



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ SONRASI
TERİPARATİD, KALSİYUM VE D VİTAMİNİ
UYGULAMALARININ SÜTURDA YENİ KEMİK YAPIMI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE
HİSTOMORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. CANSEL GÖÇTÜRK

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

SİVAS-2013

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ SONRASI
TERİPARATİD, KALSİYUM VE D VİTAMİNİ
UYGULAMALARININ SÜTURDA YENİ KEMİK YAPIMI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE
HİSTOMORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. CANSEL GÖÇTÜRK

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

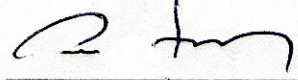
**DANIŞMAN
Prof. Dr. CENK DORUK**

SİVAS-2013

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Diş hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

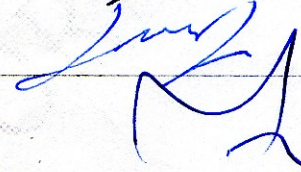
Başkan(Danışman) Prof.Dr. Cenk DORUK



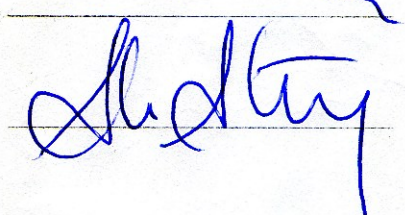
Üye Doç.Dr. İbrahim Erhan GELGÖR



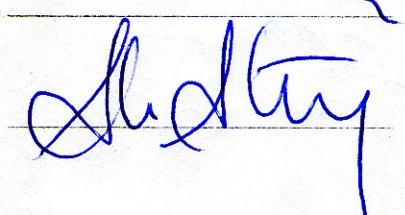
Üye Prof. Dr. Hasan BABACAN



Üye Doç. Dr. Hüseyin KÖŞGER



Üye Doç. Dr. Ali Altuğ BIÇAKÇI



ONAY

Bu tez çalışması, 21/02/2013 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer POYRAZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MÜDÜRÜ

ÖZET

RATLARDA ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ SONRASI TERİPARATİD, KALSİYUM VE D VİTAMİNİ UYGULAMALARININ SÜTURDA YENİ KEMİK YAPIMI ÜZERİNE ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

Cansel GÖÇTÜRK

Doktora Tezi, Ortodonti Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Cenk DORUK

2013, 109 sayfa

Çalışmamızda, üst çene genişletmesi sonrasında sistemik olarak uygulanan teriparatid; teriparatid, kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu ile kalsiyum ve D vitamini kombinasyonunun maksiller suture kemik formasyonu üzerindeki etkileri histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmiştir.

Bu amaçla 37 adet 180-220 g ağırlığında 11-12 haftalık erkek Wistar rat kullanılmış, 8'erli oluşturulan 4 gruba ekspansiyon apareyi takılmış, 5 rattan oluşan kontrol grubu ise herhangi bir işlem yapılmadan 15 gün süren deney süresince takip edilmiştir. 5 günlük genişletme döneminden sonra pekiştirme apareyleri takılan deney gruplarından ilk olanına herhangi bir enjeksiyon yapılmamış ve Ekspansiyon grubu olarak adlandırılmıştır. İkinci gruba 10 günlük pekiştirme dönemi boyunca subkutan olarak 30µg/kg/gün doz teriparatid enjekte edilmiş ve Teriparatid grubu olarak adlandırılmıştır. Üçüncü gruba 10 günlük pekiştirme dönemi boyunca subkutan olarak 30µg/kg/gün teriparatid, intramuskular olarak 10mg/gün kalsiyum ve pekiştirme döneminin ilk günü tek seferde intramuskular olarak 3000 IU/kg D Vitamini enjekte edilmiş ve Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini grubu olarak adlandırılmıştır. Dördüncü gruba ise intramuskular olarak 10mg/gün kalsiyum ve pekiştirme döneminin ilk günü intramuskular olarak 3000 IU/kg D Vitamini enjekte edilmiş ve Kalsiyum+D Vitamini grubu olarak adlandırılmıştır.

Çalışmanın başladığı gün, 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında ve 10 günlük pekiştirme dönemi sonrasında dijital tartı ile her bir ratın ağırlıkları tespit edilmiş, üst kesici dişler arası mesafe dişlerin mezial kenarlarının gingival sınırında dijital kumpas

yardımıyla ölçülmüş ve her birinin maksiller suture radyografileri alınmıştır. Çalışmanın başlamasından 15 gün sonra ratlar sakrifiye edilmiştir.

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde tüm grupların başlangıç ağırlıklarında ve dişler arası mesafede anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ekspansiyon dönemi sonrası ağırlık değişimleri kontrol grubunda artış gösterirken, diğer gruplarda ağırlık kaybı yaşanmıştır. Pekiştirme dönemi sonrası ölçülen ağırlıklar ise her grupta artış gösterirken deney gruplarının ağırlık ortalamaları aparey uygulanmayan kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur.

Dişler arası mesafeler ekspansiyon sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış göstermiş, pekiştirme dönemi sonunda da mevcut mesafe korunmuştur.

Histomorfometrik değerlendirme ile suture bölgesindeki osteoblast, osteosit sayıları ve yeni kemik alanı ölçümleri yapılmıştır. Kontrol grubu ile tüm deney grupları arasında osteoblast sayısında anlamlı derecede farklılık görülmüş, ancak deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Osteosit sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmüş ve ekspansiyon grubu ile Teriparatid+Kalsiyum+ D Vitamini grubu arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Teriparatid ve Kalsiyum+D vitamini grubunda da osteosit sayısında kontrol grubuna göre artış olmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Yeni kemik alanı değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda anlamlı bir farklılık tespit edilirken, ekspansiyon grubu ile Teriparatid, Teriparatid+Kalsiyum+D vitamini ve Kalsiyum+ D vitamini grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına göre teriparatid ve kalsiyum+D vitamini kombinasyonu sistemik uygulamalarının suture bölgesinde yeni kemik yapımını artırdığını ancak teriparatid+kalsiyum+D vitamini kombinasyonu uygulanımı ile yeni kemik yapımında artışın daha yüksek düzeyde olduğu ve yapılan bu kemiğin daha kısa sürede olgunlaştığı ve mineralize olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda üst çene genişletmesi sonrasında uygulanan teriparatid+kalsiyum+ D vitamini uygulanımı ile maksiller sutureda yeni kemik yapımını artırdığı ve bu yeni kemiğin daha kısa sürede olgunlaşp mineralize olarak nüksü azaltabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca teriparatid ve kalsiyum+D vitamini uygulamalarının da yeni kemik yapımında etkili oldukları sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Üst çene genişletmesi, rat maksiller suture, teriparatid, kalsiyum, D vitamini.

ABSTRACT

HISTOLOGIC AND HISTOMORPHOMETRIC EVALUATION OF THE EFFECTS OF TERIPARATIDE, CALCIUM AND VITAMIN D THERAPIES ON SUTURAL NEW BONE FORMATION AFTER RAPID MAXILLARY EXPANSION IN RATS

Cansel GÖÇTÜRK

Doctoral Thesis, Department of Orthodontics

Supervisor: Prof. Dr. Cenk DORUK

2013, 109 pages

In this study, we performed histologic and histomorphometric evaluations on the effects of systemically applied teriparatide alone, teriparatide + calcium + vitamin D, and calcium + vitamin D therapies over new bone formation in the maxillary suture after rapid palatal expansion.

Thus, we used 37 Wistar male rats which were 11-12-month-old with a weight of 180-220 g. Our study consisted of 4 experimental groups, each including 8 rats, and a control group consisted of 5 rats. The experimental groups received a rapid maxillary expansion appliance, while the controls underwent no procedure and were only monitored for 15 days. The first experimental group received no injection and named as the 'Expansion group'. The second group injected teriparatide 30µg/kg/day subcutaneously for the remaining 10 days and was named as the 'Teriparatide group'. The third group underwent a combination therapy consisted of 30µg/kg/day subcutaneous teriparatide for the remaining 10 days, 10 mg calcium daily, and a single intramuscular dose of 3000 IU/kg vitamin D at the first day of the retention period, which was named as the 'Teriparatide + Calcium + Vitamin D group'. The fourth group injected 10 mg calcium intramuscularly each day and a single intramuscular dose of 3000 IU/kg vitamin D at the first day of the retention period, which was named as the 'Calcium + Vitamin D' group.

Each rat was evaluated with regard to weight (measured by a digital scale), distance between maxillary central incisors (based on the measurement of gingival borders of the mesial edges by a digital compass), and maxillary X-ray of the suture area at baseline, after the 5-day expansion period, and after the 10-day retention period.

Fifteen days after the beginning of the study, the rats were sacrificed and the sections collected from the maxillary suture area were subjected to histologic and histomorphometric examination.

Statistical analyses of the study results revealed that there was no difference between the groups in terms of baseline weight and distance between teeth. The control group demonstrated a significant increase in weight after the expansion period, while other groups manifested decreases in weight. All the groups showed increased weight after the retention period, whereas the average weight was found to be lower in the experimental groups than in the control group (non-appliance group). The use of expansion appliance reduced the nourishment and weight of the rats, while causing no statistically significant weight change among the experimental groups.

The distance between the maxillary central incisors was observed to be significantly increased in the experimental groups as compared with the control group, and the distance values remained the same at the end of the retention period.

Histomorphometric analysis was employed for determining osteoblast and osteocyte counts, as well as measuring newly formed bone area. There was a significant difference between the control group and the experimental groups in terms of osteoblast count, however, no statistically significant difference was observed among the experimental groups in this regard. There were significant differences between the experimental groups and the control group in osteocyte count; among the experimental groups, a significant difference was determined between the Expansion and Teriparatide + Calcium + Vitamin D groups, as well. Teriparatide and Calcium + Vitamin D groups showed elevated osteocyte count as compared with the control group, however, the differences were short of being statistically significant. Regarding the new bone area, there was a significant difference between the control group and the experimental groups, whereas among the experimental groups, the Expansion group demonstrated statistically significant differences as compared with the Teriparatide, Teriparatide + Calcium + Vitamin D, and Calcium + vitamin D groups.

In this study, the systemically applied teriparatide and calcium + vitamin D combination were found to increase the new bone formation in the suture area, however, teriparatide+calcium+vitamin D combination was observed to increase the new bone formation more effectively, while providing faster maturation and mineralization processes, as well.

In conclusion, our study shows that the combined use of teriparatide + calcium + vitamin D after maxillary expansion can promote new bone formation in the maxillary suture while enabling faster maturation and mineralization processes, thereby reducing the recurrence. Furthermore, the use of teriparatide and calcium + vitamin D were also observed to be influential in the new bone formation.

Keywords: Maxillary expansion, rat maxillar suture, teriparatide, calcium, vitamin D.

TEŞEKKÜR

Ortodonti eğitimim boyunca bana büyük emeği geçen değerli tez danışmanım Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cenk Doruk'a,

Ortodonti eğitimim boyunca bilgilerini paylaşan, teorik ve pratik katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Hasan Babacan'a ve Doç. Dr. A. Altuğ Bıçakçı'ya,

Araştırmamda histolojik ve histomorfometrik değerlendirme konusunda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ersin Tuncer ve Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk'a,

İstatistik bilgisini ve deneyimlerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a,

Araştırmamda bana yardımcı olan Dt. Esra Ağaoğlu ve Dt. Nurbengü Yılmaz'a,

Sevgileri ve bana duydukları güvenle beni bugünlere getiren ve her zaman destek veren canım aileme ve kardeşime,

Hayatıma ışık tutan sevgili eşim Dr. Hakan Göçtürk'e

sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Üst Çene Genişletmesi.....	3
2.1.1 Rapid Maksiller Ekspansiyonun Endikasyonları.....	6
2.1.2 Rapid Maksiller Ekspansiyonun Kontrendikasyonları.....	7
2.1.3 Stabilite ve Nüks.....	7
2.1.4 Rapid Maksiller Ekspansiyon ile Oluşan Histolojik Değişimler.....	11
2.1.5 Deney Hayvanlarında Üst Çene Genişletmesi Uygulamaları.....	13
2.2 Kemik Dokusu.....	13
2.2.1 Kemik Hücreleri.....	14
2.2.1.1 Osteoblastlar.....	14
2.2.1.2 Osteositler.....	14
2.2.1.3 Osteoklastlar.....	15
2.2.2 Kemik Remodelingi.....	16
2.2.3 Kemikleşme.....	18
2.2.3.1 Endokondral Kemikleşme.....	18
2.2.3.2 İntramembranöz Kemikleşme.....	20
2.2.3.3 Süturda Kemikleşme.....	21
2.3 Parathormon.....	21
2.3.1 Yapı ve Biyosentez.....	21
2.3.2 Etki Mekanizması.....	21
2.3.3 Biyolojik Aktivitesi.....	22
2.3.3.1 Paratiroid Hormonunun Kemik Üzerine Etki Mekanizması.....	22
2.3.3.2 Kemik Üzerine Etkisi.....	23
2.4 Teriparatid.....	24
2.4.1 Teriparatid Yan Etkileri.....	24
2.4.2 Kimyasal Yapısı.....	25
2.4.3 Etki Mekanizması.....	25
2.4.4 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri.....	26
2.4.5 Teriparatid ve Kemik İyileşmesinde Hayvan Modelleri.....	27
2.4.6 Teriparatidin İmplant Fiksasyonunda Etkisi.....	28
2.4.7 Teriparatidin Distraksiyon Osteogenezinde Kullanımı.....	29
2.4.8 Teriparatidin Diş Hareketine Etkisi.....	29
2.5 Kalsiyum.....	29
2.5.1 Kalsiyumun Başlıca Fonksiyonları.....	30
2.5.2 Kalsiyum Metabolizmasının Kontrolü.....	30
2.5.3 Kalsiyum Regülasyonu.....	31

2.5.4 Beslenmenin Kalsiyum Emilimine Etkileri.....	31
2.5.5 Kalsiyum ve Kemik Gelişimi.....	32
2.5.6 Kalsiyum ile Diş Hareketinde Azalma.....	33
2.6 D Vitamini	33
2.6.1 Tanım ve Önemi.....	33
2.6.2 Sentez ve Metabolizması.....	34
2.6.3 D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler.....	35
2.6.4 D vitamini İhtiyaçları.....	36
2.6.5 D Vitamini Fonksiyonları.....	36
2.6.6 D Vitamini Eksikliği.....	37
2.6.7 D Vitaminin Kemik Üzerine Etkisi.....	37
2.6.8 D Vitamininin Diş Hareketine Etkisi.....	38
3.MATERYAL VE METOT.....	39
3.1 Materyal.....	39
3.1.1 Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler.....	39
3.1.2 Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.....	40
3.2 Metod.....	40
3.2.1 Deney Hayvanlarının Hazırlanması.....	40
3.2.2 Çalışma Gruplarının Tanımlanması.....	40
3.2.3 Aperey ve Deneyin Uygulanımı.....	41
3.2.4 Deneyin Sonlandırılması.....	46
3.2.5 Değerlendirme Yöntemleri.....	46
3.2.5.1 Makroskobik Değerlendirmeler.....	46
3.2.5.2 Radyolojik Değerlendirmeler.....	47
3.2.5.3 Histolojik ve Histomorfometrik Değerlendirmeler.....	47
3.2.5.4 İstatistiksel Değerlendirme.....	52
4.BULGULAR.....	53
4.1 Ratlar ve Kullanılan Aperey ile İlgili Gözlemsel Bulgular.....	53
4.2. Maksiller Dişler Arası Mesafe Ölçüm Bulguları.....	53
4.3 Ağırlık Ölçüleriyle İlgili Bulgular.....	55
4.4 Radyolojik Bulgular.....	56
4.5 Histolojik Bulgular.....	56
4.6 Histomorfometrik Bulgular.....	69
5.TARTIŞMA.....	73
6.SONUÇLAR.....	89
KAYNAKLAR.....	90
ÖZGEÇMİŞ.....	106

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Endokondral kemikleşme, birincil kemikleşme merkezinin oluşumu (Kierszenbaum, 2006)

Resim 2: Endokondral kemikleşme, ikincil kemikleşme merkezinin oluşumu (Kierszenbaum, 2006)

Resim 3: (1) İntramembranöz kemikleşme, mezenkimal bağ dokusundan direkt olarak kemik şekillenmesidir. (2) Mezenkim hücreleri hızlı bölünme gösterir ve önce osteoprogenitör hücreye farklılaşarak, sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini şekillendirirler. (3) Kılcal damarlardan osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonları taşınarak, osteoblastların salgıladığı alkalin fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlarlar. Osteoklastlar kemikleri iç yüzlerinden rezorbe ederken, osteoblastlar da diğer bir taraftan yeni kemik lamelleri eklerler. Birincil kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkar, geriye sadece ikincil kemik yapısındaki trabeküller kalır (Kierszenbaum, 2006)

Resim 4: Teriparatid yapısı

Resim 5: D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması (DeLuca, 2004)

Resim 6: Apareyin aktif hali

Resim 7: Pasif pekiştirme apareyi

Resim 8: Ratların numaralandırılması

Resim 9: Retansiyon oluklarının hazırlanması

Resim 10: Retansiyon olukları

Resim 11: Apareyin yerleştirilmesi

Resim 12: Apareyin yerleştirilmiş hali

Resim 13: Ekspansiyon sonrası dişlerin aralanması ve pekiştirme apareyi

Resim 14: Çalışmada kullanılan Teriparatid

Resim 15: Çalışmada kullanılan Kalsiyum

Resim 16: Çalışmada kullanılan D Vitamini

Resim 17: Ratların ağırlıklarının tespiti

Resim 18: Okluzal radyograflerin alınması

Resim 19: Deney başlangıcında ve ekspansiyon sonrası alınan okluzal grafler

Resim 20: Clemex PE 3.5 görüntü analiz programı ile yeni oluşan kemik bölgeleri mavi renkte gösterilmektedir

Resim 21: HE boyama ile hücrelerin gösterilmesi. ob:osteoblast oc:osteoklast newb:yeni kemik v:damar oldb:eski kemik

Resim 22: Ekspansiyon grubuna ait maksiller sütür örneklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400)

Resim 23: Ekspansiyon grubuna ait maksiller sütür örneğinin anti-osteopontin primer antikoru ile immunohistokimyasal analizinde orta şiddetli (++) ekspresyon artışı İHK;(X400)

Resim 24: Teriparatid grubuna ait maksiller sütür örneklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400)

Resim 25: Teriparatid grubuna ait maksiller sütür örneğinin anti-osteopontin primer antikoru ile immunohistokimyasal analizinde şiddetli (+++) ekspresyon artışı İHK;(X400)

Resim 26: Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini grubuna ait maksiller sütür örneklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400)

Resim 27: Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini grubuna ait maksiller sütur örneğinin anti-osteopontin primer antikoru ile immunohistokimyasal analizinde Şiddetli (+++) ekspresyon artışı İHK;(X400)

Resim 28: Kalsiyum+D Vitamini grubuna ait maksiller sütur neklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400)

Resim 29: Kalsiyum+D Vitamini grubuna ait maksiller sütur örneğinin anti-osteopontin primer antikoru ile immunohistokimyasal analizinde orta Şiddetli (++) ekspresyon artışı İHK;(X400)

Resim 30: Kontrol grubuna ait maksiller sütur neklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400)

Resim 31: Kontrol grubuna ait maksiller sütur örneğinin anti-osteopontin primer antikoru ile immunohistokimyasal analizinde minimal (+) osteopontin ekspresyonu İHK;(X400)

Resim 32: Gruplara ait osteoblast sayılarının grafiksel karşılaştırılması

Resim 33: Gruplara ait osteosit sayılarının grafiksel karşılaştırılması

Resim 34: Gruplara ait yeni kemik alan değerlerinin grafiksel karşılaştırılması

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1: Hematoksilen-eozin boyama protokolü

Çizelge 2: İndirek-immunperoksidaz yöntemle immunhistokimya boyama protokolü

Çizelge 3: Gruplara ait tedavi başı, ekspansiyon sonrası ve pekiştirme sonrası ölçülen maksiller kesici dişler arası mesafe değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

Çizelge 4: Gruplara ait tedavi başı, ekspansiyon sonrası ve pekiştirme sonrası ölçülen vücut ağırlık değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

Çizelge 5: Gruplara ait maksiller sütür bölgesinde ölçülen osteoblast, osteosit sayısı ve yeni kemik alanının istatistiksel karşılaştırılması

KISALTMALAR DİZİNİ

RME	Rapid maksiller ekspansiyon
PTH	Paratiroid hormonu
PTHrP	Paratiroid hormon ile ilişkili protein
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa Ligand
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa
25(OH)D ₂	25-hidroksiergokalsiferol
25(OH)D ₃	25 hidroksikolekalsiferol
7-DHC	7-dehidrokolesterol
HE	Hematoksilen-eozin
İHK	İmmunhistokimyasal
AEC	3-Amino-9-Ethylcarbazole
cm	Santimetre
mm	Milimetre
mm ²	Milimetrekare
mmol	Milimol
mg	Miligram
ml	Mililitre
g	Gram
N	Newton kuvvet
μ	Mikron

1. GİRİŞ

Rapid Maksiller Ekspansiyon (RME) tekniği, ilk olarak 1860 yılında Angell (1860) tarafından, “midpalatal süturun etkilenecek açılması” ifadesiyle tanıtılan ortodontik bir işlemdir. Süturlara yönelik ortodontik ve ortopedik yöntemlerden RME yöntemiyle üst çene arkına uygulanan lateral yönlü kuvvetlerin hızı artırılarak, osteoblastik ve osteoklastik faaliyetlerin temel alındığı fizyolojik hareketlere daha az zaman tanınmakta ve maksiller kemikler suture palatina mediadan yeşil ağaç kırığı şeklinde birbirinden uzaklaşarak ayrılmaktadır (Timms, 1981).

Genişlemiş olan süturun tekrar daralmasını engellemek için uzun dönem pekiştirme gereklidir. Olabilecek nüksün nedenleri olarak, yetersiz alveolar kemik remodelingi, palatal konnektif dokuların gerilimi, diğer fasial kemiklere bağlı süturlardaki rejenerasyon veya oral kas fonksiyonlarının kalıcı olmaması sayılabilir (Stockfish, 1969; Wertz ve Dreskin, 1977; Timms, 1981). Üst çene genişletmesi sonrasında tedaviye yönelik hemen hemen hiçbir aktif işlemin yapılmadığı pekiştirme dönemiyle birlikte toplam ortodontik tedavi süresinin artması hasta ve hekimin kooperasyonunun azalmasına sebep olabilmektedir. Üst çene genişletmesi sonrası oluşan nüks oranının değişik uygulamalarla azaltılması, daha stabil sonuçların daha erken elde edilmesi yönüyle önemli olduğundan uzun yıllardan beri gündemdedir.

Son zamanlarda ortodontik tedavi sırasında uygulanan RME sonrasında, suture bölgesinde kemik yapım hızını ve kemik yoğunluğunu artırarak tedavi süresini kısaltmak ve meydana gelebilecek nüksü azaltmak için suture bölgesine transforming growth factor-H1 enjeksiyonu (Sawada ve Shimizu, 1996), düşük doz lazer uygulaması (Saito ve Shimizu, 1997; Darı, 2002) ile biyostimülasyon sağlanması, kalsitonin uygulanması (Kiki, 2006), zoledronik asit uygulanması (Öztürk, 2008), aktif D vitamini analogu olan ED-71 lokal uygulanması (Uysal, 2009b), E vitamini enjeksiyonu (Uysal, 2009c), periostal stimülasyon terapisi (Uysal, 2010c) gibi çalışmalar yapılmıştır.

Paratiroid hormonu (PTH), paratiroid şef hücrelerinde üretilir, depolanır ve uyarılara yanıt olarak salınır. Paratiroid bezinden salınışı dinamiktir ve ekstraselüler kalsiyum düzeyine bağlıdır. PTH'nın artmış düzeylerine günlerce devamlı olarak maruz kalmak osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunda artışa yol açar. Ancak, PTH'nın aralıklı olarak uygulanımı kemik yıkımından çok kemik formasyonunda net bir uyarılmaya yol açar. Bu da osteoporoz tedavisinde düşük doz sentetik PTH kullanılmasına olanak sağlamıştır (Jameson ve Weetman, 2004).

Teriparatid, PTH molekülünün biyolojik olarak aktif 34 amino asitlik N-terminal zincirinin insan rekombinant preparatıdır. Bu preparatın 20 µg enjektabl formu 2002 yılında yüksek kırık riskine sahip osteoporoz tedavisi, 2009 yılında glukokortikoidle ilişkili osteoporoz tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almıştır (Girotra ve ark., 2006).

Teriparatid tedavisi ile aktive osteoblast sayısında artış, osteoblast apoptozisinde azalma, kemik sınır hücrelerinin yeni şekillenmiş osteoblastlarla güçlenmesi ile kemik dayanıklılığı, kütlesi, çap ve kalınlığında artış sağlandığı gösterilmiştir (Stroup ve ark., 2008; Pleiner ve ark., 2009). Yine teriparatidin kemik trabekülası ve kortikal kalınlığını da artırarak mikromimari yapıyı kuvvetlendirdiği çalışmalarla gösterilmiştir (Rubin, 2002).

İnsan vücudunda en çok bulunan inorganik madde kalsiyumdur. Kalsiyum iyonu birçok biyolojik sistemde önemli bir faktör olarak görev yaptığından, konsantrasyonunun fizyolojik sınırlar içinde tutulması gerekmektedir (Guyton, 1991). Kalsiyum kemikteki majör makro mineraldir (Nordin, 1997). Bazı araştırmacılar tek başına kalsiyum takviyesinin kemik yapımı üzerindeki olumlu etkilerini bildirmişlerdir (Breitman ve ark., 2003; Mizoguchi ve ark., 2005).

İnsan organizması için vitaminlerin önemi tartışmasızdır. Vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitamini (Jameson ve Weetman, 2004).

Vitamin D₃ osteoporoz tedavisinde, kemik formasyonunda stimulatif ve kemik rezorbsiyonundaki inhibitif etkisi ile kemik hacmini etkili şekilde kontrol eder. Vitamin D₃'ün metabolitleri kemik üzerinde direk etkilidir ve kırık iyileşmesi ve kemik metabolizmasında önemlidir (Buckwalter ve ark., 1996; Omeroglu ve ark., 1997).

Teriparatid etkisi remodelingi uyardığı ve yeni oluşmuş matriksin oranını artırdığı ancak bu matriksin mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu şeklindedir. Bu durum PTH ile birlikte kalsiyum ve D vitamini eklerinin de kullanılması gerektiğini göstermektedir (Tan, 2006).

Çalışmamızın amacı da ratlarda üst çene genişletmesini takiben bazı metabolik kemik hastalıklarında tedavi amacıyla kullanılan teriparatid, kemiğin majör makro minerallerinden kalsiyum ve kemik-kalsiyum hemostazında önemli rol oynayan D vitamini sistemik olarak uygulanarak süturdaki remodelingi nasıl etkilediğini histolojik ve histomorfometrik olarak araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Üst Çene Genişletmesi

Maksiller darlık tanımını ilk olarak Corpus Hippokratikum yapmıştır. Burada dar ve derin damak yapısı sebebiyle dişlerle ilgili sorunlardan ve beraberinde gelen semptomlar olan baş ağrısı ve kulak şikâyetlerinden bahsedilmektedir. Bu zamandan 1860'a kadar üst çene darlığının çözülmesinde, 1728'de Fauchard, 1757'de Bourdet, 1803'de Fox, 1819'da Delabarre, 1839 ve 1841'de Lefoulon, 1841'de Shange, 1846'da Robinson, 1848'de Tomes, 1850'de Allen, 1859'da White ve Westcott gibi araştırmacıların, yavaş genişletme yapabilen hareketli aygıtlar kullanarak genişletmesinin dışında başka teşebbüste bulunulmamıştır (Timms, 1981).

Günümüze gelene kadar birçok farklı üst çene genişletme apareyleri kullanılmıştır. Bunlar dişlere yapıştırılarak (Haas, 1965; Biederman ve Chem, 1968; Cohen ve Silverman, 1973; Timms, 1981; Arndt, 1993; Darendeliler ve ark., 1994, Wichelhaus ve ark., 2004) kullanılabildiği gibi, hareketli aparey (Harberson ve Myers, 1978; Erdem, 1993) şeklinde de uygulanmıştır.

Angell 1860'da küçük azılar arasına uyguladığı çift yönlü bir vida sayesinde midpalatal süturun açılabilceğini öne sürmüştür. O tarihlerde X ışını daha bulunmadığından bu görüşü oldukça eleştirilmiş ve kuşkuyla karşılanmıştır. Bu fikir daha sonra 1888'de Farnier, 1893'de Goddard ve G.W. Black, 1898'de Monson, 1903'de G.V.I. Brown, 1909'da N.M. Black, 1910'da Landsberger, 1911'de Willis, 1912'de Wright, Barnes ve Hawley, 1914'de Dewey ve 1929'da Mesnard gibi araştırmacılar tarafından başarıyla kullanılmıştır (Timms, 1981).

1894'te Goddard oluşan kemik fraktürünün arada yeni kemik depolanarak hızla iyileştiği yönündeki görüşü ortaya atmıştır. Mattesn adlı başka bir araştırmacı Angell ve Goddard'la aynı görüşü paylaşmış ve yeni bir fikir ortaya atarak, üst çenenin iki yarısının birbirlerinden ayrılırken, palatal mukozanın da uzayarak gerildiğini ve mekanik kuvvet ortadan kalktığında bu mukoza geriliminin bir nüks eğilimi oluşturarak elde edilmiş genişliğin kaybedildiğini öne sürmüştür (Ciambotti ve ark., 2001).

Thourne ve Hugo (1960), RME'nin etkilerini seri röntgenlerle incelemişler ve üst çene apikal kaidesi ve nazal kavite genişliklerinde önemli artışlar tespit etmişlerdir.

Korkhaus 1956'da Illinois Üniversitesi'nde vermiş olduğu seminerde, palatal genişletme yapılmış hastaları sefalometrik kayıtlarıyla birlikte sunmuştur. Bundan etkilenen Haas (1965) yaptığı hayvan çalışmalarının sonucunda, prosedürün

görülebildiği kadarıyla ağrısız olduğunu, süturun 2 haftada 15 mm ayrıldığını ve çok fazla direnç göstermediğini, alt azo dişlerinde de genişleme gerçekleştiğini belirtmiştir. Ayrıca prosedürün internazal genişlemeye de sebep olduğunu açıklamıştır.

Ricketts ve ark. (1960) üst 1. büyük azı dişlere yerleştirdiği bantlardan destek alan ve 1mm çapında çelik telden hazırlanan quadhelix adını verdiği bir genişletme aygıtı geliştirmiştir. İstenilen yönde aktive edilebilmesine ek olarak sürekli ve hafif kuvvet uygulaması sayesinde bu aygıtla özellikle dudak damak yarıklı hastalarda çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Isaacson'un Minne Expander aygıtı, daimi 1. büyük azı bantları arasına yerleşmiş kuvvetli bir zemberekten oluşmaktadır. Zembereğin sıkıştırılması ve apareyin aktivasyonu vida somunu çevrilerek sağlanmaktadır. Dar üst çene arklarına adaptasyonun sağlanabilmesi için tüp, zemberek veya çubuk kısaltılabilmektedir (Isaacson ve Ingram, 1964a).

Haas (1965) kendi adını verdiği sabit, doku destekli apareyini tanıtmış, aygıt bu dönemden sonra hızla popüler olmuştur. Aygıt, üst 1. büyük azılar ve üst 1. küçük azılardan oluşan dört bant ve her bandın bukkal ve lingual yüzeylerine lehimlenmiş kalın tellerden oluşmaktadır. Lingual teller palatine doğru uzanıp, akrilik plak içine gömülmüş, genişletme vidasının lateral kenarları akrilik içinde yer alacak şekilde vida, damağın orta hattı boyunca yerleştirilmiştir. Araştırmacı, aygıtın akrilik plağı sebebiyle dişlerde daha az devrilmeye neden olduğunu ve böylece kuvvetin yalnızca dişler üzerine değil apareyin kapladığı yumuşak ve sert dokulara da yayıldığını, üst çenede gövdesel hareket meydana geldiğini ileri sürmüştür.

Biederman ve Chem (1968) üst çene genişletmesi ile sınıf III vakaların tedavilerini anlatan bir çalışma yayınlamışlar ve Haas apareyinde olduğu gibi akrilik bir kaide taşımayan daha hijyenik olan ve kalın çelik kollarla 1. büyük azı ve 1. küçük azı bantlarına lehimlenen Hyrax aygıtını tanıtmışlardır. Bu aygıt Haas aygıtına oranla daha kolay temizlenmesi ve daha az iritasyona sebep olması açısından dikkat çekmiştir.

Cohen ve Silverman (1973) bant yerine dişlerin bukkal, lingual ve tercihen oklüzal yüzeylerinin de akrilik ile kaplandığı ve ağıza yerleştirmesi daha kolay olan bir apareyi tanıtmışlardır.

Subtelny (1980) üst çenede azı dişlerin oklüzalının akrilik kaplı olduğu, bir başka deyişle oklüzal ısırma plaklı RME apareyinin dizaynı ile hem dişlerdeki bukkale devrilmenin azalacağını, hem de vertikal boyutu artmış olan vakalarda fayda

sağlanacağını iddia etmiştir. Ayrıca kuvvetin nazomaksiller komplekse daha fazla iletileceğini belirtmiştir.

Timms (1981), üst santral dişler dışında tüm dişlerin oklüzal yüzeylerini örten iki ayrı krom kobalt döküm plak ve bir vidadan oluşan Cap Splint apareyini tanıtmıştır.

Harberson ve Myers (1978), süt ve karışık dişlenme döneminde 'W' apareyi kullanarak posterior bölgede çapraz kapanışın düzelmesi sırasında midpalatal sutureda radyografik olarak açılma meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Vardimon ve ark. (1989), maymunlar üzerinde yaptıkları araştırmada üst çene genişletmesi için mıknatıslardan yararlanmışlardır.

Arndt (1993) üst çene arkında genişleme sağlamak amacıyla, 230-300 gr. kuvvet uygulayan, ağız ısıyla aktive olan, hafif ve sürekli kuvvet uygulayan nikel titanyum genişletme aygıtını geliştirmiştir. Araştırmacı, bu aygıtın anterior ve posterior bölgede transversal yönde eşit palatal genişletme sağladığını, aynı zamanda hem hasta açısından kolay tolere edilebildiğini hem de hekim açısından uygulama kolaylığı sağladığını bildirmiştir.

Darendeliler ve ark. (1994) 250-500 gr'lık devamlı kuvvet uygulayan kobalt mıknatıslar ile maksiller genişletme yapmışlar; hafif ama devamlı kuvvetler ile daha kalıcı sonuçlar elde edilebileceğini bildirmişler ve sıklıkla kullanılan samaryum kobalt magnetler yerine daha küçük ve daha fazla kuvvet uygulayan neodymium magnetlerin kullanılmasının apareyin hantal ve iri görüntüsünü düzeltereceğini ve daha fazla ortopedik etki sağlayacağını bildirmişlerdir.

Darendeliler ve Lorenzon (1996) süper elastik yaylar ile hafif ve devamlı kuvvetler oluşturan ve önceden belirlenen miktarda genişleme olduğunda, kendiliğinden genişletmenin durmasını sağlayan bir sistem tanıtmışlardır.

Toroglu ve ark. (2002) quadhelix apareyini modifiye ederek gerçek tek taraflı maksiller darlık vakalarında uyguladıkları Asymmetric Maxillary Expansion aygıtı ile dişlerde çapraz kapanış olan tarafta genişleme kaydettiklerini ve bu aygıtın tek taraflı arka çapraz kapanışların tedavisinde etkili olduğunu, bazı hastalarda midpalatal sutureda açılma gözlemediği, midpalatal sutureun açılma göstermediği hastalarda ise arktaki genişlemenin belirgin bir şekilde posterior dişlerin bukkale devrilmesiyle oluştuğunu belirtmişlerdir.

Wichelhaus ve ark. (2004) hem vida içeren hem de nikel titanyum tellerin süperelastisitesini kullanan, vida haznesinde nikel titanyum açık coil springler bulunduran Hyrax vidasının bir modifikasyonu olan kesikli değil sürekli kuvvet

uygulayan hafızalı vida olarak isimlendirdikleri RME apereyini tanıtmışlardır. Vidanın sabah, öğle ve akşam ikişer defa 1/4 tur çevrilmesini önermişlerdir. Kendi klinik gözlemleri sonucu günlük 6 tur aktivasyonun günde 2 defa 3 çeyrek tur çevrilmesi şeklinde de yapılabileceğini söylemişlerdir.

Izard (1950), kurukafalar üzerinde sütur yapısı ile ilgili çalışmıştır. Midpalatal süturun 16 yaş civarında kapanmaya başladığını ve 25 yaş civarı ossifiye olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle genişletmenin 7-12 yaşları arasında başlaması gerektiğini belirtmiştir.

Melsen (1975) insan otopsi materyallerini kullanarak yaptığı çalışmasında transvers ve midpalatal süturların büyüme ile uğradığı morfolojik değişimleri incelemiş, infantil dönemde süturun çok geniş olduğunu, vomer ile üst çene sağ ve sol yarılarının birleşerek Y şeklinde bir midpalatal sütur oluşturduğunu, juvenil dönemde süturun daha dalgalı bir yapı izlediğini, adolesan dönemde ise oldukça girintili çıkıntılı bir hal aldığını göstermiştir. Melsen (1975) ayrıca, midpalatal süturun kızlarda 16, erkeklerde 18 yaşına kadar transvers yönde büyümeye devam ettiğini belirtmiştir.

Kazalarda aniden hayatını kaybeden 15-35 yaş arasındaki bireylerde palatal süturun kapanmasını inceleyen Persson ve Thilander (1977), kaynaşmanın başlaması ve yaşla birlikte ilerlemesi bakımından incelenen bireyler arasında çok fazla değişkenlik olduğunu; 15 yaşındaki bir kızda intermaksiller süturanın posterior kısmında kaynaşma varken, 27 yaşındaki bir bayanın sütur kenarlarında hiç bir kaynaşma gözlenmediğini belirterek, sütural kapanma başlangıcını ve ilerlemesini yaştan başka faktörlerin de etkilediği sonucuna varmışlardır.

2.1.1 Rapid Maksiller Ekspansiyonun Endikasyonları

RME'nin endikasyonları arasında; posterior çapraz kapanışın düzeltilmesi, ark boyutunun artırılması, üst çenede yetmezlikle karakterize Sınıf III hastalarda sütural mobilizasyonun sağlanması, üst arkta orta dereceli çapraşıklık gösteren hastalarda yer kazanılması, dudak damak yarıklı hastalarda maksiller kollapsın düzeltilmesi, fonksiyonel sınıf II bölüm 1 malokluzyona sahip hastalarda mandibula konumunun spontan olarak düzeltilmesi, nazal rezistansın azaltılması, ortognatik cerrahi öncesi ameliyata hazırlık, gülme esnasında görülen karanlık koridorların giderilmesi sayılabilir (Haas, 1961, Biederman,1973; Graber ve Swain 1985; Warren ve ark., 1987).

2.1.2 Rapid Maksiller Ekspansiyonun Kontrendikasyonları

Kooperasyonu zayıf olan vakalar RME tedavisi için uygun değildir. Bir dişi çapraz kapanışta olan hastalarda ve sadece nazal stenoz varlığında da RME tedavisine ihtiyaç yoktur (Ülgen, 1986; Bishara ve Staley, 1987).

RME tedavisinin, iskeletsel açık kapanış eğilimi bulunan, dudakları arasında büyük açıklık olan, iskeletsel sınıf II malokluzyonla beraber uzamış alt yüz ve artmış fasiyal konveksiteye sahip olgularda uygulanmasının kontraendike olabileceği bildirilmiştir (Majuaru ve Nanda, 1994).

Maksilla ve mandibulasında iskeletsel asimetriye sahip olgular, yetişkin anteroposterior ve vertikal yönde ciddi yetmezlikleri olan olgularda RME tedavisi için uygun görülmemektedir (Werts, 1970; Persson ve Thilander, 1977).

2.1.3 Stabilitate ve Nüks

Klinisyenler için en büyük sorunlardan biri bütün ortodontik tedavilerde olduğu gibi RME’de elde edilen durumun stabil kalmayıp geri dönmesidir. RME iki fazda oluşur. Birinci faz, sütural ayrılma ile üst çenenin aktif genişlemesi, ikinci faz ise midpalatal süturun reorganizasyonu ve kalsifikasyonu için geçen pekiştirme periyodudur (Haas, 1965; Sarver ve Johnston, 1989). Aktif genişletme periyodu sonunda oluşacak artık yükler, hareket ettirilmiş üst çene segmentlerini geriye harekete zorlarlar (Zimring ve Isaacson, 1965).

