjili lazerin hangi hücreleri hedef aldığını belirlemede, fare kalvarial hücreleri kullanarak hücre proliferasyonu, kemik nodül formasyonu, alkalın fosfataz aktivitesi, ve osteokalsin gen aktivitesindeki rolüne bakmışlardır. Elde edilen sonuçlarda, lazerin iki düzeyde etki ettiğini saptamışlardır : birincisi hücre proliferasyonunda, özellikle osteoblastların nodül formasyon hücrelerinde, ikincisi, öncü hücrelerin diferansiasyonunda .

Kawasaki ve diğ. (103), lazerin kemik üzerindeki etkisini inceledikten sonra lazerin diş hareketi üzerindeki etkisine yönelmişlerdir. Toplam 48 fare üzerinde, molar dişe 10 gr ortodontik kuvvet yanında 12 gün boyunca 3 ayrı bölgede (bukkal, palatal, mezial), günde toplam 9 dakika 35.3W/cm² Ga-Al-As lazer uygulamışlardır. Yapılan histomorfometrik ve histolojik analizler

sonucunda, lazer uygulamasıyla kemik *remodeling* artışı ile birlikte diş hareketinde 1.3 kat hızlanma bildirmişlerdir.

Yamaguchi ve diğ. (104), immunohistokimyasal çalışmada , düşük enerjili Ga-Al-As lazerin, osteoklastogeneziste rol oynayan makrofaj koloni stimülasyon faktörü (M-CSF) etkileyerek diş hareketini hızlandırdığını saptamışlardır.

Cruz ve diğ. (105), düşük enerjili lazerin diş hareketi üzerindeki etkisine yönelik ilk klinik çalışmayı yapmışlardır. Çalışmada yaşları 12-18 arası değişen ve premolar çekimli 11 hastada 150 gr'lık kuvvetle kanin distalizasyonu sırasında , üst çeneyi 2 segmente ayırarak , kontrol ve deney grupları oluşturmuşlardır. Kanin dişe her aktivasyon sonrasında 780nm gücünde olan ve dozu toplam 10 saniye 5j/cm² Ga-Al-As Diode lazer uygulamışlardır. Lazer uygulama sırasında toplam 10 ayrı bölgeyi ışınlamışlardır ; -5 palatal bölgeye, - 5 bukkal bölgeye (2 servikal, 1 orta üçlü, 2 apikal üçlü). 2 aylık aktivasyon sonrasında, lazer uygulanan segmentte %34 oranında daha hızlı kanin distalizasyonu gözlemişlerdir. Ayrıca düşük enerjili lazer kullanımıyla, tedavi süresinde, hasta rahatsızlığı ve ağrı duyusunda ciddi azalma saptamışlardır.

Limpanichkul ve diğ. (106), yaş ortalamaları 20 olan, premolar çekimli 12 hasta üzerinde benzer çalışma yürütmüşlerdir. Kanin distalizasyonunda her aktivasyonda ve 2 gün sonrasında , mukozaya yakın şekilde 860 nm gücünde ve 2.3j dozuyla toplam 23 saniye süreyle palatal, bukkal ve distal bölgelere GaAlAs lazer uygulamışlardır. Ancak önceki çalışmalardan farklı olarak, lazer grupta diş hareketinde bir değişiklik bulamamışlardır, ve diş hareketi stimüle etmek amacıyla kullanılması gereken lazer dozunu, tartışma konusu olarak ortaya atmışlardır.

Seifi ve diğ. (107), 18 albino tavşan üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, 3 grup oluşturmuşlar; kontrol grubu; günde 3 dakikalık 850nm lik

(KLO3) lazer uygulanan grup ve günde 5 dakikalık 630 nm lik lazer uygulanan grup. Toplam 9 günlük diş hareketi sonrasında yapılan ölçümlerde, lazer uygulanan grupta diş hareketinde azalma saptamışlardır.

Youssef ve diğ. (20) , 809nm lik Ga-Al-As diyot lazerin diş hareketi ve ağrı üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Yaşları 14 ile 23 arasında 15 alt üst premolar çekimli hastada, ve her iki çenenin sağ tarafını lazer grubu, sol tarafını ise kontrol grubu olarak ikiye ayırmışlardır. Kanin retraksiyonu 21 günde bir aktive edilmiş ve lazer 0, 3, 7 ve 14 günlerinde uygulanmıştır. Hasta ağrısı bir skala yardımıyla değerlendirilmiştir. Sonuçlarda, lazer grupta hem diş hareketi hızında artış hem ağrıda belirgin azalma gözlenmiştir.

2.2.8. Lazer Dozunun Hesaplaması

Lazer tedavisinde çok geniş bir teropötik yelpaze olmasına karşın, önemli olan kabul edilebilir bir doz uygulamaktır.

Verilen enerji mW . saniye dir. örn. 100mW.10 saniye = 1000 mJ = 1 J .

Doz hesaplanırken enerji / ışınlanan alan. örn. 1j/0.25cm²=4J/cm²

Kabul edilebilir güç densitesi hedef biyolojik etki elde etmek için gereklidir. Bu nedenle düşük *output* daha uzun *ekspoz*larla kompanze edilemez ve tedavi edilecek bölgenin derinliği değerlendirilmelidir.

Doz önerilerinde sürenin miktarı sadece lazerin karakteristiğinin iyi bilinmesine bağlıdır. Lazer dokuya girdikten sonra yansıtılmaktadır, abzorbe edilmektedir, direkt geçmektedir yada saçılmaktadır. Doku ile lazer probu arasındaki mesafe, hedef doku ve bu dokunun özellikleri değerlendirilmelidir. Örn . Lazer enerjisi kas dokusuna oranla mukoza ve yağdan daha kolay geçmektedir. Hemogloblin ve diğer pigmentler lazer ışığını güçlü abzorbe etmektedir ve bu nedenle daha fazla doza gereksinim olmaktadır. Penetrasyon basınçla ya da lazeri hedefe yaklaştırmakla artırılabilir.

Cilt rengi de yine değerlendirilmesi gereken bir durumdur çünkü melanin de güçlü bir abzorbandır (93).

Önerilen bazı dozlar:

- Gingival dokulara 2-3J/cm² haftada 2-3 kez
- Kas dokusuna 4-6 J/cm² haftada 2-3 kez
- TME 6-10 J/cm² haftada 1-2 kez
- Diş yada kemiksel oluşumlar 2-4 J/cm²

2.2.9. Lazer kullanımında güvenlik

Lazer güvenliği denilince, akla ilk olarak güçlü bir lazerin kesici özelliği gelmektedir. Oysa kurallara uygun kullanıldığında bu durum ile çok seyrek karşılaşılır . Lazerlerin yarattığı en önemli risk gözler içindir.

Tıpta kullanılan lazerlerin çoğu insan gözünün göremeyeceği dalga boylarındadır. Karbondioksit, Nd:YAG, Holmium:YAG, Erbium:YAG, Oftalmik Diyot Lazerler kızılötesinde; Excimer lazerler de diğer taraftan morötesinde ışık vermektedir. Görünen spektrumda yalnız Argon, Dye, Krypton ve nispeten zararsız olan Helium- Neon lazerlerdir. Lazerin görünmez oluşu ve dalga boyuyla bağlantılı olarak değişik yüzeylerden yansıyabilmesi, tehlikesini daha da arttırmaktadır. Özellikle Karbondioksit lazer düz fakat mat bazı yüzeylerden, görünen ışığın aynadan yansıdığı gibi yansımaktadır. Vücudun herhangi bir yerine lazer değmesi bir yanma hissi uyandıracağından, sağlık alanı dışında kullanılan çok yüksek güçteki lazerler dışında, lazerin ciltle temas etmesi ufak yanık riskine rağmen genelde çok önemli bir tehlike oluşturmazlar. Buna karşılık göz gibi hassas bir organ için lazer ışığı fevkalade önemli bir tehlike unsurudur.

Lazer ışığının gücüne veya dalga boyuna göre oluşturabileceği zararlar; 1984 ve 1990 da ANSI (American National Standards Institute) ve OSHA

(Occupational Safety and Health Administration) standartlarına göre IEC (International Electrotechnical Commission) tarafından gruplandırılmıştır; 825 normu çerçevesinde lazerler dört ayrı tehlike sınıfına ayrılmaktadır (108).

1.SINIF: Bu lazerler çok tehlikeli ışık çıkarmazlar. Bu kategoride genelde çok düşük güçteki Diyot lazerler bulunmaktadır.

2.SINIF: Güçleri 1 mW' ın altında olan ve ışığı gözle görülen lazerler (ör: Helyum Neon gibi), doğrudan içlerine bakılmadıkça tehlike oluşturmamaktadır. Gözün kırpma refleksinin bu lazerlere karşı yeterli bir savunma mekanizması olduğu varsayılmaktadır.

3.SINIF: Ciltle temas ettiklerinde tehlike oluşturmayan, yangın tehlikesi yaratacak kadar gücü olmayan, ancak doğrudan yansıyan ışıklarına bakılmasında önlem gerektiren lazerlerdir. Bu lazerler 2 alt sınıfa ayrılır:

3a sınıfı: Işığa büyüteç, mikroskop gibi optik sistemlerle korumasız gözle bakılması gereken lazerler.

3b sınıfı: Işığa gözlüksüz bakılmamasını gerektiren lazerler.

4.SINIF: Yangın tehlikesi oluşturan, cilt ve gözler için tehlike oluşturan lazerler. Bu lazerlerin yansıyan veya genişleyerek saçılan ışıkları dahi gözler için tehlikedir. Güvenlik önlemlerinin alınması zorunludur. Tedavi amaçlı kullanılan lazerlerin çoğu bu kategoriye girmektedir.

Lazer ışığının görünür olması da genelde güvenlik yönünden yeterli değildir. Oftalmolojide kullanılan Argon Lazere kısaca yandan bakmak bile retinada ciddi yanıklara neden olabilmektedir.

Tedavi amaçlı lazerlerin hemen hemen tümü göz için tehlike teşkil oluşturmaktadır. Hiçbir lazerin içine doğrudan bakmamak gerekir. Nişan almada kullanılan kırmızı Helium- Neon lazer dışında tedavi amaçlı kullanılan lazerlerin tümüne yandan dahi bakmak tehlike arz etmektedir.

Tıbbi lazer kullanımında lazer koruyucu gözlüğü kesin uygulanmalıdır. Lazer kullanılmakta olan odada hasta ve doktor dahil herkesin gözlerinin korunması zorunludur.

Gözle görülmeyen lazer ışınları için uygun koruyucu gözlükler ve filtreleri genellikle renksizdir ve sürekli kullanılmaları mümkündür.

2.3. Dişeti oluğu sıvısı (DOS)

DOS; seruma benzer dişetin ekstraselüler sıvısıdır. Dişetin epitel tabakasını geçerek dişeti oluğundan ağız içine akmaktadır. DOS esas olarak mikrovasküler sızıntıdan kaynaklanmaktadır. Sıvıya ayrıca hücrelerarası sıvı ve hücresel sitoplazma eklenmektedir. DOS dişeti oluğu bölgesindeki bakteri ve konak hücrelerinin metabolik elementlerini de içermektedir (109,110).

Genel olarak inanılan görüş DOS'un iltihabi bir sıvı olduğudur (111,112). DOS ile ilişkili başlangıçtaki araştırmalar, DOS oluşumunu dişeti oluğu ve bağlantılı epitelyumun altındaki bağ dokusundaki iltihabi değişikliklerle ilişkilendirmişlerdir (113-115). Bu değişiklikler aslında kimyasal ve mekanik yollarla oluşan kan damarlarındaki permeabilite artışıdır. Yapılan çalışmalar parenteral sirkülasyona katılan maddelerin DOS'ta yer aldığını göstermişlerdir (112,114,115). Daha sonra köpeklerde yapılan deneyler, DOS akışının çiğneme veya diş fırçalama ile uyarıldığını ayrıca intravenöz histamin enjeksiyonunu ve iltihap gelişimini izleyerek belirgin derecede arttığını göstermektedir (116).

Bu veriler, kimyasal ve mekanik bazı irritasyonların DOS üretimi için gerekli olduğunu ve bu nedenle DOS'un patolojik bir fenomen olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucunu vermektedir. Pashley ve arkadaşları (117) ise DOS'un ozmotik eğilimin bir sonucu olarak dişeti oluğuna aktığı hipotezini savunmuşlardır. DOS'un içeriğine ilişkin yapılan çalışmalar, bu sıvının içeriğinin dişetin iltihabı ile değiştiği hipotezini desteklemelidir (116,118).

Sağlıklı dişeti oluştundan toplanan küçük sıvı hacimleri sağlıklı ekstrasellüler sıvıya benzer bir içeriğe sahiptir. DOS, içerisinde bulundurduğu plazma proteinleri ile dişetinin dişi daha sıkı kavramasına yardımcı olmaktadır; dişeti oluşunu yıkayarak temizlemektedir ve antibakteriyel bir etkiye sahiptir. Ayrıca DOS, antibiyotikler gibi sirkülasyonda bulunan maddeleri ve konak kaynaklı antibakteriyel maddeleri dişeti oluşu bölgesine taşımaktadır. DOS'un işlevleri içerisinde en önemli olanı yıkama fonksiyonudur (111).

DOS, saatte birkaç mikrolitre gibi küçük bir akış hızına sahiptir. Ağız boşluğuna günde 0,5-2.4 ml DOS akışı olmaktadır. DOS epitelyal hücreler arası boşluğa, oradan da dişeti oluşuna geçiş yapmaktadır (112).

DOS hacminin ve akış oranının ölçümü, kanama ve renk değişimi gibi subjektif ölçümlerden çok iltihabın erken belirleyicisi olmasıdır. Sağlıklı bir periodonsiyumda DOS ya hiç yok ya da çok azdır.

Cimasoni'nin (119) ile Borden ve diğ. nin(120) yaptıkları çalışmalar, DOS akış oranının iltihabın şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir. DOS akış oranı, gingivitis ve periodontitis gibi iltihabi periodontal hastalıklarda, sert gıdaların çiğnenmesi, dişeti masajı, oral kontraseptif ajanların kullanımı, ovulasyon, menstruasyon, hamilelik ve periodontal tedaviler sırasında oluşan travma durumlarında artmaktadır.

DOS'taki bakteriyel ürünler ve konak doku kaynaklı ürünler periodontal hastalıkların tanı ve patogeneğinde belirti olarak çeşitli çalışmalarda ölçülmüştür (121,122). DOS'ta konak doku cevabının göstergesi olan moleküllerin önemli bir kısmı nötrofiller ve monosit/makrofajlardan kaynağını almaktadır. DOS'ta saptanan nötrofil medyatörleri, lökotrien B4 (LTB4), platelet aktive edici faktör (PAF), tromboksan B2, elastaz, kollojenaz ve bir grup antioksidan enzimlerdir. Ayrıca monosit/makrofajlar, PGE2, IL-1, IL-6,

IL-8 ve TNF gibi iltihabi medyatörleri salgılamaktadır. Periodontal bağ dokusunun yıkımının bir göstergesi olarak DOS'ta hidroksiprolin ve pridinolin gibi kollojen yıkım ürünleri de bulunmaktadır (123) .(Tablo 1)

DOS'ta konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarının artmış olması, bir kısmının ise miktarında azalma olması periodontal hastalık göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 1: DOS'ta saptanabilen moleküller (123)

Enzimler	Lizozim, MMP-8, MMP-2, MMP-9, MMP-13, Nötral proteaz, Dipeptidilpeptidaz, Alkalın fosfataz, Aspartat aminotransferaz, Miyeloperoksidaz, Kreatin kinaz, Laktat dehidrojenaz, Elastaz, β - Glukoronidaz, Katepsin G, D, B , Plazminojen, Gingipain , Süperoxide dismutaz, Gluthation peroxidase.
Proteinler	Laktoferrin, Sistatinler, Neopterin, β NAH, TIMP, osteopontin, kalprotectin, hyaluronik asit, kondroitin sülfat, endotelin, proteoglikan, trombomodulin, transferin, Creaktif protein, α -2 makroglobülin, α -1 antitripsin, osteocalcin, osteonektin, hyalüronan, fibronektin, ICTP, α -1-EPI, NTx, E-selektin, nörokinin_A, MRP-8, kalsitonin, albümin
İmmünglobülinler	IgA, IgG, IgM, IgE
Sitokinler	VEGF, IL-1 β , TNF- α , IL-2, INF- α , IL-10, RANTES, IL- 8, IL-1ra, IL-4, IL-6, TGF- β , HGF, EGF
Diğerleri	PAF, Lökotrien B4, Tromboksan B2, Hidroksiprolin, Lipoksin A, Keratin, Substans P, PGE2, Glukoz, ICAM-1, Metilglioksal, Laktik asit, Nitrit-Nitrat, Propiyonik asit, Butirik asit, Filloguinin, Volatile sülfür bileşikleri, Glutasyon, Hidroksisilpridinolin

DOS'un toplanmasında, yapılan çalışmanın hedefine bağlı olarak çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Çünkü her bir yöntemin kendisine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. yöntemlerin farklı araştırmacılar tarafından uygulanan çeşitli modifikasyonları söz konusudur.(112) Bu yöntemler;

- Gingival yıkama yöntemi
- Kapiller tüpler veya mikropipetler ile toplama
- Emici kağıt şeritler kullanılması
- Dişin etrafına oluk içine yerleştirilen iplikler

Filtre kâğıt şeritlerle sıvının toplanması (Bu yöntem ikiye ayrılır)

-- İntrakrevikular yöntem: Kağıt şerit dişeti oluğu içerisine sığ ve derin olarak iki şekilde yerleştirilebilmektedir. Bu yöntem daha sık kullanılmaktadır.

