



**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK STRONSYUM RANELAT UYGULAMASININ  
MANDİBULAR İLERLETME YAPILAN RATLARDA KONDİL  
BÜYÜMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK  
İNCELENMESİ**

**Dt. Hasan CAMCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS**

**2017**



**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK STRONSIYUM RANELAT UYGULAMASININ  
MANDİBULAR İLERLETME YAPILAN RATLARDA KONDİL  
BÜYÜMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK  
İNCELENMESİ**

**Dt. Hasan CAMCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**PROF. DR. CENK DORUK**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

**2017**

**“Sistemik Stronsiyum Ranelat Uygulamasının Mandibular İlerletme Yapılan Ratlarda Kondil Büyümesi Üzerine Olan Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi”** adlı Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Ortodonti Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

AD SOYAD

İMZA

Başkan

Prof. Dr. Cenk DORUK

Üye

Yrd.Doç. Dr. Sibel AKBULUT

Üye

Yrd. Doç. Dr. İhsan Sami GÜVENÇ

ONAY

Bu tez çalışması, 19/10/2017 tarihinde Fakülte Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU

DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANI

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Cenk DORUK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana her türlü desteği veren kıymetli asistan arkadaşlarıma ve yardımlarını esirgemeyen bölüm personeline,

Her zaman yanımda olup destek veren sevgili eşim Tuba Nur CAMCI'ya,

Zor zamanlarımda en büyük moral kaynağım olan kızım Ayşe Feyza CAMCI'ya

Çalışmamı destekleyen Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na (CÜBAP)

içtenlikle teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Sistemik Stronsiyum Ranelat Uygulamasının Mandibular İlerletme Yapılan Ratlarda Kondil Büyümesi Üzerine Olan Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi**

**Hasan CAMCI**

**Uzmanlık Tezi**

**Ortodonti Anabilimdalı**

**Sivas 2017,**

Ortodontide mandibulayı ileride konumlandırmak amacıyla kullanılan fonksiyonel apareyler iskeletsel ve oklüzal uyumsuzluğu düzeltmeyi amaçlar. Alt çene, fonksiyonel aparey aracılığı ile önde konumlandırıldığında kondil normal pozisyona göre öne ve aşağıya doğru yerdeğiştirmektedir. Kondil başının yeni konumuna bağlı olarak, enkontral ossifikasyon stimülasyonu sağlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; ağız içi apareylerle mandibular ilerletme yapılan ratlarda sistemik Stronsiyum Ranelat (SR) uygulamasının kondil büyümesi üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesidir. Çalışmada ağırlıkları 160-190 gr arasında değişen 56 rat 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Sadece SR uygulanan grup, Grup 3: Sadece aparey uygulanan grup, Grup 4: Aparey ve SR' nin birlikte uygulandığı grup. Grup 2 ve 4' teki deneklere günlük 900 mg/kg sistemik SR verilmiştir.

Mandibuladaki morfolojik değişiklikler 1., 15. ve 30. günlerde alınan bilgisayarlı tomografiler (BT) üzerinde yapılan uzunluk ölçümleri ile değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal değerlendirme için gruptaki deneklerin yarısı 15. günde (erken dönem) , diğer yarısı 30. günde (geç dönem) sakrifiye edilmiştir. Deneklerden alınan histolojik kesitlerde Sox 9 ve Osteopontin antikorları kullanılarak kondil başındaki yeni kıkırdak ve kemik yapım alanları incelenmiştir.

Erken ve geç dönemde BT üzerinde yapılan uzunluk ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İmmünohistokimyasal incelemede kontrol ve deney grupları arasında önemli farklılıklar izlenmiştir. Sox 9 ve Osteopontin immünolokalizasyonu en fazla Grup 4' te görülürken, Grup 2 ve Grup 3' teki immünolokalizasyon düzeylerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. Yine tüm grupta erken dönemde elde edilen histolojik bulguların, geç dönem sonuçları ile benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Sonuç olarak SR' nin kondil büyümesini stimüle ettiği ve mandibular büyümeye katkı sağladığı bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ağız içi aparey, Mandibular ilerletme, Mandibular kondil, Stronsiyum Ranelat, İmmünohistokimya



**ABSTRACT****Experimental Evaluation of Effects of Systemic Strontium Ranelate Application on  
Condylar Growth after Mandibular Advancement in Rats.****Hasan CAMCI****Expertise Thesis****Department of Orthodontics****Sivas 2017,**

In orthodontic, functional appliances which are used to keep mandible forward position have purpose to correct skeletal and occlusal incompatibility. The condyle is displaced forward and downward relative to the normal position when the lower jaw is positioned forward via the functional appliance. Depending on the new position of the condyle head, stimulation of enchondral ossification is provided.

The aim of this study is to investigate the effects of systemic Strontium Ranelate (SR) application on condyle growth in rats which were applied mandibular advancement with intraoral appliances. In the study, 160-190 gr weight 56 rats were divided into 4 groups. Group 1: Control group, Group 2: only SR application, Group 3: only Appliance application, Group 4: SR and Appliance application together. Daily doses of 900 mg / kg of systemic SR were given to subjects in Groups 2 and 4.

The morphological changes in the mandible were assessed by length measurements on computed tomography (CT) that were taken on days of 1st, 15th and 30th. For immunohistochemical evaluation, half of the subjects in the groups were sacrificed on the 15th day (early phase) and the other half on 30th day (late phase). New cartilage and bone formation areas on the condyle were analyzed by using Sox 9 and Osteopontin antibodies on histologic sections that were taken from subjects.

There was no significant difference between the groups in the length measurements of CT which were made on the early and late phases. Significant differences were observed between control and experimental groups in the immunohistochemical evaluation. Sox 9 and Osteopontin immunolocalization were found the most in 4th group, whereas the immunolocalization levels of Group 2 and Group 3 were similar. Besides, early histologic findings in all groups were similar with late results.

As a result, SR was found to stimulate condyle growth and contribute to mandibular growth.

**Key Words:** Intraoral appliance, Mandibular advancement, Mandibular condyle, Strontium Ranelate, Immunohistochemistry





## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
TABLolar DİZİNİ .....	xiv
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Sınıf II Maloklüzyon.....	3
2.1.1 Tanımı ve Sınıflandırılması .....	3
2.1.2 Dağılımı .....	5
2.1.3 Etiyoloji.....	7
2.1.4 Sınıf II Maloklüzyonun Dental ve İskeletsel Özellikleri .....	10
2.2 İskeletsel Sınıf II’de Büyüme – Gelişim .....	15
2.2.1 Kafa Kaidesi.....	15
2.2.2 Nasomaksillar Kompleks .....	15
2.2.3 Mandibula .....	16
2.3 Sınıf II Bölüm 1 Anomalide Tedavi Yaklaşımları .....	20
2.3.1 Genç Erişkinlerde Dentoalveoler Hareketler Yardımıyla Yapılan Kamufraj Tedavisi .....	20
2.3.2 Erişkinlerde Cerrahi Yaklaşımlar .....	22
2.3.3 Çocuk ve Gençlerde Büyüme Modifikasyonu .....	23
2.4 Fonksiyonel Apareylerin Sınıflaması .....	26
2.4.1 Diş Destekli Hareketli Fonksiyonel Apareyler .....	26
2.4.2 Doku Destekli Hareketli Fonksiyonel Apareyler.....	28
2.4.3 Diş Destekli Sabit Fonksiyonel Apareyler.....	28
2.5 Sınıf II Bölüm 1 Anomalide Tedavi Zamanlaması, Süresi ve Pekiştirme.....	29
2.6 Fonksiyonel tedaviler ile meydana gelen iskeletsel ve dişsel değişiklikler.....	32

2.7	Temporomandibular Eklem .....	34
2.8	Mandibular kondilin büyüme ve gelişimi.....	36
2.8.1	İntramembranöz kemikleşme.....	37
2.8.2	Endokondral kemikleşme.....	38
2.9	TME Görüntüleme Yöntemleri.....	39
2.9.1	Konvensiyonel radyografi.....	39
2.9.2	Artrografi .....	40
2.9.3	Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	40
2.10	Kraniofasiyal Büyüme Teorileri .....	43
2.10.1	Genetik teori.....	43
2.10.2	Sütür egemenlik teorisi.....	43
2.10.3	Kıkırdaksal Büyüme Teorisi .....	44
2.10.4	Fonksiyonel Matriks Hipotezi.....	44
2.10.5	Servosistem Teorisi .....	45
2.11	Bifosfonatların Ortodontide Kullanımı.....	45
2.12	Stronsiyum Ranelat (SR) .....	47
2.12.1	SR' nin Kimyasal Yapısı ve Biyolojik Etkileri .....	47
2.12.2	SR' nin Kemik Dokusuna Etkileri .....	48
2.12.3	SR' nin Farmakokinetik Özellikleri.....	49
2.12.4	SR' nin Yan Etkileri .....	50
2.13	Sox9 ve Osteopontin .....	51
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1	Çalışma Gruplarının Tanımlanması.....	52
3.2	Çalışma Gruplarından Bilgisayarlı Tomografilerin Alınması .....	54
3.3	Aparey ve Uygulama Şekli.....	55
3.4	SR Uygulaması .....	57
3.5	Deneklerin Sakrifikasyonu .....	58
3.6	Değerlendirme Yöntemleri .....	59
3.6.1	Denekler ve Kullanılan Ağız İçi Aparey İle İlgili Gözlemsel Değerlendirmeler .....	60
3.6.2	Bilgisayarlı Tomografilerin Değerlendirilmesi.....	60
3.6.3	Histolojik değerlendirmeler .....	62
4	BULGULAR .....	67
4.1	Ağırlık Ölçümleri ile İlgili Bulgular.....	67

4.2	Ratlar ve Kullanılan Apareylerle İlgili Gözlemsel Bulgular .....	67
4.3	BT Ölçümlerinden Elde Edilen Bulgular .....	67
4.3.1	Co-Gn Uzunluğunun 1.-15. Günler (Erken Dönem) Arasındaki Değişimi .....	68
4.3.2	Co-Pg Uzunluğunun Erken Dönemdeki Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	68
4.3.3	Pg-Gn Uzunluğunun Erken Dönemdeki Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	69
4.3.4	Kondil Boyu Uzunluğunun Erken Dönemdeki Sonuçlarının Değerlendirmesi .....	70
4.3.5	Co-Gn Uzunluğunun 1. ve 30. Gün (Geç Dönem) Arası Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	71
4.3.6	Co-Pg Uzunluğunun Geç Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	72
4.3.7	Pg-Gn Uzunluğunun Geç Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	73
4.3.8	Kondil Boyu Uzunluğunun Geç Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	74
4.3.9	Co-Gn Uzunluğunun Erken ve Geç Dönem Değişimlerinin Karşılaştırılması .....	75
4.3.10	Co-Pg Uzunluğunun Erken ve Geç Dönem Değişim Karşılaştırılması .....	76
4.3.11	Pg-Gn Uzunluğunun Erken ve Geç Dönem Değişim Karşılaştırılması .....	76
4.3.12	Kondil Boyu Uzunluğunun Erken Ve Geç Dönem Değişim Karşılaştırılması .....	77
4.4	Histolojik Olarak Elde Edilen Bulgular .....	78
4.4.1	Sox9 ve Osteopontin Kullanılarak Yapılan Histolojik Değerlendirme Sonuçları .....	79
5	TARTIŞMA .....	87
5.1	Deney Hayvanı Seçimi .....	87
5.2	Apareyin Seçimi ve Tasarımı .....	87
5.3	Deneyin Süresi .....	88
5.4	SR ve Dozu .....	88
5.5	Mandibuladaki Morfolojik Değişikliklerin Değerlendirilme Yöntemi .....	89
5.6	Histolojik Bulguların Değerlendirme Yöntemi .....	90
5.7	BT' den Elde Edilen Bulguların Değerlendirme Yöntemi .....	91
5.7.1	Erken ve Geç Dönem Sonuçların Değerlendirilmesi .....	91
5.7.2	Erken Dönem Sonuçların Gruplar Arası Karşılaştırılması ve Geç Dönem Sonuçlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	93
5.7.3	Erken ve Geç Dönem Sonuçların Kendi İçinde Karşılaştırılması .....	94
5.8	Histolojik Bulguların Tartışması .....	95
6	SONUÇ .....	99
7	KAYNAKLAR .....	100

8	EKLER .....	122
9	ÖZGEÇMİŞ.....	123



**KISALTMALAR**

<b>SR</b>	: Stronsiyum Ranelat
<b>TME</b>	: Temporomandibular Eklem
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>STH</b>	: Somatotropik Hormon
<b>OPG</b>	: Osteoprotegerin
<b>CaSR</b>	: Kalsiyum Duyarlı Reseptör



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Temporomandibular eklemnin sagittalden görünümü.....	35
Şekil 2.2 Embriyolojik olarak ağız boşluğunun ilk olarak oluşması .....	36
Şekil 2.3 Kondil kırırdağı görünümü .....	38
Şekil 2.4 SR' nin kimyasal yapısı.....	48
Şekil 3.1 Deneklerden bilgisayarlı tomografi alınması.....	54
Şekil 3.2 Aparey uygulanmadan önce deneğin alt dişlerinin görünümü .....	55
Şekil 3.3 Aparey uygulaması için deneklerden alınan ölçü .....	56
Şekil 3.4 Alınan ölçülerden elde edilen kompozit modeller .....	56
Şekil 3.5 Elde edilen kompozit modeller kullanılarak hazırlanan akrilik apereyler.....	57
Şekil 3.6 Akrilikten yapılan mandibular ilerletme apareyinin ağız içi görüntüsü .....	57
Şekil 3.7 SR uygulaması .....	58
Şekil 3.8 Deneklerin ağırlıklarının ölçülmesi .....	59
Şekil 3.9 Diseke edilmiş mandibula görüntüsü.....	59
Şekil 3.10 Deneklerden alınan BT .....	61
Şekil 3.11 Anatomik referans noktalarının ve uzunluk ölçümlerinin şekil üzerindeki görünümü .....	61
Şekil 3.12 Kondil kırırdağının genel morfolojik görüntüsü .....	63
Şekil 4.1 Erken dönem Sox9 değerleri. ....	80
Şekil 4.2 Geç dönem Sox9 değerleri.....	81
Şekil 4.3 15.gün Osteopontin değerleri.....	82
Şekil 4.4 30.gün Osteopontin değerleri.....	83
Şekil 4.5 Kontrol grubu (1.grup) histolojik görüntüleri.....	83
Şekil 4.6 SR grubu (2. grup) histolojik görüntüleri. ....	84
Şekil 4.7 Aparey grubu (3. grup) histolojik görüntüleri. ....	85

Şekil 4.8 Aparey+SR grubu (4.grup) histolojik görüntüleri.....86



## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1 Çalışma grupların tanımlanması.....	53
Tablo 3.2 Anatomik referans noktaları ve uzunluk ölçümleri .....	62
Tablo 4.1. Deneklerin ağırlık ölçümlerinin karşılaştırılması .....	67
Tablo 4.2 BT uzunluk ölçümlerinin Pearson korelasyon katsayısı.....	68
Tablo 4.3 Co-Gn uzunluğunun erken dönemdeki sonuçlarının değerlendirilmesi .....	68
Tablo 4.4 Co- Pg uzunluğunun erken dönemdeki sonuçlarının değerlendirilmesi.....	69
Tablo 4.5 Pg- Gn uzunluğunun erken dönemdeki sonuçlarının değerlendirilmesi .....	70
Tablo 4.6 Kondil boyu uzunluğunun erken dönem sonuçlarının değerlendirmesi .....	71
Tablo 4.7 Co-Gn uzunluğunun geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi .....	72
Tablo 4.8 Co-Pg uzunluğunun geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi .....	73
Tablo 4.9 Pg-Gn uzunluğunun geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi.....	74
Tablo 4.10 Kondil boyu uzunluğunun geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi .....	75
Tablo 4.11 Co-Gn uzunluğunun erken ve geç dönem değişim karşılaştırılması .....	75
Tablo 4.12 Co-Pg erken ve geç dönem değişim karşılaştırılması.....	76
Tablo 4.13 Pg- Gn uzunluğunun erken ve geç dönem değişim karşılaştırılması.....	77
Tablo 4.14 Kondil boyu uzunluğunun erken ve geç dönem değişimlerinin karşılaştırılması	77
Tablo 4.15 Tüm uzunluk ölçümlerinin 1., 15., ve 30. gün değerleri .....	78
Tablo 4.16 Sox9 ve Osteopontin skorları kullanılarak yapılan histolojik değerlendirme sonuçları.....	79



## 1 GİRİŞ

Yüz estetiği, bireyin erken çocukluktan erişkinliğe geçişindeki psikolojik gelişimine, sosyal algı ve eğilimlerine etki eden önemli bir kavramdır. Yüz güzelliği insanlığın varoluşundan günümüze, bireyin toplum içindeki yerini etkileyen önemli bir konu olmuştur. Ortodontinin tedavi alanına giren yüz estetiğini ciddi anlamda etkileyebilen maloklüzyonlar, çoğunlukla iskeletsel kaynaklı olanlardır. Ortodonti, özellikle çenelerin kafa kaidesine ve birbirine göre normalden sapan sagittal, vertikal ve transversal yön anomalilerini tedavi etmektedir (1).

Ortodontik anomaliler iskeletsel, dişsel veya her iki anomalinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkan düzensizliklerdir. Yüz ve çenelerin büyüme ve gelişimi sırasında meydana gelen çeşitli faktörlere bağlı olarak, sistemi oluşturan yapılar arasında denge bozulabilir ve iskeletsel düzeyde birtakım bozukluklar ortaya çıkabilir. Sınıf II anomaliler çeneler arasında oluşan bu uyumsuzlukların en önemlilerinden birisidir (2). İskeletsel Sınıf II maloklüzyonlarda maksilla ve mandibulanın birbirlerine ve kafa kaidesine göre konumlarında uyumsuzluk vardır. Çeşitli kaynaklarda Sınıf II maloklüzyonların %15 ile %32 arasında değişen yüksek prevalans değerlerine sahip oldukları belirtilmektedir (3, 4).

İskeletsel Sınıf II anomalilerin majör sebebi mandibular retrognatizmdir (5). McNamara, karışık dişlenme dönemindeki Sınıf II maloklüzyona sahip 277 hastanın lateral sefalometrik filmlerini inceleyerek yaptığı çalışmada, hastaların yaklaşık %60' ında mandibular retrognati, %39' unda maksiller retrognati ve sadece %14' ünde maksiller prognati olduğunu rapor etmiş ve ideal tedavi seçeneği olarak mandibular büyüme yönü ve miktarını arttıran yaklaşımların uygun olabileceğini belirtmiştir (6).

Büyüme ve gelişme dönemindeki iskeletsel Sınıf II anomalilerde ortopedik ve ortodontik düzeltmeler ile tedavi sağlanırken, büyüme ve gelişimini tamamlamış vakalarda uyumsuzluğun şiddetine göre ortognatik cerrahi veya kamuflaj tedavisi uygulanabilir (7, 8). Mandibula kaynaklı iskeletsel Sınıf II maloklüzyonu bulunan büyüme gelişim dönemindeki hastaların tedavilerinde kullanılan fonksiyonel apareylerin kullanım amacı ise mandibular ilerletme sağlamaktır.

Mandibular ilerletme protokolündeki önemli faktörlerden biri doku morfogenezi sırasındaki hücresel aktiviteyi sağlamaktır. Hücresel aktivitenin sağlanmasında mekanik kuvvetlerden yararlanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan fonksiyonel apareylerin oluşturduğu mekanik kuvvetler ile mandibula önde konumlanır. Mandibulanın önde konumlanması

sonucunda kondiler kıkırdak ve glenoid fossada adaptif remodelling meydana geldiği birçok çalışmada belirtilmiştir (9, 10).

Literatürlerde fonksiyonel apareylerle yapılan mandibular ilerletme protokolündeki tedavi süresi; hastanın yaşı, kullanılan aparey, cinsiyet ve anomalinin şiddeti gibi birçok faktöre bağlı olarak 6 ile 24 ay arasında farklılık göstermektedir (11, 12). Tedavi süresinin uzunluğu ortodontik tedavi gören hastaların çoğunun ana şikâyetidir (13). Ortodontik tedavi süresinin kısaltılması amacıyla başta diş hareketinin hızlandırılması için prostaglandin (14), parathormon (15), düşük doz lazer (16), elektrik akımı (17) gibi pek çok kimyasal ve mekanik uygulamalar yapılmıştır.

Birçok çalışmada ise mandibular ilerletme protokolündeki fonksiyonel tedavi süresinin kısaltılması ve mandibular kıkırdak ve kemik büyümesinin artırılması amacıyla ultrason stimülasyonu, lazer radyasyon uygulaması ve anabolik steroid uygulamaları gibi farklı teknikler kullanılmıştır (2, 18, 19).

Son yıllarda üzerinde sıklıkla durulan ve kemik yapımını arttıran ilaçlardan biri stronsiyum ranelat' tır (20). Stronsiyum ranelat (SR); bir organik molekül (ranelik asit) ve iki radyoaktif olmayan stabil stronsiyum atomundan oluşmaktadır. İnsan vücudunda stronsiyum eser miktardadır ve kalsiyumla aynı özelliklere sahiptir. Birçok fizyolojik süreçte stronsiyum kalsiyumla aynı rolü oynayabilmektedir (21). Erken postmenopozal dönemde osteoporotik olmayan hastalarda, SR kemik yapımını arttırmakta ve kemik kaybını önlemektedir (22). Ancak SR' nin kemiğe etkisi doza bağlıdır. Yüksek doz kullanımında kemik mineralizasyonunu bozar. Uzun süre düşük doz kullanımında ise kemik rezorpsiyonu düşer; ancak formasyonu artar (23). SR bu özellikleri sayesinde son yıllarda tıp ve diş hekimliği alanlarında araştırmalara konu olmaya başlamıştır.

Bu çalışmanın amacı; mandibular retrognatisi bulunan adolesan hastalarda kullanılan ve mandibular ilerletme sağlayan aktivatörlere benzer şekilde hazırlanan ağız içi apareylerle mandibular ilerletme yapılan ratlarda, sistemik SR uygulamasının kondil büyümesi üzerine etkilerinin histolojik olarak ve bilgisayarlı tomografi ile incelenmesidir.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Sınıf II Maloklüzyon

#### 2.1.1 Tanımı ve Sınıflandırılması

Ortodontik anomalilerin sagittal yöndeki dişsel sınıflamasında çoğunlukla Angle sınıflaması kullanılmaktadır. Angle sınıflamasında, üst birinci büyük azı dişi sabit kalmak şartıyla, bu dişin mesio-bukkal tüberkülünün, alt birinci büyük azı dişinin medyan sulkusu ile kapanış ilişkisi göstermesi 'oklüzyon anahtarı' olarak tanımlanır. Bir diğer ifade ile alt 6 numaralı dişin, üst 6 numaralı dişin 2/3 mezial ve üst 5 numaralı dişin 1/2 distal kısmı ile kapanış ilişkisi göstermesi 'nötral kapanış' olarak belirtilir. Angle' a göre; üst birinci azı dişine oranla, alt birinci büyük azı dişinin daha distalde kapanış ilişkisi göstermesi Sınıf II anomali olarak kabul edilir (24, 25).

Sınıf II anomaliler kendi içerisinde keser dişlerin eksen eğimlerine göre iki bölüme ayrılır. Üst keser dişlerde ileri itim ve artmış overjet varsa, bu anomaliler Sınıf II bölüm 1 anomaliler olarak ifade edilir. Üst keser dişlerin eksen eğimlerinin azaldığı, aşırı örtülü kapanış ile birlikte görülen anomaliler ise Sınıf II bölüm 2 anomaliler olarak adlandırılmaktadır (25).

Ortodontik anomaliler iskeletsel olarak sagittal yönde incelendiğinde ise, ANB açılarına göre sınıflandırılmaktadır. ANB açısı  $1^\circ$  ile  $5^\circ$  arasında olan vakalar iskeletsel Sınıf I,  $5^\circ$  den büyük olgular iskeletsel Sınıf II ve ANB açısı  $1^\circ$  den küçük olan olgular ise iskeletsel Sınıf III olarak tanımlanmaktadır (26, 27).

İskeletsel Sınıf II anomaliler klinikte dört farklı şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Bu klinik şekiller şunlardır:

1. Alt çene gelişim azlığından/geriliğinden kaynaklanan Sınıf II anomaliler: Bu grupta SNA açısı normal, SNB açısı azalmış, ANB açısı artmıştır (28). McNamara ideal tedavi seçeneği olarak mandibular büyüme yönü ve miktarını arttıran yaklaşımların uygun olabileceğini belirtmiştir (6).

2. Üst çene gelişim fazlalığından/ileriliğinden kaynaklanan Sınıf II anomaliler: Bu grupta SNB açısı normal, SNA ve ANB açıları artmıştır. Tedavi, SNA açısının azaltılmasına yönelik yapılmalıdır (28).

3. Alt çene geriliği ile üst çene ileriliğinin kombinasyonu sonucu vakalar: Bu grupta SNA açısı artmış, SNB açısı azalmış, ANB açısı artmıştır (28).

4. Çenelerde sagittal yönde uyumsuzluğun olmadığı, artmış dik yön boyutlarından kaynaklanan Sınıf II anomaliler.

Graber ve ark. sınıf II maloklüzyonları morfolojik ve sefalometrik olarak iki gruba ayırmıştır (2):

Morfolojik Sınıflandırma:

1. Sadece üst kesicilerin labiale, alt kesicilerin linguale eğimi ile ortaya çıkan dişsel Sınıf II maloklüzyonlar.

2. Üst çenenin normal konumda olduğu, sadece alt çenenin geride konumlanması ile meydana gelen Sınıf II maloklüzyonlar: Bu grup ortodonti pratiğinde en sık karşılaşılan Sınıf II maloklüzyon tipini oluşturmaktadır (6).

3. Alt çenenin normal olduğu, yalnızca üst çenenin önde konumlanması ile meydana gelen Sınıf II maloklüzyonlar. McNamara' nın 1981 yaptığı çalışmaya göre bu grup tedavi edilen olguların küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır (6).

4. İkinci ve üçüncü grupların kombinasyonlarından oluşan Sınıf II maloklüzyonlar.

Sefalometrik Sınıflandırma:

1. Sadece dişlerin sagittal yön ilişkilerininin Sınıf II olduğu dentoalveoler Sınıf II maloklüzyonlar: ANB açısı normaldir. Sıklıkla hem üst hem de alt çene kafa kaidesine göre geride konumlandığından SNA ve SNB açıları azalmıştır. Üst kesici dişlerin labiale eğilimi artmıştır, alt kesici dişlerin eksen eğimi ise artmış ya da azalmış olabilmektedir.

2. Alt çenenin kapanış sırasında geriye zorlandığı fonksiyonel Sınıf II maloklüzyonlar: Bu durum artmış örtülü kapanış nedeniyle ya da bukkal segmentteki dişlerin infraoklüzyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla alt çenede büyüme geriliği bulunmamaktadır.

3. Üst çeneden kaynaklanan Sınıf II maloklüzyonlar: SNA açısı artmıştır. Bununla birlikte, profil konveksitesinin bir nedeni de üst kesici dişlerin eksen eğimindeki artış olabilmektedir.

4. Alt çeneden kaynaklanan Sınıf II maloklüzyonlar: SNB açısı azalmıştır ve alt çene geride konumlanmıştır. Geride konumlanan alt çene boyut olarak küçük ya da normal olabilmektedir.

5. SNA açısında artış ve SNB açısında azalma ile karakterize, üst çenenin önde alt çenenin ise geride konumlandığı Sınıf II maloklüzyonlar.

McNamara ve Moyers Sınıf II maloklüzyonları dört gruba ayırmıştır (6, 29);

1. Üst çenede bazal protrüzyon

2. Üst çenede dentoalveoler protrüzyon

3. Alt çenede retrüzyon

4. Alt çenede mikrognati

McNamara Sınıf II anomaliye sahip 8–10 yaş grubu çocuklarda yaptığı çalışmada; üst çenenin kafa kaidesine göre konumunun sıklıkla normal olduğunu ve anomalinin daha çok alt çene geriliğinden kaynaklandığını ortaya koymuştur (6).

Pancherz ve ark. da yapmış oldukları çalışmada, Sınıf II anomalilerde en çok karşılaşılan durumun alt çene geriliği olduğunu bildirmişlerdir (30).

Bishara Sınıf II maloklüzyonları iki grupta sınıflandırmıştır (31):

1. Dişsel Sınıf II maloklüzyonlar: İskeletsel yapının normal olduğu bu tip maloklüzyonlarda üst dişlerin eksen eğimlerinin artmış olması ya da üst birinci büyük azı dişlerin mezial migrasyona uğraması sonucunda diş ilişkilerinde Sınıf II maloklüzyon ortaya çıkmıştır.

2. İskeletsel Sınıf 2 maloklüzyonlar: Bu grup kendi içinde üçe ayrılmaktadır;

- Alt çenenin konum ya da büyüklüğüne bağlı olarak ortaya çıkan alt çene yetersizliği ile ilişkili Sınıf II maloklüzyonlar.

- Üst çenede gelişim fazlalığından kaynaklanan Sınıf II maloklüzyonlar.

- Her iki durumun bir arada görüldüğü Sınıf II maloklüzyonlar.

### 2.1.2 Dağılımı

1989-1994 yılları arasında Amerika’da yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Tahminleri Anketi sonuçlarına göre, Angle Sınıf II maloklüzyonu işaret eden, 5 mm ya da daha fazla ileri itime sahip çocukların oranı %23, genç erişkinlerin oranı %15 ve yetişkinlerin oranı %13 olarak belirtilmiştir (25). Bu ankete göre; bireylerin ortalama %15’ inin Sınıf II maloklüzyon grubuna dahil olduğu görülmüştür. Beyaz Amerikan çocuk ve yetişkinleri kapsayan çeşitli araştırmalarda, Sınıf II maloklüzyon görülme sıklığının %6.6 ile %29 arasında değiştiğini ve ortalama %18 olduğu rapor edilmiştir (32, 33). Sınıf II maloklüzyon sıklığının siyah ırk ve yerli Amerikan ırkında beyaz ırka oranla daha düşük olduğu belirtilmiştir (34).

Diğer toplumlardaki Sınıf II maloklüzyonun dağılımı da çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur. Finlandiya’ da, Laine ve Hasuen tarafından yapılan araştırmada, 451 olgunun %15’ inde distal molar kapanışın var olduğu belirtilmiştir (35).

Danimarka’ da, Helm 9-18 yaşları arasındaki 1700 Danimarkalı çocuk ve erişkinde yaptığı araştırmalar sonucunda, Sınıf II maloklüzyonun görülme sıklığının %24 olduğu rapor edilmiştir (36).

Almanya' da, Lux ve ark.' nın 9 yaşındaki 494 bireyde yaptıkları çalışmada, Sınıf II anomalinin görülme sıklığının %2' den fazla olduğunu bildirilmiştir (37).

İtalya' da, Perillo ve ark.' nın 12 yaşındaki 703 birey üzerinde yaptığı çalışmada, Sınıf II görülme sıklığının %36.3 olduğu rapor edilmiştir (38).

Macaristan' da, Gabris ve ark.' nın yaptığı çalışmada, 16 ve 18 yaşları arasında 483 bireyin %25.9' unun Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyona sahip oldukları bildirilmiştir (39).

Kolombiya' da, Thilander ve ark.' nın 2004 yılında yaşları 5-17 arasında değişen 4724 birey üzerinde yaptıkları çalışmada, Sınıf II maloklüzyonun görülme sıklığı %20.8 olarak belirtilmiştir (40).

Arap toplumunda, Steigman 13-15 yaşları arasındaki çocuklarda maloklüzyonun şiddeti ve görülme sıklığı üzerine yaptığı araştırma sonucunda, Sınıf II maloklüzyonun görülme sıklığı %10-15 arasında bulunmuştur (41).

El-Mangoury ise, Sınıf II maloklüzyonun Kuzey Afrika' da görülme sıklığının beyaz kökenli bireylerden oluşmuş olan Kuzey Avrupa ülkeleri ile benzerlik gösterdiğini bildirmiştir (42).

Ülkemizde, Sarı ve ark.' nın yaptığı çalışmada, Sınıf II maloklüzyon görülme sıklığı %28.7 olarak rapor edilmiştir (43).

Uğur ve ark.' nın Doğu Anadolu' da 6-10 yaş arasındaki 572 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda, tedavi öncelik indeksine göre, olguların %40.38' inin normal oklüzyona sahip iken geri kalan olguların değişik şiddetlerde maloklüzyonlara sahip olduklarını bildirilmiştir (44).

Sayın ve Türkkahraman' ın 1356 bireyi değerlendirdikleri çalışmada, Sınıf II maloklüzyon görülme sıklığı %24 olarak rapor edilmiştir (45).

Gelgör ve ark. yaşları 12 ve 17 arasında değişen 2329 bireyde (1125 erkek ve 1204 kız) yaptıkları çalışmada, Angle sınıflamasına göre %10.1 bireyin normal oklüzyona, %34.9 bireyin Sınıf I maloklüzyona, %40.0 bireyin Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyona, %4.7 bireyin Sınıf II Bölüm 2 maloklüzyona ve %10.3 bireyin Sınıf III maloklüzyona sahip olduğu bildirilmiştir (46).

Çelikoğlu ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada, 1507 ortodonti hastasının (884 kız ve 623 erkek) tanı modellerini, ağız içi fotoğraflarını ve panoramik röntgenlerini incelenmiş ve 626 (%41.5) bireyin sınıf I maloklüzyona, 435 (%28.9) bireyin Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyona, 142 (%9.4) bireyin Sınıf I Bölüm 2 maloklüzyona ve 252 (16.7) bireyin Sınıf III maloklüzyona sahip oldukları rapor edilmiştir (47).

### 2.1.3 Etiyoloji

Proffit, ortodontik problemlerin genetik faktörler, çevresel faktörler ya da bunların kombinasyonu sonucu ortaya çıktığını belirtmiştir (25). Bunlara ilave olarak embriyolojik gelişimdeki defektler, travma, kasların disfonksiyonu ve bunlarla birlikte ortaya çıkan fonksiyonel etkiler gibi çeşitli nedenler de maloklüzyonların sebepleri arasında yer almaktadır.

Moyers etyolojik faktörleri şu şekilde sınıflandırmıştır (48):

- 1.Kalıtım
- 2.Prenatal büyüme ve gelişim esnasında meydana gelen konjenital anomaliler
- 3.Travma
- 4.Fiziksel etkenler
- 5.Kötü beslenme
- 6.Kötü alışkanlıklar
- 7.Hastalıklar

Ortodontik anomaliler, etyolojik faktörlerin bir ya da bir kaçının dişler, çene kemikleri, nöromusküler dokular ve yumuşak dokular üzerine etkimesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Etkileşimin sıklığı, ne kadar süre ile devam ettiği ve yaşamın hangi döneminde ortaya çıktığı oluşan deformitenin şiddetini belirlemektedir (44).

Sınıf II anomalilerin de oluşumunun çok faktörlü olduğu düşünülür. Ancak temel olarak 2 gruba ayrılabilir:

1. Genetik faktörler
2. Çevresel faktörler

#### 2.1.3.1 Genetik Faktörler

Anomalilerin oluşumunda genetik özellikler yeni nesillere aktarılma eğilimi gösterir ve ebeveynlerin genetik karakterlerinin benzerleri ya da modifiye kombinasyonları çocuklarında ortaya çıkabilir (49).

Lundström, Sınıf II anomalinin her iki kardeşte de görülme olasılığının tek yumurta ikizlerinde %68, çift yumurta ikizlerinde ise %24 olduğunu belirtmiş ve aynı genotipe sahip bireylerde dahi farklı anomalilere rastlanabildiğini rapor etmiştir (50). Graber, özellikle çevreden izole olmuş farklı etnik gruplar üzerinde yaptığı çalışmalarda, Sınıf II anomaliye hiç rastlanılmayan topluluklardan bahsetmiş ve Güney Afrikalılarda bu oranın %2,7 olduğunu bildirmiştir (51).

Nakasima ve ark. Sınıf II ve Sınıf III maloklüzyonların kranial morfolojilerinde kalıtsal faktörleri değerlendirmek için 96 lateral ve frontal röntgeni inceledikleri çalışmada, ailelere ait röntgenler ile çocukların röntgenleri karşılaştırılmış ve aralarında yüksek korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada araştırmacı, Sınıf II tanı ve tedavide kalıtsal yapının dikkate alınması gerektiğini rapor etmiştir (52).

Saunders ve ark. 10 ailenin üyelerinin lateral sefalometrik röntgenlerindeki kraniofasial boyutlar arası benzerlikler üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada aileleri çocukları ile, kardeşleri birbirleri ile kıyaslayabilmek için grup içi ve standart sabit regresyon değerleri hesaplanmıştır. Sonuç olarak; birinci derece akrabalarda yüksek derecede anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir (53).

Suzuki ve Takahama çocuklar ve anneleri arasında morfolojik kraniofasial form benzerliklerini tahmin edebilmek için posterior-anterior ve lateral sefalometrik filmleri kullanmışlardır. Bulgular, çocukların kraniofasial formlarının aileleriyle yüksek korelasyon gösterdiklerini ortaya koymuştur (54).

### 2.1.3.2 Çevresel Faktörler

Belirli tipteki anomalilerin oluşumunda çevrenin etkisi büyüktür. Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyonun gelişiminde rol aldığı düşünülen çevresel faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. Ağız solunumu: Nazal tıkanıklıklar, adenoidler veya alışkanlık sonucu meydana gelebilir. Ağız solunumunun meydana getirdiği oral deformiteler tipiktir; mandibular gelişimde yetersizlik, mandibular dental arkin distal oklüzyonu, maksiller arkta darlık, üst kesici dişlerde protrüzyon şeklinde sayılabilir (55).

2. Parmak emme: Bu alışkanlık uzun süre devam ederse üst ön kesici dişlerde protrüzyona ve mandibular arkta gelişim geriliğine sebep olur. Üst kesici dişlerin protrüzyonu sonucu oluşan boşluğa alt dudak yerleşir ve bu durum anomalinin şiddetini artırır. Protrüzyon belirli miktara ulaştığında artık dudakları açık tutmak kapalı tutmaktan daha kolay hale gelir ve zamanla tipik bir Sınıf II Bölüm 1 tablosu ortaya çıkar (55).

3. Yanlış yutkunma alışkanlığı: İki tür yanlış yutkunma Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyonun şiddetlenmesine neden olur. Birincisi yutkunma esnasında alt dudağın üst kesici dişlerin arkasına yerleşerek protrüzyona neden olacak doğrultuda kuvvet uygulaması, ikincisi ise yutkunma esnasında dilin kesici dişler arasına yerleşerek öne doğru kuvvet uygulamasıdır (55).



4. Dudak yetersizliği: Dişler üzerine gelen labial ve lingual kuvvetlerde dengesizlik oluşturarak üst kesici dişlerin proklinasyonlarına neden olur (56).

5. Maksiller ikinci süt azı dişinin erken kaybı: Maksiller süt ikinci azı dişin erken kaybı maksiller daimi birinci büyük azı dişin meziale migrasyonu, rotasyonu veya devrilmesi sonucu Sınıf II maloklüzyon ortaya çıkabilir (49).

Graber, dişsel Sınıf II molar ilişki görölme sebeplerini; maksillada geniş interproksimal çürüklerin varlığı ile birlikte ark uzunluğunun azalması ve dişlerin meziale hareket etmesi, maksiller süt ikinci moların erken çekilmesi ve üst birinci molar dişlerin erken ektojik erupsiyonu, maksiller daimi birinci molar dişlerin mandibular daimi birinci molar dişlerden önce sürdüğü durumlarda erken meziale kaymanın ters yönde oluşması olarak belirtmiştir (57).

Hilgers Sınıf II maloklüzyonların etiyolojisini maksiller arkin darlığına, meziale rotasyonlu üst molarlara, ark dışındaki üst kanin dişlere ve üçgen şeklindeki üst anterior ark formuna bağlamaktadır (58).

