



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

**CAPPARIS SPINOSA EKSTRESİNİN HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETME
SONRASINDA SUTURAL KEMİKLEŞMEYE ETKİSİ**

Dt.Muharrem Şerif ERDOĞAN

**DOKTORA TEZİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI
SİVAS-2012**

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CAPPARIS SPINOSA EKSTRESİNİN HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETME
SONRASINDA SUTURAL KEMİKLEŞMEYE ETKİSİ**

Dt.Muharrem Şerif ERDOĞAN

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hasan BABACAN

SİVAS-2012

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.

ÖZET

CAPPARIS SPINOSA EKSTRESİNİN HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETME SONRASINDA SUTURAL KEMİKLEŞMEYE ETKİSİ

Muharrem Şerif ERDOĞAN

Doktora Tezi, Ortodonti Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Hasan BABACAN

2012, 83 sayfa

Ortodontide sıklıkla karşılaşılan fonksiyonel ve estetik sorunlar çıkaran malokluzyon türü olan üst çene darlığını düzeltmek için hızlı üst çene genişletmesi gerçekleştirilir. Bu uygulama ile sutura palatina media ve posterior dentisyon genişliğinde artış meydana gelir. Daha sonrasında midpalatal suturda aktif kemik organizasyonu gerçekleşir.

Ortodontik tedavi esnasında uygulanan Hızlı üst çene genişletmesi sonrasında sutur bölgesinde oluşan yeni kemiğin kalsifikasyonu için beklenen 6 aylık pekiştirme periyodunun tedavi süresini uzatması, hastaların tedaviden sıkılmaları ve ayrıca elde edilen durumun sabit kalmayıp nüks etmesi biz hekimleri zor durumda bırakmaktadır. Bu yüzden midpalatal suturdaki kemik formasyonunun hızlandırılması ve relapsın azaltılması amacıyla pek çok araştırma yapılmıştır.

Çalışmamızın amacı osteoblastik aktiviteyi artırıcı özelliği taşıyan bioflavanoidleri ve Quarcetin'i içeren biyomoleküllere sahip Capparis Spinosa ekstresinin(CSE) ratlara uygulanan Rapid Maksiller Ekspansiyon(RME) sonrasında retansiyon süresindeki osteoblastik faaliyetleri stereolojik olarak incelemektir.

Çalışmamızda 32 adet Wistar ratı kullanılmıştır. Denekler, 4 çalışma grubunda 8'er adet rat olacak şekilde ayrılmıştır. Bütün gruptaki ratların maksiller kesici dişlerine ortopedik kuvvet uygulayacak şekilde zemberek takılarak 5 gün ekspansiyon

uygulanmıştır. Sonrasında 1 ve 2. grupta 1 hafta retansiyonda beklenilmiş, 3 ve 4. Grupta 2 hafta retansiyonda beklenilmiştir. Retansiyon sürecinin ardından denekler sakrifiye edilmiştir.

Cavalieri yöntemi ile yapılan stereolojik analizle elde edilen bulgulara göre yeni kemik alanı ve yeni kemik hacmi; bağ doku alanı ve bağ doku hacmi 2. grupta 1. gruptan fazla bulunmuş ve istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. 3 ve 4. grup yeni kemik alanı ve yeni kemik hacmi ; bağ doku alanı ve bağ doku hacmi yönünden sayısal olarak 4. grup 3. gruptan daha fazla iken, istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Damar hacmi ve damar alanı yönünden karşılaştırıldığında 1 ve 2. grup; 3 ve 4. Grup arasında farklılık önemsiz bulunmuştur.