RME’den sonraki iskeletsel nüksde üst çene ve kraniofasial yapılardaki yük birikiminin en önemli faktör olduğu belirtilmiştir (Cleall ve ark., 1965; Ekström, 1977, Cameron ve ark., 2002). Bir çok araştırmacı ekspansiyon sonrası sonuçların stabil kalmasında, palatal mukozada oluşan gerilim, RME sonrası oluşan dudak ve dil basınçları arasındaki dengesizlik, kullanılan apareyin rijiditesinin, hasta yaşının, kemik maturasyonunun ve pekiştirme süresinin önemli olduğundan bahsetmişlerdir (Stockfish, 1969; Wertz ve Dreskin 1977; Sarnas ve ark., 1992; Chang ve ark., 1997; Cameron ve ark., 2002; Arat ve ark., 2003; Kurt ve ark., 2010).

Üst çene genişletmesini takiben bir miktar nüks olabileceği genel olarak kabul edilse de, oldukça farklı nüks oranları bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar (Haas, 1970, 1980; Lagravere ve ark., 2005; Bartzela ve Jonas, 2007; Sabri, 2010; Kurt ve ark., 2010; Almeida ve ark., 2012) RME’yi çok stabil olarak nitelendirirken, diğer bazı araştırmacılar (Timms, 1976; Kurol ve Berglund, 1992; Sarnas ve ark., 1992) aksi yönde fikir belirtmişlerdir.

Haas (1959), RME yaptığı hastalarından genişletmeyi takiben bir yıl sonra aldığı posteroanterior filmler üzerinde yaptığı çalışmasında apikal kaidedeki ve nazal kavitedeki genişlemenin stabil kaldığını bildirmiştir. Beş sene sonra hastalarını tekrar çağırması ve yaptığı ölçümlerde yine herhangi bir nükse rastlamamıştır. Herberger (1987), 6 yıllık pekiştirme dönemi sonunda 55 hastasında yaptığı ölçümler sonucunda RME sonrası kazanılan transpalatal genişliğin %85-94 oranında stabil kaldığını bildirmiştir. Bunun yanında hastaların 6 yıl sonundaki posteroanterior filmlerini incelediğinde üst çene kemik kaidesinin neredeyse RME sonrası dönemle aynı olduğunu görmüştür. Parker (1994) üst çene genişletmesi yaptığı bir hastada ekspansiyon sonuçlarının 43 yıl sonra stabil olduğunu göstermiştir.

Bartzela ve ark. (2007) RME uyguladıkları tek taraflı çapraz kapanışı olan 50 hastada aktif ortodontik tedavi bitiminden 2 yıl boyunca ortodontik modeller üzerinde yaptıkları takipleri sonucunda %79'unda stabil sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Kurt ve ark. (2010) da 3 ay RME aпараты çıkarılmadan tutulan bir hastanın pekiştirme döneminden 3 yıl sonra sonuçların stabil kaldığını bildirmişlerdir.

Almeida ve ark. (2012) 12 yaşında RME uyguladıkları çift taraflı çapraz kapanışa sahip bir hastanın 21 yıl takibi sonucunda maksiller genişletmeyle elde edilen sonuçların stabilitesini koruduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmalara ters olarak Timms (1976), oldukça farklı sonuçlar ortaya koymuştur. RME sonrası hastalarının transpalatal genişliklerinde ortalama %41 olmak üzere, %31-82 oranında nüks olduğunu bildirmiştir. Sarnas ve ark. (1992), 12 yaşındaki bir kız çocuğunun üst çenesine yerleştirdikleri 3 implantı röntgen stereometri tekniğini kullanarak RME tedavisinin etkilerini 10 yıl boyunca incelemişler ve RME sonrası maksiller rotasyon kadar maksiller translasyon hareketinde de aşırı nüks olduğunu bulmuşlardır. Ekspansiyon sonrası meydana gelen nüks, genelde sirkummaksiller süturalarda biriken rezidüel yüklere, zigomatik kemikte ekspansiyona karşı gelişen dirence, üst çeneyi çevreleyen yumuşak doku ve bukkal kas gerginliğine, gerilmiş mukoperiosteum ve pekiştirme döneminin yetersiz kalması nedeniyle osifikasyonun tamamlanmamış olmasına bağlanmaktadır (Sarnas ve ark., 1992).

Pekiştirme tedavisinin kısa sürmesi dental ve/veya iskeletsel nükslerle sonuçlanabilmektedir. RME sonrasında, genellikle en az 6 ay süreyle pekiştirme yapılmaktadır. Bu süre içerisinde sutura palatina medianın osteogenezisi ve böylece diğer üst çene süturlarının yeniden organizasyonuna ve stabilizasyonuna izin verilmiş olunur (Ekström ve ark., 1977; Bell ve LeCompte, 1981; Chaconas ve Caputo, 1982).

Bell (1982), yavaş üst çene genişletmesi sonrası uygulanacak 1-3 ay arası pekiştirme periyodunun yeterli olacağını söylemiştir. Bunun RME sonrası uygulanması gereken 3-6 aylık süreden kısa olduğuna dikkat çekmiştir. Uygulanan genişletme işlemi bittikten sonra sütural bölgenin yeni kemik oluşumu ile dolmasına izin vermek için apareyi pasif bir şekilde 3 ay boyunca ağızda bırakmıştır.

Ekstrom ve ark. (1977) ve Arat ve ark. (2003) midpalatal sütünun ortodontik genişletme sonrası mineralizasyonunu incelemiştir. İlk 1 ay içinde mineralizasyonun büyük oranda tamamlandığını ancak 3 ay sonunda ölçüm bölgelerinin mineral içeriğinin hepsinin aynı olduğunu belirtmişlerdir. 3 aylık pekiştirmeden sonra metabolik aktivitenin başlangıç düzeyine döndüğünü ve 3 aylık pekiştirmenin kemiğin reorganizasyonu için yeterli olduğunu söylemişlerdir. Bishara ve Staley (1987) RME sonrası sütünun radyolojik olarak 3 ayda normal görüntü verdiğini, histolojik olarak ise 6 ay sonra organize olup kalsifikasyonunu tamamladığını belirtmişlerdir. Bıçakçı (2006) da yaptığı bir çalışmada 3 aylık pekiştirme dönemi sonunda dahi sütünun reorganizasyonunun devam ettiğini bildirmiştir.

Da Silva ve ark. (2006) çocuklarda RME sonrasında anterior nazal spinadan posterior nazal spinaya kadar midpalatal sütünun tamamen kemikleşmesinin 8-9 ay sürdüğünü belirtmiştir.

Ortodontistlerin RME işleminden sonra pekiştirme süresini ne kadar uyguladıklarını araştıran bir çalışmada, hastalarına 85 kliniğin 2'sinin 1 ay, 8'inin 2 ay, 42'sinin 3 ay, 12'sinin 4 ay, 2'sinin 5 ay ve 19'unun 6,5 ay pekiştirme uyguladıkları rapor edilmiştir (Schuster ve ark., 2005).

RME'den sonra nüks oluşumunda, pekiştirme süresi kadar, pekiştirme apareyinin tipi ve aparey dizaynının da önemli olduğu yönündeki görüşler de yaygındır (Stockfisch, 1969; Brogan, 1977; Hicks, 1978, Haas, 1980; Moussa ve ark., 1995; McNamara ve Brudon, 1996; Memikoğlu ve İşeri, 1999; Ramieri ve ark., 2005). Hicks (1978), genişletme sonrasında hiçbir pekiştirme protokolü uygulanmayan hastada 3 hafta içinde kazanılan ark genişliğinin %45'inin, 47 hafta sonrasında ise %69'unun kaybedildiğini rapor etmiştir. Buna karşın sabit apareyler ile yapılan pekiştirme sonunda %10-23 arası, hareketli apareyler ile yapılan pekiştirme sonunda ise %22-25 arasında bir ark genişliği kaybının olduğunu rapor etmiştir. Sabit pekiştirme apareyi olarak ekspansiyon apareyinin kendisi veya molarlar arası transpalatal ark, hareketli aparey olarak da Hawley apareyi kullanılmaktadır (Bishara ve Staley, 1987). Hareketli apareylerin hasta kooperasyonu gerektirmesi dezavantaj olarak gösterilmekte ve sabit

pekiştirme apareylerinin kullanılması tavsiye edilmektedir (Haas, 1965; Wertz ve Dreksin, 1977; Cotton, 1978).

Nüks oluşumunda diğer önemli bir faktör de iskeletsel yapıları saran yumuşak dokulardır. Pekiştirme işlemi sonrasında bukkal kaslarda, periodontal ligamentlerde ve palatal dokularda oluşan gerilmelerin nüks etkisi olduğu belirlenmiştir (Hicks, 1978; Stern, 1975).

RME sonrası oluşan nüksün sebeplerinden biri olarak gösterilen yanak kaslarındaki basınç değişimlerini inceleyen Halazonetis ve ark. (1994) RME öncesi molar dişlerde 3 gr/cm^2 olan bukkal basıncın, 3-4 aylık pekiştirmeyi takiben 9 gr/cm^2 'ye çıktığını belirtmişler ve 3 aylık pekiştirme periyodu sonunda bile basınçta azalma olmadığını tespit etmişlerdir. Bu araştırmanın aksine Küçükkeleş ve Ceylanoglu (2003), üst birinci molar ve kesici dişler üzerindeki yanak ve dudak basıncının genişletme hemen sonrası arttığını ancak pekiştirme aşamasının 3. ayında tedavi öncesi düzeye indiğini bildirmişlerdir. Ayrıca dil basıncının genişletmenin hemen ardından birinci molar ve kesici dişlerdeki etkisinin azaldığı, pekiştirme dönemi sonrasında bir miktar artmasına rağmen tedavi öncesi değerlere dönmediğini göstermişlerdir.

Isaacson ve Ingram (1964), nüksün muhtemel sebebinin rezidüel kuvvetler olduğunu, aktif tedaviden sonra aparey terk edilir edilmez %20 oranında nüks meydana geldiğini ve en iyi pekiştirme yönteminin aşırı düzeltme olduğunu söylemişlerdir. Bell (1982), RME sırasında 2-3 mm'lik fazladan yapılan genişletmenin yararlı olacağını söylemiştir. Araştırmacılara göre aşırı düzeltme yapılır ve bu pozisyonda en az 3 ay hareketli yada sabit apareylerle pekiştirme uygulanırsa rezidüel kuvvetler kaybolacak ve nüks görülmeyecektir; bu sebeple bir miktar aşırı düzeltme uygulanımını daha stabil sonuçlar için tavsiye etmişlerdir (Arat ve ark., 2003; Kurt ve ark., 2010; Almeida ve ark., 2012).

Mossaz-Joelson ve Mossaz (1989) RME'nin yavaş üst çene genişletmesinden daha fazla nüks potansiyeli taşıdığını belirtmişlerdir. İşeri ve Özsoy (2004), yarı hızlı üst çene genişletmesi sonrasında değişimlerin uzun dönemde korunduğunu ve sonuçların stabil kalmasını üst çenenin yavaş genişletilmesi ile tamir sürecinin oluşmasına ve doku direncinin azalmasına bağlamışlardır.

Bazı yazarlar (Melsen, 1972; Wertz ve Dreskin, 1977, Bacetti ve ark., 2001), nüksün yaşla ilişkisini ortaya koyarak daha yaşlı hastalarda daha fazla nüks olduğunu rapor etmişlerdir. Bacetti ve ark., (2001) erken yaşlarda RME uygulamanın daha iyi bir prognoz sağladığını bildirmişlerdir. Genç hastalarda uygulanan RME sonrası nüks

oranının az olduğunu, yetişkin hastalarda ortopedik etkinin daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Timms (1981) yüksek tüberküllü ve iyi interdijitasyonlu vakalarda yapılan genişletmenin daha iyi korunmasının muhtemel olduğundan bahsetmiştir.

Stabiliteyi artırmak için uzun süreli pekiştirme (Haas, 1970, 1980; Timms, 1976; Mew 1977; Brogan, 1983; Arat ve ark., 2003; Da Silva ve ark., 2006) ve bir miktar fazladan genişletme (Stockfisch, 1969; Haas, 1970; Timms, 1976; Mew, 1977; Arat ve ark., 2003; Kurt ve ark., 2010; Almeida ve ark., 2012) önerildiği gibi, vida çevirme programını değiştirerek (Isaacson ve Ingram, 1964; Mew, 1983; Iseri ve Özsoy, 2004) veya daha hafif ve devamlı kuvvetlerle yürütülen yavaş genişletme prosedürleri (Storey, 1973; Cotton, 1978; Bell ve LeCompte, 1981; Mossaz-Joelson ve Mossaz, 1989) uygulayarak da nüksün azaltılmasına çalışılmıştır.

Yumuşak dokulardaki gerilmeler de nüks nedeni olarak düşünüldüğünden (Debbane, 1958; Timms,1976; Cotton,1978; Proffit ve ark., 1996; Arat ve ark., 2003) genişletme sonrasında gerilen palatal mukozada insizyon yaparak stabiliteyi artırmaya yönelik deneysel çalışmalar da yapılmıştır (Muguerza ve Shapiro, 1980).

Midpalatal suturedaki yetersiz kemik formasyonunun nüks nedeni olabileceği, suturedaki kemik formasyonunu veya kemik kalitesini artırmanın stabiliteyi olumlu etkileyebileceği de belirtilmiştir (Isaacson ve Ingram, 1964; Storey, 1973; Sarnas ve ark., 1992; Chang ve ark., 1996, 1997; Saito ve Shimizu,1997; Uysal ve ark. 2009a, 2009b, 2010a, 2011; Öztürk, 2008; Kara ve ark., 2012). Nüksün sebebinin, daha önce gerilim bölgesi olan yerde oluşan yeni kemiğin rezorpsiyonu olduğu ve kemik rezorpsiyonunun engellenmesiyle nüksün önlenebileceği de kayda değer görüşler arasındadır (Lee ve ark, 2001; Kiki, 2002).

2.1.4 Hızlı Üst Çene Genişletmesi ile Oluşan Histolojik Değişimler

Resus maymunlarında midpalatal sutureu inceleyen Cleall ve ark. (1965), kuvvet uygulanması ile sutureun açıldığını ve oluşan boşluğun disorganize fibröz bağ dokusu ile dolduğunu, fakat daha sonra hızlı bir şekilde ossifiye olarak sutureun normal görünümünü kazandığını bildirmişlerdir.

Gardner ve Kronman (1971), tetrasiklin enjekte ettikleri maymunları, genişletme sonrası ultraviyole ışık altında incelemişler ve midpalatal suturela birlikte maksillanın infratemporal bölgesinde, sfenoidin büyük kanatlarında, zigomatik arkta, pterygoid plaklarda ve hamular proseslerde kemik apozisyonu tespit etmişlerdir.

Brossman ve ark. (1973), maymunlarda gerçekleştirdikleri RME sonrasında, maksiller segmentlerin büyük ölçüde birbirinden ayrıldığını, eksternal yüzeylerinde kemik yığılımı olduğunu ve belirgin bir deformasyon oluştuğunu bildirmişlerdir.

Hızlı genişletilmiş bir sütural dokunun histolojik resminde serbestçe yüzen kemik parçaları, çok sayıda mikrofraktürler, kist şeklinde oluşumlar, enflamasyon yapısında ve yüksek derecede damarlanmış disorganize bağ dokusu ve immatür kemik dokusuyla birlikte hızlı distrofik osifikasyon gözlenmektedir. Her ne kadar sütural bağ dokusu elemanları sütünun rejenarasyonunu sağlayacak şekilde proliferasyona uğrasalar da, genişletilmiş yapıları tekrar daraltıcı rezidüel kuvvetler tam olarak dağılmadan stabil bir maksiller kompleks elde edilememektedir. Midpalatal süturdaki sert dokuların yeniden organizasyonu aktif genişletmenin hemen sonrasında başlamaktadır (Starnbach ve Cleall, 1964; Cleall ve ark., 1965; Storey, 1973; Melsen, 1975; Ekström, 1977).

Türkkahraman (2001), RME'nin kraniofasial yapılara etkilerini sintigrafik olarak incelemiş ve RME sonrası midpalatal süturdaki kemik aktivitesinin önemli ölçüde arttığını, 3 aylık pekiştirme işleminden sonra ise prepubertal büyüme atılımı öncesi hastalarda başlangıç seviyesine döndüğünü, puberta dönemi ve sonrası dönemdeki hastalarda başlangıç seviyesine tam olarak dönmediğini, midpalatal süturdaki en büyük aktivitenin pubertal büyüme atılımı bitmiş çocuklarda izlendiğini belirtmiştir.

Arat ve ark. (2003) farklı büyüme periyodundaki hastalarda yapılan RME işlemine bağlı olarak kemik dokularda meydana gelen değişimleri kemik sintigrafisi metoduyla incelemişler ve metabolik aktivite artışının en fazla anterior ve median süturda olduğunu belirtmişlerdir.

Bıçakçı (2006) Laser Doppler Flowmetry kullanarak RME sırasında ve sonrasında midpalatal sütün bölgesinde kan akımında değişikliği kontrol etmiş ve RME sırasında sütün bölgesinde kan akımında bir artış gözlemiştir. Bu artışı, bölgedeki enflamasyona, hücre proliferasyonu ve yığılımına bağlamış, sütün bölgesindeki tamir ve rejenerasyon gibi olayların kan akımında artışa neden olduğunu belirtmiştir. Pekiştirme dönemi sonunda da kan akımı başlangıç seviyesine yaklaşırsa da hala devam ettiğini bildirmiş ve 3 aylık pekiştirme dönemi sonunda dahi reorganizasyonun devam ettiğini göstermiştir.

2.1.5 Deney Hayvanlarında Üst Çene Genişletmesi Uygulamaları

Maksiller kemiklerin kuvvet uygulanarak birbirinden ayrılması ile ilgili ilk deneysel yaklaşım 1914 yılında Dewey tarafından sunulmuştur. Dewey (1914) 2 yaşındaki köpeklerde, kaninler arasında genişletme yapmıştır. Daha sonraki yıllarda birçok araştırmacı üst çene genişletmesini çeşitli yönleriyle incelemek için bazı hayvanlarda deneysel uygulamalar yürütmüşlerdir.

Cleall ve ark. (1965), Murray ve Cleall. (1971), Walters (1975), Cotton (1978), Muguerza ve Shapiro (1980), Guyman ve ark. (1980), Vardimon ve ark. (1989, 1993), maymunlar; Debbane (1958), Brin ve ark. (1981), Vardimon ve ark. (1998, 2005), Wang ve ark. (2009) kediler; Haas (1961), Sun ve ark.(2011) ise domuzlarda üst çene genişletmesi yapmıştır.

Tavşanlar üzerinde yürütülen sınırlı sayıdaki çalışmada ise premaksiller (Storey, 1973; Uysal 2009a), midnazal (Parr ve ark., 1997) ve midpalatal (Kalogirou ve ark., 1996; Kiki, 2006) süturalarda çeşitli şekilde genişletmeler yapılmıştır.

Morndal (1987), Southard ve Forbes (1988), Takahashi (1990), Zahrowski ve Turley (1992), Sawada ve Shimizu (1996), Chang ve ark. (1996,1997) Kanekawa ve Shimizu (1998), Kobayashi ve ark. (1999), Lee ve ark. (2001), Darı (2002), Öztürk (2008), Uysal (2009b, 2010a, 2011), Kara ve ark. (2012), Altan ve ark. (2012) gibi birçok araştırmacı da üst çene genişletmesinde ratları kullanmıştır.

2.2 Kemik Dokusu

Histolojik açıdan incelendiğinde, kemiğin yüksek seviyede bir damarlanma ve inervasyona sahip, mineralize bir bağ dokusu olduğu görülmektedir (Fernández ve ark., 2006). Kemik dokunun temel fonksiyonları, form ve rijidite sağlamak, diğer dokulara destek olmak, bu dokuları korumak ve hareket yeteneği sağlamaktır (Data ve ark. 2008). Kemik dokusu mineral metabolizmasında da kalsiyum ve fosfat deposu olarak görev yaparak önemli bir rol oynar (Hadjidakis ve Androulakis, 2006). Kemik dokusu, kemik matriksi denilen hücrelerarası madde ve kemik hücrelerinden oluşur. Kemiğin kimyasal yapısında %71 inorganik tuzlar (kalsiyumfosfat ve kalsiyumhidroksiapatit), %18,5 kollajen, %0,25 mukopolisakkarid, %1,75 protein ve %8,5 de su bulunur. Kemik dokusu mm² başına 15 kg basınca ve 10 kg çekme kuvvetine dirençlidir. Bu kemiğin elastik özelliğindedir ve bu değerler aşıldığında kemik dokusunda kırık veya çatlak oluşur (Akay, 2001).

2.2.1 Kemik Hücreleri

Kemik hücreleri, kemik dokunun kendi içerisinde ya da kemik iliğinin mezenkimal kök hücreden zengin konjonktiva stromasında bulunmaktadır (Fernández ve ark., 2006). Kemik içerisinde temel olarak 3 farklı hücre ayırt edilebilir; matriks üreten osteoblastlar, osteositler ve doku rezorbe eden osteoklastlardır. Osteoblastlar ve osteositler mezenkimal kök hücrelerinden kaynak alırken, osteoklastlar hematopoetik orijinlidirler (Sommerfeldt ve Rubin, 2001).

2.2.1.1 Osteoblastlar

Yaklaşık 20-30 μ büyüklüğünde, çok yüzlü formdaki osteoblastlar kemik iliğinin mezenkimal kök hücrelerinden, endostiyum, periost ve perivasküler perisitlerden kaynak alır. Osteoblastların matrikse doğru uzanan sitoplazmik uzantıları, osteosit ağıyla ve komşu osteoblastlarla iletişim kurmalarını sağlar. Osteoblastlar günde 2 μ veya 3 μ hızında organik matriks sentezler. Açığa çıkardıkları alkalın fosfataz enzimi ise günde 1-2 μ hızında mineralizasyon gerçekleşmesine izin verir (Fernández ve ark., 2006).

Osteoblastik aktivite, bu hücrelerin yüzeylerinde reseptörleri bulunan çeşitli büyüme faktörleri tarafından otokrin ve parakrin olarak düzenlenir. Osteoblastların yüzeylerinde ayrıca paratiroid hormonu, tiroid hormonu (Rizzoli ve ark., 1986), büyüme hormonu (Barnard ve ark., 1991), insülin (Levy ve ark., 1986), progesteron (Wei ve ark., 1993) ve prolaktin (Clément ve ark., 1999) reseptörleri de bulunmaktadır.

İnsanda 1 ila 10 haftalık ömre sahip olan osteoblastlar, apoptoz yoluyla yok olarak, kemik yüzeyini örten hücrelere veya osteositlere dönüşebilmektedir (Aubin ve Liu, 1996). Kemik yüzeyini örten hücreler, kemik remodelinginin aktivasyonunda önemli bir rol oynayan endostiyum ile örtülü endosteal yüzeyde bulunur (Fernández ve ark., 2006).

2.2.1.2. Osteositler

Osteoblastlar kendi sentezledikleri matriks ile örtülerek osteositlere dönüşür (Data ve ark. 2008). Osteoblastlara oranla daha az aktivite gösteren bu hücreler, kemik yapının korunmasında temel rol oynarlar (Mikuni-Takagaki, 1999; Kamioka ve ark., 2001; Zhao ve ark., 2002; Han ve ark., 2004). Erişkin iskeletinin kemik hücrelerinin %90-95'inden fazlasını oluşturan osteositler, canlılıklarını yıllar boyunca korur (Bonewald, 2007). Osteositlerin, kemik yapısının ve kütlesinin korunmasından sorumlu, mekanik

uyaranlara hassas hücreler olduğu konusunda da bir fikir birliği oluşmuştur (Duncan ve Turner,1995; Pavalko ve ark. 2003). Bu hücrelerin kemik dokudaki gerilime cevap verdikleri ve osteoklastları ihtiyaç alanlarına çekerek remodelingi artırdıkları düşünülmektedir (Lanyon,1993; Roodman, 1996).

Genç osteositler, osteoblastların birçok özelliğine sahip olmakla birlikte, bu hücrelerin hacimleri ve protein sentezleme kapasiteleri daha azdır. Kalsifiye dokunun derinlerinde yer alan daha yaşlı osteositlerin hacimleri ise çok daha küçüktür ve sitoplazmalarında glikojen birikmiştir (Hadjidakis ve Androulakis, 2006).

Her biri matriks ile çevrili olan osteositler, kendi aralarında ve diğer kemik hücreleriyle kemik rezorpsiyonunun stimülasyonunda rol oynadığı düşünülen dentritik uzantılarının oluşturduğu ağ yoluyla iletişim kurarlar (Kamioka, 2001; Zhao ve ark., 2002; Hadjidakis ve Androulakis, 2006).

2.2.1.3. Osteoklastlar

Kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden kaynak alan osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan sorumlu kemik hücreleridir. Yaklaşık 100µ büyüklüğünde, çok çekirdekli hücreler olan osteoklastlar erişkin iskeletindeki tüm kemik hücrelerinin %1'den az bir kısmını meydana getirirler (Fernández ve ark., 2006). Her 1mm³ kemikte, yaklaşık 2-3 tane osteoklast bulunmaktadır. Osteoklastların sayıları aktif kemik yenilenmesinin arttığı bölgelerde artar (Roodman, 1996). Bu hücrelerin yaşam süreleri günlerle ifade edilecek kadar kısadır (Bonewald, 2007).

Osteoklast hücreleri hareketli, çok çekirdekli, lizozomal enzimler içeren hücrelerdir (Sommerfeldt ve Rubin, 2001). Bu hücreler ayrıca mitokondri ve serbest ribozomdan zengindir ve yaygın bir golgi kompleksi içerir (Vaes,1988). Bu hücrelerin membranları önemli iki özelliğe sahiptir: Rezorpsiyonun gerçekleştiği tırtıklı kenar ve matrikse bağlanmayı sağlayan integrinlerin bulunduğu mikrofilyamentten zengin düz alandır. Tırtıklı yüzeyler, hidroklorik asit ve proteolitik enzimin salgılanacağı hücre zarının yüzey alanını artırmaktadır. Osteoklastlar, rezorbe edilecek alana hareket ederek, tırtıklı kenarlarıyla mineralize doku yüzeyine tutunur ve bu alanın kenarlarını integrinler ile örter (Fernández ve ark., 2006). Tırtıklı kenarların bağlandığı yüzeylerde, osteoklastların varlığı ile karakterize çukurcuklar oluşur (Roodman, 1996).

Osteoklastik aktivite lokal olarak etki gösteren sitokinler ve sistemik hormonlar tarafından kontrol edilmektedir (Hadjidakis ve Androulakis, 2006). Kalsitonin (Warshawsky ve ark., 1980) androjen (Mizuno ve ark.,1994), tiroid hormonu (Abu ve

ark., 1997), insülin (Thomas, 1998) ve interlökin-1 (Xu ve ark., 1996) için osteoklastik reseptörler tanımlanmıştır.

2.2.2 Kemik Remodelingi

Kemik sabit bir destek dokusu olmayıp sürekli olarak yıkım ve ardından yeni kemik oluşumu şeklinde yeni yapılanma gösterir. Canlı kemik dokusu, mekanik zorlama çizgileri boyunca matriks ile mineral depolarını devamlı yeniler ve adapte eder. Normal koşullar altında her iki olay dengeli bir biçimde devam eder ve oluşan kemik dokusu miktarı rezorbe olan kemik dokusuna eşittir. Kemikte bulunan osteoklastlar yaşlanan kemiğin hem mineral hem de protein matriksini rezorbe ederek bir boşluk oluştururlar. Daha sonra bu boşluk osteoblastlar tarafından kalsifiye olmamış kemik matriksi ile doldurulur. Eski kemikte rezorbsiyon olmaksızın yeni kemik yapımı olmamaktadır (Alpar, 1980a).

Kemiğin yeniden yapılanması, kemiğin yapılanmasından farklı bir durumdur. Yeniden yapılanma eski kemiğin yeni kemikle yer değiştirmesini sağlayan ve hayat boyu devam eden hücresel olaylar zinciri olarak görülmelidir. Kemiğin yapılanması ise çocuklukta ve adolesan devrede kemiklerin büyümesi ile seyreden bir durumdur. Yetişkinde de kemik metabolizması devamlı olarak aktiftir. Kemik yaşlanması ile ortaya çıkan mikrofraktürleri tamir için veya değişen mekanik strese bağlı olarak kemik gücünü artırmak için kemiğin yeniden yapılanması zorunludur. Kemiğin yeniden yapılanma yerleri: periosteal kılıf, Haversian kılıf ve endosteal kılıftır. Fizyolojik gereksinimlere göre bu üç kılıfta değişik cevaplar ortaya çıkabilir. Bu olay çeşitli hücrelerin diferansiye olarak rezorbsiyonu yapan osteoklast şekline dönüşmeleri ile başlar. Daha sonra bu osteoklastlar aktive olarak rezorbsiyonu başlatırlar. Rezorbsiyonun tamamlanmasından sonra ise bu alan osteoblastlar tarafından işgal edilerek yeni kemik yapımı mümkün olur. Kemik rezorbsiyonu ve formasyonu her zaman bir eşleşme şeklinde birbirini takip ederler. Hiçbir zaman sadece formasyon yada sadece rezorbsiyon söz konusu olamaz. Osteoklastik kemik rezosbsiyonu daha kısa sürede tamamlanırken, formasyon için harcanan zaman daha uzun olup üç aydan daha fazladır (Alpar, 1980a).

Kompakt kemikte yeniden yapılanma, yaşlı kemiğe doğru daha progresif ilerleyip korteks boyunca bir kanal açan osteoklastlar tarafından başlatılır. Bu alana “cutting cone”(kesik koni) denir. Bu açılan alanın hemen gerisinden başlayarak vasküler stroma

ve az diferansiye hücreler kaviteye doğru ilerler. Ortama eklenen aktif osteoblastlar ise bu bölgede yeni bir haversian sistemin oluşmasını sağlarlar (Alpar, 1980a).

Trabeküler kemikte ise osteoklastik aktivasyon Hawship lakuna denilen kemik iliği duvar yüzeyindeki boşluklarda oluşur. Buraları daha sonra aktif osteoblastlar tarafından doldurulur (Alpar, 1980a).

Kemiğin yeniden yapılanmasında tetik veya osteoklastları aktive ederek rezorbsiyonu başlatan mekanizma iyi bilinmemekle birlikte osteoklastların aktive olması için ortamda aktif osteoblast varlığı gereklidir. Rezorbsiyonu başlatan uyarıcının osteoblast kökenli bir ürün olduğu düşünülmektedir (Goldstein ve Bonadio, 1998).

Osteoklastlar, kemik yüzeyi boyunca hareket edebilen ve kemik yüzeye yapışma yeteneği olan hücrelerdir. Osteoklast aktivasyonundan hemen sonra osteoklastın bu yapışma yüzeyi tırtıklı bir görünüm alır ve bu yüzden osteoklastlardan proteolitik enzimler salınır. Osteoklastlar ortamın pH'ını devamlı H⁺ salgılayarak asidik yaparlar. Kemiğin rezorbsiyon ortamındaki proteolitik enzimler ve düşük pH, kemiğin organik kısmının ve mineral sindirimi için gereklidir. Rezorbsiyon aktivitesi belli bir derinliğe ulaştıktan sonra osteoklastlar buradan ayrılır ve başka bir rezorbsiyon kavitesi yapmadan önce kemik boyunca yer değiştirirler. Osteoklastların matriks sindirimi için sentezlediği enzimler fosfatazlar, sülfotazlar, beta-glukuronidaz ve metalloproteinazlardır (Einhorn, 1995).

Kemiğin yeniden yapılanmasına katılan hücrelerin tamamı “Basic Multicellular Unit” veya “Bone Remodeling Unit” adını alır. Bu birimin lokal olarak devamlılığı kemik kitlesinin korunmasında son derece önemlidir. Kemik yeniden yapılanmasının son ürünü yeni bir kemik birimidir ki buna “Bone Structural Unit” adı verilir (Goldstein ve Bonadio, 1998).

Birim zamanda bir birim kemik volümündeki rezorbe olan ve daha sonra yapılan kemik miktarı, kemik dönüşüm hızı olarak adlandırılır. Kemik dönüşüm hızı trabeküler kemikte kompakt kemikten çok daha hızlıdır (Alpar, 1980a, 1980b)

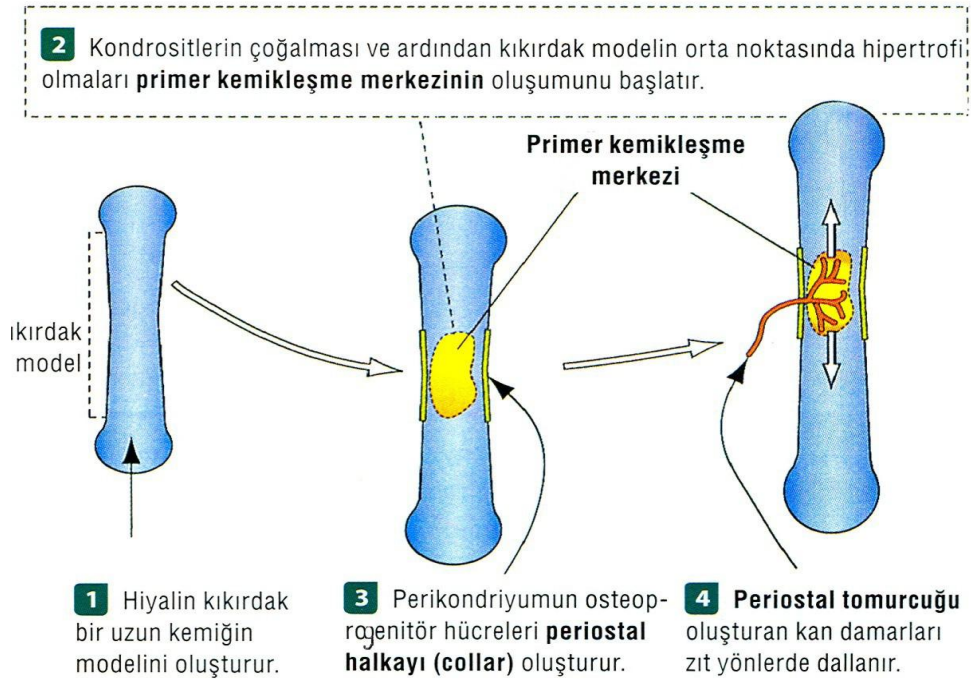
2.2.3 Kemikleşme

Kemik oluşumu iki farklı yolla oluşur: endokondral kemikleşme ve intramembranöz kemikleşmedir.

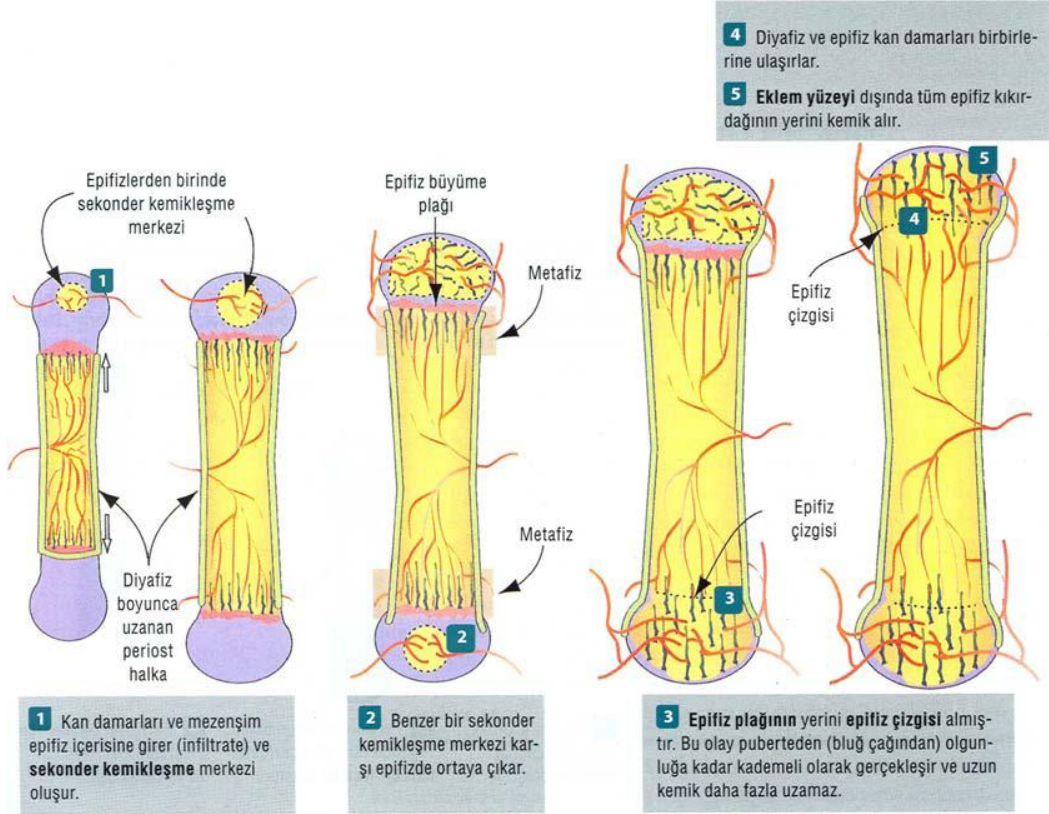
2.2.3.1 Endokondral kemikleşme

Kemik oluşumu için kıkırdak çatının varlığı gereklidir. Uzun ve kısa kemikler bu yolla kemikleşir. İki aşamada oluşur: hyalin kıkırdak bir çatının oluşması ve kıkırdak yapının

büyümesi ve kemik çatı için bir model olması, rezorbsiyonu ve yeni kemik oluşumudur. Kemik oluşacak yerde hyalin kıkırdak bir model oluşur. Kıkırdak model içindeki kondrositler hipertrofiye uğrar, sitoplazmalarında glikojen depolarlar ve vakuolize hale gelirler(Resim 1). Kondrositler hipertrofi sonucu kalsifiye hale gelirler. Diyafiz kıkırdağındaki perikondrium damarlanır. Kıkırdak hücreleri osteoprogenitör hücrelere döner, perikondrium periosta döner. Yeni osteoblastlar kemik matriksi salgırlar ve intramembranöz kemikleşme yolu ile subperiosteal kemik manşet yapısının kıkırdak yüzey üzerinde oluştururlar. Kemik manşet kondrositlerin beslenmesine engel olur. Oluşan iskemi, kondrositlerde önce hipertrofiye, ardında diyafizin orta kısmından başlayarak tahrip olup, ölmelerine neden olur. Kıkırdak modelin ortasında birbiriyle devamlı boş kaviteler oluşur ve bunlar ilerideki kemik iliği kavitesini meydana getirir. Kemik yapının aralarında osteoklastlar sayesinde periosteal delikler açılır ve bu delikler osteoprogenitör hücreler, hematopoetik hücreler ve kan damarları ile kıkırdak modele gerekli besin ve oksijeni sağlarlar. Damarlarla gelen kalsiyum ve fosfor iyonları, alkalin fosfataz aracılığı ile birleşerek kıkırdak matrikse çöker ve böylece diyafizde bir kemikleşme merkezi ortaya çıkar. Osteoprogenitör hücreler osteoblastlara farklılaşarak kalsifiye kıkırdak/kalsifiye kemik kompleksi haline gelir (Gartner ve Hiatt, 2001; Kierszenbaum, 2006)(Resim 2).



