

Ortodontik diş hareketini hızlandıran farmakolojik uygulamalar ve mekanik-fiziksel stimülasyonlar

Gökhan Türker¹, Gizem Akgün²

¹Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti AD, Mersin, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti AD, Kayseri, Türkiye

Öz

Dişlere kuvvet uygulanarak estetik ve fonksiyonel açıdan kabul edilebilir en iyi okluzyonu sağlamayı hedefleyen ortodontik tedaviler, genellikle uzun bir süreci içeren, zaman alıcı uygulamalardır. Tedavi süresinin uzun olması, hastaların tedaviye olan uyumlarının azalmasının yanında alveolar kemik rezorpsiyonu, kök rezorpsiyonu ve diş çürükleri gibi çeşitli istenmeyen etkilerin oluşmasına neden olabilmektedir. Bu istenmeyen etkilerin engellenmesi veya en aza indirgenmesi için diş hareketini hızlandırarak tedavi süresini kısaltmak amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, cerrahi destekli uygulamalar, farmakolojik uygulamalar ve mekanik-fiziksel stimülasyonlar olmak üzere genel olarak üç ana başlıkta incelenmektedir. Bu derlemede, ortodontik diş hareketini hızlandırmak amacıyla uygulanan farmakolojik uygulamalar ve mekanik-fiziksel stimülasyonlar hakkında bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Diş hareketi, mekanik, farmakolojik

Pharmacological applications and mechanical-physical stimulations to accelerating orthodontic tooth movement

Abstract

Orthodontic treatments aiming in achieving the best acceptable aesthetic and functional occlusion by applying force to the teeth are time consuming applications, usually involving a long process. The over exceeding treatment time can lead to the reduction of patient compliances with treatment, as well as the formation of various side effects such as alveolar bone resorption, root resorption and caries. Various methods have been developed to reduce the treatment duration by accelerating tooth movement to prevent or minimize these side effects. These methods are generally investigated in three main areas as surgical-assisted applications, pharmacological applications, and mechanical-physical stimulation. In this review, information about pharmacological applications and mechanical-physical stimulations applied to accelerate the orthodontic tooth movement.

Keywords: Tooth movement, mechanical, pharmacological

Yazının geliş tarihi: 11.07.2017 **Yazının kabul tarihi:** 02.10.2017

Sorumlu yazar: Gökhan Türker, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü Yenışehir/Mersin, **Tlf:** 0324 361 00 37, **E-posta:** gokhanturker532@hotmail.com

Giriş

Çene-yüz sistemindeki iskeletsel ve dişsel bozuklukların tedavisi ile ilgilenen ortodontinin temel amacı, kabul edilebilir bir yüz estetiği ile birlikte stabil bir şekilde en iyi okluzal ilişkiyi sağlayabilmektir. Ortodontik tedaviler genellikle 1 ila 2 yıl kadar bir sürede tamamlanırken, diş çekimini içeren daha karmaşık vakalarda ise tedavinin tamamlanması için daha fazla zaman gerekmekte ve bu uzun süreler nedeniyle birçok hasta ortodontik tedaviyi istememektedir.^{1,2} Ayrıca, uzun süreli ortodontik tedavilerin sonucunda, kötü oral hijyen nedeniyle meydana gelen diş çürükleri ve periodontal hastalıklar, hastaların uyum problemleri, alveol kemik rezorpsiyonları ve en önemlisi kök rezorpsiyonları meydana gelebilmektedir.³⁻⁵

Ortodontik tedavileri daha kısa sürede gerçekleştirebilmek için uygulanan ortodontik kuvvetin şiddetinin artırılması, periodontal ligamentin basınç bölgesinde kan akımının durmasına sebep olmakta ve hücresel faaliyetlerde yavaşlamaya neden olan hyalinizasyon dokusu oluşmaktadır.⁶ Bu nedenle, ortodontik kuvvetin şiddeti artırılmadan, dişin hareketi esnasında çevresel faktörleri değiştirerek ve dokularda oluşan direnci azaltarak diş hareketini hızlandırmak, buna bağlı olarak da tedavi süresini kısaltmak amacıyla son yıllarda çeşitli cerrahi uygulamalar, farmakolojik uygulamalar ve mekanik-fiziksel stimülasyonlar kullanılmaktadır.

Diş hareketini hızlandıran cerrahi destekli yöntemler diğer yöntemlere göre daha invazivdirler ve cerrahi işlemlere bağlı olarak bakteriyemi gibi riskler mevcuttur.^{7,8} Yapılan uygulamaların hastalar tarafından daha kabul edilebilir ve daha konservatif olmaları nedeniyle derlememizde diş hareketini hızlandırmak amacıyla kullanılan farmakolojik uygulamalar ve mekanik-fiziksel stimülasyonlar hakkında literatür bilgisi verilmiştir.

Farmakolojik Uygulamalar

Ortodontik diş hareketi sırasında uygulanan kuvvete karşı dokularda meydana gelen direnci azaltmak, çevresel faktörleri

değiştirmek ve sonuçta diş hareketini hızlandırarak tedavi süresini kısaltmak amacıyla sitokinler, prostaglandinler, osteokalsin, nitrik oksit, lökotrienler, vasküler endotelial büyüme faktörü, trombositin zengin plazma gibi mekanik kuvvetleri hücresel cevaba dönüştüren fizyolojik araçlar kullanılmıştır.⁹⁻²¹ Ayrıca kortikosteroidler, paratiroid hormonu, 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve relaksin gibi sistemik faktörlerin de diş hareketini hızlandırdığı literatürde bildirilmiştir.²²⁻³⁰

