

PINAR ÜNLÜ KUTAY

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020

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

DOKTORA TEZİ

**GENÇ VE ERİŞKİN SIÇANLARDA MİKRO
OSTEOPERFORASYONLARIN OSTEOKLASTİK VE
OSTEOBLASTİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

PINAR ÜNLÜ KUTAY

**DANIŞMAN
PROF. DR. SÖNMEZ FIRATLI**

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
ORTODONTİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

BEYAN

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

Pınar ÜNLÜ KUTAY



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin her aşamasında yol gösterici olan ve bu süreçte kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan; klinik pratiğimde titiz ve özverili çalışmanın önemini öğreten; tez çalışmalarım boyunca ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli danışman hocam **Prof. Dr. Sönmez Fıratlı**'ya,

Tezimin hazırlanmasında her aşamada bilimsel ve manevi katkıları bulunan Tez İzleme Komitesinde yer alan değerli hocam **Prof. Dr. Erhan Fıratlı**'ya,

İmmünohistokimyasal analiz ve değerlendirme aşamasında günlerce kıymetli vaktini bana ayıran ve tezime büyük katkı sağlayan **Doç. Dr. Necat Vakur Olgaç**'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım Ortodonti Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri **Prof. Dr. Nil Cura, Prof. Dr. Hülya Kılıçoğlu, Prof. Dr. Gülnaz Marşan ve Doç. Dr. Evren Öztaş**'a,

Hayvan deneyleri aşamasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan, laboratuvar sürecinde yardımlarını esirgemeyen **Dr. Beyza Tağrikulu**'na,

Tezimde yer alan Mikro Bilgisayarlı Tomografi görüntülemelerini ve analizlerini gerçekleştiren ve her aşamada sorularımı ilgiyle yanıtlayan **Göker Külüşlü**'ye,

Doktora eğitimim boyunca birbirimize destek olduğumuz tüm bölüm arkadaşlarıma ve emektar Anabilim Dalı personeline,

Doktora eğitimim boyunca ve tez sürecimde maddi destek veren TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığına,

Hayatım boyunca desteklerini hissettiğim, emek ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan annem **Nazmiye Ünlü**, babam **Şükrü Ünlü** ve meslektaşım olma yolunda ilerleyen kardeşim **Yağmur Ünlü**'ye,

Doktora eğitimim ve tez sürecim de dahil olmak üzere hayatımın her alanında bana destek olan ve her anımda yanımda olan değerli eşim ve meslektaşım **Dt. Muzaffer Cansın Kutay**'a çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, TÜBİTAK Araştırma Destek Programları Başkanlığı tarafından desteklenmiştir. Proje No: 218S851

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİV
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dış Hareketi Fizyolojisi	4
2.1.1. Dış Hareketinde Rol Oynayan Kemik Hücreleri	4
2.1.1.1. Osteoblastlar.....	4
2.1.1.2. Osteositler	5
2.1.1.3. Osteoklastlar.....	5
2.1.2. Alveol Kemiği Modeling ve Remodelingi.....	7
2.2. Ortodontik Dış Hareketi.....	7
2.2.1. Ortodontik Dış Hareketi Teorileri.....	9
2.2.1.1. Sıkışma-Gerilim Teorisi.....	9
2.2.1.2. Kemik-Bükülme Teorisi.....	10
2.2.1.3. Biyoelektrik Teori	10
2.2.1.4. Bifazik Teori	11
2.2.2. Ortodontik Dış Hareketi Fazları.....	12
2.2.2.1. Yer Değiştirme Fazı	12
2.2.2.2. Gecikme fazı	13
2.2.2.3. Hızlanma ve Lineer Faz	13
2.2.3. Ortodontik Dış Hareketiyle Oluşan Doku Yanıtı.....	14
2.3. Hızlandırılmış Dış Hareketi	15
2.3.1. Kimyasal Maddelerin Kullanımı.....	15

2.3.1.1. Sitokinler	15
2.3.1.2. Prostaglandinler.....	16
2.3.1.3. Paratiroid hormon.....	17
2.3.1.4. 1,25-Dihidroksikolekalsiferol	17
2.3.1.5. Osteokalsin	18
2.3.1.6. Kortikosteroidler	18
2.3.1.7. Tiroksin hormonu.....	19
2.3.1.8. Relaksin.....	19
2.3.2. Mekanik ve Fiziksel Stimülasyonlar	19
2.3.2.1. Elektromanyetik Alan	19
2.3.2.2. Elektrik akımı.....	20
2.3.2.3. Işık Uygulamaları.....	21
2.3.2.4. Titreşim	23
2.3.3. Cerrahi Uygulamalar.....	23
2.3.3.1. Kortikotomi	24
2.3.3.2. Kortisizyon – Piezosizyon.....	29
2.3.3.3. Mikro Osteoperforasyon	30
2.4. Ortodontik Diş Hareketinde Yaşa Bağlı Etkiler	33
2.4.1. Diş Hareketi ve Yaşa Bağlı Etkiler	33
2.4.2. Sıçan Çalışmaları İçin Uygun Yaş Seçimi	36
2.5. Ortodontik Tedavi Sonrası Nüks ve Pekiştirme.....	38
2.5.1. Ortodontik Nüksün Tanımı	38
2.5.2. Ortodontik Nüksün Miktarı ve Süresi.....	38
2.5.3. Ortodontik Nüks Sırasında Gerçekleşen Histolojik Değişiklikler	40
2.5.4. Pekiştirmenin Etkisi	41
2.5.5. Ortodontik Nüks ve Yaşa Bağlı Etkiler	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Gereç	44
3.1.1. Deneysel Diş Hareketi Safhasında Kullanılan Malzemeler	45
3.1.2. İmmunohistokimyasal Analizlerde Kullanılan Malzemeler	45
3.2. Yöntem.....	46
3.2.1. Deney hayvanlarının ağızına kuvvet unsurlarının yerleştirilmesi, deney süresi boyunca takibi, deney süresinin sonunda sakrifikasyonu	46

3.2.2. Örneklerin Mikro Bilgisayarlı Tomografi ile görüntülenmesi, immunohistokimyasal olarak incelenmesi, kantitatif diş hareketinin ölçülmesi ve istatistiksel analizler.....	49
3.2.2.1. Diş Hareketi Miktarının Ölçülmesi.....	49
3.2.2.2. Mikro Bilgisayarlı Tomografi Analizi	50
3.2.2.3. İmmunohistokimyasal Analizler	52
3.2.2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	57
4. BULGULAR.....	58
4.1. Diş Hareketi Miktarının Değerlendirilmesi	58
4.1.1. Alçı Modeller Üzerinde Yapılan Mesafe Ölçümleri.....	58
4.1.2. Mikro Bilgisayarlı Tomografi Modelleri Üzerinde Yapılan Mesafe Ölçümleri.....	61
4.2. Alveol Kemigindeki Yapısal Değişikliklerin Mikro BT Analizler ile Değerlendirilmesi.....	64
4.3. Histolojik Değerlendirmeler	72
4.3.1. Periodontal Ligaman Mesafesinin Değerlendirilmesi.....	72
4.3.1.1. Gerilme Bölgesi Ölçümleri	72
4.3.1.2. Sıkışma Bölgesi Ölçümleri	73
4.3.2. Osteoklastogenezisin ve Osteogenezin Değerlendirilmesi	75
4.3.2.1. Gerilme Bölgesi Ölçümleri	75
4.3.2.2. Sıkışma Bölgesi Ölçümleri	83
5. TARTIŞMA	91
5.1. Amacın Tartışılması.....	91
5.2. Gereç ve Yöntemin Tartışılması	92
5.2.1. Deney Hayvanlarının Seçimi	92
5.2.2. Deney Hayvanlarının Yaşı	93
5.2.3. Ortodontik Kuvvet Miktarı ve Sistemi.....	94
5.2.4. Mikro Osteoperforasyonların Sayısı ve Yeri	96
5.2.5. Deney Süresi	97
5.2.6. Diş Hareketinin Ölçülmesi.....	98
5.3. Bulguların Tartışılması	99
5.3.1. Diş Hareketi Miktarı	99
5.3.2. Alveol Kemigindeki Yapısal Değişikliklerin Mikro BT Analizler ile Değerlendirilmesi.....	102

5.3.3. Histolojik Değerlendirmeler	105
SONUÇLAR.....	115
KAYNAKLAR	116
ETİK KURUL KARARI	134
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	135
ÖZGEÇMİŞ	136



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Sıçan yaşı (ay) ve insan yaşı (yıl) arasındaki ilişki	37
Tablo 3-1: Deney grupları ve sakrifikasyon günleri	44
Tablo 4-1: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırılması (alçı model).....	58
Tablo 4-2: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırılması (alçı model).....	59
Tablo 4-3: Genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama diş hareketinin zamana bağlı karşılaştırılması (alçı model)	60
Tablo 4-4: : MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırılması (Mikro BT).....	61
Tablo 4-5: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırılması (Mikro BT)	62
Tablo 4-6: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen alveoler kemik değişikliklerinin istatistiksel karşılaştırılması	64
Tablo 4-7: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen alveoler kemik değişikliklerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	67
Tablo 4-8: Genç ve erişkin gruplarda elde edilen alveoler kemik değişikliklerinin zamana bağlı karşılaştırılması.....	70
Tablo 4-9: Gerilme bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama PDL mesafesinin istatistiksel karşılaştırılması	72
Tablo 4-10: Sıkışma bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama PDL mesafesinin istatistiksel karşılaştırılması	73
Tablo 4-11: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen PDL mesafesinin istatistiksel karşılaştırılması	74
Tablo 4-12: Genç grupta gerilme bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi.....	75
Tablo 4-13: Erişkin grupta gerilme bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi.....	77
Tablo 4-14: Genç grupta sıkışma bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi.....	83

Tablo 4-15: Erişkin grupta sıkışma bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi.....	85
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Osteoklastogenezisin düzenlenmesi	6
Şekil 2-2: Translasyon hareketi yaptırılan dişte alveol kemiği fizyolojisi	8
Şekil 2-3: Sürekli kuvvet uygulamasında diş hareketinin zamana bağlı değişimi	12
Şekil 2-4: MOP'ların uygulanması ve yeri.....	30
Şekil 3-1: Aktif diş hareketi ve pekiştirme döneminde kullanılan apareyler	47
Şekil 3-2: MOP için kullanılan minivida, tornavida, MOP lokalizasyonu	48
Şekil 3-3: a) Sıçanların üst çenesinden vinil polisiloksan esaslı ölçü maddesi ile alınan ölçü. b) Sıçanların üst çenesine ait silikon ölçü, alçı model ve dijital kompas	49
Şekil 3-4: Üst çeneye ait 3 boyutlu Mikro BT görüntüsü.....	50
Şekil 3-5: Mikro BT görüntüsü üzerinde değerlendirme yapılan alan	51
Şekil 3-6: Genç ve erişkin gruplara ait Mikro BT görüntüleri	51
Şekil 3-7: Genç ve erişkin gruplara ait Hematoksilen&Eozin preparatlar	52
Şekil 3-8: RANK primer antikor ile pozitif boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü	54
Şekil 3-9: RANKL primer antikor ile pozitif boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü	55
Şekil 3-10: OPN primer antikor ile pozitif boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü	55
Şekil 3-11: OPG primer antikor ile pozitif boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü	56
Şekil 3-12: TRAP+ boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü.....	57
Şekil 4-1: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketi (alçı model)	59
Şekil 4-2: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketi (alçı model)	60
Şekil 4-3: Genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama diş hareketinin zamana bağlı karşılaştırılması (alçı model)	61
Şekil 4-4: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketi (Mikro BT)	62
Şekil 4-5: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırması (Mikro BT)	63

Şekil 4-6: Genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama diş hareketinin zamana bağlı karşılaştırılması (Mikro BT)	63
Şekil 4-7: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen Toplam Hacim (TH) değişimleri	65
Şekil 4-8: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Hacmi (KH) değişimleri	66
Şekil 4-9: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Hacmi/Toplam Hacim (KH/TH) değişimleri.....	66
Şekil 4-10: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) değişimleri.....	66
Şekil 4-11: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen Toplam Hacim (TH) değişimleri.....	68
Şekil 4-12: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Hacmi (KH) değişimleri	69
Şekil 4-13: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Hacmi/Toplam Hacim (KH/TH) değişimleri.....	69
Şekil 4-14: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) değişimleri.....	69
Şekil 4-15: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama PDL mesafesinin zamana bağlı değişimi	73
Şekil 4-16: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama PDL mesafesinin zamana bağlı değişimi	74
Şekil 4-17: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde RANK ölçümü	78
Şekil 4-18: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde RANKL ölçümü.....	78
Şekil 4-19: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde OPN ölçümü	79
Şekil 4-20: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde OPG ölçümü	79
Şekil 4-21: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde TRAP ölçümü	80

Şekil 4-22: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda RANK ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	81
Şekil 4-23: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda RANKL ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	81
Şekil 4-24: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda OPN ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	82
Şekil 4-25: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda OPG ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	82
Şekil 4-26: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda TRAP ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	82
Şekil 4-27: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde RANK ölçümü	86
Şekil 4-28: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde RANKL ölçümü.....	86
Şekil 4-29: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde OPN ölçümü	87
Şekil 4-30 Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde OPG ölçümü	87
Şekil 4-31: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde TRAP ölçümü	88
Şekil 4-32: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda RANK ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	89
Şekil 4-33: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda RANKL ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	89
Şekil 4-34:Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda OPN ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	90
Şekil 4-35: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda OPG ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	90
Şekil 4-36: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda TRAP ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması.....	90

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

%	Yüzde
mm	Milimetre
g	Gram
μ	Mikron
nm	Nanometre
cN	Santinewton
MOP	Mikro Osteoperforasyon
PDL	Periodontal Ligaman
Mikro BT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
TRAP	Tartrate-Resistant Acid Phosphatase
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa Ligand
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa
OPG	Osteoprotegerin
OPN	Osteopontin

ÖZET

Ünlü Kutay, P. (2020). Genç ve Erişkin Sıçanlarda Mikro Osteoperforasyonların Osteoklastik ve Osteoblastik Aktivite Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ortodonti ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Çalışmamızda mikro osteoperforasyon ile hızlandırılmış diş hareketi sürecindeki kemik metabolizmasının ve yaşa bağlı olarak gerçekleşen değişikliklerin aktif tedavi ve retansiyon dönemlerinde incelenmesi amaçlanmıştır. Deneysel in-vivo çalışmamızda 6 ve 36-40 haftalık iki grup olmak üzere toplam 36 adet erkek Wistar-Albino cinsi sıçan kullanılmıştır. Sağ ve sol üst birinci molar dişlere mezial yönde ve 25 g şiddetinde ortodontik kuvvet uygulanmış ayrıca sol birinci molar çevresinde 5 adet perforasyon yapılmış; sağ taraf kontrol, sol taraf ise MOP grubunu temsil etmiştir. 7, 14 ve 21. günlerde yapılan sakrifikasyonların ardından diş hareketi miktarı ölçümleri, mikro bilgisayarlı tomografi değerlendirmeleri ve immünohistokimyasal analizler ile hızlandırılmış diş hareketinde yaşa bağlı etkiler incelenmiştir. MOP etkisiyle özellikle genç sıçanlarda osteoklastik aktivite, diş hareketinin gecikme safhasının kısalmasıyla erişkin sıçanlara göre daha erken başlamıştır. Alçı model ölçümlerinde MOP yapılan genç grupta kontrol grubuna kıyasla 7. günde 1,46 kat, 14. günde ise 1,23 kat hızlı diş hareketi tespit edilmiştir. Yaşa bağlı değerlendirmede ise MOP yapılan genç grupta erişkin gruba oranla 7. günde 1,91 kat; 14. günde ise 1,3 kat hızlı diş hareketi gerçekleşmiştir. Aktif tedavi döneminde osteoklastik aktivitesi en yüksek olan MOP yapılan genç grup, pekiştirme döneminde en yüksek OPN seviyesine sahip olsa da kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) ve kemik minaral yoğunluğu (KMY) değerleri açısından en düşük seviyededir. Hem MOP hem de kontrol grubundaki gençlerde pekiştirme döneminde osteoblastik aktivite daha fazla olsa da kemik yıkım belirteçlerinden olan TRAP ve RANK seviyeleri de erişkinlerden daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla tedavi sonrası oluşabilecek nüksün önüne geçilebilmesi için her iki yaş grubunda da pekiştirme dönemi uzun tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler : hızlandırılmış diş hareketi, mikro osteoperforasyon, yaş, pekiştirme dönemi, kemik metabolizması

Bu çalışma, TÜBİTAK Araştırma Destek Programları Başkanlığı tarafından desteklenmiştir. Proje No: 218S851

ABSTRACT

Ünlü Kutay, P. (2020). The Effects of Micro-Osteoperforations on Osteoclastic and Osteoblastic Activities in Young and Adult Rats. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Orthodontics. Doktora Tezi. Istanbul.

The aim of our study is to elucidate the bone metabolism and age dependent effects in micro-osteoperforation assisted accelerated tooth movement during active tooth movement and post-orthodontic retention. This experimental in-vivo study included 36 Wistar-Albino male rats, aged 6 weeks and 36-40 weeks, respectively. Upper right and left first molar teeth were moved mesially with a 25 g force. 5 MOPs were performed on the left side around the first molar, whereas the right side served as the control group. After 7, 14 and 21 days, groups of animals were killed and tooth movement was measured, samples underwent Micro-CT and histologic analyses. With the effect of MOP, especially in young rats, the delay phase of tooth movement was shortened and osteoclastic activity initiated earlier than adults. The young-MOP side exhibited a 1.46 fold increase on day 7 and 1.23 fold increase on day 14 in the rate of tooth movement compared with the control side. Amount of tooth movement on the MOP side in young group compared to adult group on days 7 and 14, were 1.91 and 1.3 times faster, respectively. While the young-MOP group, which demonstrated the highest osteoclastic activity during the active treatment period, had the highest OPN levels in post-orthodontic retention, but also showed the lowest levels of bone volume/total volume (BV/TV) and bone mineral density (BMD). Although osteoblastic activity was higher in young MOP and control sides during the post-orthodontic retention, level of osteoclastic markers such as TRAP and RANK were also higher than adults. Therefore, orthodontic retention for both age groups should take longer in order to prevent relapse.

Key Words: accelerated tooth movement, micro-osteoperforation, age, retention period, bone turnover

The present work was supported by the Academic Research Funding Programs Directorate of TÜBİTAK. Project No. 218S851

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodontik diş hareketi mekanik bir uyaran varlığında, eş zamanlı olarak gerçekleşen kemik yıkım ve yapım süreçlerinden oluşmaktadır (Nimeri ve ark. 2013). Ortodontik kuvvete adaptasyon periodontal ligaman, alveol kemiği, dişeti ve pulpa gibi diş ve çevre dokularının remodelingi sonucunda gerçekleşir (Krishnan ve Davidovitch 2006). Uygulanan kuvvetin sonucu olarak diş destekleyen dokularda sıkışma ve gerilme alanları olarak tanımlanan doku değişiklikleri meydana gelir. Sıkışma bölgesindeki periodontal ligamanda kemik yıkımı, gerilen taraftaki periodontal ligamanda kemik yapımı meydana gelerek diş ve çevre dokuları kuvvet yönünde hareket eder (Graber ve ark. 2012).

Son yıllarda ortodontik tedavi ihtiyacı duyan hastaların sayısı ve tedaviye ulaşabilme imkanları giderek artmaktadır. Malokluzyonun şiddetine, tedavi planlamasına ve hasta kooperasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterse de ortodontik tedavi ortalama 24 ay sürmektedir (Yi ve ark. 2017). Uzun tedavi süresi sosyal yaşama ve estetiğe dair kaygılar nedeniyle hastalar için engel teşkil etmektedir. Ayrıca tedavi süresi uzadıkça çürük oluşumu, periodontal problemler ve kök rezorpsiyonları gibi komplikasyonların görülme sıklığı da artmaktadır (Doshi-Mehta ve Bhad-Patil 2012, Alfawal ve ark. 2016, Yi ve ark. 2017). Tedavi süresinin kısaltılabilmesi için, ortodontik diş hareketi hızının artırılması gerekir. Hızlandırılmış diş hareketi uygulamaları, son zamanlarda hastalar kadar ortodontistlerin de ilgisini çeken bir konu haline gelmiştir (Graber ve ark. 2012). Bu amaçla prostaglandin (Yamasaki ve ark. 1984, Seifi ve ark. 2003), relaksin (Madan ve ark. 2007), paratiroid hormon (Caniklioğlu 1999), osteokalsin (Hashimoto ve ark. 2001) ve vitamin D₃ (Kale ve ark. 2004) gibi farmakolojik ajanların enjeksiyonuyla ilgili çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Fotobiyomodülasyon, düşük doz lazer uygulamaları ve vibrasyon gibi yöntemler ise klinik pratiğinde diş hareketinin hızlandırılması amacıyla kullanılmaktadır (Kawasaki ve Shimizu 2000, Nimeri ve ark. 2013, Alfawal ve ark. 2016). Ancak klinik kullanımı en fazla olan, tahmin edilebilir tedavi sonuçları sunan ve sonuçları stabil özellik gösteren yöntem cerrahi tekniklerdir (Nimeri ve ark. 2013). Cerrahi teknikler ilk gündeme geldiğinde geniş flep sınırlarını ve kortikotomileri içermekteydi (Köle 1959, Wilcko ve ark. 2003). Cerrahi tekniklerin agresif yapıya sahip olması, hastalarda ağrı ve

ödem şikayetleri oluşturmaları gibi nedenlerle bu teknik yaygın olarak kullanıma geçememiştir (Alfawal ve ark. 2016). Bu nedenle son yıllarda kortisizyon (Park ve ark. 2006, Kim ve ark. 2009), piezosizyon (Yi ve ark. 2017) ve mikro osteoperforasyon (Alikhani ve ark. 2013) gibi flep kaldırmaya gerek olmayan daha konservatif teknikler sunulmuştur.

Cerrahi tekniklerde hızlı diş hareketinin temelini artmış kemik metabolizması oluşturur. Frost, kemikte oluşturulan yaralanmalar ile kemik metabolizmasının arttığını ve yaralanma bölgesinde kemik yoğunluğunun azaldığını, geçici osteopeni oluştuğunu bildirmiştir. Bu sayede diş daha esnek bir ortamda hareket eder ve hızlı diş hareketi elde edilir (Frost 1983, Wilcko ve ark. 2003). Son dönemde alveolar kemik remodelingini cerrahi travma yaratmadan arttıran yeni bir teknik olarak mikro osteoperforasyon yöntemi tanıtılmıştır. Bu teknik önceki hayvan deneylerinde alveol kemiğindeki küçük ve sık perforasyonların herhangi bir flep, kemik grefti ve sutura ihtiyaç olmadan diş hareketini hızlandırması temeline dayanarak geliştirilmiştir (Cheung ve ark. 2016). Mikro osteoperforasyon tekniğinin etkinliği hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (Teixeira ve ark. 2010, Alikhani ve ark. 2013, Cheung ve ark. 2016, Suzuki ve ark. 2018).

Erişkin hastaların tedavi taleplerindeki artış nedeniyle yaş faktörünün diş hareketine olan etkisi önem kazanmıştır. Yaş ilerledikçe osteoblast öncül hücrelerinin oluşumunun azalması veya esansiyel kemik matriks proteinlerinin sentezinin azalması sebebiyle kemik yapım hızı azalmaktadır (Misawa-Kageyama ve ark. 2007). Yaşın etkisini araştıran hayvan çalışmalarının sonuçlarının çelişkili olduğu görülmektedir. Yaşlanma ve osteoklastik aktivite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda mekanik stres altındaki alveol kemiğindeki osteoklast sayısı, büyüklüğü veya aktivitesi bakımından genç ve erişkin sıçanlar arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir (Jager ve Radlanski 1991, Kabasawa ve ark. 1996). Öte yandan ortodontik kuvvetlerin genç sıçanlarda erişkin sıçanlara göre daha hızlı osteoklast farklılaşması sağladığı ve erişkin sıçanlarda gençlerle aynı oranda diş hareketi elde etmek için daha fazla osteoklasta ihtiyaç olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ren ve ark. 2005).

Hızlandırılmış diş hareketi uygulamalarının yaşa bağlı etkilerini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Kemik metabolizmasını arttıran hızlandırma yöntemleri, her iki

yaş grubunda da gecikme safhasını kısaltarak ve hücresel aktiviteyi arttırarak etki göstermektedir (Takano-Yamamoto ve ark. 1992).

Ortodontik tedavi sonuçlarının kalıcı olması tedavi başarısında önemli rol oynar. Büyüme-gelişimin devam etmesi, dentoalveolar değişiklikler, periodontal ligamanın dişlerin yeni konumuna yetersiz adaptasyonu ve kasların etkisi nükse sebep olabilir. Pekiştirme süreci de ortodontik tedavinin devamı olarak düşünüldüğünde stabilitenin sağlanmasında periodonsiyumun remodelingi önemli rol oynamaktadır (Reitan 1969). Retansiyon döneminde yaşa bağlı değişimleri inceleyen çalışmada, osteoklast sayısı genç sıçanlarda başlangıç seviyesine dönerken erişkin sıçanlarda başlangıç seviyesinden yüksek olduğu bildirilmiştir (Li ve ark. 2016). Ancak hızlı diş hareketi uygulamaları sonrası kuvvet unsurlarının terk edildiği dönemde, osteoklastik aktivitenin değerlendirilmesi ve osteoblast seviyeleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı mikro osteoperforasyon ile hızlandırılmış diş hareketinde gerçekleşen yaşa bağlı değişikliklerin, aktif tedavi ve retansiyon döneminde incelenmesidir. Deneysel in-vivo özellikteki bu çalışmada diş hareketi miktarı ölçümleri, mikro bilgisayarlı tomografi değerlendirmeleri ve immünohistokimyasal analizler kullanılarak diş hareketinde yaşa bağlı etkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Hareketi Fizyolojisi

2.1.1. Diş Hareketinde Rol Oynayan Kemik Hücreleri

Kemik dokusu, mekanik kuvvetler altında yeniden şekillenebilen dinamik bir dokudur. Bu süreci gerçekleştiren hücreler kemik içerisine dağılmıştır ve her biri kuvvetin şiddetinin ve yönünün tespit edilmesi, kemiğin belirli bölgelerinde rezorpsiyonu sağlayan hücrelerin oluşturulması, yeni kemik matriksini oluşturan ve mineralizasyonu sağlayan hücrelerin aktive edilmesi gibi spesifik işlevleri yerine getirmek için özelleşmiştir. Vücutta en fazla sayıdaki kemik hücresi olan osteositler mekanosensör (kuvveti algılayıcı) özellik gösterir. Kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastlar, çok çekirdekli dev hücrelerdir ve rezorpsiyon bölgelerinde kemik dış yüzeyinde bulunur. Kemik yapım hücresi olan osteoblastlar tüm yaşamı boyunca kemik yüzeyinde yer alır. Son olarak, kemik iliğinde bulunan enflamatuvar hücreler (özellikle T lenfositleri ve makrofajlar) osteoklastların ve osteoblastların önemli düzenleyicileridir (Alansari ve ark. 2015).

2.1.1.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik yüzeyinde yer alan tek çekirdekli hücrelerdir. Kemik iliğindeki mezenkimal kök hücrelerden farklılaşır. Kolajen ve non kolajen proteinleri sentezleyerek osteoid doku olarak bilinen organik kemik matriksini oluşturur. Özellikle erişkinlerin iskelet yapısında bulunan ve kemik yüzeylerini örten aktif olmayan osteoblastlar “kemik yüzey hücreleri” olarak adlandırılır. Bu hücreler, büyüme faktörleri veya diğer anabolik uyarımlarla çoğalmaları ve osteoblastlara farklılaşmaları uyarılınca kadar aktif değildir. Osteoblastlar, diş hareketi sırasında alveoler kemiğin bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynarken, diş hareketi miktarını kontrol eden hücreler değildir (Alansari ve ark. 2015).

Osteoblastların farklılaşması ve olgunlaşması; kemik morfojenik protein (BMP) ve çeşitli sinyal mekanizmaları tarafından aktiflenen osteojenik transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. Osteogenez sürecinde rol oynayan sinyal mekanizması; kemik morfojenik protein (BMP), nitroz oksit veya prostaglandinler tarafından aktiflenen diğer hücreler arası sinyal mekanizmalarıyla ilişki içerisinde. Osteoblastlar tarafından sentezlenen kemik sialoprotein, osteokalsin, alkalın fosfataz ve tip I kolajen kemik

yapımı için gereklidir. Osteoblastların fonksiyonel aktivitesi paratiroid hormon (PTH), 1,25-dihidroksi vitamin D ve büyüme faktörleri (PDGF-platelet-derived büyüme faktörü, TGF- β -transforming büyüme faktörü, FGF-fibroblast büyüme faktörü) tarafından düzenlenir (Feller ve ark. 2019).

2.1.1.2. Osteositler

Kemik matriksinde lakünalar içinde yer alan olgun osteoblast hücreleridir. Osteositler hareketsiz olmasına rağmen, kanalikül adı verilen tüneller yardımıyla mineralize matrisi geçerek, kemik yüzeyinde bulunan osteoblastlar ve diğer osteositlerle ilişki içindedir. Kemikte sayıca üstünlükleri ve karmaşık üç boyutlu ağları göz önüne alındığında, osteositler esas mekanosensörlerdir. Kemik dokuya kuvvet uygulanmasıyla, lakünler ve kanaliküller de dahil olmak üzere tüm matrikste gerilme veya sıkışma meydana gelir. Bu deformasyon, sıvı kayma gerilimi (laküno-kanaliküler sistemde artan sıvı akışı tarafından üretilen) veya elektrik akımı potansiyeli yoluyla osteositik tepkiler uyandırır. Osteositler, salgıladıkları prostaglandin, nitrik oksit, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi faktörlerle tüm remodeling sistemini düzenler. Ortodontik kuvvetlerin etkisi altında osteositler, kuvveti tespit etmede ve osteoklast-osteoblast eşleşmesini harekete geçirmede kritik bir rol oynar ancak osteositler diş hareketi hızını düzenleyen hücreler değildir (Alansari ve ark. 2015).

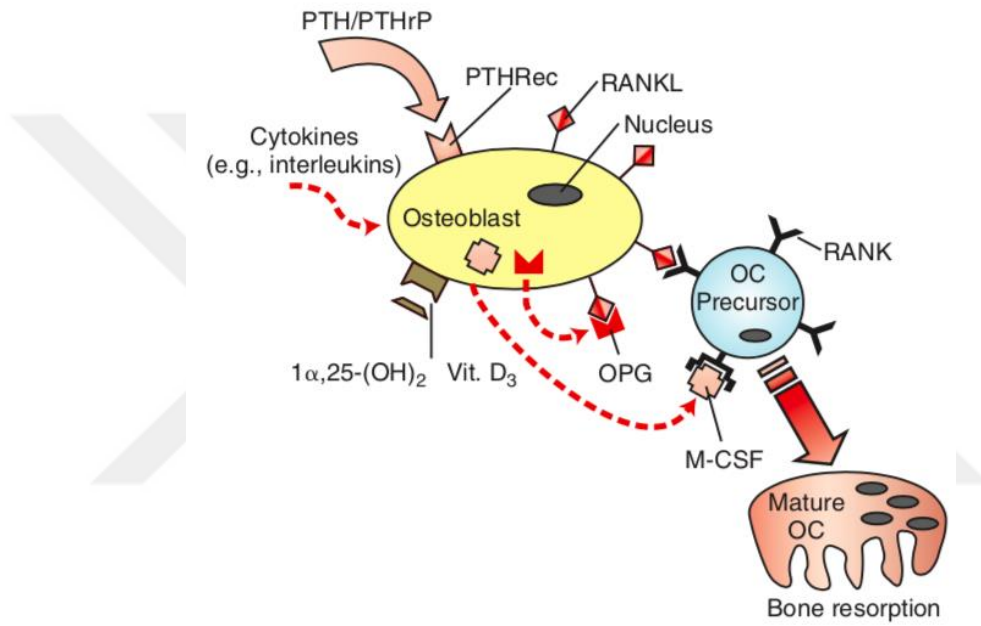
2.1.1.3. Osteoklastlar

Kemik yıkımından sorumlu olan ve dolayısıyla diş hareketi miktarını belirleyen esas hücre osteoklastlardır. Osteoklastlar kemik iliğindeki hematopoetik (kan hücrelerinin üretimini sağlayan) kök hücrelerden olan monosit/makrofaj soyundan farklılaşır. Öncül hücrelerden osteoklastların farklılaşma sürecine osteoklastogenez adı verilir. Olgun osteoklastlar, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Monosit/makrofaj soyundan tamamen farklılaşan osteoklastlar, kalsitonin reseptörü ve tartrata dirençli asit fosfataz (TRAP) gibi fenotipik özelliklere sahip olur (Alansari ve ark. 2015).

Sağlıklı kemik dokusundaki remodeling süreci, bir dizi hücresel aktiviteyle gerçekleşir. Uygulanan mekanik kuvvetle, lakünler ve kanaliküller içerisinde bulunan osteositler distorsiyona uğrar ve genellikle mikro çatlaklar oluşur. Oluşan bu çatlaklar osteoklastlar tarafından düzeltilir. Kemik yıkımı olan bölgelerde osteoblastlar tarafından yeni kemik yapımı gerçekleştirilir. Bu osteoblastlardan bazıları oluşan yeni kemik doku içerisinde kalır ve bu sayede osteositler oluşur. Sonuç olarak kemik dokusu; osteositler,

osteoklastlar ve osteoblastlar arasındaki birtakım sinyal mekanizmaları ile yeniden şekillenir (Alansari ve ark. 2015).

Osteoklast farklılaşması, olgunlaşması ve fonksiyonunun düzenlenmesinde RANK/RANKL/OPG sinyal sistemi, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF), paratiroid hormon (PTH), östrojen ve çeşitli sitokinler gibi çok sayıda biyolojik ajan rol oynar (Feller ve ark. 2019) (Şekil 2-1).



Şekil 2-1: Osteoklastogenezisin osteoblastlar tarafından düzenlenmesi (Nanda 2015)

Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu için anahtar rolü olan düzenleyici sistem RANK/RANKL/OPG reseptör-ligand sistemidir. RANKL, osteoblastların ve PDL hücrelerinin dış yüzeyinde bulunur. RANKL, olgun osteoklastlar ve osteoklast öncül hücrelerinde bulunan bir transmembran protein olan RANK reseptörüne bağlanarak osteoklast aktivitesini artırır (Kobayashi ve ark. 2009). RANKL ve RANK etkileşimi osteoklast farklılaşması, aktivasyonu ve kemik metabolizmasının devamlılığı için oldukça önemlidir. Bunun tersi olarak OPG ise RANKL'a bağlanabilen ve RANK'ın yarışmalı inhibisyonunu sağlayan bir proteindir. OPG ve RANKL bağlanmasıyla osteoklastogenez ve kemik yıkımı kısıtlanmış olur (Simonet ve ark. 1997; Ominsky ve ark. 2008).

2.1.2. Alveol kemiği Modeling ve Remodelingi

Yaşam boyu dişler alveol kemiği içerisinde mezial yönde hareket eder. Fizyolojik kemik remodelingi, kemik yıkımıyla başlar. Kemik yıkımı inorganik apatit kristallerinin çözünmesi ve ardından organik bileşenlerin enzimatik yıkımıyla gerçekleşir. Organik matriksin yıkımıyla kemik morfojenik protein (BMP), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve transforming büyüme faktörü (TGF- β) gibi biyolojik aktif ajanların salınımı artar. Bu biyolojik ajanlar osteoblast öncül hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını düzenler. Aynı zamanda yeni organik matriks içeriğinde kolajen olmayan proteinleri ve kolajen fibrilleri sentezleyen osteoblastları aktive eder (Feller ve ark. 2015a).

Fizyolojik diş hareketinin en belirgin dönemi dişlerin alveol kemiği içerisindeki erüpsiyonudur. Kuron kısmının mineralizasyonu tamamlanan diş germi, alveol kemiği içerisinde hareket etmeye başlar. Diş germinin sürme yönünde osteoklastik kemik rezorpsiyonu, aksi yönde ise osteoblastik kemik apozisyonu gerçekleşir. Diş sürmesinin erken dönemlerinde sürme hızını kontrol eden faktör kemik rezorpsiyonudur. Osteoklastik aktiviteyi etkileyen lokal faktörler aracılığıyla dişlerin sürme hızı hızlandırılabilir veya yavaşlatılabilir. Örneğin normal diş sürmesi ve sementogeneziste paratiroid hormon ilişkili proteinin (PTHrP) önemli bir rolü vardır (Philbrick ve ark. 1998; Ouyang ve ark. 2000). PTH/PTHrP disfonksiyonuyla birlikte gözlenen sistemik bozukluklar, diş sürmesinde ve sementogeneziste sorunlara yol açabilir.

Dişler tamamen sürdükten sonra bile, bir engel veya dirençle karşılaşana kadar hareket etme eğilimindedir. Çoğunlukla bu engel, komşu dişin interproksimal kontakt noktası veya karşıt arktaki dişin oklüzal kontakt noktasıdır. Diş engelinin olmadığı durumlarda ise, mezio-distal yönde devrilme veya aşırı sürme hareketi devam eder (Nanda 2015).

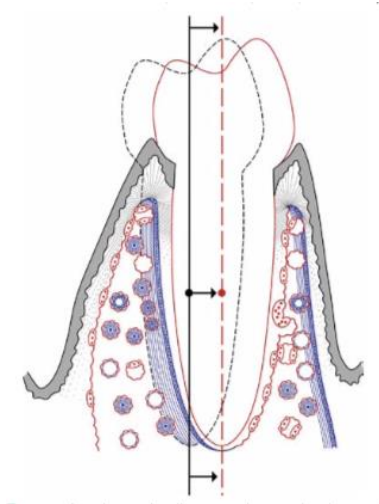
2.2. Ortodontik Diş Hareketi

Ortodontik diş hareketi, diş üzerine uygulanan kuvvetlere karşı gelişen patolojik ve fizyolojik cevapların bütününden oluşur (Huang ve ark. 2013). Diş hareketi mekanizmasını bir dizi eş zamanlı kemik yıkım ve yapım süreçleri oluşturmaktadır. Kemiksel adaptasyonun gerçekleşmesi için sıkışma bölgesindeki periodontal ligamanda kemik yıkımı, gerilen taraftaki periodontal ligamanda kemik yapımı olmak üzere

alveolar kemikte remodeling olayları gerçekleşmektedir. Meydana gelen bu eş zamanlı süreçler ile kemik dokusu diş hareketi yönünde sürüklenmektedir (Graber ve ark. 2012).

Ortodontik diş hareketinin temelinde yer alan bütün biyolojik prensipler doku remodelingi olarak tanımlanabilir. Ortodontik diş hareketi, ilgili kemik ve yumuşak dokuların şekil ve kompozisyonlarında meydana gelen dinamik değişimdir. Diş ve diş çevresi dokuların hepsi (dentin, sement, PDL, alveol kemiği) aktif onarıcı mekanizmalara sahiptir ve ortodontik apareylerin uyguladığı normal kuvvetlere adapte olabilir. Ortodontik sabit apareyler ile dişlere kuvvet uygulandığında; geçici olarak mobilitede artış, radyografik olarak gözlenebilen hafif kök rezorpsiyonu ve nüks gözlenebilir (Nanda 2015).

Dişler üzerine uygulanan kuvvetler diş çevreleyen periodonsiyumda, sıkışma ve gerilme alanları oluşturur. Mekanik kuvvetlere maruz kalan lokal hücrelerden çok sayıda biyolojik aktif ajan ortama salınır. Bu süreç aseptik iltihabi yanıt oluşumunu tetikler ve lokal periodontal doku remodelingi gerçekleşir (Baloul ve ark. 2011). Baskı kuvvetleri PDL ve alveol kemiğinde osteoklastogenezi indükleyen biyolojik ajanların salınmasını sağlar ve bu sayede kemik yıkımı gerçekleşir. Gerilme kuvvetleri ise PDL ve alveol kemiğinde, osteojenik öncül hücrelerin olgun osteoblastlara dönüşmesini sağlayarak kemik yapımından sorumlu osteojenik faktörlerin salınımını gerçekleştirir. Ortodontik diş hareketinin devamlılığının sağlanması için kemik yıkımı ve kemik yapımı süreçlerinin birbirleriyle uyumlu olarak gerçekleşmesi gerekir (Feller ve ark. 2015a, Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Translasyon hareketi yaptırılan dişte alveol kemiği fizyolojisi. Osteoklastik aktivite kırmızı, osteoblastik aktivite mavi ile gösterilmiştir (Roberts ve ark. 2006).

Ortodontik diş hareketini etkileyen diğer faktörler şu şekilde sıralanabilir. Uygulanan kuvvetin şiddeti ortodontik diş hareketi miktarını direkt olarak etkiler. Geleneksel ortodontik tedavide kanin distalizasyonu için şiddetli kuvvetlerin uygulanması 21 güne kadar uzayabilen gecikme fazına neden olur. Hafif şiddette kuvvetler ise gecikme fazının görülmediği ve klinik olarak belirgin olan diş hareketini oluşturur. Diş hareketindeki bu farkın sebebi oluşan biyolojik yanıtlardır (Nanda 2015).

Kuvvetin şiddeti kadar önemli olan diğer konu da kuvvetin uygulama zamanıdır. Ortodontik diş hareketinde en elverişli kuvvet, hücresel yanıtın sürekli aktif kaldığı hafif ve devamlı kuvvet uygulamalarıdır. Intermittent (kesikli) kuvvetler ise hücresel aktivitede dalgalanmalar yaratır (Nanda 2015).

Ayrıca ortodontik kuvvetin yönü ve süresi; diş hareketinin mekaniği (intrüzyon, ekstrüzyon, tipping, paralel hareket); ortodontik tedavinin toplam süresi; diş köklerinin sayısı, şekli, uzunluğu ve açısı; diş çevreleyen kemik dokunun yapısı, yoğunluğu ve turnover hızı ortodontik diş hareketini etkileyen diğer faktörlerdir (Verna ve ark. 2000; Iino ve ark. 2007; Feller ve ark. 2015b).

2.2.1. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri

2.2.1.1. Sıkışma-Gerilim Teorisi

Klasik diş hareketi teorilerinden biri olan sıkışma-gerilim teorisi, hücre düzeyindeki farklılaşmaları ve diş hareketi mekanizmalarını kimyasal faktörlerle ilişkilendirmektedir. Ortodontik diş hareketi sürecinde gerçekleşen alveol kemiği remodelinginde rol oynayan kimyasal ajanlar, diş çevresi dokuların mekanik olarak sıkışması ve kan akışındaki değişikliklerden etkilenmektedir (Proffit ve ark. 2013).

Diş uygulanan kuvvet sonucunda periodontal ligamanın bazı bölgeleri sıkışmakta, diğer bölgeleri ise gerilmektedir. Sıkışma bölgesinde periodontal liflerde düzensizlik ve hücre sayısında azalma gözlenir. Gerilme bölgesinde ise periodontal liflerin gerilmesine bağlı oluşan stimülasyon ile hücre sayısında artış gerçekleşir (Krishnan ve Davidovitch 2006). Ayrıca dokularda meydana gelen sıkışma alanlarında kan akışı ve oksijen seviyesi azalırken, gerilme alanlarında ise artış gözlenmektedir. Kan akışında meydana gelen bu değişimler, dişin içinde bulunduğu kimyasal ortamı da değiştirmektedir. Bu yeni oluşan ortamdaki hücrelerden, doğrudan veya dolaylı olarak hücre farklılaşmasını ve aktivitesini uyaracak biyolojik aktif maddeler salgılanmaktadır.

Biyolojik aktif maddelere örnek olarak; nörotransmitter maddeler, sitokinler, büyüme hormonları ve koloni stimulan faktörler verilebilir. Bu ajanlar alveol kemiğinin remodelingi ve ortodontik diş hareketi için uygun bir çevre oluşturmaktadır (Proffit ve ark. 2013).

2.2.1.2. Kemik-Bükülme Teorisi

Ortodontik aparey aktive edildiğinde oluşan kuvvet, diş ve çevresindeki dokulara iletilir. Bu kuvvet kemik, diş ve PDL'nin katı yapılarında bükülmeye sebep olur. Kemikte meydana gelen bükülmeyi takiben biyolojik süreçler başlar. Kemik turnoverinin artması, hücresel ve inorganik yapıların yenilenmesi gerçekleşir. Kemikteki deformasyon devam ederse bu süreçler de hızlanır. Bu teori ile aşağıdaki süreçler açıklanmıştır (Krishnan ve Davidovitch 2006).

1. Daha az kalsifiye ve daha esnek kemik dokusuna sahip gençlerde diş hareketinin erişkinlere göre daha kolay olması,
2. Dişlerin çekim yapılan bölgeye hareketinin kolay olması,
3. Daha fazla bükülme gerektiren en-masse retraksiyon hareketinin zor olması.

Kemik-bükülme teorisi oldukça açıklayıcı görünse de güncel ortopedik yaklaşımla çelişkiye düşmektedir. Gerilme ve bükülme kavramlarının farklı dokular için tanımlanmış olması bu çelişkiye neden olur. Örneğin bu teoriye göre dişin üzerine kuvvet uygulandığında oluşan gerilme bölgesi, konkav hale geldiği için ortopedistler tarafından sıkışma bölgesi olarak adlandırılabilir (Krishnan ve Davidovitch 2006).

2.2.1.3. Biyoelektrik Teori

Dişler üzerinde ortodontik kuvvetlerin etki etmesiyle, diş çevresi dokularda gerilme veya bükülme alanları oluşmaktadır. Gerilen alveol kemiğinde artan elektrik potansiyelinin; hücresel aktiviteyi, kemik yapım ve yıkım mekanizmalarını arttırdığı düşünülmektedir. Oluşan elektrik potansiyeli, hücre zarındaki belirli bölgelerle etkileşime giren veya hücre zarında bulunan iyonları harekete geçiren makromolekülleri uyarır (Krishnan ve Davidovitch 2006). Alveol kemiği üzerine kuvvet uygulaması devam ettikçe, piezoelektrik sinyaller etki göstermektedir. Piezoelektrik süreç, kristal yapının deformasyonuna bağlı elektronlarda gerçekleşen hareketliliğin sonucunda oluşan elektrik akımı değişikliğidir. Piezoelektrik sinyallerin kemik bütünlüğünün korunmasında etkili olan iki önemli özelliği vardır (Proffit ve ark. 2013).

- Kuvvet uygulaması sonrasında kuvvet şiddetini korusa bile piezoelektrik sinyal etkisi hızlı bir şekilde azalır.
- Kuvvet uygulaması terk edildiğinde, ters yönde eşdeğer şiddette bir piezoelektrik sinyal oluşur.

Araştırmacılar piezoelektrik sinyallerin kısa süreli etkiye sahip olması nedeniyle diş hareketinin tüm süreci boyunca etkili olmadığını savunmaktadır (Masella ve Chung 2008).

2.2.1.4. Bifazik Teori

Klasik diş hareketi teorilerine göre; sıkışma osteoklastogenezi ve osteoklast aktivasyonunu aktive ederken, gerilme osteoblastları aktive eder. Bu nedenle osteoklastlar sıkışma bölgelerinde, osteoblastlar da gerilme bölgelerinde yer almaktadır. Ayrıca yıkım ve yapım mekanizmaları, PDL'de dişin zıt taraflarında birbirinden bağımsız olarak oluşmaktadır ancak hem sıkışma hem de gerilme aynı anda gerçekleştiğinden, yıkım ve yapım fazları aynı anda meydana gelmektedir. Bifazik diş hareketi teorisi ise bu süreçleri desteklemekle beraber bazı noktalarda farklılık göstermektedir (Alikhani 2017).

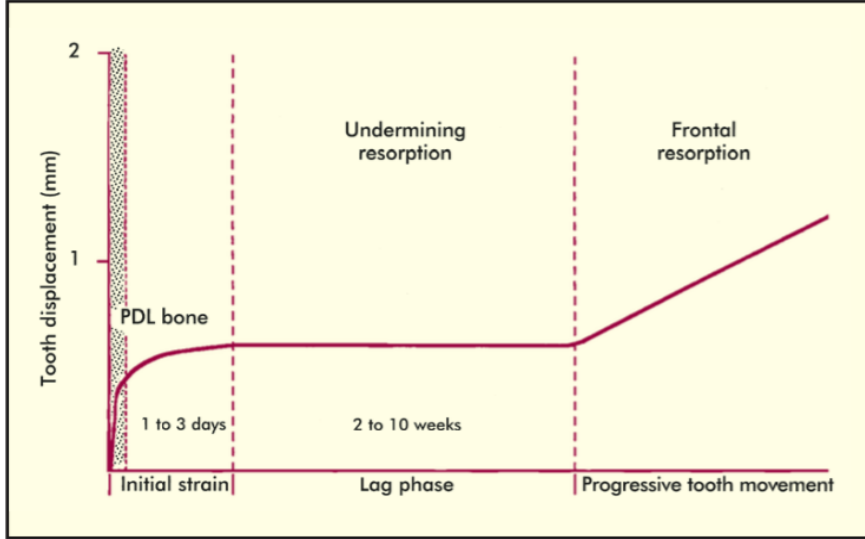
Bifazik diş hareketi teorisine göre, yıkım ve yapım fazları sıkışma ve gerilme bölgesi ayrımı olmadan dişin çevresindeki tüm alanlarda gerçekleşmektedir. Ayrıca bu teori, yıkım ve yapım süreçlerinin aynı anda başlamadığını ve yapım fazında gecikme olduğunu desteklemektedir. Osteoklastlar, osteoblastların aktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Sağlıklı bireylerde osteoklast aktivasyonu, osteoblast aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu etkileşim çeşitli yollarla gerçekleşebilir;

- osteoklastlar, doğrudan osteoblastların çoğalması ve aktivasyonunda rol alan ve parakrin etki gösteren faktörleri salgılar,
- osteoklastlar, doğrudan hücre-hücre etkileşimi yoluyla osteoblastları aktive eder,
- osteoklastlar tarafından yapılan ve kemik yıkımında rol oynayan kemik matriks proteinleri ve büyüme faktörleri dolaylı olarak osteoblastları aktive eder.

Bu yollar temelde birbirinden farklı olsa da, ortak özellikleri osteoklast aktivitesinin osteoblast aktivitesinden önce gerçekleşmesidir. Bu süreç sadece ortodontik diş hareketi sırasında değil, osteoklastların aktive edildiği herhangi bir zamanda da görülmektedir (Alikhani 2017).

2.2.2. Ortodontik Diş Hareketi Fazları

Ortodontik diş hareketinin klinikte gözlenebilen üç belirgin safhası vardır (Şekil 2-3). Bunlar; yer değiştirme fazı, gecikme fazı, hızlanma veya lineer faz şeklindedir (Nanda 2015).



Şekil 2-3: Sürekli kuvvet uygulaması ile gerçekleşen diş hareketinin zamana bağlı değişim grafiği (Grabner ve ark. 2012)

2.2.2.1. Yer Değiştirme Fazı

Kuvvet uygulamasının ardından dişte oluşan ilk reaksiyon saniyeler içerisinde meydana gelir. Dişi çevreleyen dokuların viskoelastik yapısı sayesinde gerçekleşen anlık diş hareketidir (Nanda 2015). Bu aşamada diş, PDL boşluğu içerisinde yer değiştirir (Feller ve ark. 2015b). Biyofizik prensiplere göre bu beklenen bir harekettir ve geniş çaplı doku remodelingi veya alveol kemiğinde deformasyon gözlenmez. PDL içindeki sıvılar, dişlere etki eden kuvvetlerin iletilmesinde ve absorbe edilmesinde önemli rol oynar (Nanda 2015).

Yer değiştirme yanıtının büyüklüğü, dişin dönme merkezi ve direnç merkezini belirleyen faktörler olan kök uzunluğu ve alveolar kemik yüksekliğine bağlıdır. Örneğin alveol kemiği kaybı varlığında dişin direnç merkezi apikale doğru yer değiştirir ve bu nedenle hem başlangıç yer değiştirme miktarı hem de net diş hareketi miktarı etkilenmiş olur. Yaş, yer değiştirme miktarını etkileyen bir diğer faktördür. PDL “young modülünün” erişkinlerde gençlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Biyomekanik özelliklerdeki bu fark, erişkinlerde PDL’de eşdeğer veya bir miktar artmış stres seviyesi ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle erişkinlerde PDL’nin biyolojik yanıtının

azalabileceği ve diş hareketinin geç başlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca PDL ve alveol kemiği elastikiyet özelliklerinin farklılık göstermesi sebebiyle aynı kişinin farklı dişleri için yer değiştirme miktarları farklı olabilir. (Nanda 2015).