-- Ekstrakrevikular yöntem: Travmayı en aza indirmek için kağıt şerit dişeti oluğu üzerinde seyretmektedir.

2.4. Nitrik Oksit (NO)

Önceleri toksik ve kirletici bir gaz olarak görülen nitrik oksit (NO), pek çok fizyolojik ve patolojik işlemde anahtar rol oynayan kısa ömürlü bir moleküldür (124,125).

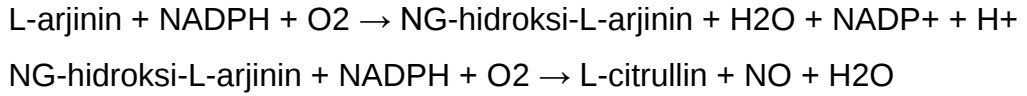
1772'de Joseph Priestley bu gaza "*nitrous air*" ismini vermiştir. NO, 1980'lerin başlarında bakterisidal bir ajan olarak değerlendirilmiştir. 1987'de ise *endotelial derived relaxing faktörün* (EDRF) işlevlerinden sorumlu bir kimyasal olduğu keşfedilmiştir (124).

NO ile ilgili başlangıç raporlar, NO'nun vasküler tonusu düzenlemedeki rolü üzerine yoğunlaşmasına rağmen, çok geniş fizyolojik ve patolojik işlevleri olduğu daha sonraları açığa çıkarılmıştır. Serbest haldeki NO, eşleşmemiş elektrona sahip serbest radikaldır ve ROS türlerinin pek çok özelliklerine

sahiptir. Bu yüzden çeşitli hücrel reaksiyonları ve biyolojik fonksiyonları etkileyebilmektedir (125,126).

NO, dokuların genel patofizyolojisinde hem yararlı hem de zararlı etkilere sahiptir. NO, konak savunması ve homeostazisteki yararlarının yanında, pek çok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde zararlı yönde rol almaktadır. NO serbest gaz olması nedeni ile, hücreler arasında, hücre içinde ve hücre membranları boyunca hareket edebilmektedir ve böylece hücreler arası etkileşimde rol almaktadır. Bununla beraber diğer hücre içi mesajıcılardan farklı olarak NO, reseptörlere bağlanmamakta, yarılanma ömrü saniyelerle sınırlı, etkileri lokal ve geçicidir. NO'nun zararlı etkilerinin kalıcı ve uzun süreli olabilmesi için diğer reaktif türlerle etkileşip yeni bir reaktif tür oluşturması gerekmektedir (124,127-129).

NO memeli hücrelerinde bir aminoasit olan arjininin oksidasyonu ile şekillenmektedir. NO formasyonu, L-arjinin ve oksijen atomlarının terminal guanidino nitrojen atomlarından birinin bir grup enzim olan nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-citrullin ve NO'ya okside edilmesi ile gerçekleşmektedir. Gereken elektronlar flavin adenin dinükleotid ve flavin mononükleotid içeren NADPH'dan derive edilmektedir ve bir ko-faktör olarak tetrahidrobiopterin (T4BPT) varlığını da gerektirmektedir: (126)



Her biri farklı genlerde üretilen ve keşfedilme sıralarına göre adlandırılan 3 ayrı NOS izoformu vardır. İzofomlardan ikisi yapıcı, diğeri ise indüklenebilir bir enzimdir. İndüklenebilen izoform (iNOS) kalmoduline sıkı bir şekilde bağlanmakta ve protein salınımı ile düzenlenmektedir. Yapıcı izoformlar orijinal olarak endotel hücreleri (ecNOS) ve nöronlarda (ncNOS) lokalize olmaktadır ve aktiviteleri kalmodulin aracılığı ile etkilenen artan hücre içi kalsiyum düzeyine bağlı bulunmamaktadır. iNOS, sitokinlerce aktive edilen

makrofajlar ve diğer pek çok hücre tarafından üretilen, kalsiyumdan bağımsız, sitosolik bir enzimdir. iNOS, üretimi için hem mRNA hem de protein sentezi gerektiren transkripsiyonal kontrol altındadır. Negatif feedback mekanizması ile işleyen NOS aktivitesi ekzojen NO ile inhibe edilmektedir. Hücre tipine spesiflik gerektirmeyen kompleks ve üst üste NOS izoformları salgılanması nedeni ile, hücre orjinini özelleştirmeyen ve farklılaşan NOS genlerinin miktarını dikkate alan sayısal bir NOS sınıflandırması önerilmektedir. Bu sayısal sınıflamada ncNOS → Tip I NOS'u, iNOS → Tip II NOS'u ve ecNOS → Tip III NOS'u ifade etmektedir (124,130).

Son zamanlarda NO üretiminin yeni bir nonenzimatik yolu, inorganik nitritin kimyasal redüksiyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Bu yol, başta gastrointestinal sistem olmak üzere çeşitli sistemlerde gösterilmektedir. Oral bakteriler, diyetle alınan nitrati, nitrik okside daha fazla dönüşen nitrite indirgemektedir. Yutulan tükürük nitritinin midede asitlenmesi antimikrobiyal özelliklere sahip NO meydana getirmektedir. Bu şekildeki konak ve bakteri arası etkileşim ağız ve bağırsakta patojenlere karşı konak savunmasına katkıda bulunabilmektedir (126).

2.4.1. Nitrik oksit sentaz izoformlarının özetlenmesi

İzoform	Aktivite	İlk tanımlandığı hücre	Yerleşim	Üretilen NO kons.
Tip I NOS	Ca ²⁺ bağımlı	Nöronlar	Genellikle membrana bağlanır	Pikomolar
Tip II NOS	Ca ²⁺ Bağımsız	Makrofaj/Monositler	Sitozol	Nanomolar
Tip III NOS	Ca ²⁺ bağımlı	Endotelyal	Genellikle membrana bağlanır	Pikomolar

NOS-II, çeşitli immünolojik stimuluslarla uyarılan pek çok hücre tipi tarafından üretilmektedir. Yapıcı NOS izoformlarının (NOS-I ve NOS-III) arttığı dokular hızlı, geçici ve pikomolar konsantrasyonlarda küçük miktarlarda NO üretmektedirler. NOS-II, bir kez indüklendiğinde uzun zaman periodunda daha fazla miktarda ve sitotoksik NO üretmesi ile yapıcı izoformlardan ayrılmaktadır. Yüksek NO düzeyinin sitotoksik potansiyeli bir cevap elde etmek yani NOS-II gen ekspresyonu sağlamak için primer ve uyarıcı olan INF- γ , IL-1 TNF- α ve LPS ile sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (126).

Farklı dokulardaki hücreler, çeşitli antioksidanların varlığı ile ilişkili olarak NO'ya farklı cevaplar gösterebilmektedirler. Ayrıca, farklı hücre tiplerinin NO üretme veya NO'ya karşı koyma potansiyelleri hücrenin türüne, sitokin/büyüme faktörü ve NO miktarına, diferansiasyon derecesine ve hedef hücrenin hassasiyetine veya rezistansına bağlı olarak değişmektedir.

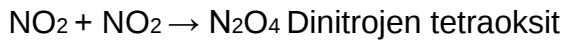
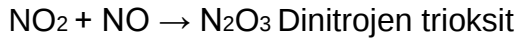
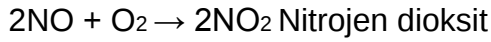
NO için baskın olan hücre içi hedefler; metal ve tiol içeren proteinler, demirsülfür kompleksleri, oksijen ve diğer serbest radikallerdir. Bazal şartlar altında düşük NO seviyeleri vasokonstriksiyona olanak veren vasküler bir tonus sağlayacak şekilde sürekli salınmaktadır. Hücre içi hedefler, plazma membran transportu ve uyarıcı proteinler, mitokondri ve hücre çekirdeğidir. DNA'da meydana gelen NO'ya bağlı hasarlar; DNA sarmalında kopmalar, aminoasit değişimi ve ribo nükleotid redüktazın inhibisyonudur. NO'ya bağlı olarak meydana gelen ciddi DNA hasarı, apoptozis ve nekroz yolu ile hücre ölümünü de tetikleyebilmektedir. NO'nun aşırı üretimine bağlı meydana gelen apoptotik hücre ölümünün insan kondrositlerinde, β -islet hücrelerinde ve periodontal ceplerin apikalindeki keratinositlerde görüldüğü rapor edilmiştir (124,127).

NO reaksiyonları, pek çok biyomolekülün oksidasyonu, nitrasyonu (NO_2 ilavesi), nitrozasyonu (NO^+ ilavesi) ve nitrosilasyonuna (NO) yol açmaktadır.

En önemli NO etkileşimleri, moleküler oksijen, süperoksit radikal (O_2^-) ve genel olarak proteine bağlanan demir, bakır ve magnezyum gibi metallerdir. NO, bu metalloproteinleri aktif hale getirebilmekte veya aktif alanlarda metal bağlayarak aktivasyonlarını engelleyebilmektedir (126).

Ortamda demir (Fe) bulunmadığı durumlarda NO ve süperoksit radikal (O_2^-) reaksiyona girerek peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturmaktadır. Bununla beraber, NO ve süperoksit radikalden herhangi birinin aşırı üretimi bu reaksiyonu inhibe etmektedir. Moleküler düzeyde peroksinitrit en tehlikeli reaktif moleküldür. Bu nedenle araştırmacılar peroksinitritin NO'dan daha zararlı olduğunu öngörmektedirler (131).

Diğer yandan oksijen varlığında NO stabil değildir. NO ve oksijen molekülleri arasındaki etkileşim, nitrojen dioksit, dinitrojen trioksit ve dinitrojen tetraoksit gibi reaktif nitrik oksit türlerinin oluşmasına yol açmaktadır;



NO etkileşimlerinin toksisite ile sonuçlanıp sonuçlanmaması hücrelerin iç çevrelerine ve üretilen NO konsantrasyonlarına bağlıdır (127).

Periodontitiste yer alan doku yıkım medyatörleri, IL-1 β , TNF- α ve PGE2'dir. Proinflamatuvar medyatörlerin uzun süreli üretimi NO üretiminde artmaya ve doku katabolizması için önemli olan PGE2 senteziyle sonuçlanan COX-II stimülasyonuna yol açabilmektedir. İltihabi cevap büyük oranda kendi kendini sınırlamaktadır. Bununla beraber, periodontal hastalıklarda olduğu gibi kronik iltihabın gelişimi doku yıkımına katkıda bulunan başka faktörleri devreye sokmaktadır. Yumuşak doku yıkımının esas olarak plazmin ve matriks mettalloproteinazlar (MMPs) tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ise bu doku yıkımına ekstraselüler matriks komponentlerinin depolarizasyonu, lipid peroksidasyonu, antiproteaz gibi

enzimlerin oksidasyonu, DNA hasarı ve proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu gibi mekanizmalar ile neden olduğu belirtilmektedir (126,131).

Fibroblastlar, bağ dokusu *turn-overında* ve yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. NO, genellikle antiproliferatif etki göstermektedir. Düşük NO düzeyi kollojen sentezi için gerekli olurken daha yüksek NO seviyesi kollojen sentezini baskılamaktadır. NO fibroblast proliferasyonunu artırırken, NOS-II indüksiyonu fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek apoptozis oluşturabilmektedir. Dişeti fibroblastlarında yüksek miktarda NOS-II üretimi, iyileşme cevabında azalma ile sonuçlanabilmektedir ve periodontitis için karakteristik olacak şekilde doku yıkımı/doku tamiri oranında yıkım lehine katkıda bulunabilmektedir.

Bu bulgular hücre-hücre, hücre-matriks ve biyomoleküller arasındaki karmaşık etkileşime dikkat çekmektedir. Hemostaz, hücre ölümü ve hücre büyümesi arasındaki denge ile sağlanmaktadır ve NO, sitostaz ve apoptoz oluşturabilmektedir. Böylece yaralanma ve iltihap sırasında olduğu gibi, interselüler çevredeki değişikliklerin NO düzeyinde değişikliklere neden olması ve kalıcı fibroblastlarda NOS üretimini artırması olasıdır (127).

Fibroblastlarca salgılanan NOS-II'nin önemi henüz yeterince açık değildir. Bu nedenle NO'nun bir doku yıkım medyatörü olduğuna dair kanıtlar tartışmalıdır ve sitostatik/immünosupresif etkilerinden dolayı bazı durumlarda inflamasyona cevabın bozulmasında rol oynayabilmektedir. Henüz direkt olarak doku katabolizmasından sorumlu tutulmamaktadır. NO'nun en net etkisi güçlü bir kemotaktik etkiye sahip olan TNF- α ile karşılıklı pozitif etkileşimidir. NO, iltihabi cevabın artmasında ve savunma hücrelerinin toplanmasında aracı olan moleküldür (126).

2.4.2. Nitrik oksit ve diş hareketi

Sautebin ve Di Rosa (132) çalışmalarında, nitrik oksitin siklooksijenaz enzimlerin aktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Sautebin ve diğerlerinin (133)

bulgularında siklik guanidino monofosfat ve inflamatuvar cevapta nitrik oksitin siklooksijenaz üzerinde etkisi nedeniyle nitrooksitin prostaglandin biosentezi üzerindeki etkisi gösterilmiştir.

Mollace ve diğ. (134) dişi farelere sodyum nitroprusit (NO öncüsü) injekte ederek prostaglandin ve tranboksanda artış elde etmişlerdir. Armstead (135) NO, PGI₂, ve PGE₂ etkileri incelemiş ve prostaglandinden kaynaklanan vazodilatasyonun, NO salınımı ve siklik adenosin monofosfat ile siklik guanidino monofosfat salınımına bağlı olduğunu savunmuştur.

Chae ve diğ. (136) aynı deneysel şartlar altında düşük konsantrasyonlu sodyum nitroprusit osteoklast hücrelerin sayısını artırırken, yüksek konsantrasyonlar altında bu hücrelerin sayısının belirgin şekilde azaldığını göstermişlerdir.

Başka çalışmalarda, mekanik kuvvetlerin osteoblastları ve osteositleri NO sentezi indükleyebileceği savunulmuştur. Bu kuvvetler altında kemik hücrelerinde hızlı ama geçici NO ile prostaglandin sentezine yol açmaktadır (137,138). Ayrıca mekanik yükleme sonrasında, osteositlerin osteoblastlara göre daha fazla NO salınımına neden olduğu rapor edilmiştir (139). Ancak nitrik oksitin ortodontik diş hareketindeki rolünü inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır.

Hayashi ve diğ. (140) fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, ortodontik kuvvetler altında periodontal dokuların cevabının NO endotelial tipi ile düzenlendiği savunmuşlardır. Shirazi ve diğ. (141) deney farelere L-arginine G-nitro-L-arginine metil ester uygulamışlardır. Nitrik oksit öncüsü ile osteoklastik aktivite ve kemik *remodeling* arttığını, diğer yanda NOS inhibitörün osteoklastik aktiviteyi azalttığını öne sürmüşlerdir.

D'Attilio ve diğ. (142). ortodontik kuvvetler uygulanması sonrasında gingival dokularda NOS düzeyini belirlemeye çalışmışlardır. Premolar çekimli

ve kanin distalizasyonu yapılacak 15 hastadan, ortodontik kuvvet uygulamasından 2 hafta sonrasında gingival dokulardan immunohistokimyasal örnekler alınmış ve incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda kontrol grubuna oranla deney grubunda NOS düzeyinde belirgin artış gözlemlenmiştir.

