



**T.C.**  
**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ**  
**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**  
**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**CERRAHİ DESTEKLİ HIZLI MAKSİLLER GENİŞLETME**  
**SONRASI DİŞETİ OLUĞU SIVISI RANK, RANKL, OPG**  
**DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Onur BERKÜN**

**UZMANLIK TEZİ**

**I. DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Yavuz FINDIK**

**II. DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Orhan AKPINAR**

**Bu tez Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından**  
**4931-DU1-17 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ISPARTA - 2019**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı: Onur BERKÜN

Uzmanlık tez tarihi: 29.03.2019

Tezin adı: Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Sonrası Dişeti Oluğu Sıvısı RANK, RANKL, OPG Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yavuz FINDIK

SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

İkinci Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Orhan AKPINAR

SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Barış Altuğ AYDİL

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Gülperi KOÇER

SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Bu uzmanlık tezi fakülte yönetim kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve fakülte yönetim kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Dekan

## BEYAN

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

Tezi Hazırlayan

**Onur BERKÜN**

İmza

I. DANIŞMAN

**Doç. Dr. Yavuz FINDIK**

İmza

II. DANIŞMAN

**Dr. Öğr. Üyesi Orhan AKPINAR**

İmza

## ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında yol gösteren ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, cerrahi bilgisi ve tecrübesini her zaman örnek aldığım çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Yavuz FINDIK'a

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Timuçin BAYKUL, Doç. Dr. Gülperi KOÇER, Doç. Dr. Fatih ŞENTÜRK, Dr. Öğr. Üyesi Müge ÇINA AKSOY ve Dr. Öğr. Üyesi Tayfun YAZICI'ya

Tez çalışmamın periodontoloji ve mikrobiyoloji aşamalarında yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Bahar Füsun ODUNCUOĞLU ve Prof. Dr. Şule BULUT'a

Uzmanlık eğitimimde bana çok şey öğreten ve destekleyen Dr. Öğr. Üyesi Olgun TOPAL'a

Uzmanlık eğitimimizi birlikte geçirdiğimiz, birlikte çalışmaktan ve arkadaşlıklarından mutluluk duyduğum sevgili dönem arkadaşlarım Tufan GÜZEL ve Murat KAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince aynı kliniği paylaştığım asistan arkadaşlarıma, tüm yardımlarından dolayı klinik ve ameliyathane yardımcı personelimize,

Hayatımın her döneminde sonsuz sevgi, anlayış ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Onur BERKÜN**

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY SAYFASI</b> .....	<b>ii</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Maksilla .....	3
2.1.1. Maksillanın Anatomisi.....	3
2.2. Maksiller Transvers Yetmezlik .....	5
2.2.1. Maksiller Transvers Yetmezlik Etiyolojisi .....	6
2.2.2. Maksiller Transvers Yetmezlik Tanısı.....	7
2.2.2.1. Klinik Değerlendirme.....	7
2.2.2.2. Model Analizi.....	9
2.2.2.3. Radyografik Değerlendirme .....	10
2.2.3. Maksiller Transvers Yetmezlik Tedavisi.....	12
2.3. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme .....	13
2.3.1. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Endikasyonları .....	13
2.3.2. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Tekniği .....	14
2.3.4. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Apeyleri .....	17
2.3.3. Latent Dönem ve Apey Aktivasyon Protokolü.....	18
2.3.5. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Sonrası Stabilite ve Nüks ..	20
2.3.6. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Komplikasyonları.....	21
2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı .....	22
2.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri .....	23
2.5. Kemik Metabolizması .....	25
2.5.1. RANK .....	25
2.5.2. RANKL.....	26
2.5.3. Osteoprotegerin.....	27

<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM .....</b>	<b>29</b>
3.1. Bireyler .....	29
3.2. Yöntem .....	30
3.2.1. Cerrahi Operasyon Öncesi Aparent Hazırlığı .....	30
3.2.2. DOS Örneklerinin Toplanması .....	30
3.2.3. Cerrahi Prosedür .....	32
3.2.4. DOS Örneklerinin Laboratuvar Analizi.....	34
3.2.4.1. RANK - RANKL Analizi.....	34
3.2.4.2. OPG Analizi .....	37
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	38
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>39</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>66</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>80</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>82</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>83</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>84</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>103</b>
Ek 1. SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı.....	103
Ek 2. Özgeçmiş.....	106

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CDHMG</b>	: Cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme
<b>DOS</b>	: Dişeti oluşu sıvısı
<b>ELISA</b>	: Enzyme linked-immuno-sorbent assay
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj-koloni uyarıcı faktör
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>N</b>	: Newton
<b>ODF</b>	: Osteoklast farklılaşma faktörü
<b>OPG</b>	: Osteoprotegerin
<b>RANK</b>	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B
<b>RANKL</b>	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>PDL</b>	: Periodontal ligament
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>PBS</b>	: Phosphate buffered saline
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PÜ</b>	: Periotron ünitesi
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>JR</b>	: Sağ jugula
<b>JL</b>	: Sol jugula
<b>AG</b>	: Sağ antegonion
<b>GA</b>	: Sol antegonion
<b>OR</b>	: Sağ orbitale

<b>OL</b>	: Sol orbitale
<b>rpm</b>	: ‘Revolutions per minute’
<b>TRANCE</b>	: TNF ilişkili aktivasyonla indüklenmiş sitokin
<b>TRAIL</b>	: TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand
<b>TMB</b>	: Tetramethylbenzidine
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>TGF</b>	: Transforme edici büyüme faktörü
<b>TPD</b>	: Transpalatal distraktör
<b>3dMD</b>	: Üç boyutlu yüzey görüntülemesi-stereofotogrametri





## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Cinsiyet ayrımında DOS değerleri .....	40
<b>Tablo 2.</b> Farklı ölçüm zamanına göre DOS değerleri ve etkileyen faktörler .....	41
<b>Tablo 3.</b> Örnekleme dişlerine ait DOS ölçüm değerleri .....	44
<b>Tablo 4.</b> Örnekleme dişlerine ait OPG ölçüm değerleri .....	45
<b>Tablo 5.</b> Örnekleme dişlerine ait RANK ölçüm değerleri.....	45
<b>Tablo 6.</b> Örnekleme dişlerine ait RANKL ölçüm değerleri .....	46
<b>Tablo 7.</b> Örnekleme dişlerine ait RANKL/OPG ölçüm değerleri .....	47
<b>Tablo 8.</b> Cinsiyet ayrımında OPG ölçümleri .....	48
<b>Tablo 9.</b> Cinsiyet ayrımında RANK ölçümleri .....	49
<b>Tablo 10.</b> Cinsiyet ayrımında RANKL ölçümleri .....	50
<b>Tablo 11.</b> Farklı ölçüm zamanına göre OPG değerleri ve etkileyen faktörler .....	52
<b>Tablo 12.</b> Farklı ölçüm zamanına göre RANK değerleri ve etkileyen faktörler .....	55
<b>Tablo 13.</b> Farklı ölçüm zamanına göre RANKL değerleri ve etkileyen faktörler.....	58
<b>Tablo 14.</b> Farklı ölçüm zamanına göre RANKL/OPG değerleri ve etkileyen faktörler .....	61
<b>Tablo 15.</b> Kemik yapım belirteçleri ölçüm değerleri ile yaş arasındaki korelasyon .	65

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmaya dahil olan bireylerin cinsiyet oranları .....	39
Şekil 2. Santral dişe ait DOS ölçüm sonuçları.....	42
Şekil 3. Lateral dişe ait DOS ölçüm sonuçları.....	42
Şekil 4. 1. premolar dişe ait DOS ölçüm sonuçları.....	43
Şekil 5. 2. premolar dişe ait DOS ölçüm sonuçları.....	43
Şekil 6. Santral dişe ait OPG ölçümleri .....	53
Şekil 7. Lateral dişe ait OPG ölçümleri .....	53
Şekil 8. 1. premolar dişe ait OPG ölçümleri .....	54
Şekil 9. 2. premolar dişe ait OPG ölçümleri .....	54
Şekil 10. Santral dişe ait RANK ölçümleri.....	56
Şekil 11. Lateral dişe ait RANK ölçümleri .....	56
Şekil 12. 1. premolar dişe ait RANK ölçümleri.....	57
Şekil 13. 2. premolar dişe ait RANK ölçümleri.....	57
Şekil 14. Santral dişe ait RANKL ölçümleri .....	59
Şekil 15. Lateral dişe ait RANKL ölçümleri .....	59
Şekil 16. 1. premolar dişe ait RANKL ölçümleri .....	60
Şekil 17. 2. premolar dişe ait RANKL ölçümleri .....	60
Şekil 18. Santral dişe ait RANKL/OPG oranı sonuçları.....	62
Şekil 19. Lateral dişe ait RANKL/OPG oranı sonuçları.....	62
Şekil 20. 1. premolar dişe ait RANKL/OPG oranı sonuçları.....	63
Şekil 21. 2. premolar dişe ait RANKL/OPG oranı sonuçları.....	63

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Maksiller transvers yetmezlik.....	6
<b>Resim 2.</b> Filtre kağıtları .....	31
<b>Resim 3.</b> DOS örneklerinin toplanması .....	31
<b>Resim 4.</b> Periotron® 8000 .....	32
<b>Resim 5.</b> Cerrahi operasyon öncesi hazırlık .....	33
<b>Resim 6.</b> Osteotomi hattı .....	33
<b>Resim 7.</b> Termal Incubator - Oven .....	35
<b>Resim 8.</b> CIOM CA-w200 Microplate Washer .....	35
<b>Resim 9.</b> BIOTEK Elx-800 Microplate Reader.....	36
<b>Resim 10.</b> DragonLab MX-M Vortex .....	37

## 1. GİRİŞ

Maksiller transvers yetmezlik, genç erişkin ve yetişkinlerde sıklıkla görülen bir klinik problemdir (1,2). İskeletsel olgunlaşma ile birlikte kemik yapılarının esnekliğinin azalması (3,4) orta palatal suture ve diğer maksiller suturlardaki interdijitasyonun artması maksiller genişlemeyi zorlaştırmaktadır (5,6). İskeletsel olarak olgunlaşmış hastalarda tek veya çift taraflı transvers yetmezlikler cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme ile düzeltilebilir (4). Genç erişkin ve yetişkin bireylerde hızlı maksiller genişletme öncesi gerçekleştirilen tüm cerrahi operasyonların amacı, suturel açılmanın ve transversal genişlemenin kolaylaştırılmasının yanı sıra orta yüzün ve kranial tabanın iskeletsel yapılarında istenmeyen etkileri önlemektir (7).

Dişeti oluşu sıvısı, dişleri çevreleyen dişeti oluşunda serum kaynaklı transuda veya daha yaygın olarak inflamatuvar bir eksuda olarak bulunur (8). Dişeti oluşu sıvısı üretimi, inflamasyon ve subgingival plak bulunmayan bölgelerde hücre dışı sıvının ozmotik bir denge tarafından pasif difüzyonu ile sağlanmakta ve bu durumda sıvı transuda olarak kabul edilmektedir. İnflamatuvar yanıtta epitel bariyerinin ve altındaki damar sisteminin artan geçirgenliği protein konsantrasyonunu yükselterek dişeti oluşu sıvısını inflamatuvar bir eksuda haline getirmektedir (9).

Dişeti oluşu sıvısı, konak kaynaklı serum proteinlerini, inflamatuvar mediatörleri, hücresel bileşenleri, enzimleri ve mikrobiyal metabolitleri içermektedir (10). İçeriğindeki belirli bileşenlerin analizi periodontal sağlık durumunu ve ortodontik tedavi sırasındaki kemik remodeling sürecini yansıtan lokal hücresel metabolizmayı değerlendirmek için biyokimyasal göstergeler sağlamaktadır (11).

Kemik metabolizması, gelişimin erken evrelerinden itibaren osteoblastların yeni kemik üretimi ve osteoklastların kemik rezorpsiyonu arasındaki uyum ile sağlanan (12), yaşam boyu eski kemiğin sürekli olarak üretilen yeni kemikle yer değiştirdiği bir süreçtir. Bu süreçte kalsiyum ve fosforun dolaşıma serbest olarak salınması mineral dengesinin korunmasına yardımcı olur (13). Kemik kütlelerinin korunması, kas ataçmanlarının tutunması için iskele görevi gören, vital dokuların korunmasını ve hareketi sağlayan iskeletin bütünlüğü için önemlidir (14).

Tümör nekrozis faktör (TNF) süper ailesi üyelerinden olan RANKL, RANK ve osteoprotegerin kemik yapım ve yıkım sürecinde etkili olan proteinlerdir. RANKL ve osteoprotegerin osteoblastlar tarafından üretilmektedir. RANK ise osteoklastlar tarafından üretilen bir transmembran proteindir (15). Osteoklast progenitör hücrelerinin farklılaşması ve olgun osteoklastların aktivasyonu RANKL'ın RANK reseptörüne bağlanmasıyla gerçekleşir. Osteoprotegerin, RANKL için bir tuzak reseptörü gibi hareket ederek RANKL'ın RANK'a bağlanmasını dolayısıyla osteoklast aktivasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. RANK, RANKL ve osteoprotegerin arasındaki denge osteoklastogenezis ve kemik yapım-yıkım aşamaları için önemlidir (16).

Bu randomize prospektif çalışmanın amacı maksiller transvers yetmezlik endikasyonu bulunan yetişkin hastalardan toplanan dişeti oluğu sıvısı örneklerinde RANK, RANKL ve osteoprotegerinin değişen oranlarını karşılaştırarak cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme operasyonu ile alveolar kemikte meydana gelen doku cevabını daha net bir şekilde değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Maksilla

Maksilla üst yüz iskeletinin çoğunluğunu oluşturan ve içinde paranasal sinüslerin en büyüğü olan maksiller sinüsü barındıran çift yapıli kafa kemiklerindedir. Maksilla, oral kavite tavanı, orbita tabanının büyük bir kısmı ile nazal kavite dış duvarı ve tabanını meydana getirmektedir. Ortada *sutura intermaxillaris* ile birleşen iki ayrı yapıdan oluşan maksilla; etmoid, nazal, sfenoid kemik, vomer, palatin, lakrimal, zigomatik kemik ve inferior nazal konka septal ve nazal kıkırdaklar ile eklem yapar.

Maksilla dört çıkıntı (*processus frontalis, processus zygomaticus, processus palatinus, processus alveolaris*) ve bir gövde (*corpus maxillae*) olmak üzere beş bölümden oluşur (17).

#### 2.1.1. Maksillanın Anatomisi

Yüz iskeletini oluşturan kemiklerden mandibuladan sonra en büyük ikinci kemik olan maksilla viscerocraniumun çift kemiklerindedir. Sağ ve sol maksilla ortada intermaksiller suture ile birleşerek üst çene iskeletini oluşturur. Bu iskelet ağız boşluğu, burun boşluğu, orbita boşluğu ve maksiller sinüsün yapısına katılır. Maksilla ayrıca infratemporal fossa ve pterigopalatin fossaların yapısına da destek olmaktadır.

Maksilla, mandibula ve vomer hariç diğer yüz kemikleriyle suturlar ile birleşmektedir. Bu suturlar; pterygopalatin, zigomatikomaksiller ve frontomaksiller suturlardır. (17)

Maksillanın gövdesi tabanı burun boşluğuna bakan piramit şeklindedir. Paranasal sinüslerin en büyüğü olan maksiller sinüs maksillanın gövdesi içinde yer alır. Maksiller sinüsün ön yan duvarını maksillanın ön yüzü oluşturur. Maksillanın ön yüzünde fossa canina, foramen infraorbitale, apertura priformis ve spina nasalis anterior bulunur. Infraorbital foramen kanin fossasının hemen üzerinde bulunur ve içinden a.v.n infraorbitalis geçer. Ön yüzün iç tarafında incisura nasalis adı verilen

bir delik bulunur ve diğer maksiller parçanın incisura nasalis'i ve nazal kemiğin alt kenarı ile birleşerek apertura priformis denilen açıklığı oluşturur. Bu açıklığın alt orta kısmındaki çıkıntıya spina nasalis anterior adı verilir. Her bir maksiller parçanın anterior alveolar çıkıntıları priform aperturayı çevreleyerek ortada nazal spinayı oluşturmak için birleşirler. Maksillanın frontal çıkıntısı ve gövdesi priform aperturanın üst yan sınırını oluşturur. (18)

Maksillanın nazal yüzünden horizontal olarak mediale doğru uzanan palatinal çıkıntısı karşı taraf palatinal çıkıntı ile birleşerek sert damak iskeletinin  $\frac{3}{4}$  ön kısmını oluşturur. Sağ ve sol palatinal çıkıntı birleştiğinde orta hatta ve ön tarafta oluşan deliğe foramen incisivum denir. Sert damak iskeletinin arka  $\frac{1}{4}$  kısmını palatin kemiğin horizontal laminası oluşturur. 1. ve 2. molar dişler arasında maksillanın palatinal çıkıntısı ve palatin kemik arasında transversal suture bulunur. Sert damakta transversal suture içinde 2. molar diş hizasında foramen palatinum majus yer alır.

Palatin kemiğin piramidal çıkıntıları ile sfenoid kemiğin pterigoid çıkıntıları ve maksilla birleşir. Maksilla ve sfenoid kemiğin pterigoid çıkıntıları arasında oluşan üçgen şekilli aralığa pterigomaksiller fissur adı verilmektedir. Pterigomaksiller fissurun üst ucu inferior orbital fissur ile devam ederek infratemporal ve pterigopalatin fossayı birbirine bağlar. Inferior orbital fissür ile pterigomaksiller fissürün birleşim yerinde pterigopalatin fossa bulunur. Pterigopalatin fossa, inferior orbital fissür ile orbitaya, sphenopalatin foramen ile burun boşluğuna ve pterigomaksiller fissur ile infratemporal fossaya açılır. Anterior yönde, infraorbital ve zigomatik sinirler ile infraorbital damarlar infraorbital kanal içinde seyrederken, aşağı yönde desenden palatin arter ve palatinum majus siniri, foramen palatin majus içinde ilerlerler. (20)

Maksillanın gövdesinin kan desteği eksternal karotid arterin dallarından sağlanır. Fasiyal arter yukarı doğru seyrederken asenden faringeal arterle anastomoz oluşturacak olan asenden palatin arter dalını verir. Bu anastomoz sonra posterior damak bölgesinde foramen palatinum minus içerisinde minör palatin artere katılır. Eksternal karotid arter yükselirken, internal maksiller arter dalını verir. Bu arter pterigopalatin fossa içerisine ilerlerken uç dallarını verir. Sfenopalatin arter ve vidian arter mediale doğru, desenden palatinal arter aşağıya doğru, posterior superior

alveoler ve infraorbital arterler öne doğru seyrederek. Desenden palatin arter, major palatin kanaldan aşağı doğru damağa uzanır. Major palatin kanaldan çıktıktan sonra etraf yapıları besleyerek sert damağın yan yüzünün yan taraflarında öne insiziv kanala kadar uzanır. Sfenopalatin arter, anterior maksillada insiziv kanal boyunca seyreden nasopalatin arter dalını verir. (19,27)

Damak periosta sıkıca yapışan ve minör tükrük bezleri içeren mukoza ile örtülüdür. Mukoza orta hatta incedir ve alveoler çıkıntılara doğru kalınlaşır. Palatinal kemiğin horizontal tabakasının arka sınırındaki transversal yükseltiye palatinal sırt denir. Tensor veli palatini kası palatinal sırtta sonlanır. Lateral pterigoid lamina, lateral ve medial pterigoid kasların alt başlarının başlangıç noktasıdır. Medial pterigoid kasın küçük bir bölümü de maksiller tüberden köken alır. Tensor veli palatini kası medial pterigoid laminanın alt ucu olan hamulus etrafında kıvrılır ve yumuşak damak dokuları içerisine girer. Palatinal aponevroz, sert damağı örten ve lateral yönde farinksin submukozal tabakasına ve tensor veli palatini ve levator veli palatini kaslarına bağlayan palatinal periost ile devam eden sıkı bağ dokusu kılıfıdır. (43)

## **2.2. Maksiller Transvers Yetmezlik**

Maksiller transvers yetmezlik, kraniyofasiyal bölgedeki en yaygın iskeletsel problemlerden biridir. Kraniyofasiyal sendromu bulunan ve damak-dudak yarıklı hastalarda da sık görülmektedir (21,22). Ortodontik tedavi gerektiren hastalarda maksiller transvers yetmezlik insidansı ortalama %8 - %18 arasındadır (23).

Maksiller transvers yetmezlik, maksilla ve mandibulanın vertikal ve sagittal defektleriyle birlikte görülebilmekte (24) ve anterior dental çapraşıklık, maloklüzyon, çapraz kapanış ve ark uzunluğunda farklılığa yol açabilmektedir. Ciddi derecede daralmış maksillada estetik olmayan siyah veya bukkal koridorlar görülebilir (25,26). Maksiller darlık, okluzal uyumsuzluk ve estetiği içeren fonksiyonel bozukluklar, farengeal hava yolunda daralma, artmış burun direnci, dil pozisyonundaki değişiklikler, retroglossal hava yolunda daralma ve ağız solunumu gibi birçok problemle ilişkilidir (58-60).





**Resim 1.** Maksiller transvers yetmezlik

### **2.2.1. Maksiller Transvers Yetmezlik Etiyolojisi**

Maksiller transvers yetmezlik konjenital, gelişimsel, travmatik ve iatrojenik sebeplerin neden olduğu multifaktöriyel bir deformitedir. Gelişimsel sebeplerden biri uzun süreli parmak emme alışkanlığıdır. Maksiller formu, yanak ve dil basıncı arasındaki dengenin değişmesinden etkilenir. Parmak emme sırasında, dişlerin arasına yerleştirilen parmak nedeniyle dil aşağıya doğru yerleşmekte ve dil tarafından üst posterior dişlerin palatinaline uygulanan basınç azalmaktadır. Parmak emme sırasında, buksinatör kasın kasılması nedeniyle üst dişlere üzerinde oluşan yanak basıncı artar. Ağız köşelerinde yanak basınçları en yüksek seviyede olduğundan maksiller ark V şekilli olma eğilimindedir. Parmak emme alışkanlığının kesilmesinden sonra daralmış maksiller ark formu kendiliğinden düzelmediğinden ortodontik ve / veya cerrahi tedavi gerektirir (5,28).

Dudak ve / veya damak yarıklı bireylerde maksiller arkın daralmasına bağlı olarak yüz deformitesi oluşabilir (29). Dudak damak yarıklı bireylerde bukkal kasların etkisiyle lateral maksiller segmentlerin medial yönde ve premaksillaya doğru hareketleri daralmış ark formunun oluşumunda etkilidir (30).

Üst hava yolu obstrüksiyonu ve ağız solunumu yüzün gelişimini etkileyerek maloklüzyon oluşumuna neden olmaktadır (31,32). Üst hava yolu obstrüksiyonu ve ağız solunumu nedenleri adenoid veya tonsil hipertrofisi, konjenital deformiteler, yabancı cisimler, polipler ve neoplazmlar olabilir (33). Hava yolunun açık tutulması

için dil aşağı ve önde konumlandığından buksinatör kasların medial kuvvetlerine karşı koyamaması nedeniyle maksiller arkta daralma meydana gelmektedir (34).

Karakteristik olarak hipertrofik tonsil veya adenoidlerin varlığı, çapraz kapanış, açık kapanış, dil-itme, ağız solunumu, artmış ön yüz yüksekliği, yetersiz dudak pozisyonu, maksiller anterior dişlerin aşırı görünümü, daralmış burun delikleri, dik mandibular düzlem açısı ve “V” şekilli maksiller ark gibi özelliklerin bir arada bulunması ‘Respiratuar Obstrüksiyon Sendromu’ olarak adlandırılmaktadır (35-37).

Maksiller transvers yetmezliğin iatrojenik nedenlerinden biri, yarık damağın düzeltilmesi için palatoplasti prosedürü uygulanan hastalarda düzeltmenin ardından palatal skar oluşumunun neden olduğu kısıtlı büyümedir (28).

### **2.2.2. Maksiller Transvers Yetmezlik Tanısı**

Maksiller transvers yetmezliğin doğru tanı ve tedavisi, transvers uyumsuzluğu da içeren herhangi bir dentofasiyal deformitenin düzeltilmesinden sonra uzun süreli bir dengenin sağlanması için gereklidir. Ancak izole maksiller transvers hipoplazi ile ilişkili olarak fasiyal yumuşak dokulardaki değişim de az olduğunda tanı zor olabilmektedir. Yumuşak doku değişimleri genellikle paranazal bölgede çöküntü ve daralmış alar taban ile limitlidir. Zigomatikomaksiller hipoplazinin miktarına bağlı olarak nazolabial katlantıların derinleşmesi ve zigomatik bölgede yetmezlikler gözlenebilir. İzole anteroposterior veya vertikal iskeletsel deformitelerin tanısı, ilişkili yumuşak doku bulgularının belirgin olmasından dolayı daha kolaydır. Transvers deformiteler, sagittal ve vertikal deformitelerle eş zamanlı olarak ortaya çıktığında teşhis edilemeyebilir. Tam ve doğru teşhis için klinik ve radyografik değerlendirme çok önemlidir (28).

#### **2.2.2.1. Klinik Değerlendirme**

Klinik değerlendirme yapılırken maksiller ark formu ve simetrisi, damak kubbesinin formu, gülme esnasında görülen bukkal koridorların genişliği, okluzyon ve baskın olan solunum tipi incelenmektedir. Tek veya çift taraflı çapraz kapanış, çapraşık, rotasyona uğramış ve palatinal veya bukkale yer değiştirmiş dişler, kum

saati şeklinde tanımlanan dar maksiller ark formu, derin ve dar palatal kubbe, geniş bukkal koridor varlığı ve dar burun kanatları maksiller darlığın klinik özellikleridir (28,38,39).

McNamara, klinik değerlendirmede üst çenede molarlar arası mesafenin ortalama 36-39 mm olması gerektiğini, eğer 31 mm'den az ise genişletmenin gerekliliği olduğunu belirtmektedir. Bukkale devrilmiş posterior dişler maksiller darlığı kamufle etmektedir. Bu vakalarda normal bir posterior okluzyon varmış gibi görülmekle birlikte maksillanın dar olduğu ve Wilson eğrisinin abartılı olduğu görülmektedir (1).

Yetişkin bir hastada çapraz kapanış değerlendirilirken, dişsel bir çapraz kapanış ile iskeletsel bir çapraz kapanış arasındaki ayırım iyi yapılmalıdır. Dişsel çapraz kapanışlar ortodontik tedavi ile düzeltilebilirler (28). Jacobs ve arkadaşları, çapraz kapanışın bir veya ikiden çok dişi kapsadığı durumlarda, muhtemelen iskeletsel bir uyumsuzluk olduğunu belirtmişlerdir (40). Transversal uyumsuzluğun derecesine bağlı olarak iskeletsel çapraz kapanış tek taraflı veya çift taraflı olarak ortaya çıkabilir. Tek taraflı çapraz kapanışlar daha seyrek gözlenir ve hafif veya orta dereceli transversal uyumsuzluklarla ilişkilidirler. Çift taraflı çapraz kapanışlar ise daha sık gözlenir ve daha ciddi transversal uyumsuzluklarla ilişkilidir (28).

Çene ucunda kayma iskeletsel posterior çapraz kapanıştan mı yoksa fonksiyonel kaymadan dolayı mı oluştuğunun ayırımı çok iyi yapılmalıdır (29). Çene ucunun fonksiyonel lateral kayması çoğunlukla transversal boyutlardaki sapmaya bağlı olarak gelişmektedir (41).

İskeletsel çapraz kapanışlarda, kraniyofasiyal yapılarda bir uyumsuzluk görülür. Bu durum üst veya alt çenenin asimetrik büyümesi veya genişliklerindeki orantısızlıktan kaynaklanabilir (42). İskeletsel posterior çapraz kapanış çift taraflı veya tek taraflı olarak görülebilir (32).

İskeletsel seviyedeki posterior çapraz kapanış, üst ve alt çene arasında transversal yöndeki uyumsuzluktan kaynaklanmaktadır. İskeletsel çapraz kapanış aşağıda belirtilen üst ve alt çeneye ait bozuklukların kombinasyonları sonucunda oluşabilmektedir:

- Dar üst çene ve normal alt çene
- Normal üst çene ve geniş alt çene
- Dar üst çene ve geniş alt çene

Dar üst çene ve geniş alt çene birleşimi en zor ve relapsı en çabuk olanıdır. Çünkü mandibula anterior bölgede çekim veya ostektomi olmadan etkili bir şekilde daraltılamaz. Bu nedenle transversal yetersizlik sadece üst çenenin genişletilmesiyle mümkündür (28).

Transvers maksiller yetmezliğin klinik belirtilerinden birisi olan ve ağız köşesinde görülen karanlık alanlar geniş bukkal koridor varlığında ortaya çıkmaktadır. Vanarsdall, mezofasiyal veya brakifasiyal iskelet pateni ile birlikte dar maksiller arkı olan bazı hastalarda gülümserken ağız köşelerinde meydana gelen karanlık alanları ifade etmek için ‘negatif boşluk’ terimini kullanmıştır (1).

Transversal maksiller yetmezlik ile ilişkili olarak en sık gözlenen deformiteler, maksillanın vertikal ve anteroposterior hipoplazileridir. Maksilla, büyüme esnasında ileri ve aşağıya doğru yer değiştirirken, aynı zamanda genişlemektedir. Bundan dolayı, eğer transversal maksiller yetmezlik mevcutsa, vertikal ve/veya sagittal hipoplazilerde genellikle bu duruma eşlik ederler. Maksillanın vertikal yönde aşırı büyümesi de transversal yetmezliklere eşlik eden bir başka deformitedir (28). Transversal maksiller yetmezliğe eşlik eden diğer dentofasiyal deformiteler, mandibular prognatizm, mandibular sagittal yetmezlikler, apertognati ve tamir edilmiş yarık damak olarak sayılabilir (44,45).

Transvers uyumsuzluğun varlığının ve derecesinin belirlenmesi ve deformitenin iskeletsel ve dental bileşenlerinin birbirinden ayırt edilmesi cerrahi planlanmadan önce yapılmalıdır (28).

#### **2.2.2.2. Model Analizi**

Transvers sapmanın miktarı ve apikal kemik kaidesinin yetersizliği ortodontik model analizleriyle belirlenebilmektedir (5). Çalışma modelleri, ark formunu ve şekli iyice değerlendirmek ve spesifik ölçümler yapmak için kullanılmaktadır (38).

Maksiller genişletme miktarının belirlenmesinde en çok başvurulan, dişler ve apikal kemik kaidesi arasındaki ilişkileri inceleyen analiz 'Howes Model Analizi'dir. Apikal kemik kaidesi; dişlerin apeksleri seviyesindeki alveolar çıkıntıların dış yüzeyleri tarafından sınırlanan kemik dokusudur. Bu analiz, dişler ve dişleri taşıyan kemik kaidesi arasındaki ilişkileri transvers yönde incelemektedir. Howes model analizine göre apikal kemik kaidesinin genişliği premolarlar arası diş kavsi genişliğine eşit ya da daha büyük olmalıdır (46).