1. Fizyolojik Aracı Uygulamaları

Diş üzerine ortodontik kuvvet uygulanmasını takiben, basınç ve gerilim kuvvetlerinin etkisinde kalan periodontal dokularda prostaglandinlerin, nöropeptitlerin, nörotransmitterlerin, lökotrienlerin ve sitokinlerin seviyelerinde bir artış görülmektedir.^{10,11}

Hücre dışı sinyal proteini olan sitokinler, ortodontik diş hareketini kolaylaştıran iki anahtar olay olan inflamatuvar reaksiyonlarda ve kemik remodelinginde doğrudan yer alırlar, aynı zamanda periodontal ligamentte hücre farklılaşmasını, aktivasyonunu ve apoptozisini kolaylaştırırlar. Bu olaylar diş hareketi sırasında interlökinler ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokin seviyelerinin artışı ile olmaktadır. İnterlökinlerin etkileri, osteoklastların farklılaşmasını kolaylaştıran prostaglandin E2 (PGE2) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) üretiminin artırılmasına aracılık etmektedir. Alveolar kemik rezorpsiyonunda en önemli işlemlerden biri olan osteoklastogenezis genelde nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) reseptör aktivatörü ve M-CSF tarafından düzenlenmektedir.³¹

Kanzaki ve ark.¹², yaptıkları deneysel çalışmada diş hareketi sırasında periodontal dokulara lokal RANKL geni transfer etmişler ve herhangi bir sistemik yan etki olmadan, RANKL'ın sağladığı osteoklastogenezis sayesinde ortodontik diş hareket hızında bir artış sağlamışlardır, ayrıca bu uygulama ile hem ortodontik tedavi süresinin kısaltılabileceğini hem de ankiloze bir dişin hareket ettirilebileceğini bildirmişlerdir. Son yıllarda, Iglesias-Linares ve ark.¹³ diş hareketini hızlandırma etkisini

değerlendirmek amacıyla RANKL geni transferi ve kortikotomiye karşılaştırmış, sonuç olarak diş hareketini hızlandırmak için RANKL geni transferinin kortikotomi uygulamasına kıyasla daha etkili olabileceğini rapor etmişlerdir.

Brooks ve ark.¹⁴ pre-osteoklastların osteoklastlara farklılaşmasında önemli bir rol oynadığını göstermek ve diş hareketini hızlandırmak amacıyla deneysel olarak erkek farelere lokal M-CSF enjeksiyonu yapmışlar ve diş hareket hızında %14 oranında bir artış olduğunu göstermişlerdir.

Prostaglandinler, özellikle de PGE2 kemik metabolizmasının kuvvetli ve çok fonksiyonlu düzenleyicileridir.³² PGE2 kemik iliği içinde bulunan osteoklast formasyonuna etki etmesinin yanı sıra direkt olarak osteoblast öncü hücrelerini etkileyerek osteoblastik farklılaşma üzerinde de etkin bir rol oynar.³³ Kemik rezorpsiyonu ve apozisyonu üzerine PGE2'nin etkilerinin belirlenmesi, araştırmacıların diş hareketi esnasında prostaglandinlerin rolü üzerine birçok araştırma yapılmasına sebep olmuştur. Bu konuda yapılan birçok çalışma prostaglandinin hem sistemik hem de lokal uygulamasının diş hareketini hızlandırdığını ortaya koymuştur.^{9, 10, 15, 16}

Yamasaki ve ark.¹⁰ yaptıkları klinik çalışmada, kanin distalizasyonu sırasında PGE1'i kanin dişin distaline submukozal olarak enjekte etmiş ve deney grubunda kanin dişin 2 kat daha hızlı hareket ettiğini rapor etmişlerdir, ayrıca bu işlemin hafif bir ağrı dışında hiçbir yan etki oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Leiker ve ark.¹⁵ PGE2 uygulama sayısının ve dozunun ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada düşük konsantrasyonlu uygulamaların, yüksek konsantrasyonlu uygulamalardan daha etkili olduğunu, tek doz uygulama ile çok sayıda uygulama arasında önemli bir fark olmadığını, ayrıca yüksek konsantrasyon ve çok sayıda enjeksiyonun kök rezorpsiyonunu artırabileceğini bildirmişlerdir.

Seifi ve ark.⁹ ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada submukozal PGE2 ve intraperitoneal kalsiyum glukonatın birlikte

uygulanmasının ortodontik diş hareketi ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini incelemişler ve sonuç olarak PGE2+kalsiyum glukonat uygulamasının ortodontik diş hareket hızını artırdığını ve kök rezorpsiyonunu durdurduğunu bildirmişlerdir.

Prostaglandinler ile ilgili 2015 yılında yaptıkları deneysel çalışmada Seifi ve ark.¹⁶ PGE2, kalsiyum ve tiroid hormonu uygulamalarının ayrı ayrı ve çeşitli kombinasyonlarda birlikte uygulamalarının diş hareket hızı ve kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini incelemişler, sonuçta tiroksin+PGE2 kombinasyonunun sinerjistik etki göstererek diş hareketini hızlandırdığını ve kök rezorpsiyonunu azalttığını bildirmişlerdir.

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen, normal kemik mineralizasyonunun sağlanmasında gerekli olan ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonlar (kalsitonin, paratiroid hormonu, vitamin D) tarafından direkt olarak etkilenen bir matriks proteindir.³⁴ Hashimoto ve ark.¹⁷, osteokalsinin diş hareket hızına etkisini inceledikleri deneysel çalışmada, lokal osteokalsin enjeksiyonu sonrasında 10 günlük bir süre boyunca diş hareketini histolojik olarak değerlendirmiş ve osteokalsinin lokal olarak uygulanmasının diş hareketini hızlandırdığını bildirmişlerdir.