BİREYLER ve YÖNTEM

3.1.Bireyler:

Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi olmak amacıyla başvuran çoğu büyüme ve gelişim çağında, daimi dentisyon döneminde olan toplam 20 gönüllü birey üzerinde yürütülmüştür. Tüm bireylerin tedavi başlangıcında, standart koşullarda lateral sefalogramları, panoramik, posteroanterior, periapikal filmleri elde edilmiş, ortodontik modelleri hazırlanmış, ağız dışı ve ağız içi fotoğrafları çekilmiştir; ve tüm hastaların sefalometrik analizleri ve model analizleri yapılmıştır.

Araştırma grubuna dahil edilen bireylerin seçiminde şu kriterler esas alınmıştır.

1. Maksiller 1.premolar çekimini izleyerek; kanin distalizasyonu ve kesici retraksiyonu endikasyonu bulunması.
2. Ortodontik tedavi öncesinde periodontal kontrolün yapılmış olması.
3. Ağız bakımının iyi olması.
4. Herhangi bir sistemik hastalık bulunmaması.
5. Herhangi bir ilaç kullanmaması (analjezik, antienflamatuvar, antibiyotik).

Araştırma grubunu oluşturan 14 kız, 6 erkek bireyde tedavi amacıyla yalnız üst ya da hem üst hem alt birinci premolar dişler çekilmiş, kanin dişleri distalize edilmiştir. Hasta grubunun tedavi başlangıcındaki ortalama yaşları 17.8 ± 4.2 yıldır. Dağılım aralığı 12.7 – 28 yıldır (Tablo 3.1.1.).

n	Erkek	Kız	Ortalama Yaş (yıl)	SS	Dağılım Aralığı
20	6	14	17.8	4.2	12.7 - 28

Tablo 3.1. Hasta grubu yaş dağılımı.

Bu tez çalışması için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulundan izin alınmıştır (Karar No: FON 08/43-33).(EK1) Tüm hastalar araştırmaya gönüllü olarak katılmışlardır. Hastaların hepsinden aydınlatılmış onam alınmıştır.(EK2)

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma Gruplarının Tanımı

Çalışma kapsamındaki bireylerin maksiller lateral kesici distalizasyonu 0,018 inch slotlu Roth braketlerde lateral kesiciye yerleştirilen nikel-titanyum sarmal yayın, maksiller ikinci premolar ve maksiller birinci molar arasına önceden uygulanan mini implant başına gerdirilmesiyle ve yaklaşık 80 gramlık kuvvet uygulamasıyla gerçekleştirilmiştir.

Maksiller lateral kesicilerin distalizasyonu sırasında, sağ ve sol maksiller santral kesiciler sekiz ligatür ile birbirine bağlanmıştır. Sol maksiller lateral kesiciler **Kontrol grubunu (1)** oluştururken, sağ maksiller lateral kesiciler **Lazer grubunu (2)** oluşturmuştur.

- Sol maksiller lateral kesici= Kontrol grubu (Grup 1)
- Sağ maksiller lateral kesici = Lazer grubu (Grup 2)

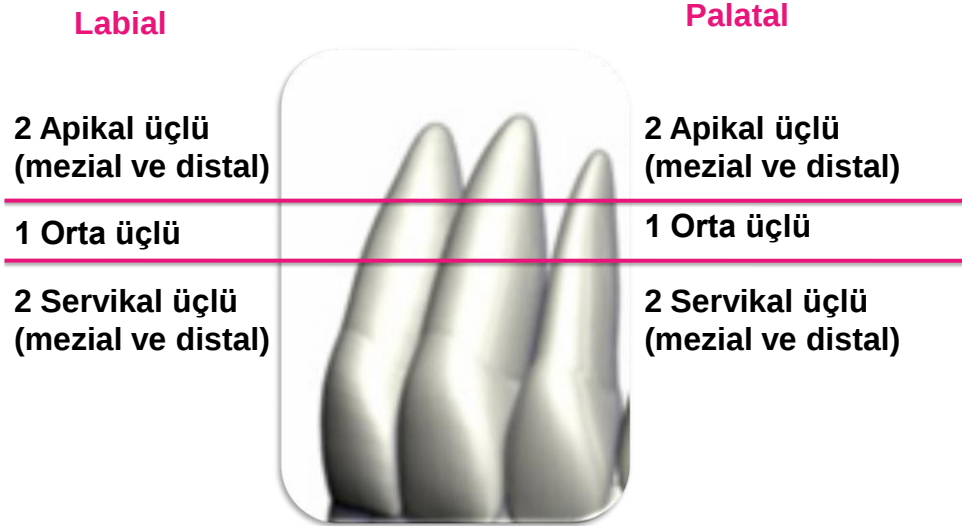
Grup 3 : Bu grup lazer ve kontrol gruplarından tamamen bağımsızdır; ayrı bir gruptan oluşturulmuştur Ortodontik bant ve braket uygulanmamış. 7 bireyden oluşan bu grubu çalışmaya dahil etmemizin amacı ; normal şartlar altında (ortodontik kuvvet uygulanmadan) 0 gün,7gün ve 14. günlerde maksiller lateral kesicilerin cep sıvısındaki nitrit ile nitrit-nitrat değerlerinin belirlenmesidir.

3.3. Lazer Uygulaması

Sağ maksiller lateral kesicilerden oluşan lazer grubunda , kök boyunca hem bukkal hem de palatinalden üç noktada lazer uygulanmıştır : Bunlar

- 1- Servikal üçlü
- 2- Orta üçlü
- 3- Apikal üçlüdür

Servikal bölgeye 20 saniye, orta bölgeye 10 saniye ve apikal bölgeye 20 saniye Galium Aliminum Arsenide (GaAlAs) Diyot lazer uygulanmıştır.(Şekil 3.1)



Şekil 3.1. Lazer uygulama bölgeleri

Lazer uygulaması *Ni-Ti* sarmal yay aktivasyonunun 0.gün, 3.gün, 7.gün, 14.gün, 21.gün ve 28. günlerinde yapılmıştır.

R24-B El Aleti Çıkışıındaki Spot Alanının Çapı = 6mm = 0,6cm. Lazer probu hastanın periodontal dokularına değdirilmeden dik tutulmuştur. -5 palatal bölgeye,- 5 labial bölgeye (2 servikal (mezial-distal), 1 orta üçlü, 2 apikal üçlü (mezial-distal)) toplam 8j/cm² lazer uygulanmıştır.

XD2 Diyet Lazer'de CW Mod'da Seçilen Güç Değeri

Enerji Yoğunluğu

(Joule / cm²)

$P(W) = \text{Güç}$

$E = P.t/A$

$A(\text{cm}^2) = \text{Alan}$

$E(J) = \text{Enerji (1J = 1Wsn)}$

Lazer uygulama sırasında, hastanın gözlerine, olası lazer zararlarına karşı koruyucu gözlükler takılmıştır (Şekil 3.2). Ayrıca bu uygulama sırasında hekim de koruyucu gözlük kullanmıştır.



Şekil 3.2. Lazer uygulaması

Araştırmamızda lazer uygulamaları fakültemiz Ağız-Diş-Çene hastalıkları ve Cerrahisi AB Dalında gerçekleştirilmiştir. Kullanılan lazer

cihazı **Fotona XD-2** (USA Diode laser with Solid Material Active Media GaAlAs – Gallium Aluminum Arsenide).(Şekil 3.3)



Şekil 3.3. Araştırmada kullanılan lazer cihazı

Dalga boyu	808 nm
Güç	0.25 – 7 W, 4 sınıf lazer
Doluluk boşluk oranı	Cw, 1:2, 1:4
Frekans	20 Hz – 10 kHz
Zamanlama	5 -240 s, OFF
Kullanım	Diş hekimliğinin birçok dalında ör; Endodonti, periodontoloji, cerrahi, beyazlatma
Çıkış	Hand piece R21-B : 200µm, 320µm, 600µm
Hacim	Uzunluk : 195 mm, Genişlik : 107 mm, Yükseklik : 118mm, Ağırlık : 1050 gr
Elektrik	230 VAC, 50/60 H

Tablo 3.2. Araştırmada kullanılan lazer cihazının özellikleri (Ga.Al.As Diyot lazer kullanım kılavuzundan)

Fotona XD-2 birkaç avantaja sahiptir :

- * 808 nm. En ideal diyot lazer dalgaboyu
- * Avuç içine sığdıracak kadar küçük
- * Geniş çaplı hassas tedavi seçenekleri
- * Kullanıcı dostu, kolay kullanım
- * Lazer destekli diş hekimliği tedavisinde ideal (periodontoloji, cerrahi, endodonti, beyazlatma(bleaching))
- * Klinik olarak onaylanmış antibakteriyel etki
- * Kompakt ve modern tasarım, yüksek konfor

3.4. Değerlendirme Yöntemleri

3.4.1 Gözlemsel Değerlendirmeler

Çalışmaya katılan tüm bireyler, tedavi başlamadan önce periodontoloji bölümünde periodontal kontrolden geçirilmiş: ayrıca dişeti oluğu sıvısı örnekleri alınmadan önce löe ve sillness (143) tarafından tanıtılan gingival index yardımıyla periodontal dokuların sağlığı değerlendirilmiştir.(Tablo 3.3)

Tablo 3.3. Gingival indeks

	0 gün	3 gün	7 gün	14 gün	21 gün	28 gün
0 : normal dişeti						
1: hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödem ve sondlamada kanama yok						
2 : orta derecede iltihap, kızamıklık, ödem ve parlaklık sondlamada kanama var						
3 : şiddetli iltihap, bariz kızamıklık ve ödem , ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim var						

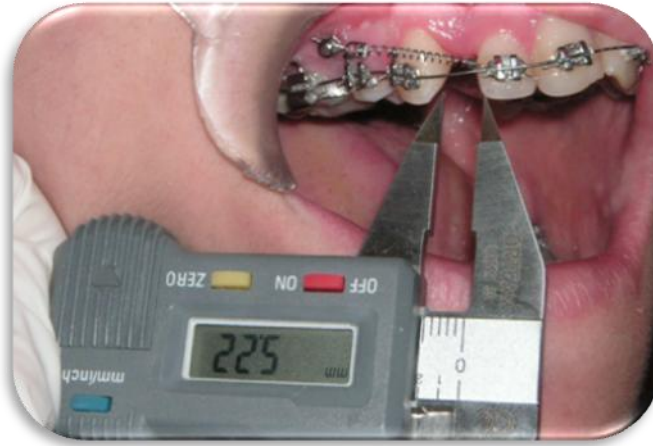
3.4.2. Ortodontik Diş Hareket Miktarının Ölçümü

Çalışmaya kapsamındaki bireylerin maksiller lateral kesici dişlerinin distalizasyonu 0,018 inch slotlu Roth braketlerde lateral kesiciye yerleştirilen nikel-titanyum sarmal yayın, ikinci premolar ve maksiller birinci molar arasına önceden uygulanan implant başına gerdirilmesiyle ve yaklaşık 80 gramlık kuvvet uygulamasıyla gerçekleştirilmiştir. Kuvvet 0.16 paslanmaz çelik tel üzerinde verilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Maksiller lateral kesicinin distalizasyonu

Diş hareket hızını değerlendirmede her hafta santral dişin distali ve lateral dişin meziali arasındaki mesafe dijital kaliper (*ORTEAM LOTTO 35*) yardımıyla ölçülmüştür. (Şekil 3.5)



Şekil 3.5. Ortodontik Diş Hareket Miktarının Ölçümü

Dentoalveolar ve iskeletsel değerlendirme; aynı sefalostat kullanılarak (*Planmeca Proline Ceph CM, Helsinki, Finland*) doğal baş pozisyonunda standart koşullarda alınan lateral sefalometrik filmler üzerinde yapılmıştır.

3.4.3. DOS Alımı ve Biyokimyasal Değerlendirme

Lazer uygulaması nitinol sarmal yay aktivasyonunun 0.gün, 3.gün, 7.gün, 14.gün, 21.gün ve 28. günlerinde yapılmıştır. Nitrit ile Nitrit-Nitrat düzeyleri lazer uygulandığı gün ve lazer uygulamasından 48 saat sonra incelenmiştir. Diğer bir açıklamayla Nitrit ile Nitrit-Nitrat düzeylerine hem

0.gün, 3.gün, 7.gün, 14.gün, 21.gün ile 28 günlerde, hem de 2.gün, 5.gün, 9.gün, 16.gün, 23.gün ile 30. günlerde bakılmıştır. Uygulamadan 48 saat sonra Nitrit ile Nitrit-Nitrat düzeyi en yüksek düzeye ulaşmaktadır.(36)

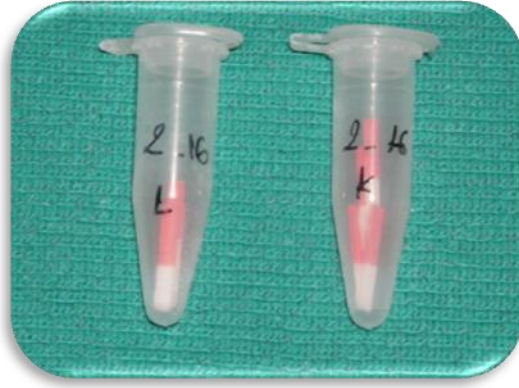
Hastalar tedavi öncesinde periodontal kontrolden geçirilmiştir. Nitrik oksit değerlendirmesi yapılan günlerde santral kesici, sağ ve sol lateral kesici dişlerden standart boyutlardaki kağıt şeritler (PERİOPAPER, Gingival Fluid Collection Strips, Oraflow, Smithtow, NY 11787) yardımıyla dişeti oluğu sıvısı alınmıştır ve biyokimya laboratuvarlarında analiz edilmiştir.

Dişeti oluğu sıvısı örneklerini incelemek amacıyla maksiller sağ ve sol (hem lazer hem kontrol gruptan) lateral kesici dişlerin meziobukkal – distobukkal – meziolingual ve distolingual bölgelerindeki gingival oluğa standart boyutlardaki kağıt şeritler yerleştirilmiş ve 30 saniye boyunca tutulmuştur.(Şekil 3.6)



Şekil 3.6. Dişeti oluğu sıvısı örnekleri alınması

Dişeti oluğu sıvısı örnekleri alındıktan sonra , -18°C ortamında küçük steril saklama tüplerinde saklanmış ve Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarına, Nitrit ile Nitrit –Nitrat analizleri yapılmak üzere gönderilmiştir. (Şekil 3.7)



Şekil 3.7. Dişeti oluğu sıvısı örnekleri

Ortodontik kuvvet uygulanmayan grupta (grup 3) da aynı şekilde 0.gün, 7.gün, ve 14. günlerde maksiller lateral kesicilerin cep sıvısındaki Nitrit ile Nitrit-Nitrat düzeyleri değerlendirilmiştir .

Nitrit ile Nitrat değerlerini incelemeye (*Spectramax-M2; multi-detection microplate readers with dual-mode cuvette ports USA*) mikroparka okuyucu cihaz kullanılmıştır.(Şekil 3.8)



Şekil 3.8 Biyokimya laboratuvarında kullanılan cihaz

Biyokimya laboratuvarında elde edilen Nitrit ile Nitrit-Nitrat sonuçları şu şekilde hesaplanmıştır :

Nitrit için ölçülen her değerlerden kör değeri olan 0.050 çıkarıldı

Nitrit + Nitrat için ölçülen her değerlerden 0.86 çıkarıldı

Sonra :

Nitrit için : (Bulunan değer X 100)/0.105 Sonuç : nmol/tüp

Nitrit + Nitrit için : (Bulunan değer X 200)/0.105 Sonuç : nmol/tüp

Standartlardan yararlanılarak hesaplama yapıldı.

