



## DİŞ HEKİMLİĞİNDE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU KESİKLİ ULTRASON KULLANIMI

### USAGE OF LOW INTENSITY PULSED ULTRASOUND IN DENTISTRY

Arş. Gör. Meral YIRCALI ATICI\*

Yrd. Doç. Dr. Elif TARIM ERTAŞ\*

**Makale Kodu/Article code:** 1628  
**Makale Gönderilme tarihi:** 15.04.2014  
**Kabul Tarihi:** 15.07.2014

#### ÖZET

Ultrasonun teşhis amacı ile geniş bir kullanım alanı vardır. Ultrasonun terapötik etkisi için ise düşük yoğunluklu ve kesikli ultrason kullanılmaktadır. Son yıllarda düşük yoğunluklu ultrasonun, özellikle yara ve kemik iyileşmesinde ek tedavi yöntemi olarak kullanımı artmıştır. Dental dokulardaki etkisi yeni çalışmalar ile aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu derlemedeki amacımız diş hekimliğinde düşük yoğunluklu ultrason kullanım alanlarının anlatılmasıdır.

**Anahtar kelimeler:** Ultrason, düşük yoğunluklu ultrason

#### ABSTRACT

Ultrasound for diagnostic applications has a wide field of usage. As well as being used as a diagnostic tool, for therapeutic effects of ultrasound, low intensity and pulsed ultrasound is used. In recent years, low-intensity ultrasound usage has increased as supplementary treatment method especially in wound and bone healing. The effect of ultrasound on dentoalveolar structures has been attempted to enlighten by new studies. The purpose of this review is to describe the field of usage of the low intensity ultrasound.

**Key words:** Ultrasound, low dose ultrasound

#### GİRİŞ

Ultrason, insan kulağının duyma sınırının üzerinde (20 kHz) frekansa sahip akustik dalgalar halinde dokulara iletilen bir çeşit mekanik enerji olarak tanımlanabilir.<sup>1</sup> Tıpta teşhis amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle iyonize radyasyonun kullanılmadığı gebelerde fetal görüntüleme geniş kullanım alanına sahiptir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre ucuz olması, eş zamanlı görüntü elde edilebilmesi ve taşınabilir olması avantajlarıdır. Tanı amaçlı kullanımının yanında tedavi ve cerrahi uygulamalarında, onkoloji, farmakoloji, osteoloji ve moleküler biyoloji alanlarında da kullanılmaktadır. Tıp uygulamaları arasında sıcaklık artışı ile tümör nekrozu (yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason teknolojisi), ilaç dağılımının kolaylaştırılması, böbrek taşlarının kırılması (lithotripsi), kırık iyileşmesi ve fizik terapi sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise dental alanlarda terapötik kullanımı araştırılmaktadır. Bu derlemedeki amacımız diş hekimliğinde düşük yoğunluklu kesikli ultrason (DYKU) kullanım alanlarının anlatılmasıdır.

#### BİYOLOJİK MEKANİZMALAR VE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU KESİKLİ ULTRASON

Mekanik uyarının kemik fizyolojisinde önemli rolü vardır. Kemik remodelasyonu sırasında, yeni kemik formasyonu ve kemik rezorpsiyonu yükleme yönünde başlar, bu da kemik remodelasyonunda mekanik uyarının etkili olduğunu düşündürür.<sup>2</sup> Lokal hasarla ilişkili uyarıların etkisiyle kemik rezorpsiyonu osteoklastlar tarafından başlatılır. Osteoblastlar ise uyarı sonucu kemik matriksi oluşumunu sağlar ve daha sonra remineralizasyon olur.<sup>3</sup> Uyarı, lokal yük (deformasyon) seviyesi ile ilişkilidir. Osteoklast ve osteoblast aktivitesi zıt yük modelitesi ile ilişkilidir.<sup>4,5</sup>

Değişik hücre uyarıları farklı hücre cevaplarına sebep olur. Ortodontik diş hareketi sırasında, periodontal ligament ve alveolar kemik hücrelerindeki gerilme ve çekme streslerindeki değişim, sırasıyla kemik rezorpsiyonu ve formasyonu ile sonuçlanır.<sup>6</sup> Bu bulguya dayanarak, ortodontik diş hareketinin biyolojisini tanımlayabilmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kompresyon bölgesindeki hücreler, gerilim

\* İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı



bölgesindeki hücelere göre gen ekspresyonu ve kemik regülatör mekanizmasındaki enzimatik aktivite açısından değişik cevap verirler. Hücre metabolizmasını değiştirebilecek diğer bir mekanik uyarı ise ultrasondur.<sup>7</sup>

DYKU, basınç dalgaları olarak dokulara iletilir ve hücre düzeyinde biyokimyasal olaylara sebep olur.<sup>8</sup> Kemik ve kırıldak hücrelerini uyarır. Büyüme faktörü ve diğer hormonların üretilmesi, osteogenik diferansiyasyon ve ekstra sellüler matriks üretilmesi gibi anabolik etkileri vardır.<sup>9</sup> DYKU'nun doku onarım mekanizması açıklanamamıştır fakat DYKU tarafından oluşan anabolik fiziksel etkilerin sebebinin hücre plazma membranındaki mekanik stres ve/veya hücre plazma membranını etkileyen mikro düzeyde sıvı akıcılık, fokal adezyon ve sitoskeletal yapıların hücre içi sinyal iletimi ve gen transkripsiyonu tetiklemesi olduğu söylenebilir.<sup>10,11</sup>