Pek çok fizyolojik ve patolojik olayda anahtar rol oynayan nitrik oksit, kemik yapım ve yıkım döngüsünde belirleyici bir faktördür.³⁵ Ortodontik kuvvet uygulanması ile gingival dokularda nitrik oksit sentaz enzim düzeyi artmaktadır.³⁶ Nitrik oksit enjeksiyonu ile osteoklastlarda, kapiller damarlanmada ve ortodontik diş hareketinde belirgin artış olduğu deneysel olarak gösterilmiştir.¹⁸

Kuvvetli bir anjiyogenezis uyarıcısı olan ve kemik iyileşme bölgesindeki osteoblastlar, osteoklastlar ve mezenkimal hücrelerden yoğun olarak salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), yeni damar oluşumunu artırarak kemik iyileşmesine katkı sağlamaktadır.³⁷ Diş hareket hızı üzerine VEGF'nin etkilerini incelemek amacıyla yapılan deneysel

çalışmalarda lokal VEGF uygulamasının kemik remodelingini artırarak diş hareketinin hızlanmasını sağladığı ve anti-VEGF poliklonal antikorun lokal enjeksiyonu ile diş hareket hızının azaldığı gösterilmiştir.^{19, 38}

Plazmanın küçük bir hacminde yer alan trombositlerin otolog bir konsantrasyonu olarak tanımlanan trombositten zengin plazma (TZP)'nin zengin bir otolog büyüme faktörü ve sitokin kaynağı olduğu düşünülmektedir.^{20,21} Yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek düzeyde uygulanan TZP'nin kemik hücrelerinin bölünmesini inhibe ettiği ve kemik yoğunluğunu azalttığı görülmüş ve bu nedenle ortodontik diş hareketinin bu uygulama ile hızlandırılabilirliği düşünülmüştür.^{20, 39, 40}

Güleç ve ark.²⁰ ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada orta ve yüksek düzeyde uygulama yapılan iki deney grubunda TZP'yi hayvanların sağ üst çenesinde yer alan birinci molar dişlerinin mezial köklerinin bulunduğu bölgeye enjekte etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, yüksek düzeyde uygulanan TZP'nin osteoklastik aktiviteyi geçici olarak güçlendirerek diş hareketini hızlandırabileceği ve orta düzeyde uygulamanın da yüksek düzeyden daha az olmakla birlikte diş hareketini hızlandırabileceği bildirilmiştir.

Rashid ve ark.²¹, köpekler üzerinde yaptıkları ve 2017 yılında yayınlanan çalışmalarında, lokal TZP enjeksiyonu yapılarak belirgin bir klinik ve mikroskobik yan etki görülmeden diş hareketinin hızlandırılabilirliğini belirtmişlerdir.

2. Sistemik Faktör Uygulamaları

Kortikosteroidler, kemiğin apozisyon ve rezorpsiyon döngüsünde rezorpsiyonu artırıcı, apozisyonu ise azaltıcı yönde etkiler ve hatta kortikosteroidlerin düşük dozlarda osteoblastlar üzerine direkt etkileri vardır.⁴¹ Kortikosteroidlerin diş hareket hızı ve kök rezorpsiyonu üzerine etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda doza bağlı olarak farklı sonuçlar gösterilmiştir.^{22, 23}

Ong ve ark.²² ratlara 1 mg/kg dozunda kortikosteroid türevi olan prednisol uyguladıkları çalışmanın

sonuçlarında diş hareket hızında anlamlı bir değişiklik olmadığını ancak tedavi grubunda kök rezorpsiyonunun daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Ashcraft ve ark.²³ diş hareket hızı üzerine kortikosteroidlerin etkisini inceledikleri çalışmalarında, tavşanlara 15 mg/kg dozunda kortizon asetat verdikleri deney grubunda, kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla diş hareketi olduğunu ve aktif diş hareketi sonrasında alınan kesitlerde kemik rezorpsiyon alanlarının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Son zamanlarda yapılan deneysel bir çalışmada sentetik bir kortikosteroid olan triamnisolon asetonid tavşanlara kas içi enjeksiyon yapılarak günde 1 mg/kg dozunda 21 gün boyunca uygulanmış ve bu uygulama ile ortodontik diş hareketinde belirgin bir artış olduğu rapor edilmiştir.²⁴

Kortikosteroid uygulamaları dışında, paratiroid hormon ve D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol gibi sistemik faktörlerin de diş hareket hızı üzerine etkileri literatürde incelenmiştir.²⁵⁻²⁹ Paratiroid hormon, kalsitonin ve 1,25-dihidroksikolekalsiferol hormonları birlikte vücutta kalsiyum dengesinin düzenlenmesinden sorumlu hormonlardır. Paratiroid hormon serum kalsiyum miktarını yükseltip, fosfat miktarını düşürürken, kalsitonin serum kalsiyum ve fosfat miktarının düşmesini, D vitamini metabolitleri ise hem kalsiyum hem de fosfat miktarının yükselmesini sağlamaktadır. Söz konusu hormonlar bu düzenlemeyi birbirleri ile karmaşık bir şekilde etkileşerek ve böylece birbirlerinin etkilerini tamamlayarak bütünleşmiş bir biçimde yapmaktadırlar.⁴² Yapılan çalışmalarda paratiroid hormon ve 1,25-dihidroksikolekalsiferol uygulamalarının diş hareket hızını artırdığı gösterilmiştir.²⁵⁻²⁹