Moyers, maloklüzyonun oluşum nedenini, kraniofasial kompleks büyüme ve gelişimi devam ederken yüzün büyüme ve gelişiminde ortaya çıkan dengesizlik olarak belirtmiştir (48).

Harvord ise, sürekli parmak, dil ve dudak emme alışkanlıklarının Sınıf II maloklüzyona neden olduğunu belirtmiştir (59).

Kawala ve ark.'nın, maloklüzyonların oluşumunda çevrenin mi, kalıtımın mı etkili olduğunu araştırdıkları çalışmada, çevresel faktörlerin inanılanın aksine maloklüzyon oluşumunda önemli bir role sahip olduğunu bulmuşlardır (60).

Vargevik ve Harvold (61), Sınıf II maloklüzyonların oluşumunu şu faktörlerle ilişkilendirmişlerdir:

- Üst çenenin veya üst alveolar yapının kafa kaidesine göre önde konumlanması,
- Üst diş arkının ileri itimli olması,
- Alt çenenin normal büyüme ve gelişim göstermesine rağmen kafa kaidesine ve/ veya üst çeneye göre geride konumlanması,
- Alt çenenin yetersiz bir gelişim göstermesi sonucu alt dişlerin retrüzyonu,
- Alt ve üst çene arasındaki iskeletsel ilişkinin normal olmasına rağmen, üst ön dişlerin proklinasyon, alt ön dişlerin lingoversiyon göstermesi,
- Bu faktörlerin bir ya da bir kaçının kombinasyonu.

Fränkel, orofasiyal kasların zayıflığının Sınıf II anomali oluşumunda birincil etken olduğunu belirtmiş, tedavinin kalıcılığının kas çalışmalarına bağlı olduğunu açıklamıştır (62).

## 2.1.4 Sınıf II Maloklüzyonun Dental ve İskeletsel Özellikleri

### 2.1.4.1 Sınıf II Maloklüzyonun Dental Özellikleri

1890'larda, Angle'in maloklüzyonları sınıflaması ortodonti adına önemli bir adım olmuştur. Angel maloklüzyon çeşitlerini tanımlamış, buna ek olarak basit ve açık bir şekilde normal oklüzyonun tanımı yapmıştır. Angle üst birinci molar dişi oklüzyonun anahtarı olarak kabul ederek alt ve üst molar dişlerin birbirleriyle olan ilişkisini değerlendirmiştir. Normal kapanışı; üst birinci molar dişin meziobukkal tüberkülü ile alt birinci molar dişin bukkal oluşunun kapanışa geçişi olarak tanımlamıştır. Ancak eğer üst birinci molar dişin meziobukkal tüberkülü kapanışta alt birinci molar dişin bukkal oluşunun mezialinde konumlanırsa molar ilişki Sınıf II olarak tanımlanır (25).

Angle Sınıflamasına göre Sınıf II maloklüzyonun iki alt grubu vardır (63):

A. Bölüm 1: Sınıf II Bölüm 1 olgularda üst çene dar olmakla beraber üst keser dişler protrüze ve uzamış durumdadır, dudaklarda anormal fonksiyon mevcuttur, bazı nazal tıkanıklık tipleri ve ağız solunumu beraberinde bulunabilir.

B. Bölüm 2: Sınıf II Bölüm 2 olgularda, üst çenedeki darlık nispeten daha azdır, üst keser dişler bölgesi çapraşık ve retrüzedir. Ayrıca overbite artmış durumdadır. Dudak ve nazal fonksiyonlar normaldir. Bununla beraber Sınıf II molar ilişkisi sadece tek tarafta da olabilir, bu durumda Angle etkilenen tarafı subdivizyon olarak adlandırmıştır.

Maloklüzyonlar, uzayın üç düzleminde meydana gelir ve her bir dişi üç düzlemde etkiler. Angle sınıflaması sagittal yönde yüz yapılarında uyumsuzluğu olan bireylerle, sagittal yönde dental uyumsuzluğu olan bireyler arasında farklılık göstermemektedir. Ayrıca Angle sınıflaması bireyleri vertikal yönde ve transverse yönde değerlendirmemektedir (31).

Angle'in önemli katkılarına rağmen, 20.yüzyıl başlarında, üç boyutlu uzayda iskeletsel ve dişsel uyumsuzlukları tanımlamada ve farklılıkları ortaya koymada bu sınıflama sisteminin yetersiz kaldığı anlaşılmıştır. Birçok akademisyen tarafından Angle sınıflaması yetersiz kabul edilmesine rağmen; hala oklüzyonun tanımlanmasında standart olarak bu sınıflama kullanılmaktadır.

20.yüzyıl boyunca Angle'ın orijinal Sınıf II maloklüzyon tanımlaması diğer araştırmacılar tarafından kanin ve premolar dişlerinin ilişkisini de içine alacak şekilde genişletilmiştir. Molar ilişkisinin açıklanması anterior-posterior yönde oklüzal uyumsuzluğu tam anlamıyla açıklamada sınırlı kalmaktaydı. Sonuç olarak Angle'ın sınıflaması Sınıf II

maloklüzyonu hem dental hem de iskeletsel olarak açıklama konusunda yeterli olmamıştır. Yüzyılın ikinci yarısında klinik ortodontide standart sefalometrik radyograflerin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile Sınıf II maloklüzyona sahip bireylerin iskeletsel ve dental özelliklerini daha detaylı değerlendirme olanağı ortaya çıkmıştır (31).

Bishara dental Sınıf II maloklüzyonu iki gruba ayırmıştır (31);

1. Dental maksiller protrüzyon: Dentoalveolar bir uyumsuzluk olup maksiller dişler ileride konumlanmıştır, iskeletsel olarak bir anomali yoktur. Maksillanın kafa kaidesine göre önde konumlandığı vakalarda orta yüz belirginken, dental protrüzyon varlığında ise yalnızca dudaklar etkilenir. Maksiller dişlerin protrüzyonu sonucunda dişler arasında boşluk olmasıyla beraber artmış bir overjet vardır. Alt çene ve alt dentisyon normal yapıdadırlar.

2. Maksiller birinci büyük azı dişlerinin mezial yönde hareketi: Daimi dişlerin normal pozisyonda sürmeleri için süt dişlerinin normal pozisyonda ve bütünlükte olmaları gereklidir. Konjenital olarak süt dişinin olmayışı, süt dişinin normalden daha erken dönemde düşmesi, daimi diş sürmeden önce süt dişlerinin kaybedilmesi sonucunda, daimi üst birinci molar dişlerin meziale migrasyonu artar (64). Ayrıca üst çenede daimi birinci molar dişlerin sürmesi sırasında komşu süt dişinin kökünde rezorpsiyona neden olmasıyla yer kaybı meydana gelebilir.

#### **2.1.4.2 Sınıf II Maloklüzyonun İskeletsel Özellikleri**

Angle' in tanımladığı bu oklüzal yapının altında çok sayıda iskeletsel ve dental kombinasyonlar vardır. Henry (65), McNamara (6), Moyers ve ark. (66) Sınıf II' yi meydana getiren birçok bileşenin olduğunu bildirmelerine rağmen; iskeletsel Sınıf II maloklüzyon esas olarak şu sebeplerden dolayı meydana gelir:

1. Mandibulanın yetersiz büyümesi,
2. Maksillanın fazla büyümesi,
3. Mandibulanın yetersiz, maksillanın fazla büyümesi.

McNamara (6), 8-10 yaşındaki (bu yaş grubunun seçilmesinin nedeni düşünülen bütün tedavi yöntemlerinin bu yaşa yönelik olmasıdır) bireylerde yaptığı araştırmada, Sınıf II maloklüzyonun bileşenlerini dört ana gruba ayırarak incelemiştir:

1. Maksillanın konumu
2. Maksiller dişlerin konumu
3. Mandibulanın konumu
4. Mandibular dişlerin konumu

McNamara bu araştırmada, Sınıf II olguların pek çok dental ve iskeletsel bileşenin bir arada bulunmasıyla ortaya çıktığını, Sınıf II olguların birçoğunun mandibular retrognatiyle karakterize olduğunu, çok az olguda maksillanın kafa kaidesine göre önde olduğunu, ayrıca incelenen vakaların yarısından fazlasında dik yön büyüme açılarının artmış olduğu gözlemlenmiştir. Bu araştırma sonucunda, tedavi gerektiren birçok vakada maksillanın büyümesini frenlemek yerine mandibulanın büyüme miktarını ve yönünü değiştirmenin daha uygun olacağını sonucuna varılmıştır. İskeletsel Sınıf II maloklüzyon çoğunlukla dental Sınıf II ile birlikte görülür. İskeletsel uyumsuzluğun olduğu durumlarda genellikle dental kompanzasyon gözlemlenir. Bu kompanzasyonun amacı, var olan iskeletsel uyumsuzluğu daha aza indirgemektir. Bu nedenle alt keserler protrüze, üst keserler ise retrüze olurlar. Ayrıca maksilla, daha küçük yapıda olan mandibula ile uyum sağlamak için transversal yönde yeterince gelişim gösteremez. Bu kompanzasyon sonucunda maksiller birinci molar dişler mesiolingual yönde rotasyon yaparlar.

Bu genellemeler dışında Sınıf II Bölüm 1 ve Sınıf II Bölüm 2 olgular, overjet ve overbite açısından farklılık gösterirler. Örneğin, Hitchcock yaptığı çalışmada, Sınıf II Bölüm 1 ve Bölüm 2 olgular arasında anlamlı farklar bulmuştur (67). Üst keser dişlerin oklüzal düzlem, Nasion ile A noktalarından (NA) ve Sella ve Nasion noktalarından (SN) geçen doğrular ile yaptığı lineer ölçümler sonucunda iki grup arasında en az 15 derecelik fark bulmuştur. Bütün Sınıf II Bölüm 1 olgularda keserler daha fazla protrüzyon gösterirken, Sınıf II Bölüm 2 olgularda ortalama olarak 2.4 mm daha derin örtülü kapanış bulmuştur. Ayrıca Sınıf II Bölüm 1 olgularında ortalama 3 mm daha fazla overjet olduğunu bildirmiştir.

Bishara iskeletsel Sınıf II maloklüzyonu üç grupta sınıflamıştır (31):

#### 1. Konum ve büyüklüğünden dolayı mandibular yetersizlik

İskeletsel Sınıf II, mandibulanın maksillaya göre daha küçük ve geride konumlanmasından kaynaklanır. Genellikle dişsel ilişki de Sınıf II' dir. Nasiloabial açı bu hastalarda normaldir. Alt dudak ise, daha geride konumlandığı için labiomental sulkus belirgindir. Ayrıca aşırı derecede Sınıf II ilişkiye sahip bireylerde alt dudak üst keser dişlerin lingualine değerek dudakların kapanmasını engeller (dudak yetersizliği) ve bu durum üst keser dişlerin daha da protrüze olmasına neden olur. Ayrıca alt dudak üst keser dişler üzerindeki etkisini yitirir bu da üst keser dişlerin uzamasına neden olur.

#### 2. Maksiller fazlalık

Maksiller fazlalık çok sıklıkla Sınıf II maloklüzyona sebep olmaz. Maksiller fazlalık sagittal ve vertikal yönde ortaya çıkar. Dik yön büyüme açılarındaki artış genellikle

maksillanın arka bölgesinde gözlenir ve buna maksiller posterior dişlerin ekstrüzyonu eşlik eder, ancak maksilladaki keser dişler normal konumlarındadır. Klinik olarak bu durum sonucunda anterior open-bite görülebilir. Bazı durumlarda ise, maksiller anterior bölgede vertikal fazlalık görülebilir. Bunun sonucunda maksilladaki keser dişler üst dudağa kıyasla normalden daha fazla görünür ve buna artmış dişeti görünürlüğü (gummy smile) denir. Her iki durumda da mandibula saat yönünde aşağı ve geriye doğru rotasyon yapar. Mandibula kafa kaidesine göre normal boyutta olmasına rağmen maksillanın vertikal yöndeki bu fazlalığından dolayı, mandibula aşağı ve geri rotasyon yaparak, hastanın mandibular yetersizlik olgularıyla aynı fasiyal görüntüye sahip olmasına neden olur. Ayrıca çok az sayıda da olsa maksillanın önde konumlandığı olgular vardır. Ancak bu durum sıklıkla maksillanın dental olarak önde konumlandığı olgularla karıştırılabilir. Sefalometrik değerlendirme sonucunda bütün orta yüzün önde konumlandığı görülebilir.

### 3. Maksiller fazlalık ve mandibular eksikliğin beraber olduğu durumlar

Aynı anda hem maksiller fazlalık hem de mandibular eksikliğin görülmesi nadir değildir, böyle bir durumda mevcut olan sagittal yöndeki iskeletsel uyumsuzluk daha şiddetli olacaktır.

Rothstein ve ark. yaptıkları çalışmada Angle' in hipotezini uyumlu olarak, Sınıf II Bölüm 1 hastaların daha az gelişmiş ve geride konumlanmış mandibulaları olduğu ve maksiller daimi birinci molar dişlerin daha mezialde konumlandığını bildirmişlerdir (68).

Karlsen yaptığı çalışma sonucunda, Sınıf II bölüm 2 vakalarda Gonion ve B noktaları arasındaki mesafenin normal bireylere kıyasla daha kısa olmasından dolayı B noktasının, A noktasına ve kafa kaidesine göre daha geride konumlandığını ve simfizinin yüze göre daha geride konumlandığını tespit etmiştir (69). Bu da B noktasının pogoniona göre daha geride konumlandığını gösterir. Dikey boyuttaki iskeletsel farklılık ise, Sınıf II Bölüm 2 olgularda ön alt yüz yüksekliğinin az gelişmiş olmasındandır.

Pancherz ve ark.' nın 347 Sınıf II Bölüm 1 ve 156 Sınıf II bölüm 2 vakanın sefalometrik röntgenleri inceleyerek yaptıkları çalışmada, üst keser dişlerin pozisyonları hariç, her iki grupta temel dişsel ve iskeletsel morfolojide bir fark bulunmamıştır (30). Her iki grupta mandibular retrognatizm ve azalmış alt yüz yüksekliği temel bulgulardır. Sagittal yönde çene kaidelerinin konumları SNA ve SNPog açılarıyla değerlendirilmiştir. Bu nedenle her iki grupta, %46 - %76 gibi büyük oranda iskeletsel Sınıf II ilişki tespit edilmiştir. Mandibulanın normal büyüme ve gelişimine bağlı olarak yaşın artmasıyla beraber Sınıf II Bölüm 1 olguların

sayısında bir azalma olabilir. Ancak mandibulanın öne doğru büyüme miktarının tahmin etmek güçtür.

Sınıf II Bölüm 2 olgularda ise, artmış olan overbite ile birlikte üst keser dişlerin retrüziv olması mandibular büyümeyi engeller. Blair (70), Rothstein (71), Rosenblum (72) ise, maksiller prognatinin Sınıf II olgularda daha fazla olduğunu savunmuşlardır. Çalışmalarda bulunan bu sonuçların farklı olması, maksillanın sefalometrik olarak konumunu belirlemek için seçilen noktaların farklılığından kaynaklanmaktadır.

Brezniak ve ark.'nın Sınıf II Bölüm 2 maloklüzyona sahip 50 hastanın iskeletsel ve dentoalveolar özelliklerini incelemek amacıyla 54 Sınıf II Bölüm 1 ve 34 Sınıf I hastayla sefalometrik olarak kıyasladıkları çalışma sonucunda, Angle Sınıf II Bölüm 2 maloklüzyona sahip bireylerin özellikleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır (73):

- Maksillanın boyu ve konumu benzerdir.
- Mandibula yapısal olarak küçük olup, sagittal düzlemde daha geride konumlanmıştır.
- Çene ucu belirgindir.
- Arka yüz yüksekliği kesinlikle artmıştır.
- Mandibulanın büyüme vektörü daha yatay olduğundan, mandibular düzlem daha yatay olup, bunun sonucunda low angle yüz yapısı gelişir.
- Gonial açı daralmıştır.
- Ön kafa kaidesi uzunluğu normaldir.
- Sagittal düzlemdeki değerleri Sınıf I ve Sınıf II arasındadır.
- Üst santral keser dişleri belirgin şekilde geriye doğru retrüzedir.
- Mandibulaya göre alt keser açısı normalken, diğer yüz yapılarına göre retrüzedir.
- İnterinsizal açı artmıştır.
- Overbite artmış olup, overjet normaldir.

Birçok çalışmada, Sınıf II Bölüm 1 olgularda ve normal olgularda maksillanın kafa kaidesine göre konumunun anlamlı düzeyde farklılık göstermediğini, ancak mandibulanın kafa kaidesine göre anlamlı miktarda retrüziv olduğu görülmüştür (74) (5) (6).

McNamara, yaptığı sefalometrik çalışma sonucunda, birçok Sınıf II olguda maksillanın kafa kaidesine göre konumunun normal olduğunu, çalışmadaki diğer olgularda ise maksillanın ilerde olmaktan çok, geride olduğunu görmüştür. Ayrıca yaptığı bu çalışmada artmış alt ön yüz yüksekliği ve mandibular düzlem açısı olan hastalarda maksilla ve mandibulanın kafa kaidesine göre retrüziv olduğunu tespit etmiştir (6).

## 2.2 İskeletsel Sınıf II'de Büyüme – Gelişim

Yüz kemiklerinin oryantasyonları, iskeletsel Sınıf II' nin ortaya çıkmasında rol oynarlar. Kraniofasiyal bölgede bulunan kemikler 3 gruba ayrılırlar:

1. Kafa kaidesi
2. Nasomaksiller kompleks
3. Mandibula

### 2.2.1 Kafa Kaidesi

Kraniumdaki temel büyüme sfeno-okspital sinkondrozisin iç korteksinde rezorbsiyon, dış korteksinde apozisyon şeklinde meydana gelir. Sfeno-okspital sinkondrozis asıl büyüme merkezidir ve encondrial büyüme gösterir, bu sinkondrozis her iki yönde büyüme göstererek Enlow'un bahsettiği 'Pressure Adaptive Growth Mechanism ile kemiklerin yer değiştirmesine sebep olur (75).

Ngan ve ark., kafa kaidesindeki büyümenin Sınıf I ve Sınıf II maloklüzyon gelişimine etkisini incelemek amacıyla iskeletsel büyümeyle meydana gelen değişiklikleri karşılaştırmak için 7-14 yaşlar arasındaki Sınıf I ve Sınıf II kız hastalarda uzun dönem araştırma yapmışlardır. Bu araştırmada kafa kaidesine ait dört adet ölçüm (SN, SAr, S-Ar-Go, N-S-Ar) kullanmış ve araştırma sonucunda Sınıf I ve Sınıf II hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir (76).

### 2.2.2 Nasomaksillar Kompleks

Maksillanın postnatal gelişiminde intramembranöz kemikleşme gözlemlenir. Maksillanın büyümesi iki şekilde meydana gelir:

1. Kranium ve kafa kaidesi ile maksilla arasında yer alan süturlarda kemik apozisyonu meydana gelir bu apozisyonların etkisiyle maksilla ileriye doğru itilir, bu durum pasif yer değiştirme olarak isimlendirilir.

2. Maksillanın yüzeyinde meydana gelen kemik apozisyonu ile büyüme gerçekleşir, bu durum maksillanın aktif büyümesi olarak ifade edilir. Maksilla öne ve aşağı doğru büyüme gösterir ve büyüme sırasında kranial kaide ve kraniuma göre daha fazla öne ve aşağı yönde büyümesi gereklidir (77).

Sfeno-okspital sinkondrozis süt dentisyon döneminde maksillanın pasif yer değiştirmesinde rol oynayan önemli bir büyüme mekanizmasıdır, ancak 7 yaş civarında nöral

büyümenin sonlanmasıyla beraber kranial kaide sinkondrozisi önemini kaybetmeye başlar. 7-15 yaşlar arasında maksillanın öne doğru büyümesi büyük oranda aktif büyüme ile meydana gelir. Pasif büyüme maksillanın büyümesinde sadece 1/3 oranında etkilidir.

Proffit'e göre; maksilla yılda net olarak 1-2 mm büyüme gösterir (77). Eğer maksillada sagittal ya da vertikal yönde fazladan bir büyüme meydana gelirse, iskeletsel Sınıf II ortaya çıkacağını bildirmiştir (75).

Ochoa ise, yaptığı çalışma neticesinde büyüme süresince ortalama SNA açısındaki değişimin anlamlı düzeyde olmadığını bildirmiştir (78). Bu bulgu aslında ilk olarak Nanda tarafından ortaya konmuştur (79). Bu çalışmada, Nasion' un yatay yöndeki büyümesinin maksillanın A noktasındaki büyümesine yaklaştığı rapor edilmiştir. Ochoa, üst damağın hem anterior hem de posterior kısımlarının 6 ile 20 yaşları arasında yatay düzleme göre yaklaşık 10 mm aşağı doğru aynı oranda hareket ettiğini gözlemlemiştir (78). Palatal düzleminde ise, cinsiyete bağlı olarak anlamlı bir eğilme bulunmamıştır. Nanda ve Merrill' de bu durumu desteklemişlerdir (79). Ochoa ayrıca, 6 ile 12 yaşları arasındaki bireylerde maksillanın boyunun her 2 yılda bir anlamlı miktarda arttığını belirtmiştir ve erkeklerde 14 yaşından 20 yaşına kadar maksiller uzunlukta anlamlı artış olduğunu rapor etmiştir (78).

### 2.2.3 Mandibula

Mandibula, Sınıf II maloklüzyona sahip vakalarla yapılan çalışmalarda önemli bir rol oynar. Mandibuladaki büyüme kondilin glenoid kavite içerisinde artiküler kontakta doğru apozisyon ve rezorpsiyonlar ile büyümesi sonucunda meydana gelir. Bu büyümenin miktarı ve yönü, arka-yukarı yöndedir. Kondilin yukarı ve geriye doğru büyüme miktarıyla orantılı bir şekilde mandibula kütleli olarak bütünüyle öne ve aşağı doğru hareket eder. Mandibulanın öne ve aşağı yer değiştirmesi ile kondilde yeni kemik oluşumu ters yönlerde arkaya ve yukarı doğru meydana gelir (76).

Mandibulada özellikle dik yönde meydana gelen büyüme, Sınıf II maloklüzyonun oluşumunda önemli bir rol oynar. Ngan ve ark. korpus uzunluğunda (Go-Gn), mandibula uzunluğunda (Ar-Gn), Y aksında (S-Gn-FH) ve ön-arka yüz yüksekliği oranında (PFH/AFH) anlamlı farklar bulmuşlardır (76). Sınıf I olgularda ergenlik döneminde mandibula ve korpus boyunda anlamlı miktarda artış meydana gelirken, Sınıf II olgularda artışın anlamlı olmadığını tespit edilmiştir. Sınıf I olgularda Y aksı ve mandibular düzlem açısı azalma eğilimindeyken Sınıf II olgularda artma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. Bjork ise, mandibulanın rotasyonundaki farklılıkları açıklamıştır ve bu farklılıkların mandibulanın büyüme yönünün



tahmin edilmesinde kullanılabileceğini söylemiştir (80). Beş farklı mandibular rotasyon tipi vardır:

- Tip I' de rotasyon eksenini kondildir ve büyüme yukarı yöndedir, özellikle bu tip rotasyon Sınıf II Bölüm 2 olgularda görülür.
- Tip II özellikle Sınıf II Bölüm 2 olgularında görülür. Rotasyon eksenini alt keser dişlerin insizal uçları olup ramusun aşağı yönde rotasyonel büyümesine sebep olur, bu da arka yüz yüksekliğinde artışa ve mandibular düzlemin yer düzlemine daha paralel olmasına neden olur.
- Tip III' de rotasyon eksenini posterior dişler bölgesindedir. Bu da mandibulanın arka bölgesinin, aşağı doğru ve ön bölgesinin de yukarı doğru rotasyon yapmasına neden olur. Bu tip rotasyonun bir sonucu olarak arka yüz yüksekliği ve ön yüz yüksekliği artar. Bu özellik Sınıf II Bölüm 2 vakalarda görülür.
- Tip IV' de rotasyon eksenini kondilin merkezidir, bu da ön yüz yüksekliğinin artmasına sebep olur. Özellikle Sınıf II Bölüm 1 vakalarda görülür.
- Tip V' de rotasyon eksenini posterior dişlerdedir ve mandibula aşağı ve geri yönde rotasyon yapar, bu da ön yüz yüksekliğinin artmasına ve konveks profil oluşmasına neden olur. Bu tip rotasyon özellikle Sınıf II Bölüm 1 olgularda görülür.

Proffit' e göre; mandibulanın büyümesi puberteye kadar istikrarlı bir şekilde devam eder (77). Ramusun boyutu ortalama olarak yılda 1-2 mm artarken korpus ise, yılda 2-3 mm artar. Mandibulanın büyüme miktarındaki farklılığın önemli nedeni mandibulanın glenoid kavite içerisinde ne kadar büyüme değişikliği göstereceği ile ilişkilidir. Çenenin belirgin olması direk olarak temporomandibular eklemine öne veya arkaya doğru hareket etmesi ile ilişkilidir. Birçok bireyde temporomandibular eklem arkaya doğru büyür, bu da mandibulanın boyunda artışa ve çenenin daha belirgin olmasına neden olur.

Bishara yaptığı çalışmada, gelişimin erken dönemlerinde mandibula boyunun (Ar-Pog) Sınıf II Bölüm 1 olgularda normal olgulara kıyasla anlamlı bir şekilde daha kısa olduğunu, zamanla daimi dişlerin sürmesi tamamlandığında, mandibula boyundaki bu farklılığın anlamlı olmadığını gözlemlemiştir (81). Bulunan bu sonuç, tedavi edilmemiş Sınıf II Bölüm 1 olgularında mandibula boyundaki artışın geç yakalama (catch-up) etkisinden kaynaklandığını göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada ortaya çıkan ilginç sonuçlardan biri, normal olgularda ve Sınıf II Bölüm 1 olgularda çeşitli dentofasiyal yapıların, büyüme

profillerinin, uzun dönem sonuçlarının temel olarak aynı olmasıdır. Başka bir ifadeyle, mandibular yapıların genel olarak büyüme yönü ve eğilimi aynıdır.

Bjork ise, mandibulanın kondilinde 5-22 yaş arası 45 Danimarkalı erkekte implant kullanarak yaptığı uzun süreli araştırmada, mandibular büyümenin en erken 17 yaş 5 ayda bittiğini, ancak diğer bazı bireylerde kondiller büyümenin 20 yaşına kadar devam edebildiğini rapor etmiştir (80).

Hunter ise, mandibular büyümenin erkek bireylerin %88.3 ünde, 18 yaşından sonra da devam edebileceğini bildirmiştir (82).

Linder-Aronson ve ark.'nın 62 erkek bireyin sefalometrik filmlerini inceleyerek yaptığı çalışmada, maksillanın büyümesinin 20 yaşına kadar devam ettiğini ve büyüme miktarının yılda ortalama 0.5 mm olduğunu rapor edilmiştir (83).

Bishara ve ark.'nın 5 ve 25.5 yaşları arasındaki, 15 erkek ve 20 kadının katıldığı ve fasiyal değişimlerini incelendikleri çalışmada, sagittal ve vertikal fasiyal parametrelerde 15 - 17 ve 17-25.5 yaşları arasında anlamlı değişimlerin olduğu bildirilmiştir (84).

Lewis ve Roche ise, mandibular ölçüm değerlerinin 29 ve 39 yaşları arasında en büyük boyutlara ulaştığını bildirmişlerdir (85). Buschang ve ark.'nın 6 -15 yaşları arasında Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyona sahip 23 erkek ve 19 kız hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Sınıf II Bölüm 1 olguları Sınıf I olgularla kıyaslamışlar ve Sınıf II Bölüm 1 olgularda mandibular büyüme oranında küçük bir yetersizlik olduğunu tespit etmişlerdir. Erkeklerde mandibulanın yıllık ortalama büyüme miktarı 0.4 mm iken, kızlarda bu miktarın yılda ortalama 0.2 mm olduğu rapor edilmiştir (86).

Pollard ve ark. (87) ve Love ve ark. (88) ise, Sınıf I maloklüzyona sahip erkek bireylerle Sınıf II maloklüzyona sahip erkek bireyler kıyasladıklarında, mandibulanın büyüme hızı bakımından gruplar arasında çok az farklılık olduğunu ve bunun küçük bir uyumsuzluk meydana getirebileceğini belirtmişlerdir.

Love ve ark., mandibuladaki (Co-Gn) büyüme miktarının maksilladaki (Co-A) büyüme miktarından 2 kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir (88).

Harvord ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada ise, mandibuladaki büyümenin maksilladaki büyümeden 3 kat fazla olduğunu belirtilmiştir (89). Sınıf II erkek olgularda mandibuladaki büyüme Sınıf I erkek olgulara göre daha azdır. Maksilla ve mandibula arasındaki bu farklı büyüme miktarı, ANB açısının ve nasion dikmesinden inilen doğru ile Pogonion arasındaki mesafenin azalmasına neden olur. Ayrıca Pollard çalışmasında, mandibulanın dikey yönde büyüme miktarının yatay yönde büyüme miktarından daha fazla

olduğunu görmüştür (87). Dikey olarak ramus yüksekliği (Co-Go) ortalama olarak 4.2 mm artarken, yatay uzunluk (Go-Gn) 2.3 mm artmıştır.

Love ve ark., 16-20 yaşları arasında arka yüz yüksekliğindeki artışın ön yüz yüksekliğindeki artıştan fazla olduğunu tespit etmişlerdir (88). Bishara ve ark.' da 15 - 25.5 yaşları arasındaki bireylerde arka yüz yüksekliğinin ön yüz yüksekliğine oranla daha fazla arttığını rapor etmişlerdir (84).

Polard yaptığı çalışmanın ardından şu sonuçlara ulaşmıştır (87):

- 16-20 yaşları arasında maksilla ve mandibulada anlamlı miktarda büyüme meydana gelir. Mandibuladaki büyüme miktarı maksilladaki büyüme miktarına oranla 3 kat daha fazladır.
- Çalışma süresince, maksilla ve mandibulanın toplam büyüme miktarı, 16-20 yaşları arasındaki Sınıf I bireylerde yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında, elde edilen bulguların birbirine çok yakın olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu ışığında Sınıf II iskeletsel uyumsuzluğun daha erken yaşlarda oluştuğu kanaatine varılmıştır.
- Mandibulada anterior rotasyon ve buna bağlı olarak mandibular düzlem açısında 1.47 derecelik azalma meydana gelmiştir.
- Ön ve arka toplam yüz yüksekliklerinde anlamlı miktarda artış olmasına karşın, arka yüz yüksekliğindeki artışın daha fazla olduğu tespit edilmiştir.
- Mandibula boyunun ölçümlerinde Artikülare noktasının kullanılması ile elde edilen bulgular Condylion noktasının kullanılması sonucu elde edilen bulgular ile örtüşmektedir. Bu nedenle Ar noktası Co noktası yerine ölçümlerde kullanılabilir.

Ochoa ise, 28 tedavi edilmemiş Sınıf I olgu üzerinde 6 yaşından 20 yaşına kadar yaptığı uzun süreli çalışmada, lateral sefalometrik filmler alınarak maksilla ve mandibulanın büyümesini karşılaştırmıştır (78). Ayrıca el-bilek radyografileri ile vakaların iskeletsel büyüme gelişim evreleri de değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda, SNA açısı yaşla birlikte anlamlı bir şekilde değişim göstermezken, SNB açısında özellikle erkek bireylerde anlamlı bir değişim gözlemlenmiştir. ANB açısında 14 yaşına kadar sürekli bir şekilde azalma tespit edilmiştir. Palatal düzlem yatay düzleme göre belirli bir şekilde aşağı doğru sarkmıştır. Anterior ve posterior nasal spinalar aynı oranda büyüme göstermişlerdir. 6-20 yaşları arasında mandibula maksillaya kıyasla 2 kat fazla büyümüştür. Erkek bireylerde mandibuladaki büyümeyle beraber, çene daha belirgin hale gelirken, profil daha düzgün olmuştur. Kadınlarda ise, daha az mandibular büyüme artışı ve süresi ile ilişkili olarak profil daha konvektir.

Vakaların iskeletsel ve kronolojik yaşları, yaşı 10-16 arasındaki bayanlar dışında, birbirine uyumludur. Uzun dönem sefalometrik filmlerle yapılan büyüme takibi sonucunda, yüz yapısı en erken 5 yaşında belirlenebilir (90) ve Sınıf II ilişkinin ortaya çıkma ihtimali bu yaşta öngörülebilir (91).

Ochoa (78) ve Nanda (79) yaptıkları çalışmalarda, Y aksında yaşla beraber meydana gelen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. Erkek ve bayan bireylerin tümünde yaşla beraber sadece 1 derecelik bir farklılık olduğunu belirlemişlerdir. Sella' dan Gnathion' a uzanan ve yaşla beraber değişiklik göstermeyen bu doğru, mandibulanın sagittal ve vertikal yönde büyümesinin tahmin edilmesine yardımcı olur.

Klocke ve ark. ise, Sınıf II olgularda mandibulada istenmeyen büyümelerin, mandibulanın dik yön büyümesiyle ilgili parametrelerle ve istenmeyen Sınıf II büyüme değişikliklerinin özellikle alt gonial açının artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (91).

### **2.3 Sınıf II Bölüm 1 Anomalide Tedavi Yaklaşımları**

Pancherz ve Ruf, Sınıf II anomalilerde uygulanan tedavi yaklaşımlarını vakaların büyüme-gelişim evrelerine göre üç ana başlık altında toplamışlardır (92):

1. Genç erişkinlerde dentoalveoler hareketler yardımıyla yapılan kamufraj tedavisi
2. Erişkinlerde cerrahi yaklaşımlar
3. Çocuk ve gençlerde büyüme modifikasyonu

#### **2.3.1 Genç Erişkinlerde Dentoalveoler Hareketler Yardımıyla Yapılan Kamufraj Tedavisi**

Dental kamufrajın amacı; ortodontik olarak dişlerin çeneler içerisindeki dizilimlerini değiştirip iskeletsel maloklüzyonu maskeleyerek dental oklüzyon ve yüz estetiğini kabul edilebilir hale getirmektir. Sınıf II maloklüzyonun kamufraj tedavisinde overjetin düzeltilmesi için, üst keser dişlerin retraksiyonu ya da alt keser dişlerin protrüzyonu gibi başlıca diş hareketleri gerekmektedir. Dental kamufrajda hedef; iskeletsel uyumsuzluğu dental olarak tedavi etmek olduğu için, daha önceden aşırı derece doğal kamuflaje sahip olan vakalarda bu tarz bir tedavi yaklaşımı uygun değildir (31).

Ortodontik kamufraj tedavisinde, üst ön dişlerin retraksiyonu için yer hazırlamak amacıyla çoğunlukla üst çeneden diş çekimi yapılır. Bununla birlikte bu yaklaşımda iskeletsel problem (alt çene geriliği) devam eder. Overjetin azaltılması ve Sınıf I kanin ilişkinin

sağlanması, Sınıf II çekim protokollerinin temelini oluşturmaktadır. Bu amaçla planlanan tedavi yaklaşımları iki ana başlıkta toplanabilir (92). Bunlar; üst çenede iki tane birinci küçük azı çekimi veya alt-üst dört küçük azı diş çekimidir.

Sınıf II maloklüzyonun kamufraj tedavisinde genellikle üst birinci premolar dişlerinin çekilmesi ile elde edilen yer; üst kanin ve keser dişlerinin retrakte edilebilmesi için kullanılır. Bu durumda tedavi amacı molar dişlerin Sınıf II ilişkisini koruyarak, overjetin tamamıyla ortadan kaldırılmasıdır. Ancak normal molar ilişkisinin sağlanması amacı ile alt birinci veya ikinci premolar dişlerin çekilerek, alt çenede yer alan molar dişlerinin mezial yönde hareketi sağlanır. Eğer alt keser dişlerinde çapraşıklık veya aşırı derecede artmış protrüzyon yok ise sadece üst birinci premolar dişlerin çekimi yeterlidir.

Keim ve ark.'nın 2002 yılında Amerika' da gerçekleştirdiği bir araştırmanın sonuçlarına göre; ortodontistlerin %43' ü alt ve üst birinci küçük azı çekimini, %22' si yalnız üst birinci küçük azı çekimini, %7.5' i üst birinci ve alt ikinci küçük azı çekimini tercih etmişlerdir. Keim, son 10 yıl boyunca bu oranların hemen hemen aynı kaldığını bildirmiştir (93).

Proffit' e göre iyi bir kamufraj tedavisi için vakaların şu özelliklere sahip olması gerekir (25):

1. Hasta büyüme gelişimini tamamlamış olmalıdır.
2. Hafif veya orta şiddette Sınıf II vaka olmalıdır.
3. Ön dişler iyi şekilde sıralanmış olmalıdır, yani çekim boşlukları çapraşıklığın giderilmesi için değil, kamufraj için kullanılmalıdır.
4. Vertikal yüz yüksekliği değerleri iyi olmalı, vaka aşırı derecede artmış ya da azalmış yüz yüksekliğine sahip olmamalıdır.

Özellikle son 20 yıl içerisinde maloklüzyonların tedavisi için premolar dişlerinin çekilmesi %60-80 gibi oranlardan %30 gibi bir orana düşmüştür. Son yıllarda diş çekimsiz tedavi yöntemlerinde bir artış söz konusudur, özellikle Sınıf II maloklüzyonun tedavisi amacıyla birçok yeni yöntem geliştiren çalışmalar yapılmıştır. Diş çekimsiz tedavinin amacı; üst keser dişlerin retrüzyonu ve alt keser dişlerin protrüzyonu ile var olan overjetin azaltılması ve normal posterior kapanışın sağlanmasıdır. Bu tedavi yaklaşımında, kabul edilebilir kamufraj tedavisinin yapılabilmesi için arklarda mevcut boşlukların bulunması veya ortodontik olarak oluşturulması gerekir. Sınıf II maloklüzyona sahip bireylerde çekimsiz tedavi planlaması genellikle üst molar dişlerin distal yönlü hareketini gerektirir. Headgear yardımı ile ağız dışı kuvvetler uygulayarak üst molar dişlerin distalizasyonu sıklıkla

uygulanan bir yöntemdir (31). Firouz ve ark.'nın, 12 Sınıf II Bölüm 1 hastada 6 ay süre ile günde yaklaşık olarak 12 saat high-pull headgear kullanarak yaptıkları çalışma sonucunda; üst molar dişin direnç merkezinden geçecek olan ağız dışı kuvvet yardımıyla molar dişlerde  $2.6 \pm 0.6$  mm distalizasyon elde edilebileceği rapor edilmiştir (94).

Bishara'ya göre; stabil tedavi sonuçları için üst molar dişin etkin bir şekilde paralel olarak distalizasyonun ardından üst keser dişlerin retrakte edilmesi gereklidir. Ancak Bishara, üst molar dişlerin var olan ortodontik yöntemler ile kütleli olarak distalizasyonunun oldukça zor olduğunu söylemiştir. Üst molar dişi distalize etmek için tam gün headgear kullanılması ve ikinci üst molar dişin sürmemiş olması gerektiğini de belirtmiştir. Ancak hasta kooperasyonunun yeterli olmadığı durumlarda, üst molar dişlerine distal yönlü kuvvet uygulayan intraoral apareylerin kullanılmasının daha uygun olacağını bildirmiştir (31).

### 2.3.2 Erişkinlerde Cerrahi Yaklaşımlar

Büyüme potansiyeli çok az olan veya hiç olmayan birçok iskeletsel Sınıf II maloklüzyona sahip olgu vardır. Bu olguların sadece ortodontik tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilemeleri mümkün değildir. Aşağıdaki şartlardan en az birine veya ikisine sahip vakalarda ortognatik cerrahi düşünülebilir (31):

1. İskeletsel uyumsuzluğun şiddetli olduğu olgularda overjetin düzeltilmesi için gerekli olan dişsel hareket miktarı, stabil tedavi sonuçlarını veya yüz estetiğini olumsuz etkileyecek kadar fazla ise,
2. Üst çenede çapraşıklığın çok fazla olduğu veya alt keser dişlerin çok fazla protrüze olduğu olgularda, kamuflej tedavisi için gerekli olan üst çenedeki çekim boşlukları çapraşıklığın giderilmesi için ise.

