

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**RATLARDA MİDPALATAL SUTUR OSTEOTOMİSİ İLE
UYGULANAN ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ SONRASI
KEMİK OLUŞUMUNA TANNİK ASİTİN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Merve ÖZER AŞKIN

**Ortodonti Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali KİKİ**

**Erzurum
2019**

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

Ratlarda Midpalatal Suture Osteotomisi ile Uygulanan Üst Çene Genişletmesi Sonrası Kemik Oluşumuna Tannik Asitin Etkisinin Değerlendirilmesi

Dt. Merve ÖZER AŞKIN

Tez Savunma Tarihi : 11.06.2019

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ali KİKİ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nihat KILIÇ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Belma IŞIK ASLAN

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ali KİKİ

ONAY

Bu Çalışma Yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** Olarak Kabul Edilmiştir.


Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM
Fakülte Dekanı

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Üst Çene Darlığı	3
2.1.1. Görülme Sıklığı.....	4
2.1.2. Etiyoloji	5
2.1.3. Teşhis	7
2.1.4. Tedavi	9
2.2. Üst Çene Genişletmesi.....	10
2.2.1. Tarihçe	10
2.2.2. Üst Çene Genişletmesinde Kullanılan Yöntemler	16
2.3. Kemik Dokusu	20
2.3.1. Kemik Hücreleri	21
2.3.1.1. Osteoblastlar	21
2.3.1.2. Osteositler	22
2.3.1.3. Osteoklastlar	23
2.3.2 Kemik Gelişimi.....	24
2.4. Tanenler	27
2.4.1. Tannik Asit	28

2.4.2. Tanenlerin Biyolojik Etkileri	28
2.4.3. Tanenlerin Toksisitesi.....	29
2.5. Deneysel Çalışmalarda Ratlar.....	30
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. Çalışmamızda Kullanılan Malzemeler.....	32
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	34
3.3. Cerrahi Yöntem.....	35
3.4. Tannik Asitin Verilmesi.....	47
3.5. Deneyin Sonlandırılması ve Histolojik İnceleme	51
4. BULGULAR.....	58
4.1. Klinik Bulgular	58
4.2. İstatistiksel Bulgular	58
5. TARTIŞMA.....	77
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	93
KAYNAKLAR	95
EKLER	124
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	124
EK-2. ETİK KURUL ONAYI.....	125

TEŞEKKÜR

Ortodonti uzmanlık eğitimimde, bütün akademik faaliyetlerimde ve tezimin hazırlanmasında değerli bilgilerini, tecrübelerini, zamanını ve desteğini benden esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasını titizlikle yöneten saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ali KİKİ'ye,

Eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, Sayın Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM'e, Sayın Prof. Dr. İsmail CEYLAN'a ve Sayın Prof. Dr. Nihat KILIÇ'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurhan BAYINDIR DURNA'ya, Ortodonti kliniğinde birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamın histolojik incelenmesinde ve istatistiksel olarak değerlendirilmesinde yardımını esirgemeyen, bu konuda yol gösterip kendimi geliştirmemi sağlayan Sayın Doç. Dr. Mustafa ÖZKARACA'ya, doğduğum günden bugüne her zorlukta yanımda olan, ne zaman ayağım takılsa düşmeme fırsat vermeden elimi tutan, bugüne gelebilmem için her türlü fedakarlığı yapmaktan kaçınmayan ve hala durmadan çabalayan sevgili aileme, tezimin her aşamasında yanımda olup özellikle cerrahi işlemleri gerçekleştirmemde büyük emeği olan, uzmanlığımın en yoğun ve zorlu dönemlerinde desteğiyle beni ayakta tutan, sevgili eşim Dt. Berkay Aşkın'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dt. Merve ÖZER AŞKIN

ÖZET

Ratlarda Midpalatal Suture Osteotomisi ile Uygulanan Üst Çene Genişletmesi Sonrası Kemik Oluşumuna Tannik Asitin Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, midpalatal suture osteotomisi ile üst çene genişletmesi sonrası ratlarda tannik asitin (TA) kemik oluşumu üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 250-300 gr ağırlığında 40 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat kullanılmıştır. Ratlar rastgele seçilerek kontrol grubu, 1, 10 ve 100 mg TA grubu olmak üzere 4 eşit gruba ayrılmıştır. Genel anestezi altında midpalatal suture, osteotomi ile 1,5 mm açılarak santral dişler arasına yerleştirilen coil spring ile sabitlenmiştir. 20 günlük konsolidasyon periyodu boyunca, ratlara her gün belirlenen miktarda TA, kontrol grubuna ise distile su oral gavaj ile verilmiştir. Konsolidasyon periyodu sonunda denekler sakrifiye edilmiş, histolojik inceleme yapılmak üzere rat maksillalarından örnekler alınmıştır. Yapılan histolojik incelemelerde osteoblast, osteoklast ve damar sayısı, yeni kemik alanı ve fibröz doku alanı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Osteoblast, damar sayısı, yeni kemik ve fibröz doku alanının dozla orantılı olarak TA gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Osteoklast sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, TA'nın yeni kemik yapımını stimüle ederek ekspansiyon bölgesinde kemik oluşumuna katkıda bulunduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kemik formasyonu, rat, tannik asit, üst çene genişletmesi

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Tannic Acid on Bone Formation After Maxillary Expansion With Midpalatal Suture Osteotomy in Rats

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of tannic acid on the bone formation in rats after maxillary expansion with midpalatal suture osteotomy.

Materials and Methods: In our study, 40 Sprague Dawley male rats weighing 250-300 gr were used. Rats were randomly divided into four equal groups as control groups, 1 mg tannic acid, 10 mg tannic acid and 100 mg tannic acid. Under general anesthesia, the midpalatal suture was opened 1.5 mm with osteotomy and then it was fixed with a coil spring placed between the central teeth. During 20 days of consolidation period, for rats were given daily doses of tannic acid for 20 days and the control group was given distilled water by oral gavage. At the end of the consolidation period, the subjects were sacrificed and samples were taken from the rat maxillaries for histological examination. In the histological examinations, number of osteoblast, osteoclast and vessels, new bone area and fibrous tissue area were evaluated.

Results: Number of osteoblast and blood vessels, new bone and fibrous tissue area were found to be statistically higher in tannic acid groups in a dose-dependent manner (1, 10, 100 mg TA) compared to the control group. There was no statistically significant difference in the number of osteoclasts between the groups.

Conclusion: According to the results of our study, we can conclude that tannic acid contributes to bone formation in the expansion region by stimulating new bone formation.

Keywords: Bone formation, maxillary expansion, rat, tannic acid

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Da	Dalton
gr	Gram
IU	İnternal ünit
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mm²	Milimetre kare
μ	Mikron
μm²	Mikrometre kare

Kısaltmalar

Alt-RAMEC	Alterne Hızlı Üst Çene Ekspansiyon ve Konstriksiyon Metodu
Amex	Asimetrik Maksiller Ekspansion
ATADEM	Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi
Ca	Kalsiyum
Cd	Kadmiyum
CDHÜG	Cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesi
DO	Distraksiyon osteogenezi
ECGF	Endotelyal hücre büyüme faktörü
EFSA	European Food Safety Authority
GRAS	Generally Recognized as Safe
HT	Hidrolize tanenler
KT	Kondanse tanenler

LF	Laktoferrin
PA	Proantosiyanidinler
Pb	Kurşun
PLF	Periostin benzeri faktör
RANKL	Nüklear Faktör Kappa-B Ligant Reseptör Aktivatörü
RANK	Nüklear Faktör Kappa-B Reseptör Aktivatörü
RME	Hızlı Üst Çene Genişletmesi
ROS	Serbest oksijen radikalleri
SARME	Cerrahi Destekli Hızlı Üst Çene Genişletmesi
SME	Yavaş Üst Çene Genişletmesi
SRME	Yarı Hızlı Üst Çene Genişletmesi
TA	Tannik asit
TGF-β	Transforming growth factor beta
TQ	Thymoquinone

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Kullanılan Malzemeler ve çalışma ortamı (ATADEM).....	32
Şekil 3.2. Cerrahi set, enjektörler, anestezi ve postoperatif kullanılan farmakolojik ajanlar.....	34
Şekil 3.3. Deneklerin oje ile numaralandırılması	35
Şekil 3.4. Çalışmamızda kullanılan genel anestezi ve ağrı kesici maddeler	36
Şekil 3.5. Anestezi sonrası operasyon için hazır hale gelmiş denek	36
Şekil 3.6. Uyarılara tepki veren rata ek anestezi dozunun yapılması	37
Şekil 3.7. Cerrahi işlem öncesi rat maksillası.....	38
Şekil 3.8. Midpalatal suturda bistüri ile yapılan osteotomi işlemi	39
Şekil 3.9. Midpalatal suturun osteotomi sonrası açılmış görüntüsü	40
Şekil 3.10. Konsolidasyon periyodu için hazırlanan coil springler	41
Şekil 3.11. Flebin yerine alınması ve sutur atılması.....	41
Şekil 3.12. Santral dişlerin distal yüzlerine retansiyon oluklarının açılması.....	42
Şekil 3.13. Retansiyon oluklarının görünümü	42
Şekil 3.14. Konsolidasyon periyodu için coil springlerin yerleştirilmesi.....	43
Şekil 3.15. Coil springlerin bağlanması.....	43
Şekil 3.16. Coil springin tutuculuğunu artırmak için kullanılan malzemeler.....	44
Şekil 3.17. Coil springin tutuculuğunu artırmak için kullanılan malzemeler.....	44
Şekil 3.18. Dişlere asit uygulanması	45
Şekil 3.19. Dişlere bond uygulanması	45
Şekil 3.20. Dişlere akıcı kompozit uygulanması	46
Şekil 3.21. Tannik asit	47
Şekil 3.22. TA'nın ölçüldüğü hassas tartı.....	48

Şekil 3.23. 1 mg TA grubuna verilecek TA'nın ölçülmesi	49
Şekil 3.24. Ölçülen TA'nın miktarları yazılan kaplara paylaşılması	49
Şekil 3.25. Oral gavaj işlemi	50
Şekil 3.26. Karbondioksit inhalasyonu ile sakrifikasyon işlemi	51
Şekil 3.27. Denekten çıkarılan maksilla örneği	52
Şekil 3.28. Kullandığımız dekalsifikasyon solüsyonu.....	53
Şekil 4.1. Gruplara ait çalışma başlangıcı ve çalışma sonu ortalama ağırlık değişimleri.....	59
Şekil 4.2. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Hafif düzeyde yeni damar oluşumu (ok).	60
Şekil 4.3. 1 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta düzeyde yeni damar oluşumu (ok).	60
Şekil 4.4. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta üstü düzeyde yeni damar oluşumu (ok).....	61
Şekil 4.5. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) İleri düzeyde yeni damar oluşumu (ok).	61
Şekil 4.6. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Hafif düzeyde osteoblast aktivitesi (ok).	62
Şekil 4.7. 1mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta düzeyde osteoblast aktivitesi (ok).	62
Şekil 4.8. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta üstü düzeyde osteoblast aktivitesi (ok).....	63
Şekil 4.9. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) İleri düzeyde osteoblast aktivitesi (ok).	63

Şekil 4.10. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta üstü düzeyde osteoklast aktivitesi (ok).	64
Şekil 4.11. 1mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta üstü düzeyde osteoklast aktivitesi (ok).	64
Şekil 4.12. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta düzeyde osteoklast aktivitesi (ok).	65
Şekil 4.13. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta düzeyde osteoklast aktivitesi.....	65
Şekil 4.14. Gruplar arası osteoblast dağılımı.....	67
Şekil 4.15. Gruplar arası osteoklast dağılımı.....	68
Şekil 4.16. Gruplar arası yeni damar dağılımı.....	68
Şekil 4.17. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x10 (Masson Trichrome) Hafif düzeyde yeni kemik oluşumu.....	69
Şekil 4.18. 1 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x10 (Masson Trichrome) Orta düzeyde yeni kemik oluşumu.....	70
Şekil 4.19. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x10 (Masson Trichrome) Orta üstü düzeyde yeni kemik oluşumu.....	70
Şekil 4.20. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x10 (Masson Trichrome) İleri düzeyde yeni kemik oluşumu.....	71
Şekil 4.21. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x20 (Masson Trichrome) Hafif düzeyde fibröz doku oluşumu	71
Şekil 4.22. 1 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x20 (Masson Trichrome) Orta düzeyde fibröz doku oluşumu	72
Şekil 4.23. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x20 (Masson Trichrome) Orta üstü düzeyde fibröz doku oluşumu	72

Şekil 4.24. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x20 (Masson Trichrome) İleri

düzeyde fibröz doku oluşumu 73

Şekil 4.25. Yeni kemik alanının dağılımı 76

Şekil 4.26. Fibröz doku alanının dağılımı 76



TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Parafin takip protokolü	54
Tablo 3.2. Hemotoksilen eozin boyama protokolü	55
Tablo 3.3. Masson trichrome boyama protokolü	56
Tablo 4.1. Çalışma başlangıcı ve sonu ölçülen ağırlık değişimlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi a,b: Aynı satırda aynı harfle işaretli ortalamalar farkı istatistiksel olarak önemsizdir.	58
Tablo 4.2. Suture alanındaki osteoblast, osteoklast ve yeni damar oluşum sayısının yarı kantitatif skalaya göre değerlendirilmesi	66
Tablo 4.3. Suture alanındaki osteoblast, osteoklast ve yeni damar oluşum aktivitesinin istatistiksel değerlendirilmesi.....	67
Tablo 4.4. Suture alanındaki yeni kemik alanı ve fibröz doku alanının değerlendirilmesi.....	74
Tablo 4.5. Yeni kemik alanının istatistiksel değerlendirilmesi (μm^2).....	75
Tablo 4.6. Fibröz doku alanının istatistiksel değerlendirilmesi (μm^2).....	75

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ortodontinin amacı, fonksiyonel ve estetik açıdan stabil ve kendi içerisinde uyumlu bir yapı elde etmektir. Bu anlamda uyumsuzluk olarak nitelendirilen durumlar (anomaliler), ortodontinin ilgi alanını oluşturmaktadır. Söz konusu anomaliler; sagittal, vertikal ve transversal yönde olabilmektedir. Maksillanın transvers yöndeki yetersizliği, kraniyofasiyal bölgede görülen en yaygın iskeletsel problemlerden biridir¹. Üst çenedeki darlık, dişsel veya iskeletsel olabileceği gibi, her ikisinin kombinasyonu şeklinde de görülebilmektedir². Maksillanın transvers yönde yetersizliği tek ya da çift taraflı posterior çapraz kapanışı çoğunlukla beraberinde getirmektedir³. İskeletsel olarak çapraz kapanış, üst çenenin transversal yönde darlığından ve/veya alt çenenin transversal yönde büyük olmasından kaynaklanabilmektedir⁴.

İskeletsel maksiller darlık tedavisinde genel yaklaşım, maksiller genişletme şeklindedir. Maksiller arkın, transvers yönde iskeletsel ve dişsel uyumsuzluklarını düzeltmek üzere genişletilmesi, ilk olarak 1860'da Angell tarafından öne sürülen ve 100 yıl sonra Haas tarafından popüler hale getirilen bir tedavi yöntemidir^{5,6}. Hızlı üst çene genişletmesi iskeletsel seviyedeki üst çene darlığının tedavisi amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntem olup, dişlere ve alveoler yapılara ortodontik diş hareketi limitlerini aşan kuvvetler uygulayarak midpalatal suturun açılması işlemidir⁷.

Maxillary midpalatal suturu açarak genişletmek, puberte öncesi ve sırasında nispeten kolaydır, ancak hastanın yaşı ilerledikçe giderek daha zor hale gelir. Suturlarda interdigitasyon artışı nedeni ile erişkin dönemde maksiller genişletme için en uygun tedavi seçeneğinin cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesi olduğu görüşü hakimdir^{4,8}.

Cerrahi destekli olsun veya olmasın hızlı üst çene genişletmesinde relaps gerçeği, istenmeyen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple elde edilen yeni durumun kalıcılığının sağlanması ve oklüzyonun stabilizasyonu için, yavaş

genişletmede 1-3 ay, hızlı genişlemede ise 3-6 ay boyunca hareketli ya da sabit aygıtlarla pekiştirme yapılmaktadır^{1,2}. Pekiştirme sürecinin diğer bir anlamda konsolidasyon periyodunun en aza indirilmesi hekim ve hasta açısından arzu edilen bir durum olup kemik remodelingi ile doğrudan ilişkilidir. Buradan yola çıkılarak kemik remodelingini olumlu ya da olumsuz etkileyebilecek her faktörün pekiştirme süreci ve dolayısı ile relaps miktarı ile ilgili olduğu söylenebilir. Bu nedenle konsolidasyon periyodunu kısaltmak ve relapsı en aza indirmek üzere pek çok araştırma yapılmaktadır. Söz konusu araştırmalarda bir çok madde incelenmiştir, ancak günlük diyetimizde yer alan besin maddelerinin değerlendirilmesi, konsolidasyon periyodunda yapılacak diyetel düzenleme açısından ayrı bir önem arz etmektedir. Daha önce değerlendirilmemiş olması ve günlük diyetimizde; çay ve pek çok besin maddesinde yer alması nedeniyle bu çalışmada tannik asitin (TA) etkisi ele alınmıştır.

Çalışmamızda tannik asitin dozundaki artışla birlikte kemik oluşumunun ne yönde etkileneceğinin değerlendirilmesi ve bu sebeple üst çene genişletmesi sonrası konsolidasyon periyodu boyunca diyetel düzenlemenin vurgulanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üst Çene Darlığı

Üst çenenin transversal yöndeki yetersizliği, kraniyofasiyal bölgede görülen en yaygın iskeletsel problemlerden biri olarak kabul edilmektedir¹. Maksiller darlık olgusu binlerce yıl önce ilk kez Hipokrat tarafından fark edilmiş, fakat bu problemin tedavisine yönelik bir müdahaleden bahsedilmemiştir.

Haas maksiller darlığı gerçek ve göreceli olarak ikiye ayırmaktadır. Gerçek maksiller darlığı posterior dişlerle birlikte maksillanın dar olması şeklinde tanımlamıştır. Diğer yüz kemikleri ve alt çeneye göre maksillanın boyutları olması gerekenden küçüktür. Göreceli maksiller darlıkta ise problem alt çeneden kaynaklanmaktadır ve üst çene normal büyüklüktedir^{9,10}.

Maksillanın transvers yönde yetersizliği tek ya da çift taraflı posterior çapraz kapanışı çoğunlukla beraberinde getirmektedir. Bu durum tek bir dişi ya da bir diş grubunu ilgilendirebilir³.

Normal bir oklüzyonda üst posterior dişlerin palatinal tüberkülleri alt posterior dişlerin santral fossası ile temas eder¹¹. *Posterior çapraz kapanış*, dişler sentrik oklüzyonda iken üst çene posterior dişlerinin bukkal tüberküllerinin karşıt alt çene dişlerinin lingual tüberkülleri ile temas halinde olması şeklinde tanımlanabilir¹². Üst çene posterior dişlerinin bukkal yönde eğimli olması var olan bir maksiller darlığı kamufle edebilmektedir.

McNamara böyle bir durumda, artmış Wilson eğrisiyle birlikte maksiller intermolar genişliğin 31 mm'den daha az olmasının maksiller darlığın göstergesi olduğunu söylemiştir¹.

Posterior çapraz kapanış; dişsel, iskeletsel ve fonksiyonel olmak üzere üç gruba ayrılmıştır^{2,12}.

Dişsel Posterior Çapraz Kapanış; üst çene apikal kemik kaidesi transversal yönde normal genişlikteyken, tek bir diş veya diş grubunun palatinal eğimli olması ile karşımıza çıkmaktadır¹³. Genellikle lokal faktörler sebebiyle dişlerin bukkolingual eğimlerinin dikleşmesi sonucunda oluşur^{15, 16}.

İskeletsel Posterior Çapraz Kapanış; çevresel, genetik veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olarak üst çenenin transversal yönde gelişim yetersizliği veya alt ve üst çenedeki uyumsuz büyüme ile çeneler arası bazal kaide genişliklerinde ortaya çıkan uyumsuzluk sonucu gelişmektedir. Posterior çapraz kapanışın iskeletsel veya dişsel olduğuna karar vermek üzere üst posterior dişlerin aşırı bukkale, alt posterior dişlerin de aşırı linguale eğimli olup olmadığına bakılabilir^{2,12}.

Fonksiyonel Posterior Çapraz Kapanış; Oklüzal erken temaslar sonucunda alt çenenin maksimum interküspidasyon sırasında bir tarafa kaymasıyla meydana gelmekte, alt çenenin bu esnada asimetric olarak sentrik ilişkiden yeni bir konuma kaymasıyla morfolojik çapraz kapanıştan ayrılmaktadır¹³. Fonksiyonel posterior çapraz kapanışa neden olan oklüzal erken temaslara çoğunlukla üst çenenin dar olması sebep olmaktadır^{14,15}. Alt çene genellikle simetriktir fakat asimetric konumlanmıştır¹⁵.

Ingervall ve Thilander fonksiyonel çapraz kapanışı laterale zorlayıcı kapanış (lateral forced bite) olarak adlandırmışlardır¹⁶.

2.1.1. Görülme Sıklığı

Geçmişten bugüne posterior çapraz kapanışın görülme sıklığını belirleyebilmek üzere pek çok çalışma yapılmıştır.

Kutin ve Hawes¹⁷, anomalinin görülme sıklığını %7,7 olarak bildirmişlerdir.

Hanson ve ark.¹⁸, okul öncesi çağda bulunan 193 bireyde yaptıkları çalışmada posterior çapraz kapanış görülme sıklığının %12 olduğunu ifade etmişlerdir.

Sousa ve ark.¹⁹, yaşları 3-5 arasında değişen 732 çocukta yaptıkları çalışmada posterior çapraz kapanış görülme sıklığını %11,6 olarak bildirmişlerdir.

da Silva Filho ve ark.'nın²⁰, yaşları 3 ile 6 arasında değişen 2016 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, çocukların %11.65'inde tek taraflı posterior çapraz kapanış, % 6.99'unda posterior çapraz kapanış ile birlikte ön açık kapanış, % 1.19'unda çift taraflı posterior çapraz kapanış, % 0.79'unda tek taraflı posterior çapraz kapanış ile birlikte anterior çapraz kapanış, % 0.19'unda anterior ve çift taraflı posterior çapraz kapanış görüldüğü tespit edilmiş ve maksiller transversal yön problemine sahip olan çocukların oranının % 20.81 olduğu bildirilmiştir.

Başçiftçi ve ark.'nın²¹, Konya bölgesinde 965 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, posterior çapraz kapanış insidansının % 9.5 olduğu belirtilmiştir. Gelgör ve ark.²², yaş ortalaması 14.6 yıl olan 2329 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında da bu oranı % 9.5 olarak bildirmişlerdir.

Pinheiro ve ark.²³, 2014'teki çalışmalarında posterior çapraz kapanışın daha sıklıkla sadece molar ve premolarları içerdiğini, kanin dişini içeren çapraz kapanışın düşük prevalansta (%6,66) olduğunu söylemişlerdir.

2.1.2. Etiyoloji

Posterior çapraz kapanış, oluşumunda, genetik ve/veya çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir maloklüzyondur².

Kraniyofasial anomaliler; Bishara ve ark.² akondroplazi ve Binder gibi sendromlarla birlikte maksiller darlığın görülebileceğini söylemiştir. Maksiller darlığın eşlik ettiği kraniyofasial anomalilerin en önde geleni dudak damak yarıklarıdır⁴. Dudak damak yarıklı hastalarda görülen maksiller darlığın sebebinin damak yarığının opere edilmesi sonucunda ortaya çıkan skar dokusu ve oklüzyonun yetersizliğine bağlı olarak çiğneme fonksiyonunun tam olarak yapılamaması olduğu gösterilmiştir²⁴. Çevre bukkal

kas yapılarının, bütünlüğü bozulmuş olan maksiller arkın lateral segmentlerini premaksillanın lingualine itmesinin çapraz kapanışa sebep olan diğer bir etken olduğu söylenebilir²⁵. Kraniyofasiyal dizostoziste suturlarının erken kapanması nedeniyle orta yüzde gelişim geriliği görülür ve buna bağlı olarak maksiller darlık oluşabilmektedir. Down sendromunda üst çene gelişiminin yetersizliği sonucu maksiller darlık görülebilmektedir²⁶.

Ağız solunumu; büyüme ve gelişim döneminde uzun süre ağız solunumu yapılması sonucunda üst çene darlığı oluşabilmektedir. Nazal septum deviasyonu, concha nasalis veya faringeal tonsil hipertrofisi ve nazal polipler gibi burun solunumunu zorlaştıran faktörler ağız solunumuna neden olarak maksiller darlığa yol açmaktadırlar²⁶. Bu bireylerde hava yolunu açık tutmak için dil, aşağıda ve önde konumlandırılır. Dilin, buksinatör kasların medial kuvvetlerini karşılayamaması nedeniyle maksiller ark daralır²⁷. Bu bireylerde klinik olarak, derin damak kubbesi, dar maksiller ark, çapraz kapanış tespit edilmektedir^{28,29}. Harvold ve ark.³⁰ deneysel olarak ağız solunumu yapmaları sağlanmak üzere silikon burun tıkaçlarıyla nazal hava yolu tıkanıklığı oluşturulan rhesus maymunlarında, kontrol gruplarına kıyasla üst çenede darlık meydana geldiğini bildirmişlerdir. Behlfelt ve ark.³¹ hipertrofik tonsillere sahip ortalama yaşı 10 olan 73 çocukta yaptıkları çalışmada orofarinksin tıkanması sonucu ağzın açık olması nedeniyle dil ve hyoid kemiğin aşağıda konumlandığını, bu durumda üst dental arkın daha dar olduğunu ve yan çapraz kapanış sıklığının arttığını rapor etmişlerdir.

Anormal fonksiyon ve alışkanlıklar; maksiller darlığa sebep olan anormal basınç alışkanlıklarından biri parmak emme alışkanlığıdır⁴. Uzun süre emzik kullanımı da parmak emme alışkanlığına benzer bir mekanizmayla posterior çapraz kapanışa neden olmaktadır^{32,33}. Emzik ya da parmak ağıza yerleştirilince dil aşağıda konumlanır. Emme

esnasında çalışan kaslar posterior dişlerin bukkal yüzeylerine basınç yaparken dil aşağıda konumlandığı için bu basıncı karşılayacak palatal destek azalır^{27,34}. Bu durum daha dar bir üst çene ve dilin alt çenedeki dişlere lateral yönde daha fazla basınç uygulaması ile geniş bir alt çene oluşumuna sebep olmaktadır. Sonuç olarak hem anterior openbite hem de transversal bozukluklar oluşmakta posterior çapraz kapanışa eğilim artmaktadır³³.

Thilander ve ark.³⁴, süt dişlenme döneminde çapraz kapanış görülmesini parmak emme alışkanlığına bağlamaktadırlar.

Odont³³ doğumdan 3 yaşına kadar olan yaş aralığında emzik emen İsveçli kız çocukların %26'sında çapraz kapanış oluştuğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada 4 yaşından önce emzik emme alışkanlığını bırakmış çocukların daimi dişlerinde posterior çapraz kapanış görülme oranı %7 ile %10 arasında bildirilmiştir³⁵.

2.1.3. Teşhis

Maksiller darlığın teşhisi ve tedavi yaklaşımı daha sonra ortaya çıkabilecek kraniyofasiyal ve dentofasiyal anomalilerin erken farkedilip önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir¹⁵. Bu amaçla teşhis aşamasında klinik bulgulardan, model analizlerinden ve radyografik değerlendirmelerden yararlanılmaktadır.

Klinik değerlendirmede; maksiller ark formuna, simetrisine, damak kubbesinin yapısına, gülme esnasında bukkal koridor görünümüne, fasiyal asimetri mevcudiyetine, okluzal yapıya ve solunum tipine dikkat edilir³⁶. Maksiller darlığın klinik özellikleri; derin ve dar damak kubbesi, karanlık bukkal koridorlar, dar maksiller ark, v şekilli ark, şiddetli çapraşıklık¹.

Klinik muayenede fasiyal asimetri olup olmadığı, oklüzyon durumu değerlendirilir. Çeneler kapanışa geçtiğinde asimetri mevcutsa bunun fonksiyonel mi yoksa iskeletsel mi olduğu tespit edilmelidir³⁷.

Model Analizi; transversal sapmanın miktarı ve apikal kemik kaidesinin yetersizliğinin tespitinde başvurulan bir teşhis yöntemidir. Bu anlamda en çok Howes Model Analizi kullanılır. Dişler ve apikal kemik kaidesi arasındaki transversal ilişkinin incelendiği bu analizde apikal kemik kaidesinin genişliğinin, premolar dişler arası diş kavsi genişliğine eşit ya da ondan daha büyük olması gerektiği ifade edilmiştir³⁸.

Howe ve ark.³⁹, 104 dental model üzerinde yaptıkları çalışmada üst ark genişliğinin normal değerini 36-39 mm olarak bulmuşlardır. Bu genişliğin 31 mm veya daha az olduğu durumlarda ortopedik veya cerrahi destekli genişletme tavsiye edilmiştir.

Staley ve ark.⁴⁰ 'nın önerdiği diğer bir model analizine göre temel alınan ölçüm alanları ve tanımlamaları şu şekildedir;

Maksiller molarlar arası genişlik: Maksiller molarların meziobukkal tüberkül tepeleri arası mesafedir.

Mandibular molarlar arası genişlik: Mandibular molarların median sulkusunun gingivaya en yakın ya da orta kısımları arasındaki mesafedir.

Bu analize göre normal oklüzyonda mandibular ve maksiller molarlar arası mesafe farkı ölçülmektedir. Bu ölçümün normal değeri, erkeklerde +1,6 mm, bayanlarda +1,2 mm olarak belirlenmiştir. Tedavide genişletme gerekliliğine bu farklara göre karar verilmelidir.

Radyografik Değerlendirme; maksiller darlığın teşhis ve tedavisinde iki boyutlu radyografiler ve üç boyutlu tomografilerden yararlanılmaktadır.

Çeneler arasındaki transvers ilişkinin tespitinde, asimetrielerin değerlendirilmesinde ve mevcut çapraz kapanışın iskeletsel miktarının belirlenmesinde posteroanterior radyografilerden yararlanılmaktadır. Betts ve ark.⁴¹, posteroanterior sefalometrik röntgenlerin alt ve üst çene arasındaki transversal iskeletsel farklılıkları

belirlemek ve değerlendirmek için en güvenilir ve rahat ulaşılabilir araç olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ricketts analizi posteroanterior röntgenler üzerinde sefalometrik referanslar kullanılarak transvers iskeletsel farklılıkların tanısında kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda transvers iskeletsel farklılıkları tahmin etmek için sağ-sol maksiller jugal genişlik ile sağ-sol mandibular antegonial genişlik karşılaştırılır^{12,42}.

Midpalatal suturun açılması ve kemikleşmesinin teşhisinde maksiller oklüzal radyografilerden yararlanılmaktadır ancak bu radyografiler posteriora yetersiz kalmaktadırlar. Ayrıca kraniyal yapıların üst üste çakışmaları sonucu net görüntü sağlanamaması diğer bir dezavantajlarını oluşturmaktadır^{12,36}.

Tranversal darlığın ve kraniyofasiyal yapıların daha ayrıntılı değerlendirilmesi üç boyutlu görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile mümkün hale gelmiştir. Bu amaçla tomografi kayıtlarından yararlanılabilmektedir⁴³⁻⁴⁶. Bu yöntem klinisyenler tarafından çenelerin konumsal ilişkilerinin ve asimetrielerin değerlendirilmesine imkan verir^{36,47}.

2.1.4. Tedavi

Yapılan çalışmalarda süt ve erken karışık dişlenme döneminde maksiller darlığa bağlı görülen çapraz kapanışın spontan olarak düzelme oranları %8-%45 olarak bildirilmiştir^{17,34,48,49}. Posterior çapraz kapanışın kendiliğinden düzelmediğini savunan bazı araştırmacılar ise teşhis konulması ile birlikte kısa sürede tedavi edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir^{50,51}.

Posterior çapraz kapanışın alışkanlığa bağlı olarak gelişmesi halinde, tedavisine başlamadan önce, etiyolojik faktörün ortadan kaldırılması gerekmektedir. Aksi takdirde tedavi başarısızlıkla sonuçlanabilir⁵². Uzun süreli emme alışkanlığının posterior çapraz kapanışın görülme sıklığını arttırdığını göz önünde bulundurarak, 2-3 yaşlarında emzik emen çocuklarda transversal oklüzal ilişkinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Süt

kanin dişleri bölgesindeki erken temaslar möllenmeli ve emzik emme süresini azaltmak üzere ebeveynler uyarılmalıdır^{33,53}.

Çocuklarda erken dönemde yapılabilecek minimal oklüzal düzenlemelerin fonksiyonel alt çene kaymasının giderilmesinde etkili olduğu ve %27-90 oranında başarı ile sonuçlandığı bildirilmiştir⁵⁴. Ancak fonksiyonel kaymaların daha şiddetli deviasyonlara yol açtığı durumlarda dişlerin düzeltilmesi ve uygun fonksiyonun sağlanması, sabit veya hareketli apareyler ile yapılacak ortodontik tedaviyi gerektirmektedir³⁷.