2.2.2.2. Gecikme fazı

Kuvvet uygulanmasından 24-48 saat sonra başlayan ve klinik olarak diş hareketinin gözlenmediği bu dönem latent veya gecikme fazı olarak tanımlanır (Feller ve ark. 2015b). Bu dönemde diş hareketi gözlenmez ancak diş çevresi dokularda geniş çaplı remodeling gerçekleşir. Diş üzerine uygulanan toplam kuvvetten daha önemli olan birim alan başına etki eden kuvvettir. PDL'nin lokalize olarak baskıya maruz kalması ile bölgedeki kan akışının kısmi olarak kesilmesi veya şiddetli kuvvetlere maruz kalınması ile kan akışının tamamen kesilmesi söz konusu olabilir. Kısmi tıkanma durumunda, bölgeyi besleyen kan damarları yeni ortama adapte olur ve tıkanma bölgelerini atlamak için anjiyogenez gerçekleşir. Ancak kan akışının tamamen kesilmesi durumunda ilgili bölgede geçici olarak nekroz meydana gelir ve diş hareketi, ortalama 1-2 hafta sonra başlayarak, çok daha farklı bir süreç ile ilerler (Nanda 2015). Hyalinize ve nekrotik dokular dişlerde aşırı hareketlerin oluşmasını önler ve bu dokular makrofaj ve çok çekirdekli dev hücreler tarafından indirekt rezorpsiyon ile ortadan kaldırılır (Feller ve ark. 2015b). Her iki durumda da yapısal ve biyokimyasal değişiklikler kemik remodelingi için gerekli olan hücresel mekanizmaları başlatır (Nanda 2015).

Yaşlanmanın özellikle gecikme fazı döneminde, PDL hücrelerinin proliferatif aktivitelerini ve dolayısıyla diş hareketini önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir (Kyomen ve Tanne 1997). Bazı hayvan çalışmaları, başlangıç diş hareketinin gençlerde erişkinlere göre daha hızlı gerçekleştiğini göstermiştir. Ancak diş hareketi lineer faza ulaştığında diş hareketi miktarı her iki grup için de eşitlenmiştir. Erişkinlerde klinik olarak gözlenebilen ortodontik tedavi süresinin artışı, gecikme fazı ile ilişkilendirilebilir ve diş hareketinin başlamasından sonra hareket miktarı neredeyse eşit olarak gerçekleşir (Ren ve ark. 2003b).

2.2.2.3. Hızlanma ve Lineer Faz

Son aşamada diş destek dokularından olan PDL ve alveol kemiğindeki adaptasyonlara bağlı olarak diş hareketi başlar. Sıkışma bölgesinde kemik yıkımı ve gerilme bölgesinde kemik yapımının birlikte gerçekleştiği kemik remodelingi gözlenir.

Bu dönemde dişler hızlı bir şekilde yer değiştirir ve bu sayede ortodontik diş hareketinin devamlılığı sağlanır (Feller ve ark. 2015b; Nanda 2015).

Ortodontik apareyin aktiflenmesini takiben oluşan osteoklast yanıtı üzerinde yapılan çalışmalar, osteoklast reaktivasyonları sırasında apareyin de reaktivasyonu yapıldığında ikinci dizi osteoklastların hemen oluştuğunu göstermiştir. Bu sayede hızlı ve belirgin miktarda diş hareketi, kök rezorpsiyonu riski olmadan gerçekleşir (Nanda 2015).

2.2.3. Ortodontik Diş Hareketiyle Oluşan Doku Yanıtı

Genellikle dişler içinde bulundukları kemik içerisinde, doku yaralanmasının yani patolojik durumun, histolojik göstergeleri olarak veya olmayarak hareket ederler. Fizyolojik sürme, drift veya nüks hareketleri sırasında patolojik süreçlerin rol oynadığını gösteren bir bulgu yoktur. Buna rağmen ortodontik diş hareketi çalışmalarının çoğu, sıkışma bölgesinde vasküler kolaps, hiperemi ve doku nekrozu gibi patolojik süreçleri bildirmiştir. Hiperemik değişimler sıkışma bölgesindeki periodontal dokuların yanı sıra komşu kemik iliği ve pulpada da gözlenmiştir (Nanda 2015).

Ortodontik diş hareketiyle meydana gelen histolojik değişiklikler uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. Yapılan ilk çalışmalarda PDL boşluğunun sıkışma bölgesindeki nekrotik lezyonların görüntüsü hyalin kıkırdak dokusuna benzediği için hyalinizasyon alanları olarak adlandırılmıştır. Modern morfolojik teknikler, hyalinizasyon olarak adlandırılan bölgelerin fokal doku nekrozları olduğunu göstermiştir. Bu lezyonların varlığında, ortodontik diş hareketi gerçekleşemez ve diş hareketinin gecikme fazı oluşur. Nekrotik lezyonların ortadan kaldırılmasında özelleşmiş fagositik hücreler rol alır. Fagositik hücreler nekrotik dokuyu periferden başlayarak uzaklaştırır, bu sırada komşu alveol kemiği ve sement rezorpsiyonu da gerçekleşir (Rygh 1974).

Gerilme kuvvetleri osteojenik cevabı arttırmaktadır. Remodeling sürecinin sonunda gerilme bölgesinde yeni kompakt kemik oluşumu gerçekleşir. Yeni kemik yapımı, kemik yıkımına oranla daha yavaş gerçekleşir. Bu nedenle gerilme bölgesindeki hücresel aktivite, sıkışma bölgesindekinin gerisinde kalabilir. Dolayısıyla ortodontik tedavi sürecinde dişlerde artmış mobilite görülme olasılığı yüksektir. Kemik yıkımı ve yapımının zamanlaması arasındaki bu fark nedeniyle hareket ettirilen dişlerde pekiştirme yapmanın önemi büyüktür (Nanda 2015).

Histolojik incelemelerde kemik remodelingine ek olarak ortodontik tedaviyle oluşan nekrotik PDL'nin çevresinde başlangıç kök rezorpsiyonları görülmüştür. Bunun sebebi tek çekirdekli makrofaj benzeri ve fibroblast benzeri hücrelerdir (Brudvik ve Rygh 1993). Sementoklastlar tarafından kök yüzeyinde oluşturulan minör lakünalar zaman içerisinde tamir edilebilir. Ancak tamir kapasitesini aşan şiddetli kuvvetlerin uygulanmasıyla kök yüzeyinde geniş defektler oluşabilir.

2.3. Hızlandırılmış Diş Hareketi

Ortodontik tedaviye başvuran hastaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak uzun tedavi süreleri hastalar için başlıca sorunu oluşturmaktadır. Diş hareketinin hızlandırılması ile tedavi sürelerinin kısaltılması, son zamanlarda hastalar kadar ortodontistlerin de ilgisini çeken bir konu haline gelmiştir. Bu amaçla ilaç enjeksiyonları gibi kimyasal uygulamalar; elektrik akımı, elektromanyetik alan, titreşim gibi mekanik ve fiziksel stimülasyonlar; kortikotomi, piezosizyon ve mikro osteoperforasyon gibi cerrahi uygulamalar yapılmaktadır (Graber ve ark. 2012; Ge ve ark. 2015).

2.3.1. Kimyasal Maddelerin Kullanımı

Ortodontik diş hareketi hızının kontrolünde, kemik yıkımının miktarı önemli rol oynar. Dolayısıyla kemik metabolizmasını arttıran bir ajanın uygulanması, diş hareketini hızlandıracaktır. Yapılan çalışmalarda paratiroid hormon (PTH), D₃ vitamini, kortikosteroid, tiroksin ve osteokalsin gibi çok sayıda ajanın uygulaması incelenmiştir. Kalsitonin veya östrojen gibi diğer faktörlerin kemik rezorpsiyonunu önleyebileceği ve diş hareket hızını azaltabileceği bildirilmiştir (Haruyama ve ark. 2002). Kimyasal madde uygulamaları, sistemik yan etkilere neden olması ve belirli aralıklarla tekrarlanması ihtiyacı gibi kısıtlamalara sahiptir (Graber ve ark. 2012; Ge ve ark. 2015).

2.3.1.1. Sitokinler

Ortodontik diş hareketinin erken dönemlerinde, damar geçirgenliğinde artış sonrası bölgeye lökositlerin infiltrasyonu gerçekleşir. İmmün sistem hücrelerinden olan osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından salgılanan biyokimyasal mediyatörlere sitokin adı verilir (Teixeria ve ark. 2010). İnterlökinler (IL-1, IL-2, IL-3 IL-6, IL-8) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi yüksek sitokin konsantrasyonları kemik

remodelinginde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca IL-1, osteoklastlar üzerindeki reseptörü aracılığıyla osteoklast fonksiyonunu uyarır (Davidovitch ve ark. 1988).

Diş hareketinin hızlanmasında rol oynayan sitokinlerden biri de RANKL'dir. Osteoblastların yüzeyinde bulunan bir protein olan RANKL, osteoklast yüzeyindeki RANK reseptörüne bağlanarak osteoklast farklılaşmasını sağlar. Öte yandan, osteoprotegerin (OPG) osteoklastogenezi inhibe etmek için osteoklastın bağlanması RANKL ile rekabet eder. Kemik remodeling işlemi (RANKL-RANK) sistemi ve OPG arasındaki denge ile gerçekleşir (Nimeri ve ark. 2013). Bu biyolojik moleküllerin diş hareketinin hızlanmasında kullanılmasıyla, RANKL geninin periodontal dokuya transferi sonucunda osteoklastogenezi ve diş hareketi hızının arttığı rapor edilmiştir (Kanzaki ve ark. 2006). Öte yandan, OPG geninin transferi ortodontik diş hareketini yavaşlatmıştır (Kanzaki ve ark. 2004). Başka bir çalışmada, gençlerde dişlerin erişkinlere göre daha hızlı hareket ettiği bulunmuştur. Bunun sebebi, erişkin hastaların dişeti oluşu sıvısında (DOS) ölçülen RANKL/OPG oranının daha düşük olmasıyla açıklanmıştır (Nimeri ve ark. 2013).

2.3.1.2. Prostaglandinler

Prostaglandinler (PG), enflamatuar mediyatör ve çevresindeki hücrelere etki eden bir parakrin hormondur ve doğrudan osteoklast sayısını artırarak kemik rezorpsiyonunu uyarır. Ekzojen yolla PGE₂ uygulaması yapılan hayvan deneylerinde, diş hareketi hızlanmıştır (Yamasaki ve ark. 1980; Leiker ve ark. 1995; Kale ve ark. 2004). Ayrıca insanlarda birinci küçük azı çekimli vakalarda, PGE₁ enjeksiyonunun etkisiyle kaninlerin distal hareketi kontrol tarafından 1.6 kat daha hızlı olmuştur (Yamasaki ve ark. 1984). Ortodontik diş hareketinin hızlanma miktarı, tekli veya çoklu enjeksiyonlardan veya enjekte edilen PGE₂'nin farklı konsantrasyonlarından etkilenmemiştir. Bununla birlikte, kök rezorpsiyonu farklı konsantrasyonlar ve verilen enjeksiyon sayısı ile çok net bir şekilde ilişkilidir. PGE₂'nin kalsiyum varlığında uygulanmasının, diş hareketini hızlandırırken kök rezorpsiyonunu stabilize ettiği de gösterilmiştir (Seifi ve ark. 2003). Bir PGE₁ analogu olan misoprostol'ün sıçanlara sistemik olarak 2 hafta boyunca uygulanması, diş hareketi hızını önemli ölçüde artırır (Sekhavat ve ark. 2002). Benzer şekilde, tromboksan ve prostasiklin gibi diğer arşidonik asit türevlerinin lokal enjeksiyonu, diş hareketi hızını artırır (Gurton ve ark. 2004).

Diş hareketi hızını arttırmak için PG enjeksiyonunun bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, yarılanma ömürlerinin çok kısa olması nedeniyle PG'lerin tekrar tekrar verilmesi gerekir. İkincisi, lokal PG enjeksiyonları nedeniyle sinir uçlarından histamin, bradikinin, serotonin, asetilkolin ve substans P salınması hiperaljeziye neden olabilir (Leiker ve ark. 1995).

2.3.1.3. Paratiroid hormon

Paratiroid hormon (PTH) paratiroid bezleri tarafından salgılanır ve kemik yıkımını uyararak serumdaki kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Kalsiyumdan yetersiz diyetle beslenen sıçanlarda PTH seviyesinde artış gözlenmiş ve buna bağlı olarak kemik yoğunluğunda azalma ve daha hızlı diş hareketi meydana gelmiştir (Goldie ve King 1984). Ayrıca PTH'nin ekzojen yolla alınmasıyla, diş hareketi hızındaki artışın doza bağlı olarak gerçekleştiği bildirilmiştir. Diş hareketi hızındaki artış, PTH'nin yavaş salınan bir formülasyonda, her gün ya sistemik (Soma ve ark. 1999) ya da lokal yolla sürekli uygulanmasıyla ortaya çıkmaktadır (Soma ve ark. 2000). PTH seviyesinin devamlı olarak yükselmesi kemik yıkımına neden olur, ancak PTH seviyesinin aralıklı kısa yükselmelerinin kemik için anabolik özellikte olduğu ve diş hareketi hızını arttırmada etkili olmadığı belirtilmiştir (Potts ve Gardella 2007).

Lokal olarak enjekte edilen PTH ile gerçekleştirilen lokal kemik yıkımının, sistemik PTH uygulamalarına oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (Takano-Yamamoto ve Rodan 1990). Bu amaçla araştırmacılar enjeksiyon yapılan alandaki PTH'nin ortamda kalış süresini uzatmak için PTH'nin yavaş salınımını sağlayan %2'lik metilselüloz jel kullanmışlar ve 1,6 kat daha hızlı diş hareketi elde etmişlerdir (Soma ve ark. 2000).

Lokal PTH enjeksiyonu yapılan sıçanlarda, dişin hareket yönündeki alveol kemiğinde osteoklast sayısının arttığı ve bu sayede hızlı kemik rezorpsiyonu gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca PTH uygulamasının uzun dönem etkileri de incelenmiş ve artmış osteoklastik aktivitenin yerini osteoblastik aktiviteye bıraktığı böylece yeni kemik yapımının hızlandığı da belirtilmiştir (Caniklioğlu 1999).

2.3.1.4. 1,25-Dihidroksikolekalsiferol

Vitamin D₃ (kolekalsiferol) bir prohormondur ve biyolojik olarak aktif özellikte değildir. Vücuttaki bazı enzimatik reaksiyonlar ile vitamin D'nin en aktif formu olan

1,25-dihidroksikolekalsiferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)'e dönüştürülür. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kemik remodelingini ve dolayısıyla diş hareketi hızını etkileyen faktörlerden biridir. Vitamin D_3 , kalsiyum ve fosfatın bağırsaklardan ve böbreklerden emilimini artırarak serumdaki seviyelerini düzenler. Ayrıca, kemik yapımını artırır ve PTH salınımını inhibe eder. Bu mekanizmalara dayanarak, D_3 vitamininin diş hareketi hızını azaltması beklenir (Alansari ve ark. 2015). Ancak, D_3 vitamininin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün lokal olarak enjekte edildiği çalışmalarda, diş hareketi hızının artırılabilceği gösterilmiştir (Collins ve Sinclair 1988; Takano-Yamamoto ve ark. 1992). Bu etki, D_3 vitamininin lokal hücrelerden RANKL salınımını artırması ve dolayısıyla osteoklastların aktivasyonu üzerindeki etkisi ile açıklanmaktadır (Suda ve ark. 2003). Osteoklastların daha hızlı oluşması, hem gecikme fazını kısaltmış hem de basınç tarafındaki kemik dokusunda daha fazla yıkıma sebep olmuştur (Collins ve Sinclair 1988).

2.3.1.5. Osteokalsin

Osteokalsin, kolajen yapıda olmayan bir kemik matriks proteindir. Osteokalsinin lokal enjeksiyonuyla, ortodontik diş hareketinin hızlandığı bildirilmiştir. Bu süreç osteokalsin enjeksiyonunun tedavinin erken dönemlerinde osteoklastogenezi arttırdığı ve artan osteoklast sayısı sonucu hızlı diş hareketi gerçekleştiği şeklinde açıklanmaktadır (Hashimoto ve ark. 2001).

2.3.1.6. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, adrenal kortekste sentezlenen bir steroid hormon grubudur. Kortikosteroidlerin anti-enflamatuar etkisi nedeniyle diş hareketi miktarı azalabilir. Ancak IL-6 gibi sitokinlerin varlığında osteoklastogenezin uyarılmasına yardımcı olur ve osteoporoz meydana gelir (Angeli ve ark. 2002). Bu nedenle, uygulanan doz miktarına ve ortamda sitokin varlığına göre kortikosteroidlerin diş hareketi üzerine etkisi değişebilir. Bazı çalışmalar kortikosteroid tedavisinden sonra diş hareketi hızında artış olduğunu gösterirken (Ashcraft ve ark. 1992), diğer çalışmalarda herhangi bir değişiklik rapor edilmemiştir (Ong ve ark. 2000; Kalia ve ark. 2004).

Sistemik olarak steroid uygulanan hayvan çalışmalarında steroid tipi osteoporoz meydana gelmiştir. Diş hareketi hızı daha fazla olmasına karşın kemik miktarındaki azalma ve yeni kemik yapımının gerçekleşmemesi sebebiyle bu vakalarda stabilite düşük olmaktadır. Dolayısıyla steroid kullanan hastalarda yapılan ortodontik tedavilerde uzun dönem retansiyon tercih edilmesi önerilmektedir (Kale ve Kocadereli 2003).

2.3.1.7. Tiroksin hormonu

Tiroksin hormonu, bağırsaklardan kalsiyum emilimini etkiler, dolaylı olarak kemik metabolizmasının artırılması ve osteoporozun başlatılmasında rol oynar. Tiroksin hormonunun ekzojen yolla alınmasının, kemik yıkımı ile ilişkili olabileceği ve dolayısıyla diş hareketi miktarını arttırdığı gösterilmiştir (Verna ve ark. 2000).

2.3.1.8. Relaksin

Relaksin, kadınlarda pubik ligamanları gevşeterek doğuma yardımcı olan ve kraniyal sutur ve PDL'de olduğu ileri sürülen bir hormondur. Relaksin hormonu, yumuşak dokunun remodelingine etki eder. Ortodontik diş hareketi sırasında gerilme bölgesinde kolajeni arttırdığı ve baskı bölgesinde azalttığı gösterilmiştir (Nimeri ve ark. 2013). Ayrıca, yapılan sıçan çalışmasında relaksin hormonu verilmesiyle ortodontik diş hareketinin erken aşamalarını hızlandırmıştır (Liu ve ark. 2005). Ancak yapılan başka bir çalışma, relaksinın sıçanlarda ortodontik diş hareketini hızlandırmadığını, ancak PDL organizasyonunu ve PDL'nin mekanik gücünü azaltabileceğini ve bu sayede diş hareketliliğini arttırabileceğini göstermiştir (Madan ve ark. 2007).

Diş hareketini hızlandırmak için kimyasal ajanların uygulanmasının bazı eksiklikleri vardır. İlk olarak, tüm kimyasal ajanların klinik uygulama sırasında, güvenlikleri ile ilgili sorular ortaya çıkaran sistemik etkileri vardır. İkincisi, kullanılan ajanların çoğunluğunun yarı ömrü kısadır; bu nedenle, pratik olmayan bir şekilde kimyasalın sık aralıklarla uygulanması gerekir. Ayrıca bir faktörün, sıkışma bölgesindeki alveolar kemik yüzeyi boyunca eşit bir şekilde dağılmaya izin verecek şekilde uygulanması hala bir zorluktur. Ajanın düzensiz dağılımı, emilim paternini ve dolayısıyla diş hareketinin biyomekaniğini değiştirebilir (Alansari ve ark. 2015).

2.3.2. Mekanik ve Fiziksel Stimülasyonlar

2.3.2.1. Elektromanyetik Alan

Elektromanyetik alan uygulamalarının canlı organizmaya olan etkileri biyokimyasal olarak açıklanmaktadır. Dışarıdan elektromanyetik etkenlerin uygulandığı kemik hücrelerinde; büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler gibi kemik remodelinginde rol oynayan ana faktörlerin belirgin ölçüde arttığı bildirilmiştir (Spadaro 1997). Ayrıca hücre membranında sodyum-kalsiyum dengesini değiştirerek, hücre içi metabolizmanın düzenlenmesinden sorumlu enzimlerin aktivasyonunu

sağlamaktadır. Bu sayede artan osteoklast ve osteoblastlar, diş hareketinin daha kısa sürede gerçekleşmesini sağlamak ve rezorpsiyon hızını dengelemektedir (Darendeliler ve ark. 1995).

Elektromanyetik alan, diş hekimliği pratiğinde önceden beri kullanılsa da ilk kez 1978 yılında ortodontide kullanılabileceği bildirilmiştir. Manyetik molar distalize edici sistem ile head gear, coil spring veya diğer geleneksel yöntemlerin başarısız olduğu vakalarda molar distalizasyonu gerçekleştirilmiştir. Mıknatısların uyguladığı devamlı kuvvetler, dokular için daha az travmatik etki yaratırken daha hızlı diş hareketi elde edilmesini sağlamıştır. Ayrıca tedavi sırasında kök rezorpsiyonu, mobilite ve ağrı gibi istenmeyen etkilerin görülmediği belirtilmiştir (Blechman ve Smiley 1978). Araştırmacılar, piezoelektrik teorisine dayanarak diş hareketini hızlandırmak için darbeli elektromanyetik alan kullanılmasını önermektedir. Bu konuda yapılan hayvan çalışmalarında, daha hızlı diş hareketi sonuçları bildirilmiştir. Ancak elektromanyetik alan ile osteogenezin stimülasyonunu sağlamış olmalarına rağmen, hastalar açısından uygulama esnasındaki zorlukları nedeniyle rutin klinik uygulamaya geçilememiştir (Stark ve Sinclair 1987). Samaryum kobalt mıknatıs ve darbeli elektromanyetik alanın karşılaştırıldığı çalışmada, diş hareketinin gecikme fazının kısaldığı ve bu sayede diş hareketinin hızlandığı bildirilmiştir. Ayrıca manyetik olarak uyarılan her iki grupta da yeni kemik yapımı artmıştır (Darendeliler ve ark. 1995). Benzer şekilde, statik manyetik alan çalışmalarının bazıları diş hareketi hızında artış bildirirken (Blechman 1998), diğer çalışmalarda herhangi bir değişiklik bulunamamıştır (Tengku ve ark. 2000). Elektromanyetik alan ortodontik diş hareketini hızlandıran bir teknik olarak sunulmaktadır. Ancak bu yöntemin kullanımı, hasta uyumu ve ekipmanın ek maliyet gerektirmesi nedeniyle yaygın değildir (Gkantidis ve ark. 2014). Ayrıca manyetik alanın, merkezi sinir sistemi ve kan kimyası üzerinde oluşturabileceği yan etkiler nedeniyle, klinik uygulanabilirliği tartışmalıdır.

2.3.2.2. Elektrik akımı

Diş hareketi hızını arttırmak için elektrik akımı uygulamaları, hayvanlar üzerinde çalışılmıştır. Diş hareketi yönündeki sıkışma bölgesine anot, gerilme bölgesine katot bağlanarak 15-20 mikroamper düzeyinde elektrik akımı uygulanmıştır. Oluşan lokal yanıtlar ve kemik metabolizmasındaki değişimler incelenmiştir. Elektrik akımının hücrel enzimatik aktiviteleri arttırarak, PDL ve kemik remodelingini arttırdığı

bulunmuştur. Bu yöntemi uygulayan bazı çalışmalarda diş hareketi miktarında önemli artış bildirilirken (Davidovitch ve ark. 1980), bazılarında ise herhangi bir değişiklik rapor edilmemiştir (Beeson ve ark. 1975). Elektrik akımı uygulamalarındaki temel sorun, elektrik kaynağı ve apareyin büyük boyutlarda olması nedeniyle klinik olarak çalışılmasının zor olmasıdır. Ayrıca hastaların minyatür civa bataryaları gibi güç kaynaklarını kabulü zor olmaktadır (Nimeri ve ark. 2013).

2.3.2.3. Işık Uygulamaları

Yakın kızılötesi aralıkta (600-1000 nm) ışık uygulayarak hücrel biyolojiyi değiştirmek amacıyla düşük doz lazer tedavisi (low level laser therapy-LLLT) veya LED (light emitting diode) kullanılmaktadır. Yakın kızılötesi ışık tedavisi mitokondriyal metabolizmayı, yara iyileşmesini, deri, kemik, kas ve sinir dokudaki damarlanmayı artırarak etkisini göstermektedir (Shaughnessy ve ark. 2016). LED ve düşük doz lazer (LLLT) ışınları arasındaki fark; lazer ışınları koherent (aynı faz ve enerjide çok sayıda fotonun oluşturduğu uyumlu yani paralel ışık) özellik gösterir ve koherent olmayan LED'e göre daha az yan etki göstermesi beklenir. Bununla birlikte LLLT ile karşılaştırıldığında LED uygulaması daha düşük maliyete sahiptir ve vücutta geniş alanlara güvenle uygulanabilir özelliktedir (Ekizer ve ark 2013).

Diş hareketini hızlandırmak amacıyla fototerapinin uygulanması ilk olarak 2010 yılında kayıtlara geçmiş ve klinik çalışmalarla halen araştırılmaktadır. Yumuşak dokuya penetre olan ışık enerjisinin doğrudan kemik dokuya iletiildiği fototerapide, 800-850 nm dalga boyunda ışınlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda uygulanan ışık enerjisinin %97'sinin yanaklar ve alveol kemiğine ulaşmadan önce kaybolduğu ancak kalan %3'lük enerjinin PDL ve kemikte hücre içi enzimleri uyarma ve hücrel aktiviteyi arttırmada yeterli olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak kemik remodelingini ve diş hareketi hızını arttırmaktadır (Proffit ve ark. 2013).

Düşük doz lazer tedavisinin etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Lazer uygulaması, hücrel proliferasyonu ve osteoblastların farklılaşmasını uyarak osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi arttırmaktadır (Ozawa ve ark. 1998). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ortodontik kuvvet uygulanmasıyla sıkışma bölgesinde osteoklast oluşumunun ve toplam diş hareketi miktarının %30 arttığını bildirmişlerdir (Kawasaki ve Shimizu 2000). Kanin retraksiyonu yapılan klinik çalışmada, lazer uygulanan hastalarda %34 oranında daha hızlı diş hareketi elde etmişlerdir (Cruz ve ark.

2004). Bir başka klinik çalışmada ise lazer uygulanan grupta kanin distalizasyonu kontrol grubuna oranla %40 daha hızlı gerçekleşmiştir. Ayrıca dişeti oluğu sıvısı örnekleri değerlendirilmiş ve interlökin-1 β , TGF- β (transforme edici büyüme faktörü) düzeylerinde artış gözlenmiştir (Üretürk ve ark. 2017). Benzer şekilde hafif ve devamlı kuvvetler ile birlikte LLLT uygulandığında interlökin-1 β seviyesi ve diş hareketi miktarında artış bildirilmiştir (Varella ve ark. 2018).

LLLT'nin etkinliği, dozu, dalga boyu, zamanlaması, darbe ve süresi üzerinde çalışılan konulardır (Huang ve ark. 2009). LLLT'nin etkisinin, belirli bir dalga boyuyla sınırlı olduğu (Bjordan ve ark. 2008) ve belirli doz aralığının altında uygulanmasının etkili olmadığı bildirilmiştir (Bjordan ve ark. 2003). LLLT'nin etki mekanizması değişkendir ve bazı durumlarda ortodontik diş hareketi için gerekli olanın tam tersi etki gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin, uygulanan doza bağlı olarak PGE₂, IL-1 ve TNF- α seviyelerini düşürüp, nötrofiller, oksidatif stres ve ödem gibi iltihabi belirteçleri azaltarak iltihaba bağlı ağrıyı azaltabilir (Bjordan ve Baxter 2006). LLLT'nin anti-enflamatuar ve osteojenik etkileri nedeniyle, diş hareketi hızını arttırmak için uygulanması tartışmalıdır. LLLT'nin proliferatif etkisi osteoblast sayısını artırır, antienflamatuar etkisi diş hareketini geciktirebilir. Dolayısıyla bazı çalışmalar diş hareketinin hızlandığını gösterirken (Doshi-Mehta ve Bhad-Patil 2012), diğer çalışmalarda etkisi bulunamamıştır (Marquezan ve ark. 2010).

Fotobiyomodülasyon elde etmek için LED ışık kullanılan hayvan çalışmaları yapılmıştır. Maksiller genişletme yapılan sıçanlarda kemik formasyonuna olan etkisi incelenmiştir. Işık uygulanan grupta sutural bölgede osteoblast, osteoklast ve damar hücrelerinin sayısının kontrol grubuna oranla daha fazla olduğu görülmüştür. LED ışık uygulamasıyla retansiyon fazının erken döneminde kemik yapımı stimüle edilmiştir (Ekizer ve ark 2013). LED ışık uygulayacak cihazın boyutlarının küçülmesi ile kolay uygulanabilir özelliği öne çıkmış ve yapılan klinik çalışmaların sayısı artmıştır. Gerçekleştirilen çok merkezli klinik çalışmada LED cihazının etkinliği araştırılmış ve çapraşıklığın iki kat hızlı düzeltildiği bildirilmiştir (Kau ve ark. 2013). Başka bir randomize klinik çalışmada ise en masse boşluk kapatma hızının çocuklarda %30, yetişkinlerde %50 oranında arttığı belirtilmiştir (Samara 2014). Ağız içi ışık uygulayan OrthoPulse cihazının kullanıldığı çalışmada, diş hareketi hızının 2,9 kat arttığı ve sıralama-sevileme safhasının %54 kısaltıldığı bildirilmiştir (Shaughnessy ve ark.

2016). Fotobiyomodülasyon yönteminin, hasta uyumu ve ekipman için ek maliyet gerektirmesi sebepleriyle kullanımı yaygın değildir (Gkantidis ve ark. 2014). Düşük doz laser ve LED uygulamalarının diş hareketini hızlandırdığına dair birçok hayvan ve insan çalışması yapılmıştır. Ancak kullanılacak ışık kaynağının en uygun enerji düzeyi, dalga boyu ve ideal kullanım süresi konularında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.2.4. Titreşim

Piezoelektrik teori, ortodontik kuvvetlerin alveol kemiğinde bükülmelere yol açarak elektriksel yük alanları oluşturduğu ve bu sayede osteojenik yanıtın oluştuğunu savunur (Grimm 1972). Piezoelektrik yükler ancak kuvvet kesik kesik uygulandığı zaman açığa çıkmaktadır (Shapiro ve ark. 1979). Dolayısıyla stres kaynaklı yükleri başlatmak için kuvvetleri hızlı bir şekilde başlatıp durduran bir titreşim cihazının kullanılması gündeme gelmiştir. Ortodontik tedavi sırasında uygulanan titreşim ile periodontal ligaman hücrelerinin aktivitesinde, osteoklast sayısında ve RANKL seviyesinde artış olduğu ve bu sayede diş hareketinin hızlandığı savunulmaktadır (Nishimura ve ark. 2008).

Titreşim uygulayan cihazın (AcceleDent tip 1) kullanıldığı klinik çalışmada hastaların apareyi %67 uyumla kullandığı ve 28 günde 3 mm'lik hızlı diş hareketi elde edildiği bildirilmiştir (Kau ve ark. 2010). Diğer çalışmalarda ise diş hareketinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar bulunmuştur (Pavlin ve ark. 2015; Miles ve Fisher 2016). Kanin distalizasyonu sırasında titreşim uygulayan cihazın kullanıldığı çalışmada ise deney ve kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır (Taha ve ark. 2020). Ancak çalışmaların kanıt değerinin düşük olması ve çalışmalardaki metodolojik kısıtlamalar nedeniyle titreşimin diş hareketi hızına olan etkisi tartışmalıdır (Miles 2017).

Diş hareketini hızlandırmak için uygulanan mekanik stimülasyonlar; ek ekipman ve maddi yük gerektirmesi, yeterli kanıt olmaması, mekanizmalarının tam olarak bilinmemesi ve pratik uygulamalarının zor olması gibi kısıtlamalara sahiptir.

2.3.3. Cerrahi Uygulamalar

Ortodontik kuvvetler, osteoklastogenez sürecinde çok sayıda sitokin ve kemokinin aktif rol oynadığı, aseptik enflamatuar yanıt oluşturur. Bu moleküllerin diş hareket hızını kontrol etmedeki önemi, lokal olarak sitokin ve prostaglandin gibi

kimyasal ajanların enjeksiyonuyla veya bu moleküllerin etkilerini bloke eden çalışmalardan elde edilen sonuçlarla anlaşılmıştır (Alansari ve ark. 2015).

Diş hareketini hızlandıracak enflamatuar mediyatörlerin arttırılmasındaki bir başka yaklaşım, vücudu bu faktörleri daha yüksek bir seviyede üretmesi için uyarmaktır. Bu yaklaşımın avantajı, tüm enflamatuar mediyatörlerin seviyesindeki eş zamanlı bir artıştır. Ortodontik kuvvetlere karşı oluşan yanıtta çok sayıda sitokin rol almaktadır. Dolayısıyla bir sitokin enjekte etmek, pro ve anti-enflamatuar mediyatörlerin dengede olduğu, normal enflamatuar cevabı taklit edemez (Alansari ve ark. 2015). Diş hareketinin hızlandırılması için uygulanan cerrahi tekniklerin temelini, bölgesel olarak artmış kemik metabolizması oluşturmaktadır. Diş hareketini hızlandırmak için uygulanan teknikler kortikotomi, piezosizyon ve mikro osteoperforasyon olarak sınıflandırılır. Bu tekniklerin biyolojik olarak aktifleştirdiği süreçler benzer olsa da, dokularda oluşturduğu travmanın büyüklüğü, invaziv yapısı, farklı komplikasyonlara neden olabilmesi, ağrı ve rahatsızlık hisleri açısından farklılıkları vardır (Alikhani 2017).

2.3.3.1. Kortikotomi

Kortikotomi tekniği ilk olarak Köle tarafından tanımlanmıştır. Kemik remodelinginin spongioz kemikte daha hızlı gerçekleştiği, kortikal kemiğin kalınlığının ve devamlılığının ise esas direnci oluşturduğunun anlaşılmasıyla kortikal kemikte kesiler yapılarak direncin azaltılabileceğini savunmuştur. Kortikal kemikte vestibül ve palatinalden vertikal olarak yapılan interproksimal kortikotomi kesileri ve bu kesileri vestibülo-palatinal yönde birleştiren, 10 mm subapikal horizontal osteotomi kesileriyle kemik blokları oluşturulmuştur. Tek diş veya grup halindeki dişlerin hareketinin 6-12 hafta içinde tamamlandığını, bu sayede tedavi süresinin kısalıp ve nüksün azaldığını bildirmiştir (Köle 1959).

Köle'nin tekniğini daha az invaziv kortikotomiler ile Beagle köpekleri üzerinde çalışan Düker, hızlı diş hareketinin periodonsiyum ve pulpanın damarsal yapısı üzerine olan etkilerini incelemiştir. Kortikotomi kesileri dişlerin apikalinden 2 mm veya daha uzakta yapıldığında, pulpal ve periodontal dokularda hasar gerçekleşmediğini bildirmiştir (Düker 1975).

Suya, dişlerin içinde bulunduğu kemik bloklarının, komşu kemik bloklarıyla trabeküler kemik aracılığıyla bağlantılı olması gerektiğini düşünmekteydi. Bu sebeple

Köle'nin subapikal horizontal osteotomilerinden farklı olarak horizontal kortikotomiler yapılması gerektiğini savunmuştur. 395 hasta üzerinde yapılan çalışmada, ortodontik tedavilerin 6-12 ay içerisinde tamamladığını ve yapılan kortikotomilerden sonra 3-4 ay içerisinde tedavinin bitirilmesini aksi takdirde kemik bloklarının kaynaşacağını bildirmiştir. Ayrıca bu teknikle tedavilerdeki ağrı, kök rezorpsiyonu ve nüks oranının daha düşük olduğu belirtilmiştir (Suya 1991).

Wilcko kardeşler şiddetli çapraşıklık bulunan vakalarda, kortikotomilere ek olarak kemik grefti uygulamışlar ve kemik hacmi arttırılan bölgelerde daha hızlı diş hareketi gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Kortikotomi destekli ortodontik tedaviyi periodontal alveolar augmentasyonla kombine eden bu yaklaşım hızlandırılmış osteojenik ortodonti (accelerated osteogenic orthodontics–AOO) olarak adlandırılmıştır. Bu teknikte, bukkal ve lingual tam kalınlıklı fleplerin kaldırılmasının ardından bukkal ve lingual alveol kemiğinde medüller kemik seviyesini geçmeyen daha yüzeysel selektif dekortikasyonlar yapılır. Kanamayı arttırmak için daha geniş alveolar korteks bölgesi frezlerle veya bistüri ile travmatize edilir; kanayan kemik üzerine allogreft veya rezorbe olabilen greft materyali yerleştirilir. Cerrahi işlemten sonra 2 haftada bir ortodontik aktivasyonların yapılması gerekmektedir. Geleneksel tedavi teknikleriyle aynı sürede düzeltilebilecek çapraşıklık miktarı 5 mm iken bu teknikle 10-12 mm çapraşıklığın düzeltilebileceğini bildirmişlerdir (Wilcko ve ark. 2003; Wilcko ve ark. 2009).

Wilcko ve arkadaşları; selektif alveolar dekortikasyon yapılan hastalarda fizyolojik diş hareketi dinamiğinin kemik blokları ile değil de demineralizasyon-remineralizasyon ile gerçekleştiği fikrini ortaya atmışlardır. Geçici demineralizasyon sürecine eşlik eden ve bölgesel kemik metabolizmasını arttıran bu fiziksel yaralanma, “Bölgesel Hızlandırıcı Fenomen - Regional Acceleratory Phenomenon (RAP)” etkisini başlatır. RAP, yaralanmaya komşu bölgelerde gerçekleşen reorganizasyon aktiviteleri ve art arda gerçekleşen iyileşme olaylarından meydana gelir. Sadece ortodontik kuvvet uygulanması bile az miktarda RAP aktivitesi oluşması için yeterlidir. Ancak diş hareketi selektif dekortikasyonlarla birlikte uygulandığında, RAP etkisi oldukça artar (Wilcko ve ark. 2003; Wilcko ve ark. 2009).

İlk olarak Frost, cerrahi tekniklerle kemikte yaralanmalar oluşturarak, kemik metabolizmasının arttığını ve cerrahi bölge ile sınırlı alanda kemik yoğunluğunda azalma meydana geldiğini bildirmiştir. Bu kavram “Bölgesel Hızlandırıcı Fenomen -

Regional Acceleratory Phenomenon (RAP)” olarak literatüre dahil edilmiştir (Frost 1983). Temel olarak, kemik hasarının iyileşmesi mekanizmasına benzer bir süreç gerçekleşir. Lokal hücrelerden çok sayıda biyolojik mediyatör salınır ve bu sayede kemik remodelingi ve doku iyileşmesi süreci başlatılmış olur (Frost 1983; Yaffe ve ark. 1994). Selektif dekortikasyon yapılmasıyla ortaya çıkan bu mediyatörler lokal olarak kemik remodelingini artırır, akut iltihabi süreci başlatır ve geçici olarak osteopeni gerçekleştirir (Sebaoun ve ark. 2008; Kim ve ark. 2009; Baloul ve ark. 2011). Cerrahi uygulamalar sonrası oluşan geçici osteopeni, fizyolojik bir iyileşme sürecidir (Frost 1983). Osteopenide yoğun bir osteoklastik kemik yıkımı ve buna eşlik eden azalmış kemik yapımı mevcuttur (Pfeilschifter ve ark. 1987). Normal kemiğe oranla osteopenik kemik içerisinde ortodontik diş hareketi daha kolay gerçekleşir (Wilcko ve ark. 2003). Selektif dekortikasyon sonrası oluşan geçici osteopeniyi osteoblastik kemik yapımı takip eder (Wang ve ark. 2009; Baloul ve ark. 2011). Arttırılmış osteoklastik/osteoblastik aktiviteler sayesinde, standart tedavi koşullarına oranla çok daha hızlı diş hareketi gerçekleşir (Wilcko, 2009; Kim ve ark. 2009).

Kortikal kemiğin cerrahi olarak yaralanmasından birkaç gün sonra RAP etkisi başlar, cerrahiden 1-2 ay sonra en tepeye ulaşır ve iyileşme sürecinde 6 ay içinde etkisini kaybeder (Yaffe ve ark. 1994; Wilcko ve ark. 2001). Kortikotomi destekli ortodontik tedavi kapsamında, kemik iyileşmesi ve remodelingi süreci yaklaşık 4-6 ay devam eder, dolayısıyla hızlı diş hareketi yalnızca bu dönemde elde edilebilir (Amit ve ark. 2012; Mathews ve Kokich 2013). Kısa süreli bu dönemden faydalanmak için, selektif dekortikasyondan 2 hafta sonra ortodontik apareylerin aktivasyonu yapılmalı ve sonrasında 2 haftada bir tekrarlanmalıdır (Murphy ve ark. 2009). Eğer bu süre içerisinde apareylerin aktivasyonu yapılmazsa kortikotomi prosedürünün etkisinden faydalanmak mümkün olmayacaktır.

Selektif dekortikasyon yapılmasıyla erken dönemde meydana gelen biyolojik süreçler; fibrin içeren kan pıhtısının oluşması, pıhtının organizasyonu ve stabilizasyonu, vazoaaktif, vazorejeneratif ve enflamatuar ajanların salgılanması, damardan zengin bağ dokusunun yapımı, kemik yıkımı ve kemik yapımı şeklindedir. Kan pıhtısının yapısal matriksi; kemik iliği kökenli mezenkimal öncül hücreler ve küçük kan damarlarına komşu pluripotent (farklı hücelere farklılaşma potansiyeli olan) hücreler için kemik yapımını teşvik edici (osteokondüktif) özelliktedir. Bu öncül hücreler, endotelial

hücrelere ve osteoblastlara farklılaşır ve oluşan osteoidler kan pıhtısının yerini alarak mineralize olur. Erken dönemde oluşan bu iyileşme süreçleri bütün kemik hasarlarında, kuron boyu uzatma prosedürlerinde ve selektif dekortikasyonda benzer şekilde gerçekleşir (Feller ve ark. 2019).

Kemikte oluşturulan hasarı takiben trombositler, makrofajlar ve monositler tarafından büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır. Bu mediyatörler; kemik remodelingi ve damarlanmada rol alan osteoblastik, osteoklastik ve endotelyal öncül hücrelerin farklılaşmasını stimüle eder (Kanno ve ark. 2005; Feller ve ark. 2019). Kan damarlarından ve mineralize olmamış kemik matriksinden büyüme faktörleri ve diğer biyolojik aktif ajanlar salgılanır; bunların hepsi osteoklast ve osteoblastların oluşumu ve farklılaşmasını hızlandırarak kemik remodelinginin yoğun olarak gerçekleştirilmesini sağlar (Feller ve ark. 2015a). Bölgesel hızlandırıcı fenomen (RAP); kemikte oluşturulan yaralanma sonrasında biyolojik aktif ajanların salgılanmasının artmasıyla birlikte osteoklastik ve osteoblastik hücrelerin oluşumunun hızlanması, bu sayede kemik turnoverinin artması ve dolayısıyla hızlı diş hareketinin gerçekleşmesini tanımlar (Sebaoun ve ark. 2008; Kim ve ark. 2009).

Geleneksel kortikotomi tekniklerinde, labial ve lingual bölgelerde yüksek hızda dönen aletler yardımıyla kesiler yapılır. Klinik açıdan iyileşme sorunsuz gerçekleşse de yıllar içerisinde daha az invaziv olan yöntemler üzerinde çalışılmıştır. Germeç ve ark. geliştirdikleri modifiye kortikotomi tekniğinde; lingual flep kaldırılmadan ve lingual, vertikal ve subapikal kesiler yapılmadan yalnızca labial bölgede kortikotomiler yapmışlardır. Bu sayede cerrahi işlem daha kısa sürede gerçekleştirilmiş ve hasta konforu arttırılmıştır. Özellikle alt çene kesici dişler bölgesinde, köklerin yakın olduğu ve kemik dokusuna lingual bölgeden ulaşmanın zor olduğu vakalarda modifiye kortikotomi uygulanabilmektedir (Germeç ve ark. 2006).

Kortikotomi tekniklerinin etkilerini histolojik açıdan değerlendirebilmek ve tekniğin geliştirilebilmesi için çok sayıda hayvan çalışması yapılmıştır. Sebaoun ve ark. yaptıkları çalışmada kortikotomi ile oluşan alveolar yanıtı, zaman ve operasyon bölgesinin yakınlığı açısından değerlendirmiştir. 36 sıçan çalışmaya dahil edilmiş ve maksiller sol 1. molar diş çevresinde, bukkal ve lingual tam kalınlıklı, üçgen şekilli periosteal flepler kaldırılmıştır. Dekortikasyonlar 5'i bukkal, 5'i lingualde yer alacak şekilde ve 0,2 mm çapında frezle oluşturulan 10 adet nokta şeklindedir. 3. haftanın

sonunda dekortikasyon yapılan tarafta; osteoklast sayısı ve apozisyon miktarında 3 kat artış, kalsifiye spongios kemik miktarında 2 kat azalma ve PDL yüzey alanında 2 kat artış meydana gelmiştir. Selektif alveolar dekortikasyon, alveolar spongios kemikte artmış turnoveri sağlar ve lokal olarak etkisini gösterir. Selektif alveolar dekortikasyonu takiben gözlenen hızlı diş hareketinin temelinde yer alan biyolojik mekanizma, demineralizasyon-remineralizasyon dinamiklerinin dramatik artışı ile ilgilidir (Sebaoun ve ark. 2008).

Lee ve ark. 30 Sprague-Dawley sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada, kortikotomi ve osteotomilerin farklarını Mikro Bilgisayarlı Tomografi analizleri ile incelemişlerdir. Sıçanlarda L şeklinde osteotomi ve kortikotomiler yapıldıktan sonra ortodontik diş hareketi 100 g kuvvet uygulayan NiTi yaylar ile sağlanmıştır. Cerrahi işlemin yapıldığı gün, 21. gün ve 2. ayda Mikro BT görüntülemeler yapılmıştır. Her iki grupta da en fazla demineralize alanlar 21. günde görülmüştür. Osteotomiler ve kortikotomiler, diş hareketini hızlandıran farklı kemik reaksiyonlarını uyarmaktadır (Lee ve ark. 2008).

Wang ve ark. benzer yöntemle kortikotomi ve osteotomilerin farklarını histolojik açıdan değerlendirmek için 36 Sprague-Dawley sıçan üzerinde çalışma yapmışlardır. Sıçanlar flep kaldırılıp L şeklinde kortikotomi ve osteotomiler yapıldıktan sonra, deneyin 3. günü, 21. günü ve 2. ayında sakrifiye edilmiştir. Kortikotomi yapılan grupta diş köklerinin çevresindeki kemikte osteoklast sayısı, kemik belirteçlerinin immünolokalizasyonu ve kan damarlarıyla tespit edilebilen, geçici süreli rezorpsiyon meydana gelmiştir. Rezorpsiyonu takiben replasman ve mineralizasyon safhalarıyla iyileşme tamamlanmıştır. Ancak osteotomiyle tamamen serbest kalan segmentlerde, distraksiyon osteogenezisine daha çok benzeyen, 21. gün ve 2. ayda etkisi devam eden yaygın bir kemik yanıtı meydana gelmiştir (Wang ve ark. 2009).

Baloul ve ark. çalışmasında, ortodontik diş hareketinin temelini oluşturan osteoklastogenezin ve kemik remodelinginin kortikotomi ile nasıl uyarıldığını ve selektif alveolar dekortikasyonların diş hareketi hızını nasıl arttırdığını araştırmışlardır. Çalışmada 114 adet Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Yalnızca kortikotomi yapılan, yalnızca diş hareketi uygulanan ve kortikotomi ve diş hareketinin birlikte uygulandığı gruplar olarak 3'e ayrılmıştır. Tedavinin erken safhalarında gerçekleşen ve hızlandırılmış diş hareketinin temelini oluşturan kemik yapım ve yıkım mekanizmaları ile uyumlu olarak; alveolar dekortikasyonla birlikte diş hareketi uygulamasının

tedavinin başlangıç safhasında diş hareketini hızlandırdığı sonucuna ulaşılmıştır (Baloul ve ark. 2011).

Dutra ve ark. çalışmasında, 32 adet Wistar Albino rat üzerinde, 8-10 g'lık hafif kuvvetlerle gerçekleştirilen ortodontik tedavi sırasında alveolar dekortikasyonlara karşı oluşan erken ve geç dönem cevapları araştırmıştır. Dekortikasyon yapılan gruplarda 7. ve 14. günlerde kemik hacmi ve doku dansitesinde azalma; osteoklastların sayısı ve diş hareketinde artış gözlenmiştir. Alveolar dekortikasyonların diş hareketi bölgesinde kemik remodelingini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (Dutra ve ark. 2018).

Hareket ettirilen dişe uzak bölgede yapılan kortikotominin etkinliği araştırılmıştır. Sıçanların üst çenesinde sağ tarafta kortikotomi yapılırken, ortodontik aparey sol tarafa yerleştirilmiştir. Uzaktan kortikotomi yapılan grupta sıkışma bölgesinde osteoklast sayısı ve gerilme bölgesinde osteoblast sayısı anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Bu çalışma RAP aktivitesinin geniş sınırlarda etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Zou ve ark. 2019).

Kortikotomi teknikleri cerrahi yöntemler arasında sitokin seviyelerini ve kemik remodelingini en fazla arttıran yöntemler olsa da, meydana gelen bu artışın diş hareketini hızlandırmak için ihtiyaç duyulan seviyenin çok üstünde olması, invaziv yapısı ve hasta kabulünün zor olması gibi kısıtlamaları mevcuttur (Alikhani 2017).

2.3.3.2. Kortisizyon – Piezosizyon

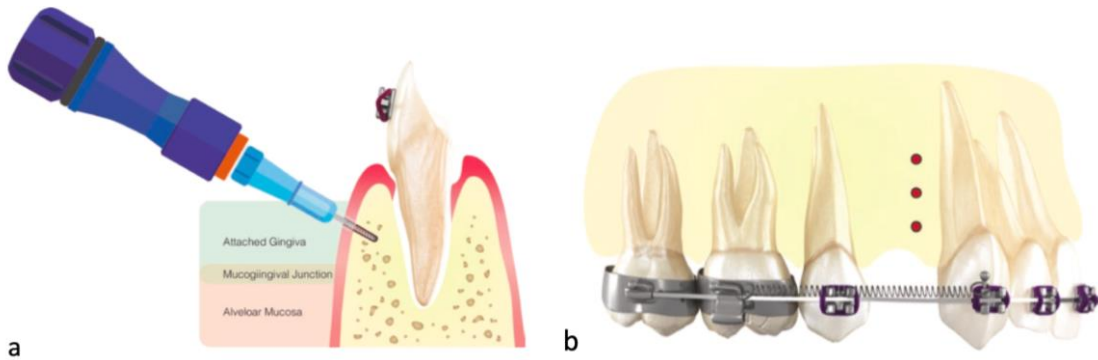
Kortikotomi tekniklerinin invaziv özellikte olması araştırmacıları minimal invaziv yaklaşımlar geliştirmeye yönlendirmiştir. Bu amaçla bukkal ve lingual flepler kaldırmak yerine, güçlendirilmiş bisturi ve çekiç kullanarak gingiva ve kortikal kemik boyunca ilerlenerek gerçekleştirilen kortisizyon tekniği tanıtılmıştır. Bu yöntem RAP aktivitesinin başlaması ve diş hareketinin hızlandırılması için yeterli olmaktadır. Tekniğin dezavantajları ise yumuşak ve sert doku greftlemesine olanak tanımaması ve maksilla üzerine agresif şekilde çekiç ve keski uygulanmasının benign paroksizmal pozisyonel vertigo riskini arttırmasıdır (Penarrocha-Diago ve ark. 2008; Kim ve ark. 2009; Kantarcı ve ark. 2015; Kutay ve Fıratlı 2018).