Ortognatik cerrahi öncesinde, mevcut olan bütün dental kompanzasyonların düzeltilmesi ve tüm dişlerin ilgili oldukları çene kemiklerine göre doğru konuma yerleştirilmesi gerekir.

Cerrahi düzeltme, sagittal split osteotomi veya mandibular distraksiyon osteogenesis yöntemleri kullanılarak mandibulanın sagittal yönde iskeletsel Sınıf I çene ilişkisi elde edilecek şekilde ilerletilmesini içerir. İskeletsel uyumsuzluğun aşırı olduğu ya da mandibular yetersizliğe ilave olarak maksiller fazlalığın görüldüğü durumlarda ise, mandibular ilerletme işlemi, maksiller osteotomi (LeFort) ile birlikte gerçekleştirilmektedir.

### 2.3.3 Çocuk ve Gençlerde Büyüme Modifikasyonu

Büyüme modifikasyonun amacı; çenelerin konumunun veya büyüklüğünün istenilen şekilde değişmesi için hastanın mevcut olan yüz gelişimini modifiye ederek, istenmeyen iskeletsel ilişkinin düzeltilmesidir (31). Sınıf II maloklüzyon gelişen vakaların düzeltilmesinde birçok metot ve bunlara uygun aygıtlar kullanılmaktadır.

Graber, Sınıf II maloklüzyon tipine bağlı olarak karışık dişlenme dönemindeki Sınıf II maloklüzyona sahip bireylerin tedavi seçeneklerini şöyle sıralamıştır (2):

- I. Perioral kasların disfonksiyonunu önleyen apareylerin kullanılması: Nöromuskular disfonksiyon, tedavinin ilk aşamasında tedavi edilmelidir. Bu amaçla, çoğunlukla alt dudak screen' i diğer yöntemlerle birlikte kullanılır.
- II. Alt çenenin fonksiyonel retrüzyonun engellenmesi ve büyümenin stimülasyonu için mandibulanın anteriorda konumlandırılması
- III. Maksiller prognatinin olduğu vakalarda ağız dışı kuvvetler uygulayarak maksiller büyümenin frenlenmesi ya da üst bukkal segmentteki dişlerin distalizasyonun gerçekleştirilmesi

İskeletsel Sınıf II problemlerinin tedavisinde, büyüme modifikasyonu amacıyla temelde üç tip yöntem kullanılır. Bunlar:

#### 2.3.3.1 Ağız Dışı Apareylerin Kullanılması

Maksiller fazlalığın bulunduğu Sınıf II maloklüzyona sahip çocuklarda, vertikal bileşen sıklıkla sagittal bileşenle bir arada görülür. Maksillanın aşağı doğru büyümesiyle birlikte, mandibulanın aşağı ve geri yönde rotasyon yapar. Bu durum da Sınıf II maloklüzyonun oluşumuna neden olur. Tedavinin amacı maksiller büyümeyi frenlemek, mandibulanın normal büyümesi ile alt ve üst çene arasındaki ideal ilişkiyi elde etmektir. Ağız dışı kuvvetlerin maksilla üzerindeki etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ağız dışı aygıtlar süturlardaki kemik apozisyon modelini değiştirerek, maksillanın öne ve aşağı yönde büyüme miktarını azaltırlar. Mandibula öne doğru normal büyümesini gerçekleştirirken maksillanın benzer şekilde öne doğru olan büyümesi engellenerek, Sınıf II maloklüzyonun düzeltilmesi amaçlanır (95).

Firouz ve Nanda, Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyona sahip ergenlik çağındaki 12 hastaya high-pull headgear kullandırmışlardır. Headgear günde ortalama olarak 12 saat, 6 ay süreyle kullanılmış ve sonuçlar tedavi olmamış Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyona sahip aynı yaştaki

bireylerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda; 500 gr'lık kuvvetin, maksillada ortopedik etkinin başlatılabilmesi için yeterli olduğu ve maksillanın öne ve aşağı doğru büyümesinin engellediğini rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada, molar dişlerin  $2.6 \pm 0.6$  mm distalize olduğu ve  $0.54 \pm 0.54$  mm intrüze olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastanın düzenli olarak 6 ay süreyle aparey kullanması sonucu, dental Sınıf II ilişkisinin düzeldiği bildirilmiştir (94).

Sınıf II maloklüzyonun düzeltilmesinde maksillaya göre mandibulanın öne doğru büyümesi gerekir, bu yüzden maksilladaki posterior dişlerin konumu ve maksillanın dikey konumu önemlidir. Maksillanın veya maksiller dişlerin aşağı yönde büyümesi mandibulanın aşağı doğru daha fazla büyümesine neden olur, bu da mandibulanın öne doğru büyümesini etkisiz bırakarak Sınıf II ilişkisinin düzelmesini önler. Baumrind ve ark., headgear tedavisi sırasında molar dişin distal yönde hareketinin mandibulanın dik yön büyümesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (96).

### **2.3.3.2 Ağız Dışı Apareylerle Beraber Fonksiyonel Apareylerin Kullanılması**

Ağız dışı kuvvetlerle fonksiyonel apareyler aynı anda uygulandığında ana hedef, Sınıf II maloklüzyona yol açan, gelişimsel özelliklerin durdurulması ve alt ve üst çenenin sagittal yön ilişkisini uyumlu hale getirecek kompanse edici gelişimsel potansiyelin artırılmasıdır. Sınıf II anomalilerin iskeletsel olarak düzeltilebilmesi için üst çenenin sagittal yön gelişiminin frenlenmesi gerekirken, alt çenenin öne doğru gelişimi stimüle edilmelidir. Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, üst çeneye posterior yönde uygulanan ağız dışı kuvvetler ile üst çenenin sagittal yöndeki gelişiminin frenlenebildiği tespit edilmiştir (97, 98).

Teuscher, aktivatör ile birlikte üst dişlere ve dolayısıyla maksillaya posterior yönde kuvvet uygulamış ve ideal ağız dışı kuvvetin, üst diş kavsi direnç merkezini birleştiren doğru üzerinde seyreden ve hem üst diş kavsinin hem de maksillayı paralel harekete zorlayan bir kuvvet olduğunu bildirmiştir (99). Aktivatör ve ağız dışı apareylerin aynı anda uygulandığı hastalarda, sadece aktivatör kullanan hastalara göre daha fazla iskeletsel etki elde edilmektedir. Ayrıca, headgear ve fonksiyonel apareylerin bir arada kullanımının, tedavi süresini kayda değer oranda kısalttığı bildirilmiştir. Stöckli ve Teuscher fonksiyonel apareylerle headgear'i bir arada kullanan ilk araştırmacılar (100).

Pfeiffer ve Grobety yapmış oldukları çalışmalarında monoblok ve headgear'in bir arada kullanımının endikasyonlarını ortaya koymuşlardır. Buna göre vertikal yön büyüme açılarının arttığı vakalarda oksipital headgear+aktivatör uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir. Zaman içerisinde birçok araştırmacı servikal headgear kullanımında sakıncalar görerek mekaniklerine



kombine headgear' i ilave etmişlerdir (101, 102). Levin, Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyona sahip 10 bireyi aktivatör ile beraber servikal headgear kullanarak tedavi etmiştir. Bir yıl süren tedavinin ardından Sınıf II maloklüzyonun düzeldiğini ve aparey kullanımına bağlı olarak overjet ve overbite' ın azaldığını belirtmiştir. Ayrıca hem üst çenede hem de alt çenede saat yönünde rotasyon meydana geldiğini rapor etmiştir (103).

### 2.3.3.3 Mandibular Gelişimin Fonksiyonel Apareylerle Stimule Edilmesi

Fonksiyonel aygıtların tarihçesi, Norman W. Kingsley' in 'Çene Atlaticı' aygıtı ilk kez tanıttığı 1879 yılına kadar uzanmaktadır. Ortodontik tedavi için mandibulanın önde konumlandırılması amacıyla tasarlanan bu hareketli aygıt, Kingsley' in açıkladığı gibi sadece alt dişlerin öne hareketi için değil alt çenenin tümüyle öne atılması maksadıyla yapılmıştır. Bununla beraber, 1902 yılında Fransa' da ilk fonksiyonel aygıtlar arasında yer alan monoblok, Pierre Robin tarafından tasarlanmıştır. Günümüzde de en çok kullanılan fonksiyonel apareylerden biri olan Aktivatör' ü ise Viggo Andresen 1908 yılında Danimarka' da tasarlamıştır. 1966 yılında Almanya' da fonksiyonel aparey tasarımında en yeni buluş ise Rolf Frankel tarafından yapılmıştır. Sayısız modifikasyonları ortaya çıkan bu apareyler, tasarımı yapan kişinin ismini taşımaktadır (104).

Alt çene gelişim geriliği nedeniyle ortaya çıkan Sınıf II anomalilerin tedavisinde hareketli (Aktivatör, Bionatör, Fränkel) ya da sabit (Herbst, Jasper Jumper, Forsus, Twin-Force vb.) fonksiyonel apareylerden faydalanılmaktadır. Fonksiyonel tedavi, alt çenenin önde konumlandırılması ile ortaya çıkan kuvvetlerin dişler yardımıyla sert dokulara aktararak alt ve üst çene ilişkisinin düzeltilmesi esasına dayanır. Bu amaçla kullanılan apareyler, parafonksiyonel alışkanlıkların (parmak emme, dudak emme vs.) önlenmesi ve düzeltilmesinde de etkilidirler (105, 106).

Bütün bu apareylerin amacı, iskeletsel Sınıf II maloklüzyona sahip vakalarda mandibulayı önde ve aşağıda konumlandırarak, kasların ve yumuşak dokuların yardımıyla çene büyümesinin modifiye etmektir. Sınıf II fonksiyonel apareyler mandibulayı önde ve aşağıda konumlandırarak mandibular büyüme miktarını arttırmayı amaçlar. Fonksiyonel apareyler yardımıyla glenoid kavite içerisinde bulunan mandibular kondilin önde ve aşağıda konumlanmasıyla aktif olarak büyüyen kondiler kıkırdaktaki baskı ve kondil üzerinde kasların gerilimi azalır, bu da normalden daha fazla enkontral büyümenin meydana gelmesine imkan tanır (31).

Fonksiyonel tedavinin teorik dayanağı, fonksiyonel aygıtlar yardımıyla yeni bir fonksiyonel model meydana getirmek ve oluşan bu yeni modelin yeni bir morfolojik model geliştirmesine izin vermektir. Dil, dudaklar, yüz ve çiğneme kasları, ligamentler ve periosteum gibi orofasiyal sistemin farklı fonksiyonel bileşenleri, yeni fonksiyonel model olarak adlandırılabilir. Yeni morfolojik model ise çene içerisinde dişlerin farklı sıralanmaları, oklüzal kapanışın ve çeneler arasındaki ilişkinin düzeltilmesi, çenelerin büyüme yönü ve miktarındaki değişiklikleri, yüz oranlarında ve boyutlarındaki farklılıkları içerir (107).

## **2.4 Fonksiyonel Apareylerin Sınıflaması**

‘Fonksiyonel aparey’ ifadesi pek çok aparey için kullanılan ortak terimdir. Bu apareylerden birçoğunun amacı alt çeneyi önde ve aşağıda konumlandırarak mandibular büyümeyi stimüle etmek ve bu yolla iskeletsel Sınıf II maloklüzyonu düzeltmektir. Bishara fonksiyonel apareyleri üç sınıfa ayırmıştır (31). Bunlar:

### **2.4.1 Dış Destekli Hareketli Fonksiyonel Apareyler**

Sıklıkla kullanılan apareylerdir. Aktivator, Bianator ve Twin block bu gruptaki apareylerdendir. İstenilen iskeletsel ve dental etkinin oluşması, mandibulanın aşağıda ve ileride konumlanmasına bağlı olarak yumuşak dokularda oluşan gerilimin ve mandibulayı eski pozisyonuna doğru yönlendirmeye çalışan kasların aktivitesine bağlıdır.

#### **2.4.1.1 Monoblok Apareyi**

Pierre Robin ilk olarak 1902 yılında bir maloklüzyonu tedavi etmek için fonksiyonel çene ortopedisini kullanmıştır. Robin’ in bu apareyi çenelerin uzaydaki konumlarını değiştirerek kassal aktiviteyi etkilemektedir. Bu aparey aslında Kingsley’ ın apareyinin bir modifikasyonudur. Tekli bir blok halinde olmasından dolayı Monoblok şeklinde isimlendirilen bu aparey glossopitosis ve şiddetli mandibular retrognati olan hastalarda alt çeneyi önde konumlandırmaktadır. Robin alt çenenin önde konumlandırılmasının çene ilişkisinde önemli düzelme meydana getireceğini ve dilin boğaza kaçma riskini azaltacağını düşünmekteydi. Robin kendi monobloğunu glossopitozis sendromlu (adenoid yüz, ektomorfik yapı, ağız solunumu, derin damak ve diğer problemler) hastaların tedavisi için tasarlamıştır ve bu sendrom, o tarihten itibaren Pierre Robin sendromu olarak isimlendirilmiştir (108).

### 2.4.1.2 Aktivatör

İlk geliştirilen fonksiyonel apareylerdendir. Aparey alt - üst dişleri ve alveol çıkıntıları saran akrilik plaktan meydana gelmektedir. Sınıf II Bölüm I maloklüzyona sahip hastada kullanıldığında, çiğneme kasları, alt çeneye geri yönlü etki eden bir kuvvet oluşturur. Kuvvet, maksiller arka grup dişlerin meziolingual yüzeylerine ve vestibül ark vasıtasıyla maksiller ön grup dişlere aktarılır. Mandibulada bu etkinin tersi görülür. Mandibular arka grup dişlerin distolingual yüzeyine, mandibular ön grup dişlerin lingualine ve mandibulanın korpusuna etki eden resiprokal bir kuvvet ortaya çıkar. Genellikle çok şiddetli olmayan Sınıf II maloklüzyonlarda, derin overbite, dik veya geriye eğimli alt keserler varlığında uygulanır.

### 2.4.1.3 Bionatör

Wilhelm Balters tarafından dizayn edilen olan bu aparey, bazen kendi adıyla da anılmaktadır. Bionatör apareyi, özetle aktivator apareyinin küçültülmüşü olarak tanımlanabilir. Apareyin gün içinde kullanımı kolaylaştırılarak fonksiyonel etkinin artırılması amaçlanmıştır. Balters apareyindeki akrilik miktarını anlamlı miktarda azaltarak, çok daha küçük mandibular lingual falanj kullanmış, interoklüzal bölgeye çok az miktarda akrilik yerleştirerek ve palatal bölgede akrilik yerine transpalatal ark ilave ederek apareyin boyutunu anlamlı miktarda küçültmüştür. Bunun yanında yanağın dişler üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla labial bow' u bukkal bölgeye kadar uzatmıştır (31).

### 2.4.1.4 Twin block

Schwarz' ın Double Plate' inin, William Clark tarafından modifiye edilmiş halidir. Geleneksel monobloğun tek parça olması ve ağız boşluğunda aşırı yer kaplaması, hastanın konuşmasına imkan tanımaması gibi problemleri ortadan kaldırmak için üst ve alt çene olmak üzere iki ayrı parçadan meydana gelir. Kapanış esnasında karşılıklı yüzeyler birbirlerine rehberlik ederek mandibulayı önde konumlandırarak şekilde kapanışa geçerler. Bu aparey, diğer fonksiyonel apareylere kıyasla daha fazla mandibular hareket imkanı sunar. Ayrıca apareyin ayarlanması ve modifiye edilmesi daha kolaydır. Twin block; oklüzal rehber düzlemlere sahip olması, sürmenin yönlendirilebilmesi, transversal genişletme elde etmek için ekspansiyon vidası içerebilmesi sayesinde oldukça kullanışlı bir aparey tasarımı olmuştur.

### 2.4.2 Doku Destekli Hareketli Fonksiyonel Apareyler

Frankel' in fonksiyonel regülatörü veya fonksiyonel düzeltici apareyi tek doku destekli hareketli apareydir. Rolf Frankel elde edilen sonucun stabil olabilmesi için ağız çevresindeki kas ve yumuşak dokuların yapısal ve fonksiyonel olarak çeneler, dişler ve oklüzyon ile tam bir uyum içinde olması gerektiğini belirtmiştir (108). Frankel, ortodontik tedavilerin fizyolojik altyapısını periostal dokuların meydana getirdiğini kabul ederek fonksiyonel apareylerini dizayn etmiştir. Aparey paslanmaz çelik teller ve akrilik yastıklardan oluşmaktadır. Paslanmaz çelik tellerle iskelet tutuculuğu sağlanırken, akrilik yastıklar dudak ve yanakların alveoler kaideler ve dişler üzerine uyguladığı kuvvetleri elimine eder. Periostal dokularda gerilim kuvvetleri oluşturarak ortopedik etki elde edilmesine imkan tanır. Ayrıca bu aparey vida içermemesine rağmen, dental arklarda diğer vida içeren fonksiyonel apareylere oranla daha fazla genişlemesini sağlar.

Frankel; Sınıf I, Sınıf II, Sınıf III maloklüzyonlar, openbite ve bimaxiler protrüzyon için FR-1, FR-2, FR-3 ve FR-4 apareylerini tasarlamıştır. Apareyin laboratuvar aşamaları diğer apareylere kıyasla daha fazla hassasiyet gerektirmektedir (108).

### 2.4.3 Diş Destekli Sabit Fonksiyonel Apareyler

Başarılı tedavi sonuçları elde etmek için ortodontik tedavi süresince hasta kooperasyonu çok önemlidir. Hasta kooperasyonun yetersiz olduğu bireylerde tedavi daha uzun sürmekte, dişlerde ve periodontal dokularda yıkım oluşabilmekte, fazladan diş çekimi gerekebilmektedir. Bu durum hasta için hayal kırıklığı ve ortodontist için fazladan stres demektir. Son yıllarda, Sınıf II maloklüzyonun tedavisi için hasta kooperasyonuna ihtiyacı azaltmaya yönelik birçok aparey ve yöntem geliştirilmiştir. Hekim tarafından daha iyi kontrol sağlanması açısından kooperasyonu yeterli olan hastalarda da bu tip apareyler kullanılabilir.

Sabit fonksiyonel aparey kullanımının en büyük avantajı hasta kooperasyonuna ihtiyaç duyulmaksızın 24 saat boyunca sürekli kuvvet uygulayarak büyümeyi stimüle etmeleridir. Bunun yanında,

1. Profilin hızlı bir şekilde değişmesi,
2. İskeletsel uyumsuzluğun düzeltilmesi,
3. Derin örtülü kapanışa sahip bireylerde periodontal problemlerin önlenmesi,
4. Üst keser dişlerinde travmatik yaralanmaların azalması,
5. Parmak emme gibi kötü alışkanlıkların ortadan kalkması,

6. Oralfarengeal boşlukla beraber dilin bulunduğu boşluğun artması,
7. Ağız solunumu ve konuşma zorluğu gibi fonksiyonel problemlerin düzeltilmesi de sabit fonksiyonel apareylerin diğer avantajları arasında yer almaktadır.

## 2.5 Sınıf II Bölüm 1 Anomalide Tedavi Zamanlaması, Süresi ve Pekiştirme

Fonksiyonel apareyler sadece büyüme-gelişim dönemindeki bireylerde kullanılabilir. Araştırmacıların çoğu, fonksiyonel aparey kullanmak için orta veya geç karma dentisyon dönemini tercih etmektedirler (109).

Björk, aktivatör tedavisinin etkinliğinin süt dentisyon döneminde (4-7 yaş) en fazla, karma dentisyon döneminde (8-12 yaş) daha az, daimi dentisyon döneminde alveoler kaide gelişimi daha hızlı olmasına rağmen; apareyin etkinliğinin çok sınırlı olacağını bu sebeple şiddetli Sınıf II Bölüm 1 vakalarda çiğneme, solunum ve estetiğin iyileştirilebilmesi için tedaviye mümkün olan en erken zamanda başlanması gerektiğini belirtmiştir (110).

West, şiddetli Sınıf II Bölüm 1 anomalilerde tedaviye süt dentisyon döneminde başlamanın faydalı olacağını savunmuştur (111).

Bazı araştırmacılar, tedaviye olabildiğince erken hatta süt dentisyon döneminde başlanması gerektiğini, bazı yazarlar karışık dişlenme döneminde dört daimi üst keserin sürmesinin ve kök gelişimlerinin tamamlanmasının ardından yaklaşık 8 – 8.5 yaşında başlanması gerektiğini, diğer bazı araştırmacılar ise kızlarda 10.5 - 12 yaş ve erkeklerde 12.5 - 17 yaş arası pubertal büyüme atağının zirvesine kadar beklenmesi gerektiğini savunmuşlardır (112).

Sesamoid kemiğin kızlarda ortalama 10.6, erkeklerde ortalama 12.3 yaşında ossifikasyonunun görülmesiyle boy artışında anlamlı derecede artış başlar, yaklaşık 1 yıl sonra en yüksek seviyeye ulaşır ve ikinci parmağın distal epifizinin kapanmasının ardından yavaşlama gözlenir. Alt çene gelişiminin pik zamanı ve yavaşlama zamanı vücut gelişimine paralellik gösterir (112). Mc Iver, daha kalıcı sonuçlar elde etmek için tedaviye başlama zamanının kızlarda tüm süt dişlerinin kaybedilmesine bakılmaksızın 10-11 yaş olduğunu, erkeklerde ise tedavinin 1-2 yıl veya tüm süt dişlerinin kaybedilmesine kadar geciktirilebileceğini belirtmiştir (113). İki aşamalı tedavi ya da 4-5 yıllık tedaviye bir itiraz olmadığı takdirde erken karma dentisyon da tedaviye başlanabileceğini belirtmiştir.

Tofani, 20 kız çocuğunda mandibular büyüme ile menstürasyonun ilişkisini araştırdığı çalışmada, menstürasyondan 3 yıl önce, menstürasyon başlangıcında ve menstürasyondan 3 yıl sonra aldığı sefalometrik filmlerde, ramus ve korpus boyutlarını ayrıca bigonial

genişlikleri ölçmüş, menstürasyon öncesi büyüme miktarının anlamlı derecede fazla olduğunu, menstürasyon sonrasında da alt çene büyümesinin devam ettiğini; ayrıca distal falanksların kaynaşma zamanı ve menstürasyon arasında 0,95 gibi yüksek bir korelasyon katsayısı olduğunu rapor etmiştir (114).

Süt dentisyon dönemindeki hızlı gelişim sebebiyle (4-6 yaş arasında) büyüme modifikasyonu ile iskeletsel problemler kısa sürede çözülebilir ancak mevcut büyüme paterni üzerine devam eden büyüme sebebiyle relaps meydana gelir. Eğer tedaviye çok erken dönemde başlanırsa, karma dentisyon döneminde yeniden tedavi gerekeceği gibi, erken daimi dentisyon döneminde de mevcut düzeltimin korunması için yeniden tedavi gerekecektir (115).

Twin block kullanımı için ideal tedavi zamanı, pubertal pik zamanı ya da çok az sonrasındır. Erken dönem tedaviyle karşılaştırıldığında molar ilişkisinin düzeltiminde daha fazla iskeletsel etki, total alt çene uzunluğu ve ramus yüksekliğinde daha fazla artış, efektif kondiler gelişimde daha fazla posteriora yönelim ortaya çıkmıştır (116).

Büyüme atılımı döneminde, geç karma dentisyon ya da erken daimi dentisyon döneminde tedaviye başlanmalıdır. Bu dönemde tedaviyi kolaylaştıracak olan büyüme potansiyeli ve final pozisyonlandırma için daimi dişler mevcuttur. Tedavi genellikle büyüme atılımı sonlanırken biter ve daha kısa tedavi süresi, tedaviyi hastalar tarafından daha kabul edilebilir hale getirir (117).

Dolce ve ark., Sınıf II anomalilerin tek aşamalı ve iki aşamalı tedavisini kıyasladıkları araştırmalarında, iki aşamalı müdahalenin iskeletsel patern üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığını rapor etmişlerdir (118). Arat ve ark., aktivatör+headgear kombinasyonu tedavisinin etkinliğini, büyüme atılımı öncesi erken dönem, maksimum büyüme atılımı öncesi dönem, maksimum büyüme atılım dönemi ve maksimum büyüme atılımı sonrası dönemlerinde karşılaştırmışlardır. Maksimum büyüme atılım dönemi ve maksimum büyüme atılımı sonrası dönemde tedaviyle oluşan değişikliklerin anlamlı bulunduğunu bildirmişlerdir (119).

Fonksiyonel çapraz kapanışlar gibi anomalilerin mümkün olduğunca erken tedavi edilmesi gerekirken, sınıf II anomalilerin tedavisinin büyüme gelişimin en etkin şekilde kullanılabilmesi için daimi dentisyona geçiş dönemine kadar ertelenmesi en iyi tercihtir (120).

Pancherz, süre ve sonuç bakımından Sınıf II Bölüm 1 anomalilerin geç dönem (daimi dentisyonda) tedavisinin, erken dönemdeki (erken ya da geç karma dentisyon dönemindeki) tedaviye kıyasla daha etkin olduğunu rapor etmiştir (121).

Sayın ve Türkkahraman, ortodontik tedavi için başvuran 1356 bireyde Sınıf II Bölüm 1 anomali oranının %19 olduğunu belirtmişler ve bu grupta tedavi başlangıç yaşının, diğer anomalilere oranla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (122).

Aktivatörü tasarlayan araştırmacılar Andresen ve Haupl, aktivatörün tedavi amacıyla sadece geceleri kullanılmasını tavsiye etmişlerdir (2), fakat sonraki dönemlerde yapılan araştırmalarda, apareyin yalnızca geceleri kullanılmasının tedavinin başarısı için yeterli olmayacağı belirtilmiştir (123-125). Herren, aktivatörün sadece gece kullanımının, alt çenenin ileri pozisyonunu korumaya yetmeyeceğini belirtmiştir. Uyku sırasında baş konumundaki farklılık ve yer çekiminin de etkisiyle aparey ve komşu yapılar arasındaki uyum kaybolacaktır. Mandibulanın bilinç dışında hafif şekilde açılması, apareyin üst çeneden ayrılmasına ve etkinliğinin azalmasına neden olacaktır. Bunu önlemek için Herren; üst çeneye kroşe ilavesini, alt çene hareketinin sınırlandırılabilmesi için lingual kısımların mümkün olduğu kadar ağız tabanına doğru uzatılmasını ve dik yöndeki aktivasyonun daha fazla yapılmasını tavsiye etmiştir (126).

Fonksiyonel tedavinin başarısızlığındaki en önemli etken kooperasyon eksikliği, yani apareyin yeterince kullanılmamasıdır. Fakat tedavi sonucu üzerinde etkili üç faktör daha göz önünde bulundurulmalıdır: Birincisi, uyku pozisyonunun aktivatör tedavisinin başarısında çok önemli olduğu tespit edilmiştir. Eğer hasta başını geriye atarak ve ağız açık şekilde uyursa aparey tamamen pasif olacaktır. İkincisi, bazı hastalar oral ve faringeal irritasyon bakımından çok düşük eşik değerine sahiptirler ve uyku sırasında apareyi ağızlarında tutamazlar ve istem dışı olarak apareyi çıkartırlar. Üçüncü faktör ise, uygun olmayan büyüme paternidir (126).

Monoblokta möllemeler yapılarak farklı diş hareketleri elde edilebilir: üst kesici dişlerin diastemalı protrüzyonu söz konusu ise, üst kesici dişlerin palatinal kısımlarına gelen akrilik möllenerek ve üst labial ark aktive edilerek, üst kesici dişlerin retrüzyonunun sağlanmasıyla overjet bir miktar azaltılabilir. Derin kapanışın alt ve üst molarların uzatılarak düzeltilmesi için oklüzal yüzeylere temas eden akrilik möllenebilir.

Monobloğun her ısırılışında üst posterior dişlere distal, alt posterior dişlere mezial yönde kuvvet uygulaması için üst dişlerin distalingual, alt dişlerinse meziolingual kısımlarındaki akrilik möllenebilir (26).

Derin spee eğrisi ve derin kapanışın mevcut olduğu durumlarda, molar ve premolarların uzamalarına izin verilir. Alt keser dişleri kapsayan akrilik ise, apareyin vertikal yüksekliğinin korunmasını sağlar. Açık kapanış varlığındaysa, yalnız keser dişleri kapsayan akrilik aşındırılarak keser dişlerin uzamalarına izin verilir. Üst kesici dişler, arka

kısımlarındaki akrilik aşındırılarak, geriye hareket ettirilebilir (126). Büyüme potansiyeli kullanılarak düzeltilen anomalilerde, büyüme-gelişim bitmişse, pekiştirme tedavisine ihtiyaç yoktur. Örneğin; Sınıf II bölüm 1 anomali, fonksiyonel ortopedik tedaviyle, büyüme potansiyeli kullanılarak tedavi edilmiş ve tedavi sonunda büyüme-gelişim bitmişse, ayrıca bir pekiştirme tedavisine ihtiyaç kalmaz (26).

Sınıf II Bölüm 1 anomalilerin aktivatör kullanılarak yapılan tedavisinde, Sınıf I kapanış ilişkisinin elde edilmesi ve overjet düzeltiminin sağlanmasının ardından aparey 15 ay daha pekiştirme amacıyla ve aktif dönemdeki gibi 9 saat süreyle kullanılmalıdır. Pekiştirme amacıyla kullanılacak aktivatörün kapanışı hazırlanırken, sonraki dönemde alt çenenin posterior rotasyonuna bağlı oluşabilecek overjet artışını kompanse etmek için alt çene, nötral oklüzyonun 2 mm önünde olacak şekilde fazladan aktive edilmelidir (126).

## **2.6 Fonksiyonel tedaviler ile meydana gelen iskeletsel ve dişsel değişiklikler**

Mandibular gelişim yetersizliği bulunan hastalarda bireyin büyüme ve gelişim potansiyeli göz önünde tutularak tedavi şekli olarak alt çene büyümesinin stimüle edilmesi sağlanmalıdır. Bu amaçla kullanılan tüm fonksiyonel apareyler, alt çene büyümesini arttırmak suretiyle iskeletsel alt çene geriliğinin düzeltilmesini amaçlar. Alt çene kondil kırırdağı dış etkenlere ve uygulanan biyomekanik kuvvetlere karşı adaptasyon gösterebilme yeteneğine sahiptir. Büyüme mandibular kondilin eklem yuvasının dışına hareketiyle sağlanır, kondil üzerindeki gerilimin azaltılması ve kas gerilimlerinin yönlendirilmesi ile alt çenenin büyümesi stimüle edilebilir (127).

Woodside' a göre; Sınıf II maloklüzyonların tedavisinde kullanılan fonksiyonel apareylerin kraniofasiyal, dentoiskeletsel ve dentoalveolar yapılar üzerindeki etkileri şu şekildedir (128):

- Mandibular büyümenin horizontal olarak yönlenmesi
- Alt çene büyümesinin indüklenmesi
- Orta yüz gelişiminin baskılanması
- Diş ve alveol yapıyı ilgilendiren değişiklikler
- Kondiler büyümenin yönlendirilmesi
- Ramus morfolojisindeki değişiklikler
- Glenoid kavitedeki adaptif değişiklikler



Fonksiyonel apareyler ile yapılan çalışmalarda karşılaşılan diğer bir problem hastalar arasında fonksiyonel tedaviye verilen cevabın değişkenlik göstermesidir. Bu yüzden fonksiyonel apareylerin alt çene boyutuna olan etkisi konusunda araştırmacılar farklı görüşler ortaya koymaktadır. Bir grup araştırmacı kraniofasiyal yapılara uygulanacak dış ve çevresel uygulamalar ile alt çene boyutunun arttırılabileceğini savunurken, diğer bir grup araştırmacı ise bunun mümkün olmadığını bildirmiştir (7, 128-130).

Hagg ve ark.'nın headgear ve fonksiyonel aparey kullanan hastaların sefalometrik filmlerini değerlendirerek yaptığı çalışmada; kondiler büyümenin aktivatör ve headgear kullanan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit edilmiştir (129).

Cozza ve ark.'nın fonksiyonel apareyleri değerlendirdikleri sistematik derlemede ise, mandibula boyutlarının fonksiyonel tedavi ile açıkça arttırıldığını bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada, çeşitli araştırmalardan farklı fonksiyonel apareylerle elde edilen alt çene boyut artış miktarları sıralanmıştır. Buna göre; Herbst apareyi ile 0.28 mm, Twin-Block ile 0.23 mm, Bionatör ile 0.17 mm, Aktivatör ile 0.12 mm ve Frankel apareyi ile 0.09 mm mandibular boyut artışı olduğu belirtilmiştir (131).

Pancherz ise, alt çenenin öne alınması ile mandibulanın büyüme modifikasyonu göstermesini, çevresel biyofiziksel değişikliklerle kemik remodellingi olabileceğine örnek olarak göstermiştir (132).

Rabie ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, 100 adet 5 haftalık dişi rat üzerinde fonksiyonel aparey kullanılarak mandibular ilerletme yapılmış ve 3., 7., 14., 21. ve 30. günlerde denekler sakrifiye edilmiştir. Araştırmanın sonucuna göre; alt çene protrüzyonu ile osteoprojenitör hücreler diskin posterior liflerinin doğrultusunda yönlenmiştir ve glenoid fossada kemik formasyonun arttığı görülmüştür (133).

Rabie ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada, alt çenenin ileri yönlü hareketini takiben mandibular kondilde ve glenoid fossada adaptif değişikliklerin olduğunu belirtmişlerdir (134).

Owtad ve ark. mandibular ilerletme ile ortaya çıkan glenoid fossa ve kondil kırırdağındaki değişikliklerini histokimyasal olarak araştırmıştır. Ratlar üzerinde yaptıkları bu araştırmada alt çeneye uygulanan ilerletme ile kondil kırırdağı ve glenoid fossada morfolojik ve hipertrofik farklılaşmanın arttığını tespit etmişlerdir. Buna ilave olarak adaptif remodelling esnasında kondil kırırdağında endokondral ve glenoid fossada intramembranöz kemikleşme olduğunu belirtmişlerdir (9).

El-Bialy ve ark. mandibular ilerletme yaptıkları tavşanlarda, deneklerin temporomandibular eklem bölgelerine düşük doz ultrason uygulamasında bulunmuşlar ve

büyümekte olan tavşanlarda 4 haftalık ultrason uygulamasının kondil büyümesini stimüle ederek alt çene kondili, ramus ve toplam alt çene uzunluğunda artışa neden olduğunu saptamışlardır (135).

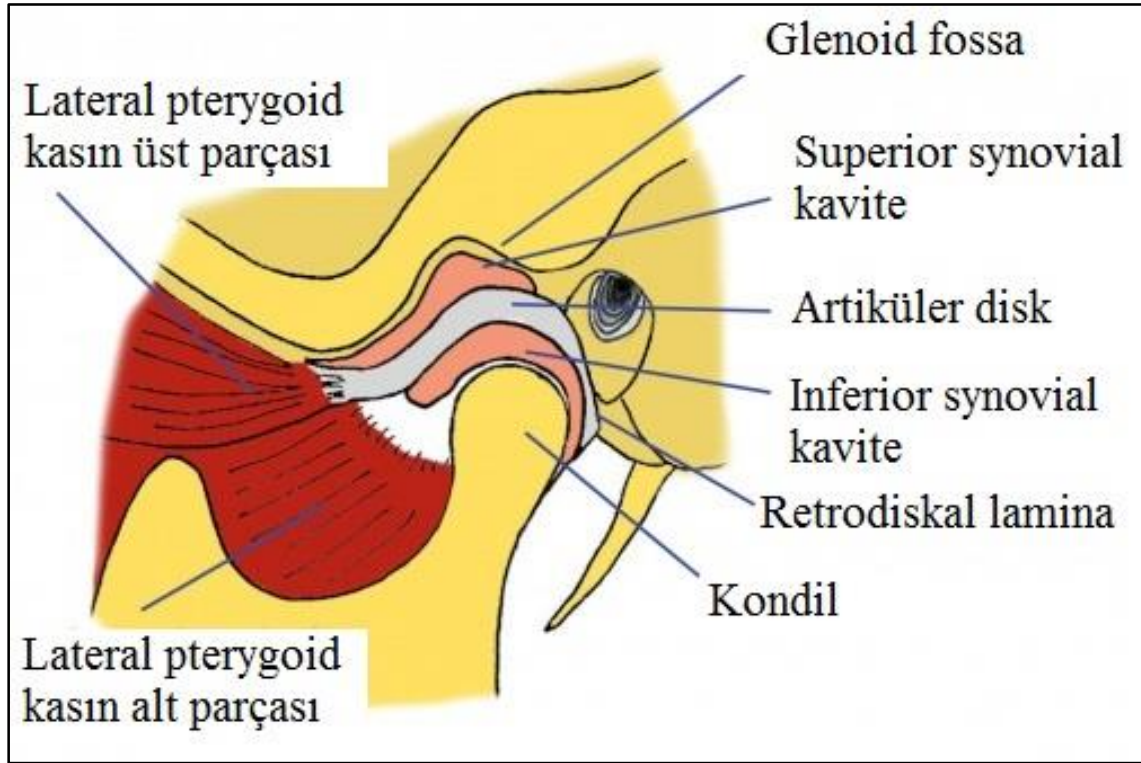
Xiong ve ark. 52 erişkin dişi rat üzerinde yaptıkları çalışmalarında alt çeneyi öne almak için sabit bir aparey kullanmışlar ve alt çeneye aparey uygulanması ile kondiler çıkıntının boyut ve açısında farklılık bulmuşlardır. Bu sonucunda kondil başında meydana gelen farklı miktardaki kemik apozisyonu ile ilişkili olduğunu açıklamışlardır (136).

Bu çalışmalar ışığında, fonksiyonel olarak yapılacak değişimlerle çene yüz iskelet yapısında da değişiklikler ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (137). Fonksiyonel ortopedik tedaviler ile geleneksel sabit tedavi yöntemleri ile elde edilemeyecek kadar önemli yüz ve iskeletsel değişiklikler olduğu bildirilmiştir (138).

## 2.7 Temporomandibular Eklem

Temporal kemiğin skuamoz (pars squamosa) parçasındaki eklem çukuru (fossa mandibularis-glenoid kavite) ve eklem tüberkülü (tuberculum articulare- artiküler tüberkül) eklemün üst kemik bölümünü, mandibula kondili (condylus mandibularis) ise alt kemik bölümünü meydana getirir. Fibrokartilaj yapıdaki eklem diski (discus articularis) eklem boşluğunu iki bölüme ayırır. Temporomandibular eklemi saran eklem kapsülü (capsula articularis) ve destekleyen çeşitli bağlar (ligamenta articularis- ligamanlar) vardır.

Temporomandibular eklem (TME) dış kulak yolunun önünde, temporal kemiğin alt kısmında, mandibular fossa ile mandibular kondil arasında bulunan diartrodial bir eklemdir. Morfolojik olarak menteşe ve kayma hareketi yapan, kayma eksenli bileşik bir eklemdir (139). Mandibular kondil ile glenoid fossa arasında fibrokartilajinöz eklem diski yer alır. Eklem diski, eklemi alt ve üst sinoviyal bölümlere ayırır, eklemün dönme ve kayma hareketleri için değişmeyen bir oluşum sağlar ve dış etkilere karşı eklemi korur. Eklem diski eyer şeklinde olup arka kısmın kalınlığı ön kısımdan daha fazladır ve bu posterior band olarak isimlendirilir. Daha ince olan anterior bant, posterior banda intermediate zon ile bağlanır. Eklem diski posteriorda bilaminer alana tutunur, bilaminer alan diski besleyen ve innerve eden yapıları içerir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Temporomandibular eklemin sagittalden görünümü.