Çapraz kapanışların ve fonksiyonel kaymaların erken dönemde tedavi edilmeleri ile sonradan gelişebilecek kraniofasiyal sistemde ve dentoalveoler yapılardaki anomalilerin önüne geçilmiş olur¹⁵.

Maksiller darlık sonucu gelişen iskeletsel posterior çapraz kapanışın tedavisinde üst çene genişletmesi en yaygın tedavi yaklaşımıdır¹².

Yaşa bağlı olarak tedavi alternatifleri değişmektedir. İskeletsel maksiller darlık tanısı konulmuş gelişimi devam eden bireylerde ortopedik maksiller genişletme denenmekte iken erişkin bireylerde tek veya çift taraflı transvers yetmezlikler, cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesi (CDHÜG) yöntemiyle düzeltilebilmektedir¹.

2.2. Üst Çene Genişletmesi

2.2.1. Tarihçe

Hipokrat tarafından tanımlandığı günden 1860'a kadar maksiller darlığın giderilmesinde, (1728) Fauchard, (1757) Bourdet, (1803) Fox, (1819) Delabarre, (1839) ve (1841) Lefoulon, (1841) Shange, (1846) Robinson, (1848) Tomes, (1850) Allen, (1859) White gibi araştırmacılar, hareketli apareyler ile yavaş genişletme prosedürünü uygulamışlardır⁵⁵⁻⁶³.

İlk kez 1860 yılında Emerson H. Angell⁶³, üst çenenin hızlı genişletmesi yöntemini 14 yıl 6 ay kronolojik yaştaki bir bayan hastaya uygulamıştır. Araştırmacı dişlere yeterli yer hazırlamak amacıyla, küçük azıların arasına yerleştirilen çift yönlü bir vidadan destek almıştır. Günde iki kez aktive edilmek üzere vida çevrilmiş ve iki haftanın sonunda üst santral dişler arasında bir aralanma meydana geldiği ve bu aralanmanın maksiller suturda açılmaya işaret ettiği bildirilmiştir.

Goddart⁶⁴, 1894'de oluşan kemik fraktürünün arada yeni kemik depolanarak hızla iyileştiği yönündeki görüşünü ortaya atmıştır. Matteson⁶⁵ adlı araştırmacı Angell ve Goddart'ın görüşlerine katılarak, üst çenenin iki yarısının birbirlerinden ayrılırken, palatal mukozanın da uzayarak gerildiğini ve mekanik kuvvetin ortadan kalkmasıyla bu mukoza geriliminin bir nüks eğilimi oluşturarak elde edilmiş genişliğin kaybedildiğini yeni bir fikir olarak öne sürmüştür.

Angell'in, bu apareyde maksiller segmentlerin birbirinden ayrılarak üst çenenin genişletilebileceği fikri birçok yazar tarafından desteklenmiş olsa da bazı yazarlar maksillanın anatomik boşlukları göz önüne alındığında bunun mümkün olmayacağını, sonucun şüpheli olduğunu dile getirmiş ve hatta tehlikeli olabileceğini savunmuşlardır^{5,10}.

Landsberger⁶⁶, hızlı üst çene genişletmesi ile midpalatal suturda açılma olduğunu oklüzal grafipler ile radyolojik olarak göstermiştir. Böylece Angell'in radyolojik yöntemlerin henüz kullanılamaması nedeniyle görüntüleyemediği sutural ayrılma ispatlanabilmiştir.

İllinois Üniversitesi Ortodonti Bölümü'nde yapılan sefalometrik çalışmalar, dişlerde ve kemiklerde ortodontik tedavi sonucu değişiklik olup olmadığının incelenmesine imkan vermiştir. Korkhaus, 1956 yılında Illinois Üniversitesi'nde, üst

çene genişletmesi yaptığı hastaları sefalometrik kayıtları ile birlikte sunarak maksiller segmentlerin ayrıldığını göstermiştir⁶⁷.

Haas⁵, Korkhaus'un sunumundan etkilenerek hayvanlar üzerinde çalışmalar yapmıştır. Yaptığı çalışmalardan elde ettiği sonuçlara dayanarak, midpalatal suturun genişletmeye çok az direnç gösterdiğini ve işlemin ağrısız olduğunu belirtmiştir. İki haftanın sonunda 15 mm sutural; 7 mm ye kadar da internazal bölgede genişleme olduğunu, ayrıca kas kuvvetleri sebebiyle alt çene dişlerinin de genişleyebileceğini ifade etmiştir.

Melsen⁶⁸, transvers ve midpalatal suturların büyüme ile uğradığı morfolojik değişimleri incelemek üzere insan otopsi materyallerini kullanarak çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalara dayanarak infantil dönemde suturun çok geniş olduğunu, vomer ile üst çene sağ ve sol yarılarının birleşerek Y şeklinde bir midpalatal sutur oluşturduğunu, juvenil dönemde suturun daha dalgalı bir yapı gösterdiğini, adolesan dönemde ise oldukça girintili çıkıntılı bir hal aldığını belirtmiştir. Ayrıca, midpalatal suturun kızlarda 16, erkeklerde 18 yaşına kadar transvers yönde büyümesini sürdürdüğünü ifade etmiştir.

Persson ve Thilander⁶⁹, kazalarda hayatını kaybeden 15-35 yaş arasındaki bireylerde palatal suturu, kapanması yönüyle incelemiştir. Palatal suturda kaynaşmanın başlaması ve yaşla birlikte ilerlemesi bakımından bireyler arasında çok fazla farklılık olduğunu; 15 yaşındaki bir bayanda intermaksiller suturun posterior kısmında kaynaşma varken, 27 yaşındaki bir bayanın suturunda hiç kaynaşma gözlenmediğini belirterek, sutural kapanma başlangıcını ve ilerlemesini yaştan başka faktörlerin de etkilediği sonucuna varmışlardır.

Lines⁷⁰, erişkin hastalara hızlı üst çene genişletmesi yapılırken yüz kemikleri ve bu kemiklerin birbirleriyle olan ilişkileri nedeniyle oluşacak direnci azaltmak ve daha stabil sonuçlar elde etmek üzere maksiller osteotomi yapılmasını önermiştir.

İlk bulgulara göre maksiller genişletme için en önemli direnç alanı olarak midpalatal sutur öne sürülmüş olup⁷¹ bu görüşe katılmayan araştırmacılar da bulunmaktadır^{72,73}. Daha sonra yapılan çalışmalar neticesinde zigomatik sırt ve pterygoid birleşimin de kritik direnç alanları olduğu ortaya çıkarılmıştır^{70,73,74}.

Brown⁷⁵ ilk kez 1938 yılında, cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesini sadece midpalatal suturu içerecek şekilde tanımlamıştır.

Kole⁷⁶, 1959 yılında ortodontik kuvvete karşı direnci azaltmak için selektif dentoalveoler osteotomilerin yapılmasını önermiştir. Converse ve Horowitz⁷⁷ ise 1969'da ekspansiyon için labial ve palatal kortikal osteotomileri tavsiye etmişlerdir.

Üst çenede yeterli genişliği sağlamak ve bu amaçla yeni yöntemler geliştirmek üzere deneysel anlamda pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan bazıları şu şekildedir; Cleall ve ark.⁷⁸, Macacus Rhesus maymunlarında üst çeneyi genişletmek üzere kuvvet uyguladıktan çok kısa bir süre sonra, midpalatal suturda ayrılma olduğunu radyolojik olarak tespit etmişlerdir. Midpalatal suturdaki açılma sonucu oluşan kemik boşluğunun organize olmamış fibröz doku ve düzensiz kemik yapısı ile dolduğunu histolojik olarak göstermişlerdir.

Starnbach ve ark.⁷⁹, Macaca Rhesus maymunlarında midpalatal sutur ekspansiyon prosedürünün, frontonazal, zigomatikomaksiller ve zigomatikotemporal gibi fasiyal suturları da etkilediğini, en fazla selüler aktivitenin frontonazal suturda, en az aktivitenin ise zigomatikotemporal suturda olduğu sonucuna varmışlardır.

Gardner ve Kronman⁸⁰, maymunları, üst çene genişletmesinin ardından ultraviyole ışık altında incelemişler ve midpalatal suturla birlikte maksillanın infratemporal bölgesinde, sfenoidin büyük kanatlarında, zigomatik arkta, pterygoid plaklarda ve hamular süreçlerinde kemik apozisyonu tespit etmişlerdir.

Ten Cate ve ark.⁸¹, ratlarda uyguladıkları üst çene genişletmesinde, sutur kenarlarında 3-4 gün içinde kemik formasyonunun başladığını, 2-3 hafta sonra ekspansiyon kuvvetinin azalarak sona ermesiyle birlikte suturda remodeling meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Cotton⁸², 1978 yılında, 1 ve 2 poundluk devamlı kuvvet uygulayan modifiye Minne apareyleri ile Macaca Mulatta maymunlarında midpalatal suturda açılmanın elde edildiğini ve molarlar arası mesafede 6.9-9.6 mm artış olduğunu göstermiştir. Hicks⁸³, 1978 yılında aynı apareyle 3'ü erkek, 2'si kız toplam 5 hastada yavaş üst çene genişletmesi yapmak üzere 2 poundluk kuvvet uygulamış ve bu kuvvetle maksiller segmentlerin ayrılabilirdiğini belirtmiştir.

Ghafari⁸⁴, 30 günlük ratların ağızlarına, yanakların maksilladan 1.5 cm uzakta tutulmasını sağlayan bukkal şiltler yerleştirerek, maksilla üzerindeki kas aktivitesinin değişmesine palatal suturun cevap oluşturduğunu ve 15 gün sonunda deney grubunda molarlar arası mesafenin ve suturdaki kemikleşmenin kontrol grubundan daha fazla olduğunu tespit etmiştir.

Mörndal⁸⁵, rat premaksiller suturasına 0.05-0.35 N arasında değişen kuvvetler uygulamış ve sutural dokularda, çok farklı büyüklükteki kuvvetlerin kemik formasyonunu başlatabileceğini öne sürmüştür.

Takahashi ve ark.⁸⁶ midpalatal sutur kırırdağındaki yüksek proliferatif etkiye sahip osteokondroprogenitör hücrelerin kondrosite veya osteoblasta diferansiye olabildiğini ve bu farklılaşmanın büyük oranda biyomekanik koşullara bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar ratlarda 10-20 gramlık ekspansif kuvvete cevap olarak, prekartilajenöz hücre tabakasındaki osteokondroprogenitör hücrelerin preosteoblastlara diferansiye olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kalogirou ve ark.⁸⁷, tavşanlara bukkal şilt uygulamasının maksiller arkta transvers yönde genişlemeye neden olduğunu ve bu genişlemenin midpalatal suturdaki büyümenin artması ile açıklanabileceğini rapor etmişlerdir.

Parr ve ark.⁸⁸, endoossöz implantlar arasına coil spring yerleştirerek 1 ve 3 newton kuvvet uyguladıkları tavşan midnazal suturasını incelemiş, her iki kuvvet grubunda da sutural yüzeylerdeki mineral apozisyon ve kemik formasyonunun aynı oranda ve kontrol grubundan daha fazla olacak şekilde arttığını bulmuşlardır.

Üst çene genişletme tedavilerinde geçmişten bugüne çeşitli apareyler dizayn edilmiş, farklı prosedürler eşliğinde kullanılmışlardır.

Haas¹⁰, 1965 yılında kendi adını verdiği sabit, doku destekli apareyini tanıtmış, aygıt bu dönemden sonra hızla popüler olmuştur. Haas apareyi, üst 1. büyük azılar ve üst 1. küçük azılardan oluşan dört bant ve her bantın bukkal ve lingual yüzeylerine lehimlenmiş kalın tellerden oluşmaktadır.

Günümüzde en çok tercih edilen hızlı üst çene genişletme apareyi, 1968 yılında Biederman⁸⁹ tarafından tanıtılan hyrax apareyi, yumuşak doku irritasyonunu önlemek üzere geliştirilmiştir. Hyrax, akrilik desteği olmayan, vidadan çıkan uzantıların üst çene birinci premolar ve birinci molar dişlerdeki bantlara lehimlenmesi ile yapılan ve daha hijyenik olan diş destekli bir apareydir.

Ricketts⁹⁰, 1960 yılında quadheliks olarak isimlendirdikleri genişletme apareyini geliştirmişlerdir. Quadheliks, 1 mm çapında çelik telden, üst 1. büyük azı dişlerine yerleştirilen bantlardan destek alınacak şekilde tasarlanmıştır. Sürekli ve hafif kuvvet uygulaması sayesinde özellikle dudak damak yarıklı hastalarda çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Isaacson'un⁹¹ geliştirdiği genişletme apareyi, daimi 1. büyük azı dişlerindeki bantlar arasına yerleştirilmiş kuvvetli bir zemberekten meydana gelmektedir.

Arndt⁹², 1993 yılında “Nikel Titanyum Genişletme Apareyi” olarak adlandırdığı, 230-300 gr kuvvet uygulanan ve ısıyla aktive olup dişlere hafif ama daimi kuvvet uygulayan apareyini tanıtmıştır.

Darendeliler ve ark.⁹³, 250-500 g’lık devamlı kuvvet uygulayan kobalt mıknatıslar ile maksiller genişletme yapmışlar, hafif ve devamlı kuvvetler ile daha kalıcı sonuçlar elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

Toroğlu ve ark.⁹⁴, gerçek tek taraflı maksiller darlık vakalarında “Amex” (Asimetrik Maksiller Ekspansion) isimli apareyi uygulamış ve bu apareyin tek taraflı posterior çapraz kapanış tedavisinde başarılı olduğunu belirtmişlerdir.

Wichelhaus ve ark.⁹⁵, 2004 yılında Nikel Titanyum tellerin süperelastisitesinden yararlandıkları hafızalı vidayı tanıtmışlardır.

2.2.2. Üst Çene Genişletmesinde Kullanılan Yöntemler

- 1- Yavaş Üst Çene Genişletmesi (Slow Maxillary Expansion-SME),
- 2- Yarı Hızlı Üst Çene Genişletmesi (Semirapid Maxillary Expansion- SRME)
- 3- Hızlı Üst Çene Genişletmesi (Rapid Maxillary Expansion-RME),
- 4- Cerrahi Destekli Hızlı Üst Çene Genişletmesi (Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion-SARME)
- 5- Cerrahi Genişletme
- 6- Alterne Hızlı Üst Çene Ekspansiyon ve Konstriksiyon Metodu (Alt-RAMEC)

Yavaş genişletmede üst çeneye ve dişlere 450 ile 900 gr arasında kuvvet uygulanmaktadır^{2,96}. Haftada 0,5-1 mm’lik aktivasyonlarla fizyolojik sınırlar içerisinde sutural doku bütünlüğü korunarak genişletme yapılır^{83,97}. Uygulanan kuvvetler ortodontik diş hareketi limitleri içerisinde olduğu için daha çok diş hareketi elde edilerek maksiller arkın genişletilmesi sağlanır. Tedavi sonunda çevre dokularda

rezidüel kuvvet birikiminde azalma olabileceği için relaps ihtimali de azalmaktadır⁹⁸. Yavaş üst çene genişletmesinde Coffin zembekleri, Quadheliks, Porter aygıtı, W apareyi, mıknatıslı genişletme apareyleri, Minne Expander, Ni-Ti palatal ekspansiyon apareyi ve vidalı ekspansiyon plakları kullanılmaktadır.

Trenouth⁹⁹, 1977 yılında bioblock tekniği adı altında yarı hızlı üst çene genişletmesini geliştirmiştir. Araştırmacının bioblock ismini verdiği aparey, kroşelerden ve akrilik kaideden oluşan hareketli bir genişletme aygıtıdır. Tedavi prosedüründe haftada 1-1,5 mm'lik genişletme önermiş, bu sebeple prosedürün hem yavaş hem de yarı hızlı üst çene genişletmesi olarak tanımlanabileceğini bildirmiştir.

Yarı hızlı üst çene genişletmesinde İşeri ve Özsoy¹⁰⁰, Sandıkçioğlu ve Hazar¹⁰¹ gibi çeşitli araştırmacılar tarafından farklı aparey ve vida çevirme prosedürleri önerilmiştir.

Hızlı üst çene genişletmesinde 3-20 pound (0.9-4.5 kg) düzeyindeki ağır ortopedik kuvvetler uygulanarak midpalatal suturun açılması sağlanmaktadır⁹⁸. Bu şekilde günde 0.2-0.5 mm'lik bir aktivasyon ile işlem 1-3 hafta gibi kısa bir sürede tamamlanmaktadır¹⁰². Hızlı üst çene genişletmesiyle dişlere ve alveolar yapılarla ortodontik diş hareketi limitlerini aşan kuvvetler uygulayarak, diş hareketinin miktarını azaltmak ve ortopedik hareketin miktarını arttırmak hedeflenmektedir^{2,7,103}. Ortopedik düzeyde transversal kuvvetler uygulandığında midpalatal suturda açılma ve maksiller segmentlerde ayrılma gözlenir. Bundan sonra midpalatal sutur reorganizasyon ve remodeling olayları ile stabilize olmaya başlar^{2,104}.

Üst ve alt molar ve premolarlar arası genişlik farkı 4 mm veya daha fazla ise, birden fazla diş çapraz kapanıştaysa, üst molarlar bukkale eğimliyse hızlı üst çene genişletmesi yapılması tavsiye edilmektedir².

Yaş, cinsiyet, büyüme potansiyeli ve bireysel farklılıklar, üst çene genişletmesi sonrasında oluşan iskeletsel ve dişsel değişiklikleri etkileyebilmektedir. Üst çene genişletmesinin midpalatal suturun kapanmasından önce uygulandığı genç bireylerde başarılı sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir^{4,105}.

Büyüme ve gelişimi tamamlanmış bireylerde, suturlardaki interdijitasyon ve sinostozis artışı, cerrahi yöntemleri gerekli kılmaktadır. Bu bireylerde cerrahi müdahale olmaksızın genişletme yapıldığı takdirde komplikasyonlar oluşmaktadır¹⁰⁶. Öncelikle elde edilen sonuç, iskeletsel olmayıp daha çok dişlerin devrilmesi ile oluşan dentoalveoler genişletmedir^{41,107}. Yetişkin hastalarda, destek alınan dişlerde kök rezorpsiyonu¹⁰⁸, aşırı bukkal tipping, dehisens¹⁰⁹ gibi istenmeyen etkileri azaltmak amacıyla hızlı üst çene genişletmesinin cerrahi osteotomiler yardımı ile yapılması gündeme gelmiştir.

Cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesi (CDHÜG) ilk kez 1938 senesinde midpalatal suturun osteotomisi olarak ifade edilmiştir⁷⁵.

Öncelikle temel direnç bölgesinin midpalatal sutur olduğu düşüncesi ile orta hat palatal osteotomisinin yeterli olacağı belirtilmiştir^{68,69,71,110}. Zaman içerisinde cerrahi işlemler direnç gösteren alanlara göre yeniden şekillendirilmiştir. Buna göre direnç alanları; anterior destek (apertura piriformis duvarları) lateral destek (zigomatik buttress), posterior destek (pterygoid birleşim) ve median destek (midpalatal sutura) olarak sınıflandırılmıştır³⁶

CDHÜG, hastanın 15 yaşından, izole maksiller transversal yetersizliğin 5 mm'den büyük olduğu, hızlı üst çene genişletmesinin mümkün olmayacağı durumlarda endikedir^{111,112}.

CDHÜG prosedürü temelde distraksiyon osteogenezisi ile yumuşak doku kontrollü ekspansiyonunun kombinasyonudur¹⁰⁶.

Distraksiyon osteogenezi (DO), kraniyofasiyal bölgede yer alan çeşitli kemik defektlerinin tedavisi için kemik rejenerasyonunu sağlayan ve son yıllarda tercih edilen bir yöntem olup giderek yaygınlaşmaktadır. Ekstremitelerde yapılan çalışmalardan köken alan DO, maksillofasiyal bölgede çeşitli iskeletsel ve dişsel amaçlar için kullanılmaktadır¹¹³.

DO, kemik defektlerinin tamiri ve kemik boyu uzatılmasının yanı sıra transvers yetersizliklerde de kullanılabilecek bir metoddur.

Cerrahi yöntemler iki farklı şekilde uygulanabilmektedir; maksillanın Le Fort I osteotomisi ile serbestleştirilmesi ve palatal suturun ayrılması ile maksiller posterior segmentler laterale pozisyonlandırılarak maksillada transversal artış sağlanabilmektedir¹¹⁴.

Alterne Hızlı Üst Çene Ekspansiyon ve Konstriksiyon Metodu, hızlı üst çene genişletmesi protokolüne alternatif olarak uygulanan ve daha stabil sonuçlar alınmasını hedefleyen bir tekniktir. Ayrıca yumuşak doku adaptasyonu daha iyi olmakta ve indirekt etkilenen suturlarda daha fazla açılma meydana gelmektedir. Hızlı üst çene genişletmesine göre daha uzun sürmekte, ilk hafta genişletmeyi 2. hafta daraltma takip ederek, son hafta genişletme ile birlikte tedavi sonlandırılmaktadır. Tedavi süresince genişletme ve daraltmalar günde 1 mm olmaktadır. Bu yöntem ile komşu suturlarda açılma olabilmesi için fazladan yapılabilecek genişletmenin dezavantajlarından kaçınılmakta olup frontomaksiller, zigomatikomaksiller, internazal, zigomatikotemporal ve nazofrontal suturlarda daha fazla açılma sağlanmaktadır. Böylece hızlı üst çene genişletmesine ek olarak sagittal planda da kazanım sağlanabilmektedir¹¹⁵.

Tüm bu maksiller genişletme prosedürlerinden sonra maksiller segmentler arasında oluşan defekt yeni kemik yapımı ile tamir edilmektedir^{10,116}.

Yeni kemik yapımı relaps açısından önem taşımaktadır. Midpalatal suturdaki yetersiz kemik formasyonunun relapsa yol açabileceği¹¹⁷, suturdaki kemik formasyonunu¹¹⁸⁻¹²⁰ veya kemik kalitesini¹²¹ artırmanın stabiliteyi olumlu etkileyeceği belirtilmiştir.

2.3. Kemik Dokusu

Kemik; dinamik, iyi organize olmuş, çevreden gelen mekanik ve hormonal uyarılara göre kendini şekillendirebilen yüksek seviyede damarlanması olan mineralize olmuş bir bağ dokusudur¹²².

Kompakt kemiğin yaklaşık %30'u matriks, %70'i tuzdur. Yeni oluşan kemikte matriks oranı daha yüksek olabilmektedir. Kemiğin organik matriksini %90-95 oranında kollojen lifler, geri kalanını da ana madde denilen homojen jelatinöz bir ortam oluşturmaktadır. Kemiğin kristal tuzları esas olarak kalsiyum ve fosfattır. Hidroksiapatit olarak bilinen en önemli kristal tuzun formülü: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 'dir¹²³.

Kemik dokusu, yapısına göre iki farklı gruba ayrılmaktadır; kompakt kemik (kortikal kemik), spongios kemik (trabeküler kemik). Kompakt kemik spongios kemiğe göre çok daha serttir ve dış kuvvetlere dayanıklıdır, uzun kemiklerin dış yüzeylerini, yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerini oluşturmaktadır. Spongios kemik ise daha yumuşak ve zayıf olmasının yanında strese dayanıklıdır ve kemik iliği içermektedir. Beslenme, kortikal kemikte Havers kanalları ile, trabeküler kemikte ise ekstraselüler sıvıdan difüzyon yoluyla sağlanmaktadır. Trabeküler kemik metabolik olarak daha aktif bir yapıya sahiptir¹²².

Mikroskobik olarak kemiğin; woven (demet) ve lamellar kemik olmak üzere iki fenotipi vardır. Woven kemik embriyonik ve fetal gelişime ait olmasına rağmen sağlıklı yetişkin iskeletinde de ligament ve tendon bağlantılarında, osteojenik tümör gibi patolojik durumlarda ya da iyileşen kırığın kallusunda bulunur. Demet kemiği yapısal

olarak düzensiz, organize olmamış fiber oryantasyonu ve osteosit dağılımına sahiptir. Lamellar ya da olgun kemik hem kortikal hem de trabeküler kemikte bulunur. Yapısal alt üniteler yani lameller, trabeküllere paralel seyrederek ya da kortikal kemikte 200-300 µm çapında silindirik şekilli osteonlar oluştururlar. Osteon, içinden merkezi bir kapiller geçen ve duvarlarında osteositlerin yer aldığı yapıdır¹²⁴.

2.3.1. Kemik Hücreleri

Kemik içerisinde temel olarak 3 farklı hücre ayırt edilebilir. Bunlar; osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Osteoblastlar ve osteositler mezenkimal kök hücrelerinden kaynak alırken, osteoklastlar hematopoetik orijinlidirler¹²⁴.

2.3.1.1. Osteoblastlar

Kemik hücrelerinin toplamda %4-6 sını oluşturan, kemik yüzeyi boyunca yer alan ve kemik oluşumunda önemli rol üstlenen hücrelerdir¹²⁵. Yaklaşık 20-30 µm büyüklüğünde olan osteoblastlar kemik iliğinin mezenkimal kök hücrelerinden, endosteum, periost ve perivasküler perisitlerden kaynak alırlar. Osteoblastların matrikse doğru uzanan sitoplazmik uzantıları, osteosit ağıyla ve komşu osteoblastlarla iletişim kurmalarını sağlar. Osteoblastlar günde 2 µm veya 3 µm hızında organik matriks sentezler. Açığa çıkardıkları alkalik fosfataz enzimi ise günde 1-2 µm hızında mineralizasyon gerçekleşmesine izin verir¹²⁶.

Kemik dokusu yüzeyinde, düzensiz tek sıra şeklinde yanyana dizilmiş olup morfolojik olarak küboidal şekillidirler¹²⁴.

Bu hücreler, üzerinde etkili olan düzenleyici transkripsiyon faktörlerine bağlı olarak çeşitli hücrelere (adipositler, miyositler, kondrositler) farklılaşabilirler. Osteoblastlar kemiğin matriks proteini olan tip I kollajen sekresyonu ile kemik üretmektedirler. Ayrıca bu yeni oluşan kemiğin diğer bir deyişle osteoidin mineralizasyonuna da yardımcı olurlar. Mineralizasyon, osteoid içinde bulunan

osteoblast türevli matriks veziküllerinden fosfatların lokal salınımı ile elde edilir. Ekstrasellüler sıvıdan kalsiyum ile birlikte hidroksiapatit kristalleri oluşur. İskeletin sertliği ve esnekliği arasında doğru dengeyi sağlamak için organik matriks/mineral oranının uygun olması çok önemlidir¹²⁷. Çeşitli protein ve sinyal yolları osteoblast farklılaşması ve fonksiyonunda görev almaktadır^{128,129}. Kemik yapımı sırasında bazı osteoblastlar, matriks içinde sıkışıp kalarak osteositlere dönüşürler¹²⁴.

Lining hücreleri (sınır hücreleri), kemik rezorpsiyonunun ve kemik oluşumunun meydana gelmediği kemik yüzeylerini örten sessiz düz şekilli osteoblastlardır¹³⁰. Osteositlere uzanan sitoplazmik uzantıları mevcut olup, gap junctionlar bu iki hücre arasında bağlantıyı sağlamaktadır^{130,131}. İşlevleri, tam olarak anlaşılammakla birlikte rezorpsiyon olması istenmediğinde osteoklastlar ile kemik matriksi arasındaki etkileşimi önlemekte, osteoklast farklılaşmasına neden olmaktadır^{132,133}.

2.3.1.2. Osteositler

Toplam kemik hücrelerinin %90-95'ini oluşturmaları ve 25 yıla varan ömürleri ile kemikte en fazla bulunan ve uzun ömürlü olan hücrelerdir¹³⁴. Osteoblastlar kendi sentezledikleri matriks ile örtülerek osteositlere dönüşürler¹³⁵. Osteoblastlara oranla daha az aktivite gösteren bu hücreler, kemik yapının korunmasında temel rol oynarlar¹³⁶⁻¹³⁹. Osteositlerin, kemik yapısının ve kütesinin korunmasından sorumlu, mekanik uyarılara hassas hücreler olduğu konusunda da bir fikir birliği oluşmuştur¹³⁵¹⁴⁰. Bu hücrelerin kemik dokudaki gerilime cevap verdikleri ve osteoklastları ihtiyaç alanlarına çekerek remodelingi artırdıkları düşünülmektedir^{141,142}. Genç osteositler, osteoblastların birçok özelliğine sahip olmakla birlikte, bu hücrelerin hacimleri ve protein sentezleme kapasiteleri daha azdır. Kalsifiye dokunun derinlerinde yer alan daha yaşlı osteositlerin hacimleri ise çok daha küçüktür ve sitoplazmalarında glikojen birikmiştir¹⁴³. Her biri matriks ile çevrili olan osteositler, kendi aralarında ve diğer

kemik hücreleriyle kemik rezorpsiyonunun stimülasyonunda rol oynadığı düşünölen dentritik uzantılarının oluşturduğu ağ yoluyla iletişim kurarlar^{137,138,143}.

2.3.1.3. Osteoklastlar

Kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden kaynak alan osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Howship laküna veya rezorpsiyon çukuru adı verilen kemik yüzeylerinde bulunurlar. Yaklaşık 100µ büyüklüğünde, çok çekirdekli hücreler olan osteoklastlar erişkin iskeletindeki tüm kemik hücrelerinin %1'den az bir kısmını meydana getirirler¹⁴⁴. Her 1 µm³ kemikte, yaklaşık 2-3 tane osteoklast bulunmakta, aktif kemik yenilenmesinin olduğu bölgelerde sayıları artmaktadır¹⁴². Bu hücrelerin yaşam süreleri günlerle ifade edilecek kadar kısadır¹⁴⁵. Hareketli oldukları bilinen osteoklastlar, lizozomal enzimler içermekte olup¹²⁴ mitokondri ve serbest ribozomdan zengindir ve yaygın bir golgi kompleksi içerir¹⁴⁶. Rezorpsiyonun gerçekleştiği tırtıklı kenar (ruffled border) ve matrikse bağlanmayı sağlayan integrinlerin bulunduğu mikrofilamentten zengin düz alanları içermeleri önemli özellikleri arasındadır. Tırtıklı kenarlar, osteoklast plazmalarının parmaklı uzantılarından oluşmakta olup hidroklorik asit ve proteolitik enzimin salgılanacağı hücre zarının yüzey alanını artırmaktadır. Osteoklastlar, rezorbe edilecek alana hareket ederek, ruffled kenarlarıyla mineralize doku yüzeyine tutunur ve bu alanın kenarlarını integrinler ile örterler¹⁴⁴. Bağlandıkları yüzeylerde, osteoklastların varlığı ile karakterize rezorpsiyon çukurukları oluşur¹⁴². Osteoklastik aktivite lokal olarak etki gösteren sitokinler ve sistemik hormonlar tarafından kontrol edilmektedir¹⁴³. Kalsitonin¹⁴⁷, androjen¹⁴⁸, tiroid hormonu¹⁴⁹, insülin¹⁴⁹ ve interlökin-1¹⁵⁰ için osteoklastik reseptörler tanımlanmıştır. Osteoklastlar, mineralize kemik matriksinin önce mineral sonra da organik kısmını yani kollajen lifleri ortadan kaldırır¹⁴⁶.

2.3.2 Kemik Gelişimi

Kemik oluşumu iki farklı yolla gerçekleşir:

Intramembranöz (Zarsal) Kemikleşme; mezenkimal hücre yoğunlaşmasıyla başlayan, mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşarak kemik matriksini oluşturdukları kemikleşme şeklidir. Oluşturdukları trabeküler kemik yapıları primer kemikleşme merkezi olarak adlandırılır. Kalsifikasyon ve osteoid oluşumunu takiben osteoblastlar osteosit haline gelir¹⁵¹. Osteoid, kan damarlarının etrafını sarak süngerimsi kemiğin oluşmasını sağlamaktadır. Damarlardan zengin mezenkimal doku, süngerimsi kemiğin dış yüzeyinde periostun oluşmasında etkilidir¹⁵². Mezenkimal hücrelerin mitotik çoğalması ile osteoprogenitör hücreler ve osteoblastlar oluşur ve yeni kemik oluşumu devam eder. Kansellöz yapı içerisindeki trabeküler yapı yeterli olunca içlerindeki interstisyel vasküler bağ dokusu kemik iliği haline gelir. Oluşan birçok kemikleşme merkezi birleşerek yeni kemik yapılarını meydana getirirler. Kalsifiye olmayan mezenkimal hücreler periost ve endosteuma döner¹⁵¹.

Kafatasındaki frontal, parietal, oksipital ve temporal kemikler ve klavikula intramembranöz kemikleşme göstermektedir¹⁵².

Endokondral (Kıkırdaksal) Kemikleşme; endokondral kemikleşmede hiyalin kıkırdak kemik yapımı için iskelet görevi görmektedir. Hiyalin kıkırdağın kemik dokuya dönüşebilmesi için öncelikle kıkırdağın yıkımının gerçekleşmesi gerekmektedir. Kemikleşme, birincil kemikleşme merkezinde başlamaktadır. Hiyalin kıkırdağı saran perikondriuma damarların infiltre olması sonucunda perikondriumun altındaki mezenkimal hücrelere gelen besin miktarı artmaktadır ve mezenkimal hücreler osteoblastlara farklılaşmaktadır. Hiyalin kıkırdağın yıkımı sonucunda oluşan kavitede kemikleşme meydana gelmektedir. Kıkırdağın içindeki kavitelerde kemikleşmenin gerçekleşmesi sonrasında epifizlerde ikincil kemikleşme merkezleri oluşmaktadır.