Kale ve ark.²⁸ lokal olarak uygulanan 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve PGE2'nin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkilerini histolojik parametreler kullanılarak değerlendirdikleri çalışmanın sonucunda, her iki uygulamanın da herhangi bir yan etki oluşturmadan diş hareket miktarını artırdığını, ancak uygulamaların etkinliğinin

diş hareket hızı üzerinde benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Ana görevi fibröz bağ dokularının turnoverını artırmak olan ve hem kadınlarda hem de erkeklerde bulunan bir hormon olan relaksinın periodontal ligament üzerinde oluşturacağı etki ile ortodontik diş hareketini hızlandırabileceği düşünülmüştür.³⁰ Bu düşüncenin aksine, Madan ve ark.⁴³ insan relaksin hormonu ile ratlarda yaptıkları çalışmada, bu hormonun ortodontik diş hareket hızına etki etmediğini, periodontal ligament organizasyonunu ve mekanik dayanıklılığını azalttığını ve diş mobilitesini artırdığını göstermişlerdir. Liu ve ark.³⁰ ise insan relaksin hormonunu ratlarda uygulamış ve sonuçta bu uygulama ile erken safhada diş hareketinin hızlandırılabilirliğini belirtmiştir. McGorray ve ark.⁴⁴ randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarında 8 haftalık süreçte haftada bir lokal olarak uygulanan 50 µg relaksinın diş hareket hızını etkilemediğini bildirmişlerdir.

Mekanik-Fiziksel Stimülasyonlar

1. Doğrudan Elektrik Akımları ve Elektromanyetik Stimülasyon

Elektrik akımlarının kemik metabolizması üzerine etkilerinin incelendiği ilk çalışmalarda, araştırmacılar, elektrik akımı ile birlikte, hücrelerin organellerinde kemik remodelingini etkileyen bir takım değişiklikler gözlemlemişlerdir.^{45, 46} 15-20 mikroamper düzeyinde uygulanan doğru akımın kemiğin hücre membranı etrafındaki elektrolit akımını değiştirerek diş hareketini hızlandırdığı bildirilmiştir.⁴⁷

Elektromanyetik alan uygulamaları, periodontal aralıkta hücresel faaliyetleri etkileyerek hem osteoklastik hem de osteoblastik aktiviteyi hızlandırmaktadır ve artan osteogenezise bağlı olarak da diş hareketi hızını artırabilmektedir.⁴⁸

Stark ve Sinclair,⁴⁸ kesikli elektromanyetik alanların etkisini değerlendirdikleri deneysel çalışmanın sonucunda diş hareket hızının deney grubunda kontrol grubuna kıyasla neredeyse iki katına çıktığını gözlemlemiştir.

Mıknatıslarla kesikli elektromanyetik alanlar üreterek diş hareket hızının artırıldığı daha sonra yapılan çalışmalarla da teyit edilmiştir.^{49, 50}

Spadari ve ark.⁵¹ 2017 yılında yayınlanan deneysel çalışmalarında ratların ortodontik olarak hareket ettirilecek dişlerine günde 5 dakika 10 mikroamper düzeyinde elektrik akımı uygulanarak doku yanıtının artırıldığını ve bu uygulama ile hızlı ve güvenilir bir şekilde diş hareketinin elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

2. Titreşim Uygulamaları

Titreşim stimulusu kullanarak diş hareketini hızlandırmak için ilk çabalar Krishtab ve ark.⁵² tarafından gösterilmiştir. Bunu takiben Ohmae ve ark.⁵³ başarılı bir şekilde ultrasonik titreşimle diş hareket hızını artırmışlar, fakat ultrasonik titreşimin diş pulpası üzerine zararlı etkiler sergilediğini bildirmişlerdir.

Nishimura ve ark.⁵⁴ titreşim uygulayan bir sistem geliştirerek yaptıkları deneysel çalışmada rezonans titreşim ile diş hareketinde, osteoklast sayısında ve RANKL ekspresyonunda artış gözlemlemişler ve histolojik olarak kontrol grubu ile deney grubu arasında kök rezorpsiyon miktarında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Miles ve ark.⁵⁵ tarafından yapılan klinik çalışmada ise, hastalara sabit aparey tedavisi ile birlikte günde en az 20 dakika boyunca titreşim apareyi uygulamaları söylenmiş ve 10 haftalık çalışma süresince, deney grubunda çapraşıklıkta %65'lik azalma gözlenirken, kontrol grubunda bu oran %69 olarak bulunmuştur.

Leethanakul ve ark.⁵⁶ üst birinci premolar çekimli vakalarda kanin distalizasyonu sırasında hafif ortodontik kuvvete (60gr) ek olarak hastalara sadece tek taraftaki kanin dişlerine elektrikli diş fırçası ile 2 ay boyunca günde 3 defa 15'er dakika titreşim uygulamalarını söylemiş ve sonuçta interlökin 1β (IL-1β) sekresyonunun ve diş hareket miktarının elektrikli diş fırçası kullanılan tarafta anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Son olarak 2017 yılında Liao ve ark.⁵⁷ yaptıkları klinik çalışmada kanin distalizasyonu sırasında 150 gr ortodontik

kuvvet uygulanan dişlerin bukkal yüzeyinden 50 Hz frekansında ve 20 gr büyüklüğünde titreşim uygulayarak daha hızlı diş hareketi elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

3. Düşük Doz Lazer Uygulamaları

Lazer ışınlarının dokuda en fazla 1°C'lik ısı artışı yaratarak oluşturduğu etkilere biyostimülan etkiler, lazer ışınlarının biyostimülan etkilerinden faydalanılarak yapılan tedaviye düşük doz lazer tedavisi (DDLTL) denilmektedir.⁵⁸ Düşük doz lazer ışınlanması elektron transferinde sitokrom C oksidaz enzimini aktive ederek hücre içi adenozin trifosfat (ATP) üretimini artırmaktadır ve biyostimülasyon etkisinin ATP artışına bağlı olarak meydana gelen hücresel aktivite artışına bağlı olduğu düşünülmektedir.⁵⁹