Minimal invaziv tekniklerden bir diğeri Dibart ve ark. tarafından tanıtılan piezosizyon yöntemidir. Bu tekniğin dizaynı, ortodontik diş hareketinin hızlandırılmasının yanı sıra mukogingival defektleri düzelten veya önleyen kemik ve

yumuşak doku greftlemesine de olanak tanımıştır. Bukkal dişeti boyunca interproksimal alanlarda piezoelektrik bıçaklar kullanılarak yapılan mikro cerrahi kesiler, geçici olarak demineralizasyon alanları oluşturur bu sayede diş hareketi hızlanır (Dibart ve ark. 2009). Yapılan bir çalışmada kanin distalizasyonu sırasında kortikotomi ve piezosizyonun etkileri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da diş hareketinin hızlandığı ve piezosizyon yönteminin kortikotomi kadar etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Özercan 2014).

2.3.3.3. Mikro Osteoperforasyon

Son yıllarda cerrahi işlemlere bağlı travma oluşturmada, alveol kemiğinin remodelingini uyarmak için mikro osteoperforasyonlar (MOP) kullanılarak yeni bir hızlandırılmış diş hareketi yöntemi geliştirilmiştir. MOP tekniğinde flep kaldırma, kemik greftleme veya dikişe gerek kalmadan, alveol kemiğinde küçük ve sık perforasyonlar yapılmaktadır. Bu perforasyonlar dişeti üzerinden direkt olarak, mini vida veya döner aletler kullanılarak hazırlanabilir. İstenen diş hareketinin tipine ve miktarına bağlı olarak perforasyonların yeri ve sayısı değişkenlik gösterebilir (Şekil 2-4). Alveol kemiğinde yapılan bu perforasyonlar, sitokinlerin rol aldığı biyokimyasal reaksiyonları aktifleştirir bu sayede osteoklastik aktiviteyi artırır ve kemik remodelingini hızlandırır (Cheung ve ark. 2016).



Şekil 2-4: a) Mini vida kullanılarak mikro osteoperforasyonların gerçekleştirilmesi

b) Kanin distalizasyonu yapılan vakada mikro osteoperforasyonların yeri (Alikhani 2017)

Dişler üzerine şiddetli kuvvetler uygulanması, periodontal ligaman ve kemikte oluşacak travmayı arttırarak daha yüksek seviyelerde sitokin ve kemokin salgılanmasını sağlar. Ancak kuvvetin şiddetinin belirli bir seviyenin üzerinde arttırılması

hyalinizasyon dokusu oluşumuna sebep olacak; yüksek düzeyde enflamatuar mediyatörler veya hızlandırılmış diş hareketi gerçekleşmeyecektir (Alikhani ve ark. 2015a). Dolayısıyla ortodontik kuvvetlere cevap olarak, ilgili dokularda “biyolojik doyma noktasının” olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, aşırı yüksek kuvvet seviyelerinin, kemikte daha fazla sitokin salınımı ve kemik rezorpsiyonunu uyaran mikro çatlakların ortaya çıkmasına yol açabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Bahsedilen kuvvetlerin şiddeti, ortodontik tedavi sırasında uygulanan kuvvetlerin büyüklüğünden çok daha fazla olsa da; kemikte benzer bir reaksiyonun farklı bir yöntemle uyarılması kemik yıkımını arttırarak ortodontik diş hareketini hızlandıracaktır (Alansari ve ark. 2015).

Hayvan çalışmaları, ortodontik diş hareketi sırasında alveol kemiğinde mikro osteoperforasyonlar (MOP) oluşturmanın enflamatuar mediyatörlerin salınımını önemli ölçüde uyarabildiğini göstermiştir. Ortodontik kuvvetin “biyolojik doyma noktasının ötesinde” uygulanması, enflamatuar mediyatörlerin salınımını ve aktivasyonunu belirli seviyelerin üstüne çıkarmazken; diş hareketi bölgesine MOP’ların eklenmesi enflamatuar mediyatörlerin seviyesini arttırır (Teixeria ve ark. 2010). Bu cevaba; osteoklast sayısında, kemik rezorpsiyonunda ve komşu dişlerin etrafında lokalize osteopenide önemli bir artış eşlik eder. Bu da diş hareketi hızındaki ve büyüklüğündeki artışı açıklar. Bazı araştırmacılar tarafından yapılan sığ perforasyonların diş hareketi üzerindeki etkilerinin, artan sitokin salınımına bağlı olmadığı, daha çok kemik yapısının zayıflamasından kaynaklandığı iddia edilmiştir. Ancak deliklerin kemiğin fiziksel özellikleri üzerindeki etkileri göz ardı edilemezken, bu deliklerin sayısı ve çapı önemli ölçüde etki yapamayacak kadar küçüktür (Bjordal ve ark. 2003). Benzer şekilde, kanin retraksiyonu yapılan vakalarda, MOP'ların ortodontik kuvvetlere karşı katabolik tepkiyi arttırdığını göstermektedir. MOP varlığında kanin retraksiyonu, MOP yapılmayan ve benzer ortodontik kuvvetler uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında iki kat daha fazla distalizasyonla sonuçlanmaktadır. Diş hareketindeki bu artışa, enflamatuar mediyatörlerin seviyesindeki artış eşlik eder (Alikhani ve ark. 2015a).

Alikhani ve ark. tarafından yapılan ve 20 yetişkin hastanın dahil edildiği klinik çalışmada, kanin distalizasyonu safhasında üst çenede tek tarafta MOP yapılmıştır. MOP etkisinin, sitokin ve kemokin salınımını arttırdığı bu sayede osteoklast farklılaşmasını uyardığı bildirilmiştir. Bu prosedürün hastalarda çok az rahatsızlık hissi

oluşturduğu ve geleneksel ortodontik tedavi ile karşılaştırıldığında 2,3 kat daha hızlı diş hareketi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, MOP yöntemiyle ortodontik tedavi süresinin %62 kısaltılabileceğini savunmaktadır (Alikhani ve ark. 2013). Bir başka klinik çalışmada ise molar distalizasyonunda MOP'un etkisi araştırılmıştır. MOP yapılan grupta molar distalizasyonu kontrol grubuna oranla 1,17 kat daha hızlı gerçekleşmiştir (Gulduren ve ark. 2020). Alt kesici çapraşıklığının düzeltilmesinde mini-implantlar ile yapılan MOP'un etkisi araştırılmış ve MOP yapılan grupta çapraşıklığın %43,93 daha hızlı düzeltildiği bildirilmiştir (Bansal ve ark. 2019).

Klinik çalışmalar, MOP sayısının arttırılmasının, enflamatuar mediyatörlerin salınımını ve diş hareketinin miktarını önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir. Bu nedenle ortognatik cerrahi, kortikotomi veya piezosizyon gibi prosedürlerin enflamatuar sitokinlerin seviyesini, MOP'un çok ötesinde artırması beklenmektedir. Sitokin salınımındaki artışa bağlı olarak diş hareketi miktarı artsa da, enflamatuar mediyatörlerin salınımındaki bu artış uzun süre devam etmez. Bu işlemlerin herhangi birinden 2-3 ay sonra sitokin aktivitesinde önemli bir azalma gözlenir. Sonuç olarak, bu işlemlerin her birinin ortodontik tedavi sırasında tekrarlanması gerekmektedir (Alikhani ve ark. 2015b).

Son yıllarda, çizgiler ve noktalar biçiminde selektif dekortikasyon işleminden sonra cerrahi bölgelerin üzerine rezorbe olabilen kemik greftinin yerleştirildiği modifiye teknikler sunulmuştur. Bu tekniklerin diş hareketini hızlandırıcı etkisi kemikte oluşturulan yaralanmaların şekline (kemik blokları vb.) ve kemik greftlerine atfedilmiştir (Fischer 2007; Wilcko ve ark. 2009). Ancak diş hareketinin miktarı, travma sonucu meydana gelen sitokin salınımı sonrası gerçekleşen osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu ile kontrol edilir. Dolayısıyla travmanın büyüklüğü (kesilerin sayısı ve derinliği) sitokin salınımının miktarını etkileyebilirken, travmanın şeklinin enflamatuar yanıtı etkilemediği savunulmuştur. Ek olarak, kemik greftlerinin osteoklast aktivasyonunu arttırmadığı ve bunun sonucu olarak diş hareketi hızındaki artışa katkıda bulunmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle uygulanacak kemik greftlerinin kortikal kemiğe doğru diş hareketinin sınırını arttıracak ancak dişlerin trabeküler kemik içerisinde taşındığı rutin ortodontik tedaviler sırasında gerekli olmadığı düşünülmektedir (Alansari ve ark. 2015).

2.4. Ortodontik Diş Hareketinde Yaşa Bağlı Etkiler

2.4.1. Diş Hareketi ve Yaşa Bağlı Etkiler

Son yıllarda erişkin hastaların ortodontik tedavi talebinde artış görülmektedir. Özsaygı ve yaşam kalitesinin artırılması kavramları, diş ve yüz estetiğine verilen önemi de arttırmıştır. Dolayısıyla yaşa bağlı faktörlerin, ortodontik tedavi üzerine olan etkileri araştırma konusu haline gelmiştir (Ren 2003a). Adölesan dönemdeki hastalarda kullanılan tedavi teknikleriyle erişkin hastaların da tedavi edilebildiği; ancak erişkin hastalarda tedavinin çocuklara göre daha uzun sürdüğüne dair çalışmalar mevcuttur (Norton 1988; Göz 1990; Melsen 1991). Erişkin hastalarda diş hareketinin biyolojik sürecinin, çocuklardakinin yaklaşık üçte biri hızında gerçekleştiği bildirilmiştir (Göz 1990). Günümüzde halen, yaşlanma ve ortodontik diş hareketi arasındaki ilişki belirsizdir. Kemirgen hayvanlar üzerinde çok sayıda deneysel çalışma yapılmış olmasına rağmen, yaştan diş hareketi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bazı yazarlar diş hareketinin genç hayvanlarda erişkinlerden çok daha hızlı gerçekleştiğini bildirirken (Bridges ve ark. 1988; Takano-Yamamoto ve ark. 1992; Kyomen ve Tanne 1997), diğerleri genç ve erişkin sıçanlar arasında ortodontik diş hareketi miktarında veya histolojik analizlerde bir fark olmadığını belirtmiştir (Jager ve Radlanski 1991; Kabasawa ve ark. 1996).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte kemik dokusunun içeriğinin değişmesi, kemik hücrelerinin daha az aktif hale gelmesi ve metabolizmanın yavaşlaması gibi biyolojik sınırlamalar gözlenir (Ren 2003a). Ortodontik diş hareketi, periodontal dokular ve alveol kemiğindeki remodeling mekanizmalarıyla gerçekleşen bir süreçtir. Dolayısıyla erişkin hastaların ortodontik tedavisinde biyolojik farklılıkların görülmesi beklenmektedir (Takano-Yamamoto ve ark. 1992).

Ortodontik diş hareketinin miktarı, periodontal ligaman hücrelerinin mekanik uyarılara tepki verme yeteneğine bağlıdır. Dişin kemik içerisinde ne ölçüde hareket edeceği osteoblast ve osteoklastların sayısı ve aktivitesi ile sınırlandırılmıştır. Bu sürecin en belirgin özellikleri, periodontal ligamanın remodelingi ve alveol kemiğinin yıkım ve yapımıdır (Ren ve ark. 2005). Kemik yapım hızı yaşla birlikte düzenli olarak azalmaktadır. Kemik yapımındaki bu azalma, osteoblast öncül hücrelerinin sayısındaki azalmadan veya esansiyel kemik matriks proteinlerinin yaşla birlikte sentezinin ve salgılanmasının azalmasından kaynaklanabilir (Turner ve Spelsberg 1991; Roholl ve

ark. 1994). Ayrıca alveol kemiğinin ve periodontal ligamanın remodelinginin daha yavaş gerçekleşmesi; azalmış hücresel aktivite ve alveolar damarlanma, değişen kemik yapısı ve doku içerisindeki kolajen miktarının artışı ile ilişkilendirilmektedir (Norton 1988; Göz 1990).

Deneysel diş hareketi çalışmalarında kuvvet uygulanmasının ardından dişin soket içerisindeki başlangıç hareketi ve toplam diş hareketi miktarının, gençlerde erişkin sıçanlara oranla daha fazla olduğu bulunmuştur (Bridges ve ark. 1988). Bu fark, periodontal ligamanın visko elastik yapısının genç ve erişkin sıçanlarda farklı olmasıyla ilişkilendirilmektedir (Tanne ve ark. 1998). Genç hayvanlarda dişler üzerine kuvvet uygulanmasından 3-5 gün sonra osteoklast aktivitesi en yüksek seviyeye ulaşmıştır (Rody ve ark. 2001). Diş hareketinin 3 aya kadar olan ilerleyen dönemlerinde yaşa bağlı farklılık bulunmamıştır (Ren ve ark. 2003b). Hayvan deneyleri ayrıca diş hareketi sırasında periodontal dokuların remodelinginin, genç ve erişkin hayvanlarda niteliksel olarak benzer olduğunu göstermiştir (Bridges ve ark. 1988; Jager ve Radlanski 1991). Ortodontik diş hareketinin ilerleyen safhalarında, genç ve erişkin sıçanlar arasında osteoklastların sayısı, boyutu veya aktivitesi açısından sayısal bir fark yoktur (Kabasawa ve ark. 1996; Ren ve ark. 2005). Bütün bu deneysel çalışmalar gençlerde ortodontik diş hareketinin başlamasının erişkinlerden daha hızlı olduğunu, ancak diş hareketinin lineer olarak gerçekleştiği fazda herhangi bir farklılık olmadığını belirtmektedir. Bu bağlamda deneysel ortodontik diş hareketinin farklı evrelerinde osteoklastların sayı ve aktivitesinde farklılıklar olması beklenmektedir (Ren ve ark. 2002; Rody ve ark. 2014; Li ve ark. 2016).

Erişkin hayvanlarda başlangıç safhasındaki gecikmenin sebebinin; periodontal ligamanda organik matriks üretiminde azalma, hücrelerin mitotik aktivitesinde düşüş ve ayrıca çözünebilir kolajen miktarında azalma ile karakterize yaşlanmış periodontal ligaman yapısı olması muhtemeldir. Diş hareketinin erken safhalarında, genç ve erişkin sıçanlarda periodontal ligaman hücrelerinin proliferatif aktivitesinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Kyomen ve Tanne 1997; Ren 2003a). Yaş faktörünün kemik aktivitesi üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, ortodontik uyaranlar altında osteoblast ve osteoklast hücrelerinin aktivitesinde yeniden artış olduğu bildirilmiştir. Ancak erişkinlerde bu yeniden aktifleşme, gençlerden daha fazla zaman alabilir. Ayrıca sıçanlarda periodontal ligaman yaşla birlikte daralmaktadır. Dolayısıyla erişkin bir sıçanın dişine ortodontik bir

kuvvet uygulandığında, sıkışma tarafında genç sıçanlara göre daha kolay hyalinize doku oluşabilir (Kabasawa ve ark. 1996). Bu tür hyalinizasyonları her zaman, diş hareketinin görülmeyeceği bir süreç izler. Bu süreç de başlangıç safhasında gözlenen gecikmeyi açıklayabilir.

Takano-Yamamoto ve ark., lokal olarak uygulanan 1,25-dihidroksikolekalsiferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) ile hızlandırılmış diş hareketinin genç ve erişkin sıçanlar üzerindeki etkisini araştırmıştır. 20 günlük deney süresi değerlendirilmiş ve çalışmaya 30 genç (7 haftalık), 30 erişkin (28 haftalık) sıçan dahil edilmiştir. Genç ve erişkin sıçanların kontrol gruplarında sırasıyla 1,2 mm ve 0,5 mm diş hareketi elde edilmiş ve her iki yaş grubunda da diş hareketinin olmadığı gecikme fazı gözlenmiştir. Gecikme fazı gençlerde 5. günün sonunda, erişkinlerde ise 10. günün sonunda bitmiş ve diş hareketi tekrar başlamıştır. Erişkin sıçanlardaki bu gecikmenin sebebinin azalmış kemik metabolizması olduğu düşünülmektedir. Çünkü yaşın ilerlemesiyle ortodontik kuvvetlere karşı oluşan doku yanıtı daha zayıf olmaktadır. Ayrıca erişkinlerde kemik dokusunun daha mineralize olması da bu farkı açıklayabilir. Çünkü daha az mineralize olan kemik dokusunun remodelingi daha hızlı gerçekleşir. Bu çalışmada ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enjeksiyonu yapılmış, genç ve erişkin gruplarda gecikme fazı olmadan devamlı diş hareketi gerçekleşmiş, genç grup sıçanlarda kontrol grubuna oranla 1,2 kat; erişkin grupta ise kontrol grubuna oranla 2,5 kat daha hızlı diş hareketi tespit edilmiştir. Deneyin sonunda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enjeksiyonu yapılan erişkin sıçanlardaki toplam diş hareketi miktarı genç gruba oldukça yakın seviyede olmuştur. Erişkin sıçanlarda kemik metabolizmasının bölgesel olarak artırılması neredeyse gençlerle aynı düzeyde biyolojik yanıt oluşmasına sebep olmuştur. Çalışmanın sonucunda bölgesel kemik metabolizması artışının diş hareketi miktarında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Takano-Yamamoto ve ark. 1992).

Ren ve ark. çalışmasında genç grup (6 haftalık) ve erişkin grup (36-48 haftalık) olmak üzere toplam 30 adet Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Molar dişe 10 cN kuvvet uygulayan kapayıcı yaylar uygulanmış ve 1, 2, 4, 8 ve 12. haftalarda sakrifikasyonlar yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda osteoklast seviyelerinin; ortodontik diş hareketinin 2. haftasında gençlerde, diş hareketinin lineer safhasına geçildiği 4. haftada ise erişkin sıçanlarda daha fazla olduğu bulunmuştur. Diş hareketinin ilk iki haftasında genç sıçanlarda artmış osteoklast sayısı ile ilişkili olarak diş hareketi miktarı

erişkinlerdekinin yaklaşık iki katıdır. Ancak lineer fazda erişkin hayvanlarda osteoklast sayısı gençlerin iki katı olmasına rağmen elde edilen diş hareketi miktarı neredeyse eşittir. Bu veriler doğrultusunda genç sıçanlara benzer diş hareketi oluşturmak için, erişkin hayvanların lineer safhada daha fazla osteoklast gereksinimi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Erişkin hayvanlarda diş hareketinin ilk safhasının daha yavaş gerçekleşmesinin, başlangıç aşamasında biyolojik yanıtta gecikmeden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Ren ve ark. 2005).

Ortodontik diş hareketinin yaşa bağlı etkilerini araştıran bir çalışmaya 4 farklı yaş grubunda (10, 30, 50 ve 80 haftalık) toplam 48 sıçan dahil edilmiştir. 10 cN kuvvet uygulayan kapayıcı yay ile 2 hafta süreyle mezial yönde kuvvet uygulanmıştır. 2 haftalık deney süresinin sonunda, diş hareketi miktarının yaşla birlikte azaldığı ve dört yaş grubunda anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur. Tüm deney gruplarında alveol kemiği turnover miktarının, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Ancak, turnover miktarının artış hızı yaşa bağlı olarak azalmıştır. Çalışmanın sonucunda alveoler kemik metabolizmasında yaşa bağlı gerçekleşen azalmanın, diş hareketi miktarını olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (Misawa-Kageyama ve ark. 2007).

Li ve ark. toplam 20 Sprague-Dawley sıçan dahil ettikleri çalışmalarında genç (4-5 haftalık) ve erişkin (18-20 haftalık) olmak üzere iki grup oluşturmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak 7 gün kuvvet uygulamasının ardından 7 gün retansiyon protokolü uygulamışlar ve osteoklastik aktiviteyi değerlendirmişlerdir. 7 gün sonunda genç ve erişkin grubun diş hareketi miktarında anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grupta da 7. gün sonunda RANKL ve TRAP pozitif osteoklastların sayısı artmıştır. Retansiyon döneminin de değerlendirildiği 14. günün sonunda sıkışma bölgesindeki RANKL seviyesi gençlerde kontrol grubu seviyesine düşerken, erişkin grupta yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde erişkin grupta retansiyon döneminin sonunda TRAP pozitif osteoklastların seviyesindeki azalma da gençlerdeki kadar belirgin olmamıştır. Bu veriler doğrultusunda nüks oluşumunu azaltmak için erişkin hastalarda retansiyon döneminin daha uzun tutulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (Li ve ark. 2016).

2.4.2. Sıçan Çalışmaları İçin Uygun Yaş Seçimi

Yaşa bağlı etkileri araştıran sıçan çalışmalarında, erişkin kavramı farklılık göstermektedir. 14 ile 96 hafta arasında değişen yaşlarda sıçanlar, erişkin gruplara dahil

edilmiştir. Sıçanlarda erişkin dönemin tespiti için kas-iskelet sistemindeki maturasyonları kullanmak mümkün değildir. Çünkü insanlarda olduğu gibi uzun kemiklerin epifizlerinde kemikleşmeler görülmez. İnsanlarda büyüme plaklarının kemikleşmesi kişiden kişiye farklılık gösterse de, ortalama 20 yaşında büyüme-gelişim dönemi tamamlanmaktadır. Sıçanlarda ise iskeletsel büyümenin azaldığı bir dönem vardır ve yaklaşık 7-8 ay arasında gerçekleşir (Quinn 2005).

İnsanlarla kıyaslandığında, sıçanlar çok daha kısa ve hızlı bir çocukluk dönemi geçirir. Sıçanlar bebeklik döneminde hızla gelişir ve yaklaşık 6 haftalıkken cinsel olgunluğa erişir. İnsanlarda ise gelişim daha yavaş olmakta ve ancak 12-13 yaşında ergenlik dönemine erişilmektedir. Erişkin dönemdeki bir sıçan için bir ay, insanlar için yaklaşık 2,5 yıla eşittir (Andreollo ve ark. 2012).

Evcil bir sıçan ortalama 2 ila 3,5 yıl arası yaşar. İnsanlarda ise yaşam süresi, çevresel ve ekonomik koşullardaki iyileşmeler sayesinde ortalama 80 yıl olarak kabul edilebilir. Bu bağlamda sıçan ve insan yaşları Tablo 2-1'deki gibi ilişkilendirilebilir (Andreollo ve ark. 2012).

Tablo 2-1: Sıçan yaşı (ay) ve insan yaşı (yıl) arasındaki ilişki

Sıçan yaşı (ay)	İnsan yaşı (yıl)
6 ay	18 yıl
12 ay	30 yıl
18 ay	45 yıl
24 ay	60 yıl
30 ay	75 yıl
36 ay	90 yıl
42 ay	105 yıl
45 ay	113 yıl
48 ay	120 yıl

2.5. Ortodontik Tedavi Sonrası Nüks ve Pekiştirme

2.5.1. Ortodontik Nüksün Tanımı

Ortodontik kuvvetler, dişlerin etrafındaki mekanik çevrede değişikliklere neden olur. Dento-alveoler komplekse etki eden fizyolojik kuvvetler, diş istenen yöne hareket ettirmenin yanı sıra dişlerin çevresindeki dokularda yeni bir denge hali oluşturacak biyolojik reaksiyonlara yol açar. Aktif tedavinin sonunda ortodontik kuvvetlerin kesilmesi, mekanik koşulların tekrar değişmesine ve sonrasında yeni bir denge kurma girişimine yol açar. Bu durum, fizyolojik iyileşme süreci olarak düşünülmektedir. Ancak, ortodontik tedavi stabil ve düzgün hizalanmış diş dizimini hedeflediği için meydana gelen bu süreç nüks olarak tanımlanmaktadır.

Tıp alanında nüks, bir iyileşme döneminden sonra bir hastalığın veya kötü bir durumun semptomlarının tekrarlaması şeklinde tanımlanmaktadır. Ortodontik nüks ise çeşitli mekanik apareyler tarafından kemik içinde hareket ettirilen dişlerin eski konumlarına dönme eğilimidir (Joondeph 2011). Temel olarak, tedavi sonrası meydana gelen değişikliklerin olası sebepleri şu şekildedir (Blake ve Bibb 1998; Joondeph 2011; Heymann ve ark. 2012).

- yeni konumundaki dişlerin destek dokularının reorganizasyonu,
- tedavi sonu yetersiz nöromüsküler adaptasyon,
- ortodontik tedavi sonrası yüz büyümesinin ve yaşlanmanın devam etmesi,
- devam eden kötü alışkanlıklar.

2.5.2. Ortodontik Nüksün Miktarı ve Süresi

Ortodontide diş hareketi hızını etkileyen çok sayıda biyolojik ve mekanik faktör vardır. Bu karmaşık ve dinamik fizyolojik çevre aynı zamanda ortodontik tedavi sonrasında oluşan nüks üzerinde de etkilidir (Nanda 2015). Genellikle aktif diş hareketinin miktarı nüks ihtimaliyle doğru orantılıdır (Reitan 1969). Nüksün yüksek görülme sıklığı ve bozulan tedavi sonuçlarının hastalara ek mali yük oluşturması, ortodontik tedavinin önemli bir kısıtlamasıdır. Ortodontik pekiştirme için klasik yaklaşımlar; yüksek hasta kooperasyonu gerektiren hareketli apareylerin ve/veya stabilitesi yüksek sabit retainerların kullanımını gerektirir (Hudson ve ark. 2012). Dişler üzerine uygulanan kuvvetin süresi, diş hareketi miktarı, gerilen gingival ve transseptal

fibrillerin oluşturduğu kuvvetler, ortodontik diş hareketi sonrası kemik remodeling süresi ortodontik nüksün oluşumunda rol oynar (Nanda 2015).

Diş hareketi miktarı arttıkça dişlerin başlangıç pozisyonlarına dönme ihtimalinin arttığı bildirilmiştir. Dişler üzerine devamlı kuvvetlerin uygulanması diş hareketi miktarını arttırarak daha etkili sonuçlar sağlar. Ancak artan diş hareketi miktarı periodontal liflerde daha fazla gerilmeye sebep olur. Dolayısıyla devamlı kuvvetlerin uygulanması ile aralıklı kuvvetlerin uygulanmasına kıyasla daha fazla nüks eğilimi gözlenmiştir (van Leeuwen ve ark. 2003).

Reitan köpekler ve insanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda, deneysel diş hareketinden sonra oluşan nüks sürecini kantitatif bir şekilde tanımlayan ilk kişidir. Ortodontik nüksün kuvvet unsurları terk edildikten sonra 2 saat içinde başlayabileceğini ve dişin soket içerisinde daha dik konuma geleceğini bildirmiştir. Çoğu vakada nüks, 1 ile 4 gün arasında değişen sürede azalarak ilerlemiş ve sonrasında periodontal ligamanın hyalinizasyonu nedeniyle durmuştur. Diş daha uzun bir süre gözlendiğinde, indirekt kemik rezorpsiyonu gerçekleşmiş ve ardından nüks tekrar başlamıştır. Dişin yeni konumunda 18 gün sonra stabilize olabileceği, toplam nüksün aktif diş hareketi miktarının %40-85'i oranında olacağı ve nüks miktarının bireysel farklılıklardan etkilendiği bildirilmiştir (Reitan 1967; 1969).

van Leeuwen ve ark. tarafından köpekler üzerinde yapılan çalışmada, nüksün ilk kesin tanımı yapılmıştır. Bu çalışmada, 4 ay boyunca devamlı kuvvet uygulanmış ve paralel diş hareketi elde edilmiştir. Daha sonra nükse izin verilmiş ve haftada iki kez dişlerin konumları ölçülmüştür. İlk nüks oranı yaklaşık olarak 40 µm/gün idi. Bu oran yaklaşık 65 gün sonra yavaş yavaş azalmış ve stabilize olmuştur. Toplam nüks miktarı, aktif hareketin %30 ile %50'si arasında değişen bireysel varyasyon göstermiştir (van Leeuwen ve ark. 2003).

Kılıç ve ark. tarafından tavşanlarda yapılan çalışmada, nüks oranı zaman içinde azalmış ve yaklaşık 1 ay sonra toplam nüks aktif diş hareketinin yaklaşık %80'i olduğunda stabil bir duruma ulaşmıştır. Nüks miktarı ile aktif diş hareketi miktarı arasında anlamlı korelasyon vardır (Kılıç ve ark. 2011). Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada da, nüks oranının hızlı bir şekilde azaldığı ve aktif diş hareketinin yaklaşık %80'ine ulaştığı 3. haftada stabilize olduğu bildirilmiştir (Franzen ve ark. 2013).

Tüm çalışmalar nüks oranlarının birkaç hafta ile 2 ay arasında değişen sürede sifıra yaklaştığını düşündürmektedir. Dolayısıyla araştırmacılar, diş pozisyonunda uzun dönemde meydana gelen değişikliklerin ortodontik nüks olarak düşünülmemesi ve yaşlanma sırasında gerçekleşen normal fizyolojik değişiklikler kategorisine girmesi gerektiğini bildirmektedir (Maltha ve ark. 2017).

2.5.3. Ortodontik Nüks Sırasında Gerçekleşen Histolojik Değişiklikler

Ortodontik diş hareketleri sırasında diş köklerini çevreleyen transseptal fibrillerde değişiklikler meydana gelir. Gerilme kuvvetleri, transseptal fibrillerin uzunluklarında hızlı değişikliklere sebep olur. Bu değişim ortodontik kuvvetler terk edilinceye kadar transseptal fibrillerin orta 1/3 bölgesinde artmış kolajen protein turnover ile gerçekleşir (Row ve Johnson 1990). Ayrıca tedavi başında rotasyonlu olan dişlerin düzeltilmesiyle de PDL gerilir. Rotasyon miktarı ne kadar fazlaysa fibrillerin gerilmesi de o kadar fazla olacaktır. Oluşan yeni ortama alveol kemiği ve sement dokusunun yanı sıra PDL de adapte olur.

Reitan'ın çalışmaları, dişeti fibrillerinin PDL lifleri kadar kolay reorganize olmadığını göstermiştir. Orta ve apikal bölgelerdeki PDL liflerinin oldukça kısa bir pekiştirme süresinden sonra yeniden düzenlendiği, ancak dişeti liflerindeki gerilimin 232 günlük bir pekiştirme süresinden sonra bile devam ettiği bildirilmiştir (Reitan 1967; 1969). Özellikle tedavi başında rotasyonlu olan dişlerde, bu süreci hızlandırmak için gerilmiş haldeki serbest dişeti fibrillerinin cerrahi olarak serbestlenmesi ve bu fibrillerin daha az gerilmiş bir ortamda reorganizasyonunu sağlayan gingivektomi veya fiberotomi (CSF)'den yararlanılabilir (Boese 1969; Brain 1969).

Ortodontik tedavi sonrasında destek dokularda remodeling gerçekleşirken dişlerde meydana gelen istenmeyen hareketler nükse sebep olur. Diş hareketi gerçekleşirken sıkışma bölgesinde kemik yıkımı, gerilme bölgesinde kemik yapımı gerçekleşir. Gerilme bölgesinde yeni yapılan örgü kemik dokusu nispeten yumuşak ve organize olmamış osteoid matriks yapısındadır (Storey 1973; Nanda 2015). İlerleyen süreçte örgü kemik dokusundaki olgunlaşmamış kemik osteoklastlar tarafından yıkılır ve yerini daha güçlü alveolar destek sağlayacak olan organize lameller kemik dokusu alır. Bu farklılaşma 6 aya kadar uzayabilen bir süreçte gerçekleşir (King ve Keeling 1995). Buna ek olarak yapılan histolojik çalışmalarda, sıkışma bölgesinde oluşan hyalinizasyon dokusunun veya sıkışmaya maruz kalan mineralize dokuların

osteoklastlar, makrofaj benzeri hücreler ve fibroblast benzeri hücreler tarafından hızlı bir şekilde rezorbe edildiği bildirilmiştir (Yoshida ve ark. 1999). PDL ve alveol kemiğinde hızlı remodeling olayları gerçekleşirken diş köklerinin çevresinde geçici olarak meydana gelen ve henüz kalsifiye olmamış organik matriks içeren alanların nüksün esas sebebi olduğu düşünülmektedir (Storey 1973; Yoshida ve ark. 1999).

Aktif diş hareketi sırasında sıkışma bölgesi olan taraf, nüks sırasında gerilme bölgesine dönüşür. Aktif diş hareketi sırasında PDL'nin normal yapısı, ince tip III kolajen lifleri ve gevşek bağ dokusu ile değiştirilmiştir. Nükse izin verildikten sonra, bu liflerde hızla remodeling gerçekleşir ve 3 hafta içinde tekrar normal PDL yapısı oluşur. Nüks-gerilme bölgesindeki PDL lifleri, yeni oluşan kemik ve semente gömülü olan Sharpey lifleri aracılığıyla diş alveol kemiğinde tutar. Fibroblastların ve kan damarlarının normal dağılımı mevcuttur (Maltha ve ark. 2017).

Histolojik bulgular, nüks sırasında gerçekleşen biyolojik süreçlerin, aktif diş hareketi süreçleriyle benzer olduğunu göstermektedir. Nüks sırasında, PDL genişliğindeki değişiklikler, osteoklastların nüks yönünde yeniden dağılımı ve diğer yönde gerçekleşen kemik oluşumu deneysel diş hareketi ile benzerdir. Ayrıca alkaline fosfataz (ALP) ve osteokalsin (OCN) gibi kemik oluşumu belirteçlerinin, eski basınç tarafında kademeli olarak artarken, kemik yıkımı belirteçleri, relaps başlangıcında azalmıştır (Franzen ve ark. 2014).

2.5.4. Pekiştirmenin Etkisi

Ortodontik tedavinin son safhası olan pekiştirme dönemi, dişlerin aktif tedavi sonrası elde edilen yeni konumlarında tutulmasını amaçlar (Yadav ve ark. 2016). Kemik dokusunun maturasyonunu arttırmak ve osteoklastlar tarafından yıkımını azaltmak, ortodontik tedavi sonuçlarının stabilitesini artıracaktır. Bu amaçla araştırmacılar aktif ortodontik tedavi sonrası nüksü engellemek için bazı farmakolojik ajanları kullanmışlardır. Yapılan bir hayvan çalışmasında lokal olarak OPG uygulanmasıyla, ortodontik tedavi sonrası nüksün azaldığı bildirilmiştir. Diş hareketi sonrasındaki dönemde kemik maturasyonu osteoklastlardan etkilenmektedir. Dolayısıyla pekiştirme döneminde OPG veya benzeri RANKL inhibitörlerinin kullanılması nüksü engelleyebilir (Hudson ve ark. 2012). Başka bir çalışmada sıçanlarda sistemik bifosfanat uygulamasıyla osteoklastik aktivite azaltılmış ve nüksün önüne geçilmiştir (Kim ve ark. 1999). Nüksü önlemenin bir diğer yolu kemik yapımının arttırılmasıdır.

Yapılan bir çalışmada kemik morfojenik proteinleri uygulanmış ve osteoblastik aktivitenin artışı ile nüks miktarı azaltılmıştır (Hassan ve ark. 2010). Ancak farmakolojik ajanların lokal etkilerinin yanı sıra bazı sistemik yan etkilere sebep olması nedeniyle kullanım alanları sınırlıdır (Yadav ve ark. 2016).

Pekiştirmenin etkisi ile ilgili az sayıda hayvan çalışması vardır. Çalışmaların çoğunda pekiştirme yapılmadan dişlerin nüksüne izin verilmiş ve daha sonra nüks süreci incelenmiştir. Periodontal problemlili köpekler üzerinde pekiştirmenin etkisinin incelendiği bir çalışmada; 75 gün boyunca küçük azı dişlerine devrilme hareketi elde etmek için kuvvet uygulanmış, 60 günlük pekiştirme döneminden sonra, 60 gün nüks izin verilmiştir. Nüks miktarı, aktif devrilme hareketinin yaklaşık %5'i oranında 0.25-0.4 mm olmuştur (Ericsson ve Thilander 1980). Başka bir çalışmada, genç köpeklerde paralel diş hareketinden sonra pekiştirmenin etkisi incelenmiştir. 4 ay boyunca 10 ve 25 cN'lik kuvvetler uygulanarak gerçekleştirilen paralel diş hareketinden sonra, 3 ay boyunca pekiştirme yapılmıştır. Nüks, azalan bir oranda gerçekleşmiş ve yaklaşık 65 gün sonra dişler stabil hale gelmiştir. Pekiştirme yapılan gruptaki nüks miktarı, pekiştirme yapılmayan gruba kıyasla yaklaşık % 65 azalmıştır (van Leeuwen ve ark. 2003).

Pekiştirme yapılarak nüksün azaltılabileceği histolojik bulgularla da desteklenmiştir. Rotasyonlu bir dişin yeni konumunda stabil olarak kalması, orta ve apikal 1/3'teki periodontal liflerin yeniden organize olması ve tamirine bağlıdır. Diş yeni konumunda sabitlenerek liflerin organize olması için gereken süre tanınmış olur (Brain 1969). Ayrıca bu sürede yeni kemik yapımı, kemik hacmi ve yoğunluğunun artışı ile birlikte nüks olasılığı azalmaktadır (Yadav ve ark. 2016).

Yeni kemik yapımının artması nüks olasılığını azaltmaktadır. Hızlandırılmış diş hareketi uygulamaları ise kemik metabolizmasını bütünüyle arttırmaktadır. PTH ile hızlandırılmış diş hareketinin uzun dönem etkilerin incelendiği bir çalışmada artmış osteoklastik aktivitenin yerini osteoblastik aktiviteye bıraktığı ve yeni kemik yapımının hızlandığı bildirilmiştir (Caniklioğlu 1999). Alveolar dekortikasyon ile hızlandırılmış diş hareketinin incelendiği bir çalışmada ise erken dönem osteoblastik aktivite osteopontin (OPN), geç dönem osteoblast aktivite osteokalsin (OCN) belirteçleri ile değerlendirilmiştir. Erken dönemde osteoklastik aktivite ile birlikte osteoblastik aktivitenin de arttığı ve alveolar dekortikasyona yanıt olarak osteoblast maturasyonunun

tamamlandığı görülmüştür. Geç dönemde de benzer şekilde OCN seviyesinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Dolayısıyla selektif alveolar dekortikasyon ile indüklenen osteoklastik aktivitenin osteoblast proliferasyonu ve maturasyonu için devamlı bir uyarı oluşturduğu ve diş hareketi sırasında alveolar kemikteki yapım aktivitesinin, kemik yıkımı tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir (Baloul ve ark. 2011).

2.5.5. Ortodontik Nüks ve Yaşa Bağlı Etkiler

Ortodontik tedavi sırasındaki değişimlerin yaşa bağlı etkileri çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir (Kabasawa ve ark. 1996, Ren ve ark. 2005, Misawa-Kageyama ve ark. 2007). Ancak ortodontik apareylerin çıkartıldığı ve kuvvet uygulamasının sona erdiği dönemin yaş faktörü ile ilişkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada, genç ve erişkin sıçanlarda diş hareketi ve pekiştirme dönemi değerlendirilmiştir. 7 gün süren ortodontik kuvvet uygulamasının ardından 7 gün retansiyon protokolü uygulanmış ve osteoklastik aktivite incelenmiştir. Ortodontik diş hareketi için kullanılan kapayıcı yay çıkartılmış, 0.010 inch paslanmaz çelik ligatür teli dişlerin etrafına sarılarak ve üzeri kompozit rezin ile sabitlenerek pekiştirme yapılmıştır. Pekiştirme döneminin değerlendirildiği 14. günün sonunda sıkışma bölgesindeki RANKL seviyesi gençlerde kontrol grubu seviyesine düşerken, erişkin grupta yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde erişkin grupta retansiyon döneminin sonunda TRAP pozitif osteoklastların seviyesindeki azalma da gençlerdeki kadar belirgin olmamıştır. Ortodontik kuvvetin kaldırılmasıyla genç sıçanlarda kemik metabolizmasının dinamik yapısına bağlı olarak alveol kemiği daha hızlı toparlanmıştır. Ancak erişkin sıçanlarda kemik yıkımı belirteçlerinin başlangıç değerlerine dönmesi daha uzun sürede gerçekleşecektir. Bu veriler doğrultusunda nüks oluşumunu azaltmak için erişkin hastalarda retansiyon döneminin daha uzun tutulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (Li ve ark. 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, mikro osteoperforasyon (MOP) ile hızlandırılmış ortodontik diş hareketinde yaşa bağlı etkileri incelemek amacıyla 18 genç ve 18 erişkin olmak üzere toplam 36 adet Wistar Albino cinsi sıçan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanlarının üst çenelerinde kesici dişlerin palatinaline yerleştirilen minivida ve birinci molar diş arasına Sentalloy kapayıcı yaylar asılarak devamlı ve hafif kuvvet uygulanmış, sağ tarafta sadece ortodontik diş hareketi yapılırken, sol tarafta molar dişin mezial ve palatinal bölgesine MOP uygulaması yapılmıştır. 14 günlük aktif diş hareketi uygulamasının sonunda kuvvet unsurları çıkartılarak pekiştirme apareyleri yerleştirilmiş ve 7 gün süreyle aktif tedavi sonrası dönem de incelenmiştir. Deney hayvanları 7, 14 ve 21. günün sonunda sakrifiye edilerek elde edilen materyalde diş hareketi miktarı, mikro bilgisayarlı tomografi analizleri ve immünohistokimyasal analizler yapılmıştır.

3.1. Gereç

Bu çalışmada kullanılan sıçanlar, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden temin edilmiş ve aynı yerde muhafaza edilmiştir. Bu araştırma için İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınmıştır (Toplantı tarihi: 31.05.2018 / Karar no: 2018/44).

Çalışmada genç grup için 18 adet vücut ağırlığı 180-200 g olan 6 haftalık sıçan, erişkin grup için 18 adet vücut ağırlığı 350-400 g olan 36-40 haftalık sıçan kullanılmıştır (Tablo 3-1). Deneysel diş hareketi safhasında ve immünohistokimyasal analizlerde kullanılan malzemelerin listesi Bölüm 3.1.1. ve Bölüm 3.1.2.'de verilmiştir.

Tablo 3-1: Deney grupları ve sakrifikasyon günleri

	7. gün		14. gün		21. gün	
Genç grup (n=18)	6 sıçan	MOP-SOL 6	6 sıçan	MOP-SOL 6	6 sıçan	MOP-SOL 6
		DH- SAĞ 6		DH-SAG 6		DH-SAG 6
Erişkin grup (n=18)	6 sıçan	MOP-SOL 6	6 sıçan	MOP-SOL 6	6 sıçan	MOP-SOL 6
		DH-SAG 6		DH-SAG 6		DH-SAG 6

3.1.1. Deneyisel Diş Hareketi Safhasında Kullanılan Malzemeler

- Steril enjektör (2 cc)
- Ketazol %10 (Richter Pharma AG, Wels, Avusturya)
- Rompun %2 (Bayer HealthCare LLC, Kansas, Amerika Birleşik Devletleri)
- Vinil polisiloksan esaslı ölçü maddesi (Express XT Putty Quick, 3M ESPE, Neuss, Almanya)
- 25 g kuvvet uygulayan Sentalloy kapayıcı yay (Dentsply GAC, New York, Amerika Birleşik Devletleri)
- 1,2 x 7 mm boyutunda minivida (Bio Materials Korea Inc., Seul, Kore)
- 1,4 x 4 mm boyutunda titanyum minivida (Jeil Medical Co., Seul, Kore)
- Asit ve bond (Transbond Plus Self Etching Primer, 3M Unitek, Monrovia, Amerika Birleşik Devletleri)
- Akışkan kompozit (Opal Bond Flow, Ultradent, Utah, Amerika Birleşik Devletleri)
- Sert alçı (Cerestone, Türkiye)

3.1.2. İmmunohistokimyasal Analizlerde Kullanılan Malzemeler

- RANK antibody (Santa Cruz Biotechnology Inc., Teksas, Amerika Birleşik Devletleri)
- RANKL antibody (Santa Cruz Biotechnology Inc., Teksas, Amerika Birleşik Devletleri)
- OPG antibody (Biorbyt LLC, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri)
- OPN antibody (Santa Cruz Biotechnology Inc., Teksas, Amerika Birleşik Devletleri)
- TRAP antibody (Santa Cruz Biotechnology Inc., Teksas, Amerika Birleşik Devletleri)

3.2. Yöntem

Bu çalışma, genç ve erişkin sıçanlarda MOP aracılığı ile hızlandırılan diş hareketi esnasında ve aktif diş hareketi tamamlandıktan sonraki 1 haftalık dönemde; toplam diş hareketi miktarında, kemik yapım ve yıkım mekanizmalarında, gerilme ve sıkışma bölgelerinde ortaya çıkan farkları değerlendirmek amacıyla 2 aşamada gerçekleştirilmiştir.

Birinci aşamada deney hayvanlarının ağzına kuvvet unsurları yerleştirilmiş, 3 hafta boyunca sıçanlar takip edilmiş, deney süresinin sonunda sakrifikasyonları yapılmıştır. Deney hayvanları üzerinde 06.11.2018 ile 18.12.2018 tarihleri arasında çalışılmıştır. İkinci aşamada üst çene örnekleri mikro bilgisayarlı tomografi ile görüntülenerek analizler yapılmış, immünohistokimyasal olarak incelenmiş ve kantitatif diş hareketi ölçümleri yapılmıştır.

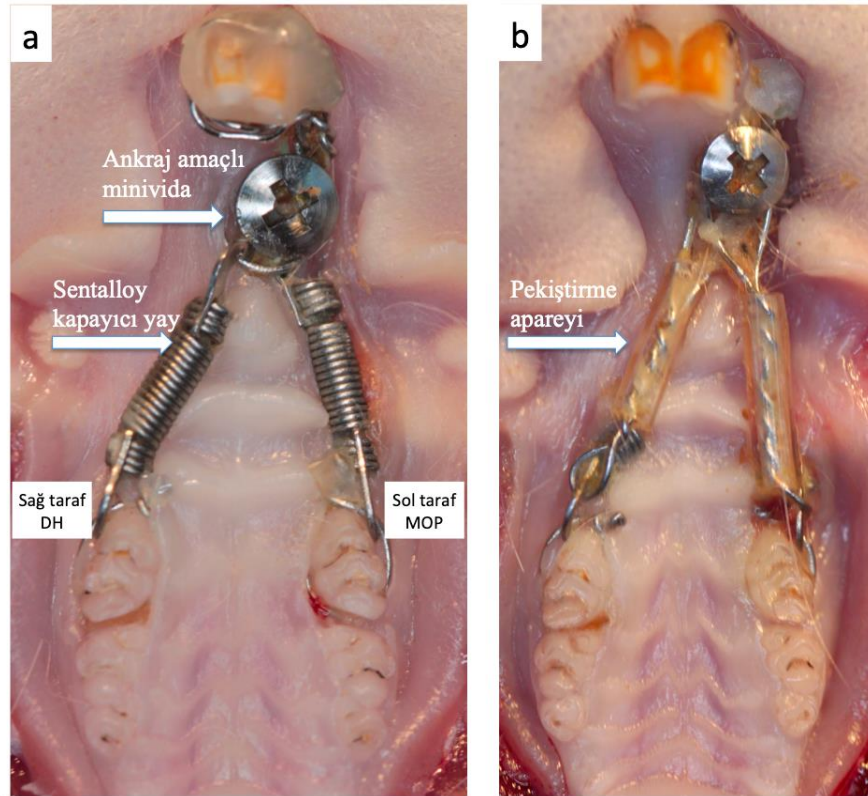
3.2.1. Deney hayvanlarının ağzına kuvvet unsurlarının yerleştirilmesi, deney süresi boyunca takibi, deney süresinin sonunda sakrifikasyonu

Çalışmada genç grup için vücut ağırlığı 180-200 g olan 6 haftalık, erişkin grup için vücut ağırlığı 350-400 g olan 36-40 haftalık 36 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları normal laboratuvar koşulları altında; $22\pm1^{\circ}$ sıcaklıkta, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamı sağlayacak şekilde ayarlanmış odada, her kafeste 1 sıçan olacak şekilde metal kafeslerde muhafaza edilmiştir. Deney süresince sıçanlar yumuşak formda standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile beslenmiş, yem ve suları günlük olarak kontrol edilmiştir.

Bu çalışmada bireysel farklılıkların önüne geçmek ve etik açıdan çalışmada kullanılacak hayvan sayısını azaltmak için üst çenelerin sağ ve sol taraflarının çalışmaya dahil edildiği (split mouth) çalışma dizaynı tercih edilmiştir. Üst çenenin sağ tarafı yalnızca ortodontik diş hareketi (DH) gerçekleştirilerek kontrol grubunu, sol tarafı ise ortodontik diş hareketine ek olarak MOP uygulanarak deney grubunu temsil etmektedir. Çalışmamızda her biri 6 sıçandan oluşan ($n=6$) genç ve erişkin alt gruplar; 7, 14 ve 21. günlerde sakrifiye edilmiş, histolojik ve radyolojik olarak incelenmiştir (Tablo 3-1).

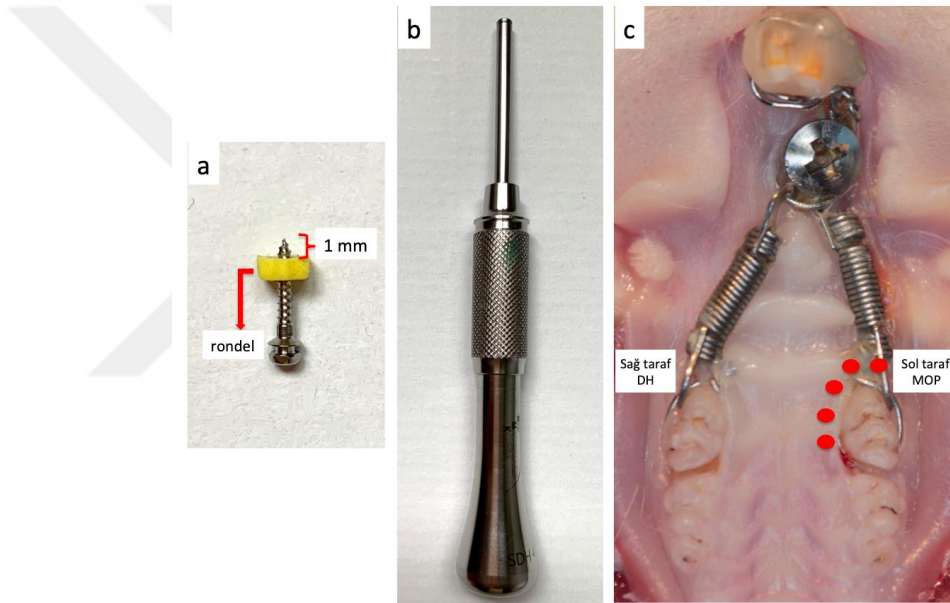
Sıçanlar ksilazin (5 mg/kg, Rompun %2, Bayer HealthCare LLC, Kansas, ABD) ve ketamin (70 mg/kg, Ketazol %10, Richter Pharma AG, Wels, Avusturya) intra müsküler enjeksiyonu ile genel anestezi altına alınmıştır. Her hayvan masa üzerine ağzı

açık ve hareketsiz şekilde yerleştirilmiştir. Üst kesici dişlerin 1 mm palatinaline 1,4 x 4 mm boyutlarında minivida (Jeil Medical Co., Seul, Kore) manuel tornavida yardımıyla uygulanmıştır. Ortodontik diş hareketi bu minivida ile 1. molar diş arasına yerleştirilen ve molar dişe mezial yönde 25 g büyüklüğünde devamlı ve hafif kuvvet uygulayan Sentalloy yaylar (Dentsply GAC, New York, ABD) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Sentalloy yay 1. molar dişin etrafına 0.010 inch paslanmaz çelik tel sarılarak sabitlenmiş ve telin açıkta kalan ucuna bis-GMA esaslı kompozit rezin (Opal Bond Flow, Ultradent, Utah, ABD) uygulanarak sivri yüzeyler ortadan kaldırılmıştır. Minividanın stabilitesini artırmak için kesici dişlerin etrafına self-etch primer (Transbond Plus Self Etching Primer, 3M Unitek, Monrovia, ABD) uygulanmış ardından minivida çevresinden geçirilen 0.010 inch paslanmaz çelik tel kesici dişlerin etrafına sarılarak bis-GMA esaslı kompozit rezin (Opal Bond Flow, Ultradent, Utah, ABD) ile sabitlenmiştir (Şekil 3-1 a). Uygulanacak her bir yayın kuvveti dinamometre yardımıyla 3 kez ölçülmüştür.