Birincil ve ikincil kemikleşme alanları arasında epifizyal kıkırdak plağı kalmaktadır. Diafiz uzarken medullar kavite de oluşmaktadır. Kıkırdak büyüdükçe kemik kalsifiye olmaktadır ve medullar kaviteye bakan epifizyal yüzeylerde kemik spikülaları oluşmaktadır. İkincil kemikleşmenin başlamasından sonra epifiz kemikleşmektedir. Sonuçta hiyalin kıkırdak sadece epifizyal yüzeylerde (artiküler kıkırdak) ve diafiz-epifiz birleşimindeki epifizyal plaklarda kalmaktadır¹⁵².

Sutural Kemikleşme

Birbirine komşu iki kemik arasında bulunan sutur, bir bağ dokusu şeridi olarak gözlenmektedir. Suturda karşı karşıya gelen iki kemiğin üzerini örten periost suturda da devam ediyormuş gibi düşünülebilir. Her iki kemik periostu suturda ayrı ayrı birbirlerine sırtlarını vermiş olarak, iki ayrı periost halinde devam etmektedir. Periost bir bağ dokusu membranıdır. Periostun en üst tabakası fibröz bir tabaka olup fibroblastlar, kollojen lifler, damar ve sinirlerden oluşmuştur. Periostun kemiğe komşu tabakası ise esas kemik yapan kambiyum tabakası olup osteoblastların çoğaldığı, osteoblastlar tarafından salgılanan kollojen lifler üzerine kalsiyum tuzlarının çökelerek sharpey lifleri haline dönüştüğü ve kemiğin imal edildiği tabakadır. Suturda karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı ayrı birer kambiyum tabakası ve fibröz dokudan oluşan birer kapsüler tabakası vardır. İki kapsüler tabaka arasında da kan damarlarının bulunduğu bir ara tabaka bulunur. Suturda karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı ayrı birer kambiyum tabakası bulunduğundan her iki kemik de ayrı ayrı büyür. Her iki kemik eşit miktarlarda büyüebildiği gibi biri diğerinden daha fazla büyüebilir¹⁵³.

Kemik Remodelingi

Dinamik bir doku olan kemikte, sürekli olarak belirli bir denge içerisinde rezorpsiyon ve apozisyon olayları gerçekleşmektedir¹⁴⁴. Eski kemiğin devamlı olarak yeni kemikle yer değiştirdiği remodeling işlemi, ilk kez 1990 senesinde Frost tarafından

tanımlanmıştır¹⁵⁴. Kemik remodelingi, iskeletsel dokunun tamir ve yenilenme ihtiyacına cevap veren, hayat boyu devam eden döngüsel bir süreçtir¹⁵⁵. Mikroskopik düzeyde kemik remodelingi, kortikal ve trabeküler kemik yüzeylerinde “Kemik Çok Hücreli Birimi” (Basic Multicellular Units) adı verilen küçük alanlarda gerçekleşir¹⁵⁴. Kemik remodelingi, mekanik kuvvetler karşısında kemiğin şeklini değiştirmek yoluyla devamlılığın sağlanması ve eski organik kemik matriksinin yenilenecek dayanıklılığının devamlı kılınması sebebiyle fizyolojik önem taşımaktadır¹²³.

Kemik remodelling döngüsü, osteoklastlar tarafından oluşturulan kemik rezorpsiyonu ile başlar, bunu osteoblastlar tarafından bir kemik oluşum aşaması izler. Döngü osteositlerin ve sınır hücrelerinin koordineli eylemleriyle tamamlanır^{156,157}. Rezorbe olan alanlar tamamen yeni kemik ile doldurulduktan sonra kemik yüzeyi lining hücreleri ile kaplanır. Yeni bir remodeling işlemi başlayana kadar dinlenme dönemi söz konusudur¹⁴³.

Rezorpsiyon ve apozisyon arasındaki denge, birbiriyle de ilişkili olan genetik, mekanik, vasküler, hormonal, lokal ve beslenmeyle ilgili faktörlere bağlıdır¹⁴⁴. Rezorpsiyon süreci, osteoblastların yüzeyindeki Nükleer Faktör Kappa-B Ligant Reseptör Aktivatörü (RANKL) sitokininin, osteoklastlar üzerindeki Nükleer Faktör Kappa-B Reseptör Aktivatörü (RANK) reseptörüne bağlanması ile osteoklastların olgunlaşması sayesinde aktive olur^{158,159}. Osteoklast hücreleri yaklaşık 10-14 günlük bir süreç boyunca, kemiği rezorbe ederek 0,2-1 mm çapında ve birkaç milimetre uzunluğunda tüneller açar. Daha sonra, osteoklastların ortadan kalkmasıyla, tünelleri dolduran osteoblastlar yeni kemik oluşturmaya başlar. Böylece, 6-9 aylık uzun bir sürede tamamlanacak olan formasyon süreci başlar¹³⁵.

2.4. Tanenler

Tanenler bitkilerde doğal olarak bulunan polifenoller olup molekül ağırlıkları 500-30.000 Da (Dalton) arasında değişmektedir^{160,161}. Asıl özelliklerinin proteinlere bağlanmak ve onları çöktürmek olduğu bilinmekle birlikte insanlar ve hayvanlar tarafından tüketilen birçok gıda ve yemin besleyici değeri üzerinde büyük etkiye sahiptirler¹⁶².

Bitkilerin kabuk, odun, meyve, meyve tohumu, yaprak, kök gibi çeşitli dokularında ve bitki özünde bulunabilirler ve bu dokuların gelişiminin düzenlenmesinde rol oynarlar^{163,164}. Tanenlerin varlığı bitkilerin büyüme döneminde sıklıkla kahverengimsi, kırmızımsı renklerle kendini belli eder¹⁶⁵.

Polifenolce zengin meyveler, sebzeler, çay gibi içeceklerin tüketimi insan sağlığı üzerinde de önemli bir yere sahiptir. Bu besinlerde bulunan tanenler, hidrolize ve kondanse tanenler olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar^{166,167}.

Hidrolize olabilen tanenler (HT):

HT'ler merkezde karbonhidrat ve fenolik gruplarla esterleşmiş hidroksil grupları içerirler. Zayıf asitler, zayıf bazlar, sıcak su veya tannaz gibi enzimler tarafından hidrolize edilmeleri sonucu karbonhidrat ve fenolik asite ayrılırlar^{168,163,169}. Bu grubun en önemli temsilcisi tannik asittir¹⁷⁰. Yıkılma sonucu gallik asit ve sonrasında birbirini izleyen enzim aktiviteleri ile asetat ve bütirat oluşur^{163,168,169,171}.

Proantosiyanidinler (PA):

Kimyasal yapılarından dolayı genellikle kondanse tanenler (KT) olarak da bilinirler ve yem bitkisi olarak kullanılan ağaç ve çalılarda bulunan en yaygın tanen grubudur^{122,165,172}. Kimyasal yapıları ve polimerizasyon derecelerine bağlı olarak sulu organik çözücülerde çözünbilme özellikleri değişkenlik gösterir¹²².

2.4.1. Tannik Asit

Hidrolize tanenlerden olan TA, ay, yeşil çay, kakao, fasülye, üzüm, ilek, kahve, fındık ve ceviz gibi kabuklu yemiş, meyve ve çoğu bitkide bulunur^{167,173,174}. TA aynı zamanda genellikle güvenli olarak bilinen (GRAS, Generally Recognized as Safe) bir besin katkı maddesi olarak sınıflandırılmaktadır¹⁷⁵. TA, bitkinin sıcak suyla ekstrakte edilmesiyle (ayın demlenmesi gibi) suya çekilir. Bundan sonra çözelti buharlaştırmaya tâbi tutulur ve katı halde TA elde edilir.

70 kg yetişkin bir insanın gıda maddeleri ile aldığı günlük TA miktarının yaklaşık 400 mg olduğu belirtilmiştir¹⁷⁶.

2.4.2. Tanenlerin Biyolojik Etkileri

Tanen içeren polifenoller antitümöral, antiviral, antiHIV, lipid peroksidasyon inhibisyonu ve plazmin aktivitesi gibi biyolojik aktivitelere sahiptirler¹⁷⁷. Tannik asitin antikarsinojenik, antioksidan, antimutajenik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve kanamayı durdurma gibi etkilere sahip olabilecekleri ile ilgili araştırmalar bulunmaktadır^{166,167,174}.

Antioksidan etki; sebze ve meyvelerde bulunan fenolik bileşiklerin antioksidan etkileri özellikle redoks özelliklerinden ve iyi bir hidrojen vericisi olmalarından kaynaklanmaktadır^{178,179}. Çayın fenolik bileşikleri, lipid peroksidasyonunu önleyerek ve serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırarak antioksidan etki gösterirler¹⁷⁹.

Antibakteriyel etki; tanenlerin antimikrobiyal etki şekli, enzim veya substratlarla kompleks oluşturması sonucu birçok mikrobiyal enzimi inhibe etmesine, mikroorganizmaların membranlarının üzerindeki toksik etkisine ve bunların metal iyonlarıyla oluşturduğu kompleksin toksik etkiyi artırmasına bağlanmaktadır^{180,181}.

Tannik asitin, *Bacteriodes fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter cloacae* gibi bağırsak mikroorganizmalarının gelişimini, demirle şelasyon

oluşturarak ve demirin mikroorganizmalar tarafından kullanılabilirliğini engelleyerek inhibe ettiği saptanmıştır¹⁷⁵.

Tanenlerin ayrıca DNA hasarına karşı koruyucu etkiye sahip oldukları ve çok sayıdaki mutajenin neden olduğu zararlı etkileri azalttığı bildirilmiştir¹⁷⁸. Tanenler sahip oldukları farmakolojik özelliklerden dolayı geçmiş yıllarda da veteriner hekimlikte kullanım alanı bulmuşlardır. Tek başına ya da nişasta veya beyaz kille karıştırılarak pomat şeklinde deri hastalıklarında, oral yolla toz, hap, jelatin kapsül ve çözeltileri iç organ kanamalarına karşı kullanılmıştır¹⁶².

Tanenler tüm bu olumlu özelliklerinin yanında, proteinleri, karbonhidratları, demir ve kalsiyum başta olmak üzere mineralleri, B12 vitaminini bağlama ve çöktürme gibi etkileri ile de karşımıza çıkmaktadırlar¹⁸²⁻¹⁸⁴. Enzimlere bağlanarak protein ve nişasta sindiriminin aksamasına yol açmaktadırlar. Aynı zamanda kompleks oluşturdukları demir ve B vitaminlerinin emilimlerini önemli ölçüde azaltmaktadırlar¹⁶².

2.4.3. Tanenlerin Toksisitesi

Bitkilerin içerdikleri tanen miktarı hayvanlar için faydalı olabilecek seviyelerden toksisite oluşumuna ve ölüme yol açabilecek düzeylere kadar değişiklik göstermektedir.

Toksikasyon vakaları genellikle hidrolize tanenlerden kaynaklanır. Bunlardan tannik asit, gallik asit ve ellagik asit, ilgili çalışmalarda model olarak kullanılmışlardır¹⁸⁵. HT'lerin toksik etkileri kendilerinin ya da yıkılmaları ile oluşan ürünlerinin sindirim kanalından emilimi ile ortaya çıkmaktadır. Karaciğer, böbrek, dalak gibi organlarda hasar oluşturdukları, mukozalarda salgıları azalttıkları, aşırı miktarlarının ise mide ve bağırsak yangısına neden olabileceği bildirilmektedir. Kondanse tanenler, sindirim kanalında liflere ve proteinlere bağlanmaktadır. Bunlar emilerek kana geçmedikleri için normal fizyolojik durumlarda karaciğer, böbrek ve dalak gibi organlarda HT'lerin oluşturduğu hasarları oluşturmazlar¹⁸⁶.

Piliçlerin yemlerine %0.5 oranında TA katıldığında büyüme hızında gerilemeye, %5 oranında katıldığında %70 mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir^{162,168}. Ayrıca yüksek düzeyde tanen içeren sorgumla beslenen tavuklarda bacak anomalileri görülmüştür¹⁶⁵.

TA'nın yanık deriye uygulandığında emilerek hepatik nekroze; oral yolla uygulandığında tavşanlarda hemorajik gastrite neden olduğu bildirilmiştir. Atlara mide sondası yoluyla 50 g'dan 300 g'a değişen dozlarda uygulanan TA'nın hemolitik anemi, gastrik mukozanın nekrozu, kalp kasının dejenerasyonu, nefrit ve karaciğerde görülen değişikliklerle birlikte kolik ve sarılığa neden olduğu bildirilmiştir¹²¹.

Tanenlerin metabolizma üzerine etkisine ilişkin çalışmalarda, koyunlarda KT alımı arttığında plazmada büyüme hormonu seviyesinin arttığı, ratlara diyetin % 20'si oranında verildiğinde yem tüketiminin arttığı ancak, tüm ratlarda kilo kaybı görüldüğü bildirilmiştir¹⁸⁷.

2.5. Deneysel Çalışmalarda Ratlar

Rat, tipik bir omurgalıdır. İskelet sistemi aksiyal ve appendiküler bölümlere ayrılır. Uzun nazal kemik yapının arkasında kafatası boşluğunun tavanını yapan frontal ve parietal kemikler bulunur. Parietal kemik ile oksipital kemik arasında interparietal kemik vardır. Ratlarda 6 hafta bebeklik-çocukluk, 15 hafta ergenlik, 24 hafta genç erişkinlik, 52 hafta geç erişkinlik dönemi olarak tanımlanmaktadır¹⁸⁸. Ratlar nokturnal hayvanlar olduklarından daha çok gece ve sabaha doğru aktivite göstermektedirler¹⁸⁹.

Ratlarda meydana gelen doku faaliyetleri ve ortodontik uygulamalara verilen doku yanıtı daha hızlı gerçekleşmekle birlikte, temel mekanizmaları insaninkine benzerlik göstermektedir¹⁹⁰.

Ratlar kemirgen olmalarından dolayı oldukça uzun birer kökü olan üst iki keser dişe sahiptirler. Ayrıca molar dişlerinin ağız içinde görünen kron boyları oldukça kısadır.



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, 25330273-929-E.1800136603 sayılı belge ile 02/05/2018 tarih ve 6 sayılı oturumunda, 126 no'lu karar ile Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'u tarafından onaylanmış olup Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 6863 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden (ATADEM) temin edilen ağırlığı 250-300 gr olan Sprague Dawley cinsi 40 genç erişkin erkek rat kullanılmıştır. Ratlar 24-26 derecelik bir ortam sıcaklığı ve 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsü altında muhafaza edilen standart rat kafeslerinde barındırılmış olup içme suyundan ve standart laboratuvar peletlerinden ad libitum şeklinde faydalandırılmışlardır. Deneysel çalışmalar, ATADEM'de gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).

Doku kesitlerinin hazırlanması, histolojik değerlendirme Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

3.1. Çalışmamızda Kullanılan Malzemeler



Şekil 3.1. Kullanılan Malzemeler ve çalışma ortamı (ATADEM)

- % 2'lik Xylazinbio (Bioveta, Çek Cumhuriyeti)
- % 10'luk Ketamin HCl (Ketalar Pfizer, New York, ABD)
- Marcaine (AstraZeneca, Türkiye)
- Işıklı kompozit cihazı
- Akışkan kompozit (Transbond 3M, Türkiye) (Şekil 3.16)
- % 37'lik fosforik asit (Etch Royale, Türkiye) (Şekil 3.17)
- Single Bond Universal Dual Cure Aktivatör (3M, Türkiye)
- Steril enjektör (2 cc)
- Steril insülin enjektörü
- 0.10 mm ligatür teli (Dentaurum, Almanya)
- Stainless Steel coil spring (Dentaurum, Almanya)
- Kesici pens ve portegü (Dentaurum, Almanya)
- Asma motor ve klinik piyasemen
- Piyasemen için 0.7mm çaplı tungsten karbid rond frez
- %0,9 İzotonik Sodyum Klorür (serum fizyolojik)
- Bistüri ucu (11 nolu)
- Vicrly sütün (4/0)
- Cerrahi set (Şekil 3.2)
- Ethanol absolute
- Formaldehit solusyonu
- Lam buzlu histobond
- Lamel - 24 x 50 mm
- Dijital tartı (Denver Instrument)
- Dekalsifikasyon solüsyonu(Sigma Aldrich, St Louis, Missouri, ABD)



Şekil 3.2. Cerrahi set, enjektörler, anestezi ve postoperatif kullanılan farmakolojik ajanlar

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmanın başlangıcında, denekler rastgele seçilerek 4 gruba ayrılmışlardır.

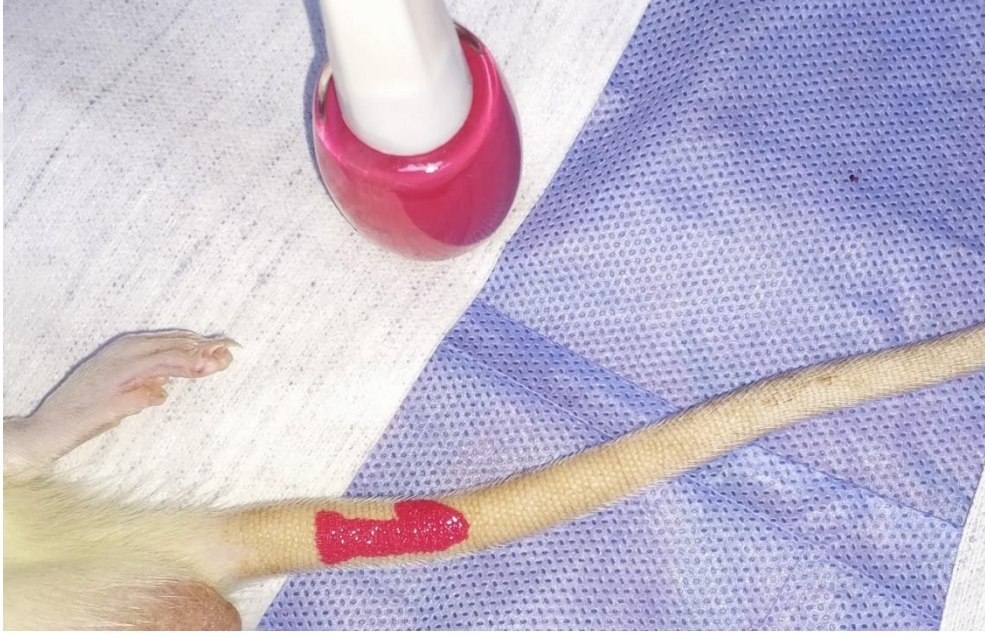
1. Grup: Kontrol grubu olup 10 adet rat içermektedir. Ratlara, midpalatal sutur osteotomisi ile elde edilen üst çene genişletmesi sonrasında 20 günlük konsolidasyon periyodu boyunca her gün saat 18:00 de 0,5 cc distile su oral gavaj ile verilmiştir.

2. Grup (1 mg TA) : 10 adet rattan oluşmaktadır. Ratlara, midpalatal sutur osteotomisi ile elde edilen üst çene genişletmesi sonrası 20 günlük konsolidasyon periyodu süresince her gün saat 18:00 de distile suda çözünmüş 1 mg/ml TA, oral gavaj ile verilmiştir.

3. Grup (10 mg TA) : 10 adet rattan oluşmaktadır. Ratlara, midpalatal sutur osteotomisi ile elde edilen üst çene genişletmesi sonrası 20 günlük konsolidasyon periyodu süresince her gün saat 18:00 de distile suda çözünmüş 10 mg/ml TA, oral gavaj ile verilmiştir.

4. Grup (100 mg TA) : 10 adet rattan oluşmaktadır. Ratlara midpalatal sutur osteotomisi ile elde edilen üst çene genişletmesi sonrası 20 günlük konsolidasyon periyodu süresince her gün saat 18.00 de distile suda çözünmüş 100 mg/ml TA, oral gavaj ile verilmiştir.

Anestezi uygulandıktan sonra her bir deney grubundaki ratlar oje ile 1' den 10' a kadar numaralandırılmıştır (şekil 3.3).



şekil 3.3. Deneklerin oje ile numaralandırılması

3.3. Cerrahi Yöntem

Ratlar, 10 mg/kg %2 lik Xylazinbio (Bioveta, Çek Cumhuriyeti) ve 50 mg/kg %10 luk alfa-2 adrenerjik agonisti Ketamin HCl (Ketalar Pfizer, New York, ABD) anestezi ile uyutuldu (şekil 3.4).



Şekil 3.4. Çalışmamızda kullanılan genel anestezi ve ağrı kesici maddeler



Şekil 3.5. Anestezi sonrası operasyon için hazır hale gelmiş denek

Anestezi derinliği, göz kapağı refleksinin kaybolması ve enjeksiyon yapılmayan taraftaki ayağın uyarana karşı vereceği tepkiye göre değerlendirildi (şekil 3.5). Gerekli durumlarda anestezinin derinleşmesi için beklenildi, duruma göre ek anestezi dozu uygulandı (şekil 3.6).



şekil 3.6. Uyarılara tepki veren rata ek anestezi dozunun yapılması

Ratlar uyutulduktan sonra ağız ekarte edilerek (şekil 3.7), 11 no'lu bistüri ucu ile anterior maksiller bölgede flep kaldırıldı.



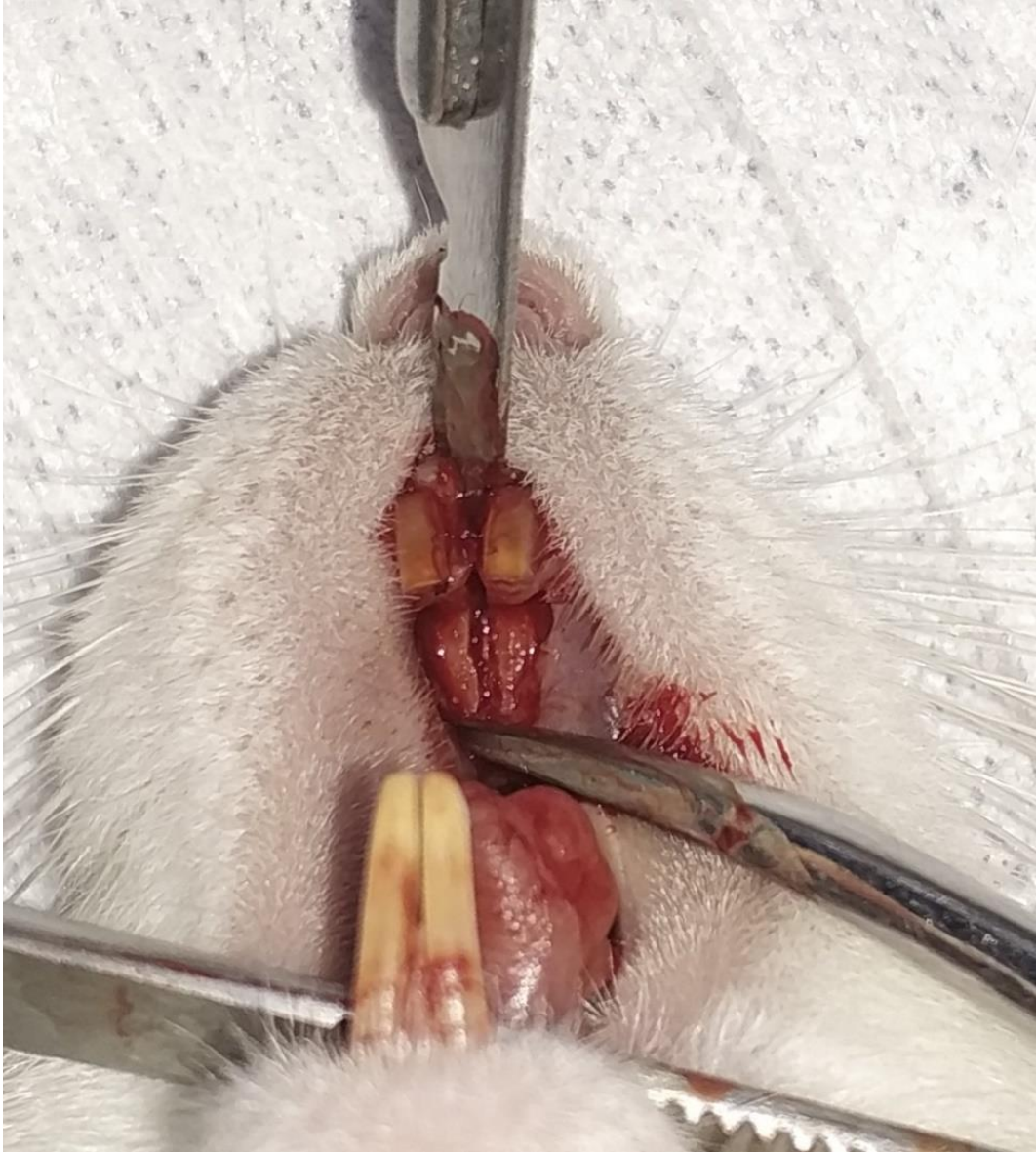
Şekil 3.7. Cerrahi işlem öncesi rat maksillası

Maksillada flep kaldırılmasının ardından midpalatal suturun yeri tespit edilerek osteotomi yapılmak üzere bistüri ucu sutura yerleştirildi. Bistüri sapının arkasına uygulanan hafif ve ritmik çarpma kuvveti ile suturda ayrılmalar başladı. Bistüri yardımıyla suturda direnç gösteren bölgeler kontrol edilerek tespit edildi. Bu kısımlara tekrar kuvvet uygulandı ve osteotomi gerçekleştirildi (Şekil 3.8).



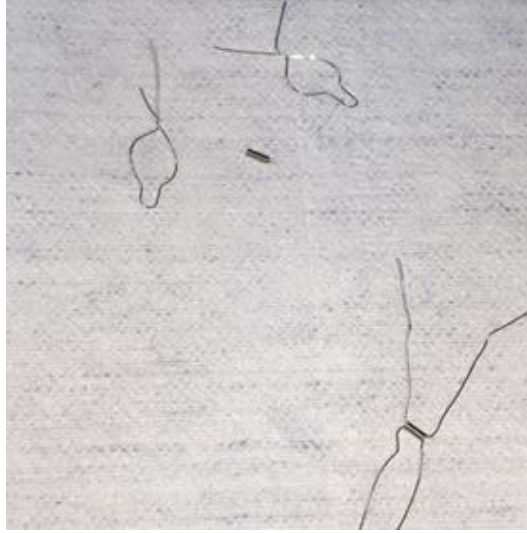
Şekil 3.8. Midpalatal suturda bistüri ile yapılan osteotomi işlemi

Direnci kırılmış olan sutur, sağa ve sola yapılan esnetme hareketleri sonrası tamamen açıldı ve premaksillanın iki segmente ayrıldığı tespit edildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Midpalatal suturun osteotomi sonrası açılmış görüntüsü

Son kontroller yapıp midpalatal suturun ayrıldığına emin olununca konsolidasyon periyodu için sabitlenmek üzere üst çene santral dişleri arasına konulması planlanan paslanmaz çelik kapalı sarmal yay (close coil spring) hazırlandı (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Konsolidasyon periyodu için hazırlanan coil springler

Coil spring bağlanmadan önce flep yerine alınarak 4/0 vicryl ile suture atıldı (Şekil 3.11) ve bağlanacak coil springin tutuculuğunu artırmak için santral dişlerin distal yüzlerine frezle retansiyon olukları açıldı (Şekil 3.12,13).



Şekil 3.11. Flebin yerine alınması ve suture atılması



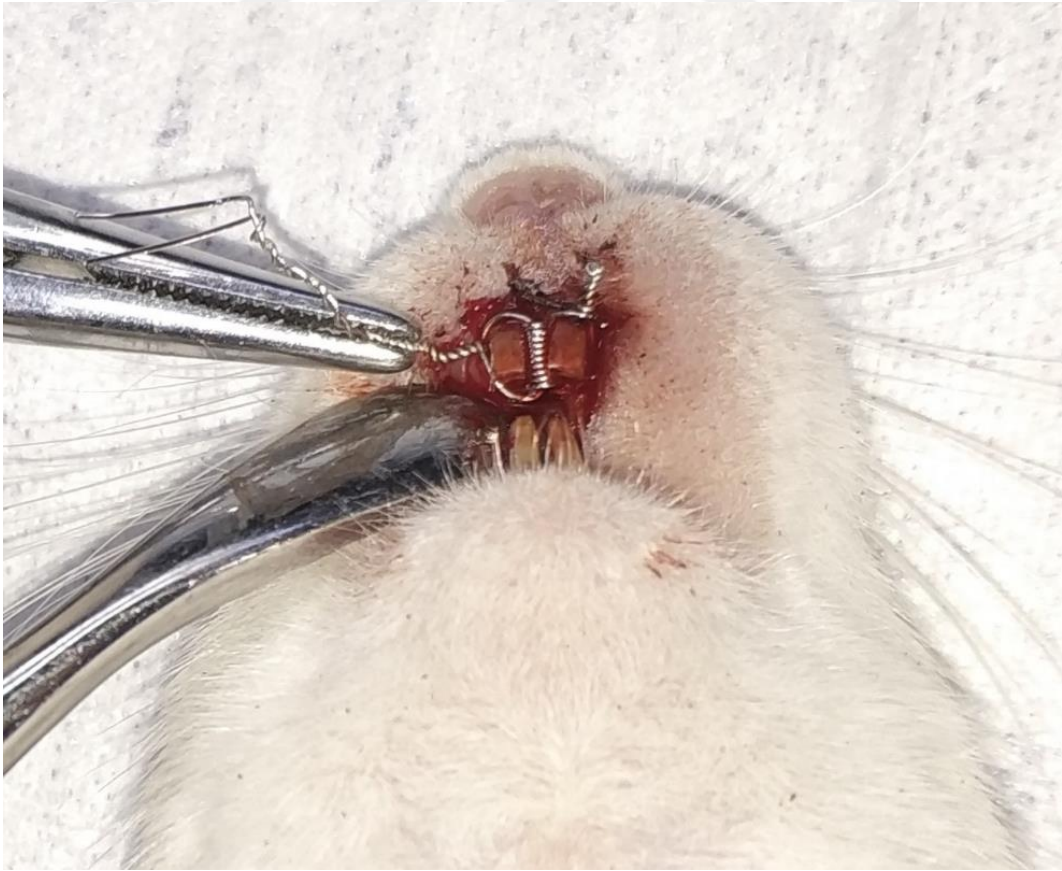
Şekil 3.12. Santral dişlerin distal yüzlerine retansiyon oluklarının açılması



Şekil 3.13. Retansiyon oluklarının görünümü



Şekil 3.14. Konsolidasyon periyodu için coil springlerin yerleştirilmesi

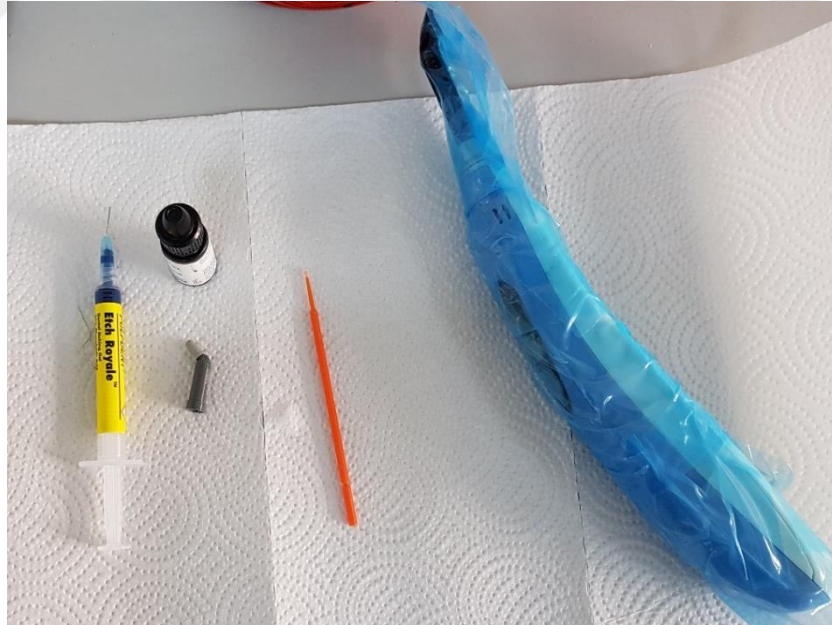


Şekil 3.15. Coil springlerin bağlanması

Uygun şekilde hazırlanan coil spring, ligatür vasıtasıyla dişlere bağlandı (Şekil 3.14,15). Tutuculuğu artırmak üzere ligatür bağlanan bölgelere asit-bond-kompomer uygulanarak yeterli sürede ışınlandı (Şekil 3.18-20).



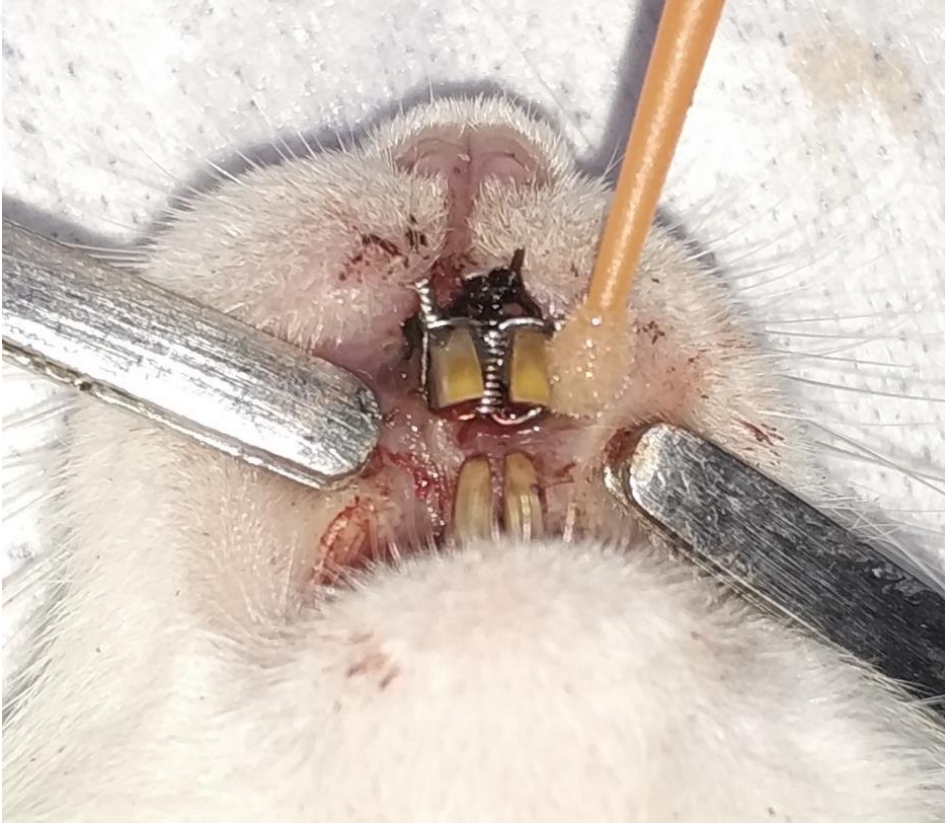
Şekil 3.16. Coil springin tutuculuğunu artırmak için kullanılan malzemeler



Şekil 3.17. Coil springin tutuculuğunu artırmak için kullanılan malzemeler



Şekil 3.18. Dişlere asit uygulanması



Şekil 3.19. Dişlere bond uygulanması



Şekil 3.20. Dişlere akıcı kompozit uygulanması

Bu şekilde bağlanmış olan coil springlerin deneklerin dişlerinden ayrılarak çıkmasının önüne geçilmiştir. Tüm bu işlemler ile konsolidasyon periyodu için hazırlıklar tamamlanmıştır. Postoperatif dönemde analjezik olarak Marcaine %0.5 enjeksiyon solüsyonu (AstraZeneca, Türkiye) deneklerin yara yerlerine topikal olarak uygulandı. Genta 160 mg 1 ampül (İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanayi, Türkiye) 3-6 mg/kg, tek doz, intramusküler enjeksiyon olarak yapıldı ve sonrasında uyanmak üzere ayrı bir yere alınarak takip edildiler. Uyanan ratlar, su ve yem ihtiyaçlarını karşılamaları için kafeslerine alındılar.

Gruplardaki her rata aynı işlem uygulanarak 20 günlük konsolidasyon periyodu başlatılmış oldu.

3.4. Tannik Asitin Verilmesi



Şekil 3.21. Tannik asit

TA'nın (Şekil 3.21) konsolidasyon periyodu süresince kemik remodelingine etkisini değerlendirmek üzere çalışma grubundaki ratlara günlük belirlenen oranlarda TA, kontrol grubundaki ratlara ise distile su oral gavaj yolu ile verilmiştir (Şekil 3.25).

Uygulanacak TA dozu, yetişkin bir insanın günlük aldığı ortalama dozdan yola çıkılarak planlanmıştır. Mevcut kaynaklarda 70 kg ağırlığındaki bir insanın aldığı günlük doz 400 mg olarak belirtilmiştir. Bu şekilde 70 kg insanın 250 gr erişkin bir rata denk geldiği de düşünülerek, bir ratın günlük 1,1 mg TA alması gerektiği hesaplanmıştır. Böylelikle çalışma gruplarından birincisinin alacağı doz 1 mg TA olarak belirlenmiştir. Farklı dozlarının etkilerini kıyaslamak üzere, toksik etki göstereceği doz da göz önünde bulundurularak 2. Grup; 10 mg ve 3. Grup 100 mg TA verilecek şekilde oluşturulmuştur.

TA, deneklere belirlenen dozlarda verilmek üzere Atatürk Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda bulunan hassas tartı (Şekil 3.22) ile ölçülerek, bu amaçla hazırlanan özel patoloji kaplarına, bir kap, 10 tane hayvanın 1 günlük dozunu içecek şekilde paylaştırılmıştır (Şekil 3.23).

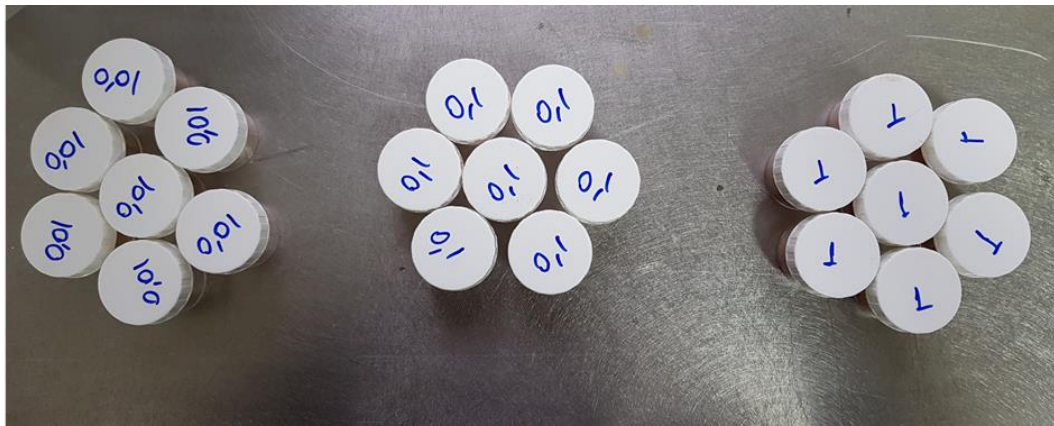


Şekil 3.22. TA'nın ölçüldüğü hassas tartı



Şekil 3.23. 1 mg TA grubuna verilecek TA'nın ölçülmesi

Kaplardan her birinin üzerine, ilgili gruba verilmesi planlanan TA dozu yazılmıştır. Bu şekilde ölçüm yaparak hem hassas tartı ile yapılabilecek ölçüm hatalarının önüne geçilmiş hem de günlük dozları hazırlamakta kolaylık sağlanmıştır (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. Ölçülen TA'nın miktarları yazılan kaplara paylaşılması

Her bir kapta bulunan tannik asit 10 cc distile suda çözdürülerek günlük verilecek dozlar taze olarak hazırlanmıştır. İnsülin enjektörüne rat başına 100 IU (1cc) verilecek şekilde, ucuna oral gavaj aparatının yerleştirilmesiyle uygulanmıştır. Oral gavaj sırasında ratın dik tutulması ve başını yukarı kaldırmış olmasına dikkat edilmiştir. Yirmi günlük konsolidasyon periyodu süresince her gün bu işlem tekrarlanmıştır.



Şekil 3.25. Oral gavaj işlemi

3.5. Deneyin Sonlandırılması ve Histolojik İnceleme

Konsolidasyon periyodu sonunda ratlar son ağırlıkları ölçülmek üzere tartılmışlar ve %100 karbondioksit inhalasyonu ile sakrifiye edilmişlerdir (Şekil 3.26).



Şekil 3.26. Karbondioksit inhalasyonu ile sakrifikasyon işlemi

Sonrasında gerekli insizyonlarla birlikte flep kaldırılarak maksilla tamamen çıkarılarak (Şekil 3.27), fiksasyon işlemi için %10'luk formalin solüsyonuna konulmuştur. Geriye kalan hayvan atıkları plastik torba içinde toplanmış ve hastane tıbbi atık bölümüne gönderilmiştir.



Şekil 3.27. Denekten çıkarılan maksilla örneği

Formalin içerisinde 1 hafta boyunca tespit edilen örnekler daha sonra hidroklorik asit ile dekalsifiye edilmiştir (Şekil 3.28). Yıkama işleminden rutin alkol-ksilol serilerinden geçirilen dokular parafin bloklara gömülmüştür (Tablo 3.1). Bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen Eosin (Tablo 3.2) ve Masson Trichrome (Tablo 3.3) ile boyanmıştır. Osteoblast, osteoklast ve yeni damar oluşumunu değerlendirmede; her örneğin ışık mikroskobunda x40' lık büyütmedeki rastgele üç

alanındaki oluşumlar incelenmiştir. Skorumaya yöntemi Freidman ve ark.'nın¹⁹¹ yapmış olduğu skorlamaya benzer olarak gerçekleştirilmiştir. Freidman ve ark.¹⁹¹, Skorumaya yaparken oluşan kemik yüzeylerini; yok (-), zayıf (+), orta (++) , ileri düzey (+++) kemikleşme olarak sınıflandırmışlardır. Çalışmamızda benzer şekilde osteoblast aktivitesi ve yeni damar oluşumu yok (-), 1-10 (+), 10-20 (++) , 20 > (+++) şeklinde, osteoklast aktivitesi ise yok (-), 1-3 (+), 3-6 (++) , 6 > (+++) şeklinde değerlendirilmiştir. Yeni kemik oluşumu x10' luk, fibröz doku alanları ise x20'lik büyütmede μm^2 olarak ölçülmüştür.



Şekil 3.28. Kullandığımız dekalsifikasyon solüsyonu

Tablo 3.1. Parafin takip protokolü

İŞLEM	MADDE	SÜRE
TESPİT	%10 formalin	24 saat
DEKALSİFİKASYON	HCL solüsyonu	3 hafta
DEHİDRATASYON	%50 alkol	½ saat
	%60 alkol	½ saat
	%70 alkol	½ saat
	%80 alkol	½ saat
	%95 alkol	1 saat
	%95 alkol	1 saat
ŞEFFAFLAŞTIRMA	Alkol: ksilen	½ saat
	Ksilen	1 saat
	Ksilen	1 saat
İNİLTRASYON	Ksilen-parafin	½ saat
	Parafin	1 saat
	Parafin	1 saat
GÖMME	Parafin	

Tablo 3.2. Hemotoksilen eozin boyama protokolü

İşlem	Kullanılan Madde	Süre
DEPARAFİNİZASYON	60 °C ETÜV	1 gece
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN	5 dakika
	KSİLEN	5 dakika
	KSİLEN	5 dakika
REHİDRATASYON	%100 ALKOL	5 dakika
	%96 ALKOL	5 dakika
	%80 ALKOL	5 dakika
	%70 ALKOL	5 dakika
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
BOYAMA	HEMATOKSİLEN	10 dakika
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
DİFERANSİYASYON	ASİT-ALKOL	1 saniye
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
BOYAMA	EOZİN	2 dakika
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
	% 80 ALKOL	1 saniye
	%96 ALKOL	1 saniye
	% 96 ALKOL	1 saniye
	KSİLEN	1 saat
KAPAMA	ENTELLAN	

Tablo 3.3. Masson trichrome boyama protokolü

İşlem	Kullanılan Madde	Süre
DEPARAFİNİZASYON	60 °C ETÜV	1 gece
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN	1 saat
	KSİLEN	30 dakika
	KSİLEN	30 dakika
REHİDRATASYON	%100 ALKOL	5 dakika
	%96 ALKOL	5 dakika
	%80 ALKOL	5 dakika
	%70 ALKOL	5 dakika
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
BOYAMA	HEMATOKSİLEN	20 dakika
YIKAMA	AKARSU	1 dakika
DİFERANSİYASYON	ASİT-ALKOL	1 dakika
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
BOYAMA	PONCEAU ASİT FUKSİN	5 dakika
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
	ASİT-SU	
	METİLEN MAVİSİ	1 dakika
	% 80 ALKOL	1 saniye
	%96 ALKOL	1 saniye
	% 96 ALKOL	1 saniye
	KSİLEN	1 saat
KAPAMA	ENTELLAN	

İstatistiksel Analiz

Verilerin ön analizde normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov Smirnov testi ve grafiksel olarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerde gruplar arası farklılıklar tek yönlü varyans analizi ile (ANOVA) analiz edildi. Farklılığı oluşturan gruplar DUNCAN çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. Normal dağılım göstermeyen verilerde gruplar arası farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile; farklılığı oluşturan gruplar Mann-Whitney U testi ile belirlenmiştir ($p < 0.05$). Verilerin analizinde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Deneklerin cerrahi işlemi ve sonrasındaki konsolidasyon periyodunu iyi tolere ettikleri görülmüştür. Genel anestezi sonrasında iki denek cerrahi işleme henüz başlanmadan, anesteziye bağlı komplikasyon nedeni ile kaybedildi. Yerlerine 2 ratın ilavesiyle planlanan sayıda denekle, her grup 10 adet rat içerecek şekilde 40 rat ile çalışma gerçekleştirilmiştir.

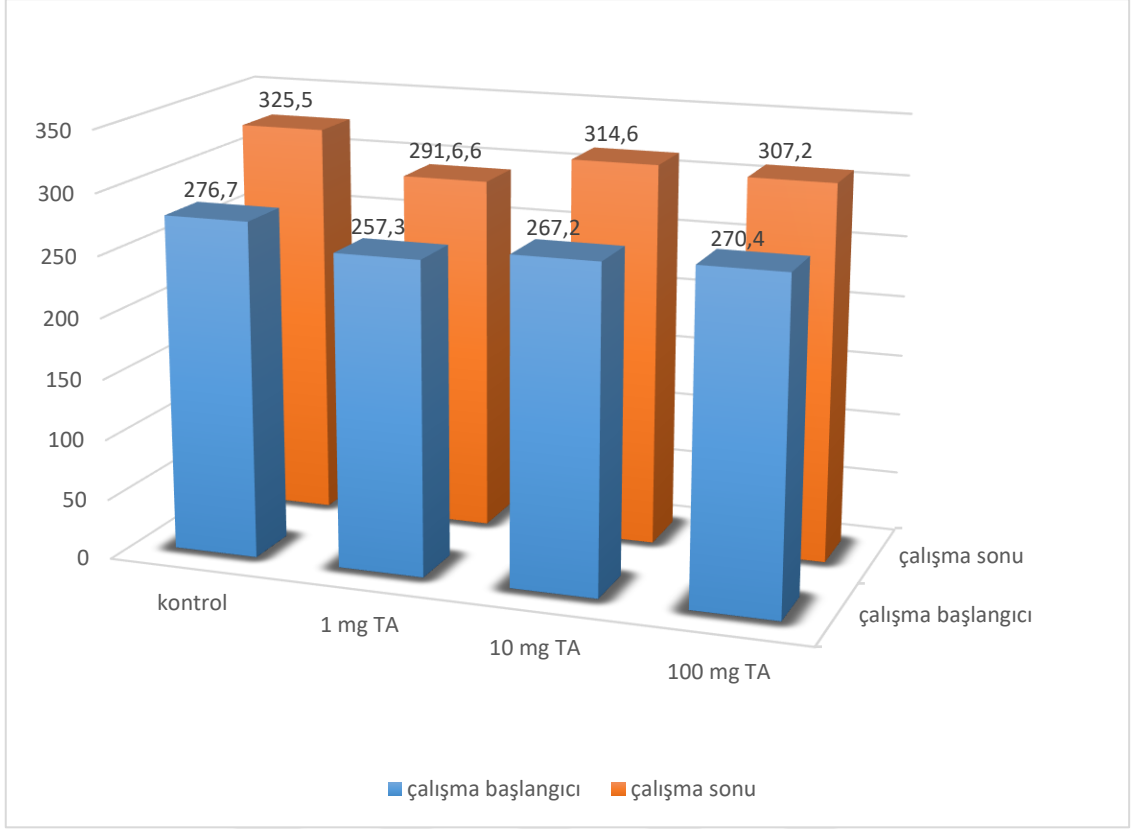
Ratların çalışmanın başlangıcında ve konsolidasyon periyodu sonunda sakrifiye edilmeden önce kiloları ölçülmüş ve normal düzeyde kilo artışı görülmesiyle çalışmanın beslenmelerine engel oluşturmadığı ve deney işlemlerini iyi tolere ettikleri görülmektedir.

4.2. İstatistiksel Bulgular

Deneklerin çalışma başındaki ve sakrifikasyon öncesindeki vücut ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında, ağırlık artışlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma başlangıcı ve sonu ölçülen ağırlık değişimlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi a,b: Aynı satırda aynı harfle işaretli ortalamalar farkı istatistiksel olarak önemsizdir.

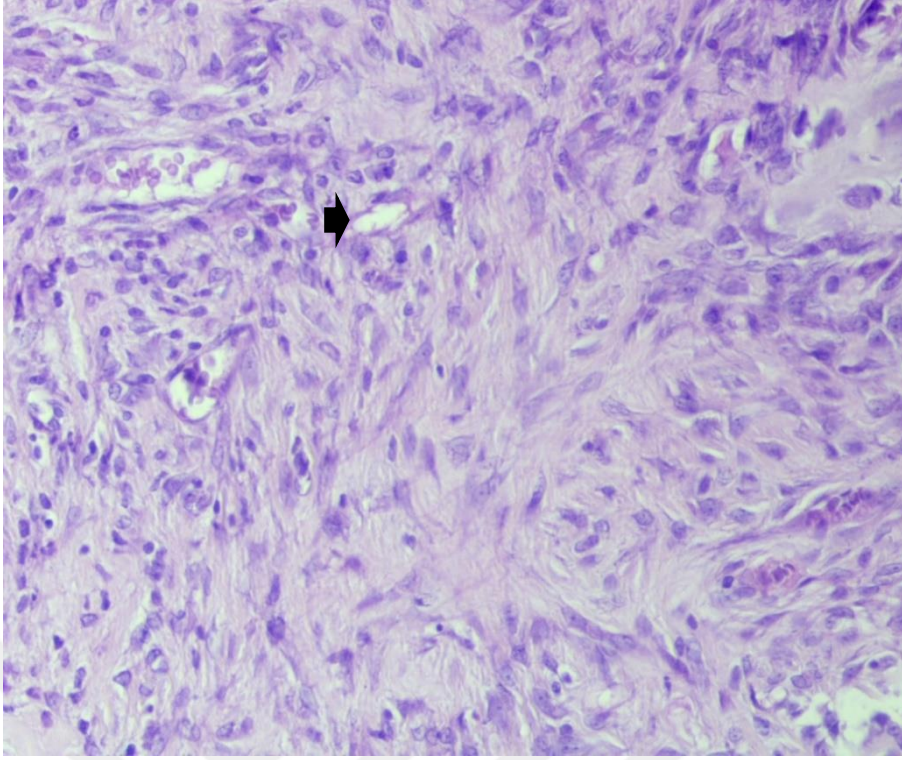
	Kontrol	1 mg TA	10 mg TA	100 mg TA
Çalışma başlangıcı	276,7 ±7,65 ^a	257,3±5,44 ^a	267,2 ±5,94 ^a	270,4±6,65 ^a
Çalışma sonu	325,5±14,8 ^b	291,6±9,41 ^b	314,6±9,08 ^b	307,2±11,5 ^b



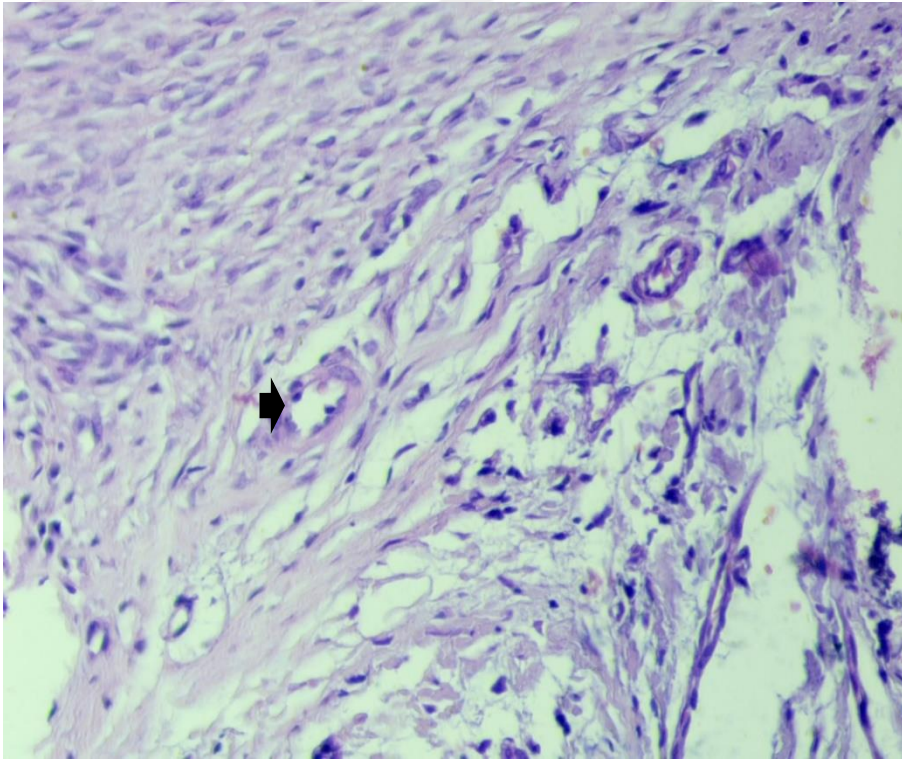
Şekil 4.1. Gruplara ait çalışma başlangıcı ve çalışma sonu ortalama ağırlık değişimleri

Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda, hemotoksilen eozin ile boyanmış preparatlar osteoblast, osteoklast ve yeni damar oluşumu yönüyle değerlendirilmiştir (Tablo 4.2) (Şekil 4.2-13).

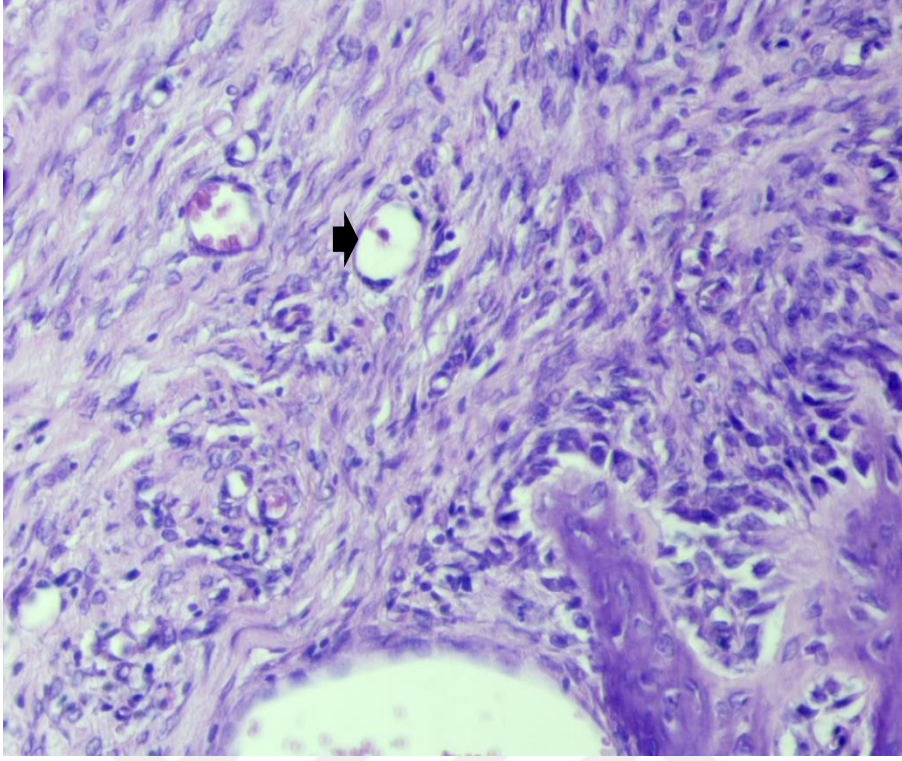
Osteoblast aktivitesi ve yeni damar oluşumu yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Osteoklast aktivitesi açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Osteoblast aktivitesi ve yeni damar oluşumu en az kontrol grubunda görülürken, 1 mg TA grubunda, kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. 10 mg TA grubunda, 1 mg TA grubundan daha fazla; 100 mg TA grubunda ise en yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.14-16) (Tablo 4.3, $p < 0.05$).



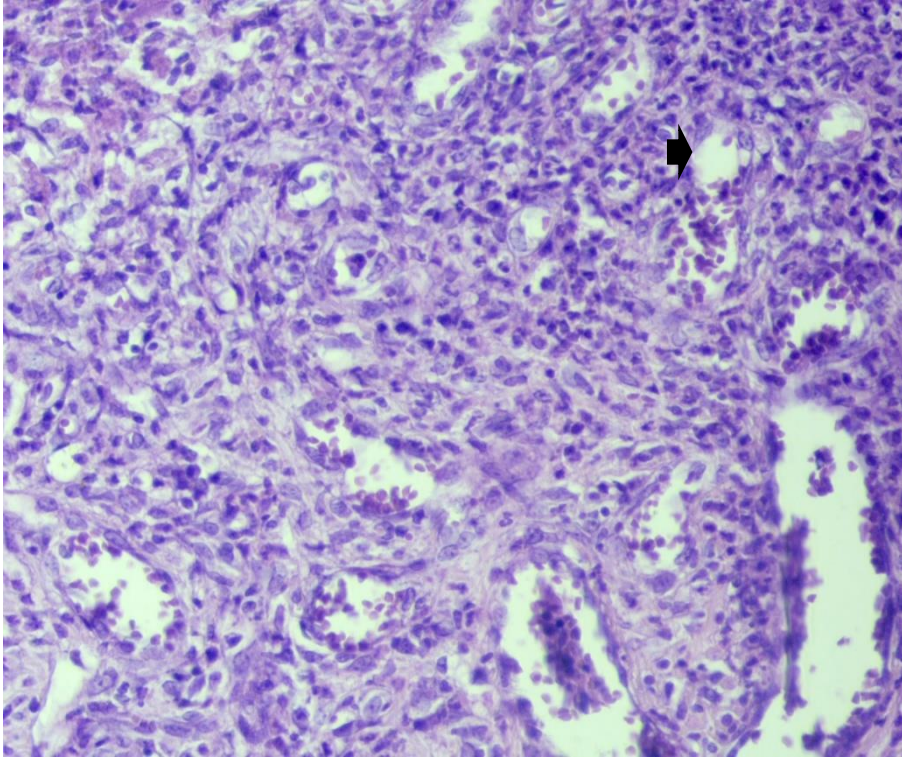
Şekil 4.2. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Hafif düzeyde yeni damar oluşumu (ok).



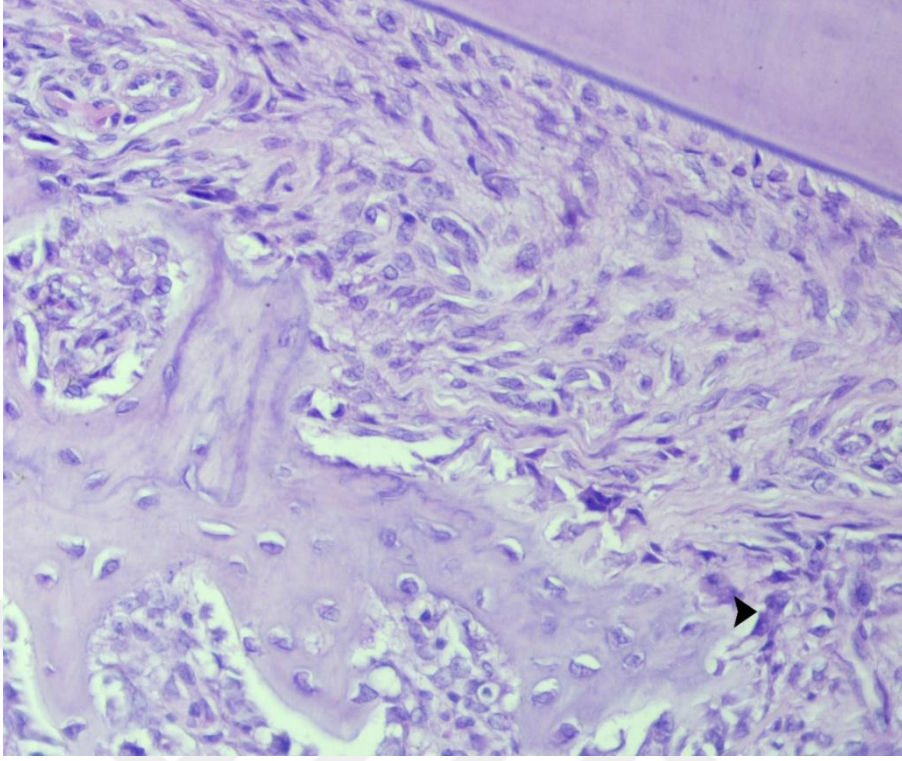
Şekil 4.3. 1 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta düzeyde yeni damar oluşumu (ok).



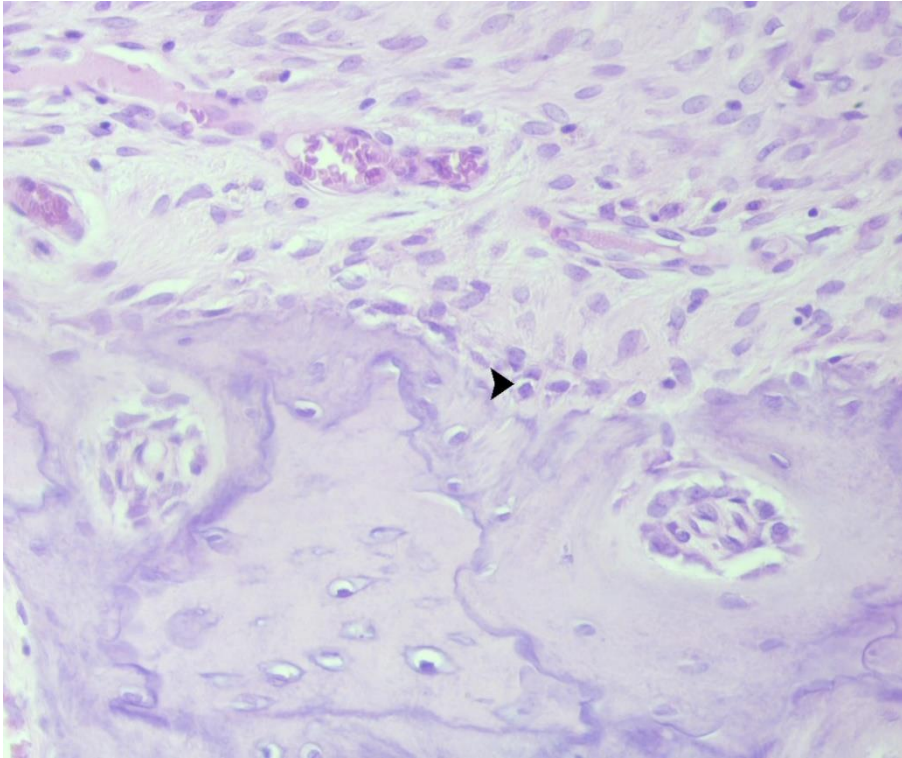
Şekil 4.4. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta üstü düzeyde yeni damar oluşumu (ok).



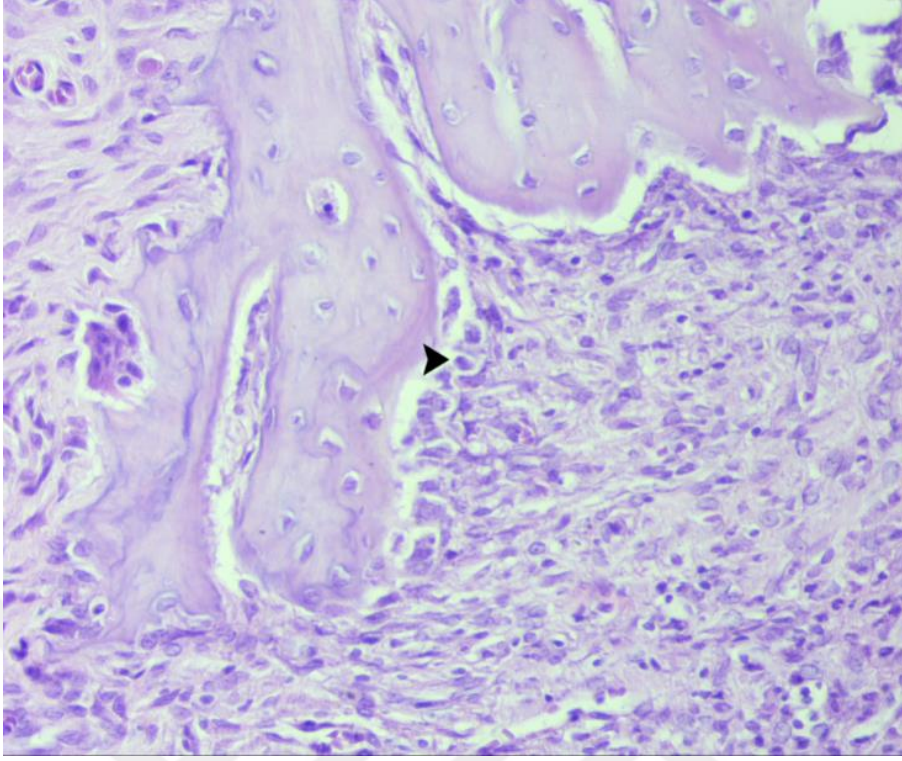
Şekil 4.5. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) İleri düzeyde yeni damar oluşumu (ok).