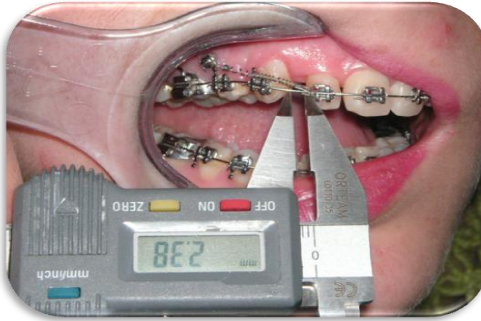
Şekil 3.9. Hasta 1

(E.K 26 yaş) Başlangıç ağız içi resimleri

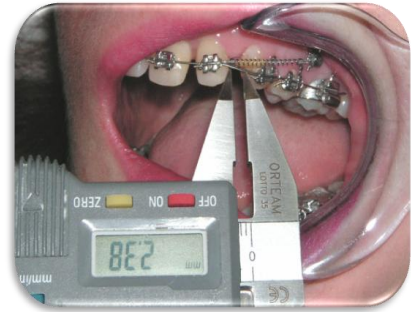




Dişeti oluğu sıvısı örneği alınması



Maksiler sağ lateral kesici ve kanin mesafe ölçümü



Maksiler sol lateral kesici ve kanin mesafe ölçümü



Maksiller sağ ve sol lateral kesici distalizasyonu için uygulanan kuvvet miktarı

Ga-Al-As lazer uygulaması



Servikal üçlü meziolabial bölge



Servikal üçlü distolabial bölge



Labial orta üçlü bölgesi



Apikal üçlü distolabial bölge



Apikal üçlü meziolabial bölge



Servikal üçlü distopalatinal bölge



Palatinal orta üçlüsü



Apikal üçlü meziopalatinal bölge



Haftalık mesafe ölçümü

(E.K, 26 yaşı) Distalizasyon sonrası ağız içi resimleri



Hasta 2

(M.D 23 yaşı) Başlangıç ağız içi resimleri





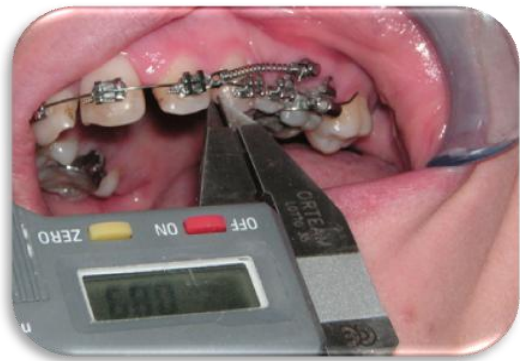
Dişeti oluğu sıvısı örneği alınması



Sağ lateral kesicikanın mesafe ölçümü Sol lateral kesicikanın mesafe ölçümü



Haftalık ölçümler



(M.D.23 yaş) Distalizasyon sonrası ağız içi resimleri



İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Diş hareket hızı, nitrit ile nitrit+nitrat düzeyleri Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi ile değerlendirildi. Taraflara göre izlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın görüldüğü durumlarda Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi yapılarak farka neden olan izlem zamanları belirlendi.

Zamana göre diş hareket hızı, nitrit ile nitrit+nitrat düzeylerinde meydana gelen değişim üzerinde lazerin etkili olup olmadığını incelemek için etkileşim etkisinin önemliliği test edildi. Etkileşim etkisinin önemli bulunması halinde başlangıca göre herbir izlem zamanı içerisinde meydana gelen değişim miktarları Bağımlı t testi kullanılarak lazerli ve kontrol tarafları arasında karşılaştırıldı. Kuvvet uygulanmayan grup ile sırasıyla; lazer uygulanan ve lazer uygulanmayan gruplar arasında nitrit ile nitrit+nitrat düzeyleri yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirildi. Gingival indeks skorunda zamana göre anlamlı değişimin meydana gelip gelmediği Friedman testi ile incelendi. Friedman testi sonucunun istatistiksel olarak önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan izlem zamanlarını belirlemek amacıyla Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırma testlerinde Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

BULGULAR

4.1. Gözlemsel gingival index bulguları

Gingival indeks skorunda zamana göre istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi ($p<0,001$). 0.güne göre sırasıyla; 3., 7., 14., 21., 28. ve 35.günlerdeki gingival indeks skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü (p. 3.güne göre sırasıyla; 7., 14., 21. ve 28. günlerdeki gingival indeks skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,005$) (Tablo4.1). 7.güne göre sırasıyla; 14. ve 21.günlerdeki mesafelerde gingival indeks skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,005$). 14.güne göre 35.günde ve 21.güne göre hem 28. hem de 35.günde gingival indeks skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,005$).

Tablo . 4.1 Zaman İçerisinde Gingival İndeks Düzeyleri

Günler	Gingival index	P
0.Gün	0,25±0,55 (0-2)	0,046
3.Gün	0,45±0,69 (0-2) ^b	0,003
7.Gün	0,70±0,73 (0-2) ^{b,c}	P<0,001
14.Gün	1,05±0,60 (0-2) ^{b,c,d}	P<0,001
21.Gün	1,00±0,72 (0-2) ^{b,c,d}	P=0,004
28.Gün	0,75±0,85 (0-2) ^{b,c,e}	P=0,005
35.Gün	0,65±0,81 (0-2) ^{b,e,f}	P=0,005
p ^a	<0,001	

a Friedman testi.

b Ölçüm günü ile 0.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

c Ölçüm günü ile 3.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

d Ölçüm günü ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

e Ölçüm günü ile 21.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

f Ölçüm günü ile 14.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

4.2. Mesafe ölçümlerinin bulguları

Lazer uygulanan taraf içerisinde zamana göre mesafe düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi ($p<0,001$). (Tablo 4.2) 0.güne göre sırasıyla; 7.,14., 21., 28. ve 35.günlerdeki mesafelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,001$). (Tablo 4.2) 7.güne göre sırasıyla; 14., 21., 28. ve 35. günlerdeki mesafelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,001$). (Tablo 4.2) 14. güne göre sırasıyla; 21., 28. ve 35. günlerdeki mesafelerde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). (Tablo 4.2) 21. güne göre sırasıyla; 28. ve 35. günlerdeki mesafelerde azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,005$ ve $p=0,002$). (Tablo 4.2) Ayrıca 28. güne göre 35. gündeki mesafe azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$). (Tablo 4.2)

Lazer uygulanmayan kontrol tarafı içerisinde de zamana göre mesafe düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi ($p<0,001$). 0.güne göre sırasıyla; 7., 14., 21., 28. ve 35.günlerdeki mesafelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,001$). (Tablo 4.2) 7. güne göre sırasıyla; 14., 21., 28. ve 35. günlerdeki mesafelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,001$). (Tablo 4.2) 14. güne göre sırasıyla; 21., 28. ve 35. günlerdeki mesafelerde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). (Tablo 4.2) 21. güne göre sırasıyla; 28. ve 35. günlerdeki mesafelerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). (Tablo 4.2) Ayrıca 28. güne göre 35. gündeki mesafe azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). (Tablo 4.2)

Lazer uygulanan taraf ile kontrol tarafı arasında 0. günde mesafe yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,865$), kontrole göre lazerli tarafta 7. ve 14. gündeki mesafedeki azalma Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı olup ($p=0,013$ ve $p=0,009$), kontrole göre 21., 28. ve 35. günlerdeki mesafe azalması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0,05$). (Tablo 4.2)

Gruplar arasında tüm izlem zamanları yönünden mesafe ölçümleri total olarak değerlendirildiğinde lazer grubunda genel mesafe ortalaması $1,65 \pm 1,12$ iken kontrol tarafındaki genel mesafe ortalaması $2,27 \pm 1,14$ olup lazerli grubun kontrol grubuna göre mesafe düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,008$).

Tablo 4.2. Zamana Göre Lazer ve Kontrol Gruplarının Mesafe Düzeyleri

Günler	Lazer	Kontrol	p ^a
0.Gün	$3,16 \pm 1,13$	$3,19 \pm 1,27$	0,865
7.Gün	$2,23 \pm 1,26^c$	$2,84 \pm 1,29^c$	0,013
14.Gün	$1,83 \pm 1,24^{c,d}$	$2,48 \pm 1,21^{c,d}$	0,009
21.Gün	$1,32 \pm 1,30^{c,d,e}$	$2,08 \pm 1,13^{c,d,e}$	0,004
28.Gün	$0,86 \pm 1,18^{c,d,e,f}$	$1,69 \pm 1,09^{c,d,e,f}$	0,002
35.Gün	$0,51 \pm 0,99^{c,d,e,f,g}$	$1,36 \pm 1,09^{c,d,e,f,g}$	0,002
p ^b	<0,001	<0,001	

a Bağımlı t testi (Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,008$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı)

b Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi

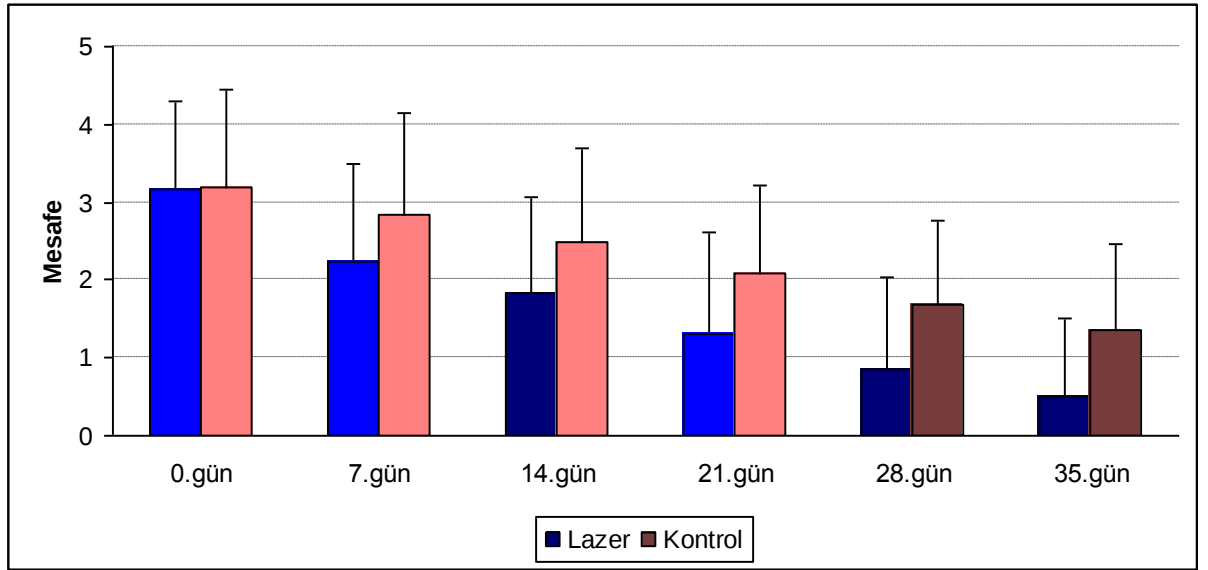
c Ölçüm günü ile 0.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

d Ölçüm günü ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

e Ölçüm günü ile 14.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

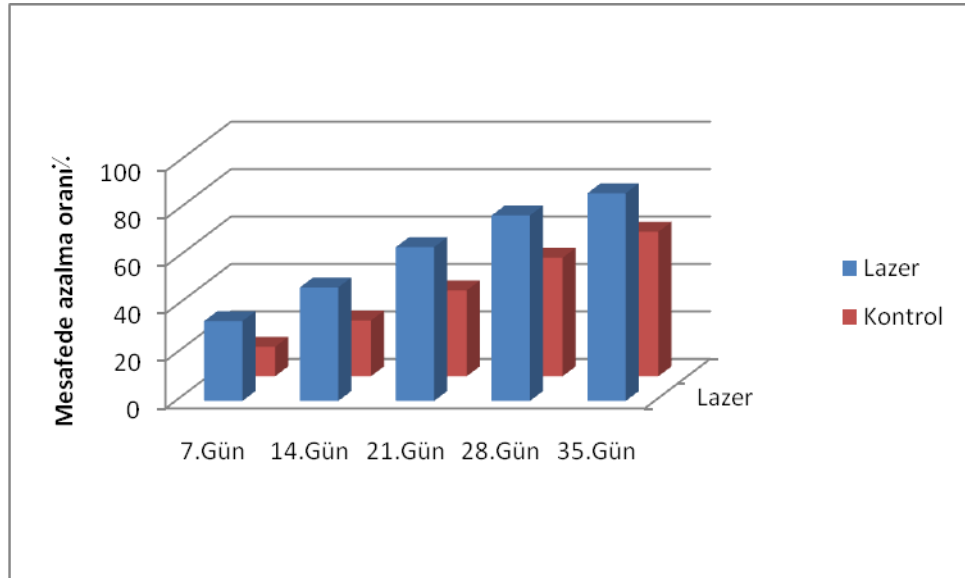
f Ölçüm günü ile 21.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$).

g Ölçüm günü ile 28.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).



Şekil 4.1. Zamana Göre Lazer ve Kontrol Gruplarının Mesafe Düzeylerini Gösteren Grafik

Zamana göre distalizasyonda meydana gelen değişim üzerinde lazer uygulaması yapılmasının istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmüştür. Buna göre 0.güne göre sırasıyla; 7., 14., 21., 28. ve 35. günlerde mesafedeki azalma yani distalizasyon lazer uygulanan tarafta, lazer uygulanmayan kontrol tarafına göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0,001$). (Tablo 4.3)



Şekil 4.2. Lazer ve kontrol gruplarının distalizasyon miktarlarının karşılaştırmasını gösteren grafik

Tablo 4.3. 0.Güne Göre Lazer ve Kontrol Gruplarında Mesafedeki Değişim Miktarları

Değişim Zamanı	Lazer	Kontrol	p ^a
0.Gün – 7.gün	-0,93±0,50	-0,35±0,30	<0,001
0.Gün – 14.gün	-1,34±0,50	-0,72±0,46	<0,001
0.Gün – 21.gün	-1,84±0,66	-1,11±0,58	<0,001
0.Gün – 28.gün	-2,30±0,86	-1,51±0,69	<0,001
0.Gün – 35.gün	-2,65±0,92	-1,83±0,76	<0,001

a Bağımlı t testi

(Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,003$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı)

4.3. Biyokimya bulguları

Lazer uygulanan tarafta zamana göre nitrit düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p > 0,05$)(Tablo 4.4). Lazer uygulanmayan kontrol tarafında da zamana göre nitrit düzeyleri yönünden

istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p>0,05$)(Tablo 4.4). Lazer uygulanan taraf ve lazer uygulanmayan taraf arasında 0.gündeki nitrit düzeyi farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 4.4). Lazerli taraf ile lazer uygulanmayan taraf arasında Bonferroni Düzeltmesine göre diğer günlerdeki nitrit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$) (Tablo 4.4).

Gruplar arasında tüm izlem zamanları yönünden nitrit ölçümleri global olarak değerlendirildiğinde lazer grubunda genel nitrit ortalaması $65,38\pm1,45$ iken kontrol tarafındaki genel nitrit ortalaması $63,11\pm1,63$ olup lazerli grup ile kontrol grubu arasında genel nitrit ortalaması düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

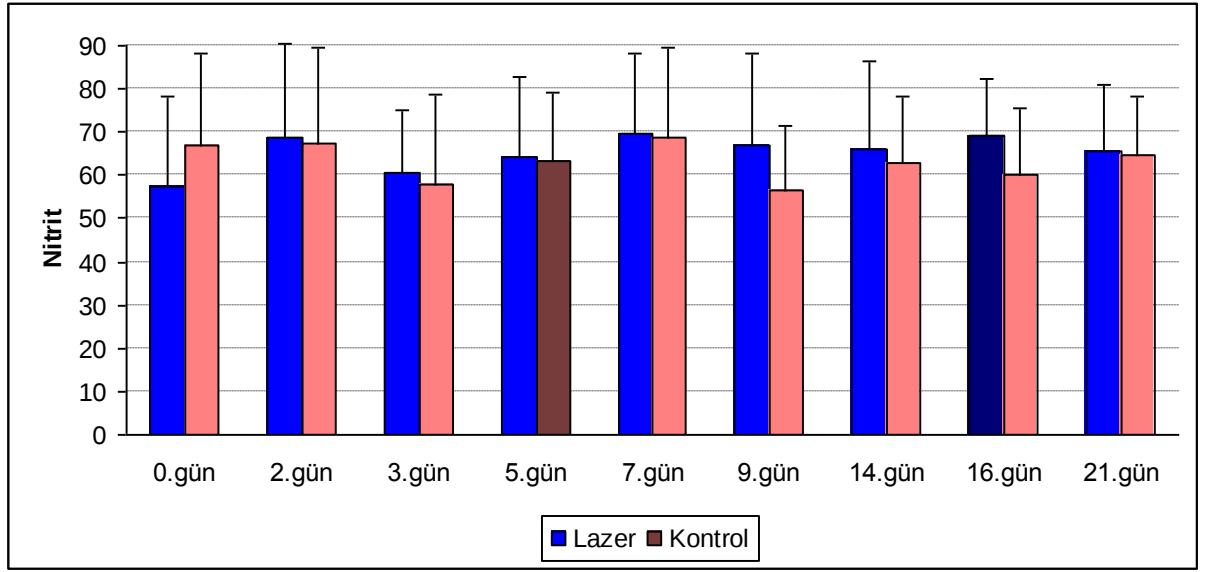
Ayrıca, zamana göre nitrit düzeyinde meydana gelen değişim üzerinde lazer uygulamasının yapılmasının istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$)(Tablo 4.4)(Şekil 4.3).