Ortodonti alanında DDLTL uygulaması ile oluşturulan bu biyostimülan etkiler ortodontik tedaviye bağlı oluşan ağrının giderilmesinde, kemik formasyonunun artırılmasında, kök rezorpsiyonunun önlenmesinde, ortognatik cerrahi sonrası iyileşmenin hızlandırılmasında ve diş hareketinin hızlandırılmasında kullanılmaktadır.⁵⁸

Diş hareket hızı üzerine DDLTL'nin etkisinin ilk kez incelendiği deneysel çalışmada Kawasaki ve Shimizu⁶⁰ deney hayvanlarının molar dişlerine 10 gr ortodontik kuvvet uygulamanın yanında 12 gün boyunca 3 ayrı bölgede (bukkal, palatal, mezial) günde toplam 9 dakika 35,3W/cm² (54 Joule) 830 nm dalga boyunda diyot lazer uygulamışlardır. Yapılan histomorfometrik ve histolojik analizler sonucunda, lazer uygulamasıyla kemik remodelinginde artış ve diş hareketinde 1,3 kat hızlanma olduğunu bildirmişlerdir.

Cruz ve ark.⁶¹ DDLTL'nin diş hareketi üzerindeki etkisine yönelik ilk klinik çalışmayı yapmış ve kanin distalizasyonu sırasında her kuvvet aktivasyonu sonrasında 780 nm gücünde ve 5 J/cm² dozunda diyot lazer uygulamışlardır. İki aylık aktivasyon sonrasında, lazer uygulanan segmentte %34 oranında daha hızlı kanin distalizasyonu gözlemlemişler ve düşük enerjili lazer kullanımıyla, tedavi süresinde, hasta

rahatsızlığında ve ağrı duyusunda ciddi azalma saptamışlardır.

Daha sonra yapılan çeşitli deneysel ve klinik çalışmada farklı dalga boylarına sahip diyot lazerler kullanılarak farklı dozlarda uygulamalar yapılmış ve çalışmacıların bir kısmı DDLTL'nin diş hareket hızı üzerine olumlu etkileri olduğundan bahsetmiştir.⁶²⁻⁶⁴

Bu sonuçların aksine, Limpanichkul ve ark.⁶⁵ klinik çalışmalarında kanin distalizasyonu sırasında her aktivasyonda ve 2 gün sonrasında, 860 nm gücünde ve 25 J/cm² dozuyla toplam 23 saniye süreyle diyot lazer uygulamışlar, sonuçta DDLTL'nin diş hareket hızını etkilemediğini bildirmiş ve diş hareketini stimüle etmek amacıyla kullanılması gereken lazer dozunu, tartışma konusu olarak ortaya atmışlardır.

Goulart ve ark.⁶⁶ 5,25 J/cm² ve 35,0 J/cm² lik iki dozda 780 nm dalga boyuna sahip diyot lazer kullanarak yaptıkları deneysel çalışmanın sonucunda 5,25 J/cm² lazer uygulanan grupta diş hareketinin hızlandığını; 35,0 J/cm² lazer uygulanan grupta diş hareketinin yavaşladığını bildirmişlerdir.

Ge ve ark.⁵ 2015 yılında yaptıkları sistematik derleme ve meta-analiz'de DDLTL uygulaması ile diş hareketinin hızlandırılabilirliğini, bu hızlandırma etkisinin alt ve üst çeneler arasında istatistiksel olarak farklılık göstermediğini ve optimum doz henüz belirlenmemiş olmasına rağmen diş hareket hızının artırılmasında nispeten daha düşük (2,5, 5 ve 8 J/cm²) enerji yoğunluğuna sahip lazer kullanımının, 20 J/cm², 25 J/cm² ye ve daha yüksek olanlara göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Almeida ve ark.⁶⁷ DDLTL uygulamasının diş hareketi üzerine etkisini değerlendirdikleri sistematik derleme ve meta-analizlerinin sonucunda lazer tedavisinin diş hareketini hızlandırabileceğine dair herhangi bir kanıt bulunmadığı ve DDLTL'nin diş hareket hızı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla daha büyük örneklem grubuna sahip randomize-kontrollü klinik çalışmalara

ihtiyaç olduğu şeklinde görüş bildirmişlerdir.

Sonesson ve ark.⁶⁸ ise 2016 yılında yaptıkları sistematik derlemede DDLT'nin ortodontik diş hareketini hızlandırma, relapsı önleme ve akut ağrıyı yönetme üzerine etkilerini değerlendirmişler, sonuç olarak bu uygulamanın diş hareketini hızlandırdığına dair çok düşük kalitede, akut ağrıyı yönetmekte etkili olduğuna dair ise düşük kalitede kanıt olduğunu rapor etmişlerdir.

4. Fotobiyomodülasyon

Düşük yoğunlukta ışık yayan diyot (LED) ile yapılan fotobiyomodülasyon uygulamalarının özellikle iskemik ve yaralanmış hücrelerde, hücre içi ATP üretimini uyarak yara iyileşmesini hızlandırdığı kanıtlanmış ve bu etki LED uygulamasına bağlı olarak hücre içi ATP üretiminin artmasına, hücrede metabolik olarak optimum koşulların ve daha normal hücre fonksiyonlarının oluşmasına bağlanmıştır.⁶⁹

Son zamanlarda, fotobiyomodülasyon uygulaması ile diş hareketini hızlandırma açısından başarıyla sonuçlanan araştırmalar yayınlanmıştır. Ekizer ve ark.⁷⁰ ratlara 618 nm dalga boyunda ve 20 mW/cm² çıkış gücünde LED cihazı kullanarak fotobiyomodülasyon tedavisi uygulamış, sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında deney grubunda daha fazla diş hareketi olduğunu ve deney grubunda kök rezorpsiyonunun daha az miktarda olduğunu bildirmişlerdir.

