BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NORMAL VE FAZLA KİLOLU HASTALARDA DİŞ HAREKET HIZI, KEMİK METABOLİZMASI BELİRTEÇLERİ VE TÜKÜRÜK LEPTİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Nurper MADAK

Ortodonti Anabilim Dalı

Ortodonti Doktora Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gökmen KURT

AĞUSTOS 2020

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NORMAL VE FAZLA KİLOLU HASTALARDA DİŞ HAREKET HIZI, KEMİK METABOLİZMASI BELİRTEÇLERİ VE TÜKÜRÜK LEPTİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Nurper MADAK
(160106002)

Ortodonti Anabilim Dalı

Ortodonti Doktora Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gökmen KURT

AĞUSTOS 2020

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 160106002 numaralı Doktora Öğrencisi Nurper MADAK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "NORMAL VE FAZLA KİLOLU HASTALARDA DİŞ HAREKET HIZI, KEMİK METABOLİZMASI BELİRTEÇLERİ VE TÜKÜRÜK LEPTİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Gökmen KURT**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Hülya KILIÇOĞLU**
İstanbul Üniversitesi

Prof. Dr. Derya GERMEÇ ÇAKAN
Yeditepe Üniversitesi

Prof. Dr. Erdem KILIÇ
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Berza YILMAZ
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 16 Eylül 2020
Savunma Tarihi : 17 Ağustos 2020

Aileme,

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince bilgi birikiminden ve tecrübelerinden sürekli faydalandığım ve tez çalışmam boyunca büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan ve yol gösteren; her konuda anlayış ve hoşgörüsüyle desteğini hissettiğim danışman hocam sayın Prof. Dr. Gökmen KURT'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Berza YILMAZ, Dr Öğr. Üyesi Elif Dilara ŞEKER, Dr. Öğr. Üyesi Banu KILIÇ, Uzm. Dt. Ezgi SUNAL'a

Doktora eğitimim ve tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen, fakültede geçirdiğim yılları güzelleştiren, bir arada çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum ve keyif aldığım başta Burçak KARA, Ece KARAER, Begüm GÜLER ve Şerife ŞAHİN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz sabır ve emekle beni en iyi koşullarda büyütüp yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme,

Tez çalışmamı destekleyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (BAP),

En içten minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Ağustos 2020 Nurper Madak

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.

Nurper Madak

İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ ..... **iv**
BEYAN ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
KISALTMALAR ..... **ix**
SEMBOLLER ..... **x**
TABLO LİSTESİ ..... **xi**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **xii**
ÖZET ..... **xiii**
SUMMARY ..... **xv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1 Ortodontik Diş Hareketi 3
2.1.1 Kemik metabolizması 5
2.1.2 Kemik metabolizma belirteçleri 6
2.1.2.1 RANK-RANKL 6
2.1.2.2 OPG 7
2.2 Obezite 8
2.2.1 Leptin 10
2.2.2 Leptinin kemik metabolizmasındaki rolü 11
2.3 Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) 12
2.4 Çekimli Ortodontik Tedaviler ve Kanin Distalizasyonu 14
3. GEREÇ VE YÖNTEM **17**
3.1 Hasta Seçimi 17
3.2 Çalışma Protokolü 18
3.2.1 Tükürük ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması ve saklanması 22
3.3 Tükürük Leptinin Laboratuvar Analizi 24
3.4 DOS Örneklerinde RANKL ve OPG Seviyelerinin Ölçülmesi 24
3.5 Alınan Ölçülerin Dijital Modele Çevrilmesi 24
3.6 Dijital Modellerde Ortodontik Diş Hareketi Miktarının Ölçümü 25
3.7 İstatistiksel Değerlendirme 27
4. BULGULAR **28**
4.1 Demografik Dağılım İle İlgili Bulgular 28
4.2 Beden Kitle İndeksi Verilerinin Değerlendirilmesi 29
4.3 Tükürük Leptin Seviyesi İle İlgili Bulgular 29

4.4 Tedavi Süresi ve Diş Hareket Miktarı İle İlgili Bulgular 31
4.5 Diş Hareket Miktarı İle Leptin İlişkisinin İncelenmesi 33
4.6 OPG ve RANKL Seviyelerinin Değişimi İle İlgili Bulgular 34
5. TARTIŞMA 37
5.1 Amaç 37
5.2 Gereç ve Yöntem 38
5.2.1 Hasta seçimi 38
5.2.2 Çalışma protokolü 39
5.3 Bulgular 41
5.3.1 Demografik dağılım ile ilgili bulgular 41
5.3.2 Beden kitle indeksi verilerinin değerlendirilmesi 41
5.3.3 Tükürük leptin seviyesi ile ilgili bulgular 42
5.3.4 Tedavi süresi ve diş hareket miktarı ile ilgili bulgular 44
5.3.5 Diş hareket miktarı ile leptin ilişkisinin incelenmesi 46
5.3.6 OPG ve RANKL seviyelerinin değişimi ile ilgili bulgular 48
5.4 Çalışmanın Bulguları Işığında Klinik Öneriler 50
6. SONUÇ 52
KAYNAKLAR 53
EKLER 64
ÖZGEÇMİŞ 69

KISALTMALAR

BKİ **:** Beden Kitle İndeksi
DOS **:** Dişeti Oluğu Sıvısı
DSÖ **:** Dünya Sağlık Örgütü
KBB **:** Kan Beyin Bariyeri
NiTi **:** Nikel Titanyum
OPG **:** Osteoprotegerin
PDL **:** Periodontal Ligament
RANKL **:** Reseptör Aktivatör Nüklear Faktör Kappa B Ligandı
SSS **:** Santral Sinir Sistemi
TNF **:** Tümör Nekrozis Faktör
TPA **:** Transpalatal Ark

SEMBOLLER

µL **:** Mikrolitre
kg **:** Kilogram
m^2 **:** Metrekare
ml **:** Mililitre
mm **:** Milimetre

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1 : Grupların demografik dağılımı. 28
Tablo 4.2 : Grupların yaş ortalamaları.. 28
Tablo 4.3 : Çalışma ve kontrol grubu BKİ karşılaştırılması 29
Tablo 4.4 : Gruplar arası leptin seviyesinin karşılaştırılması..... 30
Tablo 4.5 : Gruplar arası zamana bağlı leptin değişiminin karşılaştırılması..... 31
Tablo 4.6 : Gruplar arası seviyeleme, distalizasyon ve toplam takip süresinin karşılaştırılması 32
Tablo 4.7 : Diş hareket miktarının gruplar arası karşılaştırılması..... 33
Tablo 4.8 : Diş hareket miktarı - leptin korelasyonu. 33
Tablo 4.9 : Gruplar arası zamana bağlı OPG değişiminin karşılaştırılması..... 34
Tablo 4.10 : Gruplar arası zamana bağlı RANKL değişiminin karşılaştırılması 36

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1 : NiTi kapalı yay kuvvetinin ortodontik dinamometre ile ölçülmesi…….19

Şekil 3.2 : Çalışma grubuna örnek hastada kanin distalizasyonunun başlangıç ve son gününe ait fotoğraflar…….…….20

Şekil 3.3 : Kontrol grubuna örnek hastada kanin distalizasyonunun başlangıç ve son gününe ait fotoğraflar…….…….21

Şekil 3.4 : DOS örneği toplanmasında kullanılan kağıt şeritler ve uygulanışı……..22

Şekil 3.5 : DOS örneklerinin ölçülmesinde kullanılan Periotron 8010 cihazı……...23

Şekil 3.6 : Tükürük örneğinin toplandığı eppendorf tüpü……..23

Şekil 3.7 : Dental modellerin taranması için kullanılan 3Shape R900 cihazı……....25

Şekil 3.8 : Dental modellerin çakıştırılması ve diş hareketiyle ilgili analizlerin yapılmasında kullanılan OrthoAnalyzer programı.....26

Şekil 3.9 : Rugaların medial uçları ve insiziv papillanın en posterior ucu seçilerek modellerin çakıştırılması…….26

Şekil 3.10 : Çakıştırılan modellerde kanin distalizasyon miktarının ölçülmesi.....27

Şekil 4.1 : OPG değerlerinin zamana bağlı değişimi ..….……...35

Şekil 4.2 : RANKL değerlerinin zamana bağlı değişimi ….…….35

NORMAL VE FAZLA KİLOLU HASTALARDA DİŞ HAREKET HIZI, KEMİK METABOLİZMASI BELİRTEÇLERİ VE TÜKÜRÜK LEPTİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Birçok metabolik hastalığı beraberinde taşıdığı bilinen obezite, her yaşta ciddi sağlık problemlerine yol açabilen prevalansı yüksek, yaygın bir sağlık sorunudur. Obez insanların serum leptin konsantrasyonları obez olmayanlara oranla oldukça yüksektir. Leptin, kemik remodelinginden sorumlu sitokin benzeri etkilere sahiptir, bu nedenle leptin seviyesinin ortodontik diş hareket hızı üzerinde bir etkisi olabileceği düşünülür. Bu kapsamda, bu çalışmanın amacı üst birinci premolar çekimi ve kanin distalizasyonu gerektiren normal ve fazla kilolu bireyler arasındaki ortodontik diş hareket hızını değerlendirmek, tükürük leptin konsantrasyonunu karşılaştırmak ve diş hareket miktarıyla leptin arasındaki korelasyonu araştırmaktır. Ayrıca dişeti oluğu sıvısından (DOS) elde edilen Osteoprotegerin (OPG) ve Reseptör Aktivatör Nüklear Faktör Kappa B Ligandı (RANKL) seviyelerinin diş hareketi süresince değişimi incelenecektir.

Çalışma için ortodontik tedavi talebiyle başvuran 12-18 yaş aralığındaki adölesan hastalardan her grupta 10 kız 6 erkek olacak şekilde 32 hasta seçilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 15,58±1,55'tir. Beden kitle indeksi (BKİ) verilerine göre 25-29.9 kg/m^2 arası olan hastalar fazla kilolu tanımına uyduğu için çalışma grubunu, 18.5–24.9 kg/m^2 arası olan normal kilolu hastalar ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Hastalardan ortodontik tedavi öncesi (T0), distalizasyonun başladığı gün (T1), distalizasyonun 1. günü (T2), 1. ay (T3) ve distalizasyon tamamlanana kadar takip eden her ay kayıt alınmıştır. Bu kayıtlar; ağız içi fotoğraflar, üst çene dental ölçüsü, randomize olarak seçilen sağ veya sol üst kanin dişin distalinden kağıt şerit ile alınan DOS örneği ve stimule edilmemiş tükürük örneğidir. Seviyeleme tamamlandıktan sonra 0.016 x 0.022 çelik teller takılarak kanin dişlerden birinci molar dişlere uzanan Nikel-Titanyum (NiTi) kapalı sarmak yaylar ile 150 gr kuvvet uygulanarak kanin distalizasyonu gerçekleştirilmiştir. Toplanan bütün tükürük ve DOS örnekleri biyokimyasal analizleri yapılana kadar -80°C'de saklanmıştır. Üst çene alçı modelleri dijital ortama aktarılmıştır. Dijital modeller üzerinde, en az değişiklik gösterdiği bilinen ruga bölgesinde, 3. rugaların medial uçları ve insiziv papillanın en posterior ucu işaretlenerek 3 boyutlu çakıştırma yapılmıştır ve diş hareket miktarı ölçülmüştür. Elde edilen veriler, bağımsız örneklem t testi, Mann Whitney U Testi ve Pearson korelasyon testi kullanılarak %95 güven aralığında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Analizler sonucunda BKİ değeri yüksek olan hastaların tükürük leptin düzeyi, normal kilolu hastalara göre yaklaşık 3 veya 4 katından daha fazla olduğu bulunmuştur. ($p \leq 0,01$) Leptin seviyesi yüksek olan hastaların diş hareket hızının

azaldığı, tedavi süresinin uzadığı tespit edilmiştir. ($p \leq 0,01$) Fazla kilolu hastaların diş hareket miktarı (1,03±0,09), BKİ normal sınırlar içinde olan bireylere (1,25±0,13) göre düşüktür. ($p \leq 0,01$) Hem BKİ yüksek hem de normal değerlere sahip bireylerde diş hareket miktarı ve tükürük leptin seviyesi arasında, fazla kilolu bireylerde daha güçlü olmakla birlikte, yüksek korelasyon tespit edilmiştir. ($p < 0,05$) Diş hareketi boyunca her iki grupta da DOS OPG seviyesinin önce azaldığı daha sonra hafif oranda yükseldiği tespit edilmiştir. Normal kilolu bireylerin OPG seviyesi tüm zaman dilimlerinde fazla kilolu hastalardan yüksek bulunmuştur. Diş hareketi süresince DOS RANKL düzeyinin ilk olarak artış gösterip daha sonra hafifçe azaldığı tespit edilmiştir. Normal kilolu bireylerin RANKL seviyesi tüm zaman dilimlerinde fazla kilolu hastalardan düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: BKİ, Diş hareket hızı, Tükürük Leptin, DOS, OPG, RANKL

COMPARISON OF RATE OF TOOTH MOVEMENT, BONE METABOLISM MARKERS AND SALIVARY LEPTIN LEVELS BETWEEN NORMAL AND OVERWEIGHT PATIENTS

SUMMARY

Obesity, which is known to carry many metabolic diseases, is a common prevalent health problem that can cause serious health problems at any age. Serum leptin concentrations of obese people are quite high compared to non-obese people. Since leptin has cytokine-like effects responsible for bone remodeling, it is possible to think that leptin level may have an effect on the rate of orthodontic tooth movement. Therefore, the aim of this study is to evaluate the rate of orthodontic tooth movement between normal and overweight individuals requiring upper first premolar extraction and canine distalization, to compare saliva leptin concentration and to investigate the correlation between the amount of tooth movement and leptin. In addition, the changes of Osteoprotegerin (OPG) and Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) levels obtained from gingival crevicular fluid (GCF) will be examined during the dental movement.

For the study, 32 patients were selected between the ages of 12 and 18 from the adolescent patients who applied for orthodontic treatment, with 10 girls and 6 boys in each group. The average age of the patients is 15.58 ± 1.55 years. According to body-mass index (BMI) data, patients between 25-29.9 kg/m^2 comply with the definition of overweight and therefore constitute the overweight group, and the normal group of patients between 18.5–24.9 kg/m^2 constitute the control group. The patients were recorded before orthodontic treatment (T0), the day distalization begins (T1), the 1st day of distalization (T2), the 1st month (T3), and every following month until distalization is completed. These records are intraoral photographs, upper jaw dental cast, GCF samples taken from the distal of the tooth which randomly selected right or left upper canine and a non-stimulated saliva sample. After the leveling is completed, 0.016 x 0.022 steel wires were placed and canine distalization was performed by applying 150 g force with NiTi closed coil springs extending from canine to the first molar teeth. All saliva and GCF samples collected were stored at -80 ° C until biochemical analysis. Upper jaw dental casts were converted to digital models. In the ruga region on digital models, which is known to show the least change, the medial ends of the third rugaes and the posterior end of the incisal papilla were marked, 3-dimensional superimposition was made and the amount of tooth movement was measured. The data obtained were statistically evaluated at 95% confidence interval using independent sample t test, Mann Whitney U Test and Pearson correlation test.

As a result of the analyzes, the saliva leptin level of patients with high BMI value was found to be approximately 3 or 4 times higher than normal weight patients ($p \leq 0,01$). It was determined that patients with high leptin levels had reduced rate of tooth movement and longer treatment time ($p \leq 0,01$). The amount of tooth movement

(1.03 ± 0.09) of overweight patients is lower than the individuals (1.25 ± 0.13) whose BMI is within normal limits ($p \leq 0.01$). In both individuals with high BMI and normal values, a higher correlation was found between the amount of tooth movement and the saliva leptin level, although it was stronger in overweight individuals ($p < 0.05$). It was found that GCF OPG level decreased and then increased slightly in both groups during the tooth movement. OPG levels of normal weight individuals were found higher than overweight patients in all time periods. It was found that GCF RANKL level first increased and then slightly decreased during tooth movement. RANKL levels of normal weight individuals were lower than overweight patients in all time periods.

Keywords: BMI, Rate of tooth movement, Saliva leptin, GCF, OPG, RANKL

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodontik tedavinin süresi, hem hasta hem de hekim için her zaman önemli bir konu olmuştur. Tedavi süresini etkileyen önemli faktörlerden biri, tedavi sırasındaki diş hareket hızıdır [1]. Diş hareket hızını etkileyen faktörlerden birinin tükürük leptin düzeyi olduğu yapılan çalışmalarla saptanmıştır [2].

20. yüzyıldan itibaren birçok araştırmacı, diş hareketi ile diş çevresindeki dokularda oluşan histolojik değişiklikleri analiz etmeye yönlenmişlerdir. Bu çalışmalar mekanik kuvvet altındaki periodontal ligamentte, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar, fibroblastlar, endotelyal ve endosteal hücreleri içeren yoğun bir hücresel aktivite meydana geldiğini bildirmiştir [3]. Ortodontik apareyler ile iletilen kuvvetler periodontal dokulardaki hücreleri uyararak, enzimler ve sitokinler gibi kemik remodelinginden sorumlu olan biyolojik olarak aktif maddelerin oluşumunu sağlar [4].

Obez (ob) geni tarafından kodlanan leptin proteninin vücutta çok sayıda görevi vardır. Yağ metabolizmasını ve enerji dengesini düzenlemek için hipotalamusa negatif feedback uygulayarak gıda alımı kontrolü yapar. Bunun yanında, birçok endokrinal ve metabolik fonksiyonlarda görev aldığı gösterilmiştir [5]. Hem hormon hem de bir sitokin gibi davranabilme özelliğine sahip olan leptinin vücutta başta yağ dokusu hücreleri olmak üzere birçok farklı yerde üretimi gerçekleşmektedir. Leptinin vücuttaki fonksiyonları ile ilgili veriler her geçen gün güncellenmekte olup kemik metabolizmasındaki rolü ile ilgili günümüze kadar gelen çalışmalar hem santral hem de periferik olarak etkileri bulunduğunu göstermiştir [6-8].

Birçok metabolik hastalığı beraberinde taşıdığı bilinen obezite, her yaşta ciddi sağlık problemlerine yol açabilen prevalansı yüksek, yaygın bir sağlık sorunudur. Adölesan çağına obez giren kişilerin %50'sinin erişkinlikte de obez olma riskini taşıması artık bilinen bir gerçektir [9]. Obez bireylerde serum leptin seviyesi; beden kitle indeksi (BKİ) ve vücuttaki yağ kitlesinin oranı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Obez insanların serum leptin konsantrasyonları obez olmayanlara oranla oldukça yüksektir [10].

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), inflamatuar mediatörleri, serum proteinleri, hücresel enzimleri ve mikrobiyal metabolitleri içermektedir [11]. DOS bileşenlerinin analizi, ortodontik tedavi sırasında görülen kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerini değerlendirmeyi sağlamaktadır [12].

Reseptör aktivatör nüklear faktör kappa B ligandı (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG), tümör nekrozis faktör (TNF) süper ailesi üyelerinden olan, kemik yapım ve yıkım sürecinde etkili olan proteinlerdir [13]. OPG, RANKL için bir tuzak reseptörü gibi hareket ettiği için osteoklast aktivasyonunu ve kemik rezorbsiyonunu inhibe etmektedir. Tersi durumda, dokudaki RANKL/OPG oranı arttıkça osteoklastik aktivite artar. Bu nedenle RANKL ve OPG arasındaki denge, kemik yapım ve yıkım aşamaları için önemli rol oynar [14].

Leptinin kemik remodelinginden sorumlu sitokin benzeri etkileri olduğu için leptin seviyesinin ortodontik diş hareket hızı üzerinde bir etkisi olabileceği olasıdır. Leptin seviyesi normal ve fazla kilolu kişiler arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı üst birinci premolar çekimi ve kanin distalizasyonu gerektiren normal ve fazla kilolu bireyler arasındaki ortodontik diş hareket hızını değerlendirmek, tükürük leptin konsantrasyonunu karşılaştırmak ve diş hareket miktarıyla leptin arasındaki korelasyonu araştırmaktır. Ayrıca dişeti oluğu sıvısından elde edilen OPG ve RANKL seviyelerinin diş hareketi süresince değişimi incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ortodontik Diş Hareketi

Ortodontik diş hareketi, mekanik uyaranların etkisi altında periodonsiyumda çeşitli hücresel aktivitelerin başlaması ile dişin alveol kemiği içinde bir yerden başka bir yere hareket ettirilmesiyle gerçekleşmektedir. Ortodontik diş hareketinin oluşmasındaki temel sorumlu yapılar dişin kökünü çevreleyen periodontal ligament (PDL) ve alveol kemiğidir [15]. Bu dokularla birlikte dental pulpa ve gingiva gibi dental ve paradental dokuların remodelingi ile meydana gelen makroskopik ve mikroskopik değişiklikler sonucunda alveol kemiği içerisinde dişin hareketi gerçekleşir [16, 17].

Ortodontik diş hareketinde periodontal ligament ve kemik dokusu içerisinde bulunan fibroblastlar, osteoklastlar ve osteoblastlar görev alır. Esasen bu hareket, pulpa, dişeti, periodontal ligament ve alveol kemiğinde meydana gelen değişikliklerle karakterize bir remodeling olayıdır [18].

Ortodontik diş hareketi periodontal ligamentte gelişen ani sıkışma ve gerilme bölgeleriyle karakterize özgün bir durumdur. Ortodontik kuvvetlerin başlamasıyla periodontal ligamentte oluşan gerilim, vaskülarite ve kan akışında değişikliklere sebep olarak, nörotransmiterlerin, sitokinlerin, büyüme hormonları, koloni-uyarıcı faktörleri ve araşidonik asit metabolitleri gibi anahtar moleküllerin sentezine ve salınımına yol açmaktadır. Bu moleküller dişlerin etrafında osteoblast, endotel hücreleri, fibroblast proliferasyonu ve alveolar kemik iliği hücrelerinin yeniden şekillenmesiyle dokuda apozisyon ya da rezorpsiyon için uygun bir mikro çevre yaratmaktadır [4, 19, 20].