Tablo 4.4. Zamana Göre Lazer ve Kontrol Gruplarına Göre Nitrit Düzeyleri

Günler	Lazer	Kontrol	p ^a
0.Gün	57,44±20,62	66,91±21,39	0,002
2.Gün	68,72±21,79	67,33±22,15	0,778
3.Gün	60,81±14,49	57,99±20,73	0,469
5.Gün	64,10±18,47	63,15±15,77	0,813
7.Gün	69,87±18,16	68,77±20,69	0,817
9.Gün	66,76±21,32	56,44±14,89	0,024
14.Gün	66,06±20,21	62,65±15,68	0,459
16.Gün	69,17±13,21	60,24±15,24	0,046
21.Gün	65,46±15,56	64,51±13,80	0,721
p	0,626	0,289	

a Bağımlı t testi (Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,006$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı)

b Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi



Şekil 4.3. Zamana Göre Lazer ve Kontrol Gruplarının Nitrit Düzeyleri

Lazer uygulanan tarafta zamana göre nitrit+nitrat düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.5). 14.güne göre sırasıyla; 3. ve 5. günlerdeki nitrit+nitrat düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,005$) (Tablo 4.5).

Lazer uygulanmayan kontrol tarafında ise zamana göre nitrit+nitrat düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.5).

Lazer uygulanan ve uygulanmayan taraf arasında tüm izlem zamanları içerisinde nitrit+nitrat düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.5).

Gruplar arasında tüm izlem zamanları yönünden nitrit+nitrat ölçümleri global olarak değerlendirildiğinde lazer grubunda genel nitrit+nitrat ortalaması $413,14 \pm 11,59$ iken kontrol tarafındaki genel nitrit+nitrat ortalaması $409,76 \pm 11,69$ olup lazerli grup ile kontrol grubu arasında genel nitrit+nitrat

ortalaması düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$)(Tablo 4.5)(Şekil 4.4)

Tablo 4.5. Zamana göre Lazer ve Kontrol Gruplarının Nitrit + Nitrat Düzeyleri

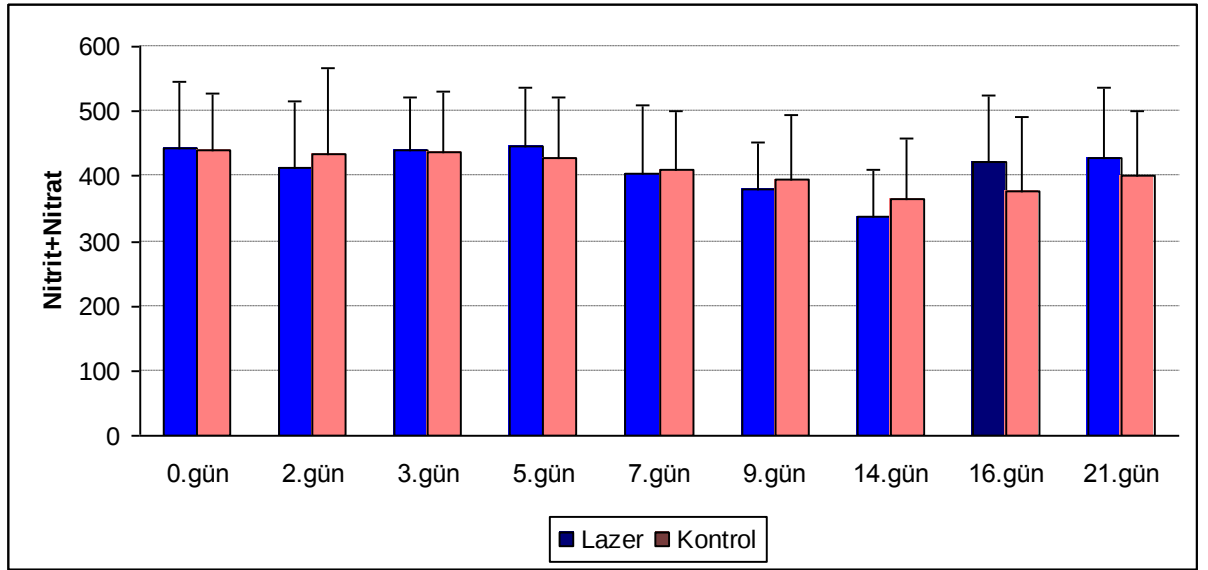
Günler	Lazer	Kontrol	p^a
0.Gün	443,80±102,77	439,09±87,08	0,743
2.Gün	414,14±100,43	433,91±131,80	0,498
3.Gün	439,10±83,71 ^c	437,76±91,47	0,951
5.Gün	446,11±90,31 ^d	428,17±92,92	0,463
7.Gün	404,01±104,90	410,77±88,45	0,766
9.Gün	381,05±71,46	396,42±99,46	0,341
14.Gün	337,54±72,39 ^{c,d}	364,11±95,01	0,125
16.Gün	422,95±102,12	377,02±115,31	0,074
21.Gün	429,57±106,05	400,60±98,54	0,050
p	0,010	0,128	

a Bağımlı t testi (Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,006$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı)

b Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi

c 3.Gün ile 14.Gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

d 5.Gün ile 14.Gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,004$).



Şekil 4.4. Zamana göre Lazer ve Kontrol Gruplarının Göre Nitrit + Nitrat Düzeyleri

0.günde kuvvet uygulanmayan gruba göre kuvvet uygulanan lazerli grubun nitrit düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$)(Tablo 4.6). Buna karşın, 7. ve 14.günlerdeki nitrit düzeyleri ortodontik mekanik uygulanmayan (grup 3) ile kuvvet uygulanan lazerli grup arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$)(Tablo 4.6). 0., 7. ve 14. günlerdeki nitrit düzeyleri ortodontik mekanik uygulanmayan (grup 3) ile kuvvet uygulanan kontrol grubu arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$). (Tablo 4.6)(Şekil 4.5)

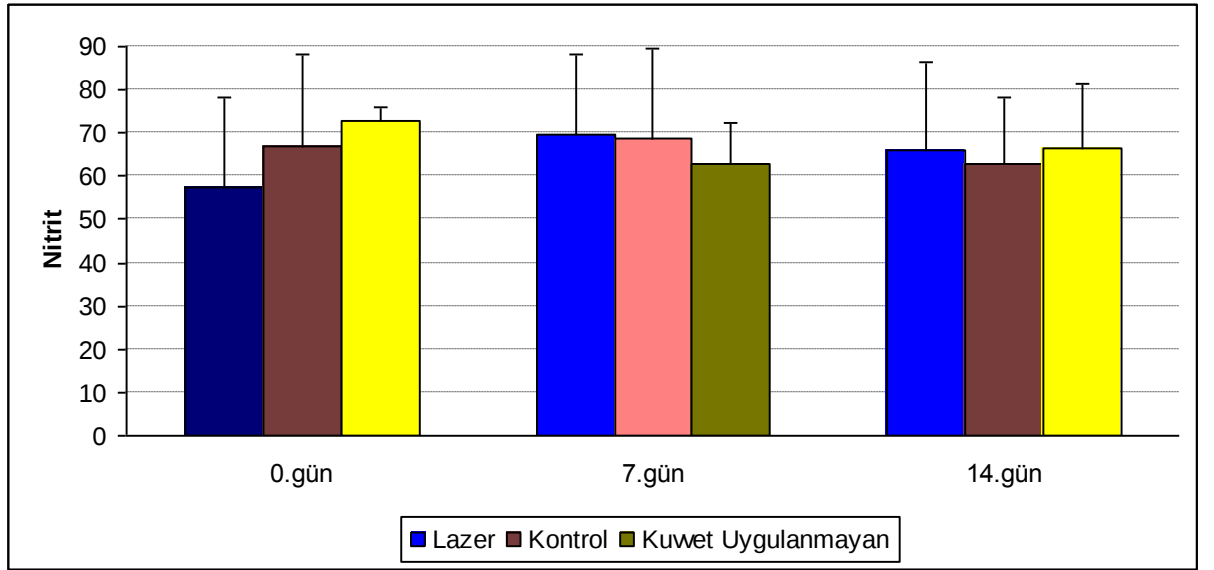
0., 7. ve 14.günlerdeki nitrit+nitrat düzeyleri ortodontik mekanik uygulanmayan (grup 3) ile kuvvet uygulanan lazer grubu arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$)(Tablo 4.6). 0. ve 7.günlerdeki nitrit+nitrat düzeyleri ortodontik mekanik uygulanmayan (grup 3) ile kuvvet uygulanan kontrol grubu arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$)(Tablo 4.6). Buna karşın, 14.gündeki nitrit+nitrat düzeyi ortodontik mekanik uygulanmayan gruba göre kuvvet uygulanan kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). (Tablo 4.6)(Şekil 4.6)

Tablo 4.6. Zamana Göre Ortodontik Mekanik Uygulanmayan Grup ve Kuvvet Uygulanan Lazer ve Kontrol Gruplarının Nitrit ile Nitrit + Nitrat Düzeyleri

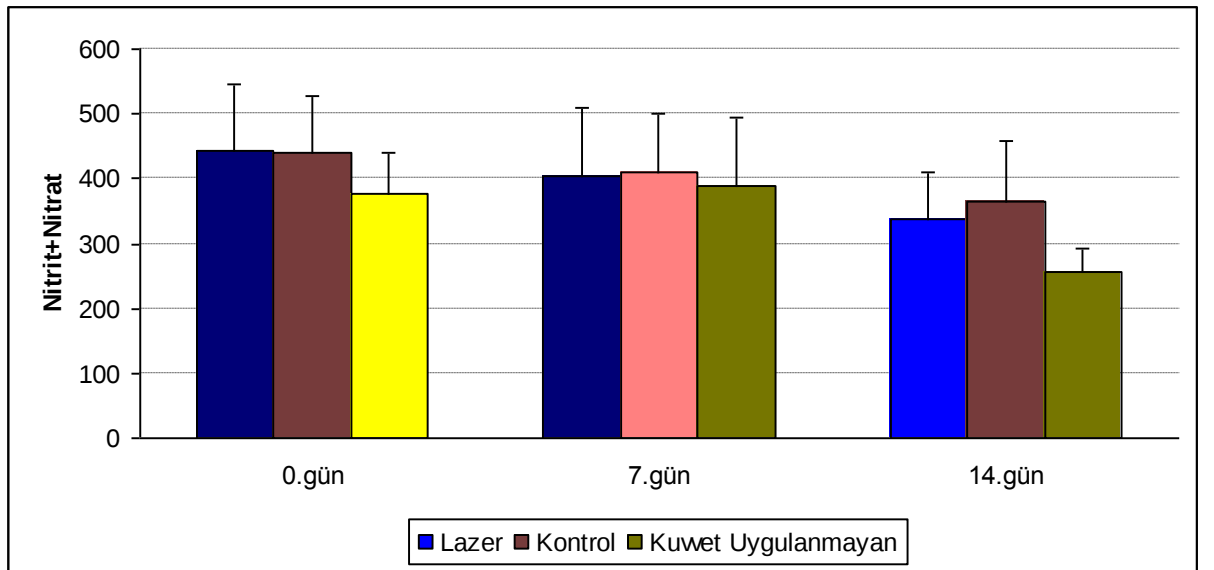
Günler	0.Gün	7.Gün	14.Gün
Nitrit			
Kuvvet Uygulanmayan (Grup 3)	72,92±2,96	62,72±9,67	66,53±15,03
Lazer	57,44±20,62	69,87±18,16	66,06±20,21
Kontrol	66,91±21,39	68,77±20,69	62,65±15,68
p ^a	0,005	0,335	0,956
p ^b	0,247	0,324	0,578
Nitrit + Nitrat			
Kuvvet Uygulanmayan (Grup 3)	377,41±62,19	388,57±104,90	257,14±34,53
Lazer	443,80±102,77	404,01±104,90	337,54±72,39
Kontrol	439,09±87,08	410,77±88,45	364,11±95,01
p ^a	0,124	0,742	0,010
p ^b	0,100	0,593	<0,001

a Kuvvet Uygulanmayan grup ile Kuvvet Uygulanan Lazerli grup arasında yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,008$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı)

b Kuvvet Uygulanmayan grup ile Kuvvet Uygulanan Kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,008$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı)



Şekil 4.5. Zamana Göre Ortodontik Mekanik Uygulanmayan ve Kuvvet Uygulanan Lazer ve Kontrol Gruplarının Nitrit Düzeyleri



Şekil 4.6. Zamana Göre Ortodontik Mekanik Uygulanmayan ve Kuvvet Uygulanan Lazer ve Kontrol Gruplarının Nitrit + Nitrat Düzeyleri

TARTIŞMA

Ortodontik kuvvet uygulanarak dişlerin hareket ettirilmesi, kemik rezorbsiyon ve depozisyonu ile ilerleyen bir süreçtir (29). Ortodontik tedavinin en büyük dezavantajlarından biri, uzun süreli olmasıdır. Dişin alveol kemiği içindeki hareket miktarının artırılması, dolayısıyla tedavi süresinin kısaltılması amacıyla çeşitli mekaniklerin, daha etkin fizyolojik kuvvet uygulayan değişik tellerin ve çeşitli braketlerin kullanılmasının, araştırılması yanında, kemik rezorpsiyon ve depozisyon hızının artırılmasına yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Bu amaçla, çeşitli biyokimyasal ajanların kullanılması gündeme gelmiştir. Bunlar arasında 1,25-dihidroksikolekalsiferol (15,58), nitrik oksit (11), tiroid hormonları (14) ve kortizon'un (16) yanı sıra prostaglandinler (8) de sayılabilmektedir. Bazı deneysel çalışmalarda ise mekanik kuvvetlere doğru elektriksel akım ve palslı elektromanyetik (12,13) fiziksel uygulamalar ilave edilerek diş hareketinin hızı artırılmaya çalışılmıştır.

Ortodontik diş hareketini hızlandırmak amacıyla inflamatuvar sitokinler (4), prostaglandin E2 (8), osteokalsin (9) gibi lokal ya da sistemik çeşitli ajanların kullanımı, deney hayvanları üzerinde ve laboratuvar ortamında ümit verici sonuçlar vermiş olsa da; klinik olarak mukoza içine yapılan enjeksiyonların hastalar tarafından tolere edilemeyecek kadar ağrılı olduğu rapor edilmiştir.

Literatürde ortodontik diş hareketi üzerine etkili olan hormonlar, farmakolojik ajanlar ve metabolik kemik hastalıkları gibi sistemik faktörlerin etkileri hakkında sınırlı az bilgi bulunmaktadır. Uygulanan kuvvetin yanında, kemik metabolizmasında oluşan değişiklikler de diş hareket miktarını etkilemektedir. Kemik metabolizması üzerinde beslenme faktörleri, metabolik kemik hastalıkları, yaş ve ilaç kullanımı gibi sistemik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir (36).

Diş hareketini hızlandırmak amacıyla lazerin kullanılması düşüncesi lazerin diş hekimliğinin çeşitli alanlarında özellikle yara iyileşmesi ve ağrının azaltılmasındaki olumlu etkisinin görülmesine dayanır (93). Düşük doz lazerin biyostimülatif etkisini ele alan çalışmalar, lazerin fibroblast büyüme gelişiminde, yara iyileşmesinde, kemik onarımında ya da osteoblastların farklılaşması ile hücreler arası değişimlerinde önemli rol oynadığını göstermiştir (144). Düşük doz lazer tedavisinin avantajlarından en popüler olanı yara iyileşmesinde üzerine etkileridir. Mester'in (145) çalışmaları, lazer ile stimüle fibroblastlarda elektron mikroskopunda intrasitoplazmatik olarak elektrodense vezikülleri ve birikmiş kollojen fibrilleri göstermiştir. Yine lazer uygulamasından sonra hücre çoğalmasında hızlanma ve prostoglandin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Yara bölgesindeki artmış kırmızılık mikrosirkülasyonun da arttığını düşündürmektedir. Trelles ve Mayayo (146) yaptıkları çalışmada 2.4 j dozunda He-Ne (*helium-neon*) lazeri deney tibia farelere uygulayarak, osteositlerin biyomodülasyon aktivitesi ve kan akışını arttırarak daha kaliteli yeni kemik yapımını hedeflemişlerdir.