Temporomandibular eklemin ligamentleri:

- 1-Kollateral (Diskal) Ligament
- 2-Kapsuler Ligament
- 3-Temporomandibular Ligament

Bu ligamentlere ek olarak aksesuar ligamentler ( sfenomandibular, stylomandibular) ligamentlerde mandibula pozisyonunun sağlanmasında etkilidir. Bunun yanı sıra temporomandibular eklemdaki asıl hareketlerin sağlanmasında 4 ana kas ve bu kaslara yardımcı 1 grup kas görev almaktadır. Bunlar:

1-Massater Kası: Birincil görevi mandibulanın elevasyonuudur. Yüzeysel lifleri protrüzyona da yardım eder.

2-Temporalis Kası: Ön lifleri mandibulayı yukarıya, arka lifleri ise geriye çekmektedir.

3-Pterygoideus Medialis Kası: Mandibulanın yükselmesi ve öne hareketinde rol oynar.

4-Pterygoideus Lateralis Kası: 2 parçadan oluşur; inferior lateral pterygoid kasın tek taraflı kasılmasında mandibula karşıt yöne hareket ederken, superior lateral pterygoid diski ve kondili mediale çeker. Yardımcı kas grubu olarak Digastrik kaslar bulunmaktadır (139).

## 2.8 Mandibular kondilin büyüme ve gelişimi

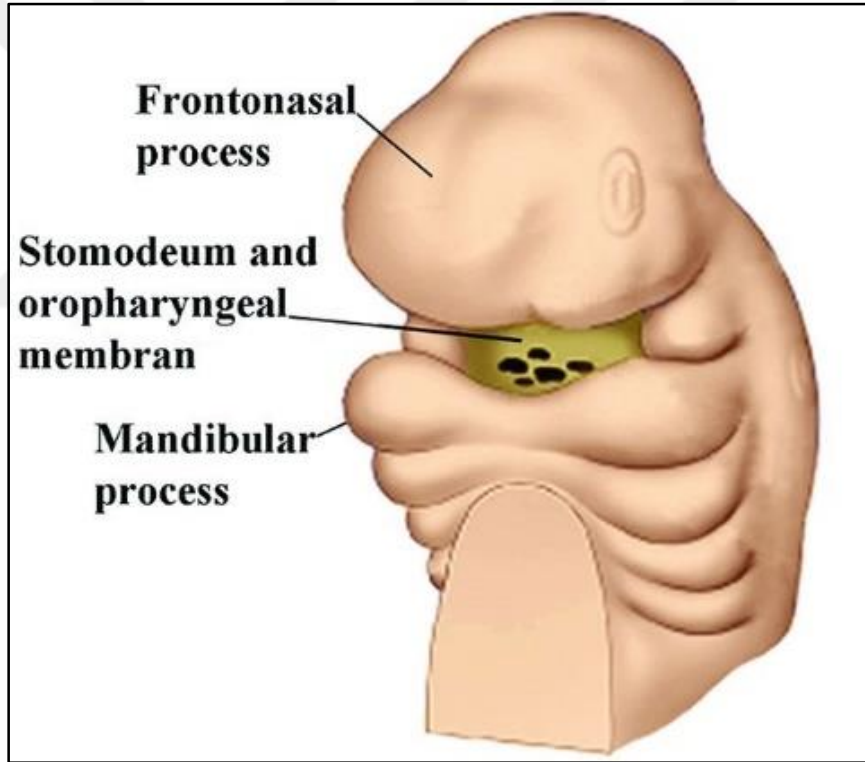
Mandibular büyüme prenatal ve postnatal olmak üzere iki safhada incelenmektedir.

Prenatal yaşam;

1-Oyum Periyodu (döllenmeden 14. güne kadar olan süreç)

2-Embriyo Periyodu (14. günden 56. güne kadar olan süreç)

3-Fötüs Periyodu (56. günden doğuma kadar olan süreç): Kranial, fasiyal ve ağız yapılarının büyümesinin başlaması bu dönemde meydana gelmektedir. Bu aşamada embriyo 3 mm boyutundadır ve baş şekil almaya başlamıştır. Kafanın oluşmasının ardından embriyonun ventralinde beyin ve perikardiyum çıkıntıları gelişir. Bu beyin ve perikardiyum çıkıntıları arasında, tabanını bukkofaringeal membranın oluşturduğu stomadeum isimli ilkel ağız boşluğu meydana gelir (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2** Embriyolojik olarak ağız boşluğunun ilk olarak oluşması

Daha sonra mezoderm gelişen beyini sarmaya başlar ve stomadeumun üst kısmına uzanır. Bu olayın ardından mezodermal kalınlaşma ile beraber faringeal ve branşial arklar meydana gelir.

Altı çift brankiel ark oluşmaktadır. Bunlardan beşinci ve altıncı brankiel arklar oluşuktan belli bir süre sonra kaybolur. Bu arkları yalnızca histolojik olarak görebiliriz. Bizim burada özellikle değinmek istediğimiz arklar, birinci ve ikinci brankiel arklardır. 1. Brankiel ark, mandibular ark olarak da isimlendirilmektedir. Mandibula ve çiğneme kasları bu arktan gelişir. 2. Brankiel ark ise Hyoid ark olarak isimlendirilmektedir. Mimik kaslarının kökeni ise bu arktır. Mandibular ark stomadeumun lateral duvarında meydana gelmektedir. Ve bu ark dorsal kısmından bir tomurcuk gelişir, bu tomurcuk ise maksiller çıkıntı olarak isimlendirilir. Mandibula 6. haftada Meckel kıkırdağının etrafında özellikle de mental foramen civarında intramembranöz olarak kemikleşmeye başlar. 8. ve 12. haftalar arasındaki hızlı büyüme periyodu sırasında dış kulak bölgesi posteriora doğru hareket eder. Meckel kıkırdağı intrauterin hayatın 24. haftasına kadar görülmeye devam eder daha sonra ortadan kaybolur (26, 140).

10. ve 14. haftalar arasında ikincil kıkırdaklar kondil başı, koronoid çıkıntı ve mental bölgede görülmeye başlar. Postnatal olarak mandibula maksilladan farklı olarak hem endokondral ve periosteal aktiviteler göstermektedir. Mandibular kondilin yüzeyi eklem bölgesinde bir kıkırdak doku tarafından örtülmektedir. Mandibulanın diğer tüm bölgeleri ise direkt yüzey apozisyonu ile büyümekte ve şekil almaktadır. Doğumda mandibulanın her iki ramus bölgesi kısadır. Kondilar büyüme minimal seviyededir ve glenoid fossada Eminens kısmı henüz şekillenmemiştir. Bunun yanı sıra simfizis bölgesindeki fibrokartilaj 4. aydan 1. yılın sonuna kadar kaybolmaktadır. Birinci yılın sonunda mandibulada farkedilir biçimde büyüme meydana gelmiştir. Mandibulanın aşağı-öne doğru hareketinde mandibular kondil ciddi bir etki göstermeye başlar. Bununla birlikte alveoler çıkıntı ve ramusun posterior sınırında hızlı bir apozisyonel büyüme meydana gelir. Hem prenatal hem de postnatal büyümede, intramembranöz ve endokondral olmak üzere iki tür kemikleşme söz konusudur.

### **2.8.1 İntarmembranöz kemikleşme**

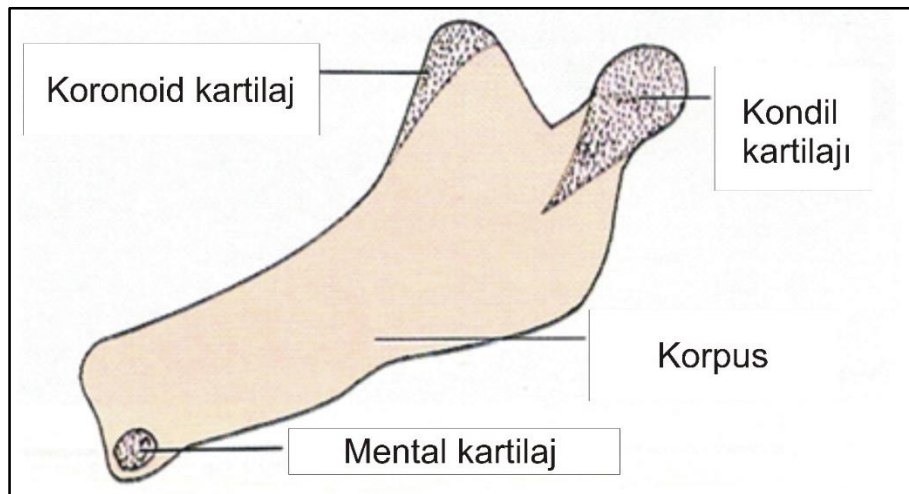
Zarsal, direkt, desmal veya membranöz kemikleşme olarak da isimlendirilmektedir. Bütün kemiklerin dış yüzünde periosteum, iç yüzünde ise endosteum denilen bir bağ dokusu zarı bulunmaktadır. Bu membrandan ayrılan osteoblastlar, herhangi bir kıkırdak taslağa ihtiyaç duymaksızın doğrudan doğruya kemik dokusu oluştururlar. Bu yüzden bu kemikleşme türü intramembranöz kemikleşme olarak isimlendirilir. İlk kemikleşme merkezlerindeki mezenşim hücrelerinin farklılaşması ile osteoblastlar oluşur. Osteoblastlar önce organik matriks salgırlar. Daha sonra bu organik matriks kalsifiye olarak direkt kemikleşmeye

başlar. İntramembranöz kemikleşme de endokondral kemikleşmedekine benzer herhangi bir kıkırdak şablon bulunmaz. İlk kemik oluşuktan sonraki kemik yapımı ve dolayısıyla kemiğin büyümesi periosteumdaki osteoblast faaliyeti sonucu meydana gelir. Bu durum appozisyonel büyüme olarak adlandırılır. Ayrıca osteoblastik ve osteoklastik faaliyetler beraberce sürdürülür. Osteoklast hücreleri kemiğin aşırı kalınlaşmasını önler ve şeklinin korunmasını sağlar (26).

### 2.8.2 Endokondral kemikleşme

Kıkırdak bir şablon oluşumunun ardından, dolaylı olarak bu bölgede kemik meydana gelir ve buna endokondral kemikleşme denir. Endokondral kemikleşmenin olacağı bölgelerde öncelikle mezenşimal hücrelerden kıkırdak dokusu farklılaşır, bu kıkırdak doku primordial kıkırdak olarak isimlendirilir. Kol, bacak, el ve ayak kemiklerinin yanısıra kafatası kemiklerinde de endokondral kemikleşme görülür.

Yüzeydeki kambiyum tabakasında çoğalan hücreler aşağıya doğru göç ederek prekondroblast hücrelerine farklılaşır. Zamanla kondroblastlara dönüşüm olur ve bu hücreler şişerek hacimleri artar ve son olarak kondrosite dönüşürler. Daha sonra kondrositlerde yıkım başlar, kan damarları göç eder ve bu kan damarlarının getirdiği farklılaşmış bağ dokusundan osteoblastlar meydana gelir. Kemik yapımı bu şekilde başlamıştır. Uzun kemikler ve kafa kaidesi kemiklerinden başka alt çene kondilinde de endokondral kemikleşme görülür. Bütün bu kemikler aynı yolla kıkırdaksal olarak kemikleşmesine rağmen aralarında bazı farklılıklar vardır. Örneğin; alt çene kondil kıkırdağı primordial kıkırdak olmayıp ikincil bir kıkırdaktır (26) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Kondil kıkırdağı görünümü

Mandibulanın büyük bir kısmında intramembranöz, küçük bir kısmında ise endokondral kemikleşme görülür. Kemikleşme ilk olarak foramen mentale bölgesinde intramembranöz olarak başlar. Ardından ikincil kıkırdaklar meydana gelerek endokondral kemikleşmeye zemin hazırlarlar. Birincil kartilajlarda (epifizyal, sfenookspital sinkondrozis, nasal septum) kondroblastlar bölünür ve intersellüler matriksi sentezler. İkincil kartilajlardaki (kondiler, koronoid, angular ve bazı kraniofasiyal süturlar) prekondroblastlar ise tam olarak kıkırdaksal matriksle çevrelenmemiştir (2). Ramus bölgesinde, birincil bir kıkırdak olan Meckel kıkırdağından diğer birincil kıkırdaklardan farklı olarak üçer adet ikincil kıkırdak kütleleri oluşur. Bunlardan ilk oluşanı ve en büyük olanı, 3. ayda 50 mm büyüklüğündeki kondil kıkırdağıdır.

Dörtte üçü doğumdan önce endokondral kemikleşen kondil kıkırdağının yalnız eklem tarafındaki kısmı bir şerit halinde kemikleşmeden kıkırdak şeklinde kalır. Bu kondil kıkırdağı doğumdan sonrada uzun süre, çocuğun büyümesi tamamlana kadar, mandibulanın endokondral kemikleşme ile büyüme ve gelişimini sağlar (26).

İkincil kartilajların büyümesininin, lokal ekstrinsik faktörlerle değiştirilebileceği düşünülmektedir. 40 yıldan beri yapılan çalışmalarda, kondiler kıkırdak büyümesinin hızını ve miktarını bazı çiğneme kasları ve uygun ortopedik apareyler yardımıyla arttırılabileceği bildirilmiştir (2, 141).

## **2.9 TME Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.9.1 Konvensiyonel radyografi**

Transkranial lateral filmleri, sefalometrik tomografları ve panoramik radyograflar bu grupta yer alır. Tüm bu prosedürler TME' deki kemik değişimlerini gösterir ama diskin pozisyon ve durumu hakkında neredeyse hiç bilgi vermez. İnternal düzensizliğin varlığından şüphelenilen hastalarda, bu problemi taklit eden inflamatuvar artrit, konjenital anomaliler, tümörler, enfeksiyonlar gibi problemlerin teşhisinde kullanılır (142).

TME' in konvensiyonel film ile değerlendirilmesinde temel prensip, farklı açılardan eklem en az iki projeksiyonunun elde edilmesidir. En çok kullanılan yöntem ise, transkranial projeksiyon tekniğidir. Kemik yapıların kranial kaide üzerine süperimpozisyonunu önlemek için horizontal düzleme göre uygun bir açı ile film elde edilmektedir. Bu radyografi ile sadece x-ışınının yöneltildiği kortikal kemik tanımlanır ve eklem sadece çok az bir kısmı

görüntülenebilir. TME' nin temel düz film ile değerlendirmesi; ağız-açık, ağız-kapalı lateral transkranyal projeksiyon ve anteroposterior projeksiyon şeklindedir (143).

### **2.9.2 Artrografi**

Artrografi 1940' larda tanıtılmış, klinik kullanıma 1970' lerin sonlarında girmiştir. TME internal düzensizliklerinin teşhisinde kullanılan primer yöntem; artrografi'dir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemlerinin geliştirilmesiyle kullanımı azalmıştır. Disk pozisyonunun tespiti, perforasyon teşhisi ve disk dinamiklerinin değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. İnvaziv ve ağırlı bir tekniktir. Radyoloğun tecrübesine bağlı olmakla birlikte, radyasyon dozu düşük ve çalışma süresi kısadır (142).

Kontrast madde, genellikle üst eklem boşluğuna veya daha az sıklıkla alt eklem boşluğuna verilir. Nadiren de her iki eklem boşluğuna birden uygulanır. Bu işlem sıklıkla Schuller tomografik taramayla tamamlanır. MR imkanının bulunmadığı koşullarda, anterior disk deplasmanını tespit etmede %84-100 kesinlik oranıyla güvenilir bir teşhis yöntemidir. Eklem içi adezyonlar ve disk perforasyonları bu metot ile kesin olarak tespit edilir (144).

Artrografi, anterior disk deplasmanında tam, medial ve lateral deplasmanda ise kısmen güvenilirdir. Bu yöntemin başarısı, büyük oranda işlemi yapacak radyoloğun bilgi, beceri ve tecrübesine bağlıdır (145).

### **2.9.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

BT ile eklem görüntülemesi ilk olarak 1980' lerin sonlarında yapılmıştır. BT; disk dislokasyonunu, kondil fraktürlerini, dejeneratif kemik değişimlerini ve ankiroz varlığını tespit etmede, sıklıkla başvurulmuş bir yöntemdir. İlk çalışmalarda, disk dislokasyonlarının tespitinde %81 gibi yüksek bir oranda güvenilir olduğu belirtilmiştir. Sonraki ve daha kapsamlı çalışmalarda bu oran %66 olarak bildirilmiştir. BT ile dejeneratif kemik değişimlerinin teşhis edilmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Yapılan son araştırmalarda, BT' nin güvenilir bir yöntem olduğu ancak Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemi kadar elverişli olmadığı tespit edilmiştir (144).

Ankiroz, fraktür, kemik içi tümörler, artroz gibi kemik anomalilerinin projeksiyonunda BT mükemmel detay verir. Yumuşak doku hakkında az da olsa bilgi



vermesine rağmen, disk dislokasyonunun teşhisinde birincil görüntüleme tekniği olarak önerilmez (145).

Çoğu yazar tarafından, deplase olmuş diskin tespitinde, güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir. BT cihazları bu özellikleri sayesinde dünya çapında hızla yaygınlaşmıştır. Radyasyon dozu, duyarlı organlar açısından artrografiye göre daha düşüktür. BT, disk pozisyonu ve kemik detaylarını göstermede başarılıdır ancak artrografiden yaklaşık 2 kat daha pahalıdır (142).

BT, temporomandibular eklemi görüntülemede rutin olarak kullanılan radyografik yöntemlerden biri değildir. Birincil olarak fraktürler, ileri aşama artritler, ankiloz ve tümörler için ayrıntılı bir teşhis metodudur. Yüksek çözünürlüğü sayesinde özellikle kemik anomalilerinin değerlendirilmesi için uygundur. Ancak disk ile ilgili problemlerin ayrıntılı incelenmesinde MRG tercih edilir (146).

Westesson ve ark., kadavralar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada MR ve BT görüntülemeyi kıyaslamışlar ve MR görüntülemenin, TME yumuşak doku görüntülemesinde daha ayrıntılı değerlendirme olanağı sunduğunu, BT görüntülemenin ise kemik içi anomalilerin teşhisinde daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (147).

### **2.9.3.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG; sabit veya derecesi ayarlanabilen manyetik alanda, dokuya gönderilen radyo dalgalarının, uyardığı hücrelerdeki hidrojen atomlarının ürettiği enerjinin, özel ara birimler (koil) sayesinde bilgisayar ortamına aktarılarak görüntüye dönüştürüldüğü, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir.

Görüntülemenin esası, alınan sinyallerin yoğunluğunun doku tipine göre değişmesi temeline dayanmaktadır. Bu görüntüleme esnasında en sık hidrojen kullanılması nedeni, tek proton içermesi ve insan dokularında en çok bulunan element olmasıdır. Hidrojen atomları radyo dalgaları varlığında manyetizmanın etkisiyle düzgün şekilde dizilirler. Bu sıralanma esnasında elde edilen yoğunlukla orantılı olarak bilgisayar ortamında görüntü meydana getirilir. Bu tekniğin en önemli avantajı, diğer radyolojik görüntüleme tekniklerinde varolan iyonize radyasyonun bu yöntemde bulunmamasıdır (148).

MRG yalnızca kemik yapının değil, yumuşak dokuların da ayrıntılı olarak değerlendirilebildiği bir görüntüleme yöntemidir. Yüzeysel sarmalların geliştirilmesi sayesinde 1980'lerin ortalarından itibaren temporomandibular eklemi MRG ile incelenmesi mümkün hale gelmiştir. MRG, TME disk deplasmanının tüm formlarının

değerlendirilmesinde tercih edilen tekniktir. Radyasyon kullanmaksızın yumuşak dokuları detaylı olarak görme imkanı sunar ve kemik yapılarını görüntüleme hassasiyeti BT' nin çok az gerisindedir.

MRG kullanımında; serebral anevrizma klipsleri, kalp pilleri ve ferromanyetik implantlar kontrendikasyon oluştururken, ortodontik apareyler, dental implantlar ve dental restorasyonlar sorun teşkil etmez (146).

Bu teknikte, hasta yüksek bir manyetik alan içerisine yerleştirilir. Bu manyetik alan hidrojen protonlarının manyetik alan çizgilerine paralel şekilde sıralanmalarını sağlar. Hücre içi ve hücre dışı hidrojen iyonlarının rezonansları, spesifik radyo frekans atımları kullanılarak provoke edilir. Radyofrekans atımı sonlandırıldığında salınım evresi başlar. Bu aşamada atom çekirdeğinden radyo dalgaları yayılır ve ekipman vasıtasıyla kaydedilir. Farklı dokular farklı enerji seviyesinde dalgalar meydana getirir. Bölgesel salınım o kesitte görüntüye dönüştürülür (144). Artrografi ve BT ile karşılaştırıldığında MR, dejeneratif kemik değişimlerinin (%60-100) ve disk dislokasyonunun (%73-95) teşhisinde daha güvenilirdir. Birçok çalışma TME sert ve yumuşak dokularını görüntülemeye en iyi tekniğin MR olduğu rapor edilmiştir (144).

MR'ın artrografiyle karşılaştırıldığında avantajları; daha az invazivdir, operatör becerisine daha az bağımlıdır, medial ve lateral disk deplasmanında daha güvenilir sonuçlar verir. BT ile kıyaslandığında ise, sert doku incelenmesinde BT' ye yakın bilgi verirken, yumuşak doku değerlendirilmesinde daha ayrıntılı sonuçlar verir.

Bu görüntüleme tekniğinin dezavantajları; yüksek maliyeti, kloströfobik hastalarda kullanılamaması ve farklı tarayıcılar kullanıldığında görüntü kalitesinde farklılık ortaya çıkmasıdır (145).

MR, disk deplasmanının tespitinde yüksek hassasiyete sahiptir. MR görüntülemeye, radyasyon kullanmaz ve hastaya hiçbir zararlı biyolojik etkisi yoktur. Görüntüleme hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilir ve maliyeti BT' ye yakındır. Yüksek kalitede TME görüntüsü elde etmek operatörün yetenek ve tecrübesine bağlıdır (142).

MR görüntülemenin BT ve artrografiye göre avantajları; noninvaziv olması, iyonize radyasyon kullanmaması, disk ve eklem yapılarının direk izlenmesinin mümkün olması ve kolaylıkla çok kesitli görüntülemenin gerçekleştirilebilmesidir (143).

Manyetik Rezonans Görüntüleme, mükemmel yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde diskin morfolojisini ve konfigürasyonunu iyonize radyasyon kullanmadan, noninvaziv bir şekilde görüntüleme imkanı sunar. Buna ek olarak sinyal yoğunluklarındaki değişiklikleri temel alarak ince kemik değişikliklerini de görüntüleme imkanı sağlar (149).

## 2.10 Kraniofasial Büyüme Teorileri

Kraniofasial büyümenin doğası ve mekanizması, ortodontik literatürün oluşmaya başladığı ilk günlerden bu yana birçok araştırmaya konu olmuştur.

Mills, 1982' de ortodonti ders kitaplarının yüz, çeneler ve dişsel yapıların normal büyümesini anlatan bir bölüm ile başlaması gerektiğini söylemiştir. Anomalileri değerlendirmeden önce yüz ve ilişkili yapılarının büyüme-gelişimi hakkında tam bir bilgiye sahip olmanın önemine vurgu yapmıştır (150). Kraniofasial büyümenin intrinsik genetik faktörler, epigenetik faktörler, lokal ve genel çevresel faktörlere ilişkili olarak açıklanması amacıyla birçok teori geliştirilmiştir. Bu teorilerden en çok kabul görenleri şunlardır:

### 2.10.1 Genetik teori

Baş büyümesi ile ilgili klasik yaklaşım genel olarak intrinsik genetik faktörlerle bağdaştığı yönündedir. Genetik kontrol teorisine göre, fenotipte gözüken tüm özellikler genotipteki materyallerden sağlanmaktadır. Fakat genlerin rolleri hala tam anlamıyla anlaşılmadığından genel, lokal ve bölgesel faktörlerin gen ekspresyonunu nasıl etkilediği ve bu etkilerin nasıl görüldüğü konusunda hala soru işaretleri mevcuttur. Fakat boyutları açısından değerlendirildiğinde genomik kontrol epigenetik faktörler kadar önemli değildir (2, 140).

### 2.10.2 Sütür egemenlik teorisi

Periosteum ve kıkırdak süturlar gibi, tüm osteojenik yapıların kafatası büyüme kontrolünde eşit rol aldığını savunan bir teoridir. Minör remodellingler hariç kemik büyümesinin kas kuvvetleri gibi lokal çevresel faktörlerden bağımsız olduğunu iddaa etmektedir. Kemik büyümesinin büyük oranda bağımsız olduğunu savunan bu teori daha sonra tartışılmıştır. Deneysel olarak, süturların şekillerinin fonksiyonel stimuluslarla ilişkili olduğu, süturların kapanmasının ekstrinsik faktörlerden etkilenmesi ve sütural büyümenin mekanik kuvvetler ile durdurulabilmesi gibi sonuçlar bu teorinin fazlaca sorgulanmasına neden olmuştur (140, 151).

### 2.10.3 Kıkırdaksal Büyüme Teorisi

Scott' a göre kraniofasial büyüme kontrolünde birincil faktör kıkırdaklardır. Sinkondrozisleri, nasal septumu ve mandibular kondili büyümenin merkezi olarak tanımlamıştır. İntrinsik büyüme kontrol faktörlerinin yalnızca kıkırdaklar ve periosteumda olduğunu iddia etmiştir. Süturlardaki büyümenin ikincil büyüme olduğunu, kıkırdak ve komşu yumuşak dokuların etkisiyle meydana geldiğini bildirmiştir. Bu teori kafatasının ve yumuşak dokuların koordineli büyümesi hakkında fikir verdiğinden önemlidir. Kıkırdaksal büyüme merkezleri konseptini uygulamıştır. Van Limborgh ise; sinkondrozislerin kranial kaide açısından intrinsik kontrolde etkili olduğunu rapor etmiştir. Fakat süturlar gibi periosteumu da ikincil büyüme merkezi olarak ele almıştır (140, 152).

### 2.10.4 Fonksiyonel Matriks Hipotezi

1962 yılında Melvin Moss tarafından öne sürülen bu hipotez, ortodontik literatürde fonksiyonel matriks hipotezi olarak isimlendirilmektedir. Kraniofasial morfogenezde bölgesel ve lokal faktörler etkilidir. Moss' un ortaya attığı fonksiyonel matriks hipotezine göre; yüzün büyümesi ve o bölgedeki fonksiyonlar arasında yakın bir bağlantı mevcuttur. Fonksiyonel matriks hipotezinin orjinal versiyonunda başın birçok bileşenden oluştuğundan ve pek çok fonksiyonun buradan yönetildiğinden bahsedilir. Her bir fonksiyon bir grup yumuşak doku ve onu destekleyen ve koruyan iskeletsel üyeler yardımıyla gerçekleşmektedir. Tek bir fonksiyon için iş gören yumuşak doku ve iskeletsel elemanlar “Fonksiyonel Kranial Komponent” olarak isimlendirilirken, tek bir fonksiyonda görev alan iskeletsel elemanların tamamı “İskeletsel Ünite” olarak, yumuşak dokuların tamamı ise “Fonksiyonel Matriks” olarak isimlendirilmektedir. Örneğin; nazofaringeal boşluk Moss tarafından fiziksel olarak boş ancak fizyolojik olarak büyüme için birincil biyolojik yer olarak tanımlanmıştır. Moss 1964' de tüm kraniofasial bölgedeki kıkırdaksal sütural büyümeleri (nazal kıkırdaklar, mandibular kondil kıkırdağı, sfenookspital sinkondrozisler) ikincil büyüme yerleri olarak isimlendirmiştir (2, 140).

1968' de ise hipotezinin yeni versiyonunda dokular, organlar, boşluklar ve fonksiyon için gerekli iskeletsel üniteleri “Fonksiyonel Kranial Komponent” olarak isimlendirmiştir. Fonksiyonel matriksteki yumuşak dokuları, transformatif ve translatif büyümedeki bağlantılarından dolayı “Periosteal” ve “Kapsüler” fonksiyonel matriks olarak sınıflamıştır.

İskeletsel üniteyi ise “Mikroiskeletsel” ve “Makroiskeletsel” üniteler olarak ikiye ayırmıştır (137). Fonksiyonel matriks hipotezini daha anlaşılır hale getiren bazı örnekler şu şekildedir;

- Genişleyen beyin dokusuyla beraber kafatası iskeletindeki büyüme,
- Temporal kas ile koronoid çıkıntının boyutu arasındaki ilişki,
- Trigeminal sinir dallarındaki uzamayla sinir çıkışlarının oluşturduğu foraminaların yer değiştirmesi,
- Diş çekimiyle beraber alveolar bölgedeki büzülme (140).

### 2.10.5 Servosistem Teorisi

Petrovic ve ark., kraniofasiyal büyüme mekanizmasını incelemek maksadıyla organ kültüründe hücrel araştırmalar gerçekleştirmişlerdir (153). Bu çalışmalar neticesinde postnatal kraniofasiyal büyümenin kontrolünü servosistem teorisiyle açıklamışlardır (154). Bu konseptte göre, STH (somatotropik hormon)-somatomedin kompleksinin birincil kırıkdağların (uzun kemiklerin epifiz kırıkdağları, nazal septum kartilajı, sfenooksipital sinkondrozis) büyümeleri üzerindeki etkisi incelenmektedir.

Buna karşın STH-somatomedin kompleksinin ikincil kırıkdağlar (mandibulanın kondiler, koronoid ve angular kırıkdağları, mid-palatal sütür ve diğer kraniofasiyal süturlar) üzerinde direkt etkisinin bulunmadığı ancak indirekt olarak hücre artışında etkili olduğu savunulmaktadır. Mandibulanın kondiler, koronoid ve angular kırıkdağları üzerinde meydana gelen bu indirekt etki, bölgesel ve lokal faktör olarak nöromuskuler mekanizmalar aracılığıyla etkili olabilir (140). Servosistemin kondilar kırıkdağ büyümesi hususunda, iki komponenti vardır. Birincisi; periferik karşılaştırıcı (üst ve alt arkların beklenen konumları arasında çatışma), ikincisi; çıktı (kondilar kırıkdağ büyüme hızı ve doğrultusu) olarak isimlendirilir. Teorinin temporomandibular eklem üzerindeki etkisi lateral pterigoid kas aktivitesi, retrodiskal dokulardaki aktivite ve kondilar kırıkdağdaki hücrel artış neticesinde kondil, fossa ve eminente ortaya çıkan modifikasyonlar ile açıklanmaktadır.

### 2.11 Bifosfonatların Ortodontide Kullanımı

Bifosfonatlar genel olarak osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltan ve pirofosfatın kimyasal analogları olan ilaçlardır (155). Menopoz sonrası kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu arttırarak osteoporozla bağlı kemik kırıklarının önlemede, osteoporoz tedavisinde, Paget hastalığında, meme ve prostat kanserlerinde kemik metastazını ve multipl

myelomada kemik lezyonlarını önlemek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadırlar. Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik döngüsünü, yani osteoblast-osteoklast dengesini bozarlar. Bu yüzden kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (156).

Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre nitrojen içeren (aminobifosfonatlar) ve nitrojen içermeyen (alkalibifosfonatlar) olarak iki gruba ayrılmıştır. Nitrojen içermeyenler birinci kuşak olarak isimlendirilen eski bifosfonatlar olup, şu şekilde isimlendirilir (157):

- Etidronat
- Tiludronat
- Klodronat

Nitrojen içeren bifosfonatlar ise ikinci ve üçüncü kuşak bifosfonatlar olarak adlandırılır. Birinci kuşak bifosfonatlar ile kıyaslandığında etkileri daha fazladır. İkinci kuşak bifosfonatlar şu şekilde isimlendirilir (158):

- Alendronat
- Pamidronat

Son olarak üçüncü kuşak bifosfonatlar, etkisi en fazla olan bifosfonatlardır. İsimleri şu şekildedir:

- Risedronat
- İbandronat
- Zoledronat

Farklı nesildeki bifosfanatların mekanizmaları değişkenlik gösterir ve bu ilaçların osteoklastik aktiviteyi inhibe etme mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Birinci kuşak bifosfonatlar oral yolla kullanılan ilaçlardır ve osteoklastların apoptozisini indükleyerek etki gösterirler (159). Nitrojen içeren yeni nesil bifosfonatlar ise kemik iliği hücrelerinin osteoklastlara dönüşmesini önleyerek rezorptif aktivite ve turnover hızında azalmaya neden olmaktadır (160, 161).

Bifosfonatların in-vivo ve in-vitro olarak matriks formasyonunu arttırdığı ve osteostimülatif etki gösterdiği bildirilmiştir (162, 163). Bifosfonatların osteoblastları uyarak osteoprotegerin (OPG) üretimini arttırdığı ve bu yolla osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu azalttığı rapor edilmiştir. Aynı zamanda bifosfonatların, erken osteoblastogenezisi destekleyerek osteoblast prekürsörlerinin ve mineralize nodüllerin formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (164, 165).

Adachi ve ark.'nın ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, topikal risedronat uygulamasının ankraji güçlendirmede etkili olabileceği belirtilmiştir (166).

Öztürk ve Babacan, maksiller ekspansiyon yaptıkları ratlarda sütura yapılan zoledronik asit enjeksiyonun, kontrol grubuna kıyasla kemik formasyonunu arttırdığını ve ekspansiyon sonrası relapsı azalttığını bildirmişlerdir (167).

Karras ve ark.'nın, Alendronate'ın diş hareketi üzerine etkisini incelemek için ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, sistemik alendronate kullanımının diş hareketini azalttığını rapor etmişlerdir (168).

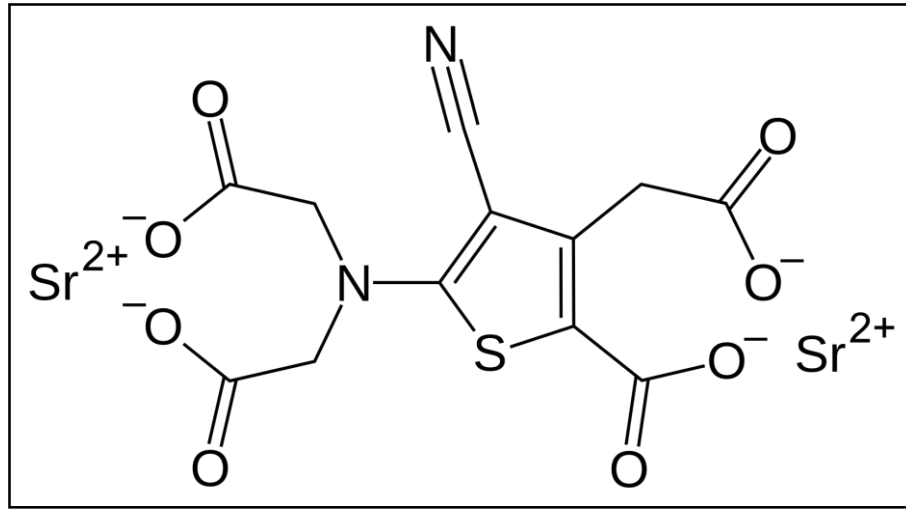
Zhao ve ark.'nın hızlı üst çene genişletmesi yaptıkları ratlara, günlük 600 mg/kg sistemik Stronsiyum Ranelat (SR) uygulamasının mid-palatal süturda kemik yapımını arttırdığı rapor edilmiştir (22). Bununla birlikte Kirschneck ve ark., günlük 900 mg/kg sistemik SR uygulaması yaptığı ratlarda kök rezorpsiyonunun azaldığını ve ankrajın arttığını bildirmişlerdir (169).

## **2.12 Stronsiyum Ranelat (SR)**

SR; osteoblast aracılı kemik formasyonunu indükleyen ve osteoklastik rezorpsiyonu inhibe eden, oral olarak kullanılan anti-osteoporotik bir ajandır (170).

### **2.12.1 SR' nin Kimyasal Yapısı ve Biyolojik Etkileri**

SR; bir ranelik asit ve iki adet radyoaktif olmayan stabil stronsiyum atomundan meydana gelmektedir (Şekil 2.4). İçeriğindeki stronsiyum, 1770' li yıllarda İskoçya yakınlarında bir kurşun madeninde keşfedilmiştir ve besinlerde, suda ve eser miktarda da kemik dokusunda yer almaktadır (171). SR, 20 farklı tuz arasından stronsiyumun biyoyararlanımının ve gastrik toleransının iyi olması; ayrıca stronsiyum ile organik bileşen arasındaki yüksek oran sebebiyle tercih edilmiştir (172). Stronsiyum, divalent bir katyon olup atomik ve iyonik özellikleri kalsiyumla benzerlik göstermekte ve bu özellikleri sayesinde kemik mineralizasyonuna katılmaktadır (172, 173). Özellikle kalsiyum gibi hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine bağlanarak kemikte tutulan, kemik koruyucu bir elementtir. Hidroksiapatitteki kalsiyum ile stronsiyumun değişimi sınırlıdır. Kemik tutulumu, kemik matriksinin kristal yüzeylerinde düşük oranda iyonik geçiş sebebiyle meydana gelir (173).



Şekil 2.4 SR' nin kimyasal yapısı

Günümüzde SR' nin ikili etkisiyle ilişkili olarak iki görüş ortaya atılmıştır:

1- Kalsiyum duyarlı reseptörü (CaSR) veya başka bir katyon duyarlı reseptörü aktive ederek etki göstermektedir (174).

2- OPG (osteoblast ve preosteoblastlar tarafından sentezlenen çözünebilir bir protein (osteoprotegerin)) ekspresyonunu stimüle ederek ve osteoblastların RANKL (osteoblast ve preosteoblastların yüzeyinde yer alan bir ligand) ekspresyonunu baskılayarak etki göstermektedir (175).

İnsandaki hipo veya hiperkalsemik bozuklukların CaSR geninin kodlama bölümündeki mutasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. SR ise; kalsiyumla iyonik ve atomik özellikler bakımından benzerlik gösterdiğinden CaSR' nin agonisti olarak kabul edilebilir. SR, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini baskılayıp preosteoblastların hücrel proliferasyonunu stimüle eder. Bunun bir sonucu olarak matris deposizyonu ve kemik formasyonu meydana gelmektedir. Ayrıca CaSR, osteoblastik gelişimin proliferasyon fazından preosteoblastik fazına ve son olarak da olgun kemik oluşumuna kadar olan bütün evrelerinde eksprese edilmektedir (176). Bunun yanı sıra SR trabeküler ve kortikal kemiğin mikromimari yapısında iyileşme, kortikal kemik kütle, alan ve kalınlığında artış, fizyolojik mineralizasyonda düzelme gibi biyomekanik etkilere de neden olmaktadır (177).

### 2.12.2 SR' nin Kemik Dokusuna Etkileri

SR'nin daha önce OPG maddesindeki mRNA (mesajcı ribonükleik asit) artışını stimüle ettiği, insan osteoblastlarındaki RANKL mRNA' sında ise azalmaya neden olduğu tespit



edilmiştir (178). *In vitro* ortamda düşük dozlarda SR' nin OPG ekspresyon ve üretimini arttırdığı ve osteoblastların RANKL ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (175, 178). Yani SR; osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivitesini inhibe ederken (179), aynı zamanda preosteoblast hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen üretimini de stimüle etmektedir (172). Dolayısıyla kemik yapımını arttırırken yıkımını baskılamaktadır (180). Bu çift yönlü etki mekanizması sayesinde kemik döngüsünü kemik yapımı lehine değiştirmektedir. (180, 181). SR kemikteki etkilerini kalsiyum reseptörüne bağlanarak göstermektedir. Ancak stronsiyumun reseptöre afinitesi kalsiyuma göre daha azdır (182).