Sonuç olarak CSE'nin erken dönemde osteoblastik aktiviteyi iki katına çıkardığı, geç dönemde ise kontrol grubundaki kemiksel faaliyetlerin CSE grubunu yakaladığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Hızlı üst çene genişletmesi, Kemik rejenerasyonu, Capparis Spinosa

ABSTRACT

EFFECT OF CAPPARIS SPINOSA EXTRACT ON SUTURAL OSSIFICATION AFTER RAPID MAXILLARY EXPANSION

Muharrem Şerif ERDOĞAN

PhD Thesis, Department of Orthodontics

Supervisor: Assoc. Prof. Hasan Babacan

2012, 83 pages

Functional and aesthetic problems, which are frequently encountered in orthodontics malocclusion type of rapid maxillary expansion is performed to correct the narrowness of the upper jaw. With this application, sutura palatina media and posterior dentition widen . After that in midpalatal sutura active bone formation occurs.

Waiting 3-6 months for consolidation period after rapid maxillary expansion which is applied during orthodontic treatment which extends treatment duration, get bored bout treatment by patients and also recurrence of the situation makes doctors in a difficult position. Therefore, in order to accelerating bone formation and reduce relapse a lot of research had been done.

The aim of this study was to increase osteoblastic activity with biomolecules containing that feature bioflavanoids and Quarcetin by Capparis Spinosa Extract (CSE) after Rapid Maxillary Expansion applied to rats (RME) given systemically during the retention period to examine osteoblastic activities stereologically.

In our study, 32 Wistar rats were used. Subjects were divided into four working groups as each group has 8 rats. Orthopedic expansion force applied for 5 days to maxillary incisors by attaching spring. Then in group 1 and 2 waited one week for

retention, in group 3 and 4 waited two weeks for retention. After the retention period subjects had been sacrificed.

According to the findings made by the method of Cavalieri stereological analysis of new bone area and volume of new bone, connective tissue space and connective tissue volume was higher in group 2 than group 1. And it was statistically significantly different than the group 1. It was numerically higher mentioned criterias In group 4 than group 3. But no statistically significant difference was found. Compared in terms of the volume of blood vessels and vascular area in group 1 and 2; group 3 and 4 difference between the groups was not significant.

As a result, CSE nearly doubled osteoblastic activity in the early period, in late period group activities not completely but nearly captured in the control group formation.

Key words: Rapid maxillary expansion, bone regeneration, Capparis Spinosa

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen ve büyük emekleri olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Hasan BABACAN'a, desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr.İsa KARA'ya teşekkür ederim.

Ortodonti eğitimim süresince emekleri geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Cenk DORUK ve Doç. Dr. Ali Altuğ BIÇAKÇI'ya teşekkür ederim.

Sevgi ve alakalarını her daim hissettiren Sevgili Babam'a, Annem'e, Ahmet Enis,Ayşenur ERDOĞAN ve Salih'e teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Maksiller darlığın etiyojisi	3
2.2 Rapid maksiller ekspansiyon	4
2.2.1 RME'nin etkileri	6
2.2.2 RME endikasyonları	10
2.2.3 RME kontrendikasyonları	10
2.2.4 Aparey Tipleri	11
2.2.5 RME'de yaş faktörü	12
2.2.6 Retansiyon ve relaps	13
2.3 Kemikleşme	15
2.3.1 Kemiğin Gerilme ve Sıkışma Direnci	16
2.3.2 Kemiğin Hücreleri	16
2.3.3 İntramembranöz kemikleşme	18
2.3.4 Endokondral kemikleşme	20
2.4 Antioksidanlar	21
2.5 Capparis Spinosa	21
2.5.1 Oksidatif Hasar ve Antioksidanlar	24
2.5.2 Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma (Antioksidan Savunma Sistemleri, Antioksidanlar)	27
2.6 Stereoloji	31
3 MATERYAL-METOD	33
3.1 Çalışmada kullanılan malzemeler	33
3.1.1 Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler	33
3.1.2 Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	34
3.2 Çalışma Gruplarının Tanımlanması	34
3.3 Apearey ve Uygulama Şekli	37