Saito ve diğ. (19) fare deney hayvanlarında midpalatal sütür genişletmesi sırasında düşük doz lazer etkilerini incelemişler ve geç ışınlamanın (4-6 gün) hiçbir etkisi olmadığını, ancak 0-2 günlerdeki ışınlamanın daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Skinner (147) ve diğerleri 0.099 ile 0.522j/cm² lik GaAs uygulaması ile fibroblast prokollajen yapımında belirgin artış gözlemişlerdir.

Diş hareketi sırasında düşük doz lazer tedavi etkilerini inceleyen çalışmalarının çoğu laboratuvar , fare ya da tavşan üzerinde yapılmış olan histokimyasal çalışmalardır (19,98,102-104,107). Düşük doz lazerin hücresel aktivite üzerinde etkileri inceleyen bu çalışmalar klinik uygulamalardan uzaktır ve kliniği yansıtmamaktadır. Klinik çalışmalar (20,105,106) ise hasta rahatsızlığı ile tedavi sırasında ağrıyı incelemişlerdir, ancak lazer uygulaması sonucunda diş hareketi sırasında meydana gelen hücresel ve bazı mediatör

değişiklikleri ele alınmamıştır. Bizim çalışmamız bu açıdan bir ilktir, hem klinik olup hem de cep sıvısındaki nitrit – nitrat değerleri incelendiğinden hücresel aktivite de ele alınmıştır.

Genelde kaninler distalize edildikten sonra kesici dişlerin hepsi birlikte retrakte edilmektedir. (36) Günlük uygulamalarda Anabilim Dalımız kliniğinde de kesici dişler birlikte retrakte edilmektedir. Kanin distalizasyonu sırasında düşük doz lazer uygulayan Youssef (20), başarılı sonuçlar sunmuştur. Bu çalışmada lateral kesicinin tek başına distalize edilmesinin nedeni, sonuçlarımızı tek diş distalizasyonu sırasında lazer uygulanmış olan araştırma sonuçları ile karşılaştırmaktır. Kök yüzey alanı ve kök kalınlığı farkları göz önüne alınarak kıyaslama yapabilmektir.

Bu amaca yönelik olarak araştırmamız maksiller birinci premolarları çekilmiş, kanin distalizasyonu tamamlanmış 20 bireyi kapsamaktadır. Lateral kesicilerin distalizasyonu sırasında, santral kesiciler hareketsiz tutulmuştur. Sol lateral kesiciler kontrol grubunu oluştururken, sağ lateral kesiciler deney (lazer) grubunu oluşturmuştur. Deney grubundaki dişlere hem bukkal hem de palatinalden servikal- orta- apikal üçlülere denk gelecek şekilde 10 saniye süreyle GaAIAs Diyot lazerle ışınlama yapılmıştır. Deney ve kontrol gruplarında diş hareketinin hızı ve cep sıvısındaki nitrik oksit değişikliği incelenmiştir.

Çalışmada yer alan bireylerin 14'ü kız, 6'sı erkek olup tedavi öncesi kronolojik yaş ortalaması 17.8 ± 4.2 yıl ve dağılım aralığı 12.7 ve 28 yıldır. Cinsiyet açısından bir ayırım yapılmamış, bireyler çalışmaya rastgele alınmıştır. Daha önceki kısımlarda açıklandığı gibi lazer uygulamaları büyük özen ve dikkat gerektirmektedir. Bu açıdan hasta kooperasyonu önem taşımaktadır. Kooperasyon 13 yaş ve üzeri bireylerle daha iyi kurulabileceği için yaş sınırı 13 olarak belirlenmiştir.

Limpanichkul ve diğ. (106), yaş ortalamaları 20 olan, premolar çekimli 12 hasta üzerinde benzer çalışma yürütmüşlerdir. Youssef ve diğ. de (20) ,

Ga-Al-As diyot lazerin diş hareketi ve ağrı üzerindeki etkisi yaşları 14 ile 23 arasında 15 hasta üzerinde değerlendirmişlerdir. Genelde düşük doz lazer ortodontik diş hareketi üzerindeki hızlandırıcı etkilerini inceleyen klinik çalışmalar 11 ile 15 hasta üzerinde yürütülmüştür. Youssef (20) 15 hasta Cruz (105) 11 hasta ve Limpanichul (106) 12 hasta üzerinde çalışma yürütmüşlerdir. Farklı olarak bizim çalışmamız 20 hasta üzerinde yapıldığı için daha kapsamlı ve istatistiki öneme sahiptir.

Biyostimülasyon kemik onarımı üzerindeki etkileri uygulanan doza bağlıdır (148,149). Çeşitli lazerle ile hücre kültürleri ve yara iyileşmesi indüklemeye, çeşitli parametreler denenmiştir, ancak optimal olanları daha tam belirlenememiştir (149).

Luger ve diğ. (150) yaptıkları çalışmada belirledikleri bölgeye 14 gün boyunca $64\text{J}/\text{cm}^2$ lik yüksek doz lazer uygulamışlardır, araştırmacılara göre lazer ışınlarında görülebilecek saçılmadan dolayı orijinal şiddetinde $\frac{1}{3}$ ile $\frac{1}{6}$ arasında kayıp olabileceği görünümü öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmada, üst lateral kesici dişin hem labial hem palatinal yüzeyinden, 10 farklı noktadan olacak şekilde ve $8\text{J}/\text{cm}^2$ dozundadır. Luger (150)'ın Luger uyguladığı lazer dozuna göre ($64\text{J}/\text{cm}^2$) çok düşüktür, ancak lateral kesici etrafında 10 noktada enerji dağılımı daha homojen ışınlama sağlamıştır.

Kızılötesi ışın hemoglobin ve suda düşük absorpsiyon katsayısına sahiptir, böylece ışınlanmış dokuya daha derin şekilde nüfuz etmektedir. 750 nm lik görünür kızılötesi ışınlamanın 650 nm lik olandan yumuşak dokularda daha iyi nüfuz ettiği bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmadaki amacımız, diyot lazer gibi kızılötesi lazer kullanarak periodontal ligament aralığındaki yumuşak dokuları, gingiva altında ve derinde varolan kemik hücreleri stimüle etmektir.

Bazı araştırmacılar ortodontik tedavi sırasında düşük doz lazerin etkilerini deney hayvanları üzerinde incelemişlerdir (19,98,102-104,107).

Saito ve Shimizu (19) fare üzerinde düşük doz tedavisinin midpalatal sütür genişletmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır ve lazerin tedavi edici etkilerinin toplam doza uygulama, sıklığına ve tedavi süresine bağlı olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalara (20) benzer şekilde 8j/cm² doz lazer uygulanmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireyler, tedavi başlamadan önce periodontoloji AB Dalında periodontal kontrolden geçmiştir. Gingival skala yardımıyla yapılan periodontal dokuların değerlendirilmesi çalışma başında gingival indeks skorunun düşük olarak bulunduğunu, ya da diğer anlamda normal dişeti bulunduğunu göstermiştir. Ancak gingival indeks skorunda zamana göre istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir. 0.güne göre sırasıyla ; 3, 7,14, 21, 28 ve 35. günlerdeki gingival indeks skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Sonuç olarak, çalışmaya katılan hastalar başlangıçta daha sağlıklı dişeti yapısına sahipken zamanla birlikte oral hijyenleri bozulmuş ve daha az sağlıklı dişeti yapısına sahip olmuşlardır.

Zamana göre mesafelerde değişim üzerinde lazer uygulaması yapılmasının istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmüştür. Buna göre 0.güne göre sırasıyla; 7.,14.,21.,28. ve 35.günlerde mesafedeki azalma lazer uygulanan tarafta, lazer uygulanmayan kontrol tarafına göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Şekil 4.2'de, lazer grubu kontrol grubuna göre diş hareket hızı oranında belirgin artış gözlenmiştir. Bazalden 7.güne geçerken lazer uygulanan taraftaki hareket kontrol tarafına göre 1.7 kat, bazalden 14.güne geçerken lazer uygulanan taraftaki hareket kontrol tarafına göre 0.9 kat, bazalden 21.güne geçerken lazer uygulanan taraftaki hareket kontrol tarafına göre 0.7 kat, bazalden 28.güne geçerken lazer uygulanan taraftaki hareket kontrol tarafına göre 0.5 kat, bazalden 35.güne geçerken lazer uygulanan taraftaki hareket kontrol tarafına göre 0.5 kat daha fazla idi. Elde ettiğimiz bu bulgular Saito ve diğerlerinin (19) çalışmalarına uyumlu olarak erken dönemde

uygulanan lazerin diş hareket hızı üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

Saito ve Shimizu (19) yaptıkları çalışmada, kontrol grubuna oranla lazer grubunda yaklaşık %20 ile %40 daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir. Başka bir çalışmada, Kawasaki ve Shimizu (103) uyguladıkları düşük doz lazer tedavisi ile, kemik yapımındaki hızlanma sonucunda, lazerle ışınlanmış farelerin ortodontik diş hareket hızında %30 artış gözlemişlerdir. Youssef ve diğ. (20) yaptıkları klinik çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bizim çalışmamız yaklaşık %20 ile %40 olup önceki raporlara benzer lazer grubu/kontrol grubu biyostimülasyon oranı elde edilmiştir.

Limpanichkul ve diğ. (106), yaş ortalamaları 20 olan, premolar çekimli 12 hasta üzerinde çalışma yapmışlardır. Kanin distalizasyonunda her aktivasyonda ve 2 gün sonrasında , mukozaya yakın şekilde 860 nm gücünde ve 2.3j dozuyla ile toplam 23 saniye süreyle palatal, bukkal ve distal bölgelere GaAlAs lazer uygulamışlardır. Ancak önceki çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada lazer grubunda diş hareketinde bir değişiklik bulunmamıştır. Çıkan bu sonucun uygulanan lazer dozuna ve süresine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Lazer uygulanan taraf içerisinde zamana göre nitrit düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi . Lazer uygulanmayan kontrol tarafı içerisinde de zamana göre nitrit düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmedi .

Şekil 4.3'te her lazer uygulamasından sonraki ikinci günde nitrit düzeyinde artış görülmektedir, ancak nitrit düzeyinde oluşan değişim lazer uygulamasının yapılmasının istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür .

Tablo 4.5'te zamana göre nitrit+nitrat düzeyinde meydana gelen değişim üzerinde lazer uygulaması yapılması istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür .

Tablo 4.6'da zaman içerisinde ortodontik mekanik uygulanmayan (grup3) ve kuvvet uygulanan lazer ve kontrol gruplarına göre nitrit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diğer yanda 0., 7. ve 14. günlerdeki nitrit+nitrat düzeyleri ortodontik mekanik uygulanmayan grup ile kuvvet uygulanan lazer grubu arasında istatistiksel olarak benzer bulmuşlardır . 0. ve 7.günlerdeki nitrit+nitrat düzeyleri ortodontik mekanik uygulanmayan grup ile kuvvet uygulanan kontrol grubu arasında istatistiksel olarak benzer iken, 14.gündeki nitrit+nitrat düzeyi ortodontik mekanik uygulanmayan gruba oranla kuvvet uygulanan kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha anlamlı bulundu ($p<0,001$). Bu sonuçlar kuvvet uygulaması ile nitrit–nitrat düzeyinde artış olduğunu göstermiştir.

Hayashi ve diğ. (140) fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, ortodontik kuvvetler altında periodontal dokuların cevabının NO endotelial tipi ile düzenlendiği savunmuşlardır. Shirazi ve diğ. (141) deney farelere L-arginine G-nitro-L-arginine metil ester uygulayarak, nitrik oksit öncüsü ile osteoklastik aktivite ve kemik *remodeling*i arttığı, diğer yanda NOS inhibitör osteoklastik aktiviteyi azalttığını göstermişlerdir. D'Atillia ve diğ. (142). ortodontik kuvvetler uygulaması sonrasında gingival dokularda NOS düzeyini belirlemesine yönelik bir çalışma yapmışlardır. Premolar çekimli ve kanin distalizasyonu yapılacak 15 hastaya, ortodontik kuvvet uygulamasından 2 hafta sonra deney ve kontrol gruplarının gingival dokulardan immunohistokimyasal örnekler alınmış ve incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda kontrol grubuna nazaran deney grubunda NOS düzeyinde belirgin artış gözlemişlerdir. Yapılan bütün bu çalışmalarda, ortodontik diş hareketinde nitrit – nitrat kemik remodelingi üzerindeki etkisi incelemek için nitrik oksitin çeşitli enjeksiyonları yapılmıştır ve pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamız ise, aynı amaca yönelik herhangi ek nitrit-nitrat enjeksiyonu

yapılmamıştır, Yalnız cep sıvısı örneklerinden nitrit-nitrat değişiklikleri araştırılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin çoğunda tedavi başında sağlıklı dişeti yapısı izlenirken, zaman içerisinde gingival skorda artış gözlemlendi, diğer anlamda zaman içerisinde hastaların iltihabi durumu artmıştır; oral hijyenleri bozulmuştur. Literatürde kardiovasküler, nörolojik ve immün fonksiyonlara sahip hücreler arası önemli bir molekül olan NO'nin DOS düzeyinin araştırıldığı herhangi bir çalışma ile karşılaşılmaı. Ancak daha önce yapılan bazı çalışmalar periodontitisli bireylerin dişeti dokusunda PNL(*Polymorphonuclear Leukocytes*)'lerden yüksek miktarda NO salgılandığını göstermektedir (151,152). Hirose ve diğerleri (151), sağlıklı bireylere göre periodontitisli hastaların dişeti dokusunda iNOS salınımının önemli derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Buna göre iNOS yolun ile PNL ve makrofajlar tarafından NO üretiminin periodontal lezyonlarda artması ve bu durumun da periodontitisin ilerlemesi ile sonuçlanması olasıdır. Batista ve diğ. (152) ise yaptıkları bir çalışmada insan periodontal hastalıklarında NO varlığını karakterize etmek için, sağlıklı, plağa bağlı gingivitisli ve kronik periodontitisli hastalarda iNOS pozitif hücre sayılarını değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar sağlıklı gruba göre gingivitisli ve kronik periodontitisli hastalarda iNOS pozitif hücre sayılarını önemli derecede daha yüksek bulmuşlardır. Diğer yandan periodontal hastalıklı bireylerin dişeti dokusunda NO'nin yanı sıra süperoksit (O_2^-) gibi diğer reaktif radikallerinde salınımının arttığına dair güçlü kanıtlar vardır.(153) Çalışmamızda farklı olarak, zaman içerisinde hem lazer hem kontrol tarafında nitrit ile nitrit-nitrat düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır.

Çalışmamıza katılan tüm bireylerin çalışma başında periodontal muayeneden geçirilmesi, sistemik olarak sağlıklı olmaları DOS'ta tespit saptanabilecek olan miktarların bu faktörlerden etkilenmesi olasılığını engellemiştir. Ancak kâğıt şeritlerle DOS toplanması sırasında kontaminasyon ve örnekleme zamanı gibi problemlerin varlığı bilinmektedir.

Bu problemlerin elimine edilmesi amacıyla; bu çalışmamız her örnek alınımından öncesinde dış çevresi olası plağı uzaklaştırmak üzere pamuk pelet ile silindi, kurutuldu ve daha önce yapılan çalışmaların çoğunda olduğu gibi örnekleme süresi 30 saniye olarak belirlendi.

Elde edilen DOS'un hacminin saptanması önemli bir zorunluluktur. Zira sıklıkla toplanan hacim 1µl'den küçüktür ve bu küçük hacimlerin saptanmasında buharlaşma önemli bir problem haline gelmektedir. Bu amaçla üretilmiş peritron ve hazırlanan kalibrasyon eğrileri en az hata ile hacmin saptanmasına katkıda bulunmaktadır (112). Çalışmamızda elde edilen sonuçları, örnekler alınırken yaşanabilecek sorunlar dışında oral bakteriler ve diyetle alınan nitrat (126) bulguları etkilemektedir.