#### **DÜŞÜK YOĞUNLUKLU KESİKLİ ULTRASON VE DENTAL DOKULAR**

Ultrasonun diş hekimliğinde terapötik kullanımı ile ilgili çalışmalar çeşitli alanlarda yapılmıştır. Temporomandibular eklem bozuklukları tedavisi, ortodontik kök rezorpsiyonu, periodontal iyileşme etkisi araştırılmıştır.<sup>12-16</sup> Dentin pulpa rejenerasyonunu arttırdığına dair çok az bilgi mevcuttur fakat terapötik ultrason uygulaması ile odontoblast benzeri hücrelerde artış gösterilmiştir.<sup>17</sup> Vasküler endotelial büyüme faktörü salınımında artış yapabileceği rapor edilmiştir.<sup>18</sup>

DYKU, dental implant çevresinde endogenöz kemik yapımında artış için önerilmektedir.<sup>19,20</sup> Ayrıca literatürde mandibular kondilin kemik büyüme modifikasyonunda artış rapor edilmiştir.<sup>21-24</sup> Kök hücrelerinde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>25</sup> Kök hücre çalışmalarında ve doku mühendisliği uygulamalarında faydaları olabileceği bildirilmiştir.<sup>26</sup>

Ayrıca diğer alanlarda yapılan ilgili çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak dental sert dokuların tamirinde de etkili olabileceği düşünülebilir. Osteoblastlar üzerine DYKU uygulandığında, aynı zamanda tamir sırasında dentin matriksinden de salınan interlökin-8, fibroblast büyüme faktörü, değiştirici büyüme faktörü-beta ve alkalın fosfataz içeren büyüme faktörlerinin üretiminde artış gözlemlenmiştir.<sup>27,28</sup>

#### **Düşük Yoğunluklu Kesikli Ultrason ve Kemik Rejenerasyonu**

İskeletsel yapısal dayanıklılık ve kemik yoğunluğu devamlılığı için mekanik uyarı çok önemlidir. Kemik mekanik olarak yüklendiğinde, yüklerin şiddeti

ve yönüne adapte olur ve fonksiyon kazanır. Kontrollü olarak uygulanan dış yüklerin kemik iyileşmesini hızlandıracağı ve daha güçlü bir kemik yapısının oluşumunu sağlayacağı öne sürülmüştür.<sup>29</sup> Ultrason, dokuların içerisinden akustik dalgalar halinde iletilen bir çeşit mekanik enerjidir. Ultrason enerjisinin fiziksel ve piezoelektriksel etkilerinin kombinasyonu, dokularda hücresel düzeyde yanıt oluşmasına neden olur.<sup>9</sup>

Buradan yola çıkarak yapılan çalışmalarla DYKU ile kemik tamiri ve rejenerasyonu, kemik iyileşmesinde hızlanma ve distraksiyon bölgesinde osteogeneziste artış olduğu gösterilmiştir. Maintz<sup>30</sup> kemik iyileşmesinde ultrason etkilerini inceleyen ilk araştırmacıdır. Araştırmacı çalışmasında, tavşan radius kemiklerinde bilateral osteotomi yaparak, deney grubundaki tavşanlara ultrason uygulamıştır. Histolojik ve radyolojik incelemeler sonucunda, ultrason uygulamasının yüksek dozlarda kemikte termal hasar yarattığını, düşük dozlarda ise periostal alanlarda yeni kemik oluşumu sağladığını göstermiştir. Shiro<sup>31</sup>, kemikteki ısıl zararın azaltılması için tavşan tibia kemiklerinde ultrason yoğunluğunu azaltarak ve kesikli şekilde uygulamıştır. Deney grubundaki tavşanlarda, osteoblastik ve kondroblastik aktivitenin arttığını gözlemlemiştir. Dyson ve Brookes<sup>32</sup> yaptıkları rat çalışmasında, bilateral fibula osteotomisi sonrası 500 miliwatt/cm<sup>2</sup> yoğunluklu kesikli ultrason uygulamışlar ve kırık iyileşmesinde artış olduğunu göstermişlerdir. Kristiansen ve ark.<sup>33</sup> yaptıkları klinik çalışma ile intramembranöz iyileşme gösteren radius kırıklarında iyileşme göstermişlerdir. Bu çalışma çene ve yüz kemikleri iyileşmesinde hem encondral hem de intramembranöz kemikleşmenin olması nedeniyle önemlidir.

DYKU ile yapılan çalışmalar genellikle ekstremite ile yapılmıştır ve çene ve yüz kemikleri ile yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Ekstremiteler ile çene ve yüz kemiklerinin bazı özellikleri benzerlik gösterse de embriyolojik oluşum mekanizmaları, büyüme ve gelişim modelleri ve histolojileri farklılık göstermektedir.<sup>34</sup>

1992 yılında çene ve yüz cerrahisinde DYKU ilk defa Harris<sup>35</sup> tarafından mandibulada osteoradyonekroz tedavisi amacı ile uygulanmıştır. 21 osteoradyonekroz hastasında lokal debridman yanında destekleyici tedavi olarak 60 gün 1.0 W/cm<sup>2</sup> yoğunluklu kesikli ultrason uygulamış ve 10 hastanın iyileştiğini bildirmiştir. Ding ve ark.<sup>36</sup> yaptıkları çalışmada, 7 köpek mandibulasında, birinci ve ikinci premolarlar arasına yaptıkları osteotomi sonrası



mandibulanın bir tarafına günde iki defa 20 gün boyunca 10 dakika DYKU uygulamışlardır. Radyonükleotid görüntüleme ve histolojik incelemeler sonucunda kontrol tarafına göre DYKU uygulanan bölgelerde kemik maturasyonunun daha önce olduğunu göstermişlerdir. Reher ve ark.<sup>37</sup> yaptıkları hücre kültürü çalışması ile mekanik uyarı sonucu indüklenen kemik yapımında rol oynayan nitrik oksit ve prostaglandin E 2 sentezini arttırdığını ve damarlanmayı hızlandırdığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar ile kırık ve osteonekrozda DYKU'nun tedavi edici özelliği gösterilmiştir.