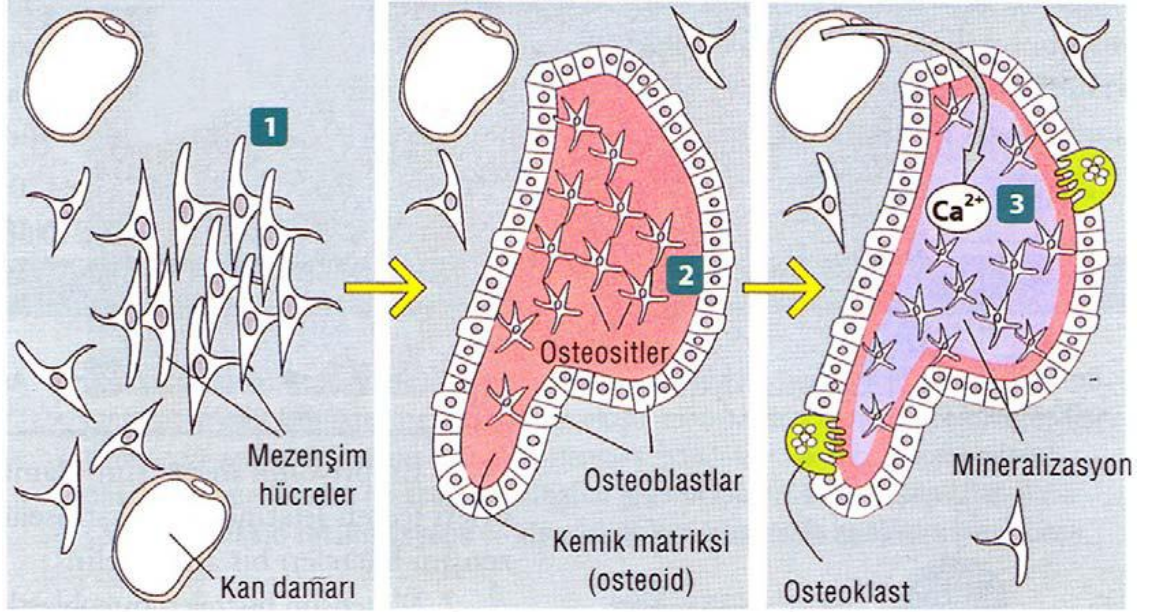
Resim 1: Endokondral kemikleşme, birincil kemikleşme merkezinin oluşumu (Kierszenbaum, 2006)



Resim 2: Endokondral kemikleşme, ikincil kemikleşme merkezinin oluşumu (Kierszenbaum, 2006)

2.2.3.2 İntramembranöz kemikleşme

Mezenkimal dokular içerisindeki kemik oluşumdur. Çoğu yassı kemik bu yolla iyileşir. Organizmada kafatası, sternum, pelvis gibi yassı kemiklerde, yüz kemiklerinde, mandibulanın ‘processus coronoideus ve simfizisi’ dışındaki bölgelerinde, kısa ve uzun kemiklerin kompakt kısımlarında görülür. Mezenkimal hücreler osteoblastlara farklılaşarak kemik matriksi oluştururlar. Oluşturdukları trabeküler kemik yapıları primer kemikleşme merkezi olarak adlandırılır. Trabeküllerin kollajen yapıları birbirine paralel yapıda değildir. Kalsifikasyon ve osteoid oluşumunu takiben osteoblastlar osteosit haline gelir. Mezenkimal hücrelerin mitotik çoğalması ile osteoprogenitör hücreler ve osteoblastlar oluşur ve yeni kemik oluşumu devam eder. Kansellöz yapı içerisindeki trabeküler yapı yeterli olunca içlerindeki interstisyel vasküler bağ dokusu kemik iliği haline gelir. Oluşan birçok kemikleşme merkezi birleşerek oksipital kemik gibi yapıları yaparlar. Kalsifiye olmayan mezenkimal hücreler periost ve endosteuma döner. (Gartner ve Hiatt, 2001)(Resim 3).



Resim 3: (1) İntramembranöz kemikleşme, mezenkimal bağ dokusundan direkt olarak kemik şekillenmesidir. (2) Mezenkim hücreleri hızlı bölünme gösterir ve önce osteoprogenitör hücreye farklılaşarak, sonra da osteoblastlara dönüşerek kemik matriksini şekillendirirler. (3) Kılcal damarlardan osteoid dokuya kalsiyum ve fosfor iyonları taşınarak, osteoblastların salgıladığı alkalen fosfataz aracılığıyla kalsiyum fosfat moleküllerine dönüşerek kalsifikasyonu sağlarlar. Osteoklastlar kemikleri iç yüzlerinden rezorbe ederken, osteoblastlar da diğer bir taraftan yeni kemik lamelleri eklerler. Birincil kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkar, geriye sadece ikincil kemik yapısındaki trabeküller kalır (Kierszenbaum, 2006)

2.2.3.3 Süturda Kemikleşme

Birbirine komşu iki kemik arasında bulunan sütur, bir bağ dokusu şeridinden ibarettir. Süturda karşı karşıya gelen iki kemiğin üzerini örten periost süturda da devam ediyormuş gibi düşünülebilir. Her iki kemik periostu süturda ayrı ayrı birbirlerine sırtlarını vermiş olarak, iki ayrı periost halinde devam etmektedir. Periost bir bağ dokusu membranıdır. Periostun en üst tabakası fibröz bir tabaka olup fibroblastlar, kollojen lifler, damar ve sinirlerden oluşmuştur. Periostun kemiğe komşu tabakası ise esas kemik yapan kambiyum tabakası olup osteoblastların çoğaldığı, osteoblastlar tarafından salgılanan kollojen lifler üzerine kalsiyum tuzlarının çökelerek sharpey lifleri haline dönüştüğü ve kemiğin imal edildiği tabakadır. Süturda karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı ayrı birer kambiyum tabakası ve fibröz dokudan oluşan birer kapsüler tabakası vardır. İki kapsüler tabaka arasında da kan damarlarının bulunduğu bir ara tabaka bulunur. Süturada karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı ayrı birer kambiyum tabakası bulunduğundan her iki kemik de ayrı ayrı büyür. Her iki kemik eşit miktarlarda büyüebildiği gibi biri diğerinden daha fazla büyüebilir (Ülgen, 2000).

2.3 Parathormon

2.3.1 Yapısı ve Biyosentezi

Ekstraselüler sıvıda kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonunda esas rol oynayan paratiroid bezleri ilk kez 1880 yılında Sandstrom tarafından tanımlanmıştır. 1896'da Vassale, köpekte paratiroid bezlerinin tümüyle çıkarılmasının ciddi tetaniye neden olduğunu göstererek paratiroidler ile mineral metabolizması arasındaki ilişkiye ilk kez dikkati çekmiştir (Wernly ve ark., 1974).

Parathormon (PTH)'un biyolojik olarak aktif ucu, amino ucudur. 84 aminoasitli polipeptid halinde periferik dolaşıma sekrete edildiğinde hemen daima küçük fragmanlara ayrılır. İlk bölünme 33 ve 34. aminoasitler arasında oluşarak amino terminal fragman salınır. PTH ve aktif fragmanlarının sadece birkaç dakikalık yarı ömrü mevcut iken, PTH'nın birçok fragmanının yarı ömrü birkaç saattir. Bu fragmanlar immünolojik aktiviteye sahiptir, fakat biyolojik aktiviteleri yoktur (Nusynowitz ve Klein, 1973).

2.3.2 Etki Mekanizması

Paratiroid hormon reseptörü hem PTH'yı hem de Paratiroid hormon ile ilişkili protein (PTHrP)'i bağladığı için PTH/PTHrP reseptörü adını almaktadır. PTH/PTHrP reseptörü G-protein reseptörleri süper ailesindedir. Bu reseptörlerin intraselüler bağlantılarını G-proteini sağlamaktadır. G-proteinleri heterodimerik yapıda olup α , β ve γ subünitelerinden meydana gelmektedir. İnaktif durumdaki α subünitesine Guanozin di fosfat bağlıdır. PTH'nın reseptöre bağlanması ile G proteini Guanozin di fosfat yerine Guanozin trifosfat bağlar. Adenil siklaz veya fosfolipaz C aktivasyonu başlar. Adenil siklaz stimülasyonu sonucunda oluşan siklik adenozin monofosfat (cAMP) böbrekte PTH'nın fosfatürik ve kalsiyum tutucu etkilerini aynen göstermektedir. Şu halde cAMP, PTH'nın 1- α hidroksilaz üzerine olan etkilerine aracılık eder. Bu arada α subünitesinin Guanozin trifosfataz aktivitesine sahip olması nedeniyle Guanozin trifosfat tekrar Guanozin difosfata dönüşerek reseptörün aktivitesi sonlandırılır (Jameson ve Weetman, 2004).

2.3.3 Biyolojik Aktivitesi

PTH, paratiroid şef hücrelerinde üretilir, depolanır ve uyarılara yanıt olarak salınır. Paratiroid hormonun paratiroid bezinden salınışı dinamiktir ve ekstraselüler kalsiyum düzeyine bağlıdır. Serum kalsiyum düzeylerinde azalma ile birlikte serum PTH

seviyesinde artış gözlenir. PTH'nın kemik metabolizması üzerine direk ve indirek etkileri mevcuttur. PTH direk etkisini, osteoblastların aktivasyonu ve renal tübüler hücrelerde kalsiyum geri emilimi ile fosfor atılımını artırmak yolu ile kemik yapımını uyararak gerçekleştirmektedir. PTH indirek etkisini ise böbrekte 1- α hidroksilaz enzim aktivasyonu ile D vitamininin inaktif formu olan 25-hidroksivitamin D'nin, D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D metabolitine dönüşümünü sağlayarak gösterir. Oluşan aktif D vitamini etkisi ile bağırsaktan kalsiyum geri emilimi artırılır, böylece serum kalsiyum dengesi korunur (Potts, 2005).

2.3.3.1 Paratiroid Hormonunun Kemik Üzerine Etki Mekanizması

Paratiroid hormon kemikte kompleks etkiler ortaya çıkarır. PTH, osteoblastlar ve osteoblast prekürsörleri üzerindeki etkisini direk olarak hem osteoblast farklılaşmasını artırarak hem de osteoblast apoptozunu azaltarak yapar. PTH'nın kemik rezorbtif etkisinin osteoklast farklılaşmasını regüle eden hücre sinyalizasyon molekülleri üzerine olan indirek etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. PTH'nın kemik metabolizması ile ilişkisini gösteren mekanizmalardan biri RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa Ligand) sistemidir. RANKL osteoblast prekürsörleri üzerinde bulunur ve osteoklast prekürsörleri üzerindeki RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa) reseptörlerine osteoklast farklılaşmasına aracılık etmek üzere bağlanır. PTH eksikliği, RANKL üretimini artırır ve bu indirek mekanizma vasıtasıyla kemik rezorbsiyonunu uyarır (Aubin ve Bonnelye, 2000; Boyle ve ark., 2003).

Ekstraselüler sıvının içerdiği toplam kalsiyum miktarına göre kemikte yaklaşık 1000 kat daha fazla kalsiyum bulunduğundan, plazma PTH miktarı belirli bir dönem yüksek bile olsa, kemiklerde ani bir değişikliğe sebep olmamaktadır. Ancak aylar süren uzun bir süre PTH'nın fazla salgılanması, aşırı absorpsiyon sonucu, tüm kemiklerde çok nükleuslu osteoklastlarla dolu geniş boşlukların oluşumuna yol açabilmektedir (Guyton ve Hall 2001).

PTH, kemik rezorbsiyon hormonlarından üzerinde en çok çalışılanıdır. Organ kültürlerinde rezorbsiyonu direk uyardığı gösterilmiştir. PTH'nın düşmesi kemik mineralinin çözülmesini kolaylaştırır. PTH lizozomal enzimlerin salınımını stimüle eder. Bu enzimler de matriksin degradasyonunu sağlar ve kollejenaz sekresyonu sağlar (Alpar, 1980a).

2.3.3.2 Kemik Üzerine Etkisi

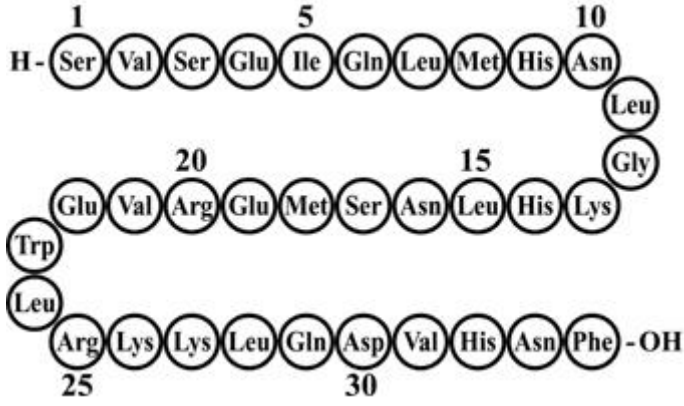
PTH'nın kemik üzerine etkisi çok karmaşıktır. Yüksek PTH düzeylerinin özellikle kortikal kemikte katabolik etkisi ve kemik mineral yoğunluğunu azalttığı bilinmektedir. PTH'nın artmış düzeylerine günlerce devamlı olarak maruz kalınması osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunda artışa yol açması sonucunda kemikten kalsiyum ve fosfatın salınımı uyarılır. Ancak düşük dozlarda intermitant uygulanması osteoblast sayı ve aktivitesinde artışa neden olarak kemik mineral yoğunluğunu artırmaktadır (Rubin ve ark, 2002; Human ve Lane, 2006). Hayvanlarda veya osteoporotik hastalarda PTH'nın aralıklı olarak günlerce uygulanması kemik yıkımından çok kemik formasyonunda net bir uyarılmaya yol açmıştır (Jameson ve Weetman, 2004).

PTH reseptörleri olan osteoblastlar ve stromal hücre prekürsörleri PTH'nın kemik oluşturucu etkilerinde çok önemlidir. PTH reseptörleri olmayan osteoklastlar ise kemik yıkımında aracılık eder. Osteoklastların PTH aracılığı ile uyarılmasının indirek olduğuna inanılır. Bu olay kısmen osteoblastların osteoklastları aktive etmek için salgıladıkları sitokinler üzerinden gerçekleşir (Jameson ve Weetman, 2004).

2.4 Teriparatid

Osteoporoz tedavisinde insan parathormonunun PTH 1-84 ve PTH 1-34 şeklinde 2 formu kullanılmaktadır. Rekombinant teknoloji sayesinde üretilen teriparatid, tüm uzunluğu 84 amino asitlik parathormon molekülünün 1-34 amino asit segmentini temsil eder ve biyolojik olarak aktif 34 amino asitlik N-terminal zincirinin insan rekombinant preparatıdır (Resim 4). Bu preparatın 20 µg enjektabl formu 2002 yılında yüksek kırık riskine sahip postmenopozal ve erkek osteoporozu tedavisi, 2009 yılında da glukokortikoidle ilişkili osteoporoz tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almıştır. PTH'nın insan rekombinant PTH 1-84 formu ise Avrupa'da onay almıştır (Girotra ve ark., 2006).

Teriparatid, 20 µg/sk/gün dozunda uygulanmaktadır. Bununla birlikte teriparatidin yeni uygulama şekillerinin etkinliği çalışma aşamasındadır (Cosman ve ark., 2010).



Resim 4: Teriparatid yapısı

2.4.1 Teriparatid Yan Etkileri

Genel olarak teriparatid enjeksiyonları iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık ve ağrı, baş ağrısı, bulantı, bacaklarda kramp, geçici ortostatik hipotansiyon ve geçici hiperkalsemi görülebilir. Yaşam boyu günlük teriparatid ile tedavi edilen 344 rat üzerinde yapılan bir çalışmada deney hayvanlarında osteosarkom riskinin arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle teriparatid artmış kemik tümörü riski olan hastalarda kullanılmamalıdır. Teriparatidin osteoporoz dışı metabolik kemik hastalıklarında (paget hastalığı ve hiperparatiroidi), sebebi bilinmeyen alkalen fosfataz yüksekliği, hiperkalsemi ve iskelet sisteminin radyasyona maruz kalması durumunda kullanılması önerilmemektedir. Tedavinin süresi, Avrupa’da 18 ay, Amerika Birleşik Devletleri’nde 24 ay ile sınırlıdır (Vahle ve ark., 2004; Kanis ve ark., 2008; Pleiner-Duxneuner ve ark., 2009).

2.4.2 Kimyasal Yapısı

Ticari olarak sunulan bu ilaç her bir 2.4 ml kullanıma hazır kalem 600 µg teriparatid içerir. Her doz 20 µg teriparatid içerir. Her bir kullanıma hazır kalemde toplam 28 günlük doz bulunur. Teriparatid, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak eşerişiyakoli bakterisi içinde üretilmektedir. Her 1ml’de 3 mg metakrezol içerir. Her dozda 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum içerir, yani esasen sodyum içermez.

2.4.3 Etki Mekanizması

Endojen 84-aminoasitli paratiroid hormon kemik ve böbrekte kalsiyum ve fosfat metabolizmasının primer düzenleyicisidir. Teriparatid endojen insan paratiroid hormonunun aktif parçasıdır (1-34 amino asit içeren). Teriparatid fizyolojik etkileri

kemik yapıcı hücrelerin üzerindeki doğrudan etkileri ve dolaylı olarak bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu ve kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu ve böbrekten fosfat atılımını artırması suretiyle kemik yapımının uyarılmasıdır (Locklin, 2003).

Teriparatid ve intakt paratiroid hormon (endojen PTH) biyolojik etkilerini, osteoblastlarda ve renal tübüler hücreler üzerinde yerleşmiş, spesifik G protein bağımlı, yüksek afiniteye sahip hücre yüzey reseptörlerini açığa çıkararak gösterirler. Her iki molekül reseptörleri de benzer şekilde afiniteye sahiptir; bu nedenle kemik dokuda ve böbrekler üzerinde benzer fizyolojik etkiler ortaya çıkarırlar. Ligandların reseptörlere bağlanması, protein kinaz 1 siklik monofosfat, protein kinaz C ve fosfolipaz yollarının aktivasyonuna yol açar. Bu yolların aktivasyonu ile aktive osteoblast sayısında artış, osteoblast apoptozisinde azalma, kemik sınır hücrelerinin yeni şekillenmiş osteoblastlarla güçlenmesi ile kemik dayanıklılığı, kütlesi, çap ve kalınlığında artış sağlanır (Stroup ve ark., 2008; Pleiner ve ark., 2009).

Aslında sürekli olarak PTH'ya maruz olma, hiperparatiroidizmde olduğu gibi, osteoklastların farklılaşmasını ve kemik yıkımını artıran bir etkiye neden olmaktadır. Oysa PTH aralıklı olarak verildiğinde daha çok osteoblastlar uyarılmakta ve yeni kemik yapımı stimule edilmektedir. Teriparatid, trabekülanın kalınlığını artırarak kemik mineral yoğunluğunu artırmasının yanı sıra kortikal kalınlığı da arttırarak kemiğin dayanıklılığını arttırmakta ve mikromimari yapıyı kuvvetlendirmektedir (Seeman, 2001; Rubin, 2002; Ishizuya, 2012). Teriparatidin sistemik maruz kalma paterni iskelet sistemi üzerine olan etkisini belirler. Teriparatidin aralıklı uygulanması ile gerçekleşen trabeküler ve kortikal (periosteal ve/veya endosteal) kemik yüzeylerindeki yeni kemik yapımı, teriparatidin osteoblastik aktiviteyi osteoklastik aktiviteden daha fazla oranda uyarmasına bağlıdır (Locklin, 2003).

PTH'nın anabolik etkileri, PTH'nın özellikle düşük dozda ve aralıklı uygulanması ile daha net olarak izlenebilmektedir. Teriparatid kemik yapım belirteçlerinin düzeylerinde hızlı bir yükselmeye neden olur, bunu takiben bir süre sonra kemik yıkım belirteçlerinde daha yavaş ve daha düşük oranda artış meydana gelir. Teriparatidin kemik yapımını, kemik yıkımından önce uyarması ile "anabolik pencere" olarak isimlendirilen, iskelet sistemi üzerindeki anabolik etkisi meydana gelir (Rubin ve ark., 2002; Girotra ve ark., 2006). Anabolik etki trabekül, endosteal kemik ve periosteal kemiği de içeren tüm kemik yüzeylerinde kemik formasyonunu sağlar. Teriparatid ile tedavi sırasında kemik turnover markırlarında erken ve hızlı olarak artış oluşur; bunu kemik rezorbsiyon markırlarının artışı izler. Teriparatid tedavisi preosteoblast hücre

popülasyonu ve osteoblastların genişlemesiyle ilişkilidir. Bu genişleme istenen kemik formasyonunun oluşmasını sağlar; kortikal kalınlık artar, kemiğin mikro yapısal kuvvetini geliştirir (Dempster ve ark., 2001; Moggetti ve ark., 2011).

2.4.4 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Teriparatid standart bir seri testte genotoksik olmamıştır. Ratlarda, farelerde veya tavşanlarda teratojenik etkilere neden olmamıştır. Günde 30–100µg/kg dozlarda teriparatid uygulanan gebe ratlarda veya farelerde önemli etkiler gözlenmemiştir. Ancak, günde 3–100 µg /kg dozlar uygulanan gebe tavşanlarda fetal rezorpsiyon veya yavruların büyüklüğünde azalma meydana gelmiştir. Neredeyse yaşamları boyunca günlük enjeksiyonların uygulandığı ratlarda doza bağımlı abartılı kemik yapımı ve muhtemelen bir epigenetik mekanizmaya bağlı olarak osteosarkom insidansında artış meydana gelmiştir (Sato ve ark., 2002; Vahle ve ark., 2002). Alkihary ve ark. (2005) ratlarda yaptıkları uzun süreli teriparatid uyguladıkları çalışmalarında çoklu histolojik kesitlerde osteosarkoma rastlamışlardır. Teriparatid ratlarda herhangi tipteki bir neoplazinin insidansını artırmamıştır. Ratlarda ve insanlardaki kemik fizyolojisindeki farklılıklar nedeniyle, söz konusu bulguların klinik önemi muhtemelen minör niteliktedir. Ayrıca, klinik çalışmalarda veya tedavi sonrası takip çalışmasında osteosarkomlar gözlenmemiştir (Alkihary ve ark., 2005).

2.4.5 Teriparatid ve Kemik İyileşmesinde Hayvan Modelleri

Bazı klinik çalışmalar, hayvanlarda lokal (Fang ve ark., 1996), sistemik (Andreassen ve ark., 1999,2001,2004; Kim ve Jahng, 1999; Hülzer ve ark., 1999; Jahng ve Kim, 2000; Skripitz ve ark., 2000; Skripitz ve Aspenberg, 2001a,2001b; Nakajima ve ark., 2002; Seebach ve ark., 2004; Alkihary ve ark., 2005; Komatsubara ve ark.,2005; Nakazawa ve ark., 2005) ve hem lokal hem sistemik kombinasyonu (Chen ve ark., 2003) olarak teriparatid uyguladıklarının osteointegrasyon ve kemik iyileşmesini güçlendirdiğini göstermişlerdir.

Teriparatidin kemik iyileşmesindeki etkisini inceleyen ilk çalışmalar Andreassen ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalarda, insanlar için suprafizyolojik değerler olan 60-200 µg/kg günlük dozlar uygulanmıştır. Bu ve daha sonraki çalışmalar 60 µg/kg teriparatid günlük dozun rat tibia kırık modellerinde, kırık kuvveti ve kallus kalitesini arttırdığını göstermiştir. Bu kallus, normal kallustan daha hızlı olgunlaşmaya ve mineralize olmaya devam eder (Andreassen ve ark., 2004).

Kırık bölgesine teriparatidin lokal olarak uygulanımının kemik rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir (Fang ve ark., 1996; Chen ve ark., 2003; Chan HL. ve Mc Cauley, 2013). Chenn ve ark. (2003) lokal, sistemik ve kombine teriparatid uygulanımının sonuçlarını karşılaştırmış ve kombine tedavi grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda kemik mineral yoğunluğu ve mikro radyografik analizde daha büyük bir kemik alanına eğilim göstermiştir.

Komatsubara ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada subkutan olarak 10 µg/kg/gün veya 30 µg/kg/gün teriparatid uygulanan ratlarda, teriparatid woven kemiğin lamellar kemiğe remodelingini hızlandırarak ve kallus boyutunu arttırmadan yeni kortikal kemik formasyonu ile kırık kemiğin mekanik gücünü geliştirdiği gösterilmiştir.

Nakazawa ve ark. (2005), 10 µg/kg teriparatid ile hayvanları tedavi etmiş ve tedavi grubu hayvanları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 4 günde teriparatid ile tedavi edilen grupta kırık kallusundaki kırıkta 1.4 kat bir artış görülmüş ve aralıklı PTH uygulanımı ile kondroprogenitör hücrelerin uyarıldığı izlenmiştir.

Alkhiary ve ark.(2005), kapalı rat kırık modelinde günlük olarak 5 µg/kg ve 30 µg/kg teriparatid uygulamışlardır. 21.günde 30 µg/kg ile tedavi edilen hayvanlarda kırık kallusu hacim, sertlik, torsiyonel kuvvet, yoğunluk ve kırıkta hacminde artış göstermiştir. Benzer etkiler 5 µg/kg ile tedavi edilen grupta 35 günde görülmüştür. Torsiyonel kuvvet ve kallusun kemik mineral yoğunluğu, kontrol hayvan kallusları ile karşılaştırıldığında 30 µg/kg ile tedavi edilen grupta 84 günde en üst seviyede bulunmuştur.

Rickard ve ark. (2006), adipojenik durum altında insan kemik iliği mezenkimal kök hücrelerini incelemiştir. Günde, saat başı teriparatid uygulanan kültürde alkalin fosfat aktivitesinde artış, adiposit sayısında azalma, teriparatidin etkisi altında kök hücrelerden osteoblast yapısına doğru kayma tespit etmişlerdir. Aynı mezenkimal kök hücreler, teriparatid ile aynı işlemler sonucunda kondrojenik yapıya da dönüşebilmişlerdir.

Manabe ve ark. (2007), insanlarınkine benzer havers remodeling sistemine sahip, daha büyük bir hayvan olan sinomolgus maymunlarında femoral osteotomi modelini teriparatid ile tedavinin kırık iyileşmesi sürecini hızlandığını göstermek için kullanmışlardır. Denekler, kırık oluşumundan sonra 26 haftaya kadar sakrifiye edilmemişlerdir. Teriparatid ile tedavi edilen denekler, kontrol tedavi grubuyla kıyaslandığında kırık bölgesinde artmış mineralizasyon ile birlikte daha olgun kallus göstermişlerdir. Kemirgenlerde kırık iyileşmesi raporlarının tersine kallus, teriparatid ile

tedavi edilen maymunlarda, tedavi grubu maymunlarıyla karşılaştırıldığında daha küçük bulunmuştur. Çünkü kemik remodelinginde kırık iyileşmesinin daha ilerlemiş fazına geçildiği bildirilmiştir. .

Friedl ve ark. (2007), teriparatidin yaşlı ratlar üzerindeki etkisini incelemişler ve önemli farklarla yaşlı ve genç hayvanlarda kemik formasyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Genç hayvanlar, mineral apozisyon oranında ve trabeküler sayısında, yaşlı hayvanlar ise osteoblast sayısında ve trabeküler kalınlıkta artış göstermişlerdir. Kök hücre sayıları yaşla birlikte azalmış ve mezenkimal kök hücre stimilasyonu ile teriparatid yaşlı hayvanlarda iyileşmeyi hızlandırmakta rol almıştır.

Kakar ve ark. (2007), fare kırık modellerini kullanmış ve 30µg/kg günlük teriparatid uygulayarak kırık kallusunda kondrosite değişimi hızlandırarak ve kondrosit iyileşmesini arttırarak teriparatidin kırık iyileşmesinin erken fazını öncelikle etkilediğini göstermiştir. Deney grubunda kallus, uzunluk, çapraz kesit alanı ve toplam hacim olarak daha geniş bulunmuştur.

2.4.6 Teriparatidin İmplant Fiksasyonunda Etkisi

Skripitiz ve ark. (2000, 2001b) teriparatid uygulamanının paslanmaz çelik vidanın implant kemik fiksasyonunda ratlarda yeni kemik yapımı ve normal remodeling aşamasını karşılaştırmışlardır. Histolojik incelemeler, implant kemik kontağı ve çevresindeki kemik yoğunluğunun teriparatid ile arttığını göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçları aralıklı PTH uygulamanı tedavisinin ortopedik implantların erken fiksasyonunun ogmentasyonunda yardımcı olabileceğini göstermiştir.

2.4.7 Teriparatidin Distraksiyon Osteogenezinde Kullanımı

Seebach ve ark. (2004), ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada teriparatid uygulamanının distraksiyon osteogenezini sonrasında yeni kemik yapımının konsolidasyonuna etkisini araştırmışlardır. Sonuçlar tedavi edilen modellerde femoral distraksiyon kallusunun, histolojik kemik yoğunluğu ve kemik mineral içeriğinde önemli bir artış göstermiştir.

2.4.8 Teriparatidin Diş Hareketine Etkisi

Salazar ve ark. (2011) ratlarda yaptıkları çalışmalarında 5 ve 7 gün yapılan diş hareketine teriparatid uygulamanın etkisini incelemişlerdir. Teriparatid uygulamanı ile diş hareketinde artış görülmemiştir. Teriparatid uygulanan grupta kemik mineral

yoğunluğunda artış tespit edilmiştir. Çalışma alanında periodontal ligament kalınlığı ve osteoklast sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

2.5 Kalsiyum

İnsan vücudunda en çok bulunan inorganik madde kalsiyumdur. Kalsiyum iyonu birçok biyolojik sistemde önemli bir faktör olarak görev yaptığından, konsantrasyonunun fizyolojik sınırlar içinde tutulması gerekmektedir. Vücutta bulunan toplam kalsiyum miktarı yaklaşık 1000-1200 gr (27-28 Mol)'dır. Bunun % 99'u kemik ve dişlerde, geri kalanı ise ekstraselüler ve intraselüler sıvı ile farklı membran yapılarında yer almaktadır. Kemiklerdeki kalsiyumun çoğu hidroksiapatit şeklinde depo edilmiştir. Ayrıca kemiklerde kristalize olmayan kalsiyum fosfatlar da bulunmaktadır. Plazma kalsiyum düzeyi insanlarda 10 mg/dl (2.5 mMol/L) kadardır. Plazmadaki kalsiyumun %50'si iyonize halde, %40'ı proteine bağlı olarak ve %10'u ise fosfat, sitrat ve bikarbonat gibi anyonlarla oluşturduğu kompleksler halindedir. İyonize ve kompleks halde bulunan kalsiyum fraksiyonları kapiller ve diğer hücre membranlarından geçebilme özelliğine sahiptirler (Guyton, 1991; Bökesoy ve ark., 2000; Sencer, 2001; Mehmetoğlu, 2004).

2.5.1 Kalsiyumun Başlıca Fonksiyonları

Vücuttaki mevcut sinirsel ve hormonal kontrol mekanizmalarının hücre düzeyindeki ortak biyokimyasal komponentlerinden biri de kalsiyumdur. İyonize kalsiyum sinir, kas ve bez hücreleri membran fosfolipidlerine bağlanarak membrana stabilize kazandırmakta ve bu hücrelerin fizyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmelerinde önemli görev almaktadır. Kalsiyum her çeşit kas hücresinde eksitasyonu kontraksiyona, salgı yapan hücrelerde ise eksitasyonu sekresyona bağlayan faktör olarak iş görmekte, kas ve sinir sisteminin uyarılabilme yeteneğini azaltarak dengede tutmaktadır. Kalsiyum, gerektiğinde kalp atımlarını hızlandırmakta ve sistollerini güçlendirmektedir. Antidiüretik hormon ve PTH gibi bazı hormonların hedef dokuları üzerine olan etkilerinde de işe karışmaktadır. Bir başka önemli fonksiyonu ise kanın koagülasyonunda önemli bir kofaktör olmasıdır. Kalsiyum kemiklerin ve dişlerin oluşumuna da katılmaktadır (Bökesoy ve ark, 2000; Yılmaz, 2000; Sencer, 2001; Mehmetoğlu, 2004).

Kalsiyum intersitisyel sıvıların hücreye girmesini kolaylaştırmakta, sıvıların plevra ve perikarda sızmasını önlemekte ve ödem oluşumunu engellemektedir (Yılmaz, 2000).

Hücre düzeyindeki mevcut kalsiyumun bir kısmı membran ile mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi organellerde bağlanmış durumda iken, diğer kısmının ise sitozolde serbest olarak bulunduğu kaydedilmektedir (Kayaalp, 2005). Membranda bulunan kalsiyumun fosfolipidlere bağlanarak membrana stabilite kazandırdığı belirtilmektedir (Sencer, 2001).

İntraselüler kalsiyum fosfat nükleik asitler, nükleotidler, fosfolipidler ve birçok proteinin yapısında bulunmakta ve birçok enzimin aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan fosforilasyon/defosforilasyon reaksiyonlarında önemli görev yapmaktadır (Bökesoy, 2000).

2.5.2 Kalsiyum Metabolizmasının Kontrolü

Plazma kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi kemiklerin tampon fonksiyonuyla ve hormonal yolla gerçekleşmektedir. Kemiklerdeki kalsiyum ve fosfat tuzlarının büyük bir bölümünü oluşturan hidroksiapatit kristalleri kemiğe gevşek olarak bağlı olup ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonları ile dönüşümlü denge içindedirler. Ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının normalin üstüne çıkması bu iyonların kemik tarafından hızlı bir şekilde alınarak depolanmasına, azalması ise kemikten kana geçmesine yol açmaktadır. Değişime hazır olan kalsiyum miktarı kemiğin toplam kalsiyum tuzlarının % 0,5'i, yani 5-10 gr kadardır. Kemiklerin tampon fonksiyonu dışında ayrıca karaciğer ve bağırsaklar başta olmak üzere vücuttaki birçok dokuda bulunan mitokondriler de, bir miktar değişebilen kalsiyum içerdiklerinden, ekstraselüler sıvı kalsiyum iyon konsantrasyonunun sabit kalmasına yardımcı bir tampon sistem oluşturmaktadırlar (Guyton, 1991; Guyton ve Hall, 2001; Kayaalp, 2005).

Kalsiyum metabolizmasına etki eden en önemli faktörler kalsiyotropik hormonlar denilen; PTH, D hormon olarak da bilinen aktif D vitamini ve kalsitonindir. Bunların dışında kalsiyum metabolizmasına etki eden minör faktörler ise büyüme faktörleri, tiroid hormonları, glikokortikoidler ile östrojen ve androjenlerdir. Bu faktörler serum kalsiyum düzeyini, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu, bağırsaktan kalsiyum emilimi ve böbrekten atılımını değiştirerek kalsiyum düzeyini ayarlamaktadırlar (Dipalma, 1989; Kır, 1995; Kayaalp, 2005).

2.5.3 Kalsiyum Regülasyonu

Kalsiyum dengesi gastrointestinal sistemden emilen ve böbreklerden atılan kalsiyum miktarı ile belirlenen tüm vücut kalsiyumu ve kalsiyumun kemik ve hücre dışı

kompartment arasında dağılımını belirleyen hormonal regülasyon ile sağlanmaktadır. Böbreklerle kalsiyum atılımını düzenleyen en önemli hormon PTH'dır. PTH böbreklerde Henle kulpunun çıkan kolu ve distal tübülden kalsiyum reabsorbsiyonunu uyarılmaktadır. PTH düzeyi arttığında idrar kalsiyum atılımı azalır (Bunker, 1994).

Vücut kalsiyumunun sadece %1'inin iskelet dışında yer almasına rağmen kalsiyumun hücre dışı yoğunluğu kalsiyum dengesini sürdürmekte kritiktir. Düşük diyet kalsiyumundan kaynaklanan kalsiyum eksikliği PTH'nın sekresyonunu artırır ve akabinde aktif D vitamininin sentezini harekete geçirir. Sonuç olarak kalsiyum emilmesi kalsiyum seviyesinin homeostazisini sürdürmek için artırılır. Bu yüzden düşük diyet kalsiyum alımının kemik sağlığında bir yan etkisi vardır. Yetersiz kalsiyum alımı kırılmalar için bir risktir (Bunker, 1994).

2.5.4 Beslenmenin Kalsiyum Emilimine Etkileri

En zengin doğal kalsiyum kaynağı süt ve süt ürünleridir. Günlük gereksinim 800-1200mg'dır. İskeletin hızlı gelişmesinden dolayı ergenlik boyunca kalsiyum gereksinimi en fazladır. İskelet gelişimi oranının yaşa bağlı olarak değişmesi, kalsiyum metabolizmasını da değiştirir (Matkovic, 1991; Matkovic ve Heaney, 1992). Hızlı gelişim periyotları boyunca emilim oranının daha yüksek olması, gereksinimleri karşılamaya yardımcı olacak bir adaptasyon sağlar (Matkovic ve ark., 1990).

Hızlı modellenme esnasında, net kalsiyum kazanımı kanda iyonize olmuş kalsiyumu düşürür ve PTH'ı uyararak böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ üretilmesini ve bağırsakta kalsiyumun emilmesi için kalsiyuma bağlanan proteinlerin sentezlenmesini sağlar (Prince, 1993).

Kalsiyumun mutlak ağırlığı veya miktarı emilimi etkiler; ne kadar fazla kalsiyum vücuda alınırsa emilimin verimi de o derece düşer. Fakat emilen mutlak kalsiyum miktarı daha az kalsiyum alan bireylerde daha yüksektir (Cashman ve Flynn, 1996).

Heaney ve ark. (1990), en düşük ağırlıkta %64 oranında ve en yüksek kalsiyum ağırlığında ise %28,6 oranında bir kalsiyum emiliminin olduğunu gözlemiştir. Kalsiyum emilimi hepsi bir seferde alınacağına bir güne homojen olarak yayılmıştır. Yani bir kerede alınan 500mg'lık kalsiyum ilavesi %29 oranında bir emilim vermiş; günde iki kez alınan 250mg %36 ve günde 3 kez alınması ise %40 oranında bir emilim sağlamıştır (Charles, 1992).

Matkovic ve ark. (1990) emilimin düşük alımlarda daha etkili olmasına rağmen yüksek miktarda kalsiyum alan adolesan kızlarda kalsiyum alımı ile muhafazası

arasındaki pozitif bir ilişkinin, düşük kalsiyum alan bireylere göre daha yüksek muhafaza değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Kalsiyum denge eşitliğinde yüksek miktarda kalsiyum alımı, emilim veriminden daha kritiktir.

Kalsiyumlu diğer gıda kaynakları ile karşılaştırıldığında sütlü gıdalar en fazla kalsiyum içeriğine sahiptir ve hazır olarak absorbe edilir (Charles, 1992).

2.5.5 Kalsiyum ve Kemik Gelişimi

Yetişkinlerde kemik kütlelerinin büyük bir bölümünün ergenlik büyüme süresi içinde biriktiği ve bu süre zarfında pozitif bir kalsiyum dengesi oluşmasının hızla gelişen iskeletin ihtiyacını karşılamak için gerekli olduğu gösterilmiştir (Bailey ve ark., 1996).

Kalsiyum denge çalışmalarına göre 1600mg/gün kalsiyum alımı önerilmektedir. Bu miktar deri yoluyla atılan 60 mg/günlük kalsiyumun ve idrar yoluyla atılan mecburi kalsiyum kayıplarını telafi etmeye yetecektir. Ergenlik esnasında idrar ifrazatının, kalsiyum alımı fazlaştıkça artmadığına dikkat edilmelidir (Matkovic ve Heaney, 1992).

Matkovic ve ark. (1990), günde 170 mg kalsiyumun ergenlik döneminde atıldığını ve bunun vücut açısından zorunlu olduğunu bulmuşlardır. Daha sonraki bir çalışmada ise idrar kayıplarının 9-17 yaş grubu için 127mg/gün gibi daha düşük miktarda olması gerektiğini bulmuşlardır. Genç yetişkinlerle ve çocuklarla karşılaştırıldığında dışkı yoluyla kalsiyum atılması bebeklerde ve adölesanlarda en düşük bulunmuştur (Matkovic, 1991).

Adölesanlarda kalsiyum emilimi ve denge oldukça fazladır. Büyük bir olasılıkla bu bilgi, vücudun büyüme esnasında kalsiyumu kullanabilme yeteneğinin tam olgunluğa ulaşmadığını ve böylece kemik kazanımında faydalı olabileceğini göstermiştir (Matkovic ve ark.,1990; Matkovic ve Heaney, 1992).

İskelet hacminin kemik mineral kazancından daha fazla gelişmesinden dolayı maksimum büyüme hızı ve maksimum kemik minerali oluşumun gerçekleşmesi ile kemik mineralinde geçici bir noksanlık meydana geldiği görülmüştür. Bu duruma göre kemik kazancının maksimum genetik potansiyele ulaşması için ergenlik dönemi boyunca fazlaca kalsiyum alınmalıdır (Parfitt, 1994).

Ülgen ve ark. (2001) ratlarda prenatal ve postnatal dönemde hipokalsemik diyetle beslenmenin etkilerini incelemişler ve her iki dönemde de hipokalsiyum gruplarında total ön yüz ve alt ön yüz yüksekliğinde azalma bulmalarına karşın prenatal hayattan

başlayarak kalsiyumdan eksik diyetle beslenen ratlarda büyüme ve gelişim eksikliği meydana gelmediğini bildirmişlerdir.

2.5.6 Kalsiyum ile Diş Hareketinde Azalma

Diyetle alınan kalsiyumun diş hareketi üzerindeki etkisini belirlemede köpeklerde yapılan bir çalışmada, ortodontik diş hareketinden 10 hafta önce düşük ve yüksek seviyede kalsiyum ile diyetleri hazırlanmış, 12 hafta boyunca ortodontik premolar hareketi için 100cN kuvvet uygulanmıştır. Düşük kalsiyum ile beslenen grupta oldukça fazla, yüksek kalsiyum ile beslenen grupta çok daha düşük diş hareketi görülmüştür (Midgett ve ark., 1981).