Amman ve ark.' nin SR' nin kemik kaybının önlenmesindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmada; ilaç, osteopenik hayvanlar üzerinde denenmiştir. Postmenopozal kadınlarda kemik yıkımı kemik yapımından fazladır. Bu durumu trabeküler kemik üzerinde gösterebilmek için deneysel ovariektomi modeli uygulanmıştır. Dişi ratlara koruyucu olarak ve tedavi amaçlı uygulanan farklı dozlardaki SR' nin trabeküler kemik kaybını azalttığı, parsiyel olarak kemik kütlesini arttırdığı rapor edilmiştir (183). Biyokimyasal ve histomorfometrik analizler ile SR' nin, kemik yıkımını baskıladığı ve kemik yapımını arttırdığı tespit edilmiştir. SR' nin bu etkileri hem trabeküler hem de kortikal kemikte saptanmıştır (183, 184).

### 2.12.3 SR' nin Farmakokinetik Özellikleri

Etkinlik ve güvenilirlik açısından günlük dozu 2 gr olarak önerilen SR' nin oral yolla alınmasıyla elde edilen biyoyarlanım miktarı % 27 olarak belirtilmiştir. SR' nin gastrointestinal yoldan kalsiyuma benzer şekilde iki yolla emiliminin gerçekleştiği düşünülmektedir. Bunların, düşük dozda aktif emilim şeklinde ve doygunluğa ulaşmayan daha yüksek dozlarda ise pasif emilim şeklinde olduğu rapor edilmiştir. Oral yoldan 2 gr' lık tek doz SR alımından sonra ranelik asidin mutlak biyoyarlanımı % 2.5' tir. Ranelik asidin düşük lipofilik özelliği ve SR' nin çözünürlüğünün az olması sebebiyle SR' nin emiliminin düşük olabileceği iddia edilmiştir. Stronsiyum ve ranelik asidin 25 günlük (günlük doz 0.5-4 gr) kullanımı plazma yoğunluğunu açısından değerlendirildiğinde, kararlı duruma 15 gün sonra ulaştıkları tespit edilmiştir. Her iki maddenin vücuttan atılımı özellikle böbrekler aracılığıyla gerçekleşmektedir (172).

Menopoz sonrası kadınlarda ranelik asidin yarılanma ömrü  $3.3 \pm 2.3$  gün ve stronsiyumun yarılanma ömrü ise  $6.3 \pm 2.7$  gün olarak bildirilmiştir. SR' nin postmenopozal kadınlar tarafından sürekli kullanılmasıyla stronsiyum kemiklerin yapısına katılmakta ve 3-24 ay arası bir süreçte plazma konsantrasyonunda stabil olarak kalmaktadır. Tedavi bittikten

sonra kemiklerden hızla elimine edilen SR, gastrointestinal sistem ve böbrekler aracılığı ile vücuttan atılır. Kemikteki stronsiyum içeriği tedavi bitimin ardından gelen ilk 6 haftada % 50 azalır. Tam olarak ise 3 yılda elimine olmaktadır (172).

#### **2.12.4 SR' nin Yan Etkileri**

SR ile yapılan klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkiler: Diyare, bulantı, baş ağrısı ve cilt irritasyonu gibi semptomlar olmuştur (185, 186). Nadir olarak baygınlık, hafıza sorunları ve daha ender olarak nöbetler görülebilir. Plasebo kontrollü çalışmalarda venöz tromboemboli görülme sıklığında artış meydana gelmiş; ancak bunun nedeni tam olarak izah edilememiştir (187, 188). Bu yüzden venöz tromboemboli SR kullanımı için tam bir kontrendikasyon olarak kabul edilmese de, bu hastalığı geçirmiş veya risk taşıyan bireylerde SR kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Postmenopozal kadınlarda erken dönemde SR kullanımı omurga ve femurdaki kemik mineral yoğunluğunu önemli miktarda arttırmıştır. 24 ay boyunca günlük 1 gr SR kullanımının plasebo grubuyla kıyaslandığında önemli bir yan etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (172).

SR kullanımına ilişkin DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) (eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte görülen ilaç yan etkisi) olarak isimlendirilen ciddi alerjik reaksiyon olguları tespit edilmiştir. DRESS; ateş, lenfadenopati, ellerde şişlik, eozinofili ve deride döküntüler ile başlayan ve karaciğer, böbrek ve akciğerleri de etkileyen bir durumdur. 3 yıllık kullanımda 57000 hastanın ikisinde ölümcül olmak üzere toplamda 16 hastada bu bulgular gözlenmiştir (European Medicines Agency tarafından açıklanan rapor, SR' nin Avrupa' da kullanılmaya başlanıldığı 2004 yılı ile 16 Kasım 2007'ye kadar olan süreçteki verileri kapsamaktadır). Rapor edilen ciddi reaksiyonlar tedavinin ilk 3-6 haftalık başlangıç periyodunda meydana gelmiştir. Daha sonra SR kullanımına ilişkin 2009 yılında Avrupa' da üç olgu daha rapor edilmiştir (172, 189). 2014' te Tayvan' da bir vaka daha bildirilmiştir (190). SR kullanımını takiben haftalar içinde ortaya çıkan döküntü, sistemik semptomlar ve anlamlı eozinofili üçlemesi görülen bireylerde DRESS düşünülmelidir. SR kullanımı bu hastalarda sonlandırılmalıdır (191).

SR kullanımının kardiyovasküler kalp hastalıkları riskini arttırabileceği iddia edilse de (192), böyle bir ilişkinin mevcut olmadığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (193, 194). Bunun haricinde iskemik kalp hastalığı, periferel vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon olgularında ve akut miyokard infarktüs riski taşıyan hastalarda SR' nin kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (192, 195). 2015' te yapılan ve

postmenopozal kadınların 2 gruba ayrıldığı klinik çalışmada, deney grubuna 1 yıl boyunca günlük olarak 2 gr SR oral yolla verilmiştir. Çalışmanın 3. 6. ve 12. ayında kardiyovasküler risk faktörleri açısından 2 grup kıyaslandığında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Daha önce SR kullanımı ile arttığı bildirilen venöz tromboemboli ve miyokard infarktüs riskinin ise diğer faktörlerle alakalı olabileceği bildirilmiştir (196).

### **2.13 Sox9 ve Osteopontin**

Kıkırdak oluşumu mezenşim hücrelerinin kondrositlere farklılaşması ile başlar. Kondrositler tarafından salınan terminal farklılaşma ürünleri hakkında çok şey bilinmesine rağmen; kondrosit soylarını belirleyen faktörler hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Sox9 kondrosit içinde ekprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür. Embriyonun gelişimi sırasında tüm kıkırdak ve premordial kıkırdak dokularda salınır ve kondrosit soyunu belirleyen faktör olarak bilinir (197). Ayrıca Sox9' un kıkırdak yapımında ve kondrosit farklılaşmasında primer etken olduğu rapor edilmiştir (198-200).

Osteopontin, çeşitli biyolojik fonksiyonlara aracılık eden matriselüler bir proteindir. Normal biyolojik süreçlerde ve kanser, ateroskleroz ve kronik inflamatuvar hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar (201). İnflamasyondaki rolü dışında, kemik dokusundaki biomineralizasyonu düzenler (202). Osteopontin kemikte en çok bulunan nonkollajanöz proteinlerden biri olmakla birlikte, osteoklast farklılaşmasında ve osteoblast işlevinde rol oynar (203). Ayrıca, rezorpsiyon alanlarına osteoklast göçünde görev yapar ve kemik döngüsünde çok önemli bir fonksiyonu yerine getirir (204). Osteopontinin kemik mineralizasyonunda yer aldığı fikri, kalsiyuma olan afinitesi ve kemik mineralizasyon bölgelerindeki immünolokalizasyonu temelinde ortaya çıkmıştır (205).

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 17.03.2017 tarih ve 25 sıra numarası ile onay alınmış ve denek olarak 8 haftalık, ortalama ağırlıkları 160-190 gr olan Wistar cinsi 56 adet dişi rat kullanılmıştır. Yapılan güç analizinde  $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,20$ ,  $(1-\beta)=0,80$  olarak alındığında her bir gruba 14 rat alınmasına karar verilmiş ve testin gücü  $P=0,80780$  bulunmuştur. Deney hayvanlarının seçiminde, genel sağlık durumlarının iyi olması ve önceden üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamış olması gibi şartlara özen gösterilmiştir. Her bir gruptaki ratlar ayrı kafeslerde aynı şartlarda, 12 saat gece/gündüz,  $21\pm 1^\circ\text{C}$  sıcaklık ve %40-60 nem oranı gözetilerek yumuşak diyet ve su ile beslenmişlerdir. Ratlar çalışma öncesi yeni yaşam koşullarına hazırlanması için 10 gün metal kafeslerde tutulmuştur. Çalışmamızın deney aşamaları Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1 Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Denekler herhangi bir ayırım gözetmeksizin, rastgele her grupta 14 denek olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 3.1). Grup 1: kontrol grubu, Grup 2: sadece SR uygulanan grup, Grup 3: sadece aparey uygulanan grup, Grup 4: aparey ve SR' nin birlikte uygulandığı grup.

**Grup 1 (Kontrol):** Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem yapılmamıştır. Bu grup; ratların kondiller, glenoid fossa morfolojilerinin ve normal histolojik özelliklerinin belirlenip diğer gruplarla karşılaştırılmasında referans oluşturulması amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Erken ve geç dönem değerlendirme yapabilmek amacıyla hayvanların yarısı (n:7) 15. günde, diğer yarısı (n:7) 30. günde sakrifiye edilmiştir. (toplam n:14)

**Grup 2 (SR):** Mandibular ilerletme yapılmaksızın bu gruptaki ratlara, deney süresi boyunca günlük 900 mg/kg sistemik SR verilmiştir. Erken ve geç dönem etkileri incelemek amacıyla gruptaki hayvanların yarısı (n:7) 15. günde, diğer yarısı (n:7) 30. günde sakrifiye edilmiştir. Bu grup, yalnız sistemik SR kullanımının mandibular ve kondiler gelişim üzerindeki etkilerini ortaya koymak ve fonksiyonel tedavilerde mandibular ilerletmeye ihtiyaç olup olmadığını araştırmak için çalışmaya dahil edilmiştir. (toplam n:14)

**Grup 3 (Aparey):** Sistemik SR uygulanmadan yalnızca mandibular ilerletme yapılmıştır. Erken ve geç dönem etkileri incelemek amacıyla ratların yarısı (n:7) 15. gün, diğer yarısı (n:7) 30. günde sakrifiye edilmiştir. (toplam n:14)

**Grup 4 (Aparey+SR):** Bu gruptaki ratlara deney süresi boyunca mandibular ilerletme yapıp günlük 900 mg/kg sistemik SR verilmiştir. Erken ve geç dönem etkileri incelemek amacıyla bu gruptaki hayvanların yarısı (n:7) 15.günde, diğer yarısı (n:7) 30. günde sakrifiye edilmiştir. (toplam n:14)

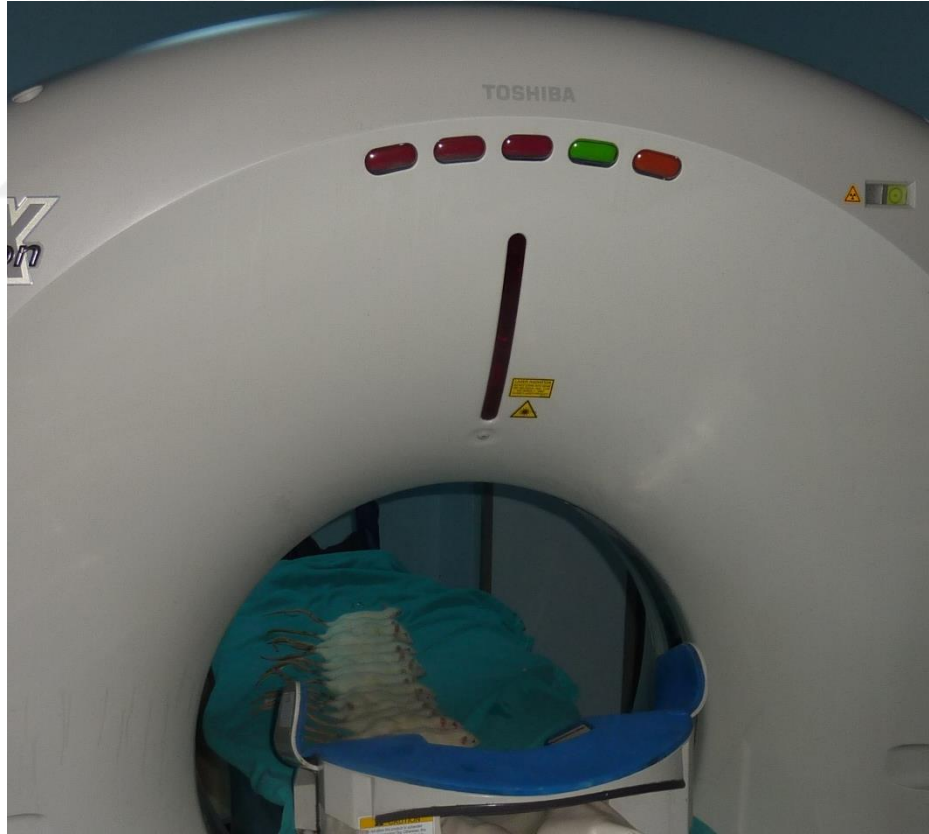
**Tablo 3.1** Çalışma grupların tanımlanması

GRUPLAR	YAPILAN İŞLEMLER	Hayvan sayısı	
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	Herhangi bir işlem yapılmamıştır.		
	7 adet rat 15. günde sakrifiye edilmiştir.	7	14
	7 adet rat 30. günde sakrifiye edilmiştir.	7	
<b>Grup 2 (SR)</b>	Mandibular ilerletme yapılmaksızın günlük 900 mg/kg sistemik SR uygulanmıştır.	7	14
	7 adet rat 15. günde sakrifiye edilmiştir.	7	
	7 adet rat 30. günde sakrifiye edilmiştir.		
<b>Grup 3 (Aparey)</b>	Mandibular ilerletme yapılmış ancak SR uygulanmamıştır.		14
	7 adet rat 15. günde sakrifiye edilmiştir.	7	
	7 adet rat 30. günde sakrifiye edilmiştir.	7	
<b>Grup 4 Aparey+SR</b>	Mandibular ilerletme yapıp günlük 900 mg/kg sistemik SR uygulanmıştır.		14
	7 adet rat 15. günde sakrifiye edilmiştir.	7	
	7 adet rat 30. günde sakrifiye edilmiştir.	7	
	Kullanılan toplam hayvan sayısı	56	

### 3.2 Çalışma Gruplarından Bilgisayarlı Tomografilerin Alınması

Çalışmada ‘Toshiba Aquilion Helikal 64 kesitli’ tomografi cihazı (Canon Group Campony, Japan) kullanılmıştır ve 0.5 mm kesit kalınlığında görüntüler alınmıştır. Mandibuladaki morfolojik değişiklikler mandibular ilerletme apareyi takılmadan önce (T0), aparey takılmasını takip eden 15. günde (T1) ve apareyin takılmasını takip eden 30.günde (T2) alınan bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılmış ve ölçümler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

İlk BT uygulaması ratlar 8 haftalık iken, ikinci uygulama 10 haftalık iken, üçüncü ve son BT uygulaması ise 12 haftalık iken uygulanmıştır (Şekil 3.1). Tüm denekler BT alınmadan önce; tomografi çekim esnasında oluşacak hareket artefaktlarını önlemek amacıyla intraperitoneal olarak %80 oranında ketamin hidroklorür ve % 20 xylazine hidroklorür (0.1ml/100gr vücut ağırlığı) ile anestezi altına alınmıştır.



Şekil 3.1 Deneklerden bilgisayarlı tomografi alınması

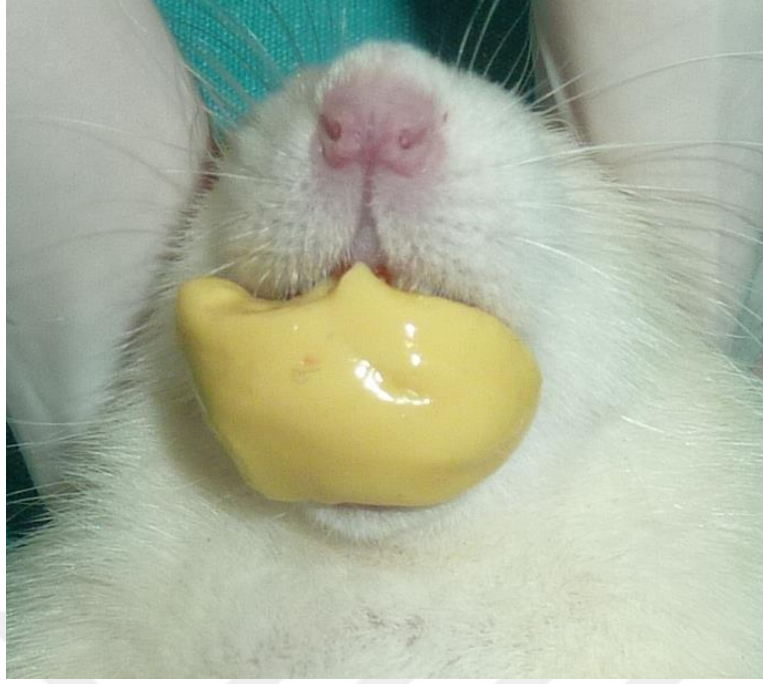
### 3.3 Aparey ve Uygulama Şekli

Aparey uygulanması sırasında hareketsiz kalmalarını sağlamak için 3. ve 4. gruptaki denekler, %80 oranında ketamin hidroklorür ve % 20 oranında xylazine hidroklorür (0.1ml/100gr vücut ağırlığı) ile intraperitoneal olarak anestezi altına alınmıştır. Deneklerin dentoalveoler yapısı belirlendikten sonra (Şekil 3.2) alt çeneyi ileri almak ve kapanışı açmak için alt kesici dişlere eğik düzlemli aparey yapılması planlanmıştır. Deneysel alt çene ilerletmesi yapmak için kullanılan aparey, Owtad ve ark.'nın kullandığı aparey rehber alınarak akrilikten hazırlanmıştır (9). Deneklerin alt keser dişlerinden silikon ölçü maddesi kullanılarak ölçü alınmıştır (Şekil 3.3). Alınan ölçülerden kompozit (Transbond XT, EP7SF, 3M, Monrovia-CA/USA) modeller üretilmiştir (Şekil 3.4). Elde edilen modellere akrilikten aparey hazırlanmıştır (Şekil 3.5). Apareyleri deneklerin alt dişlerine yapıştırmadan önce bağlanmanın kuvvetli ve hızlı bir şekilde yapılması için self etch primer (Transbond Plus Self Etching Primer, 359651, 3M, Monrovia-CA/USA) kullanılmıştır. Hazırlanan akrilik apareyler deneklerin alt dişlerine, alt çeneleri çapraz kapanışa gelecek şekilde, yüksek olarak kompozit ile yapıştırılmıştır (Şekil 3.6). Zamanla aşınma gösteren eğik düzlemler günlük yapılan kontrollerde yenilenmiş ve deneklerin tekrar çapraz kapanışa gelmesi sağlanmıştır.



**Şekil 3.2** Aparey uygulanmadan önce denegin alt dişlerinin görünümü



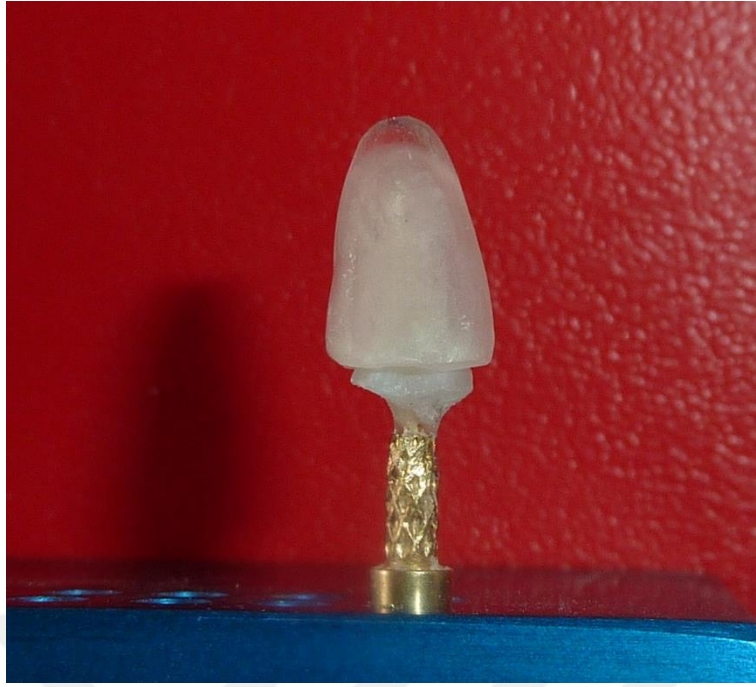


**Şekil 3.3** Aparey uygulaması için deneklerden alınan ölçü



**Şekil 3.4** Alınan ölçülerden elde edilen kompozit modeller





**Şekil 3.5** Elde edilen kompozit modeller kullanılarak hazırlanan akrilik apareyler



**Şekil 3.6** Akrilikten yapılan mandibular ilerletme apareyinin ağız içi görüntüsü

### 3.4 SR Uygulaması

Ratların ağırlıkları göz önünde bulundurularak ilgili gruplardaki tüm ratlar için belirlenen doza uygun konsantrasyondaki SR süspansiyonu, ilacın piyasadaki ticari formu

olan PROTELOS (2gr oral süspansiyon için granül, Servier, France) kullanılarak hazırlanmıştır. Günlük olarak distile su içinde çözünerek hazırlanan SR, tüm ratlara uygun konsantrasyonda sistemik olarak enjektör yardımıyla günlük 1'er cc olarak verilmiştir (Şekil 3.7).



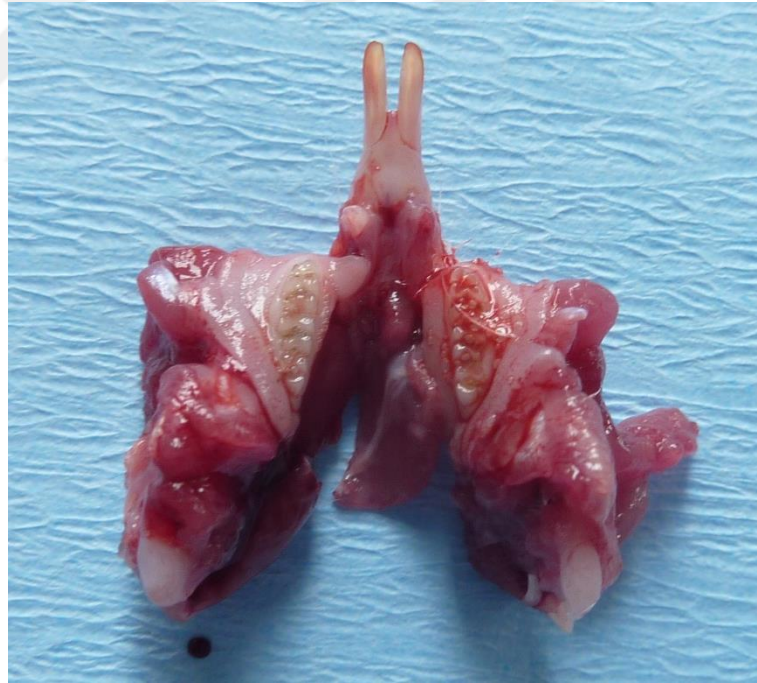
Şekil 3.7 SR uygulaması

### 3.5 Deneklerin Sakrifikasyonu

Denekler deney süresince oda ısısında, 12 saat gündüzleri loş ve 12 saat geceleri karanlık bir ortamda tutulmuştur. Aparentlerin yerinden çıkması ve dişlerin kırılması ihtimali dikkate alınarak, yem peletleri toz haline getirilip su ile yumuşatılmıştır. Ağız içi aparatlar gün aşırı düzenli olarak denetlenmiş, deneklerin haftalık kilo takipleri yapılmıştır (Şekil 3.8). Aşınma görülen ve çapraz kapanıştan kurtulan aparatlar günlük kontroller sırasında belirlenip yenilenmiştir. Her gruptaki deneklerin yarısı 15.gün, diğer yarısı 30. gün sonunda yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edilmiş, ardından deneklerin alt çeneleri total olarak diseke edilmiştir (Şekil 3.9). Diseke edilen alt çeneler daha sonra 2 keser dişin ortasından olmak şartıyla ikiye ayrılmıştır. Sonrasında deneklerin alt çene yarıları %10' luk formalin (Merck, Darmstadt/Germany) solüsyonuna konmuştur. Ayrılan bu parçalardan sağ kondili içeren mandibular yarı histolojik işlemlere tabii tutulmuştur.



Şekil 3.8 Deneklerin ağırlıklarının ölçülmesi



Şekil 3.9 Diseke edilmiş mandibula görüntüsü

### 3.6 Değerlendirme Yöntemleri

Elde edilen lateral BT' ler üzerinde çeşitli referans noktaları belirlenerek kondilde ve mandibulada meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla uzunluk

ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen sağ yarılar ise kondildeki kemik yapımının immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi için histolojik doku hazırlama ve analiz işlemlerine tabii tutulmuştur.

### **3.6.1 Denekler ve Kullanılan Ağız İçi Aparey İle İlgili Gözlemsel Değerlendirmeler**

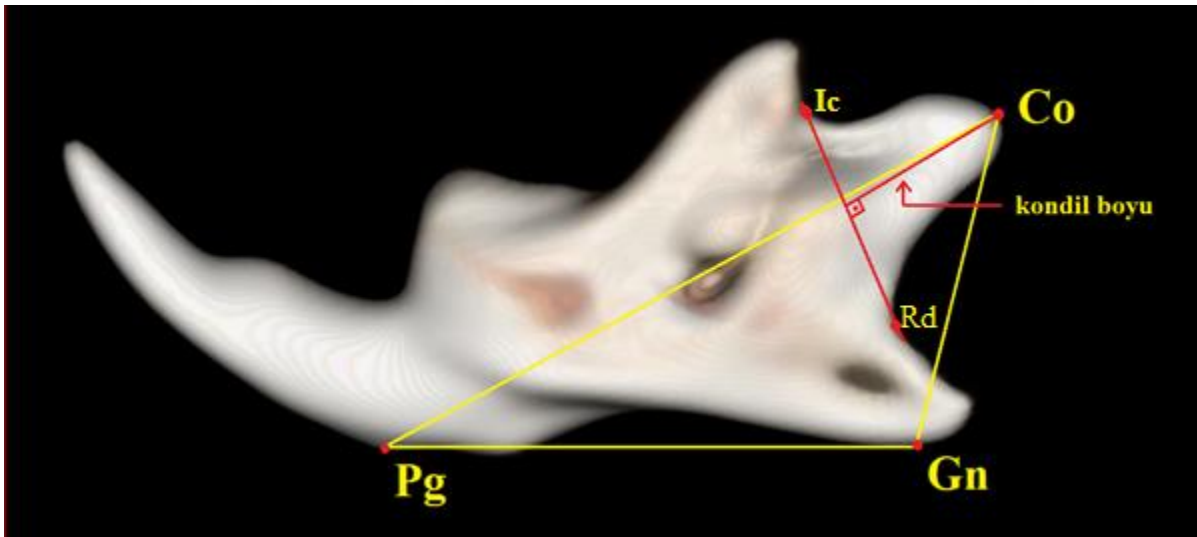
Gün aşırı yapılan ağız içi muayenelerde apareyin tutuculuğu, alt ve üst keser dişlerin durumu, dudak ve dil dokularında iritasyon olup olmadığı, deneklerin gıda ve su tüketiminde bir azalma olup olmadığı takip edilmiş ve haftalık ağırlık ölçümleri yapılmıştır.

### **3.6.2 Bilgisayarlı Tomograflerin Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda 1.gün ilerletme apareyi takılmadan önce (T0), aparey takılmasını takip eden 15. günde (T1) ve aparey takılmasını takip eden 30. günde (T2) tüm deneklerden, kondildeki ve mandibulaki morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla BT alınmıştır (Şekil 3.10). Elde edilen üç boyutlu tomografik görüntüler üzerinde uzunluk ölçümleri yapılmıştır ve bu işlem sırasında 'Aquarius Intuition Edition Version 4.4' yazılımı kullanılmıştır. Gerekli referans noktalarının belirlenmesi ve uzunluk ölçümlerinin yapılması aşamasında Hernandez ve ark.'nın ve Guerreiro ve ark.'nın çalışmaları referans alınmıştır (206, 207) (Şekil 3.11).



Şekil 3.10 Deneklerden alınan BT



Şekil 3.11 Anatomik referans noktalarının ve uzunluk ölçümlerinin şekil üzerindeki görünümü (Açıklamalar için Tablo 3.2 )

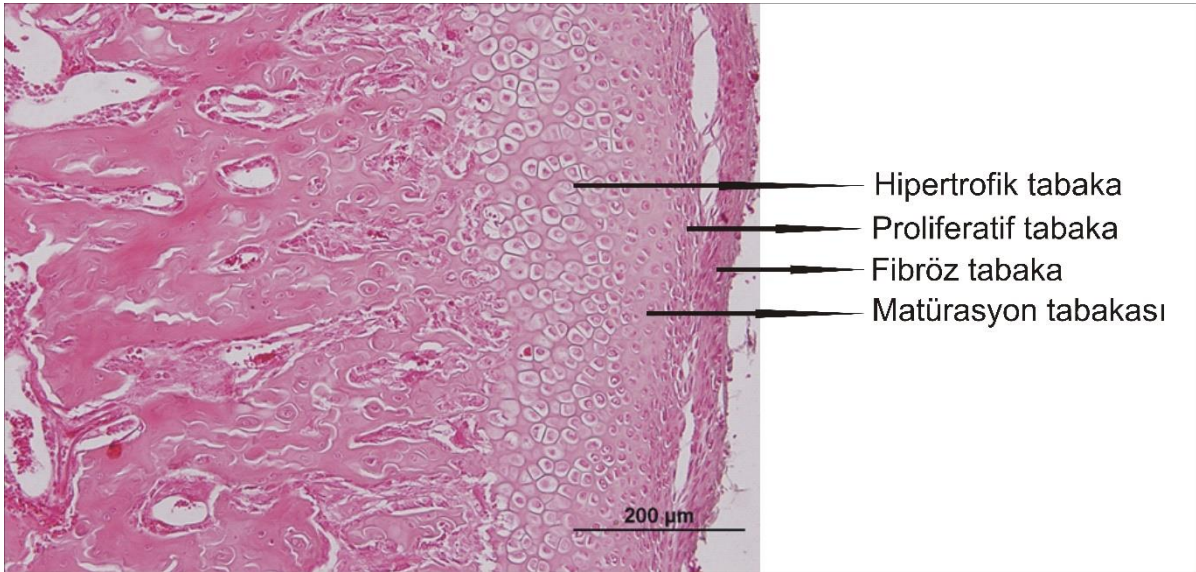


**Tablo 3.2** Anatomik referans noktaları ve uzunluk ölçümleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Açıklamalar</b>
<b>Referans Noktaları</b>	
Co	Kondilin en posterio-superior noktası
Pg	Mandibulanın alt sınırın keserlere yakın olan en alt noktası
Gn	Angular çıkıntının alt sınırının en alt noktası
Ic	Kondil başı ve koronoid çıkıntı arası en derin nokta
Rd	Mandibular ramusun konveksitesinin en derin noktası
<b>Uzunluk Ölçümleri (mm)</b>	
Co-Gn	Ramus uzunluğu
Co-Pg	Mandibula uzunluğu
Pg-Gn	Mandibulanın kaide uzunluğu
Kondil boyu	Kondil başının uzunluğu

### 3.6.3 Histolojik değerlendirmeler

Sakrifiye edilen deney hayvanlarından alınan doku örneklerinin ışık mikroskobu ile incelenmesi için rutin doku takip protokolleri uygulanmıştır. Işık mikroskopik incelemeler için parafine gömülen örnekler genel morfolojiyi göstermek amacıyla Hematoksilen-Eozin boyaması yapılmıştır. Kondil başının kıkırdak ve kemik doku alanlarında yeni doku oluşumlarının gerçekleşip gerçekleşmediğini tesbit etmek için immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak Osteopontin ve Sox9 immüno lokalizasyonları belirlenmiştir.



**Şekil 3.12** Kondil kırırdağının genel morfolojik görüntüsü

Mikroskopik değerlendirme için alınan kesitler Olympus marka ışık mikroskopunda değerlendirilip, uygun alanlardan fotoğraflar çekilmiş ve elde edilen görüntülüler kantitatif incelemelere tabi tutulmuştur. Her grupta 14 olmak üzere toplam 56 örnek üzerinde değerlendirme yapılmıştır.

### 3.6.3.1 Kullanılan Cihazlar

- Doku Takip Cihazı (Leica, Germany)
- Gömme fırını (MKN Taab, UK)
- Ben Mari (Leica, Germany)
- Mikrotom (Leica, Germany)
- pH Metre (Metle Toledo MP 2200, UK)
- Manyetik Karıştırıcı (BIBBY Stuart, UK)
- Floresan mikroskop (Olympus BX51, Japan)
- Hassas Tartı (Denver Instrument Company, USA)
- Mikrodalga Fırın (Arçelik MD 554 İntellwave, Türkiye)
- Mikropipetler -10µl, 20µl, 200µl ve 1000µl- (Gilson, USA)

### 3.6.3.2 Kimyasal Maddeler

- Osteopontin antikor (Lot # YL1126W Rabbit polyclonal, Bioss)

- Sox9 antikor (Lot # D8G8H Rabbit Mab, Cell Signaling)
- Crystal Mount Aqueous Mounting
- AEC (Invitrogen)
- Eozin (Biooptica, Milano, Italy)
- Hematoksilen (Biooptica, Milano, Italy)
- Phospate Buffer Saline (PBS) (Sigma, USA)
- Antibody Diluent Reagent Solution (Invitrogen, USA)
- EDTA (Biooptica, Milano, Italy pH:8 )

### 3.6.3.3 Doku Preparasyonu

Deney hayvanları sakrifiye edildikten sonra alınan kondil başları %10' luk tamponlanmış, nötral formalin kullanılarak 30–36 saat süreyle fikse edildikten sonra dekalsifikasyon, dehidratasyon ve şeffaflandırma basamaklarını takiben parafinde bloklanmıştır. Dekalsifikasyon için 90 ml formik asit, 80 ml hidroklorik asit ve 1000 ml distile sudan oluşan karışım uygulanmış ve dokular dekalsifiye olana kadar her gün dekalsifikasyon çözeltisi yenilenmiştir.

### 3.6.3.4 Işık Mikroskopi

Işık mikroskopik incelemeler için parafine gömülen örneklerden Leica mikrotom ile alınan 5µm kalınlığında seri kesitlere genel morfolojiyi göstermek amacıyla hematoksilen-eozin boyama uygulanmış ve Olympus BX51 (Tokyo, Japan) mikroskobu ile uygun görüntüler alınmıştır.

### 3.6.3.5 İmmünohistokimya

Dokuda Osteopontin ve Sox9 immüno lokalizasyonları belirlemek için parafin bloklardan alınan kesitler poly-L-lysine kaplı adhezivli lamalar (Patolab marka) üzerine alınmıştır. Bir gece 56 °C' lik etüvde tutularak parafini giderildikten sonra kesitler aşağıdaki serilerden geçirilerek saf suya indirilmiştir.

- Sırasıyla %100' lük, %96' lık, %70' lik alkolde 5 dk bekletilmiştir.
- Distile suda 5 dk bekletilmiştir.
- Endojen peroksidazı maskelemek için kesitler oda ısısında H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' de (hidrojen peroksit) 10 dakika bekletilmiştir.



- 2 defa PBS ile yıkanmıştır.
- Antijenin geri dönüşümünü sağlamak için kesitler, içinde EDTA tamponu (pH=8) olan şaleye konarak mikrodalga fırında maksimum ayarda 5 dakika kaynatılmıştır.
- Mikrodalga fırından çıkarılan kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğumaya bırakılmıştır.
- 2 defa PBS ile yıkanmıştır.
- İmmünohistokimya kabına konulan kesitlere 30 dakika Ultra V Block (Thermo marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulanmıştır.
- Kullanıma hazır olmayan primer antikör (Galectin-1 ve Galectin-3) %25 oranında sulandırılarak 90 dakika uygulanmıştır.
- 2 kere PBS ile yıkanmıştır.
- 20 dakika Streptavidin Peroxidase (Thermo marka UltraVision Large Volume Detection System Anti-rabbit, HRP) uygulanmıştır.
- 2 kere PBS ile yıkanmıştır.
- 20 dakika kromojen (Invitrogen marka AEC Substrat System) dokulara uygulanmıştır (20 ml AEC kromojen + 1 ml AEC substrat iyice karıştırıldı).
- Saf su ile çalkalanmıştır.
- 10 dakika Hematoksilen ile zıt boyama yapılmıştır.
- Çeşme suyunda yıkanmıştır.
- Preperatlar kurulanıp kapatıcı (Thermo marka Large Volume Vision Mount) ile kapatılmıştır.

### 3.6.3.6 İstatistiksel Yöntem

Kullanılan BT ölçümlerin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla çalışmamızda kullanılan tomografilerden 10 tanesi, 15 gün sonra aynı araştırmacı tarafından ikinci kez değerlendirilmiştir. Tekrarlanan bu ölçümler için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. BT ölçümlerinden ve histolojik incelemeden elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, ölçümler arasındaki farklara ilişkin olarak gruplar arasında farklılık olup olmadığı parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis testi ile istatistiki olarak tespit edilmiştir. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının, grupların birbiriyle kıyaslamasının tespitinde ise yine parametrik olmayan Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Tüm gruplar değişkenler açısından birbiriyle kıyaslanmıştır. İstatistiksel analizler R 3.2.2. paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer

alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3+ grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenler arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda, p değeri 0,05' in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4 BULGULAR

### 4.1 Ağırlık Ölçümleri ile İlgili Bulgular

Deneklerin ağırlık ölçümleri rutin olarak her hafta yapılmıştır. Ağırlık ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 4.1’ de verilmiştir. Çalışmanın güvenilirliği açısından, deneklerin başlangıç ağırlıkları birbirine çok yakın olacak şekilde ayarlanmıştır. Deney hayvanlarının 1. hafta ağırlıkları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,992$ ). Bununla birlikte hayvanların 2. , 3. ve 4. hafta ağırlıkları da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p$  değerleri sırasıyla 0,849; 0,936 ve 0,916). Ancak 4 grupta da başlangıç haftasına göre ağırlık değişimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.1.** Deneklerin ağırlık ölçümlerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol (n=14)</b>	<b>SR (n=14)</b>	<b>Aparey (n=14)</b>	<b>Aparey+SR (n=14)</b>
	<b>Ort./S.s</b>	<b>Ort./S.s</b>	<b>Ort./S.s</b>	<b>Ort./S.s</b>
<b>1.hafta</b>	160,0 ± 5,4 gr	161,3 ± 7,9 gr	162,0 ± 5,6 gr	161,4 ± 3,5 gr
<b>2.hafta</b>	174,1 ± 7,0 gr	175,0 ± 12,9 gr	174,1 ± 4,6 gr	173,2 ± 2,9 gr
<b>3.hafta</b>	184,3 ± 7,8 gr	182,0 ± 14,5 gr	184,2 ± 6,0 gr	181,1 ± 4,1 gr
<b>4.hafta</b>	194,7 ± 8,0 gr	195,0 ± 12,8 gr	194,6 ± 5,5 gr	193,4 ± 3,8 gr

Ort. : Ortalama, S.s: Standart sapma

### 4.2 Ratlar ve Kullanılan Apareylerle İlgili Gözlemsel Bulgular

Günlük rutin olarak yapılan ağız içi muayenelerde çıkan ya da aşınan apareyler yenisi ile değiştirilmiştir. Dişlerde ya da yumuşak dokuda herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşılma, deneklerin gıda tüketiminde bir azalma tespit edilmemiştir.