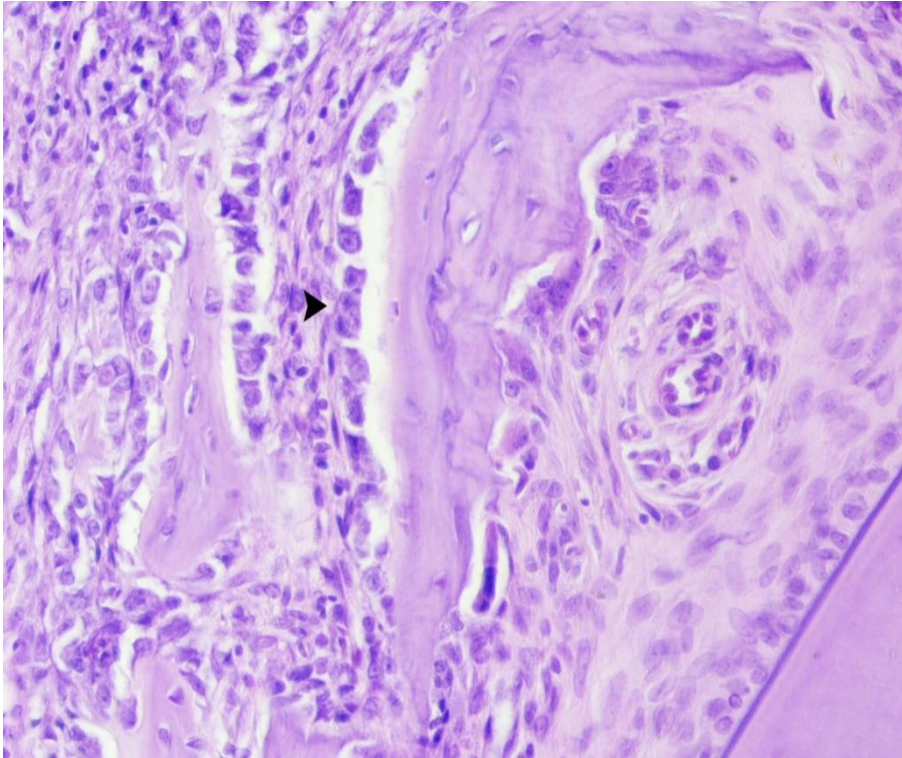
Şekil 4.6. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Hafif düzeyde osteoblast aktivitesi (ok).



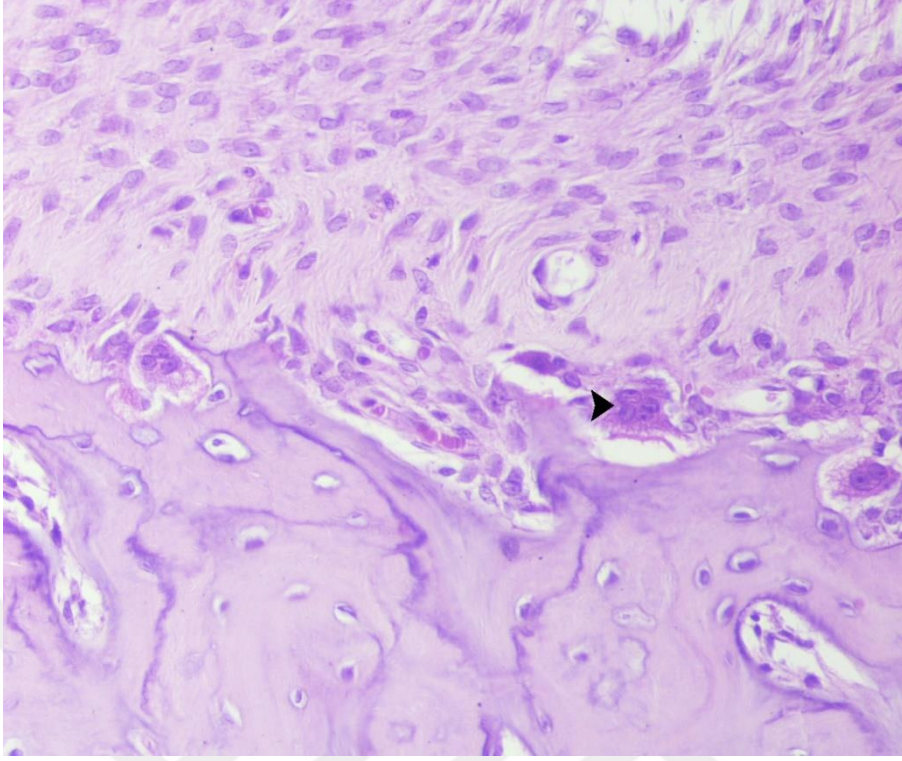
Şekil 4.7. 1mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta düzeyde osteoblast aktivitesi (ok).



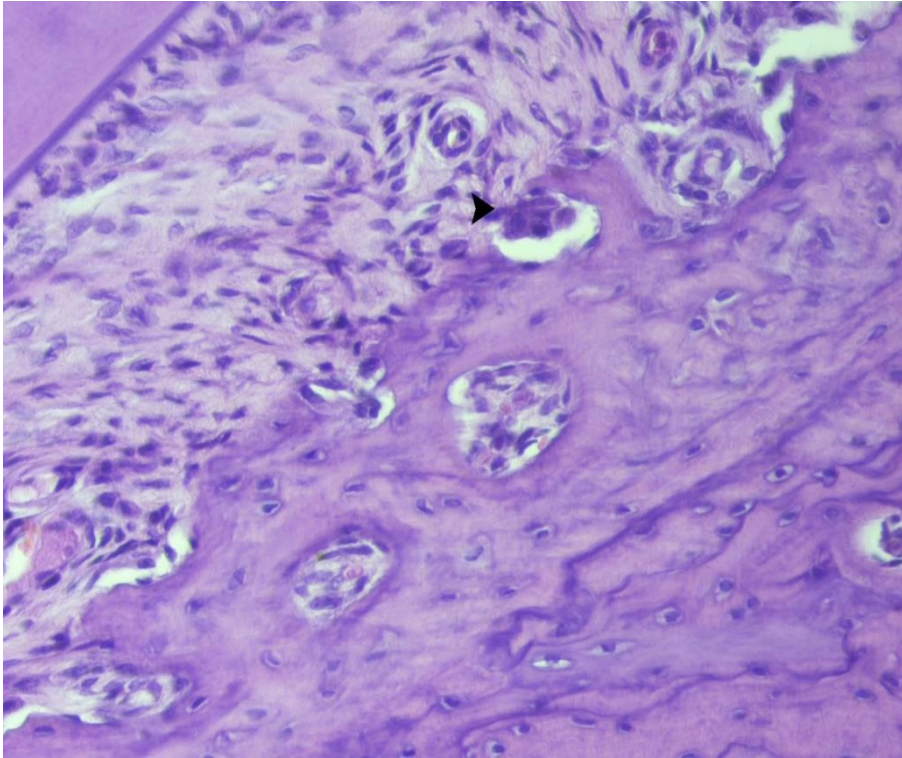
Şekil 4.8. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta üstü düzeyde osteoblast aktivitesi (ok).



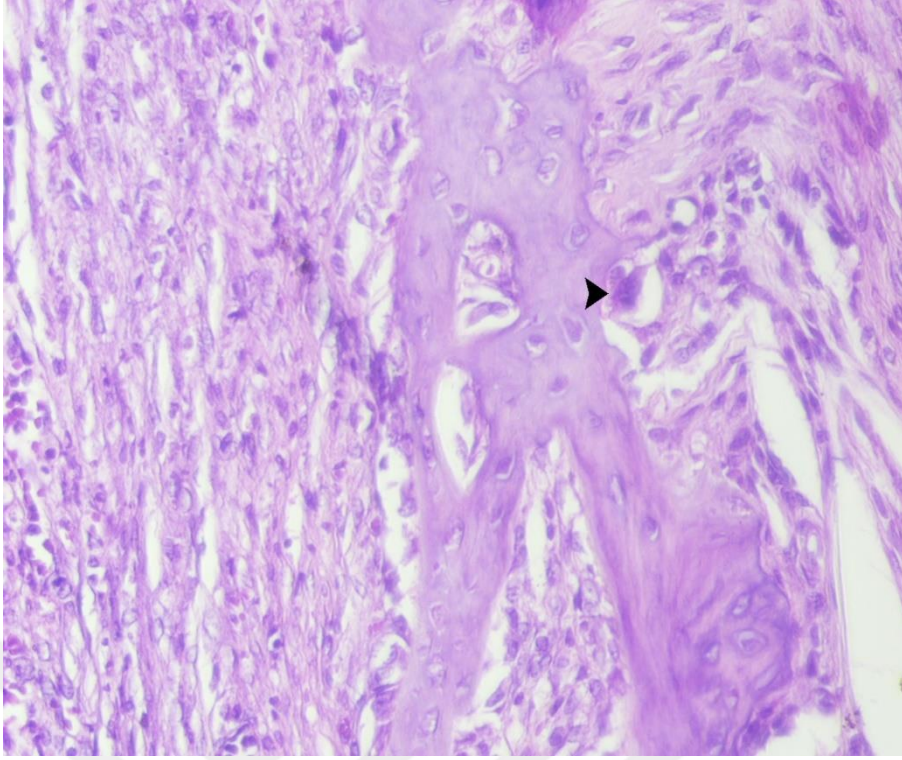
Şekil 4.9. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) İleri düzeyde osteoblast aktivitesi (ok).



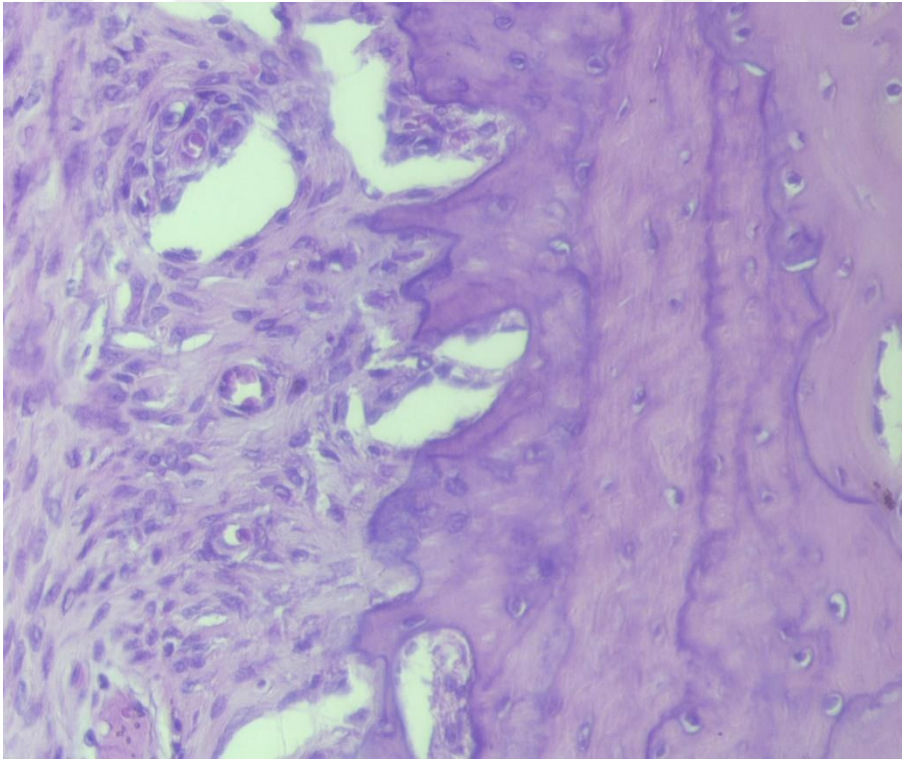
Şekil 4.10. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta üstü düzeyde osteoklast aktivitesi (ok).



Şekil 4.11. 1mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta üstü düzeyde osteoklast aktivitesi (ok).



Şekil 4.12. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta düzeyde osteoklast aktivitesi (ok).



Şekil 4.13. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x40 (Hemotoksilen Eozin) Orta düzeyde osteoklast aktivitesi

Tablo 4.2. Sutur alanındaki osteoblast, osteoklast ve yeni damar oluşum sayısının yarı kantitatif skalaya göre değerlendirilmesi

Gruplar	Osteoblast*	Osteoklast **	Yeni Damar Oluşumu***
Kontrol grubu 1	+	+	+
Kontrol grubu 2	+	++	+
Kontrol grubu 3	+	++	+
Kontrol grubu 4	+	+	+
Kontrol grubu 5	++	+	+
Kontrol grubu 6	+	++	++
Kontrol grubu 7	+	++	+
Kontrol grubu 8	++	++	+
Kontrol grubu 9	+	+	+
Kontrol grubu 10	+	+	+
1 mg TA grubu 1	++	+	++
1 mg TA grubu 2	++	++	+
1 mg TA grubu 3	++	+	++
1 mg TA grubu 4	+	++	+
1 mg TA grubu 5	++	++	++
1 mg TA grubu 6	++	-	++
1 mg TA grubu 7	+	++	+
1 mg TA grubu 8	++	++	+
1 mg TA grubu 9	+	+	++
1 mg TA grubu 10	++	+	++
10 mg TA grubu 1	++	+	++
10 mg TA grubu 2	+++	++	++
10 mg TA grubu 3	++	+	++
10 mg TA grubu 4	++	+	++
10 mg TA grubu 5	+++	+	+++
10 mg TA grubu 6	+++	++	++
10 mg TA grubu 7	++	-	++
10 mg TA grubu 8	++	+	++
10 mg TA grubu 9	++	+	++
10 mg TA grubu 10	+++	+	++
100 mg TA grubu 1	+++	+	+++
100 mg TA grubu 2	+++	+	++
100 mg TA grubu 3	+++	+	+++
100 mg TA grubu 4	++	++	++
100 mg TA grubu 5	+++	+	+++
100 mg TA grubu 6	+++	-	+++
100 mg TA grubu 7	+++	+	++
100 mg TA grubu 8	+++	++	+++
100 mg TA grubu 9	+++	++	+++
100 mg TA grubu 10	+++	+	++

*Osteoblast aktivitesi; yok (-), 1-10(+), 10-20(++), 20 > (+++)

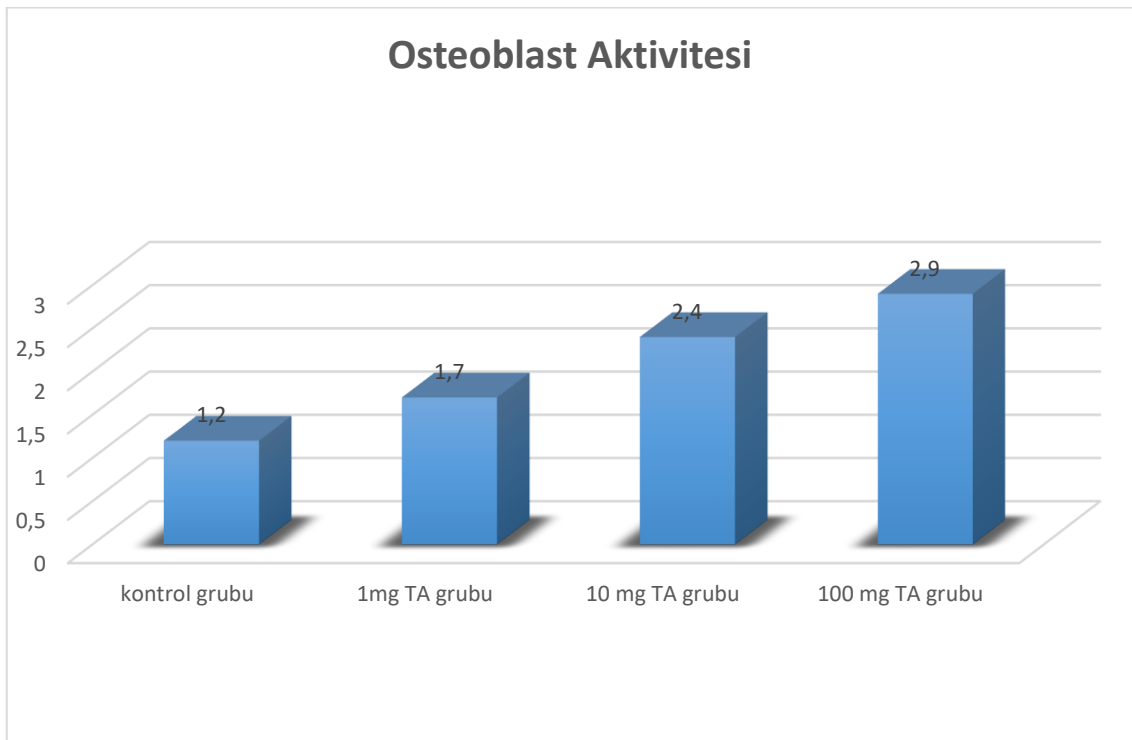
** Osteoklast aktivitesi; yok (-), 1-3(+), 3-6 (++) , 6 > (+++)

*** Yeni Damar Oluşumu; yok (-), 1-10(+), 10-20(++), 20 > (+++)

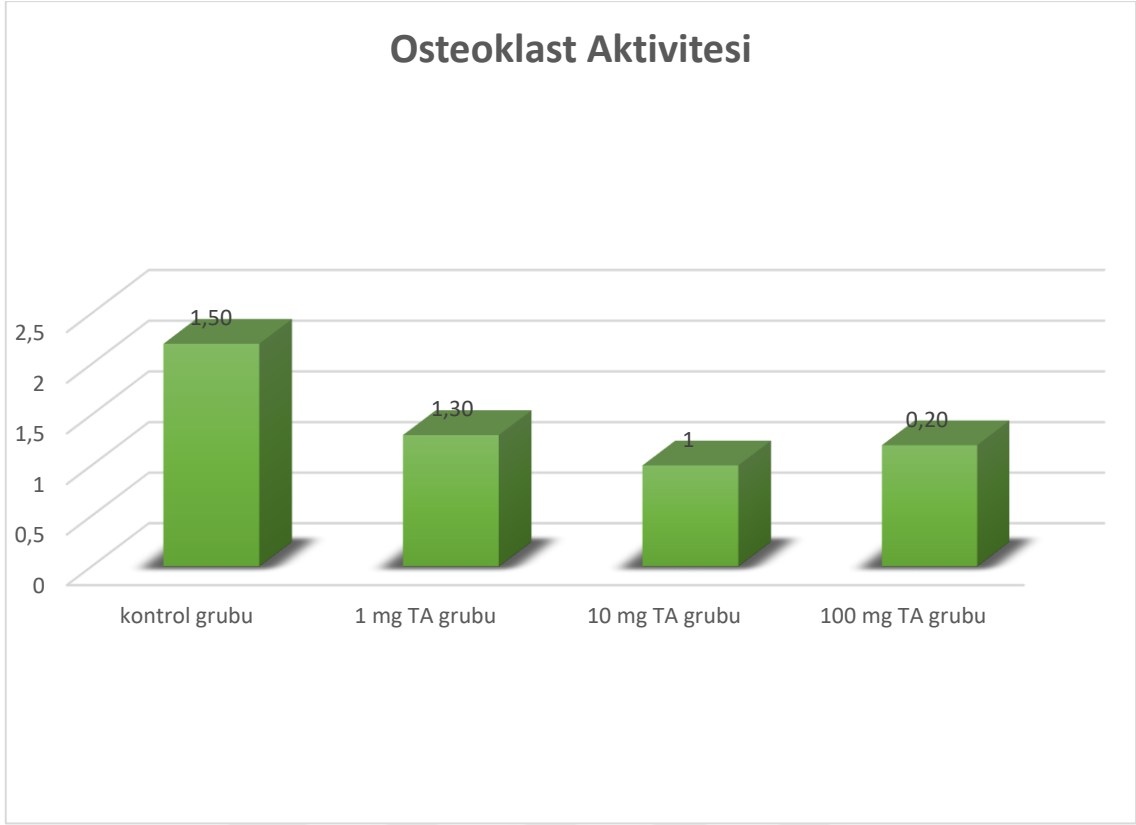
Tablo 4.3. Suture alanındaki osteoblast, osteoklast ve yeni damar oluşum aktivitesinin istatistiksel değerlendirilmesi

	Osteoblast	Osteoklast	Yeni Damar Oluşumu
Kontrol grubu	1.20±0.13 ^a	1.50±0.16 ^a	1.10±0.10 ^a
1 mg TA grubu	1.70±0.15 ^b	1.30±0.21 ^a	1.60±0.16 ^b
10 mg TA grubu	2.40±0.16 ^c	1.00±0.14 ^a	2.10±0.10 ^c
100 mg TA grubu	2.90±0.10 ^d	0.20±0.20 ^a	2.60±0.16 ^d

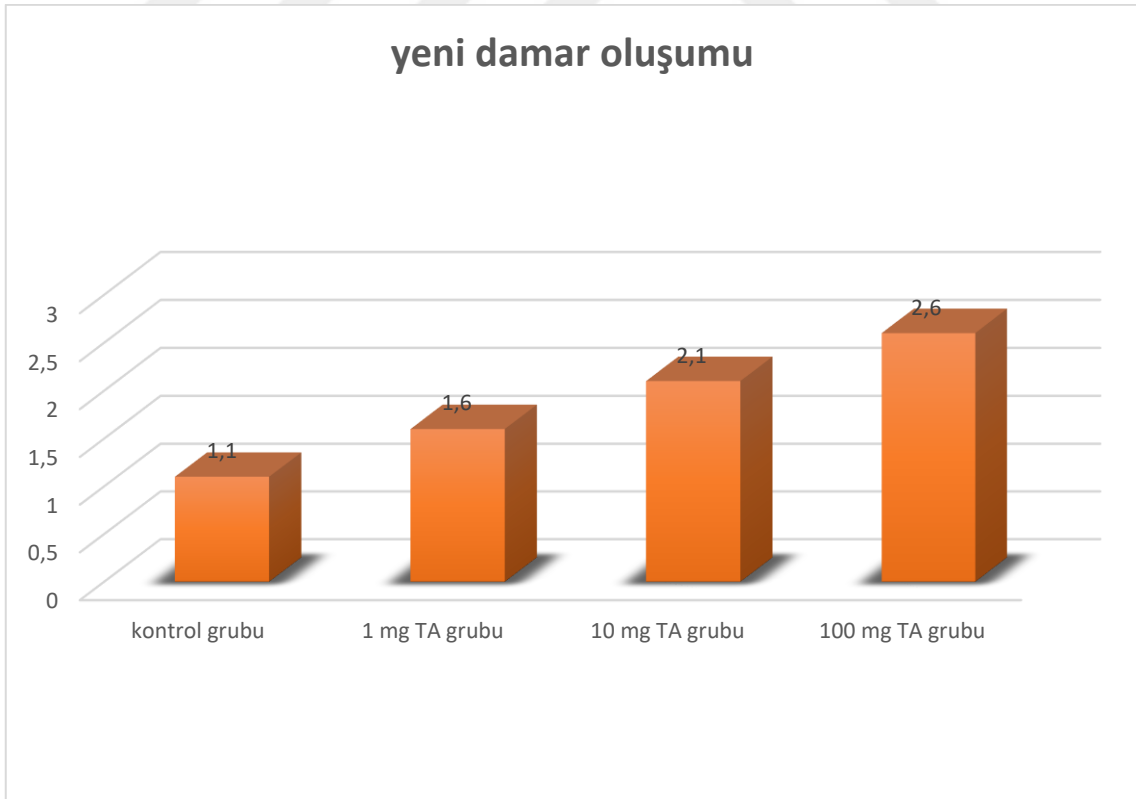
Aynı sütundaki farklı harfler (^{a,b,c}) gruplar arası farklılığı göstermektedir (p<0.05).



Şekil 4.14. Gruplar arası osteoblast dağılımı

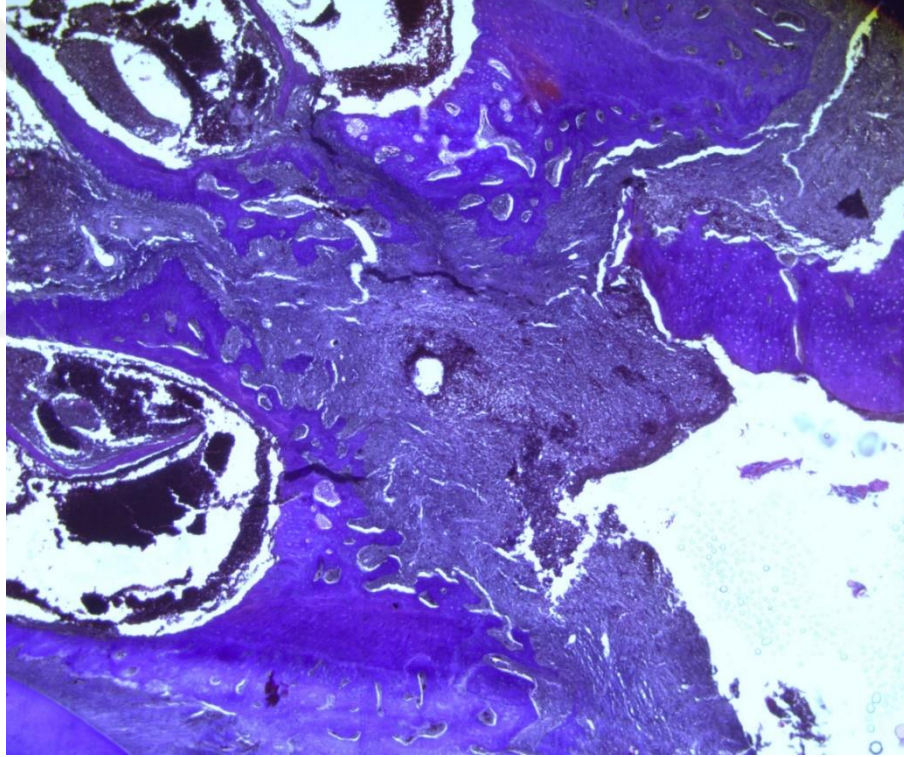


Şekil 4.15. Gruplar arası osteoklast dağılımı

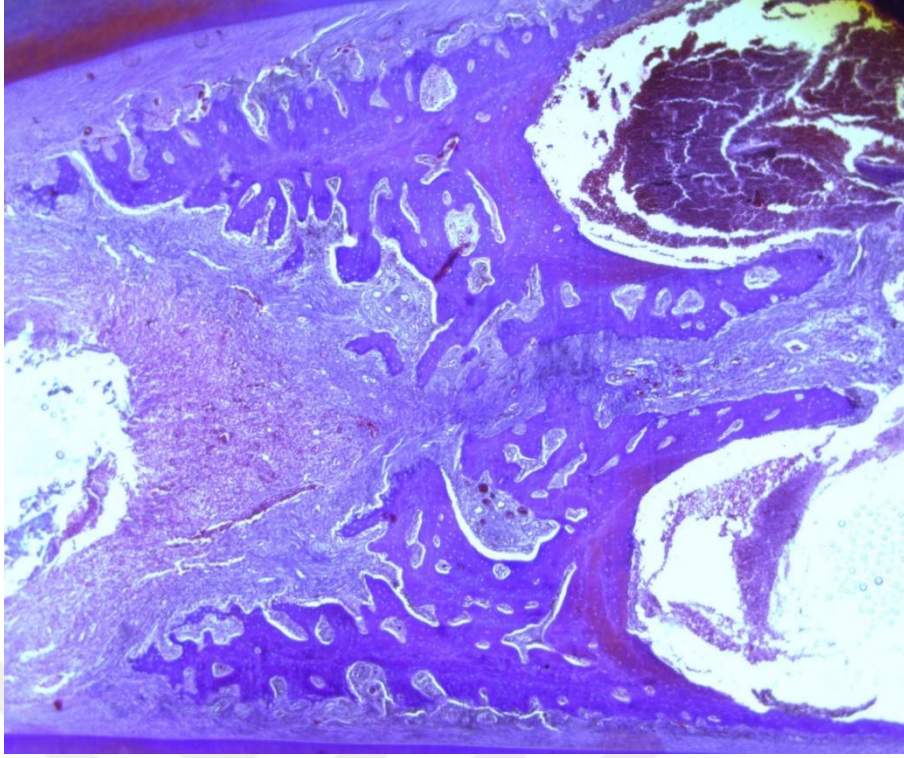


Şekil 4.16. Gruplar arası yeni damar dağılımı

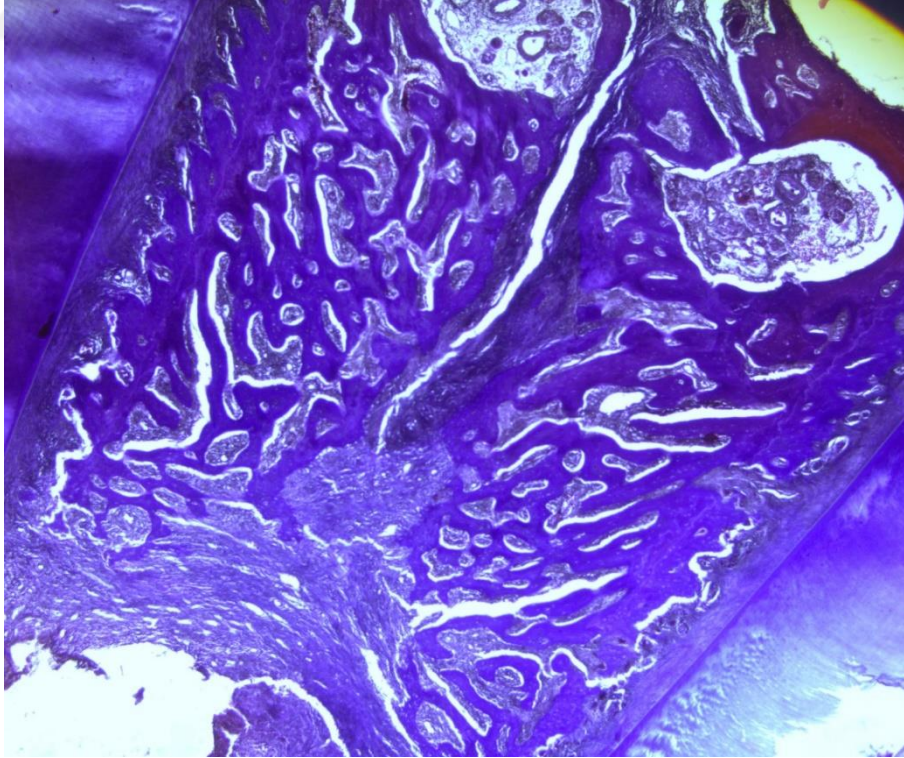
Suturdan alınan kesitlerin masson trichrome ile boyama işlemi sonrası incelenmesiyle yeni oluşan kemik alanı ve fibröz bağ doku alanı değerlendirilmiştir(Tablo 4.4) (Şekil 4.17-24). Yeni kemik alanı ve fibröz doku alanı μm^2 olarak ölçüldüğünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p<0.05$). Yeni kemik oluşumu ve fibröz dokunun 100 mg TA grubunda en ileri düzeyde olduğu belirlenmiştir. Diğer çalışma gruplarından 10 mg ve 1 mg TA grubunda azalmaya başladığı, kontrol grubunda ise en az düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.5,6, $p <0.05$) (Şekil 4.25,26).