Literatürde bulgularımızın bir kısmını önceki çalışmalarla uyumluyken bulgularımız diğer kısmı ise sınırlı sayıda çalışmalarla karşılaştırıldı. Dolayısıyla bu konuya ışık tutabilecek ileriki çalışmaların yapılmasının yararlı ve gerekli olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamızda konveks profile ve /veya çapraşıklığa bağlı premolar çekimli ortodontik tedavi gören bireylerde, maksiller anterior dişlerin retraksiyonunda düşük doz lazer uygulanmıştır. Düşük doz lazer uygulamasının diş hareketi, cep sıvısındaki hücresel aktivite ve tedavi süresi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz:

- Lazer uygulanan grupta diş hareketi hızı, mesafe / gün oranında kontrol grubuna göre önemli derecede daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle düşük doz lazer uygulamasının ortodontik diş hareketi hızını artırdığı gösterilmiştir.

- Çalışma başında lazer grubunda hafif artış gösterse de, zamana göre nitrit düzeyinde meydana gelen değişim üzerinde lazer uygulamasının yapılmasının istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

- Lazer uygulanan ve lazer uygulanmayan taraflar arasında tüm izlem zamanları içerisinde nitrit+nitrat düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızın sonuçları, mesafe zaman oranı bulgularına dayanarak Ga-Al-As düşük doz lazer uygulamasının ortodontik diş hareketi miktarını artırdığını göstermektedir. Diş eti oluşu sıvısındaki hücresel aktivite kriterlerini değerlendirilen biyokimyasal parametreler, iki grup arasında bazı zaman dilimlerinde farklılık gösterse de, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gözlemsel analizler çalışmaya katılan bireylerin çoğunda zamanla birlikte oral hijyenlerinin bozulduğunu göstermiştir. Plak birikiminin dişeti oluşundan alınan örnekleri ve sonucu etkilediği kanısına varılmıştır.

Tüm veriler dikkate alındığında, ortodontik diş hareket miktarını artırmak amacı ile düşük doz Ga-Al-As diyot lazer uygulamasının klinik olarak etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak dişeti oluşu düzeyinde meydana gelen hücresel değişiklikler daha detaylı olarak incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sandstedt, C. (1904) Einige beiträge zur theorie der zahnregulierung. *Nord Tandlaeg Tidskr*, 5, 236-256.
2. Baumrind, S. (1969) A reconsideration of the property of the pressure tension hypothesis. *Am J Orthod*, 55, 12-22.
3. Yamasaki, K., Shibata, Y., Imai, S., Tani, Y., Shibasaki, Y., Fukuhara, T. (1984) Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, 85, 508-518.
4. Mohammed, AH., Tatakis, DN., Dziak, R. (1989) Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 95, 231-237.
5. Storey, E. (1973) The nature of tooth movement. *Am J Orthod*, 63, 292-314.
6. King, GJ., Thiems, S. (1979) Chemical mediation of bone resorption induced by tooth movement in the rat. *Arch Oral Biol*, 24, 811-825.
7. Polat,Ö., Karaman, AI. (2004) Ortodontik diş hareketi ve biyokimyasal ajanlar. *Türk Ortodonti Dergisi*, 17, 140-147.
8. Kanzaki, H., Chiba, M., Shimizu, Y., Mitani, H. (2002) Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *J Bone Miner Res*, 17, 210-220.
9. Hashimoto, F., Kobayashi, Y., Matak, S., Kobayashi, K., Kato, Y., Sakai, H. (2001) Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *Eur J Orthod*, 23(5), 535-545.
10. Tyrovolas, JB., Spyropoulos, MN. (2001) Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int*, 32, 365-371.
11. Akin, E., Gurton, AU., Olmez, H. (2004) Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 126(5), 608-614.

12. Lavine, L., Lustrin, I., Rinaldi, R. Shamos M. (1974) Clinical and ultrastructural investigations of electrical enhancement of bone healing. *Ann N Y Acad Sci.*, 238, 552-63.
13. Rodan, GA., Bourret, LA., Norton, LA. (1978) DNA synthesis in cartilage cells is stimulated by oscillating electric fields. *Science*, 199(4329), 690-692.
14. Goldie, RS., Gregory, K.J. (1984) Root Resorption and orthodontic tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient and lactating rats. *Am J.orthod*, 85, 424-430.
15. Kale, S., Kocadereli, I., Atilla, P., Aşan E. (2004) Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*,125(5), 607-614.
16. Ong, C.K.L., Walsh, L.J., Harbrow, D., Taverne, A.A.R., Symons, AL. (2000) Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthodontist*, 70(2) 118- 125.
17. Sebaoun, J.D., Ferguson, D.J., Wilcko, M.T., Wilcko, W.M. (2007) Alveolar osteotomy and rapid orthodontic treatments. *Orthod Fr.* 78(3), 217-225.
18. Cho, K.W., Cho, S.W., Oh, C.O., Ryu, Y.K., Ohshima, H., Jung, H.S. (2007) The effect of cortical activation on orthodontic tooth movement. *Oral Dis.* 13(3), 314-319.
19. Saito, S., Shimizu, N. (1997) Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*,111(5),525-532.
20. Youssef, M., Ashkar, S., Hamade, E., Gutknecht, N., Lampert, F., Mir, M. (2008)The effect of low-level laser therapy during orthodontic movement: a preliminary study, *Lasers Med Sci.* 23(1), 27-33.
21. Reitan, K. (1960) Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, 46, 881-890.

22. Rygh, P., Brudvik, P. (1995) The histological responses of the periodontal ligament to horizontal orthodontic loads. *The periodontal ligament in health and disease*.
23. Davidovitch, Z. (1991) Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2, 411-450.
24. Davidovitch, Z., Nicolay, O.F., Ngan, P.W., Shanfeld, J.L. (1988) Neurotransmitters, cytokines and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*, 32, 411-435.
25. Davidovitch, Z. (1995) Cell biology associated with orthodontic tooth movement. *The periodontal ligament in health and disease*. St Louis: Mosby;.
26. Edward, J.G. (1968) A Study Of The Periodontium during Orthodontic Rotation Of Teeth. *Am J Orthod* , 54, 444
27. Marks, Mit. Corn, H. (1983) Periodontics and orthodontics Coordinating the disciplines for optimal treatment Planning. *Alpha Omegan*, 76, 76.
28. Thomas, M.G., Brainerd, F.S. (1985) Orthodontics Current Principles and Techniques *The C.V. Mosby Company*, Toronto.
29. Ülgen, M. (1986) Ortodontik Tedavi Prensipleri. 2. *Baskı*, Diyarbakır.
30. Toms, S.R., Lemons, J.E., Bartolucci, A.A., Eberhardt, A.W. (2002) Nonlinear stress-strain behavior of periodontal ligament under orthodontic loading. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 122, 174-179.
31. Burstone, C.J. (1962) The biomechanics of tooth movement. *Vistas in orthodontics*. Philadelphia: Lea & Febiger.
32. Schwarz, A.M. (1932) Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. *Int J Orthod*, 18, 331-352.
33. Oppenheim, A. (1942) Human tissue response to orthodontic intervention of short and long duration. *Am J Orthod Oral Surg*, 28, 263-301.
34. Reitan, K. (1957) Some factors determining the evaluation of force in orthodontics. *Am J Orthod*, 43, 32-45.
35. Storey, E., Smith, R. (1952) Force in orthodontics and its relation to tooth movement. *Aust Dent J*, 56, 11-18.

36. Proffit, W.R. (2000) Biologic basis of orthodontic therapy. In: *Proffit WR, Fields HW*, editors. Contemporary orthodontics. 3rd ed. St Louis: Mosby.
37. Ren, Y., Maltha, J.C., Kuijpers-Jagtman, A.M. (2003) Optimum force magnitude to orthodontic tooth movement—a systematic review. *Angle Orthod*, 73, 86-92.
38. Oppenheim, A. (1911) Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement. *Am Orthod*, 3, 57-67.
39. Kardos, B.T., Simpson, L.O. (1980) A new periodontal membrane biology based on thixotropic concepts. *Am J Orthod*, 77, 508-515.
40. Yee, J.A., Kimmel, D.B., Jee, W.S.S. (1976) Periodontal ligament cell kinetics following orthodontic tooth movement. *Cell Tissue Kinet*; 9, 293-302.
41. Mostafa, Y.A., Weeks-Dybrig, M., Osdoby, P. (1983) Orchestration of tooth movement. *Am J Orthod*, 83, 245-250.
42. Farrar, J.N. (1888) Irregularities of the teeth and their correction. *New York: DeVinne Press*, 1, 658.
43. Grimm, F.M. (1972) Bone bending, a feature of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*, 62, 384-393.
44. Epker, B.N., Frost, H.M. (1965) Correlation of bone resorption and formation with the physical behavior of loaded bone. *J Dent Res*, 44, 33-41.
45. Zengo, A.N., Bassett, C.A., Pawluk, R.J., Prountzos, G. (1974) In vivo bioelectric potentials in the dentoalveolar complex. *Am J Orthod*, 66, 130-139.
46. Pollack, S.R., Salzstein, R., Pienkowski, D. (1984) The electric double layer in bone and its influence on stress generated potentials. *Calcif Tissue Int*, 36(Suppl), 77-81.
47. Bassett, C.A.L., Becker, R.O. (1962) Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress. *Science*, 137, 1063-1065.
48. Stark, T.M., Sinclair, P.M. (1987) Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 91, 91-104.

49. Davidovich, Z., Finkelson, M., Steigman, S., Shanfeld, J., Monrgomery, P., Korostoff, E. (1980) Electric currents, bone remodelling and orthodontic tooth movement I. The effects of electric current on periodontal cyclic nucleotides. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 77, 14-32.
50. Murray, R.K., Mayes, P.A., Granner DK, Rodwell VW. (1993) Lipidlerin Fizyolojik Önemi. *Harper'in Biyokimyası*. 16, Barış Yayınevi, İzmir.
51. Jee, W.S., Ma, Y.F. (1997) The in vivo anabolic actions of prostaglandins in bone. *Bone*, 21, 297-304.
52. Tsukii, K., Shima, N., Mochizuki, S., Yamaguchi, K., Kinoshita, M., Yano, K., Shibata, O., Udagawa, N., Yasuda, H., Suda, T., Higashio, K.. (1998) 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*, 246, 337-341.
53. Sakuma, Y., Li, Z., Pilbeam, C.C., Alander, C.B., Chikazu, D., Kawaguchi, H., Raisz, L.G. (2004) Stimulation of cAMP production and cyclooxygenase-2 by prostaglandin E(2) and selective prostaglandin receptor agonists in murine osteoblastic cells. *Bone*, 34, 827-34.
54. Çağlar oğlu, M., (2006) Abdulvahit, E. Farklı yöntemlerle uygulanan prostagladin E2'nin diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı Tez Çalışması*.
55. Ashcraft, M.B., Southard, K.A., Tolley, E.A. (1992) The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthop Dentofac Orthop*, 102, 310-319.
56. Reeve, J., Zanelli J.M. (1986) Parathyroid hormone and bone. *Clinical Science*, 71, 231-238.
57. Gianelly, A.A. (1969) Forced induced changes in the vascularity of the periodontal ligament. *Am J Orthod*, 55, 5-11.
58. Takano, Y.T., Kawakami, M., Yamashiro, T. (1992) Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1,25(OH)2 D3 and mechanical force in the rat. *J Dent Res*, 71(8), 1487-1492.

59. Emata, T. (1979) The mechanical response of the periodontal structure in the maxillary lateral incisor of the macaca fuscata yakui, loading by a vibrating force. *J Oral Biol Sci*, 21, 571-585.
60. Nishimura, M., Chiba, M., Ohashi, T., Sato, M., Shimizu, Y., Igarashi, K., Mitani, H. (2008) Periodontal tissue activation by vibration: intermittent stimulation by resonance vibration accelerates experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*.133(4),572-583.
61. Karanth, H.S., Shetty, K.S. (2001) Orthodontic tooth movement and bioelectricity. *Indian J Dent Res*. 12(4), 212-221.
62. Spadaro, J.A. (1997) Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics*. 18(3), 193-202.
63. Simonet, W.S., Lacey, D.L., Dunstan, C.R., Kelley, M., Chang, M.S., Luthy, R. (1997) Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, 309–319.
64. Oshiro, T., Shiotani, A., Shibasaki, Y., Sasaki, T. (2002) Osteoclast Induction in Periodontal Tissue During Experimental Movement of Incisors in Osteoprotegerin-Deficient Mice. *Anat Rec*, 266, 218–225.
65. Kanzaki, H., Chiba, M., Arai, K., Takahashi, I., Haruyama, N., Nishimura, M. Mitani, H. (2006) Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene Therapy*, 13, 678–685.
66. Kanzaki, H., Chiba, M., Takahashi, I., Haruyama, N., Nishimura, M., Mitani, H. (2004) Local OPG gene transfer to the periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res*, 83 (12), 920–925.
67. Kole, H. (1959) Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 12, 515-529 .
68. Suyu, H. (1991) Corticotomy in orthodontics. In: Hosl E, Bauldhauf A, editors. Mechanical and Biological Basis in Orthodontic Therapy Heidelberg, Germany: *Huthig Book Verlag Gmb*, 207-226.
69. Gantes, B., Rathbun, E., Anholm, M. (1990) Effects on the periodontium following corticotomyfacilitated orthodontics. *J Periodontol*, 61, 234-238.
70. Frost, H.M. (1981) The regional acceleratory phenomenon. *Orthop Clin North Am*, 12, 725-726.

71. Einstein, A. (1917) On the Quantum Theory of Radiation. *Physika Zeitschrift.*, 18, 121-128.
72. Towns, C.H. (1962) Optical masers and their possible applications to biology. *Biophys J.* 2(2), 325-329.
73. Schawlow, A.L., Townes, C.H. (1958) Infrared & optical masers. *Phys.* 112, 1940-1949.
74. Maiman, T.H. (1960) Stimulated optical radiation by ruby. *Nature*, 187, 493-494.
75. Goldman, L., Hornby, P., Meyer, R., Goldman, B. (1964) Impact of the laser on dental caries. *Nature*, 203, 417.
76. Stern, R.H., Soggnaes, R.F. (1965) Laser effect on dental hard tissues. A preliminary report. *J Dent Res*, 33, 17-19.
77. Strauss, R.A. (2001) Esthetics and laser surgery, "Esthetic Dentistry" (Ed. Ascheim KW ve Dale BG)'de 2. baskı, Mosby, St. Louis, s. 441-51,.
78. Coluzzi, D.J. (2004) Fundamentals of dental laser science and instruments. *Dent Clin North Am*, 4, 751-770.
79. Aldrich, R. (2005). Fundamentals of Laser. *Federation of American Scientists*.
80. Coluzzi, D.J. (2000) An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dent Clin North Am*, 4, 753-765.
81. Tuna, N. (1989) Elektroterapi, *Nobel Tıp Kitabevi Yayınları*, Çapa/İstanbul,
82. Goldman, L., Rockvvel, R.J. (1971) Lasers in medicine. Gordon and Breach, *Science Publishers, INC*, 7-18, 41-99.
83. Pick, R.M., Colvard, M.D. (1993) Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *J. Periodontol*, 64, 589-602,.
84. Osvval, V.H., Kashima, H.K., Flood, L.M. (1988) The CO₂ laser in Otolaryngology and Head & Neck Surgery. *Butterworth 6 Co. LTD.*,.
85. Bahar, A., Tagamori, S. (1994) The effect of normal pulsed Nd-YAG laser irradiation on pits and fissures in human teeth. *Caries Res*, 28, 460-467.