### 4.3 BT Ölçümlerinden Elde Edilen Bulgular

Çalışmamızda BT ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini hesaplamak adına, gruplardaki değişkenleri değerlendirmek için 10 BT ölçümü 15 gün sonra tekrarlanmış ve elde edilen ölçümler Pearson korelasyon katsayısı yardımı ile karşılaştırılmıştır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2** BT uzunluk ölçümlerinin Pearson korelasyon katsayısı

Uzunluklar	Co-Gn	Co-Pg	Pg-Gn	Kondil boyu
<b>Korelasyon katsayısı</b>	0,958	0,898	0,937	0,910

#### 4.3.1 Co-Gn Uzunluğunun 1.-15. Günler (Erken Dönem) Arasındaki Değişimi

- Kontrol grubunda, erken dönemde Co-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,001**).
- SR grubunda, erken dönemde Co-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,001**).
- Aparey grubunda, erken dönemde Co-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,001**).
- Aparey + SR grubunda, erken dönemde Co-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,001**).
- Gruplar arasında erken dönem Co-Gn değerlerindeki değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (**p=0,687**) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3** Co-Gn uzunluğunun erken dönemdeki sonuçlarının değerlendirilmesi

	Co-Gn 1. gün	Co-Gn 15. gün	1-15 gün arası değişim (%)	p
<b>Kontrol (n=14)</b>	9,1 ± 0,3	9,6 ± 0,3	5,8 ± 4,3	<b>0,001*</b>
<b>SR (n=14)</b>	9,2 ± 0,2	9,9 ± 0,4	6,7 ± 3,1	<b>0,001*</b>
<b>Aparey (n=14)</b>	9,3 ± 0,3	9,8 ± 0,3	5,9 ± 2,7	<b>0,001*</b>
<b>Aparey+SR (n=14)</b>	9,2 ± 0,4	9,8 ± 0,4	6,3 ± 1,9	<b>0,001*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### 4.3.2 Co-Pg Uzunluğunun Erken Dönemdeki Sonuçlarının Değerlendirilmesi

- Kontrol grubunda, erken dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,001**).

- SR grubunda, erken dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- Aparey grubunda, erken dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- Aparey + SR grubunda, erken dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- Gruplar arasında, erken dönem Co-Pg değerlerindeki değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,506$ ).

**Tablo 4.4** Co- Pg uzunluğunun erken dönemdeki sonuçlarının değerlendirilmesi

	Co-Pg 1.gün	Co-Pg 15.gün	1-15 gün arası değişim (%)	p
<b>Kontrol (n=14)</b>	18,6 ± 0,3	19,4 ± 0,4	4,5 ± 3,1	<b>0,001*</b>
<b>SR (n=14)</b>	18,8 ± 0,6	19,9 ± 0,5	5,5 ± 3,0	<b>0,001*</b>
<b>Aparey (n=14)</b>	18,9 ± 0,4	20,0 ± 0,5	5,5 ± 1,4	<b>0,001*</b>
<b>Aparey+SR (n=14)</b>	18,8 ± 0,6	19,7 ± 0,6	5,0 ± 2,4	<b>0,001*</b>

\* $p<0,05$ ' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### 4.3.3 Pg-Gn Uzunluğunun Erken Dönemdeki Sonuçlarının Değerlendirilmesi

- Kontrol grubunda, erken dönemde Pg-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- SR grubunda, erken dönemde Pg-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- Aparey grubunda, erken dönemde Pg-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- Aparey + SR grubunda, erken dönemde Pg-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- Gruplar arasında, erken dönem Pg-Gn değerlerindeki değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,461$ )(Tablo 4.5).

**Tablo 4.5** Pg- Gn uzunluğunun erken dönemdeki sonuçlarının değerlendirilmesi

	<b>Pg-Gn 1. gün</b>	<b>Pg-Gn 15. gün</b>	<b>1-15 gün arası değişim (%)</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol (n=14)</b>	13,4 ± 0,3	14,1 ± 0,6	5,3 ± 3,2	<b>0,001*</b>
<b>SR (n=14)</b>	13,5 ± 0,7	14,4 ± 0,5	7,2 ± 2,5	<b>0,001*</b>
<b>Aparey (n=14)</b>	13,3 ± 0,3	14,1 ± 0,5	6,2 ± 4,1	<b>0,001*</b>
<b>Aparey+SR (n=14)</b>	13,2 ± 0,7	14,0 ± 0,4	6,2 ± 4,3	<b>0,001*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### **4.3.4 Kondil Boyu Uzunluğunun Erken Dönemdeki Sonuçlarının Değerlendirmesi**

- Kontrol grubunda, erken dönemde kondil boyu uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,034**).
- SR grubunda, erken dönemde kondil boyu uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,004**).
- Aparey grubunda, erken dönemde kondil boyu uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,002**).
- Aparey + SR grubunda, erken dönemde kondil boyu uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,004**).
- Gruplar arasında, erken dönem kondil boyu değerlerindeki değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,055)(Tablo 4.6).

**Tablo 4.6** Kondil boyu uzunluğunun erken dönem sonuçlarının değerlendirilmesi

	<b>Kondil boyu 1.gun</b>	<b>Kondil boyu 15.gun</b>	<b>1-15 gün arası değişim (%)</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol (n=14)</b>	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	<b>0,034*</b>
<b>SR (n=14)</b>	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,3	2,8 ± 0,2	<b>0,004*</b>
<b>Aparey (n=14)</b>	4,6 ± 0,3	4,8 ± 0,3	3,6 ± 0,2	<b>0,002*</b>
<b>Aparey+SR (n=14)</b>	4,2 ± 0,4	4,3 ± 0,4	2,5 ± 0,2	<b>0,004*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### **4.3.5 Co-Gn Uzunluğunun 1. ve 30. Gün (Geç Dönem) Arası Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

- Kontrol grubunda, geç dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- SR grubunda, geç dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- Aparey grubunda, geç dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- Aparey + SR grubunda, geç dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,013**).
- Gruplar arasında 1. gün ile 30. gün arasındaki Co-Pg değerlerindeki değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (**p=0,669**)(Tablo 4.7).

**Tablo 4.7** Co-Gn uzunluğunun geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi

	Co-Gn 1. gün	Co-Gn 15.gün	Co-Gn 30.gün	1-30 gün arası değişim (%)	p
<b>Kontrol</b>	9,1 ± 0,3	9,6 ± 0,3	10,2 ± 0,4	12,6 ± 0,6	<b>0,018*</b>
<b>SR</b>	9,2 ± 0,2	9,9 ± 0,4	10,4 ± 0,4	13,2 ± 0,3	<b>0,018*</b>
<b>Aparey</b>	9,3 ± 0,3	9,8 ± 0,3	10,5 ± 0,2	13,3 ± 0,3	<b>0,018*</b>
<b>Aparey+SR</b>	9,2 ± 0,4	9,8 ± 0,4	10,4 ± 0,4	13,1 ± 0,3	<b>0,013*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### 4.3.6 Co-Pg Uzunluğunun Geç Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi

- Kontrol grubunda, geç dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- SR grubunda, geç dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- Aparey grubunda, geç dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- Aparey + SR grubunda, geç dönemde Co-Pg uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,042**).
- Gruplar arasında 1.gün ile 30.gün arasındaki Co-Pg değerlerindeki değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (**p=0,962**) (Tablo 4.8).



**Tablo 4.8** Co-Pg uzunluğunun geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi

	Co-Pg 1.gün	Co-Pg 15.gün	Co-Pg 30.gün	1-30 gün arası değişim (%)	P
<b>Kontrol</b>	18,6 ± 0,3	19,4 ± 0,4	20,5 ± 0,4	10,4 ± 0,4	<b>0,018*</b>
<b>SR</b>	18,8 ± 0,6	19,9 ± 0,5	20,8 ± 0,6	10,6 ± 0,4	<b>0,018*</b>
<b>Aparey</b>	18,9 ± 0,4	20,0 ± 0,5	20,9 ± 0,4	10,5 ± 0,2	<b>0,018*</b>
<b>Aparey+SR</b>	18,8 ± 0,6	19,7 ± 0,6	20,8 ± 0,5	10,7 ± 0,3	<b>0,042*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### 4.3.7 Pg-Gn Uzunluğunun Geç Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi

- Kontrol grubunda, geç dönemde Pg-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- SR grubunda, geç dönemde Pg-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- Aparey grubunda, geç dönemde Pg-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- Aparey + SR grubunda, geç dönemde Pg-Gn uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,017**).
- Gruplar arasında 1.gün ile 30.gün arasındaki Pg-Gn değerlerindeki değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,770) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9** Pg-Gn uzunluğunun geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi

	<b>Pg-Gn 1.gün</b>	<b>Pg-Gn 15.gün</b>	<b>Pg-Gn 30.gün</b>	<b>1-30 gün arası değişim (%)</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	13,4 ± 0,3	14,1 ± 0,6	14,7 ± 0,6	8,9 ± 4,2	<b>0,018*</b>
<b>SR</b>	13,5 ± 0,7	14,4 ± 0,5	14,7 ± 0,6	9,3 ± 3,6	<b>0,018*</b>
<b>Aparey</b>	13,3 ± 0,3	14,1 ± 0,5	14,3 ± 0,5	7,2 ± 3,8	<b>0,018*</b>
<b>Aparey+SR</b>	13,2 ± 0,7	14,0 ± 0,4	14,2 ± 0,5	8,4 ± 5,6	<b>0,017*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### **4.3.8 Kondil Boyu Uzunluğunun Geç Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

- Kontrol grubunda, geç dönemde kondil boyu uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- SR grubunda, geç dönemde kondil boyu uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- Aparey grubunda, geç dönemde kondil boyu uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,018**).
- Aparey + SR grubunda, geç dönemde kondil boyu uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (**p=0,017**).
- Gruplar arasında 1.gün ile 30.gün arasındaki kondil boyu değerlerindeki değişim bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,161) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10** Kondil boyu uzunluğunun geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi

	<b>Kondilboyu 1.gün</b>	<b>Kondilboyu 15.gün</b>	<b>Kondilboyu 30.gün</b>	<b>1-30 gün arası değişim (%)</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,2	4,3 ± 0,2	3,8 ± 4,2	<b>0,018*</b>
<b>SR</b>	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,3	4,4 ± 4,1	<b>0,018*</b>
<b>Aparey</b>	4,6 ± 0,3	4,8 ± 0,3	4,9 ± 0,3	5,3 ± 3,0	<b>0,018*</b>
<b>Aparey+SR</b>	4,2 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,6 ± 0,5	9,8 ± 5,8	<b>0,017*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### **4.3.9 Co-Gn Uzunluğunun Erken ve Geç Dönem Değişimlerinin Karşılaştırılması**

- Kontrol grubunda, Co-Gn ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,007**).
- SR grubunda, Co-Gn ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,001**).
- Aparey grubunda, Co-Gn ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,002**).
- Aparey + SR grubunda, Co-Gn ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,003**).(Tablo 4.11)

**Tablo 4.11** Co-Gn uzunluğunun erken ve geç dönem değişim karşılaştırılması

<b>Co-Gn</b>	<b>Erken dönemdeki değişim (%)</b>	<b>Geç dönemdeki değişim (%)</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	5,8 ± 4,3	12,6 ± 0,6	<b>0,007*</b>
<b>SR</b>	6,7 ± 3,1	13,2 ± 0,3	<b>0,001*</b>
<b>Aparey</b>	5,9 ± 2,7	13,3 ± 0,3	<b>0,002*</b>
<b>Aparey+SR</b>	6,3 ± 1,9	13,1 ± 0,3	<b>0,003*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### 4.3.10 Co-Pg Uzunluğunun Erken ve Geç Dönem Değişim Karşılaştırılması

- Kontrol grubunda, Co-Pg ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0,001$ ).
- SR grubunda, Co-Pg ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,007$ ).
- Aparey grubunda, Co-Pg ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,006$ ).
- Aparey + SR grubunda, Co-Pg ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). (Tablo 4.12)

**Tablo 4.12** Co-Pg erken ve geç dönem değişim karşılaştırılması

Co-Pg	Erken dönemdeki değişim (%)	Geç dönemdeki değişim (%)	p
<b>Kontrol</b>	4,5 ± 3,1	10,4 ± 0,4	<b>&lt;0,001*</b>
<b>SR</b>	5,5 ± 3,0	10,6 ± 0,4	<b>0,007*</b>
<b>Aparey</b>	5,5 ± 1,4	10,5 ± 0,2	<b>0,006*</b>
<b>Aparey+SR</b>	5,0 ± 2,4	10,7 ± 0,3	<b>0,001*</b>

\* $p<0,05$ ' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### 4.3.11 Pg-Gn Uzunluğunun Erken ve Geç Dönem Değişim Karşılaştırılması

- Kontrol grubunda, Pg-Gn ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0,001$ ).
- SR grubunda, Pg-Gn ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0,001$ ).
- Aparey grubunda, Pg-Gn ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,004$ ).
- Aparey + SR grubunda, Pg-Gn ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,002$ ).

**Tablo 4.13** Pg- Gn uzunluğunun erken ve geç dönem değişim karşılaştırılması

<b>Pg-Gn</b>	<b>Erken dönemdeki değişim (%)</b>	<b>Geç dönemdeki değişim (%)</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	5,3 ± 3,2	8,9 ± 4,2	<b>&lt;0,001*</b>
<b>SR</b>	7,2 ± 2,5	9,3 ± 3,6	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Aparey</b>	6,2 ± 4,1	7,2 ± 3,8	<b>0,004*</b>
<b>Aparey+SR</b>	6,2 ± 4,3	8,4 ± 5,6	<b>0,002*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

#### **4.3.12 Kondil Boyu Uzunluğunun Erken Ve Geç Dönem Değişim Karşılaştırılması**

- Kontrol grubunda, kondil boyu ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p<0,001**).
- SR grubunda, kondil boyu ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,001**).
- Aparey grubunda, kondil boyu ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,002**).
- Aparey + SR grubunda, kondil boyu ölçümü için erken ve geç dönemdeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (**p=0,003**) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14** Kondil boyu uzunluğunun erken ve geç dönem değişimlerinin karşılaştırılması

<b>Kondil boyu</b>	<b>Erken dönemdeki değişim (%)</b>	<b>Geç dönemdeki değişim (%)</b>	<b>p</b>
<b>Kontrol</b>	1,2 ± 0,2	3,8 ± 4,2	<b>&lt;0,001*</b>
<b>SR</b>	2,8 ± 0,2	4,4 ± 4,1	<b>0,001*</b>
<b>Aparey</b>	3,6 ± 0,2	5,3 ± 3,0	<b>0,002*</b>
<b>Aparey+SR</b>	2,5 ± 0,2	9,8 ± 5,8	<b>0,003*</b>

\*p<0,05' e göre iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

**Tablo 4.15** Tüm uzunluk ölçümlerinin 1., 15., ve 30. gün değerleri

<b>1.gün</b>	<b>Kontrol (n=14)</b>	<b>SR (n=14)</b>	<b>Aparey (n=14)</b>	<b>Aparey+SR (n=14)</b>
<b>Co-Gn</b>	9,1 ± 0,3	9,2 ± 0,2	9,3 ± 0,3	9,2 ± 0,4
<b>Co-Pg</b>	18,6 ± 0,3	18,8 ± 0,6	18,9 ± 0,4	18,8 ± 0,6
<b>Pg-Gn</b>	13,4 ± 0,3	13,5 ± 0,7	13,3 ± 0,3	13,2 ± 0,7
<b>Kondil boyu</b>	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,2 ± 0,4

<b>15.gün</b>	<b>Kontrol (n=14)</b>	<b>SR (n=14)</b>	<b>Aparey (n=14)</b>	<b>Aparey+SR (n=14)</b>
<b>Co-Gn</b>	9,6 ± 0,3	9,9 ± 0,4	9,8 ± 0,3	9,8 ± 0,4
<b>Co-Pg</b>	19,4 ± 0,4	19,9 ± 0,5	20,0 ± 0,5	19,7 ± 0,6
<b>Pg-Gn</b>	14,1 ± 0,6	14,4 ± 0,5	14,1 ± 0,5	14,0 ± 0,4
<b>Kondil boyu</b>	4,2 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,8 ± 0,3	4,3 ± 0,4

<b>30.gün</b>	<b>Kontrol (n=7)</b>	<b>SR (n=7)</b>	<b>Aparey (n=7)</b>	<b>Aparey+SR (n=7)</b>
<b>Co-Gn</b>	10,2 ± 0,4	10,4 ± 0,4	10,5 ± 0,2	10,4 ± 0,4
<b>Co-Pg</b>	20,5 ± 0,4	20,8 ± 0,6	20,9 ± 0,4	20,8 ± 0,5
<b>Pg-Gn</b>	14,7 ± 0,6	14,7 ± 0,6	14,3 ± 0,5	14,2 ± 0,5
<b>Kondilboyu</b>	4,3 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,9 ± 0,3	4,6 ± 0,5

#### 4.4 Histolojik Olarak Elde Edilen Bulgular

1. grup (kontrol), 2. grup (SR), 3. grup (Aparey), 4. grup (Aparey+ SR) gruplarından T1 (15.gün) ve T2 (30.gün) zamanlarında sağ kondil başından elde edilen doku örnekleri Osteopontin ve Sox9 kullanılarak kantitatif olarak değerlendirildi. Gruplardaki her denek için ayrı ayrı kantitatif değerlendirme yapıldı.

#### 4.4.1 Sox9 ve Osteopontin Kullanılarak Yapılan Histolojik Değerlendirme Sonuçları

Kondil başında; kırıldak doku alanında Sox9 ve kemik doku alanında Osteopontin immünolokalizasyon miktarı skora yöntemiyle semi-kantitatif olarak gruplardaki herbir denek için ayrı ayrı değerlendirildi. Değerlendirmeler hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak yapılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel sonuçları Tablo 4.16' da ve histolojik görüntüleri Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8' de sunulmuştur.

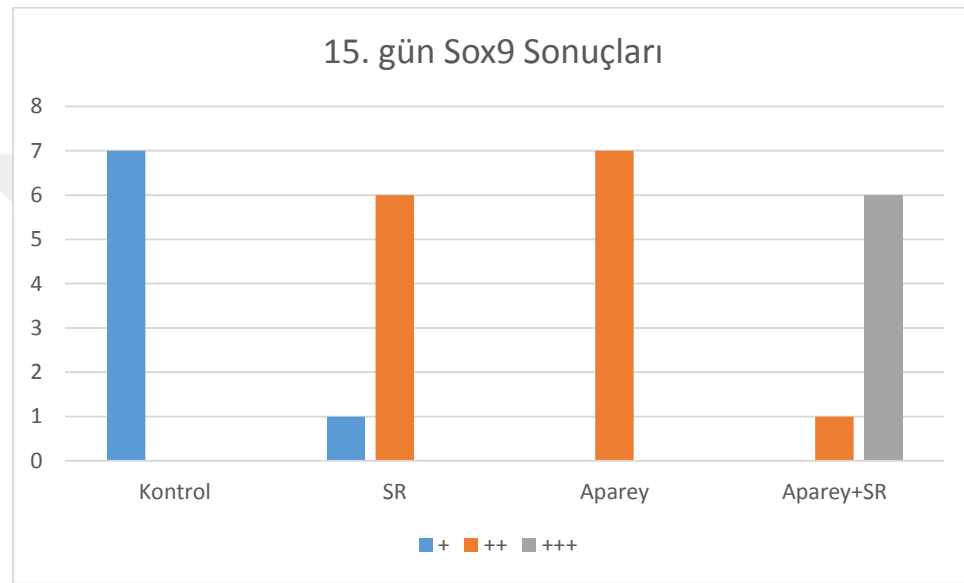
**Tablo 4.16** Sox9 ve Osteopontin skorları kullanılarak yapılan histolojik değerlendirme sonuçları

		<b>Kontrol</b>	<b>SR</b>	<b>Aparey</b>	<b>Aparey+SR</b>
<b>15. gün</b>	+	7 (%100)	1 (%14,3)	0 (%0)	0 (%0)
	++	0 (%0)	6 (%85,7)	7 (%0)	1 (%14,3)
	+++	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%85,7)
<b>30. gün</b>	+	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	++	0 (%0)	6 (%85,7)	7 (%100)	0 (%0)
	+++	0 (%0)	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)
<b>15. gün</b>	+	7 (%100)	0 (0%)	0 (%0)	0 (%0)
	++	0 (%0)	7 (%100)	7 (%100)	1 (%14,3)
	+++	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%85,7)
<b>30. gün</b>	+	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	++	0 (%0)	7 (%100)	6 (%85,7)	0 (%0)
	+++	0 (%0)	0 (%0)	1 (%14,3)	7 (%100)

#### 4.4.1.1 Sox9 Erken ve Geç Dönem Sonuçları

Sox9 kullanılarak yapılan erken dönem değerlendirme sonuçlarına göre (Şekil 4.1);

- Kontrol grubundaki deneklerin % 100' ünde hafif,
- SR grubundaki deneklerin %85,7' sinde orta düzey ve %14,3' ünde hafif,
- Aparey grubundaki deneklerin %100' ünde orta düzey,
- Aparey+SR grubundaki deneklerin %85,7' sinde şiddetli ve %14,3' ünde orta düzey Sox9 immünolokalizasyonu gözlenmiştir.

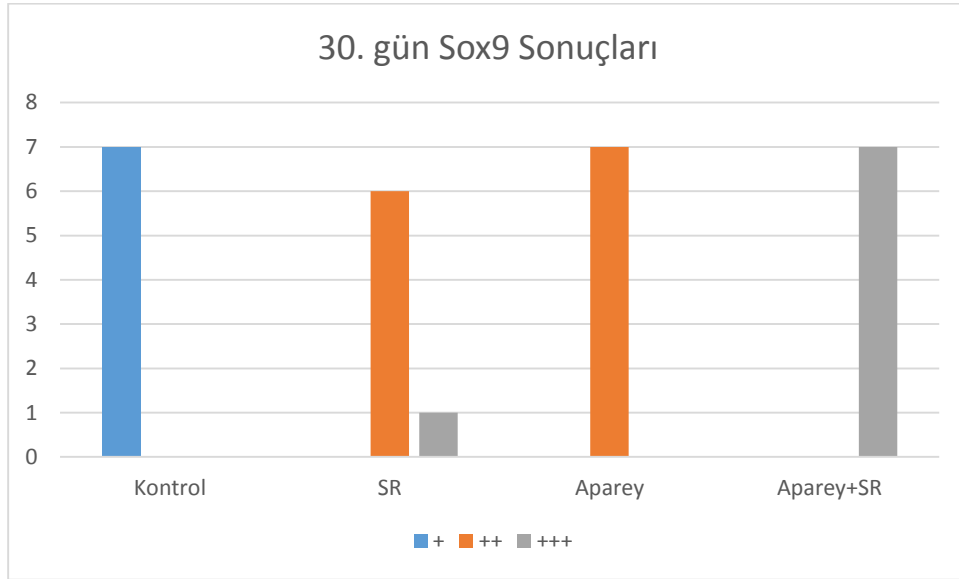


**Şekil 4.1** Erken dönem Sox9 değerleri. Tüm deney grupları ile kontrol grubu arasında ( $p<0,001$ ), SR+Aparey grubu ile diğer deney grupları arasında ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur; ancak SR ve Aparey grubu arasında ( $p>0,05$ ) anlamlı fark bulunmamıştır.

Sox9 kullanılarak yapılan geç dönem değerlendirme sonuçlarına göre (Şekil 4.2);

- Kontrol grubundaki deneklerin % 100' ünde hafif,
- SR grubundaki deneklerin %85,7' sinde orta düzey ve %14,3' ünde şiddetli,
- Aparey grubundaki deneklerin %100' ünde orta düzey,
- Aparey+SR grubundaki deneklerin % 100' ünde şiddetli Sox9 immünolokalizasyonu gözlenmiştir.



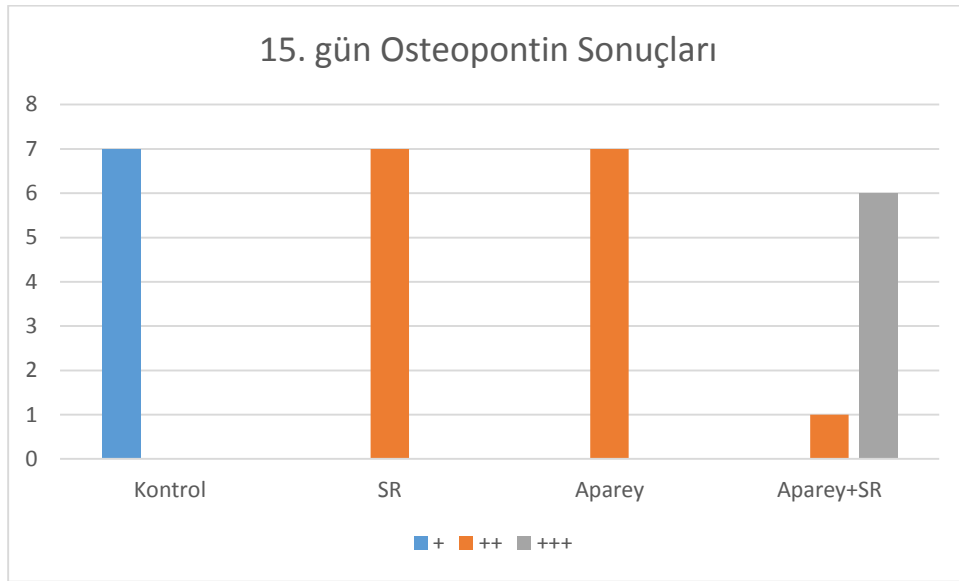


**Şekil 4.2** Geç dönem Sox9 değerleri. Tüm deney grupları ile kontrol grubu arasında ( $p<0,001$ ), SR+Aparey grubu ile diğer deney grupları arasında ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur; ancak SR ve Aparey grubu arasında ( $p>0,05$ ) anlamlı fark bulunmamıştır.

#### 4.4.1.2 Osteopontin Erken ve Geç Dönem Sonuçları

Osteopontin kullanılarak yapılan erken dönem değerlendirme sonuçlarına göre (Şekil 4.3);

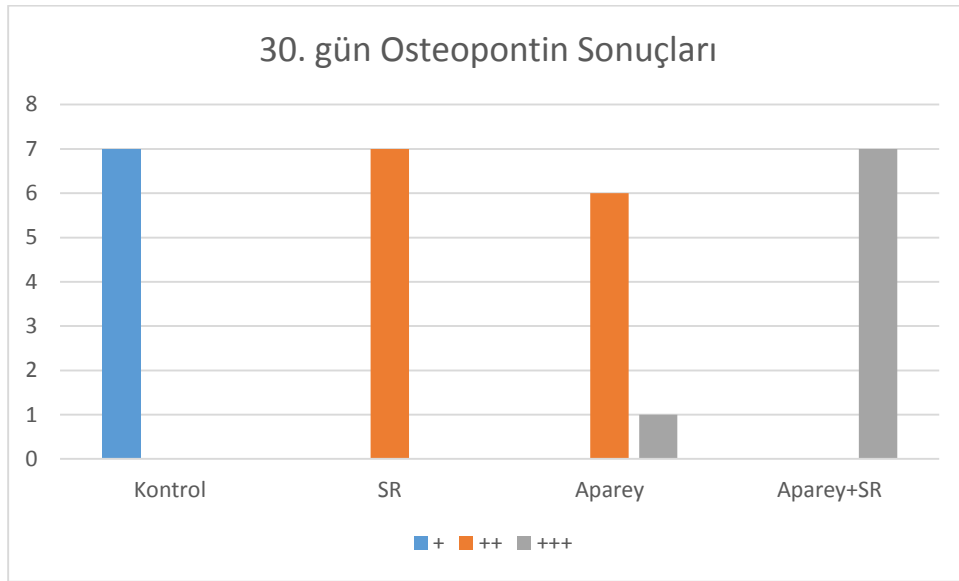
- Kontrol grubundaki deneklerin % 100' ünde hafif,
- SR grubundaki deneklerin % 100 'ünde orta düzey,
- Aparey grubundaki deneklerin %100' ünde orta düzey,
- Aparey+SR grubundaki deneklerin % 85,7' sinde şiddetli ve %14,3' ünde orta düzey Osteopontin immünolokalizasyonu gözlenmiştir.



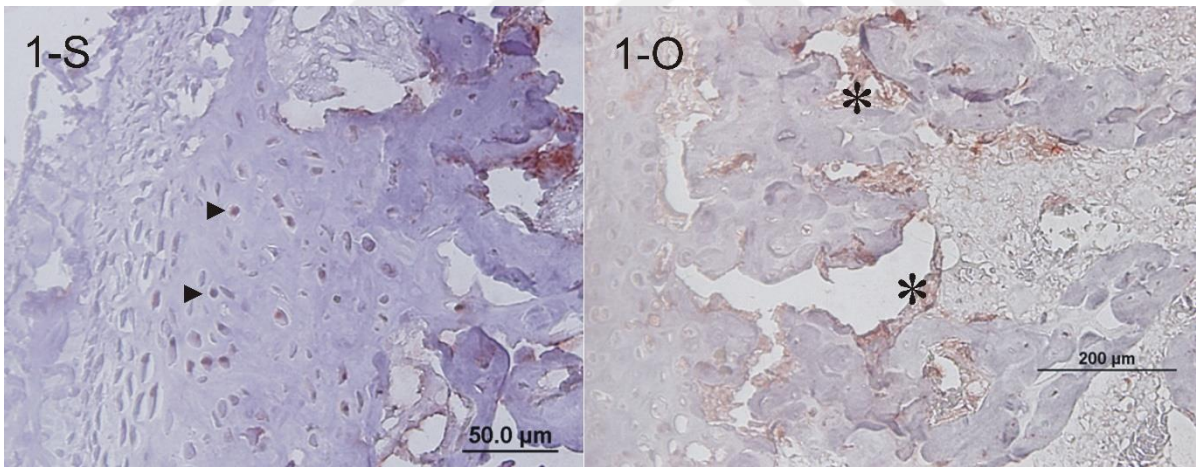
**Şekil 4.3** 15.gün osteopontin değerleri Tüm deney grupları ile kontrol grubu arasında ( $p<0,001$ ), SR+Aparey grubu ile diğer deney grupları arasında ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur; ancak SR ve Aparey grubu arasında ( $p>0,05$ ) anlamlı fark bulunmamıştır.

Osteopontin kullanılarak yapılan erken dönem değerlendirme sonuçlarına göre (Şekil 4.4);

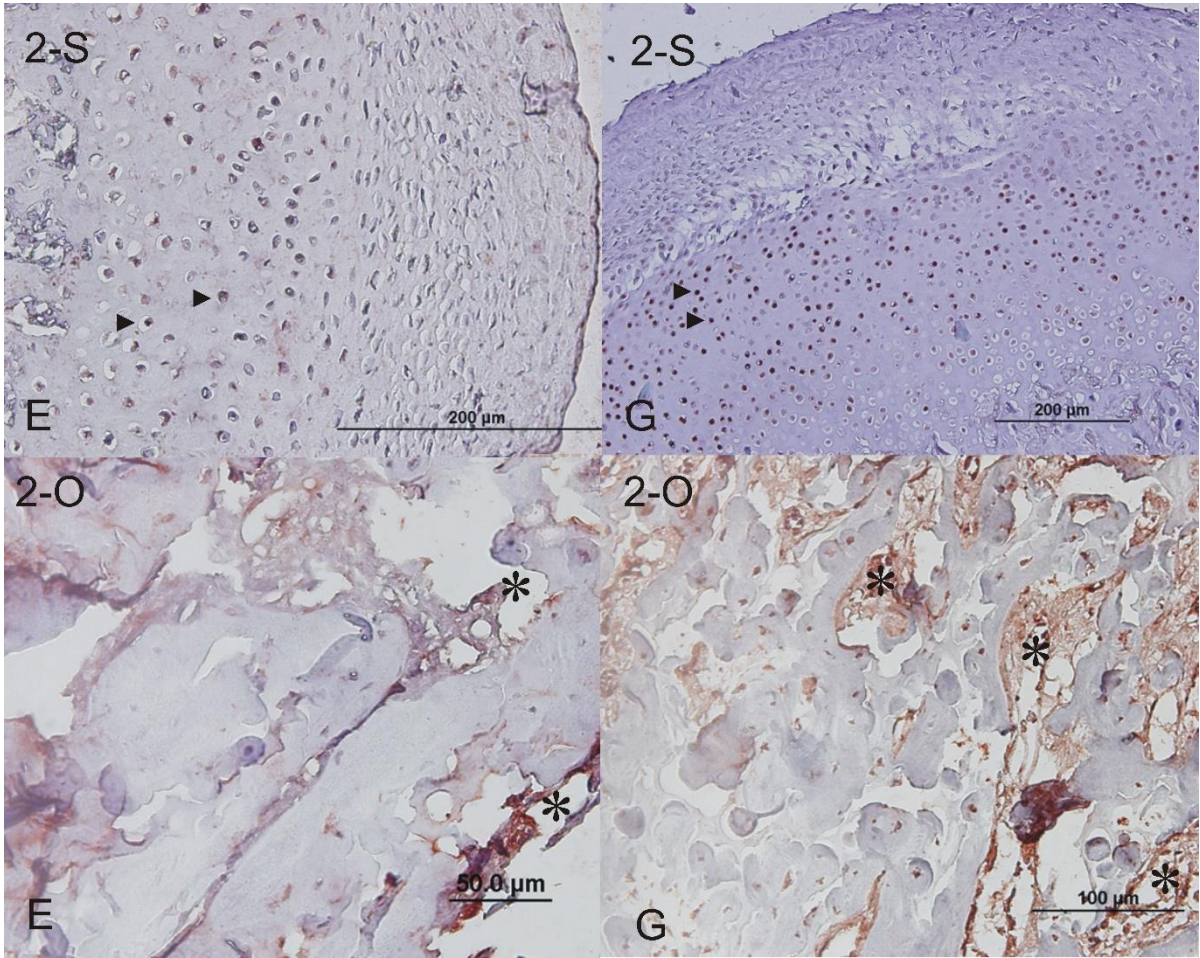
- Kontrol grubundaki deneklerin % 100'ünde hafif,
- SR grubundaki deneklerin % 100'ünde orta düzey,
- Aparey grubundaki deneklerin %85,7'inde orta düzey ve %14,3'ünde şiddetli,
- Aparey+SR grubundaki deneklerin % 100'ünde şiddetli Osteopontin immünolokalizasyonu gözlenmiştir.



**Şekil 4.4** 30.gün Osteopontin değerleri. Tüm deney grupları ile kontrol grubu arasında ( $p<0,001$ ) ve SR+Aparey grubu ile diğer deney grupları arasında ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur; ancak SR ve Aparey grubu arasında ( $p>0,05$ ) anlamlı fark bulunmamıştır.

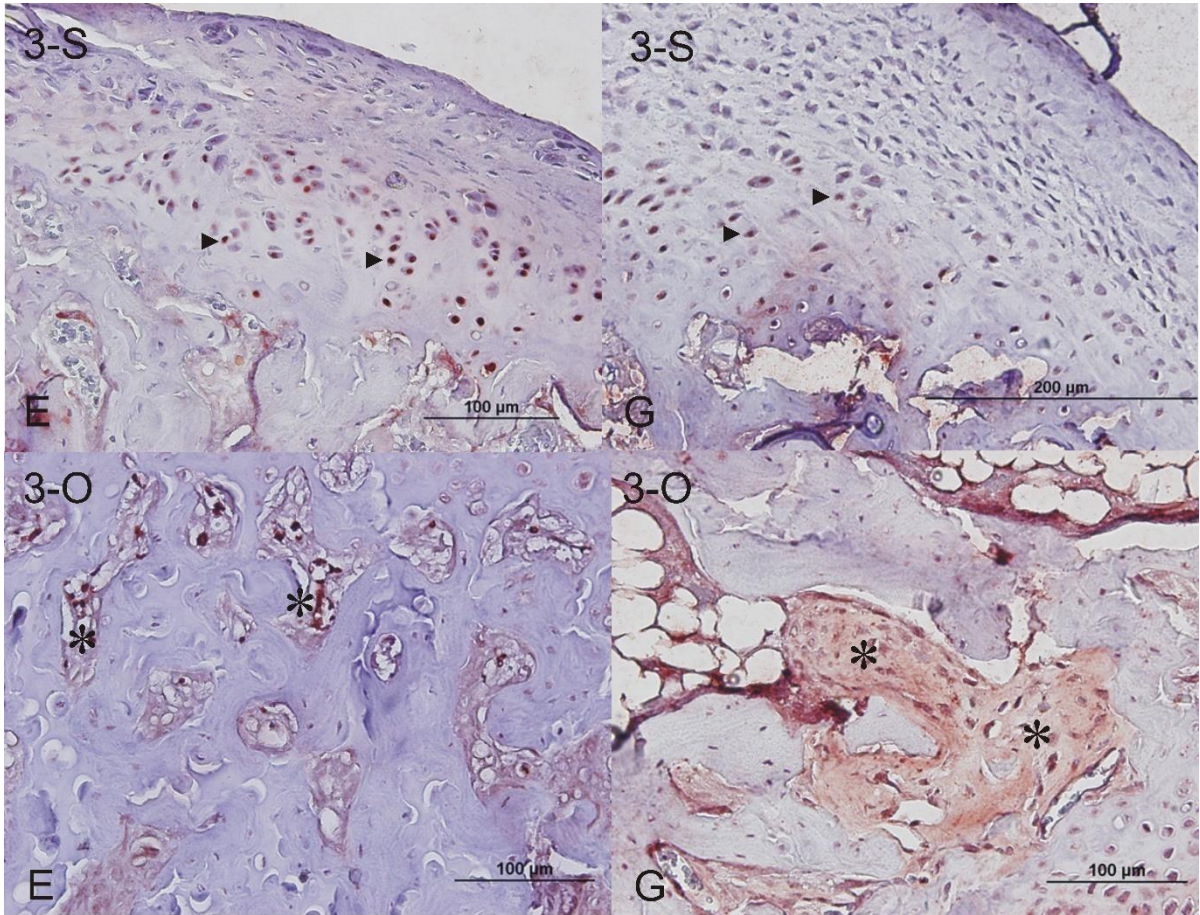


**Şekil 4.5** Kontrol grubu (1.grup) histolojik görüntüleri. S: Sox9, O: Osteopontin, ►: kıkırdak yapım alanları, \*: kemik matrix birikim alanları (Hafif düzey).