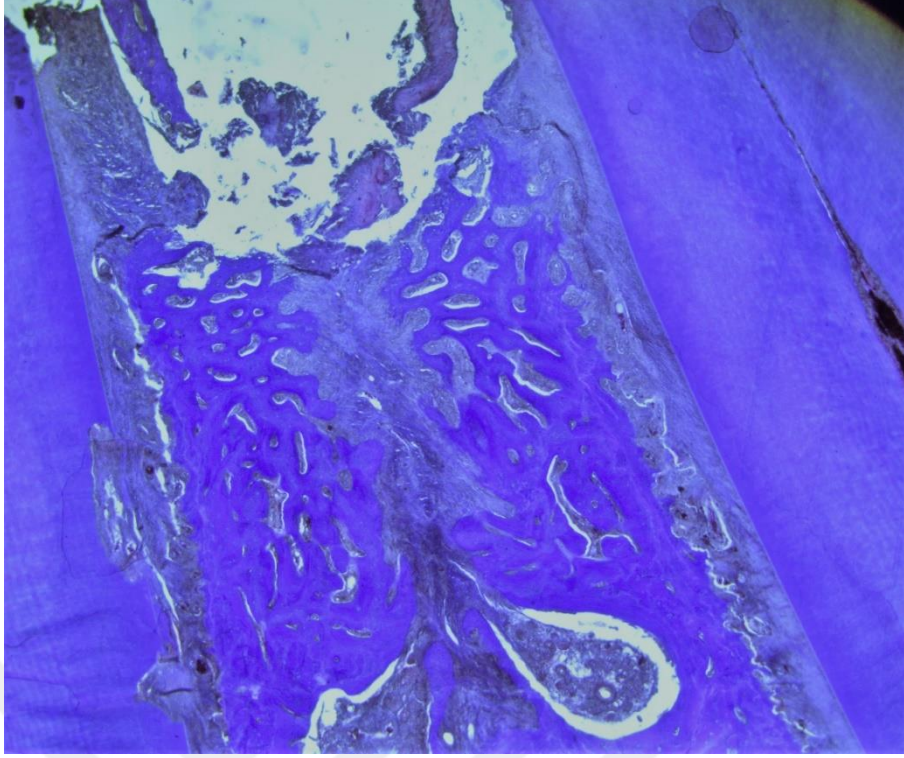
Şekil 4.17. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x10 (Masson Trichrome) Hafif düzeyde yeni kemik oluşumu



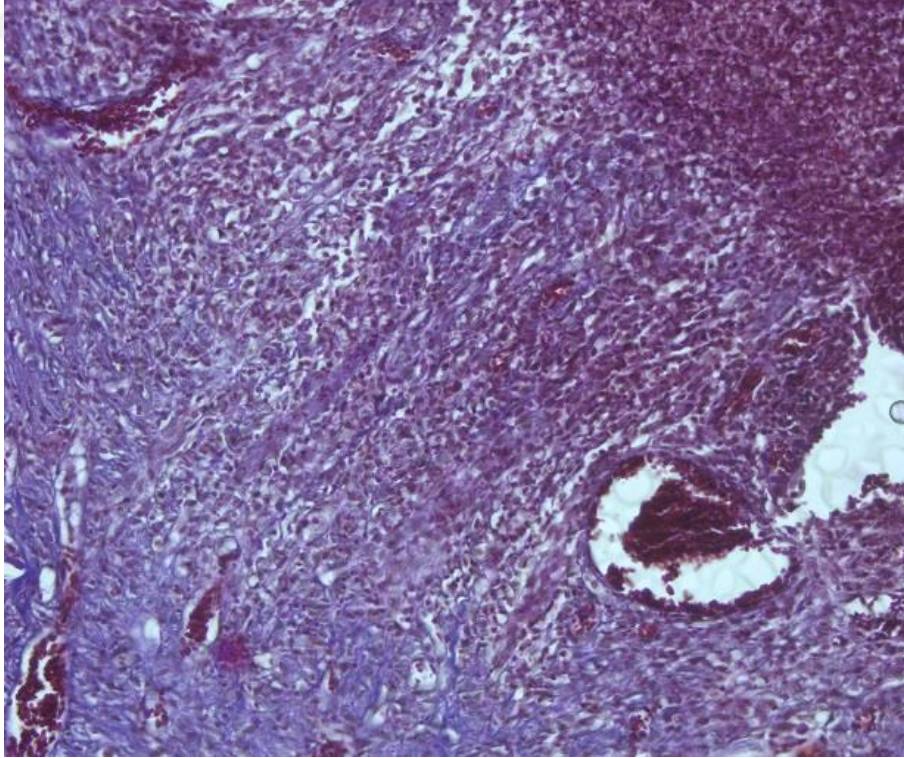
Şekil 4.18. 1 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x10 (Masson Trichrome) Orta düzeyde yeni kemik oluşumu



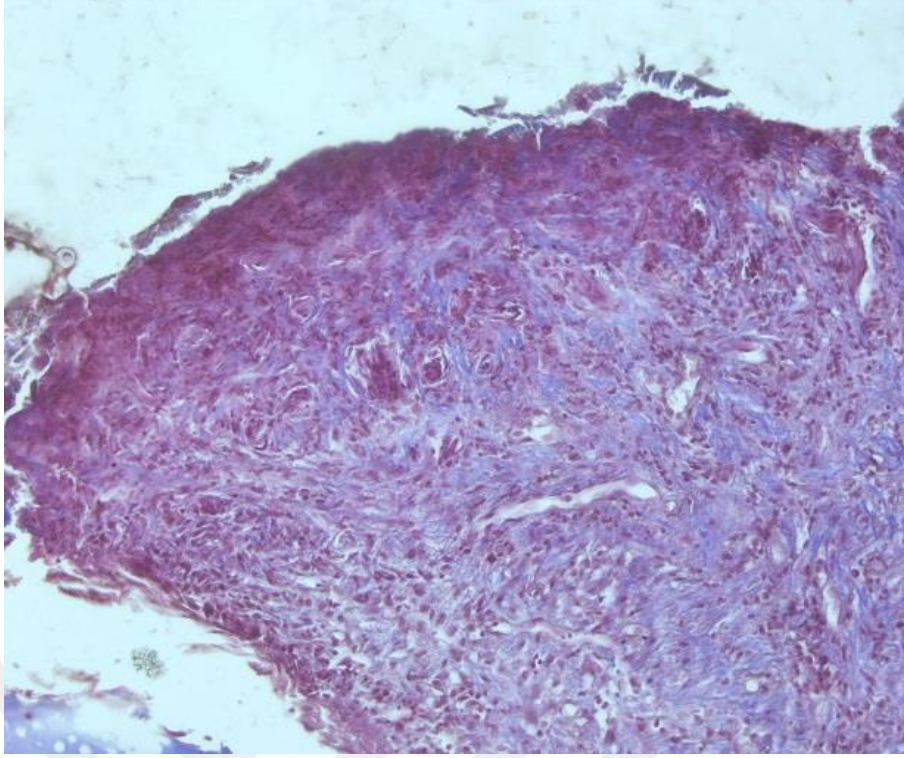
Şekil 4.19. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x10 (Masson Trichrome) Orta üstü düzeyde yeni kemik oluşumu



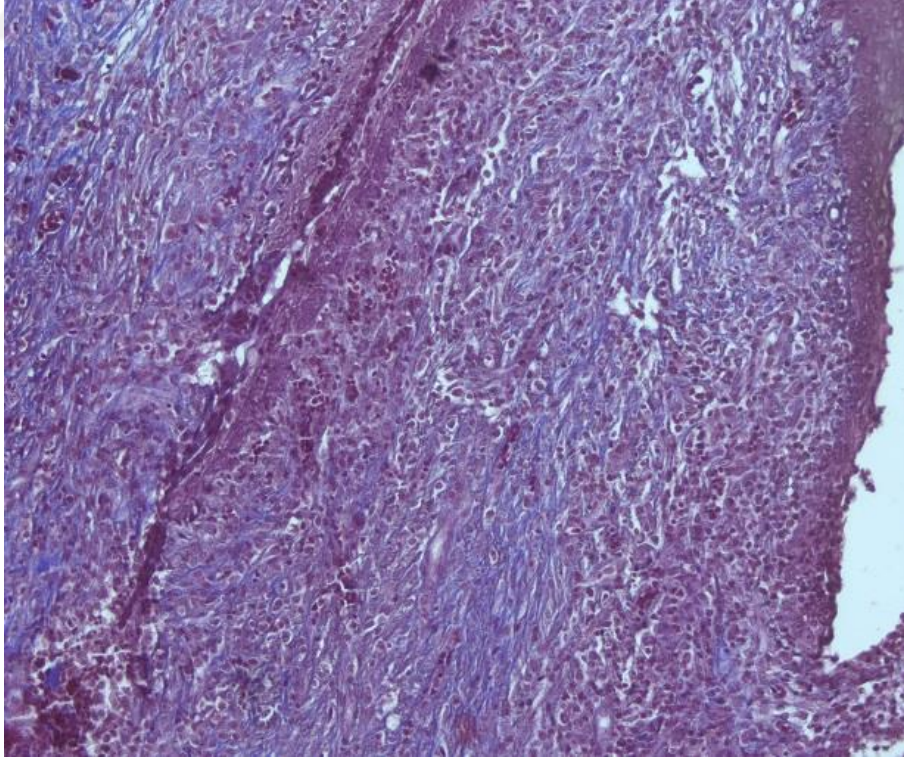
Şekil 4.20. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x10 (Masson Trichrome) İleri düzeyde yeni kemik oluşumu



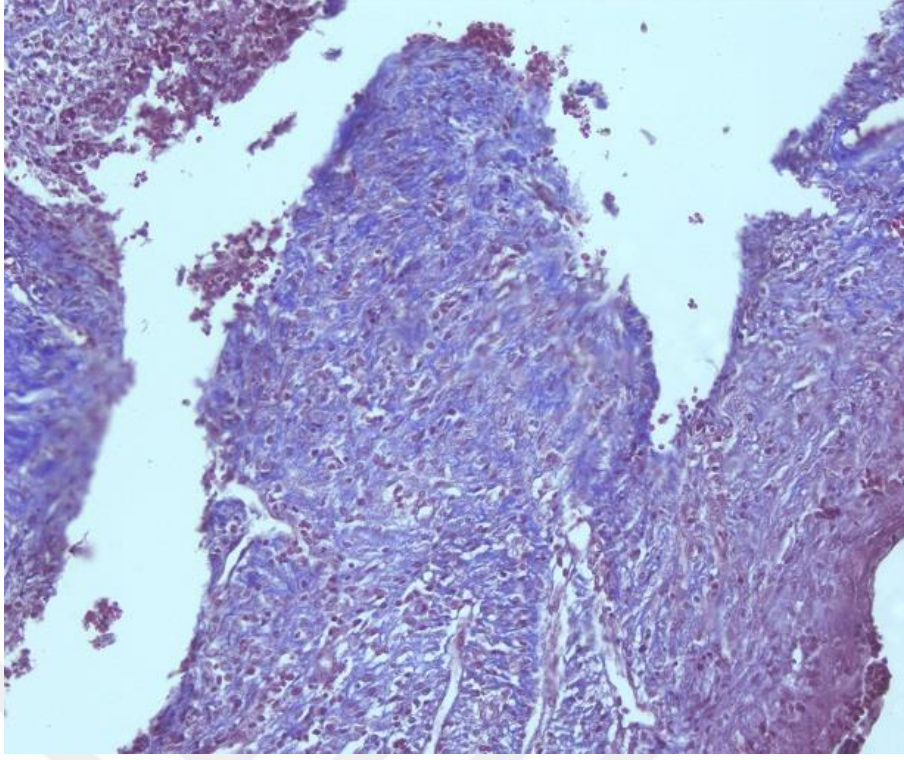
Şekil 4.21. Kontrol grubu midpalatal sutur örneği x20 (Masson Trichrome) Hafif düzeyde fibröz doku oluşumu



Şekil 4.22. 1 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x20 (Masson Trichrome) Orta düzeyde fibröz doku oluşumu



Şekil 4.23. 10 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x20 (Masson Trichrome) Orta üstü düzeyde fibröz doku oluşumu



Şekil 4.24. 100 mg TA grubu midpalatal sutur örneği x20 (Masson Trichrome) İleri düzeyde fibröz doku oluşumu

Tablo 4.4. Suture alanındaki yeni kemik alanı ve fibröz doku alanının değerlendirilmesi

	Yeni Kemik Alanı(μm^2)	Fibröz Doku Alanı(μm^2)
Kontrol grubu 1	214622	510338
Kontrol grubu 2	193567	400222
Kontrol grubu 3	291611	553781
Kontrol grubu 4	223681	572233
Kontrol grubu 5	200193	510601
Kontrol grubu 6	182671	430364
Kontrol grubu 7	288364	499289
Kontrol grubu 8	272289	520250
Kontrol grubu 9	291651	505366
Kontrol grubu 10	300132	576006
1 mg TA grubu 1	381620	656923
1 mg TA grubu 2	334899	805343
1 mg TA grubu 3	351621	793331
1 mg TA grubu 4	289726	771584
1 mg TA grubu 5	398377	721144
1 mg TA grubu 6	401222	823006
1 mg TA grubu 7	300754	694022
1 mg TA grubu 8	361483	749275
1 mg TA grubu 9	349385	788996
1 mg TA grubu 10	300262	782635
10 mg TA grubu 1	487268	846536
10 mg TA grubu 2	401958	801237
10 mg TA grubu 3	495989	910544
10 mg TA grubu 4	386777	830026
10 mg TA grubu 5	506311	894323
10 mg TA grubu 6	458542	800245
10 mg TA grubu 7	467783	878690
10 mg TA grubu 8	400936	810413
10 mg TA grubu 9	486780	785853
10 mg TA grubu 10	472468	987312
100 mg TA grubu 1	681523	998420
100 mg TA grubu 2	663231	1122664
100 mg TA grubu 3	706926	930997
100 mg TA grubu 4	596382	916428
100 mg TA grubu 5	698229	989126
100 mg TA grubu 6	673338	1093073
100 mg TA grubu 7	518465	976683
100 mg TA grubu 8	631672	986097
100 mg TA grubu 9	710360	1031042
100 mg TA grubu 10	644924	1000114

Tablo 4.5. Yeni kemik alanının istatistiksel değerlendirilmesi (μm^2)

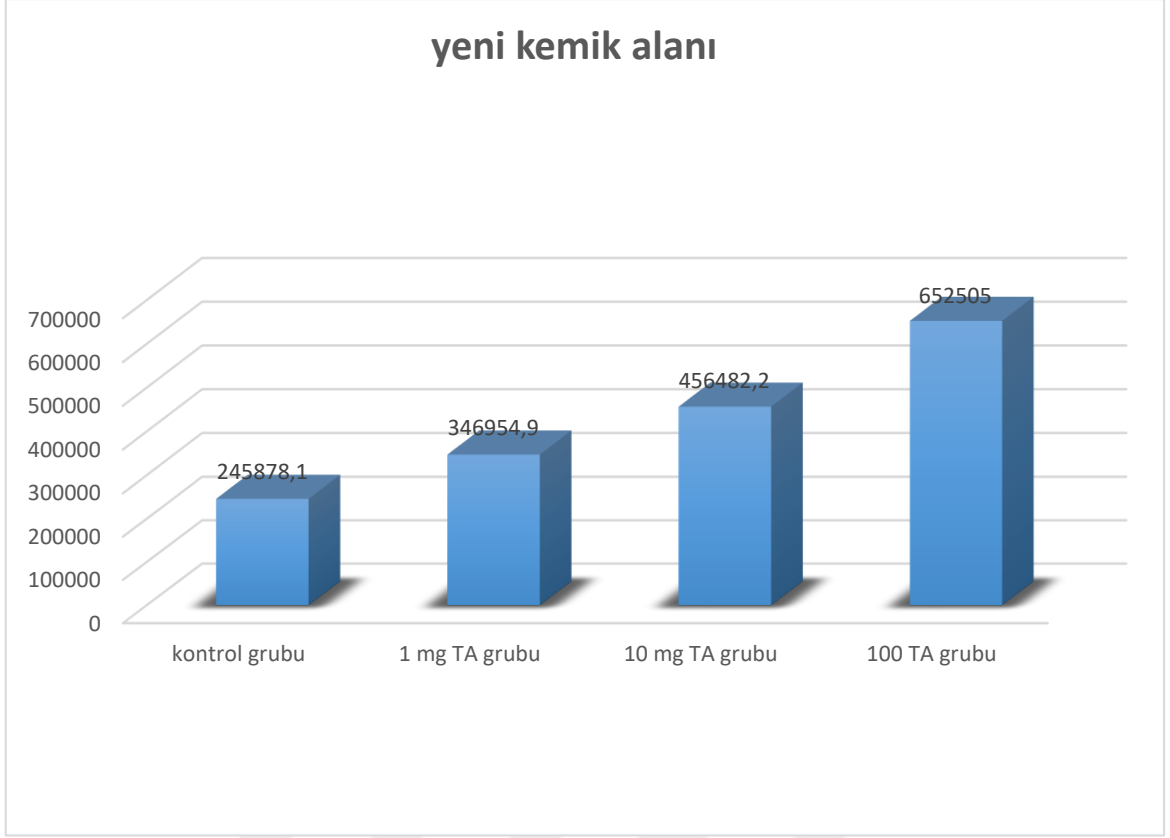
	Yeni kemik alanı (μm^2)
Kontrol grubu	245878.10 \pm 14877.68 ^a
1 mg TA grubu	346954.90 \pm 12808.33 ^b
10 mg TA grubu	456481.20 \pm 13829.91 ^c
100 mg TA grubu	652505.00 \pm 18678.16 ^d

Aynı sütündeki farklı harfler (a,b,c) gruplar arası farklılığı göstermektedir (p<0.05).

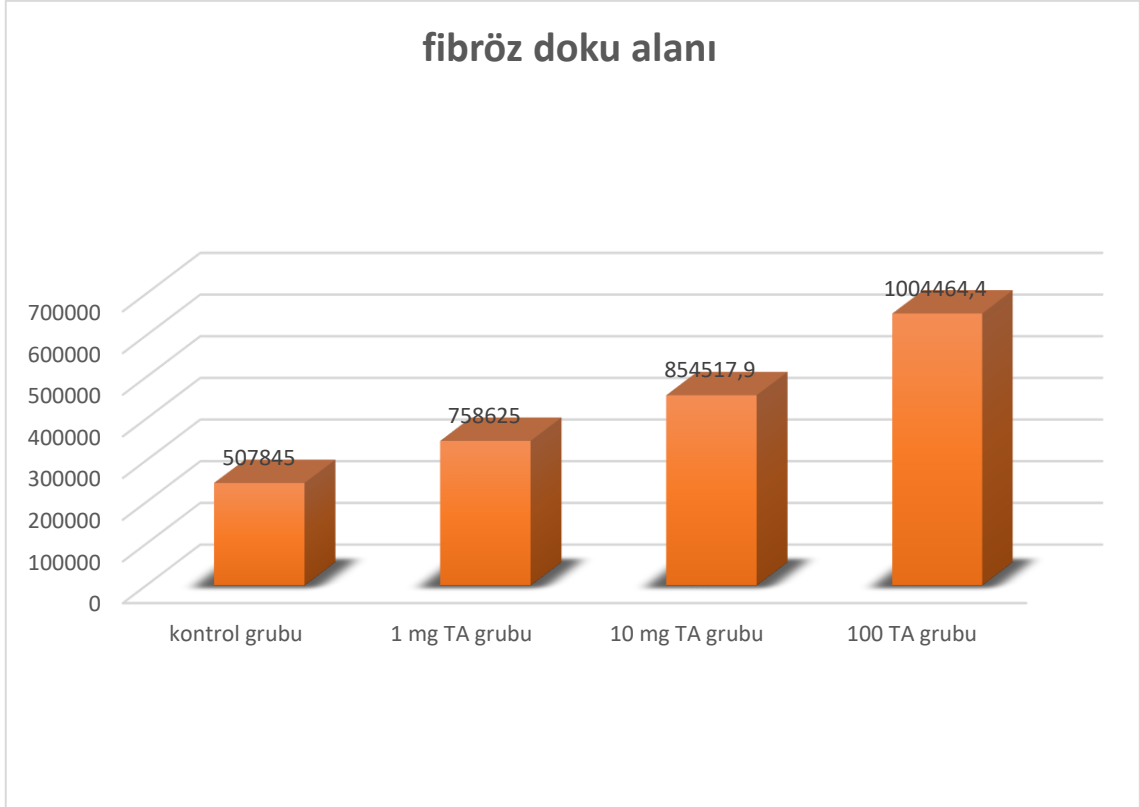
Tablo 4.6. Fibröz doku alanının istatistiksel değerlendirilmesi (μm^2)

	Fibröz doku alanı (μm^2)
Kontrol grubu	507845.00 \pm 17868.31 ^a
1 mg TA grubu	758625.00 \pm 16735.82 ^b
10 mg TA grubu	854517.90 \pm 20013.88 ^c
100 mg TA grubu	1004464.40 \pm 64184.42 ^d

Aynı sütündeki farklı harfler (a,b,c) gruplar arası farklılığı göstermektedir (p<0.05).



Şekil 4.25. Yeni kemik alanının dağılımı



Şekil 4.26. Fibröz doku alanının dağılımı

5. TARTIŞMA

Klinik olarak maksiller darlık ve sebep olduğu posterior çapraz kapanış şeklinde görülen transvers yön problemleri üst çene genişletmesi ile tedavi edilmeye başlanmış ve uzun yıllar boyunca birçok araştırmaya konu olmuştur².

Üst çene genişletmesi sonrasında uygun apareylerle ve uygun sürelerde pekiştirme yapılması gerektiği, aksi takdirde relaps olduğu yapılan araştırma ve klinik gözlemler sonucu ortaya konulmuştur. Genetik, fonksiyonel, çevresel ve genişletme kaynaklı faktörlerin relaps üzerinde etkili olduğu bilinmektedir⁷¹. Alveoler kemik remodelingi, palatal yumuşak doku gerilimi ve kas fonksiyonlarının kalıcı olmaması diğer relaps etkenlerini oluşturmaktadır. Araştırmacılar söz konusu nedenler ile birlikte relaps olgusunu çoğunlukla midpalatal suturdaki yetersiz kemik rejenerasyonu ile ilişkilendirmektedirler¹⁹². Ayrıca, maksillanın komşu kemiklerle olan bağlantıları nedeniyle genişletme sonrasındaki rezidüel kuvvetlerin de diğer bir relaps sebebi olabileceği bildirilmiştir⁹⁸.

Da Silva Filho ve ark.¹⁹³, yaşları 5 ile 10 arasında değişen 17 hasta üzerinde ekspansiyon öncesi ve sonrası BT kayıtları ile değerlendirme yaptıkları çalışmalarında midpalatal suturun anterior nazal spinadan posterior nazal spinaya kadar komple kemikleşmesinin 8-9 ay sürdüğünü belirtmişlerdir. Genişletme sonrası, suturun yeniden yapılanması ve stabilizasyonu için 6-9 aylık konsolidasyon periyodunun da önerildiği çalışmalar^{97,194} olduğu gibi ekspansiyonun miktarına bağlı olarak 1,5- 4 yıl pekiştirme periyodu uygulanması gerektiğini belirten çalışmalar da mevcuttur¹⁹⁵.

Zahrowski ve Turley, üst çene genişletmesi sonrası, açılan suturun oluşan yeni kemik ile kapanıncaya kadar pekiştirilmesi gerektiğini, yeni kemiğin mümkün olduğunca hızlı oluşması ile tedavi süresinin kısalmabileceğini ve daha iyi bir stabilite sağlanabileceğini ifade etmişlerdir¹⁹⁶.

Literatürde ekspansiyon bölgesinde kemik formasyonunu hızlandırarak tedavi süresini kısaltmak, yeni oluşan kemik kalitesini artırarak oluşabilecek relapsları azaltmak ve böylece tedavi sonrası elde edilen durumun stabilitesini sağlamak için farklı hayvan deneyi çalışmaları yer almaktadır. Araştırmacılar, bu çalışmalarda capparıs spinosa¹⁹⁷, sistemik propolis¹⁹⁸, TQ (thymoquinone)¹⁹⁹, bor²⁰⁰, sistemik vitamin E²⁰¹, lokal vitamin C²⁰², resveratrol²⁰³, askorbik asit²⁰⁴ gibi bazı temel gıda maddelerinin içerikleri yanında endotelyal hücre büyüme faktörü (ECGF)¹¹⁹, TGF- β (Transforming growth factor beta) gibi büyüme faktörleri, galyum alüminyum diode lazer¹¹⁸, ozon terapisi²⁰⁵, kök hücre²⁰⁶, kemikleşme sürecinde hücre sel cevaptan sorumlu glikojen sentez kinaz 3- β inhibitörü²⁰⁷, periostin benzeri faktör (PLF)²⁰⁸ uygulamaları gibi farklı yöntemlere başvurarak kemik formasyonunun en iyi şekilde gerçekleşmesini amaçlamışlardır.

Çalışmamızda, üst çene genişletmesi sonrası kemik remodelinginin relaps açısından büyük önem taşımasından yola çıkarak, midpalatal suturda yeni kemik oluşumunun gerçekleştiği konsolidasyon periyodu boyunca ratlara günlük diyetimizde yer alan tannik asitin sistemik olarak uygulanması ile kemik oluşumuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Geçmişte sutural genişletme yapılan hayvan çalışmalarında, maymunlar⁷⁸, domuzlar⁵, ratlar⁸⁶ ve tavşanlar⁸⁷ kullanılmıştır.

Maymunlar, anatomi, diş erüpsiyonu ve büyüme paterni yönüyle insana en fazla benzeyen deney hayvanı iken; üst çene yapısı, insanınkinden oldukça farklıdır. En önemli anatomik farklılık maymunda ayrı bir premaksillanın bulunmasıdır. Maymunda premaksiller orta hattaki suturun erken dönemde kaynaşması sonucu premaksillada orta hatta sutur bulunmamaktadır. Premaksilla ile maksilla arasındaki kemikleşmemiş sutur, kanin ve lateral kesiciler arasında seyrederek, maksiller kemikler arasındaki midpalatal

sutur ile insiziv foramenin arkasında birleşerek Y şeklinde bir sutur meydana getirir^{78,82}. Maymunlar, premaksiller suturlarındaki söz konusu bu farklılık ve temin edilmelerindeki güçlük nedeniyle tercih edilmemektedirler.

Denek hayvanlarından domuz ve ratların immünitesi insan immünitesine çok benzerlik göstermektedir. Domuzların bakımının ve üzerlerinde işlem yapılmasının oldukça zor olduğu bilinmektedir. Üst çene genişletmesi uygulamalarında ratlar oldukça yoğun olarak kullanılan deney hayvanlarıdır.

Birçok araştırmacı ratları kullanarak üst çene genişletmesinin çeşitli yönlerini araştırmışlardır^{86,118,192,209,210}.

Storey¹²¹, maymunlar ve kediler ile insanların maksiller suturlarının birçok yönden benzer olduğunu ve bu nedenle sutural ekspansiyonun gerçekleştirildiği deneylerde kullanıldıklarını, ancak kemik ve sutur yapılarında meydana gelen değişimleri açıkça incelemek için ideal hayvanların tavşan ve rat olduğunu ifade etmiştir.

Diğer deney hayvanlarına göre daha kolay elde edilebilmeleri, sutural ekspansiyon sonrası suturda meydana gelen kemik hücrelerinin aktivitelerinin ve kemik oluşumunun rahatlıkla değerlendirilebilmesi, bu amaçla yapılan histolojik incelemelerden sağlıklı sonuçlar alınabilmesi gibi etkenler nedeniyle çoğunlukla ratların tercih edildiğini görmekteyiz. Literatürde ratlara yapılan üst çene genişletmesi uygulamalarının Sprague Dawley cinsi ratlarda gerçekleştirildiği çalışmalar oldukça sık karşımıza çıkmaktadır²¹¹⁻²¹⁵. Çalışmamızda, Sprague Dawley türü ratlar kullanılmıştır.

Erkek ve dişi ratlar arasındaki ağırlık, gelişim ve metabolik aktiviteler yönüyle bir takım farklılıkların mevcut olması, östrojen-progesteron döngüsü ile ilişkili olarak gerçekleşen hormonal değişikliklerin kemik metabolizması üzerinde olabilecek

etkilerinin elimine edilebilmesi ve çalışmanın daha standart bir hale getirilmesi amacıyla çalışmamızda 250-300 gr ağırlığında erkek ratlar tercih edilmiştir²¹⁶.

Deney hayvanı olarak rat ve farelerin tercih edildiği çalışmalarda farklı suturalar çalışma bölgesi olarak seçilmiştir. Öztürk ve ark.^{209,210}, Steenvoorden ve ark.²¹⁷, Miyawaki ve Forbes²¹⁸, Lee ve ark.²¹⁹, Tanaka ve ark.²²⁰, Yen ve ark.²²¹ ekspansiyon işlemini sagittal (interparietal) sutura uygularken; Kanekawa ve Shimizu²²², Hou ve ark.²²³, Saito ve Shimizu¹¹⁸, Sawada ve Shimizu¹⁹², Kara ve ark.^{199,224}, Uysal ve ark.^{200,201,203,225} ekspansiyon uygulamasını midpalatal suturda gerçekleştirmişlerdir.

Dışlerden destek alınarak gerçekleştirilen çalışmaların zorlukları nedeniyle bazı araştırmacılar^{220,226}, rat kafatasında sagittal suturda genişletme yapmayı tercih etmişlerdir. Bu yöntemde, kafatasını kaplayan deriye anteroposterior yönde uygun insizyon yapıp periostun sıyrılmasıyla sagittal sutur açığa çıkarılmaktadır. Parietal kemik üzerinde, sagittal suturun her iki tarafında olacak şekilde açılan birer deliğe genişletme apareyi yerleştirilmekte ve ardından sutur atılarak kapatılmaktadır. Midsagittal suturda çalışılırken ekspansiyon aygıtının bu şekilde cerrahi yöntemle yerleştirilmesi sonrasında genişletme yapmak üzere kuvvet uygulanması ve apareyin tüm çalışma süresince kafatasında sabit kalması gerekliliği, tekniği zor ve riskli kılmaktadır. Ratların oldukça hareketli hayvanlar olması, aynı kafeste yer almaları nedeniyle hareketleri sırasında ekspansiyon apareylerinin çıkmasına yol açabilecek olmaları ve bunun oldukça travmatik sonuçlanabileceği ihtimali sagittal suturda yapılacak bir çalışmada başarısızlığı kaçınılmaz hale getirmektedir. Ayrıca kemik, yapısı gereği o bölgede ince olup, perforasyonlar olması ihtimalinde beyin dokusunun zarar görmesi söz konusudur. Tüm bu risk ve dezavantajlar nedeniyle çalışmamızda midpalatal suturun daha uygun olduğu düşünülmüştür.

Ratlar, kemirgen olmalarından dolayı üst çenelerinde oldukça uzun birer kökü bulunan iki kesici diş sahiptirler ve üst çene genişletme uygulamalarının çoğu söz konusu kesici dişlerden destek alınarak premaksiller bölgede gerçekleştirilmektedir. Böylelikle üst kesici dişleri arasına ekspansif yönde kuvvet uygulanarak premaksiller genişletme elde edilmiştir^{118,121,201}

Ratların ağızlarının küçük olması ve az açılması, posterior dişlere ulaşmayı, dolayısı ile molar dişlerden destek alınarak sutura palatina mediyayı ayırarak bir maksiller genişletme yapmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca posterior dişlerden destek alan bir apareyin yapımı da ratların molar dişlerinin ağız içinde görünen kron boylarının kısa olması nedeniyle güç olmaktadır. Ratlarla ilgili üst çene genişletme uygulamaları arasında sadece Takahashi ve ark.²²⁷ , Kobayashi ve ark.²²⁸ ile Hou ve ark.²²³ 'nın yürüttüğü çalışmalarda molar dişler arasına kuvvet uygulanarak maksiller genişletme yapıldığı bildirilmiştir.

Literatürde, ratlarda gerçekleştirilen üst çene genişletmesi çalışmalarında kullanılan pek çok aparey tipi bulunmaktadır. Bu apareylerin etki mekanizmaları aynı olmasına rağmen, uygulanan ve destek alınan bölgeler (diş/doku), aparey dizaynları birbirinden farklı olabilmektedir.

Storey¹²¹, Uysal ve ark.^{201-203,225,229,230}, Ekizer ve ark.²⁰⁶, Göçtürk²³¹, Büyük²³² çalıştıkları deneklerde, üst kesici dişleri bukkolingual yönde delmiş, heliks bükümü yaptıkları bir zembereğin uçlarını bu deliklere sabitleyerek premaksiller genişletme yapmışlardır.

Mörndal²³³, 0.012" Australian telinden benzer bir heliks bükerek telin uçlarını ratların santral kesici dişlerine kompozit kullanarak yapıştırmıştır.

Aynı şekilde Cheng²³⁴ 2 heliks bükümü içeren 0.014- Australian ortodontik telinden hazırlanmış bir apareyle ekspansiyonu gerçekleştirmiştir.

Southard ve Forbes²³⁵ , Zahrowski ve Turley¹⁹⁶ , Kara ve ark.¹⁹⁹ , Altan ve ark.¹⁹⁸ üst kesici dişlere uygulanan zembereklerle ratlarda premaksiller genişletme sağlamışlardır.

Ratlarda premaksiller genişletme için üst keserler arasına, Takahashi ve ark. metal kamalar²²⁷ ve Chang ve ark. elastomerik halkalar¹¹⁹ yerleştirerek gerçekleştirdikleri çalışmalar da literatürde yer almıştır.

Çalışmamızda tüm bu çalışmalardan farklı bir yöntem seçilmiştir. Bu yönetime karar verirken pek çok etken dikkate alınmıştır. Kullanılan apareylerin bir kısmında destek alınan kesici dişlerin özellikleri itibariyle devrilmeleri, yalnızca diş hareketinin meydana gelmesi ve sutural açılmanın ise gerçekleşmemesi söz konusu olup apareylerin deneklerin ağızlarından çıkması veya yer değiştirmesi ile çalışmanın başarısız olma ihtimalini ekarte edebilmek amacıyla suturda cerrahi olarak açılma elde edilmiştir.

Çalışmamızda, 1,5 mm lik bir sutural ekspansiyonun histolojik açıdan yeterli olduğunu belirten Takahashi ve ark.'nın⁸⁶ görüşüne uygun olarak osteotomi ile elde ettiğimiz sutural ayrılma sonrasında 1,5 mm'lik açıklık oluşturacak şekilde premaksilla sabitlenmiştir. Böylelikle açılma miktarı tüm deneklerde standardize edilmiştir. Yöntemimiz bir başka bakış açısıyla değerlendirildiğinde, ortognatik cerrahi hastalarında hem maksiller cerrahi hem de genişletme gereken durumlarda aynı ameliyatla iki problemin de çözülmesi istenen bir durumdur. Proffit, maksiller cerrahi sırasında, suturun cerrahi olarak açılıp konsolidasyona bırakılması hatta maksiller cerrahiden elde edilen kemik artıklarının da genişletilmiş sutura ilave edilebileceğinden bahsetmiştir. Eğer maksillada darlıkla beraber vertikal ve sagittal yeniden pozisyonlandırmayı gerektirecek bir durum söz konusu ise, önce cerrahi destekli maksiller genişletme uygulayıp daha sonra ikinci bir cerrahi operasyon yapmak yerine, aynı operasyon sırasında maksillanın hem vertikal ve anteroposterior yönde

pozisyonlandırılıp hem de segmental osteotomi ile cerrahi olarak genişletilmesinin hastaya tek bir cerrahi işlem yapılması yönüyle daha uygun olabileceği ifade edilmiştir¹¹⁴. Bu açıdan değerlendirildiğinde suturun osteotomi ile açılıp maksillanın genişletilerek konsolidasyona bırakılması, üzerinde çalışılması gereken bir konudur.