### **Düşük Yoğunluklu Kesikli Ultrason ve Mandibular Kondil**

Yetersiz mandibular büyüme dental oklüzyonun ve yüz estetiğinin bozulmasına yol açar.<sup>38</sup> İleri mandibular yetersizlik vakalarının genellikle tedavi seçenekleri ortognatik cerrahi veya distraksiyon osteogenezidir.<sup>39</sup> Fonksiyonel aparey cerrahi komplikasyonlardan kaçınmak için kullanılabilir fakat fonksiyonel apareyin 5 yıl gibi uzun bir süre kullanılması gerekir.<sup>40,41</sup>

Mandibular yetersizlik tedavisinde etkin ve hızlı sonuç veren bir tekniğe ihtiyaç vardır ve DYKU'nun bu konudaki etkinliğini irdeleyen az sayıda çalışma mevcuttur.<sup>42</sup> El-Bialy ve ark.<sup>24</sup> mandibular büyümeye DYKU'nun etkisini babunlarla yaptıkları çalışma ile incelemişlerdir. Bu çalışma iki gruba ayrılan 14 babun ile yapılmıştır. İlk gruba fonksiyonel aparey uygulanmış, ikinci gruba uygulanmamıştır. Her iki grubunda sol mandibular kondil bölgesine DYKU uygulanmış ve sağ taraf kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Tedavi başlangıcından 4 ay sonra babunlar sakrifiye edilmiş ve dual head kamera ile taranmıştır. Antropometrik ölçümler ve histolojik incelemeler yapılmış, sonuçta özellikle fonksiyonel aparey ve DYKU kullanılan bölgelerde mandibular büyümede daha fazla artış gözlemlenmiştir. Oyonarte ve ark.<sup>23</sup> ratlarda yaptıkları çalışmada DYKU uygulamasının mandibular büyümeye kırık ve kemik seviyesinde etki ettiğini bildirmişlerdir. 2013 yılında yaptıkları çalışmada ise intraartiküler mezenşimal kök hücre enjeksiyonu ve DYKU uygulamasının mandibular büyümedeki etkisini ratlar üzerinde göstermişlerdir. Histolojik ve dental bilgisayarlı tomografi incelemeleri sonucunda tek başına DYKU kullanımının sagittal kondiler gelişimi arttırdığı ve mezenşimal kök hücre enjeksiyonunun ise

sagittal yönde büyümede az bir etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>21</sup> Bu araştırmalara dayanarak DYKU nun sınıf II maloklüzyonda ve mandibular yetersizliklerde yararlı bir cihaz olabileceği düşünülebilir.

### **Düşük Yoğunluklu Kesikli Ultrason ve Kök Rezorpsiyonu**

Ortodontik kuvvete bağlı kök rezorpsiyonu , ortodontik tedavinin sık görülen istenmeyen bir komplikasyonudur. Çoğu ortodontik tedavide, hafif kök rezorpsiyonundan, kökün tamamen kaybına kadar çeşitli derecelerde kök rezorpsiyonu görülür.<sup>43-45</sup> Kök yüzeyini çevreleyen sement tabakası, diş hareketi sırasında kökün rezorpsiyondan korunmasında önemli role sahiptir. Ayrıca hasar görmüş alanlar sementoblastlar tarafından onarılır. Ortodontik tedavi sırasında oluşan kök rezorpsiyonu multifaktöriyel bir durumdur ve birçok biyolojik ve mekanik faktör tespit edilmesine rağmen sebep hala tam olarak bilinmemektedir.<sup>46</sup>

Sementoblastlar birçok yönden osteoblastlara benzerler. Benzer moleküler özellikleri vardır ve her ikisinin de mineralizasyon yetenekleri vardır.<sup>47,48</sup> Çalışmalar, sement metabolizmasının kemikteki gibi mekanik uyarı ile kontrol edildiğini göstermiştir. Mekanik yükleme, sementoblastlardaki osteokalsin ve kemik sialoproteini gibi fenotipik düzenleyicilerin ekspresyonunu artırır.<sup>49</sup>

El-Bialy ve ark.<sup>13</sup> 12 ortodonti hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, ortodontik çekimi planlanan premolarlara 50 gram kuvvet uygulamışlar ve hastaların tek tarafına DYKU uygulamışlardır. Diğer taraftaki premolarları kontrol grubuna dahil etmişlerdir. Çekim sonrası 6 hastanın premolarları elektron mikroskobu ile, diğer 6 hastanın premolarları ise histolojik olarak incelenmiştir. Elektron mikroskobu ile inceleme yapılan dişlerden DYKU uygulananlarda rezorpsiyon alanlarında ve rezorpsiyon lakünlerinde istatistiksel olarak önemli derecede azalma saptamışlardır. Histolojik inceleme sonucunda ise, rezorbe kök yüzeyinin hipersementoz ile iyileşmesini tespit etmişlerdir. Yaptıkları bu öncü çalışma ile DYKU'nun kök rezorpsiyonuna karşı koruyucu invaziv olmayan bir metod olduğunu göstermişlerdir.

Liu ve ark.<sup>14</sup> ortodontik diş hareketi ile oluşan kök rezorpsiyonu sırasında osteoprotegerin ve nükleer faktör-kappa B reseptör aktivatör ligandı ekspresyonuna DYKU'nun etkisini ratlar üzerinde test etmişlerdir. Ve immunohistokimyasal sonuçlara göre osteoprotegerin ve reseptör aktivatör ligandı proteinlerinin



önemli derecede arttığını bildirmişlerdir. Ultrason stimülasyonunun kök rezorpsiyonuna karşı koruyucu olabileceği ve osteoprotegerin ve reseptör aktivator ligandı ekspresyonunu düzenleyerek tamir yeteneğinin artışına sebep olabileceği sonucuna varmışlardır.

Inubushi ve ark.<sup>15</sup> sementoblast ve odontoblastlardaki osteoprotegerin/reseptör aktivator ligandı mekanizmasına ve deneysel diş hareketi sırasında oluşan kök rezorpsiyonuna DYKU'nun etkisini yaptıkları in vitro çalışma ile göstermişlerdir. Çalışmada kullanılan 24 adet erkek ratın, üst birinci sağ ve sol molarlarına mesial yönde deneysel kuvvet uygulamışlar ve DYKU'nun diş hareketine etkisini belirlemek için sağ üst molarlara DYKU uygulamışlardır. Histomorfometrik analiz sonuçlarına göre DYKU'nun diş hareketini engellenmeden kök rezorpsiyonunu azalttığını bildirmişlerdir.

Rat sementoblastları ile yapılan çalışmalarla, DYKU'nun mineral metabolizması ile ilişkili çeşitli gen ekspresyonu sağladığı gösterilmiştir.<sup>50,51</sup> Rego ve ark.<sup>52</sup>'nin yaptıkları çalışma sonuçlarına göre ise DYKU, sementoblastik diferansiyasyonu ve EP2/EP4 prostaglandin reseptörleri yolu ile matriks mineralizasyonunu uyaran siklooksijenaz 2 mRNA ekspresyonunu ve prostaglandin E2 üretimini artırır.

Ayrıca, deneysel olarak ratlarda maksiller birinci molarların replantasyonu sonrası, 21 günlük DYKU kullanımı ile kök rezorpsiyonunun azaldığı gösterilmiştir. Sonuçlar kök rezorpsiyon lakün alanlarında DYKU ile tedavi edilen örneklerde istatistiksel olarak azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır. Tümör nekroz faktör alfa, DYKU ile tedavi edilen örneklerde gözlenmezken, kontrol grubunda bulunmuştur. Ek olarak, in vitro çalışmalar ile DYKU'nun travma nedeni enflamatuar reaksiyonun azaltılmasına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. DYKU, replantasyonda periodontal dokuların rejeneratif potansiyelini arttırmak için önemli bir terapötik cihaz olabilir.<sup>53</sup>

### **Düşük Yoğunluklu Kesikli Ultrason ve İmplant Osseointegrasyonu**

Son yıllarda endosseoz dental implantların eksik dişler yerine kullanımı artmış ve hastalar için çok popüler bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu nedenle osseointegrasyon sürecini geliştirmek için çok çaba harcanmaktadır. İmplant yüzey ve şekline önem verilmiştir.<sup>54,55</sup> Titanyum yüzeyini asit ile pürüzlendirme, dental pulpa hücrelerini implant yüzeyine yerleştirilmesi ve kemik morfojenetik protein-2 içeren

biomimetik implant kaplamalar üzerine çalışılmıştır.<sup>56-58</sup>

Diğer metodlar ise, biomaterial çevresinde endogenöz kemik iyileşmesini arttırmak için değişik formlarda kesikli elektromanyetik alan veya DYKU gibi biyofiziksel stimülasyonların uygulanmasıdır.<sup>59,60</sup>

Tanzer ve ark.<sup>60</sup> köpeklerin femuruna yerleştirdikleri tam poröz implantlarda, DYKU'nun kemik büyüme hızı ve boyutlarını arttırdığını göstermişlerdir. Liu ve ark.<sup>61</sup> 10 adet Yeni Zelanda tavşanı ile yaptıkları çalışmada 40 tane implantı femur ve tibialarının diz eklemlerine yerleştirmişlerdir. 21 gün boyunca günde 2 defa 10 dakika DYKU bir diz eklemine uygulamışlardır. Çalışmanın sonunda mikro CT, histolojik değerlendirme ve implant çekme kuvveti testi yapmışlardır. Sonuç olarak, DYKU'nun dental implant osseointegrasyonunu artırıcı potansiyeli olduğunu belirtmişlerdir.

Hsu ve ark.<sup>62</sup> ultrason stimülasyonu ile titanyum implant çevresinde kan akışı ve matur tip 1 kollagen liflerinin daha fazla görüldüğünü ve kemik formasyonunun arttığını çalışmalarında göstermişlerdir. Zhou ve ark.<sup>63</sup> da 24 ratın bilateral olarak tibia kemiklerine titanyum implant yerleştirmişler ve sağ taraf implant bölgesine her gün 20 dakika DYKU uygulamışlardır. Ratlar 4, 8 ve 12. haftalarda sakrifiye edildikten sonra röntgen, mikro CT ve histolojik incelemeler yapmışlardır. Sonuç olarak DYKU'nun implant osseointegrasyonunu artırabileceği ve erken evrede kemik remodelasyonunu destekleyebileceğini tespit etmişlerdir. Üstün ve ark.<sup>64</sup> ise histomorfik değerlendirmelerde önemli parametreler olan kemik hacim ve kemik implant kontakt oran değerlerinin DYKU stimülasyonu ile tibial kemikte arttığı ve buna dayanarak DYKU'nun dental implant çevresinde daha iyi kalitede ve daha hızlı bir osseointegrasyon sağlayabileceğini öngörmüşlerdir.

### **Düşük Yoğunluklu Kesikli Ultrason ve Gingival Rejenerasyon**

İmplant alanında DYKU uygulaması ile yapılan klinik çalışmalarda osseointegrasyonun yanı sıra yumuşak doku iyileşme hızında da artış gözlenmiştir. Ayrıca DYKU kullanılan yara bölgelerinde de iyileşme periodunun daha kısa olduğu bildirilmiştir.<sup>65</sup> DYKU kaynaklı doku rejenerasyonundaki hücre metabolizmasının açıklığa kavuşturulması için çalışmalar yapılmıştır. Ikai ve ark.<sup>16</sup> 4 hafta boyunca günlük 20 dakikalık DYKU uygulamasının, flep operasyonu sonrası periodontal yara iyileşmesini arttırdığı ve dişeti



epitel hücrelerine faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Shiraishi ve ark.<sup>66</sup> dişeti epitel hücre çalışmalarında, DYKU'nun yumuşak doku iyileşmesini, periodontal dokularda yara iyileşmesi ve anjiogeneziste önemli bir gen olan bağ dokusu büyüme faktörü ekspresyonunda artışa sebep olması ile açıklamışlardır.

### **Düşük Yoğunluklu Kesikli Ultrason ve Periodontal Ligament Rejenerasyonu**

Periodontal ligament (PDL) hücreden zengin, iyi innerve ve vaskülarizedir. Oklüzal kuvvetler sonucu sürekli mekanik streslere maruz kalır. Bütün bunlara ligamentin verdiği cevap hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu şeklindedir. Ayrıca ortodontik kuvvetlere karşı da ligament ve alveolar kemik remodelasyonu görülür. Periodonsuyumun kuvvetlere uyumunda gerçekleşen formasyon ve rezorpsiyon olaylarında periodontal ligamentin hücreleri de rol oynar. PDL, perivasküler bölgenin orta kısmında sementoblastların öncü hücrelerini içerir ve kök yüzeyine doğru büyük diferansiyasyon gösterir.<sup>67</sup> Önceki çalışmalarda PDL hücrelerinin alveolar kemik rejenerasyonuna yardımcı olabilen osteoblast benzeri hücrelere değişebileceği gösterilmiştir.<sup>68</sup> PDL, alkalın fosfotaz, osteopontin, osteokalsin gibi kemik ile ilişkili molekül ve proteinlerin salınımını sağlayabilir.<sup>69</sup> Sonuç olarak PDL hücreleri, alveolar kemik veya PDL doku rejenerasyonu ve mühendisliği için hücre kaynağı olarak düşünülebilir.<sup>26</sup> Ayrıca PDL'den mezenşimal hücrelerin izole edilebilmesi dentofasiyal hücre mühendisliğinde kullanılabilme potansiyelini gösterir.<sup>70,71</sup> Dental doku mühendisliğinde alternatif kaynak olan PDL hücrelerine DYKU'nun etkisini araştırmak için yapılan az sayıda çalışma vardır.

Inubushi ve ark.<sup>72</sup> PDL hücre kültürüne DYKU uygulamışlar ve erken sementoblastik değişimde önemli olan mRNA, alkalın fosfotaz protein seviyeleri, runt-iliskili gen 2 ve tip 1 kollagenin kontrol grubuna göre arttığını tespit etmişlerdir. Mustafa ve ark.<sup>73</sup> DYKU'nun sementoblast, odontoblast ve periodontal ligament hücrelerine anabolik etkisini araştırdıkları çalışmalarının sonucunda gingival fibroblastlarda değişim olduğunu fakat proliferasyon gözlenmediğini bildirmişlerdir. Matsuda ve ark.<sup>74</sup> yaptıkları çalışmada, mekanik stres ve epidermal büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü reseptörü sistemlerinin periodontal ligament hücrelerinin osteoblastik diferansiyasyonunda etkili olabileceğini ve bunun sonucunda da sementoblast ve osteoblast kaynaklarını düzenleye-

bileceğini göstermişlerdir. El-Bialy ve ark.<sup>75</sup> ise yaptıkları hücre kültürü çalışması ile DYKU'nun PDL hücrelerine anabolik etkisini, PDL hücrelerinin pluripotent özelliklerini iyileştirebileceğini ve periodontal doku rejenerasyonunda potansiyel bir rolü olabileceğini göstermişlerdir.

### **Düşük Yoğunluklu Kesikli Ultrason, Pulpa Dokusu ve Diş Erupsiyonu**

Pulpa dokusu, odontoblastlara değişme potansiyeli olan öncü hücreler içerir. Fizyolojik veya patolojik stimülasyon sonucu pulpa kök hücreleri çoğalır veya odontoblastlara dönüşürler.<sup>18</sup> DYKU da kemik ve periodontal hücre diferansiyasyonu başlatabilir.<sup>72,76</sup> Bu sebeple DYKU'nun pulpa hücre diferansiyasyonu üzerine araştırmalar yapılmıştır. DYKU (30 mW/cm<sup>2</sup>), vasküler endotelial büyüme faktörü sekresyonunun stimülasyonu yoluyla odontoblast-benzeri hücrelerin diferansiyasyonunu sağladığı Scheven ve ark.<sup>18</sup> tarafından yapılan bir araştırma ile gösterilmiştir. Nakashima ve ark.<sup>77</sup> ultrason stimülasyonunun (0.5 W/cm<sup>2</sup>) pulpa kök hücrelerinin reparatif dentin formasyonunu başlattığını in vivo olarak göstermişlerdir.

El-Bialy ve ark.<sup>78</sup> terapötik ultrasonun mandibular keser gelişim ve erupsiyondaki etkisini 15 adet tavşan ile yaptıkları çalışma ile göstermişlerdir. Ultrason uygulamasının distraksiyon ile birlikte uygulanması ile mandibular keserlerin büyüme ve erupsiyonunda artış gözlemlenmiştir. Histolojik değerlendirme ile distraksiyon bölgesinde yeni doku oluşumu ve keser segmentlerinin insizyon bölgelerinde osteodentin benzeri doku ve sement görülmüştür.

### **Düşük Yoğunluklu Kesikli Ultrason ve Gen Tedavisi**

Periodontal hastalık veya enflamatuvar kök rezorpsiyonu, diş kaybına sebep olabilen patolojik durumlardır. Bu sebeple, çeşitli doku mühendisliği teknikleri periodontal bütünlüğü restore etmek için ileri sürülmüştür. Fakat klinik olarak periodontal gen tedavisinin uygulanmasında viral vektörlere karşı immünojenite, sitotoksikite oluşması gibi sınırlamalar vardır.<sup>79,80</sup> DYKU, kemik ve periodontal rejenerasyon için etkili bir gen tedavisi sağlar. Shen ve ark.<sup>81</sup> ilk defa in vivo olarak kemik doku formasyonunda viral gen tedavisi yerine ultrason ile gen tedavisi yapmışlardır ve transfeksiyon verimliliğinde artış tespit etmişlerdir. Chen ve ark.<sup>82</sup> ise periodontal dokularda gen tedavisini DYKU'nun kolaylaştırdığını göstermişlerdir.



## SONUÇLAR

DYKU'nun düşük toksisitesi, düşük immunojenisitesi, non-invaziv olması, yüksek hedef seçiciliği ve tekrar uygulanabilir olması gibi özellikleri ile ortopedi ve fizik tedavi ve rehabilitasyon alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, diş hekimliğinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmakta ve yeni yeni kullanılmaya başlanmaktadır. Kemik dokusundaki etkisi çalışmalarla kanıtlanmıştır ve ortodontide maksiller ekspansiyon, kök rezorpsiyonu, cerrahi sonrası iyileşmede pratik olarak kullanılabilir olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda periodontal dokular üzerine yapılan sınırlı çalışmaların sonucuna göre diş destekleyici dokuların iyileştirilmesi ve desteklenmesi açısından gelecek vaat etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. White SC, Pharoah MJ. Oral Radiology Principles and Interpretation. 6 ed. St. Louis; CV Mosby: 2009. P. 221.
2. Petrtyl M, Hert J, Fiala P. Spatial organization of the haversian bone in man. J Biomech 1996;29:161-9.
3. Burr DB, Milgrom C, Fyhrie D, Forwood M, Nyska M, Finestone A, Hoshaw S, Saiag E, Simkin A. In vivo measurement of human tibial strains during vigorous activity. Bone 1996;18:405-10.
4. Smit TH, Burger EH. Is BMU-coupling a strain-regulated phenomenon? A finite element analysis. J Bone Miner Res 2000;15:301-7.
5. Smit TH, Burger EH, Huyghe JM. A case for strain-induced fluid flow as a regulator of BMU-coupling and osteonal alignment. J Bone Miner Res 2002;17:2021-9.
6. Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006;129:458-68.
7. Tan SD, Xie R, Klein-Nulend J, van Rheden RE, Bronckers AL, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW, Maltha JC. Orthodontic force stimulates eNOS and iNOS in rat osteocytes. J Dent Res 2009;88:255-60.
8. Buckley MJ, Banes AJ, Levin LG, Sumpio BE, Sato M, Jordan R, Gilbert J, Link GW, Tran Son Tay R. Osteoblasts increase their rate of division and align in response to cyclic, mechanical tension in vitro. Bone Miner 1988;4:225-36.
9. Claes L, Willie B. The enhancement of bone regeneration by ultrasound. Prog Biophys Mol Biol 2007;93:384-98.
10. Khan Y, Laurencin CT. Fracture repair with ultrasound: clinical and cell-based evaluation. J Bone Joint Surg Am 2008;90 Suppl 1:138-44.
11. Romano CL, Romano D, Logoluso N. Low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or nonunion: a review. Ultrasound Med Biol 2009;35:529-36.
12. Erickson RI. Ultrasound--a Useful Adjunct in Temporomandibular Joint Therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1964;18:176-9.
13. El-Bialy T, El-Shamy I, Graber TM. Repair of orthodontically induced root resorption by ultrasound in humans. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2004;126:186-93.
14. Liu ZF, Xu J, E LL, Wang DS, Bei DD. Effect of ultrasound on osteoprotegerin and receptor activator nuclear factor kappaB ligand expression during root resorption in rats. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2011;31:813-6.
15. Inubushi T, Tanaka E, Rego EB, Ohtani J, Kawazoe A, Tanne K, Miyauchi M, Takata T. Ultrasound stimulation attenuates resorption of tooth root induced by experimental force application. Bone 2013;53:497-506.
16. Ikai H, Tamura T, Watanabe T, Ito M, Sugaya A, Iwabuchi S, Mikuni-Takagaki Y, Deguchi S. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates periodontal wound healing after flap surgery. J Periodontol Res 2008;43:212-6.
17. Scheven BA, Millard JL, Cooper PR, Lea SC, Walmsley AD, Smith AJ. Short-term in vitro effects of low frequency ultrasound on odontoblast-like cells. Ultrasound Med Biol 2007;33:1475-82.
18. Scheven BA, Man J, Millard JL, Cooper PR, Lea SC, Walmsley AD, Smith AJ. VEGF and odontoblast-like cells: stimulation by low frequency ultrasound. Arch Oral Biol 2009;54:185-91.
19. Tanzer M, Kantor S, Bobyn JD. Enhancement of bone growth into porous intramedullary implants using non-invasive low intensity ultrasound. J Orthop Res 2001;19:195-9.
20. Dimitriou R, Babis GC. Biomaterial osseointegration enhancement with biophysical stimulation. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007;7:253-65.