Dişlerin yer değiştirmelerini sağlayan doku değişiklikleri, diş üzerine uygulanan mekanik kuvvetler sonucu oluşur. Kuvvet etkisiyle dişin hareket yönündeki periodontal lifler ve hücreler, alveol kemiği ile sement arasında sıkışır ve dişin hareket yönündeki periodontal aralık daralır. Hareketin tersi yönündeki periodontal aralık ise genişler ve periodontal lifler gerilir. Periodontal ligamentin sıkıştığı tarafta

basınç altındaki alveol kemiğinde rezorpsiyon görülürken, gerildiği taraftaki alveol kemiğinde ise apozisyon gerçekleşir [17, 21].

Dişe hafif veya orta şiddette kuvvet uygulandığında, basıncın oluştuğu periodonsiyum tarafında kan akışı yavaşlar ve ilk birkaç saniye içinde periodontal ligament dışına sıvı çıkmasıyla diş soketi içinde hareket eder. Takip eden birkaç saat içinde kimyasal ortamın değişmesi ile hücre sayısı yavaş yavaş artar ve hücresel aktivitede farklılıklar gözlenir. Periodontal hücrelerin, olgunlaşmamış mezenkimal hücrelerin ve perivasküler ana hücrelerin proliferasyonu görülür. Kuvvet uygulanmaya başlandıktan yaklaşık 2-3 gün sonra osteoklastların bölgede görülmesini takiben basınç tarafındaki alveolar kemik rezorpsiyona uğrar. Periodontal ligamentin gerildiği tarafta ise fibroblastların hızlı şekilde proliferasyonu izlenir ve apozisyon görülür. Bu rezorpsiyona direk kemik rezorpsiyonu veya frontal rezorpsiyon denir [17, 22].

Dişe uygulanan kuvvetin şiddeti fazla ise basınç altında sıkışan periodonsiyumda kan damarlarının sıkışması ile kan akımı kesilir ve hücresel ölümlere bağlı olarak steril nekroz alanı oluşur. Işık mikroskobu ile incelendiğinde camsı bir kemik tabakası görünümüne neden olan bu olaya hyalinizasyon denir [23]. Hyalinizasyon bölgelerinde hücresel farklılaşma ve kemik faaliyetleri durduğundan, alveoler kemik iliği boşluklarında oluşan osteoklastlarla, kemik iliğinden periodonsiyuma doğru, indirekt kemik rezorbsiyonu gerçekleşir. Yaklaşık 3-4 hafta sonra, indirekt kemik rezorbsiyonu ile bu bölgede basınç azaldıkça osteoklastlar etrafındaki bağ dokusu hücrelerinde artış gözlenir [17, 22]. Hyalinizasyon ve indirekt kemik rezorbsiyonu diş hareketinin başlangıç safhasında görülür ve ardından kemik yıkımı, direkt kemik rezorbsiyonu ile devam eder [23].

Ortodontik diş hareketinin aşamaları araştırmacılar tarafından farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Reitan, ortodontik diş hareketini hyalinizasyon öncesi ve hyalinizasyon sonrası olmak üzere iki safhaya ayırmıştır. Burstone ise ortodontik diş hareketini başlangıç fazı, lag fazı ve post-lag faz olmak üzere 3 aşamada incelemiştir [19].

Başlangıç fazı: Dişe kuvvet uygulanması sonucu görülen hızlı diş hareketi ile karakterizedir. Bu hareket büyük ölçüde dişin periodontal ligament aralığında yer

değiştirmesiyle meydana gelir. Kuvvet uygulanması ile diş hareketinin hücresel ve dokusal reaksiyonları başlar. Bu faz periodontal vazodilatasyon ve lökositlerin damar dışına migrasyonu ile karakterize akut inflamatuar cevabı içerir. Basınç altındaki bölgelerde hyalinize doku oluşumu görülebilir [19].

Lag fazı (gecikme fazı): Başlangıç fazını takip eden bu periyotta diş hareketi çok yavaşlar ya da hiç hareket görülmez. Diş hareketindeki duraklamanın, sıkışma bölgesindeki periodontal ligament hücrelerinin hyalinizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Lag fazı, uygulanan kuvvetin büyüklüğünden bağımsız olarak nekrotik hyalinize doku ortadan kaldırılıncaya kadar devam etmektedir. Yapılan çalışmalara göre başlangıç fazı 24 saat ile 2 gün arası, lag fazı yaklaşık 20-30 gün arası sürmektedir [24].

Post-lag fazı (gecikme sonrası faz): Bu aşamada ise diş hareketi kademeli olarak veya aniden artar. Direkt kemik rezorpsiyonunun görüldüğü, periodontal ligament ve alveolar kemik remodelinginin maksimum kapasiteye ulaştığı dönemdir [19].

2.1.1 Kemik metabolizması

Kemik yapım ve yıkımı hayat boyu sürer. Fizyolojik şartlarda bu iki olgu arasında denge söz konusudur [25]. Kemiğin temel hücreleri osteoblast, osteoklast, osteosit ve osteoprogenitör hücrelerdir. Mezenkimal hücrelerden gelişen osteoblastlar organik matriksin apozisyonundan sorumludur. Kemik rezorpsiyonundan sorumlu olan osteoklastlar ise hematopoietik gövde hücrelerden kaynak alan çok çekirdekli dev hücrelerden farklılaşmaktadırlar. Kemik oluşumu esnasında osteoblastların bazıları yeni oluşan osteoid madde içinde kalarak, organellerinin çoğunu yitirir ve osteositlere dönüşür. Hücrenin kemik lakünaları içinde kalan sitoplazma uzantıları osteositlerle, osteoblastlarla, kemik yüzeyini döşeyen hücrelerle ve damarlarla bağlantı kurarlar. Bu şekilde, kemikten kana kalsiyum geçişinin ve kandaki kalsiyum konsantrasyonunun ayarlanması sağlanmış olur. Bu sistemin en önemli fonksiyonu, kana sürekli kalsiyum pompalayarak kemiğin hipermineralizasyonun önlenmesidir. Osteoprogenitör hücreler; kemiğin embriyonik mezenkiminden oluşup, endosteum ve periosteumda bulunurlar. Büyüme tamamlandıktan sonra inaktif haldeki bu hücreler, kemik iyileşmesinde aktif duruma geçip osteoblast veya osteoklastlara dönüşebilme özelliği göstermektedirler [26, 27].

2.1.2 Kemik metabolizma belirteçleri

Kemik yapım ve yıkım süreçlerine etki eden birçok sistemik ve lokal faktör mevcuttur. Büyüme ve tiroid hormonlar, gonadal ve adrenal steroidler, D vitamini, paratiroid hormon, kalsitonin, insülin ve leptin hormonu sistemik faktörler arasındadır. Lokal faktörler incelendiğinde kemik mikro çevresinde doğrudan osteoblast ve osteoklast ile ilişkide olup kemik yapım-yıkım sürecine bire bir müdahalesi olan başta TNF süper ailesi ve bu ailenin üyelerine ait peptidler olmak üzere çeşitli hormon ve sitokinlerden bahsedilmektedir [28, 29]. Ancak esas etki RANK, RANKL ve OPG ile gerçekleşir [30].

2.1.2.1 RANK-RANKL

TNF reseptör süper ailesinin bir üyesi olan RANK, monosit-makrofaj sistemi hücreleri, T ve B hücreleri, osteoklast prekürsör hücreleri, olgun osteoklastlar, fibroblastlar ve dendritik hücrelerden eksprese edilen tip 1 homotrimerik transmembran proteinidir. TNFRSF11a; 28 amino asitlik bir sinyal peptidi, N-terminal hücre dışı alanı, C-terminal geniş bir sitoplazmik alan ve 21 aminoasitlik kısa bir transmembran alanı ile birlikte toplamda 616 amino asitten oluşmaktadır. RANK kodlayan insan geni 18q22.1 kromozomunda bulunan TNFRSF11a; makrofaj-monosit soy hücrelerinde preosteoklastik hücreler, T ve B hücreleri, dendritik hücreler ve fibroblastlarda üretilir. Osteoklastogenezis ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptör, osteoklast diferansiyasyon ve aktivasyon reseptörü olarak da adlandırılmaktadır [31].

RANKL; kemik, kemik iliği, akciğer ve lenfoid dokularda üretilen TNF süper ailesine ait bir proteindir. RANKL sentezinin düzenlenmesi büyüme faktörleri ve peptidler (TGF ß1, fibroblast büyüme faktörü-2, PTH ilişkili protein), sitokinler (IL-1ß, IL-6, IL-11, TNF-α), hormonlar (1.25-dihidroksi vitamin D3) ve glukokortikoidler tarafından sağlanır [32]. Tip II homotrimerik yapıda ve 317 amino asit içeren bir transmembran proteini olan RANKL, osteoklast farklılaşma faktörü (ODF), TNF ilişkili aktivasyonla indüklenmiş sitokin (TRANCE), TNFSF11 ve osteoprotegerin ligandı gibi isimlere sahiptir. RANKL kodlayan gen insanda 13q14.11 lokasyonunda bulunmaktadır [33].

Stromal hücreler, fibroblastlar, osteoblastik hücreler ve aktif T hücreleri membrana bağlı yapıdaki RANKL'ı eksprese eder. TNF-α dönüştürücü enzimleri, membrana

bağlı yapıdaki RANKL proteinini çözünür forma dönüştürür [34]. RANKL; hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır. RANK'ın RANKL tarafından uyarılması hücre içi sinyali başlatır. Bu uyarılma öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşarak aktive olmasını sağlar. Bu aktivasyon sonucunda olgun osteoklastlara dönüşüm sağlanmış olur [35, 36]. RANKL ve reseptörü RANK, osteoklastların gelişmesi ve aktivasyonunda gerekli proteinler olup kemik yapım ve yıkımında esas düzenleyici faktörlerdir [37].

Dokuda RANKL sentezlenmesi OPG üretimine oranla artarsa, RANKL osteoklasta farklılaşabilen hücreler üzerinde yer alan reseptörü RANK'a bağlanarak olgun osteoklast oluşumu ile dengeyi kemik rezorbsiyonu tarafına doğru bozar. OPG ekspresyonu RANKL üretimine oranla fazlaysa, OPG RANKL'a bağlanır. RANK-RANKL bağlantısı engellendiğinden osteoklast oluşumu azalır ve osteoklastların apoptozisi hızlanmaktadır [38].

2.1.2.2 OPG

Osteoprotegerin (OPG), tümör nekrozis faktör reseptör ailesinin bir üyesidir. Osteoprotegerin, aynı zamanda "osteoklastogenezis inhibitör faktör" olarak da bilinir [37]. Tam uzunluktaki OPG geni, 401 amino asitten oluşan bir glikoproteindir [32].

OPG yedi yapısal bölgeden oluşur. Sadece 1. ve 4. bölgeleri osteoklastogenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir [39]. OPG, osteoblastlar, karaciğer, akciğer, kardiyovasküler sistem, kemik iliği, beyin, dalak gibi birçok dokuda sentezlenmektedir [40]. Sentezi çok sayıda sitokin, hormon ve ilaç tarafından düzenlenmektedir [41].

Osteoblastlar tarafından RANKL sentezini indükleyen faktörlerin birçoğu OPG ekspresyonunun da düzenleyicisidir [42]. RANKL üretimi arttığında OPG sentezi azalmakta veya RANKL ile aynı derecede uyarılmamaktadır. Böylece RANKL/OPG oranı osteoklastogenezisi destekleyici yönde değişmektedir [43]. OPG'nin kemikteki etkisi, RANK ve RANKL'ın etkisine ters olmaktadır. OPG osteoklastların görevi olan kemik yıkımını engellemektedir. OPG, RANKL'a bağlanarak RANK'a bağlanmasını engellemektedir. Böylece osteoklasta farklılaşma ve aktivasyon engelleneceğinden RANKL'ın kemik rezorpsiyonu oluşturmasının önüne geçilmektedir [33, 44].

2.2 Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından obezite şu şekilde tanımlanmıştır: "Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir" [45]. Obezite, alınan ve harcanan kalori arasındaki farkla meydana gelen, vücutta harcanan enerjiden daha çok besin alınması sonucu vücutta aşırı yağ birikiminin neden olduğu davranışsal, endokrinal ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır [46].

Dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden biri olarak kabul görmekte ve prevalansı da gün geçtikçe artmaktadır [45]. Dünya Sağlığı Örgütü verilerine göre 2016 yılında 5-19 yaş arasındaki 340 milyondan fazla çocuk ve ergen fazla kilolu veya obezdir. 2009-2010 yıllarına ait "Okul çağındaki çocuklarda sağlık davranışı" isimli araştırmanın yayınladığı rakamlara göre Türk çocukları arasında 13 yaşındaki erkeklerin %25'i ve kızların %14'ü; 15 yaşındaki erkeklerin %19'u ve kızların %7'si obez veya fazla kilolu olarak belirtilmiştir [47, 48]. Obezitenin bu kadar yaygın bir hastalık oluşu ve çok sayıda metabolik hastalıkla ilişkili olması dikkat edilmesi gereken bir durum olarak karşımıza çıkmasına neden olur [49].

Obez erişkinlerde kalp-damar, böbrek, sindirim sistemi hastalıkları, hipertansiyon ve diabetes mellitus daha sık görülmektedir. Çocuk ve adolesanlarda gözlenen obezitenin ileriki yaşlarda da devam etmesi ve bahsedilen bu komplikasyonlara ait tehlikeleri beraberinde taşıması sebebiyle obezitenin daha çocukluk çağlarında üzerinde durulması gereken önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir [45, 49]. Etiyolojisi net bir biçimde açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte genetik sendromlar, çevresel faktörler, nörolojik ve psikolojik problemler, stres, bazı ilaçlar, endokrin kaynaklı sebepler ve hormonal bozukluklar gibi bir çok etkenin rol oynadığı bilinmektedir [50].

Çocuk ve adölesanlarda obezite genellikle eksojen kaynaklıdır. Şehirlerde, kırsal yerleşim yerlerine göre daha çok obeziteye rastlanılmaktadır. Bunun sebepleri arasında enerji miktarı fazla olan gıdaya erişimin daha kolay ve ucuz olması, çocukların bilgisayar ve televizyon önünde daha çok vakit geçirmeleri sebebiyle görülen hareket azlığı, stres ve çeşitli şekillerde sürekli göz önünde olan reklamlarla çocukların şeker, çikolata ve yağlı gıdalara olan ilgilerinin canlı tutulması bulunmaktadır [51].

Obezite tanısı koyulması için birçok farklı yöntem mevcuttur. Temelde antropometrik ölçümler ve laboratuvar yöntemleri ile yapılan ölçümler olarak ikiye ayırmak mümkündür.

Antropometrik ölçümler şu şekildedir:

1. Beden Kitle İndeksi (BKİ)

2. Boya Göre Ağırlık Ölçümü (Rölatif Ağırlık)

3. Vücut Yağ Oranı

4. Deri Kalınlıkları Ölçümü

5. Bel-Kalça Oranı

Laboratuvar Yöntemleri İle Yapılan Ölçümler ise şunlardır:

1. İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi (vücut suyu, vücut potasyumu)

2. İletkenlik (total vücut elektriksel geçirgenlik, biyoelektrik impedans analizi)

3. Vücut yoğunluğu ve hacmi (su altı ölçümü, pletismografik yöntem)

4. Görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, dual enerji x ışını absorpsiyometresi) [52, 53]

Bu yöntemlerden iyi şekilde vücut bileşimini yansıtması, güvenilir, basit, ucuz ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle birçok araştırmacı tarafından beden kitle indeksi (BKİ) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu indeksin formülü kg/m^2'dir. Kişinin kilosu (kg) boyunun karesine (m^2) bölünerek hesaplanmaktadır. BKİ; 18.5–24.9 kg/m^2 aralığında normal kilodaki bireyleri temsil ederken; 25–29.9 kg/m^2 aşırı kilolu; $\geq$30 kg/m^2 ise obeziteyi tanımlamaktadır. Bahsedilen değerler çoğunlukla büyüme gelişimini tamamlamış yetişkin bireyler için daha doğru sonuçlar vermektedir. Çocuk ve adölesanlarda yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebildiği bilinen bu indeks geliştirilmiştir ve yapılan çalışmalar sonucu yüzdelik dilimlere göre tanı koymayı sağlayan BKİ persentilleri oluşturulmuştur. 2007 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan tablolarda belirtildiği gibi yaşa ve cinsiyete göre persentil değerlerine bakıldığında %85'in üzerinde kalanlar aşırı kilolu kabul edilirken %95'in üzeri obez çocukları temsil etmektedir. %5 - %85 aralığı ise normal kilolu olarak bildirilmiştir [54-56].

2.2.1 Leptin

Leptin; Zhang ve Friedman tarafından 1994 yılında keşfedilen, 16 kDa molekül ağırlığında, 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur [57]. Esas olarak adipositlerde sentezlenmekte olan leptin hormonu en çok beyaz yağ dokusu hücrelerinden daha az olarak da kahverengi yağ dokusundan salgılanmaktadır. Bunun yanında az miktarda da olsa; midenin epitelyum hücrelerinde, ön hipofiz bezi ve meme bezinde, plasentada ayrıca iskelet kasında da sentezlenebilmektedir. Plazmada belirli bir kan düzeyi oluşturup kanda hem serbest hem de proteine bağlı olarak taşınmaktadır [57, 58].

Leptinin vücuttaki temel görevi, gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenlemektir ve bunu özellikle hipotalamus üzerine negatif feedback yaparak gerçekleştirmektedir [58]. Buna ek olarak leptinin, glikoz balansı, reproduktif fonksiyon, insülin hassasiyetinin düzenlenmesi gibi endokrin ve metabolik fonksiyonları ile immünite, anjiyogenez, hematopoez, inflamasyon, ve yara iyileşmesine benzer fizyolojik durumlarda da düzenleyici bir görev üstlendiği gösterilmiştir. Ayrıca; santral ve periferik olarak kemik metabolizması üzerinde etkileri olduğu belirtilmiştir [59].

Yarı ömrü 30 dakika olduğu bildirilen leptin hormonunun salgılanma biçimi pulsatiftir. Diurnal ritimde salgılanarak sabah erken vakitte pik yaparken öğleden sonra ise en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Yemeği takiben 2-3 saat sonra salgılanmaktadır [60]. Kadınlarda yağ dokusunun ve cilt altı yağ oranının erkeklerden daha çok olduğu araştırmacılar tarafından gösterilmiş olup leptin serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu da belirtilmektedir [61].

Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki obezlerdeki plazma leptin düzeyi normal kilodaki bireylerden daha fazladır. Hatta morbid obez olarak adlandırılan grupta leptin düzeyi en üst seviyelere ulaşmaktadır. Bur durum şunu göstermektedir: Beden kitle indeksi ile serum leptin konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca kilo kaybı ile serum leptin düzeyinde azalma olduğu da bilinmektedir [62, 63]. Obezlerdeki BKİ ile serum leptin seviyesinin korele olması "insülin direnci" kavramına benzer şekilde "leptin direnci" ile obezite ilişkisini sorgulatmış ve araştırmalar bu düşünceyi destekler şekilde sonuçlanmıştır [62].

Uzun süren genetik çalışmalar ile ilk olarak farelerde fark edilen ve daha sonraki çalışmalarda insanlarda da mevcut olduğu gösterilen konjenital leptin eksikliği

obezitede etiyolojik faktörlerden biridir [58, 64]. Leptin üretiminin olmamasının aksine serum leptin düzeyinin aşırı miktarda artmış olmasına rağmen obezite varlığı ise leptin direncinden kaynaklanmaktadır [65, 66]. Yapılan çalışmalarda bu durumu açıklayan mekanizma BOS/plazma leptin oranıdır. BOS/plazma leptin oranı BKİ ile negatif ilişkilidir. Beden kitle indeksiyle doğru orantılı olarak plazma leptin seviyesinin artmasına rağmen beyinde leptine karşı yeterli cevap gelişememektedir [10]. Sağlıklı bireylerde bu oran obezlere kıyasla 4 kat fazla bulunmuştur, bu da leptin hormonunun beyine taşınma kapasitesinin düşmesiyle bağlantılı obezite gelişebileceğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan birçok araştırma göstermiştir ki, Kan Beyin Bariyeri (KBB) düzeyindeki taşıyıcılarda veya Santral Sinir Sistemi (SSS)'nde bulunan reseptör seviyesindeki bozukluklar leptin hormonuna direnç gelişmesine sebep olmaktadır. Hem insan hem de hayvan deneylerinden kazanılan bulgularla obezitenin temel sebebinin, plazma leptininin KBB'ndeki geçişi sırasında meydana gelen bozukluklardan kaynaklandığını ispatlamışlardır [67].

Vücuttaki leptin hormonunun miktarını ölçmek için kan, tükürük ya da dişeti oluğu sıvısı kullanılabilir. Genellikle çalışmalarda, konsantrasyonu plazma leptinle güçlü pozitif korelasyon gösteren ve invaziv bir yöntem olmayan tükürük leptin ölçümü tercih edilmektedir [68, 69].