Maksiller transvers yetmezliğin belirlenmesinde kullanılan bir başka model analizinde kullanılan ölçümler; maksiller molarların meziobukkal tüberkül tepeleri arasındaki mesafe olan maksiller molarlar arasındaki genişlik ve mandibular molarların median sulkusunun dişetine en yakın ya da orta kısımları arasındaki mesafe olan mandibular molarlar arası genişliktir. Bu analizde maksilla ve mandibulada molarlar arası ideal mesafe farkı erkeklerde + 1,6 mm, kadınlarda + 1,2 mm olarak belirlenmekte ve genişletme ihtiyacı bu farklara göre değerlendirilmektedir (47).

Genişletme miktarı değerlendirilirken, modellerde alt posterior dişlerin lingual kron torqu, üst posterior dişlerin bukkal kron torqu alıp almadığına bakılmalıdır (41). Üst molarların kronları bukkale eğimli ise maksiller ekspansiyonun kontrendikedir. Alt molar kronlarının linguale eğimli olması ise üst arkin genişletme ihtiyacının görülenden daha fazla olduğunu göstermektedir (48).

### **2.2.2.3. Radyografik Değerlendirme**

Maksiller transvers yetmezliklerin radyografik olarak değerlendirmelerinde iki boyutlu posteroanterior ve okluzal radyografiler ve üç boyutlu tomografiler kullanılmaktadır. Lehman ve arkadaşları midpalatal suture kemikleşmesinin değerlendirilmesinde esas olarak okluzal radyografiyi önermişlerdir (49). Okluzal radyografiler, midpalatal suture üzerine diğer kemik yapılarının süperpoze olması ve intermaksiller suture posterior bölümünün yeterli oranda görüntülenememesi nedeniyle güvenilir değildir. Ayrıca yapılan çalışmalarda midpalatal suture ekspansiyona fazla direnç göstermediği bildirildiğinden okluzal radyografilerin gerekliliği belirsizdir (50-54).

Maksilla ve mandibula arasındaki iskeletsel transvers uyumsuzlukların tanı ve değerlendirilmesinde en geçerli ve güvenilir radyografinin posteroanterior sefalogramlar olduğu bildirilmiştir (55). Ancak iskeletsel yapıların geleneksel yöntemlerle iki boyutlu olarak görüntülenmesinin, radyografik işaretlerin doğru belirlenmesi ve yerleşimini etkileyen teknik sınırlamalara sahip olduğu bilinmektedir (56,57).

Ricketts maksilla ve mandibula arasındaki transvers uyumsuzlukları değerlendirmek için spesifik radyografik noktalar ve ölçümler kullanarak göreceli normal değerler oluşturduğu bir analiz yöntemi geliştirmiştir. Bu noktalar; JR (sağ jugula), JL (sol jugula), AG (sağ antegonion), GA (sol antegonion), OR (sağ orbitale), OL (sol orbitale) noktalarıdır. Maksiller ve mandibular genişlik ve frontolateral yüz hatlarını bu noktalar ile belirlemek mümkündür. Maksiller genişlik maksilla tuber ve zigomatik çıkıntılar arasındaki kesişim noktaları olan JR ve JL arasındaki mesafedir. Mandibular genişlik ise gonial çıkıntının alt kenarındaki AG ve GA noktaları arasındaki mesafedir (35).

Belirlenen sefalometrik noktalar ile maksillomandibular genişlik farkı ve maksillomandibular transvers fark indeksi belirlenebilmektedir. Maksillomandibular genişlik farkı, sağ orbitale (OR) ile sağ antegonionu (AG), sol orbitale (OL) ile sol antegonionu (GA) birleştiren frontolateral fasiyal çizgiler ile sağ jugula (JR) ve sol jugula (JL) arasındaki mesafedir. Bu ölçüm, iki taraf için de ayrı olarak hesaplanarak normal değer olan  $10 \pm 1.5$  mm ile karşılaştırılır. Hesaplanan değer 10 mm'den büyükse maksilla ve mandibula arasında transvers bir uyumsuzluk bulunmaktadır (35,59,61). Her iki taraf için 10 mm'den büyük değerler toplanarak toplam transvers yetmezlik miktarı hesaplanır. Bu teknik, toplam uyumsuzluğun hesaplanmasında ve bir tarafta diğer taraftan fazla yetmezlik veya fazlalık olup olmadığının belirlenmesi için çok yararlıdır. Ancak bu teknik uyumsuzluğun hangi çeneden ileri geldiğini tespit edemez veya mandibular asimetri varlığında yanlış sonuçlar elde edilebilir.

Gerçek maksillomandibular fark, sağ ve sol antegonial çentik noktaları (AG-GA) arasındaki mesafeden, sağ ve sol tarafta jugal çıkıntı üzerinde zigomatik arkin tüber maksillayı kestiği noktalar (JR-JL) arasındaki mesafenin çıkartılması ile elde

edilebilir. Yetişkin bir bireyde 5 mm'den fazla bir maksillomandibular transversal fark indeksi cerrahi olarak genişletme gerekliliğini ortaya koymaktadır (28).

Son yıllarda üç boyutlu görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler maksiller darlığın, kemik yoğunluğunun, kraniyofasiyal yapıların daha ayrıntılı ve doğru şekilde değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur (53,63-67). Üç boyutlu görüntüleme için bilgisayarlı tomografi, konik ışınlı bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans (MR) ve üç boyutlu yüzey görüntülemesi-stereofotogrametri (3dMD) kullanılmaktadır (68,69).

### **2.2.3. Maksiller Transvers Yetmezlik Tedavisi**

Maksillomandibular transvers uyumsuzlukların tedavisi için 4 teknik uygulanabilir:

1. Yavaş dentoalveolar genişletme
2. İskeletsel hızlı maksiller genişletme
3. Cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme
4. Segmental maksiller osteotomi

Yavaş dentoalveolar genişletme ile 2-4 ay süresince diş hareketi sağlanırken, iskeletsel hızlı maksiller genişletmede 1-4 hafta aralığında maksillanın iskeletsel genişlemesi tamamlanmaktadır. Cerrahi destekli hızlı maksiller genişletmede ise 1-2 hafta içinde iskeletsel maksiller genişletme elde etmek için ortodontik veya ortopedik apareyler ile osteotomiler birlikte kullanılmaktadır (70).

Transvers yetmezliklerde tedavi seçimi hastanın iskeletsel gelişimine, genişleme miktarına ve eşlik eden sagittal veya dikey bir problemin varlığına bağlıdır (38,55,76). Maksiller transvers uyumsuzluğun düzeltmek için uygulanacak teknik seçiminde göze alınması gereken en önemli faktör iskeletsel gelişimdir. Yavaş maksiller genişletmede kullanılan düşük kuvvetler ilk dişlenme döneminde etkili olurken, karışık dişlenme dönemindeki hastaların tedavisinde hızlı maksiller genişletme tercih edilmektedir. Orta palatal süturun tamamen kapandığı yetişkin hastalarda maksiller genişletme için en uygun tedavi seçeneği cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme veya segmental maksiller osteotomilerdir (28).

Maksillanın transvers büyümesinin tamamlanması veya orta palatal süturun tamamen kemikleşmesinden sonra cerrahisiz maksiller genişletmede çok az iskeletsel hareket olmakta ve temel olarak genişletme alveoler kemik ve dişlerdeki devrilme ile sağlanarak büyük ölçüde başarısız olmaktadır (55). Genç erişkin ve yetişkinlerde hızlı maksiller genişletmenin istenmeyen etkilerini azaltmak için maksiller genişletme cerrahi desteği ile sağlanabilmekte ve tedavi sınırları genişletilmektedir (38,70).

### **2.3. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme**

Maksiller transvers genişlik uyumsuzluklarını düzeltme kavramı ilk olarak 1860 yılında Angell tarafından tarif edilmiştir. Haas, 1961 yılında genişletme apareylerini kullanarak bu kavramı yeniden tanımlamıştır (75). Büyümesi devam eden bireylerde cerrahisiz hızlı maksiller genişletme ile orta palatal süturun başarılı bir şekilde açıldığı gözlenmiş olmasına rağmen yetişkin hastalarda uygulanan hızlı maksiller genişletme sınırlı genişleme miktarına, stabil olmayan sonuçlar elde edilmesine, genişletme aygıtının palatal doku üzerinde uyguladığı baskı nedeniyle iskemi ve ülserasyon oluşmasına, genişlemeye karşı oluşan direnç nedeniyle şiddetli ağrıya, dişlerdeki devrilme nedeniyle alt çenede saat yönünde rotasyona, periodontal komplikasyonlara, maksiller posterior dişlerde dişeti çekilmesine, bukkal kemik kaybı ve kök rezorbsiyonuna neden olmaktadır (51,52,55,62,71-74).

#### **2.3.1. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Endikasyonları**

Yapılan çalışmalar yaşın artmasıyla birlikte median palatal süturun ossifikasyonunun arttığını ortaya koymuştur. Literatürde, hızlı maksiller genişletmenin cerrahi yardımıyla yapılmasının gerekli olduğu düşünülen yaş grupları farklılık göstermektedir (48,77,78).

- İskeletsel maksillo-mandibular transvers uyumsuzluğun 5 mm ve üzeri olduğu durumlar (7 mm'den fazla olan uyumsuzluklarda CDHMG kesin endikedir.)
- Nasal solunumu etkileyecek kadar ciddi nasal stenozisi bulunan vakalar



- Genişliği fazla olan siyah bukkal koridorların varlığı
- Ortodontik hızlı maksiller genişletmenin başarısız olduğu vakalar
- Maksilla kanin – premolar bölgesinde kayda değer bukkal dişeti çekilmesinin olduğu veya gingival dokunun son derece ince ve narin olduğu vakalar
- Yarık damak deformitesi ile ilişkili maksiller hipoplazinin tedavisi
- Çekimsiz tedavi planlanan ve maksiller çapraşıklığın bulunduğu vakalarda gerekli boşluğun sağlanması
- Maksillanın başka bir yönde hareketinin planlanmadığı ve düzgün posterior çapraz kapanış için maksiller ark boyutunun arttırılması gereken vakalar
- Ortognatik cerrahi planlanan vakalarda segmental maksiller osteotomi ile ilişkili hata payını en aza indirilmesi (4,5,79-84)

### **2.3.2. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Tekniği**

CDHMG; ilk olarak 1938 yılında Brown tarafından orta palatal süturun osteotomisi olarak tanımlanmıştır. CDHMG için birçok cerrahi yaklaşım önerilmiş ve kullanılmıştır. Cerrahi yaklaşımda uygulanacak osteotominin seçimi üst çene genişlemesinde direnç gösteren yapılarla göre belirlenmiştir (42). Orta yüzün lateral kuvvetlere karşı oluşan direnç alanları; anteriorda apertura piriformis, lateralde zigomatik destek bölgesi, posteriorda pterygoid birleşim ve orta palatal sütur olarak belirtilmiştir (38). İlk yapılan araştırmalarda orta palatal süturun temel direnç bölgesi olduğunu savunan araştırmacılar bu bölgede yapılacak osteotominin yeterli olacağını savunmuşlardır (3,78,85). Timms histolojik çalışmaları baz alarak transvers yönde genişletmeye direnç gösteren en önemli bölgenin orta palatal sütur olduğu hipotezini öne sürmüş ve izole bir orta palatal osteotominin yeterli olacağını savunmuştur (78). Bununla birlikte bazı araştırmacılar da orta palatal sütur osteotomisi yapılmaksızın priform kenardan pterygoid çıkıntılara kadar uzanan izole bir lateral osteotominin yeterli olacağını savunmuşlar ve böylece orta palatal sütur ve pterygomaksiller birleşimde osteotomi yapılmamasının operasyon süresi ve insiziv kanalda hasar

oluşma riskini azaltacağını ve pterygoid plakların ayrılması sırasında oluşabilecek komplikasyonların önlenebileceğini bildirmişlerdir (86,87). Benzer şekilde Lehman ve Haas zigomatikomaksiller destek bölgesindeki osteotominin yeterli olduğunu savunmuşlar ve orta palatal sütür osteotomisinin gerekli olmadığını öne sürmüşlerdir (88).

Kennedy ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında maksiller transvers genişletmede en etkili yöntemin lateral osteotomi olduğunu ve orta palatal sütür osteotomisi ile beraber uygulanan lateral osteotominin en güvenilir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (74).

Shetty ve arkadaşları insan kafatasından ürettikleri modeller ile yaptıkları çalışmada maksiller genişletmede en önemli direnç bölgelerinin orta palatal sütür ve pterygomaksiller birleşim olduğunu, yetişkinlerde maksiller transvers genişletmenin başarılı bir şekilde sonuçlanması için tam bir orta palatal sütür osteotomisi ile birlikte pterygomaksiller birleşimin ayrılmasının gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Orta palatal sütür osteotomisinin sert damağın arka bölgesine kadar ilerlemesinin yalnızca ön bölgede uygulanan osteotomiden daha uygun olduğunu belirtmişlerdir (89).

Holberg ve arkadaşları, pterygomaksiller birleşimlerin serbestleştirilmesinin kafa tabanında ve orta yüzde maksiller genişletmeye bağlı olarak oluşan gerilimleri azaltmada en etkili osteotomi olduğunu ancak bu yöntemin geleneksel lateral osteotomilerden çok daha invaziv olduğunu belirtmişlerdir. Holberg ve arkadaşlarına göre pterygomaksiller birleşim osteotomisi sfenoid kemiğin pterygoid çıkıntılarında ve orta yüzün anatomik yapılarında oluşan gerilimleri belirgin şekilde azaltmaktadır. Anatomik yapılar üzerindeki gerilimin azalması ile CDHMG'nin stabilitesi artmaktadır (7). Laudemann ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada 20 yaşından önce pterygomaksiller sütürde tam bir birleşme gerçekleşmediğini dolayısıyla pterygoid plaklarda 20 yaşın altındaki bireylerde osteotomiye gerek olmadığını belirtmişlerdir (64).

Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda zigomatikomaksiller destek, orta palatal sütür ve pterygomaksiller birleşimi içeren bütün maksiller kemik artikülasyonlarında osteotomi yapılmasını belirtmişlerdir (73,90,91). Maksillanın komşu kemiklerle yaptığı tüm birleşimlerde transvers genişlemeye direnç olduğu

ve uygulanacak tekniğin subtotal Le Fort I osteotomisi olması gerektiği savunulmuştur (62).

CDHMG cerrahisinde uygulanan teknik aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1. Mukogingival birleşimin 5 mm üzerinden yapılan ve 1. Molar diş bölgesinden orta hatta uzanan çift taraflı vestibuler insizyon.
2. Piriform kenardan pterigomaksiller fissüre kadar zigomatik destekte basamak oluşturacak şekilde okluzal düzleme paralel yapılan çift taraflı maksiller osteotomi.
3. Genişleme sırasında septal deviasyonun engellenmesi için nazal septumun serbestleştirilmesi.
4. Anterior nazal spinadan posterior nazal spinaya doğru uzanan orta palatal hat osteotomisi ve orta palatal süturun serbestleştirilmesi.
5. Simetrik açılmanın değerlendirilmesi için genişletme apareyinin 1-1,5 mm aktivasyonu.
6. Üst dudağın ve nazal tabanın yumuşak dokusunu kontrol altına almak için alar tabanı kavrayacak şekilde yumuşak dokunun kapatılması.

Operasyon sırasında genişletme apareyi 3-4 mm aktive edilip ardından 1-1,5 mm'lik final açıklığına geri döndürülür. Palatin kemiğinin perpendikular laminası kalın olduğundan posterior bölgede genişlemeye belirgin direnç gösterir. Maksimum genişleme seviyesinde yeteri kadar ayrılma sağlanmamış ise orta hat palatal osteotomisi kontrol edilmeli, gerekliyse osteotomi arttırılmalıdır. Lateral nazal duvarlarının ayrılması transvers genişlemeye çok az direnç gösterdiklerinden gerekli değildir. Lateral nasal duvarlar maksillanın tamamen kafa kaidesinden ayrılmasını engeller (28). CDHMG tek taraflı veya asimetric maksiller deformitelerde de uygulanabilir (73,86). Bu durumda osteotomi tek taraflı olarak uygulanır ve genişleme için osteotomi yapılmayan taraftan destek alınır (3, 73).

### 2.3.4. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Apareyleri

Şiddetli maksiller hipoplazi ile ilişkili genç erişkin vakalarda, maksiller arktaki istenilen genişleme miktarı tek başına geleneksel ortodontik genişletme yöntemleriyle elde edilemeyebilir. CDHMG; maksillanın genişlemesini kolaylaştırmak için parsiyel osteotomi veya kortikotomi ile maksillanın ortopedik ekspansiyonunun kombinasyonu olan distraksiyon osteogenezi çeşididir (92). Bishara ve Staley, Mommaerts ve Glassman ve arkadaşlarına göre CDHMG ile lokal kemik osteotomisi ve diş veya kemik destekli distraktörlerle kemikleşmiş palatal süturların üstesinden gelinebilir (48,86,93).

CDHMG operasyonundan önce genişletme apareyleri ağıza yerleştirilmiş olmalıdır (94). CDHMG hastalarında hareketli apareyler ameliyat sırasında ve sonrasında yeterli retansiyon ve stabiliteye sahip olmadığından sabit apareylerin kullanımı önerilmektedir (38).

Haas apareyi, 1961 yılında Andrew J. Haas tarafından tanıtılan diş ve doku destekli bir apareydir (75). Haas apareyinde bulunan palatal bölgedeki akrilik destek ile aktivasyon kuvveti posterior dişler ve palatal kubbe arasında daha iyi dağıtılmaktadır. Hyrax apareyinde ise palatal bölgede akrilik destek bulunmadığından uygulanan kuvvet direk destek dişler aracılığıyla dağılır (38,67).

Hyrax, iki veya dört bantlı olarak üretilen bir genişletme apareyidir. İki bantlı olarak üretilen Hyrax apareylerinde özellikle 1. molar dişler olmak üzere maksillanın her iki tarafında bir diş bantlanır. Dört bantlı olarak üretilen Hyrax apareyinde molar dişlere 1. premolar dişler de dahil edilmektedir (38). Hyrax apareyi ile uygulanan kuvvetler periodontal ligamente, diş köklerine ve alveolar kemiğe iletiildiğinden ortopedik hareket ile birlikte ortodontik hareket de gözlenmektedir (95). Hyrax genişletme apareyi ile gerçekleştirilen maksiller genişletmede dişlerde de bir miktar devrilme görülmekte, bu devrilme hareketi 1. premolar dişlerde 1. molar dişlere oranla daha fazla olmaktadır (82).

Rijit Akrilik Bonded Maksiller Genişletme Aygıtı posterior dişlerin bukkal, okluzal ve palatinal yüzeylerini, anterior dişlerin de sadece palatinal yüzlerini saran rijit akrilikten oluşan diş ve doku destekli bir aygıttır. Rijit bir yapıya sahip olması

nedeniyle, dişlerde daha az devrilme ve daha fazla iskeletsel genişletme sağladığı belirtilmektedir (96-98).

Geleneksel diş destekli apareylerde; periodontal problemler, kortikal fenestrasyonlar, ankraj alınan dişte devrilme ve ankraj kaybı, bukkal kök rezorbsiyonları, alveolar segmentte devrilme ve kötü oral hijyene sahip hastalarda diş çürükleri gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir (86,93).

Kemik destekli distraktör olan ‘Transpalatal Distraktör’ (TPD<sup>TM</sup> – Surgitech cvoha, L. Bauwenstraat 20, 8200 Brugge, Belgium) Mommaerts tarafından tanıtılmıştır. TPD ile dişlerin devrilmesi ve palatal yumuşak doku nekrozu gibi istenmeyen etkilerin önüne geçilebilmektedir. Mommaerts bu distraktörün en büyük avantajını uygulanan kuvvetleri mekanik olarak istenen seviyede doğrudan kemiğe iletmesi olarak bildirmiştir (93).

Kullanımda olan diğer bazı kemik destekli apareyler; ‘Magdeburg Palatal Distraktör’ (Martin Medizin-Technik, Tuttlingen, Germany), ‘MDO-R Apareyi’ (Orthognathics, Ltd, Zurich, Switzerland) ve Rotterdam Palatal Distraktör (KLS Martin, Postfach 60, D-78501 Tuttlingen, Germany) olarak sayılabilir (38).

Kemik destekli apareylerin yerleştirilmesi esnasında diş köklerine zarar verilme riski, aparey dayanaklarının gevşeme olasılığı ve lokal anestezi altında apareyin çıkarılmasının zorluğu gibi dezavantajları bulunmaktadır (99). Mommaerts kemik destekli apareyler ile uygulanan tedavide daha stabil sonuçlar elde edileceğini belirtmiştir (93). Ancak bazı araştırmacılar diş ve kemik destekli apareylerin cerrahi sonrası stabilitelerini değerlendirmiş ve belirgin farklılıklar olmadığını belirtmiştir. (80,99,100)

### **2.3.3. Latent Dönem ve Aparey Aktivasyon Protokolü**

Birçok araştırmacı genişletme apareyinin stabilitesinin kontrolünü ve maksillanın iki yarısında direnç alanlarının kaldırılmasını sağlamak için aktivasyonunun cerrahi operasyon sırasında başlatılması gerektiğini önermektedir. Ameliyat sonrası protokoller araştırmacılara göre farklılık göstermektedir (38).

Latent dönem, osteotomi ile distraksiyon fazı arasındaki dönemdir (101). Latent dönemin uzunluğu dokulara kallus oluşumuna izin verecek kadar uzun konsolidasyon oluşmayacak kadar olmalıdır (4).

Araştırmacılar arasında latent periyod için önerilen süre 0-14 gün süresinde değişkenlik göstermektedir (102). Bazı araştırmacılar operasyondan sonra aktivasyon için iyileşme periyodu için beklemenin gereksiz olduğunu söylemişlerdir (103). Tavakoli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kraniyofasiyal bölgede 0, 4 ve 7 günlük iyileşme sürelerinden sonra biyomekanik özellikler ve kemik yoğunluğu açısından gruplar arasında fark olmadığını göstermişlerdir (87). Troulis ve arkadaşları da Tavakoli ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuçlara benzer sonuçlar bulmuşlar ve maksillofasiyal bölgenin kanlanmasının iyi olmasından dolayı uzun kemiklerden farklı olduğunu ve genişletme öncesi iyileşme süresinin gereksiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (104). Genel olarak yapılan araştırmalar incelendiğinde, Mommaerts 5 ila 7 gün (93), Glassman ve arkadaşları 2 gün (86), Betts ve arkadaşları, 5 gün (55), Koudstaal ve arkadaşları 7 gün (105), Aziz ve arkadaşları ise 3 ila 7 gün (106) latent dönem için beklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Kullanılan çoğu apareyde kullanılan vida adımı bir çeyrek tura eşit olacak şekilde 0.25 mm'dir.(38) Cerrahi sırasında yapılacak olan aktivasyon miktarı araştırmacılara göre farklılık göstermektedir. Betts ve arkadaşları 1 - 1,5 mm (55), Woods ve arkadaşları 2-3 mm açılmasını sonra 4 tur geri çevrilmesini (84), Schimming ve arkadaşları 12 tur (3 mm) açılmasını 3 dakika beklendikten sonra 8 tur (2 mm) kapatılmasını (107), Pinto ve arkadaşları 1,5 - 2 mm açılmasını önermişlerdir.(108) Kabul gören aktivasyon miktarı 0.25 - 1 mm arasında değişmektedir (79).

Maksilladaki genişleme süresince hasta çok az rahatsızlık hissetmelidir. Eğer hasta aparey aktivasyonu ile ağrı hissediyorsa maksillada yetersiz mobilizasyon ve kemik düzensizlikleri olabilir veya genişletme aygıtının çalışması düzgün olmayabilir. Cerrahi operasyon sırasında lateral nazal duvarlarda osteotomi uygulanmadığı için frontonazal suture çevresinde ve palatin kemiğin genişlemeye karşı gösterdiği direnç sebebiyle posterior orbital bölgede ağrı meydana gelebilmektedir. Genişletme periyodu süresince her bir santral keserin mezialinde

oluşan yapışık dişeti dokusu, iskeletsel ve dental genişlemeye karşı dişeti dokusunun cevabıdır. Oluşan yapışık dişeti dokusunun simetrik olması aynı zamanda simetrik bir genişlemenin göstergesidir. Dişeti çekilmesi veya kök yüzeyi ile dişeti arasında aralık oluşumu gözlenirse genişletme miktarı azaltılmalıdır (28).

Osteotomi sahalarının iyileşmesinden önce hedeflenen transvers boyutların elde edilebilmesi için maksiller genişletme cerrahiyi takiben 4 hafta içinde sağlanmalıdır. Maksiller genişletme protokolünün bu süreden sonra devam etmesi halinde hastada ağrı görülebilir (62,71,109-112).

### **2.3.5. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Sonrası Stabilite ve Nüks**

Cerrahi transvers değişiklikler diğer cerrahi ve ortodontik hareketlere göre uzun dönemde daha istikrarsızdır. Orta palatal osteotomi bölgesinde yeni oluşan kemik devamlılığının sağlanması yaklaşık 6 ay sürmektedir (28). Yeni oluşan kemik dokunun olgunlaşma sürecinin tamamlanması için gerekli olan 6 aylık sürede genişletme sırasında kullanılan aparey sabitlenerek kullanılabilen veya 3 ay genişletme apareyi 3 ay hareketli aparey kullanılarak da gerekli olan 6 aylık süre tamamlanabilmektedir (109,113). CDHMG sonrası stabilitenin değerlendirildiği çalışmalar karşılaştırıldığında, uygulama farklılıklarının stabilitede de farklılıklara neden olabileceği bildirilmiştir (113).

CDHMG için fazla düzeltmenin gerekli olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar fazla düzeltmenin gerekli olmadığını belirtmiş, bazıları ise istenmeyen sonuç ve relaps potansiyelini göz önünde bulundurarak fazla düzeltme yapılması gerektiğini savunmuşlardır (28,62,86,109).

CDHMG uygulanan ve diş destekli apareyin kullanıldığı hastalarda destek dişlerde istenmeyen hareketler meydana gelebilir. Bu durumda relaps potansiyeli göz önünde bulundurularak fazla düzeltme ve uzun süreli retansiyon önerilmektedir (114). Bununla birlikte diş ve kemik destekli apareyler kullanılarak uygulanan CDHMG sonrası stabilitenin değerlendirildiği araştırmalarda anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (80,99,100).

### 2.3.6. Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Komplikasyonları

- En sık karşılaşılan ve en önemli komplikasyonlardan biri kanamadır (81,94). Operasyon sırasında ilgili anatomik yapıların iyi bilinmesi, nazal mukozanın kaldırılması esnasında dikkatli olunması, lateral nazal duvar osteotomilerinde aşırıya kaçılmaması ve pterygoid osteotomun uygun şekilde yerleştirilmesi ve yönlendirilmesi ile kanama komplikasyonunun gerçekleşme riski azaltılabilir (94).
- Cerrahi sonrası dişlerde pulpal kan akımının değişmesi sonucu canlılık kaybı görülebilir. Horizontal osteotomilerin diş apekslerinin 5 mm üzerinden yapılması ile bu komplikasyondan elimine edilebilir (94).
- Maksiller osteotominin yetersiz olduğu ve buna bağlı olarak maksillanın serbestleştirilmesinin eksik kaldığı durumlarda asimetrik genişleme, ağrı, dişlerde devrilme ve dişlerin alveolar segmente bukkale doğru uyguladığı kuvvet sonucu periodontal yıkım ve dişeti çekilmeleri meydana gelebilir (81,94,99).
- Yetersiz serbestleştirme neticesinde apareyin temas ettiği mukozaya uyguladığı basınç artar ve bunun sonucu olarak yumuşak doku nekrozu gelişebilir.
- Pterygoid plakların ayrılmadığı vakalarda sfenoid sinüs tabanının ve tavanının kırılması sonucu görme kaybı yaşanabilir (115).
- Pterygomaksiller osteotomiler sonrası bilateral lingual sinir parestezisi gelişebilir (116).
- Genişletme apareyinin kendisinden kaynaklanan komplikasyonlar, apareyin yetersiz genişlemesi, yapım aşamasındaki hatalardan kaynaklanan deformasyonlar, apareyin veya orta palatal vidanın yerinden çıkması ve gevşemesi olarak sıralanabilir (94).



## 2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı

DOS'un kompozisyonu ve potansiyel tanı değeri 1950'lerde tanımlanmıştır. Brill ve Krasse deney hayvanları ile yaptığı çalışmada sistemik dolaşıma enjekte edilen floresans özellikli bir boyayı dişeti sulkusuna yerleştirdikleri filtre kağıdı ile tespit etmişlerdir (117). Egelberg dişeti stimülasyonun ardından dentogingival kan damarlarının vasküler geçirgenliğinde artış olduğunu ve bunun dişeti sulkusunda sıvı birikmesine yol açtığını gözlemlemiştir (118). Diş yüzeyi ve birleşim epiteli arasındaki dişeti oluğu sıvısının varlığı uzun süredir bilinmesine rağmen yapısı, kökeni, içeriği ve savunma mekanizmasındaki rolü tartışma konusu olmuştur (119-121).

Dişeti oluğu sıvısı; esas olarak kökeni kan plazması olan, diş yüzeyi ve epitel arasındaki sulkus içinde çeşitli kompozisyonlarda bulunarak sulkusun ekolojisini belirleme özelliğine sahip bir biyolojik sıvı veya eksudadır (122-124). DOS, dişeti oluğunu yıkama ve konakçının savunma bileşenlerini sulkusa getirme işlevi görür (125). DOS içeriğinde elektrolitler, metabolik ve bakteriyel ürünler, enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri, organik bileşikler, hücresel elementler (deskuame epitel hücreler, bakteri, nötrofiller, lenfositler, monosit/makrofajlar), endotoksinler, antibakteriyel faktörler, sitotoksik maddeler, immunoglobulinler ve diğer bileşenler bulunmaktadır (122,125,126).

DOS'un tanısal potansiyeli uzun zamandır bilinmesine rağmen akışının önemi çok az vurgulanmıştır. DOS akışı veya akış hızı, sıvının dişeti oluğunda veya cebinde içeri ve dışarı doğru hareket etme sürecidir. Sıvının saatte sadece birkaç mikrolitre gibi az bir akış hızı vardır. DOS'un akışı hızı sağlıklı bireylerde sıg sulkus için 3 – 8 ml/ saat, orta derecede periodontal hastalığa sahip ceplerde yaklaşık 20 ml/ saat ve ileri derecede periodontal hastalığı olan ceplerde 137 ml/ saat olarak gözlemlenmiştir. Gingival sulkus veya periodontal cep DOS'un aktığı bir dinlenme hacmine de sahiptir. Ancak birçok araştırmacı, gingival sulkusun veya periodontal cebin dinlenme hacminin ihmal edilebilir olduğunu dolayısıyla toplanmış herhangi bir DOS örneği hacminin DOS akış oranı olduğunu varsaymaktadır (124).

Sağlıklı dişetinde DOS akışı minimum düzeydedir (123,127). Sulkuler ve birleşim epitelinin altında bulunan bağ dokunun enflamasyonunda damarlardaki

dilatasyon, damar geçirgenliği ve bağ dokusuna geçen plazma miktarının artmasına bağlı olarak sıvı akışında artış gözlenmektedir (119,124). Sıvı akışı hızı ve hacmi cep derinliği ve dişeti enflamasyonunun şiddeti ile doğru orantılıdır (127). Birçok yazar, DOS hacminin dişeti iltihabının değerlendirilmesi için objektif, duyarlı ve güvenilir bir araç olduğunu öne sürmüştür (128).