Cowan ve ark.²³⁶, yaptıkları çalışmada organ kültürü ortamında maksiller suturu açıp genişletmişler ve suturda oluşan yeni kemiğe etkisi yönüyle Nell-1 ve BMP-7 proteinlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma da suturda yapılan cerrahi genişletme yönüyle çalışmamıza benzemektedir.

Literatürde ekspansiyon ve retansiyon periyodu açısından farklı sürelerde çalışmaların mevcut olduğunu görmekteyiz.

Büyük ve ark.²³², ratlarda topikal ozonun kemik formasyonuna etkisini değerlendirdikleri çalışmada, 5 günlük ekspansiyon periyodu sonrası retansiyon periyodunu 10 gün olarak belirlemişlerdir.

Mörndal²³³, ratlarda premaksiller genişletme gerçekleştirdiği çalışmasında 27 saat genişletme uygulamış ve bu süreyi sutural ayrılma için yeterli bulmuştur.

Zahrowski ve Turley¹⁹⁶, rat premaksillasını sırayla 27, 40 ve 60 saat boyunca genişletmiş ve 60. saatte erken kemik formasyonu olduğunu gözlemlemiştir.

Ten Cate ve ark.⁸¹, rat sagittal suturunu genişlettikleri çalışmalarında sutur kenarlarında 3-4 gün içinde kemik formasyonunun başladığını, 2-3 hafta sonra ekspansiyon kuvvetinin azalarak sona ermesiyle birlikte kemikte ve suturda remodeling oluştuğunu rapor etmişlerdir.

Takahashi ve ark.⁸⁶, midpalatal sutur genişletmesi yaptıkları ratları 3 gruba ayırmış ve bu gruplardaki hayvanları sırasıyla 4, 7 ve 14. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre, açılan suturun 4. günde spindle-shaped fibroblastların görüldüğü fibröz doku ile dolmaya başladığını; 7. günde suturda poligonal-shaped

osteokondroprogenitör hücrelerden oluşan blastemanın görüldüğünü; 14. günde ise suturun kalsifiye olmuş kemik matriksi ile tamamen dolduğunu söylemişlerdir.

Hou ve ark.²²³, fareler üzerinde yaptıkları çalışmada kuvvet uygulaması sonucunda midpalatal suturda görülen genişleme sonrasında 7. günde palatal kemik uçlarında yeni kemik oluşumuyla birlikte bu oluşan yeni kemik yüzeyinde periosteal hücrelerin iyice artması sonucu 14. günde genişlemiş olan suturun içinin fibröz doku ile dolduğunu bildirmişlerdir.

Cheng ve ark.²³⁴, midpalatal suturdaki kemik formasyonuna, genişletme süresince laktoferrinin etkisini inceledikleri çalışmalarında 1, 4, 7 ve 14 günlük periyodlar sonunda değerlendirmelerini gerçekleştirmişlerdir.

Kara ve ark.¹⁹⁹, ratlarda sistemik thymoquinone uygulamasının kemik formasyonuna etkisini değerlendirdikleri çalışmada, ratların midpalatal suturunda 5 günlük ekspansiyon yapmış, konsolidasyon süresini 12 gün olarak belirlemişlerdir.

Birlik ve ark.²³⁷, nın enerji içeceklerinin etkilerini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında 5 günlük ekspansiyon sonrasında 12 günlük konsolidasyon periyodunu tercih ettiklerini görmekteyiz.

Literatürde ratlarda üst çene genişletmesi yapılan çalışmaların konsolidasyon süresi ortalama 1-14 gün arasında değişmektedir. Çalışmamızda ekspansiyon periyodu olmadığından retansiyon sürecinin cerrahi işlemden hemen sonra başladığı düşünülmektedir. Bu nedenden ve konsolidasyon periyodunun tamamı boyunca kemik formasyonununun değerlendirilmesi amaçlandığından dolayı çalışma sürecimiz 20 gün olarak belirlenmiştir.

Literatürde, yalnızca ekspansiyon süresince, ekspansiyon öncesi veya sonrası belirlenen sayıda gün boyunca etkisi değerlendirilecek madde sistemik veya lokal olarak verilmiştir.

Saito ve Shimizu¹¹⁸, Sawada ve Shimizu¹⁹² ve Chang ve ark.¹¹⁹ 'nın çalışmaları lokal uygulamalar içermektedir. Kara ve ark.²²⁴ ve Altan ve ark.¹⁹⁸ 'nın çalışmaları sistemik uygulamalar ile gerçekleştirilmeleri açısından çalışmamıza benzerlik göstermektedir.

Sistemik uygulamalarla pek çok farklı ajan kemik oluşumuna etkisi yönüyle incelenmiştir. Günlük diyetimizde bulunmaları ve sağlığımız açısından zararsız olmaları nedeniyle doğal bileşenlerin tedavide kullanımına yönelik araştırmalar önem kazanmaktadır. Diyetimizde çoğunlukla yer alan bir besin maddesini değerlendirmenin daha anlamlı olduğu düşüncesiyle çalışmamızda sistemik olarak uygulanan tannik asitin etkisi ele alınmıştır.

TA'nın doğrudan kemik metabolizmasına etkisine yönelik herhangi bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte literatürde Ca emilimine etkisi yönüyle bir çalışma mevcuttur¹⁷⁶. Fakat bu çalışma daha çok TA'nın, protein ve minerallerin emilimini ve kullanımını değiştirmesiyle ilgilidir. Çalışmada, börülce ve siyah çaydan elde edilen TA'lerin etkisi araştırılmıştır. 28 gün süren değerlendirmede verilecek TA miktarları 0.0057, 0.0171 ve 0.057 g / 100 g diyet olacak şekilde planlanarak erkek Sprague Dawley cinsi ratlara verilmiş ve 11-18 günlük süreç değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre sırasıyla börülce ve çay TA gruplarında kalsiyum emiliminin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda çayda bulunan TA'nın verildiği gruplarda 11-18 günlük süreçteki Ca emilimi benzerken, 26-27 günlük dönemde TA'nın dozuna bağlı olarak Ca emiliminin azaldığı gözlenmiştir.

Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmını, metallere bağlanarak çöktürme özelliklerinden yola çıkılarak yapılan metal toksisite çalışmalarının oluşturduğu görülmektedir. TA içeren yiyeceklerin, çeşitli şekillerde maruz kalınan ağır metallerden korunma üzerine olan etkileri gözlemlenmek üzere kadmiyum (Cd) toksisitesinin

araştırıldığı bir çalışmada, elde edilen sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde, Cd'un zararlı etkilerini ya da en azından bazı dokulardaki birikimini azaltma yönünde TA'nın etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır²³⁸. Tomaszewska ve ark.^{239,240}, aynı konu üzerine yaptıkları iki farklı çalışmada benzer şekilde sonuçlar elde etmişlerdir. Ratlarda TA'nın (TA;% 0.5,% 1.0,% 1.5,% 2.0 veya % 2.5) Cd ve Pb (kurşun) ağır metallerine maruz kalma durumunda kemiklerin yapısı ve özellikleri üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olup olmadığı araştırılmış, sadece Cd ve Pb'ye maruz bırakılan deneklerde trabeküler kemiğin mekanik dayanıklılığının ve eklem kıkırdağının kalınlığının azaldığı görülmüştür. Elde edilen bulgulara göre TA'nın, Cd ve Pb'ye maruz kalan ratlarda süngerimsi kemik parametrelerini iyileştirdiğini, muhtemelen maruziyeti azaltarak Cd ve Pb'nin uyandırdığı yıkıcı değişikliklerin bir miktarını dozla orantılı bir şekilde etkileyebileceğini düşündürmüştür²³⁹.

TA'nın, aynı zamanda kollajenin çapraz bağlarının oluşumunda önemli role sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur^{241,242, 243, 244}. Bedran-Russo ve ark.²⁴¹ TA kullanımının demineralize dentin özelliklerini, sertliğini artırarak etkilediğini belirtmişlerdir. TA tedavisinin, kolajenaz sindiriminin, özellikle %10 TA ve %20 TA için dentin matriksi üzerindeki etkisini inhibe ettiği, TA-dentin matriks kompleksi, her iki yapıştırıcı sistemi için bağlanma mukavemetinin artmasına neden olduğu ifade edilmiştir. Bir diğer çalışmada, Heijmen ve ark.²⁵³ yanık yaralarının tedavisinde olası bir terapötik ajan olarak kullanımını gözden geçirmek amacıyla, hasarlı kollajenin çapraz bağlanmasına TA'nın etkisini araştırmışlardır. Çapraz bağlanma derecesinin, ağırlıkça %6 ila %35 arasında değişen TA alımıyla orantılı olduğunu göstermişlerdir. TA ile muamele edilmiş dermal koyun kollajeni, kolajenaz veya pankreatik proteolitik enzimlere tabi tutulduğunda farklı çapraz bağlı kolajen materyallerine göre yavaş bir bozunma göstermiştir. Optimal çapraz bağlanma, ağırlıkça % 2 oranında bir tannik asit

çözültisi kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, TA'nın yanık tedavisinde, yanık toksinlerini bağlayarak ve geriye kalan dermal matriks degradasyonunu inhibe ederek, in vivo olarak bir fonksiyona sahip olabileceğini ve antimikrobiyaller olarak metal iyonlarıyla kombinasyona izin verebileceğini göstermektedir. Isenburg ve ark.²⁴⁴, TA kullanımından sonra kolajenin artan mekanik özelliklerini rapor etmişlerdir.

TA, bitki ürünlerinde doğal olarak bulunan en güçlü antioksidanlardan biridir^{245,246}. Çayda bulunduğu bilinen bu fenolik bileşik, lipid peroksidasyonunu önleyerek ve serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırarak antioksidan etki gösterir. Sebze ve meyvelerde bulunan fenolik bileşiklerin antioksidan etkileri özellikle redoks özelliklerinden ve iyi bir hidrojen vericisi olmalarından kaynaklanmaktadır^{247,248}.

Literatüre göre antioksidandan zengin besinlerin cerrahi işlem öncesinde ve sonrasında yetişkin hastalar için faydalı olacağı söylenmiştir. Gavino ve ark.²⁴⁹, kısmen hepatektomi yapılmış ratlarda besinsel antioksidanların lipid peroksidasyonuna ve karaciğer rejenerasyonuna olan etkisini incelemiştir. Ratlar cerrahi işlem öncesi antioksidan bileşiklerden zengin besinlerle 6 hafta besletilmiştir. Sonuç olarak, besinsel antioksidanların lipid peroksidasyonunu azalttığı ve cerrahi işlem sonrası karaciğer rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Literatürde antioksidan özellik gösteren pek çok ajanın değerlendirildiği çalışmalarda kemikleşmeye olumlu katkıda buldukları sonucuna varılmıştır. Birçok araştırmacı ve çalışma oksidatif stres ve kemik metabolizması arasında bir korelasyon göstermiştir. Oksidatif stres hücre içindeki serbest oksijen radikallerinin (ROS) kemik hücrelerinin preosteoblastik tabakadan osteoblastik tabakaya farklılaşmasını önlediği görüşüne varılmıştır²⁵⁰.

Ratlarda midpalatal sutur ekspansiyonu sonrasında suturda gerçekleşecek yeni kemik oluşumuna etkilerini incelemek üzere; Erdoğan ve ark.¹⁹⁷, capparıs spinosa, Altan ve ark.¹⁹⁸, sistemik propolis, Kara ve ark.¹⁹⁹, N.Sativa (Nigella Sativa) ve ana bileşeni TQ, Uysal ve ark. bor²⁰⁰, sistemik vitamin E²⁰¹, lokal vitamin C ²⁰² ve resveratrol²⁰³, Kara ve ark.²²⁴, ginkgo biloba, Farhadian ve ark.²⁰⁴ askorbik asid gibi antioksidan ajanları belirledikleri şekilde uygulamışlardır.

TA de bu anlamda sutural kemikleşmeye etkisi yönüyle incelenmeye değer antioksidan özelliğe sahip bir gıda maddesidir. Her ne kadar bu özelliği gereği ilk akla gelen kemikleşmeyi olumlu etkileyebileceği ihtimali olsa da geçmiş çalışmalarda yüksek dozlarında olumsuz etkilerinin ortaya çıktığının bildirilmesi ve hatta toksisitenin söz konusu olması, farklı dozlarının da değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda gruplar oluşturulurken üç farklı doz şeklinde planlanmıştır.

Tannik asitin dozu belirlenirken birkaç faktör dikkate alınmıştır. Öncelikle günlük hayatta besin maddeleri ile birlikte alınan bir ajanın değerlendirilmesi tercih edildiği için yetişkin bir insanın besinlerle günlük aldığı tannik asite göre ilk çalışma grubu belirlenmiştir. Diyetin TA konsantrasyonu, 70 kg'lık bir insan için günlük ortalama TA tüketiminin 400 mg olduğu ve 250 g'lık bir rat için eşdeğerde bulunmasıyla belirlenmiştir²⁵¹. Buna göre 250 gr rat başına günlük TA tüketimi 1,1 mg olarak hesaplanmıştır. Öte yandan, European Food Safety Authority (EFSA) nin belirttiği²⁵²; hayvan diyetinde yer alan TA miktarının 15 mg / kg'ı geçmemesi, Fekadu ve ark.'nın²⁵³, insanların günde 560 mg'dan fazla TA tüketmemesi gerektiğini bildiren çalışmaları dikkate alınmıştır.

Tannik asitin, piliçlerin yemlerine %0.5 oranında katıldığında büyüme hızında gerilemeye, %5 oranında katıldığında ise %70 mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir¹⁶². Ayrıca yüksek düzeyde tanen içeren yemle beslenen tavuklarda bacak

anomalileri görülmüştür. Tanenlerin metabolizma üzerine etkisine ilişkin çalışmalarda, koyunlarda tanen alımı arttığında plazmada büyüme hormonu seviyesinin arttığı görülmüştür. Ratlara diyetin %20'si oranında TA'nın verildiği bir çalışmada yem tüketiminin arttığı ancak, tüm ratlarda kilo kaybı görüldüğü bildirilmiştir¹⁶⁵.

Yapılan deneysel çalışmalarda, TA'nın belirli dozlara ulaştığında, toksik etkilere varan sonuçların ortaya çıktığı göz önünde bulundurularak, yüksek dozlarında olumsuz bir sonuç elde edilip edilmeyeceği görülmek üzere çalışmamızdaki diğer gruplar 10 ve 100 mg TA verilecek şekilde belirlenmiştir. Böylelikle tek bir doza bağlı kalmayıp farklı dozlarının farklı etkilerde bulunabileceği ihtimaline karşın bulguların geniş bir yelpazede ele alınmış olması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda konsolidasyon periyodu süresince çalışma gruplarına her gün planlanan ölçüde TA distile suda çözdürülerek oral gavaj ile verilmiştir. Kontrol grubuna ise distile su verilmiştir. Önceki çalışmalarda TA'nın ratların içme sularına katıldığını görmek mümkünken^{176,239,240} dozun standardizasyonu açısından oral gavaj ya da intraperitoneal yolun tercih edilmesi gerektiği düşünülmüştür. Besinlerle alınan bir maddenin etkisinin bu anlamda değerlendirilmesi istendiğinden, gastrointestinal sistemden geçmesi daha uygun bulunmuş, oral gavaj ile verilmesi tercih edilmiştir.

Kontrol grubuna distile su verilmesindeki amaç, diğer gruplara TA verilmesi sırasında gerek el ile tutulmaları gerek oral gavaj uygulamaları nedeniyle oluşabilecek stresi kontrol grubunda da oluşturmaktır. Böylelikle çalışma gruplarında stres kaynaklı hormonal değişiklikler sonucu; kilo kaybı, kemik metabolizmasındaki bozulma gibi çeşitli faktörlerin meydana getirebileceği farklılıkları ortadan kaldırarak bu anlamda grupları arası standardizasyon sağlanmıştır.

Çalışma başlangıcı ve sonunda deneklerin ağırlıklarının ölçülmesiyle elde edilen bulgulara göre kilo artışının olduğu görülmüş olup bu durum hem deneklerin çalışmayı

iyi tolere ettiklerini hem de literatürde yer alan, TA'nın yüksek dozlarında kilo azalmasının görüldüğü çalışmaların^{162,165} aksine böyle bir durumun yaşanmadığını gözler önüne sermiş, çalışmamızda kullanılan dozların fizyolojik olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, elde edilen histolojik kesitlerin incelenmesiyle TA uygulanan gruplarda sırasıyla 1, 10, 100 mg TA gruplarında osteoblast ve damar sayısının dozla orantılı olarak kontrol grubuna göre artış gösterdiği sonucuna varılmış, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Histomorfometrik değerlendirme, in vivo olarak kemik remodelinginin sayısal değerlendirmesinde oldukça sık kullanılan güvenilir bir yöntemdir^{197,198,209}.

Çalışmamızın histomorfometrik analizinde yeni kemik alanı ve fibröz doku alanı değerlendirildiğinde, en fazla yeni kemik alanı 100 mg TA grubunda görülmüş olup bunu sırasıyla 10 ve 1 mg TA grupları takip etmiş, en az alan kontrol grubunda ölçülmüştür. Bu yönüyle literatürde yer alan ve özellikle antioksidan ajanların kullanıldığı çalışmalar ile benzer bulgular elde edilmiştir. TA'nın antioksidan özellik göstermesi ile birlikte kollajen oluşumuna ve yara iyileşmesine olumlu etkisinin ortaya konulduğu çalışmalar da elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir. Literatürde antioksidan özellik gösteren ajanların etkisi bakımından yapılan çalışmalarda bulgularımızla benzer sonuçlar elde edilmiştir^{197,200,201,224}.

Erdoğan ve ark.¹⁹⁷, ratlarda midpalatal sutur genişletmesi yaptığı çalışmalarında, sistemik olarak cappariss spinosa ekstresi uyguladığı grupta midpalatal suturdaki kemik formasyon hızında ve miktarında kontrol grubuna göre artış olduğunu bildirmişlerdir.

Uysal ve ark.^{200,201}, lokal olarak 0.8 mg/kg ED-71 ve 3mg/kg bor uygulanmasının ortopedik olarak ekspanse edilmiş rat suturunda kemik formasyonunu artırdığını ve osteoblast sayısında belirgin bir artışa sebep olduğunu ortaya koymuşlardır.

Kara ve ark.²²⁴, ratlarda yapmış oldukları bir çalışmada, ginkgo biloba'nın deney grubunda diğer gruplara göre osteoblast sayısında belirgin bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine, Kara ve ark.¹⁹⁹, ratlarda yapmış oldukları başka bir çalışmada, deney grubunda diğer gruplara göre osteoblast sayısının TQ'nun (thymoquinone) etkisiyle arttığını bulmuşlardır.

Altan ve ark.¹⁹⁸, sistemik propolis uygulamasının ekspanse edilmiş rat suturundaki kemik formasyonuna etkisini inceledikleri çalışmalarında, osteoblast ve yeni damar sayısında propolis eklenen grupta diğer gruplara göre bir artış olduğunu göstermişlerdir.

Uysal ve ark.²⁰³, lokal olarak resveratrol uygulanmasının ortopedik olarak ekspanse edilmiş rat premaksiller suturunda, kemik formasyonunu artırdığını ve osteoblast sayısında belirgin bir artış olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda osteoklast sayısı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiş olup bu bulgu, literatürde yer alan bazı çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Lee ve ark.²¹⁹, hızlı üst çene genişletmesi sonrasında birinci nesil bifosfonat uygulaması yaparak osteoklastik aktivitenin baskılanması yoluyla kemik oluşumunu hızlandırdıklarını ve böylelikle meydana gelebilecek nüksün önlenilebilir olduğunu rapor etmişlerdir.

Kiki ve Erdem²⁵⁴, tavşanlara üst çene genişletmesi uyguladıkları çalışmalarında, iki günde bir somon balığı kalsitonini uygulanmasının osteoklast aktivitesini azaltarak nüksü istatistiksel olarak önemli oranda azalttığını göstermişlerdir.

Öztürk ve ark.²⁰⁹ zoledronik asit uygulamasının rat sagittal suturunda hızlı genişletme sonrasında kemik oluşumu ve nüks üzerine etkisini incelemişlerdir. Radyolojik, histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda zoledronik

asidin hızlı genişletme sonrasında rat sagittal suturundaki kemik oluşumunu artırarak nüks miktarını azalttığı tespit edilmiştir.

Relaps riskini azaltmak üzere rezorbsiyonun önüne geçmeyi amaçlayarak, osteoklast aktivitesini inhibe edici etkisinin mevcut olduğu materyallerin kullanıldığı çalışmalarda^{209,254,210}, osteoklastların kontrol gruplarına göre anlamlı derecede azalmış olduğunun görülmesi beklenen bir durumdur. Çalışmamızda gruplar arasında osteoklast sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemesi TA'nın osteoklast inhibisyonunda baskın rol oynamaması ile de açıklanabilmektedir. İncelenen preparatlarda osteoklastların genel olarak sayıca az olmalarının ve gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemesinin çalışma periyodumuz gereği 20 günlük bir süreç sonunda inceleme yapılması ile ilgili olduğu söylenebilir. Çünkü kemik remodelinginin kemik rezorbsiyonu ile başladığı, osteoklastların ilk 10-14 günlük süreçte aktif rol oynadığı, sonraki dönemin ise rezorbsiyon anlamında daha durgun geçtiği ve kemik yapımının baskın olduğu bilinmektedir¹³⁵. Dolayısı ile çalışmamızın süreci olan 20 günlük periyodun öncesi veya sonrasında değerlendirme yapılması ile osteoklastik aktivitenin daha farklı bir düzeyde olabileceği ve farklı sonuçlar elde edilebileceği ihtimal dahilindedir.

Çalışmamıza benzer olarak Cheng ve ark.²³⁴ LF 'nin (laktoferrin), hızlı palatal genişletme sırasında ratların midpalatal suturlarındaki kemik rezorbsiyonu üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında suturdaki kemiğin mineral yoğunluğunun anlamlı düzeyde arttığını göstermişler, osteoblast benzeri hücrelerin aktivitesinin ve yeni kemik oluşumu miktarının LF grubunda fazla olduğunu, osteoklastların aktivitesinin ise gruplar arasında belirgin bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sistemik olarak uygulanan TA'nın rat midpalatal suturuna yapılan osteotomi ile elde edilen üst çene genişletmesi sonrasında suturdaki kemik oluşumu üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada elde edilen bulgulara göre varılan sonuçlar şöyledir;

- 1) Midpalatal suturda gerçekleştirilen ekspansiyon ve sonrasında konsolidasyon periyodu boyunca TA verilmesi işlemi denekler tarafından iyi tolere edilmiş, tüm grupların ağırlıklarında, çalışmanın sonunda, çalışma başlangıcına göre artış olduğu görülmüştür.
- 2) Midpalatal sutur osteotomisi sonrasında retansiyon amacıyla santral dişlere yerleştirilen coil springler ve tutuculuklarını artırmak üzere yapılan uygulamalar yeterli stabilizasyonu sağlamıştır.
- 3) Histolojik incelemeler sonucunda, 1, 10 ve 100 mg TA uygulanan gruplarda yeni oluşan damar ve osteoblast sayısı istatistiksel olarak kontrol grubundan fazla bulunmuştur.
- 4) Gruplar arasında osteoklast sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- 5) Histomorfometrik değerlendirmeler sonucunda, TA verilen gruplarda ekspansiyon sonrasında rat midpalatal suturundaki kemik oluşumu, kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur.
- 6) TA uygulaması doza bağlı olarak kemik iyileşmesini olumlu yönde etkilemiştir.
- 7) Bu sonuçlar, TA verilen gruplarda, oluşan kemiğin miktar ve kalitesi göz önünde bulundurulduğunda, tedavi sonrası elde edilen durumun devamlılığını sağlamak, retansiyon için gerekli süreyi ve oluşabilecek relapsı en aza indirebilmek amacıyla TA'nın yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

- 8) TA'in erken dönem kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğunun tespit edilmesi nedeniyle uzun dönem kemik iyileşmesi üzerine olan etkilerinin de araştırılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.
- 9) TA kemik iyileşmesi üzerine olan olumlu etkilerinin yanında uygulanan yüksek dozların farklı organ ve sistemler üzerindeki etkilerinin daha ileri tetkik ve deneysel araştırmalar ile gözden geçirilmesi çalışılmaya değer bir konudur.



KAYNAKLAR

1. McNamara JA. Maxillary transverse deficiency. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2000, 117:567-570.
2. Bishara SE, Staley RN. Maxillary expansion: clinical implications. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1987, 91:3-14.
3. Ferrario VF, Garattini G, Colombo A, Filippi V, Pozzoli S, Sforza C. Quantitative effects of a nickel-titanium palatal expander on skeletal and dental structures in the primary and mixed dentition: a preliminary study. *The European Journal of Orthodontics*, 2003, 25:401-410.
4. Proffit WR, White RP, Sarver DM. Treatment of Moderate Nonskeletal Problems in Preadolescent Children. In: *Contemporary treatment of dentofacial deformity*, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 2000:418-448.
5. Haas AJ. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist*, 1961, 31:73-90.
6. Berger JL, Pangrazio-Kulbersh V, Borgula T, Kaczynski R. Stability of orthopedic and surgically assisted rapid palatal expansion over time. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1998, 114:638-645.
7. Timms DJ. A study of basal movement with rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics*, 1980, 77:500-507.
8. Altug Atac AT, Karasu HA, Aytac D. Surgically assisted rapid maxillary expansion compared with orthopedic rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 2006, 76:353-359.
9. Haas A. Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *The Angle Orthodontist*, 1980, 50:189-217.

10. Haas AJ. The treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist*, 1965, 35:200-217.
11. Andrews LF. The six keys to normal occlusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1972, 62:296-309.
12. Marshall SD, Southard KA, Southard TE. *Early transverse treatment, Seminars in Orthodontics*, 2005:130-139.
13. Ülgen M. Fonksiyonel Anomaliler. İçinde: *Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı*, 2. Baskı. Ankara, 2001:133-146.
14. Nerder PH, Bekke M, Solow B. The functional shift of the mandible in unilateral posterior crossbite and the adaptation of the temporomandibular joints: a pilot study. *The European Journal of Orthodontics*, 1999, 21:155-166.
15. Pinto AS, Buschang PH, Throckmorton GS, Chen P. Morphological and positional asymmetries of young children with functional unilateral posterior crossbite. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2001, 120:513-520.
16. Ingervall B, Thilander B. Activity of temporal and masseter muscles in children with a lateral forced bite. *The Angle Orthodontist*, 1975, 45:249-258.
17. Kutin G, Hawes RR. Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions. *American Journal of Orthodontics*, 1969, 56:491-504.
18. Hanson ML, Barnard LW, Case JL. Tongue-thrust in preschool children: Part II: Dental occlusal patterns. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1970, 57:15-22.
19. Sousa RVd, Ribeiro GLA, Firmino RT, Martins CC, Granville-Garcia AF, Paiva SM. Prevalence and associated factors for the development of anterior open bite

- and posterior crossbite in the primary dentition. *Brazilian Dental Journal*, 2014, 25:336-342.
20. da Silva Filho OG, Santamaria Jr M, Filho LC. Epidemiology of posterior crossbite in the primary dentition. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2007, 32:73-78.
 21. Basciftci F, Demir A, Uysal T, Sari Z. Prevalence of orthodontic malocclusions in Konya region school children. *Turkish Journal of Orthodontics*, 2002, 15:92-98.
 22. Gelgör İE, Karaman Aİ, Ercan E. Prevalence of malocclusion among adolescents in central anatolia. *European Journal of Dentistry*, 2007, 1:125.
 23. Pinheiro FHdSL, Garib DG, Janson G, Bombonatti R, Freitas MRd. Longitudinal stability of rapid and slow maxillary expansion. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 2014, 19:70-77.
 24. Wang Y, Shi B, Li Y, Zheng Q, Deng D-z. Comparative study of maxillary growth and occlusal outcome after autogenous rib grafting in complete cleft palate defect. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2006, 17:68-79.
 25. Isaacson RJ, Murphy TD. Some Effects Of Rapid Maxillary Expansion In Cleft Lip And Palate Patients. *The Angle Orthodontist*, 1964, 34:143-154.
 26. Ülgen M. Etiyoloji. İçinde: *Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı*, 2. Baskı. Ankara, 2001:149-205.
 27. Gray LP. Results of 310 cases of rapid maxillary expansion selected for medical reasons. *The Journal of Laryngology & Otology*, 1975, 89:601-614.
 28. Vig KW. Nasal obstruction and facial growth: the strength of evidence for clinical assumptions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1998, 113:603-611.

29. Tourne LP. The long face syndrome and impairment of the nasopharyngeal airway. *The Angle Orthodontist*, 1990, 60:167-176.
30. Harvold EP, Tomer BS, Vargervik K, Chierici G. Primate experiments on oral respiration. *American Journal of Orthodontics*, 1981, 79:359-372.
31. Behlfelt K, Linder-Aronson S, McWilliam J, Neander P, Laage-Hellman J. Dentition in children with enlarged tonsils compared to control children. *The European Journal of Orthodontics*, 1989, 11:416-429.
32. Øgaard B, Larsson E, Lindsten R. The effect of sucking habits, cohort, sex, intercanine arch widths, and breast or bottle feeding on posterior crossbite in Norwegian and Swedish 3-year-old children. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1994, 106:161-166.
33. Odont EL. Sucking, chewing, and feeding habits and the development of crossbite: a longitudinal study of girls from birth to 3 years of age. *The Angle Orthodontist*, 2001, 71:116-119.
34. Thilander B, Wahlund S, Lennartsson B. The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite. *The European Journal of Orthodontics*, 1984, 6:25-34.
35. Larsson E. The effect of dummy-sucking on the occlusion: a review. *European Journal of Orthodontics*, 1986, 8:127-130.
36. Suri L, Taneja P. Surgically assisted rapid palatal expansion: a literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2008, 133:290-302.
37. Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG. Dental and facial asymmetries: a review. *The Angle Orthodontist*, 1994, 64:89-98.

38. Ülgen M. Diş Kavsi, Çene Genişletilmesi. İçinde: *Ortodontik Tedavi Prensipleri*, 7. Baskı. Ankara, 2005:104-114.
39. Howe RP, McNamara JA, O'Connor KA. An examination of dental crowding and its relationship to tooth size and arch dimension. *American Journal of Orthodontics*, 1983, 83:363-373.
40. Staley RN, Stuntz WR, Peterson LC. A comparison of arch widths in adults with normal occlusion and adults with Class II, Division 1 malocclusion. *American Journal of Orthodontics*, 1985, 88:163-169.
41. Betts N, Vanarsdall R, Barber H, Higgins-Barber K, Fonseca R. Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. *The International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery*, 1995, 10:75-96.
42. Ricketts RM. Perspectives in the clinical application of cephalometrics: the first fifty years. *The Angle Orthodontist*, 1981, 51:115-150.
43. Magnusson A, Bjerklín K, Kim H, Nilsson P, Marcusson A. Three-dimensional computed tomographic analysis of changes to the external features of the nose after surgically assisted rapid maxillary expansion and orthodontic treatment: a prospective longitudinal study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2013, 144:404-413.
44. Landes CA, Laudemann K, Schübel F, Petruchin O, Mack M, Kopp S, Sader RA. Comparison of tooth-and bone-borne devices in surgically assisted rapid maxillary expansion by three-dimensional computed tomography monitoring: transverse dental and skeletal maxillary expansion, segmental inclination, dental tipping, and vestibular bone resorption. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2009, 20:1132-1141.

45. 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 and Maxillofacial Surgery*, 2009, 13:159-169.
46. 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. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2012, 142:825-833.
47. Macchi A, Carrafiello G, Cacciafesta V, Norcini A. Three-dimensional digital modeling and setup. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2006, 129:605-610.
48. Kurol J, Berglund L. Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *The European Journal of Orthodontics*, 1992, 14:173-179.
49. Linder A. Longitudinal study on the effect of early interceptive treatment in 4-year-old children with unilateral cross-bite. *European Journal of Oral Sciences*, 1989, 97:432-438.
50. Dutra ALT, Cardoso AC, Locks A, Bezerra ACB. Assessment of treatment for functional posterior cross-bites in patients at the deciduous dentition phase. *Brazilian Dental Journal*, 2004, 15:54-58.
51. de Silva Fo OG, Boas CV, Capelozza LF. Rapid maxillary expansion in the primary and mixed dentitions: a cephalometric evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1991, 100:171-179.