2.2.2 Leptinin kemik metabolizmasındaki rolü

Leptin seviyesinin yükselmesi ile osteoporoz riskinin azalması arasında güçlü bir korelasyon olduğu bilinmektedir [70]. Bu ilişki leptinin kemik yoğunluğunu ve mineralizasyonunu arttırdığını tespit eden çalışmalar ile gösterilmiştir [71]. Ayrıca leptinin etkilerinin gözlemlenebilmesi için dışardan eklendiği çalışmalar da bulunmaktadır. Bu tür bir çalışmanın sonuçlarına göre leptin eklendiğinde osteoblast hücreleri artmakta ve farklılaşmaktadır [72]. Benzer şekilde leptin eksikliği bulunan ob/ob farelerinde leptin enjeksiyonu ile kemik büyümesinin uyarıldığı bildirilmiştir [73].

Leptin vücutta iki şekilde davranabilmektedir. Hem hormon hem de bir sitokin gibi hareket etme kabiliyeti vardır. Bir hormon olarak leptinin en temel görevi hipotalamus üzerinden besin alımını, yağ depolama ve vücut kütlesinin kontrolünü sağlamaktır [8]. Aynı zamanda bir sitokin olarak leptin; kemik yeniden şekillenmesi, rezorpsiyon ve yeni kemik oluşumu açısından kilit role sahiptir. Leptin, kemik

metabolizmasının kontrolünde direkt ve indirekt olarak iki çeşit yolla müdahalede bulunur. Osteoblastik hücre büyümesi ve insan primer osteoblastlarının ömrünü uzatma ile doğrudan uyarıcı etkisi, ayrıca hipotalamus yoluyla dolaylı baskılayıcı etkisi sayesinde kemik metabolizmasında önemli bir yere sahiptir [6, 7, 73, 74].

2.3 Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), gingival sulkus olarak adlandırılan diş ile dişeti kenarı arasındaki dişeti oluğunda veya periodontal cep içinde bulunan biyolojik sıvı veya eksuda olarak tanımlanmaktadır [75]. Dişeti oluğu sıvısının oluk içerisinde içeri ve dışarı doğru hareket etme süreci DOS akışı olarak tanımlanmaktadır. Kendine özgü akış özelliğiyle bağ dokusundan bazal membrana, daha sonra birleşim epiteline, oradan da dişeti oluğu ve ağız boşluğuna doğru çok düşük bir hızda ve miktarda akmaktadır. Ağız boşluğuna günde 0.5-2.4 ml DOS akışı olmaktadır [76].

DOS içeriğinde elektrolitler, enzim ve enzim ürünleri, ekstraselüler sıvı elemanları, iltihapsal enzimler ve sitokinler, bağ dokusu hücreleri, elektrolitler, iyonlar, organik bileşikler, antibakteriyel faktörler, sitotoksik maddeler, immunoglobulinler, hücresel elementler (deskuame epitel hücreler, bakteri, nötrofiller, lenfositler, monosit/makrofajlar) ve metabolik ürünler bulundurmakla birlikte dişeti oluğunu yıkama ve konakçının savunma bileşenlerini sulkusa iletme işlevi görür [26, 76, 77].

Sağlıklı dişetine sahip bireylerde DOS akışı minimum düzeydedir. Gingival enflamasyon varlığında bu sıvının miktarında artış olmaktadır. DOS hacminin ve akış hızının ölçümü, dişetindeki renk değişimi ve kanama gibi subjektif gözleme dayalı metotlardan çok, iltihabın erken belirleyicisi olması açısından önemlidir [78]. DOS miktarının enflamasyonda artması nedeniyle içeriği de değişir. DOS, bağlantı epitelinin yapısının ve periodonsiyumun korunmasında önemli bir yere sahiptir ve içindeki lökositler sulkusta bakteri ile mücadelede önemli hücrelerdir [26] . DOS akışında, gingivitis, menstruasyon, ovulasyon, hamilelik, oral kontraseptiflerin kullanımı, sert gıdaların çiğnenmesi, diş fırçalama ve periodontal tedaviler sırasında oluşan mekanik travma ile artış görülebilir [79].

Önceleri periodontologlar tarafından araştırılmış olan DOS, daha sonra ortodontistlerin de ilgi alanına girmeye başlamıştır. Ortodontik diş hareketinin oluşturduğu enflamasyon nedeniyle DOS içindeki enzimlerin ve proteinlerin

konsantrasyonu değişmekte, meydana gelen değişimlerin sonucunda periodonsiyumda remodelling ortaya çıkmaktadır. Buradan yola çıkılarak araştırıcılar ortodontik diş hareketi sırasında DOS örneğinden yapılan analizlerle kemikte ve periodontal dokularda meydana gelen remodeling sürecine etkisi olan ajanları incelemişlerdir [80].

DOS kullanılarak yapılan çalışmalarda çeşitli toplama yöntemleri bildirilmiştir. Bilinen dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri; kapiller tüpler ve mikropipetler ile toplama, sulkus çevresine ve içine iplik yerleştirme, gingival yıkama ve emici kağıt şerit ile toplama şeklindedir [76, 81]. Bu yöntemlerin içinde en sık tercih edileni emici kağıt şerit ile toplama yöntemi olmuştur. Hızlı, kolay ve lokal olarak uygulanabilmesi ayrıca minimal invaziv bir yöntem olmasından dolayı en sık kullanılan yöntemdir [82]. Teknik kendi içinde de, oluk içi ve oluk dışı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kağıt şeritler dişeti oluğunun içine (oluk içi yöntem) veya girişine (oluk dışı yöntem) yerleştirilir [76]. Emici kağıt şeritlerle oluk içi DOS toplama yöntemi iki şekilde yapılır. Brill tekniği ile kağıt şeritler oluğun içine direnç hissedilinceye kadar ilerletilir. Bu teknik oluk epitelinin irritasyonuna neden olarak sıvı akışını etkileyebilir [83]. Bu irritasyonu minimalize etmek için, Löe ve Holm-Pedersen, kağıt şeridi dişeti cebinin girişine veya cep girişinin hemen üzerine yerleştirmiştir [81]. Oluk dışı yöntemde, emici kağıt şerit oluk girişine yakın bir şekilde dişin bukkal yüzeyinde konumlandırılmaktadır. Bu yöntem ile örnek elde etme süresi daha uzun ve toplanan sıvı miktarı ise azdır. Kağıt şeridin konumundan dolayı tükürük ve plak ile kontaminasyon riski yüksektir [76]. Oluk içi yöntem ile daha kısa zamanda daha çok örnek elde edilebildiğinden klinikte kullanımı diğer yöntemlere göre daha yaygındır [84].

Emici kağıt şeritler ile toplanan DOS miktarının ölçülmesinde çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler; kağıt şeritlerin DOS içeren ıslak alanlarının ninhidrin ile daha görünebilir hale getirildikten sonra mikroskop altında incelenmesi, kağıt şeritlerin tartılması ve elektronik yöntemdir [81]. Elektronik ölçüm yönteminde Periotron cihazı kullanılmaktadır. Kağıt şeritlerin ıslaklığı elektrik akımının akışını etkiler ve bu şekilde dijital bir okuma sağlanarak bir değer elde edilir [76, 81]. Periotron cihazında belirlenen bu değer periotron ünitesi (PÜ) şeklindedir. Daha sonra bilgisayar programı yardımıyla mikrolitreye (µL) çevrilerek toplanan DOS miktarı belirlenmektedir [85]. DOS ölçümlerinin güvenilir ve geçerli olması için

kağıt şeritlerin tükürük, plak ve kan ile kontamine olmaması gerekmektedir. Kontaminasyona uğrayan kağıt şeritler kullanılmamalıdır [76, 86].

2.4 Çekimli Ortodontik Tedaviler ve Kanin Distalizasyonu

Çekimli ortodontik tedavi uygulamaları Edward H. Angle, Charles Tweed ve Calvin Case zamanından günümüze kadar uzanan bir tartışma konusu olmuştur. 1930'lardan sonra daha stabil sonuçların elde edilmesinden dolayı çekimli tedavi popülarite kazanmıştır [24, 87].

Klinisyenler için diş çekiminin ortodontik tedavi planında olup olmayacağı; maloklüzyonun etiyolojik ve morfolojik özelliği, tedavinin spesifik hedefleri ve ulaşılması hedeflenen sonuç için seçilen teknik gibi konulardan etkilenir [88]. Bunların yanı sıra çapraşıklığın şiddeti, vertikal yön büyüme paterni, orta hat uyumsuzlukları ve kesici dişlerle dudağın ilişkisi çekim kararı alınırken göz önünde bulundurulması gereken hususlardır [89].

Tedavi planlamasında hangi dişin veya dişlerin çekileceğine ve çekim boşluğunun nasıl kapatılacağına karar vermek de önemli aşamalardan biridir [90]. Çapraşıklık bölgesine en yakın diş olan premolar dişlerinin çekimi, çapraşıklığı azaltmak için en etkili tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir [91]. Ayrıca dental arkın merkezinde yer alması, anterior ve posterior bölge arasında çapraşıklığa yakın olması ve ikinci premolara şekil ve boyut olarak benzemesi sebebiyle de çoğu vakada birinci premoların çekimiyle yapılacak bir tedavi tercih edilmektedir [90]. Birinci premolar dişlerin çekimi ile tedavi edilen hastalarda, seviyeleme aşamasından sonra gelen ilk işlem kanin dişlerin distalizasyonudur. Kanin dişler estetik ve oral fonksiyon açısından önemli dişlerdir, dental arkın anterior ve posterior segmentleri arasında geçiş sağladıkları için doğru konumlandırılmaları son derece önemlidir. Premolar çekimli vakalarda kanin dişlerin kontrollü retraksiyonu büyük bir titizlik gerektirir çünkü bu dişlerin ankraj ihtiyacı yüksektir ve bu durum paralel hareket elde edilmesini güçleştirir [92].

Kanin dişin distalizasyonu için uygun olan optimum kuvvet bilimsel olarak kesin bir değer ile belirtilmemiştir ancak literatüre bakıldığında kanin dişte paralel hareket elde etmek için uygulanması gereken kuvvetin 150-200 gr olduğu açıklanmıştır [93,

94]. Bununla birlikte, 33 gr/cm^2 kuvvetin teorik olarak optimum kuvvet olduğu ve kanin distalizasyonu sırasında devrilme hareketini sağlamak için 60 gr, paralel hareketi sağlamak için de 210 gr kuvvetin yeterli olduğu belirtilmiştir [95].

Çekimli ortodonti tedavilerde boşluk kapatmak için iki farklı biyomekanik sistem kullanılır, bunlar sürtünmeli ve sürtünmesiz sistemlerdir. Sürtünmesiz sistemler dişlerin ark teli ile birlikte hareket ettirildiği sistemlerdir. Sürtünmeli sistemlerde ise dişler çekim boşluğuna doğru, ark teli boyunca kaydırılmaktadır [89]. Her iki sistemin de avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Sürtünmesiz sistem ile kanin distalizasyonu sağlamak için tel bükümleri yapılarak telin uzunluğu ve esnekliği arttırılmaktadır, dolayısıyla kuvvet uygulayan noktaların arasındaki uzaklığın artması sonucu çalışma aralığı daha fazla olmaktadır. Bu tip bir sistem kurulduğunda moment/kuvvet oranı belirgin olarak artmaktadır, bu durum distalize edilen dişin tork kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Sadece hareketi istenen dişe yönelik bir mekanik olduğundan sürtünmeli sistemin yarattığı keser dişlerin istenmeyen hareketleri gibi yan etkiler önlenmiş olmaktadır. Bunların yanında sürtünmesiz sistemlerin bazı dezavantajları vardır. Genellikle bükümlü teller hacimli olduğundan ağız içi yaralar oluşabilir ve hijyen problemlerine neden olabilir. Hasta için konforsuz olabilen bu yöntemlerde hekimin hasta başında geçirdiği süre de fazla olabilmektedir. Ayrıca dişin horizontal düzlemdeki hareketi diğer mekaniklere göre daha kontrolsüz gerçekleşmektedir [96].

Sürtünmeli sistemler; önceden seviyelenmiş arkta, tüm dişlerin sisteme dahil edildiği bir yöntem olduğundan her dişin az ya da çok miktarda hareketiyle sonuçlanmaktadır. Sistemin içindeki her materyalin kendisinden kaynaklanan ve diğer materyallerle olan sürtünmesi, mekaniğin sonuçlarının tahmin edilmesinde zorluk yaratmaktadır. Ayrıca sürtünmesiz sisteme göre daha çok ankraj kaybı olabileceği göz önüne alınarak ankraj planlaması baştan yapılmalıdır. Böyle bir sistemle çalışmanın avantajları ise; uygulanması kolaydır ve hasta başında geçen süre daha azdır. Ark formunun sürtünmesiz sistemlere kıyasla daha rahat korunması ve kontrollü diş hareketi sağlaması en önemli avantajları arasındadır [89]. Hasta açısından genellikle daha hijyenik ve konforludur, ayrıca doğru ankraj mekanikleri ile birleştirildiğinde pratik bir şekilde sonuca ulaşılmasına olanak sağlamaktadır [96].

Dişlerin seviyelenmesi tamamlandıktan sonra kanin distalizasyonuna başlarken öncelikle vakanın ankraj ihtiyacı belirlenmelidir. Ankraj planlamasının temeli çekim boşluğunun hangi grup dişler tarafından kullanılacağına karar vermektir. Çekim sonrası elde edilen mevcut mesafenin %75'ini veya daha çoğunu anterior dişlerin geriye hareketi ile ön segment kullanacaksa bu yöntem maksimum ankraj olarak isimlendirilmektedir. Eğer çekim boşluğunun %75'i veya daha fazlası arka grup dişlerin öne hareketi ile kapatılacaksa minimum ankraj vakası olarak adlandırılmaktadır. Çekim boşluğunun eşit oranda arka ve ön grup dişlerin birbirlerine doğru hareketiyle simetrik olarak kapatılması düşünülüyorsa moderate ankraj tanımı kullanılmaktadır [23].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda yürütülen bu prospektif klinik çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve karar no:16/206 olan etik kurul onayı alınmıştır (Ek A). Ortodontik tedavi talebiyle başvuran 12-18 yaş aralığındaki adölesan hastalardan tedavi planı üst çeneden birinci premolar dişlerin çekimini ve kanin dişlerin distalizasyonunu gerektiren bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- Daimi dişlenmesi tamamlanmış 12-18 yaş aralığında olan,
- Daha önce ortodontik tedavi görmemiş,
- Sabit ortodontik tedaviyi etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığı veya kraniofasiyal deformitesi olmayan ve hiçbir ilaç kullanmayan,
- Klinik ve radyografik olarak sağlıklı periodonsiyuma sahip,
- Oral hijyeni iyi olan,
- Ortodontik tedavisi üst çeneden birinci premolar dişlerin çekimini ve sonrasında kanin dişlerin maksimuma yakın moderate ankrajla distalizasyonunu gerektiren Sınıf II maloklüzyonlu hastalar.

Yapılan güç analizi sonucuna göre %80 güç ve %5 anlamlılık seviyesi için her grupta en az 14 hastanın çalışma kapsamına alınması gerektiği görülmüştür. Çalışma ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımını eşitlemek için her iki grupta 16 hasta olmak üzere, toplam 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında takip edilecek hastaların hangi gruba dahil olacağına karar vermek için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde bireylerin antropometrik ölçümleri kapsamında boy ve beden kitle indeksi (BKİ) değerlendirilmiştir. Hastaların boy

ölçümleri için çıplak ayakla başı dik şekilde duvara yaslanmaları istenerek, duvara monte olan boy ölçer mezur (ADE; Tartı medikal, İstanbul, Türkiye) ile ölçülüp kaydedilmiştir. Kilo ölçümü ve BKİ belirlenmesi için; biyoelektrik impedans analiz cihazı (Tanita MC 780; Tartı medikal, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Cihazdan alınan sonuçlar doğrultusunda BKİ değerleri değerlendirilmiştir. Buna göre BKİ 25-29.9 kg/m^2 arası olan hastalar fazla kilolu tanımına uyduğu için çalışma grubuna dahil edilmiştir. BKİ 18.5–24.9 kg/m^2 arası olan normal kilolu hastalar kontrol grubunu oluşturmaktadır. Hasta seçiminde dikkat edilen bir diğer husus ise gruplarda cinsiyet açısından dengeli dağılımdır. Kızlarda yağ oranının erkeklere oranla daha çok olduğu ve plazma leptinin yağ oranıyla pozitif korelasyonu bilinmektedir [61]. Bundan dolayı kız ve erkek bireylerin sayısı gruplar arası dengeli tutularak her grupta 10 kız 6 erkek hasta olacak şekilde belirlenmiştir.

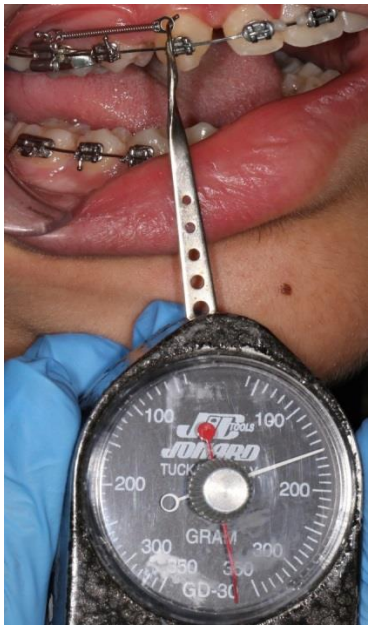
Çalışmaya dahil olan hastalardan 18 yaşında olanların kendilerinin imzaladığı, 18 yaşından küçük olanlar adına velileri tarafından imzalanan 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' alınmıştır (Ek B). Tüm hasta ve veliler planlanan ortodontik tedavi süresince kullanılacak dental aygıtlar ve dahil oldukları çalışma kapsamında toplanacak materyaller (tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve dental ölçü) açısından bilgilendirilmiştir.

3.2 Çalışma Protokolü

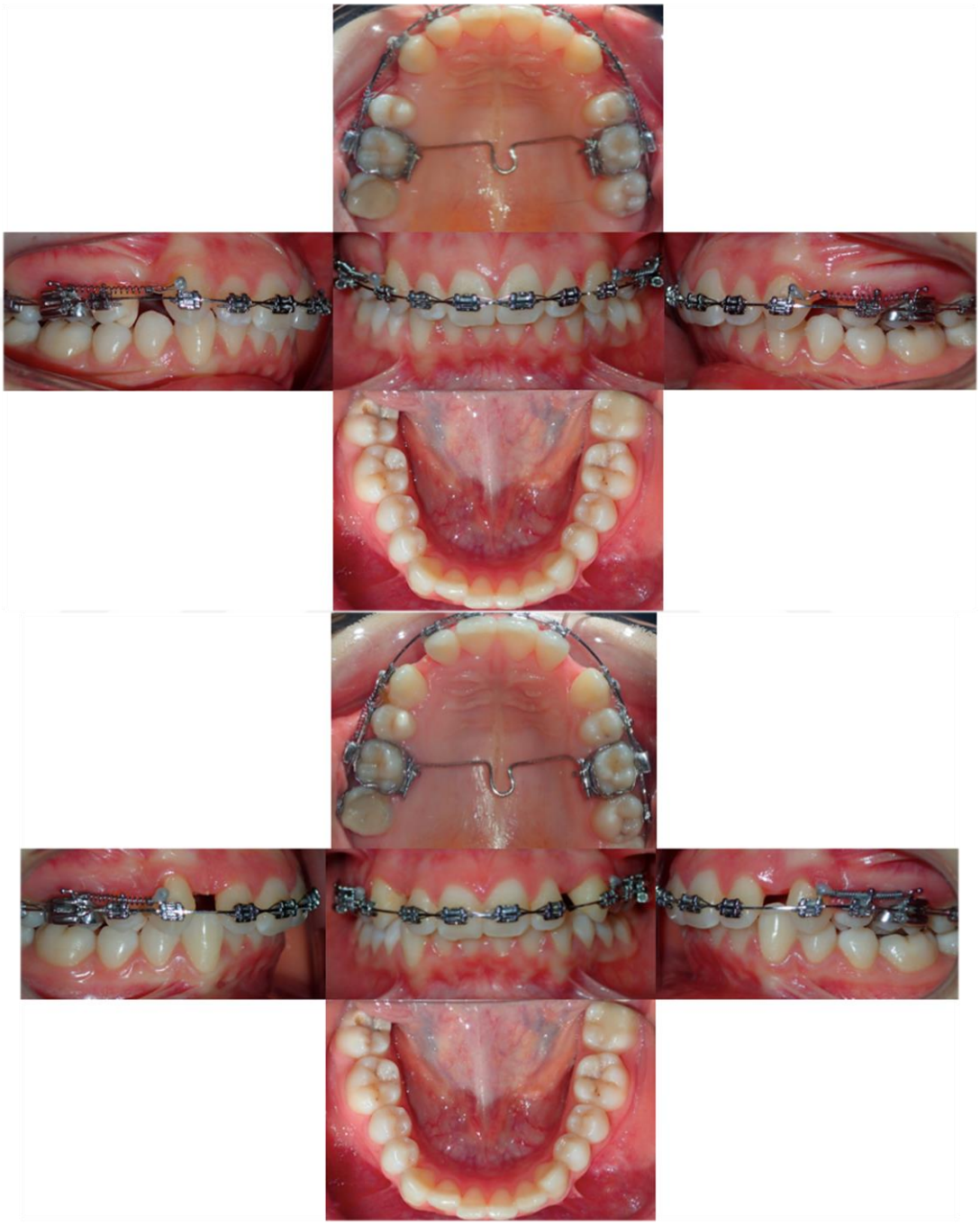
Dahil edilme kriterlerine uyan ve BKİ verilerine göre hangi gruba dahil olduğu belirlenen hastalardan periodontal açıdan sağlıklı olan, oral hijyen eğitimi tamamlanmış ve ağız hijyenini doğru şekilde sağlayabilen bireylerin ortodontik tedavilerine başlanmıştır. Hastalardan ortodontik tedavi öncesi (T0), distalizasyonun başladığı gün (T1), distalizasyonun 1. günü (T2), 1. ay (T3) ve distalizasyon tamamlanana kadar takip eden her ay kayıt alınmıştır. Bu kayıtlar; ağız içi fotoğraflar, üst çene dental ölçüsü, randomize olarak seçilen sağ veya sol üst kanin dişin distalinden kağıt şerit (Periopaper, Gingival Fluid Collection Strips, Oraflow, Smithtow, NY, 11787) ile alınan DOS örneği ve stimule edilmemiş tükürük örneğidir.