Bu sonuçlar ratlarda molar dişlerine 60cN kuvvet uygulanarak diş hareketi uygulanımının 1 hafta öncesi düşük kalsiyum diyeti ile beslenen grupta, kontrol grubuna göre daha fazla diş hareketi görülen çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir (Goldie ve King 1984). Bu veriler düşük kalsiyum diyetle beslenen ratlarda osteoblast ve osteoklast sayısının arttığını ve kemik turnoverının fazla olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak düşük kalsiyum diyeti ile beslenme sebebiyle kemik deposizyonundan çok kemik rezorpsiyonunun görüldüğü kemik remodelinginde artış tespitidir (Seto ve ark., 1999).

2.6 D Vitamini

2.6.1 Tanım ve Önemi

İnsan organizması için vitaminlerin önemi tartışmasızdır. Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitamini (Jameson ve Weetman, 2004).

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Hess ve arkadaşları 1922'de ratlarda güneş ışığı verildiğinde rikets hastalığının önlendiğini görmüşlerdir. 1923'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir öncü maddesi olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır. 1930'da Windous ve arkadaşları Almanya'da yaptıkları araştırmada derde bulunan ergosterolün ve 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D₂ ve vitamin D₃'e dönüştüğünü saptamışlardır (Hochberg, 2004).

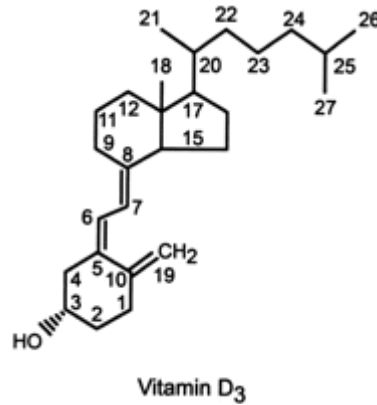
D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev yapmaktadır. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir

ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca D vitamininin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (Jameson ve Weetman, 2004).

Vitamin D kemik, bağırsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemektedir (Jameson ve Weetman, 2004).

2.6.2 Sentez ve Metabolizması

D vitamini; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [D₂ vitamini; 25(OH)D₂] ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) türeyen kolekalsiferoldür [D₃ vitamini; 25(OH)D₃]. İnsan vücudunda sadece D₃ vitamini sentezlenir (Resim 5). Bitkisel kökenli D₂ vitamini (ergokalsiferol) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır, hem de sentetik olarak üretilebilir (Ward, 2005; DeLuca, 2004). Hayvansal besinlerden alınan D₃ vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D₂ vitamini incebağırsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir (Koo ve Tsang, 2005).



Resim 5: D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması (DeLuca, 2004)

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki morötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (Jameson ve Weetman, 2004; İlicin ve ark., 2012).

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-DHC'ye çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm) epidermisi geçer ve 7-DHC'deki çift bağlar tarafından absorbe olur, bunun sonucunda, inaktif pro D₃ vitamini (7-DHC) pre D₃ vitaminine dönüşür. Biyolojik olarak inert bir madde olan pre D₃ vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur. Deride yapılan D₃ vitamini D vitamini Bağlayıcı Protein'e bağlanarak karaciğere taşınır (Jameson ve Weetman, 2004; İlicin ve ark., 2012). Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D₃ alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden 7-DHC'ye dönüşebilir. Bu nedenle D vitamini intoksikasyonu oluşmamaktadır. (Hollick, 2004; Jameson ve Weetman, 2004).

Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamini 25-hydroxylase enzimi aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH) D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir (Koo ve Tsang, 2005; İlicin ve ark., 2012).

2.6.3 D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacımızın çok az miktarı doğal gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise vücudumuzun en büyük organı olan ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7-DHC'nin fotoizomerizasyonu ile başlayan ve gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. (Jameson ve Weetman, 2004; Koo ve Tsang, 2005).

Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7-DHC miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte D vitamini yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00-15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoler ve albedo (yüzeyden ışınların yansımaları) olarak sıralanabilir. Kişisel faktörlerden ise; cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir (Engelsen ve ark., 2005; Ward, 2005; Webb, 2006).

2.6.4 D Vitamini İhtiyaçları

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte morötesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'den sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde D vitamin üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışıklarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır. (Jameson ve Weetman, 2004; Grant ve Holick, 2005; Lucas ve ark., 2006; Vieth, 2006).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni doğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 IU/gün, 51-70 yaş arasına 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 IU/gün D vitamini önerilmektedir (Jameson ve Weetman, 2004; Raiten ve Picciano, 2004).

D vitamin eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır: 1,25(OH)₂D vitamini ve 25(OH)D vitamini. Serum 25(OH)D vitamini değerleri en uygun laboratuvar test olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir (Hollick, 2004).

2.6.5 D Vitamininin Fonksiyonları

a) Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları: D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder.

1. Bağırsaklarda 1,25(OH)₂D vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

2. 1,25(OH)₂D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjiktir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂D vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

3. 1,25(OH)₂D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (Jameson ve Weetman, 2004; İlicin ve ark., 2012).

b) Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (DeLuca, 2004; Hollick, 2004, 2005a,2005b).

2.6.6 D Vitamini Eksikliği

İleri derecede D vitamini eksikliği, mineralizasyon defektine neden olarak çocuklarda riketse, erişkinlerde ise osteomalaziye yol açar. Anahtar patogenetik faktör intestinal kalsiyum emiliminin azalması ve vücuttaki kalsiyum dengesinin bozulmasıdır. Yetersiz kalsiyum alımı ise sekonder hiperparatiroidizmle ve osteopeniyle sonuçlanır. 25(OH)D'nin düşük düzeyi kemik kaybıyla ilişkilidir. D vitamini yetersizliğinin yaşlılarda osteoporoz için önemli bir risk faktörü olduğu kabul görmektedir. Ayrıca D vitamini eksikliği yüksek kan basıncı, periodontal hastalık ve otoimmün hastalıklara da sebep olmaktadır (Diamond ve ark., 1998).

D vitamini yetersizliğinin önemli bir sebebi güneş ışınlarından yetersiz faydalanmadır. Osteomalazide tedavi kalsiyum suplementasyonunu da içermelidir. (Dawson-Hughes ve ark., 1991).

Hipervitaminoz D durumlarında ise hipokalsemiye sebep olur ve anoreksia, titreme, poliüri ve sonuçta renal yetmezlik görülebilir. Düşük kalsiyum diyeti ve kortikosteroid tedavisi tavsiye edilebilir (İlicin ve ark., 2012).

2.6.7 D Vitamininin Kemik Üzerine Etkisi

Vitamin D₃'ün metabolitleri kemik üzerinde direk etkilidir ve kırık iyileşmesi ve kemik metabolizmasında önemlidir (Buckwalter ve ark., 1996; Omeroglu ve ark., 1997).

Vitamin D₃'ün etkisi kallus kılıfının normalden daha disorganize ve poröz ve daha az güçlü olmasıyla sonuçlanan, kallus kemik turnoverında en büyük stimulan olabilir (Andreen ve Larsson,1983). Erken iyileşme döneminde periosteal kallus kılıfının yapımı ile kallusun hacmi artırılarak kırığın gücü artırılır (Molster ve ark., 1982).

Yüksek doz D vitamini (kolekalsiferol) kırık iyileşmesini artırır. Kan sirkülasyonu, kolejen fiberlerin düzenlenmesi ve sentezi, osteoprogenitör hücrelerin diferansiyasyonu ve proliferasyonu ve matriksin kalsifikasyonunda pozitif etkiye

sahiptir. Biomekanik çalışmalar vitamin D verilen olgun ratlarda kallusun daha güçlü olduğunu ve kırık sonrası osteopeninin daha az ortaya çıktığını bildirmişlerdir (Andreen ve Larsson; 1983; Holzer ve ark., 1999; Walters, 1992).

Vitamin D'nin kalsiyum metabolizması üzerinde etkisinin yanı sıra kırık iyileşmesinde de başka metabolizmalarla rol oynamaktadır. Vitamin D₃'ün bazı sistemik ve lokal büyüme faktörleri üzerinde pozitif etkisi vardır (Canalis, 1985; Simmons, 1985; Triffitt, 1987; Sutton ve MacDonald, 2003).

2.6.9 D Vitamininin Diş Hareketine Etkisi

D vitamininin diş hareketi üzerine etkisini değerlendirmek için bazı çalışmalar yapılmıştır (Collins ve Sinclair, 1988; Takano-Yamamoto, 1992; Kale ve ark., 2004). Bir çalışmada $2 \cdot 10^{-9}$ veya $2 \cdot 10^{-7}$ mol $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 1.molarların bifurkasyon bölgesinde submukozal palatal alana 3 günde bir verilmiştir ve molarlar 5 cN ve 20 cN kuvvetle hareket ettirilmiştir (Takano-Yamamoto,1992). Başka bir çalışmada distale doğru 20 cN kuvvetle hareket ettirilen komşu keserler arasına üç günde bir $2 \cdot 10^{-9}$ mol $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enjekte edilmiştir (Kale ve ark. 2004). Her iki çalışma da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün ortodontik diş hareketini doza bağımlı olarak stimule ettiğini göstermiştir. Benzer başka bir çalışmada da kedilerde 60 cN kuvvet uygulanarak yapılan kanin retraksiyonunda lokal olarak $0,25 \cdot 10^{-13}$ gibi düşük miktarda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ uygulanımı sonucunda diş hareketinin stimule edildiği bulunmuştur (Collins ve Sinclair, 1988). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün fizyolojik dozu, kemik rezorpsiyonunu stimüle etmez, tersine düşük miktar alımlarda osteoblastlardaki RANKL üretimi regüle ederek RANK/RANKL sistemindeki osteoklast değişimine sebep olabilir (Kale ve ark., 2004).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmaya başlamadan önce, 07/04/2011 tarih ve 24/243 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alınmış ve çalışma sırasında Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurulu yönergelerinin 13. maddesinde belirtilen “Etik kurallara uygunluk esası” kararına uyulmuştur.

Çalışmamızda kullanılan ratlar Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı’ndan temin edilmiş ve çalışmamızın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Doku kesitlerinin hazırlanması ve histolojik ve immunhistokimyasal değerlendirme Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, histomorfometrik değerlendirme Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Çalışmamız bulgularının istatistiksel değerlendirmesi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yapılmıştır.

3.1 Materyal

Bu çalışma ağırlıkları yaklaşık 180-220 g olan 11-12 haftalık (genç) 37 adet erkek Wistar rat üzerinde yürütülmüştür.

3.1.1 Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler

- 0.014" ortodontik çelik tel (Dentaurum; 530-035-00, Germany)
- 0.25 mm ligatür teli (Dentaurum; 751-001-00)
- Tweed pensi (Dentaurum; 012-351-00, Germany)
- Bird Beak pens (Dentaurum; 004-139, Germany)
- Kesici pens (Dentaurum; 016-153-00, Germany)
- Portegü (Dentaurum; 000-030-00, Germany)
- Asma motor ve klinik piyasemen
- Piyasemen için çelik separe
- Piyasemen için alev uçlu ince elmas frez
- Dijital kumpas (0.01 hassasiyetinde)
- Kuvvetölçer (Gauges Dentaurum Ord. No: 040-711)
- Dijital tartı
- Fotoğraf makinesi (Olympus, Camedia CD 5060)
- Periapikal film röntgen cihazı (Project*220Volt 50 Hz FFDmm.200mm. 60saniye: 0.20, uzun konlu)
- Periapikal röntgen filmi (3*4 cm Kodak)

-Steril tek dozluk mikro enjektör (Ayset steril İnsulin TS 5659-EN ISO 1ml=40U)

3.1.2 Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

- Teriparatid (Forteo- Lilly)
- Kalsiyum (Calcium Picken Ampul-Adeka)
- D Vitamini (Devit-3-Deva)
- Ketamine-HCL (Ketalar -Eczacıbaşı)
- Ksilazin HCL (Rompun® -Bayer)
- Sodyum Pentobarbital (Petothal, Abbot, ABD)

3.2 Metod

3.2.1 Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Çalışmada kullanılan deney hayvanları, veteriner hekim tarafından kontrol edilmiş ve genel sağlık durumlarının iyi olduğuna dair onay alınmıştır.

Denekler, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusu sağlanacak şekilde tutularak, standart pellet diyet ve içme suyu ile beslenmeleri sağlanmıştır. Oda ısısı 22 ± 2 °C' de sabit tutulmuştur. Buldukları odanın nispi nem oranı %30-45 arasında tutularak odanın havalandırması filtre edilmiştir. Ratlar gruplarına göre kafeslerde altlarında talaş olacak şekilde barındırılmıştır. Kafesler her gün temizlenerek kuru altlıklar konulmuştur.

3.2.2 Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Denekler rasgele seçilerek 5 gruba ayrılmışlardır.

Grup 1 (Ekspansiyon Grubu): 8 adet rattan oluşmaktadır. Ratların üst kesici dişlerine 30g kuvvet uygulayarak maksiller ekspansiyon oluşturacak zembekler yerleştirilmiştir. Bu grup, sadece maksiller ekspansiyon ile dokularda meydana gelen histolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla hazırlanmıştır. 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrası 10 gün pekiştirmede tutulmuş ve bu süre sonunda ratlar sakrifiye edilmiştir.

Grup 2 (Teriparatid Grubu): 8 adet rattan oluşmaktadır. Ratların üst kesici dişlerine 30g kuvvet uygulayarak maksiller ekspansiyon oluşturacak zembekler yerleştirilmiştir. 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrası 10 gün pekiştirmede tutulmuş ve pekiştirme dönemi boyunca her gün ratlara subkutan olarak 30µg/kg teriparatid enjekte edilmiştir. Bu süre sonunda ratlar sakrifiye edilmiştir.

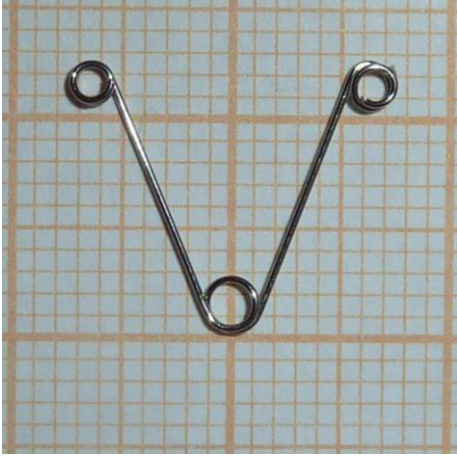
Grup 3 (Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini): 8 adet rattan oluşmaktadır. Ratların üst kesici dişlerine 30g kuvvet uygulayarak maksiller ekspansiyon oluşturacak zemberekler yerleştirilmiştir. 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında 10 gün pekiştirmede tutulmuş ve pekiştirme dönemi boyunca her gün ratlara subkutan olarak 30µg/kg teriparatid, intramuskular olarak 10mg kalsiyum ve pekiştirme döneminin ilk günü tek doz 3000IU/kg D vitamini enjeksiyonları yapılarak 10. günün sonunda ratlar sakrifiye edilmiştir.

Grup 4 (Kalsiyum+D Vitamini): 8 adet rattan oluşmaktadır. Ratların üst kesici dişlerine 30g kuvvet uygulayarak maksiller ekspansiyon oluşturacak zemberekler yerleştirilmiştir. 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında 10 gün pekiştirmede tutulmuş ve pekiştirme dönemi boyunca her gün ratlara intramuskular olarak 10mg kalsiyum ve pekiştirme döneminin ilk günü tek doz 3000IU/kg D vitamini enjeksiyonları yapılarak 10. günün sonunda ratlar sakrifiye edilmiştir.

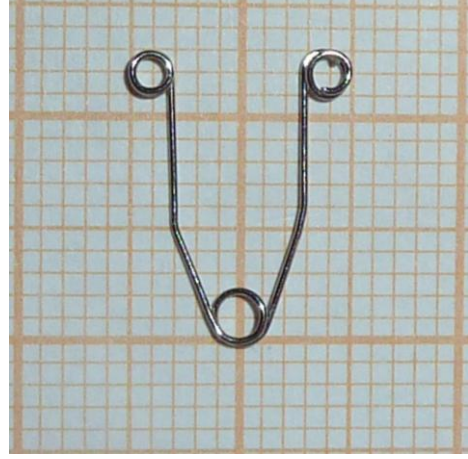
Grup 5 (Kontrol Grubu): 5 adet rattan oluşmaktadır. Herhangi bir kuvvet ya da ilaç uygulanmamıştır. Bu grup, ratların sütural yapılarının normal histolojik özelliklerinin belirlenmesinde referans oluşturması için çalışmaya dâhil edilmiştir. Ratlar 15 gün boyunca diğer gruplarla aynı şartlar altında Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında tutulduktan sonra 15. günün sonunda sakrifiye edilmiştir.

3.2.3 Aperey ve Deneyin Uygulanımı

Aperey 0.014" ortodontik çelik telden milimetrik kâğıt üzerinde hazırlanarak, zembereğin heliksi tweed pensinin kalın ucu ile tek sarımlı olarak şekillendirilmiştir. Zembereğin heliksi 2 mm çapında olup, dış kolları arasındaki mesafe 10mm ve kol ile heliks arasındaki mesafe 13 mm'dir (Resim 6). Aperey 30g kuvvet uygulayacak şekilde hazırlanmıştır. Pekiştirme dönemine geçildiğinde apereyin uzun kollarında yapılan büküm ile dişler arası mesafe ile uyumlu ve dişlere kuvvet uygulamayacak şekilde aperey pasif konuma getirilecek şekilde hazırlanmıştır (Resim 7).



Resim 6: Apareyin aktif hali



Resim 7: Pasif pekiştirme apareyi

Deney hayvanları gruplarına göre kafeslere alınmıştır. Her bir rat kuyruklarına asetat kalemiyle yazılan numaralarla kimliklendirilmiş; yazılan numaraların silinme riskine karşı 2 günde bir, numaralar tekrar üzerlerinden geçilerek yenilenmiştir (Resim 8).



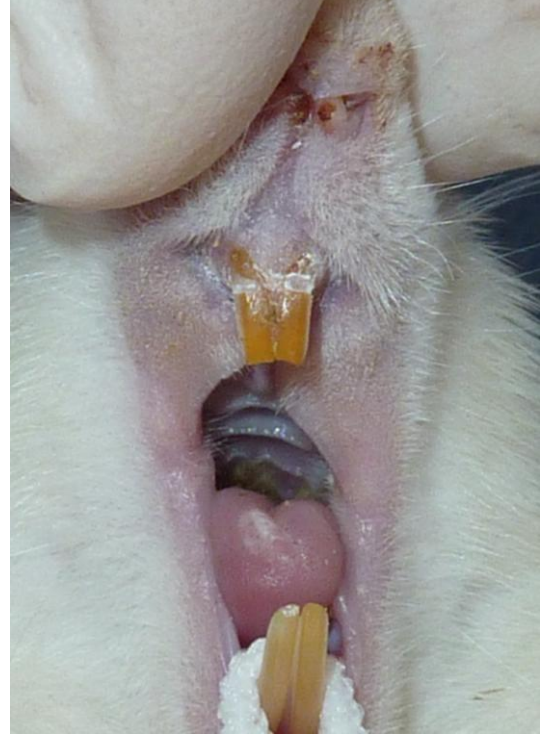
Resim 8: Ratların numaralandırılması

Bu apareyi kullanan çeşitli araştırmacılar (Sawada ve Shimizu, 1996; Uysal ve ark., 2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c) çalışmalarında zembereği yerleştirmek için üst kesicilerin kronlarına elmas frezle bukkopalatinal yönde delikler açmışlardır. Ancak yaptığımız ön çalışmada bu işlem teknik açıdan istenilen şekilde yapılamamış, aparey yerleştirildikten sonra birkaç gün içinde kesici dişlerin bazılarında kırıklar oluşmuştur. Bu nedenle yöntem Altan (2010) tarafından modifiye edilmiş, Kara ve ark. (2012) ve Altan ve ark. (2012) tarafından başarıyla uygulanmış olan çelik separe ve elmas alev

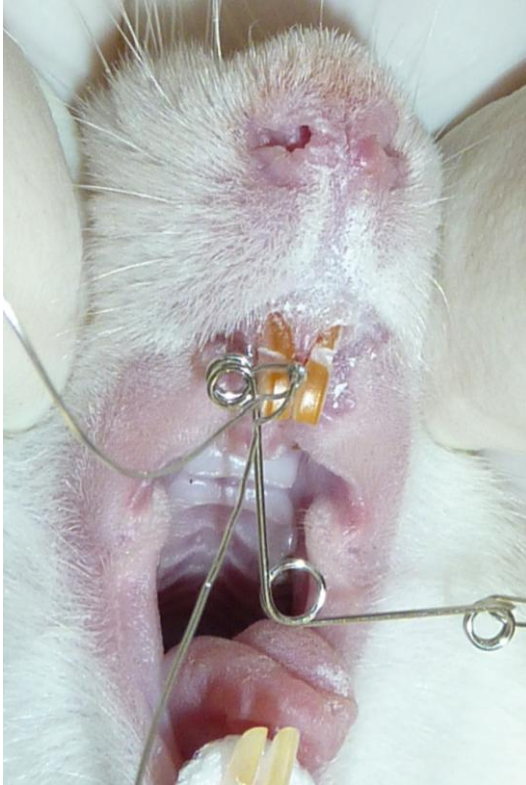
uçlu frez ile kesici dişlerde diş etinin 1mm aşağısında, distalden vestibüle doğru oluklar oluşturularak uygulanmıştır (Resim 9, Resim 10).



Resim 9: Retansiyon oluklarının hazırlanması



Resim 10: Retansiyon olukları



Resim 11: Apareyin yerleştirilmesi



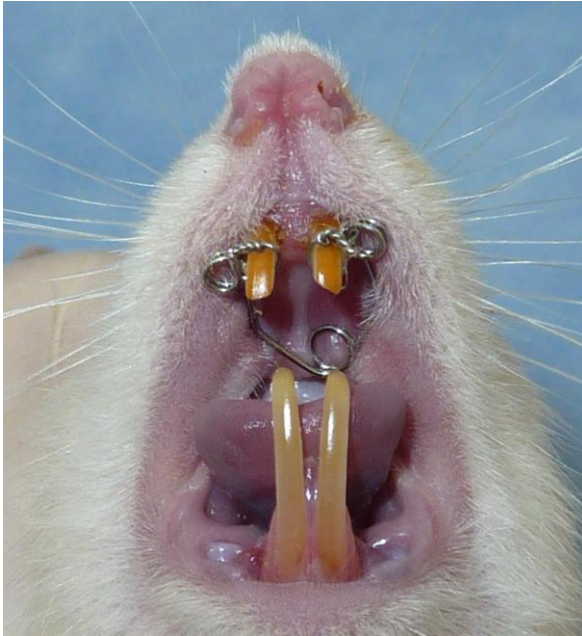
Resim 12: Apareyin yerleştirilmiş hali

Dişlere apareyi yerleştirebilmek için aparey de modifiye edilmiş; zembereğin serbest sonlanan kısımlarında dışa doğru çift sarımlı heliksler oluşturulmuştur. Bu helikslerin arasına yerleştirilen ligatür teli, kesici dişlerin etrafından geçirilerek oluklara oturtulmuş ve sabitlenmiştir (Resim 11, Resim 12).

Tüm bu uygulamalar 50 mg/kg Ketamine HCL ve 9 mg/kg Ksilazin HCL karışımı ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirilmiştir.

Ekspansiyon apareyinin tatbikinden itibaren 5 gün boyunca sütural açılma olması beklenmiş, apareyler aktive edilmemiş ve deneklerin her gün ağız içi ve genel sağlıkları gözlemsel olarak kontrol edilmiştir.

Pekiştirme dönemine geçildiğinde ratlara tekrar anestezi altında pasif pekiştirme apareyi tatbik edilmiştir (Resim 13).



Resim 13: Ekspansiyon sonrası dişlerin aralanması ve pekiştirme apareyi

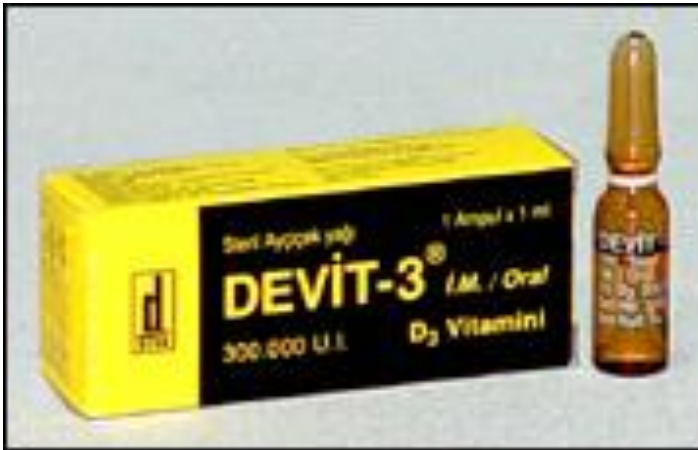
Teriparatid grubuna her gün subkutan olarak 30 µg/kg teriparatid (Resim 14); Teriparatid+Kalsiyum+D vitamini grubuna her gün subkutan olarak 30µg/kg teriparatid, her gün intramuskular olarak 10 mg kalsiyum (Resim 15) ve tek seferde intramuskular olarak 3000 IU/kg D Vitamini (Resim 16); Kalsiyum+D vitamini grubuna her gün intramuskular olarak 10 mg kalsiyum ve tek seferde intramuskular olarak 3000 IU/kg D Vitamini enjekte edilmiştir.



Resim 14: Çalışmada kullanılan Teriparatid



Resim 15: Çalışmada kullanılan Kalsiyum



Resim 16: Çalışmada kullanılan D Vitamini

Çalışmanın başladığı gün, 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında ve 10 günlük pekiştirme dönemi sonrasında dijital tartı ile her bir ratın ağırlıkları tespit edilmiş (Resim 17), üst kesici dişler arası mesafe gingival sınırdaki dişlerin mezial kenarlarından dijital kumpas yardımıyla ölçülmüş ve her birinin maksiller suture radyografileri alınmıştır (Resim 18).

Apareylerin yerinden çıkması ve dişlerin kırılması ihtimali dikkate alınarak, yem pelletleri su ile yumuşatılmış ve ratlar her gün düzenli olarak denetlenmiştir.



Resim 17: Ratların ağırlıklarının tespiti



Resim 18: Okluzal radyografilerin alınması

3.2.4 Deneyin Sonlandırılması

15 günlük deney süreci sonunda tüm gruptaki ratlar 200 mg/kg sodyum pentobarbital ile sakrifiye edilmiş ve ardından deneklerin premaksillaları diseksiyon edilerek fiksasyon işlemi için %10'luk formalin solüsyonuna konulmuştur. Maksiller suturedaki nekroz etme olasılığını engellemek için apareyler fiksasyon işlemi tamamlandıktan sonra çıkartılmıştır. Geriye kalan hayvan atıkları plastik torba içinde toplanmış ve hastane tıbbi atık bölümüne gönderilmiştir.

3.2.5 Değerlendirme Yöntemleri

3.2.5.1 Makroskobik Değerlendirmeler

Her gün yapılan ağız içi muayenelerde apareylerin tutuculuğu, stabilitesi, yumuşak dokularda iritasyon olup olmadığı, ratların gıda tüketiminde bir azalma olup olmadığı takip edilmiştir.

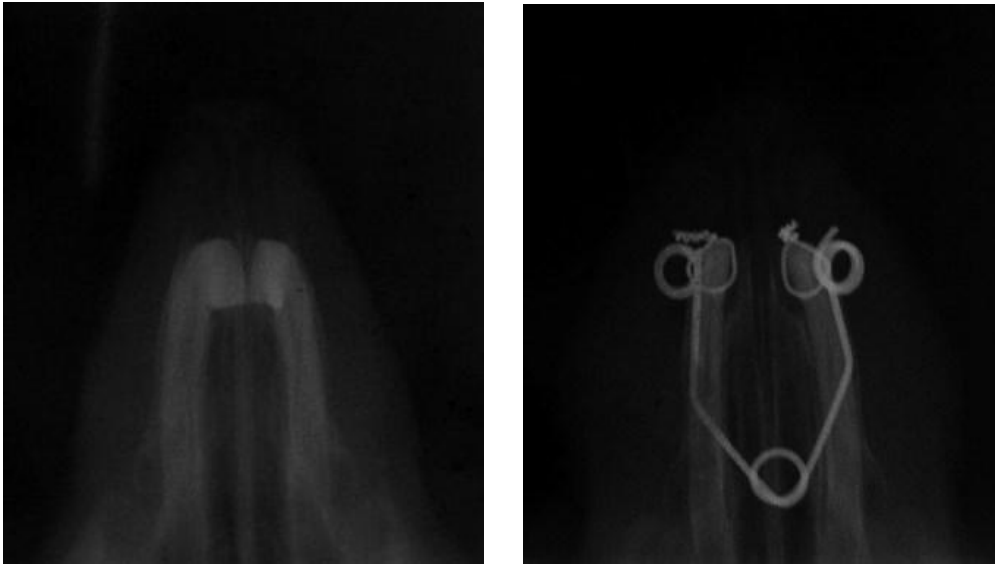
Ratların deney başlamadan önce ağırlık ölçümleri kaydedilip, ekspansiyon dönemi sonrası ve pekiştirme dönemi sonrası kilo kaybı olup olmadığı belirlenmiştir.

Ekspansiyon apareyi takılarak mekanik kuvvet uygulanan gruplarda her bir deneğin ekspansiyon öncesi ve sonrasında ve pekiştirme dönemi sonrasında dişler arasındaki açılma miktarı, kesici dişlerde diş eti hizasından dişlerin mezial kenarlarından 0.1 mm hassasiyetli dijital kumpas kullanılarak ölçülmüştür.

3.2.5.2 Radyolojik Değerlendirmeler

Deneyin başlangıcında, ekspansiyon sonrası ve pekiştirme dönemi sonrası deneyin son günü ratların maksiller okluzal grafileri alınmıştır. Deneklerin röntgenleri, filmler horizontal düzleme paralel, merkezi ışın ise dik gelecek şekilde röntgen tüpünün ışın kaynağı ile deneğin kafa derisi arasındaki mesafe yaklaşık olarak 10 cm olacak şekilde ayarlanarak 0,2 saniye ışınlamayla elde edilmiştir.

Radyolojik değerlendirme ile süturda meydana gelen yırtılma rahatlıkla gözlenebilmiştir (Resim 19).



Resim 19: Deney başlangıcında ve ekspansiyon sonrası alınan okluzal grafileri

3.2.5.3 Histolojik ve Histomorfometrik Değerlendirmeler

Sakrifiye edilen ratların maksillaları fiksasyon için 48 saat süreyle % 10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi. Fiksasyon işleminden sonra pekiştirme apareyleri çıkarılıp ardından örnekler 24 saat süreyle akar su altında yıkandı. Daha sonra %3'lük formik asit içinde 3 gün boyunca dekalsifiye edildi. Dekalsifiye maksillada kesici dişler rehber alınarak sagittal düzleme dik olarak kesitler alındı. Dekalsifikasyonun ardından materyaller tekrar 24 saat boyunca yıkanmış ve ototeknikon cihazında 14 saat boyunca 3 seri alkol ile dehidrasyon, 3 seri ksilen ile şeffaflandırma ve 3 seri sıvı parafin ile

sertleştirme işlemleri uygulanarak doku takibi yapıldı. Parçalar daha sonra parafin bloklara gömülerek bloklama işlemi gerçekleştirildi.

Bloklama işleminden sonra sütural ayrılma alanından kızaklı mikrotomda 3-5 μ kalınlığında alınan kesitler önce 60°C’ de etüvde ve ksilende deparafinize edildikten sonra azalan alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildi ve daha sonra hematoksil-eozin (HE) ile boyandı. Uygulanan HE protokolü Çizelge 1’de gösterilmiştir.

Çizelge 1: Hematoksil-eozin boyama protokolü

İŞLEM	MADDE	SÜRE
DEPARAFİNİZASYON	60°C ETÜVDE	1 GECE
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN	30 DAKİKA
	KSİLEN	30 DAKİKA
REHİDRATASYON	% 95 ALKOL	2 DAKİKA
	% 80 ALKOL	2 DAKİKA
	% 70 ALKOL	2 DAKİKA
	% 60 ALKOL	2 DAKİKA
YIKAMA	AKAR SU	5 DAKİKA
BOYAMA	HEMATOKSİLEN	3 DAKİKA
YIKAMA	AKAR SU	5 DAKİKA
DİFERANSİYASYON	ASİT-ALKOL	1-2 SANİYE
YIKAMA	AKAR SU	5 DAKİKA
BOYAMA	EOZİN	2 DAKİKA
YIKAMA	AKAR SU	5 DAKİKA
	% 80 ALKOL	1 DAKİKA
	% 95 ALKOL	1 DAKİKA
	KSİLEN	1 SAAT
KAPAMA	ENTELLAN	

Aynı dokulardan yapılan ek kesitler avidin-biyotin peroksidaz yöntemi ile indirek immunhistokimyasal boyama için hazırlandı. İmmunhistokimyasal yöntemle boyanacak preparatlar 60°C'lik etüvde 1 gece bekletilip, 1 saat ksilende bırakıldıktan sonra deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Kesitler derecesi giderek azalan alkol serilerinden geçirilerek distile su aşamasına getirildi. İndirek immunhistokimyasal boyama protokolü Çizelge 2'de gösterilmiştir. Kesitler önce dako pen ile çevrelenerek havuzcuklar oluşturulup ve tripsinize edilerek PBS (Fosfat tampon solüsyonu) ile yıkanan dokulara, dokuda bulunan peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için %3'lük hidrojen peroksidaz uygulandı. PBS ile yıkanan kesitler 1 saat "non-immun blocking" solüsyonunda tutulduktan sonra anti-osteopontin primer antikoru ile (1/100 dilüsyonlarında) 18 saat +4C°'de nemli ortamda inkübe edildi. Sekonder kit olarak avidin-biotin-peroksidaz sistemi kullanıldı. PBS ile yıkanan kesitler biotinle işaretlenmiş hidrojen peroksidaz sekonder antikoru ile 30 dakika inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitlere 30 dakika streptavidin uygulandı. İmmunreaktivitenin görünür hale gelebilmesi için 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) kromojeni uygulanan kesitler, Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılarak kapatma mediumu ile kapatıldı.

Çizelge 2:İndirek-immunoperoksidaz yöntemle immunhistokimya boyama protokolü

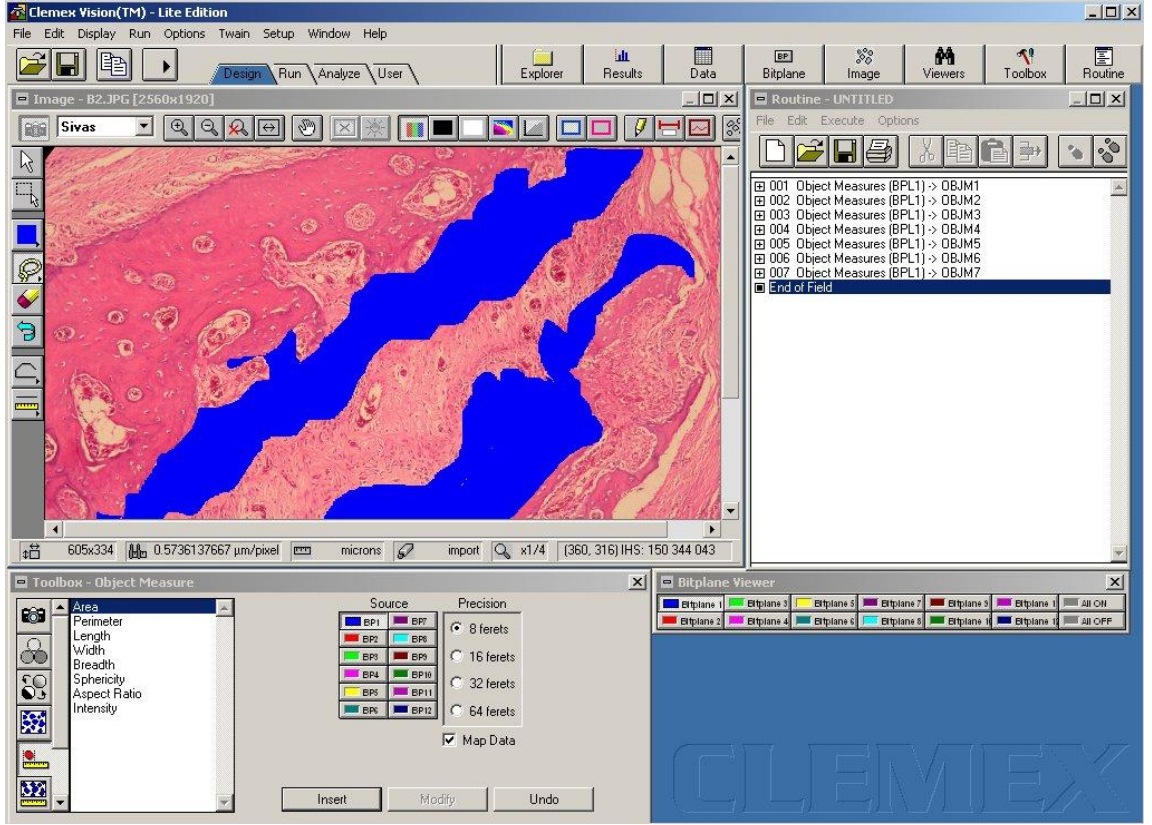
İŞLEM	MADDE	SÜRE
DEPARAFİNİZASYON	60°C ETÜVDE	1 GECE
DEPARAFİNİZASYON	KSİLEN	1 SAAT
REHİDRATASYON	% 95 ALKOL	2 DAKİKA
	% 80 ALKOL	2 DAKİKA
	% 70 ALKOL	2 DAKİKA
	% 60 ALKOL	2 DAKİKA
	YIKAMA DİSTİLE SU	10 DAKİKA
	FOSFAT TAMPON SOLÜSYONU (PBS)	10 DAKİKA
HAVUZCUK OLUŞTURMA	DAKO PEN	
	TRİPSİN 37°C ETÜVDE	10 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
PEROKSİDAZ BLOK	% 3 HİDROJEN PEROKSİT	5 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
BLOCKING	NON-İMMUN BLOCKİNG SOLUTION	1 SAAT
PRİMER ANTİKORLAR	ANTI-OSTEOPONTİN	18 SAAT +4°C NEMLİ
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
SEKONDER ANTİKOR	BIOTINLE İŞARETLİ SEKONDER ANTİKOR	30 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
	STREPTAVİDİN	30 DAKİKA
YIKAMA	PBS	3×5 DAKİKA
BOYAMA	AEC	10 DAKİKA
YIKAMA	DİSTİLE SU	3×5 DAKİKA
ARTALAN BOYAMA	MAYER'S HEMATOKSİLEN	3 DAKİKA
YIKAMA	DİSTİLE SU	10 DAKİKA
KAPAMA	KAPATMA MEDYUMU	
İNCELEME	NIKON ECLIPSE-80i MARKA IŞIK MİKROSKOBU	

Histokimyasal ve immunhistokimyasal yöntemlerle boyanan kesitler, Nikon Eclipse 80i ışık mikroskobu altında X10 oküler ve X10, X20, X40 objektif büyütmelemlerle incelenerek fotoğrafları çekildi.

Tüm gruplardan elde edilen seri kesitler osteoblast, osteoklast, damarlanma miktarı, yeni kemik oluşumları ve yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu semi-kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Sütür alanındaki aktif osteoblast, aktif osteoklast ve damarlanma sayısı yok: 0, 1-10: + (hafif), 11-20: ++ (orta), >20: +++ (şiddetli); yeni kemik alanı ve yeni oluşan kemiğin mineralizasyon seviyesi ise yok: 0, + (hafif), ++ (orta), +++ (şiddetli) olarak skorlanmıştır.

Aynı zamanda osteogenezi değerlendirmek amacıyla, osteoblast ve osteosit hücre çoğalmasını gösteren anti-osteopontin primer antikorları kullanılarak, avidin-biyotin peroksidaz tekniği ile indirek immunhistokimyasal yöntemle boyanarak, immunreaktivite dağılımları semi-kantitatif olarak boyanma şiddeti + (hafif), ++ (orta) veya +++ (şiddetli) olarak değerlendirilmiştir.