Şekil 3-1: a) Ortodontik diş hareketi oluşturmak için uygulanan minivida ve 25 g kuvvet uygulayan nikel titanyum yaylar b) Paslanmaz çelik ligatür teli ve ark koruyucu tüp ile yapılan pekiştirme aпараты

Üst çenenin sol tarafında ortodontik diş hareketine ek olarak 1. molar dişin palatinal ve mezial tarafında, birbirlerine 1-3 mm uzaklıkta olacak şekilde 5 adet mikro osteoperforasyon yapılmıştır. MOP'lar 1,2 mm çapındaki ortodontik minivida (Bio Materials Korea Inc., Seul, Kore) aracılığı ile 1 mm derinliğinde olacak şekilde manuel tornavida yardımıyla gerçekleştirilmiştir. 1 mm'lik mesafe minividalara rondellerin yerleştirilmesi ile standardize edilmiş ve rondellerin hareket etmemesi için minivida ve rondel arasına ince tabaka halinde akışkan kompozit uygulanmıştır (Şekil 3-2 a,b,c). MOP'ların uygulanmasının ardından kanama kontrolü pamuk peletler yardımıyla baskı uygulanarak sağlanmıştır. Diş hareketlerinin gerçekleştirilmesinden sonra her biri 6 sıçandan oluşan (n=6) genç ve erişkin alt gruplar; 7. ve 14. günlerde sakrifiye edilmiştir.



Şekil 3-2: a) MOP için kullanılan minivida b) Minividaların uygulanması için kullanılan tornavida c) MOP'ların sayısı ve yeri

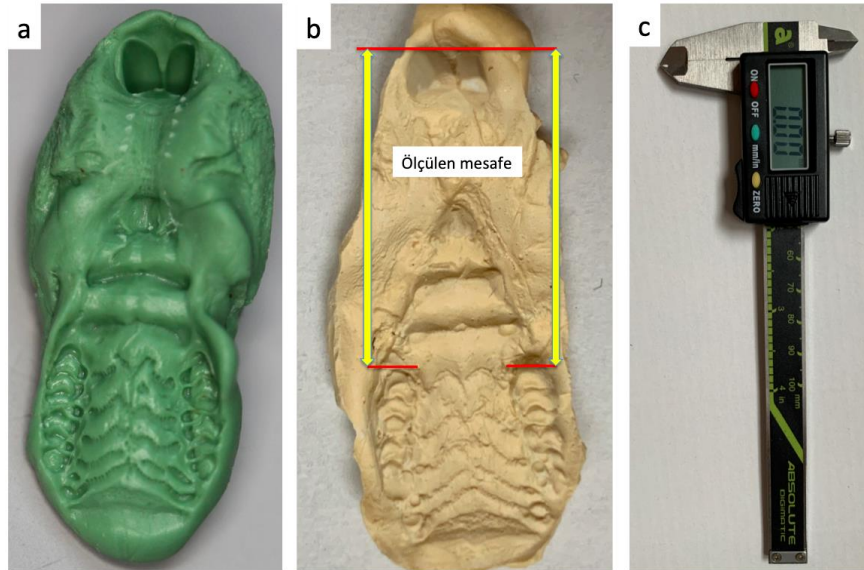
Kalan sıçanlarda aktif ortodontik diş hareketi sonrası dönemi incelemek amacıyla üst çeneye kuvvet unsuru olarak yerleştirilen Sentalloy yaylar çıkartılmıştır. Birinci molar dişler ve minivida arasına 0.010 inch paslanmaz çelik ligatür teli sıkıca sarılmış, üzerine ark koruyucu tüp geçirilmiş ve telin açıkta kalan kısımları bis-GMA esaslı kompozit rezin materyal ile sabitlenerek dişlerin hareketi önlenmiştir (Şekil 3-1b). Retansiyon döneminin de incelendiği son grup sıçanlar 21. günde sakrifiye edilmiştir. Hayvanların sakrifikasyonu için yüksek dozda intra peritoneal Na Pentotal (120 mg/kg) enjeksiyonu uygulanmıştır. Her sıçandan diseke edilen üst çene materyali 4°C sıcaklıktaki %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda 1 hafta süreyle fikse edilmiştir.

3.2.2. Örneklerin Mikro Bilgisayarlı Tomografi ile görüntülenmesi, immunohistokimyasal olarak incelenmesi, kantitatif diş hareketinin ölçülmesi ve istatistiksel analizler

3.2.2.1. Diş Hareketi Miktarının Ölçülmesi

Diş hareketi miktarının ölçülmesi amacıyla iki yöntem kullanılmıştır. İlk yöntem olarak genel anestezi altındaki sıçanların üst çenelerinden deney süresinin başlangıcında ve sakrifikasyon işleminin ardından vinil polisiloksan esaslı ölçü maddesi (Express XT Putty Quick, 3M ESPE, Neuss, Almanya) ile ölçüler alınmış, daha sonra bu ölçülerden alçı modeller hazırlanmıştır. Alçı modellerde kesici dişlerin vestibül kenarı ile 1. moların mezial servikal bölgesi arasındaki mesafe dijital kompas ile ölçülmüştür. Ölçümler aynı araştırmacı tarafından örneğin hangi grup ve döneme ait olduğu bilinmeksizin iki kez tekrarlanmıştır. 1. ve 2. ölçümler arası uyum, sınıf içi korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiş ve yüksek derecede uyumlu bulunmuştur ($p<0,05$). Deneyin başlangıcında ve sonunda yapılan ölçümler arasındaki fark elde edilen diş hareketi olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3-3).

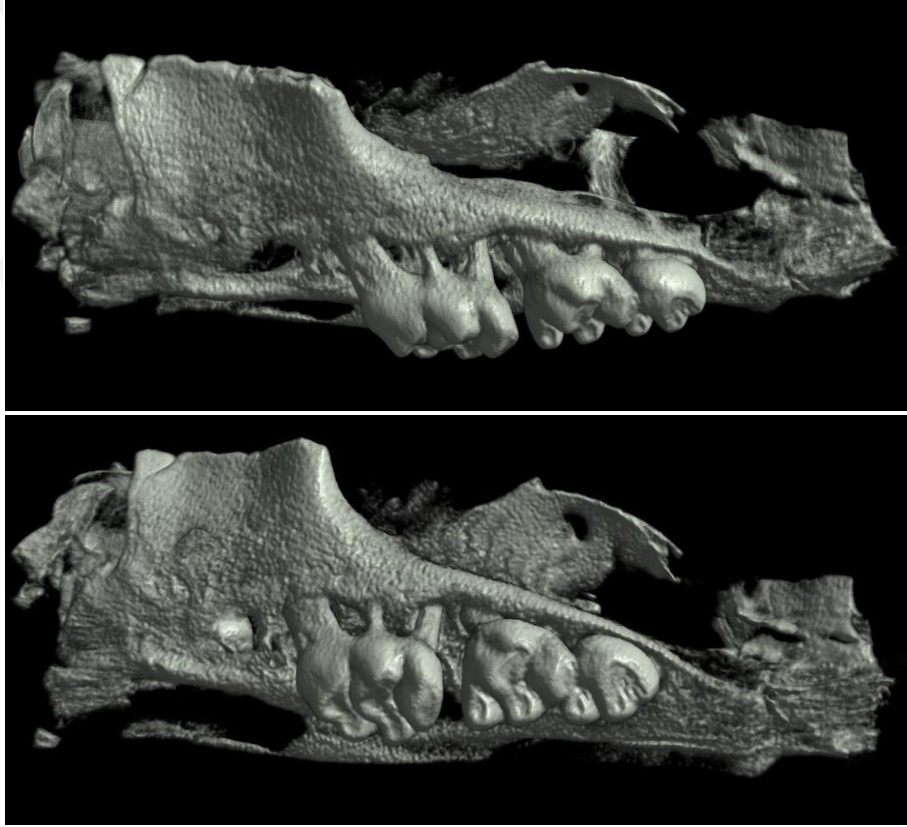
İkinci yöntem olarak Mikro Bilgisayarlı Tomografi taraması ile elde edilen 3 boyutlu maksilla modellerinin üzerinde kullanılan yazılım programıyla, 1. molar dişin en distalindeki diş minesi ile 2. molar dişin en mezialindeki diş minesi arasındaki mesafe ölçülmüştür (Şekil 3-6 c).



Şekil 3-3: a) Sıçanların üst çenesinden vinil polisiloksan esaslı ölçü maddesi ile alınan ölçü. b) Sıçanların üst çenesinden alınan ölçü ile elde edilen alçı model ve ölçülen mesafe c) Dijital kompas

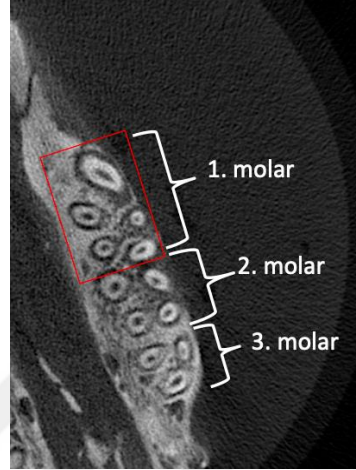
3.2.2.2. Mikro Bilgisayarlı Tomografi Analizi

Mikro bilgisayarlı tomografi görüntüleri hızlandırılmış diş hareketi ile kemikte meydana gelen yapısal değişimleri 3 boyutlu olarak incelemek amacıyla kullanılmıştır. Formalin solüsyonunda fıkse edilen üst çene materyali, İstanbul Üniversitesi 3 Boyutlu Tıbbi ve Endüstriyel Tasarım Laboratuvarı'nda (TETLAB-İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Topkapı Mahallesi, Fatih/İstanbul) bulunan yüksek çözünürlüklü (görüntü çözünürlüğü 20 μm) bilgisayarlı tomografi cihazında (Skyscan 1174; Bruker MicroCT, Kontich, Belgium, 50 kV ve 800- μA) taranmıştır. Tarama sırasında maksilla palatal düzlemi, transaksiyal düzleme paralel olarak konumlandırılmıştır. Ham görüntülerin rekonstrüksiyonu ve analizler Bruker CTAn programı kullanılarak yapılmıştır (Şekil 3-4).



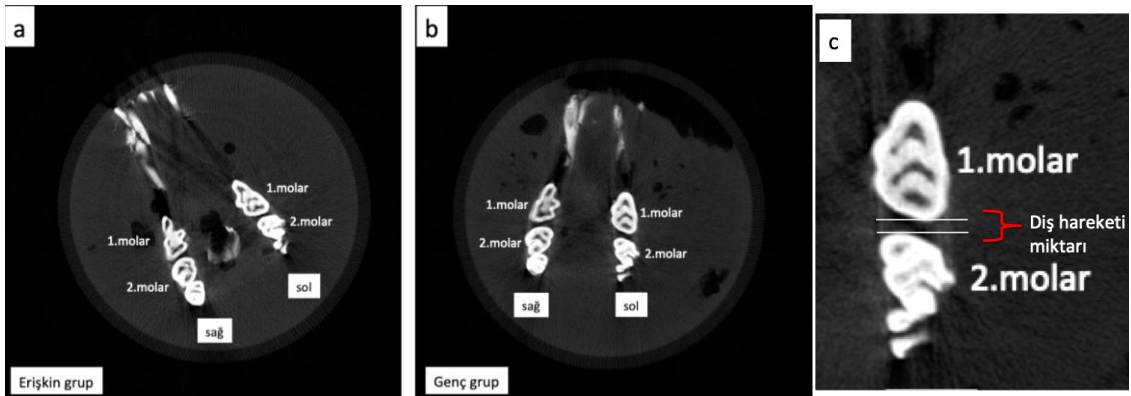
Şekil 3-4: Üst çeneye ait 3 boyutlu Mikro BT görüntüsü

Elde edilen maksilla görüntüleri üzerinde sağ ve sol tarafların her ikisinde de değerlendirilen alan (region of interest-ROI) 2. molar dişin mezial kenarı ile 1. molar dişin mezial kenarının 1 mm daha mezialinde kalan alanı kapsamaktadır (Şekil 3-5). Bu veriler bilgisayarlı tomografi analiz yazılımında incelenerek aşağıdaki ölçümler gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3-5: Mikro BT görüntüsü üzerinde değerlendirme yapılan alan (ROI)

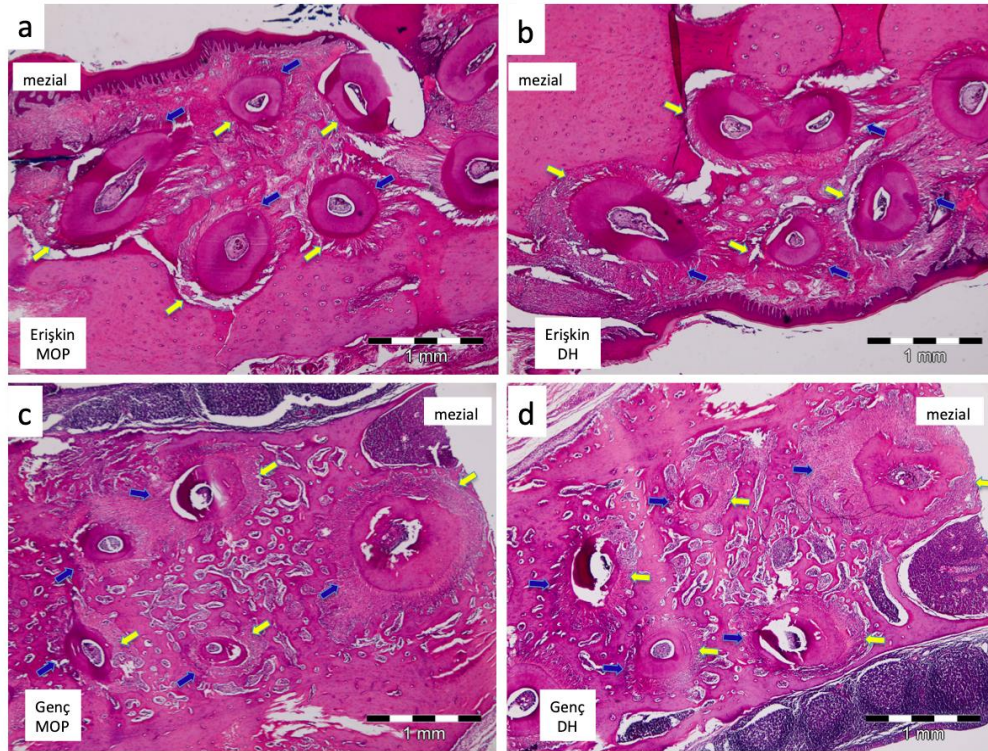
- Diş hareketi mesafesi ölçümü: 1. molar dişin en distalindeki diş minesi ile 2. molar dişin en mezialindeki diş minesi arasındaki mesafe (Şekil 3-6c)
- Toplam hacim (TH): Ölçümü yapılan kontürlerle çevrilmiş dokunun toplam hacmi
- Kemik hacmi (KH): Eşik sınırı geçen voksellerin (mineralize dokunun) hacmi
- Kemik hacmi/ toplam hacim (KH/TH): Kemik hacminin toplam hacime oranı
- Kemik mineral yoğunluğu (KMY): Eşik sınırı geçen voksellerin ortalama mineral yoğunluğu



Şekil 3-6: a) Erişkin gruba ait Mikro BT görüntüsü b) Genç gruba ait Mikro BT görüntüsü c) 1. molar dişin en distalindeki diş minesi ile 2. molar dişin en mezialindeki diş minesi arasındaki mesafe ölçümü

3.2.2.3. İmmunohistokimyasal Analizler

Histolojik preparatlar İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda hazırlanmış ve görüntüler Doç. Dr. Necat Vakur Olgaç tarafından değerlendirilmiştir. Sıçanların sakrifikasyonundan sonra maksillaları diseke edilmiş ve tamponlanmış formalin solüsyonunda 1 hafta süreyle fikse edilmiştir. Fiksasyonun ardından yumuşak dokular diseksiyonla uzaklaştırıldıktan sonra sert dokular %50 formik asit ve %20 sodyum sitrat solüsyonlarından birer ölçek alınarak hazırlanan solüsyonda dekalsifiye edilmiştir. Dekalsifikasyon işleminden sonra 1, 2 ve 3. molar dişleri içeren sagittal makroskopik kesitler alınmıştır. Bu parçalar rutin doku takibinden geçirildikten sonra hazırlanan parafin bloklardan 3–5 mikron kalınlığında alınan kesitler öncelikle Hematoksilen&Eozin boyama yöntemi ile boyanmıştır. Bu kesitler üzerinde 1. molar diş hizasında gerilme ve sıkışma bölgelerindeki periodontal ligamanın mesafesi ölçülmüştür. 1. molar dişe ait 5 kökün her birinde 3 farklı yerde toplam 15 adet ölçüm yapılmış ve bu ölçümlerin ortalaması alınarak PDL mesafesi hesaplanmıştır. (Şekil 3-7).



Şekil 3-7: Hematoksilen&Eozin ile boyanan preparatlarda sarı oklar sıkışma bölgelerini, mavi oklar gerilme bölgelerini göstermektedir. a) Erişkin grup sol taraf b) Erişkin grup sağ taraf c) Genç grup sol taraf d) Genç grup sağ taraf

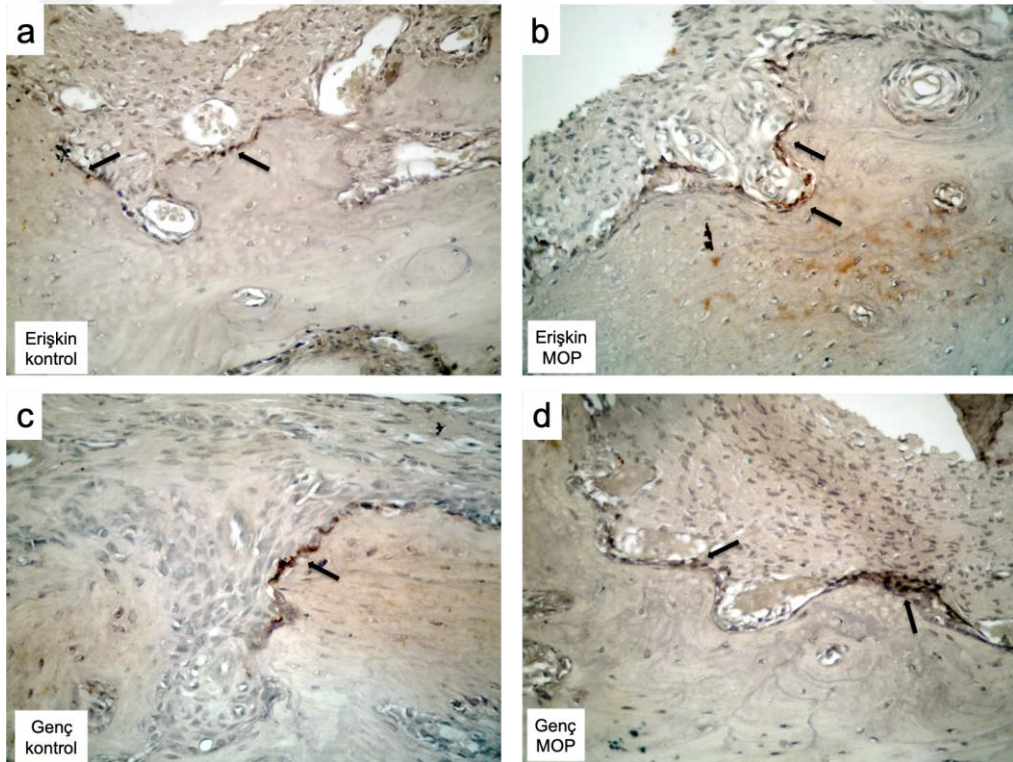
Kemik yapım ve yıkımının değerlendirilmesi için aşağıdaki gibi belirlenmiş olan biyobelirteçlerin primer antikorları ile boyanan kesitler immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Osteoklast aktivitesinin değerlendirilmesi için RANK (receptor activator of nuclear factor kappa β), RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa β ligand), TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase); osteoblast aktivitesinin değerlendirilmesi için OPN (osteopontin), OPG (osteoprotegerin) biyobelirteçleri kullanılmıştır (Şekil 3-8,9,10,11,12).

Histomorfometrik inceleme için hazırlanmış olan parafin bloklardan seçilen örneklerden pozitif şarjlı lamlara yaklaşık 5 μ kalınlığında her bir denekten 6 adet olmak üzere kesitler alınmıştır. Lamaların üzerine blok numaraları, tanıları ve uygulanacak antikor isimleri yazılmıştır. Kesitlerin lam üzerine tam olarak yapışmaları ve deparafinizasyonu için lamalar bir gece boyunca 56° C sıcaklıkta etüvde bekletilmiştir. Boyama işlemine başlamadan önce lamalar sırasıyla ksilolde 30 dakika, 96°'lik alkolde 15 dakika bekletilerek distile suya alınmıştır. Daha sonra kesitlere sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulanmıştır:

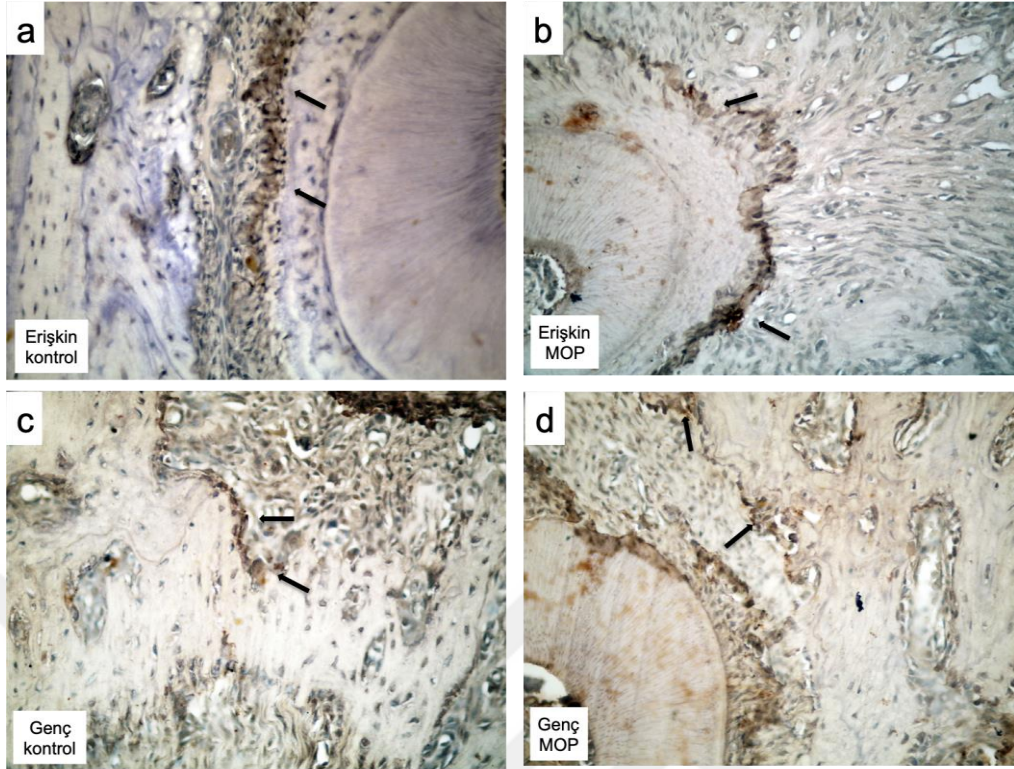
1. Formalin fiksasyonu ile oluşan gizlenmiş antijenik bölgelerin açığa çıkarılması amacıyla Antijen Retrieval Reagent ile ön muamele yapılmıştır. Bu amaçla tüm antikorlar için EDTA Buffer solüsyonu kullanılmıştır. Antijen retrieval işlemi mikrodalga fırında 5 dakika boyunca 4'er kez uygulanmıştır ve daha sonra 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakılmıştır. Soğuyan lamalar distile suya alınmış ve kesitlerin etrafı pap pen kalemi ile çizilerek 5 dakika PBS'de bekletilmiştir.
2. Endojen peroksidaz aktivitesinin önlenmesi için kesitler %3'lük hidrojen peroksitle (H_2O_2) inkübe edilmiştir. Süre sonunda lamalar distile su ile yıkanmış ve 5 dakika PBS'de bekletilmiştir.
3. Non-spesifik zemin boyasını önlemek için kesitler 15 dakika blokaj solüsyonu ile inkübe edilmiştir. Süre sonunda lamalar distile su ile yıkanmamış, silkelenerek bir sonraki aşamaya geçilmiştir.
4. RANK, RANKL, OPG, OPN ve TRAP primer antikorları damlatılmıştır. 90 dakika inkübasyon uygulanmıştır. Süre sonunda lamalar 5 dakika PBS'de bekletilmiştir.

5. Primer antikora bağlanacak olan sekonder antikor solüsyonu damlatılmış ve 20 dakika inkübe edilmiştir. Süre sonunda lamalar distile su ile yıkanmış ve 5 dakika PBS'de bekletilmiştir.
6. Sekonder antikora bağlanacak olan peroksidaz-streptavidin damlatılmış ve 20 dakika inkübe edilmiştir. Süre sonunda lamalar distile su ile yıkanmış ve 5 dakika PBS'de bekletilmiştir.
7. Kesitler 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) kromojen ile 10 dakika inkübe edilmiş ve görünür hale getirilmiştir. Süre sonunda lamalar distile su ile yıkanmıştır.
8. Lamalar 30 saniye Mayer Hematoksilen'inde bekletildikten sonra musluk suyu ile yıkanmıştır. Tüm preparatlar su bazlı kapatma malzemesiyle kapatılarak ışık mikroskopunda incelemeye hazır hale getirilmiştir.

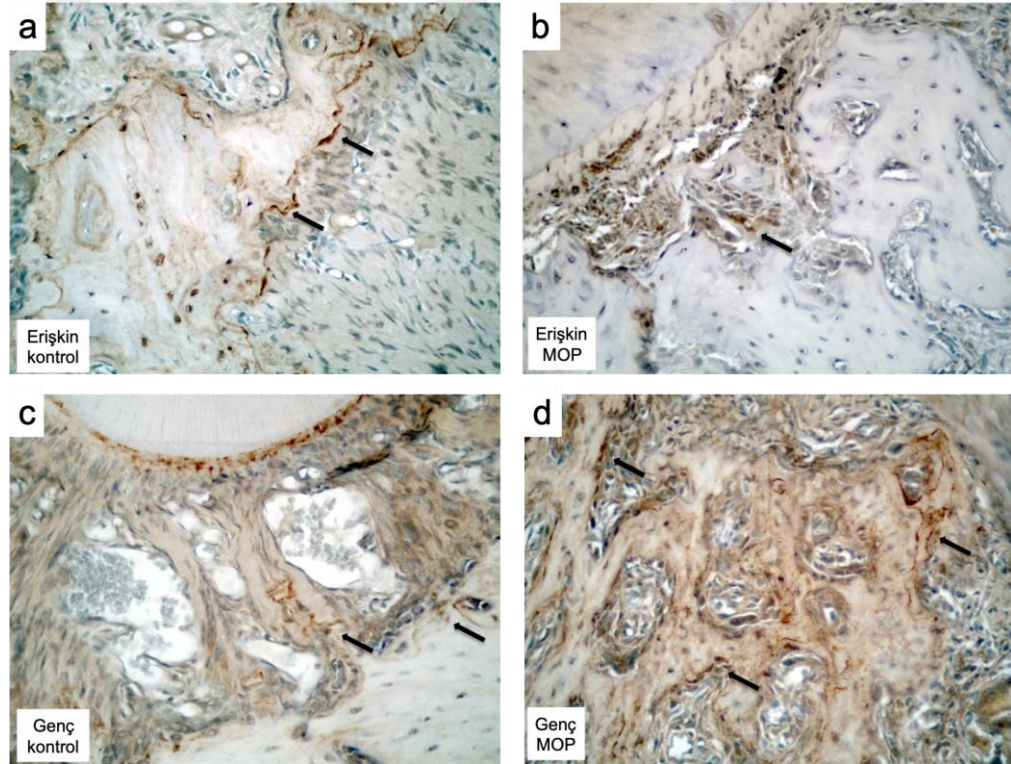
Dişin uzun eksenine dik olarak alınan sagittal kesitlerde 1. molar dişe ait 5 kökün gerilme ve sıkışma bölgelerinde 400 büyütme alanına giren pozitif hücre sayısı hesaplanmıştır. Ölçümler hem sağ hem de sol taraf için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Tüm incelemeler ışık mikroskobu ile yapılmış, ölçüm ve sayımlarda Olympus anaslySİS 5 görüntü analiz sistemi kullanılmıştır.



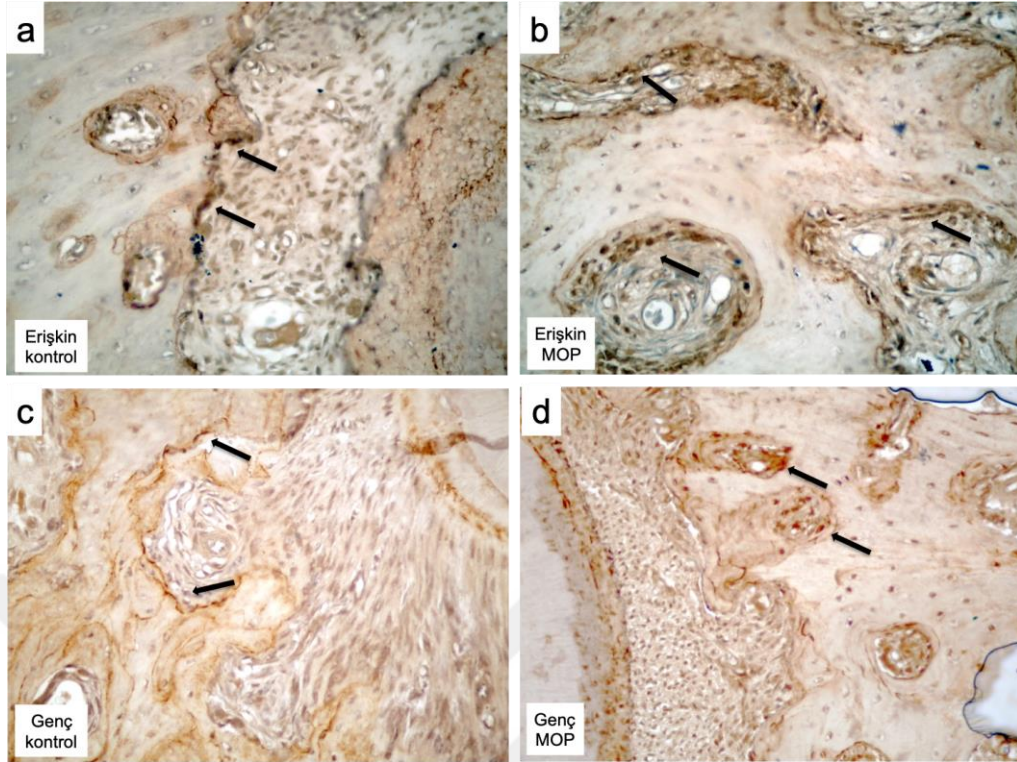
Şekil 3-8: RANK primer antikoru ile pozitif boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü (x400). a) Erişkin grup sağ taraf b) Erişkin grup sol taraf c) Genç grup sağ taraf d) Genç grup sol taraf



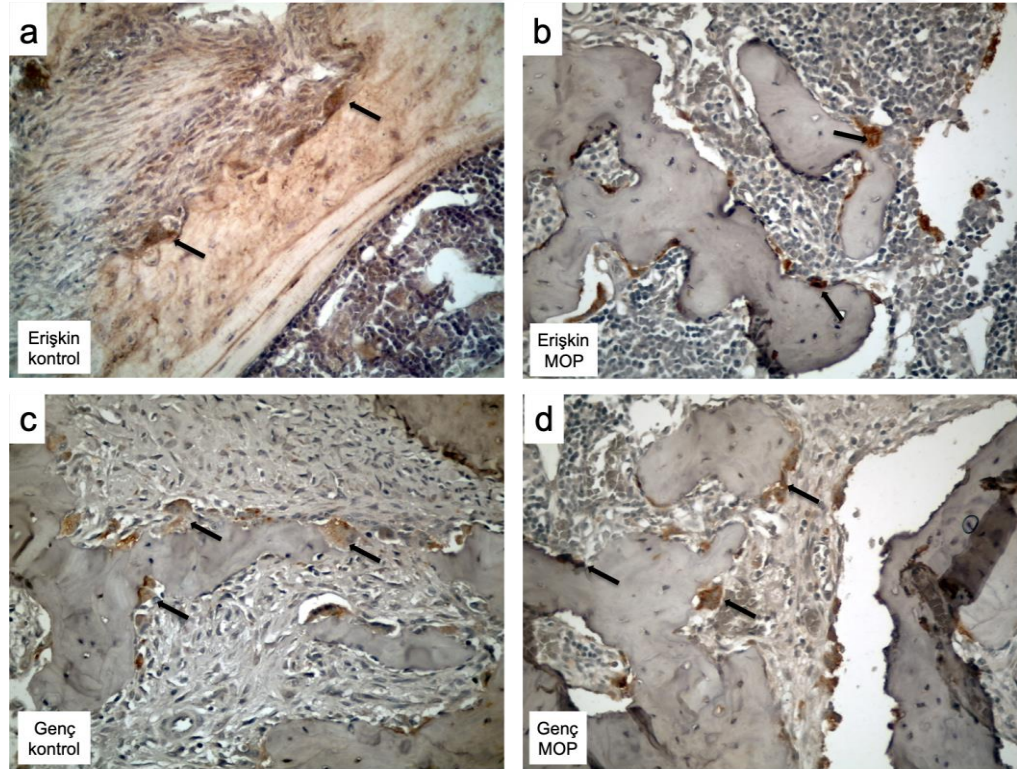
Şekil 3-9: RANKL primer antikoruna ile pozitif boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü (x400). a) Erişkin grup sağ taraf b) Erişkin grup sol taraf c) Genç grup sağ taraf d) Genç grup sol taraf



Şekil 3-10: OPN primer antikoruna ile pozitif boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü (x400). a) Erişkin grup sağ taraf b) Erişkin grup sol taraf c) Genç grup sağ taraf d) Genç grup sol taraf



Şekil 3-11: OPG primer antikoruna ile pozitif boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü (x400). a) Erişkin grup sağ taraf b) Erişkin grup sol taraf c) Genç grup sağ taraf d) Genç grup sol taraf



Şekil 3-12: TRAP+ boyanan hücrelerin immünohistokimyasal görüntüsü (x400). a) Erişkin grup sağ taraf b) Erişkin grup sol taraf c) Genç grup sağ taraf d) Genç grup sol taraf

3.2.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayarda SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer şeklinde gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uymayan verilerinin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla bağımsız grup arasında normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere post-hoc testi olarak Mann-Whitney U testi uygulanmış ve p değeri Bonferroni düzeltmesi yapılarak düzeltilmiştir. Aynı gözlemcinin 1. ve 2. ölçümleri arasındaki uyumu Sınıfıçı Korelasyon katsayısı (ICC) ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bulgular; diş hareketi miktarının değerlendirilmesi, alveol kemiğinde meydana gelen yapısal değişiklikler ve immünohistokimyasal analizler olarak üç bölümde verilmiştir.

4.1. Diş Hareketi Miktarının Değerlendirilmesi

4.1.1. Alçı Modeller Üzerinde Yapılan Mesafe Ölçümleri

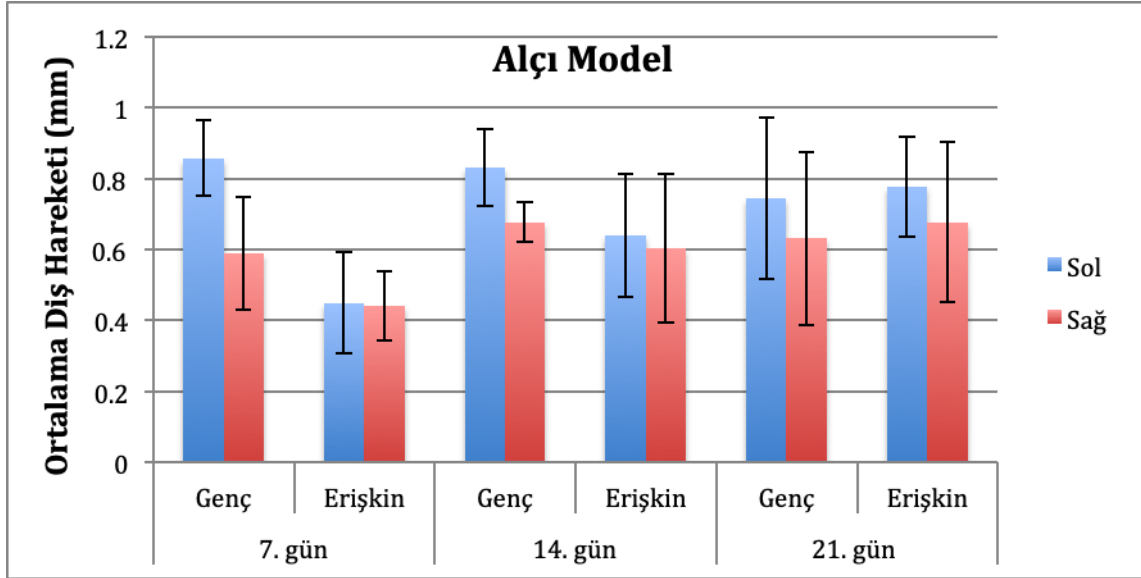
Diş hareketinin başlangıcında ve sakrifikasyon işleminden sonra alınan silikon ölçülerden elde edilen alçı modeller üzerinde ölçümler gerçekleştirilmiştir. İki ölçüm arasındaki fark toplam diş hareketi miktarı (elde edilen ortodontik diş hareketi) olarak değerlendirilmiştir. **Ortodontik diş hareketi miktarının grup içi değerlendirilmesinde;** genç grupta 7. ve 14. günlerde, sağ ve sol taraf arası mesafe ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$). MOP yapılan sol tarafın medyan değeri sağ tarafa göre daha fazladır. Genç grupta 21. günde sol ve sağ taraflar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4-1, Şekil 4-1).

Erişkin grupta yapılan ölçümlerde 7, 14 ve 21. günlerde MOP yapılan sol taraftaki mesafe ölçümleri sağ tarafa göre fazla bulunmuştur. Ancak sol ve sağ taraflar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4-1, Şekil 4-1).

Tablo 4-1: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırılması

Ortalama fark = Diş Hareketi Miktarı (ALÇI MODEL)							
Grup	Gün	Taraf	Ort±ss (mm)	Medyan	Min	Maks	p
Genç	7.gün	MOP	0,858±0,108	0,870	0,70	0,96	*
		Kontrol	0,588±0,160	0,620	0,35	0,81	
	14.gün	MOP	0,832±0,110	0,820	0,72	1,00	*
		Kontrol	0,677±0,057	0,680	0,60	0,75	
	21.gün	MOP	0,745±0,228	0,690	0,52	1,15	
		Kontrol	0,632±0,243	0,575	0,38	1,03	
Erişkin	7.gün	MOP	0,450±0,144	0,410	0,32	0,69	
		Kontrol	0,442±0,098	0,445	0,32	0,60	
	14.gün	MOP	0,640±0,175	0,640	0,35	0,84	
		Kontrol	0,605±0,209	0,560	0,34	0,87	
	21.gün	MOP	0,777±0,141	0,800	0,57	0,91	
		Kontrol	0,677±0,226	0,670	0,35	0,93	

Mann – Whitney u testi. * $p<0,01$ istatistiksel anlamlı



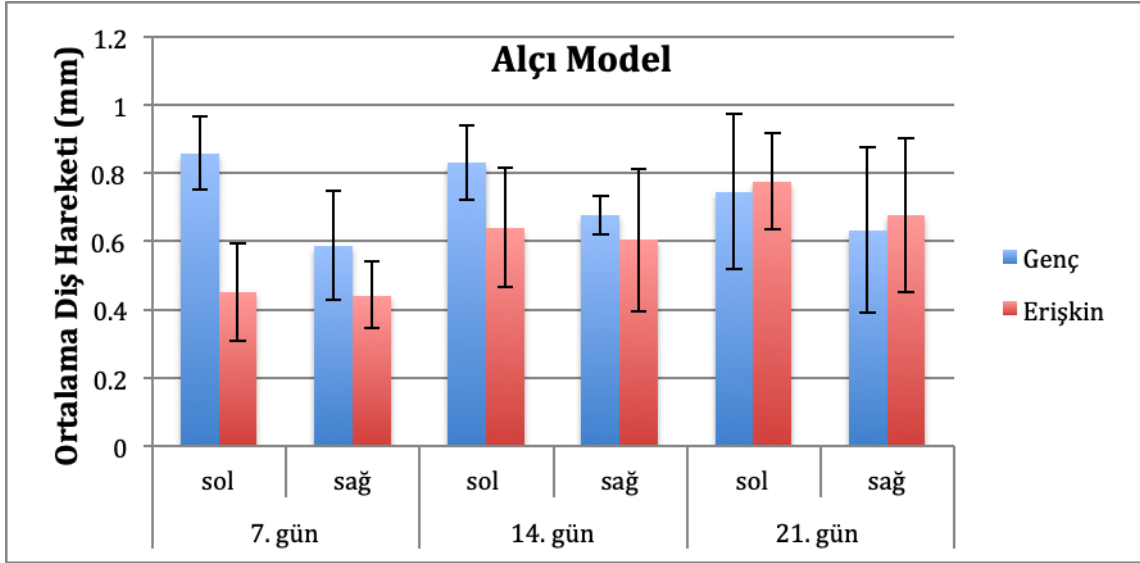
Şekil 4-1: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketi

Ortodontik diş hareketi miktarının gruplar arası değerlendirmesinde; 7. günde MOP yapılan sol tarafta, genç ve erişkin gruplar arası mesafe ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$). Genç grubun medyan değeri erişkin gruba göre daha fazladır. Genç ve erişkin gruplar arasında 14. ve 21. günlerde sağ taraf ile MOP yapılan sol tarafta elde edilen diş hareketleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4-2, Şekil 4-2).

Tablo 4-2: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırması

Ortalama fark = Diş Hareketi Miktarı (ALÇI MODEL)							
Gün	Taraf	Grup	Ort±ss (mm)	Medyan	Min	Maks	p
7.gün	MOP	Genç	0,858±0,108	0,870	0,70	0,96	*
		Erişkin	0,450±0,144	0,410	0,32	0,69	
	Kontrol	Genç	0,588±0,160	0,620	0,35	0,81	
		Erişkin	0,442±0,098	0,445	0,32	0,60	
14.gün	MOP	Genç	0,832±0,110	0,820	0,72	1,00	
		Erişkin	0,640±0,175	0,640	0,35	0,84	
	Kontrol	Genç	0,677±0,057	0,680	0,60	0,75	
		Erişkin	0,605±0,209	0,560	0,34	0,87	
21.gün	MOP	Genç	0,745±0,228	0,690	0,52	1,15	
		Erişkin	0,777±0,141	0,800	0,57	0,91	
	Kontrol	Genç	0,632±0,243	0,575	0,38	1,03	
		Erişkin	0,677±0,226	0,670	0,35	0,93	

Mann – Whitney u testi. * $p<0,01$ istatistiksel anlamlı



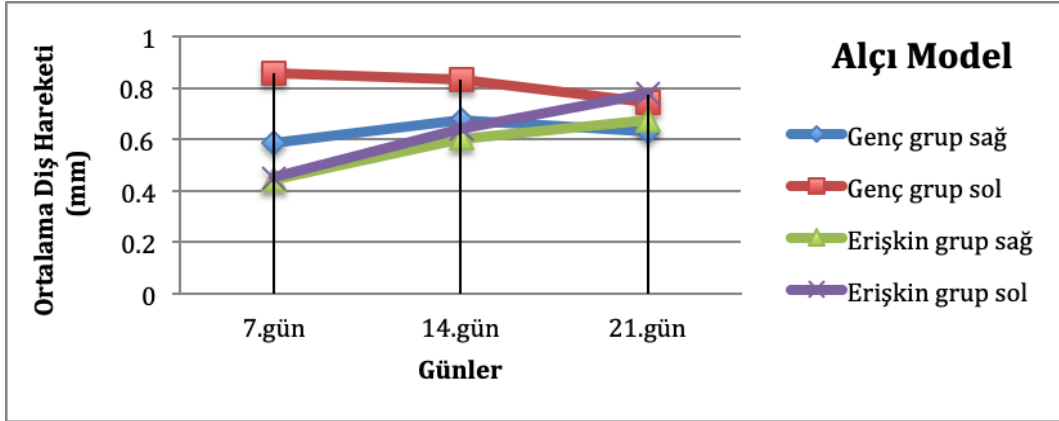
Şekil 4-2: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketi

Ortodontik diş hareketi miktarının grup içi farklı zaman aralıklarında değerlendirmesinde; Kruskal-Wallis testi yapılmış, erişkin grupta MOP yapılan sol tarafta mesafe ölçümlerinin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu farklılığın hangi iki zaman arasında olduğunu belirlemek için Mann-Whitney U testi Bonferroni düzeltmesi ile birlikte uygulanmıştır. Buna göre erişkin grupta sol tarafta sadece 7. ve 21. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). 21. gün ölçümü 7. güne göre fazladır (Tablo 4-3, Şekil 4-3).

Tablo 4-3: Genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama diş hareketinin zamana bağlı karşılaştırılması

Ortalama fark = Diş Hareketi Miktarı (ALÇI MODEL)								
Grup	Taraf	Gün	Ort±ss (mm)	Medyan	p	7-14 gün	7-21 gün	14-21 gün
Genç	MOP	7.gün	0,858±0,108	0,870				
		14.gün	0,832±0,110	0,820				
		21.gün	0,745±0,228	0,690				
	Kontrol	7.gün	0,588±0,160	0,620				
		14.gün	0,677±0,057	0,680				
		21.gün	0,632±0,243	0,575				
Erişkin	MOP	7.gün	0,450±0,144	0,410	*		*	
		14.gün	0,640±0,175	0,640				
		21.gün	0,777±0,141	0,800				
	Kontrol	7.gün	0,442±0,098	0,445				
		14.gün	0,605±0,209	0,560				
		21.gün	0,677±0,226	0,670				

Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann-Whitney U testi sonuçları.* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-3: Genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama diş hareketinin zamana bağlı karşılaştırılması

4.1.2. Mikro Bilgisayarlı Tomografi Modelleri Üzerinde Yapılan Mesafe Ölçümleri

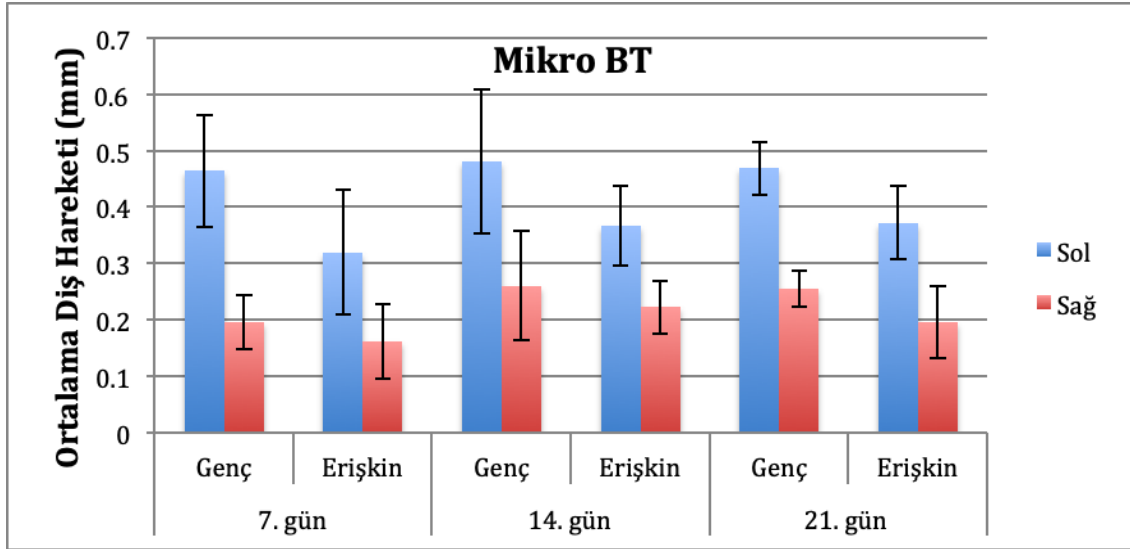
Sıçanların sakrifikasyon işleminden sonra formalin solüsyonunda fiks edilen maksilla örneklerinin, Mikro BT cihazı ile taraması yapılmıştır. Elde edilen görüntüler üzerinde diş hareketi miktarı; 1. molar dişin en distalindeki diş minesi ile 2. molar dişin en mezialindeki diş minesi arasındaki mesafe olarak ölçülmüştür.

Ortodontik diş hareketi miktarının grup içi değerlendirmesinde; genç grupta 7, 14 ve 21. günlerde sağ ve sol taraflar arasında elde edilen diş hareketi miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). MOP yapılan sol tarafta elde edilen diş hareketi miktarı sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-4, Şekil 4-4). Erişkin grupta benzer şekilde 7, 14 ve 21. günlerde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). MOP yapılan sol tarafın mesafe ölçümleri sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-4, Şekil 4-4).

Tablo 4-4: : MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırılması

Diş Hareketi Miktarı (MİKRO BT)							
Grup	Gün	Taraf	Ort±ss (mm)	Medyan	Min	Maks	p
Genç	7.gün	MOP	0,464±0,099	0,455	0,36	0,62	*
		Kontrol	0,196±0,048	0,210	0,11	0,24	
	14.gün	MOP	0,481±0,128	0,456	0,35	0,69	*
		Kontrol	0,260±0,097	0,247	0,14	0,40	
	21.gün	MOP	0,469±0,048	0,468	0,42	0,53	*
		Kontrol	0,255±0,032	0,268	0,21	0,29	
Erişkin	7.gün	MOP	0,320±0,110	0,314	0,21	0,52	**
		Kontrol	0,161±0,066	0,142	0,07	0,24	
	14.gün	MOP	0,368±0,071	0,393	0,27	0,43	*
		Kontrol	0,222±0,048	0,234	0,15	0,28	
	21.gün	MOP	0,372±0,065	0,378	0,28	0,44	*
		Kontrol	0,196±0,063	0,188	0,13	0,28	

Mann-Whitney u testi. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4-4: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketi

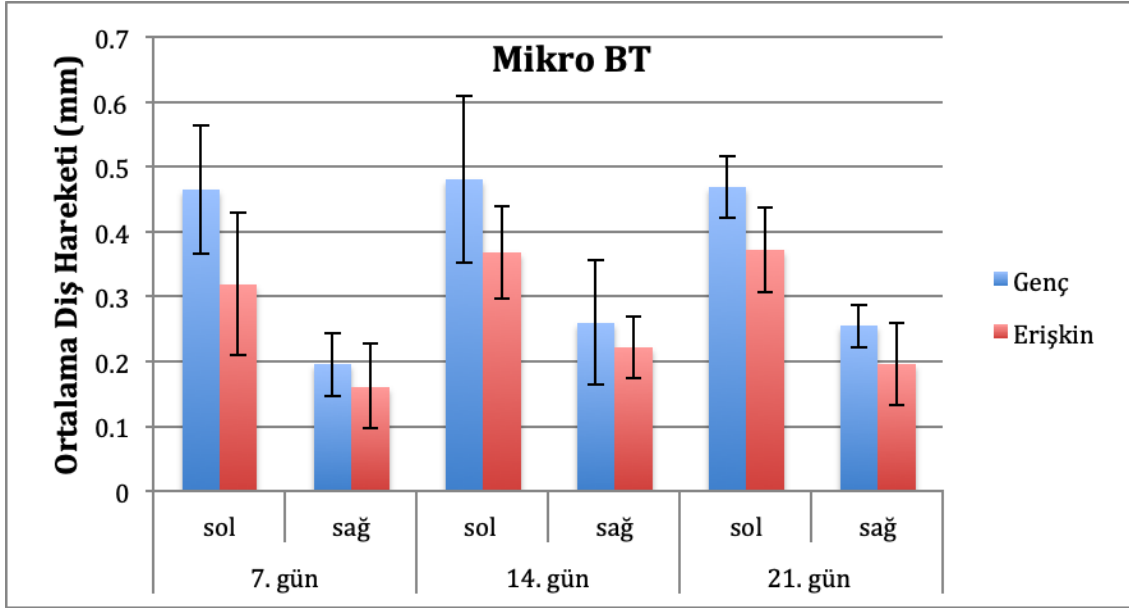
Ortodontik diş hareketi miktarının genç ve erişkin gruplar arası değerlendirmesinde; 7. günde MOP yapılan sol tarafta genç ve erişkin gruplar arası mesafe ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grubun medyan değeri erişkin gruba göre daha fazladır (Tablo 4-5, Şekil 4-5).