Ortodontik tedavi öncesi T0 kayıtları alınan hastalarda, üst birinci molar dişlere bant uyumlanıp simante edilerek, transpalatal ark (TPA) bükülüp pasif olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu aşamada üst birinci premolar dişlerin çekimi için Bezmialem

Vakıf Üniversitesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Bölümü'ne yönlendirilip diş çekimi gerçekleştikten bir hafta sonra üst çenedeki tüm dişlerin braketlenmesi için hastaya randevu verilmiştir. Seviyeleme aşamasında sırasıyla 0.014 NiTi, 0.016 NiTi, 0.016 x 0.016 NiTi, 0.016 x 0.022 NiTi telleri kullanılmıştır. Tüm hastalar tedavi boyunca bütün ortodontik tedavilerin gerektirdiği gibi ağız hijyen uygulamalarını doğru ve etkili yapabilmeleri için sürekli motive edilip seviyeleme boyunca sık aralıklarla dişlerin temizliği kontrol edilmiştir. Seviyeleme tamamlandığında 0.016 x 0.022 çelik teller takılarak kanin dişlerden birinci molar dişlere uzanan NiTi kapalı yaylar (G&H Wire Company, Hanover, Almanya) ortodontik dinamometre (Correx Haag Street, Dentaurum, Bern, İsviçre) ile ölçülerek 150 gr kuvvet olacak şekilde yerleştirilmiştir (Şekil 3.1). Distalizasyonun başlandığı gün (T1) ve birinci gün (T2) kayıtları daha önce bahsedildiği şekilde alınmıştır. Bundan sonraki kayıtlar aylık kontroller şeklinde olup distalizasyon sonlanana kadar devam edilmiştir (Şekil 3.2 ve Şekil 3.3). Aylık kontroller sırasında hastalar ağız hijyeni açısından değerlendirilmiştir. Her ay kayıtlar alındıktan sonra yaylar kontrol edilip herhangi bir deformasyon yoksa kuvveti yeniden 150 gr olacak şekilde ayarlanmıştır. Deforme olan yaylar yenisiyle değiştirilmiştir. Ayrıca hastalar yayın çıkması, kopması ve deforme olması durumunda veya tel ve braketlerde kırılma olursa hemen doktoruna haber vermesi gerektiği konusunda uyarılmıştır. Bütün klinik işlemler tek bir doktor tarafından yapılmıştır (N.M.). Bütün hastalar için aynı protokol takip edilmiştir.



Şekil 3.1 : NiTi kapalı yay kuvvetinin ortodontik dinamometre ile ölçülmesi.



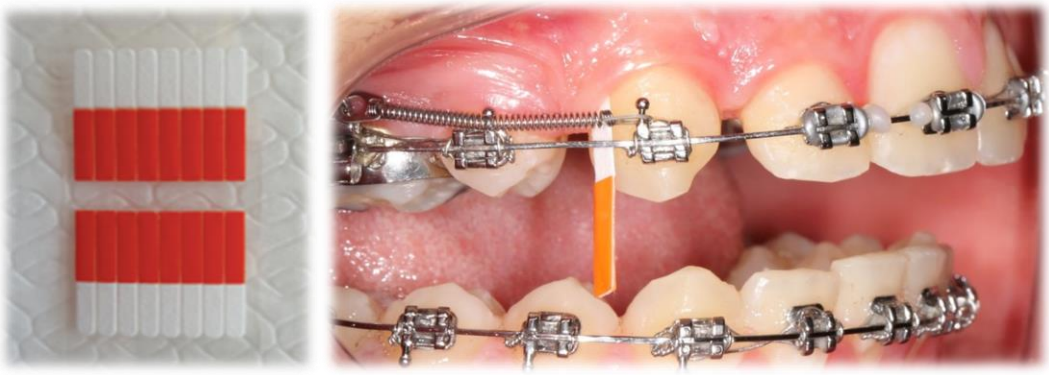
Şekil 3.2 : Çalışma grubuna örnek bir hastada kanin distalizasyonunun başlangıç ve son gününe ait fotoğraflar (Distalizasyon süresi ortalama 4.37 ay).

Şekil 3.3: Kontrol grubuna örnek bir hastada kanin distalizasyonunun başlangıç ve son gününe ait fotoğraflar (Distalizasyon süresi ortalama 3.56 ay).

3.2.1 Tükürük ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması ve saklanması

Hastalardan ortodontik tedavi öncesi (T0), distalizasyonun başladığı gün (T1), distalizasyonun 1. günü (T2), 1. ay (T3) ve distalizasyon tamamlanana kadar takip eden her ay dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürük örnekleri toplanmıştır.

DOS örneklerini toplamadan önce kanin dişin bukkaline rulo pamuk yerleştirilip dişin çevresi hava spreyi ile nazikçe kurutulmuştur. DOS örneklerinin toplanmasında kağıt şeritler ile oluk içi toplama yöntemi kullanılmıştır. Kağıt şerit, kanin dişin distal yüzeyinden dişeti oluğunun 1-2 mm içine yerleştirilmiştir (Şekil 3.4). Kağıt şeridin gingival sulkusta mekanik travma yaratmaması için hafif bir baskı hissedilene kadar dikkatlice ilerletilmiştir. Kağıt şerit gingival sulkusta 30 saniye süreyle tutulduktan sonra toplanan DOS miktarını ölçmeye yarayan Periotron 8010 (Oraflow PO Box 219, Plainview, NY, ABD) cihazında periotron ünitesi cinsinden miktar tayini yapılmıştır (Şekil 3.5). Daha sonra kağıt şerit kuru eppendorfa konularak çalışma tamamlanıncaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Kanla veya tükürük ile kontamine olan kağıt şeritler çalışmaya dahil edilmeyerek o diş için işlem tekrarlanmıştır. Periotronda yapılan ölçüm sonucu elde edilen periotron ünitesi değeri, çalışma için gerekli olan tüm örnekler toplandıktan sonra mikrolitreye çevrilmiştir. Periotron cihazının doğru ölçüm yapabilmesi için kağıt şeridin yerleştirildiği kutuplar her hastadan sonra saf alkolle silinerek temizlenmiştir.



Şekil 3.4 : DOS örneği toplanmasında kullanılan kağıt şeritler ve uygulanışı.

Şekil 3.5 : DOS örneklerinin ölçülmesinde kullanılan Periotron 8010 cihazı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan uyarılmamış tükürük toplama yöntemi ile tükürük örneği elde edilmiştir. Hastalara sabah 9-12 saatleri arasında randevu verilmiştir. Randevuya gelmeden bir saat önce yemek yemeleri gerektiği ve tükürük örneği alınmadan yarım saat öncesinde dişlerin fırçalanmış olması gerektiği açıklanmıştır. Tükürük örneği almadan hemen önce hastalardan ağızlarını suyla çalkalamaları istenmiştir. Hastalar koltukta dik bir şekilde oturtularak ağızlarında kendiliğinden biriken tükürüğü kuru eppendorf tüplerine akıtması istenmiştir. Yaklaşık 5ml tükürük örneği toplandığında eppendorf tüpünün kapağı dikkatlice kapatılmıştır (Şekil 3.6). Toplanan bütün tükürük örnekleri biyokimyasal analizleri yapılana kadar -80°C'de saklanmıştır.

Şekil 3.6 : Tükürük örneğinin toplandığı eppendorf tüpü.

3.3 Tükürük Leptinin Laboratuvar Analizi

Alınan tükürük örnekleri oda sıcaklığında çözüldükten sonra her bir örnek 10-15 saniye vortekslenip 1500 rpm'de 25°C'de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Süpernatant kısımları ayrılıp total protein miktarı Bradford yöntemiyle ölçülmüştür [97]. Ayrılan süpernatantlar ticari olarak satın alınan insan Leptin ELİSA kitleri ile 450 nm'de fotometrik olarak ölçüm yapılmıştır. Sonuçlar xx/mL/mg protein olarak verilmiştir.

3.4 DOS Örneklerinde RANKL ve OPG Seviyelerinin Ölçülmesi

Tüm örnekler tamamlandıktan sonra DOS miktarlarına bakılmadan tüm örneklere 110 µL deiyonize su eklenip 6 saat çalkalıyıcıda 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası tüm örneklerden Bradford metotuyla total protein tayini yapılmıştır [97]. Protein miktarları hesaplandıktan sonra örnekler ticari olarak satın alınan insan Reseptör Aktivatör Nüklear Faktör Kappa B Ligandı (RANKL) ve Osteoprotegerin (OPG) enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELİSA) kitleri ile 450 nm'de fotometrik olarak ölçüm yapılmıştır. Sonuçlar RANKL için xx/mL/mg protein ve OPG için yy/mL/mg protein olarak verilmiştir. Her örnek kendi dilüsyon kat sayısı ile çarpılmıştır. (Dilüsyon kat sayısı= Eklenen 110 µL deiyonize su / Periopaper Strip'teki DOS miktarı µL)

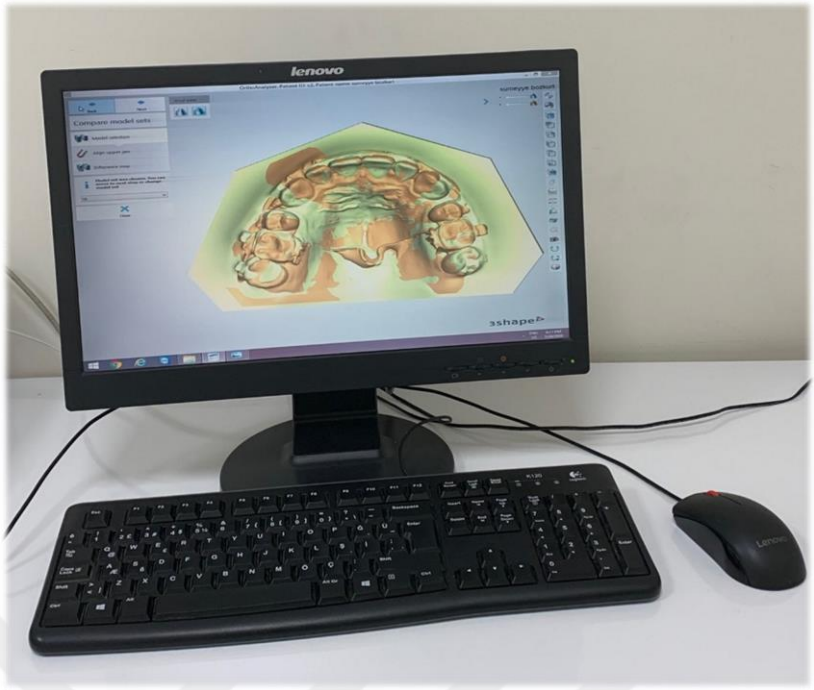
3.5 Alınan Ölçülerin Dijital Modele Çevrilmesi

Hastalardan ortodontik tedavi öncesi (T0), distalizasyonun başladığı gün (T1), distalizasyonun 1. günü (T2), 1. ay (T3) ve distalizasyon tamamlanana kadar takip eden her ay üst çene aljinat ölçü maddesi (Kromopan, Lascod, İtalya) ve plastik kaşıklarla ölçü alınmıştır. Alınan ölçülerden beyaz sert alçı modeller elde edilmiştir. Toplam 223 adet üst çene alçı modelinin dijital ortama aktarılmasında 3Shape R900 dental tarayıcı (3Shape A/S, Kopenhag, Danimarka) ve Scan Orthodontics (3Shape A/S, Kopenhag, Danimarka) yazılımı kullanılmıştır (Şekil 3.7).

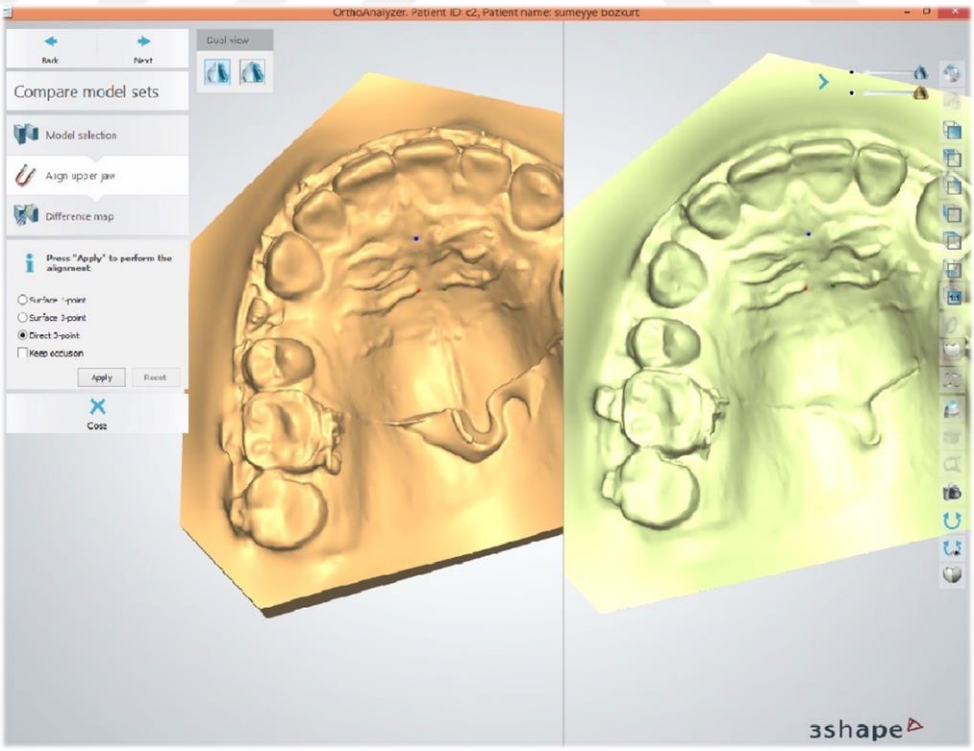
Şekil 3.7 : Dental modellerin taranması için kullanılan 3Shape R900 cihazı.

3.6 Dijital Modellerde Ortodontik Diş Hareketi Miktarının Ölçümü

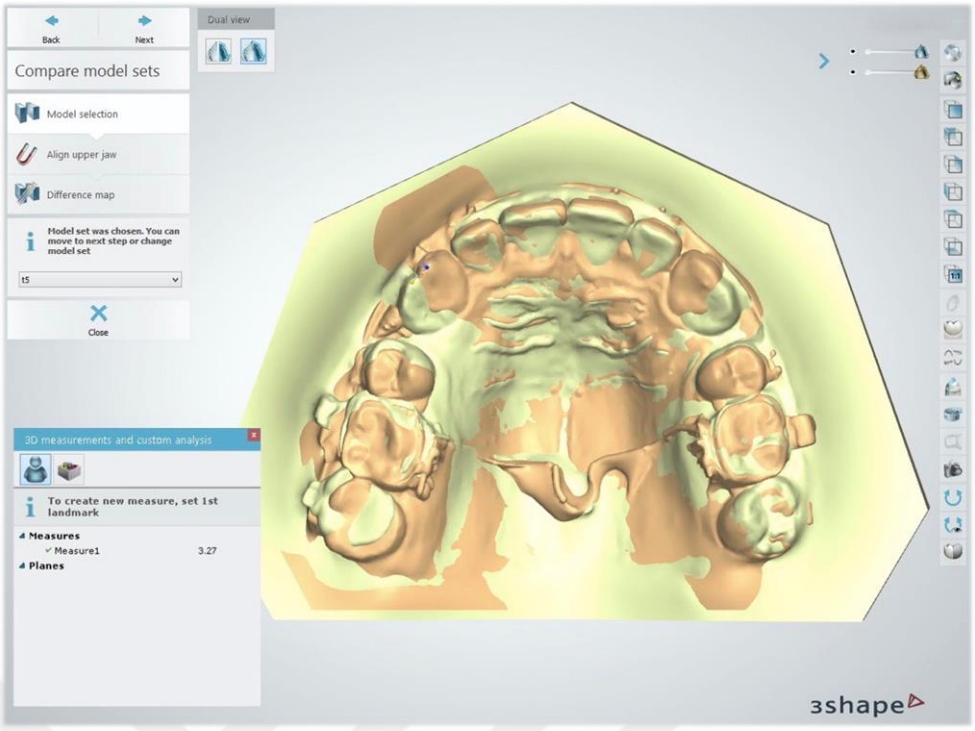
Dijital modellerde diş hareket miktarı ölçümleri OrthoAnalyzer software (versiyon 1.5; 3Shape A/S, Kopenhag, Danimarka) ile yapılmıştır (Şekil 3.8). Dijital modellerde kanin dişin distalizasyon miktarı ölçülürken programın "3 nokta seçilerek çakıştırma" özelliği kullanılmıştır. Çakıştırma yapılırken en az değişiklik gösterdiği bilinen ruga bölgesinde 3. rugaların medial uçları ve insiziv papillanın en posterior ucu tercih edilmiştir (Şekil 3.9). Literatürde bu noktalar sıklıkla kullnılmakla birlikte, diş hareketinden en az etkilenen noktalar olarak 3 boyutlu modellerde çakıştırma yapmak için güvenilir olduğu ispatlanmıştır [98, 99]. Her hasta için distalizasyonun başladığı güne ait model ile 1. aydan itibaren tüm modeller ayrı ayrı çakıştırılmıştır. Her bir çakıştırma esnasında programın analiz sekmesinden doğrusal mesafe ölçümü seçilmiştir. Programın yönlendirmesiyle çakıştırılan iki modele ait kanin tüberkülünün en tepe noktaları işaretlenmiştir. İşaretleme tamamlandığında iki kaninin tüberkül tepesi arası mesafe dijital olarak ölçülmüştür. Bu doğrusal ölçüm kanin dişinin o süre zarfında distalizasyon mesafesini vermektedir. T1-T3, T1-T4, T1-T5, T1-T6, T1-T7 zaman aralıklarında yapılan ölçümler sayesinde aylık diş hareket miktarı ve toplam distalizasyon miktarı belirlenmiştir (Şekil 3.10).



Şekil 3.8 : Dental modellerin çakıştırılması ve diş hareketiyle ilgili analizlerin yapılmasında kullanılan OrthoAnalyzer programı.



Şekil 3.9 : Rugaların medial uçları ve insiziv papillanın en posterior ucu seçilerek modellerin çakıştırılması.



Şekil 3.10 : Çakıştırılan modellerde kanin distalizasyon miktarının ölçülmesi.

3.7 İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veriler bilgisayarda SPSS 22.0 (statistical package for social sciences) for Windows programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Verilerin analizinde ilk olarak hangi testlerin (parametrik/nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek için karşılanması gereken varsayımlar test edilmiştir. Dağılımın normalliğine karar vermek için histogram grafiği basıklık çarpıklık katsayıları ile birlikte Shapiro-Wilk testinden elde edilen anlamlılık düzeyi 0,05'ten büyük olan verilerin normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir. İlişkisiz iki grubun karşılaştırılmasında independent sample t testi, zaman içindeki değişimlere tekrarlı ölçümler için Anova testi ve farkın kaynağının belirlenmesi için ikili karşılaştırmalar bonferroni düzeltmesi ile yapılmıştır. Varyansın homojenliğini belirlemek için Levene istatistiğine bakılmış varyansların homojen olduğu bulunmuştur. ($p>0.05$) Küresellik varsayımı Mauchly's testi ile bakılmıştır. İki değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Dağılım İle İlgili Bulgular

Tedavi başlangıcında ağız hijyen eğitimi ve uygulanışının denetimi çalışmaya katılan her gönüllü için gerektiği kadar tekrarlanmıştır. Çalışmaya katılan bütün hastalar her kontrolde ağız hijyenleri açısından değerlendirilmiştir. Her bir katılımcının çalışma süresince plak birikimi minimaldi ve dişeti sağlığı iyi durumdaydı.

Grupların demografik dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir. Araştırma örnekleminin % 62,5'i (n:20) kız, %37,5'i (n:12) erkektir. Gruplarda kız ve erkek hastaların sayısı eşit tutulmuştur. Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş ortalaması 15,58±1,55'tir. Tablo 4.2' de her iki grubun yaş ortalamaları belirtilmiştir. Çalışma grubundaki bireylerin ortalama yaşı 15,28±1,41 iken kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşı 15,88±1,66 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.1: Grupların demografik dağılımı.

		Çalışma	Kontrol
Erkek	n	6	6
	%	37,5	37,5
Kadın	n	10	10
	%	62,5	62,5

Tablo 4.2: Grupların yaş ortalamaları.

	Yaş (Ort ± ss)
Çalışma	15,28 ± 1,41 yıl
Kontrol	15,88 ± 1,66 yıl

4.2 Beden Kitle İndeksi Verilerinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.3 çalışma ve kontrol gruplarının beden kitle indekslerinin karşılaştırmasını sunmaktadır. Çalışma ve kontrol grubu BKİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ($p \leq 0,01$) Ortalamalara bakıldığında çalışma grubunun BKİ değerleri (27,58±1,6) kontrol grubuna göre (20,81±1,51) daha yüksektir.

Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol grubu BKİ karşılaştırılması.