21. Oyonarte R, Becerra D, Diaz-Zuniga J, Rojas V, Carrion F. Morphological effects of mesenchymal stem cells and pulsed ultrasound on condylar growth in rats: a pilot study. *Aust Orthod J* 2013;29:3-12.
22. Gahir D, Khandavilli S, Burnham R. A simple technique to aid open reduction and internal fixation of condylar fractures approached via retromandibular incision. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:457-8.
23. Oyonarte R, Zarate M, Rodriguez F. Low-intensity pulsed ultrasound stimulation of condylar growth in rats. *Angle Orthod* 2009;79:964-70.
24. El-Bialy T, Hassan A, Albaghdadi T, Fouad HA, Maimani AR. Growth modification of the mandible with ultrasound in baboons: a preliminary report. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130:435 e7-14.
25. Lee HJ, Choi BH, Min BH, Park SR. Low-intensity ultrasound inhibits apoptosis and enhances viability of human mesenchymal stem cells in three-dimensional alginate culture during chondrogenic differentiation. *Tissue Eng* 2007;13:1049-57.
26. Isaka J, Ohazama A, Kobayashi M, Nagashima C, Takiguchi T, Kawasaki H, Tachikawa T, Hasegawa K. Participation of periodontal ligament cells with regeneration of alveolar bone. *J Periodontol* 2001;72:314-23.
27. Reher P, Doan N, Bradnock B, Meghji S, Harris M. Effect of ultrasound on the production of IL-8, basic FGF and VEGF. *Cytokine* 1999;11:416-23.
28. Roberts-Clark DJ, Smith AJ. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch Oral Biol* 2000;45:1013-6.
29. Mofid MM, Inoue N, Atabey A, Marti G, Chao EY, Manson PN, Vander Kolk CA. Callus stimulation in distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:1621-9.
30. Maintz G. Animal experiments in the study of the effect of ultrasonic waves on bone regeneration. *Strahlentherapie* 1950;82:631-8.
31. Shiro I. Study on the ultrasonic irradiation in orthopedic surgery. *Hirosaki Med J* 1964;16:242-53.
32. Dyson M, Brookes M. Stimulation of bone repair by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1983;Suppl 2:61-6.
33. Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Roe LR. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:961-73.
34. Roberts WE, Hartsfield JK. Bone Development and Function: Genetic and Environmental Mechanisms. *Semin Orthod* 2004;10:100-22.
35. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30:313-8.
36. Ding Y, Li G, Ao J, Zhou L, Ma Q, Liu Y. <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate bone imaging using low-intensity pulsed ultrasound: promotion of bone formation during mandibular distraction osteogenesis in dogs. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;48:94-9.
37. Reher P, Harris M, Whiteman M, Hai HK, Meghji S. Ultrasound stimulates nitric oxide and prostaglandin E2 production by human osteoblasts. *Bone* 2002;31:236-41.
38. Proffit W. Contemporary orthodontics. 55 ed. St. Louis; CV Mosby; 2012.
39. Molina F. Mandibular distraction osteogenesis: a clinical experience of the last 17 years. *J Craniofac Surg* 2009;20 Suppl 2:1794-800.
40. Kaplan RG. Induced condylar growth in a patient with hemifacial microsomia. *Angle Orthod* 1989;59:85-90.
41. Moulin-Romsee C, Verdonck A, Schoenaers J, Carels C. Treatment of hemifacial microsomia in a growing child: the importance of co-operation between the orthodontist and the maxillofacial surgeon. *J Orthod* 2004;31:190-200.
42. Khan I, El-Kadi AO, El-Bialy T. Effects of growth hormone and ultrasound on mandibular growth in rats: MicroCT and toxicity analyses. *Arch Oral Biol* 2013;58:1217-24.
43. Linge L, Linge BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991;99:35-43.
44. Hollender L, Ronnerman A, Thilander B. Root resorption, marginal bone support and clinical crown length in orthodontically treated patients. *Eur J Orthod* 1980;2:197-205.



45. Kurol J, Owman-Moll P, Lundgren D. Time-related root resorption after application of a controlled continuous orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;110:303-10.
46. Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. Tooth resorption. *Quintessence Int* 1999;30:9-25.
47. Matias MA, Li H, Young WG, Bartold PM. Immunohistochemical localisation of extracellular matrix proteins in the periodontium during cementogenesis in the rat molar. *Arch Oral Biol* 2003;48:709-16.
48. Bosshardt DD. Are cementoblasts a subpopulation of osteoblasts or a unique phenotype? *J Dent Res* 2005;84:390-406.
49. Pavlin D, Gluhak-Heinrich J. Effect of mechanical loading on periodontal cells. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:414-24.
50. Dalla-Bona DA, Tanaka E, Oka H, Yamano E, Kawai N, Miyauchi M, Takata T, Tanne K. Effects of ultrasound on cementoblast metabolism in vitro. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:943-8.
51. Dalla-Bona DA, Tanaka E, Inubushi T, Oka H, Ohta A, Okada H, Miyauchi M, Takata T, Tanne K. Cementoblast response to low- and high-intensity ultrasound. *Arch Oral Biol* 2008;53:318-23.
52. Rego EB, Inubushi T, Kawazoe A, Tanimoto K, Miyauchi M, Tanaka E, Takata T, Tanne K. Ultrasound stimulation induces PGE(2) synthesis promoting cementoblastic differentiation through EP2/EP4 receptor pathway. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:907-15.
53. Rego EB, Inubushi T, Miyauchi M, Kawazoe A, Tanaka E, Takata T, Tanne K. Ultrasound stimulation attenuates root resorption of rat replanted molars and impairs tumor necrosis factor-alpha signaling in vitro. *J Periodontol Res* 2011;46:648-54.
54. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 1991;25:889-902.
55. Uzun G, Keyf F. İmplantların yüzey özellikleri ve osseointegrasyon Atatürk Üniv. Diş Hek Fak Derg 2007:43-50.
56. Ericsson I, Johansson CB, Bystedt H, Norton MR. A histomorphometric evaluation of bone-to-implant contact on machine-prepared and roughened titanium dental implants. A pilot study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:202-6.
57. Klokkevold PR, Johnson P, Dadgostari S, Caputo A, Davies JE, Nishimura RD. Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:350-7.
58. Nakamura H, Saruwatari L, Aita H, Takeuchi K, Ogawa T. Molecular and biomechanical characterization of mineralized tissue by dental pulp cells on titanium. *J Dent Res* 2005;84:515-20.
59. Liu Y, de Groot K, Hunziker EB. BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model. *Bone* 2005;36:745-57.
60. Tanzer M, Harvey E, Kay A, Morton P, Bobynd JD. Effect of noninvasive low intensity ultrasound on bone growth into porous-coated implants. *J Orthop Res* 1996;14:901-6.
61. Liu Q, Liu X, Liu B, Hu K, Zhou X, Ding Y. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on the osseointegration of titanium dental implants. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50:244-50.
62. Hsu SK, Huang WT, Liu BS, Li SM, Chen HT, Chang CJ. Effects of near-field ultrasound stimulation on new bone formation and osseointegration of dental titanium implants in vitro and in vivo. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:403-16.
63. Zhou HB, Hou YF, Chen WC, Shen JF, Wang J, Zhu ZM. The acceleration of titanium implant osseointegration by low intensity pulsed ultrasound: an experimental study in rats. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2011;46:425-30.
64. Ustun Y, Erdogan O, Kurkcu M, Akova T, Damlar I. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on dental implant osseointegration: a preliminary report. *Eur J Dent* 2008;2:254-62.
65. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:261-9.
66. Shiraishi R, Masaki C, Toshinaga A, Okinaga T, Nishihara T, Yamanaka N, Nakamoto T, Hosokawa R. The effects of low-intensity pulsed ultrasound exposure on gingival cells. *J Periodontol* 2011;82:1498-503.
67. Bosshardt DD, Degen T, Lang NP. Sequence of protein expression of bone sialoprotein and