21. günde MOP yapılan sol tarafta genç ve erişkin gruplar arası mesafe ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grubun medyan değeri erişkin gruba göre daha fazladır (Tablo 4-5, Şekil 4-5).

Tablo 4-5: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırması

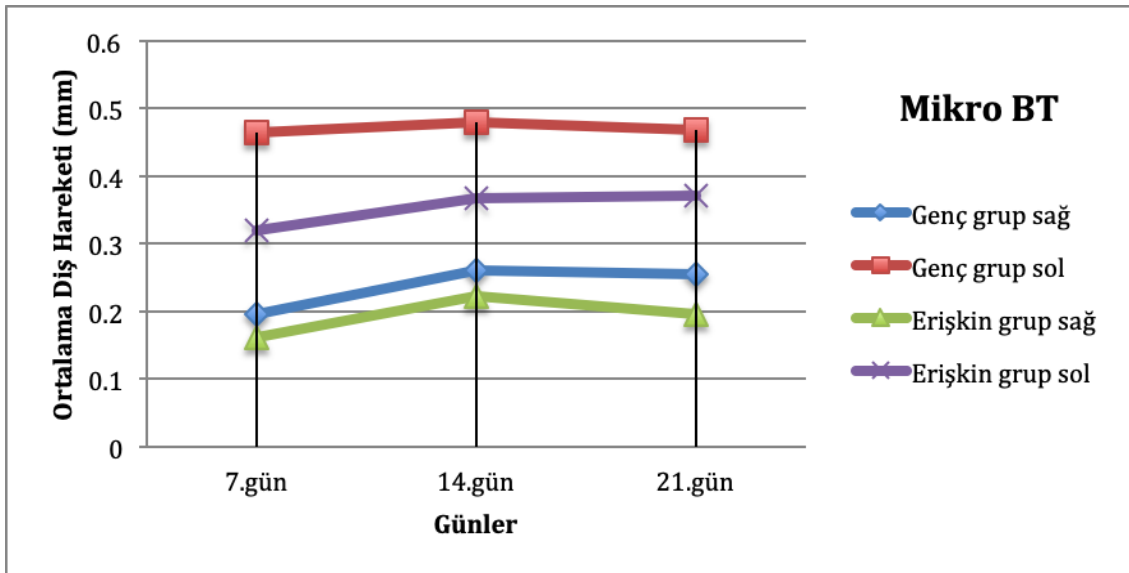
Diş Hareketi Miktarı (MİKRO BT)							
Gün	Taraf	Grup	Ort±ss (mm)	Medyan	Min	Maks	p
7.gün	MOP	Genç	0,464±0,099	0,455	0,36	0,62	*
		Erişkin	0,320±0,110	0,314	0,21	0,52	
	Kontrol	Genç	0,196±0,048	0,210	0,11	0,24	
		Erişkin	0,161±0,066	0,142	0,07	0,24	
14.gün	MOP	Genç	0,481±0,128	0,456	0,35	0,69	
		Erişkin	0,368±0,071	0,393	0,27	0,43	
	Kontrol	Genç	0,260±0,097	0,247	0,14	0,4	
		Erişkin	0,222±0,048	0,234	0,15	0,28	
21.gün	MOP	Genç	0,469±0,048	0,468	0,42	0,53	*
		Erişkin	0,372±0,065	0,378	0,28	0,44	
	Kontrol	Genç	0,255±0,032	0,268	0,21	0,29	
		Erişkin	0,196±0,063	0,188	0,13	0,28	

Mann – Whitney u testi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlı



Şekil 4-5: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama diş hareketinin istatistiksel karşılaştırması

Ortodontik diş hareketi miktarının grup içi farklı zaman aralıklarındaki değişiminin değerlendirilmesinde; 14. günde ölçülen diş hareketi miktarları 7. günde ölçülen diş hareketi miktarlarından fazla bulunmuştur. Ancak diş hareketi miktarlarının zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4-6).



Şekil 4-6: Genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama diş hareketinin zamana bağlı karşılaştırılması

4.2. Alveol Kemiğindeki Yapısal Değişikliklerin Mikro BT Analizler ile Değerlendirilmesi

Maksilla örneklerinin Mikro BT görüntüleri, tomografi analiz yazılımında incelenerek; toplam hacim (TH), kemik hacmi (KH), kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH), kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri yapılmıştır.

Alveol kemiğindeki yapısal değişikliklerin grup içi değerlendirmesinde; genç grup 14. ve 21. günlerde sağ ve sol taraflar arası kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Sağ tarafın medyan değeri sol tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-6, Şekil 4-10).

Erişkin grupta 7. günde kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ tarafın medyan değeri MOP yapılan sol tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-6, Şekil 4-9,10).

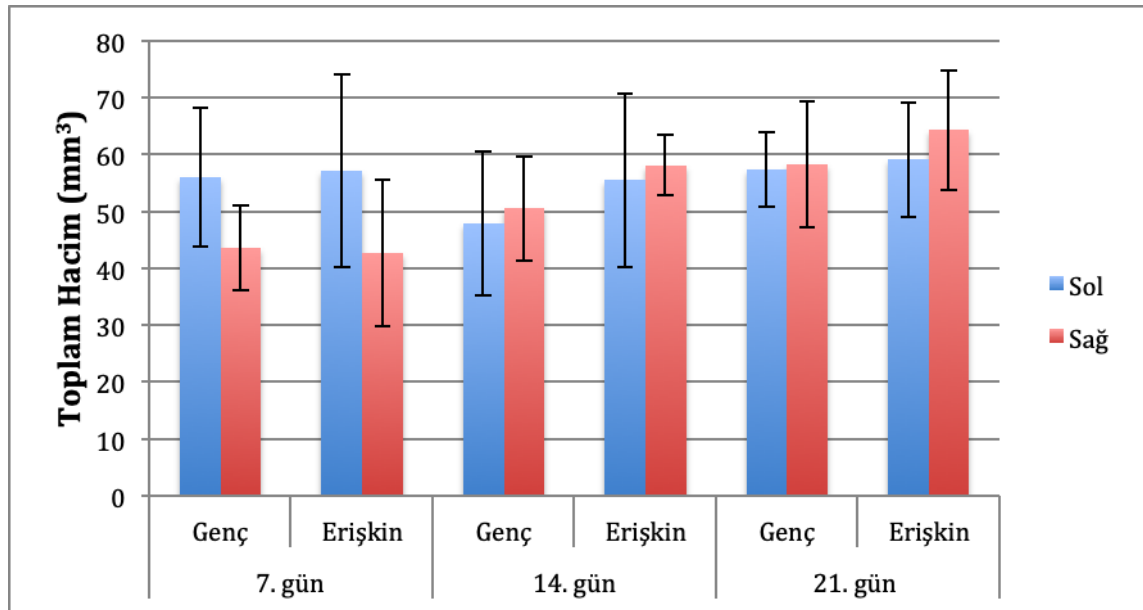
Tablo 4-6: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen alveoler kemik değişikliklerinin istatistiksel karşılaştırılması

Alveol Kemiğindeki Değişiklikler (MİKRO BT)								
Grup	Gün	Taraf	Ort±ss	Medyan	Min	Maks	p	
Genç	Toplam Hacim (TH) (mm ³)	7.gün	MOP	56,042±12,238	51,325	43,99	75,30	
			Kontrol	43,644±7,494	47,500	32,47	50,26	
		14.gün	MOP	48,001±12,667	48,526	27,16	66,41	
			Kontrol	50,535±9,243	51,667	36,00	62,60	
		21.gün	MOP	57,431±6,534	56,133	49,88	67,60	
			Kontrol	58,314±11,097	58,871	45,31	73,26	
	Kemik Hacmi (KH) (mm ³)	7.gün	MOP	21,307±2,767	20,598	18,44	24,73	
			Kontrol	18,570±4,058	17,122	14,86	25,33	
		14.gün	MOP	17,955±6,071	17,232	12,13	27,92	
			Kontrol	16,350±4,833	16,381	8,86	23,06	
		21.gün	MOP	21,321±2,450	21,179	18,37	24,90	
			Kontrol	23,544±3,149	23,392	18,77	27,35	
	Kemik hacmi/ Toplam hacim (KH/TH) (%)	7.gün	MOP	37,384±4,026	37,893	32,63	42,97	
			Kontrol	42,990±7,913	46,488	31,25	50,40	
		14.gün	MOP	37,920±8,662	42,128	23,16	44,69	
			Kontrol	39,893±11,376	43,300	23,73	51,14	
		21.gün	MOP	37,327±4,345	37,790	32,43	43,80	
			Kontrol	41,399±8,659	40,761	28,28	53,27	
	Kemik mineral yoğunluğu (KMY) (g/cm ³)	7.gün	MOP	1,319±0,136	1,299	1,13	1,55	
			Kontrol	1,451±0,192	1,442	1,14	1,68	
		14.gün	MOP	1,344±0,195	1,392	1,03	1,57	*
			Kontrol	1,571±0,122	1,575	1,40	1,77	
		21.gün	MOP	1,237±0,119	1,180	1,16	1,47	*
			Kontrol	1,505±0,269	1,434	1,23	1,84	

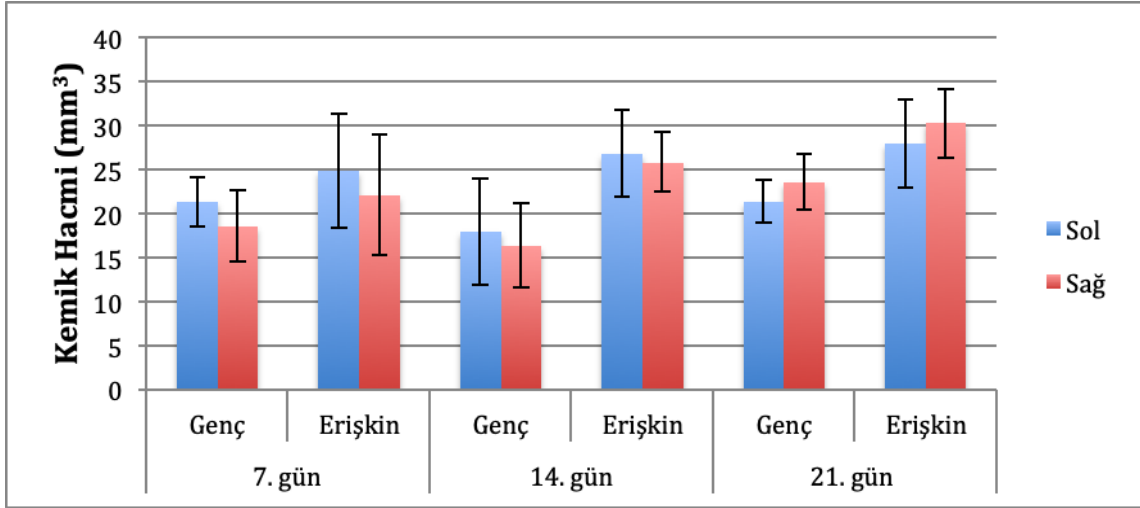
Tablo 4-6'nın devamıdır.

Grup		Gün	Taraf	Ort±ss	Medyan	Min	Maks	p
Erişkin	Toplam Hacim (TH) (mm³)	7.gün	MOP	57,143±16,923	54,851	33,82	81,24	
			Kontrol	42,695±12,958	46,205	23,69	58,20	
		14.gün	MOP	55,581±15,237	52,485	32,73	75,06	
			Kontrol	58,134±5,304	58,351	51,55	64,84	
		21.gün	MOP	59,138±10,130	57,226	48,34	76,19	
			Kontrol	64,337±10,459	60,308	54,56	79,57	
	Kemik Hacmi (KH) (mm³)	7.gün	MOP	24,898±6,489	24,136	17,63	36,89	
			Kontrol	22,076±6,860	22,502	12,56	33,49	
		14.gün	MOP	26,809±4,921	27,251	19,06	33,53	
			Kontrol	25,796±3,411	24,546	22,95	31,63	
		21.gün	MOP	27,962±4,991	28,001	22,62	35,90	
			Kontrol	30,216±3,959	29,398	25,65	36,56	
	Kemik hacmi/ Toplam hacim (KH/TH) (%)	7.gün	MOP	44,515±6,289	43,877	35,62	52,12	*
			Kontrol	52,114±5,654	52,780	45,42	58,59	
		14.gün	MOP	49,576±6,926	48,475	40,52	58,23	
			Kontrol	44,796±7,802	44,958	35,85	52,92	
		21.gün	MOP	47,847±8,245	48,921	35,20	56,62	
			Kontrol	47,794±7,959	49,583	32,23	54,91	
	Kemik mineral yoğunluğu (KMY) (g/cm³)	7.gün	MOP	1,193±0,193	1,164	0,99	1,46	*
			Kontrol	1,570±0,248	1,566	1,15	1,83	
		14.gün	MOP	1,081±0,246	1,085	0,66	1,39	
			Kontrol	1,259±0,378	1,327	0,63	1,69	
		21.gün	MOP	1,317±0,204	1,350	1,02	1,62	
			Kontrol	1,511±0,178	1,514	1,28	1,78	

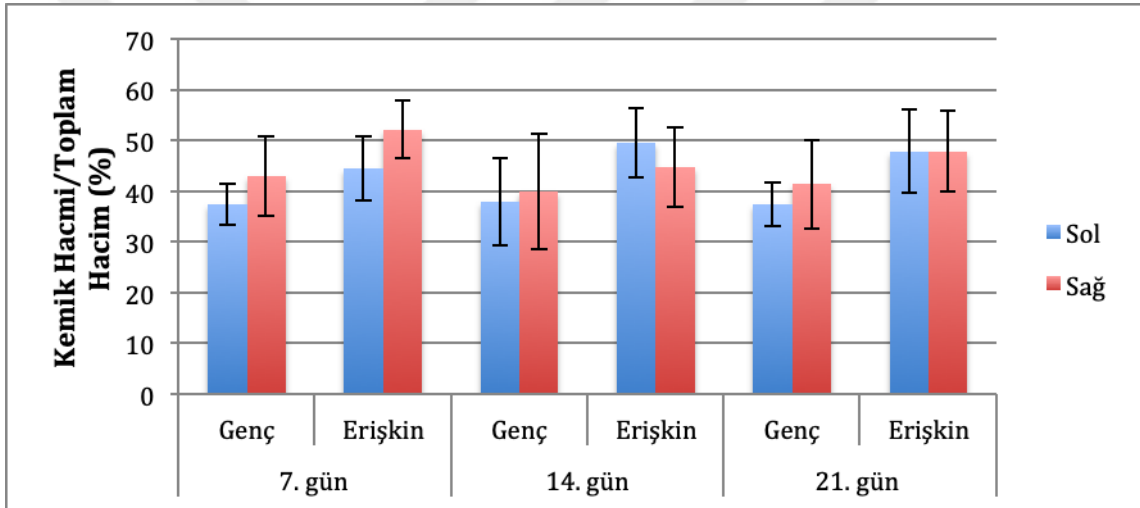
Mann – Whitney u testi. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı



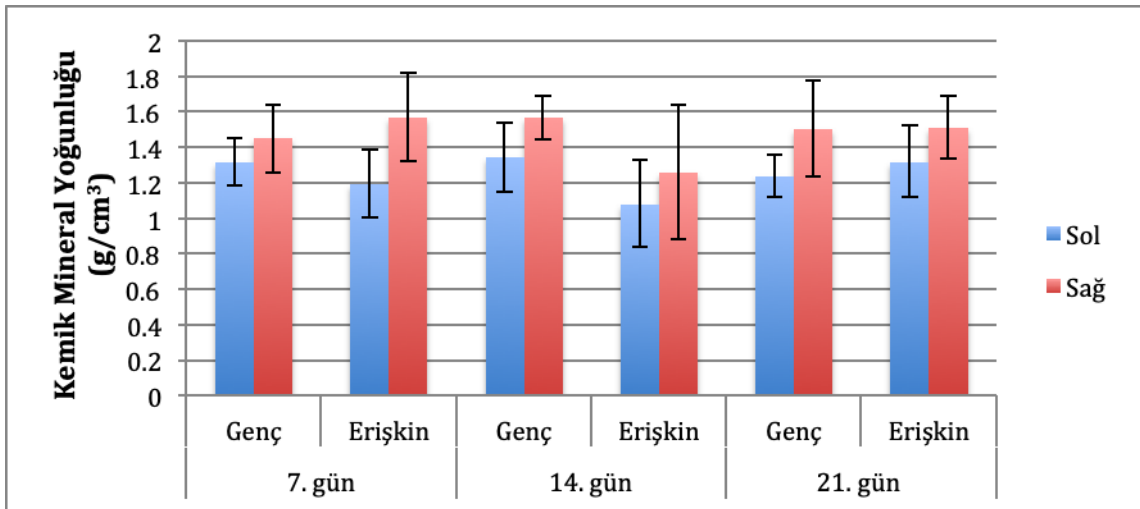
Şekil 4-7: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen Toplam Hacim (TH) değişimleri



Şekil 4-8: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Hacmi (KH) değişimleri



Şekil 4-9: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Hacmi/Toplam Hacim (KH/TH) değişimleri



Şekil 4-10: MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) değişimleri

Alveol kemiğindeki yapısal değişikliklerin genç ve erişkin gruplar arası değerlendirmesinde; 14. ve 21. günlerde sol ve sağ tarafta ayrı ayrı genç ve erişkin gruplar arası kemik hacmi (KH) ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grubun medyan değeri erişkin gruba göre daha azdır (Tablo 4-7, Şekil 4-12).

14. ve 21. günlerde MOP yapılan sol tarafta genç ve erişkin gruplar arası kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grubun medyan değeri erişkin gruba göre azdır (Tablo 4-7, Şekil 4-13).

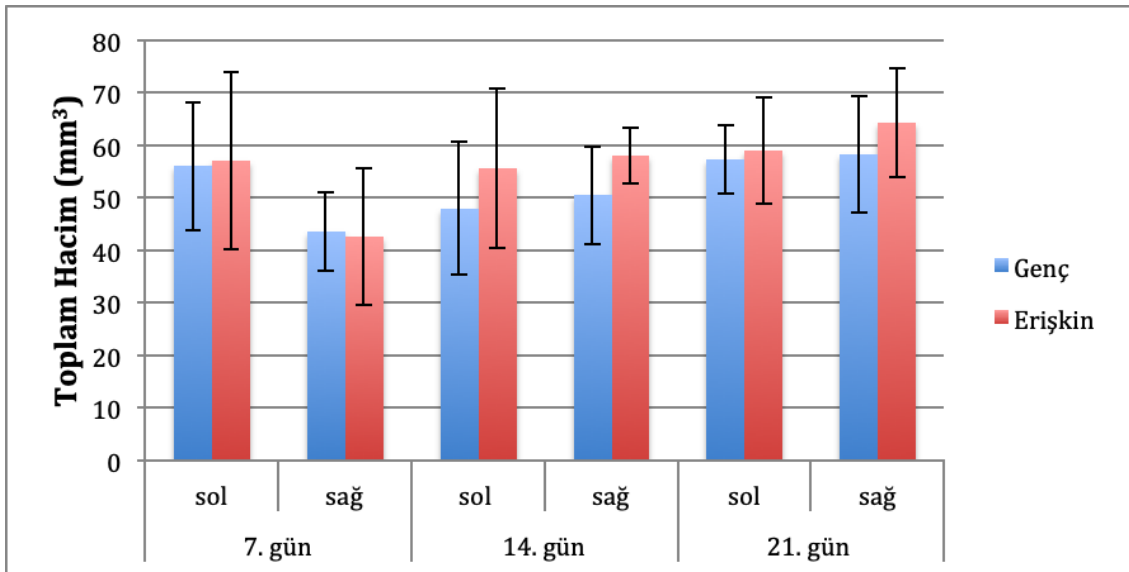
Tablo 4-7: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen alveoler kemik değişikliklerinin istatistiksel karşılaştırılması

Alveol Kemiğindeki Değişiklikler (MİKRO BT)								
	Gün	Taraf	Grup	Ortalama $\pm$ ss	Medyan	Min	Maks	p
Toplam Hacim (TH) (mm ³)	7. gün	MOP	Genç	56,042 $\pm$ 12,238	51,325	43,99	75,30	
			Erişkin	57,143 $\pm$ 16,923	54,851	33,82	81,24	
		Kontrol	Genç	43,644 $\pm$ 7,494	47,500	32,47	50,26	
			Erişkin	42,695 $\pm$ 12,958	46,205	23,69	58,20	
	14. gün	MOP	Genç	48,001 $\pm$ 12,667	48,526	27,16	66,41	
			Erişkin	55,581 $\pm$ 15,237	52,485	32,73	75,06	
		Kontrol	Genç	50,535 $\pm$ 9,243	51,667	36,00	62,60	
			Erişkin	58,134 $\pm$ 5,304	58,351	51,55	64,84	
	21. gün	MOP	Genç	57,431 $\pm$ 6,534	56,133	49,88	67,60	
			Erişkin	59,138 $\pm$ 10,130	57,226	48,34	76,19	
		Kontrol	Genç	58,314 $\pm$ 11,097	58,871	45,31	73,26	
			Erişkin	64,337 $\pm$ 10,459	60,308	54,56	79,57	
Kemik Hacmi (KH) (mm ³)	7. gün	MOP	Genç	21,307 $\pm$ 2,767	20,598	18,44	24,73	
			Erişkin	24,898 $\pm$ 6,489	24,136	17,63	36,89	
		Kontrol	Genç	18,570 $\pm$ 4,058	17,122	14,86	25,33	
			Erişkin	22,076 $\pm$ 6,860	22,502	12,56	33,49	
	14. gün	MOP	Genç	17,955 $\pm$ 6,071	17,232	12,13	27,92	*
			Erişkin	26,809 $\pm$ 4,921	27,251	19,06	33,53	
		Kontrol	Genç	16,350 $\pm$ 4,833	16,381	8,86	23,06	*
			Erişkin	25,796 $\pm$ 3,411	24,546	22,95	31,63	
	21. gün	MOP	Genç	21,321 $\pm$ 2,450	21,179	18,37	24,90	*
			Erişkin	27,962 $\pm$ 4,991	28,001	22,62	35,90	
		Kontrol	Genç	23,544 $\pm$ 3,149	23,392	18,77	27,35	**
			Erişkin	30,216 $\pm$ 3,959	29,398	25,65	36,56	

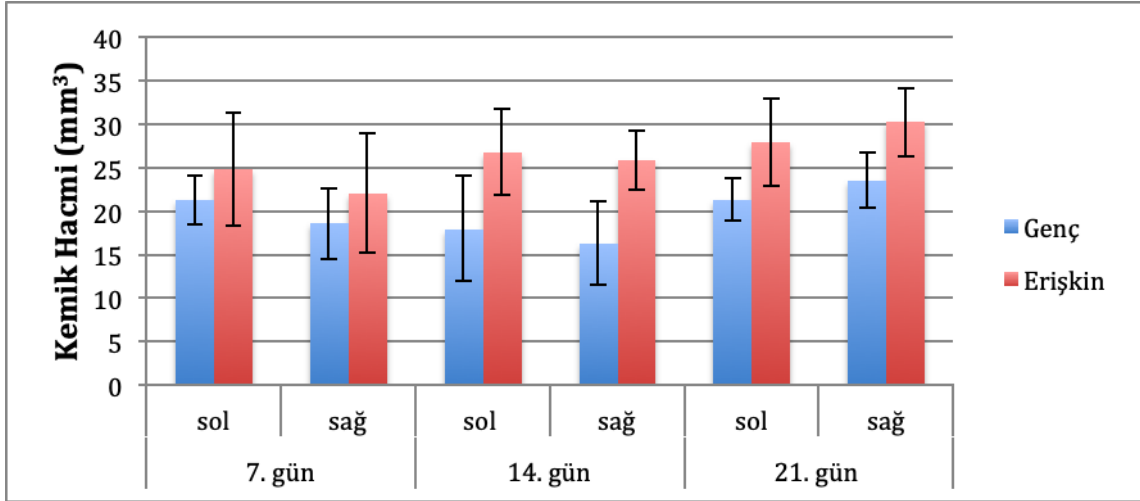
Tablo 4-7'nin devamıdır.

	Gün	Taraf	Grup	Ortalama±ss	Medyan	Min	Maks	p
Kemik Hacmi/Toplam Hacim (KH/TH) (%)	7. gün	MOP	Genç	37,384±4,026	37,893	32,63	42,97	
			Erişkin	44,515±6,289	43,877	35,62	52,12	
		Kontrol	Genç	42,990±7,913	46,488	31,25	50,40	
			Erişkin	52,114±5,654	52,780	45,42	58,59	
	14. gün	MOP	Genç	37,920±8,662	42,128	23,16	44,69	*
			Erişkin	49,576±6,926	48,475	40,52	58,23	
		Kontrol	Genç	39,893±11,376	43,300	23,73	51,14	
			Erişkin	44,796±7,802	44,958	35,85	52,92	
	21. gün	MOP	Genç	37,327±4,345	37,790	32,43	43,80	*
			Erişkin	47,847±8,245	48,921	35,20	56,62	
		Kontrol	Genç	41,399±8,659	40,761	28,28	53,27	
			Erişkin	47,794±7,959	49,583	32,23	54,91	
Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) (g/cm ³)	7. gün	MOP	Genç	1,319±0,136	1,299	1,13	1,55	
			Erişkin	1,193±0,193	1,164	0,99	1,46	
		Kontrol	Genç	1,451±0,192	1,442	1,14	1,68	
			Erişkin	1,570±0,248	1,566	1,15	1,83	
	14. gün	MOP	Genç	1,344±0,195	1,392	1,03	1,57	
			Erişkin	1,081±0,246	1,085	0,66	1,39	
		Kontrol	Genç	1,571±0,122	1,575	1,40	1,77	
			Erişkin	1,259±0,378	1,327	0,63	1,69	
	21. gün	MOP	Genç	1,237±0,119	1,180	1,16	1,47	
			Erişkin	1,317±0,204	1,350	1,02	1,62	
		Kontrol	Genç	1,505±0,269	1,434	1,23	1,84	
			Erişkin	1,511±0,178	1,514	1,28	1,78	

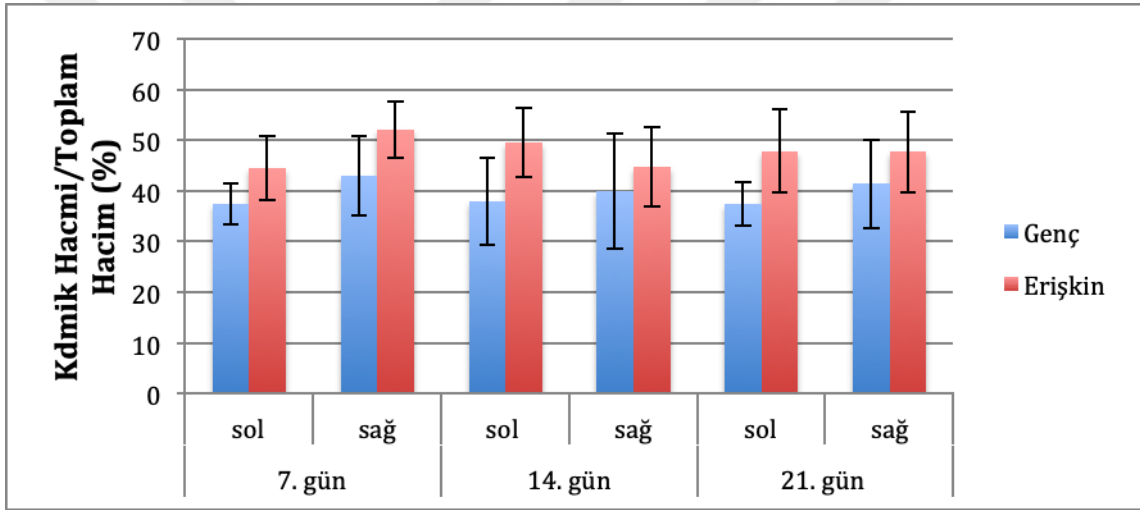
Mann – Whitney u testi. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ istatistiksel anlamlı



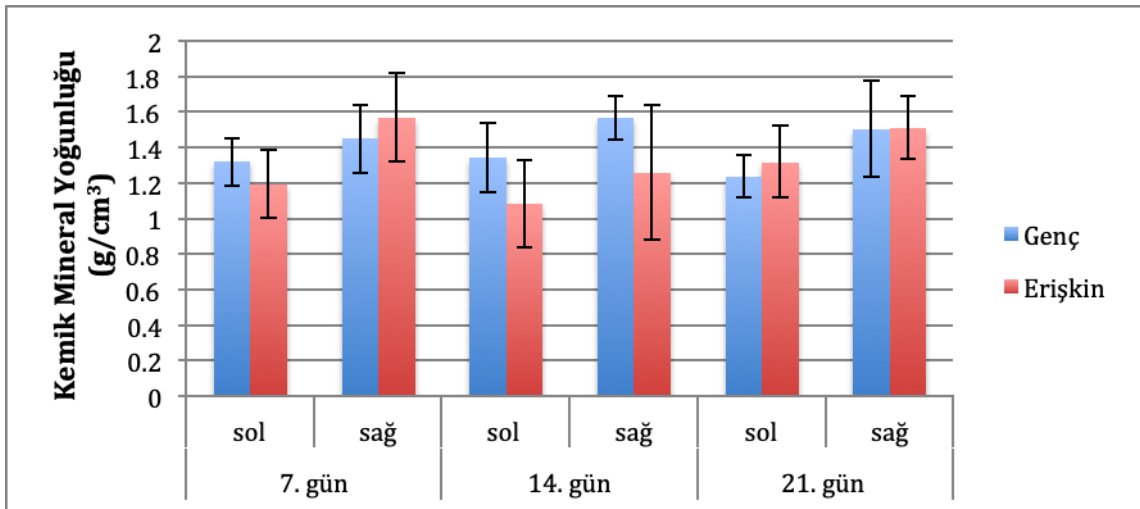
Şekil 4-11: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen Toplam Hacim (TH) değişimleri



Şekil 4-12: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Hacmi (KH) değişimleri



Şekil 4-13: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Hacmi/Toplam Hacim (KH/TH) değişimleri



Şekil 4-14: Genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) değişimleri

Alveol kemiğindeki yapısal değişikliklerin farklı zaman aralıklarında değerlendirilmesinde; erişkin grup sağ tarafta toplam hacim (TH) ölçümünde, sadece 7. ve 21. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). 21. gün ölçümü 7. güne göre daha fazladır (Tablo 4-8).

Erişkin grup sağ tarafta kemik hacmi (KH) ölçümünde, sadece 7. ve 21. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). 21. gün ölçümü 7. güne göre daha fazladır (Şekil 4-5, Tablo 4-8).

Genç grup sağ tarafta kemik hacmi (KH) ölçümünde, sadece 14. ve 21. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). 21. gün ölçümü 14. güne göre daha fazladır (Şekil 4-5, Tablo 4-8).

Tablo 4-8: Genç ve erişkin gruplarda elde edilen alveoler kemik değişikliklerinin zamana bağlı karşılaştırılması

Alveol Kemiğindeki Değişiklikler (MİKRO BT)									
		Taraf	Gün	Ortalama $\pm$ ss	Medyan	p	7-14 gün	7-21 gün	14-21 gün
Toplam Hacim (TH) (mm ³)	Genç	MOP	7.gün	56,042 $\pm$ 12,238	51,325				
			14.gün	48,001 $\pm$ 12,667	48,526				
			21.gün	57,431 $\pm$ 6,534	56,133				
		Kontrol	7.gün	43,644 $\pm$ 7,494	47,500				
			14.gün	50,535 $\pm$ 9,243	51,667				
			21.gün	58,314 $\pm$ 11,097	58,871				
	Erişkin	MOP	7.gün	57,143 $\pm$ 16,923	54,851				
			14.gün	55,581 $\pm$ 15,237	52,485				
			21.gün	59,138 $\pm$ 10,130	57,226				
		Kontrol	7.gün	42,695 $\pm$ 12,958	46,205	*		*	
			14.gün	58,134 $\pm$ 5,304	58,351				
			21.gün	64,337 $\pm$ 10,459	60,308				
Kemik Hacmi (KH) (mm ³)	Genç	MOP	7.gün	21,307 $\pm$ 2,767	20,598				
			14.gün	17,955 $\pm$ 6,071	17,232				
			21.gün	21,321 $\pm$ 2,450	21,179				
		Kontrol	7.gün	18,570 $\pm$ 4,058	17,122	*			*
			14.gün	16,350 $\pm$ 4,833	16,381				
			21.gün	23,544 $\pm$ 3,149	23,392				
	Erişkin	MOP	7.gün	24,898 $\pm$ 6,489	24,136				
			14.gün	26,809 $\pm$ 4,921	27,251				
			21.gün	27,962 $\pm$ 4,991	28,001				
		Kontrol	7.gün	22,076 $\pm$ 6,860	22,502	*		*	
			14.gün	25,796 $\pm$ 3,411	24,546				
			21.gün	30,216 $\pm$ 3,959	29,398				

Tablo 4-8'in devamıdır.

		Taraf	Gün	Ortalama±ss	Medyan	p	7-14 gün	7-21 gün	14-21 gün
Kemik Hacmi/Toplam Hacim (KH/TH) (%)	Genç	MOP	7.gün	37,384±4,026	37,893				
			14.gün	37,920±8,662	42,128				
			21.gün	37,327±4,345	37,790				
		Kontrol	7.gün	42,990±7,913	46,488				
			14.gün	39,893±11,376	43,300				
			21.gün	41,399±8,659	40,761				
	Erişkin	MOP	7.gün	44,515±6,289	43,877				
			14.gün	49,576±6,926	48,475				
			21.gün	47,847±8,245	48,921				
		Kontrol	7.gün	52,114±5,654	52,780				
			14.gün	44,796±7,802	44,958				
			21.gün	47,794±7,959	49,583				
Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) (g/cm ³)	Genç	MOP	7.gün	1,319±0,136	1,299				
			14.gün	1,344±0,195	1,392				
			21.gün	1,237±0,119	1,180				
		Kontrol	7.gün	1,451±0,192	1,442				
			14.gün	1,571±0,122	1,575				
			21.gün	1,505±0,269	1,434				
	Erişkin	MOP	7.gün	1,193±0,193	1,164				
			14.gün	1,081±0,246	1,085				
			21.gün	1,317±0,204	1,350				
		Kontrol	7.gün	1,570±0,248	1,566				
			14.gün	1,259±0,378	1,327				
			21.gün	1,511±0,178	1,514				

Mann – Whitney u testi. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı

4.3. Histolojik Değerlendirmeler

4.3.1. Periodontal Ligaman Mesafesinin Değerlendirilmesi

Hematoksilen&Eozin ile boyanan preparatlar üzerinde periodontal ligaman mesafesi ölçülmüştür. Ölçümler için mezial taraf sıkışma bölgesi; distal taraf ise gerilme bölgesi olarak tanımlanmıştır.

4.3.1.1. Gerilme Bölgesi Ölçümleri

Gerilme bölgesindeki PDL mesafesinin grup içi değerlendirmesinde; genç grupta 7. ve 21. günlerde MOP yapılan sol taraf ölçümleri sağ taraftan fazla bulunmuş; fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Erişkin grupta ise 14. günde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). MOP yapılan sol tarafın medyan değeri sağ tarafa göre fazladır (Tablo 4-9).

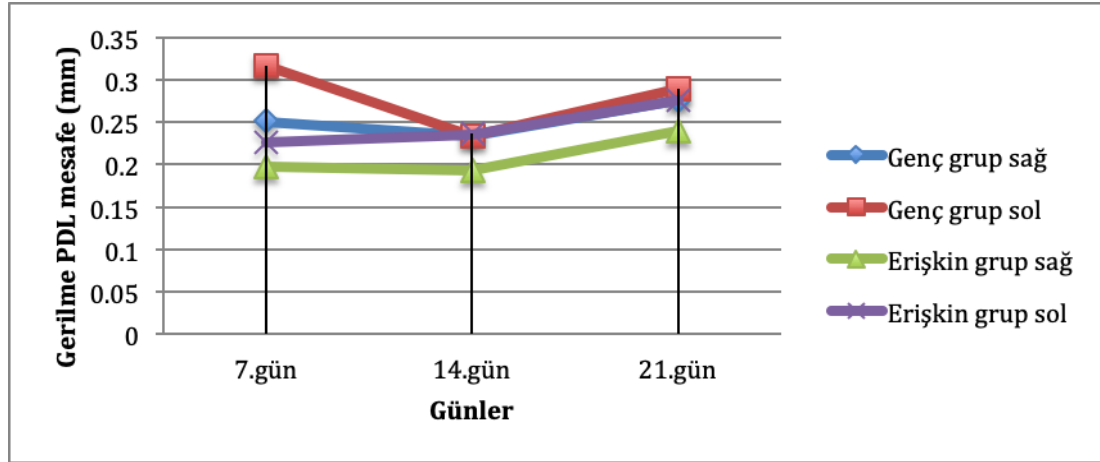
Tablo 4-9: Gerilme bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama PDL mesafesinin istatistiksel karşılaştırılması

PDL Mesafesi (GERİLME)							
Grup	Gün	Taraf	Ort±ss (mm)	Medyan	Min	Maks	p
Genç	7.gün	MOP	0,317±0,107	0,290	0,21	0,52	
		Kontrol	0,252±0,085	0,220	0,17	0,40	
	14.gün	MOP	0,233±0,044	0,245	0,15	0,28	
		Kontrol	0,233±0,045	0,240	0,15	0,28	
	21.gün	MOP	0,290±0,077	0,305	0,16	0,38	
		Kontrol	0,277±0,085	0,275	0,18	0,40	
Erişkin	7.gün	MOP	0,227±0,066	0,215	0,16	0,31	
		Kontrol	0,198±0,046	0,180	0,15	0,27	
	14.gün	MOP	0,237±0,031	0,235	0,19	0,28	*
		Kontrol	0,193±0,020	0,190	0,17	0,22	
	21.gün	MOP	0,277±0,037	0,265	0,25	0,35	
		Kontrol	0,240±0,062	0,245	0,13	0,32	

Mann – Whitney u testi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlı

Gerilme bölgesindeki PDL mesafesinin genç ve erişkin gruplar arası değerlendirmesinde; 7, 14 ve 21. günlerde sol ve sağ tarafta ayrı ayrı genç grubun ölçümleri erişkin gruptan fazla bulunmuştur. Ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4-15).

Hiçbir grupta ve tarafta ölçümlerin zaman içerisindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4-15).



Şekil 4-15: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama PDL mesafesinin zamana bağlı değişimi

4.3.1.2. Sıkışma Bölgesi Ölçümleri

Sıkışma bölgesindeki PDL mesafesinin grup içi değerlendirmesinde; 7. ve 14. günlerde genç ve erişkin grupta ayrı ayrı MOP yapılan sol tarafın ölçümleri sağ taraftan fazla bulunmuştur. Ancak sağ ve sol taraf arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: Sıkışma bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında farklı zaman dilimlerinde elde edilen ortalama PDL mesafesinin istatistiksel karşılaştırılması

PDL Mesafesi (SIKIŞMA)							
Grup	Gün	Taraf	Ort±ss (mm)	Medyan	Min	Maks	p
Genç	7. gün	MOP	0,257±0,092	0,245	0,15	0,39	
		Kontrol	0,243±0,139	0,195	0,15	0,52	
	14. gün	MOP	0,220±0,027	0,210	0,20	0,27	
		Kontrol	0,200±0,043	0,190	0,16	0,26	
	21. gün	MOP	0,253±0,064	0,270	0,15	0,32	
		Kontrol	0,267±0,085	0,260	0,17	0,38	
Erişkin	7. gün	MOP	0,167±0,029	0,170	0,13	0,21	
		Kontrol	0,152±0,029	0,155	0,10	0,19	
	14. gün	MOP	0,173±0,044	0,155	0,13	0,25	
		Kontrol	0,143±0,033	0,135	0,11	0,20	
	21. gün	MOP	0,203±0,072	0,165	0,14	0,30	
		Kontrol	0,185±0,062	0,160	0,15	0,31	

Mann – Whitney u testi. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı

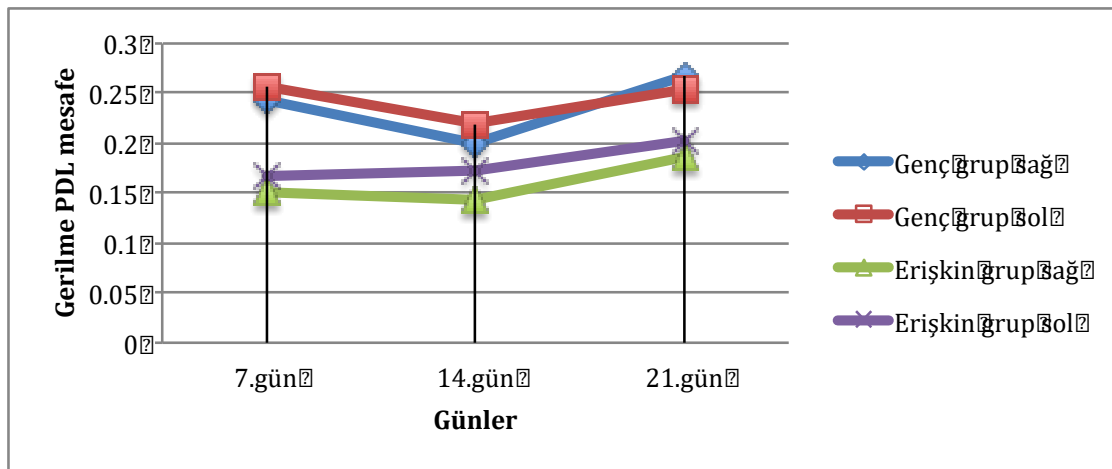
Sıkışma bölgesindeki PDL mesafesinin genç ve erişkin gruplar arası değerlendirmesinde; 14. ve 21. günlerde sağ tarafta genç ve erişkin gruplar arası medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç gruptaki ölçümler erişkin gruba göre daha fazladır (Tablo 4-11).

Tablo 4-11: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde elde edilen PDL mesafesinin istatistiksel karşılaştırması

PDL Mesafesi (SIKIŞMA)							
Gün	Taraf	Grup	Ort±ss (mm)	Medyan	Min	Maks	p
7.gün	MOP	Genç	0,257±0,092	0,245	0,15	0,39	
		Erişkin	0,167±0,029	0,170	0,13	0,21	
	Kontrol	Genç	0,243±0,139	0,195	0,15	0,52	
		Erişkin	0,152±0,029	0,155	0,10	0,19	
14.gün	MOP	Genç	0,220±0,027	0,210	0,20	0,27	
		Erişkin	0,173±0,044	0,155	0,13	0,25	
	Kontrol	Genç	0,200±0,043	0,190	0,16	0,26	*
		Erişkin	0,143±0,033	0,135	0,11	0,20	
21.gün	MOP	Genç	0,253±0,064	0,270	0,15	0,32	
		Erişkin	0,203±0,072	0,165	0,14	0,30	
	Kontrol	Genç	0,267±0,085	0,260	0,17	0,38	*
		Erişkin	0,185±0,062	0,160	0,15	0,31	

Mann – Whitney u testi. * $p<0,05$ istatistiksel anlamlı

Sıkışma bölgesi PDL mesafesinin grup içi farklı zaman aralıklarındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4-7).



Şekil 4-16: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda elde edilen ortalama PDL mesafesinin zamana bağlı değişimi

4.3.2. Osteoklastogenezisin ve Osteogenezin Değerlendirilmesi

4.3.2.1. Gerilme Bölgesi Ölçümleri

Gerilme bölgesindeki immünohistokimyasal belirteçlerin genç grup içi değerlendirmesi Tablo 4-12’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4-12: Genç grupta gerilme bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal Belirteçler (GENÇ GRUP - GERİLME)							
	Gün	Taraf	Ortalama±ss	Medyan	Min	Maks	P değeri
RANK gerilme	7.gün	MOP	26,167±5,947	26,50	17,00	33,00	
		Kontrol	20,833±3,710	20,00	17,00	27,00	
	14.gün	MOP	32,167±4,167	32,50	27,00	37,00	
		Kontrol	29,000±5,514	27,50	22,00	37,00	
	21.gün	MOP	34,500±3,450	34,00	30,00	39,00	
		Kontrol	29,333±5,715	30,00	22,00	37,00	
RANKL gerilme	7.gün	MOP	27,500±2,739	27,50	24,00	31,00	
		Kontrol	23,833±4,262	23,00	20,00	32,00	
	14.gün	MOP	42,333±4,633	41,50	38,00	51,00	*
		Kontrol	26,333±5,989	27,50	17,00	33,00	
	21.gün	MOP	35,833±5,601	35,00	30,00	46,00	**
		Kontrol	29,333±3,386	30,00	24,00	33,00	
OPN gerilme	7.gün	MOP	43,667±12,738	40,00	34,00	69,00	
		Kontrol	39,833±7,083	38,50	34,00	53,00	
	14.gün	MOP	59,167±7,782	58,00	52,00	72,00	*
		Kontrol	40,667±5,428	41,00	33,00	46,00	
	21.gün	MOP	52,167±7,757	51,00	41,00	61,00	**
		Kontrol	41,667±5,538	41,00	35,00	51,00	
OPG gerilme	7.gün	MOP	38,167±6,494	37,50	29,00	48,00	
		Kontrol	30,000±8,367	29,00	22,00	43,00	
	14.gün	MOP	29,000±4,648	29,00	21,00	34,00	
		Kontrol	31,833±3,764	32,00	26,00	37,00	
	21.gün	MOP	32,500±3,082	33,00	28,00	36,00	*
		Kontrol	25,000±2,449	25,00	21,00	28,00	
TRAP gerilme	7.gün	MOP	11,500±2,429	11,00	9,00	16,00	**
		Kontrol	9,167±1,169	9,00	8,00	11,00	
	14.gün	MOP	14,667±5,125	13,50	9,00	24,00	
		Kontrol	11,333±1,506	11,00	10,00	14,00	
	21.gün	MOP	14,500±2,258	14,50	12,00	17,00	**
		Kontrol	10,167±2,639	10,00	7,00	14,00	

Mann – Whitney u testi. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı

Genç grup gerilme bölgesinde, RANK değerleri 7, 14 ve 21. günlerde MOP yapılan sol tarafın ölçümleri sağ taraftan fazla bulunmuştur. Ancak sağ ve sol taraf arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4-12).

Genç grupta RANKL 14. gün ve 21. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-12).

Genç grupta OPN 14. gün ve 21. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-12, Şekil 3-10c, Şekil 3-10d).

Genç grupta OPG 21. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-12).

Genç grupta TRAP 7. ve 21. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-12).

Gerilme bölgesindeki immünohistokimyasal belirteçlerin erişkin grup için değerlendirilmesi Tablo 4-13’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Erişkin grupta RANK ve RANKL değerleri 7, 14 ve 21. günlerde MOP yapılan sol tarafta sağ tarafa göre fazla bulunmuştur. Ancak sağ ve sol taraflar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

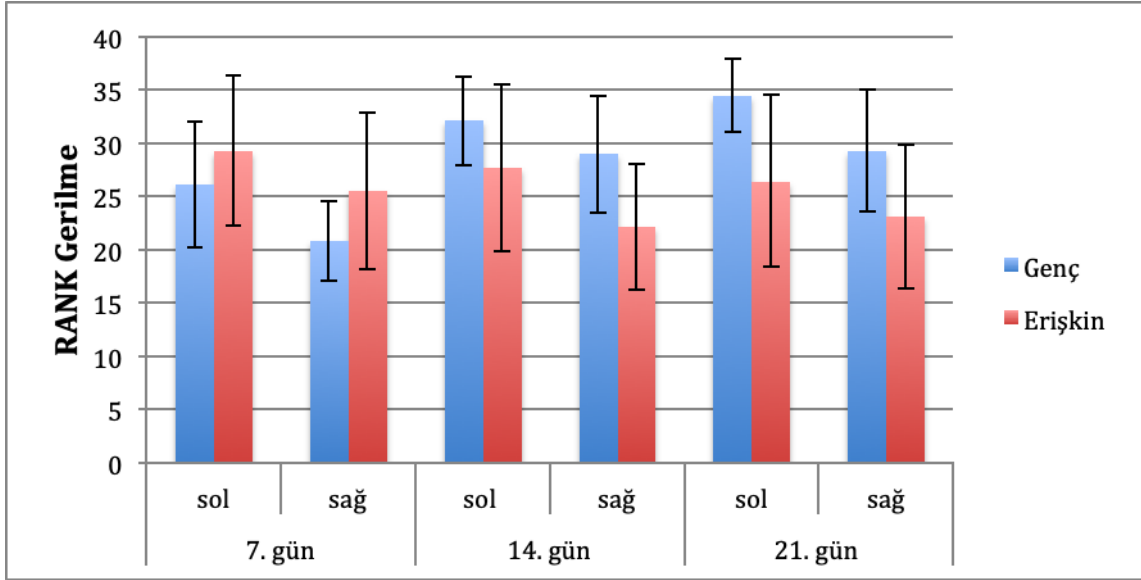
Erişkin grupta sadece TRAP 21. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-13).