52. Kantomaa T. Correction of unilateral crossbite in the deciduous dentition. *The European Journal of Orthodontics*, 1986, 8:80-83.
53. Larsson E. The effect of dummy-sucking on the occlusion: a review. *The European Journal of Orthodontics*, 1986, 8:127-130.
54. Petré S, Bondemark L, Söderfeldt B. A systematic review concerning early orthodontic treatment of unilateral posterior crossbite. *The Angle Orthodontist*, 2003, 73:588-596.
55. Wahl N. Orthodontics in 3 millennia. Chapter 1: Antiquity to the mid-19th century. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2005, 127:255-259.
56. Bourdet B. *Recherches et observations sur toutes les parties de l'art du dentiste*. ed. JT Hérissant, 1757.
57. Fox J. *The natural history of the human teeth including a particular elucidation of the changes which take place during the second dentition and describing the proper mode of treatment to prevent irregularities of the teeth*. ed. Thomas Cox, 1803.
58. Delabarre CF. *Traité de la seconde dentition, et méthode naturelle de la diriger, suivis d'un aperçu de séméiotique bucale*. ed. el autor, 1819.
59. Kumar S, Sonal S, Khanum A, Rahman SN, Bano N. Comparative Biomechanics of Labial versus Lingual Fixed Appliances-A Review. *Journal of Dental & Oro-facial Research*, 2017, 13:56-60.
60. Philippe J. L'orthodontie d'Alexis Schangé en 1841. *L'Orthodontie française*, 2017, 88:213-217.
61. Hamarneh S. Dental exhibition & reference collection at the Smithsonian Institution. *Health services reports*, 1972, 87:291.

62. Tomes J. *A Course of Lectures on Dental Physiology and Surgery. From the London Medical Gazette.* ed. 1848.
63. Angell EH. Treatment irregularities of the permanent or adult dentition. *Dental Cosmos*, 1860, 1:540-4.
64. Goddard C. Separation of the superior maxilla at the symphysis. *Dental Cosmos*, 1893, 35:880-882.
65. Matteson A. In *Discussion of Palatal Expansion*, Tr. World's Columbian Dental Congress, 1894: 119.
66. Habersack K, Karoglan A, Sommer B, Benner KU. High-resolution multislice computerized tomography with multiplanar and 3-dimensional reformation imaging in rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2007, 131:776-781.
67. Spahl TJ, Witzig JW. The clinical management of basic maxillofacial orthopedic appliances. Hong Kong: Year Book Medical Publishers Inc., 1987:279-417.
68. Melsen B. Palatal growth studied on human autopsy material: a histologic microradiographic study. *American Journal of Orthodontics*, 1975, 68:42-54.
69. Persson M, Thilander B. Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *American Journal of Orthodontics*, 1977, 72:42-52.
70. Lines PA. Adult rapid maxillary expansion with corticotomy. *American Journal of Orthodontics*, 1975, 67:44-56.
71. Timms D, Vero D. The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to midpalatal synostosis. *British Journal of Oral Surgery*, 1981, 19:180-196.
72. Isaacson RJ, Ingram AH. Forces produced by rapid maxillary expansion: II. Forces present during treatment. *The Angle Orthodontist*, 1964, 34:261-270.

73. Kennedy III JW, Bell WH, Kimbrough O, James WB. Osteotomy as an adjunct to rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics*, 1976, 70:123-137.
74. Han UA, Kim Y, Park JU. Three-dimensional finite element analysis of stress distribution and displacement of the maxilla following surgically assisted rapid maxillary expansion. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2009, 37:145-154.
75. Brown GVI. *The surgery of oral and facial diseases and malformations: their diagnosis and treatment including plastic surgical reconstruction*. London: Lea and Febiger, 1938.
76. Köle H. Surgical operations on the alveolar ridge to correct occlusal abnormalities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1959, 12:515-529.
77. Converse JM, Horowitz SL. The surgical-orthodontic approach to the treatment of dentofacial deformities. *American Journal of Orthodontics*, 1969, 55:217-243.
78. Cleall JF, Bayne DI, Posen JM, Subtelny JD. Expansion of the midpalatal suture in the monkey. *The Angle Orthodontist*, 1965, 35:23-35.
79. Starnbach H, Bayne D, Cleall J, Subtelny JD. Facioskeletal and dental changes resulting from rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 1966, 36:152-164.
80. Gardner GE, Kronman JH. Cranioskeletal displacements caused by rapid palatal expansion in the rhesus monkey. *American Journal of Orthodontics*, 1971, 59:146-155.
81. Ten Cate A, Freeman E, Dickinson J. Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *American Journal of Orthodontics*, 1977, 71:622-636.

82. Cotton LA. Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1978, 73:1-23.
83. Hicks EP. Slow maxillary expansion: a clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force. *American Journal of Orthodontics*, 1978, 73:121-141.
84. Ghafari J. Palatal sutural response to buccal muscular displacement in the rat. *American Journal of Orthodontics*, 1984, 85:351-356.
85. Mörndal O. The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue. *The European Journal of Orthodontics*, 1987, 9:288-294.
86. Takahashi I, Mizoguchi I, Nakamura M, Sasano Y, Saitoh S, Kagayama M, Mitani H. Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in rats. *Bone*, 1996, 18:341-348.
87. Kalogirou K, Ahlgren J, Klinge B. Effects of buccal shields on the maxillary dentoalveolar structures and the midpalatal suture—histologic and biometric studies in rabbits. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1996, 109:521-530.
88. Parr JA, Garetto LP, Wohlford ME, Arbuckle GR, Roberts WE. Sutural expansion using rigidly integrated endosseous implants: an experimental study in rabbits. *The Angle Orthodontist*, 1997, 67:283-290.
89. Biederman W. A hygienic appliance for rapid expansion. *The Journal of Practical Orthodontics*, 1968, 2:67-70.
90. Ricketts RM. The influence of orthodontic treatment on facial growth and development. *The Angle Orthodontist*, 1960, 30:103-133.

91. Isaacson RJ, Wood JL, Ingram AH. Forces produced by rapid maxillary expansion: I. Design of the force measuring system. *The Angle Orthodontist*, 1964, 34:256-260.
92. Arndt W. Nickel titanium palatal expander. *Journal of Clinical Orthodontics*, 1993, 27:129-137.
93. Darendeliler MA, Strahm C, Joho J-P. Light maxillary expansion forces with the magnetic expansion device. A preliminary investigation. *The European Journal of Orthodontics*, 1994, 16:479-490.
94. Toroglu MS, Uzel E, Kayalioglu M, Uzel II. Asymmetric maxillary expansion (AMEX) appliance for treatment of true unilateral posterior crossbite. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2002, 122:164-173.
95. Wichelhaus A, Geserick M, Ball J. A new nickel titanium rapid maxillary expansion screw. *Journal of Clinical Orthodontics*, 2004, 38:677.
96. Lagravere MO, Major PW, Flores-Mir C. Skeletal and dental changes with fixed slow maxillary expansion treatment: a systematic review. *The Journal of the American Dental Association*, 2005, 136:194-199.
97. Bell RA. A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age. *American Journal of Orthodontics*, 1982, 81:32-37.
98. Zimring JF, Isaacson RJ. Forces produced by rapid maxillary expansion: III. Forces present during retention. *The Angle Orthodontist*, 1965, 35:178-186.
99. Trenouth MJ, Mew JR, Gibbs WW. A cephalometric evaluation of the Biobloc technique using matched normative data. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 2001, 62:466-475.
100. İşeri H, Özsoy S. Semirapid maxillary expansion—a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *The Angle Orthodontist*, 2004, 74:71-78.

101. Sandikçiolu M, Hazar S. Skeletal and dental changes after maxillary expansion in the mixed dentition. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1997, 111:321-327.
102. Haas AJ. Palatal expansion: just the beginning of dentofacial orthopedics. *American Journal of Orthodontics*, 1970, 57:219-255.
103. Lamparski Jr DG, Rinchuse DJ, Close JM, Sciote JJ. Comparison of skeletal and dental changes between 2-point and 4-point rapid palatal expanders. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2003, 123:321-328.
104. Sarver DM, Johnston MW. Skeletal changes in vertical and anterior displacement of the maxilla with bonded rapid palatal expansion appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1989, 95:462-466.
105. Lagravere MO, Major PW, Flores-Mir C. Long-term dental arch changes after rapid maxillary expansion treatment: a systematic review. *The Angle Orthodontist*, 2005, 75:155-161.
106. Betts NJ. Surgically assisted maxillary expansion. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 2016, 24:67-77.
107. Vanarsdall Jr RL In Transverse dimension and long-term stability, *Seminars in Orthodontics*, Elsevier: 1999, 5:171-180.
108. Baysal A, Karadede I, Hekimoglu S, Ucar F, Ozer T, Veli İ, Uysal T. Evaluation of root resorption following rapid maxillary expansion using cone-beam computed tomography. *The Angle Orthodontist*, 2011, 82:488-494.
109. Garib DG, Henriques JFC, 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. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2006, 129:749-758.

110. Silverstein K, Quinn PD. Surgically-assisted rapid palatal expansion for management of transverse maxillary deficiency. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1997, 55:725-727.
111. 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. *The European Journal of Orthodontics*, 2004, 26:391-395.
112. Koudstaal M, Poort L, Van der Wal K, Wolvius E, Prah-Andersen B, Schulten A. Surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME): a review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2005, 34:709-714.
113. Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clinical Orthopedics and Related Research*, 1989:263-285.
114. Proffit WR, White RP, Sarver DM. Combined Surgical and Orthodontic Treatment. In: *Contemporary Treatment of Dentofacial Deformity*, 3th ed. St. Louis, Mosby, 2000:678-686.
115. Wang Y-C, Chang PM, Liou EJ-W. Opening of circumaxillary sutures by alternate rapid maxillary expansions and constrictions. *The Angle Orthodontist*, 2009, 79:230-234.
116. Ekström C, Henrikson CO, Jensen R. Mineralization in the midpalatal suture after orthodontic expansion. *American Journal of Orthodontics*, 1977, 71:449-455.
117. Sarnäs K-V, Björk A, Rune B. Long-term effect of rapid maxillary expansion studied in one patient with the aid of metallic implants and roentgen stereometry. *The European Journal of Orthodontics*, 1992, 14:427-432.

118. Saito S, Shimizu N, of Dentistry FNUS. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1997, 111:525-532.
119. Chang HN, Garetto LP, Katona TR, Potter RH, Roberts WE. Angiogenic induction and cell migration in an orthopaedically expanded maxillary suture in the rat. *Archives of Oral Biology*, 1996, 41:985-994.
120. Chang HN, Garetto LP, Potter RH, Katona TR, Lee CH, Roberts WE. Angiogenesis and osteogenesis in an orthopedically expanded suture. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1997, 111:382-390.
121. Storey E. Tissue response to the movement of bones. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1973, 64:229-247.
122. Premkumar S. Biology of Bone and Cartilage. In: *Textbook of Craniofacial Growth*, 1st ed. JP Medical Ltd, 2011:1-17.
123. Guyton AC HJ. Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone and Teeth. In: *Textbook of Medical Physiology*, W.B. Saunders Company, 13th ed. 2016:1000-1016.
124. Sommerfeldt D, Rubin C. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *European Spine Journal*, 2001, 10:S86-S95.
125. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Archives of Biochemistry and biophysics*, 2014, 561:3-12.
126. Hernandez-Gil IF-T, Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Jerez LB. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006, 11:E47-51.

127. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *European Journal of Cancer Care*, 2017, 26:e12740.
128. Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene*, 2005, 357:1-8.
129. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/ β -catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Developmental Cell*, 2005, 8:739-750.
130. Miller SC, Bowman B, Jee W. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microscopy*, 1989, 3:953-960; discussion 960-951.
131. Aarden EM, Nijweide PJ, Burger EH. Function of osteocytes in bone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1994, 55:287-299.
132. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM, Plesner T, Delaisse J-M. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *The American Journal of Pathology*, 2009, 174:239-247.
133. Mosley JR. Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 2000, 37:189.
134. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 2006, 235:176-190.
135. Datta H, Ng W, Walker J, Tuck S, Varanasi S. The cell biology of bone metabolism. *Journal of Clinical Pathology*, 2008, 61:577-587.
136. Mikuni-Takagaki Y. Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 1999, 17:57-60.

137. Kamioka H, Honjo T, Takano-Yamamoto T. A three-dimensional distribution of osteocyte processes revealed by the combination of confocal laser scanning microscopy and differential interference contrast microscopy. *Bone*, 2001, 28:145-149.
138. Zhao S, Kato Y, Zhang Y, Harris S, Ahuja S, Bonewald L. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002, 17:2068-2079.
139. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101:16689-16694.
140. Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan RL, Bidwell JP. A model for mechanotransduction in bone cells: The load-bearing mechanosomes. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2003, 88:104-112.
141. Lanyon L. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcified Tissue International*, 1993, 53:S102-S107.
142. Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocrine Reviews*, 1996, 17:308-332.
143. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, 1092:385-396.
144. Hernández-Gil I, Gracia MAA, Pingarrón M, Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006, 11:E151-215.
145. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, 1116:281-290.

146. Vaes G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clinical orthopaedics and Related Research*, 1988:239-271.
147. Warshawsky H, Goltzman D, Rouleau M, Bergeron J. Direct in vivo demonstration by radioautography of specific binding sites for calcitonin in skeletal and renal tissues of the rat. *The Journal of Cell Biology*, 1980, 85:682-694.
148. Mizuno Y, Hosoi T, Inoue S, Ikegami A, Kaneki M, Akedo Y, Nakamura T, Ouchi Y, Chang C, Orimo H. Immunocytochemical identification of androgen receptor in mouse osteoclast-like multinucleated cells. *Calcified Tissue International*, 1994, 54:325-326.
149. Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee V, Compston J. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone*, 1997, 21:137-142.
150. Xu LX, Kukita T, Nakano Y, Yu H, Hotokebuchi T, Kuratani T, Iijima T, Koga T. Osteoclasts in normal and adjuvant arthritis bone tissues express the mRNA for both type I and II interleukin-1 receptors. *Laboratory investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 1996, 75:677-687.
151. Gartner LP, Hiatt JL. Cartilage and Bone. In: *Color Textbook of Histology, e-book*. 3rd ed. Elsevier Health Sciences, 2006:131-157.
152. Firestein GS, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology, e-book*. 9th ed. Elsevier Health Sciences, 2013:61-67.
153. Ülgen M. Yüz İskeletinın Büyüme Ve Gelişimi. İçinde: *Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı*, 2. Baskı. Ankara, 2001:213-304.

154. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *The Anatomical Record*, 1990, 226:403-413.
155. Wise G, King G. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research*, 2008, 87:414-434.
156. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature Medicine*, 2011, 17:1231.
157. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nature Medicine*, 2011, 17:1235.
158. Tamama K, Fan VH, Griffith LG, Blair HC, Wells A. Epidermal growth factor as a candidate for ex vivo expansion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2006, 24:686-695.
159. Bonyadi M, Waldman SD, Liu D, Aubin JE, Grynpas MD, Stanford WL. Mesenchymal progenitor self-renewal deficiency leads to age-dependent osteoporosis in Sca-1/Ly-6A null mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100:5840-5845.
160. Jansman A. Tannins in feedstuffs for simple-stomached animals. *Nutrition Research Reviews*, 1993, 6:209-236.
161. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition Reviews*, 1998, 56:317-333.
162. Üstün F, Aydın SA. Tanenler 2. Toksisiteleri, beslenme üzerine etkileri, detannifikasyon. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2007, 33:33-41.

163. Cannas A. Tannins: fascinating but sometimes dangerous molecules. *Animal Science, Cornell University*. www.abc.cornell.edu/plants/toxicagents/tannin/index.html, 2001.
164. Şener S, Yıldırım M. Veteriner Toksikoloji. *Teknik Yayıncılık, İstanbul*, 2000:221-223.
165. Shelton H, Gutteridge R. *Forage tree legumes in tropical agriculture*. ed. Tropical Grassland Society of Australia, 1998.
166. Łabieniec M, Gabryelak T. Oxidatively modified proteins and DNA in digestive gland cells of the fresh-water mussel *Unio tumidus* in the presence of tannic acid and its derivatives. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2006, 603:48-55.
167. Cowan MM. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 1999, 12:564-582.
168. Bhat TK, Singh B, Sharma OP. Microbial degradation of tannins—a current perspective. *Biodegradation*, 1998, 9:343-357.
169. Goel G, Puniya A, Aguilar C, Singh K. Interaction of gut microflora with tannins in feeds. *Naturwissenschaften*, 2005, 92:497-503.
170. Mangan J. Nutritional effects of tannins in animal feeds. *Nutrition research reviews*, 1988, 1:209-231.
171. Yılmaz O. *Quercus petraea* Subsp. *İberica* Yapraklarındaki Total Fenolik Bileşik Miktarı Üzerine Mevsimsel Değişikliklerin Etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5:29-34.
172. Hagerman AE, Robbins CT, Weerasuriya Y, Wilson TC, McArthur C. Tannin chemistry in relation to digestion. *Journal of Range Management*, 1992:57-62.

173. Taffetani S, Ueno Y, Meng F, Venter J, Francis H, Glaser S, Alpini G, Patel T. Tannic acid inhibits cholangiocyte proliferation after bile duct ligation via a cyclic adenosine 5', 3'-monophosphate-dependent pathway. *The American Journal of Pathology*, 2005, 166:1671-1679.
174. Marienfeld C, Tadlock L, Yamagiwa Y, Patel T. Inhibition of cholangiocarcinoma growth by tannic acid. *Hepatology*, 2003, 37:1097-1104.
175. Akiyama H, Fujii K, Yamasaki O, Oono T, Iwatsuki K. Antibacterial action of several tannins against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001, 48:487-491.
176. Chang M-CJ, Bailey JW, Collins J. Dietary tannins from cowpeas and tea transiently alter apparent calcium absorption but not absorption and utilization of protein in rats. *The Journal of Nutrition*, 1994, 124:283-288.
177. Labieniec M, Gabryelak T. Effects of tannins on Chinese hamster cell line B14. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2003, 539:127-135.
178. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 2007, 13:202-212.
179. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji Dergisi*, 2003, 136:47-53.
180. Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. *International Journal of Environmental Health Research*, 2014, 24:378-399.

181. Humans IWGotEotCRoCt. *Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry*. ed. International Agency for Research on Cancer, 1993.
182. Kumar R, Singh M. Tannins: their adverse role in ruminant nutrition. *Journal of agricultural and food chemistry*, 1984, 32:447-453.
183. Kaya S, Yavuz H. Yem ve yem hammaddelerinde bulunan olumsuzluk faktörleri ve hayvanlara yönelik etkileri: 1: Organik nitelikli olumsuzluk faktörleri. *Ankara Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1993, 40:586-614.
184. Champ MM-J. Non-nutrient bioactive substances of pulses. *British Journal of Nutrition*, 2002, 88:307-319.
185. Salem HB, Saghrouni L, Nefzaoui A. Attempts to deactivate tannins in fodder shrubs with physical and chemical treatments. *Animal Feed Science and Technology*, 2005, 122:109-121.
186. Makkar H. Effects and fate of tannins in ruminant animals, adaptation to tannins, and strategies to overcome detrimental effects of feeding tannin-rich feeds. *Small Ruminant Research*, 2003, 49:241-256.
187. Gutteridge RC, Shelton HM, Mathison GW. *Forage tree legumes in tropical agriculture*. ed. Cab International Wallingford, 1994.
188. Worden AN, Daling T. *UFAW handbook on the care and management of laboratory animals*. ed. Bailliere, Tindall And Cox.; London, 1947.
189. Soylyu SM. Rat fizyolojisi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2010, 23:2.
190. Kvam E. Tissue changes incident to movement of rat molars. 1967.
191. An YH, Friedman RJ. *Animal Models in Orthopedic Research*. Boca Raton, CRC Press, 1999, 251-259.

192. Sawada M, Shimizu N. Stimulation of bone formation in the expanding midpalatal suture by transforming growth factor- β 1 in the rat. *European Journal of Orthodontics*, 1996, 18:169-179.
193. da Silva Filho OG, Lara TS, Da Silva HC, Bertoz FA. Post expansion evaluation of the midpalatal suture in children submitted to rapid palatal expansion: a CT study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2007, 31:142-148.
194. Arat ZM, Gökalp H, Atasever T, Türkkahraman H. ^{99m}Tc-methylene diphosphonate uptake in maxillary bone during and after rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 2003, 73:545-549.
195. Mew J. Relapse following maxillary expansion: a study of twenty-five consecutive cases. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1983, 83:56-61.
196. Zahrowski JJ, Turley PK. Force magnitude effects upon osteoprogenitor cells during premaxillary expansion in rats. *The Angle Orthodontist*, 1992, 62:197-202.
197. Erdogan MS, Babacan H, Kara MI, Gurler B, Akgul H, Soyler DA. Effect of Capparis spinosa extract on sutural ossification: A stereological study. *Archives of Oral Biology*, 2015, 60:1146-1152.
198. Altan BA, Kara IM, Nalcaci R, Ozan F, Erdogan SM, Ozkut MM, Inan S. Systemic propolis stimulates new bone formation at the expanded suture: a histomorphometric study. *The Angle Orthodontist*, 2012, 83:286-291.
199. Kara MI, Erciyas K, Altan AB, Ozkut M, Ay S, Inan S. Thymoquinone accelerates new bone formation in the rapid maxillary expansion procedure. *Archives of Oral Biology*, 2012, 57:357-363.

200. Uysal T, Ustdal A, Sonmez MF, Ozturk F. Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *The Angle Orthodontist*, 2009, 79:984-990.
201. Uysal T, Amasyali M, Enhos S, Sonmez MF, Sagdic D. Effect of ED-71, a new active vitamin D analog, on bone formation in an orthopedically expanded suture in rats. A histomorphometric study. *European Journal of Dentistry*, 2009, 3:165.
202. Uysal T, Amasyali M, Olmez H, Enhos S, Kararlioglu Y, Gunhan O. Effect of vitamin C on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. Early bone changes. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 2011, 72:290.
203. Uysal T, Gorgulu S, Yagci A, Kararlioglu Y, Gunhan O, Sagdic D. Effect of resveratrol on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture: early bone changes. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 2011, 14:80-87.
204. Farhadian N, Miresmaeili A, Azar R, Zargaran M, Moghimbeigi A, Soheilifar S. Effect of dietary ascorbic acid on osteogenesis of expanding midpalatal suture in rats. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 2015, 12:39.
205. Buyuk SK, Ramoglu SI, Sonmez MF. The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *European Journal of Orthodontics*, 2016, 38:281-285.
206. Ekizer A, Yalvac ME, Uysal T, Sonmez MF, Sahin F. Bone marrow mesenchymal stem cells enhance bone formation in orthodontically expanded maxillae in rats. *The Angle Orthodontist*, 2015, 85:394-399.
207. Jiang Y, Liu H, Guo J, Tang G, Qian Y. Stimulation of bone formation in the expanding premaxillary suture with a GSK-3 β inhibitor. *Oral Diseases*, 2013, 19:73-79.

208. Zhong WJ, Zhang WB, Ma JQ, Wang H, Pan YC, Wang L. Periostin-like-factor-induced bone formation within orthopedic maxillary expansion. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 2011, 14:198-205.
209. Öztürk F, Babacan H, Gümüş C. Effects of zoledronic acid on sutural bone formation: a computed tomography study. *The European Journal of Orthodontics*, 2011, 34:141-146.
210. Öztürk F, Babacan H, İnan S, Gümüş C. Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: a histologic and immunohistochemical study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011, 140:e31-e41.
211. Utreja A, Bain C, Turek B, Holland R, AlRasheed R, Sorkhdini P, Roberts WE. Maxillary expansion in an animal model with light, continuous force. *The Angle Orthodontist*, 2018, 88:306-313.
212. Che X, Guo J, Wang L, Miao C, Ge L, Tian Z, Wang J. Involvement of the nonneuronal cholinergic system in bone remodeling in rat Midpalatal suture after rapid maxillary expansion. *BioMed Research International*, 2016, 2016.
213. Sadikoglu T, Nalbantgil D, Ulkur F, Ulas N. Effect of hyaluronic acid on bone formation in the expanded interpremaxillary suture in rats. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 2016, 19:154-161.
214. Kazancioglu HO, Aksakalli S, Ezirganli S, Birlik M, Esrefoglu M, Acar AH. Effect of caffeic acid phenethyl ester on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. *Drug Design, Development and Therapy*, 2015, 9:6483.
215. Guo J, Wang L, Xu H, Che X. Effect of heterologous bone marrow mononuclear cell transplantation on midpalatal expansion in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015, 9:1235-1240.

216. Varma M, Chai J-K, Meguid MM, Laviano A, Gleason JR, Yang Z-J, Blaha V. Effect of estradiol and progesterone on daily rhythm in food intake and feeding patterns in Fischer rats. *Physiology & Behavior*, 1999, 68:99-107.
217. Steenvoorden GP, Velde JPvd, Prahl-Andersen B. The effect of duration and magnitude of tensile mechanical forces on sutural tissue in vivo. *The European Journal of Orthodontics*, 1990, 12:330-339.
218. Miyawaki S, Forbes DP. The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the Sprague-Dawley rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1987, 92:123-133.
219. Lee K, Sugiyama H, Imoto S, Tanne K. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *The Angle Orthodontist*, 2001, 71:265-273.
220. Tanaka E, Miyawaki Y, Del Pozo R, Tanne K. Changes in the biomechanical properties of the rat interparietal suture incident to continuous tensile force application. *Archives of Oral Biology*, 2000, 45:1059-1064.
221. Yen E, Yue C, Suga D. Effect of force level on synthesis of type III and type I collagen in mouse interparietal suture. *Journal of Dental Research*, 1989, 68:1746-1751.
222. Kanekawa M, Shimizu N. Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1998, 114:646-653.
223. Hou B, Fukai N, Olsen BR. Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. *Bone*, 2007, 40:1483-1493.
224. Kara MI, Altan AB, Sezer U, Erdoğan MŞ, Inan S, Ozkut M, Nalcacı R. Effects of Ginkgo biloba on experimental rapid maxillary expansion model: a

- histomorphometric study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2012, 114:712-718.
225. Uysal T, Amasyali M, Enhos S, Karslioglu Y, Yilmaz F, Gunhan O. Effect of periosteal stimulation therapy on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 2010, 13:89-95.
226. Tanaka E, Miyawaki Y, Tanaka M, Watanabe M, Lee K, del Pozo R, Tanne K. Effects of tensile forces on the expression of type III collagen in rat interparietal suture. *Archives of Oral Biology*, 2000, 45:1049-1057.
227. Takahashi O. Histological investigations on the effect of interrupted expansion force applied to the midpalatal suture in the rat. *Nichidai koku kagaku= Nihon University Journal of Oral Science*, 1990, 16:212-236.
228. Kobayashi E, Hashimoto F, Kobayashi Y, Sakai E, Miyazaki Y, Kamiya T, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Force-induced rapid changes in cell fate at midpalatal suture cartilage of growing rats. *Journal of Dental Research*, 1999, 78:1495-1504.
229. Koehne T, Kahl-Nieke B, Amling M, Korbmacher-Steiner H. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates interferes with orthodontically induced midpalatal suture expansion in mice. *Clinical Oral Investigations*, 2018:1-7.
230. Uysal T, Sari Z, Basciftci FA, Memili B. Intermaxillary tooth size discrepancy and malocclusion: is there a relation? *The Angle Orthodontist*, 2005, 75:208-213.
231. Göçtürk C., *Ratlarda üst çene genişletmesi sonrası teriparatid, kalsiyum ve d vitamini uygulamalarının süturda yeni kemik yapımı üzerine etkilerinin histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmesi*, (Doktora tezi), Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas, 2013.

232. Buyuk SK, Ramoglu SI, Sonmez MF. The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *European Journal of Orthodontics*, 2015, 38:281-285.
233. Mörndal O. DNA-synthesis in mechanically stimulated osteogenic tissue: an autoradiographic study using tritiated thymidine. *The European Journal of Orthodontics*, 1986, 8:30-34.
234. Cheng Y, Sun J, Zhou Z, Pan J, Zou S, Chen J. Effects of lactoferrin on bone resorption of midpalatal suture during rapid expansion in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2018, 154:115-127.
235. Southard KA, Forbes DP. The effects of force magnitude on a sutural model: a quantitative approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 1988, 93:460-466.
236. Cowan CM, Cheng S, Ting K, Soo C, Walder B, Wu B, Kuroda Si, Zhang X. Nell-1 induced bone formation within the distracted intermaxillary suture. *Bone*, 2006, 38:48-58.
237. Birlik M, Kazancioglu HO, Aydin MS, Aksakalli S, Ezirganli S. Effect of Energy Drink on Bone Formation in the Expanded Inter-Premaxillary Suture. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2017, 28:285-289.
238. Coşan DT, Aylin D, Soyocak A, Çolak E, ÇiçekK A, Hülyam K. Kadmiyum Toksisitesi Oluşturulan Sıçanlarda Tannik Asitin, Ağır Metal Giderimi ve Bazı Biyokimyasal Değerler Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 18:146-153.
239. Tomaszewska E, Dobrowolski P, Winiarska-Mieczan A, Kwiecień M, Muszyński S, Tomczyk A. The effect of tannic acid on bone mechanical and geometric properties, bone density, and trabecular histomorphometry as well as the

- morphology of articular and growth cartilages in rats co-exposed to cadmium and lead is dose dependent. *Toxicology and Industrial Health*, 2017, 33:855-866.
240. Tomaszewska E, Dobrowolski P, Winiarska-Mieczan A, Kwiecień M, Tomczyk A, Muszyński S. The effect of tannic acid on the bone tissue of adult male Wistar rats exposed to cadmium and lead. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2017, 69:131-141.
241. Bedran-Russo A, Yoo K, Ema K, Pashley DH. Mechanical properties of tannic-acid-treated dentin matrix. *Journal of Dental Research*, 2009, 88:807-811.
242. Heijmen F, Du Pont J, Middelkoop E, Kreis R, Hoekstra M. Cross-linking of dermal sheep collagen with tannic acid. *Biomaterials*, 1997, 18:749-754.
243. Jastrzebska M, Zalewska-Rejda J, Wrzalik R, Kocot A, Mroz I, Barwinski B, Turek A, Cwalina B. Tannic acid-stabilized pericardium tissue: IR spectroscopy, atomic force microscopy, and dielectric spectroscopy investigations. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2006, 78:148-156.
244. Isenburg JC, Karamchandani NV, Simionescu DT, Vyavahare NR. Structural requirements for stabilization of vascular elastin by polyphenolic tannins. *Biomaterials*, 2006, 27:3645-3651.
245. Gülçin İ, Huyut Z, Elmastaş M, Aboul-Enein HY. Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry*, 2010, 3:43-53.
246. Pulido R, Bravo L, Saura-Calixto F. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48:3396-3402.

247. Banerjee A, Dasgupta N, De B. In vitro study of antioxidant activity of Syzygium cumini fruit. *Food Chemistry*, 2005, 90:727-733.
248. Aydın SA, Üstün F. Tanenler 1 Kimyasal Yapıları, Farmakolojik Etkileri, Analiz Yöntemleri. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2007, 33:21-31.
249. Gavino VC, Dillard CJ, Tappel AL. Effect of dietary vitamin E and Santoquin on regenerating rat liver. *Life Sciences*, 1985, 36:1771-1777.
250. Bai X-c, Lu D, Bai J, Zheng H, Ke Z-y, Li X-m, Luo S-q. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF- κ B. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 314:197-207.
251. Reddy N, Pierson M, Sathe S, Salunkhe D. Dry bean tannins: a review of nutritional implications. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1985, 62:541-549.
252. Additives EPo, Feed PoSuiA. Scientific Opinion on the safety and efficacy of tannic acid when used as feed flavouring for all animal species. *EFSA Journal*, 2014, 12:3828.
253. Fekadu H, Beyene F, Desse G. Effect of Traditional Processing Methods on Nutritional Composition and Anti-nutritional Factors of Anchote (*Coccinia Abyssinica* (Lam.) Cogn.) Tubers Grown in Western Ethiopia. *J. Food Process. Technol*, 2013, 4:249.
254. Kiki A, Erdem A. Tavşanlarda Maksiller Genişletme ve Relaps: Deneysel Çalışma. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2006, 2006:7-13.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Merve ÖZER AŞKIN Doğum Tarihi: 29.10.1990 Doğum Yeri: Merkez/Erzincan Medeni Hali: Evli Uyruğu: TC Adres: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, ERZURUM Tel: Faks: E-mail: m.ozerr.90@gmail.com
Eğitim
Lise: Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2004-2008) Lisans: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2008-2013) Uzmanlık: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı (2015-2019)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
Türk Ortodonti Derneği
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1800159451
Konu : HADYEK Kararı.

23.05.2018

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 02.05.2018 tarihli ve 25330273-929-E.1800136603 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınıza; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 22.05.2018 tarih ve 6 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 126 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmanın yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

TOPLANTI TARİHİ : 22.05.2018

TOPLANTI SAYISI : 6

KARAR NO 126: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı, Klinik Diş Hekimliği Bölümü, Ortodonti Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Ali KİKİ'nin yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Ratlarda Midpalatal Suture Osteotomisi İle Uygulanan Üst Çene Genişletmesi Sonrası Kemik Oluşumuna Tannik Asit'in Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli araştırma çalışması ile ilgili Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığının 02.05.2018 tarih ve 25330273-929-E.1800136603 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/f/birim/veteriner-fakultesi>

Kep Adresi: atauni@bml.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



birliği ile kabulüne; karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakóltesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 231 7222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#!birim=veteriner-fakultesi>

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 231 7244
E-Posta: vettak@atauni.edu.tr