- osteopontin at the developing interface between repair cementum and dentin in human deciduous teeth. *Cell Tissue Res* 2005;320:399-407.
68. Shimabukuro Y, Ichikawa T, Takayama S, Yamada S, Takedachi M, Terakura M, Hashikawa T, Murakami S. Fibroblast growth factor-2 regulates the synthesis of hyaluronan by human periodontal ligament cells. *J Cell Physiol* 2005;203:557-63.
69. Lallier TE, Spencer A, Fowler MM. Transcript profiling of periodontal fibroblasts and osteoblasts. *J Periodontol* 2005;76:1044-55.
70. Wang L, Shen H, Zheng W, Tang L, Yang Z, Gao Y, Yang Q, Wang C, Duan Y, Jin Y. Characterization of stem cells from alveolar periodontal ligament. *Tissue Eng Part A* 2011;17:1015-26.
71. Wada N, Wang B, Lin NH, Laslett AL, Gronthos S, Bartold PM. Induced pluripotent stem cell lines derived from human gingival fibroblasts and periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res* 2011;46:438-47.
72. Inubushi T, Tanaka E, Rego EB, Kitagawa M, Kawazoe A, Ohta A, Okada H, Koolstra JH, Miyauchi M, Takata T, Tanne K. Effects of ultrasound on the proliferation and differentiation of cementoblast lineage cells. *J Periodontol* 2008;79:1984-90.
73. Mostafa NZ, Uludag H, Dederich DN, Doschak MR, El-Bialy TH. Anabolic effects of low-intensity pulsed ultrasound on human gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2009;54:743-8.
74. Matsuda N, Yokoyama K, Takeshita S, Watanabe M. Role of epidermal growth factor and its receptor in mechanical stress-induced differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. *Arch Oral Biol* 1998;43:987-97.
75. El-Bialy T, Alhadlaq A, Lam B. Effect of therapeutic ultrasound on human periodontal ligament cells for dental and periodontal tissue engineering. *Open Dent J* 2012;6:235-9.
76. El-Bialy TH, Royston TJ, Magin RL, Evans CA, Zaki Ael M, Frizzell LA. The effect of pulsed ultrasound on mandibular distraction. *Ann Biomed Eng* 2002;30:1251-61.
77. Nakashima M, Tachibana K, Iohara K, Ito M, Ishikawa M, Akamine A. Induction of reparative dentin formation by ultrasound-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11. *Hum Gene Ther* 2003;14:591-7.
78. El-Bialy TH, el-Moneim Zaki A, Evans CA. Effect of ultrasound on rabbit mandibular incisor formation and eruption after mandibular osteodistraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;124:427-34.
79. Ramseier CA, Abramson ZR, Jin Q, Giannobile WV. Gene therapeutics for periodontal regenerative medicine. *Dent Clin North Am* 2006;50:245-63.
80. Nishida K, Doita M, Takada T, Kakutani K, Miyamoto H, Shimomura T, Maeno K, Kurosaka M. Sustained transgene expression in intervertebral disc cells in vivo mediated by microbubble-enhanced ultrasound gene therapy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:1415-9.
81. Sheyn D, Kimelman-Bleich N, Pelled G, Zilberman Y, Gazit D, Gazit Z. Ultrasound-based nonviral gene delivery induces bone formation in vivo. *Gene Ther* 2008;15:257-66.
82. Chen R, Chiba M, Mori S, Fukumoto M, Kodama T. Periodontal gene transfer by ultrasound and nano/microbubbles. *J Dent Res* 2009;88:1008-13.

#### Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Elif TARIM ERTAŞ  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,  
Dış Hekimliği Fakültesi,  
Ağız Dış ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye.  
Faks: +90.232.325 4040  
Tlf: +90.232.325 4040- 2352  
e-mail: dteliftarim@yahoo.com