	Grup	**n**	**Ort ± ss**	**t**	**p**
BKİ (kg/m^2)	Çalışma	16	27,58±1,6	12,22	**0,01****
	Kontrol	16	20,81±1,51		

Bağımsız Örneklem T Testi

4.3 Tükürük Leptin Seviyesi İle İlgili Bulgular

Tablo 4.4'te çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin T0, T1, T2, T3, T4, T5 ve T6 zamanlarındaki leptin seviyeleri karşılaştırılmaktadır. Ölçüm yapılan tüm zaman aralıklarındaki ortalama değerlere bakıldığında çalışma grubunun leptin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksektir. Çalışma grubu hastalarının ortalama leptin değerleri, kontrol grubuna kıyasla her bir zaman aralığında 3 veya 4 katından daha fazladır.

Leptin düzeyinin zamanla değişiminin istatistiksel olarak anlamlılığı independent sample t testi ile bakılmıştır. T0, T1, T2, T3,T4, T5 zaman aralıklarında ölçülen leptin değerleri çalışma ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir. ($p \leq 0,01$)

Hem çalışma hem de kontrol grubunda ölçüm yapılan tüm zamanlarda bir önceki ölçüme göre leptin seviyesinin azaldığı Tablo 4.4'te görülmektedir. Zamanla leptin düzeyindeki bu azalmanın miktarını karşılaştırmak için yapılan analizin sonuçları Tablo 4.5'te görülmektedir. T1-T0, T2-T1, T3-T1, T4-T3, T5-T4 ve T6-T5 ölçümleri arasındaki değişim ölçülerek iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Zamanla birlikte leptin seviyesindeki değişimin gruplar arası karşılaştırmasını gösteren Tablo 4.5'te T2-T1, T3-T1, T4-T3, T5-T4 ve T6-T5 zaman aralıklarındaki leptin farklarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. (p>0,05)

T1-T0 zaman aralığındaki leptin farkları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir. (p<0,05) Ortalamalara bakıldığında çalışma grubundaki leptin değerlerindeki düşüş (-4,82±8,34) kontrol grubuna göre (-0,12±3,18) daha fazladır.

Tson-T1 zaman aralığındaki leptin değişimi gruplar arasında ileri derece istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Ortalamalara bakıldığında çalışma grubundaki leptin değerindeki düşüş (-13,68±8,14) kontrol grubuna göre (-2,39±2,05) 6 katından daha fazladır. (p≤0,01)

Tablo 4.4: Gruplar arası leptin seviyesinin karşılaştırılması.

	Grup	**n**	$\boldsymbol{Ort \pm ss}$	**t**	**p**
T0L (ng/ml)	Çalışma	16	33,13±8,57	11,08	**0,01****
	Kontrol	16	8,44±2,45		
T1L (ng/ml)	Çalışma	16	28,32±4,39	15,91	**0,01****
	Kontrol	16	8,32±2,44		
T2L (ng/ml)	Çalışma	16	28,18±4,37	16,41	**0,01****
	Kontrol	16	8,16±2,17		
T3L (ng/ml)	Çalışma	16	26,80±7,27	9,71	**0,01****
	Kontrol	16	8,14±2,51		
T4L (ng/ml)	Çalışma	16	24,95±7,54	8,75	**0,01****
	Kontrol	16	7,45±2,70		
T5L (ng/ml)	Çalışma	16	22,61±4,49	13,98	**0,01****
	Kontrol	16	5,76±1,75		
T6L (ng/ml)	Çalışma	16	20,08±5,44	7,06	**0,01****
	Kontrol	9	6,92±1,40		

Bağımsız Örneklem T Testi

Tablo 4.5: Gruplar arası zamana bağlı leptin değişiminin karşılaştırılması.

	Grup	n	Ort ± ss	t	p
T1_T0 (ng/ml)	Çalışma	16	-4,82±8,34	-2,11	**0,04***
	Kontrol	16	-0,12±3,18		
T2_T1 (ng/ml)	Çalışma	16	-0,13±3,97	0,02	0,98
	Kontrol	16	-0,16±3,37		
T3_T1 (ng/ml)	Çalışma	16	-1,52±6,16	-0,81	0,42
	Kontrol	16	-0,19±2,31		
T4_T3 (ng/ml)	Çalışma	16	-1,85±4,09	-0,97	0,34
	Kontrol	16	-0,69±2,42		
T5_T6 (ng/ml)	Çalışma	16	*-2,34*±6,16	-0,401	0,691
	Kontrol	16	*-1,68*±2,24		
T6_T5 (ng/ml)	Çalışma	16	-2,53±4,01	-0,50	0,62
	Kontrol	9	-1,87±3,43		
Tson_T1 (ng/ml)	Çalışma	16	*-13,68*±8,14	-5,37	**0,01****
	Kontrol	16	*-2,39*±2,05		

Bağımsız Örneklem T Testi

4.4 Tedavi Süresi ve Diş Hareket Miktarı İle İlgili Bulgular

Tablo 4.6'da gruplar arası seviyeleme, distalizasyon ve toplam takip süresi karşılaştırılmaktadır. Çalışma ve kontrol grubu arasında seviyeleme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0,05$) Çalışma ve kontrol grubu arasında distalizasyon süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. ($p\leq0,01$) Ortalamalara bakıldığında çalışma grubunun distalizasyon süresi (4,37±,500) kontrol grubuna göre (3,56±,512) daha fazladır.

Çalışma ve kontrol grubu arasında toplam takip süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (p≤0,01) Ortalamalara bakıldığında çalışma grubunun toplam takip süresi (8,43±,727) kontrol grubuna göre (7,56±,727) daha yüksektir.

Tablo 4.6: Gruplar arası seviyeleme, distalizasyon ve toplam takip süresi karşılaştırılması.

	Grup	**n**	**Ort ± ss**	**t**	**p**
Seviyeleme (ay)	Çalışma	16	4,06±,680	0,25	0,80
	Kontrol	16	4,00±,730		
Distalizasyon (ay)	Çalışma	16	4,37±,500	4,54	**0,01****
	Kontrol	16	3,56±,512		
Toplam Takip Süresi (ay)	Çalışma	16	8,43±,727	3,40	**0,01****
	Kontrol	16	7,56±,727		

Bağımsız Örneklem T Testi

Diş hareket miktarlarının gruplar arası farklılık gösterip göstermediğine t testi ile bakılmıştır. Tablo 4.7 incelendiğinde T1-T3, T3-T4, T4-T5, T5-T6 zaman aralıklarında ölçülmüş diş hareket miktarları çalışma ve kontrol grupları arasında ileri derece istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir. (p≤0,01) Ortalamalar dikkate alındığında kontrol grubunun T1-T3, T3-T4, T4-T5, T5-T6 zaman aralıklarındaki diş hareket miktarları çalışma grubuna göre daha yüksektir. Her iki grupta kanin dişinin distalizasyon miktarlarının karşılaştırıldığı T1-Tson arasındaki diş hareket miktarı arasında fark bulunmamaktadır (p>0,05). Çalışma grubundaki hastaların aylık diş hareket miktarı ortalama 1,03±0,09 iken kontrol grubu hastalarında aylık ortalama diş hareket miktarı 1,25±0,13'dur.

Tablo 4.7: Diş hareket miktarının gruplar arası karşılaştırılması.

	Grup	n	Ort ± ss	z	p
T1_T3 (mm)	Kontrol	16	1,25±0,14	5,44	0,01**
	Çalışma	16	1,02±0,10		
T3_T4 (mm)	Kontrol	16	1,27±0,13	5,89	0,01**
	Çalışma	16	1,05±0,08		
T4_T5 (mm)	Kontrol	16	1,26±0,14	4,29	0,01**
	Çalışma	16	1,05±0,10		
T5-T6 (mm)	Kontrol	9	1,23±0,12	-4,88	0,01**
	Çalışma	16	1,02±0,09		
T1-Tson (mm)	Kontrol	16	4,47±0,43	0,09	0,928
	Çalışma	16	4,46±0,43		

Mann Whitney U Testi

4.5 Diş Hareket Miktarı İle Leptin İlişkisinin İncelenmesi

Tablo 4.8'de çalışma ve kontrol grubunda T1, T2 ve T3 zamanlarında ölçülmüş leptin değeri ortalamaları ile T1-T3 zaman dilimindeki diş hareket miktarları arasında korelasyon varlığı incelenmiştir. Her iki grupta da ortalama leptin değeri ile diş hareket miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. ($p<0,05$) Korelasyon iki grup için de yüksek olmakla birlikte, çalışma grubunda daha güçlü negatif bir ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 4.8: Diş hareket miktarı - leptin korelasyonu.

		Ortalama Leptin (T1-T3)	Diş Hareket Miktarı (T1-T3)
Ortalama Leptin (T1-T3)	**Çalışma**		
	r	1	-.683
	p		0,02
	Kontrol		
	r	1	-.568
	p		0,04
Diş Hareket Miktarı (T1-T3)	**Çalışma**		
	r	-.683	1
	p	0,02	
	Kontrol		
	r	-.568	1
	p	0,04	

Pearson korelasyon testi

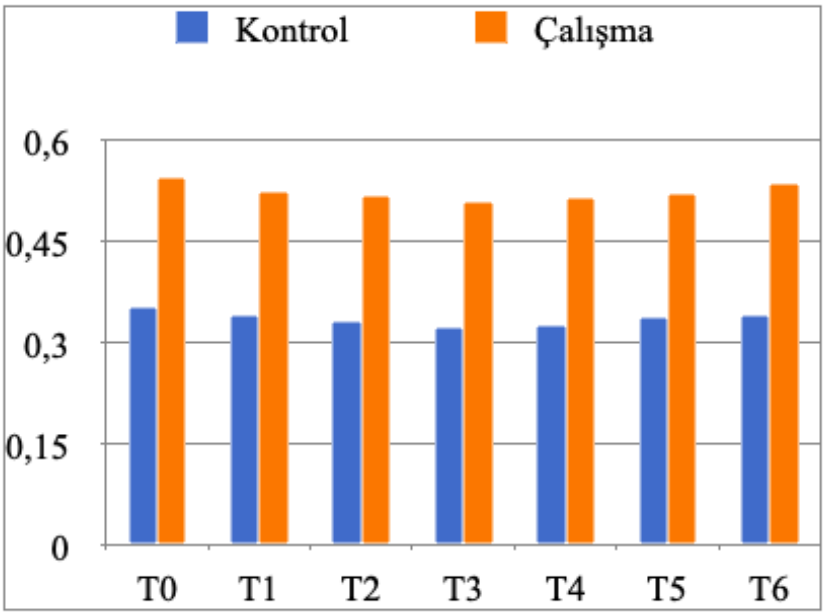
4.6 OPG ve RANKL Seviyelerinin Değişimi İle İlgili Bulgular

Tablo 4.9'da zamanla OPG seviyesinin değişimi görülmektedir. T1-T0, T2-T1, T3-T1, T4-T3 ve T6-T5 zaman aralıklarındaki OPG farklarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir.($p>0,05$)
Grafik 4.1 incelendiğinde OPG'nin zaman içinde hem kontrol hem de çalışma grubunda önce azaldığı daha sonra hafif bir artış gösterdiği görülmekte ancak artışa rağmen başlangıç değerinin altında bir değerde kaldığı tespit edilmektedir.

Tablo 4.9: Gruplar arası zamana bağlı OPG değişiminin karşılaştırılması.

	Grup	n	Ort ± ss	t	p
T1_T0 (ng/ml)	Çalışma	16	0,019±0,024	1,59	0,12
	Kontrol	16	0,009±0,008		
T2_T1 (ng/ml)	Çalışma	16	0,008±0,017	-0,39	0,70
	Kontrol	16	0,010±0,015		
T3_T1 (ng/ml)	Çalışma	16	0,016±0,018	-0,53	0,60
	Kontrol	16	0,020±0,025		
T4_T3 (ng/ml)	Çalışma	16	0,006±0,030	-0,35	0,73
	Kontrol	16	0,003±0,010		
T5_T4 (ng/ml)	Çalışma	16	0,007±0,032	0,608	0,548
	Kontrol	16	0,01±0,012		
T6_T5 (ng/ml)	Çalışma	16	0,006±0,009	-0,57	0,57
	Kontrol	9	0,002±0,023		

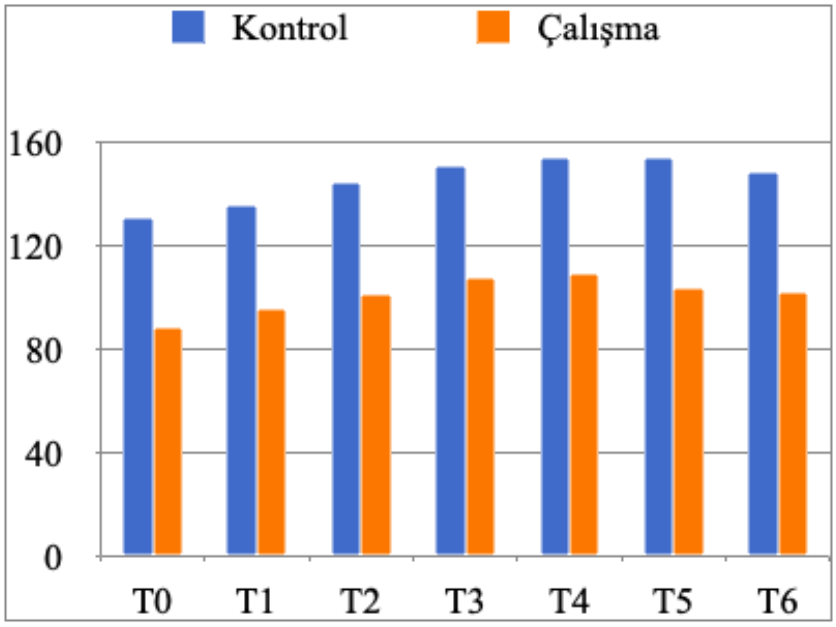
Bağımsız Örneklem T Testi



Şekil 4.1: OPG değerlerinin zamana bağlı değişimi (ng/ml).

Tablo 4.10'da zamanla RANKL seviyesinin değişimi görülmektedir. T1-T0, T2-T1, T3-T1, T4-T3 ve T6-T5 zaman aralıklarındaki RANKL farklarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. ($p>0,05$)

Grafik 4.2 incelendiğinde RANKL seviyesinin her iki grup için de ivmeli bir artış gösterdiği daha sonra hafif bir düşüşle başlangış seviyesinin üstünde kaldığı görülmektedir.



Şekil 4.2: RANKL değerlerinin zamana bağlı değişimi (pg/ml).

Tablo 4.10: Gruplar arası zamana bağlı RANKL değişiminin karşılaştırılması.

	Grup	n	Ort ± ss	t	p
T1_T0 (pg/ml)	Çalışma	16	7,65±4,76	-1,03	0,31
	Kontrol	16	5,11±8,66		
T2_T1 (pg/ml)	Çalışma	16	5,07±4,86	1,58	0,12
	Kontrol	16	8,55±7,36		
T3_T1 (pg/ml)	Çalışma	16	11,49±7,06	1,15	0,26
	Kontrol	16	14,71±8,76		
T4_T3 (pg/ml)	Çalışma	16	2,10±8,16	0,49	0,63
	Kontrol	16	3,70±10,6		
T5_T4 (pg/ml)	Çalışma	16	-5,62±10,98	1,57	0,127
	Kontrol	16	0,22±10,09		
T6_T5 (pg/ml)	Çalışma	16	-4,14±3,86	-0,52	0,61
	Kontrol	9	-6,25±11,6		

Bağımsız Örneklem T Testi

5. TARTIŞMA

5.1 Amaç

Kemik metabolizması ve diş hareket hızı ortodonti tarihinin en çok araştırılan konuları arasındadır. Ortodontik kuvvetlerin periodonsiyumda yarattığı değişiklikler tümüyle netlik kazanmamış olsa da günümüze kadar biriken bilgi ve tecrübeler diş hareketini oluşturan mekanizmaların çoğunu açıklar niteliktedir.

Uzun zamandır çok sayıda fonksiyonu olduğu bilinen, hem hormon hem de sitokin olarak görev yapabilen leptin, son yıllarda kemik metabolizmasındaki rolü ve diş hareket hızına olası etkileri ile ilgili çok sayıda araştırmacının dikkatini çekmiştir. Leptinin keşfi 1994 yılına dayanmaktadır ve hipotalamus üzerinden negatif feedback mekanizmasıyla çalışarak iştah ve beslenme üzerine doğrudan etkisi olduğu bilinmektedir [57]. Esas görevi fazla besin alımını önleyerek enerji metabolizmasını düzenlemek olsa da bunun yanında glikoz dengesi, endokrin, metabolik ve reprodüktif fonksiyonlar, bağışıklık sistemi, inflamasyon, hematopoez, anjiyogenez ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumlarda da fonksiyon göstermektedir [58, 59]. Ortodontik açıdan dikkat çeken yönü ise hem santral hem de periferik olarak kemik metabolizması üzerindeki etkileridir. Sistemik olarak kemik üzerinde inhibisyon etkileri olan leptin, aynı zamanda doğrudan kemikte stimülasyon etkileri gösteren bir sitokindir [7, 74]. Birbirine zıt olan bu etkiler sonuç olarak kemikte birtakım değişiklikler yaratmaktadır. Bu değişiklerin plazma leptin seviyesiyle pozitif korelasyon gösterdiğini kanıtlayan hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır [6, 73, 100]. Serum leptin seviyesi vücuttaki yağ kütlesi ile doğru orantılı olduğundan, kilo alımı ile birlikte artış göstermektedir. Beden kitle indeksi yüksek olan bireylerin plazma leptin seviyelerinin normal kilodaki bireylere oranla yüksek olduğu kanıtlanmıştır [62]. Literatürde leptin seviyeleri farklı olan bireyleri, ortodontik diş hareket hızı açısından karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [2, 101, 102]. Ancak diş hareket hızının yanı sıra, ortodontik kuvvet uygulandığında leptin seviyeleri farklı olan bireylerin kemik metabolizmasındaki değişimlerini, kemik

metabolizma belirteçleri ile leptin seviyelerinin korelasyonunu kanin distalizasyonu boyunca inceleyen bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu amaçla çalışmamızda beden kitle indekslerine göre iki gruba ayrılan normal ve fazla kilolu hastaların tedavi başından kanin distalizasyonu tamamlanana kadar geçen süre zarfında tükürük leptin değerlerinin, dişeti oluğu sıvısından elde edilen OPG ve RANKL seviyelerinin ve diş hareket hızlarının korelasyonu incelenmiştir.

5.2 Gereç ve Yöntem

5.2.1 Hasta seçimi

Leptin düzeylerini karşılaştırırken, herhangi bir dengesizliğe yer vermemek için çalışmamızda gruplar arası kız ve erkek hasta sayıları eşit tutulmuştur. Benzer özellikteki çalışmalar incelendiğinde aynı yaklaşımın hakim olduğu görülmektedir [102, 103]. Ayrıca, Jayachandran ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu durum gözetilerek sadece kızlardan oluşan obez ve normal kilodaki bireyler karşılaştırılmıştır [2].

Serum leptin düzeyini etkileyen faktörlerden birinin cinsiyet olduğu bilinmektedir. Obez kadınların leptin seviyelerinin obez erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Leptin ile vücuttaki yağ kitlesi ve BKİ arasındaki pozitif korelasyon erkeklere göre, kadınlarda daha belirgindir [104]. Bu ilişki, çocuk ve adölesanlarda, erişkin bireylerdekine benzerlik göstermektedir. Pubertal gelişim ile birlikte leptin hormonunun hem kızlarda hem de erkeklerde artış gösterdiği bilinmektedir. Bunun da ötesinde, leptinin pubertenin başlamasında rol oynayan bir sinyal hormon görevi gördüğü düşünülmektedir [105]. Cinsiyeti ve yaşı aynı olan çocukların plazma leptin seviyelerinin, vücuttaki yağ kitlesi ile orantılı olduğu bildirilmiştir [106]. Cinsiyetler arası ayrımı yaratan en temel faktör kadınlarda yağ dokusunun daha fazla olmasını tetikleyen seks hormonlarının getirdiği farklılıklardır. Vücutta cilt altı yağ dokusunun birikme miktarı ve yeri, seks hormonları tarafından yönetilir. Yapısal farklılıklardan dolayı, kadınlarda erkeklere göre cilt altı yağ dokusu daha fazladır [61]. Seks hormonlarının leptinle doğrudan ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bu durumu kanıtlar niteliktedir. Östrojenin adiposit kültüründeki leptin mRNA sentezini uyardığı, ancak androjenin leptin mRNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir [107].

Leptinin puberte ile birlikte artış gösterip puberte sonunda azaldığı bilinmektedir [105]. Bu sebeple sadece adölesan bireylerin dahil edilmesiyle, çalışmamızda yaş aralığı kısa tutulmuştur. Karma dişlenme döneminin bitmesi ve daimi dişlerin tamamlanması genelikle 12 yaş ile birlikte görülmektedir [23]. Bu sebeple çalışmamızda özellikle kanin dişin sürüp sürmediği kontrol edilerek 12 yaş alt sınır olarak belirlenmiştir. Ortodontik açıdan 18 yaş üzeri bireyler yetişkin kabul edilmekte olup kemikteki değişimlere bağlı olarak diş hareket hızının değişebileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır [108]. Hem leptin seviyesinin değişiklik gösterebileceği hem de kemik yoğunluğunun genç ve erişkin bireyler arasında farklılık gösterebileceği göz önüne alınarak çalışmamıza dahil edilen bireylerin yaş aralığı 12-18 olarak belirlenmiştir.