Kau ve ark.⁷¹ kızılötesi ışığa yakın 850 nm dalga boylu endüstriyel standartlı LED'i 90 hastada uygulamış ve bu uygulamada yanak yüzeyi, sırasıyla, 72, 108, ve 216 J/cm² toplam enerji yoğunluğu elde etmek için 20 dakika/gün, 30 dakika/gün ve 60 dakika/hafta olacak şekilde 60 mW/cm²'lik bir güç yoğunluğu ile ışınlanmıştır. Çalışmanın sonucunda kontrol grubuna oranla deney grubunda çapraşıklık daha hızlı düzeldiği gözlemlenmiştir.

Ekizer ve ark.⁷² 2016 yılında 20 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmada LED uygulamasının

minivida stabilitesi ve diş hareket hızı üzerine etkilerini incelemişler ve kanin distalizasyonunun ilk 21 gününde hastaların çalışma grubuna dahil edilen kanin dişlerinin olduğu üst yarım çenelerine 618 nm dalga boyunda ve 20 mW/cm² çıkış gücünde LED cihazı ile yanak derisi üzerinden fotobiyomodülasyon tedavisi uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, LED aracılı fotobiyomodülasyon tedavisinin diş hareket hızını artırdığı ve minividaların stabilitesini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir.⁷²

Yakın geçmişte yapılan fotobiyomodülasyon uygulamasının alt anterior bölgedeki çapraşıklık çözülmesi sırasında diş hareket hızı üzerine etkisini değerlendiren bir klinik çalışmanın sonucunda 850 nm dalga boyunda ve 90 mW/cm² çıkış gücünde LED cihazı ile yapılan bu uygulamanın çapraşıklık çözülmesini hızlandırabileceği rapor edilmiştir.⁷³

Sonuç

Günümüzde ortodontik diş hareketinin dişlere ve dişleri destekleyen dokulara zarar vermeden hızlandırılması amacıyla kullanılan birçok yöntem olduğu görülmektedir. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda Düşük Doz Lazer uygulamaları, Titreşim uygulamaları ve Fotobiyomodülasyon gibi fiziksel-mekanik stimülasyonların klinik olarak uygulanabilirliğinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Ortodontik diş hareketini hızlandırmak için kullanılan farmakolojik uygulamalar ve fiziksel-mekanik stimülasyonlar göz önünde bulundurulduğunda bu uygulamaların daha ileri çalışmalar yapılarak klinik açıdan daha fazla fayda sağlayacak şekilde geliştirilebileceği uygulamacılar tarafından değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1.Ren A., Lv T., Kang N., Zhao B., Chen Y., Bai D. Rapid orthodontic tooth movement aided by alveolar surgery in beagles. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131(2):160.

2. Buschang P.H., Campbell P.M., Ruso S. Accelerating tooth movement with corticotomies: is it possible and desirable? *Semin Orthod* 2012;18(4):286-294.
3. Kuroi J., Owman-Moll P., Lundgren D. Time-related root resorption after application of a controlled continuous orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;110(3):303-310.
4. Ristic M., Svabic M.V., Sasic M., Zelic O. Clinical and microbiological effects of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues in adolescents. *Orthod Craniofac Res* 2007;10(4):187-195.
5. Ge M.K., He W.L., Chen J., Wen C., Yin X., Hu Z.A., Liu Z.P., Zou S.J. Efficacy of low-level laser therapy for accelerating tooth movement during orthodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2015;30(5):1609-1618.
6. Engström C., Granström G., Thilander B. Effect of orthodontic force on periodontal tissue metabolism a histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988;93(6):486-495.
7. Nimeri G., Kau C.H., Abou-Kheir N.S., Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment-a frontier in orthodontics. *Prog Orthod* 2013;14(1):42.
8. Ileri Z., Akin M., Erdur E.A., Dagi H.T., Findik D. Bacteremia after piezocision. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2014;146(4):430-436.
9. Seifi M., Eslami B., Saffar A.S. The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2003;25(2):199-204.
10. Yamasaki K., Shibata Y., Imai S., Tani Y., Shibasaki Y., Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E 1 (PGE 1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1984;85(6):508-518.
11. Mohammed A.H., Tatakis D.N., Dziak R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989;95(3):231-237.
12. Kanzaki H., Chiba M., Arai K., Takahashi I., Haruyama N., Nishimura M., Mitani H. Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene Therapy* 2006;13(8):678-685.
13. Iglesias-Linares A., Moreno-Fernandez A.M., Yañez-Vico R., Mendoza-Mendoza A., Gonzalez-Moles M., Solano-Reina E. The use of gene therapy vs. corticotomy surgery in accelerating orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2011;14(3):138-148.
14. Brooks P.J., Heckler A.F., Wei K., Gong S.G. M-CSF accelerates orthodontic tooth movement by targeting preosteoclasts in mice. *Angle Orthod* 2011;81(2):277-283.
15. Leiker B.J., Nanda R.S., Currier G.F., Howes R.I., Sinha P.K. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;108(4):380-388.
16. Seifi M., Hamed R., Khavandegar Z. The effect of thyroid hormone, prostaglandin E2, and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *J Dent (Shiraz)* 2015;16:35-42.
17. Hashimoto F., Kobayashi Y., Mataka S., Kobayashi K., Kato Y., Sakai H. Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *Eur J Orthod* 2001;23(5):535-545.
18. Akın E., Gurton A.U., Ölmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;126(5):608-614.
19. Kaku M., Kohno S., Kawata T., Fujita T., Tokimasa C., Tsutsui K., Tanne K. Effects of vascular endothelial growth factor on osteoclast induction during tooth movement in mice. *J Dent Res* 2001;80(10):1880-1883.
20. Güleç A., Bakkalbaşı B.Ç., Cumbul A., Uslu Ü., Alev B., Yarat A. Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: A histomorphometric study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2017;151(1):92-104.
21. Rashid A., ElSharaby F.A., Nassef E.M., Mehanni S., Mostafa Y.A. Effect of platelet-rich plasma on orthodontic tooth movement in dogs. *Orthod Craniofac Res* 2017;20(2):102-110.
22. Ong C.K., Walsh L.J., Harbrow D., Taverne A.A., Symons A.L. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthod* 2000;70(2):118-125.
23. Ashcraft M.B., Southard K.A., Tolley E.A. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth

- movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992;102(4):310-319.
24. Abtahi M., Shafae H., Saghravania N., Peel S., Giddon D., Sohrabi K. Effect of corticosteroids on orthodontic tooth movement in a rabbit model. *J Clin Pediatr Dent* 2014;38(3):285-289.
25. Goldie R.S., King G.J. Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. *Am J Orthod* 1984;85(5):424-430.
26. Gianelly A.A., Schnur R.M. The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1969;55(3):305.
27. Takano-Yamamoto T., Kawakami M., Yamashiro T. Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1, 25 (OH) 2D3 and mechanical force in the rat. *J Dent Res* 1992;71(8):1487-1492.
28. Kale S., Kocadereli I., Atilla P., Aşan E. Comparison of the effects of 1, 25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E 2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125(5):607-614.
29. Collins M.K., Sinclair P.M. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988;94(4):278-284.
30. Liu Z.J., King G.J., Gu G.M., Shin J.Y., Stewart D.R. Does human relaxin accelerate orthodontic tooth movement in rats? *Ann NY Acad Sci* 2005;1041(1):388-394.
31. Krishnan V., Davidovitch Ze. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129(4):469. e1-. e32.
32. Sakuma Y., Li Z., Pilbeam C.C., Alander C.B., Chikazu D., Kawaguchi H., Raisz L.G. Stimulation of cAMP production and cyclooxygenase-2 by prostaglandin E 2 and selective prostaglandin receptor agonists in murine osteoblastic cells. *Bone* 2004;34(5):827-834.
33. Itonaga I., Sabokbar A., Neale S.D., Athanasou N.A. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 and prostaglandin E 2 act directly on circulating human osteoclast precursors. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;264(2):590-595.
34. Magnusson P., Hager A., Larsson L. Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatr Res* 1995;38(6):955-961.
35. Brennan P., Thomas G., Langdon J. The role of nitric oxide in oral diseases. *Arch Oral Biol* 2003;48(2):93-100.
36. D'Attilio M., Di Maio F., D'Arcangela C., Rita Filippi M., Felaco M., Lohinai Z., Festa F., Perinetti G. Gingival endothelial and inducible nitric oxide synthase levels during orthodontic treatment: a cross-sectional study. *Angle Orthod* 2004;74(6):851-858.
37. Zhang F., Richards L., Angel M.F., Zhang J., Liu H., Dorsett-Martin W. Accelerating flap maturation by vascular endothelium growth factor in a rat tube flap model. *Br J Plast Surg* 2002;55(1):59-63.
38. Kohno S., Kaku M., Kawata T., Fujita T., Tsutsui K., Ohtani J., Tenjo K., Tohma Y., Motokawa M., Shigekawa M., Kamada H., Tanne K. Neutralizing effects of an anti-vascular endothelial growth factor antibody on tooth movement. *Angle Orthod* 2005;75(5):797-804.
39. Graziani F., Ivanovski S., Cei S., Ducci F., Tonetti M., Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(2):212-219.
40. Peerbooms J.C., Colaris J.W., Hakkert A.A., Van Appeldorn M., Gruijn D.J., Den Oudsten BL, Gosens T. No positive bone healing after using platelet rich plasma in a skeletal defect. An observational prospective cohort study. *Int Orthop* 2012;36(10):2113-2119.
41. Lems W., Jacobs J., Van Rijn H., Bijlsma J. Changes in calcium and bone metabolism during treatment with low dose prednisone in young, healthy, male volunteers. *Clin Rheumatol* 1995;14(4):420-424.
42. Reeve J., Zanelli J.M. Parathyroid hormone and bone. *Clin Sci* 1986;71(3):231-238.
43. Madan M.S., Liu Z.J., Gu G.M., King G.J. Effects of human relaxin on orthodontic tooth movement and periodontal ligaments in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131(1):8. e1-8. e10.
44. McGorray S.P., Dolce C., Kramer S., Stewart D., Wheeler T.T. A randomized, placebo-controlled clinical trial on the effects of recombinant human relaxin on tooth movement and shortterm stability. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;141(2):196-203.