86. Cernavin, I., Pugatschew, A., Boer, N., Tyas, MJ. (1994) Laser applications in dentistry: A review of the literature. *Australian Dental Journal*, 39(1), 28-32.
87. Kutsch, V.K. (1993) Lasers in dentistry: Comparing wavelengths. *JADA*, 124, 49-53.
88. Miserendino, L.J., Pick, R.M. (1995) Lasers in dentistry. *Quintessence Publishing Co, INC, Chicago*.
89. Hansen, H., Thor, E.U. (1990) Low power laser biostimulation of chronic oro-facial pain; A double blind placebo controlled cross-over studying 40 patients. *Pain*, 43, 169-175.
90. Liu, M., Kim, S., Park, D.S., Markovitz, K., Bilotto, G., Dörscher, K. (1990) Comparison of the effects of intra-arterial and locally applied vasoactive agents on pulpal blood flow in dog canine teeth determined by laser doppler velocimetry. *Archs Oral Biol*, 35(5) 405-410,.
91. Frentzen, M., Koort, HJ. (1990) Lasers in dentistry; New possibilities with advancing laser technology . *Dent. J*, 40, 323-332,.
92. Lyles, S.T. (1969) Biology of microorganisms. *The CV Mosby Company, Saint Louis*, 81-100.
93. De Nguyen, T., Turcotte, J.Y. (1994) Lasers in maxillofacial surgery and dentistry. *J Can Dent Assoc*. 60(3), 227-8, 231-6
94. Sun, G., Tunér, J. (2004) Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am*. 48(4), 1061-1076.
95. Kotlow, L.A. (2004) Lasers in pediatric dentistry. *Dent Clin North Am*. 48(4), 889-922.
96. Parker, S. (2007) Low-level laser use in dentistry. *British Dental J*, 202(3), 131
97. Pinheiro, A.L.B. (2003) Effect of low level laser therapy on the repair of bone defects grafted with inorganic bovine bone .*Braz Dent*, 14(3), 177.
98. Yaakobi, T., Maltz, L., Oron, U. (1996) Promotion of bone repair in the cortical bone of tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcif Tissue int*, 59, 297-300.

- 99..Loos, S., Kudlick, E., Eichmiller, F., Grimm, S. (1994) Orthodontic bracket bonding strengths: Laser etched vs acid etched Washington DC: *Howard University Collage of Dentistry*.
100. Cooper, L.F., Myers, M.L., Nelson, D.G., Mowery, A.S. (1988) Shear strength of composite bonded to laser-pretreated dentin. *J Prosthet Dent*, 60(1),45-49.
101. Ma, T., Marangoni, R.D., Flint, W. (1997) In vitro comparison of debonding force and intrapulpal temperature changes during ceramic orthodontic bracket removal using a carbon dioxide laser. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 111(2), 203-210.
102. Ozawa, Y., Shimizu, N., Kariya, G., Abiko, Y . (1998) Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells .*Bone*. 22(4), 347-354.
103. Kawasaki, K., Shimizu, N. (2000) Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med*. 26(3), 282-91.
104. Yamaguchi, M., Fujita, S., Yoshida, T., Oikawa, K., Utsunomiya, T., Yamamoto, H., Kasai, K. (2007) Low-energy laser irradiation stimulates the tooth movement velocity via expression of M-CSF and c-fms.*Orthodontic Waves* , 66 (4) 139-148.
105. Cruz, D.R., Kohara, E.K., Ribeiro, M.S., Wetter, N.U. (2004) Effects of low-intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: a preliminary study. *Lasers Surg Med* .35(2), 117-20.
106. Limpanichkul, W., Godfrey, K., Srisuk, N., Rattanayatikul, C. (2006) Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 9(1), 38-43.
107. Seifi, M., Shafeei, H.A., Daneshdoost, S., Mir, M. (2007) Effects of two types of low-level laser wave lengths (850 and 630 nm) on the orthodontic tooth movements in rabbits. *Lasers Med Sci*. 22(4), 261-264.
108. Bayırlı, G. (1992) Laser ışını. *Türk. Dişhek. Birl. Derg* ,18, 20-21.
109. Özmeric, N. (2004) Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta*, 343, 1-16.

110. Uitto, V.J. (2003) Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontology* , 31, 9-11.
111. Goodson, J.M. (2003) Gingival crevice fluid flow. *Periodontology*, 31, 43-54.
112. Griffiths, G.S. (2003) Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology*, 31, 32-42.
113. Oringer, R.J. (2002) Modulation of host response in periodontal therapy. *J Periodontol*, 73, 460-470.
114. Brill, N. (1960) Gingival conditions related to flow of tissue fluid into gingival pockets. *Acta Odontol Scand*, 18, 421- 446.
115. Brill, N. (1962) The gingival pocket fluid. Studies of its occurrence, composition, and effect. *Acta Odontol Scand*, 20, 32.
116. Brill, N., Krasse, B. (1959) Effect of mechanical stimulation on flow of tissue fluid through gingival pocket epithelium. *Acta Odontol Scand*, 17, 115-130.
117. Pashley, D.H. (1976) A mecanistic analysis of gingival fluid production. *J Periodontal Res*, 11, 121-134.
118. Curtis, M.A., Sterne, J.A.C., Price, S.J., Griffiths, G.S., Coulthurst, S.K., Wilton, J.M.A., Johnson, N.W. (1990) The protein concentration of gingival crevicular fluid sampled 61 from male adolescents with no destructive periodontitis: Baseline data of a longitudinal study. *J Periodontal Res*, 25, 6-16.
119. Cimasoni, G. (1983) Crevicular fluid updated: Monographs in oral science. *Basel, Karger*; 3, 111-117.
120. Borden, S.M., Golub, L.M., Kleinberg, I. (1977) The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontal Res*, 12, 160-165.
121. Alexander, D.C.C., Martin, J.C., King, P.J., Powell, J.R., Caves, J., Cohen, M.H. (1999) Interleukin 1 beta , prostoglandin E2, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol*, 67, 755-762.

122. Jin, L., Soder, B., Corbet, E.F. (2000) Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *J Periodontol*, 71, 929-939.
123. Akalin, F.A., Toklu, E., Renda, N. (2005) Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol*, 32, 238–243.
124. Breman, P.A., Thomas, G.J., Langdon, J.D. (2003) The role of nitric oxide in oral diseases. *Arch Oral Biol*, 48, 93-100.
125. Aurer, A., Aleksic, J., Ivic-Kardum, M., Aurer, J., Culo, F. (2001) Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 28, 565-568.
126. Kendall, H.K., Marshall, R.I., Bartold, P.M. (2001) Nitric oxide and tissue destruction. *Oral Diseases*, 7, 2-10.
127. Peter, K.M.K., Zamora, R., Petrosko, P., Billiar, T.R. (2002) The regulatory role of nitric oxide in apoptosis. *International Immunopharmacology*, 1, 1421-1441.
128. Lohinai, M.Z., Szabo, C. (1998) Role of nitric oxide in physiology and pathophysiology of periodontal tissues. *Med Sci Monit*; 4(6), 1089-1095.
129. Takeichi, O., Hayashi, M., Tsurumachi, T., Tomita, T., Ogihara, H., Ogiso, B., Saito, T. (1999) Inducible nitric oxide synthase activity by interferon- γ -producing cells in human radicular cysts. *International Endodontic Journal*, 32, 124-130.
130. Colasanti, M., Persichini, T., Menegazzi, M. (1995) Induction of nitric oxide synthase mRNA expression: suppression by exogenous nitric oxide. *J Biol Chem*, 270, 26731–26733.
131. Canakci, C.F., Cicek, Y., Canakci, V. (2005) Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Moscow)*, 70, 619-628.
132. Sautebin, L., Di, Rosa, M. (1994) Nitric oxide modulates prostacyclin biosynthesis in the lung of endotoxin-treated rats. *Eur J Pharmacol*, 262, 193-196.

133. Sautebin, L., Ialenti, A., Iannaro, A., Di Rosa, M. (1995) Modulation by nitric oxide of prostaglandin biosynthesis in the rat. *Br J Pharma*, 114, 323-328.
134. Mollace, V., Colasanti, M., Rodino, P., Lauro, G.M., Nistico, G. (1994) HIV coating GP120 glycoprotein-dependent prostaglandin E2 release by human cultured astrocytoma cells is regulated by nitric oxide formation. *Biochem Biophys Res Commun*, 203, 87-92.
135. Armstead, W.M. (1995) Role of nitric oxide and cAMP in prostaglandin-induced pial arterial vasodilation. *Am J Physiol*, 268, 1436-1440.
136. Chae, H.J., Park, R.K., Chung, H.T., Kang, J.S., Kim, M.S., Choi, D.Y. (1997) Nitric oxide is a regulator of bone remodelling. *J Pharm Pharmacol*, 49, 897-902.
137. Klein-Nulend, J., Helfrich, M.H., Sterck, J.G.H., MacPherson, H., Joldersma, M., Ralston, S.H. (1998) Nitric oxide response to shear stress by human bone cell cultures is endothelial nitric oxide synthase dependent. *Biochem Biophys Res Comm*, 250, 108-114.
138. Zaman, G., Pitsillides, A.A., Rawlinson, S.C., Suswillo, R.F., Mosley, J.R., Cheng, M.Z. (1999) Mechanical strain stimulates nitric oxide production by rapid activation of endothelial nitric oxide synthase in osteocytes. *J Bone Miner Res*, 14, 1123-1131.
139. Van't Hof, R.J., Ralston, S.H. (2001) Nitric oxide and bone. *Immunology*, 103, 255-261.
140. Hayashi, K., Igarashi, K., Miyoshi, K., Shinoda, H., Mitani, H. (2002) Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 122, 306-309.
141. Shirazi, M., Nilforoushan, D., Alghasi, H., Dehpour, A.R. (2002) The role of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod*, 72, 211-215.

142. D'Attilio, M., Di Maio, F., D'Arcangela, C., Filippi, M.R., Felaco, M., Lohinai, Z., Festa, F., Perinetti, G. (2004) Gingival endothelial and inducible nitric oxide synthase levels during orthodontic treatment: a cross-sectional study. *Angle Orthod.* 74(6), 851-858.
143. Loe, H. (1967) The Gingival Index, the Plaque Index, and the Retention Index. *J Periodontol.* 38, 610-616.
144. Lim, H.M., Lew, K.K., Tay, D.K. (1995) A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 108, 614–622.
145. Mester, E. (1976) Laser stimulation of wound healing. *Aca.Scientiarum*, 17(1), 49-55.
146. Trelles, M.A., Mayayo, E. (1987) Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Lasers Surg Med*, 7, 36–45.
147. Skinner, S.M., Gage, J.P., Wilce, P.A., Shaw, R.M. (1996) A preliminary study of the effects of laser radiation on collagen metabolism in cell culture. *Aust Dent J.* 41(3),188-192.
148. Bolton, P., Young, S., Dyson, M. (1991) Macrophage responsiveness to light therapy with varying power and energy densities. *Laser Therapy*, 3(3),105–112.
149. Mester, E., Mester, A.F., Mester, A. (1985) The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med*, 5, 31–39.
150. Luger, E.J., Rochkind, S., Wollman, Y., Kogan, G., Dekel, S. (1998) Effect of low-power laser irradiation on the mechanical properties of bone fracture healing in rats. *Lasers Surg Med* , 22, 97–102.
151. Hirose, M., Ishihara, K., Saito, A., Nakagawa, T., Yamada, S., Okuda, K. (2001) Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. *J Periodontol*, 72(5), 590- 597.
152. Batista, A.C., Silva, T.A., Chun, J.H., Lara, Y.S. (2002) Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease. *Oral Diseases*, 8 , 254-260.

153. Moseley, R., Waddington, R.J., Embury, G. (1997) Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1362, 221-231.



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.HAC.0.01.00.05/ 269
Konu :

03 Kasım 2008
... / ... /

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 28 AĞUSTOS 2008 PERŞEMBE günü
Toplantı No : 2008/10
Proje No : FON 08/43 (Değerlendirme Tarihi: 31.07.2008)
Karar No : FON 08/43 -33

Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İlken Kocadereli'nin sorumlu araştırmacısı olduğu, Dt. Ghizlane Bendaoud Kocadereli, Prof. Dr. Ferda Taşar ve Prof. Dr. Kamer Kılınç ile birlikte çalışacakları FON 08/43 kayıt numaralı ve "**Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, Tıbbi Etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | |
|--------------------------------|----------|-----------|
| 1. Prof.Dr. E. Rüştü Onur | (Başkan) | |
| 2. Prof.Dr. Murat Yurdakök | (Üye) | |
| 3. Prof.Dr. Osman Abbasoğlu | (Üye) | |
| 4. Prof.Dr. Mithat Haliloğlu | (Üye) | |
| 5. Prof.Dr. Türkan Eldem | (Üye) | |
| 6. Prof.Dr. Pınar Fırat | (Üye) | |
| 7. Prof.Dr. Erdem Aydın | (Üye) | |
| 8. Prof.Dr. H. Asuman Özkara | (Üye) | |
| 9. Prof.Dr. Tanju Besler | (Üye) | |
| 10. Prof.Dr. Haydar A. Demirel | (Üye) | |
| 11. Prof.Dr. Bülent Sivri | (Üye) | |
| 12. Doç.Dr. Bilgehan Yalçın | (Üye) | KATILMADI |
| 13. Doç.Dr. Ümit Yaşar | (Üye) | KATILMADI |
| 14. Doç.Dr. Zafer Çehreli | (Üye) | KATILMADI |
| 15. Doç.Dr. Mutlu Hayran | (Üye) | |

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Hekimin Beyanı

Konveks profile ve/veya çapraşıklığa bağlı çekimli ortodontik tedavi sırasında lazerin hızlandırıcı etkisi inceleyen bir araştırma planladık. Araştırmanın ismi “Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi”dir

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

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde\ çocuğunuzda ortodontik tedavi gerektiren konveks profil ve/veya çapraşıklık bulunmasıdır. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı çapraşıklığınızı tedavi edip, dişlerinizi düzgün bir şekilde sıralarken, lazerin ortodontik tedavi üzerindeki etkisi değerlendirileceği bir araştırma gerçekleştirilecektir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, Prof. Dr. İlken Kocadereli ve Dt. Ghizlane Bendaoud Genç tarafından profiliniz, ağız içi yapılarınız, dişleriniz ve çene kapanışınız muayene edilecek ve bulgular kaydedilecektir. Yine izniniz doğrultusunda çalışma modelleriniz, diş eti oluğu sıvınız, diş röntgen filmlerinizi alınacak ve fotoğraflarınız çekilecektir. Bu kayıtlar ileride tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden diş hekimliği öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikteki yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Uygulamanın başladığı ilk ayda muayene ve kontrolünüzü yapılması için 8 kez gelmeniz gerekecektir, ikinci aydan itibaren muayene sayısı yarıya inecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için, yan kesici dişinizin distalizasyonu hızlandırmak için Diode lazer kullanılması gerekmektedir. H.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalından Prof.Dr.Ferda Taşar kontrolü altında Dt. Ghizlane Bendaoud Genç tarafından ve yan kesici dişinize hem bukkal hem palatinal yüzeylere uygulanacaktır.

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

Lazer uygulaması sonucunda Oluşabilecek Riskler :

Düşük doz lazerlerin biostimulasyon etkisi (hücre hızlandırıcı, hareketi artırıcı) 1980’li yıllardan beri diş hekimliğinin çeşitli dallarında kullanılmaktadır. Bu tür lazerler tedavi amaçlıdır ve düşük dozlu olduğundan tıbbi olarak ciddi

sorunlara yol açmadığına rapor edilmiştir. Gözlerde oluşabilecek minimal etkilere ve sorunlara karşı, lazer uygulaması sırasında hastaya koruyucu gözlükler takılacaktır.

Yukarıda sayılan böylesi bir çalışmada yaşanabilecek potansiyel risktir. Ancak en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının / hastanın kendisine yada ebeveynine /sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar:

Böyle bir araştırma ilgili tedavi şekillerinin diş ve yüz yapılarının üzerine olan etkilerinin öğrenilmesine yararlı olacaktır. Aynı zamanda dolgun profiliniz ve/veya çapraşıklığınız tedavi edilecek, daha sağlıklı diş ve diş etlerine ve daha güzel bir görünüme kavuşacaksınız. Çapraşıklıklar giderildiğinden ağız temizliğinizi de daha kolay sağlayabileceksiniz. En önemlisi lazer yardımıyla hem tedavi süreniz hem de ağrı şikayetleriniz azalacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz.

Hastanın Beyanı:

Sayın Prof. Dr. İlken Kocadereli ve Dt. Ghizlane Bendaoud Genç tarafından Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı"(denek) olarak davet edildim.

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

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

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; mesai saatleri içerisinde Dt. Ghizlane Bendaoud Genç'i 0.312.3052290 numaralı

telefondan, mesai saatleri dışında ise 0.505.4306545 numaralı telefondan ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara adresinden arayabileceğimi biliyorum.

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

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesine “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararı aldım. Bu konuda yapılan daveti kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı (eğer 18 yaşından
küçükse velisinin\ vasisinin)
Adı, soyadı:
Adresi:
Tel.:
Tarih:
İmza:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı
Adresi:
Tel.:
Tarih:
İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim:
Adı, soyadı:
Adresi:
Tel.:
Tarih:
İmza: