



DİŞ HEKİMLİĞİNDE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU KESİKLİ ULTRASON KULLANIMININ YENİ KEMİK OLUŞUMU VE OSSEOİNTEGRASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECTS OF USAGE LOW INTENSITY PULSED ULTRASOUND OF IN DENTISTRY ON NEW BONE FORMATION AND OSSEOINTEGRATION

Doç. Dr. Perihan OYAR*

Makale Kodu/Article code: 2482

Makale Gönderilme tarihi: 03.12.2015

Kabul Tarihi: 25.01.2016

ÖZ

Düşük yoğunluklu kesikli ultrason (DYKU) uygulaması kemik defektlerinin iyileşmesini hızlandıran ve hücre proliferasyonu üzerinde pozitif etkiye sahip olduğu gösterilmiş olan terapötik bir tekniktir. Bu uygulama ucuz, non-invaziv ve ağrısız bir tekniktir. Klinik olarak, DYKU hücresel membran fonksiyonunun değişimiyle intrasellüler kalsiyum seviyesinin artması, fibroblastik aktivitenin artması ve bu sebeple protein sentezinin artması, damarlanmanın ve vasküler geçirgenliğin artması gibi doku ve hücrelerde önemli etkilere yol acar. Dental dokulardaki etkisi yeni çalışmalar ile aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Düşük yoğunluklu kesikli ultrason, kemik rejenerasyonu, osseointegrasyon, dental implant.

ABSTRACT

The application of low-intensity ultrasound is a therapeutic method that has shown positive effects on bone cell proliferation and acceleration in the process of bone defects healing.^{1,2} It is a non-invasive, inexpensive, painless method. Clinically, LIPUS produces significant responses from cells and tissues, including altering the function of the cellular membrane thereby increasing intracellular calcium levels; stimulating fibroblastic activity thereby increasing protein synthesis; and increasing angiogenesis and vascular permeability. The effect of ultrasound on dentoalveolar structures has been attempted to enlighten by new studies.

Key words: Low-intensity pulsed ultrasound, bone regeneration, osseointegration, dental implant

GİRİŞ

Ultrason yaygın olarak tıpta, teşhis, tedavi ve operatif amaçla kullanılan insan kulağının duyma sınırının üzerindeki frekansa sahip akustik dalgaların biyolojik dokular boyunca aktarılan bir formudur.¹⁻³

Düşük yoğunluklu kesikli ultrason (DYKU) mekanik dalgalar ve yüksek frekanslı akustik basınç dalgaları olarak vücuda aktarılabilir ve hücre iyileşmesine katkı sağlayan biyokimyasal olaylara sebep olur.⁴⁻⁶ Böyle dalgaların canlı dokular üzerinde mekanik stimülasyon oluşturduğu fark edilmiştir.⁷⁻⁹

DYKU hücre membranı üzerinde mekanoreseptör olarak etki edebilen integrin aracılığıyla hücre içine doğru sinyalleri aktarabilir.¹⁰ DYKU sinyalleri integrin molekülüne aktarıldığında çeşitli protein bağlantıları stimüle edilir ve sinyal akartımını başlatır.¹¹

Akustik dalgalanma bir hücrenin lokal çevresini modifiye etmede rol oynayabilir ve extrasellüler membranın çevresindeki konsantrasyon değişimlerine yol açar. Konsantrasyon değişimi moleküller ve iyonların difüzyonunu etkiler, ve böylece hücrelerin kalsiyum ve potasyum içeriği değişebilir.^{7,12}

Klinik olarak, DYKU fibroblastik aktivitenin artması ve bu sebeple protein sentezinin artması, damarlanmanın ve vasküler geçirgenliğin artması gibi doku ve hücrelerde önemli cevaplara yol açar.¹³

Hücresel seviyede, ultrason fibroblastlarda kollogen sentezlemeyi sağlar, osteoblast hücrelerinde kemik matrisi oluşumunu sağlar.¹⁴⁻¹⁷

Ultrasonun interlökin 1 beta (IL-1b) üretimi, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelial büyüme faktörü, nitrik oksit ve kalsiyum sinyal yolları ile osteoblast hücrelerinden oluşan

*Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Diş-Protez Teknolojisi Programı



prostoglandin E2 yi (parvizi 2002, reher 2002, Li 2002,) artırdığı rapor edilmiştir.¹⁸⁻²⁰

Pek çok çalışma kesikli ultrason dalgaların uzun kemikler ve mandibulanın kırık iyileşmesini hızlandırabileceğini, hücre metabolizması ve doku tamirinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir.^{1-3,21-23}

DYKU nun zarar verici etkiye sahip olmadığı bilinir, Tedavi edilen dokular üzerinde minimal termal etkiye sahip olduğu düşünülür.¹⁷ Ayrıca non-invaziv olarak düşünülebilir ve kemik kırıklarının tedavisi için güvenli bir terapötik tekniktir.^{3,5,24-26} Gingival hücreler, peridental ligament hücreleri, sementoblastik hücreler, odontoblast hücreleri, kondrositler, kemik hücreleri, kas hücreleri, mezenkimal kök hücreleri ve sinoviyal membran hücreleri dahil çeşitli hücre tiplerinin ultrasona maruz kalmasıyla stimüle edildiği rapor edilmiştir.²⁷⁻³² DYKU tedavisinin, kök hücre büyümesi ve diferansiyonunu da stimüle ettiği bulunmuştur.^{5,33,34} Pek çok makale ve doküman yeni kırıkların iyileşmesini hızlandırabildiğini ve callusun (kırığı takiben kırık uçlar arasında oluşan yeni kemik dokusu) mekanik özelliklerini artırdığını onaylar.³⁵⁻³⁸

Bu derlemenin amacı diş hekimliğinde düşük yoğunluklu kesikli ultrason kullanımının kemik oluşumu ve osseointegrasyon üzerine etkilerinin anlatılmasıdır.

DYKU Uygulamalarının Kemik Rejenerasyonu Üzerine Etkileri

Kemik dokunun devamlılığı için mekanik uyarı önemlidir. Kontrollü olarak uygulanan dış yüklerin kemik iyileşmesini hızlandıracağı ileri sürülür. Ultrason bir çeşit mekanik enerjidir.^{9,39}

DYKU stimülasyonu kollojen tip 1 ve X, aggrecan, TGF-b, Runx-2, osteokalsin, IGF-1, kemik sialoprotein ve alkalın fosfataz gibi kemik oluşumu ile ilgili genlerin ekspresyonunu artırır.⁴⁰⁻⁴³ İlave olarak çeşitli osteoblastik hücre içinde kalsiyum salınımı ve protein sentezi için ümit vaat edici olduğu rapor edilmiştir.⁴¹ Ayrıca, DYKU stimülasyonun COX-2 gen aktarımını artırdığı ve akabinde osteoblastik hücre içine endogenous prostoglandin E2 sentezini artırdığı ve kemik remodellinginde önemli rol oynadığı rapor edilmiştir.^{44,45}

İn vitro çalışmalarda terapötik DYKU kemik tamiri ve rejenerasyonunu destekleyebildiği, kemik iyileşmesini hızlandırdığı ve distraksiyon bölgelerindeki osteogenezi artırdığı, sinüs lift uygulamasında kemik rejenerasyonunu artırdığı rapor edilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁹

Ding ve ark.⁵⁰ köpek mandibulasında yaptıkları osteotomi sonrasında DYKU uygulamışlar ve kemik maturasyon süresinin hızlandığını görmüşlerdir. Reher ve ark.¹⁹ kemik yapımında rol oynayan nitrik oksit ve prostoglandin E2 sentezini artırdığını ve damarlanmayı artırdığını rapor belirtmişlerdir.

DYKU ile yapılan çalışmalar genellikle ekstremite üzerinde yapılmıştır ve çene yüz kemikleri ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çene yüz kemikleri ile ekstremite benzer özellikleri olsa da oluşum mekanizmaları ve histolojik yapıları farklılık göstermektedirler.⁵¹

DYKU mezenkimal kök hücre, kondrositler, osteoklastlar, osteoblastlar dahil kemik iyileşmesini içeren tüm majör hücre tiplerini etkiler.⁹ İn vitro çalışmalar DYKUnun kemik formasyon ve rezorbsiyonu ile direkt ilgili olan önemli multifonksiyonel etkileri ürettiğini ileri sürdü. Remodelling bölgesinde hücrelerin formasyonu ve rezorbsiyonu arasında yakın fonksiyonel ve anatomik ilişki vardır.⁵² Osteoblastlar ultrason stimülasyonuna cevap olarak sitokinden salınırlar. Değiştirici büyüme faktörü-β kemik büyümesi ve tamirinde role sahip olduğu bilinen bir proteindir ve ultrason tarafından regule edilir.⁵³ ALphase ve osteokalsin klasik osteoblast-spesifik farklılaşma markırlarıdır, ve bunlar osteoblastik hücrelerin ultrasona maruz kalmasıyla upregula edilirler.⁵⁴ Tang ve ark. US (ultrason stimülasyonu) osteoblastlarda kemik formasyonunu artırmış olduğunu göstermiştir.⁴⁵

Pek çok çalışmada DYKU yolu ile osteoblastların hücre proliferasyonunu göstermiştir.⁵⁵⁻⁵⁷ Hücrelerin ultrason stimülasyonu 1 Hz frekansında ve 15 dakika kısa sürelerde düşük atımlı tekrarlar ile yapıldığı zaman hücre proliferasyonu hem 24 saat hem de 48 saat de arttığı rapor edilmiştir.⁵⁵ Duarte ve ark.⁵⁸ DYKU nun femoral kortikal kemik defektleri içinde kemik büyümesinde önemli artışa yol açtığını rapor etti. Claes ve ark.⁹ daha geniş callus bölgesinin DYKU tedavi sonrasında endokondral kemik oluşumuna katkı sağladığını gösterdi. Histolojik analizler 14 günlük iyileşme sonrası tedavi edilmeyen sıçan femuru ile kıyaslandığında DYKU ile tedavide daha küçük kavite açıklıkları ve endokondral ossifikasyonun daha çok artmış olduğunu gördü. Pomini ve ark.⁵⁹ DYKU nun kemikleri birleştirmede yardımcı yöntem olarak kullanılabileceği ve büyük olasılıkla kemik iyileşme zamanını kısaltabileceği ileri sürülmüştür.



DYKU Uygulamalarının Temporomandibular Eklem Üzerine Etkileri

Mandibuler kondil kondrositlerinin metabolizması üzerine DYKU nun etkilerini ilk araştıran Iwabuchi olmuştur. DYKU nun dejeneratif TME hastalıklarında artiküler kondrositlerin dejenerasyonunu baskılamak için korucuyu ve destekleyici tedavi konusunda potansiyel bir aday olduğu ifade edilmiştir.⁶⁰ El-Bialy ve ark.⁶¹ tavşanlarda mandibuler büyüme ve kondiler üzerinde DYKU nun etkilerini incelemiş ve DYKUnun 4 hafta boyunca her gün uygulandığında mandibuler kondiler büyümeyi stimüle ettiği ve tavşanın büyümesiyle mandibuler kondilin ve total mandibuler yüksekliğin arttığını göstermişlerdir. Bu DYKU'nun ortopedik tedavi sırasında kondil ve mandibuler büyümeyi hızlandırdığını göstermiştir. Oyonarte ve ark.⁶² gelişmekte olan sıçanların mandibuler kondilleri üzerinde DYKU stimülasyonunun morfolojik etkilerini araştırmış ve kartilaj ve kemik seviyesinde etki ederek sıçanların mandibuler büyümesini etkileyebileceğini göstermiştir. Oyonarte ve ark.nın⁶³ yakın zamanda yaptıkları başka bir çalışmada büyümekte olan sıçanların Temporomandibular Eklem bölgesinde DYKU ve mezenkimal kök hücre uygulamalarının transvers yönde kondil büyümesine az etki ettiği, yalnızca DYKU uygulamasının ise sagittal kondiler gelişimi artırdığı görülmüştür. El-Bialy ve ark.⁶⁴ mandibular büyüme üzerinde DYKU nun etkisini babunlar üzerinde incelemişler ve sonuçta fonksiyonel aparey ile birlikte DYKU uygulamasının mandibular büyümede daha fazla artışa sebep olduğunu gözlemlemişlerdir.

Dental İmplant ve DYKU

Oral ve maksillofacial implantların klinik kullanımını hızlı bir şekilde arttırmaktadır. Endosseus dental implantlar hem mandibula hemde maksillada oral fonksiyonu restore etmek için yaygın bir şekilde yerleştirilir. Ortodontik uygulamalar kadar nazal protezler, kulak ve orbital protezler ile kraniyofacial rekonstrüksiyonları desteklemek için de kullanılırlar. Fakat prematür yüklenme iyileşme sürecini bozabilir ve osteoporöz gibi hastalıklarda zayıf olan alveoler kemikteki implantın başarı oranını genellikle düşürür. Bir implantın başarısı başlıca canlı kemik ve implant yüzeyi arasındaki direkt kontakta osseointegrasyonun elde edilmesine bağlıdır. Etkili ve hızlı kemik implant osseointegrasyonu uzun süreli implant stabilitesi ile erken fiksasyonu sağlar, ki bu maksillofacial ve dental

cerrahinin klinik başarısı için gereklidir.^{65,66} Etkili implant osseointegrasyonu aseptik kayıp riskini minimize eder, hastalık halini azaltır, rekonstrüktif cerrahide ciddi bir komplikasyon riskini azaltır.⁶⁷ Beklenen aylar, ve bu süre zarfında fonksiyonun kısıtlanması konforlu olmayabilir ve hasta için zordur. Bu yüzden dental klinisyenler ve araştırmacılar için dental implantların osseointegrasyonunu hızlandırmanın çok daha efektif bir yolunu bulmak gerekir.⁶⁶

Pek çok çalışma osseointegrasyonun kalitesini artırmak ve bunun için gerekli olan zamanı kısaltma çabaları üzerine yapılmıştır.^{68,69} Bunlar kemik morfo-geetik protein-2 içeren biomimetik implant kaplaması ve titanyumun dual asit etching işlemidir.⁷⁰⁻⁷² Diğer metodlar ise, endogenöz kemik iyileşmesini artırmak için kesikli elektromanyetik alan veya DYKU uygulanmasıdır.⁷³⁻⁷⁵

Dental implant çevresindeki iyileşme işlemleri kırılmış kemiğin tamiri sırasında oluşan iyileşme işlemine benzerdir.⁷⁵ Ultrason stimülasyonu kemik iyileşmesini hızlandırabildiği için DYKU dental implantların osseointegrasyon süresini kısaltmak ve kalitesini artırmak için yeni bir yol olabilir.⁷⁶

Liu ve ark.⁶⁶ 10 adet yeni Zelanda tavşanının diz eklemlerine implantları yerleştirmişler ve 21 gün DYKU uygulaması sonunda DYKU nun potansiyel dental implantların osseointegrasyonunu hızlandırma potansiyeline sahip olduğunu belirtmişlerdir. Tanzer ve ark.⁷³ köpeklerin femuruna yerleştirdikleri implantlarda DYKU uygulaması sonrası kemik büyüme hızı ve boyutlarının arttığını görmüşlerdir. Hsu ve ark.⁷⁷ titanium implant çevresinde kan akışı ve matur tip 1 kollagen liflerin daha fazla görüldüğünü, hücre proliferasyon ve kemik oluşumunun arttığını izlemişlerdir ve osseointegrasyonu destekleyebileceğini belirtmişlerdir. Zhou ve ark.⁷⁸ sıçanların tibia kemiklerine titanium implantları yerleştirmişler ve DYKU uygulamasının erken evrede kemik remodelasyonunu destekleyebileceğini ve osseointegrasyonu artırabileceğini belirtmişlerdir. Üstün ve ark.⁷⁹ DYKU ile tibial kemikte kemik hacim ve kemik implant kontakt oran değerlerinin arttığı ve buna dayanarak DYKU uygulaması ile dental implant çevresinde daha kaliteli ve daha hızlı bir osseointegrasyon sağlayabileceğini öngörmüşlerdir ve DYKU uygulamasının dental implantların stabilitesi üzerinde pozitif etkiye sahip olabileceğini belirtmişlerdir.

Yapılan klinik çalışmalar DYKU operasyonunu ve dental implant osseointegrasyonunu takiben



periodontal ligamentin iyileşmesini desteklediğini de gösterdi.^{58,80,81}

Diş hekimliğinin diğer alanlarında DYKU uygulamaları

DYKU uygulaması terapötik bir metoddur ve kırık iyileşme işlemlerinde hızlandırıcı ve kemik hücre proliferasyonu üzerinde pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir. Ucuz ve taşınabilir, non invaziv olduğu için büyük ilgi görmektedir. Özellikle noniyonize radyasyon dalgaları kullanıldığı için terapötik tedavi olarak ilgi çeker.^{24,82,83} Diş hekimliğinde, DYKU peridontal doku lezyonlarının iyileşmesini sağlamak için mukoperiosteal flap cerrahisi sonrasında uygulanabilir. Alveolar kemik ve sementin rejenerasyon işlemleri ultrason kullanımı ile hızlandırıldığı görülmüştür. Osteoblastlar ultrason yoluyla oluşan mekanik strese cevap verir ve böylece yara iyileşmesi ve alveolar kemik tamiri hızlanır.⁸⁴ Ultrasonun insanda sementogenezisi artırdığı ve ortodontik kaynaklı kök rezorbsiyonunu da azalttığı rapor edilmiştir.⁴⁷ Kök hücreleri üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir.^{85,86}

Dental doku iyileşmesinde terapötik ultrason uygulamasının mekanizması hala çok iyi anlaşılabilmiş değildir, fakat DYKU uygulamasında oluşan anabolik fiziksel etkilerin sebebinin hücrenin plazma membranındaki mekanik stres yada membranı etkileyen mikro seviyede sıvı akıcılığı, fokal adezyon ve hücre içi sinyal iletimi olduğu söylenebilir.^{24,87}

SONUÇ

DYKU uygulamalarının kemik dokusu üzerindeki etkileri yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu uygulama non invaziv, ucuz, ağrısız ve dokular üzerinde minimal termal etki gösteren terapötik bir tekniktir. Diş hekimliği alanında kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve gelecek vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rubin C, Bolander M, Ryabi JP, Hadjiargyrou M. The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:259-70.
2. Warden SJ, Bennell KL, Mcmeeken JM, Wark JD. Acceleration of fresh fracture repair using the sonic accelerated fracture healing system (SAFHS): a

- review. *Calcif Tissue Int* 2000;66:157-63.
3. Erdoğan Ö, Esen E, Üstün Y, Kürkcü M, Akova T, Gönülşen G, Uysal H, Çevlik F. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on healing of mandibular fractures: An experimental study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:180-88.
4. Al-Daghreer S, Doschak MR, Sloane AJ, Major PW, Heo G, Scurtescu C, Tsui YY, El-Bialy T. Effect of LIPUS on orthodontically induced root resorption in Beagle dogs. *Ultrasound Med. Biol.* 2014;40:1187-196.
5. Azuma Y, Ito M., Harada Y, Takagi H, Ohta T, Jingushi S. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus. *J Bone Miner Res* 2001; 16:671-80.
6. Buckley M J, Banes AJ, Levin LG, Sumpio BE, Sato M, Jordan R, Gilbert J, Link GW, R. Tran Son Tay R. Osteoblasts increase their rate of division and align in response to cyclic mechanical tension in vitro. *Bone Miner* 1998; 4:225-36.
7. Chapman IV, MacNally NA, Tucker S. Ultrasound-induced changes in rates of influx and efflux of potassium ions in rat thymocytes in vitro. *Ultrasound Med Biol* 1980;6:47-58.
8. Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, Chang PR, Huang HC, Huang YT, Sun, YC, Wang FS. Pertussis toxin-sensitive Gai protein and ERK dependent pathways mediate ultrasound promotion of osteogenic transcription in human osteoblasts. *FEBS Lett* 2003;554:154-58.
9. Claes, L, Willie B. The enhancement of bone regeneration by ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 2007;93:384-98.
10. Kokubu T, Matsui N, Fujioka H, Tsunoda M, Mizuno K. Low intensity pulsed ultrasound exposure increases prostaglandin E2 production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in mouse osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;256:284-87.
11. Tanaka E, Kuroda S, Horiuchi S, Tabata A, El-Bialy T. Low-Intensity Pulsed Ultrasound in Dentofacial Tissue Engineering. *Annals of Biomedical Engineering*, 2015;43:871-86
12. Mortimer, AJ, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts. *Ultrasound Med. Biol* 1998;14:499-506.
13. Dyson M. Mechanisms involved in therapeutic



- ultrasound. *Physiotherapy* 1987;73: 116-20.
14. Doan N, Reher P, Meghji S, Harris M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:409-19.
 15. Parvizi J, Wu CC, Lewallen DG, Greenleaf JF, Bolander ME. Low intensity ultrasound stimulates proteoglycan synthesis in rat chondrocytes by increasing aggrecan gene expression. *J Orthop Res* 1999;17:488-94.
 16. Zhang ZJ, Huckle J, Francomano CA, Spencer RG. The influence of pulsed low-intensity ultrasound on matrix production of chondrocytes at different stages of differentiation: An explant study. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:1547-553.
 17. Reher P, Elbeshir el-NI, Harvey W, Meghji S, Harris M. The stimulation of bone formation in vitro by therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:1251-258.
 18. Parvizi J, Parpura V, Greenleaf JF, Bolander ME. Calcium signaling is required for ultrasound-stimulated aggrecan synthesis by rat chondrocytes. *J Orthop Res* 2002;20:51-7.
 19. Reher P, Harris M, Whiteman M, Hai HK, Meghji S. Ultrasound stimulates nitric oxide and prostaglandin E2 production by human osteoblasts. *Bone* 2002;3:236-41.
 20. Li JG, Chang WH, Lin JC, Sun JS. Optimum intensities of ultrasound for PGE2 secretion and growth of osteoblasts. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:683-90.
 21. Harle J, Salih V, Mayia F, Knowles JC, Olsen I. Effects of ultrasound on the growth and function of bone and periodontal ligament cells in vitro. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:579-86.
 22. Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30:313-18.
 23. Cook SD, Salkeld SL, Popich-Patron LS, Ryaby JP, Jones DG, Barrack RL. Improved cartilage repair after treatment with low intensity pulsed ultrasound. *Clin Orthop* 2001;391:231-43.
 24. Khan Y, Laurencin CT. Fracture repair with ultrasound: clinical and cell-based evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90 Suppl 1:138-44.
 25. Padilla F, Puts R, Vico L, Raum K. Stimulation of bone repair with ultrasound: a review of the possible mechanic effects. *Ultrasonics* 2014;54:1125-145.
 26. Wrden SJ, Bennell KL, McMeeken JM, Wark JD. Acceleration of fresh fracture repair using the sonic accelerated fracture healing system (SAFHS): a review. *Calcif Tissue Int* 2000;66:157-63.
 27. Shiraishi R, Masaki C, Toshinaga A, Okinaga A, 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.
 28. Ikeda E, Morita R, Nakao K, Ishida K, Nakamura T, Takano-Yamamoto T, Ogawa M, Mizuno M, Kasuheckmangai S, Tsuji T. Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2009;106:13475-780.
 29. Ren L, Yang Z, Song J, Wang Z, Deng F, Li W. Involvement of p38 MAPK pathway in low intensity pulsed ultrasound induced osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *Ultrasonics* 2013;53:686-69.
 30. Rego EB, Inubushi T, Kawazoe A, Tanimoto K, Miyauchi M, Tanaka E, Takata T, Tanne K. Ultrasound stimulation induces PGE2 synthesis promoting cementoblastic differentiation through EP2/EP4 receptor pathway. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:907-15.
 31. Nakamura T, Fujihara S, Katsura T, Yamamoto K, Inubushi T, Tanimoto K, Tanaka E. Effects of low intensity pulsed ultrasound on the expression and activity of hyaluronic synthase and hyaluronidase in IL-1b-stimulated synovial cells. *Ann Biomed Eng* 2010;38:3363-70.
 32. Lim K, Kim J, Seonwoo H, Park, SH, Chung PH, Chung JH. In vitro effects of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on the osteogenic differentiation of human alveolar bone-derived mesenchymal stem cells for tooth tissue engineering. *Biomed Res Int.* 2013:269-74.
 33. Angle SR, Sena K, Sumner DR, Virdi AS. Osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells by various intensities of low-intensity pulsed ultrasound. *Ultrasonics* 2011;51:281-8.
 34. El-Bialy T, Alhadlaq A, Wong B, Kucharski C. Ultrasound effect on neural differentiation of gingival stem/progenitor cells. *Ann Biomed Eng* 2014;42:1406-12.



35. Heybeli N, Yeşildağ A, Oyar O, Gülsoy UK, Tekinsoy MA, Mumcu EF. Diagnostic ultrasound treatment increases the bone fracture-healing rate in an internally fixed rat femoral osteotomy model. *J Ultrasound Med* 2002;21:1357-63.
36. Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV, Tunks E. The effect of lowintensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis. *CMAJ* 2002;166:437-41.
37. Shakouri K, Eftekharsadat B, Oskuie MR, Soleimanpour J, Tarzamni MK, Salekzamani Y, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on fracture callus mineral density and flexural strength in rabbit tibial fresh fracture. *J Orthop Sci* 2010;15: 240-4.
38. Wang SJ, Lewallen DG, Bolander ME, Chao EY, Istrup DM, Greenleaf JF. Lowintensity ultrasound treatment increases strength in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res* 1994;12:40-7.
39. 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.
40. Mostafa N Z, Uludağ 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.
41. Naruse K, Miyauchi A, Itoman M, Mikuni- Takagaki Y. Distinct anabolic response of osteoblasts to low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Miner Res* 2003;18:360-9.
42. Norvell SM, Alvarez M, Bidwell JP, Pavalko FM. Fluid shear stress induces beta-catenin signaling in osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2004;75:396-404,
43. Warden SJ, Favalaro JM, Bennell KL, McMeeken JM, Ng KW. Zajac JD, Wark JD. Lowintensity pulsed ultrasound stimulates a bone forming response in UMR-106 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286:443-50.
44. Pavlin D, Gluhak-Heinrich J. Effect of mechanical loading on periodontal cells. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:414-24.
45. Tang CH, Yang RS, Huang TH, Lu DY, Chuang WJ, Huang TF, Fu WM. Ultrasound stimulates cyclooxygenase-2 expression and increases bone formation through integrin, focal adhesion kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and Akt pathway in osteoblasts. *Mol Pharmacol* 2006; 69:2047-57.
46. El-Bialy TH, Royston TJ, Magin RL, Evans CA, Zaki AM, Frizzell LA. The effect of pulsed ultrasound on mandibular distraction. *Ann Biomed Eng* 2002;30:1251-61.
47. El-Bialy TH, Elgazzar RF, Megahed EE, Royston TJ. Effects of ultrasound modes on mandibular osteodistraction. *J Dent Res* 2008;87:953-7.
48. Pilla AA, Mont MA, Nasser P R, Khan SA, Figueiredo M, Kaufman JJ, Siffert RS. Non-invasive low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit. *J Orthop Trauma* 1990;4:246-53.
49. Kim SH, Hong KS. Histologic evaluation of lowintensity pulsed ultrasound effects on bone regeneration in sinus lift. *J Periodontal Implant Sci* 2010;40:271-5.
50. Ding Y, Li G, Ao J, Zhou L, Ma Q, Liu Y. 99mTechnetium-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.
51. Roberts WE, Hartsfield JK. Bone Development and Function: Genetic and Environmental Mechanisms. *Semin Orthod* 2004;10:100-22.
52. Erdogan O, Esen E. Biological aspects and clinical importance of ultrasound therapy in bone healing. *J Ultrasound Med* 2009;28:765-76.
53. Zhou S, Schmelz A, Seufferlein T, Li Y, Zhao J, Bachem MG. Molecular mechanisms of low intensity pulsed ultrasound in human skin fibroblasts. *J Biol Chem* 2004;279:54463-9.
54. Olkku A, Leskinen JJ, Lammi MJ, Hynynen K, Mahonen A. Ultrasound-induced activation of Wnt signaling in human MG-63 osteoblastic cells. *Bone* 2010;47:320-30.
55. Monici M, Bernabei PA, Basile V, Romano G, Conti A, Breschi L, Masotti L, Cogoli A. Can ultrasound counteract bone loss? Effect of low-intensity ultrasound stimulation on a model of osteoclastic precursor. *Acta Astronaut* 2007;60: 383-90.
56. Cui JH, Park K, Park SR, Min BH. Effects of low-intensity ultrasound on chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells embedded in polyglycolic acid: an *in vivo* study. *Tissue Eng* 2006;12:75-82.



57. Sun JS, Tsuang YH, Lin FH, Liu HC, Tsai CZ, Chang WH. Bone defect healing enhanced by ultrasound stimulation: an *in vitro* tissue culture model. J Biomed Mater Res 1999; 46:253-61.
58. Duarte LR. The stimulation of bone growth by ultrasound. Arch Orthop Trauma Surg 1983;101:153-59.
59. Pomini KT, Andreo JC, Antonio de C. Rodrigues AC, Gonçalves JB, Daré LR, German IJS, Galdo M. Rosa Jr GM, Buchaim RL. Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Bone Regeneration Biochemical and Radiologic Analyses. J Ultrasound Med 2014; 33:713-7.
60. Iwabuchi Y. Tanimoto K, Tanne Y, Inubushi T, Kamiya T, Huang YC, Kunimatsu R, Hirose N, Yoshioka M. Mitsuyoshi T. Tanaka E, Tanne K. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the expression of cyclooxygenase-2 in mandibular condylar chondrocytes. J. Oral Facial Pain Headache 2014;28:26168.
61. El-Bialy T, El-Shamy I, Graber TM. Growth modification of the rabbit mandible using therapeutic ultrasound: is it possible to enhance functional appliance results? Angle Orthod. 2003;73:631-39.
62. Oyonarte R, Za'rate M, Rodriguez F. Low-intensity pulsed ultrasound stimulation of condylar growth in rats. Angle Orthod 2009;79:964-70.
63. Oyonarte R, Becerra D, Di'az-Zu'ñiga J, Rojas V, Carrion F. Morphological effects of mesenchymal stem cells and pulsed ultrasound on condylar growth in rats: a pilot study. Aust. Orthod 2013;29:3-12.
64. 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.
65. LeGeros RZ, Craig RG. Strategies to affect bone remodeling: Osteointegration. J Bone Miner Res 1993;8:583-96
66. 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.
67. Morra M, Cassinelli C, Cascardo G, Cahalan P, Cahalan L, Fini M, Giardino R. Surface engineering of titanium by collagen immobilization. Surface characterization and in vitro and in vivo studies. Biomaterials 2003;24:4639-54.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Dağ M, Karaçaylı Ü. Dental implantlarda yapısal ve yüzey özellikleri. Atatürk Üniv. Diş Hek Fak Derg 2015; 25:119-27.
73. 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.
74. Fini M, Giavaresi G, Setti S, Martini L, Torricelli P, Giardino R. Current trends in the enhancement of biomaterial osteointegration: Biophysical stimulation. Biomaterials 2004;27:681-90.
75. Tanzer M, Kantor S, Bobynd JD. Enhancement of bone growth into porous intramedullary implants using non-invasive low intensity ultrasound. J Orthop Res 2001;19:195-9.
76. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. Micron 2005;36:630-44.
77. 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.



78. 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.
79. 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.
80. Heckman JD, JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:26-34
81. Shimazaki A, Inui K, Azuma Y, Nishimura N, Yamano Y. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone maturation in distraction osteogenesis in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:1077-82.
82. Siska PA, Gruen GS, Pape HC. External adjuncts to enhance fracture healing: what is the role of ultrasound? *Injury* 2008;39:1095-105.
83. Bashardoust TS, Houghton P, Macdermid JC, Grewal R. Effects of lowintensity pulsed ultrasound therapy on fracture healing: a systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91:349-67.
84. Ikai H, Tamura T, Watanabe T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates periodontal wound healing after flap surgery. *J Periodontal Res* 2008; 43:212-6.
85. 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.
86. 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.
87. Romano CL, Romano D, Lo goluso N. Low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or nonunion: a review. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:529-36.

Yazışma Adresi

Doç. Dr PERİHAN OYAR
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Diş-
Protez Teknolojisi Programı,
D-Blok, 3. Kat, 06100 Sıhhiye-Ankara /
TÜRKİYE,
Fax: +90-312-3102730,
telefon: +90-312-305 15 87 / 111, 130
e-mail: poyar73@gmail.com