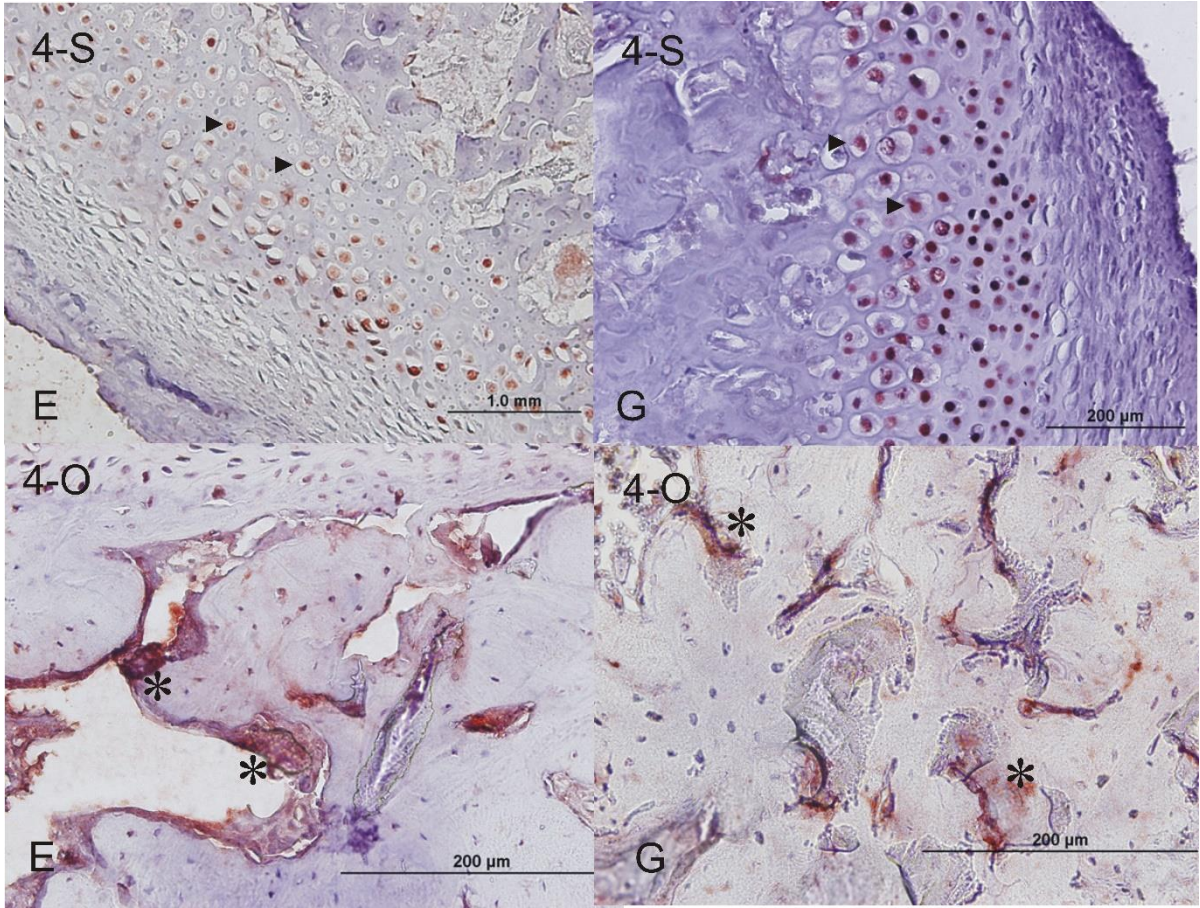


Şekil 4.6 SR grubu (2. grup) histolojik görüntüleri. S: Sox9, O: Osteopontin, ► : kırıkta yapımlar alanları, \*: kemik matrix birikim alanları (Orta düzey)





**Şekil 4.7** Aperey grubu (3. grup) histolojik görüntüleri. S: Sox9, O: Osteopontin, ► : kıkırdak yapım alanları, \*: kemik matrix birikim alanları (Orta düzey).



**Şekil 4.8** Aperey+SR grubu (4.grup) histolojik görüntüleri. S: Sox9, O: Osteopontin, ▶ : kırıldak yapım alanları, \*: kemik matrix birikim alanları (Şiddetli).



## 5 TARTIŞMA

### 5.1 Deney Hayvanı Seçimi

Kondiller apozisyonun değerlendirildiği bazı çalışmalarda maymunlar (208-210), bazı çalışmalarda ise tavşanlar (135, 211, 212) kullanılmıştır. Maymunlar ve tavşanlardan başka kolay elde edilebilirliklerinden ve ekonomik olduklarından dolayı birçok araştırmacı kondil apozisyonunu değerlendirmede ratları kullanmıştır (9, 213-215).

Jee ve ark' nın yaptığı çalışmada, ratların dışarıdan gelen mekanik uyarılar sonucu ortaya çıkan iskeletsel adaptasyonun incelenmesine uygun canlılar olduğu sonucuna varılmıştır (216). Ayrıca ratların temporomandibular eklem yapısının insana benzer olduğunu ortaya koyan araştırmalardan (217) da yola çıkarak çalışmamızda deney hayvanı olarak ratlar kullanılmıştır.

Ratların yaşlarının belirlenmesinde, daha önce ratlar üzerinde yapılan ve kondiler gelişimin takip edildiği benzer çalışmalardan faydalanılmıştır. Bu tarz çalışmalar genelde genç veya adölesan ratlar üzerinde yapılmıştır. Bazı araştırmacılar 4 haftalık ratlar (214) kullanırken, bazı araştırmacılar 8 haftalık ratlar (213, 215) kullanmıştır. Buncher ve ark.' nın mandibular ilerletme yaptıkları çalışmada 12-18 aylık ratlar kullanılmış ve persistan kondrojenik hücreler sayesinde bu yaş grubundaki ratlarda bile kondilde büyümenin ortaya çıkabileceğini göstermişlerdir (218). Farklı yaş aralıklarında ratların kullanıldığı benzer çalışmalar da (219, 220) göz önünde tutularak, çalışmamızda 8 haftalık ratlar kullanılmıştır.

### 5.2 Apareyin Seçimi ve Tasarımı

Bazı araştırmacılar alt çeneyi öne almak için ratların hem alt hem üst çenelerine akrilik apareyler uygularken (136), bazı araştırmacılar sadece alt dişlere essix plak uygulayarak mandibular ilerletme yapmışlardır (9). Literatürde, üst dişlere simante ettikleri ısırma düzlemi yardımıyla mandibular ilerletme yapan araştırmacılar da mevcuttur (221, 222).

Ratların üst keser dişlerinde sürekli uzama görüldüğünden ve essix plakların kemirme hareketleri nedeniyle daha kolay aşınacağını düşündüğümüzden, çalışmamızda sadece alt dişlere takılan akrilik aparey yardımıyla mandibular ilerletme yapılmıştır.

### 5.3 Deneyin Süresi

İnsanda, mandibular ilerletme sonrası kondildeki remodelasyonun yaklaşık 1 yıl sürdüğü rapor edilmiştir (213). Doshi ve ark.'nın Twin-block' lar ile ilgili yaptığı çalışmada ve Rudzki ve ark.'nın bianotör ile ilgili yaptığı çalışmalarda kondildeki remodelasyon süresinin 16-24 ay arasında değiştiği bildirilmiştir (11, 12).

Kondilde remodelasyonun incelendiği hayvan çalışmalarında, maymunlarda 4 ay (209), tavşanlarda 4 hafta boyunca (135) kondilde büyüme tespit edilmiştir. Ratlar üzerinde yapılan benzer çalışmalarda, Rabie ve ark. (222) mandibular ilerletmenin ardından 3., 7., 14., 21, ve 30. günlerdeki kemik yapım miktarını incelerken benzer şekilde Owtad ve ark.(9) 3., 14., 21. ve 30. günlerdeki kemik yapım miktarını incelemiştir. Tadashi ve ark.'nın (220) ve Taira ve ark.'nın (221) yaptıkları benzer çalışmada deney süresini 4 hafta olarak belirlemiştir. Bu bilgiler ışığında, biz de çalışmamızın süresini 30 gün olarak belirledik.

### 5.4 SR ve Dozu

Deneyisel çalışmalarda kullanılan diğer bifosfonatlara kıyasla, SR kemik rezorpsiyonunu azaltırken aynı anda kemik oluşumunu artırır (223). Ancak diğer bifosfonatlar kemik rezorpsiyonu önlerken kemik yapımında % 50' ye kadar azalmaya neden olabilmektedir (224). Buehler ve ark.'nın maymunlar üzerinde yaptıkları araştırmada, deneklere 6 ay boyunca SR uygulanmış ve osteoblastik aktivitede değişiklik olmaksızın osteoklast yüzey ve sayısındaki azalmaya bağlı olarak kemik yıkımının azaldığı tespit edilmiştir (225).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda SR' nin, kemiğin biyomekanik özelliklerini ve mikromimari yapısını geliştirdiği rapor edilmiştir (226, 227). Buna karşın Fuchs ve ark., 90 gün süreyle günlük 25 mg/kg ve 150 mg/kg SR uygulamasının kemik rezorpsiyonunu önlemede yetersiz olduğunu ve kemik formasyonunu arttırmadığını bildirmişlerdir (228). Bu durumun düşük dozlardan kaynaklandığı düşünülebilir.

Uygun SR dozunu belirlemek için yapılan literatür taramasında, insanda günlük olarak tavsiye edilen dozun 2 gr olduğu tespit edildi. Bain ve ark., insanlardaki bu dozun kandaki konsantrasyonun, farelerde 625 mg/kg' lık doza eşit olduğunu rapor etmişler ve bu doz farkının ise, ratların gastrointestinal sisteminde SR' nin emiliminin az olmasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (226). SR' nin etkin dozunun araştırıldığı çalışmalarda, SR'



nin antirezorptif etkisinin görülebilmesi için dozun en az 308 mg/kg olması gerektiği bildirilmiştir (223, 229).

Zhao ve ark. (22) hızlı üst çene genişletmesi yaptıkları ratlara günlük 600 mg/kg uygularken, Kirschneck ve ark.'nın (169) ankraji arttırmaya yönelik yaptıkları çalışmada günlük 900 mg/kg SR kullanılmıştır. Ayrıca SR'nin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, günlük 1800 mg/kg'lık dozun deney hayvanlarında herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadığı rapor edilmiştir (230).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda günlük sistemik 900 mg/kg SR kullanılmıştır ve deney süresince ratlarda ilacı bağlı herhangi bir yan etki görülmemiştir.

### **5.5 Mandibuladaki Morfolojik Değişikliklerin Değerlendirilme Yöntemi**

Kondildeki remodelasyonun değerlendirildiği çalışmalarda, mandibulada meydana gelen değişiklikleri belirlemek için deneklerden alınan lateral radyografiler üzerinde açısal ve doğrusal ölçümler yapılmıştır (207).

Guerreiro ve ark.'nın kasların hipofoksiyonun mandibula üzerinde oluşturduğu morfolojik etkileri değerlendirdikleri çalışmada, ratlardan alınan lateral radyografiler üzerinde 4 sagittal, 3 vertikal olmak üzere toplam 7 uzunluk, 1 de açılı ölçümü yapılmıştır (207). Xiong ve ark., mandibular ilerletmenin mandibulada meydana getirdiği morfolojik değişiklikleri ratlardan alınan lateral radyografiler üzerinde 8 uzunluk ve 1 açılı ölçümü yaparak değerlendirmişlerdir (136).

Hernandez ve ark.'nın hormonların mandibula üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, 3 uzunluk kullanılmıştır. Liu ve ark.'nın ratlarda kondil büyümesi ve mandibuladaki morfolojik değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmada, lateral radyografiler üzerinde 6 uzunluk, 1 açılı ölçümü yapmışlardır (214). Ayrıca bazı araştırmacılar mandibuladaki morfolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla BT kullanmıştır. Örneğin; Enomoto ve ark.'nın çiğneme kaslarının mandibulanın büyümesine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, ratlardan alınan mikro BT üzerinde 6 uzunluk ölçümü yapılmıştır (231).

Bu bilgilerden yola çıkarak BT'nin standart radyografilere kıyasla daha net görüntü vermesi nedeniyle çalışmamızda ratlardan alınan BT'ler üzerinde 4 uzunluk ölçümü yapılmıştır.

## 5.6 Histolojik Bulguların Değerlendirme Yöntemi

Mandibular ilerletme sonrası mandibula ve kondilde meydana gelen morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde histomorfometrik veya immünohistokimyasal incelemelerle değerlendirme yapılmıştır (222, 232) . Kondil kırırdağının sahip olduğu hipertrofik, matürasyon, proliferatif, fibröz tabakalar ve subkondral kemik fraksiyonu üzerindeki değişiklikler histomorfometrik olarak veya doku örnekleri üzerindeki kırırdağ ve kemik yapımını gösteren antikorların immüno lokalizasyonları ile immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

Jiao ve ark.'nın yapmış olduğu hayvan çalışmasında, kondil kırırdağında ve subkondral kemikte meydana gelen değişiklikler hipertrofik, matürasyon, proliferatif ve fibröz tabakaların ayrı ayrı histomorfometrik olarak ölçümü ile değerlendirilmiştir (232).

Li ve ark.'nın fizyolojik streslerin kondil kırırdağının büyümesini nasıl etkilediğini değerlendirdikleri çalışmada, kondil kırırdağının ön, orta ve arka kenarı olmak üzere 3 farklı yerden hipertrofik, matürasyon, proliferasyon tabakalardaki kalınlık değişimlerini ölçerek histomorfometrik değerlendirme yapmışlardır (215). Fu ve ark., Oyonarte ve ark. ve Abtahi ve ark. da benzer çalışmalarda histomorfometrik değerlendirme yöntemine başvurmuştur (3, 211, 233).

Rabie ve ark.'nın farklı miktarlardaki (2mm ve 4mm) mandibular ilerletmenin kondildeki büyümeye etkisini değerlendirdikleri çalışmada, bilgisayar destekli özel görüntü analiz yöntemleri ile kondildeki kemik yapımını değerlendirmede mRNA ekspresyon düzeylerini kantitatif olarak ölçerek analiz yapmışlardır (222).

Owtad ve ark. mandibular ilerletme sonrası kondil kırırdağında meydana gelen değişiklikleri değerlendirmek için fibroblast büyüme faktörü 8 (FGF8) antikorunu kullanarak kantitatif, immünohistokimyasal değerlendirme yapmışlardır (9).

Tadashi ve ark. kondilektomi sonrası mandibular ilerletme yaptıkları ratlarda kondildeki rejenerasyonu Sox9, Tip II ve Tip X kollajen kullanarak immünohistokimyasal olarak değerlendirmişlerdir (220). Rabie ve ark. benzer çalışmada, mandibular ilerletme esnasında nörovaskülarizasyon miktarının kondildeki kemik yapımı ile ilişkisini incelemeye, VEGF antikorunu kullanarak immünohistokimyasal analiz ve kantitatif değerlendirme yapmışlardır (234).

Tang ve ark. benzer çalışmada, kondildeki kemik yapımını değerlendirmek için Runx2 antikorunu kullanmıştır (235). Chu ve ark. ise kondildeki adaptasyonu değerlendirdikleri

çalışmalarında, Sox-5 ve Tip II kollajen antikoru kullanarak immünohistokimyasal olarak inceleme yapmışlardır (217).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, Sox9 ve Osteopontin antikolarını kullanarak immünohistokimyasal yöntemle semi-kantitatif değerlendirme yapılmıştır.

## 5.7 BT' den Elde Edilen Bulguların Değerlendirme Yöntemi

Deney süresince mandibulada ve kondilde meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirmek için 1., 15. ve 30. günlerde alınan BT' ler üzerinde 4 uzunluk ölçümü yapılmış, elde edilen uzunluk ölçümlerinin erken ve geç dönem değişimleri değerlendirilmiş ve sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Mandibular ilerletmenin ardından mandibula ve kondilde meydana gelen değişiklikleri lateral filmler üzerinde ölçüm yaparak değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır.

Fujita ve ark. mandibular ilerletme sonrası mandibulada ve kondilde meydana gelen değişiklikleri lateral sefalometrik film üzerinde yaptıkları ölçümler ile değerlendirmiştir (236).

Taira ve ark' nın alt keser diş hareketini önleyerek yapılan mandibular ilerletmede, mandibulada ve kondilde meydana gelen morfolojik değişiklikler lateral sefalometrik filmler yardımıyla değerlendirilmiştir (221).

El-Bialy ve ark. mandibular ilerletme yaptıkları tavşanlarda, teröpatik ultrason uygulamasının kondildeki kemik yapımına etkisini değerlendirmek için lateral sefalometrik filmler yardımıyla sagittal ve vertikal uzunluk ölçümleri yapmışlardır (135).

Ishii ve ark. ise ağız dışı lateral kuvvetlerin mandibulanın gelişimine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirmek için bizim çalışmamıza benzer şekilde BT görüntüleri üzerinde uzunluk ölçümleri yapmışlardır. Ancak bu çalışmada standart BT cihazlarına kıyasla daha detaylı görüntü verebilen mikro BT cihazı kullanılmıştır (237). Yine Enomoto ve ark. çiğneme ile mandibulada meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirmede mikro BT kullanmıştır (231).

### 5.7.1 Erken ve Geç Dönem Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre; Kontrol grubunda erken ve geç dönemde Co-Gn (ramus uzunluğu), Co-Pg (mandibula uzunluğu), Pg-Gn (mandibular kaide uzunluğu) ve kondil boyu uzunluk değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Özellikle Co-Pg ve kondil boyu uzunluklarındaki artışın anlamlı olması mandibular büyümeyi

göstermesi açısından oldukça önemlidir. Elde ettiğimiz bu bulgu Taira ve ark.'nın, Liu ve ark.'nın ve Seifi ve ark.'nın elde ettiği bulgular ile uyumludur (18, 214, 221). Ancak Xiang ve ark.'nın yetişkin ratlarda yaptığı ve 3., 14., 30., ve 60. gün ölçümlerinde kontrol grubunda bir artış gözlenmemiştir. Bu uyumsuzluğun, çalışmada yetişkin rat kullanılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz (136).

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre; SR grubunda erken ve geç dönemde Co-Gn (ramus uzunluğu), Co-Pg (mandibula uzunluğu), Pg-Gn (mandibular kaide uzunluğu) ve kondil boyu uzunluk değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Özellikle Co-Pg ve kondil boyu uzunluklarındaki artışın anlamlı olması mandibular büyümeyi göstermesi açısından oldukça önemlidir. Elde ettiğimiz bu bulgu SR' nin kemik yapımını arttırıcı etkisini doğrular niteliktedir (238). Nitekim Kirschneck ve ark.'nın SR' nin ankraj üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, SR kullanımının ankraji arttırdığını rapor etmişlerdir (169).

Çalışmamızda elde edilen verilere göre; Aparey grubunda, erken ve geç dönemde Co-Gn (ramus uzunluğu), Co-Pg (mandibula uzunluğu), Pg-Gn (mandibular kaide uzunluğu) ve kondil boyu uzunluk değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Özellikle Co-Pg ve kondil boyu uzunluklarındaki artışın anlamlı olması mandibular büyümeyi göstermesi açısından oldukça önemlidir. Elde ettiğimiz bu bulgu Taira ve ark.'nın, Liu ve ark.'nın ve Seifi ve ark.'nın elde ettiği bulgular ile uyumludur (18, 214, 221). Ancak Xiang ve ark.'nın yetişkin ratlarda yaptığı ve 3., 14., 30., ve 60., gün ölçümlerinde deney grubunda bir artış gözlenmemiştir. Bu uyumsuzluğun çalışmada yetişkin rat kullanılmasından dolayı ortaya çıkmış olduğunu düşünmekteyiz (136).

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre; Aparey+SR grubunda, erken ve geç dönemde Co-Gn (ramus uzunluğu), Co-Pg (mandibula uzunluğu), Pg-Gn (mandibular kaide uzunluğu) ve kondil boyu uzunluk değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Özellikle Co-Pg ve kondil boyu uzunluklarındaki artışın anlamlı olması mandibular büyümeyi göstermesi açısından oldukça önemlidir. Seifi ve ark.'nın ve Okşayan ve ark.'nın mandibular ilerletme yaptıkları ratlara lazer uygulayarak yaptıkları çalışmada bulunan sonuçlar ile uyumlu veriler elde edilmiştir (18, 239). El- bialy ve ark. mandibular ilerletme yaptıkları tavşanlara ultrason uygulayarak mandibuladaki morfolojik değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmada benzer sonuçlar bulmuşlardır (135).

### 5.7.2 Erken Dönem Sonuçların Gruplar Arası Karşılaştırılması ve Geç Dönem Sonuçlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Yapılan uzunluk ölçümlerinin tamamında (Co-Gn, Co-Pg, Pg-Gn, kondil boyu uzunluğu) erken dönemdeki ve geç dönemdeki uzunluk değişimlerinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Fonksiyonel aygıtların mandibular uzunluğu arttırıp arttırmadığı hala tartışılmaktadır (240). Fonksiyonel apareylerin etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda bazı yazarlar mandibular uzunluktaki artışın minimal olduğunu rapor etmişlerdir (241-243). Buna karşın mandibular uzunlukta belirgin artış olduğunu belirten yazarlarda mevcuttur (131, 244, 245).

McNamara ark.'nın jüvenil dönemdeki 23 maymun üzerinde yaptığı çalışmada, mandibular ilerletme yapılan maymunların mandibulasının kontrol grubuna kıyasla 5-6 mm daha uzun olduğu tespit edilmiştir (246). Maymun ve rat mandibula büyüklüklerini orantısal olarak kıyasladığımızda, ratlarda meydana gelen milimetrik değişikliklerin fark edilmesi oldukça zordur. Çalışmamızda tüm gruplar arasında hem erken hem geç dönemde farklılık bulunamaması bu durumla ilişkilendirilmiştir.

Cozza ve ark.'nın fonksiyonel apareyleri değerlendirdikleri sistematik derlemede ise, mandibula boyutlarının fonksiyonel tedavi ile açıkça arttırıldığını bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada, çeşitli araştırmalardan farklı fonksiyonel apareylerle elde edilen alt çene boyut artış miktarları sıralanmıştır. Buna göre; Herbst apareyi ile 0.28 mm, Twin-Block ile 0.23 mm, Bionatör ile 0.17 mm, Aktivatör ile 0.12 mm ve Frankel apareyi ile 0.09 mm mandibular boyut artışı olduğu belirtilmiştir (131). Klinik çalışmalarla elde edilen bu bulgulara göre, meydana gelen değişiklik miktarı minimal olduğundan, rat mandibulasında meydana gelen değişiklikleri tespit etmek oldukça güçtür. Çalışmamızda gruplar arasında farklılık bulunamaması bu durumla ilişkilendirilmiştir.

Tulloch ve ark.'nın 50 makaleyi inceledikleri sistematik derlemede, fonksiyonel aygıtların mandibular büyümeyi arttırdığına dair kesin bir kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (247). Mills ve ark.'nın 26 çalışmayı değerlendirerek yaptıkları meta-analizde, hareketli fonksiyonel aygıtların mandibulanın büyümesinde minimal değişikliğe yol açtığı rapor edilmiştir (106). Aelbers ve Dermaut fonksiyonel aygıtların ortopedik etkileri ile ilgili 2 literatür taraması yapmışlardır (248, 249). İlk çalışmada, hareketli ve sabit fonksiyonel aygıtlarla ilgili 52 makale değerlendirilmiş ve sadece Herbst aygıtının mandibular büyümeyi arttırdığı rapor edilmiştir. Ancak ikinci çalışmada, fonksiyonel aygıtların mandibulanın büyümesini arttırmadığını bildirmişlerdir.

İlling ve ark.'nın (250), Keeling ve ark.'nın (251) ve Ghafari ve ark.'nın (252) fonksiyonel aygıtların iskeletsel etkisini değerlendirdikleri klinik çalışmalarda da aktivatörlerin mandibular büyümeyi arttırmadığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda erken ve geç dönem uzunluk ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Elde edilen bulgular yukarıda anlatılan birçok çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Benzer çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin değerlendirmeki yöntem farklılıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

### **5.7.3 Erken ve Geç Dönem Sonuçların Kendi İçinde Karşılaştırılması**

Erken ve geç dönem sonuçları kendi içinde karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Rabie ve ark.'nın farklı miktarlarda (2mm ve 4mm) mandibular ilerletme yaptıkları ratları 3., 7., 14., 21. ve 30. günde sakrifiye ederek mandibuladaki morfolojik değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmada, 14., 21. ve 30. günlerdeki kemik yapımının belirgin olarak arttığı ve 30. günde en yüksek seviyeye ulaştığını bildirmişlerdir (222). Bizim çalışmamızda, geç dönem (30. gün) uzunluk ölçümlerindeki artışın erken dönem (15.gün) ölçümlerine kıyasla istatistiksel anlamlı olduğu tespit edildi. Elde edilen bu sonuçlar, Rabie ve ark.'nın verileri ile uyumludur.

Xiong ve ark.'nın mandibular ilerletme yaptıkları ratları 3., 14., 30. ve 60. günde sakrifiye ederek mandibulalarında meydana gelen morfolojik değişiklikleri açısallık ve uzunluk ölçümleri yaparak inceledikleri çalışmada, 3. ve 14. günlerde kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, 30. ve 60. günlerde deney grubunda kondil uzunluğunun belirgin olarak farklı olduğu tespit edilmiştir (136). Oysa bizim çalışmamızda hem erken dönem hem geç dönem uzunluk ölçümlerinde, deney grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Xiong ve ark.'nın çalışmasında, deney hayvanları sakrifiye edildikten ve mandibulalar çıkarılıp fotoğrafları çekildikten sonra morfolojik ölçümler yapılmıştır. Veriler arasındaki uyumsuzluğun yöntem farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Enomoto ve ark.'nın çığnemenin mandibular büyümeye etkisini değerlendirdikleri çalışmada, 3 grup kullanılmıştır. 1. gruba sert gıdalar, 2. gruba yumuşak gıdalar, 3. gruba hem sert hem yumuşak gıdalar dönüşümlü olarak verilmiş ve 1. haftada ve 4. haftada alınan mikro BT'ler ile morfolojik değişiklikler değerlendirilmiştir. 1. hafta ölçümlerinde, sert gıda verilen grupta kondil genişliğinin belirgin olarak fazla olduğu tespit edilmiştir. 4. Hafta ölçümlerinde

ise, hem yumuşak hem sert gıdalar verilen gruptaki uzunluk artışlarının diğer gruplara kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir (231). Ancak bizim çalışmamızda erken ve geç dönemde uzunluk artışlarında, gruplar arasında bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu farklılığın mikro BT kullanımının daha hasas değerlendirmeye olanak tanınmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

## 5.8 Histolojik Bulguların Tartışması

Sox9 kullanılarak yapılan erken dönem incelemesinde kıkırdak yapım miktarı sırasıyla en fazla: Aparey+SR grubu ( %85,7 şiddetli ve % 14,3 orta düzey) > Aparey grubu (%100 orta düzey) > SR grubu ( %85,7 orta düzey ve % 14,3 hafif düzey) > Kontrol grubu (%100 hafif düzey) şeklinde bulunmuştur.

Sox9 kullanılarak yapılan geç dönem incelemesinde kıkırdak yapım miktarı sırasıyla en fazla: Aparey+SR grubu (%100 şiddetli) > SR grubu (%85,7 orta düzey ve %14, 3 şiddetli) > Aparey grubu (%100 orta düzey) > Kontrol grubu (%100hafif düzey) şeklinde bulunmuştur.

Osteopontin kullanılarak yapılan erken dönem incelemesinde kemik yapım miktarı sırasıyla en fazla: Aparey+SR grubu ( %85,7 şiddetli ve %14,3 orta düzey) > SR grubu ( %100 oranında orta düzey) = Aparey grubu (% 100 orta düzey) > Kontrol grubu (%100 oranında hafif) şeklinde bulunmuştur.

Osteopontin kullanarak yapılan geç dönem incelemesinde kemik yapım miktarı sırasıyla en fazla; Aparey+SR grubunda (%100 oranında şiddetli) > Aparey grubu (% 85,7 orta ve %14,3 şiddetli ) > SR grubunda (%100 orta düzey) > Kontrol grubu ( %100 hafif düzey) şeklinde bulunmuştur. Sox9 ve Osteopontin hem erken hem de geç dönemde paralellik gösterdiğinden iki antikora dair bulgular birlikte tartışılacaktır.

Tang ve ark. mandibular ilerletmenin encondral kemikleşmeye etkisini Runx2 kullanarak immünohistokimyasal olarak inceledikleri çalışmada, 35 günlük 50 rat kullanmışlar ve 3., 7., 14., 21. ve 30. gündeki kemikleşmeyi incelemiştir (235). Rux2 salınımının, 14. ve 21. günlerde deney grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. 30. günde Runx2 salınımı 7. ve 14. günlere kıyasla azalmasına rağmen; deney grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca yeni kemik yapımı 14., 21. ve 30. günlerde deney grubunda aparey grubuna kıyasla belirgin olarak fazla bulunmuştur. Tang ve ark.'nın çalışmasına paralel olarak bizim çalışmamızda, Sox9 ve Osteopontin incelemesinde erken ve geç dönemde aparey grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla Sox9 ve Osteopontin salınımı tespit edilmiştir. Tang ve ark. geç dönemde

(30. gün) erken döneme kıyasla (7. ve 14. gün) Runx2 salınımının azaldığını tespit ederken, bizim çalışmamızda erken ve geç dönem incelemelerde Sox9 ve Osteopontin salınımında hafif farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılığın hayvanların yaşı ve kullanılan antikörlerin farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Rabie ve ark.'nın mandibular ilerletmenin glenoid fossada kemikleşmeyi nasıl etkilediğini değerlendirdikleri çalışmada, 35 günlük 40 rat kullanmışlar ve 1., 3., 5., 7., 9., 11., 14. ve 17. günlük değişiklikleri Sox9 antikoru kullanarak incelemiştirlerdir (222). Sox9 salınımının 3. ve 5. günlerde belirgin olarak arttığını ve deney grubunda kontrol grubundan fazla olduğunu tespit etmişlerdir. 11., 14. ve 17. günlerde Sox9 salınımı başlangıca göre belirgin olarak azalsa da deney grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, Rabie ve ark.'nın çalışmasına paralel olarak Sox9 ve Osteopontin incelemesinde erken ve geç dönemde deney gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha fazla Sox9 ve Osteopontin salınımı tespit edilmiştir. Ancak Rabie ve ark.'nın çalışmasında Sox9 salınımının geç dönemde erken döneme kıyasla azalmış olmasına karşın; bizim çalışmamızda Sox9 ve Osteopontin'in erken ve geç dönem salınım miktarları arasında belirgin farklılık bulunmamıştır. Bu uyumsuzluğun, Rabie ark.'nın glenoid fossa değişikliklerini incelemesi ve 35 günlük rat kullanmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Yine glenoid fossa da kemikleşmenin intramembranöz, kondilde encondral olması da sonuçları etkileyebilecek bir başka etkidir.

El-bialy ve ark.'nın LED ve lazer uygulamasının mandibular büyümeye etkisini araştırdıkları çalışmada histomorfometrik değerlendirme yapılmıştır. Çalışmada 6 grup yer almıştır: Grup 1; lazer, grup 2; lazer + aparey, grup 3; LED, grup 4:LED+aparey, grup 5; aparey, grup 6; kontrol. Sadece LED uygulanan grupta ve sadece lazer uygulanan grupta meydana gelen değişikliğin sadece aparey uygulanan gruba kıyasla belirgin fazla olduğu tespit edilmiştir. Aparey grubunda kontrol grubuna kıyasla kemik yapımının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (253). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da aparey grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla kemik yapımının olduğu tespit edilmiştir. El-bialy ve ark.'nın çalışmasında, LED ve lazer grubunda aparey grubuna kıyasla kemik yapımının daha fazla olduğu tespit edilirken, bizim çalışmamızda SR grubu ile Aparey grubu arasında hafif farklılıklar gözlenmiştir. Yine El-bialy ve ark. lazer ve LED uygulamasının apareyin etkisini arttıracak tahmininde bulunmuşlar; ancak LED ve lazer grubunda, LED+aparey ve lazer+aparey grubuna kıyasla daha fazla değişiklik tespit etmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda en fazla değişiklik, SR+aparey uyguladığımız grupta elde edilmiştir. Bu uyumsuzluğun farklı



parametrelerinin etkisinin farklı tekniklerle değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Okşayan ve ark.'nın düşük doz lazer uygulamasının kondildeki büyümeye etkisini değerlendirdikleri çalışmada, 48 deney hayvanı 4 gruba (1. grup; kontrol, 2. Grup; aparey, 3. grup; aparey+8j lazer, 4. grup; Aparey+10j lazer) ayrılmıştır. Tüm deney gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha fazla kemik yapımının olduğu bildirilmiştir (254). Ayrıca 3. ve 4. grupta 2. gruba kıyasla daha fazla kemik yapımı olduğu rapor edilmiştir. Elde edilen bu veriler çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile uyumludur. Okşayan ve ark.'nın çalışmasında, lazer dozunun etkisi araştırılmış, erken ve geç dönem etkilerine bakılmamıştır.

Seifi ve ark.'nın düşük doz lazer uygulamasının kondiler büyümeye etkisini araştırdığı çalışmada, 54 deney hayvanları üç gruba (grup 1; kontrol, grup 2; bilateral lazer uygulaması, grup 3; tek taraflı lazer uygulaması) ayrılmış ve yapılan incelemede deney gruplarında meydana gelen kemik yapımının kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak fazla olduğu tespit edilmiştir (18). Mandibular ilerletmenin yapılmadığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar, çalışmamızda kontrol ve SR grubu arasında ortaya çıkan farklılıkla uyum göstermektedir.

Ishii ve ark.'nın ekstra oral lateral kuvvetlerin mandibular büyümeye etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, yükleme yapılan tarafta daha fazla kemik yapımı olduğu tespit edilmiştir (237). Bu sonuçlar, çalışmamızda elde edilen bulgular ile uyumluluk göstermektedir.

Zhao ve ark.'nın, SR'nin RME sonrası midpalatal süturdaki etkisini değerlendirdikleri çalışmada, 36 adet 6 haftalık rat kullanılmıştır ve deney hayvanları 3 gruba (1. grup; kontrol, 2. grup; RME, 3. grup; RME+SR) ayrılmıştır. Deney hayvanları 4., 7. ve 10. günlerde sakrifiye edilmiştir. Kemik yapımı miktarı mikro BT yöntemiyle ve BMP-2 antikoru kullanılarak incelemiştir. 4., 7., 10. gün değerlendirmelerinin tamamında, RME+SR grubunda BMP-2 salınımının diğer iki gruba kıyasla fazla olduğu rapor edilmiştir (22). Zhao ve ark.'nın elde ettiği veriler çalışmamızda erken ve geç dönemde elde edilen veriler ile örtüşmektedir.

Owtad ve ark.'nın mandibular ilerletme sonrası 3., 14., 21. ve 30. günde kondil ve glenoid fossada meydana gelen değişiklikleri inceledikleri çalışmada, FGF8 antikoru kullanarak immünohistokimyasal inceleme yapıldı. FGF8 immünopozitif hücrelerin sayımında 3. ve 14. günler arası kontrol ve deney grubunda immünopozitif hücre sayısı artarken, 14. günden sonra (21. ve 30. günde) azalmıştır (9). 3., 14. ve 21. günlerde immünopozitif hücre sayısı deney grubunda daha fazla iken; 30. gün ölçümlerinde kontrol grubu biraz fazla bulunmuştur. Bu durumun, mandibular ilerletmenin aşamalı değil tek seferde yapılmasından

kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Owtad ve ark.'nın elde ettiği bu veriler, çalışmamızda erken dönem sonuçları ile uyumlu iken geç dönem sonuçları ile uyuşmamaktadır. Bu farklılığın farklı antikor kullanımıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Kirschneck ve ark. günlük 900 mg/kg sistemik SR uygulaması yaptığı ratlarda, kök rezorpsiyonunun azaldığını ve ankrajın arttığını bildirmişlerdir (169). Elde edilen veriler SR'nin kemik yapımını doğrulamaktadır. Benzer şekilde çalışmamızda, SR verilen gruplarda kontrol grubuna kıyasla daha fazla Sox9 ve Osteopontin immüno lokalizasyonu olduğu gözlenmiştir. Yine SR ile ilgili yapılan birçok hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda, SR'nin kemiği yapımını arttırdığı rapor edilmiştir (183-185, 225). Bizim çalışmamızda da, SR verilen gruplarda kontrol grubuna kıyasla Sox9 ve Osteopontin immüno lokalizasyonunun arttığı gözlenmiştir.



## 6 SONUÇ

Sistemik SR uygulamasının mandibular ilerletme yapılan ratlarda kondil büyümesi üzerine olan etkilerinin deneysel olarak incelendiği çalışmamız neticesinde elde edilen sonuçlar şunlardır:

- Erken dönem BT değerlendirmelerinde; mandibular uzunluk ölçümlerindeki artışın tüm gruplarda, istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ancak meydana gelen uzunluk değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Geç dönem BT değerlendirmelerinde; mandibular uzunluk ölçümlerindeki artışın tüm gruplarda, istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ancak meydana gelen uzunluk değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Tüm gruplarda geç dönemde meydana gelen uzunluk değişimleri erken döneme kıyasla anlamlı farklılık göstermiş ancak; gruplar arasında erken ve geç dönem sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- BT incelemesinde gruplar arası fark elde edilememesinin sebebi, mandibula uzunluğu küçük deney hayvanlarının kullanılması ile ilişkilendirilmiştir.
- Erken dönemdeki Sox9 ve Osteopontin incelemesinde, deney gruplarındaki artışın kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.
- Geç dönemdeki kemik Sox9 ve Osteopontin incelemesinde, deney gruplarındaki artışın kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.
- Tüm gruplarda, erken ve geç dönemdeki Sox9 ve Osteopontin incelemesinde sonuçların benzer olduğu tespit edilmiştir.
- Hem erken hem de geç dönemde, Sox9 ve Osteopontin değerleri açısından Aparey ve SR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Hem erken hem de geç dönemde, Sox9 ve Osteopontin ile yapılan incelemede SR+Aparey grubundaki değişiklik diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.
- SR' nin aparey ile kullanımında sinerjik bir etki ortaya çıktığı görülmüştür.

## 7 KAYNAKLAR

1. Küçükkeleş N, Orgun A. Jasper Jumper uygulaması. Turkish Journal of Orthodontics, 6(2):198-203, 1993.
2. Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. Dentofacial Orthopedics with Functional Applications. 1997.
3. Oyonarte R, Zárate M, Rodriguez F. Low-intensity pulsed ultrasound stimulation of condylar growth in rats. The Angle Orthodontist, 79(5):964-970, 2009.
4. Proffit W. Treatment of orthodontic problems in preadolescent children (section VI). WR Proffit Contemporary Orthodontics, 3rd ed St Louis: Mosby:435-439, 2000.
5. Drelich RC. A Cephalometric Study of Untreated Class II, Division 1 Malocclusion1. The Angle Orthodontist, 18(3):70-75, 1948.
6. MCNAMARA JR JA. Components of Class II malocclusion in children 8-10 years of age. The Angle orthodontist, 51(3):177-202, 1981.
7. Vargervik K, Harvold EP. Response to activator treatment in Class II malocclusions. American journal of orthodontics, 88(3):242-251, 1985.
8. Epker BN, Fish LC. The surgical-orthodontic correction of mandibular deficiency. Part I. American journal of orthodontics, 84(5):408-421, 1983.
9. Owtad P, Potres Z, Shen G, Petocz P, Darendeliler MA. A histochemical study on condylar cartilage and glenoid fossa during mandibular advancement. The Angle orthodontist, 81(2):270-276, 2011.
10. Rabie A, Xiong H, Hägg U. Forward mandibular positioning enhances condylar adaptation in adult rats. The European Journal of Orthodontics, 26(4):353-358, 2004.
11. Doshi UH, Bhad WA. A simple method for Twin Block activation. Journal of clinical orthodontics: JCO, 45(6):328, 2011.
12. Rudzki-Janson I, Noachtar R: Functional appliance therapy with the Bionator. In: Seminars in orthodontics: 1998: Elsevier; 1998: 33-45.
13. Lew KK. Attitudes and perceptions of adults towards orthodontic treatment in an Asian community. Community dentistry and oral epidemiology, 21(1):31-35, 1993.

14. Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostaglandin E 1 (PGE 1) upon orthodontic tooth movement. *American journal of orthodontics*, 85(6):508-518, 1984.
15. Engström C, Granström G, Thilander B. Effect of orthodontic force on periodontal tissue metabolism a histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 93(6):486-495, 1988.
16. Abi-Ramia LBP, Sasso Stuani A, Sasso Stuani A, Sasso Stuani MB, de Moraes Mendes A. Effects of low-level laser therapy and orthodontic tooth movement on dental pulps in rats. *The Angle Orthodontist*, 80(1):116-122, 2010.
17. Davidovitch Z, Finkelson MD, Steigman S, Shanfeld JL, Montgomery PC, Korostoff E. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement: II. Increase in rate of tooth movement and periodontal cyclic nucleotide levels by combined force and electric current. *American journal of orthodontics*, 77(1):33-47, 1980.
18. Seifi M, Maghzi A, Gutknecht N, Mir M, Asna-Ashari M. The effect of 904 nm low level laser on condylar growth in rats. *Lasers in medical science*, 25(1):61-65, 2010.
19. Barrett RL, Harris EF. Anabolic steroids and craniofacial growth in the rat. *The Angle Orthodontist*, 63(4):289-298, 1993.
20. Blake GM. Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. *Clinical Interventions in Aging*, 1(4):367-375, 2006.
21. Özkanlı U. Osteoporoz hastalarında stronsiyum ranelat tedavisinin serum ve sinoviyal sıvıda kemik yapım ve yıkım belirteçleri. *Uzmanlık Tezi*, 2011.
22. Zhao S, Wang X, Li N, Chen Y, Su Y, Zhang J. effects of strontium ranelate on bone formation in the mid-palatal suture after rapid maxillary expansion. *Drug design, development and therapy*, 9:2725, 2015.
23. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç AK. Eklem Dekadında Osteoporoz. *İstanbul Kansu Kitabevi*:125-126, 2002.
24. Angle EH: *Treatment of malocclusion of the teeth: Angle's system*. White Dental Manufacturing Company, 1907.