Histomorfometrik analiz için histolojik incelemede boyanmış olan preparatlar Nikon Eclipse E 400 ışık mikroskobunda incelendi. Işık mikroskopuna bağlı Nikon Coolpix 5000 dijital fotoğraf makinesi kullanılarak boyanan her bir örneğin aynı alanı fotoğraflandı. Nikon mikrometre mikroskop lamı (Stage Micrometer Type A, MBM11100) kullanılarak işlem sırasında fotoğraf çekildi. Tüm fotoğraflar daha sonra bilgisayar ortamına aktarıldı ve Clemex Vision Lite 3.5 görüntü analiz programı (Longueuil, Canada) kullanılarak analiz edildi (Resim 20). Aynı büyütme altında alınmış Nikon mikrometre mikroskop lamının fotoğrafıyla örneklerin fotoğrafları karşılaştırılarak uzunluk kalibre edildi. 1617261.8 milimetrekare alan Clemex Vision Lite 3.5 görüntü analiz programı kullanılarak tanımlanan alan daha sonra, osteoblast ve osteositler 1617261.8 milimetrekare alanda işaretlenerek aynı görüntüleme analiz programı ile işaretlendi. Hasarlı hücreler değerlendirilmedi. İşaretli hücreler aynı görüntü analiz programı ile otomatik olarak sayıldı, yeni kemik oluşumunun miktarı da aynı görüntü analiz programı ile ölçüldü.



Resim 20: Clemex PE 3.5 görüntü analiz programı ile yeni oluşan kemik bölgeleri mavi renkte gösterilmektedir

3.2.5.4 İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmamızın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde gruplararası farklılıklar karşılaştırılırken Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtilip; yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1 Ratlar ve Kullanılan Aparey ile İlgili Gözlemsel Bulgular

Çalışmada uyguladığımız apareylerin standart olarak hazırlanıp, tutuculuğunun ve doku uyumunun deney süresince istenen düzeyde olduğu gözlenmiştir. Deney süresince iki ratın kesici dişlerinden birisinde kırık oluşmuş, bir başka ratın ise diş etinde enflamasyon gözlenmiştir. Bunların yerine aynı kilo ve yaşta, daha önce çalışılmamış iki rat çalışmaya dâhil edilmiştir. Bunun dışında diğer ratların diş etlerinde kullanılan apareye bağlı uygulama sırasında ve sonrasında hafif bir hiperemiden başka herhangi bir periodontal problem, eritem, ödem veya enflamasyon bulgularına rastlanmamıştır. Deneyin son günlerine doğru ön dişlerde vertikal yönde uzama görülmüştür.

Ratların kesici dişleri arasında ayrılma olması ve gıda tüketiminde azalma olması sebebiyle gıdaları su ile yumuşatılarak verilmiştir. Yapılan klinik değerlendirme sonrasında deneklerin ekspansiyon uygulamasını genel olarak iyi tolere ettiği ve kullanılan ekspansiyon zembereğinin sütural açılma sağlamada başarılı olduğu tespit edilmiştir.

4.2. Maksiller Dişler Arası Mesafe Ölçüm Bulguları

Tedavi öncesi, ekspansiyon sonrası ve pekiştirme döneminden sonra olmak üzere 3 kez maksiller kesici dişlerin mezial kenarının gingival sınırından yapılan dişler arasındaki açılma miktarları ölçüm değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları verilmiştir (Çizelge 3).

Çizelge 3: Gruplara ait tedavi başı, ekspansiyon sonrası ve pekiştirme sonrası ölçülen maksiller kesici dişler arası mesafe değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	Tedavi başı mesafe (mm) X ± S	Ekspansiyon sonrası mesafe (mm) X ± S	Pekiştirme sonrası mesafe (mm) X ± S
Kontrol	0,22±0,001	0,23±0,01	0,23±0,01
Ekspansiyon	0,22±0,002	1,60±0,18	1,59±0,18
Teriparatid	0,21±0,001	1,64±0,20	1,63±0,20
Teriparatid+Kalsiyum+D vitamini	0,21±0,001	1,68±0,17	1,67±0,17
Kalsiyum+D vitamini	0,20±0,04	1,67±0,19	1,66±0,20
Sonuç	KW=5,44 P=0,245	KW=13,43 P=0,009*	KW=13,57 P=0,009*

*: P<0,05

KW: Kruskal Wallis

Gruplara ait tedavi başı dişler arası mesafe değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (P>0.05).

Ekspansiyon sonrası dişler arası mesafe değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (P<0.05). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken (P<0.05), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (P>0.05).

Pekiştirme sonrası dişler arası mesafe değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (P<0.05). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken (P<0.05), diğer gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (P>0.05).

4.3 Ağırlık Ölçüleriyle İlgili Bulgular

Tüm gruptaki ratların tedavi başı (deneyin başladığı gün), ekspansiyon dönemi sonrası (deneyin başlangıcından 5 gün sonra) ve pekiştirme sonrası (deneyin başlangıcından 15 gün sonra) ölçülen vücut ağırlık değerlerinin istatistiksel değerlendirmesi yapılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 4).

Çizelge 4: Gruplara ait tedavi başı, ekspansiyon sonrası ve pekiştirme sonrası ölçülen vücut ağırlık değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	Tedavi başı ağırlık (g) $X \pm S$	Ekspansiyon sonrası ağırlık (g) $X \pm S$	Pekiştirme sonrası ağırlık (g) $X \pm S$
Kontrol	191,60±7,56	201,68±8,74	226,72±2,77
Ekspansiyon	191,11±7,77	180,78±10,27	201,90±9,79
Teriparatid	191,47±6,17	182,93±6,13	201,90±5,75
Teriparatid+Kalsiyum+D vitamini	192,25±7,79	186,23±6,53	203,38±8,19
Kalsiyum+D vitamini	195,57±10,50	181,54±13,27	201,37±13,09
Sonuç	KW=0,28 P=0,991	KW=12,77 P=0,0129*	KW=12,00 P=0,017*

*: $P < 0,05$

KW: Kruskal Wallis

Gruplara ait tedavi başı ağırlık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P > 0,05$).

Ekspansiyon sonrası ağırlık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P < 0,05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel

olarak önemli bulunurken ($P<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0.05$).

Pekiştirme sonrası ağırlık değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P<0.05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken ($P<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0.05$).

Aparey uygulanan deney gruplarında 5 günlük ekspansiyon dönemi boyunca vücut ağırlıklarında bir azalma olmuş ancak daha sonra pekiştirme döneminde ağırlık artışı sağlanmıştır. Deney gruplarının ağırlıkları pekiştirme sonunda kontrol grubunun ağırlıklarından daha düşük seviyede seyretmiştir.

4.4 Radyolojik Bulgular

Bütün deney gruplarından alınan okluzal grafipler incelenmiş ve maksiller ekspansiyon uygulanan gruplarda süturdaki yırtılma açıkça gözlenmiştir.

4.5 Histolojik Bulgular

Sütural bölgeden alınan kesitlerde, kontrol grubuyla maksiller ekspansiyon uygulanan grupların karşılaştırılmasında belirgin farklılıklar tespit edildi (Resim 21).



Resim 21:HE boyama ile hücrelerin gösterilmesi. ob:osteoblast oc:osteoklast newb:yeni kemik v:damar oldb:eski kemik f: fibril

Grup 1 (Ekspansiyon Grubu)

Maksiller ekspansiyon uygulanan ratlardan elde edilen HE ile boyanmış kesitlerde suture bölgesinde kemik yapımının en önemli elmanı olan osteoblastlar kemik trabekülleri çevresinde tespih tanesi gibi dizilimleri ile karakteristik görünümde gözlemlendi ve sayıca şiddetli ve orta şiddette artış (+++/++) gösterdi. Osteoblastlara paralel olarak osteoklastlarda da sayıca hafif ve orta şiddette (+/++) artış belirlendi. Osteoblast ve osteoklast hücrelerinde hipertrofi ve kemik hücrelerinde artış görüldü. Yeni kemik oluşumlarında genellikle hafif ve orta şiddette (+/++) artış görülürken kemik mineralizasyonundaki artış hafif şiddette (+) izlendi. Kemik trabekülleri arasındaki bağ dokusunda fibroblastik proliferasyon ve buna bağlı kollejen lif sentezinde artış ve kalınlaşma ile yeni damar oluşumları (kapiller proliferasyon) ve dilate damarlar oldukça yoğun (+++) olarak gözlemlendi (Resim 22).

Bu gruba uygulanan anti-osteopontin antikoru ile elde edilen immunhistokimyasal (İHK) değerlendirmede aktif osteoblast yoğunluğuna bağlı olarak kemik matriks yapımında önemli bir bileşen olan ve osteoblastlarda sentezlenen osteopontin ekspresyonunun orta şiddette (++) olduğu görüldü (Resim 23).

Grup 2 (Teriparatid Grubu)

Maksiller ekspansiyon uygulanan ve pekiştirme döneminde teriparatid enjeksiyonu yapılan ratlardan elde edilen HE ile boyanmış kesitlerde suture bölgesinde kemik yapımının en önemli elmanı olan osteoblastlar kemik trabekülleri çevresinde sayıca orta şiddette artış (++) gösterdi. Osteoblastlara paralel olarak osteoklastlarda da sayıca hafif şiddette (+) artış belirlendi. Yeni kemik oluşumlarında orta şiddette ve şiddetli (++/+++) artış görülürken kemik mineralizasyonundaki artış orta şiddette (++) izlendi. Kemik trabekülleri arasındaki bağ dokusunda fibroblastik proliferasyon ve buna bağlı kollejen lif sentezinde artış ve kalınlaşma ile yeni damar oluşumları (kapiller proliferasyon) orta şiddette (++) gözlemlendi (Resim 24).

Bu gruba uygulanan anti-osteopontin antikoru ile elde edilen immunhistokimyasal değerlendirmede orta şiddette ve şiddetli (++/+++) immunreaktivite izlendi (Resim 25).

Grup 3 (Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini Grubu)

Maksiller ekspansiyon uygulanan ve pekiştirme döneminde teriparatid+kalsiyum+D vitamini enjeksiyonu yapılan ratlardan elde edilen HE ile boyanmış kesitlerde suture

bölgesinde kemik yapımının en önemli elamanı olan osteoblastlar kemik trabekülleri çevresinde sayıca orta şiddette (++) artış gösterdi. Osteoblast hacminde azalma, osteosit sayısında artış tespit edildi. Osteositler sayıca şiddetli (+++) olarak görüldü. Osteoklastlar da çok düşük sayıda (+) görüldü. Yeni kemik oluşumlarında ve mineralizasyonundaki artış şiddetli (+++) olarak izlendi. Kemik trabekülleri arasındaki bağ dokusunda fibroblastik proliferasyon ve buna bağlı kollejen lif sentezinde artış ve kalınlaşma ile yeni damar oluşumları (kapiller proliferasyon) hafif ve orta şiddetli (+/++) olarak gözlemlendi. Ayrıca sütür bölgesindeki kemik olgunlaşmaya ve mineralize olmaya başladığı, mineralize kemik miktarının arttığı görüldü (Resim 26).

Bu gruba uygulanan anti-osteopontin antikoru ile elde edilen immunhistokimyasal değerlendirmede orta şiddetli ve şiddetli (++)/+++ immunreaktivite izlendi (Resim 27).

Grup 4 (Kalsiyum+D Vitamini Grubu)

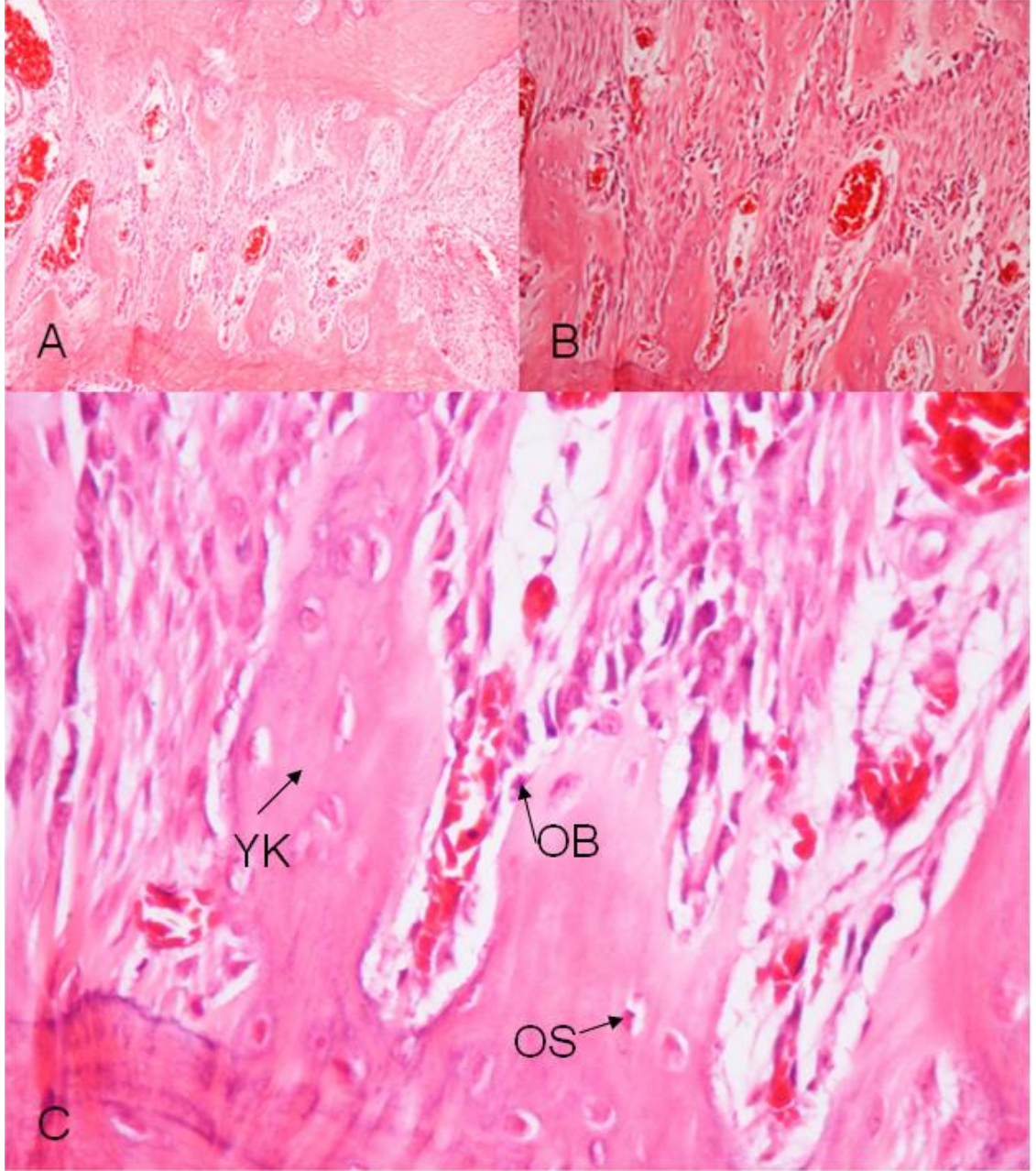
Maksiller ekspansiyon uygulanan ve pekiştirme döneminde kalsiyum+D vitamini enjeksiyonu yapılan ratlardan elde edilen HE ile boyanmış kesitlerde sütür bölgesinde kemik yapımının en önemli elamanı olan osteoblastlar sayıca orta şiddetli (++) artış gösterdi ancak osteosit sayısında şiddetli artış (+++) tespit edildi. Osteoklastlar da çok düşük sayıda (+) görüldü. Yeni kemik oluşumlarında ve mineralizasyonundaki artış şiddetli (+++) olarak izlendi. Mineralize kemik miktarı arttığı görüldü. Kemik trabekülleri arasındaki bağ dokusunda fibroblastik proliferasyon ve buna bağlı kollejen lif sentezinde artış şiddetli (+++), yeni damar oluşumları (kapiller proliferasyon) hafif ve orta şiddetli (+/++) olarak gözlemlendi (Resim 28).

Bu gruba uygulanan anti-osteopontin antikoru ile elde edilen immunhistokimyasal değerlendirmede orta şiddetli ve şiddetli (++)/+++ immunreaktivite izlendi (Resim 29).

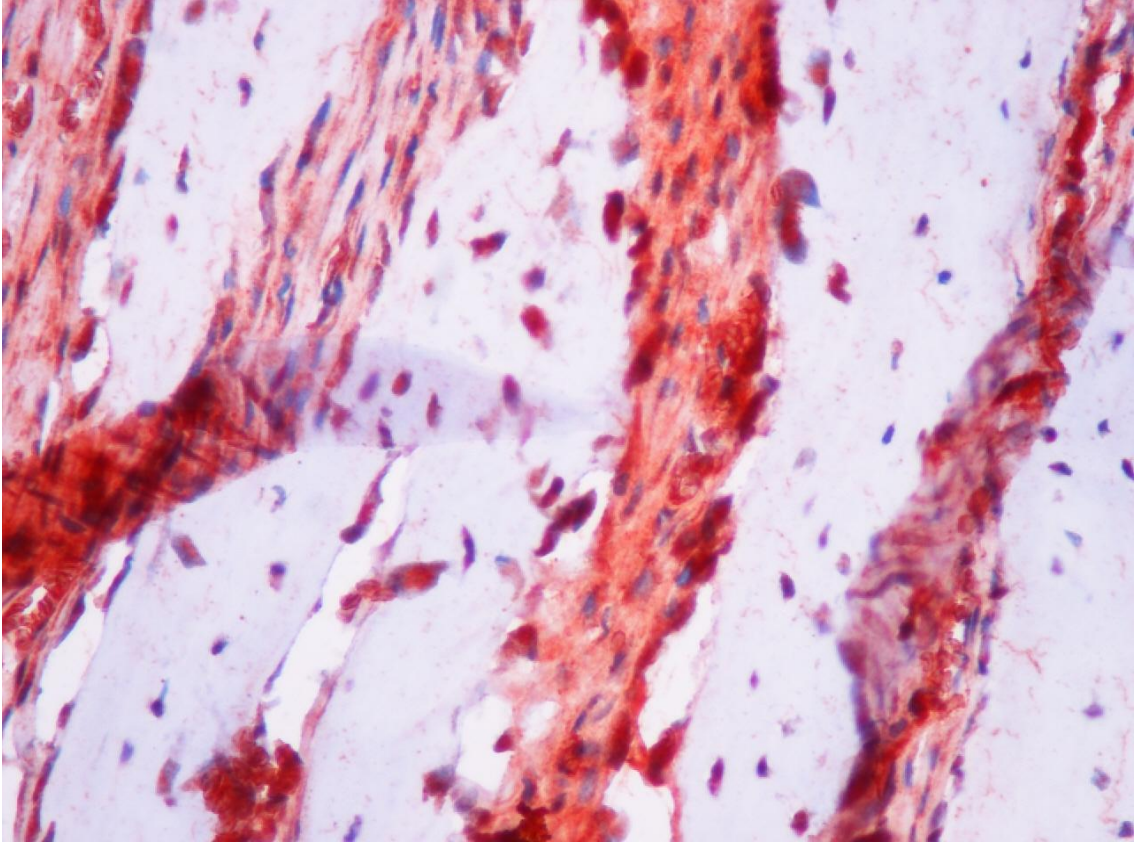
Grup 5 (Kontrol Grubu)

Aparey uygulanmamış kontrol grubu ratlarından elde edilen HE ile boyanmış kesitlerde sütür bölgesinde osteoblast ve osteoklast hücreleri yok denecek kadar düşük sayıda (+) ve seyrek eski damar yapıları (+) görüldü. Osteoblastik ve osteoklastik proliferasyon, bunlara bağlı yeni kemik oluşumu ve mineralizasyon şiddetinde herhangi bir artış izlenmedi. Bağ dokusu artışı, fibroblastik proliferasyon, kollejen sentezinde artış ve kapiller proliferasyon ile karakterli yeni damar oluşumları da izlendi (Resim 30).

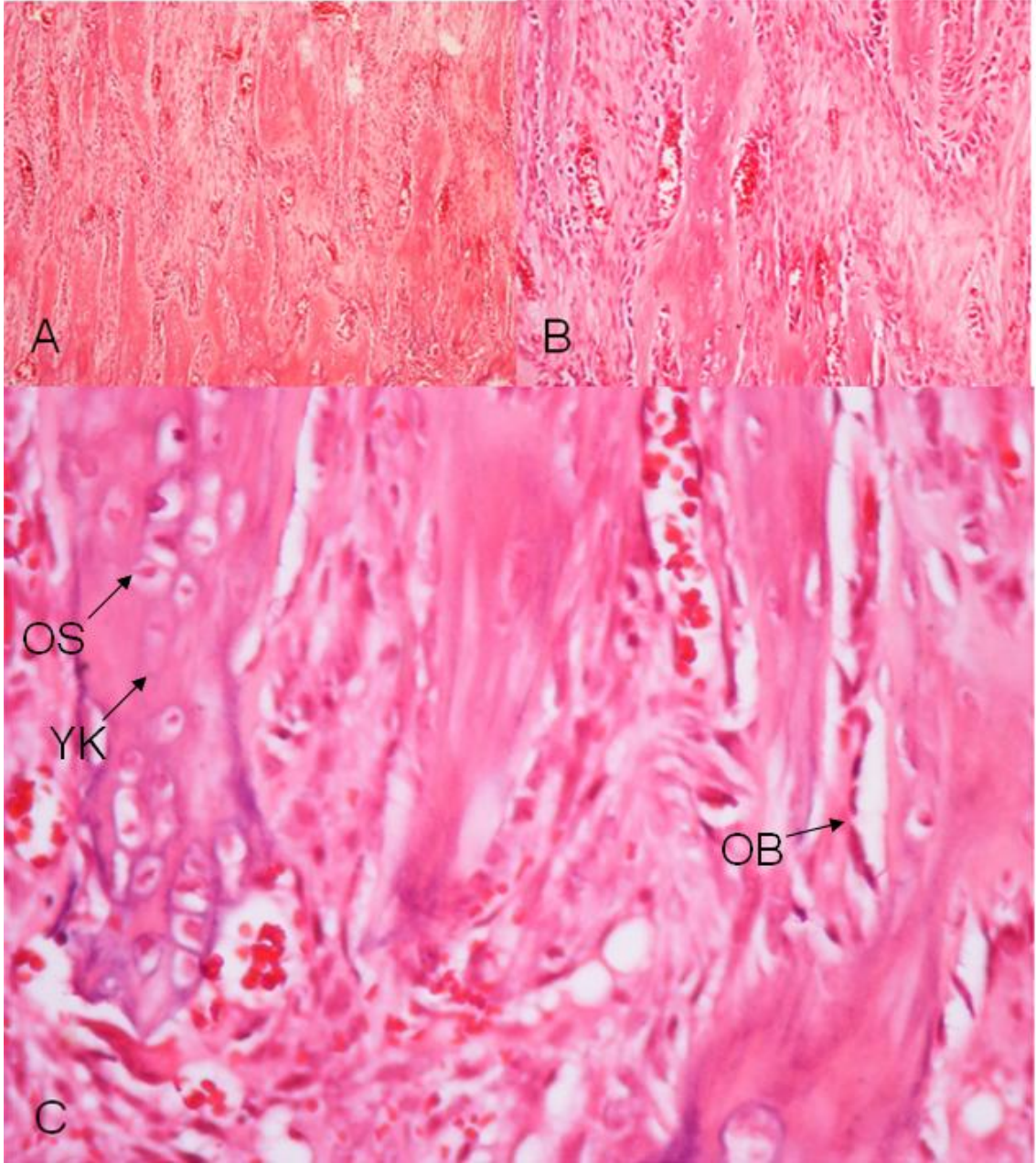
Kontrol grubundan elde edilen kesitlerin anti-osteopontin primer antikoru ile indirek immunhistokimyasal yöntemle değerlendirilmesinde, osteoblastlarda minimal osteopontin ekspresyonu (+) gözlendi (Resim 31).



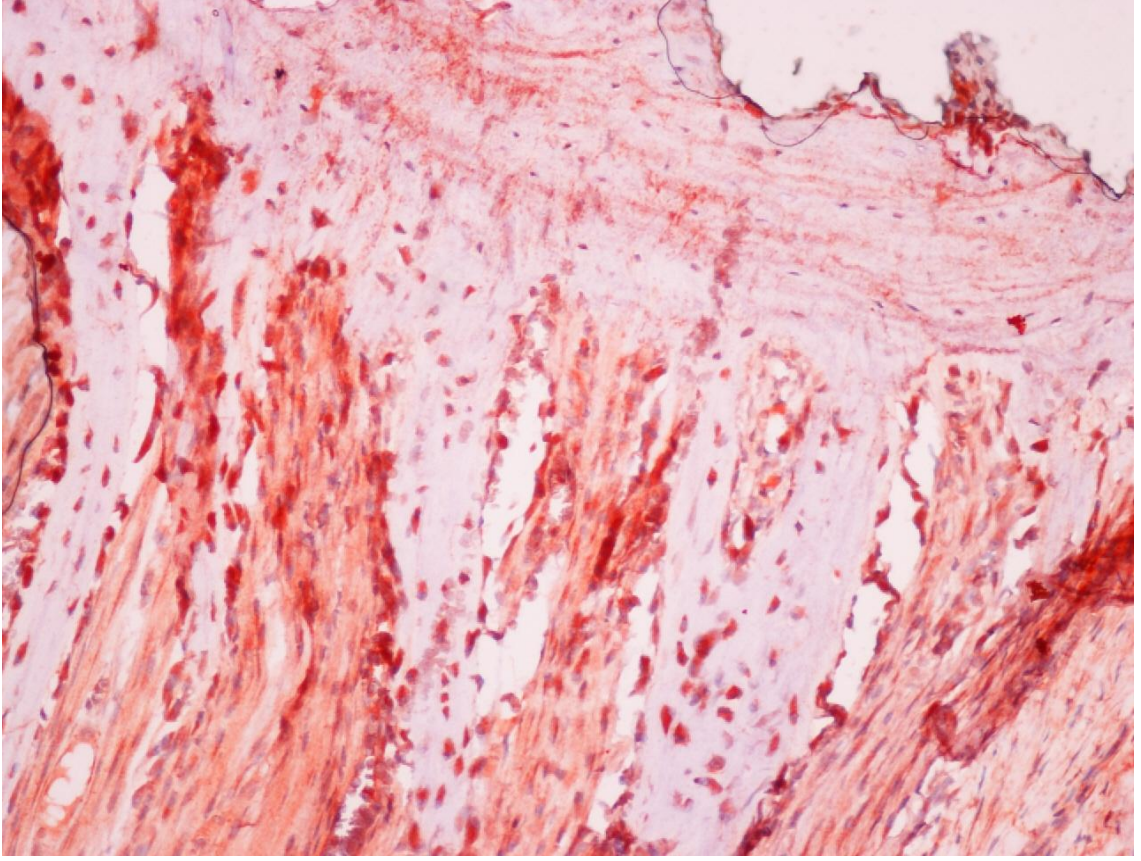
Resim 22: Ekspansiyon grubuna ait maksiller suture örneklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400) OB: osteoblast, OS: osteosit, YK: yeni kemik



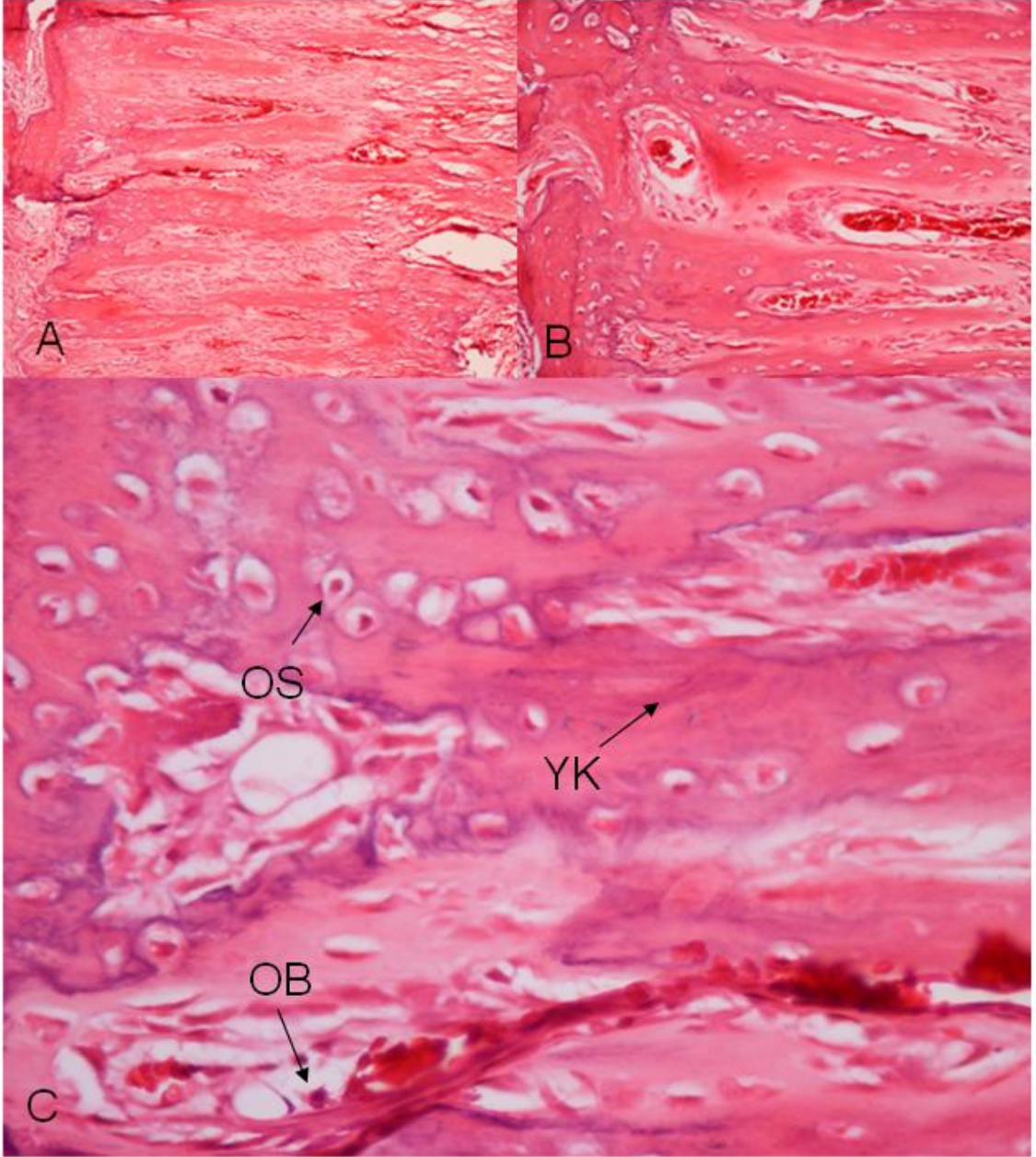
Resim 23: Ekspansiyon grubuna ait maksiller sütur örneğinin anti-osteopontin primer antikor ile immunhistokimyasal analizinde orta Şiddetli (++) ekspresyon artışı İHK;(X400)



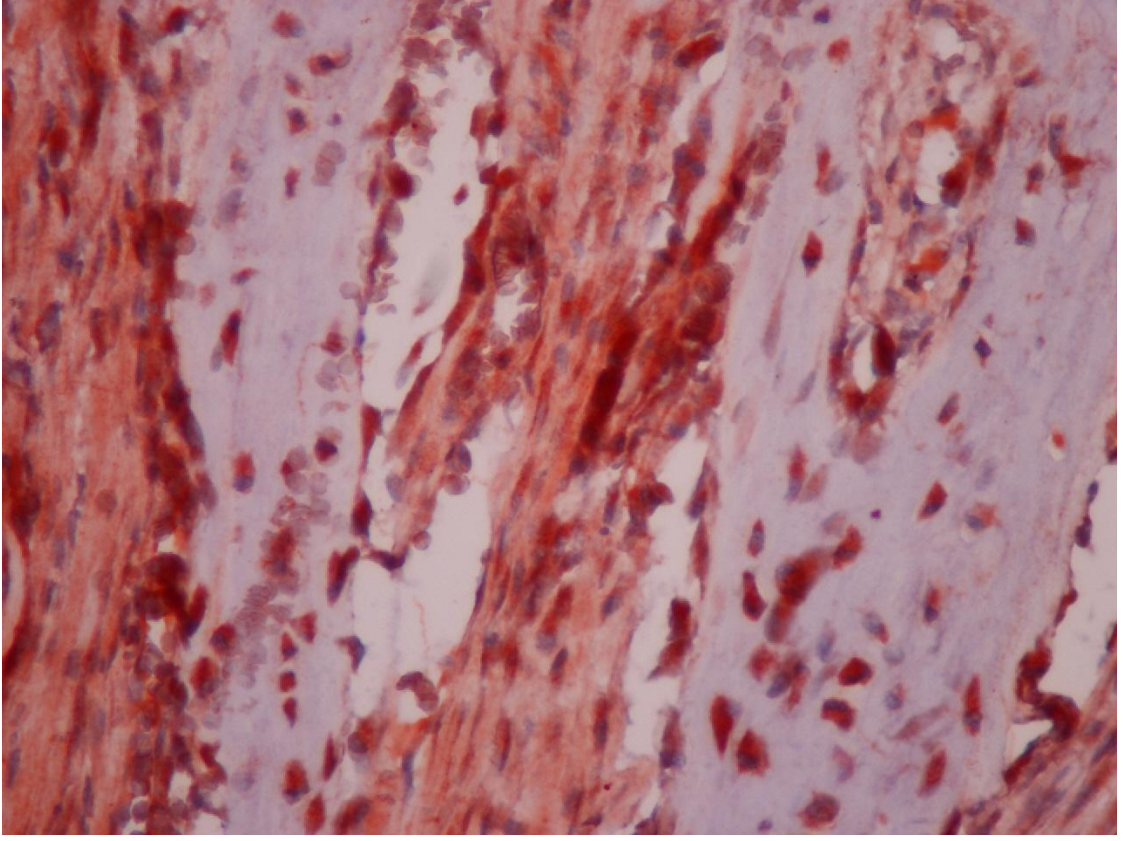
Resim 24: Teriparatid grubuna ait maksiller sütur rneklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400) OB: osteoblast, OS: osteosit, YK: yeni kemik



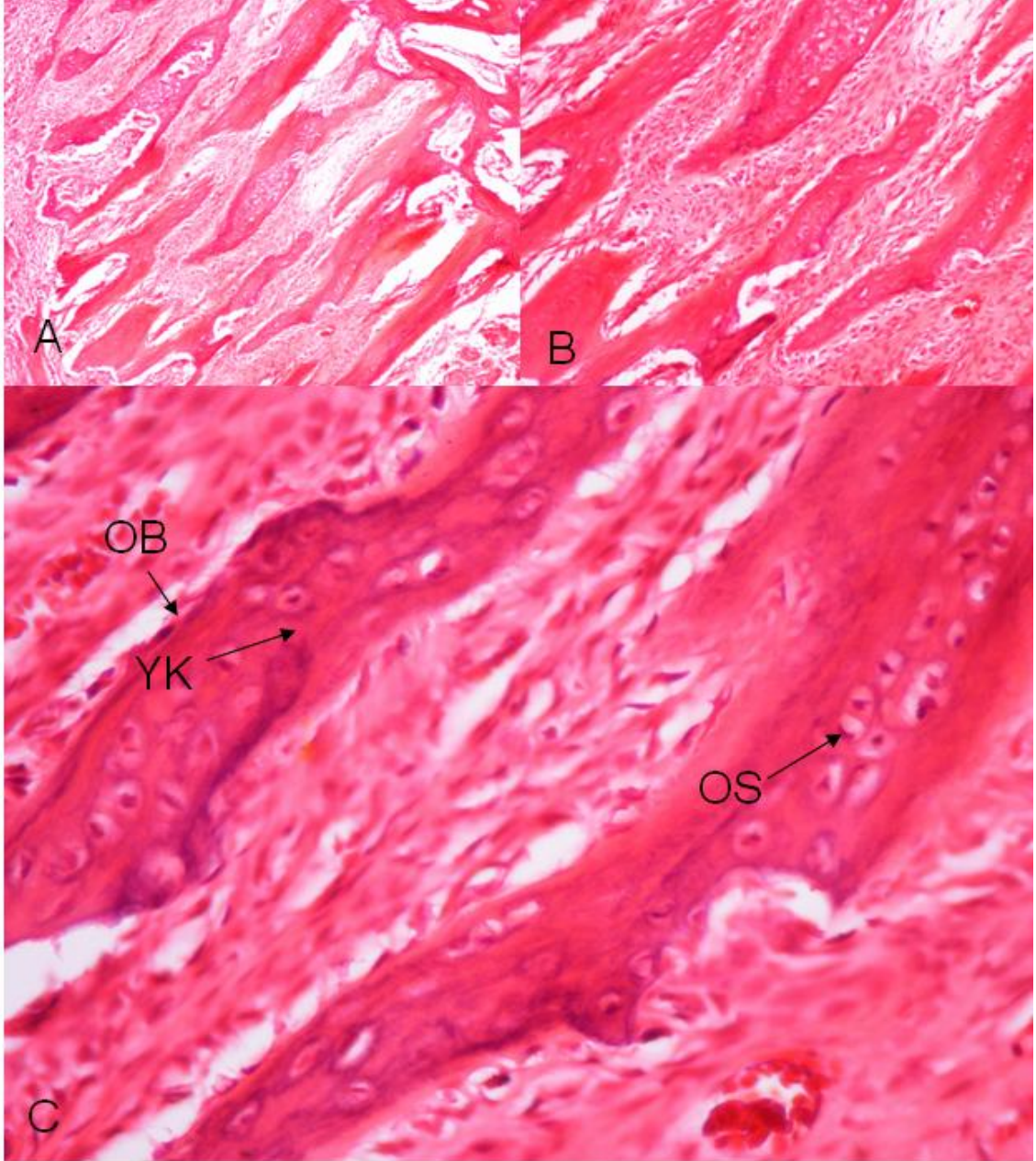
Resim 25: Teriparatid grubuna ait maksiller sütur örneğinin anti-osteopontin primer antikor ile immunhistokimyasal analizinde Şiddetli (+++) ekspresyon artışı İHK;(X400)



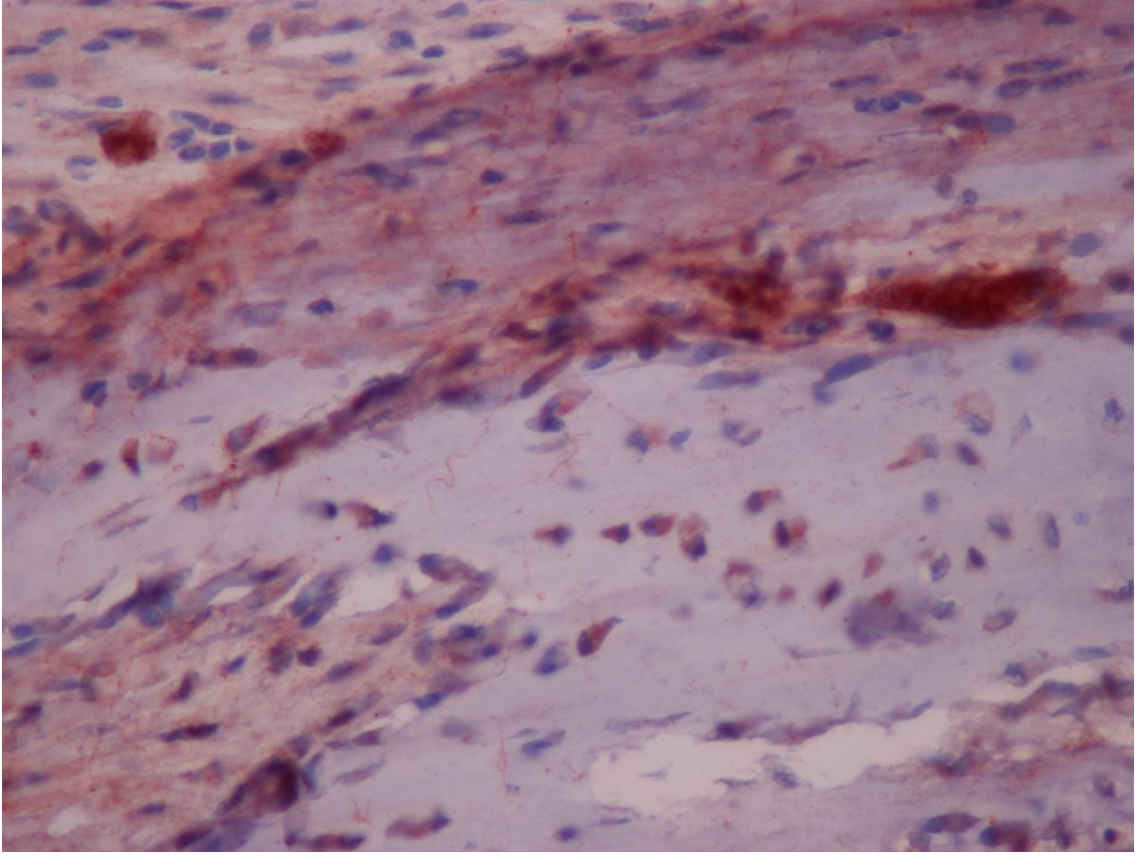
Resim 26: Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini grubuna ait maksiller suture örneklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400) OB: osteoblast, OS: osteosit, YK: yeni kemik