DOS akışı, oral kontraseptiflerin kullanımı, ovulasyon, menstruasyon, hamilelik, gingivitis, sert gıdaların çiğnenmesi, diş fırçalama ve periodontal tedaviler sırasında oluşan mekanik travma ile artış gösterebilir (122,129).

DOS ile ilgili yapılan araştırmalarda DOS içeriğinin dişeti iltihabı ile değişim gösterdiği görülmüştür (130). Enflamasyon sırasında akış oranı artan DOS'un içeriği enflamatuar eksudaya benzemeye başlar (122). Artan DOS akışı bakteri kolonilerini ve onların metabolitlerini sulkustan uzaklaştırıp dokuya nüfuz etmelerini kısıtlayarak konak savunmasına katkıda bulunur (123). Yapılan alışmalarda DOS'taki bakteriyel ürünlerin ve konağın enflamatuar doku yanıtının, periodontal hastalıkların patogenezi ve tanısı ile ilgili önemi bildirilmiştir (126,131).

#### **2.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri**

Dişeti oluğu sıvısının sulkusta kısıtlı miktarlarda bulunması toplanmasını zorlaştırmaktadır.

Dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri;

1. Dişeti oluğu yıkama yöntemi
2. Kapiler tüp yöntemi
3. Sulkus çevresine ve içine iplik yerleştirme yöntemi
4. Kağıt şerit ile toplama yöntemi olarak sınıflandırılabilir (125).

Dişeti oluğu yıkama yönteminde iki farklı teknik kullanılmıştır. Dişeti oluğu, genellikle sabit hacimde olan Hanks'ın dengeli tuz çözeltisi gibi bir izotonik çözelti ile perfüze edilir. Bu şekilde hem hücresel bileşenleri hem de plazma proteinlerini içeren seyreltilmiş bir çözelti elde edilir (119). İlk yöntemde dişeti kenarlarını takip eden oluk ve yumuşak kenarlara sahip dört toplama tüpü ile bağlantılı bütün

maksillayı örtecek sert bir akrilik plak hazırlanır. Yıkama işlemi peristaltik pompa kullanılarak sulkusun bir taraftan diğerine doğru durulanmasıyla sağlanır (122). Metodun modifikasyonunda, biri diğerinin içine yerleştirilmiş iki enjeksiyon iğnesi kullanılır. Örnek toplama sırasında içte kalan iğne cebin dibinde, dışta kalan iğne ise dişeti kenarındadır. DOS dışta kalan toplama iğnesi ile örnek tüpünün içerisine boşaltılır (132).

Kapiler tüp yönteminde, standart uzunluk ve çaptaki kılcal tüpler cebe yerleştirilip daha sonra içeriği santrifüj ve analiz edilir (125). Bu teknik ile sağlıklı dişetinde yeterli hacimde DOS elde etmek zordur. Makul bir oranda sıvı toplanması için bazı bölgelerde 30 dakikanın üzerinde toplama süresi gerekebilir (119).

İplik yerleştirme yöntemi Weinstein tarafından uygulanmıştır. Bu yöntemde dişeti oluşuna yerleştirilen ipliklerle toplanan sıvı miktarı, ipliğin tartılması ile tahmini olarak hesaplanır (125).

DOS örneklemelerinde çeşitli toplama yöntemleri bildirilmiştir. Bu yöntemler içinde en sık tercih edilen yöntem kağıt şerit yöntemi olmuştur (134). Kağıt şerit ile toplama yönteminde kağıt şeritler dişeti oluşunun içine (oluk içi yöntem) veya girişine (oluk dışı yöntem) yerleştirilir (119). Oluk içi yöntem iki şekilde yapılır. Brill tekniği ile kağıt şeritler oluşun içine direnç hissedilinceye kadar ilerletilir. Bu teknik sulkuler epitelin irritasyonuna neden olarak sıvı akışını etkileyebilir (117). Bu irritasyonu en aza indirmek için, Løe ve Holm-Pedersen, kağıt şeridi cebin girişine veya cep girişinin üzerine yerleştirmiştir (125). Oluk dışı yöntemde, kağıt şerit dişin bukkal yüzeyinde oluk girişine yakın şekilde konumlandırılır. Bu yöntem ile örnek elde etme süresi uzun ve toplanan sıvı miktarı azdır. Kağıt şeridin konumundan dolayı tükürük ve plak ile kontaminasyon riski yüksektir (122). Oluk içi yöntem ile daha kısa sürede daha fazla örnek toplanabildiğinden klinikte kullanımı daha yaygındır (128,133).

Kağıt şerit ile toplanan DOS miktarının ölçülmesinde çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler; kağıt şeritlerin ıslak alanlarının ninhidrin ile daha görünebilir hale getirilerek mikroskop altında incelenmesi, kağıt şeritlerin tartılması, elektronik yöntemdir (125). Elektronik ölçüm yönteminde Periotron® cihazı kullanılmaktadır. Kağıt şeritlerin ıslaklığı elektrik akımının akışını etkileyerek dijital

bir okuma sağlar (119,125). Periotron cihazında belirlenen değer periotron ünitesi (PÜ) olarak veya bilgisayar programıyla mikrolitreye çevrilerek belirlenir (135).

DOS ölçümlerinin geçerliliği kağıt şeritlerin tükürük, plak ve kan kontaminasyonunun önlenmesine bağlıdır. Kan ve tükürük ile kontamine olmuş kağıt şeritler kullanılmamalıdır (119,136).

## **2.5. Kemik Metabolizması**

Kemik, iskeletsel dayanıklılığın sağlanması, organların korunmasında, kalsiyum gibi hayati iyonların depolanmasında, kas desteğinde ve immün hücrelerin gelişiminde önemlidir (137,141). Mineralize matriks yapısında özelleşmiş bir bağ dokusu olan kemik, yapım ve yıkım aşamalarının uyumu sayesinde kalsiyum ve fosfor homeostazisini ve asit baz dengesinin korunmasını sağlamaktadır (138,142).

Kemik yapım ve yıkımı yaşam boyu devam etmektedir (139). Fizyolojik koşullar altında kemik yıkımı ve yapımı arasında denge vardır (140). Osteblast ve osteoklastlar arasındaki denge ile sağlanan kemik matriksinin yeniden şekillenmesi özellikle iskeletsel dayanıklılık ve kalsiyum depolanmasında gereklidir. Osteoblastlar mezenkimal kökenlidir, osteoklastlar ise myeloid hematopoietik öncü hücrelerin uyarılmasıyla oluşmaktadır. Osteoklast oluşumu, kemik stromasındaki osteoblast ve öncü osteoklast hücrelerinin hücre teması yoluyla etkileşime geçmesiyle gerçekleşmektedir (137).

Çeşitli hormon ve sitokinler kemik yapım ve yıkım aşamalarında etkili olmakla birlikte esas etki RANK, RANKL ve OPG ile gerçekleşir (142).

### **2.5.1. RANK**

TNF reseptör süper ailesinin bir üyesi olan RANK, monosit-makrofaj sistemi hücreleri, T ve B hücreleri, osteoklast preküsör hücreleri, olgun osteoklastlar, fibroblastlar ve dendritik hücrelerden eksprese edilen tip 1 homotrimerik transmembran proteinidir. TNFRSF11a; 28 amino asitlik bir sinyal peptidi, N-terminal hücre dışı alanı, C-terminal geniş bir sitoplazmik alan ve 21 aminoasitlik kısa bir transmembran alanı ile birlikte toplamda 616 amino asit içermektedir (143).

RANK kodlayan insan geni 18q22.1 kromozomunda bulunan TNFRSF11a; makrofaj-monosit soy hücrelerinde preosteoklastik hücreler, T ve B hücreleri, dendritik hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilir. Osteoklastogenezis ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptör, osteoklast differensiyasyon ve aktivasyon reseptörü olarak da adlandırılmaktadır (143,144).

### 2.5.2. RANKL

RANKL; kemik, akciğer, kemik iliği ve lenfoid dokularda üretilen TNF süper ailesine ait bir proteindir (13,15,145). RANKL sentezinin düzenlenmesi büyüme faktörleri ve peptidler (TGF  $\beta$ 1, fibroblast büyüme faktörü-2, PTH ilişkili protein), sitokinler (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, TNF-  $\alpha$ ), hormonlar (1.25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>) ve glukokortikoidler tarafından sağlanır (141,144,146,147). Tip II homotrimerik yapıda ve 317 amino asit içeren bir transmembran proteini olan RANKL, osteoklast farklılaşma faktörü (ODF), TNF ilişkili aktivasyonla indüklenmiş sitokin (TRANCE), TNFSF11 ve osteoprotegerin ligandı gibi isimlere sahiptir (145,148). RANKL kodlayan gen insanda 13q14.11 lokasyonunda bulunmaktadır (137).

RANKL üç izoform olarak bulunur ve bu izoformlar membranöz veya çözünür halde osteoklastogenezisi farklı şekillerde düzenleyebilir (15). Stromal hücreler, osteoblastik hücreler, fibroblastlar ve aktive T hücreleri membrana bağlı yapıdaki RANKL'ı eksprese eder. Membrana bağlı yapıdaki RANKL, TNF- $\alpha$  dönüştürücü enzimler tarafından çözünür forma dönüştürülür (149). RANKL; öncül ve olgun osteoklastlar, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır (141,146,148,150). RANK'ın RANKL tarafından uyarılması hücre içi sinyali başlatır. Bu uyarılma öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşarak aktive olmasını sağlar (141,150). RANKL, RANK ile birleştiğinde osteoblast öncü hücrelerinden salgılanan makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) de aracılığıyla osteoklast öncü hücrelerinde farklılaşma ve aktivasyon sonucu olgun osteoklastlara dönüşüm sağlanır (146).

RANKL ve reseptörü RANK, osteoklast gelişimi ve aktivasyonu için gerekli proteinler olup kemik yapım ve yıkımının temel düzenleyicileridir (158). RANK RANKL sinyal yolunun osteoklast farklılaşmasında öncü ve güçlü bir yolak olduğu

gösterilmiştir (137). RANKL, T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak c-jun, NF-KB ve serin/treonin kinaz Akt/protein kinaz B yolaklarını içeren hücre içi sinyal kaskadını başlatır. Bu yolakların uyarılması öncü osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını, aktive olmasını ve canlılıklarını sürdürmesini sağlar. RANKL/RANK kompleksi hücre içine alınarak lizozomlarda yıkılır (15,137).

RANKL'in osteoklast aktivasyonu ile kemik rezorpsiyonu oluşturması ile birlikte immün sistem üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır (141,147). Enflamatuar hastalıklara bağlı kemik kaybında osteoblastların yanında T hücrelerinden de RANKL ekspresyonunun artması, enflamatuar cevapta RANKL'in kemik kaybındaki etkisini göstermektedir (151). Dokuda RANKL ekspresyonu OPG ekspresyonuna oranla arttığında, RANKL osteoklasta farklılaşabilen hücreler üzerinde yer alan RANK'a bağlanır ve osteoklast oluşumu ile dengeyi kemik rezorpsiyonu tarafına doğru bozar. OPG ekspresyonu RANKL ekspresyonuna oranla fazlaysa, OPG RANKL'a bağlanır. RANK-RANKL bağlantısının engellenmesiyle osteoklast oluşumu azalır ve osteoklastların apoptozisi hızlanmaktadır (152). Kemik remodelasyonunda temel RANKL kaynağı osteoblastlardır, fakat lokal yıkımın söz konusu olduğu romatoid artrit, periodontitis gibi enflamatuar hastalıklarda RANKL ekspresyonu lenfoid hücrelerden, aktive olmuş makrofajlardan ve özellikle de T ve B lenfositlerden köken almaktadır (153,154). Periodontitisli bireylerden izole edilen dişeti dokularında aktive olmuş T ve B lenfositlerinin çok önemli birer RANKL kaynağı oldukları gösterilmiştir (155-157).

### **2.5.3. Osteoprotegerin**

Osteoprotegerin, tümör nekrozis faktör reseptör ailesinin üyelerinden biridir. Aynı zamanda 'kemik koruyucu' ve osteoklastogenezis inhibitör faktör olarak da bilinen osteoprotegerin, membranları trimer yapıda olan TNF ailesinden olmasına rağmen homodimer olarak salgılanan bir glikoproteindir (158). OPG hücrede ilk olarak ~ 55 kDa monomer olarak sentezlenip ardından ~110 kDa disülfid bağı içeren dimer haline dönüştürülerek salgılanır (159). Tam uzunluktaki OPG geni, 401 amino asit içermektedir (137).

OPG yedi yapısal bölgeden oluşur. 1. ve 4. bölgeleri osteoklastogenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir. OPG'nin 4., 5. ve 6. bölgelerinin apoptotik sinyalin iletimi ile ilişkili olduğu ve OPG'nin TNF ilişkili apoptozisi indükleyen liganda (TRAIL) bağlanarak TRAIL'le indüklenen apoptozisi inhibe edebileceği belirtilmiştir. TRAIL, OPG'nin osteoklastojenezis üzerine olan inhibitör etkisini engelleyebilir. Proteinin 7. bölgesinde heparin bağlayan bir kısım bulunur. OPG'nin heparin bağlayan bölgesi, RANKL bağlayan bölgeden uzaktadır ve RANKL bağlanması veya kemik yıkımını inhibe edici etkisi ile ilişkili değildir (14,147,160).

OPG, osteoblastlar, kardiyovasküler sistem, beyin, dalak, karaciğer, akciğer, kemik iliği gibi birçok dokuda sentezlenmektedir (139,145,161). Sentezi birçok sitokin, hormon ve ilaç tarafından düzenlenmektedir. Glukokortikoidler, siklosporin A, paratiroid hormon (PTH), PGE<sub>2</sub>, fibroblast büyüme faktörü-2 OPG sentezini inhibe eder (14,148,162,163). OPG ekspresyonu büyüme faktörleri, çeşitli sitokinler ve hormonlarla (138) birlikte Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolu ile de düzenlenmektedir (165).

Osteoblastlar tarafından RANKL ekspresyonunu indükleyen faktörlerin çoğu OPG ekspresyonunu da düzenlemektedir (166). Genel olarak RANKL ekspresyonu arttığında OPG ekspresyonu azalmakta veya RANKL ile aynı derecede uyarılmamaktadır. Böylece RANKL/OPG oranı osteoklastogenezi destekleyici şekilde değişmektedir (13,138). OPG'nin kemikteki etkisi, RANK ve RANKL'ın etkisi ile ters olmaktadır. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını engellemekle görevlidir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görmekte ve RANK'a bağlanması engellenmektedir. Böylece osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu engellenerek RANKL'ın kemik rezorpsiyonu oluşturması önlenmektedir (14,141,161). OPG'nin biyolojik etkilerinde artmış kemik "turnover" gözlenmektedir (164).

Bu çalışmada CDHMG endikasyonu bulunan hastalardan toplanan dişeti oluşu sıvısı örneklerinde RANK, RANKL ve OPG'nin değişen oranları karşılaştırarak CDHMG operasyonu ile alveolar kemikte meydana gelen doku cevabı değerlendirilmiştir.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yürütülen bu prospektif randomize çalışmaya, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi olmak amacıyla başvuran ve transvers maksiller yetmezlik tanısı bulunan ve yaşları 16 - 29 arasında değişen 5'i erkek, 11'i kadın olmak üzere toplam 16 birey dahil edilmiştir.

Bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Bireylerin iskeletsel gelişimini tamamlamış ve transvers maksiller darlığa sahip olması,
2. Üst daimi sağ ve sol 1. molar dişlerin sürmüş ve dentisyonda olması,
3. Büyüme ve gelişimi olumsuz etkileyebilecek herhangi bir sistemik rahatsızlığın olmaması,
4. Genetik veya doğumsal bir kraniyofasiyal deformitenin bulunmaması,
5. Konjenital diş eksikliğinin bulunmaması,
6. Dişler ve periodontal dokuların sağlıklı olması,
7. Bireylerin hamile olmaması
8. Ağız hijyeninin iyi olması,
9. Alkol ve sigara bağımlılığının bulunmaması,
10. Bireylerin daha önce ortodontik tedavi görmemiş olmaları olarak belirlenmiştir.

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.08.2015 tarihinde alınan 178 sayılı izin ile yürütülmüştür. Klinik ve radyolojik değerlendirme sonucunda uygulanacak tedavi şartlarına ve çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun olarak araştırma kapsamına alınan bireyler ön tanı, yapılacak ortodontik ve cerrahi işlemler, cerrahi işlemler sırasında ve



sonrasında oluşabilecek tüm komplikasyonlar ve takip süresi hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş, bireylerden 18 yaşından büyük olanların kendilerinin imzaladığı, 18 yaşından küçük olanların ise velileri tarafından imzalanan ‘Bilimsel Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam Formu’ alınmıştır.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Cerrahi Operasyon Öncesi Aparey Hazırlığı**

Çalışmaya dahil olan bireylerde genişletme apareyi olarak hijyenik Hyrax apareyi kullanılmıştır. Apareylerin yapım aşamasında bireylerin birinci premolar ve birinci molar dişleriyle uyumlu boyuta sahip bantlar ağıza yerleştirilerek bireylerden silikon ölçü maddesiyle ölçüler alınmıştır. Bantlar ölçü üzerinde doğru yerlerine aktarıldıktan sonra sert alçı kullanılarak çalışma modelleri elde edilmiştir.

Maksiller genişletme apareylerinde Forestadent genişletme vidası (Palatal Split Screw 167-1539 Forestadent, St. Louis. MO, USA) kullanılmıştır. Çalışma modelleri üzerinde maksiller genişletme vidası üst arkta ortalanarak posterior dişlerin palatinaline ve mümkün olduğunca yumuşak dokudan uzakta olacak biçimde damağın en derinine yerleştirilmiştir. Vida kolları bantlara lehimlenmiş, tesviye ve polisaj işlemleri yapılarak Hyrax genişletme apareyi hazırlığı tamamlanmıştır.

Hyrax genişletme apareyleri cam iyonomer siman (3M ESPE, Ketac™ Cem Radiopaque, 44453 Neuss, Germany) kullanılarak simante edilmiştir.

### **3.2.2. DOS Örneklerinin Toplanması**

Tüm hastalardan cerrahi operasyon öncesi (T0), aktif ekspansiyon sonrası ortalama 1. ay (T1) ve retansiyon dönemini takiben 4. ayda (T2) sol santral, sol lateral, sol 1. premolar ve sol 2. premolar dişlerden dişeti oluşu sıvısı örnekleri toplanmıştır. Bu işlemin amacı cerrahi destekli hızlı maksiller genişletmenin periodontal doku metabolizması üzerindeki etkisini dişeti oluşu sıvısındaki OPG, RANK ve RANKL düzeyleri üzerinden göstermektir.

Tüm hastalara DOS örneklerinin toplanması için sabah saatlerinde (8:30-10:00) randevu verilmiştir. DOS örnekleri belirlenmiş dişlerin meziobukkal bölgelerinden toplanmıştır. Örnekler alınmadan önce iki adet pamuk rulo dudağı ekarte edecek ve örnek toplanacak dişleri izole edecek şekilde sulkusa yerleştirilmiş ve diş yüzeyleri hava spreyi ile hafifçe kurutulmuştur.



**Resim 2.** Filtre kağıtları (Periapaper, Oraflow, NY, ABD)

Filtre kağıtları (Periapaper, Oraflow, NY, ABD) dişeti cebinde mekanik travma oluşturmadan hafif bir basınç hissedilinceye kadar 1-2 mm derinliğe yerleştirilmiş ve yeterli örnek miktarının toplanabilmesi için 30 saniye beklenmiştir. Filtre kâğıtlarında kan ve tükürük tespit edildiğinde işlem tekrarlanmıştır.



**Resim 3.** DOS örneklerinin toplanması

Her filtre kağıdı önceden kalibre edilmiş Periotron® 8000 (Oraflow Inc, New York, USA) cihazına yerleştirilerek elde edilen değerler kaydedilmiştir. Periotron cihazının kutupları her ölçümden sonra temizlenmiştir.



**Resim 4.** Periotron<sup>®</sup> 8000 (Oraflow Inc, New York, USA)

Örnekler dört ayrı eppendorf tüpüne (Isolab Laborgeräte GmbH, Wertheim, Almanya) yerleştirilerek tüplerin dış ortamla teması parafilmle kesilip ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) testinin yapılacağı güne kadar -80°C'de saklanmıştır.

### **3.2.3. Cerrahi Prosedür**

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin cerrahi operasyonları Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi bölümünde aynı cerrah tarafından asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Genel anestezi uygulaması için tüm hastalara nazal entübasyon yapılmıştır. İndüksiyon aşamasında Remifentanil (Ultiva, 5mg/kg), Roküronyum Bromür (Esmeron, 0,5 mg/kg) ve %2,5 Pentotal Sodyum uygulanmıştır. Tüm hastalara ağız içinde herhangi bir işlem yapılmadan önce povidin ve serum fizyolojik ile intraoral yıkama yapılmıştır.



**Resim 5.** Cerrahi operasyon öncesi hazırlık

Cerrahi yaklaşım sırasında lokal kanama kontrolü için hastaların üst çene vestibüler bölgesine bilateral olarak lokal infiltrasyon anestezisi (Ultracaine D-S Forte) uygulanmıştır. Yeterli anestezi derinliğinin sağlanmasının ardından maksiller dişlerin kök uçları hizasında yapışık dişetin 4-5 mm üstünden sağ 1. molar diştten sol 1. molar dişe kadar horizontal insizyon yapılmıştır. Mukoperiostal flep tam kalınlık olacak şekilde yukarı yönde eleve edilerek burun boşluğu, infraorbital foramen, zigomatikomaksiller birleşim, zigomatik destek, arka yönde subperiostal diseksiyon yöntemiyle ilerleyerek tüber maksilla ve pterigomaksiller birleşim açığa çıkarılmıştır. Nazal mukoza osteotomi sırasında zarar görmemesi için yukarı yönde künt bir periost elevatorü yardımıyla nazal kaviteyi oluşturan iç duvarlarından sıyrılmıştır. Yumuşak diseksiyonunun ve elevasyonunun ardından piriform kenardan pterigomaksiller birleşime kadar uzanan ve anterior nazal duvar, maksiller sinüsün lateral duvarı, zigomatikomaksiller bölgeyi de kapsayacak şekilde okluzal düzleme paralel çift taraflı osteotomi yapılmıştır.



**Resim 6.** Osteotomi hattı

Osteotomi sırasında periost elevatörü yardımıyla nazal mukoza perfor olmaması için korunmuştur. Piezo cerrahi ile yapılan maksiller lateral duvar osteotomilerini takiben osteotomi hatları kontrol edilmiştir. Tam ayrılmanın olmadığı yerlerde osteotom yardımıyla ayrılma sağlanmıştır. Lateral duvar osteotomilerinden sonra maksiller santral dişlerin arasından, anterior nasal spinadan posterior nasal spinaya doğru uzanan orta hat palatal sütür osteotomisi çekiç ve osteotom ile tamamlanmıştır. Maksilla hareketliliğinin kontrolünün ardından açılmanın değerlendirilmesi için Hyrax genişletme apareyi 2 mm aktive edilmiş ve gerekli açılma sağlandıktan sonra vida operasyon sonunda toplamda 1 mm açık kalacak şekilde bırakılmıştır. Vestibüler mukoperiostal flep 4/0 rezorbe olabilen bir sütür ile tek kat halinde kapatılarak operasyon tamamlanmıştır.

Tüm hastalar operasyonda sonra yataklı servise alınarak bir gün süre ile gözlem altında tutulduktan sonra, vital bulgu ve kanama kontrolü yapılarak taburcu edilmiştir. Hastalara antibiyotik (875 mg amoksisilin, 125 mg klavulanik asit), 550 mg naproksen sodyum ve %4 klorheksidin glukonat günde 3 defa kullanılmak üzere reçete edilmiştir.

### **3.2.4. DOS Örneklerinin Laboratuvar Analizi**

Hastalardan toplanan DOS örneklerinin analizleri ‘Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay’ (ELISA) kullanılarak ‘Sandwich ELISA’ yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Analizlere başlamadan önce elde edilen DOS örnekleri 1000 µl PBS (Phosphate Buffered Saline) kullanılarak seyreltilmiştir.

#### **3.2.4.1. RANK - RANKL Analizi**

Analiz için kullanılan çözeltilerin hazırlanmasında ELISA kiti içinde belirtilen talimatlar kullanılmıştır. ELISA kiti içinde toz halinde bulunan referans olarak kullanılacak olan standart, kitte belirtilen prosedürde belirtildiği gibi sulandırılarak konsantrasyonları farklı 8 adet standart hazırlanmıştır.

Mikroplaklar üzerinde bulunan kuyucukların ilk sırasına standart diğerlerine ise 100 µl standart ve 100 µl DOS örnekleri eklenmiştir. Mikroplaklar daha sonra üzerleri kapatılarak 37 °C’de 90 dakika boyunca inkübasyonda bırakılmıştır.



**Resim 7.** Termal Incubator - Oven

Mikroplaklar inkübasyondan çıkmadan 15 dakika önce 'biotinylated detection antibody' 1:100 oranında dilue edilmiştir. İnkübasyon işleminden sonra standart ve örneklerin bulunduğu bütün kuyucuklara 100 µl 'biotinylated detection antibody' solüsyonu eklenmiş ve mikroplaklar tekrar üzerleri kapatılarak 37 °C'de 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırılmış ve yıkama cihazında (CIOM CA-w200 Microplate Washer) 350 µl yıkama solüsyonu ile üç kez yıkanmıştır.



**Resim 8.** CIOM CA-w200 Microplate Washer

Mikroplaklar inkübasyondan çıkmadan 15 dakika önce ‘Avidin- Horseradish Peroxidase conjugate’ 1:100 oranında dilue edilmiştir. Yıkama işleminin ardından bütün kuyucuklara 100 µl konjugat eklenerek 37 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanmıştır. Daha sonra kuyucukların her birine 90 µl TMB (Tetramethylbenzidine) substrat ajanı eklenerek 37 °C’de 15 dakika inkübasyon işlemi uygulanmıştır. İnkübasyon işleminden sonra bütün kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır.

Mikroplakların absorbans ölçümleri 450 nm dalga boyuna sahip spektrofotometre cihazında (BIOTEK Elx-800 Microplate Reader) yapılmıştır.



**Resim 9.** BIOTEK Elx-800 Microplate Reader

Okuma sonunda standart değerlerin elde edilen verilerine göre standart bir eğri oluşturulmuştur. Örneklere ait değerler bilgisayar yazılımı ile RANK ve RANKL konsantrasyonunu yansıtabilecek şekilde hesaplanarak pikogram (pg) olarak belirlenmiştir.

### 3.2.4.2. OPG Analizi

Analiz için kullanılan çözeltilerin hazırlanmasında ELISA kiti içinde belirtilen talimatlar kullanılmıştır. Instant ELISA kiti içinde hazır olarak bulunan standart ve DOS örneklerinin bulunduğu tüm kuyucuklara 100 µl distile su eklenmiştir. Mikroplaklar üzerinde tüm kuyucuklara 50 µl DOS örneği eklenmiş ve üzeri kapatılan mikroplak vorteks cihazına (DragonLab MX-M Vortex) yerleştirilerek 18-25 °C’de 3 saat boyunca 400 rpm’de inkübe edilmiştir.



**Resim 10.** DragonLab MX-M Vortex

İnkübasyon sonrası kuyucuklar 400 µl yıkama solüsyonu (Wash Buffer-PBS with %1 Tween 20) ile 4 kez yıkanmıştır. Daha sonra kuyucukların her birine 100 µl TMB (Tetramethylbenzidine) substrat ajanı eklenerek mikroplaklar direk ışık almayacak bir ortamda 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon işleminden sonra bütün kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır.

Mikroplaklar 450 nm dalga boyuna sahip spektrofotometre cihazında (BIOTEK Elx-800 Microplate Reader) okutularak absorbans ölçümleri yapılmıştır. Okuma sonunda standart değerlerin elde edilen verilerine göre standart bir eğri oluşturulmuştur. Örneklere ait değerler bilgisayar yazılımı ile OPG



konsantrasyonunu yansıtabak şekilde hesaplanarak pikogram (pg) olarak belirlenmiştir.

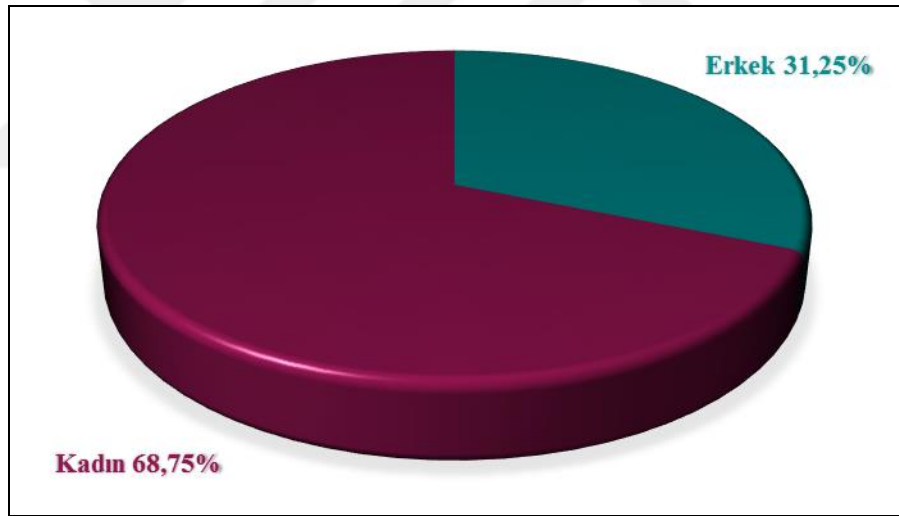
### 3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplanarak sürekli sayısal veriler ortalama±SS, kategorik veriler ise frekans ve yüzde oranı şeklinde tablolar kullanılarak sunulmuştur. Toplam hasta sayısı 16 olduğu için yapılan RANK, RANKL, OPG ve DOS ölçümlerinin normal dağılıma uygunluk testi yapılmamıştır. Bu nedenle tekrarlı ölçümlerin analizi için parametrik olmayan test yöntemi olan Friedman iki yönlü varyans analizi ve kontrol dişlerin ölçümleri ile karşılaştırmada Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi ve bağımsız iki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Yaş ve cinsiyetin etkisini belirlemek amacıyla tekrarlı ölçümlü Kovaryans analizi ve ölçümler arasında post-hoc testi olarak Bonferroni yöntemi tercih edilmiştir. Sol santral ve sol lateral dişler ile sol 1. ve 2. premolar dişlere ait ölçüm değerleri kendi arasında ve ayrıca dişlere ait ölçümler ile yaş değerleri arasında Spearman's Rho korelasyon değerleri hesaplanmıştır. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme operasyonu geçiren hastaların seçilen deney dişlerinde dişeti oluğu sıvısı içindeki RANK, RANKL ve OPG düzeylerindeki değişim incelenmiştir. Bu amaçla hastaların sol üst dört dişin (santral, lateral, 1. premolar, 2. premolar) meziobukkal bölgelerinden cerrahi operasyon öncesi (T0), aktif ekspansiyon sonrası ortalama 1. ayda (T1) ve retansiyon dönemini takiben 4. ayda (T2) DOS örnekleri toplanmıştır. Santral ve 1. premolar dişler deney dişi, lateral ve 2. premolar dişler ise kontrol dişi olarak belirlenmiştir. Çalışmaya toplam 16 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %68,75'i kadın hastalar (n=11), %31,25'i ise erkek hastalar (n=5) olmuştur (Şekil 1). Hastaların yaşları 16-29 arasında değişirken kadın hastalarda ortalama  $18,63 \pm 3,80$  yıl, erkek hastalarda ise  $16,80 \pm 0,83$  yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların geneline ait yaş ortalaması  $18,06 \pm 3,18$  (median 17) yıl olarak bulunmuştur.



**Şekil 1.** Çalışmaya dahil olan bireylerin cinsiyet oranları

DOS değerleri cinsiyetler arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Cerrahi operasyon öncesi santral diş DOS değerleri erkeklerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ( $p=0,019$ ) Lateral ve premolar dişlere ait ölçüm sonuçlarının cinsiyetler arasında anlamlı farklılığa sahip olmadığı belirlenmiştir. Aktif ekspansiyon sonrası dönemde yapılan ölçümlerde yalnızca lateral ve 1. premolar dişlere ait ölçümlerde erkek hastaların sonuçları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Retansiyon sonrası yapılan ölçümlerde cinsiyetin etkisi görülmemiştir.

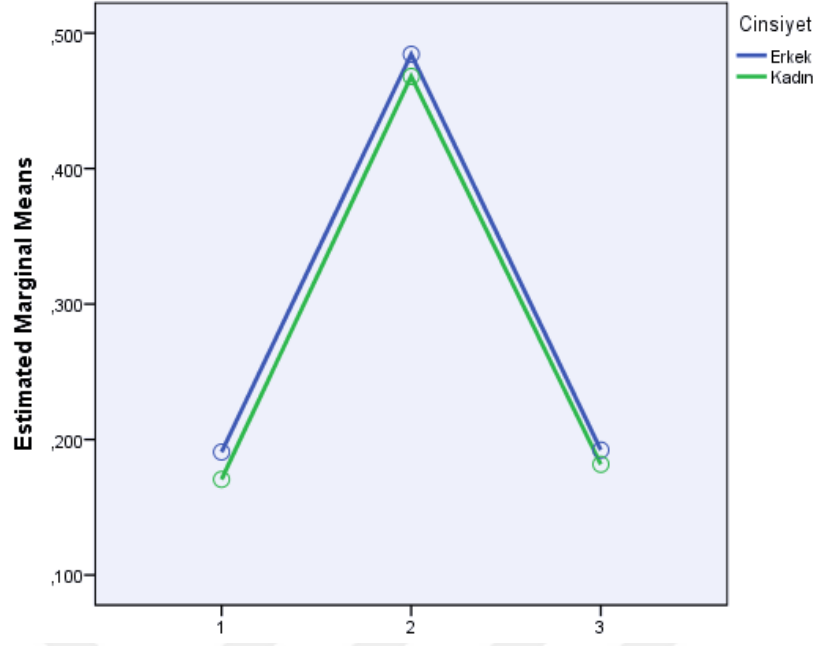
**Tablo 1.** Cinsiyet ayrımında DOS değerleri

DOS (ng/ml)	Erkek(n=5)	Kadın(n=11)	Genel(n=16)	
<b>T0</b>	<b>Ortalama ± SS</b>			<b>p</b>
Santral	0,194±0,009	0,169±0,028	0,177±0,026	<b>0,019*</b>
Lateral	0,186±0,019	0,178±0,023	0,181±0,021	0,661
1. premolar	0,178±0,013	0,177±0,03	0,178±0,025	0,661
2. premolar	0,176±0,033	0,182±0,031	0,18±0,031	0,583
<b>T1</b>				
Santral	0,492±0,041	0,465±0,088	0,473±0,076	0,743
Lateral	0,422±0,049	0,351±0,071	0,373±0,072	<b>0,019*</b>
1. premolar	0,548±0,033	0,465±0,089	0,491±0,085	<b>0,027*</b>
2. premolar	0,402±0,082	0,343±0,068	0,361±0,075	0,267
<b>T2</b>				
Santral	0,192±0,019	0,182±0,03	0,185±0,027	0,377
Lateral	0,176±0,018	0,175±0,033	0,176±0,029	0,661
1. premolar	0,188±0,008	0,186±0,03	0,187±0,025	0,267
2. premolar	0,184±0,015	0,179±0,027	0,181±0,024	0,913

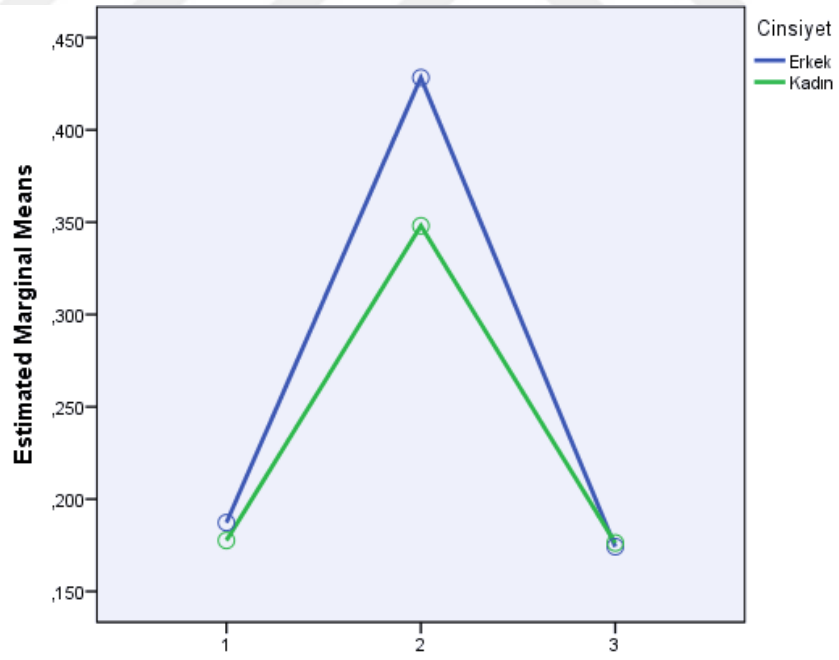
DOS ölçüm sonuçları için farklı zamanlarda alınan değerler için tekrarlı ölçümlü kovaryans analizi yapılmıştır (Tablo 2). Analizde sadece 1. premolar dişe ait farklı zamanlara ait ölçümlerin anlamlı farklılığa sahip olduğu belirlenmiştir. ( $p=0,004$ ) Cerrahi operasyon öncesine göre aktif ekspansiyon sonrası dönemde DOS miktarı artış göstermiştir. Ancak cinsiyet ve yaşın anlamlı etkisi bulunmamıştır. Dişlere ait değişim DOS miktarını cinsiyet ayrımında gösteren grafikler Şekil 2-5 arasında sunulmuştur.

**Tablo 2.** Farklı ölçüm zamanına göre DOS değerleri ve etkileyen faktörler

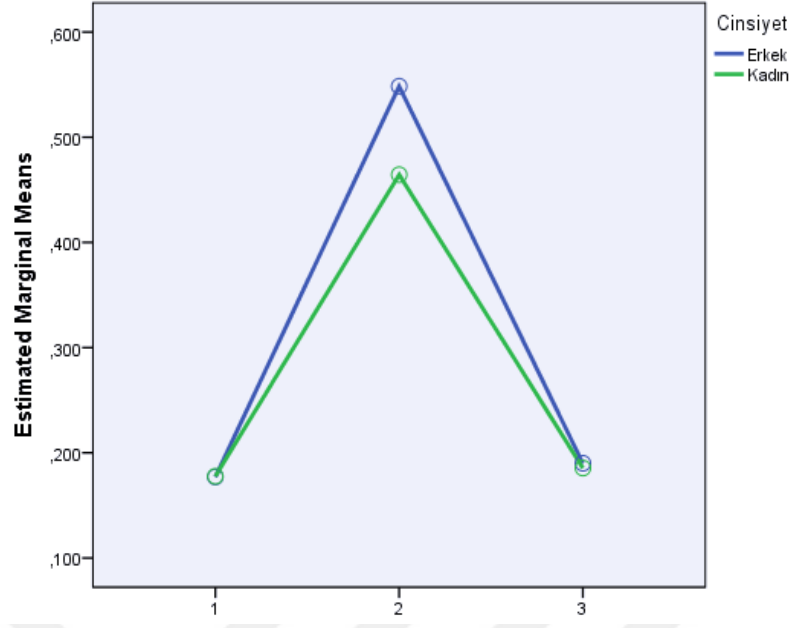
		<b>DOS (ng/ml)</b>			
<b>Diş</b>		<b>Ortalama±SS</b>	<b>p</b>	<b>Faktör</b>	<b>p</b>
Santral	T0	0,177±0,026	0,177	RANKL*Yaş	0,127
	T1	0,473±0,076		RANKL*Cinsiyet	0,421
	T2	0,185±0,027			
Lateral	T0	0,181±0,021	0,300	RANKL*Yaş	0,220
	T1	0,373±0,072		RANKL*Cinsiyet	0,379
	T2	0,176±0,029			
1. premolar	T0	0,178±0,025 <sup>a</sup>	<b>0,004*</b>	RANKL*Yaş	0,096
	T1	0,491±0,085 <sup>b</sup>		RANKL*Cinsiyet	0,567
	T2	0,187±0,025 <sup>a</sup>			
2. premolar	T0	0,180±0,031	0,295	RANKL*Yaş	0,257
	T1	0,361±0,075		RANKL*Cinsiyet	0,276
	T2	0,181±0,024			



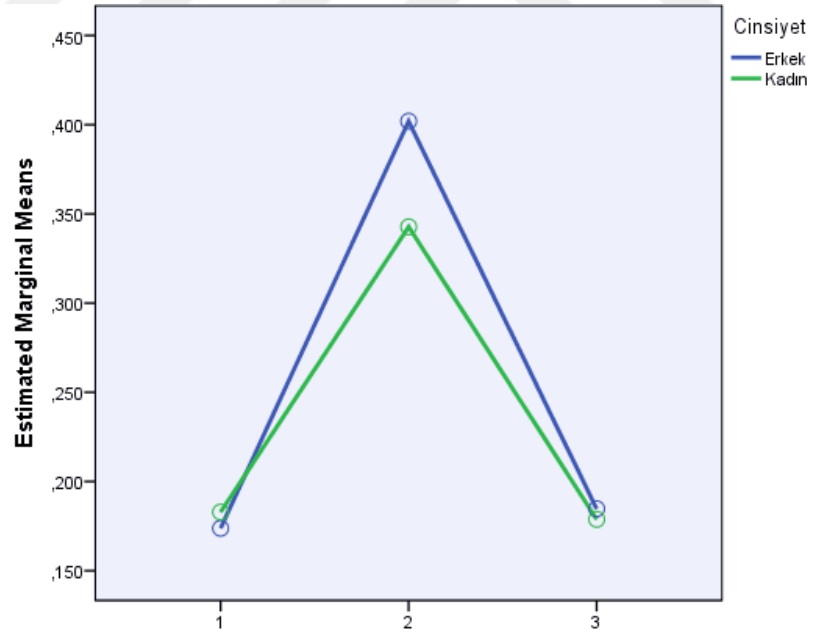
Şekil 2. Santral dişe ait DOS ölçüm sonuçları



Şekil 3. Lateral dişe ait DOS ölçüm sonuçları



Şekil 4. 1. premolar dişe ait DOS ölçüm sonuçları



Şekil 5. 2. premolar dişe ait DOS ölçüm sonuçları

Deney ve kontrol dişleri arasındaki DOS miktarı değişimi karşılaştırılmıştır (Tablo 3). Cerrahi operasyon öncesi santral ve lateral dişler arasındaki fark anlamlı değildir. Aktif ekspansiyon ve retansiyon sonrası dönemlerde santral ve lateral dişler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Her iki ölçümde de santral dişe ait değerler daha yüksek bulunmuştur. Premolar dişlere ait ölçümler arasında yalnızca aktif ekspansiyon sonrası döneme ait ölçümler anlamlı bulunmuştur. ( $p<0,001$ ) Birinci premolar dişe ait ortalama oranın anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür.

**Tablo 3.** Örnekleme dişlerine ait DOS ölçüm değerleri

<b>DOS (ng/ml)</b>	<b>Santral</b>	<b>Lateral</b>	<b>P</b>
T0	0,177±0,026	0,181±0,021	0,771
T1	0,473±0,076	0,373±0,072	<0,001*
T2	0,185±0,027	0,176±0,029	0,044*
	<b>1. premolar</b>	<b>2. premolar</b>	
T0	0,178±0,025	0,180±0,031	0,264
T1	0,491±0,085	0,361±0,075	<0,001*
T2	0,187±0,025	0,181±0,024	0,216

Deney ve kontrol dişlerinden toplanan DOS örnekleri değerlendirildiğinde cerrahi operasyon öncesi OPG ölçüm değerlerinin lateral dişte santrale göre daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,394$ ). Aktif ekspansiyon sonrası OPG değerinin anlamlı olarak santral dişte daha az olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Toplanan 4. ay DOS örneklerinde santral ve lateral dişler için OPG değerlerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Cerrahi operasyon öncesi yapılan ölçümlerde 1. premolar dişe ait OPG değerinin 2. premolara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aktif ekspansiyon sonrası yapılan ölçümlerde 2. Premolar OPG değerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Retansiyon sonrası dönemde 1. premolar dişe ait ortalama değerlerin daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4).

**Tablo 4.** Örnekleme dişlerine ait OPG ölçüm değerleri

<b>OPG (ng/ml)</b>	<b>Santral</b>	<b>Lateral</b>	<b><i>p</i></b>
T0	4,93±2,04	5,23±1,97	0,394
T1	1,59±0,25	4,22±1,52	<0,001*
T2	4,86±1,40	5,52±2,04	0,163
	<b>1. premolar</b>	<b>2. premolar</b>	
T0	6,45±2,16	4,97±1,39	0,088
T1	1,37±0,28	3,94±0,99	<0,001*
T2	6,70±1,67	5,53±1,54	0,063

Deney ve kontrol dişlerine ait RANK değerleri karşılaştırıldığında santral ve lateral dişlere ait RANK ölçüm ortalama değerleri arasında aktif ekspansiyon sonrası ve retansiyon sonrası dönemde yapılan ölçümlerde anlamlı fark bulunmuştur. Toplanan DOS örneklerinde tüm zamanlarda santral dişe ait değerlerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Premolar dişlere ait ölçüm sonuçları incelendiğinde RANK değerlerinin 1. premolar dişlerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aktif ekspansiyon ve retansiyon sonrası dönemlerde yapılan ölçümlerde 1. premolar dişlere ait değerler anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 5).

**Tablo 5.** Örnekleme dişlerine ait RANK ölçüm değerleri

<b>RANK (ng/ml)</b>	<b>Santral</b>	<b>Lateral</b>	<b><i>p</i></b>
T0	0,301±0,041	0,289±0,036	0,067
T1	0,956±0,261	0,604±0,092	<0,001*
T2	0,360±0,033	0,298±0,029	0,001*
	<b>1. premolar</b>	<b>2. premolar</b>	
T0	0,286±0,040	0,028±0,028	0,886
T1	0,972±0,320	0,652±0,094	<0,001*
T2	0,322±0,033	0,295±0,023	0,031*



Deney ve kontrol dişlerine ait RANKL değerleri karşılaştırıldığında santral ve lateral dişler arasında yapılan kıyaslamada yalnızca aktif ekspansiyon sonrası dönemde yapılan ölçüm değerinin santral diş için anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Premolar dişlerde ise hem aktif ekspansiyon sonrası hem de retansiyon sonrası toplanan DOS örnekleri RANKL değerlerinde 1. Premolara ait değerler daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

**Tablo 6.** Örnekleme dişlerine ait RANKL ölçüm değerleri

RANKL (ng/ml)	Santral	Lateral	<i>p</i>
	T0	0,338±0,031	
T1	1,800±0,102	0,665±0,090	<0,001*
T2	0,422±0,030	0,410±0,034	0,493
	<b>1. premolar</b>	<b>2. premolar</b>	
T0	0,341±0,036	1,935±2,401	0,351
T1	1,895±0,205	0,692±0,083	<0,001*
T2	0,399±0,043	0,371±0,045	0,032*

RANKL/OPG oranı için deney ve kontrol dişleri arasındaki değerler karşılaştırılmıştır (Tablo 7). Santral ve lateral dişler arasında yalnızca aktif ekspansiyon sonrası dönemde yapılan ölçümlerde santral dişe ait sonuç ( $1,164±0,230$ ) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Premolar dişler karşılaştırıldığında 1. premolar dişe ait aktif ekspansiyon sonrası dönemde yapılan ölçüm sonucu 2. premolar dişe ait değere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Cerrahi operasyon öncesi ve retansiyon sonrası dönemler için yapılan ölçümlerde ise deney ve kontrol dişleri arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

**Tablo 7.** Örnekleme dişlerine ait RANKL/OPG ölçüm değerleri

<b>RANKL/OPG (ng/ml)</b>	<b>Santral</b>	<b>Lateral</b>	<b>p</b>
T0	0,078±0,027	0,070±0,023	0,301
T1	1,164±0,230	0,178±0,070	<0,001*
T2	0,094±0,028	0,081±0,021	0,079
	<b>1. premolar</b>	<b>2. premolar</b>	
T0	0,060±0,024	0,070±0,017	0,234
T1	1,437±0,311	0,184±0,042	<0,001*
T2	0,064±0,020	0,069±0,013	0,179

Üç farklı zaman için belirlenen OPG ölçüm değerleri cinsiyetler ayrımında Tablo 8.'de gösterilmiştir. Üç farklı zamanda toplanan DOS örnekleri incelendiğinde OPG değerlerinin cinsiyetler arası anlamlı farklılığa sahip olmadığı belirlenmiştir. T0'da santral dişe ait OPG ortalaması erkek hastalarda 5,52±2,23 ng/ml olurken kadın hastalarda 4,67±2,0 ng/ml olmuştur (p=0,661). T1'de santral dişe ait OPG değerlerinin anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,090). T1'de santral ve 1. premolar dişlerin ortalama değerlerinin erkek ve kadın hastalarda benzer şekilde azalmış ve birbirine oldukça yakın olduğu görülmüştür. T2 ölçümlerinde ise her iki cinsiyette de deney dişlerinin OPG değerleri başlangıç seviyelerine yükselmiştir.

**Tablo 8.** Cinsiyet ayrımında OPG ölçümleri

OPG		Erkek (n=5)	Kadın (n=11)	Genel (n=16)	
<b>T0</b>			<b>Ortalama±SS</b>		<b>P</b>
Santral	ng/ml	5,52±2,23	4,67±2,00	4,93±2,04	0,661
Lateral	ng/ml	5,67±1,57	5,02±2,16	5,23±1,97	0,510
1. premolar	ng/ml	6,25±2,64	6,54±2,04	6,45±2,16	0,998
2. premolar	ng/ml	5,15±0,89	4,89±1,60	4,97±1,39	0,377
<b>T1</b>					
Santral	ng/ml	1,45±0,20	1,66±0,25	1,59±0,25	0,090
Lateral	ng/ml	4,70±1,38	4,00±1,59	4,22±1,52	0,320
1. premolar	ng/ml	1,27±0,24	1,41±0,30	1,37±0,28	0,661
2. premolar	ng/ml	4,53±0,95	3,67±0,94	3,94±0,99	0,115
<b>T2</b>					
Santral	ng/ml	5,57±0,96	4,53±1,48	4,86±1,40	0,145
Lateral	ng/ml	5,84±1,76	5,36±2,23	5,52±2,04	0,267
1. premolar	ng/ml	6,33±2,18	6,86±1,48	6,70±1,67	0,827
2. premolar	ng/ml	5,88±0,51	5,37±1,46	5,53±1,24	0,069

Toplanan DOS örneklerinde üç farklı zamanda RANK ölçümleri cinsiyet ayrımında karşılaştırılmıştır (Tablo 9). T0 ölçümleri 1. premolar diş için erkeklerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,030), ancak diğer üç diş için anlamlı farklılık saptanamamıştır. Genel olarak ölçümlerin tamamında erkek hastalara ait değerlerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. T1’de yapılan ölçümlerde ise T0 değerlerine göre hafif artış olduğu görülürken erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı farklılık yalnızca lateral diş için saptanmıştır (p=0,027). T2 ölçümlerinde erkek hastalara ait değerlerin kadın hastalara göre tüm dişlerde daha yüksek olduğu

belirlenmiştir. Ancak yalnızca 2. premolar dişe ait ölçümde anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p=0,042).

**Tablo 9.** Cinsiyet ayrımında RANK ölçümleri

RANK		Erkek (n=5)	Kadın (n=11)	Genel (n=16)	
<b>T0</b>		<b>Ortalama±SS</b>			<b>P</b>
Santral	<i>ng/ml</i>	0,320±0,048	0,293±0,036	0,301±0,041	0,441
Lateral	<i>ng/ml</i>	0,302±0,037	0,283±0,035	0,289±0,036	0,320
1. premolar	<i>ng/ml</i>	0,310±0,039	0,276±0,037	0,286±0,040	<b>0,030*</b>
2. premolar	<i>ng/ml</i>	0,304±0,027	0,280±0,027	0,028±0,028	0,145
<b>T1</b>					
Santral	<i>ng/ml</i>	1,136±0,416	0,875±0,097	0,956±0,261	0,145
Lateral	<i>ng/ml</i>	0,686±0,073	0,567±0,075	0,604±0,092	<b>0,027*</b>
1. premolar	<i>ng/ml</i>	1,150±0,482	0,891±0,194	0,972±0,320	0,115
2. premolar	<i>ng/ml</i>	0,716±0,029	0,623±0,100	0,652±0,094	0,069
<b>T2</b>					
Santral	<i>ng/ml</i>	0,378±0,027	0,351±0,033	0,360±0,033	0,090
Lateral	<i>ng/ml</i>	0,316±0,033	0,290±0,024	0,298±0,029	0,090
1. premolar	<i>ng/ml</i>	0,326±0,016	0,320±0,040	0,322±0,033	0,998
2. premolar	<i>ng/ml</i>	0,310±0,020	0,289±0,022	0,295±0,023	<b>0,042*</b>

RANKL ölçümleri RANK ölçümleri ile korelasyona sahip olduğundan (r=0,854) ölçüm değerleri RANK değerlerine yakın bulunmuştur. Benzer şekilde RANKL ölçümleri de erkek hastalarda daha yüksek olarak seyretmiştir. RANKL ölçümlerinde RANK ölçümlerine göre daha fazla sayıda diş için cinsiyetler arası farklılık saptanmıştır. T0 ölçüm değerlerinde 2. premolar dişlere ait değerler haricinde santral, lateral ve 1. premolar dişlere ait değerlerde cinsiyetler arası anlamlı

farklılık bulunmuştur. T1 ölçümlerinde tüm dişlere ait değerlerde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olduğu ve erkeklerdeki RANKL düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). T2 ölçümleri incelendiğinde erkek hastalarda daha yüksek olmakla birlikte yalnızca 1. premolar diş değerleri erkeklerde anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 10).

**Tablo 10.** Cinsiyet ayrımında RANKL ölçümleri

<b>RANKL</b>		<b>Erkek (n=5)</b>	<b>Kadın (n=11)</b>	<b>Genel (n=16)</b>	
<b>T0</b>		<b>Ortalama±SS</b>			<b>P</b>
Santral	<i>ng/ml</i>	0,366±0,034	0,325±0,022	0,338±0,031	<b>0,038*</b>
Lateral	<i>ng/ml</i>	0,358±0,022	0,316±0,031	0,329±0,034	<b>0,013*</b>
1. premolar	<i>ng/ml</i>	0,374±0,057	0,327±0,026	0,341±0,036	<b>0,037*</b>
2. premolar	<i>ng/ml</i>	0,352±0,041	0,322±0,043	1,935±2,401	0,221
<b>T1</b>					
Santral	<i>ng/ml</i>	1,936±0,041	1,739±0,039	1,800±0,102	<b>&lt;0,001*</b>
Lateral	<i>ng/ml</i>	0,764±0,025	0,620±0,069	0,665±0,090	<b>&lt;0,001*</b>
1. premolar	<i>ng/ml</i>	2,134±0,207	1,786±0,067	1,895±0,205	<b>&lt;0,001*</b>
2. premolar	<i>ng/ml</i>	0,794±0,046	0,646±0,045	0,692±0,083	<b>&lt;0,001*</b>
<b>T2</b>					
Santral	<i>ng/ml</i>	0,438±0,025	0,415±0,030	0,422±0,030	0,180
Lateral	<i>ng/ml</i>	0,434±0,021	0,400±0,035	0,410±0,034	0,069
1. premolar	<i>ng/ml</i>	0,432±0,025	0,384±0,042	0,399±0,043	<b>0,038*</b>
2. premolar	<i>ng/ml</i>	0,394±0,036	0,361±0,047	0,371±0,045	0,320

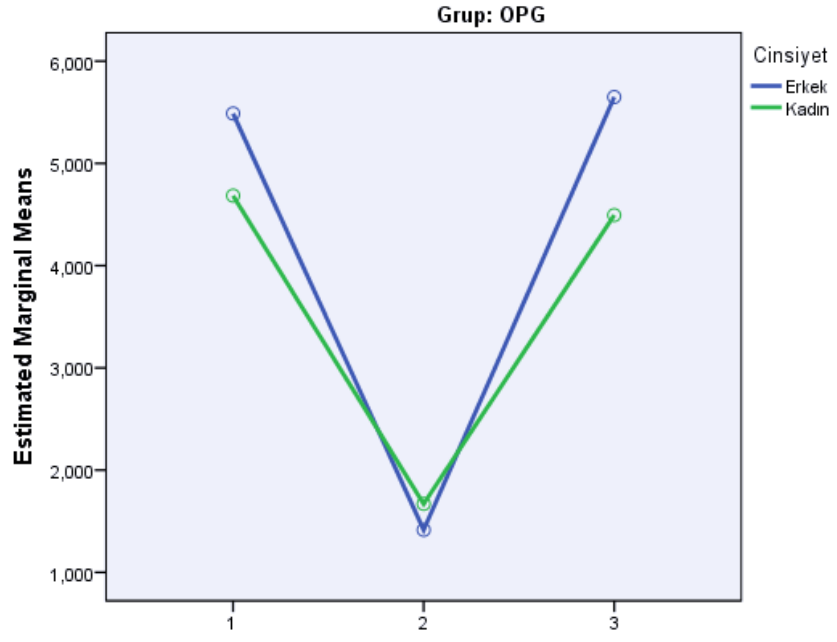
OPG, RANK ve RANKL ölçümlerindeki cinsiyetler arası değişimler incelendiğinde OPG değerlerinin genel olarak kadın hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. En düşük değişim yüzde oranı %4 olurken en yüksek değişim oranı %23 olarak hesaplanmıştır. Ortalama değişim ise %7 olmuştur. RANK ve RANKL ölçümlerinin tamamında erkek hastalarda daha yüksek değerlerin mevcut olduğu görülmüştür. RANK ve RANKL ölçümlerinin her ikisinde ortalama değişim (kadın hastalarda azalma) %13 olarak hesaplanmıştır. RANK ölçümlerinde aktif ekspansiyon sonrası dönemde santral diş ölçümünde %30 değişim görülürken RANKL ölçümlerinde en fazla değişim oranı %23 olmuştur.

T0, T1 ve T2 dönemlerinde toplanan DOS örneklerinde yapılan OPG ölçümleri ile cinsiyet ve yaş değişkenleri modele dahil edilerek kovaryans analizi yapılmıştır (Tablo 11). Santral dişe ait ölçümler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,039$ ). T0 OPG değeri  $4,93\pm 2,04$  ng/mL iken T1’de  $1,59\pm 0,25$  ng/mL değerine düşüş göstermiştir. T2’de ise  $4,86\pm 1,40$  ng/mL değerine tekrar yükselmiştir (Şekil 6). Santral diş için cinsiyetin ve yaşın etkisi anlamlı bulunmamıştır. Lateral dişe ait OPG ölçümlerinin T1’de düşüş göstermesine rağmen anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Yaş ve cinsiyet faktörlerinin anlamlı etkisi bulunmamıştır (Şekil 7). Birinci premolar dişe ait OPG değerleri T0’dan T1’e kadar oldukça anlamlı düzeyde azalma, T2’ye kadar tekrar artış göstererek T0’daki değerine yaklaşmıştır. Birinci premolar dişe ait değerlere ait ölçümler üzerinde yaşın etkisinin anlamlı olduğu bulunmuştur (Şekil 8). İkinci premolar dişe ait ölçümlerde OPG’nin farklı dönemlerde alınan değerleri arasında anlamlı değişim göstermediği gözlenmiştir. T1 değerinin ortalaması T0 değerine göre azalırken T2’de tekrar artış göstermiştir (Şekil 9). İkinci premolar dişe ait OPG ölçümlerinde yaş ve cinsiyetin anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

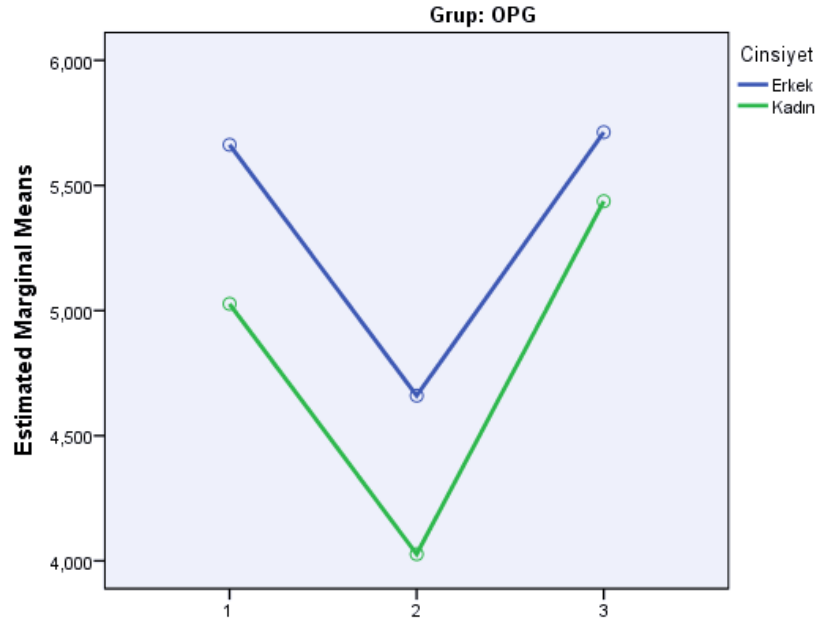
**Tablo 11.** Farklı ölçüm zamanına göre OPG değerleri ve etkileyen faktörler

Diş		OPG (ng/ml)			
		Ortalama±SS	<i>p</i>	Faktör	<i>P</i>
Santral	T0	4,93±2,04 <sup>a</sup>	<b>0,039*</b>	OPG*Yaş	0,428
	T1	1,59±0,25 <sup>b</sup>		OPG*Cinsiyet	0,653
	T2	4,86±1,40 <sup>a</sup>			
Lateral	T0	5,23±1,97	0,119	OPG*Yaş	0,164
	T1	4,22±1,52		OPG*Cinsiyet	0,438
	T2	5,52±2,04			
1. premolar	T0	6,45±2,16 <sup>a</sup>	<b>0,013*</b>	OPG*Yaş	<b>0,014*</b>
	T1	1,37±0,28 <sup>b</sup>		OPG*Cinsiyet	0,309
	T2	6,70±1,67 <sup>a</sup>			
2. premolar	T0	4,97±1,39	0,747	OPG*Yaş	0,806
	T1	3,94±0,99		OPG*Cinsiyet	0,503
	T2	5,53±1,54			

*a,b: Farklılığı anlamlı ikili karşılaştırma sonuçlarını göstermektedir.*

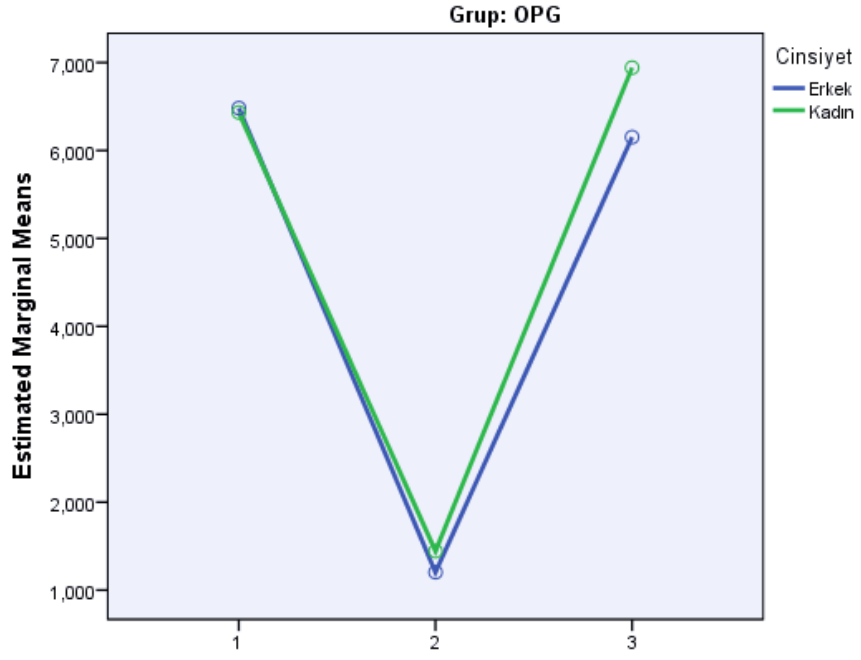


Şekil 6. Santral dişe ait OPG ölçümleri

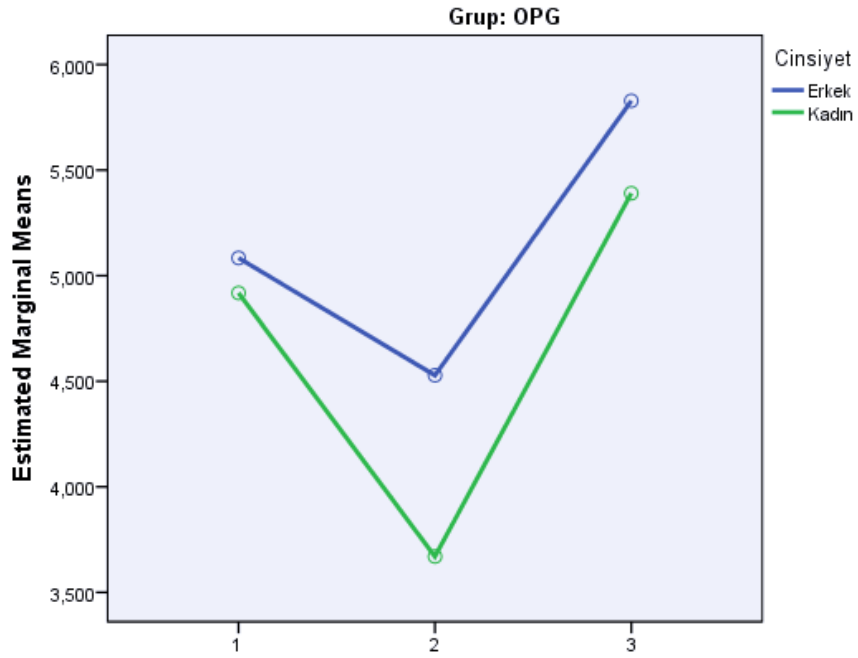


Şekil 7. Lateral dişe ait OPG ölçümleri





Şekil 8. 1. premolar dişe ait OPG ölçümleri

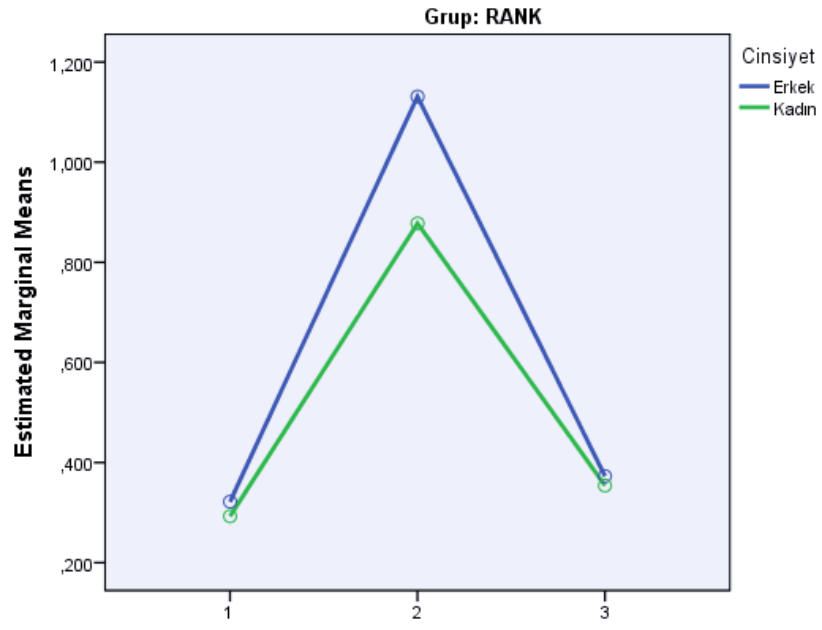


Şekil 9. 2. premolar dişe ait OPG ölçümleri

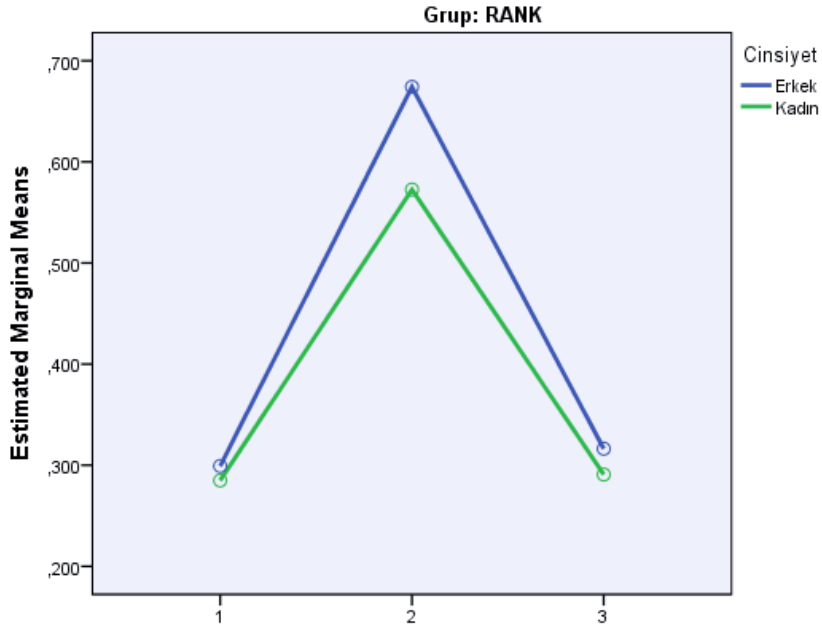
T0, T1 ve T2 dönemlerine ait RANK ölçümleri arasında karşılaştırmalar Tablo 12’de gösterilmiştir. Santral dişe ait ölçüm değerleri arasında anlamlı artma veya azalma izlenmezken yaşın RANK ölçümleri üzerindeki etkisinin anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0,018). Cinsiyetin etkisinin de anlamlılığa yakın olduğu görülmüştür (Şekil 10). Lateral dişe ait RANK değerlerinin T0 ve T2’de birbirine oldukça yakın olmakla birlikte T1’de arttığı gözlenmiştir. Yaş ve cinsiyetin lateral diş RANK değerleri üzerindeki etkileri de anlamlı bulunmamıştır (Şekil 11). Premolar dişlere ait değerler karşılaştırıldığında 1. premolar dişe ait RANK ölçümlerinin T1’de artış gösterdiği gözlenmiştir. Yaş ve cinsiyetin lateral diş RANK değerleri üzerindeki etkileri de anlamlı bulunmamıştır (Şekil 12). Benzer şekilde 2. premolar dişe ait RANK ölçümlerinde T0 ve T2 değerleri birbirine yakın sonuçlar göstermiştir. T1 ölçüm değerleri ise daha yüksek bulunmuştur. Yaş ve cinsiyetin etkilerinin anlamlı olmadığı izlenmiştir (Şekil 13).

**Tablo 12.** Farklı ölçüm zamanına göre RANK değerleri ve etkileyen faktörler

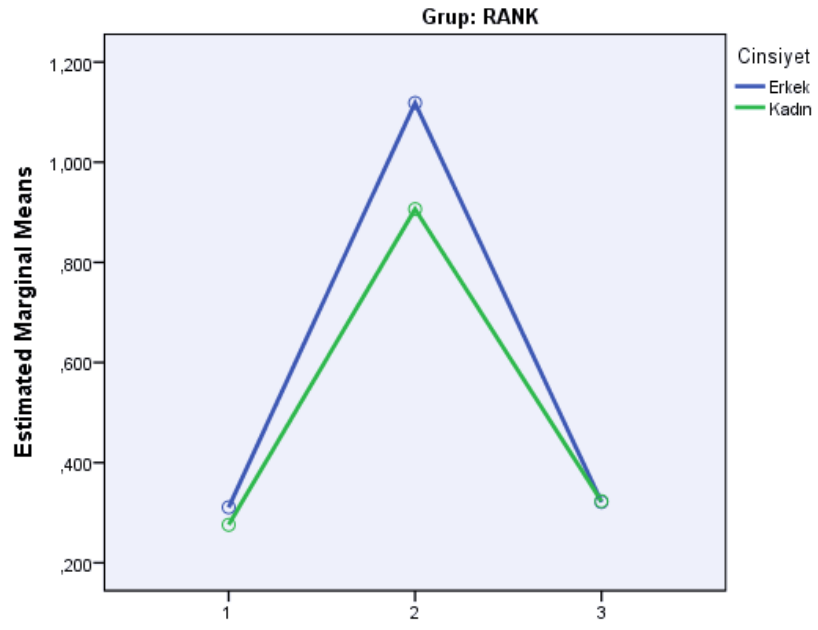
Diş		RANK(ng/ml)			
		Ortalama±SS	p	Faktör	P
Santral	T0	0,301±0,041	<b>0,006*</b>	RANK*Yaş	<b>0,037*</b>
	T1	0,956±0,261		RANK*Cinsiyet	0,575
	T2	0,360±0,033			
Lateral	T0	0,289±0,036	<b>0,026*</b>	RANK*Yaş	0,097
	T1	0,604±0,092		RANK*Cinsiyet	0,252
	T2	0,298±0,029			
1.premolar	T0	0,286±0,040	<b>0,018*</b>	RANK*Yaş	0,346
	T1	0,972±0,320		RANK*Cinsiyet	0,240
	T2	0,322±0,033			
2.premolar	T0	0,028±0,028	<b>0,021*</b>	RANK*Yaş	<b>0,032*</b>
	T1	0,652±0,094		RANK*Cinsiyet	0,373
	T2	0,295±0,023			



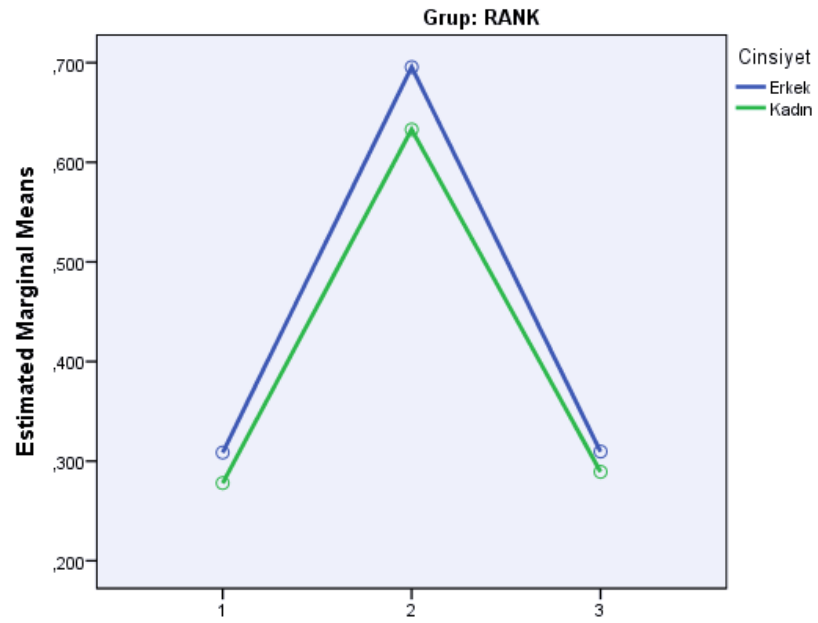
Şekil 10. Santral dişe ait RANK ölçümleri



Şekil 11. Lateral dişe ait RANK ölçümleri



Şekil 12. 1. premolar dişe ait RANK ölçümleri



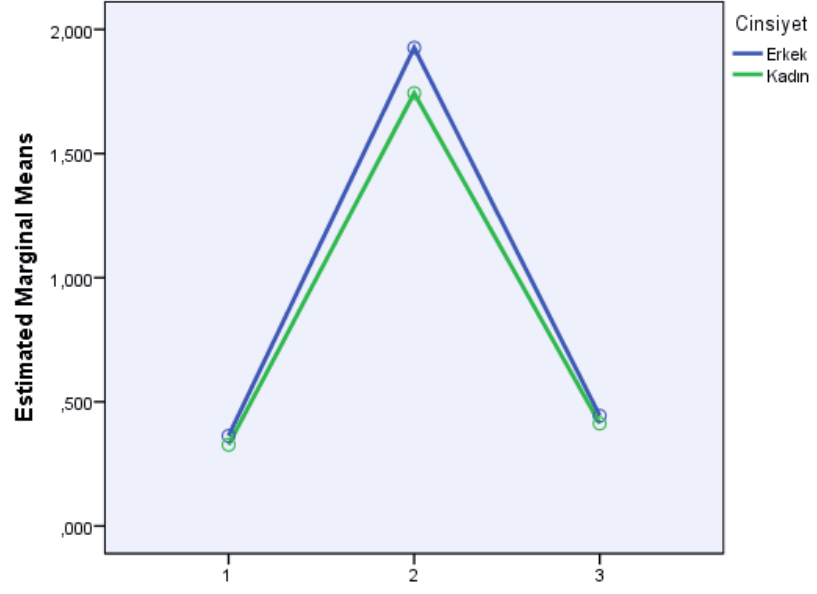
Şekil 13. 2. premolar dişe ait RANK ölçümleri

RANKL ölçümlerinin farklı dönemlerdeki ortalama değerleri ve etkileyen faktörler ile ilgili anlamlılık değerleri hesaplanmıştır (Tablo 13). T0 ve T2 değerleri birbirine oldukça yakın olduğundan değerlere ilişkin anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Ancak T1 değerleri genel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Santral dişe ait T0 değeri  $0,338\pm 0,031$  ng/mL olurken T1’de  $1,8\pm 0,102$  ng/mL’ye kadar yükselerek T2’de tekrar  $0,422\pm 0,03$  ng/mL ye kadar düşüş göstermiştir ( $p=0,027$ ). Santral dişe ait RANKL değerleri ile cinsiyet ( $p=0,018$ ) ve yaş ( $p=0,033$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Şekil 14). Lateral diş RANKL değerleri için de benzer şekilde yükselme söz konusu olmuş ve T1’de RANKL değeri  $0,665\pm 0,090$  ng/mL’ye yükselmiştir. T2’de ise tekrar  $0,410\pm 0,034$  ng/mL’ye gerilemiştir. Cinsiyetin etkisi de anlamlı bulunmuştur ( $p=0,030$ )(Şekil 15). Birinci premolar dişe ait ortalama değerler arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0,032$ ). Ancak cinsiyet ve yaşın etkisinin anlamlı olmadığı görülmüştür (Şekil 16). İkinci premolar dişe ait RANKL ölçüm değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. T1 değerinde artış gözlenirse de artış ve sonrasında düşüş anlamlı olmamıştır. Ayrıca yaş ve cinsiyetin etkisi anlamlı bulunmamıştır (Şekil 17).

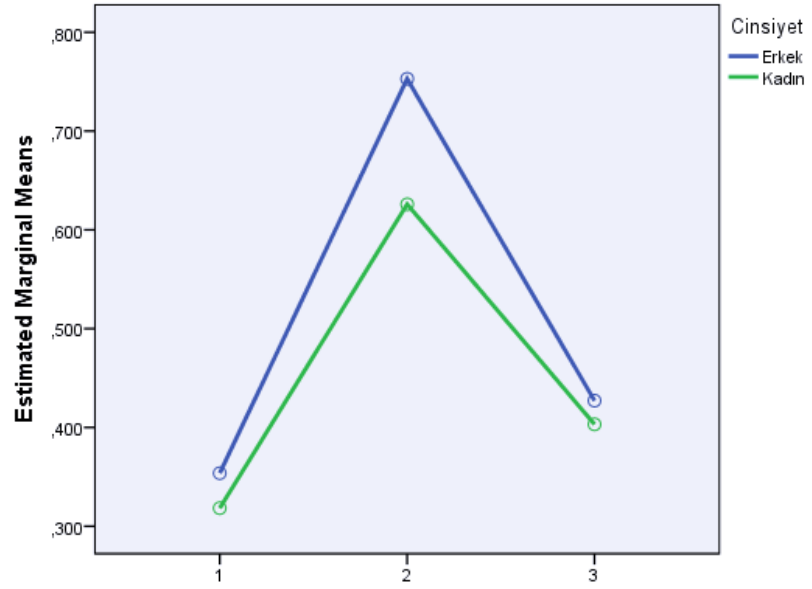
**Tablo 13.** Farklı ölçüm zamanına göre RANKL değerleri ve etkileyen faktörler

Diş		RANKL(ng/ml)			
		Ortalama $\pm$ SS	<i>p</i>	Faktör	<i>P</i>
Santral	T0	$0,338\pm 0,031^a$	<b><i>0,027*</i></b>	RANKL*Yaş	<b><i>0,033*</i></b>
	T1	$1,800\pm 0,102^b$		RANKL*Cinsiyet	
	T2	$0,422\pm 0,030^a$			
Lateral	T0	$0,329\pm 0,034^a$	<b><i>0,010*</i></b>	RANKL*Yaş	<i>0,348</i>
	T1	$0,665\pm 0,090^b$		RANKL*Cinsiyet	<b><i>0,030*</i></b>
	T2	$0,410\pm 0,034^a$			
1.premolar	T0	$0,341\pm 0,036^a$	<b><i>0,032*</i></b>	RANKL*Yaş	<i>0,290</i>
	T1	$1,895\pm 0,205^b$		RANKL*Cinsiyet	<i>0,797</i>
	T2	$0,399\pm 0,043^a$			
2.premolar	T0	$0,331\pm 0,043$	<i>0,905</i>	RANKL*Yaş	<i>0,363</i>
	T1	$0,692\pm 0,083$		RANKL*Cinsiyet	<i>0,690</i>
	T2	$0,371\pm 0,045$			

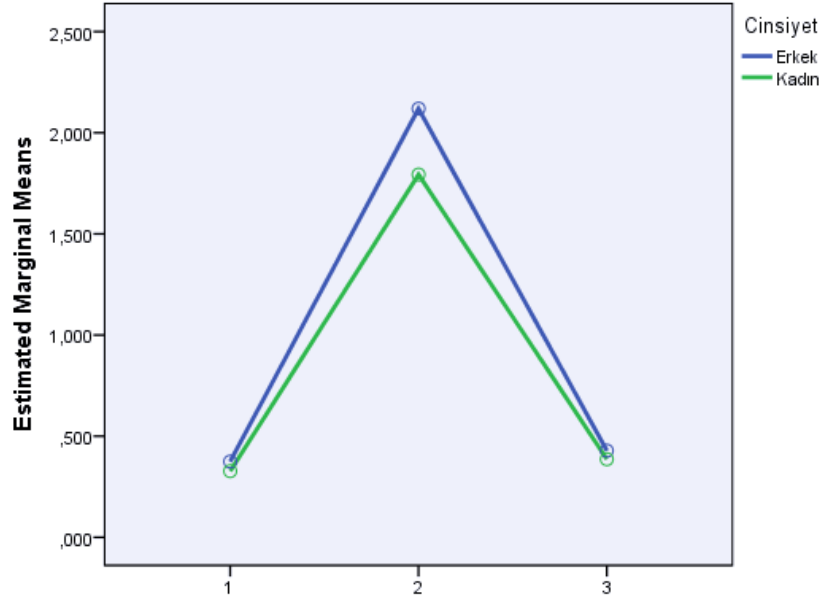
*a,b: Farklılığı anlamlı ikili karşılaştırma sonuçlarını göstermektedir.*



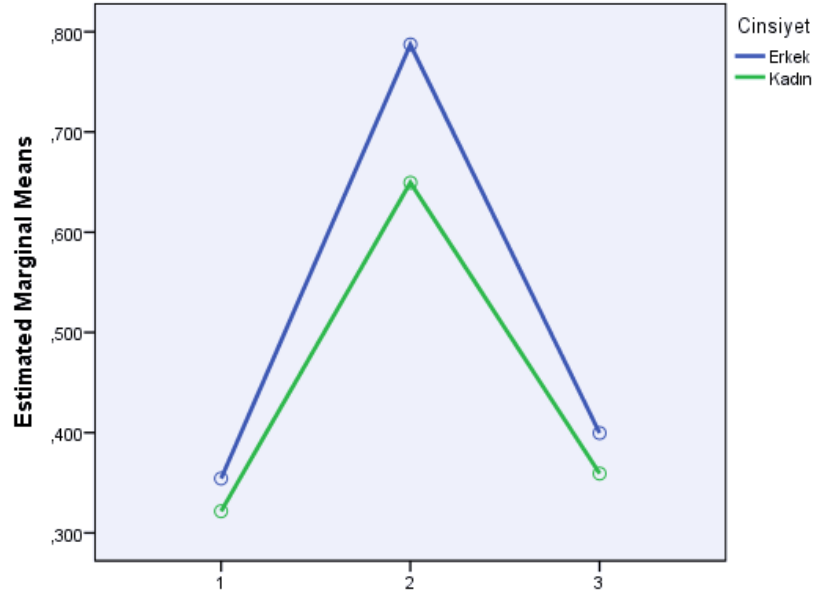
Şekil 14. Santral dişe ait RANKL ölçümleri



Şekil 15. Lateral dişe ait RANKL ölçümleri



Şekil 16. 1. premolar dişe ait RANKL ölçümleri



Şekil 17. 2. premolar dişe ait RANKL ölçümleri

Hastalardan toplanan DOS örneklerine göre RANKL/OPG oranları dişlere göre karşılaştırılmıştır (Tablo 14). Lateral diş haricinde tüm ölçüm zamanlarına göre ortalama değerler arasındaki farkların anlamlı olduğu görülmüştür. Santral dişe ait T0 değeri T1’de yükselerek 1,16 ng/mL olmuştur. T2 ölçümünde ise 0,09 ng/mL’ye kadar düşüş göstermiştir (p=0,006). Cinsiyetin etkisi anlamlı bulunmuştur (Şekil 18).

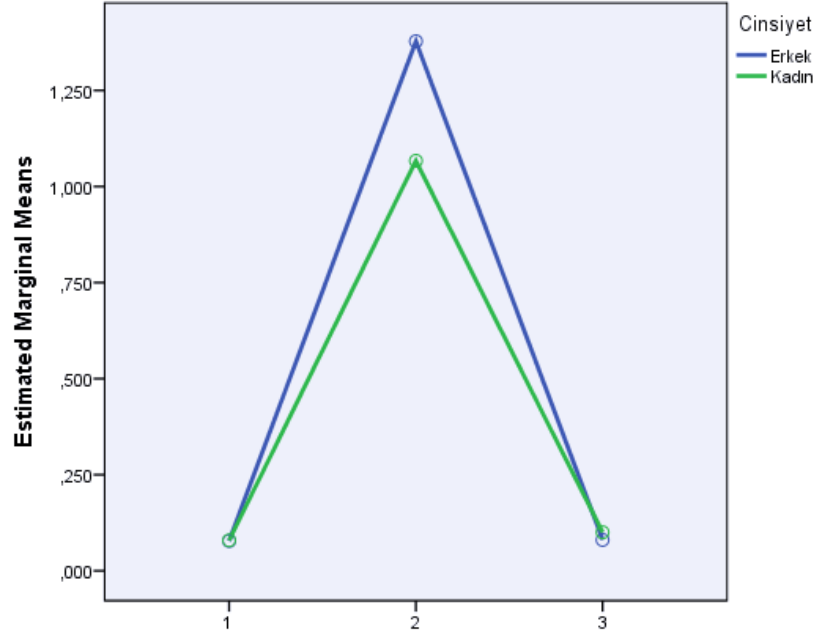
Lateral dişte RANKL/OPG oranı T2’de artma eğiliminde olsa da değerlerin anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p=0,092) Yaş ve cinsiyetin etkisi anlamlı bulunmamıştır (Şekil 19). Birinci premolar T1 değerinde artış önemli düzeyde anlamlı bulunmuştur (p=0,004). Yaş ve cinsiyetin etkisinin de anlamlı olduğu görülmüştür (Şekil 20). T1’de 2. Premolar RANKL/OPG oranı anlamlı şekilde artmıştır (p=0,025). Yaş ve cinsiyetin etkisi anlamlı olduğu belirlenmiştir (Şekil 21).

**Tablo 14.** Farklı ölçüm zamanına göre RANKL/OPG değerleri ve etkileyen faktörler

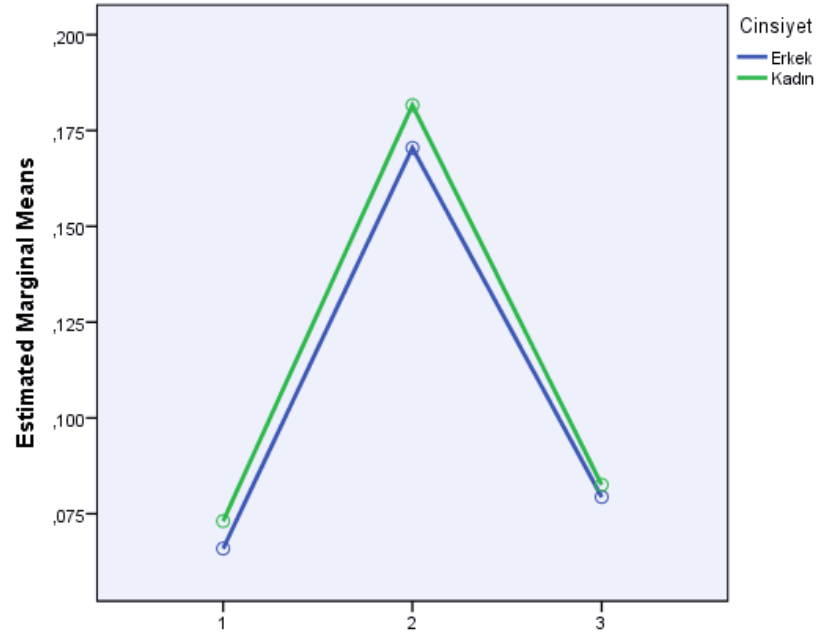
Diş		RANKL/OPG(ng/ml)			
		Ortalama±SS	p	Faktör	P
Santral	T0	0,078±0,027 <sup>a</sup>	<b>0,006*</b>	RANKL*Yaş	0,474
	T1	1,164±0,230 <sup>b</sup>		RANKL*Cinsiyet	<b>0,010*</b>
	T2	0,094±0,028 <sup>a</sup>			
Lateral	T0	0,070±0,023	0,092	RANKL*Yaş	0,098
	T1	0,178±0,070		RANKL*Cinsiyet	0,603
	T2	0,081±0,021			
1. premolar	T0	0,060±0,024 <sup>a</sup>	<b>0,004*</b>	RANKL*Yaş	<b>0,008*</b>
	T1	1,437±0,311 <sup>b</sup>		RANKL*Cinsiyet	<b>0,001*</b>
	T2	0,064±0,020 <sup>a</sup>			
2. premolar	T0	0,070±0,017	<b>0,025*</b>	RANKL*Yaş	<b>0,027*</b>
	T1	0,184±0,042		RANKL*Cinsiyet	<b>0,008*</b>
	T2	0,069±0,013			

a,b: Farklılığı anlamlı ikili karşılaştırma sonuçlarını göstermektedir.

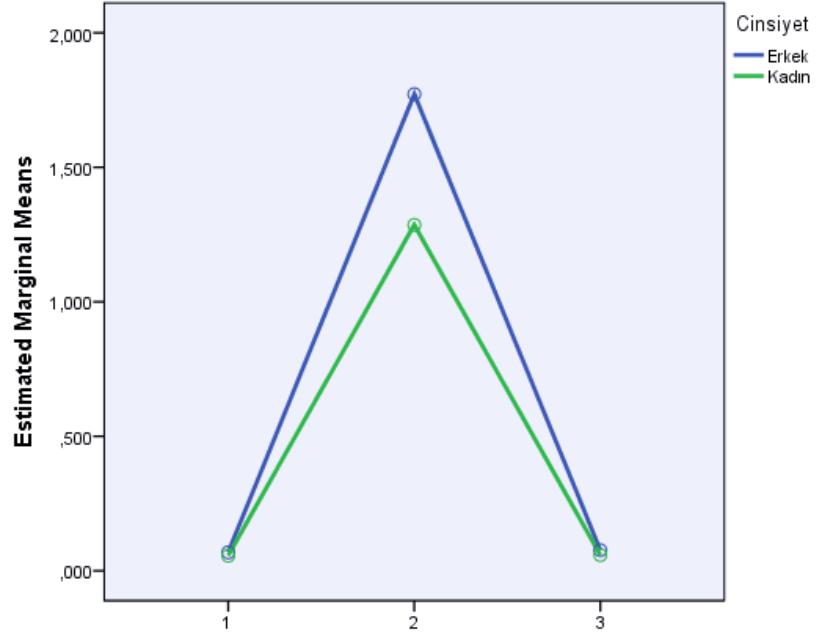




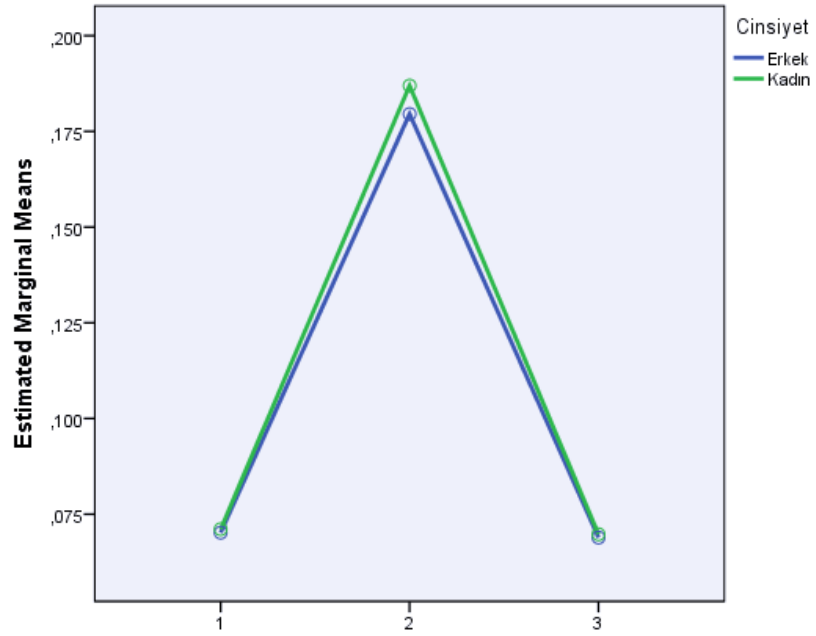
Şekil 18. Santral dişe ait RANKL/OPG oranı sonuçları



Şekil 19. Lateral dişe ait RANKL/OPG oranı sonuçları



Şekil 20. 1. premolar dişe ait RANKL/OPG oranı sonuçları



Şekil 21. 2. premolar dişe ait RANKL/OPG oranı sonuçları

Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin uygulama öncesi ve sonrasında yapılan ölçüm değerleri ile hastaların yaş değerleri arasındaki korelasyon katsayıları hesaplandığında cerrahi operasyon öncesi santral, lateral, 1. premolar ve 2. premolar dişlere ait OPG ölçüm değerleri ile yaş arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Aktif ekspansiyon sonrası yapılan ölçümlerde yalnızca 1. premolar diş ait ölçümler ile yaş arasında negatif yönlü ve önemli düzeyde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (Rho = -0,712; p = 0,002). Retansiyon sonrası döneme ait OPG değerleri ile hastaların yaşları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. RANK ve RANKL cerrahi operasyon öncesi değerle ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Aktif ekspansiyon sonrası dönemde yalnızca 1. premolar diş ait değerler ile yaş arasında negatif yönlü ve önemli düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur (Rho = -0,635; p = 0,008). RANKL değerlerinde aktif ekspansiyon sonrası lateral, santral ve 1. premolar dişler için negatif yönlü ve anlamlı korelasyona olduğu sahip bulunmuştur. Ayrıca 4. ayda 2. premolar diş RANKL değeri ile hastaların yaşı arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır (Rho = 0,565; p = 0,023). DOS sıvısına ait değerler ile hastaların yaşları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. (Tablo 15).

**Tablo 15.** Kemik yapım belirteçleri ölçüm değerleri ile yaş arasındaki korelasyon

Spearman's Rho	YAŞ			
	OPG R <i>p</i>	RANK R <i>p</i>	RANKL R <i>p</i>	DOS R <i>p</i>
T0 - Santral	0,114 0,673	0,340 0,197	-0,034 0,901	-0,065 0,812
T0 - Lateral	0,003 0,991	0,074 0,787	-0,065 0,812	0,016 0,654
T0 - 1. premolar	-0,018 0,946	0,216 0,421	0,137 0,614	-0,064 0,813
T0 - 2. premolar	-0,044 0,871	0,231 0,388	0,203 0,451	0,089 0,743
T1 - Santral	-0,128 0,637	-0,381 0,145	<b>-0,559</b> <b>0,025*</b>	-0,358 0,173
T1 - Lateral	-0,073 0,788	-0,168 0,535	<b>-0,572</b> <b>0,021*</b>	-0,072 0,791
T1 - 1. premolar	<b>-0,712</b> <b>0,002*</b>	<b>-0,635</b> <b>0,008*</b>	<b>-0,680</b> <b>0,004*</b>	-0,197 0,465
T1 - 2. premolar	0,043 0,876	-0,323 0,222	-0,414 0,111	0,084 0,757
T2 - Santral	0,058 0,832	-0,150 0,578	-0,035 0,896	-0,346 0,189
T2 - Lateral	-0,224 0,405	0,244 0,363	-0,413 0,112	-0,210 0,435
T2 - 1. premolar	-0,143 0,597	-0,455 0,076	-0,146 0,590	0,220 0,414
T2 - 2. premolar	0,012 0,964	0,100 0,713	<b>0,565</b> <b>0,023*</b>	-0,119 0,660

## 5. TARTIŞMA

Ortodontik tedavi almak isteyen yetişkin sayısındaki önemli artış nedeniyle CDHMG popüler bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (42,49,70,167,168). CDHMG, transvers maksiller yetmezliklerin tedavisinde oldukça etkili, güvenli ve kararlı bir yöntemdir (72,109,112,113,169). İskeletsel olgunluğa ulaşmış bireylerde süturların kapanması ve mekanik kuvvetlere karşı oluşan direncin artmasıyla başarılı bir maksiller genişletme olasılığı azalmaktadır (170). Bu yüzden süturlardaki birleşme nedeniyle genişlemeye karşı oluşan direncin üstesinden gelmek için CDHMG önerilmektedir (38,171-173).

Maksiller darlık tedavisinde cerrahi yardımıyla maksiller genişletme yapılmasının gerekli olduğu düşünülen yaş grupları farklılık göstermektedir. Yaş, maksillanın transvers yetmezliğinin düzeltilmesinde CDHMG veya hızlı maksiller genişletme tercihi için en önemli kriterlerden biridir. Hızlı maksiller genişletme büyüme sürecindeki genç hastalarda iskeletsel veya dişsel transvers maksiller yetmezliğin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (114,174). Ancak iskeletsel olgunluğa ulaşıldıktan sonra sirkümmaksiller ve orta palatal süturların ossifikasyonu, kemik interdijitasyonu ve kemik yapılarının rijiditesinin artmasıyla maksiller genişlemeye karşı oluşan direnç de artmaktadır (175). Bu nedenle hızlı maksiller genişletme tekniğinin yetişkin hastalar üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (84). Melsen erkeklerde 17, kızlarda ise 15 yaşından sonra orta palatal süturun transvers olarak büyümesinin bittiğini histolojik olarak göstermiş ve bu yaşlardan sonra genişletme için cerrahinin gerekli olacağını belirtmiştir (176). Baumrind ve Korn da maksiller süturların kızlarda 14-15 yaş, erkeklerde 15-16 yaş arasında kapandığını söylemiştir (177). Timms ve Vero, cerrahisiz maksiller genişletmenin 25 yaşına kadar yapılabileceğini belirtmişler ve ekspansiyon aygıtının günlük aktivasyonuna rağmen 1 hafta sonra süturlarda açılma olmaması durumunda palatal osteotomi önermişlerdir (78). Bishara ve Staley maksiller genişleme için ideal yaşın 13-15 yaş öncesi olduğunu belirtmişlerdir (48). Mommaerts, hızlı maksiller genişletme için ideal yaşın 12 olduğunu ve 14 yaş sonrasında genişlemeye direnç gösteren alanların serbestleştirilmesi için kortikotominin gerekli olduğunu belirtmiştir (93). Bacetti ve arkadaşları pubertal büyümenin en hızlı olduğu

dönemden sonra hızlı maksiller genişletmedeki iskeletsel etkinin azalarak dentoalveolar etkiye doğru değiştiğini göstermişlerdir (76).

Literatürde bazı çalışmalar yetişkinlerde cerrahi desteği olmadan yapılan maksiller genişletmeyle de başarılı sonuçlar elde edilebileceğini belirtmektedir (98,178-180). Genel olarak iskeletsel gelişimini tamamlamış genç erişkin ve yetişkinlerde yapılan cerrahisiz maksiller genişletmenin sonuçları öngörülebilir ve stabil olmamaktadır (98). Bu çalışmaya yaşları 16-29 arasında değişen bireyler dahil edilmiştir.

İskeletsel olgunluğa ulaşmış bireylerde orta palatal süturun kemikleşmesi ve diğer maksiller süturların genişlemeye karşı direnç göstermesi nedeniyle cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme tekniğinin kullanılması savunulmuştur. Genişlemeye direnç gösteren bölgelerle ilgili farklı teorilere dayanarak birçok cerrahi teknik önerilmiştir (181). İlk çalışmalarda midpalatal süturun yetişkin hastalarda maksiller genişlemeye karşı belirgin bir direnç alanı olarak gösterilmiştir (78,176,182). Ancak daha sonraki yapılan çalışmalarda zygomatikomaksiller ve pterygomaksiller bölgenin de maksiller genişlemeye karşı kritik direnç alanları olduğundan bahsedilmiştir (52,74,183).

CDHMG operasyonlarında pterygomaksiller birleşim osteotomisi hakkında birçok çalışma bulunmaktadır (64,173,184-187). Ancak pterygoid plakların ayrılıp ayrılmaması hakkında görüş birliği yoktur. Son çalışmalarda CDHMG ile ilgili stres bölgelerini değerlendirmek için yapılan sonlu elemanlar analizlerinde kraniyofasiyal bölgedeki kemik ve süturlarda distraksiyon kuvvetleri ile oluşan temel stres bölgelerinin zygomatikomaksiller bölge ve pterygomaksiller birleşim olduğunu ve bu bölgelerde yapılacak osteotomilerin başarılı bir maksiller ekspansiyon için gerekliliği bildirilmiştir (7,181,188-191). Bununla birlikte zygomatik direnç bölgesinde yapılacak osteotominin gerçek bir ortopedik genişleme için yeterli olduğu da savunulmaktadır (71,72,110,186). Seeberger ve arkadaşları pterygoid plak osteotomisi gerçekleştirilmeyen hastalarda CDHMG'nin uzun dönem stabilitesini ve nazal havayolu üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada 5 yıl sonunda yapılan kontrollerde hastaların toplam nazal hacmin ortalama %23,25 oranında arttığını ve maksillada relaps ve maloklüzyon olmadığını bildirmişlerdir (186).

Cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme operasyonlarında pterygoid plak osteotomisinin maksilladaki genişlemeye etkisinin anteroposterior düzlemde incelendiği çalışmalarda pterygoid plakların ayrılmadığı birçok hastada anteroposterior düzlemde uniform genişleme bildirilmiştir. Bununla birlikte uniform genişleme için pterygoid plakların ayrılmasının gerekliliğini belirten çalışmalar da mevcuttur (113). Öte yandan pterygoid plak osteotomisi uygulanmayan hastalarda posterior maksillada daha fazla genişleme olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (65,173,184,192).

Han ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pterygomaksiller bölge osteotomisinin dental ve iskeletsel etkilerini çalışma modelleri üzerinde inceledikleri çalışmada pterygoid plakların ayrılmadığı hasta grubunda retansiyon periodundan sonra yapılan ölçümlerde daha fazla posterior genişleme tespit edilmiştir (192). Benzer şekilde Vasconcelos ve arkadaşları postero-anterior radyografilerde yaptıkları incelemede pterygoid plakların ayrılmasıyla anterior bölgede daha fazla maksiller genişleme meydana getirdiğini bildirmişlerdir (184). Bezerra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pterygomaksiller birleşim osteotomisinin dental ve iskeletsel etkilerini CBCT ile değerlendirilmiş ve pterygoid plakların ayrılıp ayrılmamasının dental ve iskeletsel etkileri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmaya katılan hastalar CDHMG operasyonu sırasında pterygoid plakların ayrılıp ayrılmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. Pterygoid plakların ayrılmadığı hastalarda lateral ve orta palatal sütür osteotomileri uygulanmış ancak nazal septum ayrılmamıştır. Diğer grupta ise bu osteotomilere ek olarak pterygoid plaklar da ayrılmıştır. Alınan CBCT görüntüleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber pterygomaksiller osteotomi uygulanmayan grupta molar diş bölgesinde genişlemenin 1 mm daha fazla olduğu bildirilmiştir (187). Zandi ve arkadaşları pterygomaksiller birleşim osteotomisinin maksiller genişlemenin paternini ve büyüklüğünü etkilemediğini bildirmişlerdir (193). Laudeman ve arkadaşları pterygoid plakların ayrılmasının hasta yaşı ve bireysel gereksinimlere göre tercih edilmesi gerektiğini ve belirli bir yaş altındaki bireylerde pterygoid plakların ayrılmasına gerek olmadığını savunmuşlardır (64).

Bazı çalışmalarda pterygomaksiller bölgedeki osteotominin periodontal etkileri araştırılmıştır. Sygouros ve arkadaşları çalışmalarında CDHMG operasyonun

pterygoid plaklar ayrılmadığında premolar bölgede alveol kemik genişliği ve yüksekliğinin azaldığını göstermişler ve periodontal problemi olan bireylerde pterygoid plakların ayrılmasını önermişlerdir (185). Kılıç ve arkadaşları ise çalışmalarında pterygomaksiller bölgedeki osteotominin periodontal dokular üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir (173).

CDHMG operasyonlarında pterygoid plakların ayrılması ile gerçekleşen birçok komplikasyon bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar arasında istenmeyen kırıklar, pterygoid pleksusta ve intermaksiller arterin terminal dallarında gerçekleşen hasar nedeniyle oluşan kanamalar, tinnitus bulunmaktadır (42,107,115,194,195).

Cerrahi teknik ile ilgili olarak, maksillaların maksimum mobilitesi ile minimal invaziv cerrahi arasında komplikasyonlardan kaçınmak için optimal denge aranmalıdır (4). Çalışmamızda pterygomaksiller birleşim osteotomisinin transvers yönde maksiller genişlemeye etkisinin anlamlı olmaması ve literatürde bildirilen pterygoid plakların ayrılması ile oluşabilecek komplikasyon ihtimalleri nedeniyle pterygomaksiller birleşim ayrılmamıştır.

CDHMG operasyonlarında diş destekli, diş-doku destekli ve kemik destekli apareylerle bu apareylerin birçok modifikasyonu kullanılmaktadır. Diş-doku destekli aparey ile diş destekli aparey arasındaki temel fark palatal bölgedeki akrilik desteğin varlığıdır (54). Diş destekli Hyrax apareyinde akrilik plak bulunmaması nedeniyle palatal mukozada irritasyon oluşturmaması daha hijyenik olması ve kullanımının kolay olması gibi avantajları bulunmaktadır (62,109). Birçok çalışmada CDHMG operasyonlarında Hyrax apareyi ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir (72,173,196). Günümüzde geleneksel diş destekli apareylerin kullanımı yaygın olmasına rağmen kemik destekli apareylerle genişlemenin daha paralel ve tedavi sonuçlarının daha stabil olduğunu bildirilen çalışmalar mevcuttur (93,197). Literatürde CDHMG operasyonlarında en iyi dental ve iskeletsel sonuçların ve stabilitenin sağlanması için gereken aparey tipi hakkında görüş birliği bulunmamaktadır (38,198,199).

CDHMG'de diş destekli veya kemik destekli aparey kullanımı bireysel hasta gereksinimlerine göre değişebilmektedir. Landes ve arkadaşları oral hijyenin ve periodontal sağlığın iyi olduğu durumlarda diş destekli apareylerin kullanımını önermiştir (63). Konjenital deformiteli ve dar bir maksillaya sahip hastalarda kemik



destekli apareyler tercih edilebilir (105). Kemik destekli apareylerin yerleştirilmesi sırasındaki operasyon zorluğu ve komplikasyon riski, palatal mukozada ülserasyon oluşma riski, operasyon süresinin uzaması, yüksek maliyeti, apareyin çıkarılması için ikinci cerrahi operasyon gerekliliği, aparey gevşemesi, oronasal fistül oluşumu gibi dezavantajları bulunmaktadır (99,105,106,186,198-200). Bu yüzden çalışmamızda diş destekli hijyenik Hyrax apareyi kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde CDHMG operasyonlarından sonra periodontal durumun değerlendirildiği birçok araştırma bulunmasına rağmen DOS içeriği incelenmemiştir. DOS'un tanısal potansiyelinin uzun süreden beri bilinmesi, invaziv olmayan bir teknik olması ve birçok avantajının bulunması sebebiyle çalışmamızda CDHMG operasyonlarının periodontal dokularda kemik yapım-yıkım sürecindeki etkisini değerlendirmek için DOS örnekleri değerlendirilmiştir.

Periodonsiyumu oluşturan bağ dokularının damarsal aktivitelerinin yüksek olması kanda bulunan moleküler ve hücrel bileşenlerin periodontal dokulara göçünü kolaylaştırdığından dişeti sulkusu DOS ile yıkanmaktadır. DOS sağlıklı dişetinde interstisyel dokulardan ozmotik denge ile sağlanan bir transudadır (201). Ancak periodontal inflamasyon sırasında, DOS oluşumunun ana mekanizması eksudatif hale gelmektedir (202). DOS, toplama kolaylığı ve ağız boşluğu içinde birden fazla alanın aynı anda örnekleme kolaylığı nedeniyle periodontal durumun değerlendirilmesi için önemli bir sıvıdır. Ayrıca DOS'un tanısal bir belirteç olarak kullanılmasının en önemli nedenlerinden biri toplanan örneklerin bölgeye özgü bileşenleri içermesidir.

DOS örneklerinin toplanması için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bu yöntemler filtre kağıt şeritler, kapiller tüpler veya mikropipetler ile toplama ve gingival yıkama olarak sıralanabilir. DOS örneklerinin toplanmasında en çok tercih edilen yöntem kâğıt şerit yöntemidir (203). Filtre kağıt şeritler ile DOS toplanmasının avantajı hızlı ve kullanımının kolay olmasıdır. Kâğıt şeritler her bölgeye uygulanabilmekte ve doğru kullanıldığında en az travmatik yöntem olarak bilinmektedir (119). Dişeti oluşuna DOS'un bölgeden emilimine olanak verecek şekilde hafif direnç hissedilinceye kadar nazik biçimde yerleştirilmelidir (203). Literatürde örnekleme süresi tartışmalıdır ve saniyeler ile birkaç dakika arasında

değişmektedir (204). Tözüm ve arkadaşları hazırladıkları deneysel düzenekte, kâğıt şeritlerdeki buharlaşmanın örnek transfer süresinin uzaması ile ortaya çıktığı (30–60 sn) ve bu durumun önemli hacimsel değişimlere neden olabileceğini göstermişlerdir (205). Bu çalışmada standart kâğıt şeritler sulkus epitelinde travma yaratmamak için orta derecede basınç hissedilinceye kadar sulkus içine yerleştirilmiş ve örnekleme süresi için 30 sn beklenerek DOS örnekleri toplanmıştır.

Diş fırçalaması veya sert cisimlerin çiğnenmesi gibi mekanik uyarıların DOS akışının artışına neden olabileceği bildirilmektedir (122). DOS ölçümlerinin etkilenmemesi açısından bu gibi travma yaratabilecek işlemlerin, örnekleme işleminden en az 2 saat önce gerçekleştirilmesine dikkat çeken çalışmalar mevcuttur (205). Ayrıca antiinflamatuar ilaçların, antibiyotiklerin ve oral kontraseptif kullanımının DOS hacmi ve içeriğini etkileyebildikleri gösterilmiştir (122,207-211). Çalışmamıza dahil olan bireylerin çalışma süresince bu tarz ilaçları kullanmamasına dikkat edilmiş ve ayrıca örneklerin toplanmasından en az 2 saat önce hastaların yemek yeme ve diş fırçalama gibi işlemlerini bitirmesi istenmiştir.

DOS hacmi ve akış hızınının sigara kullanımı ile etkilenmekte ve sigara DOS akış hızı ve hacminde azalma meydana getirmektedir (212,213). Ancak sigara kullanan bireylerde DOS hacminin artabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (214). McLaughlin ve arkadaşları sigara kullanan bireylerde DOS akışında geçici bir artış saptamışlardır (215). Sigara kullanan bireylerde alveol kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisinin 10 yıllık takip ile radyografik olarak incelendiği bir çalışmada sigara içen bireylerde alveolar kemik kaybının daha fazla olduğu bildirilmiştir (216). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamıza sigara kullanan bireyler dahil edilmemiştir.

Ortodontik tedaviye bağlı olarak periodonsiyumda meydana gelen değişiklikler DOS hacmi ve içeriğini etkilemektedir. Ortodontik diş hareketine neden olan doku remodelinginin, ilk olaylardan birinin vasküler geçirgenlikte bir artış olduğu enflamatuar bir işlem tarafından tetiklendiği göz önüne alındığında (217,218), DOS üretim miktarının doku değişikliklerini yansıtabileceği varsayılmaktadır. Bununla birlikte ortodontik diş hareketinin DOS miktarı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda hem artan (219,220) hem de değişmeyen (221-223) DOS miktarları rapor edilmiştir. Hızlı maksiller genişletmenin etkisiyle

DOS içeriğindeki değişimleri incelendiği bir çalışmada genişletme apareyinin aktivasyonu ile birlikte sulkustaki DOS hacminin arttığı görülmüştür. Ayrıca artan DOS hacmi bukkal bölgeye göre palatinal bölgede daha fazla görülmesine rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (224). Luppanapornlarp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortodontik tedavi sırasında DOS hacminde değişim gözlenmemiştir. Bu durum hastaların çalışma süresince iyi bir oral hijyenlerine sahip olmasına bağlanmıştır (225). Tüm bunlarla birlikte DOS analizlerinin ortodontik diş hareketinde optimum kuvvet büyüklüğünün belirlenmesi için kullanılabileceğini ancak mevcut prosedürlerin kullanımıyla yapılan DOS hacim ölçümlerinin ortodontik tedavi sırasında meydana gelen doku remodelingi için tanısal bir değer sağlamayacağını belirten çalışmalar da mevcuttur (226,227).

Çalışmaya dahil olan bireylerden CDHMG operasyonu öncesi Hyrax apareyi yerleştirilmeden önce (T0), aktif genişletme bitiminde (T1) ve 4 aylık retansiyon periyodu sonunda (T2) üst sol santral, üst sol lateral, üst sol 1. ve 2. premolar dişlerden DOS örnekleri toplanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre DOS hacmi tüm dişlerde T1 ve T2’de operasyon öncesine göre artmış, bu değişim 1. premolar dişte anlamlı bulunmuştur. Santral ve lateral dişler karşılaştırıldığında DOS miktarı cerrahi operasyon öncesinde birbirine yakın, T1 ve T2’de ise artan DOS oranı santral dişte lateral dişe göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Premolar dişler karşılaştırıldığında DOS hacmi sadece T1’de anlamlı olarak farklı bulunmuş ve 1. premolar dişte daha yüksek olduğu görülmüştür. Premolar dişler arasındaki bu fark 1. premolar dişe uygulanan genişletme apareyi bandının oluşturduğu dişeti inflamasyonu nedeniyle de olabilmektedir. Genel olarak T1’de artış gösteren DOS hacmi T2 sonunda azalma eğilimi göstermiştir. Pender ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada ortodontik diş hareketi esnasında DOS hacminin arttığını ancak retansiyon sırasında DOS miktarında azalmanın izlendiğini belirtmişlerdir (228).

Ortodontik tedavi sırasında salınan biyokimyasal mediatörler kemik yeniden şekillenmesini uyarmakta ve böylece diş hareketini sağlamaktadır (229). DOS’taki mediatörlerin yükselme veya azalmaları, sonunda ortodontik diş hareketine yol açan kemik ve periodontal dokulardaki karmaşık biyolojik remodeling süreçlerinin altında yatanlara işaret eder. Diş hareketi sırasında sırayla birden fazla aşamada salınan biyokimyasal ara maddeler DOS içeriğinde saptanabilmektedir (230,231). Bununla

birlikte sağlıklı periodonsiyuma sahip bireylerde DOS hacmindeki artışla sitokin seviyelerinde düşük konsantrasyon değerleri gözlenebilmektedir. Bu yüzden DOS içeriğinin incelendiği çalışmalarda konsantrasyon değerleri ile birlikte total miktarın değerlendirilmesi de önerilmiştir (119). Ayrıca sağlıklı periodonsiyum varlığında DOS hacminin düşük oluşu da konsantrasyon değerlerinin yanlış değerlendirilmesine yol açabilmektedir (232). DOS hacminin değişken olması nedeniyle DOS içeriği araştırmalarında konsantrasyon değerleri yerine total miktarın kullanılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (233,234). Bu bilgiler doğrultusunda DOS içeriğinin incelendiği çalışmamızda da kemik yapım ve yıkım belirteçleri total miktar üzerinden değerlendirilmiştir.

Ortodontik apareyler ile oluşan mekanik stres, periodonsiyumdaki hücreleri bağ dokusunun yeniden şekillenmesinden ve osteoklast aktivasyonundan sorumlu biyolojik olarak aktif maddeler oluşturmak için teşvik eder. Bu maddeler, diş hareketi sırasında dişeti oluşu sıvısının bileşimindeki değişiklikleri izleyerek insanlarda non-invaziv olarak izlenebilir. Ortodontik diş hareketine bağlı olarak değişen DOS içeriğinin incelendiği bir çalışmada, ortodontik kuvvetlerin tetiklediği biyolojik mekanizmaya sitokinlerin, konak kaynaklı enzimlerin ve kemokinlerin de dahil olduğu gösterilmiştir (235). Ortodontik diş hareketi sırasında IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin DOS içindeki seviyelerinin yükseldiği belirtilmiştir. Tzannetou ve arkadaşları hızlı maksiller genişletme uyguladıkları hastalarda aparey yerleştirilmesi ve aktivasyonu ile IL-1 $\beta$  seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (230). Tuncer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diş hareketi sırasında oluşan gerilim bölgelerinden topladıkları DOS örneklerinde artmış IL-8 seviyeleri bildirmiş ve bunun kemik remodelingi için tetikleyici bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir (219). IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6, RANKL üzerinden etki ederek kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır. Osteoblastlar tarafından üretilen RANKL osteoklast öncü hücrelerinde bulunan ve bir hücre zarı proteini olan RANK'a bağlanıp osteoklastların olgunlaşmasını sağlayarak kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır (236). OPG, RANKL etkisiz hale getirerek RANK-RANKL etkileşimini önleyen reseptör antagonisti olarak görev yapmaktadır (237). Araştırmalar RANKL ve OPG'nin, DOS'ta tespit edilebildiğini ve periodontitis

(238,239) veya ortodontik diş hareketi sırasında (240,241) OPG'nin azaldığını, RANKL'ın ise arttığını göstermiştir.

Ortodontik diş hareketi sırasında hareket yönünde baskı ve tam tersi yüzeyde ise gerilme bölgeleri oluşmaktadır. Diş hareketinden 1 saat sonra periodontal ligament kalınlığı kadar hareket gerçekleşmektedir. Ortodontik aparey tarafından uygulanan kuvvet ile hareket yönünde oluşan baskı alanında kuvvet uygulamasından 24 saat sonra hyalinizasyon alanı oluşmaktadır. Diş hareketi sırasında baskı bölgelerinde alveoler kemik rezorpsiyonu gözlenirken gerilme bölgelerinde ise apozisyon ve osteoblast farklılaşması görülmektedir (242). Barbieri ve arkadaşları ortodontik kuvvet ile değişen DOS içeriğindeki RANK ve OPG seviyelerini incelemişler 24 saat sonra toplanan DOS örneklerinde baskı bölgelerinde oluşan ortodontik kuvvet nedeniyle kontrol bölgelerine göre OPG seviyelerinin daha düşük oranda belirlemişler ve bu sonucu OPG'nin kemik turn-over sürecinde apozisyon ile ilişkili olduğuna bağlamışlardır. Benzer şekilde DOS içeriğindeki RANK seviyelerinin ortodontik kuvvet ile değiştiğini belirtmişlerdir (243). Gerçek zamanlı PCR kullanılarak inceleme yapılan bir çalışmada hızlı maksiller genişletme için Hyrax apareyi kullanılarak 7 gün boyunca 7N'luk genişletme kuvvetine maruz bırakılan 1. premolar dişler aparey çıkarıldıktan hemen sonra çekilmiş ve PDL'deki RANKL ve OPG ekspresyonu incelenmiştir. Basınç bölgelerinde RANKL seviyeleri, gerilim bölgelerinde ise OPG seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca hem RANKL hem de OPG seviyeleri kontrol dişlerine göre yüksek bulunmuştur (244).

Kuroki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortodontik tedavi ile değişen DOS içeriğini incelemişlerdir. Yaşları 19-29 arasında değişen toplam 34 bireyden 22'sine ortodontik tedavi uygulamış, ortodontik tedavi uygulanmayan 12 birey kontrol grubu olarak belirlemişlerdir. Çalışma başlangıcında RANKL seviyelerinin ortodontik tedavi uygulanan ve uygulanmayan iki grupta da aynı olduğunu ancak tedavi uygulanan grupta 24 saat sonra uygulanan ortodontik kuvvet ile oluşan diş hareketiyle beraber DOS içindeki RANKL seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir (245).

Çalışmamızda toplanan DOS örneklerinde RANK, RANKL, OPG seviyeleri incelenmiştir. Seçilen deney ve kontrol dişleri arasındaki RANK değerleri

karşılaştırıldığında T1’de T0’a göre santral ve 1. premolar dişlerde kontrol dişlerine göre anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Bununla birlikte T2’deki RANK değerlerinde T0’a göre yüksek olmakla birlikte azalma gözlenmiştir. Ancak T2’de deney dişlerindeki RANK değerlerinin kontrol dişlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. RANKL değerleri aktif ekspansiyon sonrası santral dişte laterale göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Premolar dişler karşılaştırıldığında 1. premolar dişteki RANKL seviyesinin 2. premolara göre hem aktif ekspansiyon hem de retansiyon periyodu sonrası anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Aktif ekspansiyon sonrası OPG seviyesi santral dişe göre lateral dişte anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte 2. premolar dişteki OPG seviyesinin 1. premolara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Tüm dişlerde OPG seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte T2’de T1’e göre yükselmiştir. Benzer şekilde Perinetti ve arkadaşları hızlı maksiller genişletme uyguladıkları 23 hastada 3 ve 6 aylık retansiyon periyodu boyunca DOS’taki alkalin fosfataz aktivitesini incelemişler, gerilim bölgelerinde dişeti inflamasyonu olmaksızın artmış alkalin fosfotaz seviyesi rapor etmişlerdir (246). Retansiyon sonrası RANK, RANKL ve OPG değerlerinin başlangıç seviyelerine göre yüksek oluşu devam eden kemik remodeling sürecinin göstergesi olarak görülebilir.

Araştırmalar ortodontik diş hareketinden sonra RANKL seviyelerinin arttığını ve 1 hafta boyunca yüksek seviyelerde kaldığını göstermiştir (247-249). Ayrıca RANKL’in salgılanma oranına göre daha düşük olmasına rağmen OPG’nin de eş zamanlı olarak salgılandığı ve bunun gerilim bölgelerinde daha fazla olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (250-252). Bununla birlikte in-vitro basınç kuvvetlerinin osteoblast ve PDL hücrelerinde RANKL ekspresyonunu arttırdığı, OPG ekspresyonunu ise azalttığı dolayısıyla basınç kuvvetiyle RANKL / OPG oranının arttığı da belirtilmektedir (253,254). Öte yandan gerilim kuvvetlerinin ise osteoblast ve PDL hücrelerinde OPG salgılanmasını artırırken RANKL seviyelerini azalttığı belirtilmiştir (255,256). Hızlı maksiller genişletme uygulanan hayvanlardan orta palatal sütür bölgesinde oluşan yeni doku örnekleri 3, 7 ve 10. günlerde toplandığı bir çalışmada RANK, RANKL ve OPG düzeyleri incelenmiş ve RANKL / OPG oranının 3. ve 7. günlerde arttığı 10. günde ise azaldığı gösterilmiştir. Genişletme kuvvetinin etkisiyle RANKL düzeylerinin 3. ve 7. günlerde arttığı 10.

günde ise azaldığı, OPG düzeylerinin ise 7. ve 10. günde arttığı bildirilmiştir (257). Çalışmamızda RANKL / OPG oranının T1'de anlamlı olarak deney dişlerinde yüksek olduğu görülmüştür.

Ortodontik diş hareketi alveol kemiğin remodeling süreci nedeniyle birkaç aşama içermektedir. İn-vivo çalışmaların çoğunda, ortodontik diş hareketi sırasında PDL hücreleri tarafından üretilen kemik remodeling mekanizmasından sorumlu farklı mediatörler nispeten kısa bir süre boyunca değerlendirilmiştir (240,241,258). Ancak yapılan 1 haftalık değerlendirmeler ortodontik diş hareketinin yer değiştirme ve lineer dönemine ait verileri sunmaktadır. Bununla birlikte ortodontik diş hareketine ait aşamaların tam olarak değerlendirilebilmesi için en az 1 aylık bir gözlem gerektiği belirtilmektedir (259). Ren ve arkadaşları ortodontik diş hareketiyle değişen DOS içeriğini 24 saat ila 4 ay arasında değişen zamanlarda incelemiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin ortodontik diş hareketinin erken evrelerinde DOS içinde arttığını lineer dönemde ise tekrar ilk seviyelerine gerilediğini bildirmişlerdir (260). Çalışmamızda DOS örnekleri operasyon öncesi, aktif ekspansiyon sonrası ortalama 1 ay sonunda ve retansiyon periyodu sonrası 4. ayda toplanmıştır ve yapılan değerlendirmeler 4 aylık bir süreyi kapsamaktadır.

Östrojenin RANKL ekspresyonunu etkileyebildiği ve seks hormonlarının da dişeti üzerindeki etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Östrojen tedavisi gören hastalarda ortodontik diş hareketi daha yavaş olmaktadır (261,262). Ovulasyon sonrası ortodontik kuvvet uygulanan dişlerde diş hareketinin arttığı ve ovarektominin kemik rezorbsiyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir (261,263). Ortodontik tedavi gören erkek ve kadın hastalarda toplanan DOS örneklerinde RANKL ve IL-17A seviyeleri incelenmiş ve kadın hastalarda RANKL ve IL-17A seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç literatürle uyumlu olarak kadın hastalardaki yüksek östrojen seviyelerine bağlanmıştır (264). Çalışmamızda üç farklı zamanlarda yapılan DOS ölçümlerinde RANK, RANKL, OPG seviyelerinin değişiminin cinsiyet ayrımına göre analizleri yapılmıştır. RANK, RANKL seviyelerinin tüm zamanlar için yapılan ölçümlerde kadınlarda erkeklere göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Özellikle RANKL değerleri T1'de yapılan ölçümlerde erkek hastalarda anlamlı olarak tüm dişlerde yüksek bulunmuştur.

Ortodontik tedavi ve DOS içeriği ilişkisinin incelendiği çalışmalarda yaşa bağlı olarak değişen DOS içeriği seviyelerinin farklılık gösterdiği bildirilmiştir (241,265). Çalışmamızda RANK, RANKL ve OPG değerleri yaşa göre farklılıklar göstermiştir. Seçilen dişlerden üç farklı zamanda toplanan DOS örneklerinde OPG için 1. premolar dişte, RANK ve RANKL için santral dişlerdeki değişimlerde yaşın etkisi anlamlı bulunmuştur.

CDHMG sonrası periodontal durumun değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı distraksiyon aygıtları, cerrahi teknik ve distraksiyon hız protokolleri eşliğinde değerlendirmeler yapılmıştır. Ramieri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CDHMG sonrası hastaların periodontal takipleri yapılmıştır. Çalışmada santral dişler ve aparey destek bölgesindeki 2. premolar ve molar dişlerin operasyon öncesi, distraksiyon sonrası, distraksiyon aygıtı çıkarıldıktan sonra ve operasyon sonrası 1. yılda dişeti çekilmesi, periodontal sondlama derinliği açısından değerlendirmeleri yapılmıştır. Periodontal sondlama derinliğinin aktivasyon sonrası, genişletme apareyi çıkarıldıktan sonra ve 1. yıl takiplerinde artmış olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde CDHMG işlemi uygulanan hastalarda distraksiyon protokolü ile dişeti çekilmesi gelişme riskinin arttığını ve bunun santral dişlerin mezial bölgelerinde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Takip ettikleri hastalarda toplam 136 santral kesicinin 22'sinde dişeti çekilmesine rastlamışlardır (25). Verlinden ve arkadaşları yaptıkları yüksek yaş ortalamasına sahip hastaların dahil olduğu çalışmada 63 hastanın ortalama 2 yıllık takibini gerçekleştirmişlerdir. Daha önceden periodontitis hikayesi olan 2 hastanın da dahil olduğu toplam 8 hastada dişeti çekilmesi bildirmişlerdir (26). Williams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 120 hasta dahil edilmiş ve 9 hastanın santral dişlerinde 3 hastanın aktivasyon apareyinin destek aldığı dişlerde olmak üzere toplam 12 hastada cerrahiye takiben ilk 2 ayda dişeti çekilmeleri belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada 7 hastanın santral dişleri arasında periodontal kemik kaybı rapor edilmiştir (266).

Gauthier ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CDHMG'nin periodontal etkilerini klinik olarak ve bilgisayarlı tomografide incelemişlerdir. Çalışmada 14 hastadan klinik olarak başlangıçta ve ekspansiyondan 6 ay sonra sondlama derinliği, keratinize doku genişliği, dişeti çekilmesi, diş mobilitesi, sondlamada kanama, yapışık dişeti seviyesi ve furkasyonların değerlendirilmesini içeren veriler toplanmış



ve bilgisayarlı tomografiler üzerinden kemik seviyeleri değerlendirilmiştir. Ekspansiyondan 6 ay sonra klinik veriler anlamlı olarak az değişiklik göstermiştir. Çalışmada sağ üst 1. molar ve her iki 2. molar dişlerin yapışık dişeti genişliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. 1. molarların bukkal yüzeylerinin yapışık dişeti seviyesinde azalma eğilimine karşın genel olarak ataçman seviyelerinde anlamlı bir değişime rastlanmamıştır. Radyografik değerlendirmede ise premolar ve molar dişlerin bukkal alveolar kemik kalınlığında belirgin bir azalma, palatal bölgedeki kemik kalınlığında artış ve santral dişlerin mezial bölgelerindeki interproksimal alveolar kemik seviyelerinde azalma eğilimi belirlemiştir (267). Sendyk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CDHMG'nin periodontal etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya dahil olan 17 hastanın üst sağ ve üst sol santral, lateral, 1. premolar ve 1. molar dişlerinde klinik ataçman seviyesi, dişeti çekilmesi, yapışık dişeti genişliği seviyelerini ve kanama indeksini CDHMG operasyonundan önce, 5 günlük latent period ve 6 aylık retansiyon sonrası değerlendirmişlerdir. Klinik ataçman seviyelerinin sağ santral, sağ ve sol 1. premolar ve molar dişlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını bildirmişler ve bu artışı 1. premolar ve molarlarda aparey tarafından uygulanan kuvvete, santral dişte ise cerrahi travmaya ve diş fırçalama etkinliğine bağlamışlardır. Çalışmada 6 aylık retansiyon süresi sonundaki bukkal bölgedeki artmış klinik ataçman seviyelerinin diş fırçalama kalitesiyle doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca aparey destek dişlerindeki ataçman seviyesindeki artışın maksiller direnç bölgelerini serbestleştirmek için uygulanan osteotomiler sonrasında bile genişletme apareyinin uyguladığı kuvvetin bukkal kortikal kemik kalınlığında azalma yaratması ve aparey bantlarının bakteri plağı tutulumuna yol açması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (268). Jensen ve arkadaşları, CDHMG operasyonundan en az 6 aylık takip sonrası yaptıkları çalışmada maksiller santral diş, 2. premolar ve 1. molar dişler ile bu dişlere karşılık gelen mandibular dişler arasında periodontal değerlendirmede bulunmuşlar ve CDHMG'nin periodontal dokuların sağlığını önemli derecede etkilemediğini bildirmişlerdir (269). Çalışmamız CDHMG operasyonlarının periodontal dokulardaki etkilerini esas olarak DOS oluşu sıvısı içeriğindeki RANK, RANKL ve OPG değişimleri ile değerlendirmeyi amaçladığından periodontal dokuların klinik indeksleri kullanılmamıştır.

Dişlerin bukkal yönlü hareketi, alveolar kemikte dehisens oluşumunun, ince ve hassas keratinize mukozanın dişeti çekilmesinin predispozan faktörleri olduğu kabul edilmiştir (268,270,271). Bununla birlikte dişeti çekilmesi plak varlığının oluşturduğu enflamasyon veya sadece diş fırçalamayla bile oluşan mekanik travma nedeniyle de tetiklenebilmektedir (268,270). Bu nedenle keratinize mukozanın kalitesi ve oral hijyen CDHMG uygulanan bireylerde son derece önemlidir. Çalışmamıza dahil olan hastalara kontrol randevularında oral hijyenin önemi vurgulanmış ve doğru oral hijyen eğitimi verilmiştir. Ayrıca çalışmamıza dahil olan bireylerin ortodontik tedaviye başlamadan önce tüm periodontal tedavileri yapılmıştır. Bütün bireylerin periodontal durumları iyi olmakla birlikte hiçbir hastada daha önceden periodontitis hikayesi bulunmamaktadır. Ayrıca CDHMG sonrası yapılan klinik değerlendirmelerde herhangi bir periodontal probleme rastlanılmamıştır.

Literatürde yapılan birçok çalışma incelendiğinde sabit ortodontik tedavi, hızlı maksiller genişletme ve CDHMG ile DOS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar göze çarpmasına rağmen CDHMG'nin periodontal dokular üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda toplanan DOS örneklerinde RANK, RANKL ve OPG düzeyleri değerlendirilmemiştir. Bu sebeple çalışmamızda CDHMG uygulanmış hastalarda DOS içeriğindeki RANK, RANKL ve OPG değerlerinin değişimleri incelenmiştir.

## 6. SONUÇLAR

Cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme operasyonu ile alveolar kemikte meydana gelen doku cevabının maksiller transvers yetmezlik endikasyonu bulunan yetişkin hastalardan toplanan dişeti oluğu sıvısı örneklerinde RANK, RANKL ve OPG değişen oranlarını karşılaştırarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Aktif ekspansiyon sonrası DOS hacminin tüm dişlerde artmış olduğu, 4. ayda başlangıç seviyelerine düştüğü görülmüştür.
2. DOS'taki hacim artışı laterale göre santral dişte aktif ekspansiyon ve retansiyon sonrası, 2. premolara göre 1. premolar dişte sadece aktif ekspansiyon sonrası anlamlıdır.
3. Aktif ekspansiyon sonrası RANK değerleri santral ve 1. premolarda anlamlı olarak yüksektir.
4. Retansiyon sonrası RANK değerlerinin başlangıç seviyelerine yaklaşmış olmakla birlikte santral ve 1. premolar dişlerde kontrol dişlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir.
5. Aktif ekspansiyon sonrası RANKL değerleri laterale göre santral dişte anlamlı olarak yüksektir.
6. Premolar dişler karşılaştırıldığında RANKL değerlerinin 2. premolara göre 1. premolarda hem aktif ekspansiyon hem de retansiyon sonrası anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.
7. Aktif ekspansiyon sonrası OPG santral ve 1. premolarda kontrol dişlerine göre anlamlı derecede azalmıştır.
8. Retansiyon sonrası OPG değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artmıştır.
9. Aktif ekspansiyon sonrası RANKL / OPG oranının deney dişlerinde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.
10. Santral dişte RANK ve RANKL değerleri, 1. premolarda ise OPG değeri değişiminde yaş etkisinin anlamlı olduğu bulunmuştur.

11. Cinsiyetler arası yapılan karşılaştırmada RANK ve RANKL değerlerinin tüm zamanlarda kadınlarda daha yüksek olduğu görölmüştür.

Bu çalışmada maksiller transvers yetmezlik endikasyonu bulunan yetişkin hastalardan toplanan DOS örnekleeri ile RANK, RANKL ve OPG'nin değişen oranları karşılaştırarak cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme operasyonu sonrası periodontal dokularda meydana gelen doku cevabı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre CDHMG operasyonunun dentoalveolar ve periodontal etkisiyle DOS'taki RANK, RANKL ve OPG seviyeleri etkilenmektedir. Ancak CDHMG'nin sağlıklı periodontal dokularda rolünün daha iyi anlaşılması için uygulanan cerrahi teknik, kullanılan genişletme apareyi ve DOS'taki kemik yapım-yıkım belirteçlerinin üretiminde uyarı oluşturan faktörlerin beraber değerlendirildiği daha ileri düzeyde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **Cerrahi Destekli Hızlı Maksiller Genişletme Sonrası Dişeti Oluğu Sıvısı RANK, RANKL, OPG Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Maksiller transvers yetmezlik kraniyofasiyal bölgede en sık görülen iskeletsel problemlerden biridir. İskeletsel olgunluğunu tamamlamış bireylerde maksiller transvers yetmezlikler cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme ile tedavi edilebilmektedir. Ortodontik apareyler ile oluşan mekanik stres, periodonsiyumdaki hücreleri bağ dokusunun yeniden şekillenmesinden ve osteoklast aktivasyonundan sorumlu biyolojik olarak aktif maddeler oluşturmak için teşvik etmektedir. Bu maddeler dişeti oluğu sıvısının içeriğinde saptanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme sonrası dişeti oluğu sıvısı içeriğindeki RANK, RANKL ve OPG değişimlerinin incelenmesidir.

Çalışmaya maksiller darlık endikasyonu bulunan ve yaş ortalaması  $18,06 \pm 3,18$  yıl olan 11 kadın (%68,75), 5 erkek (%31,25) toplam 16 hasta dahil edilmiştir. Hastaların sol üst santral, lateral, 1. ve 2. premolar dişlerinin meziobukkal bölgelerinden operasyon öncesi (T0), aktif genişletme sonrası (T1) ve retansiyon sonrası 4. ayda (T2) dişeti oluğu sıvısı örnekleri toplanmıştır. Toplanan dişeti oluğu sıvısı örneklerinde RANK, RANKL ve OPG seviyelerindeki değişimler incelenmiştir.

RANK ve RANKL değerlerinin aktif genişletme sonrası santral ve 1. premolar dişlerde istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı, OPG değerlerinin ise santral ve 1. premolar dişlerde istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı belirlenmiştir. Retansiyon sonrası RANK ve RANKL değerleri başlangıç seviyelerine yaklaşmış olmakla birlikte RANK değerlerinin santral ve 1. premolar dişlerde lateral ve 2. premolar dişlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. RANKL değeri de retansiyon sonrası 1. premolar dişte 2. premolara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksektir. OPG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte retansiyon sonrası arttığı görülmüştür.

Çalışmanın sonuçlarına göre cerrahi destekli hızlı maksiller genişletmenin dentoalveolar ve periodontal etkisiyle dişeti oluğu sıvısındaki RANK, RANKL ve OPG seviyeleri etkilenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme, dişeti oluğu sıvısı, RANK, RANKL, OPG

## ABSTRACT

### **Evaluation of RANK, RANKL and OPG Levels in Gingival Crevicular Fluid After Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion**

Maxillary transverse deficiency is one of the most common skeletal problems in the craniofacial region. In patients who have completed skeletal maturity, maxillary transverse deficiency can be treated with surgery assisted rapid maxillary expansion. Mechanical stress caused by orthodontic appliances fills the cells in the periodontium to form biologically active substances responsible for the remodeling of connective tissue and osteoclast activation. These substances can be detected in the content of the gingival fluid. The aim of this study was to investigate changes in RANK, RANKL and OPG in gingival crevicular fluid after surgically assisted rapid maxillary expansion.

A total of 16 patients who have maxillary transverse deficiency indication with a mean age of  $18,06 \pm 3,18$  years with 11 female (68.75%) and 5 male (31.25%) were included in the study. Gingival crevicular fluid samples were collected from the mesiobuccal regions of the upper left central, lateral, 1st and 2nd premolar teeth before the operation (T0), after active expansion (T1) and at the 4th month (T2) after retention period. Changes in RANK, RANKL and OPG levels of gingival crevicular fluid samples were investigated.

RANK and RANKL amounts were found to be significantly increased in the first and second premolar teeth after expansion, and OPG amounts were significantly decreased in central and first premolar teeth. Although the RANK and RANKL amounts were close to the baseline levels after retention, RANK amounts were found to be significantly higher in the central and first premolar teeth compared to the lateral and second premolar teeth. RANKL was also significantly higher in the first premolar teeth than in the second premolar after retention. Although OPG amounts were not statistically significant, it was found to increase after retention period.

According to the results of the study, RANK, RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid are affected with dentoalveolar and periodontal effect of surgically assisted rapid maxillary expansion.

**Keywords:** Surgically assisted rapid maxillary expansion, GCF, RANK, RANKL, OPG

## KAYNAKLAR

1. Mcnamara JA. Maxillary Transverse Deficiency. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117: 567-570.
2. Menon S, Manerikar R, Sinha R. Surgical management of transverse maxillary deficiency in adults. *J. Maxillofac. Oral Surg* 2010; 9 (3): 241-46.
3. Basdra EK, Zoller JE, Komposch G. Surgically assisted rapid palatal expansion. *JCO* 1995; 29: 762-6.
4. Koudstaal MJ, Poort LJ, Van Der Wal KG, Wolvius EB, Prahl-Andersen B, Schulten AJ. Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion (SARME): A Review Of The Literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 709-714.
5. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics 5th Edition.* St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier Inc, 2013.
6. Knaup B, Yildizhan F, Wehrbein H. Age-related changes in the midpalatal suture. *J Orofac Orthop* 2004; 65 (6): 467-74.
7. Holberg C, Steinhäuser S, Rudzki I. Surgically assisted rapid maxillary expansion: midfacial and cranial stress distribution. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 132: 776-82.
8. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098: 216-29.
9. de Aguiar MC, Perinetti G, Capelli J Jr. The gingival crevicular fluid as a source of biomarkers to enhance efficiency of orthodontic and functional treatment of growing patients. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 3257235.
10. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000. 2003; 31: 77-104.
11. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000. 2003; 31: 55-76.
12. Nagy V, Penninger JM. The RANKL-RANK story. *Gerontology* 2015; 61 (6): 534-42.
13. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008; 29 (2): 155-192.
14. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001; 7 (8): 613-35
15. Silva I, Branco JC. RANK/RANKL/OPG: literature review. *Acta Reumatol Port* 2011; 36 (3): 209-18.
16. Trouvin AP, Goeb V. Receptor activator of nuclear factor-kB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 345-54.

17. Norton NS. Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry, Saunders, Elsevier Inc, 2007.
18. Arıncı K, Elhan A. Kemikler. In: Arıncı K, editor. Anatomi 1. cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2016.
19. Arıncı K, Elhan A. Dolaşım Sistemi. In: Arıncı K, editor. Anatomi 2. cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2016.
20. Cumhuriyet M. Temel Anatomi. Ankara: ODTU Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim, 2001.
21. Landes CA, Laudemann K, Petruchin O, Revilla C, Seitz O, Kopp S, Ludwig B, Sader RA. Advantages and limits of 3-segment (paramedian) versus 2-segment (median) surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113 (1): 29-40.
22. Kretschmer WB, Baciut G, Baciut M, Zoder W, Wangerin K. Transverse stability of 3-piece Le Fort I osteotomies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69 (3): 861-9.
23. da Silva OG, Boas MC, Capelozza F. L. Rapid Maxillary Expansion In The Primary And Mixed Dentitions: A Cephalometric Evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1991; 100: 171-179.
24. Fernandez-Sanroman J, Donascimento MG, Lopez AC, Ferro MF, Berrondo IA. Transverse maxillary distraction in patients with periodontal pathology or insufficient tooth anchorage using custom-made devices. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (7): 1530-6.
25. Ramieri GA, Spada MC, Austa M, Bianchi SD, Berrone S. Transverse maxillary distraction with a bone-anchored appliance: dento-periodontal effects and clinical and radiological results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 357-63.
26. Verlinden CR, Gooris PG, Becking AG. Complications in transpalatal distraction osteogenesis: a retrospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 899-905.
27. Ueki K, Nakagawa K, Marukawa K, Yamamoto E. Le Fort I osteotomy using an ultrasonic bone curette to fracture the pterygoid plates. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32: 381-86.
28. Betts NJ, Scully RJ. Transverse maxillary distraction osteogenesis. In: Turvey TA, editor. *Oral and maxillofacial surgery* 2nd Edition, vol. 3. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier Inc, 2009; 219-37.
29. Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG. Dental and facial asymmetries: a review. *Angle Orthod* 1994; 64 (2): 89-98.
30. Isaacson JA, Murphy T. Some effects of rapid maxillary expansion in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod* 1964; 34: 143-153
31. Vig KW. Nasal obstruction and facial growth: the strength of evidence for clinical assumptions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 113 (6): 603-11.



32. Andrade AS, Gameiro GH, Derossi M, Gavião MB. Posterior crossbite and functional changes. A systematic review. *Angle Orthod.* 2009; 79(2): 380-6.
33. Schlenker WL, Jennings BD, Jeiroudi MT, Caruso JM. The effects of chronic absence of active nasal respiration on the growth of the skull: a pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000; 117(6): 706-13.
34. Gray LP. Results of 310 cases of rapid maxillary expansion selected for medical reasons. *J Laryngol Otol* 1975; 89(6): 601-14.
35. Ricketts RM. Perspectives on the clinical application of cephalometrics: the first fifty years. *Angle Orthod.* 1981; 51 (2): 115-50.
36. Rubin RM. Mode of respiration and facial growth. *Am J Orthod* 1980; 78 (5): 504-10.
37. O'Ryan FS, Gallagher DM, LaBanc JP, Epker BN. The relation between nasorespiratory function and dentofacial morphology: a review. *Am J Orthod.* 1982; 82 (5): 403-10.
38. Suri L, Taneja P. Surgically assisted rapid palatal expansion: a literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008; 133: 290-302.
39. Dawson PE. New definition for relating occlusion to varying conditions of the temporomandibular joint. *J Prosthet Dent.* 1995; 74 (6): 619-27.
40. Jacobs JD, Bell WH, Williams CE, Kennedy JW. Control of the transverse dimension with surgery and orthodontics. *Am J Orthod* 1980; 77: 284-306.
41. Marshall S, Southard K, Southard T. Early transverse treatment. *Semin Orthod* 2005; 11 (3): 130-9.
42. Anttila A, Finne K, Keski-Nisula K, Somppi M, Panula K, Peltomäki T. Feasibility and long-term stability of surgically assisted rapid maxillary expansion with lateral osteotomy. *Eur J Orthod* 2004; 26: 391-5.
43. Arıncı K, Elhan A. İç organlar. In: Arıncı K, editor. *Anatomi 1. cilt.* Ankara: Güneş Kitabevi; 2016.
44. Enlow DH. The facial growth process. In: Enlow DH, editor. *Facial Growth.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1990, 58-76.
45. Cureton SL, Cuenin M. Surgically assisted rapid palatal expansion: orthodontic preparation for clinical success. *Am J Orthod* 1999; 116: 46-59.
46. Ülgen M. Anomaliler, Sefalometri, Etyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı, Ortodonti. İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Yayınları, 2000.
47. Staley RN, Stuntz WR, Peterson LC. A comparison of arch widths in adults with normal occlusion and adults with class II, Division 1 malocclusion. *Am J Orthod.* 1985; 88 (2): 163-9.
48. Bishara SE, Staley RN. Maxillary Expansion: Clinical Implications. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1987; 91: 3-14.
49. Lehman JA, Haas AJ, Haas DG. Surgical orthodontic correction of transverse maxillary deficiency: a simplified approach. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 62-6.

50. Wertz RA. Skeletal And Dental Changes Accompanying Rapid Midpalatal Suture Opening. *Am J Orthod.* 1970; 58: 41-66.
51. Bell WH, Epker BN. Surgical-Orthodontic Expansion Of The Maxilla. *Am J Orthod.* 1976; 70: 517-528.
52. Lines PA. Adult rapid maxillary expansion with corticotomy. *Am J Orthod* 1975; 67: 44-56.
53. da Silva Filho OG, Lara TS, de Almeida AM, da Silav HC. Evaluation of the midpalatal suture during rapid palatal expansion in children: a CT study. *J Clin Pediatr Dent* 2005; 29 (3): 231-8
54. Loddi PP, Pereira MD, Wolosker AB, Hino CT, Kreniski TM, Ferreira LM. Transverse effects after surgically assisted rapid maxillary expansion in the midpalatal suture using computed tomography. *J Craniofac Surg* 2008; 19 (2): 433-8.
55. Betts NJ, Vanarsdall RL, Barber HD, Higgins-Barber K, Fonseca RJ. Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1995; 10: 75-96.
56. Talaat S, Kaboudan A, Breuning H, Ragy N, Elshebiny T, Kula K, Ghoneima A. Reliability of linear and angular dental measurements with the OrthoMechanics Sequential Analyzer. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015; 147 (2): 264-9.
57. Ovsenik M. Assessment of malocclusion in the permanent dentition: reliability of intraoral measurements. *Eur J Orthod.* 2007; 29 (6): 654-9
58. Aloufi F, Preston CB, Zawawi KH. Changes in the upper and lower pharyngeal airway spaces associated with rapid maxillary expansion. *ISRN Dent.* 2012; 290964: 1-5.
59. De Rossi M, De Rossi A, Hallak JEC, Vitti M, Hallak Regalo SC. Electromyographic evaluation in children having rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 136: 355–60.
60. Vidya VS, Sumathi FA. Rapid maxillary expansion as a standard treatment for obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *J Dental Med Sci.* 2015; 14: 51-5.
61. Crosby DR, Jacobs JD, Bell WH. Special adjunctive considerations: transverse (horizontal) maxillary deficiency. In: Bell WH, editor. *Modern practice in orthognathic and reconstructive surgery*, vol. 3. Philadelphia: WB Saunders 1992; 2403-30.
62. Pogrel MA, Kaban LB, Vargervik K, Baumrind S. Surgically assisted rapid maxillary expansion in adults. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg* 1992; 7: 37-41.
63. Landes CA, Laudemann KL, Schübel F, Petruchin O, Mack M, Kopp S, Sader RA. Comparison of tooth-borne and bone-borne devices in SARME by Three-dimensional computed tomography monitoring: transverse dental and skeletal maxillary expansion, segmental inclination, dental tipping and vestibular bone resorption. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 1132-1141

64. Laudemann K, Petruchin O, Mack MG, Kopp S, Sader R, Landes CA. Evaluation of surgically assisted rapid maxillary expansion with or without pterygomaxillary disjunction based upon preoperative and post-expansion 3D computed tomography data. *Oral Maxillofac Surg* 2009; 13: 159-69.
65. Magnusson A, Bjerklin K, Kim H, Nilsson P, Marcusson A. Three-dimensional assessment of transverse skeletal changes after surgically assisted rapid maxillary expansion and orthodontic treatment: a prospective computerized tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012; 142: 825-33.
66. Podesser B, Williams S, Crismani AG, Bantleon HP. Evaluation of the effects of rapid maxillary expansion in growing children using computer tomography scanning: a pilot study. *Eur J Orthod* 2007; 29: 37-44
67. Garib DG, Henriques JFC, Janson G, Freitas MR, Fernandes AY. Periodontal effects of rapid maxillary expansion with tooth-tissue-borne and tooth-borne expanders: a computed tomography evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129 (6): 749-58.
68. Steinbacher DM. Three-Dimensional Analysis and Surgical Planning in Craniomaxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73 (12): 40-56.
69. Tzou CH, Artner NM, Pona I, Hold A, Placheta E, Kropatsch WG, Frey M. Comparison of three-dimensional surface-imaging systems. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; 67 (4): 489-97.
70. Banning LM, Gerard N, Steinberg BJ, Bogdanoff E. Treatment of transverse maxillary deficiency with emphasis on surgically assisted-rapid maxillary expansion. *Compend Contin Educ Dent* 1996; 17 (2): 170-8.
71. Northway WM, Meade Jr JB. Surgically assisted rapid maxillary expansion: a comparison of technique, response, and stability. *Angle Orthod* 1997; 67: 309-20.
72. Bays R, Greco J. Surgically assisted rapid palatal expansion: an outpatient technique with long-term stability. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 110-3.
73. Mossaz CF, Byloff FK, Richter M. Unilateral and bilateral corticotomies for correction of maxillary transverse discrepancies. *Eur J Orthod* 1992; 14: 110-6.
74. Kennedy J, Bell WH, Kimbrough OL, James WB. Osteotomy as an adjunct to rapid maxillary expansion. *Am J Orthod* 1976; 70:123-37.
75. Haas AJ. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod* 1961; 31 (2): 73-90.
76. Baccetti T, Franchi L, Cameron CG, McNamara Jr JA. Treatment timing for rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 2001; 71: 343-50.
77. Haas AJ. Long-term post-treatment evaluation of rapid palatal expansion. *Angle Orthod* 1980; 50: 189-217.
78. Timms DJ, Vero D. The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to midpalatal synostosis. *Br J Oral Surg* 1981;19: 180-96.

79. Chrcanovic BR, Custódio ALN. Orthodontic or surgically assisted rapid maxillary expansion. *Oral Maxillofac Surg* 2009; 13:123-137
80. Laudemann K, Petruchin O, Nafzger M, Ballon A, Kopp S, Sader RA, Landes CA. Long-term 3D cast model study: bone-borne vs. tooth-borne surgically assisted rapid maxillary expansion due to secondary variables. *Oral Maxillofac Surg* 2010; 14 (2): 105-14.
81. Silverstein K, Quinn PD. Surgically-assisted rapid palatal expansion for management of transverse maxillary deficiency. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 725-7.
82. Gurgel JA, Tiago CM, Normando D. Transverse changes after surgically assisted rapid palatal expansion. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43: 316-22.
83. Bretos JLG, Pereira MD, Gomes HC, Hino CT, Ferreira LM. Sagittal and vertical maxillary effects after surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME) using Haas and Hyrax expanders. *J Craniofac Surg* 2007; 18: 1322-26.
84. Woods M, Wiesenfeld D, Probert T. Surgically-assisted maxillary expansion. *Austral Dental J* 1997; 42: 38-42.
85. MacIntosh RB. Total mandibular alveolar osteotomy. Encouraging experiences with an infrequently indicated procedure. *J Maxillofac Surg* 1974; 2 (4) :210-8.
86. Glassman AS, Nahigian SJ, Medway JM, Aronowitz HI. Conservative surgical orthodontic adult rapid palatal expansion: sixteen cases. *Am J Orthod* 1984; 86: 207-13.
87. Alpern MC, Yuroska JJ. Rapid palatal expansion in adults with and without surgery. *Angle Orthod* 1987; 57: 245-63.
88. Lehman JA Jr, Haas AJ. Surgical-orthodontic correction of transverse maxillary deficiency. *Dent Clin North Am* 1990; 34: 385-395
89. Shetty V, Caridad JM, Caputo A, Chaconas SJ. Biomechanical rationale for surgical-orthodontic expansion of the adult maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 742-9.
90. Turvey TA. Maxillary expansion: a surgical technique based on surgical-orthodontic treatment objectives and anatomic considerations. *J Maxillofac Surg* 1985; 13: 51-8.
91. Mehra P, Cottrell DA, Caiazzo A, Lincoln R. Life-threatening, delayed epistaxis after surgically assisted rapid palatal expansion: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 201-4.
92. Cobourne TM, DiBiase AT. *Handbook of Orthodontics* 2nd Edition. London: Elsevier 2015.
93. Mommaerts MY. Transpalatal distraction as a method of maxillary expansion. *Br J oral Maxillofacial Surg* 1999; 37 (4): 268-272.
94. Betts NJ. Surgically assisted rapid maxillary expansion. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 24 (1): 67-77.