5.2.2 Çalışma protokolü

Literatürde leptin seviyesini araştıran çalışmalara bakıldığında üç farklı şekilde leptin düzeyi ölçülebilmektedir. Bu çalışmalar, kan ya da tükürük örneğinden ve dişeti oluğu sıvısından ölçülebilir leptin elde edildiğini göstermektedir [2, 103, 109]. Leptinin kemik metabolizmasına etkilerini değerlendiren çalışmalarda genellikle kan örneği kullanılmaktadır. Ancak diş hekimliği alanında leptin düzeyini değerlendirirken daha çok DOS veya tükürük tercih edilmektedir. Bunun sebebi bu yöntemlerin invaziv olmaması sebebiyle çalışmaya katılan bireyler için daha kabul edilebilir olmasıdır. Ayrıca örnek toplamada çalışmacıya hız kazandıran, kolay uygulanabilir yöntemlerdir. Tükürük leptin düzeyinin plazma leptin seviyesi ile yüksek korelasyon gösterdiği 2001 yılında Gröschl ve ark. çalışmasında kanıtlanmıştır [68]. Bu sebeple çalışmamızda invaziv bir yöntem olmadığından ve plazma leptin seviyesiyle yüksek korelasyon gösterdiği için leptin seviyesi tükürük örneği toplanarak ölçülmüştür. Ayrıca uyarılmış tükürük salgısı, tükürük akış hızını ve leptin konsantrasyonunu üç kata kadar arttırabilmektedir [68, 69]. Bu sebeple çalışmamızda uyarılmamış tükürük toplanmıştır.

Leptin plazma düzeyi, açlık ve tokluk ile ilişkili gün boyunca döngüsel bir patern izlemektedir. 12 saatlik açlıkta %30 oranında leptin seviyesinde düşüş olduğu bildirilmiştir [69]. Çalışmamızda uyarılmamış tükürük toplama zamanı sabah 9.00-12.00 saatleri arasında olacak şekilde planlanmıştır. Hastalara randevuya gelmeden bir saat öncesinde yemek yemiş olmaları gerektiği söylenmiştir.

Kanin distalizasyonu içeren çalışmalarda ortodontik diş hareketini sağlayacak kuvveti birçok farklı şekilde uygulamak mümkündür. Ark boyunca distalizasyon yapılırken genellikle tercih edilen ortodontik aygıtlar; elastomerik zincirler, tel ligatür ile yapılan lace back ve Nikel-Titanyum (NiTi) kapalı sarmal yaylar olarak özetlenebilmektedir. Çalışmanın gereç ve yöntemi planlanırken kuvveti standardize edebilmek ve bir sonraki randevuya kadar devamlılığını sağlayabilmek için NiTi kapalı sarmal yaylar tercih edilmiştir. Elastomerik zincirler ile NiTi sarmal yayların karşılaştırıldığı bir çalışmada yayların kuvveti daha dengeli ve daha uzun süreli iletmesi ile elastomerik zincirlere kıyasla daha efektif olduğu belirtilmiştir [110]. 2014 yılına ait randomize klinik çalışmada ise elastomerik zincirler, tel ligatür ile yapılan lace back ve NiTi kapalı sarmal yaylar diş hareket hızı açısından karşılaştırılmıştır. En hızlı diş hareketini NiTi kapalı sarmal yayların sağladığı sonucuna varılmıştır [111].

Her alanda dijitalleşmeyle birlikte, geçtiğimiz yıllarda ortodonti alanında alçı modeller üzerinde yapılan tedavi planları ve analizler, yerini 3 boyutlu dijital modeller üstünde çalışmaya bırakmıştır. Bu gelişme, dental modellerin arşivlenmesini kolaylaştıran, tanı ve tedavi planlamasında hız kazandıran yeni bir dönem başlatmıştır. Dijital modeller, bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere çeşitli analizlerin yapılmasında da güvenilir sonuçlarıyla tercih edilmektedir [112]. Ayrıca dijital modellerle çalışmak iki modelin çakıştırılmasına imkan vererek tedavi sırasında oluşan değişiklikleri gözlemlemeye olanak sağlamaktadır [113]. Bu sebeple çalışmamızda aylık diş hareket miktarını ölçebilmek için 3 boyutlu model tarayıcı ve analiz programından yararlanılmıştır.

Dijital modellerde çakıştırma yapabilmek için zaman içinde değişim göstermeyen veya en az şekilde değişime uğrayan anatomik yapıların tercih edilmesi gerektiği bilinmektedir. Literatür incelendiğinde bu konuyla ilgili üst çenede en güvenilir yerin ruga bölgesi olduğu görülmektedir [114]. Bunun bir adım ötesinde palatinal rugaların kendi içinde de diş hareketi esnasında bazı değişimler geçirdiği belirtilmektedir. Dolayısıyla, kanin dişinin hareket güzergahına daha uzak olması sebebiyle, dişin distalizasyonu sırasında daha az değişikliğe uğradığı kanıtlanmış olan 1, 2 ve 3. palatinal rugaların medial uçlarının ve 1. ve 2. palatinal rugaların lateral uçlarının çakıştırma yapılırken daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir [98]. Çakıştırmada kullanılabilecek bir diğer anatomik nokta insiziv papilladır [99]. Yapılan çalışmalar

insiziv papillanın posterior ucunun çakıştırmalarda güvenle kullanılabileceğini ve sonuçların diğer yöntemlerle tutarlı olduğunu açıklamaktadır [115]. Kanin dişin distalizasyonu sırasında görülen diş hareket miktarının ölçülmesi için 3 boyutlu dijital modellerin çakıştırılması yöntemini kullanan ve çakıştırma için 3. palatinal rugaların medial uçları ve insiziv papillanın en posterior ucunu tercih eden çalışmalar literatürde mevcuttur [116, 117]. Bizim çalışmamızda da modellerin çakıştırılabilmesı için güvenilirliği kanıtlanmış olan 3. palatinal rugaların medial uçları ve insiziv papillanın en posterior ucu tercih edilmiştir.

5.3 Bulgular

5.3.1 Demografik dağılım ile ilgili bulgular

Çalışmaya dahil edilen 32 hasta BKİ verilerine göre iki gruba eşit olarak dağıtılmıştır. Grupların demografik dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir. Leptinin hem cinsiyet hem de yaşla değişkenlik gösterebildiği bilindiğinden gruplarda kız ve erkek hastaların sayısı eşitlenmiş olup sadece 12-18 yaş aralığındaki bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş ortalaması 15,58±1,55'tir. Tablo 4.2'de her iki grubun yaş ortalamaları belirtilmiştir. Çalışma grubundaki bireylerin ortalama yaşı 15,28±1,41 iken kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşı 15,88±1,66 olarak hesaplanmıştır.

Her grupta 10 kız ve 6 erkek olacak şekilde gruplar oluşturulmuştur. Araştırma örnekleminin % 62,5'i (n:20) kız, %37,5'i (n:12) erkektir. Çalışmamızda gruplar arası denge kurulması için hassasiyet gösterilmesinin sebepleri hasta seçim kriterlerinde geniş bir şekilde ele alınmıştır.

5.3.2 Beden kitle indeksi verilerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen adölesan bireyler Dünya Sağlık Örgütü'nün oluşturduğu BKİ referans değerlerinden yararlanılarak çalışma ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. BKİ değerleri 25-29.9 kg/m^2 arası olanlar fazla kilolu tanımına uyduğu için çalışma grubuna, 18.5–24.9 kg/m^2 arası olan normal kilolu hastalar kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin BKİ ortalamaları Tablo 4.3'te verilmiştir. Fazla kilolu hastaların ölçüm yapılan tüm zamanlarda kontrol grubuna

göre daha yüksek leptin seviyesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Tablo 4.4'te görüldüğü gibi çalışma grubuna dahil edilen hastaların tükürük leptin seviyeleri kontrol grubuna göre her ölçüm zamanı için yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

5.3.3 Tükürük leptin seviyesi ile ilgili bulgular

Tablo 4.4 incelendiğinde tükürük leptin düzeyinin tedavinin başladığı günden itibaren kanin distalizasyonunun sonuna kadar sürekli olarak azaldığı görülmektedir. Leptin seviyesinin ortodontik diş hareketi süresince değişimini inceleyen çalışmalar arasında kanin distalizasyonunun sonuna kadar aylık tükürük leptin değişiminin takip edildiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu sebeple çalışmamızın bulguları kısa süreli takip çalışmalarıyla karşılaştırılacaktır.

Jayachandran ve ark. 2017 yılında yayınladıkları çalışmada fazla kilolu ve normal kilodaki bireylerde laceback ile yapılan kanin distalizasyonu sırasında tükürük leptin düzeyinin değişimini incelemişlerdir. Kanin distalizasyonuna başlandığı zaman, 1 saat sonrası ve 1 ayın sonundaki tükürük örneklerinde leptin seviyesinin değişimi izlenmiştir. Leptin değerinin bir ayın sonunda başlangıç değerinin altına düştüğü belirtilmektedir [2]. Bu bulgu çalışmamızın bulgularıyla örtüşmektedir. Dilsiz ve ark. normal BKİ değerlerine sahip bireylerde elastomerik zincir ile 1 haftalık kanin distalizasyonu süresince DOS leptin değerlerinin değişimini inceledikleri çalışmada kuvvet uygulandıktan bir gün sonraki leptin miktarı başlangıç değerinin altındadır [103]. Bizim çalışmamızda da kuvvet uygulanmasının ertesi günü yapılan ölçümde leptin düzeyi azalmaktadır. Sar ve ark. 21 günlük kanin distalizasyonu takip çalışmasında elastomerik zincir ve NiTi kapalı sarmal yayları karşılaştırmıştır. Bu çalışmada DOS leptin düzeyi kuvvet uygulandıktan 24 saat sonra başlangıç seviyesine göre düşüş göstermektedir [118]. Benzer şekilde NiTi kapalı sarmal yaylar ile kanin distalizasyonu yaptığımız çalışmamızda her iki grupta da kuvvet uygulandıktan 24 saat sonra leptin düzeyinde anlamlı düşüş gözlemledik. Ortodontik kuvvetlerin etkisiyle tükürük veya DOS leptin düzeyinde görülen değişim son yıllarda bazı araştırmacılar tarafından ele alınmıştır. Leptinin ortodontik diş hareketinin belirteçlerinden biri olabileceği ortak düşünce olarak karşımıza çıkmaktadır [2, 103, 118]. Bizim çalışmamızın bulguları da bu düşünceyi desteklemektedir. Periodontal dokuda ortodontik kuvvetin yarattığı değişimlerin bir göstergesi olarak bazı sitokin ve mediatörler karşımıza çıkmaktadır. Leptinin diş

hareketi süresince azalması diğer ortodontik diş hareketiyle bağlantısı kanıtlanmış olan OPG ve RANKL benzeri kemik metabolizması belirteçlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın leptinin zamana bağlı değişimiyle ilgili bulgularının paralellik göstermediği çalışmalar da bulunmaktadır. BKİ ile ilgili bilgi içermemekle birlikte, DOS leptin düzeyinin ortodontik kuvvetle değişimini gösteren 2019 yılına ait bir çalışmada 1 ay süreyle laceback ile kanin distalizasyonu takibi yapılmıştır [119]. Bu çalışmada kuvvet uygulandıktan 1 gün sonrasında leptin seviyesinin başlangıçta ölçülen değerin üzerinde olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmanın 1 ay sonundaki leptin değeri çalışmamızın bulgularıyla uyumlu şekilde başlangıç değerinin altına düşmektedir. Jain ve ark. tarafından benzer bir yöntem ile yapılan çalışmada ise 1 hafta süreyle leptin değişimi incelenmiş olup kuvvet uygulandıktan 1 gün sonra leptin değerinin arttığı belirtilmektedir [120].

Literatürde ortodontik diş hareketiyle leptin seviyesinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur [2, 103, 118-121]. Ancak az sayıda araştırma leptin değişimi ve diş hareketi ilişkisini incelerken BKİ'ne göre grupları oluşturmuştur [2, 101]. Yine de bu çalışmaların hiçbiri çalışmamızda olduğu gibi leptinin zamana bağlı değişimini tedavi başından kanin distalizasyonunun sona ermesine kadar geçen süre zarfında ölçmemiştir.

Hem çalışma hem de kontrol grubunda ölçüm yapılan tüm zamanlarda bir önceki ölçüme göre leptin seviyesinin azaldığı Tablo 4.4'te görülmektedir. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Buna ek olarak çalışmamızda literatür açısından yeni olan bulgu zamanla leptin düzeyindeki bu azalmanın miktarının gruplar arası karşılaştırılmasıdır.

Tablo 4.5'te belirtildiği şekilde T1-T0, T2-T1, T3-T1, T4-T3, T5-T4 ve T6-T5 zamanları arasındaki leptin değişimi hesaplanarak iki grup arasında karşılaştırılmıştır. T2-T1, T3-T1, T4-T3, T5-T4 ve T6-T5 zaman aralıklarında leptin değişimi çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmezken, T1-T0 zaman aralığındaki leptin farkları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir. Çalışma grubunun ortalama leptin düzeyindeki azalma (-4,82±8,34) kontrol grubuna (-0,12±3,18) göre daha fazla olmuştur. Seviyeleme süresince çalışma grubundaki bireylerin tükürük leptin seviyesi kontrol grubuna kıyasla daha fazla düşüş göstermektedir. Saloom ve

ark. 2017 yılına ait adölesan bireylerde seviyeleme süresince obez ve normal kilolu bireyleri diş hareket hızı açısından karşılaştırmışlardır [101]. Ancak çalışmada diş hareketi boyunca leptinin değişim miktarı gruplar arası karşılaştırılmamıştır. Bulgumuzun bu çalışmayla karşılaştırılması bu nedenle doğru olmayacaktır. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastalarda, başlangıç ve seviyeleme sonu çapraşıklık miktarı ile ilgili herhangi bir ölçüm yapılmadığından bu veriyi yorumlayabilecek ek bir bulgumuz bulunmamaktadır.

Tson-T1 zaman aralığındaki leptin değişiminin gruplar arasında ileri derece istatistiksel anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Ortalamalara bakıldığında çalışma grubundaki leptin değerindeki düşüş (-13,68±8,14) kontrol grubuna göre (-2,39±2,05) 6 katından daha fazladır. ($p \leq 0,01$) Kanin distalizasyonunun başından sonuna kadar geçen sürede fazla kilolu hastaların tükürük leptin seviyesi, normal kilolu bireylerden yüksek anlamlılık düzeyinde daha çok azalmıştır. Fazla kilolu bireylerde ortodontik diş hareketinin leptin düzeyine etkisi normal kilolu bireylere göre daha fazla olduğu açıktır.

5.3.4 Tedavi süresi ve diş hareket miktarı ile ilgili bulgular

Kanin distalizasyonu için geçen zaman karşılaştırıldığında kontrol grubu için ortalama distalizasyon süresi çalışma grubuna göre daha kısadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu fark toplam takip süresine yansımaktadır. Tedavi başından kanin distalizasyonu sona erene kadar geçen süre kontrol grubu hastaları için çalışma grubuna göre daha kısadır. Fazla kilolu hastaların leptin seviyesinin yüksek olması sebebiyle kemikte bazı değişiklikler olmaktadır. Bunlardan birincisi; kemik turnover'ı normalden daha uzun sürmektedir. İkincisi ise kemik mineral yoğunluğu artmaktadır [71]. Kemikteki bu değişim diş hareket hızının azalmasına ve tedavi süresinin artmasına sebep olabilir.

Von Bremen ve ark. 2013 yılında yayınladıkları çalışmada BKİ ve ortodontik tedavi ilişkisini incelemişlerdir. Fazla kilolu bireylerin ortodontik tedavi süresinin normal kilolu kişilere göre daha uzun olduğunu bildirmişlerdir [122]. Bizim çalışmamızın bulguları bu çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. Aynı araştırmacının 2016 yılında yayınlanan bir başka çalışmasında ise yeni bir grup olarak obez bireyler de eklenmiştir. Tedavi süresinin normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığı bu çalışmada, fazla kilolu bireylerin ortodontik tedavisi %3.6 daha uzun sürerken, obez kişilerde bu oran %24.7'ye ulaşmaktadır [123].

Saloom ve ark. 2017 yılına ait adölesan bireylerde seviyeleme süresince obez ve normal kilolu bireyleri diş hareket hızı açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında obez hastaların seviyelenme süresinin normal kilodaki bireylere göre daha hızlı olduğunu ve tedavi başında diş hareket miktarının daha fazla gerçekleştiğini belirtimişlerdir [101]. Bu bulgu çalışmamızın bulgularıyla örtüşmemektedir. Tedavi başlangıcından seviyelemenin tamamlandığı güne kadar geçen sürenin karşılaştırıldığı Tablo 4.6 incelendiğinde kontrol ve çalışma grubu arasındaki fark bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda tedavi başındaki çapraşıklık miktarları ölçülmediği için seviyeleme sürelerini karşılaştırmak doğru olmayabilir. Öte yandan obez bireylerde seviyelenme süresinde diş hareket hızının daha hızlı bulunmasının sebebi şöyle açıklanabilir. Dolaşımdaki leptin düzeyinin sağlıklı bir kişiye göre yüksek miktarda tespit edilmesi ancak leptinin asıl görevi olan besin alımının ve enerji metabolizmasının kontrolünü yerine getirememesi, "insülin direnci" kavramına benzer şekilde "leptin direnci" varlığına işaret edebilmektedir [62]. Beden kitle indeksiyle doğru orantılı olarak plazma leptin seviyesinin artmasına rağmen, leptinin beyine taşınma kapasitesinin düşmesiyle veya reseptör seviyesindeki bozukluklar nedeniyle beyinde leptine karşı yeterli cevap gelişememektedir [10]. Bu nedenle obez bireylerde leptin seviyesi fazlasıyla yüksek olmasına rağmen, tedavi süresinde artış görülmemiş olabilir.

Tablo 4.7 incelendiğinde T1-T3, T3-T4, T4-T5, T5-T6 zaman aralıklarında ölçülmüş diş hareket miktarları çalışma ve kontrol grupları arasında ileri derecede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir. ($p \leq 0,01$) Ortalamalar dikkate alındığında kontrol grubunun bu zaman aralıklarındaki diş hareket miktarları çalışma grubuna göre daha yüksektir. Tablo 4.5 ve Tablo 4.7 birlikte incelenecek olursa BKİ yüksek olan bireylerde ortodontik kuvvetlerle, normal kilodaki bir bireye göre daha çok leptin seviyesinde azalma görülürken diş hareket hızı BKİ normal olan bir hastaya göre daha yavaş olmaktadır. Diş hareket hızının leptin seviyesinden etkilendiğini kanıtlayan çalışmalarla bu bulgunun yorumlanması gerekmektedir. Jayachandran ve ark. BKİ'ne göre normal ve fazla kilolu olarak iki gruba ayırdıkları adölesan bireylerde laceback ile yapılan kanin distalizasyonu çalışmasında 3 aylık takip sonucunda kontrol grubunun 1.99 mm diş hareketine karşılık çalışma grubunda 1.25 mm diş hareketi ölçülmüştür [2]. Bu bulgu bizim çalışmamızın bulgularıyla uyumludur. Bu çalışmada 3 aylık distalizasyon miktarları karşılaştırılmaktadır. Bu

açıdan çalışmamızın yöntem ve hasta seçim kriterlerine en yakın araştırma olmasına rağmen tükürük leptin düzeyindeki zamana bağlı değişim incelenmemiştir. Çalışmamız kapsamında adölesan bireylerde ortodontik diş hareketi ile gerçekleşen leptin düzeyindeki azalmanın, BKİ verilerine göre oluşturulan iki grup arasında karşılaştırılması ile elde edilen bulguların kıyaslanabileceği bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

Bu veriler yorumlanırken leptinin hem sitokin hem de hormon olarak görev aldığını hatırlamak gerekir. Leptinin sitokin benzeri etkileri sayesinde kemikte doğrudan stimülasyon etkileri yarattığı ve bu etkinin hızlı görüldüğü bilinmektedir. Bu şekilde kemik yoğunluğunu arttırdığı kanıtlanmıştır. Ancak hormon olarak da görev aldığı için dolaylı şekilde hipotalamus üzerinden kemikte inhibitör etkilere sebep olmaktadır. Bu etkisi daha geç ve yavaş görülmektedir [2, 6, 7]. Bu durumda şu sonuca varmak doğru olacaktır. Çalışma grubundaki hastaların leptin düzeyi anlamlı şekilde kontrol grubundan fazladır ve bu durum diş hareket hızını etkilemektedir. Leptin düzeyi fazla olduğunda kemikteki uyarıcı etkiler inhibitör etkilere baskın geldiğinden kemik yoğunluğundaki artış diş hareketini yavaşlatmaktadır.

5.3.5 Diş hareket miktarı ile leptin ilişkisinin incelenmesi

Jayachandran ve ark. fazla kilolu ve normal kilodaki adölesan bireylerde laceback ile yapılan 3 aylık kanin distalizasyonu sonucunda iki grup arasında diş hareket hızını karşılaştırmışlardır. Kanin distalizasyonuna başlandığı zaman, 1 saat sonrası ve 1 ayın sonundaki tükürük örneklerinde leptin seviyesinin miktarını ölçerek diş hareket hızıyla korelasyon varlığı analiz edilmiştir. BKİ yüksek olan hastaların diş hareket miktarının normal kilodaki bireylere göre daha az olduğu belirtilmiştir. Hem çalışma hem de kontrol grubunda diş hareket miktarının ortalama leptin seviyesi ile yüksek korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Korelasyonun çalışma grubunda daha güçlü olduğu belirtilmiştir [2]. Tablo 4.8'de gösterilmiş olan diş hareket hızı ve leptin seviyesi arasındaki korelasyon bulguları Jayachandran ve ark. 2017 yılında yayınladıkları çalışmayla örtüşmektedir. Ayrıca hem bizim çalışmamızda hem de Jayachandran ve ark. çalışmasında ortak bir diğer sonuç çalışma grubunda görülen korelasyonun kontrol grubuna kıyasla daha güçlü olduğudur.