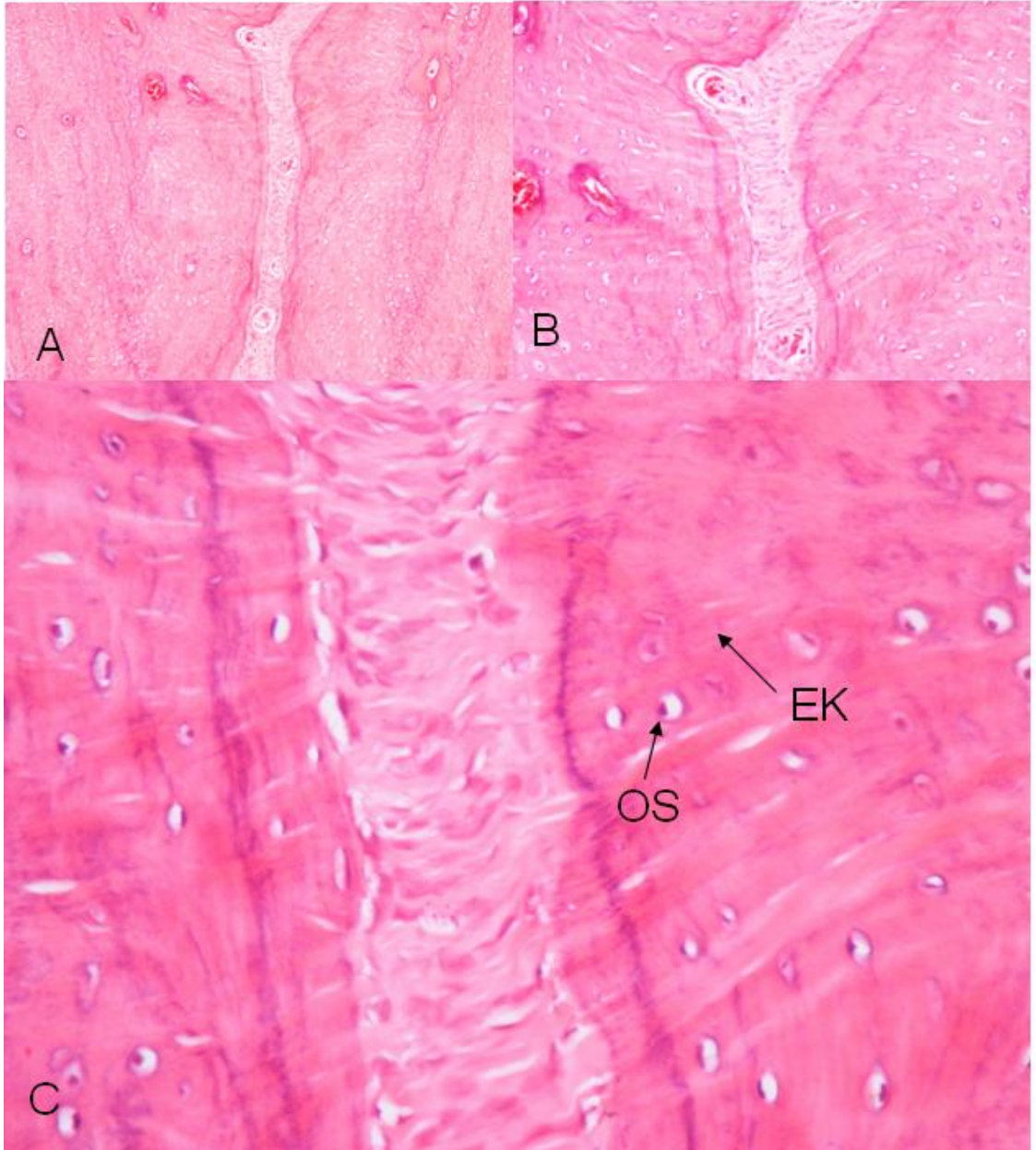
Resim 27: Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini grubuna ait maksiller suture örneğinin anti-osteopontin primer antikoru ile immunhistokimyasal analizinde şiddetli (+++) ekspresyon artışı İHK;(X400)



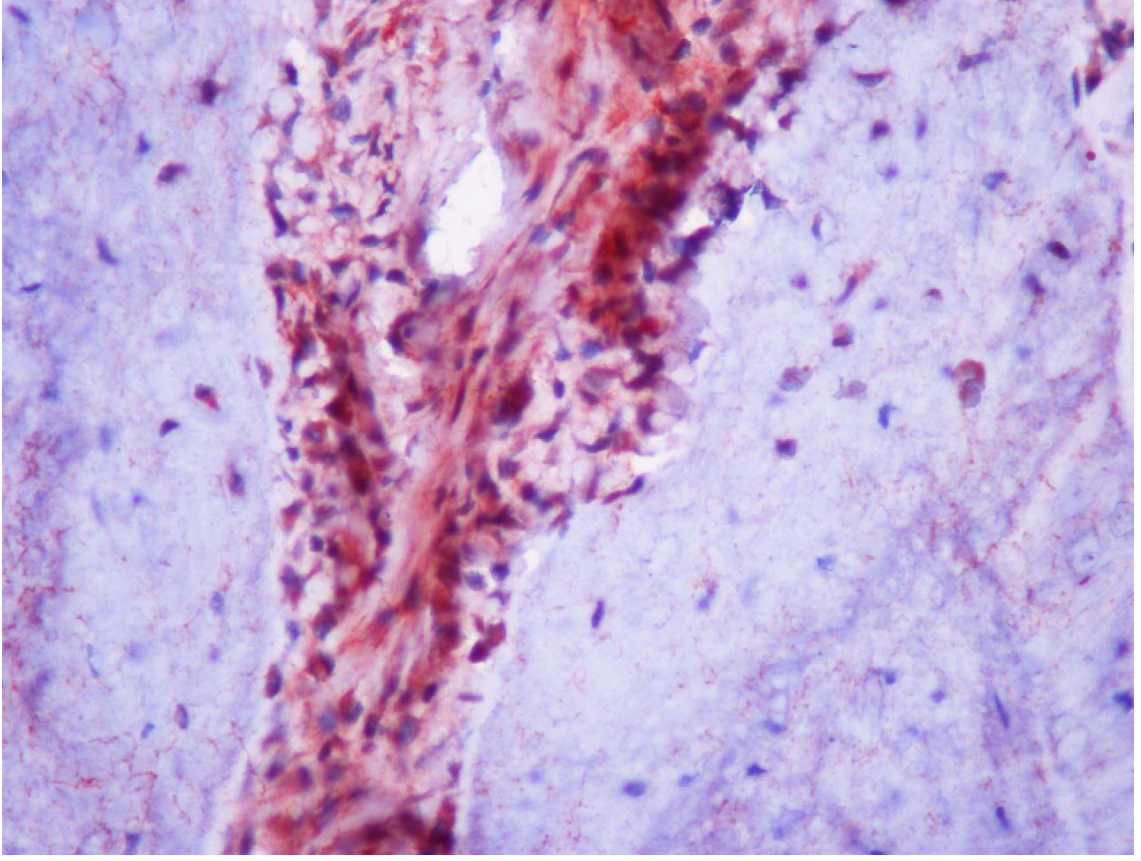
Resim 28: Kalsiyum+D Vitamini grubuna ait maksiller sütur rneklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400) OB: osteoblast, OS: osteosit, YK: yeni kemik



Resim 29: Kalsiyum+D Vitamini grubuna ait maksiller sütur örneğinin anti-osteopontin primer antikoruna ile immunhistokimyasal analizinde orta Şiddetli (++) ekspresyon artışı İHK;(X400)



Resim 30: Kontrol grubuna ait maksiller suture örneklerinin HE ile boyalı kesitleri (A:HE X100, B:HE X200, C: HE X400) OS: osteosit, EK: eski kemik



Resim 31: Kontrol grubuna ait maksiller suture örneğinin anti-osteopontin primer antikoruna ile immunhistokimyasal analizinde minimal (+) osteopontin ekspresyonu İHK;(X400)

4.6 Histomorfometrik Bulgular

Histomorfometrik olarak kesitlerde osteoblast ve osteosit sayısı ile yeni kemik oluşum alanı ölçümlerine bakılmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi verilmiştir (Çizelge 5).

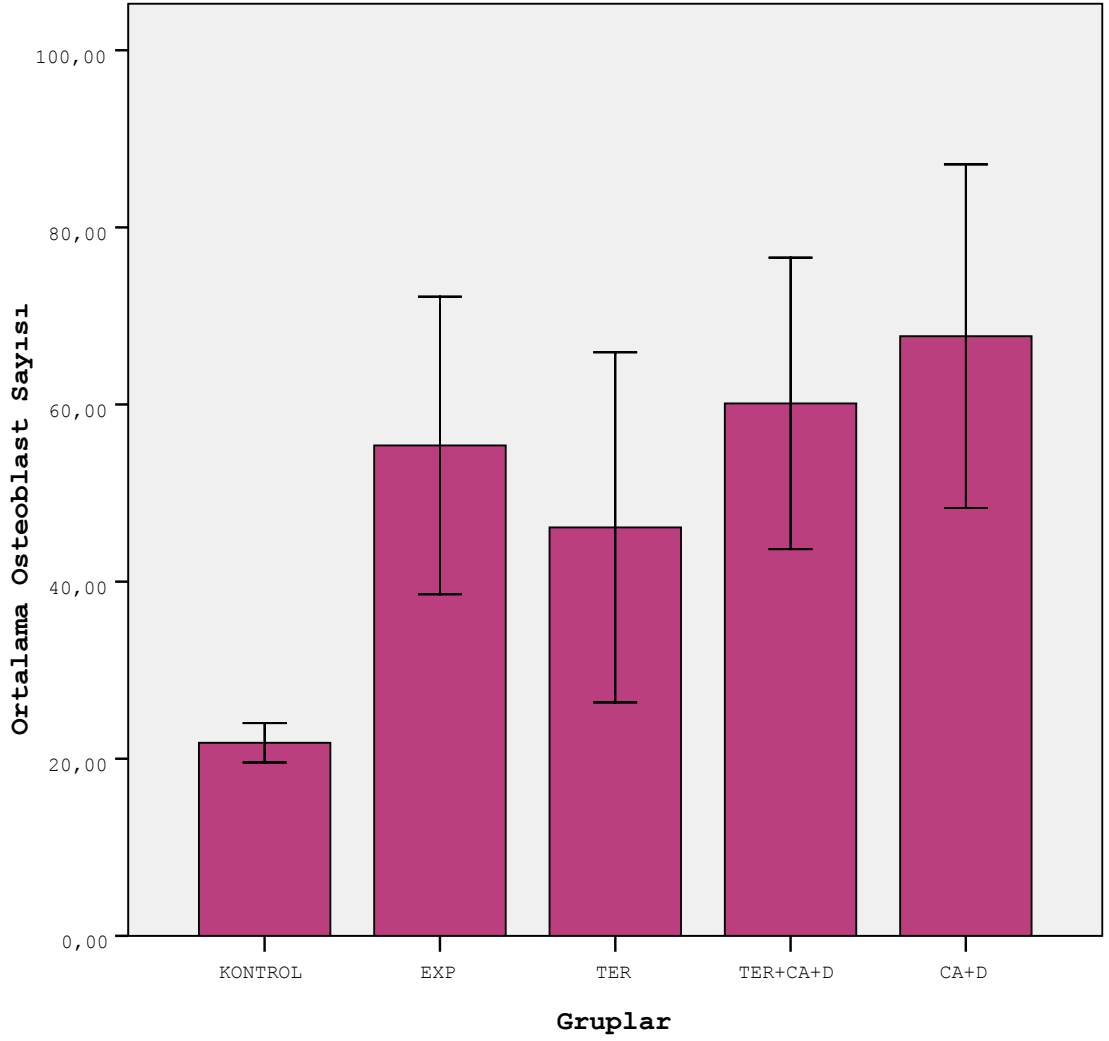
Çizelge 5: Gruplara ait maksiller suture bölgesinde ölçülen osteoblast, osteosit sayısı ve yeni kemik alanının istatistiksel karşılaştırılması

Gruplar	Osteoblast sayısı X ± S	Osteosit sayısı X ± S	Yeni kemik alanı X ± S
Kontrol (A)	21,80±1,78 (A-B,C,D,E)	19,80±2,68 (A-B,C,D,E)	53560,34±15237,36 (A-B,C,D,E)
Ekspansiyon (B)	55,37±20,10 (B-A)	45,00±17,02 (B-A,D)	293292,8±94941,78 (B-A,D,E)
Teriparatid (C)	46,12±23,64 (C-A)	57,25±29,11 (C-A)	393436,0±78285,19 (C-A)
Teriparatid+Kalsiyum +D vitamini (D)	60,12±19,69 (D-A)	66,00±11,85 (D-A,B)	399207,2±79395,20 (D-A,B)
Kalsiyum+D vitamini (E)	67,71±20,98 (E-A)	62,42±22,82 (E-A)	374724,3±77741,32 (E-A,B)
Sonuç	KW=14,77 P=0,005*	KW=15,47 P=0,004*	KW=15,82 P=0,003*

*: P<0,05

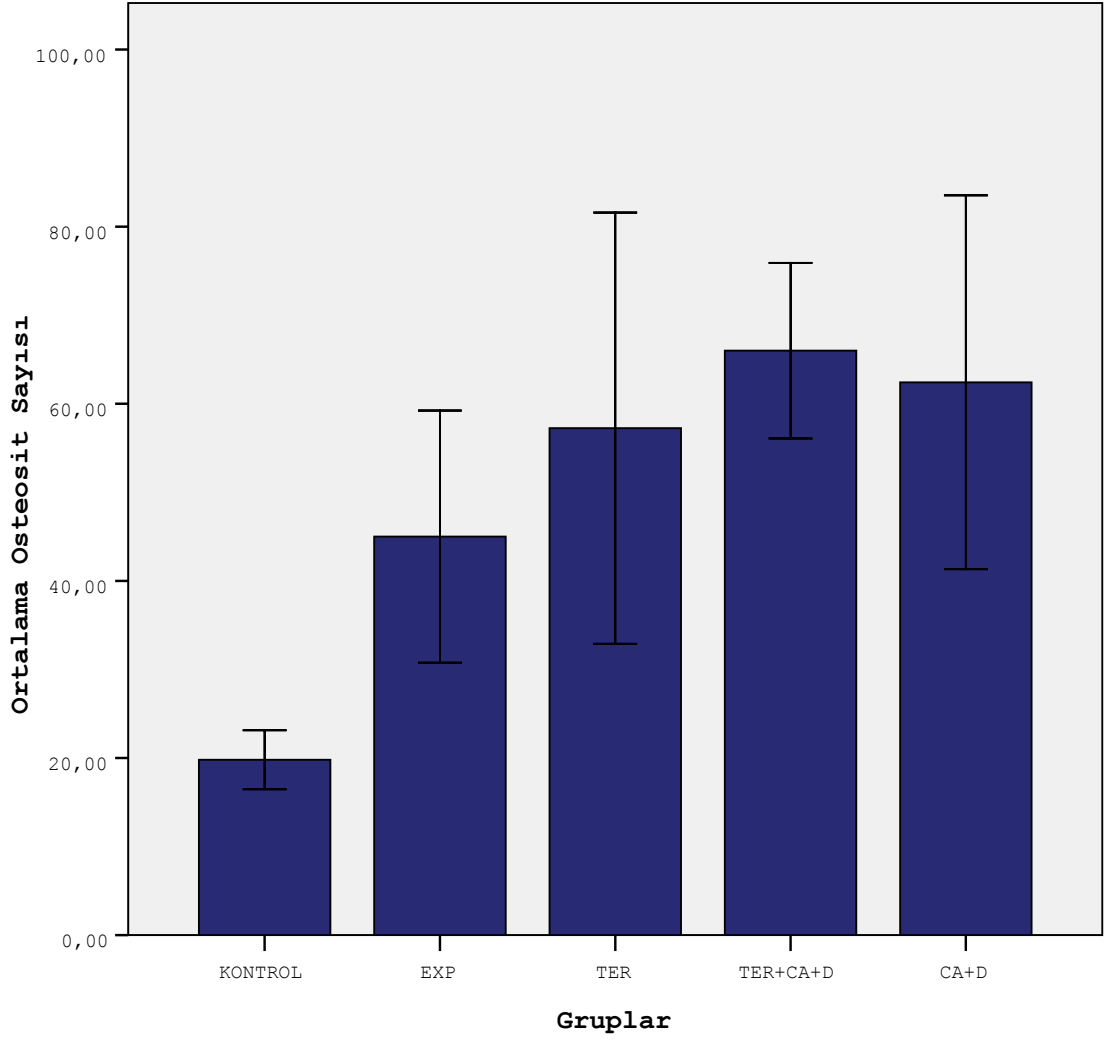
KW: Kruskal Wallis

Gruplara ait sütural bölgede bulunan osteoblast sayıları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P < 0.05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken ($P < 0.05$), diğer gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P > 0.05$) (Resim 32).



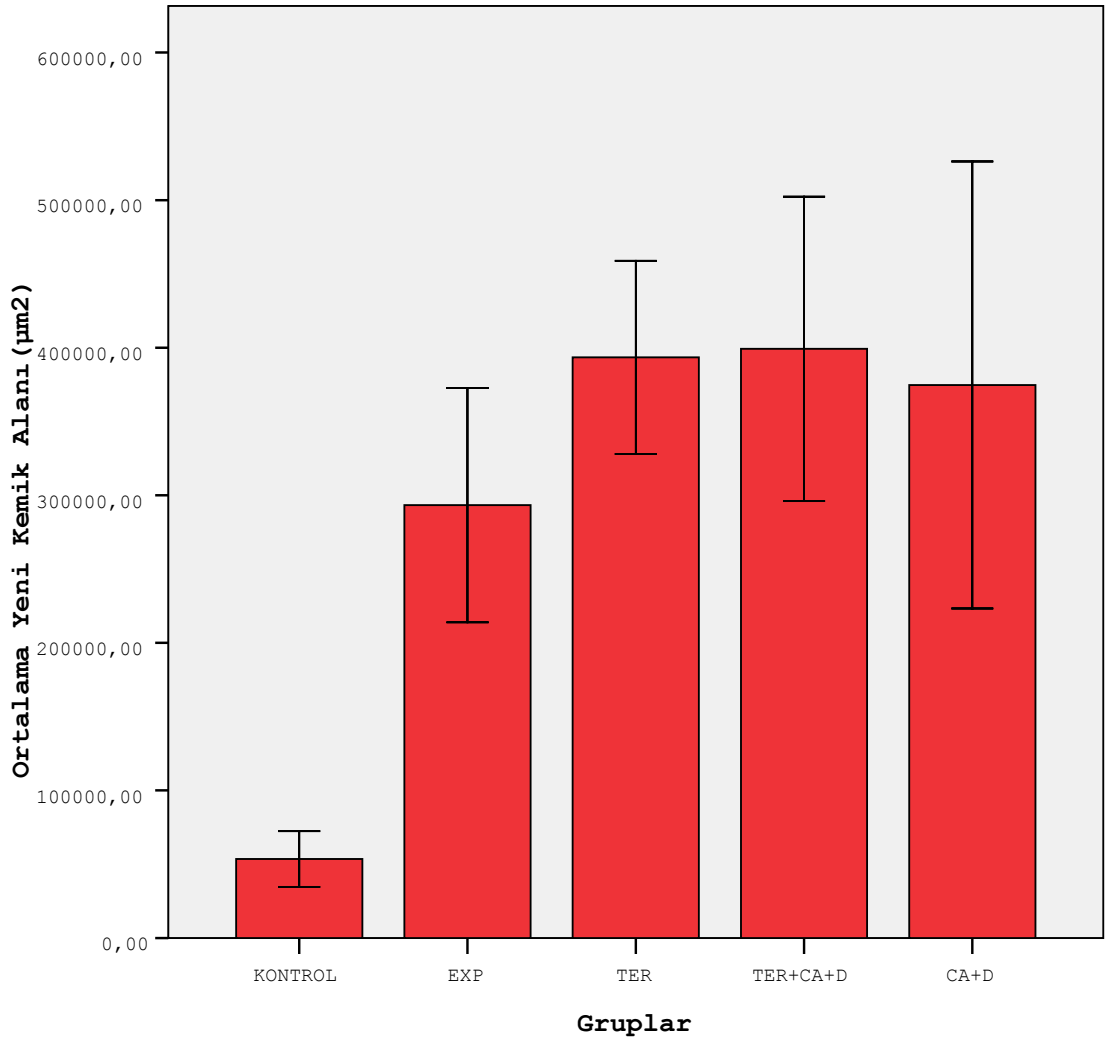
Resim 32: Gruplara ait osteoblast sayılarının grafiksel karşılaştırılması

Gruplara ait sütural bölgede bulunan osteosit sayıları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($P<0.05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Kontrol ile diğer tüm gruplar arası, Ekspasyon grubu ile Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini grubu arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken ($P<0.05$), diğer gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0.05$) (Resim 33).



Resim 33: Gruplara ait osteosit sayılarının grafiksel karşılaştırılması

Gruplara ait sütural bölgede bulunan yeni kemik alan değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($P<0.05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Kontrol ile diğer tüm gruplar arası, Ekspansiyon ile Teriparatid grubu, Ekspansiyon ile Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini grubu, Ekspansiyon ile Kalsiyum+D Vitamini grubu arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken ($P<0.05$), diğer gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0.05$) (Resim 34).



Resim 34: Gruplara ait yeni kemik alan değerlerinin grafiksel karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Ortodontide maksiller hareketin gerekli olduğu birçok vakada RME yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Fakat uygun dönemde pekiştirme sağlanmaz ise nüks olacağı, yapılan araştırma ve klinik gözlemler sonucu ortaya konmuştur. RME uygulaması sonrası, süturun yeniden yapılanması ve stabilizasyonu için 3-6 aylık pekiştirme periyodu önerilmektedir (Hicks, 1978; Bell, 1982; Mew, 1983; Baykara, 1999; Arat ve ark., 2003; Bıçakçı, 2006). Ayrıca ekspansiyonun genişliğine bağlı olarak 1,5-4 yıl pekiştirme periyodunun uygulanması gerekebildiği bildirilmektedir (Mew, 1983).

Olabilecek nüksün nedeni alveolar kemik remodelingi, palatal konnektif dokunun gerilimi, diğer fasiyal kemiklere bağlı süturlardaki rejenerasyon ve oral myofonksiyonların kalıcı olmamasından dolayıdır. Bu nedenlerin çoğunu araştırmacılar, midpalatal süturdaki yetersiz kemik rejenerasyonuna bağlamaktadırlar (Saito ve Shimizu, 1997; Öztürk, 2008; Kara ve ark., 2012).

Çalışmamızda teriparatid, teriparatid+kalsiyum+D vitamini ve kalsiyum+D vitamini kombinasyonunun sistemik uygulamalarının ratlarda maksiller genişletme sonrası sütte kemik formasyonu stimülasyonuna etkisi histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeyle karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Histomorfometrik değerlendirme in vivo olarak kemik remodelinginin sayısal değerlendirmesinde sık sık kullanılan güvenilir bir methodtur (Eriksen ve ark., 1994).

Geçmişte sütural genişletme için yapılan hayvan çalışmalarında, köpekler, maymunlar, kediler, domuzlar, ratlar ve tavşanlar kullanılmıştır. Aslında bu hayvan modellerin hepsi insan üst çene yapısını taklit etme bakımından yetersizdir. Maymun; anatomi, diş formülü, diş erüpsiyonu ve büyüme paterni olarak insanla benzerliği en fazla olan deney hayvandır. Bununla birlikte maymunun üst çene yapısı da insan üst çenesinden oldukça farklıdır. En önemli anatomik farklılık maymunda ayrı bir premaksillanın bulunmasıdır. Maymunda premaksiller orta hattaki sütte, erken dönemde kaynaşır, dolayısıyla premaksilada orta hatta sütte yoktur. Premaksilla ile maksilla arasındaki ossifiye olmamış sütte ise kanin ve lateral kesiciler arasında seyrederek, maksiller kemikler arasındaki midpalatal sütte ile insiziv foramenin arkasında birleşerek Y şekilli bir sütte oluşturur (Cleall ve ark., 1965; Cotton, 1978).

Storey (1973), maymunlar ve kediler ile insanların maksiller süturalarının birçok yönden birbirine benzediğini ve bu nedenle genişletme deneylerinde kullanıldıklarını,

ancak kuvvet altında kemik ve stura yapılarında meydana gelen değişimleri açıkça incelemek için ideal hayvanların tavşan ve rat olduğunu belirtmiştir.

Üst çene genişletmesi uygulamalarında ratlar oldukça yoğun olarak kullanılan deney hayvanlarındandır. Birçok araştırmacı ratları kullanarak üst çene genişletmesinin çeşitli yönlerini araştırmışlardır (Takahashi, 1990; Zahrowski ve Turley, 1992; Takahashi ve ark., 1996; Chang ve ark., 1996,1997; Saito ve Shimizu, 1997; Sawada ve Shimizu, 1996; Kanekawa ve Shimizu, 1998; Kobayashi ve ark., 1999; Lee ve ark., 2001; Darı, 2002; ztrk, 2008; Uysal ve ark., 2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c, 2011; Kara ve ark., 2012; Altan ve ark., 2012).

Bulduğumuz coğrafyada teminin mümkün olmaması dolayısıyla deney hayvanı olarak maymun kullanılmamıştır. Deneyin yürütüldüğü Cumhuriyet Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinde rutin olarak üretimlerinin yapılmaması, ayrıca bu hayvanlar için yeterli barınakların olmaması nedeniyle domuzlar, köpekler ve kediler de bu çalışma için uygun görülmemiştir. Diğer deney hayvanlarına göre daha ucuza elde edilebilmeleri, histolojik kesitlerin hazırlanmasının kolay olması, hücresel ve moleküler biyolojik teknikler için gereken antikorların çoğunun yalnızca ratlar için mevcut olması gibi etkenler nedeniyle ratlar deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedirler (Sawada ve Shimizu, 1996; Saito ve Shimizu, 1997; Kanekawa ve Shimizu, 1998; Darı, 2002; Ren ve ark., 2003; Uysal, 2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c,2011; Kara ve ark., 2012; Altan ve ark., 2012). Bu nedenlerle çalışmamızda deney hayvanı olarak ratların kullanımına karar verilmiştir.

Morndal (1986), Sawada ve Shimizu (1996), Saito ve Shimizu (1997), Kanekawa ve ark. (1998), Darı (2002); Hou ve ark. (2007), Uysal ve ark. (2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c, 2011) 180-220 g'lık wistar türü erkek ratlar kullanmışlardır.

Wistar türü erkek ratların erişkin ağırlığı 300-350g'dır (Poole, 1987). 11-12 haftalık 180-220g ağırlığındaki erkek bir ratın büyüme gelişimi insanda erkek bireylerde 14-16 yaşına yani büyüme gelişimin tamamlanmasından önceki döneme tekabül etmektedir (Poyraz, 2000). Genç ratlar gerçekteştirilen prosedürleri daha rahat kaldıracabilmektedir. Ayrıca 11-12 haftalık ratların daha genç ratlara göre iri olmaları ağız içerisinde çalışmayı daha kolay hale getirmektedir. Çalışmamız, erkek ve dişi ratlar arasındaki ağırlık, gelişim ve metabolik aktiviteler yönüyle bir takım farklılıkların mevcut olması, östrus ile ilişkili olarak gerçekteşen hormonal değişikliklerin elimine edilebilmesi ve çalışmanın daha standart bir hale getirilebilmesi amacıyla 180-220g ağırlığında sadece erkek wistar ratlar üzerinde yürütülmüştür.

Kullanılan ratlar büyüme aşamasında oldukları için deney grupları oluşturulurken vücut ağırlığında ve maksillanın yatay boyutunda deneysel prosedürlere bağlı olarak meydana gelen değişimleri büyüme ile oluşabilecek değişimlerden ayırabilmek için başlangıçtan itibaren üzerinde hiçbir işlemin yapılmadığı bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

Denek hayvanı olarak rat ve farelerin tercih edildiği farklı çalışmalarda değişik süturlar çalışma bölgesi olarak kullanılmıştır. Ratın ağzının küçük ve ağız açıklığının az olması bukkal dişlere (premolar ve molar) ulaşmayı ve sütura palatina mediayı ayıracak bir işlem yapmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca ratların premolar ve molar dişlerinin ağız içinde görünen kron boyları da oldukça kısadır, bu nedenle posterior dişlerden destek alan bir apareyin yapımı zordur. Ratlarla ilgili üst çene genişletme uygulamaları arasında sadece Takahashi ve ark.(1996) ile Kobayashi ve ark. (1999)'nın yürüttüğü iki çalışmada molar dişler arasına kuvvet uygulayarak maksiller genişletme yapıldığı bildirilmiştir. Bu zorluklar nedeniyle bazı yazarlar rat kafatasında sagittal sutureda genişletme yapmayı tercih etmişlerdir (Ten Cate ve ark., 1977; Miyawaki ve Forbes, 1987; Yen ve ark., 1989; Tanaka ve ark., 2000; Lee ve ark., 2001; Öztürk, 2008).

Sutureda hızlı genişletme yöntemine yönelik çalışmaların çoğunda ratların üst kesici dişleri arasına ekspansif yönde kuvvet uygulayarak premaksiller genişletme elde edilmiştir (Morndal 1986; Sawada ve Shimizu, 1996; Saito ve Shimizu 1997; Kanekawa ve ark.1998; Darı 2002; Hou ve ark., 2007; Uysal ve ark.,2009a, 2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c, 2011; Kara ve ark., 2012; Altan ve ark., 2012). Ancak standardize edilmiş bir apareye rastlanmamıştır.

Storey (1973), Uysal ve ark. (2009a, 2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c,2011) hem rat hem de tavşanlarda üst kesici dişleri bukkolingual yönde delmiş, heliks bükümlü bir zembereğin uçlarını bu deliklere sabitleyerek premaksiller genişletme yapmıştır.

Yine Morndal (1986) 0.012" Australian telinden benzer bir heliks bükerek telin uçlarını ratların santral kesici dişlerine kompozitle yapıştırılmıştır.

Southard ve Forbes (1988), Zahrowski ve Turley (1992), Darı (2002), Kara ve ark. (2012), Altan ve ark. (2012) üst kesici dişlere uygulanan zembereklemlerle ratlarda premaksiller genişletme sağlamışlardır.

Ratlarda premaksiller genişletme için üst keserler arasına metal kamalar (Takahashi, 1990), metal halkalar (Sawada ve Shimizu, 1996; Kanekawa ve

Shimizu,1998) ve elastomerik halkalar (Chang ve ark., 1996,1997) yerleştirilmesi de literatürde yer almıştır.

Sınırlı sayıdaki çalışmada ise rat ve tavşanlara midpalatal sütür genişletmesi uygulanmıştır. Takahashi ve ark. (1996) ratlarda midpalatal süturu genişletmek amacıyla 0.010" nikel-krom ortodontik tel vasıtasıyla birinci molar dişlere ekspansif kuvvet uygulamışlardır.

Kobayashi ve ark.(1999) da 0.014" krom-kobalt ortodontik teli ön tarafına iki tane helikal loop yapmak suretiyle dikdörtgen bir şekle getirmiş, ısı tedavisinden geçirdikten sonra hayvanlar anestezi altında iken ratların üst sağ ve sol molar dişleri arasına genişletme uygulayacak şekilde yerleştirmişlerdir.

Deneye başlamadan önce yaptığımız pilot çalışmada Sawada ve Shimizu (1996) ve Uysal ve ark. (2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c, 2011)'nin kullandıkları ekspansiyon apareyi denenmiş ancak üst kesici dişlerin kronlarına bukkopalatinal yönde açılan deliklere aparey yerleştirildikten sonra kesici dişlerin bazılarında kırıklar oluşmuştur. Aparey Altan (2010)'ın modifiye ettiği ve Kara ve ark. (2012) ile Altan ve ark. (2012)'nin uyguladığı şekilde apareyin kollarının uçlarına bükülen helikslerin arasından ligatür teli geçirilerek üst kesici dişlere açılan oluklara uygulanması sağlanmıştır.

Diş hareketi ve maksiller ekspansiyon için araştırmacılar tarafından ratların üst keser dişlerine lateral yönde farklı kuvvetler uygulanmıştır. Engstrom ve ark. (1988) kök rezorbsiyonu oluşturmak için ratların üst keserlerine 50 gr'lık kuvvet uygularken, Stark ve Sinclair (1987) diş hareketi için kobay maksiller keser dişlerine 12 gr kuvvet; Karadede (1992), Baran (1992) ve Altan (2010) da 20 gr kuvvet uygulamışlardır. Sütural ekspansiyon sağlamak için yapılan çalışmalarda Gianelly ve Schnur (1969) 28 gr, Storey (1973) 25 gr, Uysal ve ark. (2009c) 50 gr kuvvet, Uysal ve ark. (2009b, 2010a, 2010b, 2010c, 2011) 30 gr kuvvet uygulamışlardır.

Ratlarda yapılan ve farklı büyüklükteki kuvvetlerin etkilerinin incelendiği bir çalışmada 0,05, 0,125, 0,2, 0,275 ve 0,35 Newtonluk kuvvetler uygulanmış ve 0,2 Newtonluk kuvvetin intermaksiller suture hücre popülasyonunda pik oluşturduğu, 0,275 ve 0,35 Newtonluk kuvvetlerin de yaklaşık aynı etkiye sahip olduğu tespit edilmiş ve birbirinden oldukça farklı büyüklükteki kuvvetlerin suture dokuda kemik formasyonunu başlatabileceği öne sürülmüştür (Morndal, 1986). Benzer şekilde Southard ve Forbes (1988) rat intermaksiller sutureasına hafif (50-75 g), orta (150-

175 g) ve ağır (250-300 g) kuvvet uygulamalarında oluşan kemiğin kalite yönüyle birbirinden farklı olmadığını bulmuşlardır.

Stenvik ve Mjör (1970) de ratlarda yapmış oldukları histolojik çalışmalarında 150-200gr üzerindeki kuvvetlerin damarlarda staza neden olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Uysal ve ark.(2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c, 2011)'nın ratlarda premaksiller ekspansiyon için uyguladıkları ve bu kuvvetle radyolojik olarak da sütural ayrılmanın gerçekleştiğini gösterdikleri 30 g kuvvet uygun bulunmuş ve uygulanmıştır.

Morndal (1986) çalışmasında ratlarda premaksiller genişletme için genişletici spring uyguladıktan sonra 27 saat genişletme uygulamış ve bu süreyi sütural ayrılma için yeterli bulmuştur. Southard ve Forbes (1988) ise yine ratlarda sırasıyla ½, 1, 2 ve 4 günlük genişletme uygulamaları yürütmüşlerdir.

Zahrowski ve Turley (1992) rat premaksillasını sırayla 27, 40 ve 60 saat boyunca genişletmiş ve 60. saatte erken kemik formasyonu olduğunu gözlemlemişlerdir.

Ten Cate ve ark. (1977) 28 rat sagittal süturasını genişlettikleri çalışmalarında sütür kenarlarında 3-4 gün içinde kemik formasyonunun başladığını, 2-3 hafta sonra ekspansiyon kuvvetinin azalarak sona ermesiyle birlikte kemikte ve süturda remodeling oluştuğunu rapor etmişlerdir.

Takahashi ve ark.(1996) midpalatal sütür genişletmesi yaptıkları ratları 3 gruba ayırmış ve bu gruplardaki hayvanları sırasıyla 4, 7 ve 14. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Midpalatal sütür kırırdağında bulunan yüksek proliferatif etkiye sahip osteokondroprogenitör hücrelerin kondrosite veya osteoblasta diferansiye olabildiğini ve bu dönüşümün büyük oranda biyomekanik şartlara bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Yazarlar ratlarda 10-20 g'lık ekspansif kuvvete cevap olarak, preartilajenöz hücre tabakasındaki osteokondroprogenitör hücrelerin preosteoblastlara diferansiye olduğunu gözlemlemişlerdir.

Sürme potansiyeli bulunan dişler üzerindeki çalışmaların çoğunda deney süresinde ekspansiyon süresinin 5 gün, pekiştirme süresinin ise 10 günle sınırlı tutulduğu ve deneklerde genişletme süresince aparey aktivasyonu yapılmadığı tespit edilmiştir (Darı, 2002; Uysal ve ark., 2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c, 2011; Altan ve ark, 2012; Kara ve ark., 2012). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızı 15 gün ile sınırlamayı ve deney süresi içinde genişletme apareyinde aktivasyon yapmamayı, 5 günlük ekspansiyon süresi sonunda pekiştirme dönemi için 10 gün beklemeyi tercih ettik.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ratlardan ekspansiyondan önce, ekspansiyondan sonra ve pekiştirme döneminden sonra olmak üzere 3 kez okluzal radyografi alınmıştır (Gianelly ve Schnur, 1969; Storey,1973; Engström, 1988; Darı, 2002; Kiki, 2006; Uysal ve ark. 2009a, 2009b, 2009c, 2010a, 2010b, 2010c, 2011). Grafilerde midpalatal süturun makroskobik olarak açılıp açılmadığı gözlenmiştir. Işın kaynağı ile denek kafa derisi arasındaki mesafenin genel anestezi altında bile olsa 10 cm'ye standardize edilmesinin güçlüğü ve ratların ister kraniostatlı ister kraniostadsız yapılan çekim sonuçlarının tartışmalı olabileceği düşüncesiyle, radyolojik değerlendirme için deneklerden alınan okluzal grafileri süturanın makroskobik açılımını görmek dışında herhangi bir değerlendirmeye tabi tutulmamıştır. Bütün deney gruplarında 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrası maksiller sutureda ayrılma sağlandığı ve bunun pekiştirme dönemi sonrasında da korunduğu grafilerle tespit edilmiştir.

Sawada ve Shimizu (1996), Darı (2002), Uysal ve ark. (2009b, 2009c, 2010a, 2011) ratlarda ekspansiyonun 1-5. günlerde görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda da araştırmacılarla uyumlu olarak deneyin ilk günlerinde dişler arası mesafede artış görülmüştür.

Çalışmanın ilk günü, ekspansiyon dönemi sonrası ve pekiştirme dönemi sonrasında ratların maksiller kesici dişler arası mesafe dişlerin mezialinde gingival sınırında olacak şekilde 0,1mm'lik kumpas yardımıyla ölçülmüştür. Gingival sınırdan yapılan ölçümler sayesinde dişlerin uzaması ve devrilmesine bağlı oluşacak yanıtıcı sonuçlardan kaçınılmıştır. Çalışmamızda kullanılan ratların başlangıç kesici dişleri arası mesafeler birbiriyle yaklaşık aynı ölçümlere sahip ve istatistiksel olarak birbirinden farksızdır. 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında aparey uygulanan gruplar ve aparey uygulanmayan kontrol grubu arasındaki kesici dişleri arası mesafe istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda uyguladığımız apareylerin standart olarak hazırlandığı için diğer gruplar arası mesafe ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. 10 günlük pekiştirme dönemi sonrasında ise mevcut ölçümler korunmuş, aparey takılan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamış, kontrol grubu ile aparey uygulanan gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Pekiştirme döneminde keserler arası mesafede ekspansiyon sonrası döneme göre farklılık oluşmamış, bazı ratlarda 0,1 mm düzeyinde azalma olmuştur. Böylece uygulanan pekiştirme apareyi elde edilen ekspansiyonun korunmasında başarılı olmuştur.

Çalışmanın ilk günü, ekspansiyon dönemi sonrası ve pekiştirme dönemi sonrasında ratların ağırlıkları dijital tartı ile ölçülmüştür. Çalışmamızda kullanılan ratların başlangıç ağırlıkları istatistiksel olarak birbirinden farksızdır. 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında aparey uygulanan gruplar ve aparey uygulanmayan kontrol grubu ortalama ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş, aparey uygulanan gruplarda ağırlık kaybı, aparey uygulanmayan grupta ise ağırlık artışı görülmüştür. 10 günlük pekiştirme dönemi sonrasında ise tüm grupların ağırlık ortalamalarında artış görülmüş ancak aparey uygulanan grupların ağırlıkları kontrol grubundan daha düşük seviyede kalmıştır.