Tablo 4-13: Erişkin grupta gerilme bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal Belirteçler (ERİŞKİN GRUP - GERİLME)							
	Gün	Taraf	Ortalama±ss	Medyan	Min	Maks	p
RANK gerilme	7.gün	MOP	29,333±7,090	27,50	22,00	41,00	
		Kontrol	25,500±7,342	22,50	18,00	37,00	
	14.gün	MOP	27,667±7,840	30,00	12,00	33,00	
		Kontrol	22,167±5,947	24,00	14,00	28,00	
	21.gün	MOP	26,443±8,096	24,00	17,00	40,66	
		Kontrol	23,100±6,739	22,00	13,00	33,00	
RANKL gerilme	7.gün	MOP	29,433±9,113	26,00	22,00	47,00	
		Kontrol	26,500±6,950	27,50	18,00	33,00	
	14.gün	MOP	34,500±4,764	32,50	30,00	41,00	
		Kontrol	30,500±2,074	30,50	28,00	33,00	
	21.gün	MOP	31,333±8,214	33,00	17,00	41,00	
		Kontrol	26,822±4,011	28,00	20,33	31,60	
OPN gerilme	7.gün	MOP	36,500±7,609	33,50	30,00	47,00	
		Kontrol	29,667±7,763	28,00	21,00	44,00	
	14.gün	MOP	25,833±8,998	28,50	14,00	36,00	
		Kontrol	27,333±7,992	30,00	13,00	36,00	
	21.gün	MOP	40,110±4,754	39,00	36,00	48,00	
		Kontrol	36,553±5,361	35,50	30,66	44,00	
OPG gerilme	7.gün	MOP	24,167±8,704	22,50	12,00	38,00	
		Kontrol	29,333±2,658	29,50	26,00	32,00	
	14.gün	MOP	23,833±6,242	23,50	14,00	31,00	
		Kontrol	20,833±6,940	23,00	7,00	26,00	
	21.gün	MOP	34,667±7,367	34,00	23,00	44,00	
		Kontrol	38,000±5,899	38,00	28,00	46,00	
TRAP gerilme	7.gün	MOP	12,667±3,830	11,50	9,00	20,00	
		Kontrol	12,833±3,061	13,00	9,00	17,00	
	14.gün	MOP	13,000±2,366	13,50	9,00	16,00	
		Kontrol	11,500±1,517	11,50	9,00	13,00	
	21.gün	MOP	10,000±2,608	9,50	7,00	14,00	*
		Kontrol	6,833±1,472	6,50	5,00	9,00	

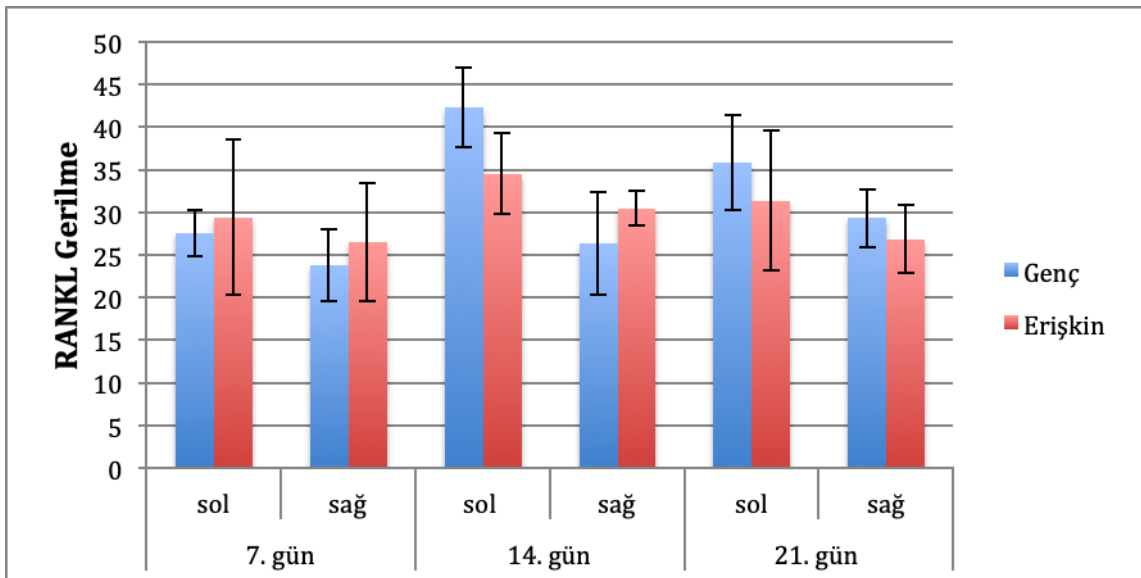
Mann – Whitney u testi. * $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı

Gerilme bölgesindeki immünohistokimyasal belirteçlerin genç ve erişkin gruplar arası değerlendirmesinde; 14 ve 21. günde sol ve sağ tarafta genç grup RANK ölçümleri erişkin gruba göre daha fazladır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4-17).



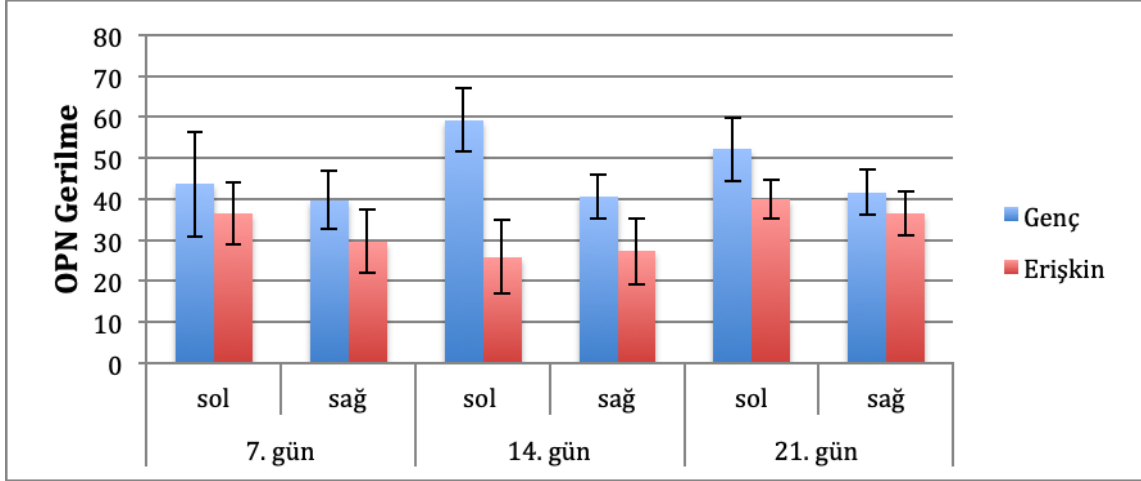
Şekil 4-17: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde RANK ölçümü

14. günde MOP yapılan sol tarafta genç ve erişkin gruplar arası RANKL ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). Genç grupta ölçümler erişkin gruba göre daha fazladır (Şekil 4-18).



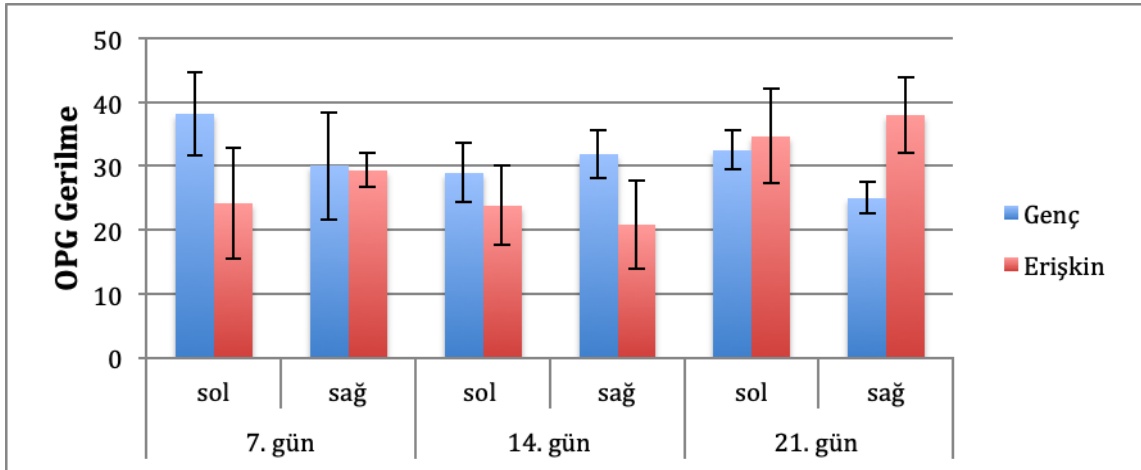
Şekil 4-18: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde RANKL ölçümü

7. ve 14. günde sağ tarafta genç ve erişkin gruplar arası OPN ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grupta ölçümler erişkin gruba göre daha fazladır. 14. ve 21. günde MOP yapılan sol tarafta genç ve erişkin gruplar arası OPN ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grupta ölçümler erişkin gruba göre daha fazladır (Şekil 4-19).



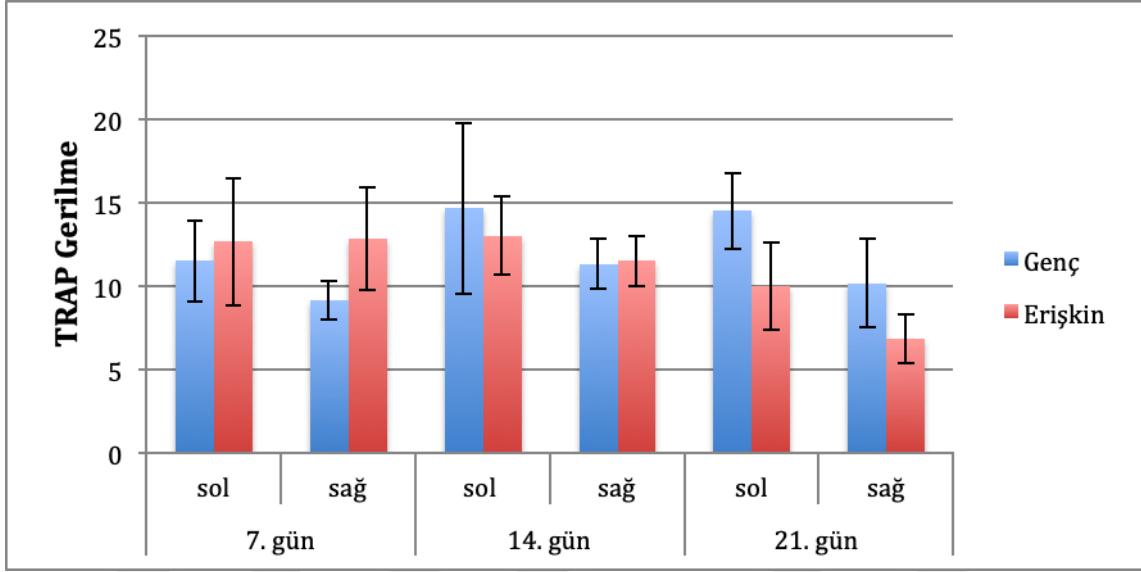
Şekil 4-19: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde OPN ölçümü

7. günde MOP yapılan sol tarafta genç ve erişkin gruplar arası OPG ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grupta ölçümler erişkin gruba göre daha fazladır. 14. ve 21. günde sağ tarafta genç ve erişkin gruplar arası OPG ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). 14. günde genç grupta ölçümler erişkin gruba göre daha fazla iken 21. günde erişkin grubun ortalaması genç gruba göre daha yüksektir (Şekil 4-20).



Şekil 4-20: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde OPG ölçümü

7. ve 21. günde sağ tarafta genç ve erişkin gruplar arası TRAP ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). 21. günde genç grupta ölçümler erişkin gruba göre daha fazla iken 7. günde erişkin grubun ortalaması genç gruba göre daha yüksektir. 21. günde MOP yapılan sol tarafta genç ve erişkin gruplar arası TRAP ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grupta ölçümler erişkin gruba göre daha fazladır (Şekil 4-21).

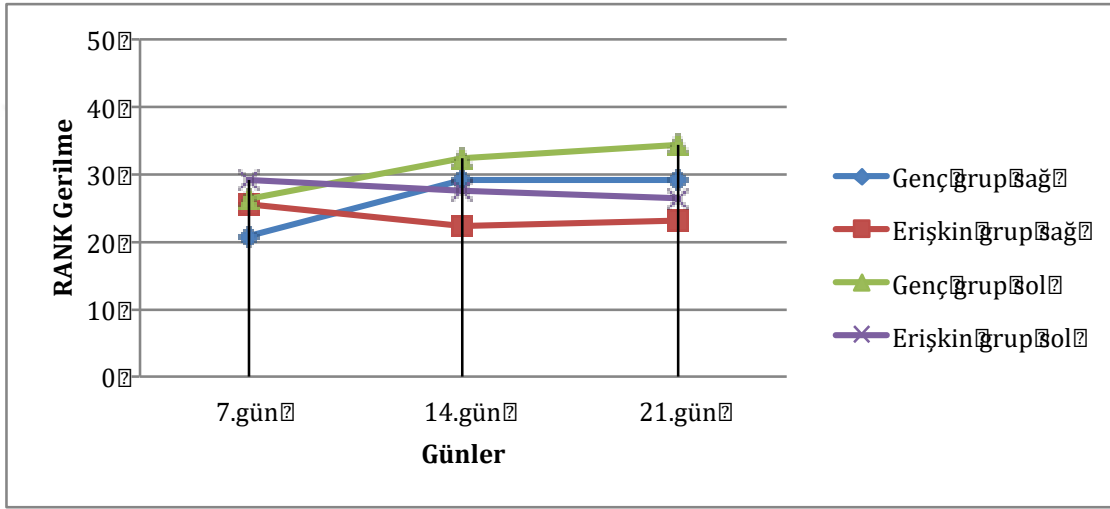


Şekil 4-21: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde TRAP ölçümü

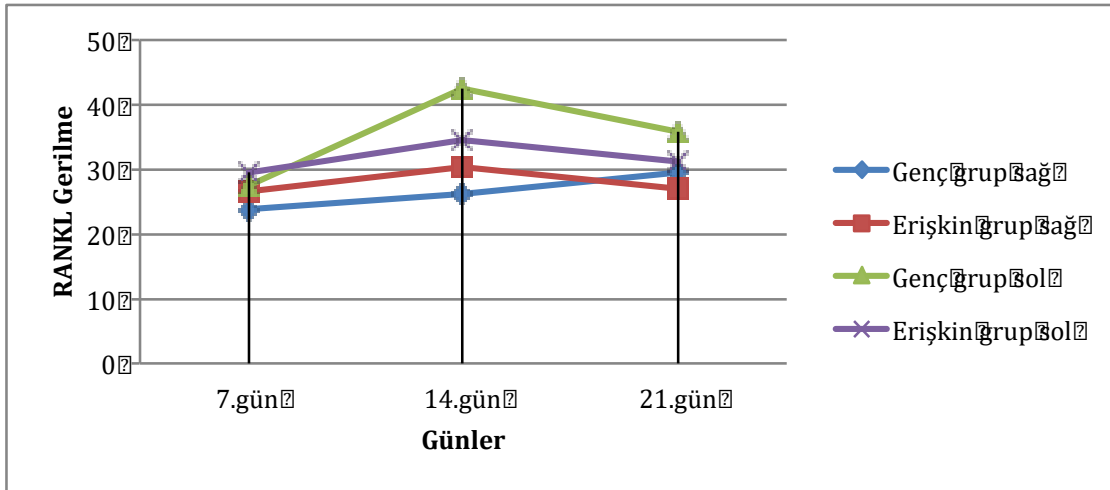
Gerilme bölgesi immünohistokimyasal belirteçlerin grup içi farklı zaman aralıklarındaki değişiminin değerlendirilmesinde;

- Genç grup MOP yapılan sol tarafta; RANK ölçümünde 7. ve 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. gün değeri 7. güne göre daha fazladır (Şekil 4-22). RANKL ve OPN ölçümünde 7. ve 14. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 14. gün değeri 7. güne göre daha fazladır (Şekil 4-23,24). OPG ölçümünde 7. ve 14. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 7. gün değeri 14. güne göre daha fazladır (Şekil 4-25).
- Genç grup sağ tarafta; RANK ölçümünde 7. ve 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. gün değeri 7. güne göre daha fazladır (Şekil 4-22).

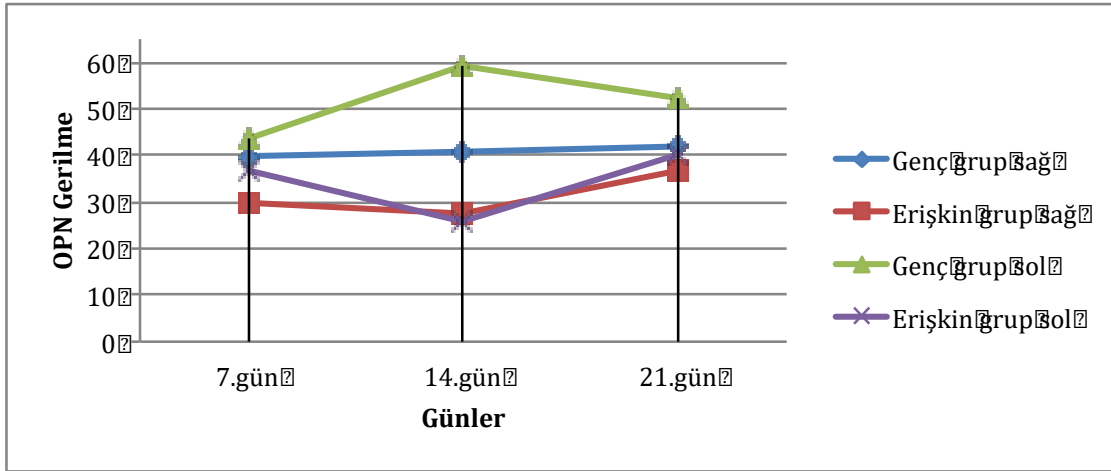
- Erişkin grup MOP yapılan sol tarafta; OPN ölçümünde 14. ve 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. gün değeri 14. güne göre daha fazladır (Şekil 4-24).
- Erişkin grup sağ tarafta; OPG ölçümünde 14. ve 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. gün değeri 14. güne göre daha fazladır (Şekil 4-25). TRAP ölçümünde 7. ile 21. ve 14. ile 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. gün değeri diğer günlere göre daha azdır (Şekil 4-26).



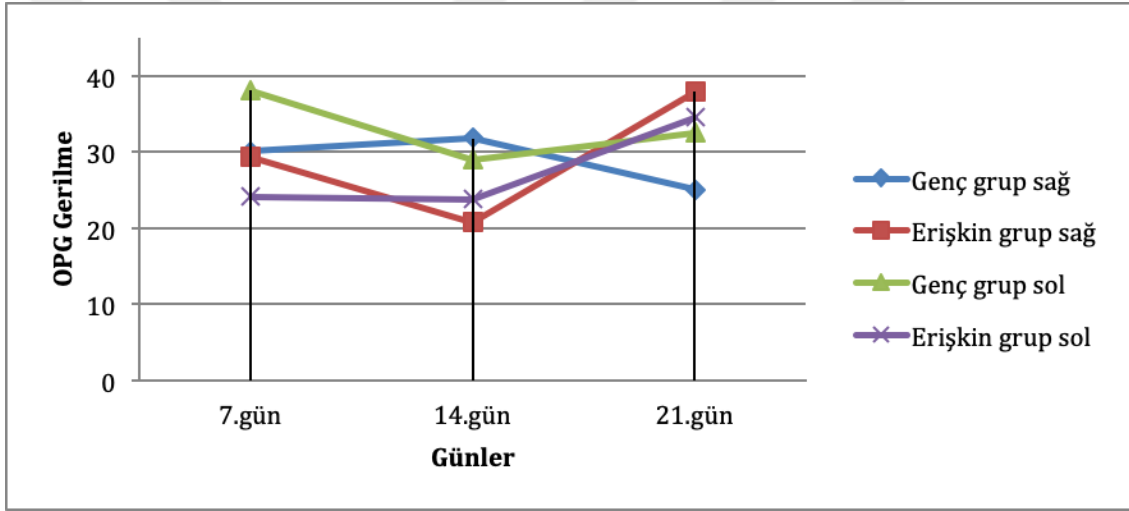
Şekil 4-22: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda RANK ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması



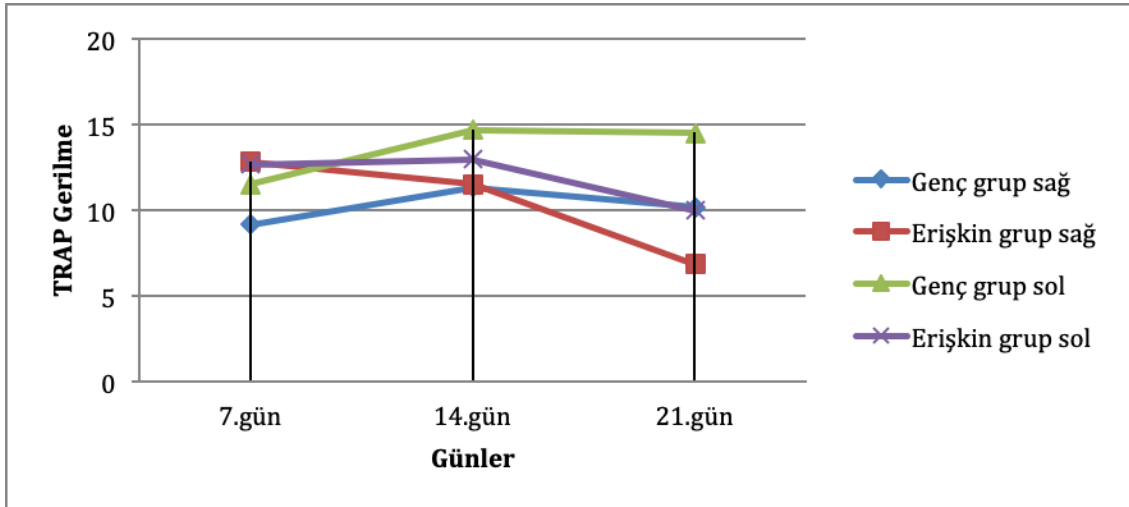
Şekil 4-23: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda RANKL ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması



Şekil 4-24: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda OPN ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması



Şekil 4-25: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda OPG ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması



Şekil 4-26: Gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplarda TRAP ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması

4.3.2.2. Sıkışma Bölgesi Ölçümleri

Sıkışma bölgesindeki immünohistokimyasal belirteçlerin genç grup içi değerlendirmesi Tablo 4-14'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

- Genç grup sıkışma bölgesinde RANK 7. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-14, Şekil 3-8c, Şekil 3-8d).
- Genç grupta OPN 14. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-14).
- Genç grupta OPG 7. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-14, Şekil 3-11c, Şekil 3-11d).
- Genç grupta TRAP 7. gün ölçümlerinde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$). MOP yapılan sol tarafın ölçümü sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-14, Şekil 3-12c, Şekil 3-12d).

Tablo 4-14: Genç grupta sıkışma bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal Belirteçler (GENÇ GRUP - SIKIŞMA)							
	Gün	Taraf	Ortalama±ss	Medyan	Min	Maks	p
RANK sıkışma	7. gün	MOP	37,500±7,176	39,00	28,00	45,00	*
		Kontrol	26,833±7,083	24,50	20,00	39,00	
	14. gün	MOP	40,500±2,429	40,50	37,00	44,00	
		Kontrol	41,833±4,792	41,00	36,00	50,00	
	21. gün	MOP	34,833±5,981	37,00	26,00	41,00	
		Kontrol	36,000±6,573	37,50	28,00	43,00	
RANKL sıkışma	7.gün	MOP	34,667±6,593	35,50	27,00	45,00	
		Kontrol	34,833±3,189	34,50	31,00	40,00	
	14. gün	MOP	53,167±12,156	54,00	32,00	66,00	
		Kontrol	43,500±5,468	42,50	38,00	53,00	
	21. gün	MOP	41,000±12,215	41,50	21,00	57,00	
		Kontrol	33,833±3,920	34,00	29,00	39,00	

Tablo 4-14'ün devamıdır.

	Gün	Taraf	Ortalama±ss	Medyan	Min	Maks	p
OPN sıkışma	7. gün	MOP	37,000±5,586	37,00	30,00	45,00	
		Kontrol	32,667±3,615	33,00	26,00	37,00	
	14. gün	MOP	45,833±6,853	45,50	36,00	57,00	**
		Kontrol	33,833±4,750	35,50	27,00	39,00	
	21. gün	MOP	45,333±6,861	42,00	39,00	55,00	
		Kontrol	39,167±4,535	37,50	35,00	47,00	
OPG sıkışma	7. gün	MOP	39,000±2,757	38,50	36,00	43,00	**
		Kontrol	31,333±2,422	31,00	28,00	35,00	
	14. gün	MOP	31,667±7,711	32,50	18,00	41,00	
		Kontrol	24,500±2,739	24,50	21,00	28,00	
	21. gün	MOP	45,833±10,226	44,00	37,00	65,00	
		Kontrol	36,500±9,268	37,50	26,00	51,00	
TRAP sıkışma	7. gün	MOP	15,500±1,378	16,00	13,00	17,00	**
		Kontrol	12,500±1,378	13,00	10,00	14,00	
	14. gün	MOP	19,667±6,890	19,00	12,00	32,00	
		Kontrol	16,000±3,347	15,00	13,00	21,00	
	21. gün	MOP	13,333±2,160	13,50	10,00	16,00	
		Kontrol	12,500±4,506	11,50	8,00	21,00	

Mann – Whitney u testi. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ istatistiksel anlamlı

Sıkışma bölgesindeki immünohistokimyasal belirteçlerin erişkin grup içi değerlendirilmesinde; RANKL ölçümünde 7. günde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). MOP yapılan sol tarafın ölçümleri sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-15, Şekil 3-9a, Şekil 3-9b).

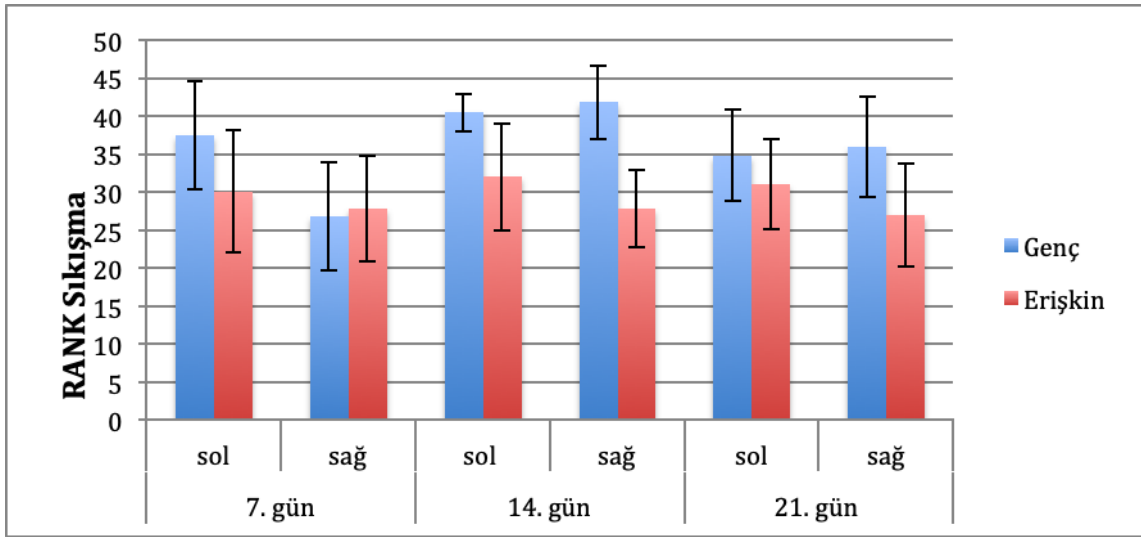
TRAP ölçümünde 14. ve 21. günlerde sağ ve sol taraflar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). MOP yapılan sol tarafın ölçümleri sağ tarafa göre daha fazladır (Tablo 4-15, Şekil 3-12a, Şekil 3-12b).

Tablo 4-15: Erişkin grupta sıkışma bölgesinde MOP (sol) ve kontrol (sağ) taraflarında immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal Belirteçler (ERİŞKİN GRUP - SIKIŞMA)							
	Gün	Taraf	Ortalama±ss	Medyan	Min	Maks	p
RANK sıkışma	7.gün	MOP	30,110±8,113	26,00	23,66	41,00	
		Kontrol	27,833±6,940	27,50	20,00	38,00	
	14.gün	MOP	32,000±7,071	34,00	19,00	38,00	
		Kontrol	27,833±5,115	28,00	22,00	34,00	
	21.gün	MOP	31,033±5,982	31,00	22,00	39,60	
		Kontrol	26,950±6,775	27,00	17,70	38,00	
RANKL sıkışma	7.gün	MOP	32,443±3,539	32,50	27,00	36,00	*
		Kontrol	25,722±5,221	26,00	19,00	32,00	
	14.gün	MOP	39,000±7,321	37,00	31,00	51,00	
		Kontrol	33,500±4,324	32,50	28,00	39,00	
	21.gün	MOP	32,167±9,621	32,00	17,00	46,00	
		Kontrol	27,000±4,382	27,50	22,00	32,00	
OPN sıkışma	7.gün	MOP	29,500±9,247	26,00	20,00	45,00	
		Kontrol	26,167±13,136	22,50	16,00	51,00	
	14.gün	MOP	31,000±9,508	35,00	13,00	38,00	
		Kontrol	26,667±8,664	27,00	11,00	36,00	
	21.gün	MOP	44,667±5,750	47,00	37,00	51,00	
		Kontrol	38,167±6,555	38,00	29,00	46,00	
OPG sıkışma	7.gün	MOP	25,667±4,274	24,50	21,00	33,00	
		Kontrol	23,583±3,584	22,25	20,00	29,00	
	14.gün	MOP	26,167±7,083	28,00	15,00	34,00	
		Kontrol	18,167±6,432	20,00	6,00	24,00	
	21.gün	MOP	38,610±9,495	40,50	21,66	47,00	
		Kontrol	32,943±6,114	34,00	22,66	39,00	
TRAP sıkışma	7.gün	MOP	17,667±7,528	15,50	10,00	31,00	
		Kontrol	14,833±3,251	15,00	11,00	20,00	
	14.gün	MOP	17,333±1,966	18,00	14,00	19,00	*
		Kontrol	13,500±2,510	14,00	10,00	16,00	
	21.gün	MOP	14,667±3,141	14,50	11,00	19,00	**
		Kontrol	9,000±1,414	9,00	7,00	11,00	

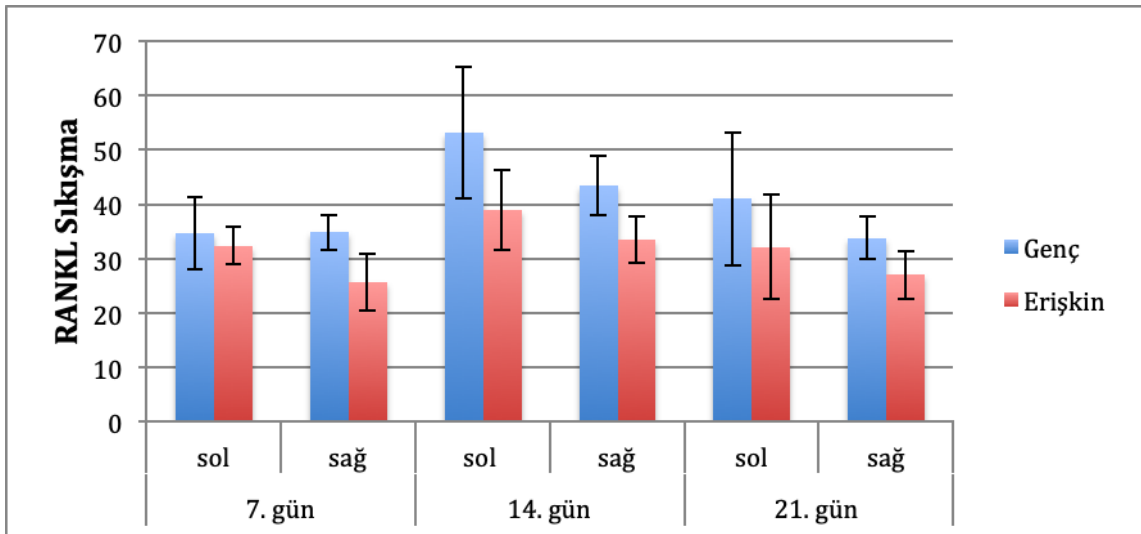
Mann – Whitney u testi. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ istatistiksel anlamlı

Sıkışma bölgesindeki immünohistokimyasal belirteçlerin genç ve erişkin gruplar arası değerlendirmesinde; 14. günde sol ve sağ tarafta ayrı ayrı genç ve erişkin gruplar arası RANK ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grup RANK değerleri, erişkin gruba göre daha fazladır. 21. günde sağ tarafta genç ve erişkin gruplar arası RANK ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grup RANK değeri erişkin gruba göre daha fazladır (Şekil 4-27).



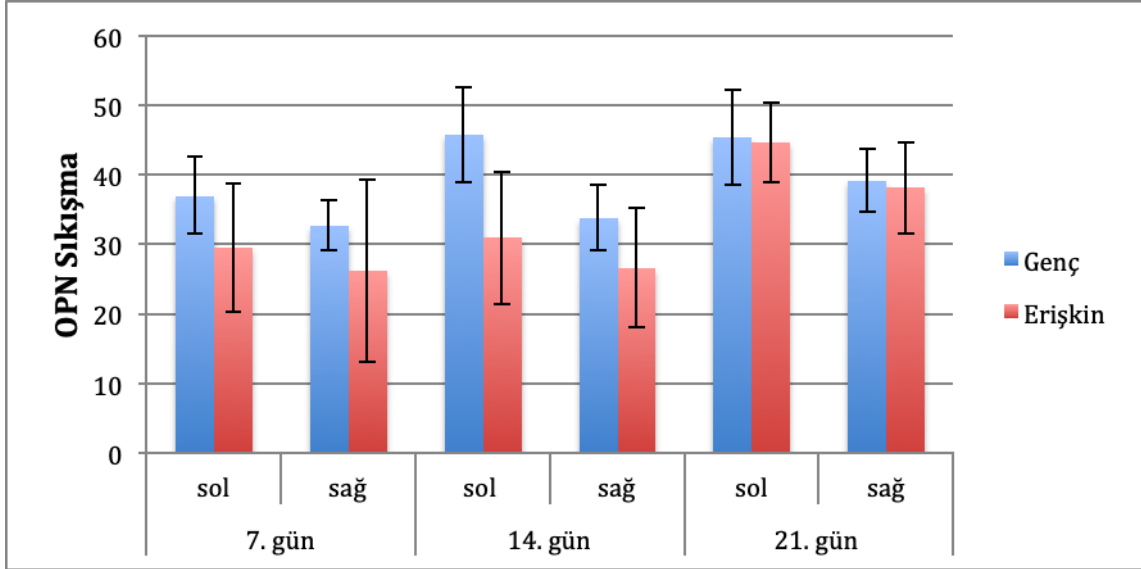
Şekil 4-27: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde RANK ölçümü

7, 14 ve 21. günlerde sağ tarafta genç ve erişkin gruplar arası RANKL ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grup RANKL değerleri erişkin gruba göre daha fazladır (Şekil 4-28).



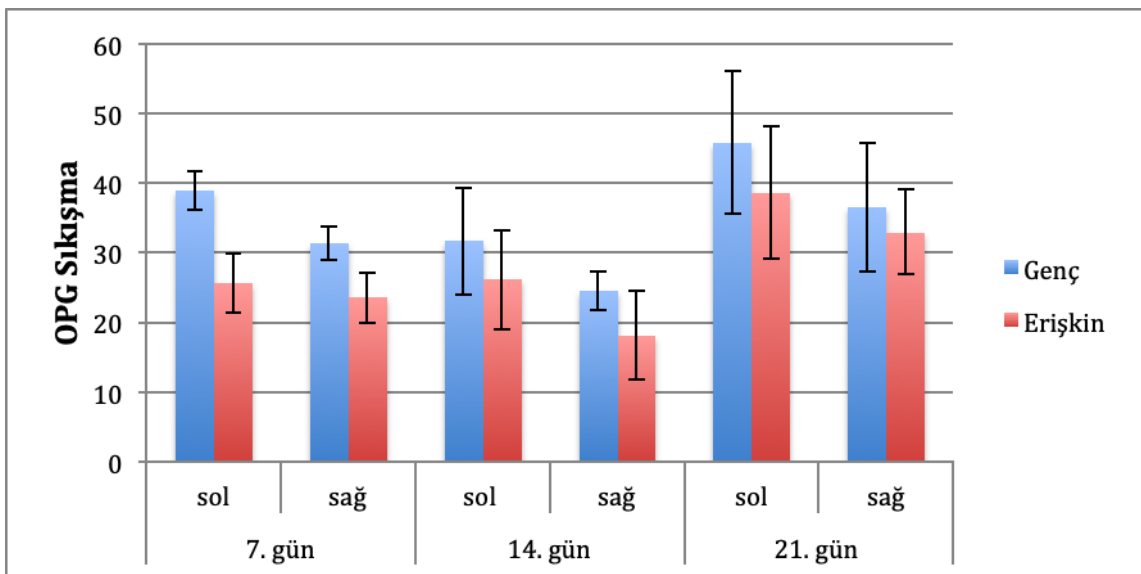
Şekil 4-28: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde RANKL ölçümü

14. günde sol tarafta genç ve erişkin gruplar arası OPN ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). Genç grup OPN değeri erişkin gruba göre daha fazladır (Şekil 4-29).



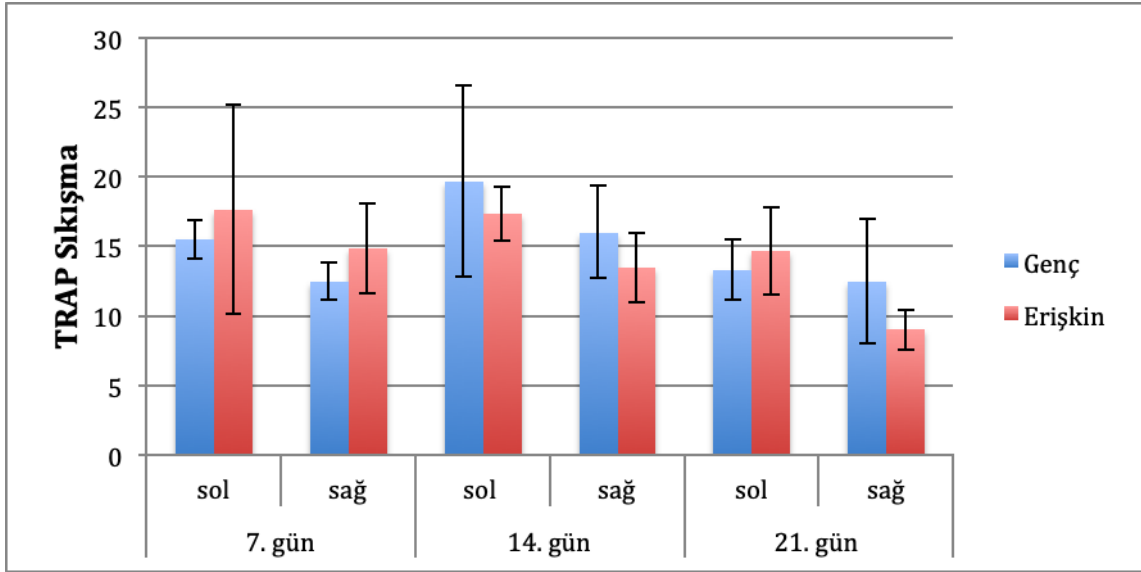
Şekil 4-29: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde OPN ölçümü

7. günde sol ve sağ tarafta ayrı ayrı genç ve erişkin gruplar arası OPG ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grup OPG değerleri erişkin gruba göre daha fazladır. 14. günde sağ tarafta genç ve erişkin gruplar arası OPG ölçümleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Genç grup OPG değeri erişkin gruba göre daha fazladır (Şekil 4-30).



Şekil 4-30 Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde OPG ölçümü

Sıkışma bölgesi TRAP ölçümlerinde genç ve erişkin gruplar arasında hiçbir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 4-31).

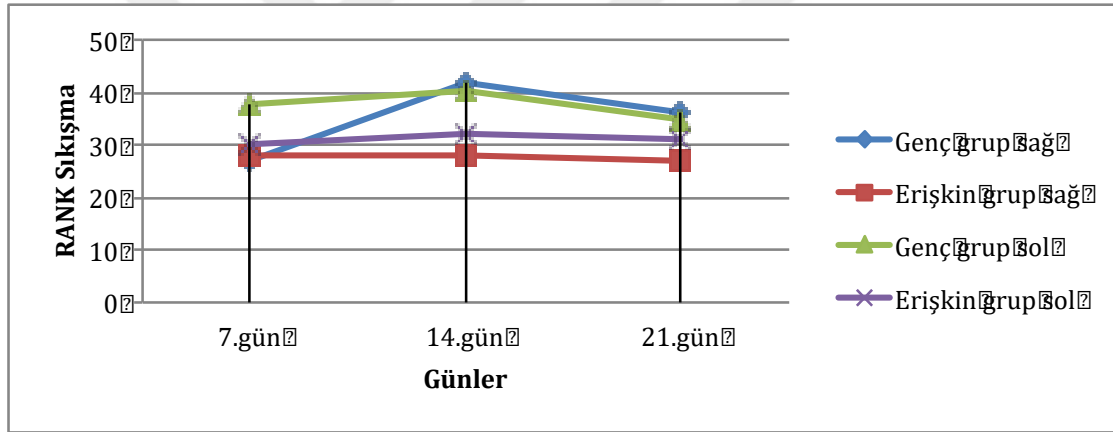


Şekil 4-31: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda farklı zaman dilimlerinde TRAP ölçümü

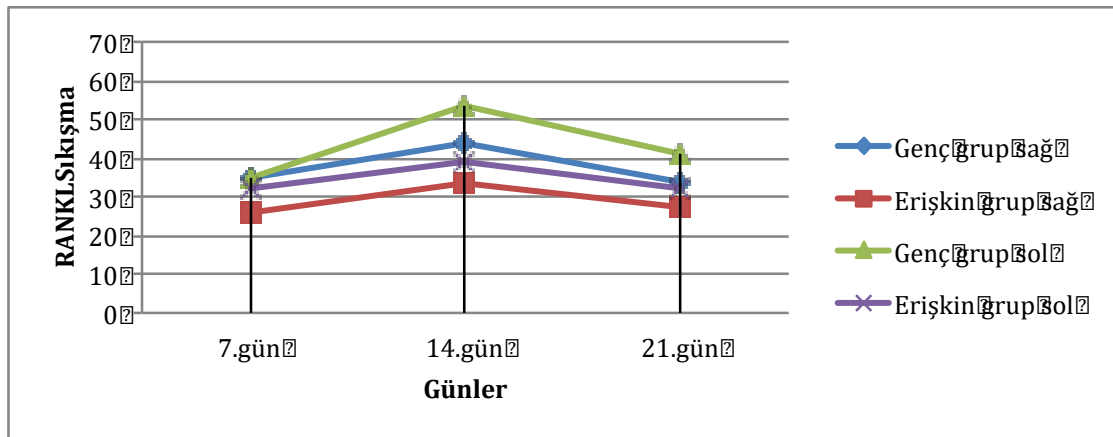
Sıkışma bölgesi immünohistokimyasal belirteçlerin grup içi farklı zaman aralıklarındaki değişiminin değerlendirilmesinde;

- Genç grup MOP yapılan sol taraf RANKL ölçümünde 7. ve 14. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). 14. gün değeri 7. güne göre daha fazladır (Şekil 4-33).
- Genç grup sol taraf OPG ölçümünde 14. ile 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$). 21. gün değeri 14. güne göre daha fazladır (Şekil 4-35).
- Genç grup sağ taraf RANK ölçümünde 7. ve 14 günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). 14. gün değeri 7. güne göre daha fazladır (Şekil 4-32).
- Genç grup sağ taraf RANKL ölçümünde 7. ile 14. ve 14. ile 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). 14. gün değeri diğer günlere göre daha fazladır (Şekil 4-33).
- Genç grup sağ taraf OPG ölçümünde 14. ile 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). 21. gün değeri 14. güne göre daha fazladır (Şekil 4-35).

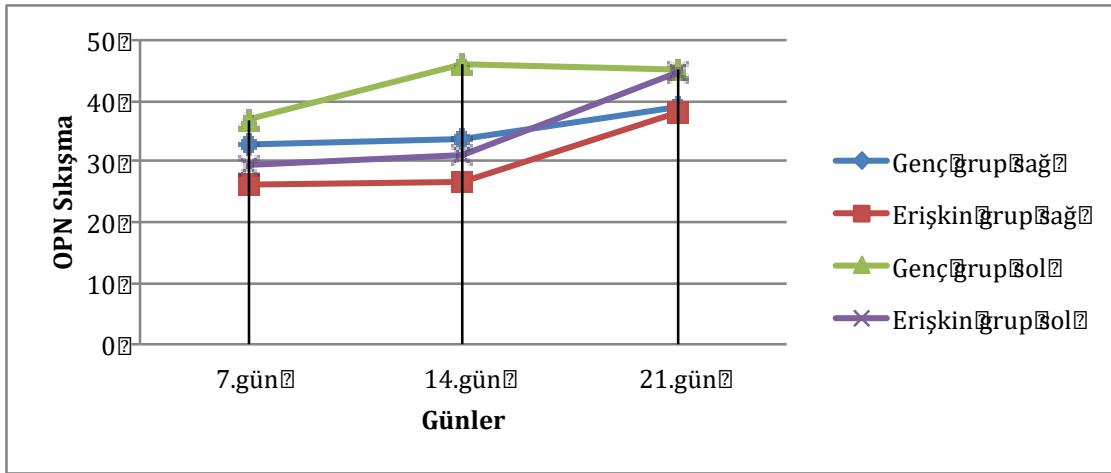
- Genç grup sağ taraf OPN ölçümünde 7. ve 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. gün değeri 7. güne göre daha fazladır (Şekil 4-34).
- Erişkin grup MOP yapılan sol tarafta OPN ölçümünde 7. ve 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. gün değeri 7. güne göre daha fazladır (Şekil 4-34).
- Erişkin grup sağ taraf OPG ölçümünde 14. ile 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$). 21. gün değeri 14. güne göre daha fazladır (Şekil 4-35).
- Erişkin grup sağ taraf TRAP ölçümünde 7. ile 21. ve 14. ile 21. günler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 21. gün değeri diğer günlere göre daha azdır (Şekil 4-36).



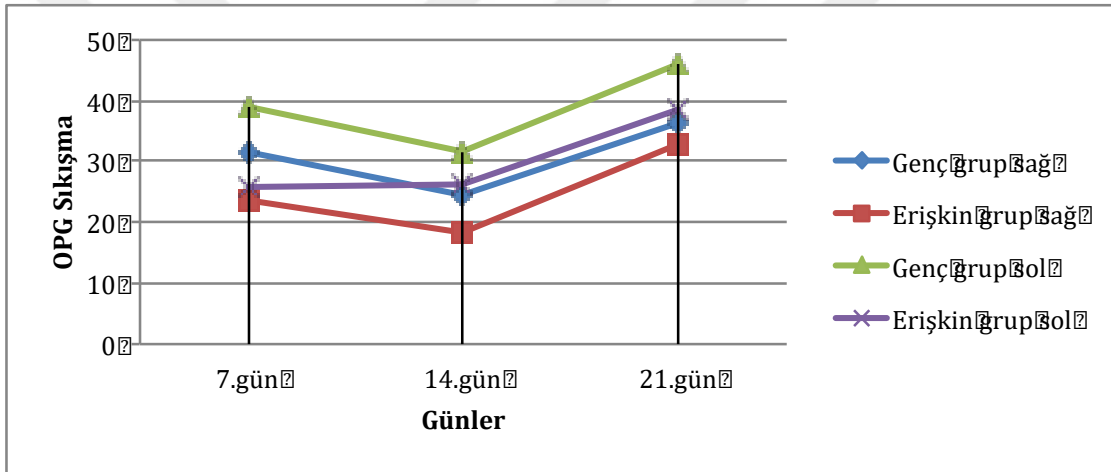
Şekil 4-32: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda RANK ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması



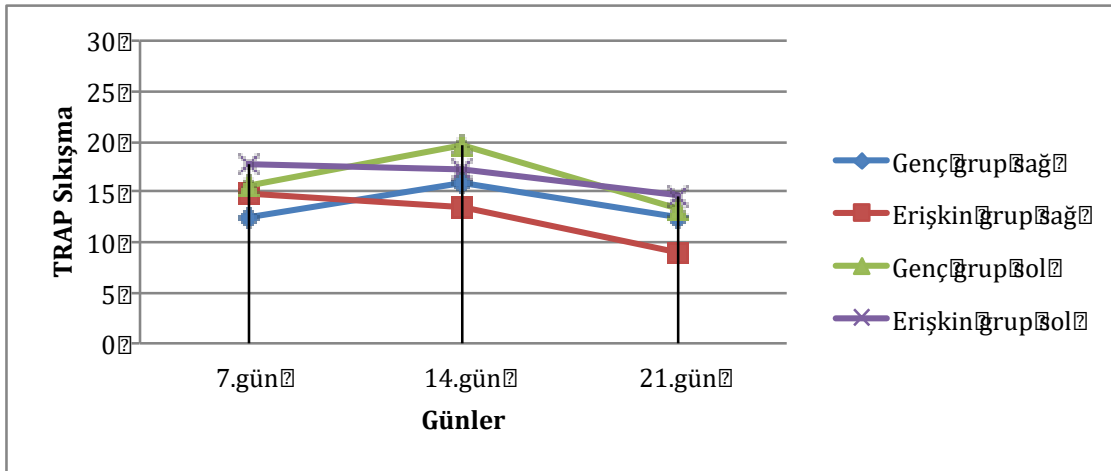
Şekil 4-33: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda RANKL ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması



Şekil 4-34: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda OPN ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması



Şekil 4-35: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda OPG ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması



Şekil 4-36: Sıkışma bölgesinde genç ve erişkin gruplarda TRAP ölçümünün zamana bağlı karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

5.1. Amacın Tartışılması

Bu çalışmanın amacı, fizyolojik farklılıkları bulunan genç ve erişkin sıçanlarda yapılan mikro osteoperforasyonların (MOP); diş hareketi hızına ve miktarına, hücresel doku yanıtına ve pekiştirme dönemine olan etkisinin incelenmesidir. Uzun süren ortodontik tedavilerin neden olduğu çürük, kök rezopsiyonu ve periodontal hastalık riski gibi yan etkilerin önüne geçilmesi amacıyla diş hareketinin hızlandırılması konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır (Gkantidis ve ark. 2014; Miles 2017; Alikhani 2017). Kortikotomi, piezosizyon, kortisizyon gibi cerrahi teknikler diş hareketini hızlandırmada oldukça etkilidir (Nimeri ve ark. 2013).

Mikro osteoperforasyon tekniği, diş hareketini hızlandırmada minimal invaziv olma özelliğiyle ön plana çıkmaktadır. Diğer cerrahi tekniklerin aksine daha az rahatsızlık hissi oluşturmaması ve klinik pratiğinde kolay uygulanabilir olması tekniğin avantajları arasındadır. MOP ile ilgili olarak yapılan ilk klinik çalışmada kanin retraksiyonunun 2,3 kat daha hızlı olduğu bulunmuştur (Alikhani ve ark. 2013). Yapılan diğer klinik çalışmalar MOP ile diş hareketinin hızlandığını desteklemektedir ancak bu hızlanmanın tedavi süresini ancak %30 ile %62 arasında kısalttığını belirtmişlerdir (Alikhani ve ark. 2015b; Attri ve ark. 2018; Sivarajan ve ark. 2019). Hayvan deneyleri ile MOP ile hızlandırılmış diş hareketinin hücresel düzeyde etkileri araştırılmaktadır. Farklı kuvvetler ve MOP teknikleri uygulanarak yapılan çalışmalarda diş hareketinin hızlandığı bildirilmiştir (Teixeria ve ark. 2010; Baloul ve ark. 2011; Tsai ve ark. 2016; Cheung ve ark. 2016; Dutra ve ark. 2018). Ancak son yapılan çalışmalarda MOP ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıkların olmadığı ve MOP'ların enflamatuvar yanıt oluşturmak ve RAP aktivasyonu için yeterli olmayabileceği belirtilmiştir (Alkebsi ve ark. 2018; Aboalnaga ve ark. 2019).

Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde MOP'un etki mekanizması ve hücresel etkileri araştırılmakla birlikte hızlandırılmış diş hareketinin genç ve erişkin sıçanlarda oluşturduğu doku yanıtları hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tedavi süresi uzadıkça çürük oluşumu, periodontal problemler ve kök rezorpsiyonları gibi komplikasyonlardan etkilenme riski daha fazla olan erişkin hastalara karşı aktif tedavi dönemindeki en avantajlı ve doğru yaklaşım çalışmamızın temelini

oluşturmaktadır. Ayrıca pekiştirme sürecini inceleyen çalışmalarda sıklıkla ortodontik kuvvet uygulaması sonrasındaki dönem değerlendirilmiştir. Ancak hızlı diş hareketi sonrası kuvvet unsurlarının terk edildiği aktif tedavi sonrası dönemde, osteoklast seviyesinin başlangıç değerine dönme hızı ve osteoblast seviyeleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamız, aktif tedavinin yanı sıra pekiştirme dönemini de yaşa bağlı fizyolojik farklılıkları esas alarak değerlendiren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bu çalışmadan elde edilen verilerin, genç ve erişkin bireylerde hızlandırılmış ortodontik tedavinin kemik yapım ve yıkım mekanizmalarına olan etkisi konusuna katkı sağlaması hedeflenmektedir.

5.2. Gereç ve Yöntemin Tartışılması

5.2.1. Deney Hayvanlarının Seçimi

Ren ve ark. tarafından yapılan derlemede, 1981-2002 yılları arasında deney hayvanları üzerinde yapılmış diş hareketi çalışmaları incelenmiştir. Çalışmalara en sık dahil edilen deney hayvanı, toplam 320 çalışmanın 175 tanesinde (%55) kullanılan sıçanlar olarak belirlenmiştir. Sıçanlardan sonra en sık kullanılan hayvanlar; köpekler, primatlar, kediler, fareler ve tavşanlar olmuştur (Ren ve ark. 2004).