Sar ve ark. 2019 yılında yayınlanan normal BKİ'ne sahip 13-20 yaş aralığındaki 27 hastada kanin distalizasyonunun 21 günlük takibi planlanmıştır. Hastaların her birininde bir taraftaki kanin dişin distalizasyonu elastomerik zincir ile diğer tarafta

ise NiTi sarmal yay kullanılarak her iki dişe de 150 gr kuvvet verilmiştir. Distalizasyonun başladığı gün, 1, 7 ve 21 gün sonrasında leptin değerleri dişeti oluğu sıvısından tayin edilerek leptinin değişimi incelenmiştir. Leptin seviyesi her ölçümde bir öncekine göre daha düşük bulunmuştur ayrıca NiTi sarmal yay ile distalizasyon yapılan dişten alınan ölçümlerde leptinin daha çok azaldığı belirtilmiştir. 21 günlük diş hareket miktarı karşılaştırıldığında ise NiTi sarmal yay ile kuvvet verilen dişte daha fazla hareket olduğu tespit edilmiştir (NiTi sarmal yay 0.88 ± 0.23 mm/21gün, elastomerik zincir 0.80 ± 0.17 mm/21gün). Çalışmanın bir diğer bulgusu leptinin zamana bağlı değişimidir. Tedavi başı ile 21 gün arasındaki leptin değişimi bizim bulgularımızla örtüşen şekilde istatistiksel anlamlılık göstererek azalmaktadır. Ayrıca diş hareket miktarı ve leptin seviyesi arasında korelasyon varlığı da bizim bulgularımızla uyumludur [118]. Çalışma verileri yaklaşık olarak bir ortodontik kuvvet döngüsü kadarlık bir süre için bulgular sunmaktadır ve grupların oluşturulmasında sadece normal BKİ değerlerine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Srinivasan ve ark. 2019 yılında yayınladıkları çalışmada BKİ bakılmaksızın dahil edilen 20 hastada laceback ile kanin distalizasyonu yapmışlardır. Distalizasyon yapılırken DOS leptin miktarı ve diş hareket hız arasında korelasyon varlığının araştırılması planlanmıştır. Çalışmanın bulguları ortalama leptin düzeyi ile diş hareket miktarı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir [119]. Çalışmada hastalar BKİ'ne göre gruplara ayrılmamıştır ancak yine de bulgularımızı bu çalışmanın bulgularıyla kıyaslamak yanlış olmayacaktır. Çalışmamızda hem çalışma hem de kontrol grubunda diş hareket miktarı ile ortalama leptin seviyesi korelasyon göstermektedir. Bu durumda yöntem farklılığı ve hasta seçim kriterlerine rağmen bulgularımızın paralellik göstermesi bir kere daha leptinin ortodontik diş hareketinin indikatörü olabilecek bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğine işaret etmektedir.

Leptinin kemik metabolizmasına olan etkilerini inceleyen 2001 yılına ait bir çalışmanın bulgularına göre leptinin kemikte mineralizasyonu arttırdığı tespit edilmiştir [71]. Bir başka çalışmada leptin eksikliği görülen ratlarda kemik kütlesinin azaldığı tespit edilmiştir [124]. Ayrıca leptin reseptör eksikliği bulunan ratlar üzerinde ortodontik kuvvetlerin alveolar kemik üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada kemik rezorpsiyon aktivitesinin hızlandığını tespit etmişlerdir [125]. Leptinin düzeyinin arttığı durumlarda tüm vücut kemiklerinde görülen kortikal

kemik kütlesinin ve mineralizasyonunun artması ortodontik diş hareketinin neden yavaşladığına cevap niteliği taşımaktadır.

5.3.6 OPG ve RANKL seviyelerinin değişimi ile ilgili bulgular

Çalışmamızda diş hareketinden sorumlu olduğu kanıtlanmış olan OPG ve RANKL mediatörlerinin tedavi başından kanin distalizasyonunun sonuna kadar uğradığı değişim incelenmiştir. Grafik 4.1 incelendiğinde OPG'nin zaman içinde hem kontrol hem de çalışma grubunda önce azaldığı daha sonra hafif bir artış gösterdiği görülmekte ancak artışa rağmen başlangıç değerinin altında bir değerde kaldığı tespit edilmektedir. Grafik 4.2 incelendiğinde ise RANKL seviyesinin her iki grup için de OPG grafiğinin tam tersi şekilde ancak daha ivmeli bir artış gösterdiği daha sonra hafif bir düşüşle başlangıç seviyesinin üstünde kaldığı görülmektedir. Bu bulgular diş hareketi ile kemik metabolizması belirteçlerinden OPG ve RANKL'ın zamana bağlı değişimini inceleyen birçok çalışmayla benzemektedir [126-128]. Ayrıca diş hareketi esnasında OPG düzeyinin artış ya da azalış göstermeden dengede kaldığını belirten çalışmalara da rastlanmaktadır [129].

Kawasaki ve ark. adölesan ve yetişkin bireyler arasında diş hareket hızı karşılaştırması planladıkları çalışmalarında RANKL ve OPG seviyelerindeki değişimi 7 gün süreyle incelemişlerdir. Elastomerik zincir ile kuvvet verilen dişlerden DOS örnekleri alınarak OPG ve RANKL seviyelerinin miktar tayini yapılmıştır. Diş hareketi başladıktan 24 saat sonra OPG seviyesinde azalma ancak 1 hafta sonraki ölçümlerde başlangıç seviyesine yakın değerler kaydedilmiştir. Tersi şekilde, RANKL seviyesi 24 saatte başlangıç değere göre artış gösterirken bir hafta tamamlandığında başlangıç seviyesine tekrar döndüğü izlenmektedir [126]. Bu bulgular çalışmamızın 24. saatte yapılan ölçümlerine uyum göstermektedir. Ancak bu çalışmanın bir haftalık bulgularını çalışmamızın bulgularıyla yorumlarken yöntem farklılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamız kanin distalizasyonunun sonuna kadar devam etmekte ve NiTi sarmal yay ile sürekli kuvvet prensibine göre düzenlenmiştir. Bu kapsamda bizim çalışmamızda da distalizasyon tamamlandığında kuvvetin ortadan kalkması ile hem RANKL hem de OPG seviyesi başlangıç düzeylerine yaklaşmaktadır. Kawasaki ve ark. çalışmasında kullanılan elastomerik zincirlerin uyguladığı kuvvetin zamanla ciddi oranlarda azaldığı bilinmektedir. Bu sebeple çalışmanın 7. gün bulguları kalan kuvvetin miktarı düşünülerek çalışmamızdan çok da farklı gözükmemektedir.

Benzer bir çalışma ise Nishijima ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmada elastomerik zincirler kullanılarak kanin distalizasyonu yapılmış ve analizler sonucunda 24 saat ve 7 gün sonraki bulgular Kawasaki ve ark. çalışmalarıyla uyumludur [127]. Dolayısıyla bu iki çalışma için de yöntem farklılıklarına rağmen bulguların benzerliği uygulanan kuvvetin şekliyle açıklanabilmektedir.

Toygar ve ark. NiTi kapalı sarmal yaylar kullanılarak planlanan kanin distalizasyonu sırasında OPG değişimini inceledikleri çalışmada kuvvet uygulandıktan 1 saat sonra anlamlı ölçüde azalan OPG değerinin hafif dalgalanmalar gösterse de 3 aylık takip sonucunda seyrini koruduğu belirtilmiştir [130]. Bu veriler çalışmamızın bulgularıyla uyum göstermektedir. Ayrıca Toygar ve ark. çalışmasının bizim araştırmamızla benzer şekilde uzun süreli takip bulguları sunması ve yöntemlerin benzerliği sebebiyle bulgular arasındaki benzerlik anlam ifade etmektedir.

Saloom ve ark. 2017 yılına ait adölesan bireylerde seviyeleme süresince obez ve normal kilolu bireyleri diş hareket hızı açısından karşılaştırdıkları prospektif kohort çalışmasında RANKL seviyesinin obez bireylerde normal BKİ'ne sahip bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [101]. Bu bulgu bizim çalışmamızın bulgularıyla örtüşmemektedir. Ancak bu çalışmanın tüm bulguları birlikte değerlendirildiğinde obez hastaların seviyelenme sürelerinin daha kısa sürdüğü belirtilmektedir. RANKL seviyesinin normal kilodaki bireylerdekinden daha yüksek olması diş hareketinin daha hızlı gerçekleşmesinin destekleyen bir bulgu olarak yorumlanmaktadır. Grafik 4.2'de RANKL düzeyinin tüm zamanlarda kontrol grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda daha hızlı diş hareketinin görüldüğü normal kilodaki bireylerin DOS RANKL seviyesinin fazla kilolu hastalardan yüksek olması prensipte aynı mantığı taşımaktadır. RANKL'ın kemikte osteoklastogenezisten sorumlu indikatörlerden biri olduğu bilinmektedir [31]. Daha önce yapılan birçok çalışma diş hareketi varlığıyla RANKL seviyesinin ilişkisini tespit etmiştir [33, 40, 126, 127].

Literatürde Saloom ve ark. çalışmasının haricinde adölesanlarda BKİ verilerine göre oluşturulan gruplarda ortodontik kuvvetlerin varlığında OPG ve RANKL'da görülen değişiklikler incelenmemiştir [101].

5.4 Çalışmanın Bulguları Işığında Klinik Öneriler

Obezitenin sebepleri, sonuçları ve obezite gelişmesini önlemenin gerekliliği uzun zamandır güncelliğini koruyan konular arasındadır. Yarattığı sağlık sorunlarının yanı sıra leptin seviyesindeki değişimin getirdiği kemik metabolizmasındaki farklılıklar ortodontik açıdan BKİ verilerine göre hastaların incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Bu sebeple çalışmamızda bu konuyu kapsamlı bir şekilde ele alarak obezite kaynaklı leptin artışının diş hareketi ve kemik metabolizmasına etkileri değerlendirilmiştir. Leptin miktarının diş hareket hızı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bulgularımızla tespit edilmiştir. Normal kilodaki bir hastaya göre BKİ yüksek hastada tedavinin ortalama bir aylık gecikmeli olarak devam ettiği görülen ortodontik diş hareketi istatistiksel olarak anlam taşımaktadır. Ancak klinik olarak bu bulgunun toplam tedavi süresine yansımasının ne oranda önem taşıyacağı görecelidir. Beckwith ve ark. tarafından 1999 yılında yürütülen geniş örneklem sayısına sahip bir çalışmada ortodontik tedavinin süresi ortalama olarak 28.6 ay olarak belirtilmiştir [131]. 2016 yılına ait sistematik derleme çalışmasında ise kapsamlı bir ortodontik tedavinin ortalama süresinin 19.9 ay olduğu ifade edilmiştir. Aynı çalışmada ortodontik tedavi süresinin 14 ile 33 ay arasında değişebilen geniş bir yelpazede seyrettiği belirtilmektedir [132]. 2006 yılında ortodontik tedavi süresine etkisi olabileceği düşünülen çok sayıda faktörün değerlendirildiği başka bir çalışmanın bulgularına göre çekimli tedaviler ortalama 24.6± 3.8 ayda tamamlanırken çekimsiz tedaviler ortalama 21.3±4.4 ay sürmektedir [133]. Ortodontik tedavilerin süresi hem hasta hem de hekim için önemli olmakla birlikte, literatürde bu alanda yapılan çalışmalar tedavi süresinin hiç de küçümsenemez ölçüde uzun olduğunu göstermektedir. Bu verilerle beraber tedavi süresinin etkileyebileceği düşünülen her bir etkenin ayrıca değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızın bulguları bu bakış açısıyla değerlendirilerek klinik işleyişe uyarlanabilir veriler sunmaktadır. BKİ verilerinin, yakın gelecekte ortodontik tedavi süresini etkileyen faktörlerden biri olarak sayılabilmesi muhtemeldir. Fazla kilolu ve normal kilodaki hastaların toplam tedavi süreleri arasında fark görülebileceği için bu çalışma hekimin tedavi planlaması safhasında ek bir öngörü kazandırabilir. Sınır vakalarda çekimsiz tedavilere yönelmek, diş hareketini hızlandıran bazı ek uygulamalara başvurmak ve en başta tedavi süresi ve olası kök rezorpsiyonlarına karşı hastayı bilgilendirmek gibi yeni bakış açılarının gelişmesine öncü olabileceği düşünülebilir. Ayrıca leptin seviyesi

yüksek bir hastada kemikte olabilecek değişikler göz önünde bulundurularak tedavi süresince optimal veya hafif kuvvetler uygulanmalıdır. Kemik rezorpsiyonunun nispeten yavaş olduğu düşünülürse ağır kuvvetlerin kök yüzeyinde rezorpsiyonlara neden olabileceği değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ

- BKİ değeri yüksek olan hastaların tükürük leptin düzeyi, normal kilolu hastalara göre yaklaşık 3 veya 4 katından daha fazladır. Gruplar arası leptin seviyesi farkı istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. ($p \leq 0,01$)
- Fazla kilolu hastalar, BKİ normal olan hastalarla karşılaştırıldığında kanin distalizasyonunun tamamlanması daha uzun sürmektedir. Bu farkın istatistiksel anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir. ($p \leq 0,01$)
- Tükürük leptin seviyesinin zaman içinde değişimi incelendiğinde, seviyeleme ve kanin distalizasyonu boyunca görülen leptin seviyesindeki azalma BKİ yüksek olan hastalarda daha fazladır. ($p \leq 0,01$)
- BKİ yüksek olan hastalarla normal kilolu hastaların aylık diş hareket miktarları arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir fark tespit edilmiştir. ($p \leq 0,01$) Fazla kilolu hastaların diş hareket miktarı (1,03±0,09 mm/ay), BKİ normal sınırlar içinde olan bireylere (1,25±0,13 mm/ay) göre düşüktür.
- Hem BKİ yüksek hem de normal değerlere sahip bireylerde diş hareket miktarı ve tükürük leptin seviyesi arasında, fazla kilolu bireylerde daha güçlü olmakla birlikte, negatif korelasyon tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)
- Diş hareketi boyunca her iki grupta da DOS OPG seviyesinin önce azaldığı daha sonra hafif oranda yükseldiği tespit edilmiştir. Normal kilolu bireylerin OPG seviyesi tüm zaman dilimlerinde fazla kilolu hastalardan düşük bulunmuştur.
- Diş hareketi süresince DOS RANKL düzeyinin ilk olarak artış gösterip daha sonra hafifçe azaldığı tespit edilmiştir. Normal kilolu bireylerin RANKL seviyesi tüm zaman dilimlerinde fazla kilolu hastalardan yüksek bulunmuştur.

KAYNAKLAR

[1] Long, H., Pyakurel, U., Wang, Y., Liao, L., Zhou, Y. ve Lai, W. (2013). Interventions for accelerating orthodontic tooth movement: a systematic review. *The Angle Orthodontist*, *83*(1), 164-171.

[2] Jayachandran, T., Srinivasan, B. ve Padmanabhan, S. (2017). Salivary leptin levels in normal weight and overweight individuals and their correlation with orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*, *87*(5), 739-744.

[3] Davidovitch, Z. (1995). Cell biology associated with orthodontic tooth movement. *The periodontal ligament in health and disease*, 259-278.

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

[5] Wauters, M., Considine, R. V. ve Van Gaal, L. F. (2000). Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European journal of endocrinology*, *143*(3), 293-312.

[6] Hamrick, M. W. ve Ferrari, S. L. (2008). Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporosis International*, *19*(7), 905-912.

[7] Ducy, P., Amling, M., Takeda, S., Priemel, M., Schilling, A. F., Beil, F. T., ve ark. (2000). Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, *100*(2), 197-207.

[8] Lago, R., Gómez, R., Lago, F., Gómez-Reino, J. ve Gualillo, O. (2008). Leptin beyond body weight regulation—current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cellular immunology*, *252*(1-2), 139-145.

[9] Klish, W. J. (1995). Childhood obesity: pathophysiology and treatment. *Pediatrics International*, *37*(1), 1-6.

[10] Caro, J. F., Kolaczynski, J. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Opentanova, I., Goldman, W. H., ve ark. (1996). Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *The Lancet*, *348*(9021), 159-161.

[11] Uitto, V. J., Overall, C. M. ve McCulloch, C. (2003). Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, *31*(1), 77-104.

[12] Delima, A. J. ve Van Dyke, T. E. (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, *31*(1), 55-76.

[13] Silva, I. ve Branco, J. (2011). Rank/Rankl/opg: literature review. *Acta reumatologica portuguesa*, *36*(3), 209-218.

[14] Trouvin, A.-P. ve Goëb, V. (2010). Receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clinical interventions in aging*, *5*, 345.

[15] Çağlaroğlu M (2006). *Farklı yöntemlerle uygulanan prostaglandin E2'nin diş hareketi ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi*. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Erzurum.

[16] 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.

[17] Reitan, K. (1960). Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*, *46*(12), 881-900.

[18] Mostafa, Y. A., Weaks-Dybvig, M. ve Osdoby, P. (1983). Orchestration of tooth movement. *American journal of orthodontics*, *83*(3), 245-250.

[19] Krishnan, V. ve Davidovitch, Z. (2015). *Biological mechanisms of tooth movement*. Wiley Online Library.

[20] 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.

[21] Persson, M. (2005). A 100th anniversary: Sandstedt's experiments on tissue changes during tooth movement. *Journal of orthodontics*, *32*(1), 27-28.

[22] Proffit, W. R. (2014). The Biologic Basis of Orthodontic Therapy. İçinde W.R. Proffit, H.W. Fields Jr, D.M. Sarver, (Ed.), *Contemporary Orthodontics* (5 baskı, ss. 278-311). St. Louis: Mosby Elsevier.

[23] Ülgen, M. (1993). *Ortodontik tedavi prensipleri*. 4 ed: Dilek Örünç Matbaası.

[24] Proffit, W. R., Fields Jr, H. W. ve Sarver, D. M. (2006). *Contemporary orthodontics*. Elsevier Health Sciences.

[25] Lerner, U. H. (2004). New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, *15*(2), 64-81.

[26] Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R. ve Carranza, F. A. (2011). *Carranza's clinical periodontology*. Elsevier health sciences.

[27] Guyton, A. C. ve Hall, J. E. (1986). *Textbook of medical physiology*. Saunders Philadelphia.

[28] Frost, H. M. (1985). The pathomechanics of osteoporoses. *Clinical orthopaedics and related research*, (200), 198-225.

[29] Hartman, C., Hochberg, Z. ve Shamir, R. (2003). Osteoporosis in pediatrics. *IMAJ-RAMAT GAN-*, *5*(7), 509-515.

[30] Clarke, B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, *3*(Supplement 3), S131-S139.

[31] Hsu, H., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Solovyev, I., Colombero, A., Timms, E., ve ark. (1999). Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(7), 3540-3545.

[32] Walsh, M. C. ve Choi, Y. (2014). Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond. *Frontiers in immunology*, *5*, 511.

[33] Boyce, B. F. ve Xing, L. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis research & therapy*, *9*(1), S1.

[34] Lum, L., Wong, B. R., Josien, R., Becherer, J. D., Erdjument-Bromage, H., Schlöndorff, J., ve ark. (1999). Evidence for a role of a tumor necrosis factor-α (TNF-α)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *Journal of Biological Chemistry*, *274*(19), 13613-13618.

[35] Hofbauer, L. C. ve Heufelder, A. E. (2001). Role of receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *Journal of molecular medicine*, *79*(5-6), 243-253.

[36] Lacey, D., Timms, E., Tan, H.-L., Kelley, M., Dunstan, C., Burgess, T., ve ark. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *cell*, *93*(2), 165-176.

[37] Theill, L. E., Boyle, W. J. ve Penninger, J. M. (2002). RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annual review of immunology*, *20*(1), 795-823.

[38] Boyle, W. J., Simonet, W. S. ve Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, *423*(6937), 337-342.

[39] Kostenuik, P. J. (2001). Osteoprotegerin A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Current pharmaceutical design*, *7*(8), 613-635.

[40] Wada, T., Nakashima, T., Hiroshi, N. ve Penninger, J. M. (2006). RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends in molecular medicine*, *12*(1), 17-25.

[41] Jayaprakash, P. K., Basavanna, J. M., Grewal, H., Modi, P., Sapawat, P. ve Bohara, P. D. (2019). Elevated levels of Interleukin (IL)-1β, IL-6, tumor necrosis factor-α, epidermal growth factor, and β2-microglobulin levels in gingival crevicular fluid during human Orthodontic tooth movement (OTM). *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *8*(5), 1602.

[42] Kieslinger, M., Folberth, S., Dobreva, G., Dorn, T., Croci, L., Erben, R., ve ark. (2005). EBF2 regulates osteoblast-dependent differentiation of osteoclasts. *Developmental cell*, *9*(6), 757-767.

[43] Theoleyre, S., Wittrant, Y., Tat, S. K., Fortun, Y., Redini, F. ve Heymann, D. (2004). The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine & growth factor reviews*, *15*(6), 457-475.

[44] Khosla, S. (2001). Minireview: The opg/rankl/rank system. *Endocrinology*, *142*(12), 5050-5055.

[45] Organization, W. H. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organization.

[46] Guyton, A. C., Hall, J. E., Çavuşoğlu, H., Yeğen, B. Ç., Aydın, Z. ve Alican, İ. (2007). *Tıbbi fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri.

[47] Currie, C., Zanotti, C., Morgan, A., Currie, D., De Looze, M., Roberts, C., ve ark. (2009). Social determinants of health and well-being among young people. *Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the*, *2010*, 271.

[48] World Health Organization (2019) Nutrition, physical activity and obesity (Turkey). 25.03.2020, http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0017/243332/Turkey-WHO-Country-Profile.pdf?ua=1.

[49] Organization, W. H. (2016). Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity: report of the ad hoc working group on science and evidence for ending childhood obesity, Geneva, Switzerland.