45. Rodan G.A., Bourret L.A., Norton L.A. DNA synthesis in cartilage cells is stimulated by oscillating electric fields. *Science* 1978;199(4329):690-692.
46. Lavine L., Lustrin I., Rinaldi R., Shamos M. Clinical and ultrastructural investigations of electrical enhancement of bone healing. *Ann N Y Acad Sci* 1974;238(1):552-563.
47. Karanth H., Shetty K. Orthodontic tooth movement and bioelectricity. *Indian J Dent Res* 2000;12(4):212-221.
48. Stark T.M., Sinclair P.M. Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;91(2):91-104.
49. Darendeliler M.A., Zea A., Shen G., Zoeliner H. Effects of pulsed electromagnetic field vibration on tooth movement induced by magnetic and mechanical forces: a preliminary study. *Aust Dent J* 2007;52(4):282-287.
50. Showkatbakhsh R., Jamilian A., Showkatbakhsh M. The effect of pulsed electromagnetic fields on the acceleration of tooth movement. *World J Orthod* 2010;11(4):e52-e56
51. Spadari G.S., Zaniboni E., Vedovello S.A., Santamaria M.P., do Amaral M.E., Dos Santos G.M., Esquisatto M.A., Mendonca F.A., Santamaria M.Jr Electrical stimulation enhances tissue reorganization during orthodontic tooth movement in rats. *Clin Oral Investig* 2017;21(1):111-120.
52. Krishtab S., Doroshenko S., Liutik G. Use of vibratory action on the teeth to accelerate orthodontic treatment. *Stomatologia (Mosk)* 65:61-63, 1986.
53. Ohmae M., Saito S., Morohashi T., Qu H., Seki K., Kurabayashi H. Biomechanical acceleration of experimental tooth movement by ultrasonic vibration in vivo-part 1: Homo-directional application of ultrasonication to orthodontic force. *Orthod Waves* 2001;60:201-212.
54. Nishimura M., Chiba M., Ohashi T., Sato M., Shimizu Y., Igarashi K., Mitani H. Periodontal tissue activation by vibration: intermittent stimulation by resonance vibration accelerates experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;133(4):572-583.
55. Miles P., Smith H., Weyant R., Rinchuse D.J. The effects of a vibrational appliance on tooth movement and patient discomfort: a prospective randomised clinical trial. *Aust Orthod J* 2012;28(2):213.
56. Leethanakul C., Suamphan S., Jitpukdeebodintr S., Thongudomporn U., Charoemratrote C. Vibratory stimulation increases interleukin-1 beta secretion during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 2015;86(1):74-80.
57. Liao Z., Elekdag-Turk S., Turk T., Grove J., Dalci O., Chen J., Zheng K., Darendeliler M.A., Swain M., Li Q. Computational and clinical investigation on the role of mechanical vibration on orthodontic tooth movement. *J Biomech* 2017;60:57-64.
58. Altan A.B. Ortodontide lazer uygulamaları. *Turkiye Klinikleri Journal of Orthodontics-Special Topics* 2015;1(1):42-49.
59. Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J., Henry M., Buchman E.V., Kane M.P., Gould L.J., Das R., Jett M., Hodgson B.D., Margolis D., Whelan H.T. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion* 2004;4(5):559-567.
60. Kawasaki K., Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med* 2000;26(3):282-291.
61. Cruz D.R., Kohara E.K., Ribeiro M.S., Wetter N.U. Effects of low intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: A preliminary study. *Lasers Surg Med* 2004;35(2):117-120.
62. Youssef M., Ashkar S., Hamade E., Gutknecht N., Lampert F., Mir M. The effect of low-level laser therapy during orthodontic movement: a preliminary study. *Lasers Med Sci* 2008;23(1):27-33.
63. Doshi-Mehta G., Bhad-Patil W.A. Efficacy of low-intensity laser therapy in reducing treatment time and orthodontic pain: a clinical investigation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;141(3):289-297.
64. da Silva Sousa M.V., Scanavini M.A., Sannomiya E.K., Velasco L.G., Angelieri F. Influence of low-level laser on the speed of orthodontic movement. *Photomed Laser Surg* 2011;29(3):191-196.
65. Limpanichkul W., Godfrey K., Srisuk N., Rattanayatikul C. Effects of low level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2006;9(1):38-43.

66. Goulart C.S., Nouer P.R.A., Mouramartins L, Garbin I.U., Lizarelli Rd.F.Z. Photoradiation and orthodontic movement: experimental study with canines. *Photomed Laser Surg* 2006;24(2):192-196.
67. de Almeida V.L., de Andrade Gois V.L., Andrade R.N., Cesar C.P., de Albuquerque-Junior R.L., de Mello Rode S., Paranhos L.R. Efficiency of low-level laser therapy within induced dental movement: A systematic review and meta-analysis. *J Photochem Photobiol B* 2016;158:258-266.
68. Sonesson M., De Geer E., Subraian J., Petró S. Efficacy of low-level laser therapy in accelerating tooth movement, preventing relapse and managing acute pain during orthodontic treatment in humans: a systematic review. *BMC Oral Health* 2016;17(1):11.
69. Wong-Riley M.T., Liang H.L., Eells J.T., Chance B., Henry M.M., Buchmann E., Kane M., Whelan H.T. Photobiomodulation Directly Benefits Primary Neurons Functionally Inactivated by Toxins. Role of Cytochrome c oxidase. *J Biol Chem* 2005;280(6):4761-4771.
70. Ekizer A., Uysal T., Güray E, Akkuş D. Effect of LED-mediated-photobiomodulation therapy on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Lasers Med Sci* 2015;30(2):779-785.
71. Kau C.H., Kantarci A., Shaughnessy T., Vachiramon A., Santiwong P., de la Fuente A., Skrenes D., Ma D., Brawn P. Photobiomodulation accelerates orthodontic alignment in the early phase of treatment. *Prog Orthod* 2013;14:30.
72. Ekizer A., Türker G., Uysal T., Güray E., Taşdemir Z. Light emitting diode mediated photobiomodulation therapy improves orthodontic tooth movement and miniscrew stability: A randomized controlled clinical trial. *Lasers Surg Med* 2016;48(10):936-943.
73. Nahas A.Z., Samara S.A., Rastegar-Lari T.A. Decrowding of lower anterior segment with and without photobiomodulation: a single center, randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 2017;32(1):129-135.