Sıçanların ağız cerrahi işlem gerçekleştirebilecek ve ortodontik apareyleri yerleştirebilecek kadar büyük olduğu için, ortodontik diş hareketi çalışmalarında sıklıkla sıçan modelleri kullanılmaktadır (Bridges ve ark. 1988; Ren ve ark. 2005; Misawa-Kageyama ve ark. 2007; Teixeira ve ark. 2010; Baloul ve ark. 2011; Li ve ark. 2016; Cheung ve ark. 2016; Suzuki ve ark. 2018; Zou ve ark. 2019). Ancak insanların ve sıçanların alveol kemiği ve PDL yapısında bazı farklılıklar mevcuttur. Sıçanların alveol kemiği daha yoğun bir yapıya sahiptir ve osteonlar içermez. Kemik dokusu, kemik iliği boşluklarından yoksundur. İnsanlarda ise alveolar kemik yüzeyi boyunca çok sayıda osteoid doku bulunur (Reitan ve Kvam 1971). Bazı çalışmalar sıçan ekstrasellüler matriksinin daha az oranda mukopolisakkarit içerdiğini ve kalsiyum dengesinin kemiklerden çok böbrekler tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. Bir diğer farklılık da sıçanların dişlerinin fizyolojik olarak distal yönde sürüklenmesidir (drift). Temel mekanizmaları benzer olsa da kök gelişimi ve ortodontik tedaviye bağlı oluşan doku değişiklikleri sıçanlarda daha hızlı gerçekleşir (Ren ve ark. 2004).

Bütün bu farklılıklara rağmen, sıçanlar ortodontik diş hareketini incelemek için iyi bir model olarak kabul edilir. Örnek sayısının artırılmasına rağmen sıçanların

muhafaza edilmesi daha kolay ve ucuzdur. Ayrıca sıçanlardan elde edilen dokuların histolojik olarak hazırlanması kolaydır. Hücresel ve moleküler biyolojik teknikler için gerekli antikorların çoğu sadece fareler ve sıçanlar için mevcuttur (Ren ve ark. 2004).

Bizim çalışmamızda Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlardaki kemik turnover hızı ve ortodontik diş hareketi dinamikleri insanlarla özdeş değildir. Ancak, kemik remodelinginde meydana gelen yapım ve yıkım süreçleri insanlarda gözlenen süreçler ile paralellik gösterir. Dolayısıyla sıçan modellerinden elde edilen bilgiler, insanlarda alveol kemiğinde benzer yaralanmalar oluşturarak meydana gelen kemik cevabı için uygulanabilir niteliktedir. Çalışmamızdaki deney gruplarına yeterli sayıda sıçan dahil edilmiş, laboratuvar ortamında ortodontik kuvvet uygulaması ve MOP'lar gerçekleştirilmiştir. Deney süresinin sonunda gerekli histolojik ve radyografik veriler elde edilmiştir. Elde edilen materyal dahilinde hızlandırılmış diş hareketinin yaşa bağlı histolojik ve radyolojik etkileri incelenmiş ve çalışmamız planlandığı gibi tamamlanabilmiştir.

5.2.2. Deney Hayvanlarının Yaşı

Yaşlanmanın ortodontik diş hareketine olan etkilerini araştıran çalışmaların bazılarında gençlerde diş hareketinin daha fazla olduğu (Bridges ve ark. 1988; Takano-Yamamoto ve ark. 1992; Kyomen ve Tanne 1997; Ren ve ark. 2005; Li ve ark. 2016); bazılarında ise genç ve erişkin sıçanlarda benzer sonuçlar elde edildiği (Jager ve Radlanski 1991; Kabasawa ve ark. 1996) bildirilmiştir. Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin sebebi erişkin sıçan tanımının birbirinden farklı olmasıdır. Erişkin gruba dahil edilen sıçanların yaşı 14 – 96 hafta arasında değişmektedir. İnsanlarla kıyaslandığında, sıçanlar çok daha kısa ve hızlı bir çocukluk dönemi geçirir. Sıçanlar yaklaşık 6 haftalıkken cinsel olgunluğa erişir (Andreollo ve ark. 2012). İskeletsel büyümenin azaldığı dönem yaklaşık 28-32 haftalar arasında gerçekleşir (Quinn 2005).

Takano-Yamamoto ve ark. (1992) genç grup için 7 haftalık, erişkin grup için 28 haftalık; King ve ark. (1995) genç grup için 4 haftalık, erişkin grup için 12 haftalık; Kyomen ve Tanne (1997) genç grup için 6 haftalık, erişkin grup için 14 haftalık; Ren ve ark. (2005) genç grup için 6 haftalık, erişkin grup için 36-40 haftalık; Li ve ark. (2016) genç grup için 4-5 haftalık, erişkin grup için 18-20 haftalık sıçanlar kullanmışlardır. Farklı yaş gruplarını inceleyen Kabasawa ve ark. (1996) 4, 16, 36, 64 ve 96 haftalık; Misawa-Kageyama ve ark. (2007) ise 10, 30, 50 ve 80 haftalık sıçanlar kullanmışlardır.

MOP aracılığıyla hızlandırılmış diş hareketinin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda da sıçanların yaşları değişkenlik göstermektedir. Genellikle 6–15 haftalar arasındaki genç sıçanlar tercih edilmektedir (Teixeria ve ark. 2010; Tsai ve ark. 2016; Librizzi ve ark. 2017; Dutra ve ark. 2018; Suzuki ve ark. 2018; Zou ve ark. 2019).

Bizim çalışmamızda Ren ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde genç grup için 6 haftalık, erişkin grup için 36-40 haftalık sıçanlar kullanılmıştır. Genç gruba dahil edilen sıçanlar, insanlarda post-peak dönemdeki 11,5-12 yaşlarındaki adölesan bireyleri; erişkin gruba dahil edilen sıçanlar ise 26-30 yaşlarındaki yetişkin bireyleri temsil etmektedir. Önceki çalışmalarda da benzer yaş gruplarının tercih edilmesi ve gruplar arasında anlamlı farklılıklar elde edilmesi; yaş ilerledikçe oluşabilecek hayvan kayıplarının önüne geçilmesi amacıyla daha ileri yaş gruplarındaki sıçanlar tercih edilmemiştir.

5.2.3. Ortodontik Kuvvet Miktarı ve Sistemi

Sıçanlarda yapılan diş hareketi çalışmalarını, klinik pratiğine uygun yorumlayabilmek için molar dişlerin mezial hareketi incelenmektedir. Kesici dişlerin tercih edilmemesinin sebebi, tamamen farklı bir morfolojiye sahip olması ve kesici dişlerde sürekli erüpsiyon gözlenmesidir. Sıçan molar dişlerinin fizyolojik olarak distal yönde sürüklenmesi (drift) nedeniyle deneysel diş hareketi ters yönde meziale doğru tercih edilmektedir. Ayrıca mezial kemiğe oranla bukkal kemiğin daha kompakt ve sınırlı olması diş hareketinin mezial yönde gerçekleştirilmesinin bir diğer sebebidir. Diş hareketi çalışmalarının %74'ünde üst birinci molar diş üzerinde çalışılmış; %67'sinde ise mezial yönde kuvvet uygulanmıştır (Ren ve ark. 2004).

Yapılan çalışmalarda birinci molar dişleri hareket ettirmek için seperasyon lastikleri veya kapayıcı yayların oluşturduğu kuvvetler kullanılmıştır (Kabasawa ve ark. 1996). Birinci ve ikinci molar dişler arasına yerleştirilen seperasyon lastiklerinin, uygulaması kolay olmasına rağmen kuvvet miktarının kontrol edilememesi ve devamlı kuvvet uygulamaması gibi eksiklikleri vardır (Ren ve ark. 2004). Kapayıcı yayların kullanıldığı çalışmalarda ise; 5 g, 10 g, 15 g ve 25 g gibi hafif kuvvetler (Takano-Yamamoto ve ark. 1992; Ren ve ark. 2005; Misawa-Kageyama ve ark. 2007; Baloul ve ark. 2011; Li ve ark. 2016; Cheung ve ark. 2016) veya 40 g, 50 g ve 60 g daha şiddetli kuvvetler (Teixeria ve ark. 2010, Tsai ve ark. 2016; Suzuki ve ark. 2018; Zou ve ark. 2019) uygulanmıştır. Ren ve ark. yaptıkları derlemede sıçanların kullanıldığı 153

çalışmayı uygulanan kuvvet miktarı açısından incelemişlerdir. Buna göre çalışmaların %37'sinde 20-50 cN arası, %20'sinde 20 cN'dan küçük, %12'sinde 50-100 cN şiddetinde kuvvet uygulanmıştır (Ren ve ark. 2004). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada farelerde diş hareketi için farklı kuvvetler uygulanmış ve en uygun kuvvetin 35 cN olduğu, 50 cN kuvvet uygulamasında ise kemik remodelinginin artmasının yanı sıra kök rezorbsiyonu gözlenebileceği bildirilmiştir (Taddei ve ark. 2012).

Çalışmalarda uygulanan kuvvetlerin ölçümü ve deney süresince kontrolünün sağlanması önemlidir. Sentalloy kapayıcı yaylar, ankraj alınan diş veya minivida üzerinden sabit, devamlı ve resiprokal kuvvet uygular. Bu sayede tekrar aktive etme ihtiyacını ortadan kaldırır (Baloul ve ark. 2011). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, Sentalloy yayların 3-15 mm aktivasyon aralığında tekrarlanabilir, sabit ve devamlı kuvvet uyguladığı bildirilmiştir (Ren ve ark. 2003b).

Hayvan deneylerinde kullanılan sıçanlar genetik olarak homojen özellikte olsa da dokularda oluşan reaksiyonlar bireysel farklılıklardan etkilenebilmektedir. Dolayısıyla büyüme dönemindeki sıçanlarda bireysel farklılıkların önüne geçmek, molar dişlerin fizyolojik distal hareketi ve ankraj unsuru olarak kullanılan minividadaki istenmeyen hareket olasılığı gibi üç önemli problemi önlemek amacıyla split-mouth çalışma dizaynı tercih edilmektedir (Ren ve ark. 2003a). Klinik çalışmalarda da sıklıkla kullanılan split-mouth çalışma dizaynı kapsamında, dental arkın bir tarafında yapılan kortikotomilerin diğer tarafa etkisinin olup olmadığı ile ilgili olarak çalışmalar yapılmıştır. Zou ve ark. (2019) sıçanların üst çenesinde sağ tarafta flep kaldırılarak kortikotomi yapmış; sol tarafta ise kapayıcı yay aracılığıyla diş hareketi gerçekleştirmişlerdir. Dental arkın diğer tarafında yapılan kortikotominin etkisiyle 7. günde 1,5 kat hızlı diş hareketi tespit etmişlerdir. RAP'ın etki alanının oldukça geniş olduğunu ve ortognatik cerrahi sonrası hızlı diş hareketinin de benzer şekilde gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Ancak Tsai ve ark. (2016) sıçanlarda üst çenenin her iki tarafında da kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerini incelemiş; MOP ve kortisizyon işleminin dental arkın diğer tarafında etki oluşturmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Sebaoun ve ark. (2008) sıçanlarda diş hareketi gerçekleştirmeden yalnızca 1. molar çevresinde yapılan dekortikasyonların etkisini incelemişler; dental arkın karşıt tarafına etki etmediği gibi, dekortikasyon yapılan taraftaki 3. molarda bile gözlenen metabolik değişimlerin önemsiz olduğunu

savunmuşlardır. RAP aktivitesinin bölgesel osteopeniye neden olması yapılan çalışmaların çoğunda split-mouth dizaynı tercih edilmesini sağlamıştır (Cheung ve ark. 2016, Suzuki ve ark. 2018, Kim ve ark. 2019).

Bizim çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar dikkate alınarak, birinci molar dişleri hareket ettirmek için mezial yönde 25 g şiddetinde, hafif ve devamlı kuvvet uygulanmıştır. Üst kesici dişlerin sürekli erüpsiyonuna bağlı istenmeyen diş hareketi ve ankraj kaybı riskini elimine etmek için ankraj unsuru olarak minividalar kullanılmıştır. Kuvvet sistemi, üst kesici dişlerin 1 mm palatinaline yerleştirilen 1,4x4 mm boyutlarında minivida ile birinci molar dişler arasında Sentalloy kapayıcı yaylar ile oluşturulmuştur. MOP aracılığı ile oluşturulan RAP aktivitesinin bölgesel osteopeniye neden olması ve dental arkın diğer tarafında etki oluşturmaması nedeniyle çalışmamızda split-mouth çalışma dizaynı esas alınarak sağ tarafta yalnızca ortodontik diş hareketi, sol tarafta diş hareketine ek olarak MOP'lar uygulanmıştır.

5.2.4. Mikro Osteoperforasyonların Sayısı ve Yeri

Alveolar dekortikasyonun etkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı uygulamalar yapılmıştır. Sebaoun ve ark. (2008) sol üst 1. molar çevresinde, bukkal ve lingual tam kalınlıklı flepler kaldırıp ardından yuvarlak frez kullanarak 5'i bukkal, 5'i lingualde yer alacak şekilde, yaklaşık 0,2 mm çapında 10 adet dekortikasyon noktası oluşturmuşlardır. Teixeira ve ark. (2010) sol üst 1. molar çevresinde flep kaldırıp ardından yuvarlak frez kullanarak 1. moların 5 mm mezialinde olacak şekilde 0,25 mm çapında ve 0,25 mm derinliğinde 3 adet sıg perforasyon oluşturmuşlardır. Baloul ve ark. (2011) bukkal ve lingual tam kalınlıklı flepler kaldırıp ardından yuvarlak frez kullanarak 5'i bukkal, 5'i lingualde yer alacak şekilde, 0,25 mm çapında ve 0,25 mm derinliğinde 10 adet dekortikasyon noktası hazırlamışlardır. Librizzi ve ark. (2017) sol üst 1. molar çevresinde flep kaldırılmasının ardından molar dişin 5 mm mezialinde yer alacak şekilde; 0,25 mm çapında ve 0,25 mm derinliğinde 3 adet kortikotomi noktası yapmışlardır. Dutra ve ark. (2018) flep kaldırıp, üst 1. moların palatinalinde ¼ çapta yuvarlak frez kullanarak 4 adet alveolar dekortikasyon hazırlamışlardır. Tsai ve ark. (2016) daha az invaziv bir yöntem olarak flep kaldırmadan; sol üst 1. molar dişin 5 mm mezialinde olacak şekilde yuvarlak frez kullanarak 0,25 mm çapında ve 0,25 mm derinliğinde 3 adet MOP yapmışlardır. Cheung ve ark. (2016) ise önceki çalışmalardan farklı olarak MOP'ların hazırlanması için 1,2 mm çapında ortodontik minividalar

kullanmışlardır. Sol üst 1. molar dişin mezial ve palatinalinde yer alacak şekilde, birbirinden 1-3 mm uzaklıkta ve 1 mm derinlikte olan 5 adet MOP düşük hızlı implant başlığı ile oluşturulmuştur. Benzer şekilde Suzuki ve ark. (2018) flep kaldırmadan ve manuel tornavida aracılığıyla uyguladıkları 1,5 mm çapında ortodontik minivida ile, sol üst 1. molar palatinalinde 0,7 mm derinlikte, mezialinde 5 mm derinlikte olacak şekilde toplam 3 adet MOP oluşturmuşlardır. Kim ve ark. (2019) tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada flep kaldırılarak yapılan kortikotomi ve flep kaldırmadan ortodontik minivida kullanarak yapılan 1,4 mm çapında ve 3 mm derinliğinde 2 adet MOP'lar aracılığı ile hızlandırılmış diş hareketini incelemişlerdir.

Bizim çalışmamızda, son yıllarda yapılan ve minimal invaziv özellikte olan çalışmalarla benzer şekilde flep kaldırmadan sol üst 1. molar dişin palatinal ve mezial tarafında, birbirlerine 1-3 mm uzaklıkta olacak şekilde 5 adet mikro osteoperforasyon yapılmıştır. MOP'lar 1,2 mm çapındaki ortodontik minivida aracılığı ile 1 mm derinliğinde olacak şekilde manuel tornavida yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Mukoperiosteal flep kaldırılması RAP aktivitesini başlatmakta ancak oluşan RAP cevabı hızlı diş hareketi oluşturmak için yeterli olmamaktadır (Seboun ve ark. 2008). Ayrıca flep kaldırılıp kortikotomi yapılan ve flep kaldırılmadan MOP yapılan çalışmalarda her iki teknikte de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Librizzi ve ark. 2017; Arslan 2018; Dutra ve ark. 2018; Kim ve ark. 2019). Dolayısıyla çalışmamızda girişimsel cerrahi işlemler yerine diş hareketini hızlandırmada benzer etkiye sahip ve daha az travmatik olan flep kaldırılmadan yapılan MOP'lar tercih edilmiştir.

5.2.5. Deney Süresi

Ortodontik diş hareketinin yer değiştirme, gecikme ve lineer safha olmak üzere üç dönemden oluştuğu çok sayıda klinik ve deneysel çalışma ile gösterilmiştir. Başlangıç safhasından, dişin kemik içerisindeki esas hareketinin görüldüğü lineer safhaya geçiş birkaç gün veya birkaç hafta içinde gerçekleşebilir. Ren ve ark. (2004) 153 hayvan çalışmasını dahil ettikleri derlemede, deneylerin %40'ının 1 haftadan kısa, %31'inin 1-2 hafta, %18'inin 2-4 hafta sürdüğünü bildirmişlerdir. Araştırmacılar diş hareketinin karakteristik ve biyolojik özelliklerinin tam olarak görülebilmesi için deney süresinin en az 2 hafta olması gerektiğini ve 3 haftadan sonra diş hareketinin belirgin olarak yavaşladığını belirtmişlerdir (Ren ve ark. 2004).

Klinik çalışmalar insanlarda kortikal kemikte yapılan kortikotomiden birkaç gün sonra RAP etkisinin başladığını, cerrahiden 1-2 ay sonra en tepeye ulaştığını ve iyileşme sürecinde 6 ay içinde etkisini kaybettiğini göstermiştir (Yaffe ve ark. 1994; Wilcko ve ark. 2001). Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise RAP aktivitesinin çok daha hızlı başladığı görülmüştür. Lee ve ark. (2008) kortikotomi sonrası 7. günde kemik yıkımının arttığını ve 21. güne kadar devam ettiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Baloul ve ark. (2011)'nın toplam 6 haftalık deney süresini değerlendirdiği çalışmalarında, alveolar dekortikasyon yapılan sıçanlarda diş hareketindeki belirgin artış 7. günde görülmüştür. Murphy ve ark. (2014) kortisizyon yapılmasıyla osteoklastik aktivite ve diş hareketi miktarında belirgin artışın 7. günde görüldüğünü ve 14. günde azaldığını tespit etmişlerdir. Tsai ve ark. (2016) MOP ve kortisizyon yapılan sıçanlarda artmış osteoklastik aktivite ve kemik remodelinginin 14. günde gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Dutra ve ark. (2018) 7. ve 14. günlerde osteoklast sayısı ve diş hareketi miktarında belirgin artış olduğunu belirtmişlerdir.

Genç ve erişkin sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da yaş grupları arasındaki farklılıklar daha çok diş hareketinin erken safhalarında gözlenmiştir. Kyomen ve Tanne (1997) 3, 7 ve 14. günde gençlerde diş hareketi miktarının ve PDL hücrelerinin proliferatif aktivitelerinin daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ren ve ark. (2005) çalışmasında 3 aylık dönem değerlendirilmiş ve diş hareketinin 4. haftadan sonraki geç safhalarında genç ve erişkin sıçanlar arasında osteoklast sayısı, büyüklüğü ya da aktivitesinde farklılık olmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Kabasawa ve ark. (1996) 7. günde; Misawa-Kageyama ve ark. (2007) 7. ve 14. günlerde; Li ve ark. (2016) aktif diş hareketi için 7. günde, pekiştirme dönemi için 14. günde değerlendirmeler yapmışlardır.

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla benzer şekilde genç ve erişkin sıçanlarda aktif diş hareketi dönemi 7. ve 14. günlerde değerlendirilmiştir. Pekiştirme safhasında kemik metabolizmasındaki erken dönem değişikliklerin incelenmesi için de 21. günde incelemeler yapılmıştır.

5.2.6. Diş Hareketinin Ölçülmesi

Çalışmalarda diş hareketi miktarı ölçümleri için farklı yöntemler kullanılmıştır. Sıçanlar genel anestezi altındayken dijital kompas ile direkt olarak birinci moların en mezial noktası ile aynı taraftaki kesici dişin mine-sement sınırı arasındaki mesafe ölçülmüştür. Deney süresinin başındaki ve sonundaki ölçümler arasındaki fark diş

hareketi miktarı olarak belirlenmiştir (Ren ve ark. 2003b, Misawa-Kageyama ve ark. 2007, Li ve ark. 2016, Tsai ve ark. 2016, Suzuki ve ark. 2018). Başka bir yöntem olarak sıçanlar genel anestezi altındayken alınan silikon ölçülerden elde edilen alçı modeller üzerinde dijital kompas ile ölçümler yapılmıştır. Başlangıç ve son ölçümler arasındaki fark diş hareketi miktarı olarak belirtilmiştir (Takano-Yamamoto ve ark. 1992). Bazı çalışmalarda sadece deney süresinin sonunda alınan ölçülerden elde edilen alçı modeller üzerinde 1. molar ve diğer molar dişlerin fossaları arasındaki mesafe ölçümleriyle diş hareketi miktarı belirlenmiştir (Librizzi ve ark. 2017, Zou ve ark. 2019). Deney süresinin sonunda 2 boyutlu radyografik görüntüler veya Mikro BT ile elde edilen 3 boyutlu görüntüler üzerinde uygun yazılım programı kullanılarak, üst birinci molar dişin en distal noktası ile ikinci molar dişin en mezial noktası arasındaki mesafe ölçülmüş ve bu sayede diş hareketi miktarı belirlenmiştir (Lee ve ark. 2008, Baloul ve ark. 2011, Cheung ve ark. 2016, Dutra ve ark. 2018). Ayrıca diş hareketi miktarının ölçümünde bahsedilen yöntemleri birlikte kullanan çalışmalar da mevcuttur (Suzuki ve ark. 2018).

Bizim çalışmamızda önceki çalışmalarla benzer olarak diş hareketi miktarının ölçülmesi amacıyla iki yöntem kullanılmıştır. İlk yöntem olarak genel anestezi altındaki sıçanların üst çenelerinden deney süresinin başında ve sonunda alınan silikon ölçülerden elde edilen alçı modeller üzerinde dijital kompas ile ölçümler yapılmıştır. 1. molar dişin en mezial noktası ile aynı taraftaki kesici dişin mine-sement sınırı arasındaki mesafe ölçülmüş, başlangıç ve son ölçümler arasındaki fark diş hareketi miktarı olarak değerlendirilmiştir. İkinci yöntem olarak Mikro BT ile elde edilen 3 boyutlu görüntüler üzerinde 1. molar dişin en distalindeki diş minesi ile 2. molar dişin en mezialindeki diş minesi arasındaki mesafe ölçülmüş ve diş hareketi miktarı olarak belirlenmiştir.

5.3. Bulguların Tartışılması

5.3.1. Diş Hareketi Miktarı

Ortodontik diş hareketinin MOP ile hızlandırıldığı çalışmalar;

Cho ve ark. (2007) flep kaldırılarak 24 adet dekortikasyon noktası (MOP) yapılan köpeklerde diş hareketi miktarının maksillada 4,41 kat, mandibulada 2,44 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Teixeria ve ark. (2010) flep kaldırılarak MOP yaptıkları sıçanlarda 28. günde diş hareketi miktarının kontrol grubundan 2,13 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Baloul ve ark. (2011) flep kaldırılarak 10 adet MOP yapılan sıçanlarda 42. günde diş hareketi miktarının kontrol grubundan 1,3 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Tsai ve ark. (2016) 7. ve 14. günlerde kortisizyon ve MOP yapılan sıçanlarda diş hareketi miktarının yalnızca diş hareketi yaptırılan gruptan anlamlı derecede fazla olduğunu; ancak uygulanan iki farklı cerrahi yöntem arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 14. günde kortisizyon grubunda 1,54 kat, MOP grubunda 1,49 kat; 6 haftalık toplam deney süresi sonunda ise kortisizyon grubunda 1,14 kat; MOP grubunda 1,11 kat hızlı diş hareketi gerçekleşmiştir.

Cheung ve ark. (2016) MOP ve diş hareketinin birlikte uygulandığı sıçanlarda toplam diş hareketi miktarının, yalnızca diş hareketi yapılan gruptan 1,86 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Librizzi ve ark. (2017) çalışmalarında yalnızca diş hareketi, kortikotomi, kortisizyon ve flep kaldırılarak yapılan kortisizyon ile birlikte uygulanan diş hareketi yöntemlerini incelemişlerdir. Gruplar arasında 7, 14 ve 21. günlerde istatistiksel anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Dutra ve ark. (2018) alveolar dekortikasyon yapılan sıçanlarda 7. ve 14. günlerde diş hareketi miktarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Suzuki ve ark. (2018) MOP yapılan sıçanlarda diş hareketinin kontrol grubuna göre 14. günde 1,43 kat; 21. günde 1,4 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Genç ve erişkin sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar;

Takano-Yamamoto ve ark. (1992) yaptıkları çalışmada, genç sıçanlarda gecikme safhasının daha kısa sürdüğünü ve toplam diş hareketi miktarının erişkinlerden fazla olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enjeksiyonu yapılarak ortodontik diş hareketi hızlandırılmıştır. Bu sayede genç ve erişkin sıçanlarda gecikme safhası olmadan devamlı diş hareketinin meydana geldiğini, genç grup sıçanlarda kontrol grubuna oranla 1,2 kat; erişkin grupta ise kontrol grubuna oranla 2,5 kat daha hızlı diş hareketi gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Deneyin sonunda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enjeksiyonu yapılan erişkin sıçanlardaki toplam diş hareketi miktarı genç gruba yakın seviyede bulunmuştur.

Kyomen ve Tanne (1997) genç sıçanlarda diş hareketi miktarının 3, 7 ve 14. günlerde erişkinlerden anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca diş hareketinin başlangıç safhasında genç sıçanlarda PDL proliferatif aktivitesinin erişkinlerden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Ren ve ark. (2003b) genç grup sıçanlarda diş hareketi miktarını 1, 2 ve 3. haftalardaki erken dönem ölçümlerinde erişkin gruba göre anlamlı derecede fazla bulmuştur. Diş hareketinin lineer fazı olan 4, 8 ve 12. haftalardaki ölçümlerde genç grup sıçanlarda diş hareketi miktarının erişkin gruptan fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Misawa-Kageyama ve ark. (2007) çalışmasında 4 farklı yaş grubundaki sıçan üzerinde çalışmış; 7. ve 14. günlerde en genç gruptaki sıçanlarda diş hareketi miktarının diğer gruplardan anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Li ve ark. (2016) 7. günde genç ve erişkin gruplar arası diş hareketi miktarında fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda 7. ve 14. günlerde MOP yapılan tarafta diş hareketi miktarının, her iki yaş grubunda da kontrol tarafından fazla olduğu tespit edilmiş; ancak aradaki fark yalnızca genç grup için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 7. günde genç grupta 1,46 kat, erişkin grupta 1,02 kat; aktif diş hareketinin sonra erdiği 14. günde ise genç grupta 1,23 kat; erişkin grupta ise 1,06 kat hızlı diş hareketi gerçekleşmiştir. Bu veriler Baloul ve ark. (2011), Tsai ve ark. (2016), Dutra ve ark. (2018), Suzuki ve ark. (2018) çalışmalarının sonuçları ile uyumludur. MOP ile artan kemik metabolizmasının etkisiyle özellikle genç sıçanlarda gecikme fazı olmadan hızlı diş hareketi gerçekleşmiştir. Önceki çalışmalara dahil edilen sıçanların yaşı, bu çalışmadaki genç sıçanların yaşına yakın olduğu için sonuçlar paralellik göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda genç grup kontrol tarafındaki diş hareketi miktarı erişkin gruptan 7. günde 1,33 kat; 14. günde 1,12 kat daha hızlı gerçekleşmiş; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu veriler Ren ve ark. (2005) ve Li ve ark. (2016) çalışmalarında, genç ve erişkin sıçanlardaki toplam diş hareketi miktarları arasında anlamlı fark olmaması sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda MOP ve diş hareketinin birlikte uygulandığı tarafta ise genç grupta erişkin gruba oranla 7. günde 1,91 kat; 14. günde ise 1,3 kat hızlı diş hareketi gerçekleşmiştir.

Erişkin hayvanlarda başlangıç safhasındaki gecikme, azalmış kemik metabolizması ve yaşla birlikte değişen PDL yapısı ile ilişkilendirilmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte PDL'deki organik matriks üretimi genel olarak azalmakta, hücrelerin mitotik aktivitesi yavaşlamakta ve çözünabilir kolajen miktarı azalmaktadır. Takano-Yamamoto ve ark. (1992) ve Kyomen ve Tanne (1997) diş hareketinin erken safhasında PDL hücrelerinin proliferatif aktivitelerinde yaşa bağlı belirgin farklar olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda yalnızca diş hareketi yapılan taraftaki bulgular, Ren ve ark. (2003b) ile benzer olarak, erişkin sıçanlarda diş hareketinin başlangıç safhasının gençlere oranla daha yavaş gerçekleştiğini ancak lineer fazda yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmadığını desteklemektedir. MOP yapılan tarafta ise diş hareketinin erken dönemi olan 7. günde özellikle genç sıçanlarda kemik metabolizması artarak gecikme safhası kısalmış ve erişkin gruba oranla anlamlı derecede hızlı diş hareketi gerçekleşmiştir.

5.3.2. Alveol Kemiğindeki Yapısal Değişikliklerin Mikro BT Analizler ile Değerlendirilmesi

Bu çalışmada kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) oranı, 7. günde genç ve erişkin grupların her ikisinde de MOP yapılan tarafta yalnızca diş hareketi yapılan gruptan daha az bulunmuştur. 14. günde genç grupta benzer şekilde MOP yapılan tarafın ölçümleri daha az olmakla beraber, erişkin grupta yalnızca diş hareketi yapılan tarafın KH/TH oranı daha az bulunmuştur. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri 7. ve 14. günlerde genç ve erişkin grupların her ikisinde de MOP yapılan tarafta daha az bulunmuştur. Bu fark 7. günde erişkinlerde, 14. günde de gençlerde istatistiksel olarak anlamlıdır. Yaşa bağlı değişimler değerlendirildiğinde, MOP yapılan tarafta 14. günde kemik hacmi (KH) ve kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) oranı genç grupta anlamlı derecede az bulunmuştur.

Teixeria ve ark. (2010) MOP yapılan grupta 28. günde kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) oranının yalnızca diş hareketi yapılan gruptan anlamlı derecede az olduğunu bildirmişlerdir.

Baloul ve ark. (2011) toplam hacim (TH) ölçümlerinin alveolar dekortikasyon yapılan grupta 14. günde başlangıç ölçümlerine göre anlamlı derecede azaldığını; yalnızca diş hareketi yapılan grupta ise TH'deki azalmanın 21. günde gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Kemik hacmi (KH) ölçümlerinde ise gruplar arası anlamlı fark

olmadığını belirtmişlerdir. Kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) oranının alveolar dekortikasyon yapılan grupta 7. günde belirgin derecede azaldığını, bu azalmanın 28. günde başlangıç değerlerine döndüğünü bildirmişlerdir. Yalnızca diş hareketi yapılan grupta ise KH/TH oranında azalma olduğu, ancak bu azalma ve başlangıç değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Alveolar dekortikasyon yapılan ve yalnızca diş hareketi yapılan grupta ise KH/TH oranında 7. günde anlamlı fark bulmuşlardır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığını belirtmişlerdir.

Tsai ve ark. (2016) kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) oranının 21. günde MOP ve kortisizyon yapılan gruplarda kontrol grubundan az olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. 42. günde ise KH/TH oranının MOP ve kortisizyon yapılan gruplarda anlamlı derecede az olduğunu bildirmişlerdir. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinin ise 21. ve 42. günlerde bütün gruplarda azalmış olduğu; MOP ve kortisizyon yapılan gruplarda ise bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Cheung ve ark. (2016) kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinin 21. günde MOP yapılan grupta yalnızca diş hareketi yapılan gruptan anlamlı derecede az olduğunu bildirmişlerdir.

Librizzi ve ark. (2017) kortikotomi, kortisizyon ve flep kaldırılarak kortisizyon yapılan grupların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında; 21. günde kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) ve doku yoğunluğu ölçümlerinde anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Dutra ve ark. (2018) tarafından Mikro BT görüntüler üzerinde kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH), doku yoğunluğu ve trabeküller arası mesafe ölçümleri yapılmıştır. Alveolar dekortikasyon yapılan gruplarda 7. ve 14. günlerde KH/TH ve KMY ölçümleri kontrol grubundan anlamlı derece az; trabeküller arası mesafe ise anlamlı derecede fazla bulunmuştur.

Suzuki ve ark. (2018) MOP yapılan grupta sıkışma bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinin 14. günde kontrol grubundan anlamlı derece az olduğunu; 21. günde ise aralarında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Gerilme bölgesinde ise 14. ve 21. günlerde MOP yapılan grupta KMY ölçümlerini kontrol grubundan anlamlı derecede fazla bulmuşlardır. Sıkışma bölgesi kemik hacmi/toplam

hacim (KH/TH) oranını 14. ve 21. günde MOP yapılan grupta anlamlı derecede az bulmuşlardır. Gerilme bölgesinde ise MOP ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda aktif diş hareketi safhasında her iki yaş grubunda da MOP yapılan tarafta kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) oranı ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinin az olması, kemik yıkım metabolizmasının aktif olarak gerçekleştiğini göstermektedir. Cerrahi işlem ile artan kemik metabolizması, artmış RAP aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle diş hareketinin erken dönemi olan 7. günde MOP yapılan tarafta KH/TH oranı ve KMY ölçümlerinin azalması, Baloul ve ark. (2011), Cheung ve ark. (2016) ve Dutra ve ark. (2018) verileriyle uyumludur. Önceki çalışmalara dahil edilen sıçanların yaşları bizim çalışmamızdaki genç grup ile yakınlık göstermektedir. Dolayısıyla Mikro BT verileri ve diş hareketi ölçümleri birlikte değerlendirildiğinde, genç grupta MOP yapılmasıyla, gecikme fazı ortadan kaldırılarak daha hızlı diş hareketi elde edilmiştir. Kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) ve kemik hacmi (KH) ölçümleri incelendiğinde; MOP yapılan ve yalnızca diş hareketi uygulanan taraflarda, her iki yaş grubunda da kemik metabolizmasının arttığı ancak bu artışın gençlerde daha fazla olduğu görülmüştür. Bu veriler ortodontik diş hareketinin etkisini araştıran Kyomen ve Tanne (1997), Ren ve ark. (2003b), Misawa-Kageyama ve ark. (2007) çalışmalarında olduğu gibi genç sıçanların kemik turnoverinin erişkinlerden daha fazla olduğu sonuçlarıyla uyumludur. Yaşa bağlı bu farklılık hem hızlandırılmış hem de geleneksel diş hareketinde etkisini göstermektedir.

Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak pekiştirme dönemi de değerlendirilmiştir. MOP ve yalnızca diş hareketi yapılan grupta her iki yaş grubunda da kemik hacmi (KH) değerleri pekiştirme döneminde aktif diş hareketi döneminden fazla bulunmuştur. Yalnızca diş hareketi yapılan grupta 21. gün KH ölçümleri erişkin grup 7. güne göre, genç grup 14. güne göre anlamlı derecede fazladır. MOP yapılan genç ve erişkin gruplarda farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının nedeni 14. günden sonra devam eden RAP aktivitesi olabilir. Lee ve ark. (2008) ve Cheung ve ark. (2016) çalışmalarına göre de kortikotomi veya osteotomi yapılan sıçanlarda RAP aktivitesi 21. günde de etkisini sürdürmektedir. Yine de kuvvet uygulamasının terk edildiği pekiştirme döneminde kemik yıkımının yerini yeni kemik yapımına bıraktığı gözlenmiştir. Yaşa bağlı değerlendirmede ise genç grupta MOP yapılan tarafta kemik

hacmi/toplam hacim (KH/TH) ve kemik hacmi (KH) ölçümleri erişkin gruptan anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Benzer şekilde yalnızca diş hareketi yapılan tarafta da kemik hacmi (KH) ölçümleri genç grupta anlamlı derecede azdır. Bunun sebebi genç sıçanlarda aktif diş hareketi döneminde yüksek seviyelerde gerçekleşen kemik yıkımından sonra KH ve KH/TH değerlerinin artması için daha uzun zaman gerekmesi olabilir. Bu veriler ortodontik diş hareketinin osteoklast belirteçleri değerlendirilerek incelenen Li ve ark. (2016) çalışmasında erişkinlerde pekiştirme döneminin daha uzun tutulması gerektiği düşüncesiyle çelişmektedir. Li ve ark. (2016)'dan farklı olarak Mikro BT analiz sonuçları gençlerde de pekiştirme döneminin uzun sürmesi gerektiğini göstermektedir.

5.3.3. Histolojik Değerlendirmeler

Ortodontik diş hareketinin MOP ile hızlandırıldığı çalışmalar;

Teixeria ve ark. (2010) 28. günde MOP yapılan grupta TRAP+ osteoklastların sayısının yalnızca diş hareketi yapılan gruptan 3 kat fazla olduğunu bulmuşlardır.

Baloul ve ark. (2011) alveolar dekortikasyon yapılan grupta 7. günde, yalnızca diş hareketi yapılan grupta ise 14. günde RANKL molekülünde artış olduğunu; alveolar dekortikasyon yapılan grupta 28. günde RANKL değerinin anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmişlerdir. Osteoklast farklılaşmasını inhibe eden OPG molekülü alveolar dekortikasyon yapılan grupta ilk 3 günde artış göstermiş, etkisi 14. güne kadar devam etmiştir. Yalnızca diş hareketi yapılan grupta ilk 3 günde OPG seviyesinde anlamlı derecede azalma gözlenmiş, 3-14 gün arasında ise OPG seviyesi yükselmeye başlasa da anlamlı bir artış gerçekleşmemiştir. Kemik yıkımı belirteçlerinden olan TRAP+ osteoklastların sayısı her iki grupta da 7. günde anlamlı derecede artış göstermiştir. Erken dönem kemik yapım aktivitesini gösteren osteopontin (OPN) molekülü 7. ve 14. günlerde alveolar dekortikasyon yapılan grupta belirgin artış göstermiş; 21. günde ise başlangıç seviyelerine dönmüştür. Yalnızca diş hareketi yapılan grupta ise OPN seviyesi 7. günde artmış, 14. günde başlangıç seviyelerine dönmüştür.

Tsai ve ark. (2016) 21. günde MOP ve kortisizyon yapılan gruplarda osteoklast sayısının yalnızca diş hareketi yapılan gruptan anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Cheung ve ark. (2016) benzer şekilde 21. günde MOP yapılan tarafta %55 daha fazla TRAP+ osteoklast bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Hematoksilen&Eozin ile boyanan preparatlarda yeni kemik yapımını da incelemişler ve MOP yapılan tarafta kemik yapımının fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Librizzi ve ark. (2017) kortikotomi, kortisizyon ve flep kaldırılarak kortisizyon yapılan grupların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında; 21. günde TRAP+ osteoklastların sayısında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Dutra ve ark. (2018) 7. ve 14. günlerde alveolar dekortikasyon yapılan grupta TRAP+ osteoklastların sayısını yalnızca diş hareketi yapılan gruptan anlamlı derecede fazla bulmuştur.

Suzuki ve ark. (2018) 21. günde MOP yapılan grupta gerilme bölgesindeki yeni kemik yapımının yalnızca diş hareketi yapılan gruptan fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Genç ve erişkin sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar;

King ve ark. (1995) sıçanlar üzerinde fizyolojik distal hareketi incelemişler ve erişkin sıçanlarda aynı miktarda fizyolojik hareket için daha fazla osteoklast bulunduğunu bildirmişlerdir.

Kabasawa ve ark. (1996) ortodontik elastik ile kuvvet uyguladıkları sıçanlarda 7. günde osteoklast ve osteoblast aktivitesinin yaş arttıkça azaldığını; ancak gruplar arasında osteoklast ve osteoblastların sayısı, büyüklüğü ve aktivitesinde anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Ren ve ark. (2005) ortodontik diş hareketi uyguladıkları sıçanlarda, gerilme bölgesinde genç ve erişkin gruplar arasında osteoklast sayısında anlamlı fark bildirmemişlerdir. Osteoklast sayısı 4. haftada erişkin grupta; 8. haftada ise genç grupta yüksek bulunmuştur. Sıkışma bölgesinde osteoklast sayısı genç grupta diş hareketinin erken dönemi olan ilk 2 haftada belirgin olarak artmış, sonrasında belirgin olarak azalmıştır. Erişkin grupta ise artış daha geç gerçekleşmiş ve ilk 4 hafta boyunca devam etmiş, sonrasında yavaşça azalmıştır. Diş hareketinin lineer fazında diş hareketi miktarı benzer olmasına rağmen, erişkin grupta osteoklast sayısı genç gruptan yaklaşık iki kat fazla bulunmuştur.

Misawa-Kageyama ve ark. (2007) ortodontik diş hareketi uyguladıkları 4 farklı yaş grubundaki sıçanda 14. günde TRAP+ osteoklastların sayısını sıkışma bölgesinde

gerilme bölgesinden anlamlı derecede fazla bulmuşlardır. Ayrıca genç gruptan erişkin gruba doğru gidildikçe, TRAP+ osteoklastların sayısı azalmaktadır.

Li ve ark. (2016) çalışmasında, aktif diş hareketinin uygulandığı 7. günde sıkışma bölgesinde TRAP+ osteoklastların sayısı genç grupta anlamlı derecede fazla iken RANKL seviyesinde anlamlı fark bulunmamıştır. Gerilme bölgesinde her iki yaş grubunda da TRAP+ osteoklastlara rastlanmamış; RANKL seviyesinde genç ve erişkin gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Pekiştirme süresinin sonu olan 14. günde ise sıkışma bölgesinde TRAP+ osteoklastların sayısı ve RANKL seviyesi genç grupta daha hızlı bir azalma gösterirken erişkin grupta başlangıca göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Gerilme bölgesinde erişkin grupta RANKL seviyesinin genç gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda kemik yıkımı ve osteoklastik aktiviteyi değerlendirmek için 400 büyütme alanına giren TRAP+ boyanan osteoklastların sayısı hesaplanmıştır. TRAP; osteoklast, makrofaj ve dendritik hücrelerden salgılanır ve bu hücrelerin histokimyasal belirteci olarak kullanılır. TRAP+ boyanan osteoklastların sayısındaki artış kemik yıkımını göstermektedir.

Gerilme bölgesinde TRAP; MOP ile hızlandırılan kemik metabolizmasına bağlı olarak gerilme bölgesinde de osteoklastlar bulunmaktadır. Genç grupta 7. günde MOP yapılan tarafta TRAP+ osteoklastların sayısı kontrol grubundan anlamlı olarak fazladır. Pekiştirme dönemi olan 21. günde ise her iki yaş grubunda da TRAP+ osteoklastların sayısı MOP yapılan tarafta belirgin olarak fazla bulunmuştur. Li ve ark. (2016) gerilme bölgesinde daha çok kemik yapım aktivitesi olduğunu ve TRAP+ osteoklastların bulunmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada ise MOP yapılan gruplarda fazla olmak üzere, yalnızca diş hareketi yapılan kontrol grubunda da gerilme bölgesinde osteoklastlara rastlanması Li ve ark. (2016) çalışması ile çelişmektedir. Bunun sebebinin, kemik yıkımının sıkışma bölgesiyle, kemik yapımının da gerilme bölgesiyle sınırlı olmaması ve dişin çevresindeki kemik dokuda remodeling süreçlerinin bir bütün halinde ve eşzamanlı olarak gerçekleşmesi olduğu düşünülmektedir. Yaşa bağlı değerlendirmede kontrol tarafında 7. günde erişkin grupta TRAP+ osteoklastların sayısı genç gruptan fazla bulunmuştur. Bu veriler Ren ve ark. (2005) çalışmasında 14. ve 28. günlerde erişkinlerde gerilme bölgesinde artan osteoklast sayısı ile uyumludur. Ren ve ark. (2005) çalışmasında üç molar dişe 10 cN kuvvet uygulanmış, bu çalışmada bir

molar dişe 25 g kuvvet uygulanmıştır. Bu çalışmada osteoklast sayısındaki artışın daha erken görülmesinin sebebinin, molar dişe optimal kuvvetin uygulanmasıyla diş hareketinin daha erken dönemde başlaması olduğu düşünülmektedir. Pekiştirme dönemi olan 21. günde genç grubun hem MOP hem de kontrol tarafında TRAP+ osteoklastların sayısı erişkin gruptan anlamlı derecede fazladır. MOP yapılan tarafta ve kontrol tarafında erişkin grup TRAP+ osteoklastların sayısı 7. günden 21. güne doğru azalma göstermiş; kontrol tarafında azalma miktarı anlamlı bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda özellikle genç grupta MOP ile artan kemik metabolizmasının etkisini pekiştirme döneminde de sürdürdüğü gözlenmiştir.

Sıkışma bölgesinde TRAP; Her iki yaş grubunda tüm zamanlarda TRAP+ osteoklastların sayısı MOP yapılan tarafta kontrol tarafından fazla bulunmuştur. Bu veriler MOP yapılan gruplarda TRAP+ osteoklastların fazla olduğunu bildiren Teixeira ve ark. (2010), Tsai ve ark. (2016), Cheung ve ark. (2016) çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir. Aradaki fark 7. günde genç grupta, 14. günde erişkin grupta anlamlı bulunmuştur. Baloul ve ark. (2011), Dutra ve ark. (2018) çalışmalarıyla paralel olarak MOP yapılan gruplarda TRAP seviyesinin diş hareketinin erken döneminde daha hızlı arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca Baloul ve ark. (2011) çalışmasında da belirtildiği gibi TRAP+ osteoklastların sayısı ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında negatif korelasyon mevcuttur. Bu çalışmada da MOP yapılan grupta 7. ve 14. günlerde TRAP+ osteoklastların sayısı artarken, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri azalmıştır. Yaşa bağlı değerlendirmede genç grupta TRAP+ osteoklastların sayısı 7. ve 14. günler arasında artmış, 14. ve 21. günler arasında ise azalma göstermiştir. Ren ve ark. (2005) çalışmasıyla benzer şekilde genç grupta osteoklast sayısının en yüksek değeri 14. günde görülmüştür. Erişkin grupta TRAP+ osteoklastların sayısı 7. günden 21. güne doğru azalmış, bu azalma kontrol tarafında anlamlı bulunmuştur. Ren ve ark. (2005) çalışmasıyla benzer olarak erişkin grupta 7. ve 14. günler arasında osteoklast sayısında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ancak deney süresi daha uzun olan Ren ve ark. (2005) çalışmasında 28. günde en yüksek osteoklast seviyesi tespit edilmiştir. Aktif diş hareketi döneminde Misawa-Kageyama ve ark. (2007), Li ve ark. (2016) çalışmasından farklı olarak genç ve erişkin gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun sebebi yapılan çalışmalarda daha hafif kuvvet (10-15 g) uygulanması olabileceği gibi erişkin gruba dahil edilen sıçanların yaşlarının bizim çalışmamızdan farklı olması da olabilir. Pekiştirme döneminde her iki yaş grubunda TRAP+ osteoklastların sayısı

azalırken, RAP aktivitesi artmış olan MOP tarafında bu azalma daha yavaş gerçekleşmiştir. Ancak Li ve ark. (2016) çalışmasında olduğu gibi pekiştirme döneminde TRAP+ osteoklastların sayısı yalnızca erişkinlerde değil gençlerde de başlangıç seviyesine dönmemiştir. Dolayısıyla hem genç hem de erişkinlerde pekiştirme dönemi uzun tutularak nüksün önüne geçilebilir.

Çalışmamızda mikro osteoperforasyon aracılığı ile artan kemik metabolizmasının, osteoklast farklılaşması ve düzenlenmesiyle olan ilişkisini değerlendirmek için RANK, RANKL ve OPG biyobelirteçleri incelenmiştir. RANKL, tümör nekroz faktör (TNF) ailesinin bir üyesi olup osteoblastların ve bağışıklık sistemi hücrelerinden olan T lenfositlerinin dış yüzeyinde bulunur; RANK reseptörlerine bağlanarak osteoklastların aktivasyonunu sağlar. Osteoklastogenez için önemli bir belirteç olan RANKL, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu sürecinde ortamda bulunur (Teitelbaum 2007).

Gerilme bölgesinde RANKL; her iki yaş grubunda da tüm zamanlarda MOP yapılan tarafta RANKL seviyesi kontrol tarafından yüksektir; ancak aradaki fark yalnızca genç grupta 14. ve 21. günlerde anlamlı bulunmuştur. Genç grupta her iki tarafta da RANKL seviyesi 7. günden 21. güne doğru artma eğilimi, erişkin grupta ise azalma eğilimi göstermiş ancak anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Yalnızca genç grupta MOP yapılan tarafta RANKL seviyesi 7. günden 14. güne anlamlı derecede artmıştır. Bu artışa bağlı olarak 14. günde genç ve erişkin grup RANKL seviyeleri arasında anlamlı fark oluşmuştur. Pekiştirme dönemi olan 21. günde MOP ve kontrol taraflarında RANKL seviyesi gençlerde yüksek bulunmuş ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bu veriler Li ve ark. (2016) çalışmasındaki 7 gün kuvvet uygulamasının ardından 7 gün pekiştirme sürecinde hızla düşen ve erişkin grupta daha yüksek olan RANKL seviyesi sonuçları ile çelişmektedir. Bu çelişkinin bizim çalışmamızda aktif dış hareketi süresinin daha uzun tutulması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Artmış RAP aktivitesine bağlı olarak kemik yıkım metabolizmasının tepe noktasına ulaşması nedeniyle RANKL seviyesinin düşüşü de daha yavaş gerçekleşmiştir.

Sıkışma bölgesinde RANKL; genç grupta RANKL seviyeleri MOP ve kontrol taraflarında 7. günde eşit seyredirken, 14. günde, MOP tarafı daha fazla olmak üzere, her iki tarafta da anlamlı bir artış gözlenmiştir. Erişkin grupta 7. günde MOP yapılan tarafta RANKL seviyesi kontrol grubundan anlamlı derecede fazladır. Erişkin grupta da

RANKL seviyesi gençlerle benzer şekilde her iki tarafta 7. günden 14. güne doğru artmıştır. MOP tarafında daha fazla olmak üzere her iki tarafta da RANKL seviyesinin 7. günden 14. güne doğru artış göstermesi Baloul ve ark. (2011) verileriyle uyumludur. Artış miktarının MOP tarafında daha hızlı olması artmış osteoklast proliferasyonunu ve farklılaşmasını göstermektedir. MOP ve kontrol taraflarında tüm zamanlarda genç grup RANKL seviyesi erişkinlerden fazladır. Aradaki fark, kontrol tarafında 7, 14 ve 21. günlerde istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu veriler Ren ve ark. (2005) çalışmasında olduğu gibi aktif diş hareketinin erken safhasında osteoklast aktivitesinin genç sıçanlarda daha fazla arttığı sonucuyla uyumludur. Benzer şekilde Li ve ark. (2016) çalışmasında 7. günde genç grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da genç grup daha yüksek RANKL seviyesine sahiptir. Ortodontik kuvvetin oluşturduğu mekanik stres sonucunda PDL hücrelerinde artan RANKL salınımı ile osteoklastogenez süreci hızlandırılmış olur. MOP yapılan tarafta ise yaş grupları arasında RANKL seviyesinde anlamlı fark olmamasının nedeni, her iki yaş grubunda da kemik metabolizmasının hızlı artışı ile ilişkilendirilmiştir. Pekiştirme döneminde ise her iki yaş grubunda da RANKL seviyeleri azalmıştır. Genç grupta her iki tarafta da RANKL seviyeleri daha hızlı düşüş gösterirken, erişkin grupta daha yavaş bir azalma vardır. Li ve ark. (2016) çalışmasıyla benzer şekilde pekiştirme döneminde erişkinlerde RANKL seviyesi yüksek bulunmuştur. Ancak genç grupta da halen yüksek seviyelerde RANKL olması her iki grupta da pekiştirme döneminin uzun tutulması gerektiğini göstermektedir.