Cotton (1978) üst çene genişletmesi yaptığı 3 tane Macaca Mulatta maymununun ikisinin aktif genişletme fazında kilo aldığını, diğer hayvanın ise kilo kaybettiğini rapor etmiştir. Southard ve Forbes (1988) premaksiller genişletme yaptıkları ratların %75'inde bir miktar kilo kaybı olduğunu, bu kaybın oldukça değişken olduğunu ve premaksillaya uygulanan kuvvetin miktarı ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

Sawada ve Shimizu (1996) ratlarda aparey uygulamasından 1 gün sonra ortalama kilonun %5 azaldığını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Saito ve Shimizu (1997) premaksiller genişletme uygulanan ratlarda ilk günden itibaren kilo kaybı olduğunu, bunun 3 gün boyunca devam ettiğini, daha sonra ise kontrol grubu ile farklılık arz etmediğini bildirmişlerdir.

Vardimon ve ark.(1998) ile Kanekawa ve Shimizu (1998) da deneysel üst çene genişletme uygulamasının hayvanların ağırlıklarında azalmalara yol açtığını rapor etmişlerdir.

Uysal ve ark. (2009b, 2009c) maksiller kesicilere uyguladıkları aparey ile ratlarda ekspansiyon dönemi boyunca ağırlık kaybı, pekiştirme döneminde tekrar ağırlık artışı olduğunu belirtirken, başka çalışmalarında (Uysal ve ark., 2010a, 2011) ratların ağırlıklarında ekspansiyon ve pekiştirme döneminde düşüş görülmediğini belirtmişlerdir.

Kalogirou ve ark. (1996) genişletme prosedürü sırasında oluşan kilo kaybını hem apareyin yol açtığı beslenme gücüne hem de haftalık olarak uyguladıkları anestezi prosedürüne bağlamışlardır.

Literatürde premaksiller genişletme yapılan birçok çalışmada olduğu gibi tavşan ve ratların üst kesici dişlerine lateral yönlü bir kuvvet uygulandığında dişler hızlıca devrildiği için hayvanların kesme-koparma fonksiyonlarının daha fazla etkilenmesi muhtemeldir. Bu durum apareyin hayvanların beslenmesini belli bir oranda olumsuz

etkilediğini göstermektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda da ağızlarına genişletme aygıtı uygulanan deneklerde kilo kayıplarının olduğu görülmektedir (Saito ve Shimizu, 1997; Sawada ve Shimizu, 1996; Kanekawa ve Shimizu, 1998; Vardimon ve ark., 1998; Uysal ve ark., 2009b, 2009c). Ayrıca aparey uygulanan gruplarda kontrol gruplarına göre görülen düşük ağırlık, ratların kafeslerinden çıkarılarak uygulanan anestezi ve 10 gün boyunca enjeksiyon yapılması nedeniyle oluşan strese de bağlanabilir. Aparey uygulanan gruplar arasında ağırlık değişimleri açısından istatistiksel bir farklılık olmadığı için teriparatid, kalsiyum ve D vitamini uygulamalarının kilo kaybında etkili olmadığı görüşüne varılmaktadır.

Literatürde ekspansiyon bölgesinde kemik formasyon hızını arttırarak tedavi süresini kısaltmak ve oluşan kemiğin kalitesini arttırarak meydana gelebilecek nüksü azaltmak ve tedavi sonucunda elde edilen durumun devamlılığını sağlamak amacı ile değişik girişimlerde bulunulmuştur. Aslında süturdaki kemik formasyonunun önemi uzun zamandır bilinmektedir. Haas (1961) midpalatal süturun açılmasıyla ark genişliğinde elde edilen artışın kalıcılığının süturdaki kemik defektinin yeni kemik ile tamiri sonucunda sağlanabileceğini bildirmiştir.

Sarnas ve ark. (1992) midpalatal süturda ve belki diğer bazı bölgelerde de yeni kemik formasyonunun yetersiz olmasının nükse yol açtığını bildirmişlerdir. Zahrowski ve Turley (1992) üst çene genişletmesinin, sütur yeni kemik ile doluncaya kadar pekiştirilmesi gerektiğinden ve maksimum hızda oluşacak yeni kemiğin tedavi süresini kısaltabileceğinden ve daha iyi bir stabilite sağlayabileceğinden bahsetmişlerdir.

Sawada ve Shimizu (1996) 25 adet erkek wistar ratı üzerinde yaptıkları çalışmalarında ratların kesici dişlerinden destek alarak yaptıkları ekspansiyondan 24 saat sonra midpalatal sütur alanına transforming growth factor-H1 enjekte etmişler, midpalatal süturdaki kemik formasyon hızında ve miktarında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Saito ve Shimizu (1997) midpalatal süturda kemik oluşumunu stimüle etmek amacı ile 76 adet wistar ratı üzerinde yaptıkları çalışmalarında ekspansiyon süresince midpalatal sütur bölgesine değişik süre ve frekanslarda gallium aluminum-arsenide diode laser (Ga-Al-As) uygulamışlar, total uygulanan laser dozunun yanı sıra laser uygulamasının süresi ve frekansı ile bağımlı olarak da süturda meydana gelen kemik oluşumunu artırdığını belirtmişlerdir. Darı (2002) da benzer şekilde ratlarda maksiller ekspansiyon uygulamasında düşük doz galyum arsenik (Ga-As) diode laserin etkilerini

inceledikleri çalışmasında galyum arsenik diode laser uygulamasının sütür boyunca kemik oluşumunu indüklediğini belirtmiştir.

Kiki (2006) yaptığı çalışmasında akrilik aparey ile tavşanlarda 14 gün boyunca üst çene genişletmesi uygulamış, genişletme sonrası ekspansiyon apareyi çıkarılarak 4 hafta boyunca subkutan olarak deney grubuna kalsitonin, kontrol grubuna aynı hacimde serum fizyolojik uygulamıştır. Kalsitonin grubunun histolojik kesitlerinde osteoklastların baskılanarak bu hücrelerin sayılarının kontrol grubuna oranla daha az olduğunu, osteoblast sayıları arasında fark olmadığını tespit etmiştir. İki günde bir somon balığı kalsitonini uygulanmasının nüksü istatistiksel olarak önemli oranda azalttığını göstermiştir.

Öztürk (2008) yaptığı çalışmasında zoledronik asit uygulamasının hızlı genişletme sonrasında rat sagittal süturunda ve nüks üzerine etkisini incelemiştir. Histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler sonucunda zoledronik asit uygulanan grupta osteoblast sayısında ve damarlanmadaki artışın kontrol gruplarından fazla olduğunu gözlemlemiştir. Radyolojik, histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda zoledronik asidin hızlı genişletme sonrasında rat sagittal süturundaki kemik oluşumunu artırarak nüks miktarını azalttığını tespit etmiştir.

Uysal ve ark. (2009b) 50-60 günlük 16 erkek wistar rat üzerinde yaptıkları çalışmada üst kesici dişler arasına yerleştirdikleri ekspansiyon apareyi uygulanımından 24 saat sonra deney grubu midpalatal sütür bölgesine lokal olarak tek doz olarak yeni bir aktif D vitamini analogu olan ED-71 uygulamışlardır. Histomorfometrik değerlendirme sonucunda, ED-71 uygulanımının ekspansiyona cevap olarak midpalatal sütürde kemik rejenerasyonunun erken fazında pozitif etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Uysal ve ark. (2009c) başka bir çalışmalarında 50 g'lık kuvvet uyguladıkları genişletme apareyi ile ekspansiyonun ikinci gününden itibaren interpremaksiller sütür bölgesine 3, 6 ve 9. günlerde gruplara göre 2 mg/kg, 10 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında E vitamini uygulamışlar ve E vitamininin lokal olarak uygulanımının interpremaksiller sütür bölgesinde kemik yapımında en fazla stimüle edici etkisinin en yüksek miktarda E vitamini uyguladıkları grupta bulmuşlardır.

Çalışmamızda, bazı metabolik kemik hastalıklarında tedavi amacıyla kullanılan teriparatid, kemiğin majör makro minerallerinden kalsiyum ve kemik-kalsiyum hemostazında önemli rol oynayan D vitamini sistemik olarak uygulanarak sütürdeki yeni kemik yapımını nasıl etkilediği araştırılmıştır.

Teriparatid, kırık riskini azaltmak için osteoporoz tedavisinde kullanılan en yüksek potansiyele sahip anabolik ajandır (Hamann ve Lane, 2006). PTH'nın sürekli uygulananın katabolik, aralıklı uygulananın ise kemik formasyonunda anabolik etkisi olduğu bildirilmiştir (Neer ve ark., 2001).

Yapılan deneysel çalışmalarda teriparatid 5µg/kg/gün, 25µg/kg/gün, 30 µg/kg/gün, 40µg/kg/gün, 60µg/kg/gün, 200µg/kg/gün gibi değişik miktarlarda uygulanmıştır.

Teriparatid ile kırık iyileşmesini araştırmak için yapılan ilk deneysel çalışmalarda insan için suprafizyolojik değerler olan 60µg/kg/gün ve 200µg/kg/gün dozunda teriparatid uygulanmıştır (Andreassen ve ark.,1999).

Teriparatidin değişik dozlardaki tolere edilebilirliği ve güvenilirliği ile ilgili Alkhiary ve ark. (2005) sprague dawley ratlarında subkutan olarak 5µg/kg veya 30µg/kg olarak günlük teriparatid uygulamasının iskeletsel etkisini gözlemlemişlerdir. Kontrol grubuna göre teriparatid grubunda kırık bölgesinde torsiyonel kuvvet, sertlik, kemik mineral yoğunluğu ve kırık hacmi açısından önemli bir artış bulmuşlardır. 30µg/kg/gün teriparatid uygulamanın daha etkili sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

Aleksyniene ve ark. (2006), yaptıkları pilot çalışmada tavşanlara distraksiyon osteogenezi sonrası konsolidasyon döneminde 5µg/kg/gün ve 25µg/kg/gün teriparatid uygulamışlardır. Daha yüksek doz olan 25µg/kg/gün teriparatid uygulamanın dual enerji X-ışını absorpsiyometri ile yapılan ölçümlerde distrikte edilen tavşan tibiasının kemik mineral yoğunluğu ve kallus hacminde daha önemli ölçüde artış sağladığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak pekiştirme döneminde 30µg/kg/gün teriparatid uygulamayı tercih ettik (Alkhiary ve ark., 2005; Komatsubara ve ark., 2005; Kakar ve ark., 2007; Salazar ve ark., 2011).

Denekler için daha az ağrı oluşturması ve uygulama kolaylığı açısından literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi teriparatid insülin enjektörü ile cilt altına enjekte edilmiştir (Andreassen ve ark., 1999, 2001, 2004; Kim ve Jahng, 1999; Holzer ve ark., 1999; Jahng ve Kim, 2000; Skripitz ve ark., 2000; Skripitz ve Aspenberg, 2001a, 2001b; Nakajima ve ark., 2002; Seebach ve ark., 2004; Alkhiary ve ark., 2005; Komatsubara ve ark., 2005; Nakazawa ve ark., 2005).

Birçok hayvan çalışması teriparatidin anabolik etkisi hipotezini desteklemek için remodeling ve kallus formasyonunun zamanını azaltarak kırık iyileşmesinde yararlı olabileceğini göstermiştir. Teriparatidin osteosentezis veya eklem replasmanında

postoperatif erken dönemde yeni kemik formasyonunu uyardığı, kemik implant kantağını 1 hafta kadar kısa bir sürede artırdığı görülmüştür. Bilimsel kanıtlar, ortopedik cerrahide teriparatid uygulamasının geniş kullanım alanı sağlamak için büyük bir kaynak olduğunu desteklemiştir (IoIascon ve ark., 2007).

Andreassen ve ark. (1999) rat tibia kırık modellerinde kallusun kalitesi ve kırığın gücünün artırıldığını göstermişlerdir. Teriparatid etkisi altında yapılan bu çalışmalar kırık alanında normal kallustan daha hızlı olgunlaşan ve mineralize olan, daha geniş ve daha olgun kallusun hayvanlara teriparatid uygulamasını kesildikten sonra bile oluştuğunu bildirmişlerdir (Andreassen ve ark., 2004). Yapılan bir çok deneysel çalışma da teriparatid ile tedaviyle kırık iyileşmesinde kallus formasyonu ve mekanik gücün artırıldığını, kırık alanında normal kallustan daha hızlı olgunlaşan ve mineralize olan daha olgun kallus oluştuğunu desteklemiştir (Andreassen ve ark., 1999, 2001; Holzer ve ark., 1999; Nakajima ve ark., 2002; Alkhiary ve ark., 2005; Komatsubara ve ark., 2005; Barnes ve ark., 2008).

Alkhiary ve ark. (2005) ratlarda yaptıkları çalışmalarında kırık iyileşmesi sonrası teriparatid uygulamanın 21., 35. ve 84. günlerde histomorfometrik, kemik dansitesi ve biyomekanik test değerlendirmesi sonuçlarına göre kemik mineral içeriği ve yoğunluğu, sertliği, total kallusun kemiğe oranı, torsiyonel kuvvet ve kırık hacminde kontrol grubuna göre yüksek oranda artış tespit etmişlerdir. Ayrıca zamanla etkinin daha önemli düzeyde arttığını, 84. günde anabolik etkinin daha yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir.

Skripitz and Aspenberg (2004) teriparatid uygulamasının sadece kırık iyileşmesinde yararlı olmadığını, ayrıca osteosentesis ve eklem replasmanından sonra erken postoperatif dönemde yeni kemik formasyonunu stimule ederek etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda teriparatidin distraksiyon osteogenesinde uygulamasını ile yeni kemiğin dansitesi ve gücünü artırdığı rapor edilmiştir (Seebach ve ark., 2004; Aleksyniene ve ark., 2006, 2009a). Aleksyniene ve ark. (2009a, 2009b) 72 beyaz yeni zellanda tavşanı üzerinde midfizial tibial osteotomi yaptıkları çalışmalarında distraksiyon osteogenezi uygulamışlardır. Distraksiyon bölgesi dual enerji X-ışını absorpsiyometri ve mikro bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar distraksiyon osteogenezi sırasında teriparatid uygulamasının daha yüksek trabeküler sayı, daha fazla izotropik trabeküler oryantasyon, daha yüksek bağlantı yoğunluğu, daha yüksek mineralize doku kütlesi ve mineral içerik ve bağlanma sertliği gösterdiğini

bildirmiştir. Distrakte kallus teriparatid ile tedavi edilen grupta daha olgun bulunmuştur. Bu çalışmada teriparatid tedavisinin distraksiyon osteogenezi sırasında yeni kemik yapımında yararlı olabileceğini ve yeni rejenere mineralize dokunun mikro yapısını güçlendirebileceğini ve konsolidasyon dönemini kısaltabileceğini göstermişlerdir. Teriparatidin distraksiyon döneminde ve konsolidasyon döneminde kullanımının, sadece konsolidasyon döneminde kullanılması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Skripitz and Aspenberg (2001a) rat modelinde teriparatid uygulananın paslanmaz çelik vida yerleştirilmesinden 4 hafta sonra implant çevresindeki kemiğin sertliği ve implantın çıkarılma torkunu güçlendirdiğini göstermişlerdir. Histolojik gözlemler vida çevresinde tedavi grubunda daha fazla kemiğin oluştuğunu göstermişler ve aynı zamanda teriparatid uygulananı ile cerrahiden 1 hafta kadar sonra kemik-implant kontağının arttığını, 2 hafta sonra ise implantın çekme gücünün iki katına çıktığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda da kemik yıkımı ve yapımı arasındaki dengeyi osteoid mineralizasyonu artırarak kemik yapımına doğru kaydırması nedeniyle teriparatid uygulayarak sütün bölgesinde oluşan yeni kemik miktarının artırılması hedeflenmiştir.

Elde ettiğimiz histomorfometrik veriler doğrultusunda teriparatid uygulanan grupta osteoblast ve osteosit sayısı kontrol ve ekspansiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermezken, yeni kemik alanı kontrol ve ekspansiyon grubuna göre anlamlı fark göstermiştir. Osteoblast sayısı ortalaması ekspansiyon grubundan daha düşük seviyede bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Osteosit sayısı ortalaması teriparatid grubunda ekspansiyon grubundan sayısal olarak artış göstermiş ancak bulunan değerler heterojen dağılım gösterdiği için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IoIascon ve ark. (2007)' nin belirttiği gibi teriparatidin biyolojik etkisi osteoblast apoptozisinin azaltılması, preosteoblastlardan osteoblasta dönüşümün güçlendirilmesi şeklindedir. Sonraki aşamada ise mineralizasyonun güçlendirilmesi gerçekleşir ve kemik mineral yoğunluğunda artış ve yeni yapılan kemiğin olgunlaşması gerçekleşir. Literatürle uyumlu olarak teriparatid yeni kemik yapımını artırmıştır (Andreassen ve ark., 1999, 2001, 2004; Holzer ve ark., 1999; Nakajima ve ark., 2002; Alkhiary ve ark., 2005; Komatsubara ve ark., 2005; Barnes ve ark., 2008 Aleksyniene ve ark., 2009a, 2009b). Histolojik HE ve anti-osteopontin antikör boyamaları yapılan kesitlerdeki verilerde de kemik iyileşmesinin ilerleyen safhalarına geçilmiş, yapılan yeni kemiğin ekspansiyon grubundan daha olgun

ve mineralize olduğu belirlenmiştir. Anti-osteopontin antikor boyamasında şiddetli ve orta şiddette ekspresyon artışı bulunmuştur. Histomorfometrik sayım sonucu osteoblast sayısı düşük çıkmasına rağmen immunhistokimyasal boyama sonucunda bunun yüksek oranda boyanmış olması burada kemik yapımının indüklendiğini ve osteoblastların osteosit dönüşümünün erken dönemde gerçekleştiğini ve bu hücrelerde boyamanın yüksek olduğunu bildirmektedir.

Kalsiyum kemikteki majör makro mineraldir (Nordin, 1997). Bazı araştırmacılar tek başına kalsiyum takviyesinin kemik üzerindeki etkilerini diğer mineraller ve fitokimyasallarla birlikte alındığından daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Breitman ve ark., 2003; Mizoguchi ve ark., 2005).

Mizoguchi ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada ratlarda kalsiyum ihtiyacını 160 mg/kg/gün olarak belirlemişlerdir. Bernhart ve ark. (1998) maksimum büyüme için genç ratların günlük kalsiyum ihtiyacı olarak 22 mg kalsiyum, maksimum mineralizasyon için 48 mg kalsiyum ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Aslan ve ark. (2006) ratlarda yaptıkları D vitamini ve kalsiyumun kemik iyileşmesi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında 9mg/gün kalsiyumu intramuskular olarak enjekte etmişlerdir.

Biz de çalışmamızda Aslan ve ark. (2006)'nın uygulaması baz alınarak pekiştirme döneminde 10mg/gün kalsiyumu intramuskular olarak uygulamayı uygun bulduk.

D vitamininin hormonal veya bioaktif formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'dür. Bu vitamin D_3 ' ün ardışık hidroksilasyonundan üretilir ve diyetle alınır. UV ışığına maruz kalma ile deri altında üretilir (Sutton ve MacDonald, 2003).

Lee ve ark. (2001) ratlar üzerinde palatal sütür genişletmesi yaparak bifosfanat uygulanımının remodeling üzerine etkisini inceledikleri çalışmasında ratların günlük sıvı diyetlerine her 100 gramında 250 IU vitamin D_3 ve 1,18 g kalsiyum içerecek şekilde ayarlama yaparak günlük ihtiyaçlarını gidermeyi planlamışlardır.

Uysal ve ark. (2009b) ratlarda maksiller ekspansiyon sonrası pekiştirme döneminde remodelinge etkisini ölçmek için lokal olarak tek doz 0,8 mg/kg ED-71 [$1\alpha,25$ -dihydroxy- 2β -(3-hydroxypropoxy) vitamin D_3] uygulamışlardır.

Sağlıklı hayvan modellerinde kırık iyileşmesinin erken fazı sırasında anjiojenik büyüme faktörleri üzerinde rol oynaması için tek yüksek doz vitamin D_3 düşünülmüştür (Omeroglu ve ark., 1997).

Aslan ve ark. (2006), ratlarda yaptıkları D vitamini ve kalsiyumun kemik iyileşmesi üzerine etkisini inceledikleri 21 gün süren çalışmalarında tek doz 50000IU/kg vitamin D₃ intramuskular olarak enjekte etmişlerdir.

Çalışmamızda bu değişken değerler sonucu pekiştirme döneminde tek doz 3000IU/kg vitamin D₃ intramuskular uygulanması uygun bulunmuştur.

Vitamin D₃'ün metabolitleri kemik üzerinde direk etkilidir; kırık iyileşmesi ve kemik metabolizmasında önemlidir (Omeroglu ve ark., 1997; Buckwalter ve ark., 1996). Lindholm ve Sevastikoglou (1978) düşük doz D vitamini ile tedaviyle kortikal kemik formasyonu ve kırık kallusun mineralizasyonunun güçlendirildiğini, iyileşme oranının arttığını bildirmişlerdir. Erken iyileşme döneminde periosteal kallus kılıfının yapımı ile kallusun hacmi artırılarak kırığın gücü artırıldığı bildirilmiştir (Molster ve ark., 1982). 1,25(OH)₂D₃'ün etkisi kallus kılıfının normalden daha disorganize ve poröz ve daha az güçlü olmasıyla sonuçlanan, kallus remodelinginde en büyük stimulan olabilir (Andreen ve Larsson,1983). Lingren ve ark. (1981), sağlıklı olgun ratlarda kırık iyileşmesinin 1,25(OH)₂D₃ uygulanması ile daha fazla ilerlediğini bildirmişlerdir.

Boyce ve Weisbrode (1985) yaptıkları çalışmada, günlük enjeksiyonlarla uyguladıkları D vitamininin enjeksiyonları takip eden ilk iki günde kemik rezorpsiyonunda, 14 gün sonra ise kemik formasyonunda bir artışa neden olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle D vitamininin osteoklastlar üzerindeki etkisinin kısa sürdüğü, ancak osteoblastlar üzerindeki etkisinin daha kalıcı olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak D vitamininin kemik remodelingine yapım yönünde olumlu bir katkı sağlaması için sık ve devamlı olarak uygulanması gerekmektedir.

Ömeroğlu ve ark. (1997), domuzların sağ tibiasında oluşturdukları kırık sonrası tek doz 50000IU/kg D vitamini uygulamışlar ve 7, 14, 21 ve 28. günlerde denekleri sakrifiye etmişler, matriksin mineralizasyonunun D vitamini gruplarında daha erken oluştuğunu bildirmişlerdir.

Kawakami ve Takano-Yamamoto (2004), yaptıkları bir hayvan çalışmasında lokal olarak uygulanan D vitamininin ortodontik tedavi sonrasında dişlerin etrafındaki alveol kemiğinin remodelingi üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada D vitamininin ortodontik tedavi sonrasında dişlerin etrafındaki alveol kemiğinin yeniden düzenlenmesi sırasında olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir.

Vitamin D₃ ve metabolitlerinin mineralizasyona etkisinin olup olmadığının sorusu, serum kalsiyum seviyesinin korunması veya vitamin D'nin veya spesifik

metabolitlerin direk etkisinden dolayı net olarak cevaplanamamıştır (Dekel ve ark., 1983; Holzer ve ark., 1999).

Vitamin D₃, kalsifikasyon ve kallus formasyonu sırasında bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Vitamin D₃'ün aktif metabolitlerinin bağırsak mukozası ve kemik dokuda kullanımının artışı ve/veya bu dokularda sentezin stimülasyonu, kalsiyum metabolizması ve kırık remodelinginde sorumlu olabilir (Arkhapchev ve ark., 1986; Beresford ve ark., 1986).

Doetsch ve ark. (2004), yaptıkları çalışmalarında insan osteoporotik proksimal humerus kırığında kalsiyum ve vitamin D₃ takviyelerinin kırık iyileşmesine olan etkisini incelemişlerdir ve kırık oluşumundan 6 hafta sonra kallus formasyonunun arttığını ve pozitif sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir.

Aslan ve ark. (2006), tek yüksek doz vitamin D₃ ve kalsiyumun ratlarda kemik iyileşmesine etkisini ve etki mekanizmasını değerlendirmişlerdir. İstatistiksel açıdan radyolojik değerlendirme skorları sadece kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu ile tedavi edilen grup arasında fark bulunmuştur. Kırık yüklenme değerleri açısından kontrol grubuyla deney grupları arasında fark bulunmuş, en yüksek değer kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu ile tedavi edilen grupta bulunmuştur. Kalsiyum grubu ve D vitamini grubu arasında kırık yüklenme değerleri arasında belirgin bir fark görülmemiştir. En fazla histolojik skor tekrar kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu ile tedavi edilen grupta bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında yazarlar D vitamininin kırık iyileşmesine gerçek etkisinin kalsiyum metabolizması yoluyla olduğunu düşünmüşler, kırık iyileşmesinin erken basamaklarında kalsiyum ve D vitamini verilmesinin erken dönem ağırlık taşıma fırsatı verebileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda Kalsiyum+D Vitamini grubunun histomorfometrik değerlendirme sonuçlarına göre osteoblast ve osteosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuş, ekspansiyon grubu ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Osteoblast sayısı ortalaması en yüksek bu grupta bulunmuş ve osteosit ortalama sayısı ekspansiyon grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yeni kemik alanı ise kontrol ve ekspansiyon grubuna göre anlamlı derecede artış gösterdiği bulunmuştur. Histolojik kesitlerin değerlendirilmesi ile burada yapılan kemiğin şiddetli oranda mineralize olduğu ve yeni kemik yapımının yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak kalsiyum ve D vitamini uygulamanın yeni kemik yapımı ve mineralizasyonunu artırdığı bulunmuştur (Aslan ve ark., 2006).

Rat süturunda yapılan genişletme sonrası 3-4 gün içerisinde yüksek proliferatif hücrelerin görüldüğü, osteoblast sayısında artış olduğu, 60. saatten sonra erken kemik formasyonu görülebildiği tespit edilmiştir (Zahrowski ve Turley, 1992; Ten Cate ve ark., 1977; Takahashi ve ark., 1996) Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ekspansiyon grubunda osteoblast sayısında artış görülmüştür. Ekspansiyon grubu ve diğer deney grupları arasında osteoblast sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmediği tespit edilmiştir. Ancak osteosit sayısı ve yeni kemik yapımındaki farklılık teriparatid, kalsiyum ve D vitamini uygulamalarının kemik yapımındaki etkisini daha net ortaya koymuştur.

Kalsiyum ihtiyacı durumlarında kalsiyum diyetle eksik alındığında ve D vitamini yetersizliği yaşandığı durumlarda kemikten kalsiyumun çözünmesine sebep olunur (IoIascon ve ark., 2007). Gomberg ve ark. (2011) teriparatid ile birlikte kalsiyum ve D vitaminin kullanımının kemikte anabolik etki oluşumu ve kemik mineralizasyonunu hızlandırarak olgun kemiğin daha kısa sürede oluşmasında yararlı olacağını bildirmiştir.

Çalışmamızda Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini grubunun histomorfometrik değerlendirme sonuçlarına göre osteoblast sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunurken ekspansiyon ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Osteosit sayısı ve yeni kemik alanı ekspansiyon ve kontrol grubundan anlamlı derecede farklı bulunmuş, Teriparatid ve Kalsiyum+D Vitamini grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Elde edilen sayısal değerler doğrultusunda teriparatid, kalsiyum ve D vitamininin birlikte kullanılması anabolik etkiyi artırmış, en yüksek osteosit sayısı ve yeni kemik alanı bu grupta bulunmuştur. Histolojik ve immunhistokimyasal değerlendirmeler sonucunda da kemik yapımının, osteoblast sayısı ve mineralizasyondaki artışın en fazla bu grupta görüldüğü ve sütur bölgesindeki yapılan kemiğin en erken bu grupta olgunlaştığı, osteosit sayısındaki artışın belirgin olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir.

6.SONUÇLAR

Ratlarda RME sonrası sistemik olarak uygulanan teriparatid; teriparatid, kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu; kalsiyum ve D vitamini kombinasyonlarının maksiller sütürda kemik oluşumuna etkilerinin incelendiği bu çalışmada bulguların değerlendirilmesi ile şu sonuçlara varılmıştır:

- 1.** Radyolojik olarak yapılan incelemelerde aparey takılan tüm deneklerde maksiller süturun ekspansiyonu başarıyla sağlanmıştır.
- 2.** Maksiller kesici dişler arası mesafe ölçümlerinde kontrol grubuna göre deney gruplarının hepsinde önemli ölçüde artış tespit edilmiştir.
- 3.** Aparey uygulanan tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre ağırlık kaybı gözlenmiştir.
- 4.** Sütural bölgedeki osteoblast sayıları karşılaştırıldığında kontrol grubu dışında diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmamıştır.
- 5.** Teriparatid uygulananı, yeni kemik yapımında artış sağlamıştır.
- 6.** Kalsiyum+D Vitamini uygulananı, yeni kemik yapımında artış sağlamıştır.
- 7.** Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini kombinasyonu uygulananı, osteosit sayısı ve yeni kemik yapımında artış sağlamıştır.
- 8.** Teriparatid+Kalsiyum+D Vitamini kombinasyonu uygulanan grup sütürdaki kemik yapımının en fazla uyarıldığı ve yapılan yeni kemiğin en yüksek düzeyde mineralize olduğu ve olgunlaştığı grup olmuştur.

Histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler sonucunda hızlı genişletme sonrası rat maksiller sütürunda teriparatid uygulananı ve kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu uygulananıyla yeni kemik yapımı indüklenmiş, ancak teriparatid, kalsiyum ve D vitamini kombine olarak uygulandığında yeni kemik yapımı, osteoid madde yapımı, olgun ve mineralize kemik ve osteosit sayısında artış daha yüksek düzeyde gerçekleşmiştir.

KAYNAKLAR

- Abu, EO., Bord, S., Horner, A., Chatterjee, VK. and Compston, JE. (1997). The expression of thyroid hormonereceptors in human bone. *Bone*; 21:137-42.
- Akay, T. (2001). Genel histoloji. Palme yayıncılık. Ankara. 126-49.
- Aleksyniene, R., Eckardt, H., Bundgaard, K., Lind, M. and Hvid, I. (2006). Effects of parathyroid hormone on newly regenerated bone during distraction osteogenesis in a rabbit tibial lengthening model. A pilot study. *Medicina (Kaunas)*; 42: 38-48.
- Aleksyniene, R., Thomsen, JS., Eckardt, H., Bundgaard, KG., Lind, M. and Hvid, I. (2009a). Parathyroid hormone PTH(1-34) increases volume, mineral content, and mechanical properties of regenerated mineralizing tissue after distraction osteogenesis in rabbits. *Acta Orthop*; Dec;80(6):716-23.
- Aleksyniene, R., Thomsen, JS., Eckardt, H., Bundgaard, KG., Lind, M. and Hvid, I. (2009b). Three-dimensional microstructural properties of regenerated mineralizing tissue after PTH(1-34) treatment in a rabbit tibial lengthening model. *J Musculoskelet Neuronal Interact*; 9(4):268-77.
- Alkhiary, YM., Gerstenfeld, LC., Kral, E., et al. (2005). Enhancement of experimental fracture healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (Pth1-34). *J Bone Joint Surg Am*; 87:731-41.
- Almeida, RR., Almeida, MR., Oltramari-Navarro, PVP., Conti, ACCF., Navarro, RL. and Marques, HVA. (2012). Posterior crossbite - treatment and stability *J. Appl. Oral Sci*; 20;2
- Alpar, K. (1980a). Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları: Kemiğin Fizyolojisi ve Mineralizasyonu. Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 100-53.
- Alpar, K. (1980b). Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları: Kemiğin Histolojisi ve Histopatolojisi, Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 33-61.
- Altan, AB., Kara, MI., Nalçacı, R., Ozan, F., Erdogan, SM., Ozkut, M. ve Inan, S. (2012). Systeic propolis stimulates new bone formation at the expanded suture A histomorphometric study. *Angle Orthod*.Aug 20.
- Altan, AB. (2010). Diyotlaser kullanımının ortodontik diş hareketi hızı üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi, Doktora Tezi Cumhuriyet Ün. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
- Andreassen, TT., Ejersted, C. and Oxlund, H. (1999) Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *J. Bone Miner. Res*; 14(6):960-8.
- Andreassen, TT., Flendelius, C., Ejersted, C. and Oxlund, H. (2001). Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone. *Acta Orthop Scand*; 72(3):304-7.
- Andreassen, TT., Willick, GE., Morley, P. and Whitfield, JF. (2004). Treatment with parathyroid hormone hPTH(1-34), hPTH(1-31), and monocyclic hPTH(1-31) enhances fracture strength and callus amount after withdrawal fracture strength and callus mechanical quality continue to increase. *Calcif Tissue Int*; 74(4):351-6.
- Andreen, O. and Larsson, SE. (1983). Effects of parathyroidectomy and vitamin D on fracture healing. Fracture biomechanics in rats after parathyroidectomy and treatment with 1,25- dihydroxycholecalciferol. *Acta Orthop Scand*; 54: 805-9.
- Angell, EH. (1860). Treatment of irregularities of the permanent or adult teeth. *Dental Cosmos*; 1:540-4.

- Arat, ZM., Gökalp, H., Atasever, T. and Türkkahraman, H. (2003). 99m Technetium-labeled methylene diphosphonate uptake in maxillary bone during and after rapid maxillary expansion. *Angle Orthod*; 73:545-9.
- Arndt, WV. (1993). Nickel titanium palatal expander. *J Clin Orthod*; 17:129-37.
- Aslan, B., Kalacı, A., Bozlar, M., Atik, E., Yanat, A. and Taşçı, N. (2006). A Effects of Vitamin D3 and Calcium on Fracture Healing in Rats, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26:507-13.
- Aubin, JE. and Bonnellye, E. (2000). Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int*; 11(11): 905-13.
- Aubin, JE. and Liu, F. (1996). The osteoblasts lineage. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*. San Diego, California: Academic Pres. 51-67.
- Baccetti, T., Franchi, L., Cameron, CG. and McNamara, JA. (2001). Treatment timing for rapid maxillary expansion. *Angle Orthod*.71(5):343-50.
- Bailey, DA., Faulkner, RA. and Mc Kay, HA.(1996). Growth, physical activity and bone mineral acquisition. *Exert Sport Sci Rev*; 24:233-66.
- Barnard, R., Martin, TJ. and Waters, MJ. (1991). Growth hormone (GH) receptors in clonal osteoblast-like cells mediate a mitogenic response to GH. *Endocrinology*; 128:1459-64.
- Barnes, GL., Kakar, S., Vora, S., Morgan, EF., Gerstenfeld, LC. and Einhorn, TA. (2008). Stimulation of fracture-healing with systemic intermittent parathyroid hormone treatment. *J Bone Joint Surg Am (Suppl 1)*; 90: 120-7.
- Barnett, ED. and Klein, JO. (2006). Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO. Wilson CB, Baker C.J. eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; p.297- 316.
- Bartzela, T. and Jonas, I. (2007). Long-term stability of unilateral posterior crossbite correction. *Angle Orthod*.77(2):237-43.
- Baykara, C. (1999). Banded ve bonded rapid palatal ekspansiyon apareylerinin dentofasiyal sistemdeki etkilerinin karşılaştırılması: Doktora tezi. H Ü Sağlık Bilimleri E nstitüsü, Ankara.
- Bell, RA. and LeCompte, EJ. (1981). The effects of maxillary expansion using a quadhelix appliance during the deciduous and mixed dentitions. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 79: 152-61.
- Bell, RA. (1982). A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age. *Am J Orthod*; 81(1): 32-7.
- Beresford, JN., Gallagher, JA. and Russell, RG. (1986). 1,25- Dihydroxyvitamin D3 and human bone-derived cells in vitro: Effects on alkaline phosphatase, type I collagen and proliferation. *Endocrinology*;119:1776-85.
- Bernhart, FW., Savını, S. and Tomerelli, AM. (1998). Calcium and Phosphorus Requirements for Maximal Growth and Mineralization of the Rat, *J. Nutrition*; 443-8.
- Bıçakçı, AA. (2006). Rapid Maksiler Ekspansiyonun Midpalatal Suture Bölgesindeki Kan Akımına Etkisi, *Türk Ortodonti Dergisi*;19:3-9.
- Biederman W, Chem B. (1973). Rapid correction of class III malocclusion by midpalatal expansion. *Am J Orthod*; 63: 47-55.
- Biederman, W. (1968). An hygenic appliance for rapid expansion. *J Pract Orthod*; 2: 67-70.
- Bishara, SE. and Staley, RN. (1987). Maxillary Expansion: Clinical implications. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 91: 3-14.

- Bonewald, LF. (2007). Osteocytes as Dynamic Multifunctional Cells. *Ann N Y Acad Sci*; 1116:281–90.
- Boyce, RW. and Weisbrode, SE. (1985). Histogenesis of hyperostoidosis in 1,25(OH)₂D₃-treated rats fed high levels of dietary calcium. *Bone*; 6:105–12.
- Boyle, WJ., Simonet, WS. and Lacey, DL. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*; 423(6937): 337-42.
- Bökesoy, TA., Çakıcı, Ş. and Melli, M. (2000). *Farmakoloji Ders Kitabı*. 1.Baskı, Ankara: Gazi Kitabevi. 380-5.
- Breitman, PL., Fonseca, D., Cheung, AM. and Ward, WE. (2003). Isoflavones with supplemental calcium provide greater protection against the loss of bone mass and strength after ovariectomy compared to isoflavones alone. *Bone* 33:597–605.
- Brin, I., Hirshfeld, Z., Shanfeld, JL. and Davidovitch, Z. (1981). Rapid palatal expansion in cats: effect of age on sutural cyclic nucleotides. *Am J Orthod*; 79:162-75.
- Brinker, MR. and Miller, MD. (1996). Basic sciences. Bone. In: Miller MD, ed. *Review of Orthopaedics*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders;1-22.
- Brogan, WF. (1977). The stability of maxillary expansion. *Aust Dent J*; 22:92-9.
- Brossman, RE., Bennett, CG. and Merow, WW. (1973). Facioskeletal remodelling resulting from rapid palatal expansion in the monkey (*Macaca cynomolgus*). *Arch Oral Biol*; 18:987-94.
- Buckwalter, JA., Einhorn, TA., Bolander, ME. and Cruess RL. (1996). Healing of the musculoskeletal tissues. In: Rockwood CA Jr, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD, eds. *Rockwood Green's Fractures in Adults*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott- Roven; 261-305.
- Bunker, VW. (1994). The role of nutrition in osteoporosis. *Br. J Biomed Sci*; 51(3),228-40.
- Calvo, MS. and Whitting, SJ. (2005). Overview of the proceeding from Experimental Biology 2004 Symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr*; 135: 301-3.
- Cameron, CG., Franchi, L., Baccetti, T. and McNamara, JA. (2002). Long-term effects of rapid maxillary expansion: A posteroanterior cephalometric evaluation. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 121(2): 129-35.
- Canalis, E. (1985). Effect of growth factors on bone cell replication and differentiation. *Clin Orthop Relat Res*;(193): 246-63.
- Cashman, KD. and Flynn, A. (1996). Effect of dietary calcium intake and meal calcium content on calcium absorption in the rat. *Br J Nutr*; 76(3), 463-70.
- Chaconas, S. and Caputo, AA. (1982). Observation of orthopedic force distribution produced by maxillary orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 82: 492- 501.
- Chan HL. ve Mc Cauley LK. (2013). Parathyroid Hormone Application in the craniofacial skeleton. *J Dent Res* 92(1):18-25.
- Chang, HN., Garetto, LP., Katona, TR., Potter, RH. and Roberts, WE. (1996). Angiogenic induction and cell migration in an orthopaedically expanded maxillary suture in the rat. *Arch Oral Biol*; 41:985-94.
- Chang, HN., Garetto, LP., Potter, RH., Katona, TR., Lee, CH. and Roberts, WE. (1997). Angiogenesis and osteogenesis in an orthopedically expanded suture. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 111:382-90.