95. Parhiz A, Schepers S, Lambrechts I, Vrielinck L, Sun Y, Politis C. Lateral cephalometry changes after SARPE. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40 (7): 662-71.
96. Memikoglu UT, Iseri H. Effects of bonded rapid maxillary expansion during orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 1999; 69: 251-256.
97. Basciftci FA, Mutlu N, Karaman AI, Malkoc S, Kucukkolbasi H. Does the timing and method of rapid maxillary expansion have an effect on the changes in nasal dimensions? *Angle Orthod* 2002; 72: 118-123.
98. Iseri H, Ozsoy S. Semirapid maxillary expansion-a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *Angle Orthod* 2004; 74: 71-8.
99. Koudstaal MJ, Wolvius EB, Schulten AJ, Hop WC, van der Wal KG. Stability, tipping and relapse of bone-borne versus tooth-borne surgically assisted rapid maxillary expansion: a prospective randomized patient trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 308-15.
100. Nada RM, Fudalej PS, Maal TJ, Berge´ SJ, Mostafa YA, Kuijpers-Jagtman AM. Three-dimensional prospective evaluation of tooth-borne and bone-borne surgically assisted rapid maxillary expansion. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: 757-62.
101. Tavakoli K, Walsh WR, Bonar F, Smart R, Wulf S, Poole MD. The role of latency in mandibular osteodistraction. *J Craniomaxillofac Surg* 1998; 26 (4): 209-12.
102. Aida T, Yoshioka I, Tominaga K, Fukuda J. Effects of latency period in a rabbit mandibular distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 32 (1): 54-63.
103. Mofid MM, Manson PN, Robertson BC, Tufaro AP, Elias JJ, Vander Kolk CA. Craniofacial distraction osteogenesis: a review of 3278 cases. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 1103-17.
104. Troulis MJ, Glowacki J, Perrot DH, Kaban LB. Effects of latency and rate on bone formation in a porcine mandibular distraction model. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 507-13.
105. Koudstaal MJ, van der Wal KG, Wolvius EB, Schulten AJ. The Rotterdam Palatal Distractor: introduction of the new bone-borne device and report of the pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 31-5
106. Aziz RS, Tanchyk A. Surgically assisted palatal expansion with a bone-borne self-retaining palatal expander. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1788-93.
107. Schimming R, Feller KU, Herzmann K, Eckelt U. Surgical and orthodontic rapid palatal expansion in adults using Glassman's technique: retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 66-9.
108. Pinto PX, Mommaerts MY, Wreakes G, Jacobs W. Immediate postexpansion changes following the use of the transpalatal distractor. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59 (9): 994-1000

109. Byloff FK, Mossaz CF. Skeletal and dental changes following surgically assisted rapid palatal expansion *Eur J Orthod* 2004; 26: 403-9.
110. de Freitas RR, Goncalves AJ, Moniz NJ, Maciel FA. Surgically assisted maxillary expansion in adults: prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37:797-804.
111. Strömberg C, Holm J. Surgically assisted, rapid maxillary expansion in adults. A retrospective long-term follow-up study. *J Craniomaxillofac Surg* 1995; 23: 222-7.
112. Berger JL, Pangrazio-Kulbersh V, Borgula T, Kaczynski R. Stability of orthopedic and surgically assisted rapid palatal expansion over time. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1998; 114: 638-45.
113. Chamberland S, Proffit WR. Short-term and long-term stability of surgically assisted rapid palatal expansion revisited. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 139: 815-22.
114. Kurt G, Altug-Ataç AT, Ataç MS, Karasu HA. Stability of surgically assisted rapid maxillary expansion and orthopedic maxillary expansion after 3 years' follow-up. *Angle Orthod.* 2010; 80 (4): 425-31.
115. Lanigan D, Mintz S. Complications of surgically assisted rapid palatal expansion: review of the literature and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 104-10.
116. Chuah C, Mehra P. Bilateral lingual anesthesia following surgically assisted rapid palatal expansion: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 416-418.
117. Brill N, Krasse B. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontol Scand* 1958; 16: 233-245.
118. Egelberg J. Permeability of the dento-gingival blood vessels. IV. Effect of histamine on vessels in clinically healthy and chronically inflamed gingivae. *J Periodontal Res.* 1966; 1 (4): 297-302.
119. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003; 31: 32-42.
120. Castro CE, Koss MA, López ME. Biochemical markers of the periodontal ligament. *Med Oral* 2003; 8 (5): 322-8.
121. Uitto VJ. Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol 2000.* 2003; 31: 9-11.
122. Cimasoni G. The crevicular fluid. *Monogr Oral Sci.* 1974; 3: 1-12.
123. Pollanen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000* 2003; 31: 12-31.
124. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000.* 2003; 31: 43-54.
125. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology 12th Edition. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2014; 574-77.

126. Ebersole JL. Humoral immun responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*. 2003; 31: 135-166.
127. Holm-Pedersen P, Løe H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodontal Res*. 1967; 2 (1): 13-20.
128. Deinzer R, Mossanen BS, Herforth A. Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *J Clin Periodontol 2000*; 27: 481-488.
129. Borden SM, Golub M, Kleinberg I. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontal Res 1977*; 12: 160-65.
130. Tüter G, Kurtis B, Serdar M. Interleukin-1 $\beta$  and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase 1 periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol 2001*; 72: 883-888.
131. Özmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta*. 2004; 343: 1-16.
132. Salonen JI, Paunio KU. An intracrevicular washing method for collection of intracrevicular contents. *Scand J Dent Res 1961*; 99 (5): 406-12.
133. Kara A, Akman S, Ozkanlar S, Tozoglu U, Kalkan Y, Canakci CF, Tozoglu S. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radic Biol Med 2013*; 55: 21-6.
134. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016; 70 (1): 53-64.
135. Ciantar M, Caruana DJ. Periotron 8000: Calibration characteristics and reliability. *J Periodontal Res 1998*; 33: 259-264.
136. Griffiths GS, Wilton JM, Curtis MA. Contamination of human gingival crevicular fluid by plaque and saliva. *Arch Oral Biol 1992*; 37: 559-564.
137. Walsh CM, Choi Y. Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front Immunol*. 2014; 5: 511.
138. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev 2004*; 15: 457-475.
139. Sigl V, Penninger JM. RANKL/RANK – from bone physiology to breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev 2014*; 25 (2): 205-14.
140. Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15 (2): 64-81.
141. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9 (1): S1.
142. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (3): 131-9.

143. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96 (7): 3540-5.
144. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Comsan D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-180.
145. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12: 17-25.
146. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy F, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-176.
147. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 549-53.
148. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79: 243-253.
149. Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Erdjument-Bromage H, Schlöndorff J, Tempst P, Choi Y, Blobel CP. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) - converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem* 1999; 274: 13613-8.
150. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1077-81
151. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodont Res* 2005; 40 (4): 287-93.
152. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-42.
153. Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, Kraan M, Tak PP, Haynes DR. Receptor activator NF-kappaB ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61 (12): 1047-54.



154. Crotti TN, Smith MD, Findlay DM, Zreiqat H, Ahern MJ, Weedon H, Hatzinikolous G, Capone M, Holding C, Haynes DR. Factors regulating osteoclast formation in human tissues adjacent to peri-implant bone loss: expression of receptor activator NF $\kappa$ B, RANK ligand and osteoprotegerin. *Biomaterials*. 2004; 25 (4): 565-73.
155. Taubman MA, Kawai T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001; 12: 125–35.
156. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, Goncalves RB, Valverde P, Dibart S, Li YP, Miranda LA, Ernst CW, Izumi Y, Taubman MA. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol* 2006; 169: 987-98.
157. Han X, Kawai T, Eastcott JW, Taubman MA. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol*. 2006; 176 (1): 625-31.
158. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 795-823.
159. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
160. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 195-210.
161. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-55.
162. Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 831-35.
163. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 175-84.
164. Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B, King A, Wallace R, Mulley J, Love DR, Seidel J, Fawkner M, Banovic T, Callon KE, Grey AB, Reid IR, Middleton-Hardie CA, Cornish J. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. *Hum Mol Genet* 2002; 11 (18): 2119-27.
165. Kieslinger M, Folberth S, Dobрева G, Dorn T, Croci L, Erben R, Consalez GG, Grosschedl R. EBF2 regulates osteoblast-dependent differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2005; 9 (6): 757-67.

166. Hofbauer CL, Schoppet M. Clinical implications of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490-495.
167. Chung CH, Woo A, Zagarinsky J, Vanarsdall RL, Fonseca RJ. Maxillary sagittal and vertical displacement induced by surgically assisted rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2001; 120: 144-8.
168. Ozturk M, Doruk C, Ozec I, Polat S, Babacan H, Bicakci AA. Pulpal blood flow: effects of corticotomy and midline osteotomy in surgically assisted rapid palatal expansion. *J Craniofac Surg* 2003; 31: 97-100.
169. Goldenberg D, Alonso N, Goldengerg F, Gebrin E, Amaral T, Scanavini M, Ferreira M. Using computed tomography to evaluate maxillary changes after surgically assisted rapid palatal expansion. *J Craniofac Surg* 2007; 18: 302-11.
170. Iodice G, Bocchino T, Casadei M, Baldi D, Robiony M. Evaluations of sagittal and vertical changes induced by surgically assisted rapid palatal expansion. *J Craniofac Surg* 2013; 24: 1210-4.
171. Goldenberg D, Goldenberg F, Alonso N, Gebrin E, Amaral T, Scanavini M, Ferreira M. Hyrax appliance opening and pattern of skeletal maxillary expansion after surgically assisted rapid palatal expansion: a computed tomography evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 2008; 106: 812-9.
172. Daif ET. Segment tilting associated with surgically assisted rapid maxillary expansion. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43: 311-5.
173. Kilic E, Kilic B, Kurt G, Sakin C, Alkan A. Effects of surgically assisted rapid palatal expansion with and without pterygomaxillary disjunction on dental and skeletal structures: a retrospective review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115: 167-74.
174. Lagravère MO, Major PW, Flores-Mir C. Dental and skeletal changes following surgically assisted rapid maxillary expansion. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 481-7.
175. Buck LM, Dalci O, Darendeliler MA, Papadopoulou AK. Effect of Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion on Upper Airway Volume: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74 (5): 1025-43.
176. Melsen B. Palatal growth studied on human autopsy material. A histologic microradiographic study. *Am J Orthod.* 1975; 68 (1): 42-54.
177. Korn EL, Baumrind S. Transverse development of the human jaws between the ages of 8.5 and 15.5 years, studied longitudinally with use of implants. *J Dent Res* 1990; 69 (6): 1298-306.
178. Handelman CS, Wang L, BeGole EA, Haas AJ. Nonsurgical rapid maxillary expansion in adults: report on 47 cases using the Haas expander. *Angle Orthod* 2000; 70: 129-44.
179. Capelozza FL, Cardoso NJ, da Silva OG, Ursi WJ. Non-surgically assisted rapid maxillary expansion in adults. *Int J Adult Orthognath Surg* 1996; 11: 57-69.

180. Malkoç S, Iseri H, Durmus E. Semirapid maxillary expansion and mandibular symphyseal distraction osteogenesis in adults: a five-year follow-up study. *Semin Orthod* 2012; 18 (2): 152-161.
181. de Assis DS, Xavier TA, Noritomi PY, Goncales ES. Finite element analysis of bone stress after SARPE. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 167. e1-7.
182. Persson M, Thilander B. Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *Am J Orthod* 1977; 72: 42-52.
183. Bell WH, Jacobs JD. Surgical-orthodontic correction of horizontal maxillary deficiency. *J Oral Surg* 1979; 37: 897-902.
184. Vasconcelos EBC, Caubi AF, Dias E, Lago CA, Porto GG. Surgically assisted rapid maxillary expansion: a preliminar study. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72 (4): 457-61.
185. Sygouros A, Motro M, Ugurlu F, Acar A. Surgically assisted rapid maxillary expansion: cone-beam computed tomography evaluation of different surgical techniques and their effects on the maxillary dentoskeletal complex. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014; 146: 748-57.
186. Seeberger R, Kater W, Schulte-Geers M, Davids R, Freier K, Thiele O. Changes after surgically-assisted maxillary expansion (SARME) to the dentoalveolar, palatal and nasal structures by using tooth-borne distraction devices. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 381-5.
187. Bezerra FM, Tavares RN, de Medeiros JR, Nogueira AS, Avelar RL, Studart Soares EC. Effects of Pterygomaxillary Separation on Skeletal and Dental Changes After Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion: A Single-Center, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2018; 76 (4): 844-53.
188. Jafari A, Shetty KS, Kumar M: Study of stress distribution and displacement of various craniofacial structures following application of transverse orthopedic forces: A three-dimensional FEM study. *Angle Orthod.* 2003; 73 (1): 12-20.
189. Gautam P, Valiathan A, Adhikari R. Stress and displacement patterns in the craniofacial skeleton with rapid maxillary expansion: a finite element method study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 132 (1): 5.e1-11.
190. de Assis DS, Xavier TA, Noritomi PY, Goncales AG, Ferreira Jr O, de Carvalho PC, Goncales ES. Finite element analysis of stress distribution in anchor teeth in surgically assisted rapid palatal expansion. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42: 1093-9.
191. Holberg C, Steinhauser S, Geis P, Rudzki-Janson I. Cone-beam computed tomography in orthodontics: benefits and limitations. *J Orofac Orthop* 2005; 66: 434-44.
192. Han IH, An JS, Gu H, Kook MS, Park HJ, Oh HK. Effects of pterygomaxillary separation on skeletal and dental changes following surgically-assisted rapid maxillary expansion. *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2006; 28: 320-8.

193. Zandi M, Miresmaeili A, Heidari A, Lamei A. The necessity of pterygomaxillary disjunction in surgically assisted rapid maxillary expansion: A short-term, double-blind, historical controlled clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* 2016; 44 (9): 1181-6.
194. Dergin G, Aktop S, Varol A, Ugurlu F, Garip H: Complications related to surgically assisted rapid palatal expansion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119: 601-607.
195. Carneiro Jr JT, Paschoal EH, Carreira AS, Real RP. Carotid cavernous fistula after surgically assisted rapid maxillary expansion with a bone anchored appliance. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42: 326-8.
196. Wriedt S, Kunkel M, Zentner A, Wahlmann UW. Surgically assisted rapid palatal expansion An acoustic rhinometric, morphometric and sonographic investigation. *J Orofac Orthop* 2001; 62: 107-15.
197. Matteini C, Mommaerts MY. Posterior transpalatal distraction with pterygoid disjunction: a short-term model study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2001; 120: 498-502
198. Verstraaten J, Kuijpers-Jagtman A, Mommaerts M, Berge S, Nada R, Schols J. A systematic review of the effects of bone-borne surgical assisted rapid maxillary expansion. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 38: 166-74.
199. Vilani GN, Mattos CT, de Oliveira Ruellas AC, Maia LC. Long-term dental and skeletal changes in patients submitted to surgically assisted rapid maxillary expansion: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012; 114 (6): 689-97.
200. Gerlach KL, Zahl C. Surgically assisted rapid palatal expansion using a new distraction device: report of a case with an epimucosal fixation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 711-3.
201. Pashley DH. A mechanistic analysis of gingival fluid production. *J Periodontal Res* 1976; 11: 121-34.
202. Alfano MC. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol* 1974; 47: 127-36.
203. Wassall RR, Preshaw MP. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol* 2000. 2016; 70 (1): 65-79.
204. Özkavaf A, Aras H, Huri CB, Yamalık N, Kılınç A, Kılınç K, Caglayan F. Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *J Oral Sci* 2001; 43: 41-8.
205. Tözüm TF, Hatipoğlu H, Yamalık N, Gürsel M, Alptekin NO, Ataoğlu T, Marakoğlu I, Gürsoy UK, Eratalay K. Critical steps in electronic volume quantification of gingival crevicular fluid: the potential impact of evaporation, fluid retention, local conditions and repeated measurements. *J Periodontal Res* 2004; 39 (5): 344-57.
206. Konradsson K, Van Dijken JWA. Interleukin-1 levels in gingival crevicular fluid adjacent to restorations of calcium aluminate cement and resin composite. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 462-466.

207. Haesman PA, Ward A, Barrett W, Seymour RA, Edwards G. Flurbiprofen in human gingival crevicular fluid analyzed by high performance liquid chromatography. *J Periodontal Res* 1992; 25: 88-92.
208. Sekino S, Ramberg P, Lindhe J. The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 182-87.
209. Ho W, Eubank T, Leblebicioglu B, Marsh C, Walters J. Azithromycin decreases crevicular fluid volume and mediator content. *J Dent Res* 2010; 89: 831-835.
210. Sakellari D, Goodson JM, Socransky SS, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 53-60.
211. Tenenbaum H, Jehl F, Gallion C, Dahan M. Amoxicilin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 804-807.
212. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2003; 31: 167-180.
213. Meekin TN, Wilson RF, Scott DA, Ide M, Palmer RM. Laser Doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 236-42.
214. Ustun K, Alptekin NO. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *Eur J Dent* 2007; 1: 236-239.
215. McLaughlin WS, Lovat FM, Macgregor IDM, Kelly PJ. The immediate effects of smoking on gingival fluid flow. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 448-51.
216. Bolin A, Eklund G, Frithiof L, Lavstedt S. The effect of changed smoking habits on marginal alveolar bone loss. *Alongitudinal study. Swed Dent J* 1993; 17: 211-16.
217. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129: 469 e461-432.
218. Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2009; 12: 113-119.
219. Tuncer BB, Ozmeric N, Tuncer C, Teoman I, Cakilci B, Yücel A, Alpar R, Balos K. Levels of interleukin-8 during tooth movement. *Angle Orthod* 2005; 75 (4): 631-36.
220. Basaran G, Ozer T, Kaya FA, Kaplan A, Hamamci O. Interleukine-1beta and tumor necrosis factor-alpha levels in the human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Angle Orthod* 2006; 76 (5): 830-36.
221. Serra E, Perinetti G, D'Attilio M, Cordella C, Paolantonio M, Festa F, Spoto G. Lactate dehydrogenase activity in gingival crevicular fluid during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 124 (2): 206-211.

222. Yamaguchi M, Yoshii M, Kasai K. Relationship between substance P and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults. *Eur J Orthod* 2006; 28: 241-6.
223. Dilsiz A, Kilic N, Aydin T, Ates FN, Zihni M, Bulut C. Leptin levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 2010; 80: 504-8.
224. Ozel N, Aksoy A, Kırzioğlu FY, Doguc DK, Aksoy TA. Evaluation of interleukin-1 $\beta$  level and oxidative status in gingival crevicular fluid during rapid maxillary expansion. *Arch Oral Biol* 2018; 90: 74-79.
225. Luppapornlarp S, Kajii TS, Surarit R, Iida J. Interleukin-1beta levels, pain intensity, and tooth movement using two different magnitudes of continuous orthodontic force. *Eur J Orthod* 2010; 32: 596-601.
226. Perinetti G, Primožic J, Castaldo A, Di Lenarda R, Contardo L. Is gingival crevicular fluid volume sensitive to orthodontic tooth movement? A systematic review of split-mouth longitudinal studies. *Orthod Craniofac Res* 2012; 16 (1): 1-19.
227. Drummond S, Canavaro C, Perinetti G, Teles R, Capelli J Jr. The monitoring of gingival crevicular fluid volume during orthodontic treatment: a longitudinal randomized split-mouth study. *Eur J Orthod* 2011; 34: 109-13.
228. Pender N, Damuels RHA, Last KS. The monitoring of orthodontic tooth movement over a 2 year period by analysis of gingival crevicular fluid. *Eur J Orthodontics* 1994; 16: 511-520.
229. Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2: 411-50.
230. Tzannetou S, Efstratiadis S, Nicolay O, Grbic J, Lamster I. Comparison of levels of inflammatory mediators IL-1beta and beta G in gingival crevicular fluid from molars, premolars, and incisors during rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 133 (5): 699-707.
231. Kapoor P, Kharbanda OP, Monga N, Miglani R, Kapila S. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. *Prog Orthod* 2014; 9: 15-65.
232. Curtis MA, Griffith GS, Price SJ, Couldhurst SK. The total protein concentration of gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 628-632.
233. Hou, L. T., Liu, C. M. and Rossomando, E. F. Crevicular interleukin-1 beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995; 22 (2): 162-7.
234. Adonogianaki, E, Moughal NA, Kinane DF. Lactoferrin in the gingival crevice as a marker of polymorphonuclear leukocytes in periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 26-31.
235. Capelli J Jr, Kantarci A, Haffajee A, Teles RP, Fidel R Jr, Figueredo CM. Matrix metalloproteinases and chemokines in the gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod* 2011; 33 (6): 705-11.

236. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod* 2013; 35 (5): 644–651
237. Tyrovola JB, Perrea D, Halazonetis DJ, Dontas I, Vlachos IS, Makou M. Relation of soluble RANKL and osteoprotegerin levels in blood and gingival crevicular fluid to the degree of root resorption after orthodontic tooth movement. *J Oral Sci.* 2010; 52 (2): 299-311.
238. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res* 2004; 83: 166-9.
239. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, Ahern MJ, Haynes D. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res* 2003; 38: 380-7.
240. Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R, Kasai K. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthod Craniofac Res* 2006; 9: 63-70.
241. Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M, Kasai K. Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2006; 9: 137-42.
242. Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin IZ, Megat Abdul Wahab R, Zainal Ariffin Z. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement. *Scientific World Journal* 2011; 11: 1788-803.
243. Barbieri G, Solano P, Alarcón JA, Vernal R, Rios-Lugo J, Sanz M, Martín C. Biochemical markers of bone metabolism in gingival crevicular fluid during early orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2013; 83 (1): 63-9.
244. Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *Eur J Oral Sci* 2007; 115: 355–362.
245. Kuroki H, Miyagawa Y, Shimomura-Kuroki J, Endo T, Shimomura H. Identification of marker proteins by orthodontic treatment: relationship of RANKL in the gingival crevicular fluid and of amylase in whole saliva with orthodontic treatment. *Odontology.* 2013; 102 (2): 303-9.
246. Perinetti G, D'Apuzzo F, Contardo L, Primozic J, Rupel K, Perillo L. Gingival crevicular fluid alkaline phosphate activity during the retention phase of maxillary expansion in prepubertal subjects: A split-mouth longitudinal study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015; 148 (1): 90-6.
247. Brooks PJ, Nilforoushan D, Manolson MF, Simmons CA, Gong SG. Molecular markers of early orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 2009; 79 (6); 1108-13.
248. Alikhani M, Raptis M, Zoldan B, et al. Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013; 144 (5): 639-648.

249. Wang C, Gu W, Sun B, Zhang Y, Ji Y, Xu X, Wen Y. CTHRC1 promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by regulating TAZ. *J Mol Histol* 2017; 48(4): 311-319.
250. Taddei SR, Queiroz-Junior CM, Moura AP, Andrade I Jr, Garlet GP, Proudfoot AE, Teixeira MM, da Silva TA. The effect of CCL3 and CCR1 in bone remodeling induced by mechanical loading during orthodontic tooth movement in mice. *Bone* 2013; 52(1): 259-67.
251. Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, Kanaoka K, Miyazaki-Kawashita Y, Nakashima T, Shibata M, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Force-induced osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by elevation in transforming growth factor beta and osteoprotegerin expression. *J Bone Miner Res* 2000; 15(10): 1924-34.
252. Taddei SR, Andrade I Jr, Queiroz-Junior CM, Garlet TP, Garlet GP, Cunha Fde Q, Teixeira MM, da Silva TA. Role of CCR2 in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 141 (2): 153-60.
253. Nakajima R, Yamaguchi M, Kojima, T, Takano M, Kasai K. Effects of compression force on fibroblast growth factor-2 and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand production by periodontal ligament cells in vitro. *J Periodontal Res* 2008; 43 (2): 168-73.
254. Zhang L, Liu W, Zhao J, Ma X, Shen L, Zhang Y, Jin F, Jin Y. Mechanical stress regulates osteogenic differentiation and RANKL/OPG ratio in periodontal ligament stem cells by the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1860 (10): 2211-9.
255. Jacobs C, Grimm S, Ziebart T, Walter C, Wehrbein H. Osteogenic differentiation of periodontal fibroblasts is dependent on the strength of mechanical strain. *Arch Oral Biol* 2013; 58 (7): 896-904.
256. Kook SH, Jang YS, Lee JC. Human periodontal ligament fibroblasts stimulate osteoclastogenesis in response to compression force through TNF-alpha-mediated activation of CD4+ T cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 2011; 112 (10): 2891-2901.
257. Arnez MFM, Ribeiro LSN, Barretto GD, Monteiro PM, Ervolino E, Stuani MBS. RANK/RANKL/OPG Expression in Rapid Maxillary Expansion. *Braz Dent J.* 2017; 28 (3): 296-300.
258. Dudic A, Kiliaridis S, Mombelli A, Giannopoulou C. Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides. *Eur J Oral Sci* 2006; 114 (5): 416-22.
259. Toygar HU, Kircelli BH, Bulut S, Sezgin N, Tasdelen B. Osteoprotegerin in gingival crevicular fluid under long-term continuous orthodontic force application. *Angle Orthod.* 2008; 78 (6): 988-93.
260. Ren Y, Hazemeijer H, de Haan B, Qu N, de Vos P. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *J Periodontol.* 2007; 78 (3): 453-8.



261. Xu X, Zhao Q, Yang S, Fu G, Chen Y. A new approach to accelerate orthodontic tooth movement in women: Orthodontic force application after ovulation. *Med Hypotheses* 2010; 75: 405-407.
262. Miyajima K, Nagahara K, Iizuka T. Orthodontic treatment for a patient after menopause. *Angle Orthod* 1996; 66: 173-180.
263. Tanaka M, Ejiri S, Toyooka E, Kohno S, Ozawa H. Effects of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone. *J Periodontal Res* 2002; 37: 161-165.
264. Khanal A, Hu L, Chen L. Comparison of expression levels of RANKL and interleukin-17A in male and female orthodontic patients with and without appliances. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2015; 35 (2): e28-34.
265. Rody WJ Jr, Wijegunasinghe M, Wiltshire WA, Dufault B. Differences in the gingival crevicular fluid composition between adults and adolescents undergoing orthodontic treatment. *Angle Orthod* 2014; 84: 120-126.
266. Williams BJ, Currimbhoy S, Silva A, O'Ryan FS. Complications following surgically assisted rapid palatal expansion: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70 (10): 2394-402.
267. Gauthier C, Voyer R, Paquette M, Rompré P, Papadakis A. Periodontal effects of surgically assisted rapid palatal expansion evaluated clinically and with cone-beam computerized tomography: 6-month preliminary results. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139 (4): 117-28.
268. Sendyk M, Sendyk WR, Pallos D, Boaro LCC, Paiva JB, Rino Neto J. Periodontal clinical evaluation before and after surgically assisted rapid maxillary expansion. *Dental Press J Orthod* 2018; 23 (1): 79-86.
269. Jensen T, Johannesen LH, Rodrigo-Domingo M. Periodontal changes after surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME). *Oral Maxillofac Surg* 2015; 19 (4): 381-6.
270. Garib DG, Henriques JF, Janson G, de Freitas MR, Fernandes AY. Periodontal effects of rapid maxillary expansion with tooth-tissue-borne and tooth-borne expanders: a computed tomography evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 129(6): 749-58.
271. Vassalli JI, Grebenstein C, Topouzelis N, Sculean A, Katsaros C. Orthodontic therapy and gingival recession: a systematic review. *Orthod Craniofac Res* 2010; 13: 127-41.

## EKLER

### Ek 1. SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 72867572-050- 2535  
Konu : Etik Kurul Kararı

14 -08- 2015

Sayın Yrd. Doç. Dr. Yavuz FINDIK  
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacı olduğunuz “Cerrahi destekli hızlı üst çene genişletme sonrasında dişeti oluğu sıvısındaki değişikliklerin değerlendirilmesi” isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 12/08/2015 tarih ve 178 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM  
Başkan

Ek : Etik Kurulu Kararı ( 2 Sayfa )

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampusu 32260 - ISPARTA  
Tel : 0 (246) 2113704 Faks : 0 (246) 2371165  
e-posta : [tipetik@sdu.edu.tr](mailto:tipetik@sdu.edu.tr) İnternet Adresi : [www.tip.sdu.edu.tr](http://www.tip.sdu.edu.tr)

Bilgi İçin : İ.Emem YETİŞEN  
Bilgisayar İşletmeni  
Tel : 0 (246) 2113704

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Cerrahi destekli hızlı üst çene genişletme sonrasında dişeti oluğu sıvısındaki değişikliklerin değerlendirilmesi							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 178		Tarih: 12.08.2015						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
<b>SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mustafa AKÇAM							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN	Tıbbi Biyokimya	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Nöroloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin TOPÇUOĞLU	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN	İç Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. İbrahim ERSOY	Kardiyoloji	Isparta Kamu Hastaneleri Birliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Onur ÜNAL	Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mikrobiyoloji	Isparta Kamu Hastaneleri Birliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Mühendis Halil KARAKOÇ	Biyomedikal	SDÜ Rektörlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* : Toplantıda Bulunma

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı	Cerrahi destekli hızlı üst çene genişletme sonrasında dişeti oluğu sıvısındaki değişikliklerin değerlendirilmesi. (12.08.2015 tarih ve 178 sayılı karar)
Araştırmanın Protokol Kodu	

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON	246.2113704			
	FAKS	246.2371165			
	E-POSTA	tipetik@sdu.edu.tr			
<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Sorumlu Araştırmacı : Yrd. Doç. Dr. Yavuz FINDIK Yardımcı Araştırmacılar : Arş. Gör. Dt. Onur BERKÜN Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ALKIŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	TÜBİTAK'a müracaat edilecek.			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yrd. Doç. Dr. Yavuz FINDIK			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 : <input type="checkbox"/>	FAZ 2 : <input type="checkbox"/>	FAZ 3 : <input type="checkbox"/>	FAZ 4 : <input type="checkbox"/>
		Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Prospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.08.2015	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	TÜBİTAK'a müracaat edilecek.		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				

Prof. Dr. Mustafa AKÇAM  
Etik Kurul Başkanı

## Ek 2. Özgeçmiş

### Kişisel Bilgiler

Adı: Onur	Soyadı: Berkün
Doğum Yeri: Şişli / İstanbul	Doğum Tarihi: 01.01.1988
Uyruğu: TC	Tel: +90 532 3749154
Email: drberkun@yahoo.com	

### Eğitim Düzeyi

	Eğitim Kurumu	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık Eğitimi	Süleyman Demirel Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	2019
Yüksek Lisans-Lisans	Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lise	Edirne Koleji / Özel Edirne Fen Lisesi	2005

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Araştırma Görevlisi	Süleyman Demirel Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	2014-2019

### Yabancı Diller

İngilizce	İleri Seviye
-----------	--------------