Gerilme bölgesinde RANK; genç grupta MOP ve kontrol taraflarında RANK seviyesi, RANKL ile benzer şekilde, 7. günden pekiştirme dönemi olan 21. güne doğru anlamlı derecede artmıştır. Erişkin grupta ise her iki tarafta da RANK seviyesi düşme eğilimi göstermiş ancak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Sıkışma bölgesinde RANK; MOP etkisiyle genç grupta kemik yıkımı 7. günde başlamış, MOP ve kontrol tarafları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol tarafında ise genç grupta 14. günde RANK seviyesi anlamlı olarak artmış ve MOP grubuna yakın değere ulaşmıştır. Erişkin grupta MOP ve kontrol taraflarında tüm zamanlarda RANK seviyeleri gençlerden daha düşük olmakla birlikte 14. günde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Erişkin grup MOP tarafında 7. günden 14. güne geçişte anlamlı olmayan artış, kontrol grubunda ise azalma gözlenmiştir. Pekiştirme döneminde genç grup MOP ve kontrol taraflarında RANK seviyesi azalma gösterirken, erişkin grupta

aynı değerleri korumuştur. 21. günde kontrol tarafında genç grup RANK seviyesi erişkin gruptan anlamlı derecede fazladır. Erişkin grupta pekiştirme döneminde de yüksek seviyelerde RANK görülmesi Li ve arkadaşlarının (2016) verileri ile uyumludur. Ancak genç grup RANK seviyesinin erişkin gruptan fazla olmasının nedeni, Li ve arkadaşlarından farklı olarak daha uzun süre (14 gün) aktif dış hareketi yapılması ve RAP'ın etkisinin devam etmesi olarak düşünülmektedir.

Bu çalışmada incelenen bir diğer biyobelirteç olan OPG, RANKL'a bağlanabilen ve RANK'ın yarışmalı inhibisyonunu sağlayan bir proteindir. OPG ve RANKL bağlanmasıyla osteoklastogenez ve kemik yıkımı kısıtlanmış olur (Simonet ve ark. 1997; Ominsky ve ark. 2008).

Gerilme bölgesinde OPG; her iki yaş grubunda aktif dış hareketi safhasında MOP ve kontrol tarafları arasında OPG seviyesinde anlamlı fark bulunmamıştır. Pekiştirme dönemi olan 21. günde ise genç grupta MOP yapılan tarafta OPG seviyesi kontrol tarafından anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Ortamda bulunan OPG seviyesinin artışı kemik metabolizmasındaki dengeyi kemik yapımına doğru çevirir. Dolayısıyla MOP ile hızlandırılan kemik yıkımını pekiştirme sürecinde kemik yapımının takip ettiği söylenebilir. 7. ve 14. günlerde her iki tarafta da genç grup OPG seviyesi erişkin gruptan yüksektir. Aradaki fark 7. günde MOP yapılan tarafta; 14. günde kontrol tarafında anlamlı bulunmuştur. Bu veriler Li ve ark. (2016) çalışmasında belirtilen gerilme bölgesinde genç grup OPG seviyesinin yüksek olması ile uyumludur. Pekiştirme dönemi olan 21. günde erişkin grup OPG seviyelerinde anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Erişkin grup kontrol tarafında OPG seviyesi gençlerden anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Sıkışma bölgesinde OPG; her iki yaş grubunda da tüm zamanlarda OPG seviyesi MOP yapılan tarafta kontrol tarafından daha yüksek olmakla beraber aradaki fark genç grupta 7. günde anlamlı bulunmuştur. MOP ve kontrol taraflarında tüm zamanlarda genç grup OPG seviyesi erişkin gruba göre daha fazla bulunmuştur. MOP yapılan tarafta 7. günde; kontrol tarafında ise 7. ve 14. günlerde genç gruptaki OPG seviyesi anlamlı derecede fazladır. Genç grupta OPG seviyesi 7. günden 14. güne doğru azalmış, 21. günde ise anlamlı derecede artış göstermiştir. Erişkin grup kontrol tarafında OPG seviyesi benzer şekilde 7.-14. günler arasında azalmış, 14.-21. günler arasında anlamlı derecede artmıştır. OPG seviyesinin 14. güne doğru azalma göstermesi,

RANKL/OPG oranını yükselterek aktif diş hareketi safhasında kemik yıkımının gerçekleştiğini göstermektedir. Ancak bu veriler Baloul ve ark. (2011) çalışmasında belirtilen 7.-14. günler arasında artış gösteren OPG seviyesi ile uyumlu değildir. Bizim çalışmamızda yalnızca erişkin grup MOP yapılan tarafta OPG seviyesi 7. günden 21. güne doğru azalma göstermeden artmıştır. Baloul ve ark. (2011) çalışmasında kullanılan sıçanların yaş grubuna bağlı olarak böyle bir farklılık oluştuğu düşünülmektedir.

Ortodontik diş hareketi kemik yapım ve yıkım mekanizmalarının eş zamanlı olarak gerçekleştiği bir süreçtir. Alveolar dekortikasyon yapıldığında, kemik yıkım ve yapım süreçlerinin birlikte arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Sebaoun ve ark. 2008, Cheung ve ark. 2016, Suzuki ve ark. 2018). Çalışmamızda hem aktif diş hareketi döneminde hem de pekiştirme döneminde gerçekleşen kemik yapımını değerlendirmek için OPN biyobelirteci incelenmiştir. OPN, kemik veya sement gibi mineralize dokuların ekstrasellüler matriksinde bulunan önemli bir bileşendir; aynı zamanda erken dönem osteoblastik aktivite belirtecidir.

Gerilme bölgesinde OPN; her iki yaş grubunda da 7. günde MOP yapılan taraf ve kontrol tarafları arasında anlamlı fark bulunmazken; 14. ve 21. günlerde genç grupta MOP yapılan tarafta OPN seviyesi anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bu veriler çalışmamızdaki genç grup sıçanların yaşlarıyla benzerlik gösteren Suzuki ve ark. (2018) çalışmasında olduğu gibi MOP yapılan grupta anabolik aktivitenin kontrol grubundan fazla olması ile uyumludur. Genç grup MOP yapılan tarafta OPN seviyesi 7. günden 14. güne anlamlı olarak artmış, 21. günde azalmıştır. Erişkin grupta ise her iki tarafta da 7. günden 14. güne doğru OPN seviyesi azalma eğiliminde iken, pekiştirme döneminde MOP tarafında anlamlı artış göstermiştir. Ancak MOP yapılan tarafta ve kontrol tarafında tüm zamanlarda genç grup OPN seviyesi erişkinlerden fazla bulunmuştur. Aradaki fark 14. ve 21. günde MOP yapılan tarafta, 7. ve 14. günde kontrol tarafında anlamlıdır. MOP etkisiyle diş hareketinin erken döneminde genç ve erişkinlerde benzer anabolik ve katabolik etki oluşurken diş hareketinin ilerleyen safhasında genç grupta artan kemik metabolizmasının etkisiyle kemik yapım aktivitesi belirgin olarak artmaya devam etmiştir. Pekiştirme döneminde erişkin grup anabolik aktivitesi artışa geçse de genç grubun seviyesine ulaşamamıştır. Kontrol grubunda ise genç grup anabolik aktivitesi diş hareketi süresince yüksek seyretmiş, erişkin grupta kemik yapımı genç grubu ancak pekiştirme döneminde yakalayabilmiştir. MOP etkisiyle pekiştirme

döneminin sonunda erişkin gruptaki kemik yapımı yalnızca diş hareketi yapılan genç grup ile aynı seviyededir. Pekiştirme döneminin sonunda en yüksek kemik yapımı ise MOP yapılan genç grupta görülmüştür. Li ve ark. (2016) çalışmasında katabolik aktivite belirteçlerini inceleyerek erişkinlerde pekiştirme döneminin daha uzun tutulması gerektiğini belirtmişse de bu çalışmada anabolik aktivite belirteçleri incelenmiş ve MOP yapılan genç grup hariç diğer gruplarda pekiştirme döneminin benzer sürelerde yapılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. MOP yapılan genç grup ise pekiştirme döneminde en yüksek anabolik aktiviteye sahip olmasına rağmen osteoklastik belirteçlerin de halen yüksek olması nedeniyle pekiştirme açısından en dikkat edilmesi gereken grubu oluşturmaktadır.

Sıkışma bölgesinde OPN; Her iki yaş grubunda OPN seviyesi MOP yapılan tarafta kontrol tarafından fazla bulunmuştur. Aradaki fark 14. günde genç grupta anlamlıdır. Bu veriler çalışmamızdaki genç grup sıçanların yaşlarıyla benzerlik gösteren Baloul ve ark. (2011) çalışmasında olduğu gibi alveolar dekortikasyon yapılan grupta OPN seviyesinin yüksek olması ile uyumludur. Bu sonuçlar ayrıca Cheung ve ark. (2016) çalışmasında MOP yapılan grupta anabolik aktivitenin fazla olması ile benzerlik göstermektedir. MOP yapılan tarafta ve kontrol tarafında tüm zamanlarda genç grup OPN seviyesi erişkin gruptan fazladır. Aradaki fark 14. günde MOP yapılan tarafta anlamlı bulunmuştur. Genç grup MOP yapılan tarafta artan kemik metabolizmasının etkisiyle OPN seviyesi 7. günden 14. güne doğru hızlı bir artış gösterirken diğer gruplarda belirgin olmayan bir artış gözlenmiştir. Pekiştirme dönemi olan 21. günde ise genç grup MOP yapılan taraf hariç diğer gruplarda hızlı bir artış olmuştur ve MOP yapılan erişkin grup anabolik aktivitesi genç grupla aynı seviyeye ulaşmıştır. MOP her iki yaş grubunda da anabolik aktiviteyi arttırmıştır. Erişkin grup MOP yapılan tarafta ve genç grup kontrol tarafında 21. gün OPN seviyesi 7. günden anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Her iki yaş grubunda da pekiştirme döneminde kemik yapımı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda aktif diş hareketi dönemi, 25 g şiddetinde ortodontik kuvvetin 14 gün boyunca uygulanmasıyla elde edilmiştir. Kullanılan deney hayvanlarının mümkün olan en az sayıda tutulması amacıyla, diş hareketinin başlangıç safhasındaki değişimler 7. günde; lineer safhadaki değişimler ise 14. günde yapılan analizlerle değerlendirilmiştir. Ancak gecikme safhasının kısalması sonucu gerçekleşen hızlı diş

hareketi mekanizmasının daha ayrıntılı incelenebilmesi için 1. ve 3. günler gibi ek günlerde inceleme yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca aktif ortodontik tedavi sonrası pekiştirme dönemini incelediğimiz 21. günde, her iki yaş grubunda da anabolik belirteçler gibi katabolik belirteçlerin de halen yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür. Artan kemik metabolizmasının etkisi 7 günlük pekiştirme sürecinde de devam etmektedir. Katabolik aktivitenin yerini tamamen anabolik aktiviteye bırakmasının, pekiştirme döneminin ilerleyen günlerinde olması beklenmektedir. Dolayısıyla bundan sonra yapılacak çalışmalarda incelenecek zaman noktaları genişletilerek diş hareketinin farklı dönemleri daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Ayrıca pekiştirme döneminin daha uzun süreli değerlendirilmesinde osteokalsin ve kemik sialoproteini gibi farklı osteoblast belirteçleri de incelenerek kemik yapımı daha ayrıntılı olarak analiz edilebilir.

Bizim çalışmamızda birinci molar diş çevresinde 5 adet mikro osteoperforasyon yapılmış ve hızlı diş hareketi elde edilmiştir. Minimal invaziv tekniklerden biri olan MOP yöntemi ile ilgili bundan sonra yapılacak çalışmalarda, MOP sayısı ve yerlerinde farklılıklar uygulanabilir. Bu sayede en az kaç tane perforasyon yapılarak hızlı diş hareketi oluşturulduğu tespit edilebilir.

SONUÇLAR

- Ortodontik minividerler kullanılarak yapılan mikro osteoperforasyon tekniği, hem genç hem de erişkin sıçanlarda osteoklastik aktiviteyi artırarak ortodontik diş hareketini hızlandırmıştır.
- Alçı model ölçümleri MOP etkisiyle 7. günde genç grupta 1,46 kat, erişkin grupta 1,02 kat; aktif diş hareketinin sonra erdiği 14. günde ise genç grupta 1,23 kat; erişkin grupta ise 1,06 kat hızlı diş hareketi gerçekleştiğini göstermiştir.
- MOP etkisiyle özellikle genç sıçanlarda diş hareketinin gecikme safhası kısaltılarak kemik yıkım aktivitesi erişkin sıçanlardan daha erken dönemde gerçekleşmiştir. Genç sıçanlarda osteoklastik aktivitenin artışı 7. günde, erişkin sıçanlarda 14. günde belirgin şekilde meydana gelmiştir. Alçı model ölçümlerinde genç grupta erişkin gruba oranla 7. günde 1,91 kat; 14. günde ise 1,3 kat hızlı diş hareketi gerçekleşmiştir.
- Yalnızca diş hareketi yapılan grupta gecikme safhası daha uzun sürmüştür. 14. günde genç sıçanlardaki osteoklastik aktivite erişkin sıçanlardan belirgin olarak fazladır. Ancak osteoklastik aktivitedeki fark, diş hareketi miktarında anlamlı farklılık oluşturmamıştır.
- Aktif tedavi döneminde kemik metabolizması en yüksek olan MOP yapılan genç grup, pekiştirme döneminde en yüksek OPN seviyesine sahip olsa da kemik hacmi/toplam hacim (KH/TH) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri açısından en düşük seviyededir.
- Hem MOP yapılan hem de yalnızca diş hareketi yapılan gruplarda pekiştirme döneminde kemik hacmi (KH) değerleri, genç grupta erişkin gruptan daha az bulunmuştur. Ayrıca 21. günde gençlerde kemik yapım aktivitesini gösteren OPN seviyesi daha yüksek olsa da kemik yıkım belirteçlerinden olan TRAP ve RANK seviyeleri de erişkinlerden daha yüksektir.
- Tedavi sonrası oluşabilecek nüksün önüne geçilebilmesi için her iki yaş grubunda da pekiştirme dönemi uzun tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Aboalnaga, A. A., Fayed, M. M. S., El-Ashmawi, N. A. ve Soliman, S. A. (2019). Effect of micro-osteoperforation on the rate of canine retraction: a split-mouth randomized controlled trial. *Progress in orthodontics*, 20(1), 1-9.
- Alfawal, A. M., Hajeer, M. Y., Ajaj, M. A., Hamadah, O. ve Brad, B. (2016). Effectiveness of minimally invasive surgical procedures in the acceleration of tooth movement: a systematic review and meta-analysis. *Progress in orthodontics*, 17(1), 33.
- Alansari, S., Sangsuwon, C., Vongthongleur, T., Kwal, R., chneh Teo, M., Lee, Y. B. ve ark. (2015). Biological principles behind accelerated tooth movement. *Seminars in Orthodontics*, 21(3), 151-161.
- Alikhani, M., Raptis, M., Zoldan, B., Sangsuwon, C., Lee, Y. B., Alyami, B. ve ark. (2013). Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(5), 639-648.
- Alikhani, M., Alyami, B., Lee, I. S., Almoammar, S., Vongthongleur, T., Alikhani, M ve ark. (2015a). Saturation of the biological response to orthodontic forces and its effect on the rate of tooth movement. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 18, 8-17.
- Alikhani, M., Alansari, S., Sangsuwon, C., Alikhani, M., Chou, M. Y., Alyami, B. ve ark. (2015b). Micro-osteoperforations: minimally invasive accelerated tooth movement. *Seminars in Orthodontics*, 21(3), 162-169.
- Alikhani, M. (Ed.). (2017). *Clinical Guide to Accelerated Orthodontics: With a Focus on Micro-Osteoperforations*. Springer.
- Alkebsi, A., Al-Maaitah, E., Al-Shorman, H. ve Alhaija, E. A. (2018). Three-dimensional assessment of the effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement during canine retraction in adults with Class II malocclusion: a randomized controlled clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 153(6), 771-785.
- Amit, G., Kalra, J. P. S., Pankaj, B., Suchinder, S. ve Parul, B. (2012). Periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO)-a review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 4(5), e292.

Andreollo, N. A., Santos, E. F. D., Araújo, M. R. ve Lopes, L. R. (2012). Rat's age versus human's age: what is the relationship?. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 25(1), 49-51.

Angeli, A., Dovio, A., Sartori, M. L., Masera, R. G., Ceoloni, B., Prolo, P. ve ark. (2002). Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966(1), 97-107.

Arslan, B. (2018). Clinical and histomorphometrical evaluation of the effects of alveolar decortication amount on orthodontic tooth movement in rats. Yeditepe University, Institute of Health Sciences, Istanbul, Doktora Tezi.

Ashcraft, M. B., Southard, K. A. ve Tolley, E. A. (1992). The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 102 (4), 310–319.

Attri, S., Mittal, R., Batra, P., Sonar, S., Sharma, K., Raghavan, S. ve Rai, K. S. (2018). Comparison of rate of tooth movement and pain perception during accelerated tooth movement associated with conventional fixed appliances with micro-osteoperforations—a randomised controlled trial. *Journal of orthodontics*, 45(4), 225-233.

Baloul, S. S., Gerstenfeld, L. C., Morgan, E. F., Carvalho, R. S., Van Dyke, T. E. ve Kantarci, A. (2011). Mechanism of action and morphologic changes in the alveolar bone in response to selective alveolar decortication–facilitated tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139(4), S83-S101.

Bansal, M., Sharma, R., Kumar, D. ve Gupta, A. (2019). Effects of mini-implant facilitated micro-osteoperforations in alleviating mandibular anterior crowding: A randomized controlled clinical trial. *Journal of orthodontic science*, 8.

Beeson, D. C., Johnston, L. E. ve Wisotzky, J. (1975). Effect of constant currents on orthodontic tooth movement in the cat. *Journal of dental research*, 54(2), 251-254.

Bjoldal, J. M., Couppe, C., Chow, R. T., Tuner, J. ve Ljunggren, E. A. (2003). A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Australian Journal of Physiotherapy*, 49(2), 107–116.

Bjordal, J. M., Lopes-Martins, R. A., Joensen, J., Couppe, C., Ljunggren, A. E., Stergioulas, A. ve ark. (2008). A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9(1), 75.

Bjordal, J. M. ve Baxter, G. D. (2006). Ineffective dose and lack of laser output testing in laser shoulder and neck studies. *Photomedicine and Laser surgery*, 24(4):533–534; [author reply 4].

Blake, M. ve Bibby, K. (1998). Retention and stability: a review of the literature. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 114(3), 299-306.

Blechman, A. M., Smiley, H. (1978). Magnetic force in orthodontics. *American Journal of Orthodontics*, 74(4), 435-443.

Blechman, A. M. (1998). Pain-free and mobility-free orthodontics?. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 113(4), 379-383.

Boese, L. R. (1969). Increased stability of orthodontically rotated teeth following gingivectomy in *Macaca nemestrina*. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 56, 273–290.

Brain, W. E. (1969). The effect of surgical transection of free gingival fibers on the regression of orthodontically rotated teeth in the dog. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 55, 50–70.

Bridges, T., King, G. ve Mohammed, A. (1988). The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 93(3), 245-250.

Brudvik, P. ve Rygh, P. (1993). The initial phase of orthodontic root resorption incident to local compression of the periodontal ligament. *The European Journal of Orthodontics*, 15, 249–263.

Caniklioğlu, C. (1999). Lokal paratiroid hormon uygulamasının ortodontik diş hareketleri üzerinde olan etkisinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Doktora Tezi.

Cheung, T., Park, J., Lee, D., Kim, C., Olson, J., Javadi, S. ve ark. (2016). Ability of mini-implant-facilitated micro-osteoperforations to accelerate tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(6), 958-967.

Cho, K. W., Cho, S. W., Oh, C. O., Ryu, Y. K., Ohshima, H. ve Jung, H. S. (2007). The effect of cortical activation on orthodontic tooth movement. *Oral diseases*, 13(3), 314-319.

Collins, M. K. ve Sinclair, P. M. (1988). The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 94, 278- 284. [SEP]

Cruz, D. R., Kohara, E. K., Ribeiro, M. S. ve Wetter, N. U. (2004). Effects of low intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: A preliminary study. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 35(2), 117-120.

Darendeliler, M. A., Sinclair, P. M. ve Kusy, R. P. (1995). The effects of samarium-cobalt magnets and pulsed electromagnetic fields on tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 107(6), 578-588.

Davidovitch, Z., Finkelson, M. D., Steigman, S., Shanfeld, J. L., Montgomery, P. C. ve Korostoff, E. (1980). Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement: II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *American journal of orthodontics*, 77(1), 33-47.

Davidovitch, Z., Nicolay, O. F., Ngan, P. W. ve Shanfeld, J. L. (1988). Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dental Clinics of North America*, 32(3), 411-435.

Dibart, S., Sebaoun, J. D. ve Surmenian, J. (2009). Piezocision: a minimally invasive, periodontally accelerated orthodontic tooth movement procedure. *Compendium of continuing education in dentistry*, 30(6), 342-4.

Doshi-Mehta, G. ve Bhad-Patil, W. A. (2012). Efficacy of low-intensity laser therapy in reducing treatment time and orthodontic pain: a clinical investigation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 141(3), 289-297.

Dutra, E. H., Ahmida, A., Lima, A., Schneider, S., Nanda, R. ve Yadav, S. (2018). The effects of alveolar decortications on orthodontic tooth movement and bone remodelling in rats. *European journal of orthodontics*, 40(4), 423-429.

Düker, J. (1975). Experimental animal research into segmental alveolar movement after corticotomy. *Journal of maxillofacial surgery*, 3, 81-84.

Ekizer, A., Uysal, T. ve Güray E. (2013). Light-emitting diode photobiomodulation: effect on bone formation in orthopedically expanded suture in rats—early bone changes. *Lasers in Medical Science*, 28(5):1263-1270.

Ericsson, I. ve Thilander, B. (1980). Orthodontic relapse in dentitions with reduced periodontal support: an experimental study in dogs. *The European Journal of Orthodontics*, 2(1), 51-57.

Feller, L., Khammissa, R. A. G., Schechter, I., Thomadakis, G., Fourie, J. ve Lemmer, J. (2015a). Biological events in periodontal ligament and alveolar bone associated with application of orthodontic forces. *The Scientific World Journal*, 2015.

Feller, L., Khammissa, R. A. G., Schechter, I., Moodley, A., Thomadakis, G. ve Lemmer, J. (2015b). Periodontal biological events associated with orthodontic tooth movement: the biomechanics of the cytoskeleton and the extracellular matrix. *The Scientific World Journal*, 2015.

Feller, L., Khammissa, R. A., Siebold, A., Hugo, A. ve Lemmer, J. (2019). Biological events related to corticotomy-facilitated orthodontics. *Journal of International Medical Research*, 47(7), 2856-2864.

Fischer, T. J. (2007). Orthodontic treatment acceleration with corticotomy-assisted exposure of palatally impacted canines. *The Angle Orthodontist*, 77(3), 417–420.

Franzen, T. J., Brudvik, P. ve Vandevska-Radunovic, V. (2013). Periodontal tissue reaction during orthodontic relapse in rat molars. *The European Journal of Orthodontics*, 35(2), 152-159.

Franzen, T. J., Monjo, M., Rubert, M. ve Vandevska-Radunovic, V. (2014). Expression of bone markers and micro-CT analysis of alveolar bone during orthodontic relapse. *Orthodontics & craniofacial research*, 17(4), 249-258.

Frost, H. M. (1983). The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hospital Medical Journal*, 31(1), 3-9.

- Ge, M. K., He, W. L., Chen, J., Wen, C., Yin, X., Hu, Z. A. ve ark. (2015). Efficacy of low-level laser therapy for accelerating tooth movement during orthodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in medical science*, 30(5), 1609-1618.
- Germeç, D., Giray, B., Kocadereli, I. ve Enacar, A. (2006). Lower incisor retraction with a modified corticotomy. *The Angle Orthodontist*, 76(5), 882-890.
- Gkantidis, N., Mistakidis, I., Kouskoura, T. ve Pandis, N. (2014). Effectiveness of non-conventional methods for accelerated orthodontic tooth movement: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*, 42(10), 1300-1319.
- Goldie, R. S. ve King, G. J. (1984). Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 85, 424-430.
- Göz, G. (1990). The age dependence of the tissue reaction in tooth movements. *Fortschritte der Kieferorthopädie*, 51(1), 4-7.
- Graber, L. W., Vanarsdall, R. L. ve Vig K. W. L. (2012). *Current Principles and Techniques*. 5. Baskı, Philadelphia: Mosby
- Grimm, F. M. (1972). Bone bending, a feature of orthodontic tooth movement. *American journal of orthodontics*, 62(4), 384-393.
- Gulduren, K., Tumer, H. ve Oz, U. (2020). Effects of micro-osteoperforations on intraoral miniscrew anchored maxillary molar distalization. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 81(2), 126-141.
- Gurton, A. U., Akin, E., Sağdıç, D. ve Ölmez, H. (2004). Effects of PGI2 and TxA2 analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*, 74(4), 526-532.
- Haruyama, N., Igarashi, K., Saeki, S., Otsuka-Isoya, M., Shinoda, H. ve Mitani, H. (2002). Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 81(6), 406-410.
- Hashimoto, F., Kobayashi, Y., Matakı, S., Kobayashi, K., Kato, Y. ve Sakai, H. (2001). Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *The European Journal of Orthodontics*, 23(5), 535-545.

- Hassan, A.H., Al-Hubail, A. and Al-Fraidi, A.A. (2010) Bone inductive proteins to enhance postorthodontic stability. *The Angle Orthodontist*, 80, 1051–1060.
- Heymann, G. C., Grauer, D. A. N. ve Swift JR, E. J. (2012). Contemporary approaches to orthodontic retention. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 24(2), 83-87.
- Huang, Y. Y., Chen. A. C., Carroll, J. D. ve Hamblin, M. R. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response*. 2009;7(4):358–383.
- Huang, T. H., Liu, S. L., Chen, C. L., Shie, M. Y. ve Kao, C. T. (2013). Low-level laser effects on simulated orthodontic tension side periodontal ligament cells. *Photomedicine and laser surgery*, 31(2), 72-77.
- Hudson, J. B., Hatch, N., Hayami, T., Shin, J. M., Stolina, M. ve Kostenuik, P. J. (2012). Local delivery of recombinant osteoprotegerin prevents post-orthodontic relapse. *Calcified Tissue International*, 90, 330–342.
- Iino, S., Sakoda, S., Ito, G., Nishimori, T., Ikeda, T. ve Miyawaki, S. (2007). Acceleration of orthodontic tooth movement by alveolar corticotomy in the dog. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(4), 448-e1-8.
- Jager, A. ve Radlanski, R. J. (1991). Alveolar bone remodelling following orthodontic tooth movement in aged rats. An animal experimental study. *Deutsche Stomatologie (Berlin, Germany: 1990)*, 41(11), 399-406.
- Joondeph, D. R. (2011). Retention and relapse. İçinde Graber, T. M., Vanarsdall, R., Vig, K. W. L. (eds.), *Orthodontics, Current Principles and Techniques*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 991–1019.
- Kabasawa, M., Ejiri, S., Hanada, K. ve Ozawa, H. (1996). Effect of age on physiologic and mechanically stressed rat alveolar bone: a cytologic and histochemical study. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*, 11(4), 313-327.
- Kale, S. ve Kocadereli, İ. (2003). Farmakolojik ajanların ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri. *Türk Ortodonti Dergisi*. 16, 142-151.
- Kale, S., Kocadereli, I., Atilla, P. ve Aşan, E. (2004). Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125(5), 607–614.

Kalia, S., Melsen, B. ve Verna, C. (2004). Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthodontics & craniofacial research*, 7(1), 26-34.

Kanno, T., Takahashi, T., Tsujisawa, T., Ariyoshi, W. ve Nishihara, T. (2005). Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(3), 362-369.

Kantarcı, A., Will, L. ve Yen, S. (Ed.). (2015). *Tooth movement*. Karger Medical and Scientific Publishers.

Kanzaki, H., Chiba, M., Takahashi, I., Haruyama, N., Nishimura, M. ve Mitani, H. (2004). Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 83(12), 920-925.

Kanzaki, H., Chiba, M., Arai, K., Takahashi, I., Haruyama, N., Nishimura, M. ve Mitani, H. (2006). Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene Therapy*, 13(8), 678.

Kau, C. H., Nguyen, J. T. ve English, J. D. (2010). The clinical evaluation of a novel cyclical force generating device in orthodontics. *Orthodontic Practice US*, 1(1), 10-15.

Kau, C. H., Kantarci, A., Shaughnessy, T., Vachiramon, A., Santiwong, P., de la Fuente, A. ve ark. (2013). Photobiomodulation accelerates orthodontic alignment in the early phase of treatment. *Progress in Orthodontics*, 14, 30.

Kawasaki, K. ve Shimizu, N. (2000). Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 26(3), 282-291.

Kim, T.W., Yoshida, Y., Yokoya, K. and Sasaki, T. (1999) An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 115, 645–653.

Kim, S. J, Park Y. G ve Kang, S. G. (2009). Effects of corticision on paradental remodeling in orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*, 79, 284–291.

- Kim, J., Kook, Y. A., Bayome, M., Park, J. H., Lee, W., Choi, H. ve Abbas, N. H. (2019). Comparison of tooth movement and biological response in corticotomy and micro-osteoperforation in rabbits. *The korean journal of orthodontics*, 49(4), 205-213.
- King, G. J. ve Keeling, S. D. (1995). Orthodontic bone remodeling in relation to appliance decay. *The Angle Orthodontist*, 65, 129–140.
- King, G. J., Latta, L., Rutenberg, J., Ossi, A. ve Keeling, S. D. (1995). Alveolar bone turnover in male rats: Site-and age-specific changes. *The Anatomical Record*, 242(3), 321-328.
- Kılıç, N., Oktay, H. ve Ersoz, M. (2011). Effects of force magnitude on relapse: An experimental study in rabbits. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 140(1), 44-50.
- Kutay, P. Ü. ve Fıratlı, S. (2018). Ortodontik Diş Hareketinin Hızlandırılmasında Piezocerrahi Uygulamalarının Rolü. *Türkiye Klinikleri Orthodontics-Special Topics*, 4(1), 1-7.
- Kobayashi, Y., Udagawa, N. ve Takahashi, N. (2009) Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 19, 61–72.
- Köle, H. (1959). Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 12(5), 515–529.
- Krishnan, V. ve Davidovitch, Z. E. (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), 469-e1.
- Kyomen, S. ve Tanne, K. (1997). Influences of aging changes in proliferative rate of PDL cells during experimental tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*, 67:1, 67–72.
- Lee, W., Karapetyan, G., Moats, R., Yamashita, D. D., Moon, H. B., Ferguson, D. J. ve Yen, S. (2008). Corticotomy-/osteotomy-assisted tooth movement microCTs differ. *Journal of dental research*, 87(9), 861-867.
- Leiker, B. J., Nanda, R. S., Currier, G. F, Howes, R. I. ve Sinha, P. K. (1995). The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 108 (4), 380–388.

Li, X., Li, M., Lu, J., Hu, Y., Cui, L., Zhang, D. ve ark. (2016). Age-related effects on osteoclastic activities after orthodontic tooth movement. *Bone & joint research*, 5(10), 492-499.

Librizzi, Z., Kalajzic, Z., Camacho, D., Yadav, S., Nanda, R. ve Uribe, F. (2017). Comparison of the effects of three surgical techniques on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model. *The Angle Orthodontist*, 87(5), 717-724.

Liu, Z. J., King, G. J., Gu, G.M., Shin, J. Y. ve Stewart D. R. (2005). Does human relaxin accelerate orthodontic tooth movement in rats? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1041:388–94.

Madan, M. S., Liu, Z. J., Gu, G. M. ve King, G. J. (2007). Effects of human relaxin on orthodontic tooth movement and periodontal ligaments in rats. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 131(1), 8-e1.

Maltha, J. C., Kuijpers-Jagtman, A. M., Von den Hoff, J. W. ve Ongkosuwito, E. M. (2017). Relapse revisited—Animal studies and its translational application to the orthodontic office. In *Seminars in Orthodontics*, 23(4), 390-398. WB Saunders.

Marquezan, M., Bolognese, A. M. ve de Souza Araújo, M. T. (2010). Effects of two low-intensity laser therapy protocols on experimental tooth movement. *Photomedicine and laser surgery*, 28(6), 757-762.

Masella, R. S. ve Chung, P. L. (2008). Thinking beyond the wire: emerging biologic relationships in orthodontics and periodontology. In *Seminars in Orthodontics*, 14(4), 290-304. WB Saunders.

Mathews, D. P. ve Kokich, V. G. (2013). Accelerating tooth movement: the case against corticotomy-induced orthodontics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(1), 7.

Melsen, B. (1991). Limitations in adult orthodontics. *Current controversies in orthodontics*, 147-180.

Miles, P. ve Fisher, E. (2016). Assessment of the changes in arch perimeter and irregularity in the mandibular arch during initial alignment with the AcceleDent Aura appliance vs no appliance in adolescents: a single-blind randomized clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(6), 928-936.

Miles, P. (2017). Accelerated orthodontic treatment-what's the evidence?. *Australian dental journal*, 62, 63-70.

Misawa-Kageyama, Y., Kageyama, T., Moriyama, K., Kurihara, S., Yagasaki, H., Deguchi, T. ve ark. (2007). Histomorphometric study on the effects of age on orthodontic tooth movement and alveolar bone turnover in rats. *European journal of oral sciences*, 115(2), 124-130.

Murphy, K. G., Wilcko, M. T., Wilcko, W. M. ve Ferguson, D. J. (2009). Periodontal accelerated osteogenic orthodontics: a description of the surgical technique. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(10), 2160-2166.

Murphy, C. A., Chandhoke, T., Kalajzic, Z., Flynn, R., Utreja, A., Wadhwa, S. ve ark. (2014). Effect of corticision and different force magnitudes on orthodontic tooth movement in a rat model. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 146(1), 55-66.

Nanda, R. (2015). *Esthetics and Biomechanics in Orthodontics*. (2. Baskı) St Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences.

Nimeri, G., Kau, C. H., Abou-Kheir, N. S. ve Corona, R. (2013). Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment-a frontier in orthodontics. *Progress in orthodontics*, 14(1), 42.

Nishimura, M., Chiba, M., Ohashi, T., Sato, M., Shimizu, Y., Igarashi, K. ve ark. (2008). Periodontal tissue activation by vibration: intermittent stimulation by resonance vibration accelerates experimental tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 133(4), 572-583.

Norton, L. A. (1988). The effect of aging cellular mechanisms on tooth movement. *Dental Clinics of North America*, 32(3), 437-446.

Ominsky, M. S., Li, X., Asuncion, F. J., Barrero, M., Warmington, K. S., Dwyer, D. ve ark. (2008). RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats. *The Journal of Bone and Mineral Research*, 23, 672-682 .

- Ong, C. K., Walsh, L. J., Harbrow, D., Taverne, A. A., ve Symons, A. L. (2000). Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *The Angle Orthodontist*, 70(2), 118-125.
- Ouyang, H., McCauley, L. K., Berry, J. E., Saygin, N. E., Tokiyasu, Y. ve Somerman, M. J. (2000). Parathyroid hormone-related protein regulates extracellular matrix gene expression in cementoblasts and inhibits cementoblast-mediated mineralization in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, 2140– 2153.
- Ozawa, Y., Shimizu, N., Kariya, G. ve 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.
- Özercan, T. (2014). Periodontal olarak hızlandırılmış diş hareketinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Doktora Tezi.
- Park, Y. G., Kang, S. G. ve Kin, S. J. (2006). Accelerated tooth movement by corticision as an osseus orthodontic paradigm. Kaynak: Kantarci, A., Will, L., Yen, S. ve ark. (2016). *Tooth Movement*. Front Oral Biol, Basel, Karger, 102-108.
- Pavlin, D., Anthony, R., Raj, V. ve Gakunga, P. T. (2015). Cyclic loading (vibration) accelerates tooth movement in orthodontic patients: a double-blind, randomized controlled trial. In *Seminars in Orthodontics*, 21 (3), 187-194. WB Saunders.
- Peñarrocha-Diago, M., Rambla-Ferrer, J., Perez, V. ve Pérez-Garrigues, H. (2008). Benign paroxysmal vertigo secondary to placement of maxillary implants using the alveolar expansion technique with osteotomes: a study of 4 cases. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 23(1).
- Pfeilschifter, J., Wüster, C., Vogel, M., Enderes, B., Ziegler, R. ve Minne, H. W. (1987). Inflammation-mediated osteopenia (IMO) during acute inflammation in rats is due to a transient inhibition of bone formation. *Calcified tissue international*, 41(6), 321-325.
- Philbrick, W. M., Dreyer, B. E., Nakchbandi, I. A. ve Karaplis, A. C. (1998). Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 95, 11846–11851.

- Potts, J. T. ve Gardella, T. J. (2007). Progress, paradox, and potential: parathyroid hormone research over five decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1117, 196–208.
- Proffit W. R., Fields H. W. ve Sarver D. M. (2013). *Contemporary Orthodontics*. (5. Baskı) St. Louis: Mosby.
- Quinn, R. (2005). Comparing rat's to human's age: how old is my rat in people years?. *Nutrition*, 21(6), 775.
- Reitan, K. (1967). Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 53(10), 721-745.
- Reitan, K. (1969). Principles of retention and avoidance of posttreatment relapse. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 55, 776–790.
- Reitan, K. ve Kvam, E. (1971). Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *The Angle orthodontist*, 41(1), 1-14.
- Ren, Y., Maltha, J. C., Van' t Hof, M. A., Von den Hoff, J. W., Kuijpers-Jagtman, A. M. ve Zhang, D. (2002). Cytokine levels in crevicular fluid are less responsive to orthodontic force in adults than in juveniles. *Journal of clinical periodontology*, 29(8), 757-762.
- Ren, Y. (2003a). Age effect on orthodontic tooth movement. Doktora Tezi, Nijmegen Üniversitesi.
- Ren, Y., Maltha, J. C., van't Hof, M. A. ve Kuijpers-Jagtman, A. M. (2003b). Age effect on orthodontic tooth movement in rats. *Journal of Dental Research*, 82:38–42.
- Ren, Y., Maltha, J. C. ve Kuijpers-Jagtman, A. M. (2004). The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution. *European Journal of Orthodontics*, 26(5), 483-490.
- Ren, Y., Kuijpers-Jagtman, A. M. ve Maltha, J. C. (2005). Immunohistochemical evaluation of osteoclast recruitment during experimental tooth movement in young and adult rats. *Archives of oral biology*, 50(12), 1032-1039.

- Roberts, W. E., Roberts, J. A., Epker, B. N., Burr, D. B. ve Hartsfield Jr, J. K. (2006). Remodeling of mineralized tissues, part I: the frost legacy. In *Seminars in orthodontics*, 12(4), 216-237. WB Saunders.
- Rody Jr, W. J., King, G. J. ve Gu, G. (2001). Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 120(5), 477-489.
- Rody Jr, W. J., Wijegunasinghe, M., Wiltshire, W.A. ve Dufault, B. (2014). Differences in the gingival crevicular fluid composition between adults and adolescents undergoing orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 84, 120-126.
- Roholl, P. J. M., Blauw, E., Zurcher, C., Dormans, J. A. M. A. ve Theuns, H. M. (1994). Evidence for a diminished maturation of preosteoblasts into osteoblasts during aging in rats: an ultrastructural analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 9(3), 355-366.
- Row, K. L. ve Johnson, R. B. (1990). Distribution of 3H-proline within transseptal fibers of the rat following release of orthodontic forces. *American Journal of Anatomy*, 189, 179-188.
- Rygh, P. (1974). Elimination of hyalinized periodontal tissues associated with orthodontic tooth movement. *European Journal of Oral Sciences*, 82(1), 57-73.
- Samara, S. A. (2014). Velocity of orthodontic extraction space closure with and without photobiomodulation: A single center randomized clinical trial. Dubai; Doktora Tezi
- Sebaoun, J. D., Kantarci, A., Turner, J. W., Carvalho, R. S., Van Dyke, T. E. ve Ferguson, D. J. (2008). Modeling of trabecular bone and lamina dura following selective alveolar decortication in rats. *Journal of periodontology*, 79(9), 1679-1688.
- Seifi, M., Eslami, B. ve Saffar, A. S. (2003). The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *The European Journal of Orthodontics*, 25(2), 199-204.
- Sekhvat, A. R., Mousavizadeh, K., Pakshir. H. R. ve Aslani, F. S. (2002). Effect of misoprostol, a prostaglandin E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122(5):542-547.

Shapiro, E., Roeber, F. W. ve Klempner, L. S. (1979). Orthodontic movement using pulsating force-induced piezoelectricity. *American journal of orthodontics*, 76(1), 59-66.

Shaughnessy, T., Kantarcı, A., Kau, C. H., Skrenes, D., Skrenes, S. ve Ma, D. (2016). Intraoral photobiomodulation-induced orthodontic tooth alignment: a preliminary study. *BMC Oral Health*, 16(1), 3.

Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M., Chang, M. S., Luthy, R. ve ark. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, 309–319.

Sivarajan, S., Doss, J. G., Papageorgiou, S. N., Cobourne, M. T. ve Wey, M. C. (2019). Mini-implant supported canine retraction with micro-osteoperforation: A split-mouth randomized clinical trial. *The Angle Orthodontist*, 89(2), 183-189.

Soma, S., Iwamoto, M., Higuchi, Y. ve Kurisu, K. (1999). Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *Journal of Bone and Mineral research*, 14(4):546–554.

Soma, S., Matsumoto, S., Higuchi, Y., Takano-Yamamoto, T., Yamashita, K., Kurisu, K. ve Iwamoto, M. (2000). Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *Journal of dental research*, 79(9), 1717-1724.

Spadaro, J. A. (1997). Mechanical and electrical interactions in bone remodeling. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, 18(3), 193-202.

Stark, T. M. ve Sinclair, P. M. (1987). Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 91(2), 91-104.

Storey, E. (1973). The nature of tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 63, 292–314.

Suda, T., Ueno, Y., Fujii, K. ve Shinki, T. (2003). Vitamin D and bone. *Journal of cellular biochemistry*, 88(2), 259–266.

Suya, H. (1991). Corticotomy in orthodontics. *Mechanical and biological basics in orthodontic therapy*.

Suzuki, S. S., Garcez, A. S., Reese, P. O., Suzuki, H., Ribeiro, M. S. ve Moon, W. (2018). Effects of corticopuncture (CP) and low-level laser therapy (LLLT) on the rate of tooth movement and root resorption in rats using micro-CT evaluation. *Lasers in medical science*, 33(4), 811-821.

Taddei, S. R. D. A., Moura, A. P., Andrade Jr, I., Garlet, G. P., Garlet, T. P., Teixeira, M. M. ve ark. (2012). Experimental model of tooth movement in mice: a standardized protocol for studying bone remodeling under compression and tensile strains. *Journal of biomechanics*, 45(16), 2729-2735.

Taha, K., Conley, R. S., Arany, P., Warunek, S. ve Al-Jewair, T. (2020). Effects of mechanical vibrations on maxillary canine retraction and perceived pain: a pilot, single-center, randomized-controlled clinical trial. *Odontology*, 1-10.

Takano-Yamamoto, T. ve Rodan, G. A. (1990). A model for investigating the local action of bone-acting agents in vivo: effects of hPTH(1-34) on the secondary spongiosa in the rat. *Calcified tissue international*, 47(3):158-163.

Takano-Yamamoto, T., Kawakami, M. ve Yamashiro, T. (1992). Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1,25(OH)₂D₃ and mechanical force in the rat. *Journal of dental research*, 71(8), 1487-1492.

Tanne, K., Yoshida, S., Kawata, T., Sasaki, A., Knox, J. ve Jones, M. L. (1998). An evaluation of the biomechanical response of the tooth and periodontium to orthodontic forces in adolescent and adult subjects. *British Journal of Orthodontics*, 25(2), 109-115.

Teitelbaum, S. L. (2007). Osteoclasts: what do they do and how do they do it?. *The American journal of pathology*, 170(2), 427-435.

Teixeira, C. C., Khoo, E., Tran, J., Chartes, I., Liu, Y., Thant, L ve ark. (2010). Cytokine expression and accelerated tooth movement. *Journal of Dental Research*, 89(10), 1135-1141.

Tengku, B. S., Joseph, B. K., Harbrow, D., Taverne, A. A. R. ve Symons, A. L. (2000). Effect of a static magnetic field on orthodontic tooth movement in the rat. *The European Journal of Orthodontics*, 22(5), 475-487.

Tsai, C. Y., Yang, T. K., Hsieh, H. Y. ve Yang, L. Y. (2016). Comparison of the effects of micro-osteoperforation and corticision on the rate of orthodontic tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*, 86(4), 558-564.

Turner, R. T. ve Spelsberg, T. C. (1991). Correlation between mRNA levels for bone cell proteins and bone formation in long bones of maturing rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 261(3), E348-E353.

Üretürk, S. E., Saraç, M., Fıratlı, S., Can, Ş. B., Güven, Y. ve Fıratlı, E. (2017). The effect of low-level laser therapy on tooth movement during canine distalization. *Lasers in medical science*, 32(4), 757-764.

van Leeuwen, E. J., Maltha, J. C., Kuijpers-Jagtman, A. M. ve van't Hof, M. A. (2003). The effect of retention on orthodontic relapse after the use of small continuous or discontinuous forces: an experimental study in beagle dogs. *European Journal of Oral Sciences*, 111, 111–116.

Varella, A. M., Revankar, A. V. ve Patil, A. K. (2018). Low-level laser therapy increases interleukin-1 β in gingival crevicular fluid and enhances the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 154(4), 535-544.

Verna, C., Dalstra, M. ve Melsen, B. (2000). The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *The European Journal of Orthodontics*, 22(4), 343-352.

Wang, L., Lee, W., Lei, D. L., Liu, Y. P., Yamashita, D. D. ve Yen, S. L. K. (2009). Tissue responses in corticotomy-and osteotomy-assisted tooth movements in rats: histology and immunostaining. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(6), 770-e1.

Wilcko, W. M., Wilcko, M. T., Bouquot, J. E. ve Ferguson, D. J. (2001). Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 21(1), 9-20.

Wilcko, W. M., Ferguson, D. J., Bouquot, J. E. ve Wilcko, M. T. (2003). Rapid orthodontic decrowding with alveolar augmentation: case report. *World Journal of Orthodontics*, 4(3).

- Wilcko, M. T., Wilcko, W. M., Pulver, J. J., Bissada, N. F. ve Bouquot, J. E. (2009). Accelerated osteogenic orthodontics technique: a 1-stage surgically facilitated rapid orthodontic technique with alveolar augmentation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(10), 2149–2159.
- Yadav, S., Assefnia, A., Gupta, H., Vishwanath, M., Kalajzic, Z., Allareddy, V. ve ark. (2016). The effect of low-frequency mechanical vibration on retention in an orthodontic relapse model. *European journal of orthodontics*, 38(1), 44-50.
- Yaffe, A., Fine, N. ve Binderman, I. (1994). Regional accelerated phenomenon in the mandible following mucoperiosteal flap surgery. *Journal of periodontology*, 65(1), 79-83.
- Yamasaki, K., Miura, F. ve Suda, T. (1980). Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *Journal of dental research*, 59(10), 1635-1642.
- Yamasaki, K., Shibata, Y., Imai, S., Tani, Y., Shibasaki, Y. ve Fukuhara, T. (1984). Clinical application of prostaglandin E₁ (PGE₁) upon orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*, 85(6), 508-518.
- Yi, J., Xiao, J., Li, Y., Li, X. ve Zhao, Z. (2017). Efficacy of piezocision on accelerating orthodontic tooth movement: a systematic review. *The Angle Orthodontist*, 87(4), 491-498.
- Yoshida, Y., Sasaki, T., Yokoya, K., Hiraide, T. ve Shibasaki, Y. (1999). Cellular roles in relapse processes of experimentally-moved rat molars. *Microscopy*, 48, 147–157.
- Zou, M., Li, C. ve Zheng, Z. (2019). Remote corticotomy accelerates orthodontic tooth movement in a rat model. *BioMed research international*, 2019.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Sönmez FIRAT
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No:2018/ 44
Başvuru : 19.04.2018

Teslatın Tarihi : 31.05.2018

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen Doktora Öğrencisi Dr. Pınar ÖNLÜ KUTAY'a ait "Genç ve Erişkin Sıçanlarda Mikın Osteoperforasyonların Osteoklastik ve Osteoblastik Aktivite Üzerine Etkilerinin İncelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Tırlı	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	36
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	30.07.2018/25.05.2020	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mustafa YALTIKIR
Üye

Prof. Dr. Özgür ÇAKATAY
Üye

Prof. Dr. Mustafa Onal ÖNÇÜL
Üye

Prof. Dr. Alper OKYAR
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Altan ARMUTAK
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Aydın ÇEVİK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak. Yık. Müh.
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı f.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlık katı A 221 no.lu

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

GENÇ VE ERİŞKİN SIÇANLARDA MİKRO OSTEOPERFORASYONLARIN OSTEOKLASTİK VE OSTEOBLASTİK AKTİVİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 6	% 3	% 1	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<% 1
3	Submitted to Altınbas University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
5	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
8	kefirtanesi.com	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Pınar	Soyadı	ÜNLÜ KUTAY
Doğ.Yeri	Kayseri	Doğ.Tar.	23.10.1991
Email	punlukutay@gmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı	2020
Yük.Lis.	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lisans	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lise	Adnan Menderes Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	2018-2020
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		YÖKDİL-92,5

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	88,42139	86,97371	84,26557
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsof Office Programı	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Makaleler

- 1- Çaldemir Yanık, D., Ünlü Kutay, P. ve Fıratlı, S. (2019). Anterior Open Bite Treatment with Zygomatic Anchorage in Adult Patient: A Case Report. 7TEPE Klinik, 15, 378-382.

- 2- Karabuda, Z.C., Mutlu İ.O., Ünlü Kutay, P., Sağlanmak, A. ve Kılıçoğlu, H. (2018). Multidisciplinary Approach of Orthodontics, Implantology and Aesthetic Dentistry in Congenital Lateral Deficiency: Case Report. International Poster Journal of Dentistry and Oral Medicine, 20, 1.
- 3- Ünlü Kutay, P. ve Fıratlı, S. (2018). Ortodontik Diş Hareketinin Hızlandırılmasında Piezocerrahi Uygulamalarının Rolü. Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi, 4, 1-7.

Bildiriler

- 1- Ünlü Kutay, P. ve Fıratlı, S. (2019). Tek Taraflı Dudak-Damak Yarıklı Hastanın Ortodontik Tedavisi-Olgı Sunumu. 16. Uluslar Arası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, Muğla, Türkiye. 2-5 Kasım 2019.
- 2- Ünlü Kutay, P., Akçay Özcan, N. ve Tağrikulu, B. (2019). İskeletsel ve Fonksiyonel Sınıf III Maloklüzyonun Kamuflej Tedavisi-Olgı Sunumu. 16. Uluslar Arası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, Muğla, Türkiye. 2-5 Kasım 2019.
- 3- Karabuda, Z.C., Mutlu İ.O., Ünlü Kutay, P., Sağlanmak, A. ve Kılıçoğlu, H. (2018). Multidisciplinary Approach of Orthodontics, Implantology and Aesthetic Dentistry in Congenital Lateral Deficiency: Case Report. Oral Reconstruction Global Symposium, Rotterdam, Hollanda. 26-28 Nisan 2018.
- 4- Ünlü Kutay, P. ve Öztaş, E. (2017). Sınıf II Subdivizyon Maloklüzyona Sahip Hastanın Tek Taraflı Sabit Fonksiyonel Aparey İle Tedavisi-Olgı Sunumu. 15. Uluslar Arası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, Ankara, Türkiye. 5-7 Kasım 2017.
- 5- Ünlü Kutay, P. ve Öztaş, E. (2017). İskeletsel Sınıf III Maloklüzyona Sahip Hastanın Yüz Maskesi İle Tedavisi-Olgı Sunumu. 15. Uluslar Arası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, Ankara, Türkiye. 5-7 Kasım 2017.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Keman

Fotoğrafçılık

Seyahat etmek