- Chang, JY., Mcnamara, JA. and Herberger, TA. (1997). A longitudinal study of skeletal side effects induced by rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 112(3): 330-7.
- Charles, P. (1992). Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Intern Med*; 231(2), 161-8.
- Chen, H., Frankenburg, EP., Goldstein, SA. and Mccauley, LK. (2003). Combination of local and systemic parathyroid hormone enhances bone regeneration. *Clin Orthop Relat Res*; 416:291-302.
- Ciambotti, C., Ngan, P., Durkee, M., Kohli, K. and Kim, H. (2001). A comparison of dental and dentoalveolar changes between rapid palatal expansion and nickel-titanium palatal expansion appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 119(1): 11-20.
- Cleall, JF., Bayne, DI., Posen, JM. and Subtelny, JD. (1965). Expansion of the midpalatal suture in the monkey, *Angle Orthod*. 35: 23-25. (Alınmıştır, Lines PA, (1975): Adult rapid maxillary expansion with corticotomy *Am J Orthod*. 44-56.
- Clément-Lacroix, P., Ormandy, C., Lepescheux, L., Amman, P., Damotte, D., Goffin, V., Bouchard, B., Amling, M., Gaillard-Kelly, M., Binart, N., Baron, R. and Kelly PA. (1999). Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology*; 140:96-105.
- Cohen, M. and Silverman, E. (1973). A new and simple palate splitting device. *J Clin Orthod*; 7(6):368-9.
- Collins, MK. and Sinclair, PM. (1988). The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*;94:278-84.
- Cosman, F., Lane, NE., Bolognese, MA. et al. (2010). Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*; 95(1): 151-8.
- Cotton, LA. (1978). Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*. *Am J Orthod*. 73(1): 1-23.
- Da Silva Filho, OG., Lara, TS., Da Silva, HC. and Bertoz, FA. (2006). Post expansion evaluation of the midpalatal suture in children submitted to rapid palatal expansion: a CT study. *J Clin Pediatr Dent*; 31: 142-8.
- Darendeliler, MA. and Lorenzon, C. (1996). Maxillary expander using light, continuous force and autoblocking. *J Clin Orthod*, 30(4): 212-6.
- Darendeliler, MA., Strahm, C. and Jojo, JP. (1994). Light maxillary expansion forces with the magnetic expansion device: A preliminary investigation. *Eur J Orthod*, 16:479-90.
- Darı, O. (2002). Sıçanlarda midpalatal ekspansiyon uygulamasında düşük doz laser etkilerinin incelenmesi. Doktora tezi. Dicle Üni. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyarbakır.
- Data, HK., Walker, JA., Tuck, SP. and Varanasi, SS. (2008). The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*;61:577-587.
- Davis, JW., Ross, PD., Johnson, NE. and Wasnich, RD. (1995). Estrogen and calcium supplement use among Japanese-American women: effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone*;17(4):369-73.
- Dawson-Hughes, B., Dallal, GE., Kral, EA., Haris, S., Sokoll, LJ. and Falconer G. (1991). Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Int Med*; 115: 505-12.
- Debbane, EF. (1958). A cephalometric and histologic study of the effects of orthodontic expansion of the midpalatal suture of the cat. *Am J Orthod*; 44:187-219.

- Dekel, S., Salama, R. and Edelstein, S. (1983). The effect of vitamin D and its metabolites on fracture repair in chicks. *Clin Sci (Lond)*;65:429-36.
- DeLuca, HF. and Cantorna, MT. (2001). Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*; 15: 2579- 85.
- DeLuca, HF. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr*; 80: 1689- 96.
- Dempster, DW, Cosman, F., Kurland, ES., et al. (2001). Effects of dailly treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis:a paired biopsy study. *J Bone Miner Res*; 16:1846-53.
- Dewey, M. (1914). Bone development as a result of mechanical force: report on further treatment in attempting the opening of the intermaxillary suture in animals. *D Items Interest*; 36:420.
- Diamond, T., Smerdely, P., Kormas, N., Sekel, R., Vu, T. and Day, P. (1998). Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and Hypogonadism. *Med J Australia*; 169:138-41.
- Dipalma, JR. (1989). Temel Tıp Farmakolojisi. 2.Baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. 480-5.
- Dobnig, H. and Turner, RT. (1995). Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology*; 136:3632-8.
- Doetsch, M., Faber, J., Lynnerup, N., Wa˘ tjen, I., Bliddal, H., Danneskiold-Samsøe, B. (2004). The Effect of Calcium and Vitamin D3 Supplementation on the Healing of the Proximal Humerus Fracture: A Randomized Placebo-Controlled Study *Calcif Tissue Int* 75:183–8.
- Duncan, RL. and Turner, CH. (1995). Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int*;57:344–58.
- Einhorn, T. (1995). Current Concepts Review: Enhancement of Fracture Healing. *J Bone Joint Surg Am.*; 77:940-56.
- Ekström, C., Henrickson, CO. and Jensen, R. (1977). Mineralization in the mid palatal suture after orthodontic expansion. *Am J Orthod*; 71: 449-55.
- Engelsen, O., Brustad, M. and Aksnes, L. (2005). Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol*; 81: 1287– 9.
- Engström, C., et al. (1988). Effect of orthodontic forse on periodontal tissue metabolism A histologic and biomechanical study in normal and hypocalcemic young rats: *Am J Orthod Dentofac Orthop*;93:486-95.
- Erdem, A. (1993). Hareketli aygıtlarla tedavi (Tek Çeneyle İlgili). *Erzurum*, 57-74.
- Eriksen, EF., Axelrod, DW., Melson, F. (1994). Bone Histology and Histomorphometry. In: *Bone Histomorphometry*. New York: Raven Pres; 33-38.
- Fang, J., Zhu, YY., Smiley, E. et al. (1996). Stimulation of new bone formation by direct transfer of osteogenic plasmid genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 93(12):5753-8.
- Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil, I., Alobera Gracia, MA., Canto- Pingarrón, M. and Blanco-Jerez, L. (2006). Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*;11:47-51.
- Friedl, G., Turner, RT., Evans, GL. and Dobnig, H. (2007). İntermitent parathyroid hormone(PTH) treatment and age dependent effects on rat cancellous bone and mineral metabolism. *J Orthop Res*, 25: 1454-64.

- Frost, HM. (1989). The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. Clin Orthop Relat Res;(248): 283-93.
- Gardner, GE. and Kronman, JH. (1971). Cranioskeletal displacements caused by rapid palatal expansion in the rhesus monkey. Am J Orthod; 59:146-55.
- Gartner, L.P. and Hiatt, JL. (2001). Color textbook of Histology. 2th edition, W.B. Saunders company, 129-55.
- Gianelly, AA, Schnur, RM. (1969). The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement: Am J Orthod; 55:305.
- Girotra, M., Rubin, MR. and Bilezikian, JP. (2006). The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord; 7(1-2): 113-21.
- Goldblatt, H. and Soames, KN. (1923). A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. Biochem J; 17: 294- 7.
- Goldie, RS. and King, GJ. (1984). Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. Am J Orthod;85:424-30.
- Goldstein, SA. and Bonadio, J. (1998). Potential role of direct gene transfer in the Enhancement of fracture healing. Clin Orthop.; 154-62.
- Gomberg, SJ., Wustrack, RL., Napoli, N., Arnaud, CD. and Black, DM. (2011). Teriparatide, Vitamin D, and Calcium Healed Bilateral Subtrochanteric Stress Fractures in a Postmenopausal Woman with a 13-Year History of Continuous Alendronate Therapy, J Clin Endocrinol Metab 96: 1627–32.
- Graber, TM. and Swain, BF. (1975). Current orthodontic concepts and techniques. ,ed 2, Philadelphia,W.B. Saunders.
- Graber TM, Swain BF. (1985): Orthodontics current principles and techniques. The Mosby Company, St Louis, Toronto, Princeton.
- Grant, WB. and Holick, MF. (2005). Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Altern Med Rev; 10: 94- 111.
- Guyman, GW., Kokich, VG. and Oswald, RJ. (1980). Ankylosed teeth as abutments for palatal expansion in the rhesus monkey. Am J Orthod; 77:486-99.
- Guyton, AC. and Hall, JE. (2001). Tibbi Fizyoloji. 10. Baskı, İstanbul,Nobel Kitabevi, 900-9,22-4.
- Guyton, AC. (1991).Tibbi Fizyoloji. 8.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1355-73.
- Haas, A.J. (1959).Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the mid-palatal suture Am. J. Orthod. 45:868-9.
- Haas, AJ. (1961): Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the mid palatal suture. Angle Orthod. 31: 73-90.
- Haas, A.J. (1965).The treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. Angle Orthod; 35:200-17.
- Haas, AJ. (1970). Palatal expansion: Just beginning to dentofacial orthopedics. Am J Orthod; 57:219-255.
- Haas, AJ. (1980). Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. Angle Orthod; 50:189-217.
- Hadjidakis, DJ. and Androulakis, II. (2006). Bone Remodeling. Ann NY Acad Sci;1092:385–96.
- Halazonetis, DJ., Katsavrias, E. and Spyropoulus, MN. (1994). Changes in cheek pressure following rapid maxillary expansion. Eur J Orthod; 16: 295-300.
- Hamann, KL. and Lane, N E. (2006). Parathyroid hormone update. Rheum Dis Clin North Am; 32: 703-19.

- Han, Y., Cowin, SC., Schaffler, MB. and Weinbaum, S. (2004). Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci USA*;101:16689–94.
- Harberson, VA. and Myers, DR. (1978). Midpalatal suture opening during functional posterior crossbite correction. *Am. J Orthod Dentofac Orthop*; 74:310-13.
- Heaney, R., Weaver, CM. and Fitzsimmons, ML. (1990). Influence of calcium load on absorption, *J Bone Miner Res*; 5(11), 1135-8.
- Herberger, T. (1987). Rapid palatal expansion: long term stability and periodontal implications. Unpublished Msc thesis, Department of Orthodontics, University of Michigan.(Mc Namara JA Orthodontic and orthopedic treatment in the mixed dentition, Needham Press, Ann Arbor, 1993. den alınmıştır.)
- Hess, AF., Unger, IJ. and Pappenheimer, AM. (1922). Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem*; 77- 81.
- Hicks, EP. (1978). Slow maxillary expansion: A clinical study of the skeletal vs. dental response to low magnitude force. *Am J Orthod*; 71: 121-41.
- Hochberg, Z. (2004). Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights*; 12: 19- 23.
- Hollick, MF. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases , cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*; 80 (6suppl): S1678- 88.
- Holick, MF. (2005a). The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*; 135: 2739- 48.
- Holick, MF. (2005b). Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J*; 98: 1024- 7.
- Hollick, MF. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets *J Clin Invest*; 116: 2062-72.
- Hollick, MF. (2008). Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*, Mar 8.
- Holzer, G., Majeska, RJ., Lundy, MW., Hartke, JR. and Einhorn, TA. (1999). Parathyroid hormone enhances fracture healing. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*;(366):258- 63.
- Hou, B. Fukai, N. and Olsen, BR. (2007). Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. *Bone*. 40: 1483-93.
- Hulth, A. (1989). Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*;(249):265-84.
- Human, KL. and Lane, NE. (2006). Parathyroid hormone uptake. *Rheum Dis Clin North Am*;32:703-19.
- IoIascon, G., Gimigliano, F. and Resmini, G. (2007). Teriparatide and orthopedic surgery *Aging Clin Exp Res*; 19: 22-5.
- Isaacson, JA. and Murphy, TD. (1964). Some effects of rapid maxillary expansion in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod*; 34:143-53.
- Isaacson, RJ. and Ingram, AH. (1964). Forces produced by rapid maxillary expansion. II. Forces present during treatment. *Angle Orthod*; 34:261-70.
- Iseri, H. and Ozsoy, S. (2004). Semirapid maxillary expansion - A study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *Angle Orthod*; 74:71-8.
- Ishizuya, T. (2012). Effects of parathyroid hormone on bone metabolism: differences between intermittent and continuous treatment. *Clin Calcium*. Mar; 22(3): 357-63.
- İlicin, G., Ünal, S., Biberoglu, K., Akalin, S. ve Süleymanlar, G. (2012). İç Hastalıkları cilt 2, 3. Baskı. Ankara: Gunes Kitapevi ISBN 9789752774179.

- İşeri, H. and Özsoy, S. (2004). Semirapid maxillary expansion: a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *Angle Orthod*; 74:71-8.
- Jahng, JS. and Kim, HW. (2000). Effect of intermittent administration of parathyroid hormone on fracture healing in ovariectomized rats. *Orthopedics* 23(10):1089-94.
- Jameson, JL and Weetman, AP. (2004). Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; S.2060-75.
- Kakar, S., Einhorn, TA., Vora, S., et al. (2007). Enhanced chondrogenesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures. *J Bone Miner Res*, 22:1903-12.
- Kale, S., Kocadereli, I., Atilla, P. and Asan, E. (2004). Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*;125:607-14.
- Kalogirou, K., Ahlgren, J., Klinge, B. (1996). Effects of buccal shields on the maxillary dentoalveolar structures and the midpalatal suture--histologic and biometric studies in rabbits. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 109:521-30.
- Kamioka, H., Honjo, T. and Takano-Yamamoto, T. (2001). A three-dimensional distribution of osteocyte processes revealed by the combination of confocal laser scanning microscopy and differential interference contrast microscopy. *Bone*; 28:145-9.
- Kanekawa, M. and Shimizu, N. (1998). Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 114:646-53.
- Kanis, JA., Burlet, N., Cooper, C. et al. (2008). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*; 19(4): 399-428.
- Kara, MI., Erciyas, K., Altan, AB., Ozkut, M., Ay, S. and Inan S. (2012) Thymoquinone accelerates new bone formation in rapid maxillary expansion. *Arch Oral Biol*; 57(4):357-63.
- Karadede, Mİ. (1992). Düşük Doz Aspirinin Deneysel Ortodontik Diş Hareketleri Üzerine Olan Etkisinin Sıçanlarda İncelenmesi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Diyarbakır.
- Kawakami, M and Takano-Yamamoto, T. (2004). Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Metab*; 22:541-6.
- Kayaalp SO. (2005). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.11.Baskı, Ankara, Feryal Matbaa,1126-29,1137-42,1151-7.
- Kır, GZ. (1995). Tiroid Bezinin Kalsiyum ve Kemik-Mineral Metabolizmasına Etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri*; 15: 148-55.
- Kierszenbaum, A.L. (2006).Histoloji ve hücre biyolojisi: Patolojiye giriş, Mosby Inc., St. Louis, Palme yayıncılık,(çeviri editörü: Prof. Dr. Ramazan Demir).
- Kiki, A. (2006). Tavşanlarda üst çene genişletmesi sonrası kalsitonin uygulamasının remodeling üzerine etkisinin histolojik olarak incelenmesi. Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Kim, HW. and Jahng, JS. (1999). Effect of intermittent administration of parathyroid hormone on fracture healing in ovariectomized rats. *Iowa Orthop J*; 19:71-7.
- Kobayashi, ET., Hashimoto, F., Kobayashi, Y., Sakai, E., Miyazaki, Y., Kamiya, T., Kobayashi, K., Kato, Y. and Sakai, H. (1999). Force-induced rapid changes in cell fate at midpalatal suture cartilage of growing rats. *J Dent Res*; 78:1495-504.

- Komatsubara, S., Mori, S., Mashiba, T. et al. (2005). Human parathyroid hormone (1-34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora. *Bone*; 36(4):678-87.
- Koo, WWK. and Tsang, RC. (2005). Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W; p.847-75.
- Krebs, AA. (1959): Expansion of midpalatal suture studied by means of metallic implants. *Acta. Odontol. Scand.* 17: 491-501 (Alınmıştır, Bishara SE, Staley RN. (1987): Maxillary Expansion: Clinical implications. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 91: 3-14).
- Kurol, J. and Berglund, L. (1992). Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *Eur J Orthod.*14(3):173-9.
- Kurt, G., Altug, AT., Ataç, MS., Karasu, HA. (2010). Stability of surgically assisted rapid maxillary expansion and orthopedic maxillary expansion after 3 years' follow-up. *The Angle Orthodontist*: 80, 4; 613-9.
- Kutsal, G. (1998). Osteoporoz. 1.Baskı, İstanbul, Güneş Kitapevi; 210-28.
- Küçükkeles, N. and Ceylanoglu, C. (2003). Changes in lip, cheek, and tongue pressures after rapid maxillary expansion using a diaphragm pressure transducer. *Angle Orthod*; 73:662-8.
- Lagravere, MO., Major, PW. and Flores-Mir, C. (2005). Long-term dental arch changes after rapid maxillary expansion treatment: a systematic review. *Angle Orthod.*75(2):155-61.
- Lanyon, LE. (1993). Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodelling. *Calcif Tissue Int*;53(Suppl 1):102-6.
- Lee, K., Sugiyama, H., Imoto, S. and Tane, K. (2001): Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod.* 71: 265-73.
- Levy, JR., Murray, E., Manolagas, S. and Olefsky, JM. (1986). Demonstration of insulin receptors and modulation of alkaline phosphatase activity by insulin in rat osteoblastic cells. *Endocrinology*;119:1786-92.
- Lindgren, JU., Narechania, RG., McBeath, AA., Lange, TA. and DeLuca, HF. (1981). Effects of 1,24 dihydroxyvitamin D3 and calcitonin on fracture healing in adult rats. *Clin Orthop Relat Res*; 160:304-8.
- Lindholm, TS. and Sevastikoglou, JA. (1978). The effect of 1alpha-hydroxycholecalciferol on the healing of experimental fractures in adult rats. *Acta Orthop Scand*; 49:485-91.
- Locklin, RM., Khosla, S., Turner, RT. et al. (2003). Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem*; 89(1): 180-90.
- Lucas, RM., Repacholi, MH. and McMichael, AJ. (2006). Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ*; 84: 485- 91.
- Majuaru, A. and Nanda, R. (1994). Biomechanical basis of vertical dimension control during rapid palatal expansion therapy. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 106:322-8.
- Manabe, T., Mori, S., Mashiba, T., et al. (2007). Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. *Bone*; 40:1475-82.

- Matkovic, V., Fontana, D., Tominac, C., Goel, P. and Chesnut, CH. (1990). Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and inheritance of bone mass in adolescent females, *Am J Clin Nutr*; 52(5), 878-88.
- Matkovic, V. (1991). calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass, *Am J Clin Nutr*, 54,245-60.
- Matkovic, V. and Heaney RP. (1992). Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior, *Am J Clin Nutr*; 55(5),992-6.
- Matsuo, K. and Irie, N. (2008). Osteoclast–osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*;473:201–9.
- McNamara, JA. and Brudon, WL. (1996). Orthodontic and orthopedic treatment in the mixed dentition. *Ann Arbor: Needham Press Inc*;131-78.
- Mehmetoğlu, İ. (2004). *Klinik Biyokimya Labotatuvar El Kitabı.3. Baskı,Konya,Yelken Basım ve Dağt*; 287-9.
- Melsen, B. (1972). A histological study of the influence of sutural morphology and skeletal maturation on rapid palatal expansion in children. *Trans Eur Orthod Soc*; 499- 507.
- Melsen, B. (1975). Palatal growth studied on human autopsy material. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 68:42-54.
- Memikoğlu, TU. and İşeri, H. (1999). Effects of a bonded rapid maxillary expansion appliance during orthodontic treatment. *Angle Orthod*; 69:251-6.
- Mew, J. (1983). Relapse following maxillary expansion. A study of twenty-five consecutive cases. *Am J Orthod*; 83:56-61.
- Mew, JR. (1977). Semi-rapid maxillary expansion. *Br Dent J*; 143:301-6.
- Midgett, RJ., Shaye, R. and Fruge, JF Jr. (1981). The effect of altered bone metabolism on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod*; 80:256-62.
- Mikuni-Takagaki, Y. (1999). Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *J Bone Miner Metab*; 17:57–60.
- Miyawaki, S. and Forbes, DP. (1987). The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the sprague-dawley rat . *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 92: 123-33.
- Mizoguchi, T., Nagasawa, S., Takahashi, N., Yagasaki, H. and Ito, M. (2005). Dolomite supplementation improves bone metabolism through modulation of calcium-regulating hormone secretion in ovariectomized rats *J Bone Miner Metab* 23:140–6.
- Mizuno, Y., Hosoi, T., Inoue, S., Ikegami, A., Kaneki, M., Akedo, Y., Nakamura, T., Ouchi, Y., Chang, C. and Orimo, H. (1994). Immunocytochemical identification of androgen receptor in mouse osteoclast-like multinucleated cells. *Calcif Tissue Int*;54:325-6.
- Molster, A., Gjerdet, NR., Raugstad, TS., Hvidsten, K., Alho, A. and Bang, G. (1982). Effect of instability of experimental fracture healing. *Acta Orthop Scand*;53:521-6.
- Mognetti, B., Marino S., Barberis, A., Martin, AS., Bala, Y., Carlo, F., Boivin, G., Barbos, MP. (2011). Experimental Stimulation of Bone Healing with Teriparatide: Histomorphometric and Microhardness Analysis in a Mouse Model of Closed Fracture. *Calcif Tissue Int* ; 89:163–171.
- Morndal, O. (1986). DNA-synthesis in mechanically stimulated osteogenic tissue: an autoradiographic study using tritiated thymidine. *Eur J Orthod*; 8:30-4.
- Mossaz-Joelson, K. and Mossaz, CF. (1989). Slow maxillary expansion: A comparison between banded and bonded appliances. *Eur J Orthod*; 11:67-76.

- Moussa, R., O'Reilly, MT. and Close, JM. (1995). Long-term stability of rapid palatal expander treatment and edgewise mechanotherapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 108:478-88.
- Muguerza, OE. and Shapiro, PA. (1980). Palatal mucoperiostomy: an attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion. *Am J Orthod*; 78:548-58.
- Murray, JM. and Cleall, JF. (1971). Early tissue response to rapid maxillary expansion in the midpalatal suture of the rhesus monkey. *J Dent Res*; 50:1654-60.
- Nakajima, A., Shimoji, N., Shiomi, K. et al. (2002). Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34). *J. Bone Miner Res*; 17(11):2038-47.
- Nakazawa, T., Nakajima, A., Shiomi, K. et al. (2005) Effects of low-dose, intermittent treatment with recombinant human parathyroid hormone (1-34) on chondrogenesis in a model of experimental fracture healing. *Bone*; 37(5):711-9.
- Neer, RM., Arnaud, CD., Zanchetta, JR., Prince, R., Gaich, GA., Reginster, JY., Hodsman, AB., Eriksen, EF., Ish-Shalom, S., Genant, HK., Wang, O. and Mitlak, BH. (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-41.
- Nordin, BE. (1997). Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 13: 664-86.
- Noyan, A. (1993). Fiziyoloji. *Meteksan. Sekizinci Baskı*, Ankara.
- Noyan, A. (2005). Yaşamda ve Hekimlikte Fiziyoloji. 15. Baskı, Ankara, *Meteksan*; 144-47, 1035-42.
- Nusynowitz, ML. and Klein, MH. (1973). Pseudoidiopathic hypoparathyroidism with ineffective parathyroid hormones. *Am J Med*; 55: 677- 86.
- Omeroglu, H., Ates, Y., Akkus, O., Korkusuz, F., Bicimoglu, A. and Akkas, N. (1997). Biomechanical analysis of the effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing in a healthy rabbit model. *Arch Orthop Trauma Surg*; 116:271-4.
- Omeroglu, S., Erdogan, D. and Omeroglu, H. (1997). Effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. *Arch Orthop Trauma Surg*; 116:37-40.
- Öztürk, F. (2008). Zoledronik asit uygulamasının hızlı genişletme sonrasında rat sagital suturundaki kemik oluşumuna ve relaps üzerine etkisinin incelenmesi. Doktora tezi. Cumhuriyet Ün. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Sivas.
- Parfitt, AM. (1994). The two faces of growth: benefits and risks to bone integrity. *Osteoporos Int* 4(6), 382-98.
- Parker, W. (1994). Expansion never holds or does it. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 106:206-9.
- Parr, JA., Garetto, LP., Wohlford, ME., Arbuckle, GR. and Roberts, WE. (1997). Sutural expansion using rigidly integrated endosseous implants: an experimental study in rabbits. *Angle Orthod*; 67:283-90.
- Pavalko, FM., Norvell, SM., Burr, DB., Turner, CH., Duncan, RL. and Bidwell, JP. (2003). A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. *J Cell Biochem*; 88:104-12.
- Persson, M. and Thilander, B. (1977). Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 72: 42-52.
- Pleiner Duxneuner, J., Zwettler, E., Paschalis, E. et al. (2009). Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int*; 84(3): 159- 70.
- Poole, T. (1987). The ufaw handbook on the care and management of laboratory animals. Sixth Edition. Harlow: Longman Group, U.K. Ltd. Page 322.

- Potts, JT. (2005). Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol*; 187(3): 311-25.
- Poyraz, Ö. (2000). Laboratuvar hayvanları bilimi. Ankara : Kardelen Ofset; 279-99.
- Prince, R. (1993). The calcium controversy revisited, implications of new data. *Med J Aust*; 20,159(6),404-7.
- Proffit, WR., Turvey, TA. and Phillips, C. (1996). Orthognathic surgery: a hierarchy of stability. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg*; 11:191-204.
- Raiten, DJ. and Picciano, MF. (2004). Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr*; 80(6 Suppl): 1673- 7.
- Ramieri, GA., Spada, MC., Autsa, M., Bianchi, SD. and Berrone, S. (2005). Transverse maxillary distraction with a bone-anchored appliance: dento-periodontal effects and clinical and radiological results. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 34:357-63.
- Reeve, J., Hesp, R., Williams, S., Hulme, P., Klenerman, L., Zanelli, JM., et al. (1976). Anabolic effect of low doses of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*; 1: 1035- 8.
- Ren, Y., Maltha, JC. and Kuijpers-Jagtman, AM. (2003). Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Angle Orthod*; 73:86-92.
- Rickard, DJ., Wang, FL., Rodriques Rojas, AM., et al. (2006). Intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) as well as a non peptide small molecule agonist of thre PTH1 receptörs inhibits adipocytr differation in human bone marrow stromal cells. *Bone*; 39:1361-72.
- Ricketts, RM., Bench, RW., Gungino, CF., Hilgers, JJ. and Schulhof, RJ. (1979). Bioprogressive therapy. *Rocky Mt Orthod*; 1: 255-8.
- Ricketts, RM. (1960). The influence of orthodontic treatment on facial growth and development. *Angle Orthod*, 30: 103-33.
- Rizzoli, R., Poser, J. and Bürgi, U. (1986). Nuclear thyroid hormone receptors incultured bone ells. *Metabolism*; 35:71–74.
- Roodman, GD. (1996). Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev*; 17:308-32.
- Rubin, MR. (2002). “The anabolic effects of parathyroid hormone” *Osteoporos Int*; 13:267- 77.
- Sabri, R. (2010). Treatment of a severe arch-length deficiency with anteroposterior and transverse expansion: long-term stability. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*.137(3):401-11.
- Saito, S . and Shimizu, N. (1997). Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 111:525-32.
- Salazar, M., Hernandez, L., Ramos, AL., Micheletti, KR., Albino, CC. and Cuman, KRN. (2011). Effect of teriparatide on induced tooth displacement in ovariectomized rats: A.histomorphometric analysis *Am J Orthod Dentofacial Orthop*;139:e337-e344.
- Sarnas, KV., Bjork, A. and Rune, B. (1992). Long-term effect of rapid maxillary expansion studied in one patient with the aid of metallic implants and roentgen stereometry. *Eur J Orthod*; 14:427-32.
- Sarver, DM. and Johnston, MW. (1989). Skeletal changes in vertical and anterior displacement the maxilla with bonded rapid palatal expansion appliances. *Am J Orthod*; 95: 462-6.
- Sato, M., Vahle, J., Schmidt, A., Westmore, M., Smith, S., Rowley, E. and Ma, YL. (2002). Abnormal bone architecture and biomechanical properties with near-lifetime treatment of rats with PTH. *Endocrinology*; 143:3230-42.

- Sawada, M. and Shimizu, N. (1996). Stimulation of bone formation in the expanding mid-palatal suture by transforming growth factor-beta1 in the rat. *Eur J Orthod.* 18: 169-79.
- Schuster, G., Borel-Scherf, I. and Schopf, PM. (2005). Frequency and complications in the use of RPE appliances-results of a survey in the Federal State of Hesse, Germany. *J Orofac Orthop*; 66:148-61.
- Schuster, G., Borel-Scherf, I., Schopf, PM. (2005). Frequency and complications in the use of RPE appliances-results of a survey in the Federal State of Hesse, Germany. *J Orofac Orthop*; 66:148-61.
- Seebach, C., Skripitz, R., Andreassen, TT. and Aspenberg, P. (2004). Intermittent parathyroid hormone (1-34) enhances mechanical strength and density of new bone after distraction osteogenesis in rats. *J. Orthop. Res.* 22(3):472-8.
- Sencer, E. (2001). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. 1.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi.* 562-66,582-93.
- Seto, H., Aoki, K., Kasugai, S. and Ohya, K. (1999). Trabecular bone turnover, bone marrow cell development, and gene expression of bone matrix proteins after low calcium feeding in rats. *Bone*;25:687-95.
- Shikari, M., Kushida, K., Yamazaki, K., Nagai, T., Inoue, T. and Orimo, H. (1996). Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: A placebo-controlled, doubleblind prospective study. *Endocr J*; 43:211-20.
- Simmons, DJ. (1985). Fracture healing perspectives. *Clin Orthop Relat Res*; (200):100-13.
- Skripitz, R., Andreassen, TT. and Aspenberg, P. (2000). Parathyroid hormone (1-34) increases the density of rat cancellous bone in a bone chamber. A dose-response study. *J Bone Joint Surg Br*; 82(1):138-41
- Skripitz, R. and Aspenberg, P. (2001a). Early effect of parathyroid hormone (1- 34) on implant fixation. *Clin Orthop*; 392: 427-32.
- Skripitz, R. and Aspenberg, P. (2001b). Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone. *J Bone Joint Surg Br*; 83(3):437-40.
- Skripitz, R. and Aspenberg, P. (2004). Perspective Parathyroid hormone - a drug for orthopedic surgery *Acta Orthop Scand*; 75:654-62.
- Sommerfeldt, DW. and Rubin, CT. (2001). Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J*; 10 Suppl 2:86-95.
- Southard, KA. and Forbes, DP. (1988). The effects of force magnitude on a sutural model: a quantitative approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 93:460-6.
- Stark, TM. and Sincalir, PM. (1987). Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement: *Am J Orthod Dentofac*;91:81-104.
- Starnbach, H., Bayne, D., Cleall, J. and Subtelny, JD. (1966). Facioskeletal and dental changes resulting from rapid maxillary expansion. *Angle Orthod*; 36:152-64.
- Stenvik, A. and Mjör, IA. (1970). Pulp and dentine reactions to eksperimental tooth intrusion A Histologic study of the initial changes: *Am J Orthod*; 57:370-85.
- Stern, MD. (1975). In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature.* 254: 56-8. (Alınmıştır, Ogart LM. (1994): *Laser Doppler Flowmetry in Vitality Testing of Teeth. Realites Cliniques.* 5, 283 291).
- Stern, PH. (1990). Vitamin D and bone. *Kidney Int Suppl*;29:17-21.
- Stockfisch, H. (1969). Rapid expansion of the maxilla--success and relapse. *Rep Congr Eur Orthod Soc*; 469-81.
- Storey, E. (1973). Tissue response to the movement of bones. *Am J Orthod*; 64:229- 47.

- Stroup, J., Kane, MP. and Abu-Baker, AM. (2008). Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm*; 65(6): 532-9.
- Subtelny, JD. (1980). Oral respiration: facial maldevelopment and corrective dentofacial orthopedics. *Angle Orthod*, 50(3): 147-64.
- Sun, Z., Hueni, S., Tee, BC. and Kim, H, (2011). Mechanical strain at alveolar bone and circummaxillary sutures during acute rapid palatal expansion. *Am J Orthop*. 201;139(3):e219-28.
- Sutton, AL. and Mac Donald, PN. (2003). Vitamin D: More than a "bone-a-fide" hormone. *Mol Endocrinol*;17:777-91.
- Takahashi, I., Mizoguchi, I., Nakamura, M., Sasano, Y., Saitoh, S., Kagayama, M. and Mitani, H. (1996). Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in rats. *Bone*; 18:341-8.
- Takahashi, O. (1990). Histological investigations on the effect of interrupted expansion force applied to the midpalatal suture in the rat. *Nichidai Koko Kagaku*; 16:212-36.
- Takano-Yamamoto, T., Kawakami, M. and Yamashiro, T. (1992). Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1,25(OH)2D3 and mechanical force in the rat. *J Dent Res*;71:1487-92.
- Tan, AA. (2006). Osteoporoz. Çeviri editörü. Türkiye Klinikleri Seri no:100. Ankara, Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş; p.148-50.
- Tanaka, E., Miyawaki, Y., del Pozo, R. and Tane, K. (2000): Changes in the biomechanical properties of the rat interparietal suture incident to continuous tensile force application. *Archives of Oral Biology*. 45: 1059-64.
- Ten Cate, AR., Freeman, E. and Dickinson, JB. (1977). Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *Am J Orthod*; 71:622-36.
- Thomas, DM., Udagawa, N., Hards, DK., Quinn, JM., Moseley, JM., Findlay, DM. and Best, JD. (1998). Insulin receptor expression in primary and cultured osteoclast-like cells. *Bone*; 23:181-6.
- Thorne, N. and Hugo, A. (1960). Expansion of maxilla; spreading the midpalatal suture; measuring the widening of the apical base and nasal cavity on serial roentgenograms (Abst.). *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 46: 626.
- Timms, DJ. (1976). Long term follow-up of cases treated by rapid maxillary expansion. *Trans Eur Orthod Soc*; 211-5.
- Timms, DJ. (1981). Rapid maxillary expansion. Chicago, Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc; 19-122.
- Toroglu, S., Uzel, E., Kayahoglu, M. and Uzel, İ. (2002). Asymmetric maxillary expansion (AMEX) appliance for treatment of true unilateral posterior crossbite. *Am J Orthod*; 122:164-73.
- Triffitt, JT. (1987). Initiation and enhancement of bone formation. A review. *Acta Orthop Scand*; 58:673-84.
- Türkkahraman, H. (2001). Hızlı üst çene genişletmesinin kraniofasial yapılar üzerine etkilerinin sintigrafik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi Ankara.
- Uysal, T., Ustdal, A., Sonmez, MF. and Ozturk, F. (2009a). Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *Angle Orthod*; 79:984-90.
- Uysal, T., Amasyali, M., Enhos, S., Sonmez, MF. and Sagdic, D. (2009b). Effect of ED-71, a new active vitamin D analog, on bone formation in an orthopedically expanded suture in rats. A histomorphometric study. *Eur J Dent*; 3:165-72.

- Uysal, T., Amasyali, M., Olmez, H., Karşlioglu, Y. and Gunhan, O. (2009c). Stimulation of bone formation in the expanding inter-premaxillary suture by vitamin E, in rat. *Korean J Orthod*;39:337–47.
- Uysal, T., Olmez, H., Amasyali, M., Karşlioglu, Y., Yoldas, A. and Gunhan, O. (2010a). Response of the expanded inter-premaxillary suture to intermittent compression. Early bone changes. *Aust Orthod J*;26:49–55.
- Uysal, T., Amasyali, M., Olmez, H., Karşlioglu, Y. and Gunhan, O. (2010b). Stimulation of bone formation by direct electrical current in an orthopedically expanded suture in the rat. *Korean J Orthod*;40:106–14.
- Uysal, T., Amasyali, M., Enhos, S., Karşlioglu, Y., Yilmaz, F. and Gunhan, O. (2010c). Effect of periosteal stimulation therapy on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *Orthod Craniofac Res*;13:89–95.
- Uysal, T., Görgülü, S., Yagcı, A., Karşlioglu, Y., Gunhan, O. and Sagdıç, D. (2011). Effect of resveratrol on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture: early bone changes. *Orthod Craniofac Res*; 14:80-87.
- Ülgen, M., Karadede, İ., Kaya, H. ve Baran, S.(2001). Sıçanlarda kalsiyum malnütrisyonunun kraniofasial büyüme ve gelişim üzerine etkisi, *Türk Ortodonti Dergisi*; 14, 1:1-16.
- Ülgen, M. (1986).Ortodontik tedavi prensipleri. D.Ü. Basımevi, 2. Baskı, Diyarbakır. 97-101.
- Ülgen, M. (2000). Ortodontik anomaliler, sefalometri, etiyooloji, büyüme ve gelişim, tanı. T.C Yeditepe Üniversitesi Yayınları. İstanbul. 244-5.
- Vaes, G. (1988). Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clin Orthod Relat Res*;231:239-71.
- Vahle, JL., Long, GG., Sandusky, G. et al. (2004). Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol*; 32(4): 426-38.
- Vahle, JL., Sato, M., Long, GG., Young, JK., Francis, PC., Engelhardt, JA., Westmore, MS., Linda, Y. and Nold, JB. (2002). Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*; 30:312-21.
- Van der Wielen, RPJ., Lowik, MRH., Van Den Berg De Groot, LC., Haller, J. et al. (1995). Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*; 346: 207-20.
- Vardimon, AD., Brosh, T., Spiegler, A., Lieberman, M. and Pitaru, S. (1998). Rapid palatal expansion: Part 1. Mineralization pattern of the midpalatal suture in cats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*; 113:371-8.
- Vardimon, AD., Graber, TM. and Pitaru, S. (1993). Repair process of external root resorption subsequent to palatal expansion treatment. *Am J Orthop* 103(2):120-30.
- Vardimon, AD., Graber, TM., Voss, LR. and Verrusio, E. (1987). Magnetic versus mechanical expansion with different force thresholds and points of force application. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 92(6): 455-66.
- Vardimon, AD., Graber, TM. and Voss, LR. (1989). Stability of magnetic versus mechanical palatal expansion. *Eur J Orthod*; 11:107-15.
- Vardimon, AD., Levy, T. and Weinreb, M. (2005). Maxillary incisor root resorption after rapid palatal expansion in *Felis catus*. *Eur J Oral Sci*; 113(1): 41-6.
- Vieth, R. (1999). Vitamin D supplementation, 25(OH)D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr*; 69: 842-56.

- Vieth, R. (2006). What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol*; 92: 26- 32.
- Walters, MR. (1992). Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*;13:719-64.
- Walters, RD. (1975). Facial changes in the *Macaca mulatta* monkey by orthopedic opening of the midpalatal suture. *Angle Orthod*; 45:169-79.
- Wang, YC., Chang, PM. and Liou, EJ. (2009). Opening of circummaxillary sutures by alternate rapid maxillary expansions and constrictions. *Angle Orthod*; 79(2);230-4.
- Ward, LM. (2005). Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ*; 172:769- 70.
- Warren, DW., Hershey, HG., Turvey, TA., Hinton, VA. and Hairfield, WM. (1987): The nasal airway following maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 91: 111-6.
- Warshawsky, H., Goltzman, D., Rouleau, MF. and Bergeron, JJ. (1980). Direct in vivo demonstration by radioautography of specific binding sites for calcitonin in skeletal and adrenal tissues of the rat. *J Cell Biol*; 85:682-94.
- Weaver, CM. (1990). Assessing calcium status and metabolism, *J Nutr* 120 Suppl 11,1170-3
- Webb, AR. (2006). Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*; 92: 17- 25.
- Wei, LL., Leach, MW., Miner, RS. and Demers, LM. (1993). Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 195:525-32.
- Wernly, M., Courvosier, and Fischer, JA. (1974). The parathyroids: Clinical Endocrinology, ed Labhart, Alexis, New York.
- Wertz, RA. and Dreksin, M. (1977). Midpalatal suture opening: A normative study. *Am J Orthod*. 71: 367-81.
- Wertz, RA. (1970). Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 58:41-66.
- Wichelhaus, A., Geserick, M. and Ball, J. (2004). A new nickel titanium rapid maxillary expansion screw. *J Clin Orthod*; 38:677-80.
- Windaus, A., Linsert, O., Luttringhaus, A., Weidlinch, G. (1932). Uber das kristallisierte Vitamin D₂, *LJ Ann Chem*; 492: 226.
- Xu, LX., Kukita, T., Nakano, Y., Yu, H., Hotokebuchi, T., Kuratani, T., Iijima, T. and Koga, T. (1996). Osteoclasts in normal and adjuvant arthritis bone tissues express the mRNA for both type I and II interleukin-1 receptors. *Lab Invest*;75:677-87.
- Yen, EH., Yue, CS. and Suga, DM. (1989). Effect of force level on synthesis of type III and type I collagen in mouse interparietal suture. *J Dent Res*. 68: 1746-51.
- Yılmaz, B. (2000). *Fizyoloji*. 2. Basım, Ankara, Feryal Matbaacılık; 29,122- 35, 98.
- Zahrowski, JJ. and Turley, PK. (1992). Force magnitude effects upon osteoprogenitor cells during premaxillary expansion in rats. *Angle Orthod*; 62:197-202.
- Zhao, S., Zhang, YK., Haris, S., Ahuja, SS. and Bonewald, LF. (2002). MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res*; 17:2068-79.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Cansel Göçtürk
Doğum Yeri ve Tarihi	Bandırma, 27/08/1981
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD 58140-Sivas
E-posta Adresi	canseldemirci@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Bursa Çelebi Mehmet Lisesi, 1999
Lisans	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2007
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2007
Doktora /Uzmanlık	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD, 2013