[50] Kandemir, D. (2000). Obezitenin sınıflandırması ve klinik özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi*, *21*(4), 500-506.

[51] Brook, C. G., Clayton, P. ve Brown, R. (2009). *Brook's clinical pediatric endocrinology*. John Wiley & Sons.

[52] Van der Kooy, K. ve Seidell, J. C. (1993). Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International journal of obesity*, *17*, 187-187.

[53] Cinaz, P., Obezite, A., Günöz, H., Öcal, G., Yordam, N. ve Kurtoğlu, S. (2003). Pediatrik Endokrinoloji, 1. *Basım, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, *1*, 487-505.

[54] Neyzi, O., Günöz, H., Furman, A., Bundak, R., Gökçay, G. ve Darendeliler, F. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, *51*(1), 1-14.

[55] Bundak, R., Furman, A., Gunoz, H., Darendeliler, F., Bas, F. ve Neyzi, O. (2006). Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica*, *95*(2), 194-198.

[56] Onis, M. d., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C. ve Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World health Organization*, *85*, 660-667.

[57] Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. ve Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, *372*(6505), 425-432.

[58] Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., ve ark. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, *269*(5223), 540-543.

[59] Spiegelman, B. M. ve Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *cell*, *104*(4), 531-543.

[60] Boden, G., Chen, X., Mozzoli, M. ve Ryan, I. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *81*(9), 3419-3423.

[61] Hellström, L., Wahrenberg, H., Hruska, K., Reynisdottir, S. ve Arner, P. (2000). Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *Journal of internal medicine*, *247*(4), 457-462.

[62] Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., ve ark. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, *334*(5), 292-295.

[63] Auwerx, J. ve Staels, B. (1998). Leptin. *The lancet*, *351*(9104), 737-742.

[64] Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., ve ark. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, *387*(6636), 903-908.

[65] Hummel, K. P., Dickie, M. M. ve Coleman, D. L. (1966). Diabetes, a new mutafton in the mouse. *Science*, *153*(3740), 1127-1128.

[66] Coleman, D. L. (1973). Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, *9*(4), 294-298.

[67] Banks, W. A. (2001). Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Current pharmaceutical design*, *7*(2), 125-133.

[68] Gröschl, M., Rauh, M., Wagner, R., Neuhuber, W., Metzler, M., Tamgüney, G. l., ve ark. (2001). Identification of leptin in human saliva. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(11), 5234-5239.

[69] Randeva, H. S., Karteris, E., Lewandowski, K. C., Sailesh, S., O'Hare, P. ve Hillhouse, E. W. (2003). Circadian rhythmicity of salivary leptin in healthy subjects. *Molecular genetics and metabolism*, *78*(3), 229-235.

[70] Roemmich, J. N., Clark, P. A., Mantzoros, C. S., Gurgol, C. M., Weltman, A. ve Rogol, A. D. (2003). Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(2), 599-604.

[71] Reseland, J. E., Syversen, U., Bakke, I., Qvigstad, G., Eide, L. G., Hjertner, Ø., ve ark. (2001). Leptin is expressed in and secreted from primary

cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *Journal of Bone and Mineral Research*, *16*(8), 1426-1433.

[72] Gordeladze, J. O. ve Reseland, J. E. (2003). A unified model for the action of leptin on bone turnover. *Journal of cellular biochemistry*, *88*(4), 706-712.

[73] Steppan, C. M., Crawford, D. T., Chidsey-Frink, K. L., Ke, H. ve Swick, A. G. (2000). Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulatory peptides*, *92*(1-3), 73-78.

[74] Takeda, S. ve Karsenty, G. (2001). Central control of bone formation. *Journal of bone and mineral metabolism*, *19*(3), 195-198.

[75] Perinetti, G., Primožič, J., Castaldo, A., Di Lenarda, R. ve Contardo, L. (2013). Is gingival crevicular fluid volume sensitive to orthodontic tooth movement? A systematic review of split-mouth longitudinal studies. *Orthodontics & craniofacial research*, *16*(1), 1-19.

[76] Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, *31*(1), 32-42.

[77] Ebersole, J. L. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*, *31*(1), 135-166.

[78] Genç, G. (2010) *Düşük Doz Lazer Uygulamalarının Ortodontik Diş Hareketi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti AD*: Doktora Tezi, Ankara.

[79] Borden, S., Golub, L. ve Kleinberg, I. (1977). The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *Journal of periodontal research*, *12*(3), 160-165.

[80] Kapoor, P., Kharbanda, O. P., Monga, N., Miglani, R. ve Kapila, S. (2014). Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. *Progress in orthodontics*, *15*(1), 65.

[81] Newman MG, T. H., Klokkevold PR Carranza FA. (2014). *Carranza's Clinical Periodontology*. 12th Edition ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

[82] Stewart, J. E., Christenson, P. D., Maeder, L. A. ve Palmer, M. A. (1993). Reliability of filter-strip sampling of gingival crevicular fluid for volume determination using the Periotron. *Journal of periodontal research*, *28*(3), 227-230.

[83] Brill, N. ve Krasse, B. (1958). The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontologica Scandinavica*, *16*(3), 233-245.

[84] Deinzer, R., Mossanen, B. S. ve Herforth, A. (2000). Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *Journal of clinical periodontology*, *27*(7), 481-488.

[85] Ciantar, M. ve Caniana, D. (1998). Periotron 8000: calibration characteristics and reliability. *Journal of periodontal research*, *33*(5), 259-264.

[86] Griffiths, G., Wilton, J. ve Curtis, M. (1992). Contamination of human gingival crevicular fluid by plaque and saliva. *Archives of oral biology*, *37*(7), 559-564.

[87] McLaughlin, R. P., Bennett, J. C. ve Trevisi, H. J. (2001). *Systemized orthodontic treatment mechanics*. Elsevier Health Sciences.

[88] Weintraub, J. A., Vig, P. S., Brown, C. ve Kowalski, C. J. (1989). The prevalence of orthodontic extractions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *96*(6), 462-466.

[89] Nanda, R. S. ve Tosun, Y. S. (2010). *Biomechanics in orthodontics: Principles and practice*. New Malden, Surrey, UK: Quintessence Publishing Company.

[90] Foster, T. D. (1975). *A textbook of orthodontics*. 3rd ed. London: Blackwell Scientific Publications Oxford.

[91] Rajcich, M. L. M. ve Sadowsky, C. (1997). Efficacy of intraarch mechanics using differential moments for achieving anchorage control in extraction cases. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, *112*(4), 441-448.

[92] Perez, C. A., de Alba, J. A., Caputo, A. A. ve Chaconas, S. J. (1980). Canine retraction with J hook headgear. *American journal of orthodontics*, *78*(5), 538-547.

[93] Storey, E. (1952). Force in orthodontics and its relation to tooth movement. *Australian J Dent*, *56*, 11-18.

[94] Burstone, C. J. ve Koenig, H. A. (1976). Optimizing anterior and canine retraction. *American journal of orthodontics*, *70*(1), 1-19.

[95] Nikolai, R. J. (1975). On optimum orthodontic force theory as applied to canine retraction. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *68*(3), 290-302.

[96] Nanda, R. S. ve Tosun, Y. S. (2010). Biomechanics in orthodontics. *Principles and practice Hanover Park IL: Quintessence Publishing Co*, 38-39.

[97] Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, *72*(1-2), 248-254.

[98] Hoggan, B. R. ve Sadowsky, C. (2001). The use of palatal rugae for the assessment of anteroposterior tooth movements. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *119*(5), 482-488.

[99] Kim, H.-K., Moon, S.-C., Lee, S.-J. ve Park, Y.-S. (2012). Three-dimensional biometric study of palatine rugae in children with a mixed-model analysis: a 9-year longitudinal study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *141*(5), 590-597.

[100] Upadhyay, J., Farr, O. M. ve Mantzoros, C. S. (2015). The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism*, *64*(1), 105-113.

[101] Saloom, H. F., Papageorgiou, S. N., Carpenter, G. H. ve Cobourne, M. T. (2017). Impact of obesity on orthodontic tooth movement in

adolescents: a prospective clinical cohort study. *Journal of Dental Research*, *96*(5), 547-554.

[102] Saloom, H. F., Carpenter, G. H. ve Cobourne, M. T. (2019). A cross-sectional cohort study of gingival crevicular fluid biomarkers in normal-weight and obese subjects during orthodontic treatment with fixed appliances. *The Angle Orthodontist*, *89*(6), 930-935.

[103] Dilsiz, A., Kiliç, N., Aydin, T., Ates, F. N., Zihni, M. ve Bulut, C. (2010). Leptin levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Angle Orthodontist*, *80*(3), 504-508.

[104] McConway, M., Johnson, D., Kelly, A., Griffin, D., Smith, J. ve Wallace, A. (2000). Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Annals of clinical biochemistry*, *37*(5), 717-723.

[105] Ong, K., Ahmed, M. ve Dunger, D. (1999). The role of leptin in human growth and puberty. *Acta Paediatrica*, *88*, 95-98.

[106] Nagy, T. R., Gower, B. A., Trowbridge, C. A., Dezenberg, C., Shewchuk, R. M. ve Goran, M. I. (1997). Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *82*(7), 2148-2152.

[107] Wabitsch, M., Blum, W. F., Muche, R., Braun, M., Hube, F., Rascher, W., ve ark. (1997). Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *The Journal of clinical investigation*, *100*(4), 808-813.

[108] Bulut, T. H. (1994) *Erişkinlerde Ortodonti* (Doktora Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi.

[109] Maggio, A. B., Belli, D. C., Puigdefabregas, J. W. B., Rizzoli, R., Farpour-Lambert, N. J., Beghetti, M., ve ark. (2014). High bone density in adolescents with obesity is related to fat mass and serum leptin concentrations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *58*(6), 723-728.

[110] Samuels, R., Orth, M., Rudge, S. ve Mair, L. (1993). A comparison of the rate of space closure using a nickel-titanium spring and an elastic module: a clinical study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *103*(5), 464-467.

[111] Dixon, V., Read, M., O'brien, K., Worthington, H. ve Mandall, N. (2014). A randomized clinical trial to compare three methods of orthodontic space closure. *Journal of Orthodontics*.

[112] Fleming, P., Marinho, V. ve Johal, A. (2011). Orthodontic measurements on digital study models compared with plaster models: a systematic review. *Orthodontics & craniofacial research*, *14*(1), 1-16.

[113] Juan, X. ve Hongbo, L. (2011). Image superimposition method in tooth movement and arch dimension changes evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *139*(5), 575-576.

[114] Jang, I., Tanaka, M., Koga, Y., Iijima, S., Yozgatian, J. H., Cha, B. K., ve ark. (2009). A novel method for the assessment of three-dimensional tooth movement during orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, *79*(3), 447-453.

[115] Nalcaci, R., Kocoglu-Altan, A. B., Bicakci, A. A., Ozturk, F. ve Babacan, H. (2015). A reliable method for evaluating upper molar distalization: Superimposition of three-dimensional digital models. *The korean journal of orthodontics*, *45*(2), 82-88.

[116] Ekizer, A., Türker, G., Uysal, T., Güray, E. ve Taşdemir, Z. (2016). Light emitting diode mediated photobiomodulation therapy improves orthodontic tooth movement and miniscrew stability: A randomized controlled clinical trial. *Lasers in surgery and Medicine*, *48*(10), 936-943.

[117] Türker, G. (2016) *DÜŞÜK DOZ LAZER TEDAVİSİ VE PİEZOSİZYON UYGULAMALARININ KANİN DİSTALİZASYONU SIRASINDA ORTODONTİK DİŞ HAREKET HIZI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ* (Uzmanlık Tezi). Kayseri: Erciyes Üniversitesi.

[118] Sar, S. K., Shetty, D., Kumar, P., Juneja, S. ve Sharma, P. (2019). Leptin levels in gingival crevicular fluid during canine retraction: in vivo comparative study. *Journal of orthodontics*, *46*(1), 27-33.

[119] Srinivasan, B., Chitharanjan, A., Kailasam, V., Lavu, V. ve Ganapathy, V. (2019). Evaluation of leptin concentration in Gingival Crevicular Fluid (GCF) during orthodontic tooth movement and its correlation to the rate of tooth movement. *Journal of Orthodontic Science*, *8*.

[120] Jain, S., Sinha, A., Rai, A. ve Jain, S. (2019). Assessment Of Leptın Concentratıon In Gıngıval Crevıcular Fluıd (Gcf) Durıng Orthodontıc Tooth Movement. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*, *3*(11).

[121] Upasana, K. ve Choudhary, S. (2019). Clinical Significance Of The Levels Of The Gingival Crevicular Fluid Volume And Leptin During Orthodontic Tooth Movement. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*, *3*(11).

[122] Von Bremen, J., Wagner, J. ve Ruf, S. (2013). Correlation between body mass index and orthodontic treatment outcome. *The Angle Orthodontist*, *83*(3), 371-375.

[123] von Bremen, J., Lorenz, N. ve Ruf, S. (2016). Impact of body mass index on oral health during orthodontic treatment: an explorative pilot study. *European journal of orthodontics*, *38*(4), 386-392.

[124] Turner, R. T., Philbrick, K. A., Wong, C. P., Olson, D. A., Branscum, A. J. ve Iwaniec, U. T. (2014). Morbid obesity attenuates the skeletal abnormalities associated with leptin deficiency in mice. *The Journal of endocrinology*, *223*(1), M1.

[125] Watari, I., Kaneko, S., Podyma-Inoue, K. A., Yanagishita, M. ve Soma, K. (2007). The effect of leptin on rat maxillary alveolar bone under mechanical stimuli. *Journal of Oral Biosciences*, *49*(1), 74-83.

[126] Kawasaki, K., Takahashi, T., Yamaguchi, M. ve Kasai, K. (2006). Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthodontics & craniofacial research*, *9*(3), 137-142.

[127] Nishijima, Y., Yamaguchi, M., Kojima, T., Aihara, N., Nakajima, R. ve Kasai, K. (2006). Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthodontics & craniofacial research*, *9*(2), 63-70.

[128] Flórez-Moreno, G. A., Isaza-Guzmán, D. M. ve Tobón-Arroyave, S. I. (2013). Time-related changes in salivary levels of the osteotropic factors sRANKL and OPG through orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *143*(1), 92-100.

[129] Kanzaki, H., Chiba, M., Shimizu, Y. ve Mitani, H. (2002). Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor κB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*, *17*(2), 210-220.

[130] Toygar, H. U., Kircelli, B. H., Bulut, S., Sezgin, N. ve Tasdelen, B. (2008). Osteoprotegerin in gingival crevicular fluid under long-term continuous orthodontic force application. *The Angle Orthodontist*, *78*(6), 988-993.

[131] Beckwith, F. R., Ackerman Jr, R. J., Cobb, C. M. ve Tira, D. E. (1999). An evaluation of factors affecting duration of orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *115*(4), 439-447.

[132] Tsichlaki, A., Chin, S. Y., Pandis, N. ve Fleming, P. S. (2016). How long does treatment with fixed orthodontic appliances last? A systematic review. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, *149*(3), 308-318.

[133] Skidmore, K. J., Brook, K. J., Thomson, W. M. ve Harding, W. J. (2006). Factors influencing treatment time in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *129*(2), 230-238.

EKLER

EK A: Etik Kurul Kararı

EK B: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK A

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Normal ve Fazla Kilolu Hastalarda Diş Hareket Hızı, Kemik Metabolizması Belirteçleri ve Tükürük Leptin Seviyelerinin Karşılaştırılması

04.09.2018

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan Caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 3238
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	egaslan@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Gökmen KURT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ortodonti			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Gerekli Değil ☐ Var☒
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Gerekli Değil ☐ Var ☒
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:16/206**	**Tarih: 04.09.2018**		
	Yürütücülüğünü Prof.Dr. Gökmen KURT 'un yaptığı "Normal ve Fazla Kilolu Hastalarda Diş Hareket Hızı, Kemik Metabolizması Belirteçleri ve Tükürük Leptin Seviyelerinin Karşılaştırılması " Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.			

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL

EK A DEVAMI

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Normal ve Fazla Kilolu Hastalarda Diş Hareket Hızı, Kemik Metabolizması Belirteçleri ve Tükürük Leptin Seviyelerinin Karşılaştırılması

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. İsmail MERAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. İsmail MERAL	Fizyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Prof. Dr. Ömer SOYSAL	Göğüs Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Prof. Dr. Nuran YILDIRIM	Tıp Tarihi ve Etik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Prof. Dr. Türkinaz AŞTI	Hemşirelik Bölümü	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Prof. Dr. Semra ÖZÇELİK	Tıp Eğitimi ve Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Prof. Dr. Teoman AYDIN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Doç. Dr. Fahri AKBAŞ	Tıbbi Biyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Doç. Dr. Binnur AYDOĞAN TEMEL	Eczacılık	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Doç. Dr. Aclan ÖZDER	Aile Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☑	Katılmadı
Doç. Dr. Nazmiye DÖNMEZ	Restoratif Diş Tedavisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Nur BÜYÜKPINARBAŞILI	Tıbbi Patoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☑	Katılmadı
Av. Mustafa Fırat ALKAYA	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Eda BAYRAKTAR	Sivil Üye	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma **Karar:** ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL

EK B

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (BGOF)

ÇALIŞMANIN ADI: Normal ve fazla kilolu hastalarda diş hareket hızı, kemik metabolizması belirteçleri ve tükürük leptin seviyelerinin karşılaştırılması

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** *Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.*

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

- Çalışmamızda leptin hormon seviyesi yüksek olduğu bilinen vücut kitle indeksi artmış (>25)bireyler ile normal vücut kitle indeksine sahip bireylerin diş hareket hızı açısından kıyaslanması amaçlanmaktadır.
- *Çalışmaya Sınıf II dental maloklüzyona sahip üstten 1. premolarların ya da üst ve alt 1. premolarların çekimi planlanan 32 hasta dahil edilmiştir.*

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Gönüllü bireylerden tedavi başı, ortodontik kuvvet uygulandığı gün ve onu takiben 1.gün, 1. ay ve takip eden aylarda dişin hareketi son bulana kadar tükürük ve dişeti oluğu sıvısı örneği alınacaktır. Bu işlemlerin herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır.

ÇALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle oranlarının, diş hareket hızını ne şekilde etkilediği araştırılacaktır. Buna göre tedavi sürenizin öngörüsüne katkıda bulunulacaktır.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

EK B DEVAMI

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER:

ADI : Nurper Madak
GÖREVİ : Diş Hekimi
TELEFON : 05355745205

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Telefon:		

Vasi (var ise) Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Telefon:		

Görüşme Tanığı Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Telefon:		

Araştırmacı Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Telefon:		

1: *Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi*

2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad **:** Nurper Madak
Doğum Tarihi ve Yeri **:** 15.03.1990 İstanbul
E-posta **:** nurpermadak@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lise** **:** 2009, Sakıp Sabancı Anadolu Lisesi
- **Yüksek Lisans** **:** 2015, Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

KATILDIĞI ULUSAL VE ULUSLARARASI KONGRELER:

- 17. Uluslararası Estetik Diş Hekimliği Kongresi, İstanbul, 2013
- 101.FDI World Dental Congress, İstanbul, 28-31 Ağustos 2013
- YÜDBAT 2.Ulusal Öğrenci Kongresi, İstanbul, 8-9 Mart 2013
- YÜDBAT 3.Ulusal 1.Uluslararası Öğrenci Kongresi, İstanbul, 4-5 Nisan 2014
- Greatist Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, İstanbul, 29-31 Ekim 2015
- TDB 21. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, İstanbul, 28-30 Mayıs 2015
- 16. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi, İzmir, Ekim 2018
- 119th Annual Session of American Association of Orthodontists, Los Angeles, USA, Mayıs 2019
- 95th Congress of the European Orthodontic Society in France, Nice, Haziran 2019

HAKEMLİ KONGRE / SEMPOZYUMLARIN BİLDİRİ KİTAPLARINDA YER ALAN YAYINLAR:

- Madak N., Cakir E., Malkoç S. "Sınıf II maloklüzyona sahip hastada mini vida implantlarının intrüzyon ve mezializasyon amacıyla geçici ankraj olarak kullanımı: Olgu sunumu" 16. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi, İzmir, Türkiye, 13-17 Ekim 2018.
- Madak N., Cakir E., Seker D. "Open Bite Treatment with Zygomatic Miniplates: A case report" 119th Annual Session of American Association of Orthodontists, Los Angeles, USA, Mayıs 2019.

KATILDIĞI KURSLAR VE SERTİFİKALAR:

- Ekim 2016, Dr. Chris Chang, "Simplify Your Mechanics For Challenging Cases" Kursu, İstanbul.
- 11-12 Ocak 2019, Prof. Dr. Dirk Wiechmann, Win Sertifikasyon Kursu (Lingual ortodonti sistemi), İstanbul.
- 10 Mayıs 2016, Sürekli Eğitim Programı, Ortodontide Estetik Yaklaşımlar, İstanbul.
- 20 Nisan 2016, Dentsply Güncel Materyallerin Tanıtım ve Uygulama Kursu, İstanbul.
- 9 Şubat 2016, Sürekli Eğitim Programı, Diastema Tedavisinde Ortodontik Yaklaşımlar, İstanbul.
- 8 Aralık 2015, Sürekli Eğitim Programı, Güncel Estetik Sabit Restorasyonlar Semineri, İstanbul.
- 29 Ekim 2015, Güncel Endodontide Sorun Çözümü ve Donanım Kursu, İstanbul.
- 12-18 Nisan 2015, 55.EDSA Meeting, İstanbul / Türkiye
- 14 Nisan 2015, Diastema Closure Course, İstanbul / Türkiye
- 10-12 Nisan 2015, YÜDBAT 4.Ulusal 2. Uluslararası Öğrenci Kongresi, İstanbul.
- 23-25 Aralık 2014, Kök Kanal Preparasyonlarında Rotary Sistemlerin Kullanımı, İstanbul.