25. Proffit WR, Fields Jr HW, Sarver DM: Contemporary orthodontics. Elsevier Health Sciences, 2014.
26. Ülgen M. Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. Yeditepe Üniversitesi Yayınları, 2000.
27. Gazilerli U. Normal kapanışlı 13-16 yaş arasındaki Ankara çocuklarında Steiner normları. Doçentlik tezi Ankara, 1976.
28. Arici S, Akan H, Yakubov K, Arici N. Effects of fixed functional appliance treatment on the temporomandibular joint. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 133(6):809-814, 2008.
29. Moyers RE. Temporomandibular muscle contraction patterns in Angle Class II, Division 1 malocclusions: An electromyographic analysis. American journal of orthodontics, 35(11):837-857, 1949.
30. Pancherz H, Zieber K, Hoyer B. Cephalometric characteristics of Class II division 1 and Class II division 2 malocclusions: a comparative study in children. The Angle orthodontist, 67(2):111-120, 1997.
31. Bishara SE. Textbook of Orthodontics. Saunders Company, Philadelphia, 2001.
32. Brehm H, Jackson D. An investigation of the extent of the need for orthodontic services. Amer J Orthodont, 47:148-149, 1961.
33. Savara BS. Incidence of dental caries, gingivitis, and malocclusion in Chicago children (14 to 17 years of age). Journal of dental research, 34(4):546-552, 1955.
34. Graber TM, Rakoski, T., Petrovic, A.G. Dentofacial orthopedics with functional appliances. The CV Mosby Company, 1985.
35. Laine T, Hausen H. Occlusal anomalies in Finnish students related to age, sex, absent permanent teeth and orthodontic treatment. The European Journal of Orthodontics, 5(2):125-131, 1983.
36. Helm S. Malocclusion in Danish children with adolescent dentition: an epidemiologic study. American journal of orthodontics, 54(5):352-366, 1968.
37. Lux CJ, Dücker B, Pritsch M, Komposch G, Niekusch U. Occlusal status and prevalence of occlusal malocclusion traits among 9-year-old schoolchildren. The European Journal of Orthodontics, 31(3):294-299, 2009.

38. Perillo L, Masucci C, Ferro F, Apicella D, Baccetti T. Prevalence of orthodontic treatment need in southern Italian schoolchildren. *The European Journal of Orthodontics*, 32(1):49-53, 2010.
39. Gábris K, Márton S, Madléna M. Prevalence of malocclusions in Hungarian adolescents. *The European Journal of Orthodontics*, 28(5):467-470, 2006.
40. Thilander B, Pena L, Infante C, Parada SS, de Mayorga C. Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment need in children and adolescents in Bogota, Colombia. An epidemiological study related to different stages of dental development. *The European Journal of Orthodontics*, 23(2):153-168, 2001.
41. Steigman S, Kowar M, Zilberman Y. Prevalence and severity of malocclusion in Israeli Arab urban children 13 to 15 years of age. *American journal of orthodontics*, 84(4):337-343, 1983.
42. El-Mangoury NH, Mostafa YA. Epidemiologic panorama of dental occlusion. *The Angle orthodontist*, 60(3):207-214, 1990.
43. Sari Z, Uysal T, Karaman AI, Başçiftçi FA, Üsümez S, Demir A. Ortodontik maloklüzyonlar ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi: epidemiyolojik çalışma. *Turkish Journal of Orthodontics*, 16(2):119-126, 2003.
44. Ugur T, Ciger S, Aksoy A, Telli A. An epidemiological survey using the Treatment Priority Index (TPI). *The European Journal of Orthodontics*, 20(2):189-193, 1998.
45. Sayin M, Türkkahraman H. Cephalometric evaluation of nongrowing females with skeletal and dental Class II, division 1 malocclusion. *The Angle orthodontist*, 75(4):656-660, 2005.
46. Gelgör I, Karaman A, Ercan E. Prevalence of malocclusion among adolescents in central anatolia. *Eur J Dent*, 1(3):125-131, 2007.
47. Celikoglu M, Akpınar S, Yavuz I. The pattern of malocclusion in a sample of orthodontic patients from Turkey. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15(5):e791-796, 2010.
48. Moyers RE. *Handbook of orthodontics* (ed. 2) Year Book Medical Publishers. Inc, Chicago, 1963.

49. Bishara SE: Class II malocclusions: diagnostic and clinical considerations with and without treatment. In: Seminars in Orthodontics: 2006: Elsevier; 2006: 11-24.
50. Lundström A: Tooth size and occlusion in twins. S. Karger Basel, 1948.
51. Graber T. The “three M's”: Muscles, malformation, and malocclusion. American Journal of Orthodontics, 49(6):418-450, 1963.
52. Nakasima A, Ichinose M, Nakata S, Takahama Y. Hereditary factors in the craniofacial morphology of Angle's Class II and Class III malocclusions. American journal of orthodontics, 82(2):150-156, 1982.
53. Saunders SR, Popovich F, Thompson GW. A family study of craniofacial dimensions in the Burlington Growth Centre sample. American journal of orthodontics, 78(4):394-403, 1980.
54. Suzuki A, Takahama Y. [A cephalometric study on the similarity of craniofacial morphology between children and their parents]. Nihon Kyosei Shika Gakkai zasshi= The journal of Japan Orthodontic Society, 47(4):697-719, 1988.
55. Smith RA. The Etiology of Angle Class II Division I Malocclusion\*. The Angle Orthodontist, 9(1):15-19, 1939.
56. Mossey P. The heritability of malocclusion: part 2. The influence of genetics in malocclusion, Br J Orthod. 1999.
57. Graber TM, Swain BF: Current orthodontic concepts and techniques. WB Saunders Company, 1975.
58. Hilgers JJ. JCO-Online Copyright 2011 Adjuncts to Bioprogressive Therapy: A Palatal Expansion Appliance for Non-Compliance Therapy. Therapy, 25(08):491-497, 1991.
59. Harvold E. Some biologic aspects of orthodontic treatment in the transitional dentition. American Journal of Orthodontics, 49(1):1-14, 1963.
60. Kawala B, Antoszewska J, Necka A. Genetics or environment? A twin-method study of malocclusions. World journal of orthodontics, 8(4), 2007.
61. Büyüksagin Ö, Ölmez H, Bengi O, Sagdiç D, Isimer\* Y. Vardimon Sistemi Fonksiyonel Ortopedik Magnetik Apareyin Dis-Çene-Yüz Sistemi Üzerindeki Etkileri. Turkish Journal of Orthodontics, 9(2):210-220, 1996.



62. Fränkel R. Concerning recent articles on Fränkel appliance therapy. *American journal of orthodontics*, 85(5):441-445, 1984.
63. Angle EH. Classification of malocclusion. 1899.
64. Staley R. Etiology and prevalence of malocclusion. *Textbook of orthodontics*:83-96, 2001.
65. Henry R. A classification of Class II, division I malocclusion. *The Angle Orthodontist*, 27(2):83-92, 1957.
66. Moyers RE, Riolo ML, Guire KE, Wainright RL, Bookstein FL. Differential diagnosis of Class II malocclusions: Part 1. Facial types associated with Class II malocclusions. *American journal of orthodontics*, 78(5):477-494, 1980.
67. Hitchcock HP. The cephalometric distinction of class II, division 2 malocclusion. *American journal of orthodontics*, 69(4):447-454, 1976.
68. Rothstein T, Yoon-Tarlie C. Dental and facial skeletal characteristics and growth of males and females with Class II, division 1 malocclusion between the ages of 10 and 14 (revisited)—part I: characteristics of size, form, and position. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 117(3):320-332, 2000.
69. Karlsen AT. Craniofacial characteristics in children with Angle Class II div. 2 malocclusion combined with extreme deep bite. *The Angle orthodontist*, 64(2):123-130, 1994.
70. Blair ES. A Cephalometric Roentgenographic Appraisal of the Skeletal Morphology of Class I, Class II, Div. 1, and Class II, Div. 2 (Angle) Malocclusions.\*. *The Angle Orthodontist*, 24(2):106-119, 1954.
71. Rothstein TL. Facial morphology and growth from 10 to 14 years of age in children presenting Class II, Division 1 Malocclusion: a comparative roentgenographic cephalometric study. *American journal of orthodontics*, 60(6):619-620, 1971.
72. Rosenblum RE. Class II malocclusion: mandibular retrusion or maxillary protrusion? *The Angle orthodontist*, 65(1):49-62, 1995.
73. Brezniak N, Arad A, Heller M, Dinbar A, Dinte A, Wasserstein A. Pathognomonic cephalometric characteristics of Angle Class II Division 2 malocclusion. *The Angle orthodontist*, 72(3):251-257, 2002.

74. Craig CE. The Skeletal Patterns Characteristic of Class I and Class II, Division I Malocclusions in Norma Lateralis 1. *The Angle orthodontist*, 21(1):44-56, 1951.
75. Enlow DH: Facial growth. WB Saunders Company, 1990.
76. Ngan PW, Byczek E, Scheick J: Longitudinal evaluation of growth changes in class II division 1 subjects. In: *Seminars in orthodontics: 1997*: Elsevier; 1997: 222-231.
77. Proffit W, Fields H, Sarver D. Orthodontic treatment planning: limitations, controversies, and special problems. *Contemporary orthodontics*, 3:240-293, 2007.
78. Ochoa BK, Nanda RS. Comparison of maxillary and mandibular growth. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 125(2):148-159, 2004.
79. Nanda RS, Merrill RM. Cephalometric assessment of sagittal relationship between maxilla and mandible. *American Journal of orthodontics and Dentofacial orthopedics*, 105(4):328-344, 1994.
80. Björk A. *Variations in the Growth Pattern of the Human Mandible: Longitudinal*. 1963.
81. Bishara SE. Mandibular changes in persons with untreated and treated Class II division 1 malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113(6):661-673, 1998.
82. Hunter CJ. The Correlation Of Facial Growth With Body Height And Skeletal Maturation At Adolescence\*. *The Angle orthodontist*, 36(1):44-54, 1966.
83. Linder-Aronson S, Woodside D, Daigle D. A longitudinal study of the growth in length of the maxilla in boys between ages 6-20 years. *Transactions European Orthodontic Society*:169, 1975.
84. Bishara SE, Peterson LC, Bishara EC. Changes in facial dimensions and relationships between the ages of 5 and 25 years. *American journal of orthodontics*, 85(3):238-252, 1984.
85. Lewis AB, Roche AF. Late growth changes in the craniofacial skeleton. *The Angle orthodontist*, 58(2):127-135, 1988.
86. Buschang P, Tanguay R, Demirjian A, LaPalme L, Turkewicz J. Mathematical models of longitudinal mandibular growth for children with normal and

- untreated Class II, division 1 malocclusion. *The European Journal of Orthodontics*, 10(3):227-234, 1988.
87. Pollard LE, Mamandras AH. Male postpubertal facial growth in Class II malocclusions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 108(1):62-68, 1995.
  88. Love R, Murray J, Mamandras A. Facial growth in males 16 to 20 years of age. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 97(3):200-206, 1990.
  89. Harvold EP, Vargervik K. Morphogenetic response to activator treatment. *American journal of orthodontics*, 60(5):478-490, 1971.
  90. Nanda SK. Patterns of vertical growth in the face. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 93(2):103-116, 1988.
  91. Klocke A, Nanda RS, Kahl-Nieke B. Skeletal Class II patterns in the primary dentition. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 121(6):596-601, 2002.
  92. Pancherz H, Ruf S. The Herbst appliance: research-based updated clinical possibilities. *World Journal of Orthodontics*, 1(1), 2000.
  93. Keim RG, Gottlieb EL, Nelson AH, VOGELS III DS. 2002 JCO study of orthodontic diagnosis and treatment procedures. *J Clin Orthod*, 36:553-568, 2002.
  94. Firouz M, Zernik J, Nanda R. Dental and orthopedic effects of high-pull headgear in treatment of Class II, division 1 malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 102(3):197-205, 1992.
  95. Fields Jr HW, DMD DMS. *Contemporary Orthodontics* 4th Edition. 2007.
  96. Baumrind S, Molthen R, West EE, Miller DM. Mandibular plane changes during maxillary retraction Part 2. *American journal of orthodontics*, 74(6):603-620, 1978.
  97. Wieslander L. The effect of force on craniofacial development. *American journal of orthodontics*, 65(5):531-538, 1974.
  98. Bernstein M, Rosol ML, Gianelly AA. A biometric study of orthopedically directed treatment of Class II malocclusion. *American journal of orthodontics*, 70(6):683-689, 1976.

99. Teuscher U. A growth-related concept for skeletal Class II treatment. *American journal of orthodontics*, 74(3):258-275, 1978.
100. Stockli PW, Teuscher UM. Combined activator headgear orthopedics. Graber TM *Current orthodontic principles and techniques* St Louis: CV Mosby:405-483, 1985.
101. Pfeiffer J-P, Grob ty D. Simultaneous use of cervical appliance and activator: an orthopedic approach to fixed appliance therapy. *American journal of orthodontics*, 61(4):353-373, 1972.
102. Pfeiffer J, Grob ty D. The Class II malocclusion: differential diagnosis and clinical application of activators, extraoral traction, and fixed appliances. *American journal of orthodontics*, 68(5):499-544, 1975.
103. Levin R. Activator headgear therapy. *American journal of orthodontics*, 87(2):91-109, 1985.
104. Bishara SE. Facial and dental changes in adolescents and their clinical implications. *The Angle orthodontist*, 70(6):471-483, 2000.
105. Flores-Mir C, Major PW. A systematic review of cephalometric facial soft tissue changes with the Activator and Bionator appliances in Class II division 1 subjects. *The European Journal of Orthodontics*, 28(6):586-593, 2006.
106. Mills J. The effect of functional appliances on the skeletal pattern. *British journal of orthodontics*, 18(4):267-275, 1991.
107. Carels C, van der Linden FP. Concepts on functional appliances' mode of action. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(2):162-168, 1987.
108. Wahl N. Orthodontics in 3 millennia. Chapter 9: functional appliances to midcentury. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 129(6):829-833, 2006.
109. Hotz RP. Application and appliance manipulation of functional forces. *American journal of orthodontics*, 58(5):459-478, 1970.
110. Bj ek A. The principle of the Andresen method of orthodontic treatment, a discussion based on cephalometric x-ray analysis of treated cases. *American Journal of Orthodontics*, 37(6):437-458, 1951.
111. West EE. Analysis of early Class II, Division 1 treatment. *American Journal of Orthodontics*, 43(10):769-777, 1957.

112. Williams BH. Anterior vertical incremental facial growth: its effects in Class II treatment. *The Angle Orthodontist*, 50(3):179-188, 1980.
113. McIver L. Five steps to better occlusion in Class II treatment. *American Journal of Orthodontics*, 48(3):175-191, 1962.
114. Tofani MI. Mandibular growth at puberty. *American journal of orthodontics*, 62(2):176-195, 1972.
115. Proffit W, Fields H. *Orthodontic treatment planning: limitations and special problems*. Contemporary Orthodontics St Louis: Mosby:198-225, 1986.
116. Baccetti T, Franchi L, Toth LR, McNamara JA. Treatment timing for Twin-block therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 118(2):159-170, 2000.
117. Proffit WR. The timing of early treatment: an overview. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4):S47-S49, 2006.
118. Dolce C, McGorray SP, Brazeau L, King GJ, Wheeler TT. Timing of Class II treatment: skeletal changes comparing 1-phase and 2-phase treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 132(4):481-489, 2007.
119. Arat M, Iseri H, Özdiler E, Gürbüz F. Zeitfaktor bei funktioneller Behandlung der skelettalen Klasse II. *Inf Orthod Kieferorthop*, 3:363-376, 1988.
120. Viazis AD. Efficient orthodontic treatment timing. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 108(5):560-561, 1995.
121. Pancherz H. Treatment timing and outcome. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 121(6):559, 2002.
122. Sayin M, Türkkahraman H. Malocclusion and crowding in an orthodontically referred Turkish population. *The Angle Orthodontist*, 74(5):635-639, 2004.
123. Woodside DG. Do functional appliances have an orthopedic effect? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113(1):11-14, 1998.
124. Ahlgren J, Laurin C. Late results of activator-treatment: a cephalometric study. *British journal of orthodontics*, 3(3):181, 1976.
125. Pancherz H. A cephalometric analysis of skeletal and dental changes contributing to Class II correction in activator treatment. *American journal of orthodontics*, 85(2):125-134, 1984.

126. Graber TM, Neumann B: Removable orthodontic appliances. WB Saunders Company, 1984.
127. Yonemitsu I, Muramoto T, Soma K. The influence of masseter activity on rat mandibular growth. *Archives of oral biology*, 52(5):487-493, 2007.
128. Woodside D, Metaxas A, Altuna G. The influence of functional appliance therapy on glenoid fossa remodeling. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(3):181-198, 1987.
129. Hägg U, Rabie ABM, Bendeus M, Wong RW, Wey MC, Du X, Peng J. Condylar growth and mandibular positioning with stepwise vs maximum advancement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134(4):525-536, 2008.
130. Rabie A, Wong L, Tsai M. Replicating mesenchymal cells in the condyle and the glenoid fossa during mandibular forward positioning. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 123(1):49-57, 2003.
131. Cozza P, Baccetti T, Franchi L, De Toffol L, McNamara JA. Mandibular changes produced by functional appliances in Class II malocclusion: a systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(5):599. e591-599. e512, 2006.
132. Pancherz H. The Herbst appliance—its biologic effects and clinical use. *American journal of orthodontics*, 87(1):1-20, 1985.
133. Rabie ABM, Zhao Z, Shen G, Hägg EU, Robinson W. Osteogenesis in the glenoid fossa in response to mandibular advancement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 119(4):390-400, 2001.
134. Rabie A, She T, Hägg U. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 123(1):40, 2003.
135. El-Bialy T, El-Shamy I, Graber TM. Growth modification of the rabbit mandible using therapeutic ultrasound: is it possible to enhance functional appliance results? *The Angle Orthodontist*, 73(6):631-639, 2003.
136. Xiong H, Hägg U, Tang G-H, Rabie ABM, Robinson W. The effect of continuous bite-jumping in adult rats: a morphological study. *The Angle orthodontist*, 74(1):86-92, 2004.

137. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. *American journal of orthodontics*, 55(6):566-577, 1969.
138. Graber LW, Vanarsdall Jr RL, Vig KW: *Orthodontics: current principles and techniques*. Elsevier Health Sciences, 2011.
139. Odabaş B, Arslan SG. Temporomandibular eklem anatomisi ve rahatsızlıkları. *Dicle Tıp Dergisi*, 35(1), 2008.
140. Singh G: *Textbook of orthodontics*. Jaypee Brothers Publishers, 2008.
141. Stöckli PW, Willert HG. Tissue reactions in the temporomandibular joint resulting from anterior displacement of the mandible in the monkey. *American journal of orthodontics*, 60(2):142-155, 1971.
142. Helms CA, Kaplan P. Diagnostic imaging of the temporomandibular joint: recommendations for use of the various techniques. *AJR American journal of roentgenology*, 154(2):319-322, 1990.
143. Katzberg RW. Temporomandibular joint imaging. *Radiology*, 170(2):297-307, 1989.
144. Tvrdy P. Methods of imaging in the diagnosis of temporomandibular joint disorders. *BIOMEDICAL PAPERS-PALACKY UNIVERSITY IN OLOMOUC*, 151(1):133, 2007.
145. Westesson P-L. Reliability and validity of imaging diagnosis of temporomandibular joint disorder. *Advances in Dental Research*, 7(2):137-151, 1993.
146. Bumann A, Lotzmann U, Mah J: *TMJ disorders and orofacial pain: the role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic approach*. Thieme Medical Publishers, 2002.
147. Westesson P-L, Katzberg RW, Tallents RH, Sanchez-Woodworth R, Svensson S. CT and MR of the temporomandibular joint: comparison with autopsy specimens. *American Journal of Roentgenology*, 148(6):1165-1171, 1987.
148. Işık B. Manyetik rezonans görüntüleme ve anestezi (Derleme). 2006.
149. Şener S YF, Akgünlü F. Temporomandibuler Eklem internal düzensizliğinde Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları ile Klinik muayene bulgularının uyumluluğunun değerlendirilmesi. *Cumh Üniv Dişhek Fak Dergisi*, (2):75-79, 2002.

150. Mills J. The place of research in orthodontic education. *British journal of orthodontics*, 9(2):67-69, 1982.
151. Koski K. Cranial growth centers: Facts or fallacies? *American journal of orthodontics*, 54(8):566-583, 1968.
152. Van Limborgh J. A new view of the control of the morphogenesis of the skull. *Acta Morphologica Neerlando-Scandinavica*, 8(2):143-160, 1970.
153. Petrovic A. [Research on histophysiological mechanisms of cranio-facial osseous growth]. *L'Annee biologique*, 9(5):303-311, 1969.
154. Petrovic A, Stutzmann J. [Growth hormone: mode of action on different varieties of cartilage (author's transl)]. *Pathologie-biologie*, 28(1):43-58, 1980.
155. Sparidans RW, Twiss IM, Talbot S. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharm World Sci*, 20(5):206-213, 1998.
156. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 20 Suppl 4:87-95, 2009.
157. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*, 1068:367-401, 2006.
158. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(20):7829-7834, 2006.
159. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*, 1(2):45-52, 2003.
160. Gomez Font R, Martinez Garcia ML, Olmos Martinez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13(5):E318-324, 2008.
161. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, Barbier A, Suda T. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone*, 17(2):137-144, 1995.
162. Goziotis A, Sukhu B, Torontali M, Dowhaniuk M, Tenenbaum HC. Effects of bisphosphonates APD and HEBP on bone metabolism in vitro. *Bone*, 16(4 Suppl):317S-327S, 1995.



163. Tenenbaum HC, Torontali M, Sukhu B. Effects of bisphosphonates and inorganic pyrophosphate on osteogenesis in vitro. *Bone*, 13(3):249-255, 1992.
164. Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G. Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone*, 22(5):455-461, 1998.
165. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology*, 137(6):2324-2333, 1996.
166. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *Journal of Dental Research*, 73(8):1478-1486, 1994.
167. Öztürk F, Babacan H, Gümüş C. Effects of zoledronic acid on sutural bone formation: a computed tomography study. *The European Journal of Orthodontics*, 34(2):141-146, 2012.
168. Karras JC, Miller JR, Hodges JS, Beyer JP, Larson BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(6):843-847, 2009.
169. Kirschneck C, Wolf M, Reicheneder C, Wahlmann U, Proff P, Roemer P. Strontium ranelate improved tooth anchorage and reduced root resorption in orthodontic treatment of rats. *European journal of pharmacology*, 744:67-75, 2014.
170. Wu Y, Adeeb SM, Duke MJ, Munoz-Paniagua D, Doschak MR. Compositional and material properties of rat bone after bisphosphonate and/or strontium ranelate drug treatment. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 16(1):52-64, 2013.
171. Kutsal YG, Atalay A, Arslan S, Basaran A, Canturk F, Cindas A, Eryavuz M, Irdesel J, Karadavut KI, Kirazli Y *et al.* Awareness of osteoporotic patients. *Osteoporos Int*, 16(2):128-133, 2005.
172. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*, 39(2):89-101, 2003.

173. Takaoka S, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. The Calcium-sensing Receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast differentiation and mineralization. *Horm Metab Res*, 42(9):627-631, 2010.
174. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone*, 42(6):1131-1136, 2008.
175. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol*, 157(7):1291-1300, 2009.
176. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol*, 74(3):438-447, 2007.
177. Chen B, Li Y, Yang X, Xie D. Comparable effects of alendronate and strontium ranelate on femur in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int*, 93(5):481-486, 2013.
178. Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findlay DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int*, 20(4):653-664, 2009.
179. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *European journal of pharmacology*, 450(1):11-17, 2002.
180. Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Current opinion in rheumatology*, 18:S11-S15, 2006.
181. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *Journal of bone and mineral research*, 19(12):2012-2020, 2004.
182. Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 323(4):1184-1190, 2004.
183. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res*, 19(12):2012-2020, 2004.

184. Ammann P. Strontium ranelate: a physiological approach for an improved bone quality. *Bone*, 38(2 Suppl 1):15-18, 2006.
185. Reginster J-Y, Seeman E, De Vernejoul M, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer J, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 90(5):2816-2822, 2005.
186. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel E-M, Pors-Nielsen S. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 350(5):459-468, 2004.
187. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C *et al.* Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 58(6):1687-1695, 2008.
188. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess*, 11(4):1-134, 2007.
189. Kramkimel N, Sibon C, Le Beller C, Saiag P, Mahe E. Bullous DRESS in a patient on strontium ranelate. *Clin Exp Dermatol*, 34(7):e349-350, 2009.
190. Yang CY, Chen CH, Wang HY, Hsiao HL, Hsiao YH, Chung WH. Strontium ranelate related Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Osteoporos Int*, 25(6):1813-1816, 2014.
191. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. *European Medicine Agency on the alert. Osteoporos Int*, 19(12):1811-1812, 2008.
192. Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporos Int*, 25(2):757-762, 2014.
193. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Ann Rheum Dis*, 73(6):1037-1043, 2014.

194. Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*, 25(2):737-745, 2014.
195. Vestergaard P. New strategies for osteoporosis patients previously managed with strontium ranelate. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 6(6):217-225, 2014.
196. Atteritano M, Catalano A, Santoro D, Lasco A, Benvenga S. Effects of strontium ranelate on markers of cardiovascular risk in postmenopausal osteoporotic women. *Endocrine*, 2015.
197. Mori-Akiyama Y, Akiyama H, Rowitch DH, de Crombrughe B. Sox9 is required for determination of the chondrogenic cell lineage in the cranial neural crest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(16):9360-9365, 2003.
198. Bi W, Deng JM, Zhang Z, Behringer RR, de Crombrughe B. Sox9 is required for cartilage formation. *Nature genetics*, 22(1), 1999.
199. Wright E, Hargrave MR, Christiansen J, Cooper L, Kun J, Evans T, Gangadharan U, Greenfield A, Koopman P. The Sry-related gene Sox9 is expressed during chondrogenesis in mouse embryos. *Nature genetics*, 9(1):15-20, 1995.
200. Healy C, Uwanogho D, Sharpe PT. Regulation and role of Sox9 in cartilage formation. *Developmental dynamics*, 215(1):69-78, 1999.
201. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *Journal of cell communication and signaling*, 3(3-4):311-322, 2009.
202. Wesson JA, Johnson RJ, Mazzali M, Beshensky AM, Stietz S, Giachelli C, Liaw L, Alpers CE, Couser WG, Kleinman JG. Osteopontin is a critical inhibitor of calcium oxalate crystal formation and retention in renal tubules. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(1):139-147, 2003.
203. Rittling SR, Matsumoto HN, Mckee MD, Nanci A, An XR, Novick KE, Kowalski AJ, Noda M, Denhardt DT. Mice lacking osteopontin show normal development and bone structure but display altered osteoclast formation in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(7):1101-1111, 1998.
204. Chellaiah MA, Kizer N, Biswas R, Alvarez U, Strauss-Schoenberger J, Rifas L, Rittling SR, Denhardt DT, Hruska KA. Osteopontin deficiency produces

- osteoclast dysfunction due to reduced CD44 surface expression. *Molecular biology of the cell*, 14(1):173-189, 2003.
205. Ikeda T, Nomura S, Yamaguchi A, Suda T, Yoshiki S. In situ hybridization of bone matrix proteins in undecalcified adult rat bone sections. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 40(8):1079-1088, 1992.
206. Hernández RM, Ohtani J, Fujita T, Sunagawa H, Kawata T, Kaku M, Motokawa M, Tanne K. Sex hormones receptors play a crucial role in the control of femoral and mandibular growth in newborn mice. *The European Journal of Orthodontics*:cj124, 2011.
207. Guerreiro FdS, Diniz P, Carvalho PEG, Ferreira EC, Avancini SRP, Ferreira-Santos RI. Effects of masticatory hypofunction on mandibular morphology, mineral density and basal bone area. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 12(3):205-211, 2013.
208. Baume LJ, Derichsweiler H. Response of condylar growth cartilage to induced stresses. *Science*, 134(3471):53-54, 1961.
209. El-Bialy T, Hassan A, Albaghdadi T, Fouad HA, Maimani AR. Growth modification of the mandible with ultrasound in baboons: a preliminary report. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(4):435. e437-435. e414, 2006.
210. Adams C, Meikle M, Norwick K, Turpin D. Dentofacial remodelling produced by intermaxillary forces in *Macaca mulatta*. *Archives of oral biology*, 17(11):1519-1535, 1972.
211. Abtahi M, Poosti M, Saghravanian N, Sadeghi K, Shafae H. The effect of low level laser on condylar growth during mandibular advancement in rabbits. *Head & face medicine*, 8(1):4, 2012.
212. Ishibashi H, Nariai Y, Kanno T, Onimaru M, Sekine J. Effects of transforming growth factor beta 1 on the plasminogen activation system, collagen and integrin synthesis, and proliferation of rabbit mandibular condylar chondrocytes. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 43(4):470-475, 2014.
213. Khan I, El-Kadi AO, El-Bialy T. Effects of growth hormone and ultrasound on mandibular growth in rats: microCT and toxicity analyses. *Archives of oral biology*, 58(9):1217-1224, 2013.

214. Liu C, Kaneko S, Soma K. Effects of a mandibular lateral shift on the condyle and mandibular bone in growing rats: A morphological and histological study. *The Angle Orthodontist*, 77(5):787-793, 2007.
215. Li Q, Zhang M, Chen Y-J, Zhou Q, Wang Y-j, Liu J. Psychological stress alters microstructure of the mandibular condyle in rats. *Physiology & behavior*, 110:129-139, 2013.
216. Jee WS, Li XJ, Schaffler MB. Adaptation of diaphyseal structure with aging and increased mechanical usage in the adult rat: a histomorphometrical and biomechanical study. *The Anatomical Record*, 230(3):332-338, 1991.
217. Chu FT, Tang GH, Hu Z, Qian YF, Shen G. Mandibular functional positioning only in vertical dimension contributes to condylar adaptation evidenced by concomitant expressions of L-Sox5 and type II collagen. *archives of oral biology*, 53(6):567-574, 2008.
218. Buchner R. Induced growth of the mandibular condyle in the rat. *Journal of oral rehabilitation*, 9(1):7-22, 1982.
219. Petrovic AG, Stutzmann JJ, Gasson N. The final length of the mandible: is it genetically predetermined. *Craniofacial biology Monograph*, 10:105-126, 1981.
220. Fujita T, Nakano M, Ohtani J, Kawata T, Kaku M, Motokawa M, Tsuka N, Hayashi H, Tanne K. Expression of Sox 9 and type II and X collagens in regenerated condyle. *The European Journal of Orthodontics*, 32(6):677-680, 2010.
221. Taira K, Iino S, Kubota T, Fukunaga T, Miyawaki S. Effects of mandibular advancement plus prohibition of lower incisor movement on mandibular growth in rats. *The Angle Orthodontist*, 79(6):1095-1101, 2009.
222. Rabie ABM, Al-Kalaly A. Does the degree of advancement during functional appliance therapy matter? *The European Journal of Orthodontics*, 30(3):274-282, 2008.
223. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone*, 42(1):129-138, 2008.

224. Iwata K, Li J, Follet H, Phipps RJ, Burr DB. Bisphosphonates suppress periosteal osteoblast activity independently of resorption in rat femur and tibia. *Bone*, 39(5):1053-1058, 2006.
225. Buehler J, Chappuis P, Saffar J, Tsouderos Y, Vignery A. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone*, 29(2):176-179, 2001.
226. Bain S, Jerome C, Shen V, Dupin-Roger I, Ammann P. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporosis international*, 20(8):1417-1428, 2009.
227. Maimoun L, Brennan TC, Badoud I, Dubois-Ferriere V, Rizzoli R, Ammann P. Strontium ranelate improves implant osseointegration. *Bone*, 46(5):1436-1441, 2010.
228. Fuchs R, Allen M, Condon K, Reinwald S, Miller L, McClenathan D, Keck B, Phipps R, Burr D. Strontium ranelate does not stimulate bone formation in ovariectomized rats. *Osteoporosis International*, 19(9):1331-1341, 2008.
229. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(6):1065-1074, 2005.
230. Ahmet-Camcioglu N, Okman-Kilic T, Durmus-Altun G, Ekuklu G, Kucuk M. Effects of strontium ranelate, raloxifene and misoprostol on bone mineral density in ovariectomized rats. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 147(2):192-194, 2009.
231. Enomoto A, Watahiki J, Yamaguchi T, Irie T, Tachikawa T, Maki K. Effects of mastication on mandibular growth evaluated by microcomputed tomography. *The European Journal of Orthodontics*:cjp060, 2009.
232. Jiao K, Dai J, Wang M-Q, Niu L-N, Yu S-b, Liu X-D. Age-and sex-related changes of mandibular condylar cartilage and subchondral bone: a histomorphometric and micro-CT study in rats. *Archives of oral biology*, 55(2):155-163, 2010.
233. Fu E, Hsieh YD, Mao T-K, Shen E-C. A histomorphological investigation of the effect of cyclosporin on trabecular bone of the rat mandibular condyle. *Archives of oral biology*, 46(12):1105-1110, 2001.

234. Rabie A, Leung F, Chayanupatkul A, Hägg U. The correlation between neovascularization and bone formation in the condyle during forward mandibular positioning. *The Angle orthodontist*, 72(5):431-438, 2002.
235. Tang G, Rabie A. Runx2 regulates endochondral ossification in condyle during mandibular advancement. *Journal of dental research*, 84(2):166-171, 2005.
236. Fujita T, Hayashi H, Shirakura M, Tsuka Y, Fujii E, Kawata T, Kaku M, Ohtani J, Motokawa M, Tanne K. Regeneration of condyle with a functional appliance. *Journal of dental research*, 92(4):322-328, 2013.
237. Ishii T, Yamaguchi H. Influence of extraoral lateral force loading on the mandible in the mandibular development of growing rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134(6):782-791, 2008.
238. Deeks ED, Dhillon S. Strontium Ranelate. *Drugs*, 70(6):733-759, 2010.
239. Oksayan R, Sokucu O, Ucuncu N. Effects of bite-jumping appliances on mandibular advancement in growing rats: A radiographic study. *European journal of dentistry*, 8(3):291, 2014.
240. Varga ML. REMOVABLE ORTHODONTIC THERAPY-CLINICS OR/AND SCIENCE. *Rad Hrvatske Akademije Znanosti i Umjetnosti Medicinske Znanosti*, 511(38), 2012.
241. Gianelly AA, Brosnan P, Martignoni M, Bernstein L. Mandibular growth, condyle position and Fränkel appliance therapy. *The Angle orthodontist*, 53(2):131-142, 1983.
242. Chadwick S, Aird J, Taylor P, Bearn D. Functional regulator treatment of Class II division 1 malocclusions. *The European Journal of Orthodontics*, 23(5):495-505, 2001.
243. Nelson C, Harkness M, Herbison P. Mandibular changes during functional appliance treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 104(2):153-161, 1993.
244. Chen JY, Will LA, Niederman R. Analysis of efficacy of functional appliances on mandibular growth. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122(5):470-476, 2002.
245. Creekmore TD, Radney LJ. Fränkel appliance therapy: Orthopedic or orthodontic? *American journal of orthodontics*, 83(2):89-108, 1983.



246. McNamara JA, Bryan FA. Long-term mandibular adaptations to protrusive function: an experimental study in *Macaca mulatta*. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(2):98-108, 1987.
247. Tulloch JFC, Medland W, Tuncay OC. Methods used to evaluate growth modification in Class II malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 98(4):340-347, 1990.
248. Aelbers CF, Dermaut L. Orthopedics in orthodontics: Part I, fiction or reality a—review of the literature. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 110(5):513-519, 1996.
249. Dermaut L, Aelbers C. Orthopedics in orthodontics: fiction or reality. A review of the literature—part II. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 110(6):667-671, 1996.
250. Iling HM, Morris DO, Lee RT. A prospective evaluation of bass, bionator and twin block appliances. Part I—the hard tissues. *The European Journal of Orthodontics*, 20(5):501-516, 1998.
251. Keeling SD, Wheeler TT, King GJ, Garvan CW, Cohen DA, Cabassa S, McGorray SP, Taylor MG. Anteroposterior skeletal and dental changes after early Class II treatment with bionators and headgear. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113(1):40-50, 1998.
252. Ghafaria J, Shoferb F, Jacobsson-Hunta U, Markowitzc D, Lasterb L. Headgear versus function regulator in the early treatment of Class II, division 1 malocclusion: a randomized clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113(1):51-61, 1998.
253. El-Bialy T, Alhadlaq A, Felemban N, Yeung J, Ebrahim A, H. Hassan A. The effect of light-emitting diode and laser on mandibular growth in rats. *The Angle Orthodontist*, 85(2):233-238, 2014.
254. Okşayan R, Sökücü O, Üçüncü N. The effects of low-level laser therapy on condylar growth with a mandibular advancement appliance in rats. *Photomedicine and laser surgery*, 33(5):252-257, 2015.

## 8 EKLER

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

06.04.2017

Sayı : 65202830-050.04.04- 40  
Konu : Etik Kurul Kararı.

Sayın


Prof.Dr. Cenk DÖRÜK  
Diş Hekimliği  
Ortodonti

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 06.04.2017 tarihinde Vet.Hekim Yücel YALMAN başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

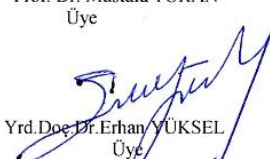
Prof.Dr. Cenk DÖRÜK'un yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Prof Dr. Serpil Ünver SARAYDIN Prof.Dr. Cesur GÜMÜŞ Vet.Hekim. Yücel YALMAN Arş.Gör. Hasan CAMCI'nın 17.03.2017 tarih ve 25 sayılı "**Sistemik Stronsiyum Ranelat Uygulamasının Mandibular İlerletme Yapılan Ratlarda Kondil Büyümesi Üzerine Olan Etkilerinin Deneysel Olarak İncelenmesi.**" isimli Uzmanlık Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir

  
Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU  
Üye

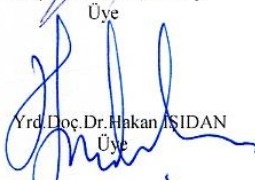
*(izinli)*  
Prof. Dr. Mustafa TURAN  
Üye


  
Prof. Dr. Zübeyda Akın POLAT  
Üye


  
Doç. Dr. Bülent SARAC  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.Erhan YÜKSEL  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.Erkan GÜMÜŞ  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.Hakan İSİDAN  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.M. Önder KARAYİĞİT  
Üye

  
Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN  
Üye – Başkanvekili

*(Katılımcı)*  
Hilmi GÜL  
Sivil Üye

  
Özcan KARATAŞ  
Sivil Üye

*Görevli - İzinli*  
Prof. Dr. Haki KARA  
Başkan

## 9 ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Hasan CAMCI

**Doğum Tarihi/ Doğum yeri:** 10.10.1998 – Birecik/ŞANLIURFA

**E-mail:** dt.hasan@hotmail.com.tr

**Bölümü:** Ortodonti

**Medeni Durum:** Evli

**Yabancı Dil:** İngilizce

**Eğitimi:** Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 2006/2012 ANKARA

**Uzmanlık Eğitimi:** Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.  
2013/2017