3.4	Capparis Spinosa Uygulanma Şekli	41
3.5	Değerlendirme Yöntemleri.....	41
3.5.1	Ratlar ve Uygulanan Apeyle İlgili Değerlendirmeler	41
3.5.2	Stereolojik Değerlendirme	41
3.5.3	Stereolojik metot	44
3.5.4	İstatiksel Değerlendirme	44
4	BULGULAR	45
4.1	Klinik bulgular.....	45
4.2	Stereolojik Bulgular.....	46
4.2.1	Gruplara Ait Bulgular.....	46
4.3	Stereolojik Bulguların İstatiksel Değerlendirmesi.....	56
5	TARTIŞMA	61
6	SONUÇLAR	70
7	KAYNAKLAR.....	71
8	ÖZGEÇMİŞ.....	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1 İki boyutlu kesitlerle yapılan örneklemelede ortaya çıkan boyut azalması.....	32
Şekil 3-1 Aparey uygulanan rat keser dişlerinin genel görünümü.....	36
Şekil 3-2 Kullanılan ekspansiyon apareyi.....	37
Şekil 3-3 Retansiyon oluklarının hazırlanışı.....	38
Şekil 3-4 Apareyin yerleştirilmiş hali.....	39
Şekil 3-5 Beş günlük ekspansiyondan sonraki görünüm.....	40
Şekil 4-1 Gruplar arasındaki zamana göre gözlenen ağırlık değişimleri.....	45
Şekil 4-2 Gruplar arasındaki deneysel aşamaya göre mesafe değişimi.....	46
Şekil 4-3 Grup 1'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X5 lik büyütme Boya:H.E.	48
Şekil 4-4 Grup 1'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X10 luk büyütme Boya:H.E.	48
Şekil 4-5 Grup 1'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.	49
Şekil 4-6 Grup 1'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.	49
Şekil 4-7 Grup 2'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X5 lik büyütme Boya:H.E.	50
Şekil 4-8 Grup 2'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X10 luk büyütme Boya:H.E.	50
Şekil 4-9 Grup 2'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.	51
Şekil 4-10 Grup 2'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.	51
Şekil 4-11 Grup 3'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X5 lik büyütme Boya:H.E.	52
Şekil 4-12 Grup 3'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X10 luk büyütme Boya:H.E.	52
Şekil 4-13 Grup 3'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.	53
Şekil 4-14 Grup 3'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.	53
Şekil 4-15 Grup 4'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X5 lik büyütme Boya:H.E.	54
Şekil 4-16 Grup 4'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X10 luk büyütme Boya:H.E.	54
Şekil 4-17 Grup 4'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.	55
Şekil 4-18 Grup 4'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.	55
Şekil 4-19 Gruplara ait kemik alanı ölçümlerinin dağılımı (μm^2).....	56
Şekil 4-20 Gruplara ait Yeni Kemik Hacmi ölçümlerinin dağılımı (μm^3).....	57

Şekil 4-21 Gruplara ait Bağ doku alanı ölçümlerinin dağılımı (μm^2).....	58
Şekil 4-22 Gruplara ait bağ doku hacmi ölçümlerinin dağılımı (μm^3).....	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1 Serbest oksijen radikalleri	24
Çizelge 2 Serbest oksijen radikalleri kaynakları.....	25
Çizelge 3 Endojen antioksidanlar	27
Çizelge 4 Eksojen antioksidanlar	28
Çizelge 5 Grupların tanımlanması	35
Çizelge 6 Parafin takip kontrolü	42
Çizelge 7 Hemotoksilen&Eozin boyama takip kontrolü	43
Çizelge 8 Yeni kemik alanı stereolojik bulgularının istatistiksel değerlendirilmesi (μm^2)	56
Çizelge 9 Yeni kemik hacmi stereolojik bulgularının istatistiksel değerlendirilmesi(μm^3)	57
Çizelge 10 Bağ doku alanı stereolojik bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi (μm^2)	58
Çizelge 11 Bağ doku hacmi stereolojik bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi (μm^3)	59
Çizelge 12 Damar alanı (μm^2) ve damar hacmi (μm^3) stereolojik bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi	60

KISALTMALAR DİZİNİ

RME	:	Rapid maksiller ekspansiyon
CS	:	<i>Capparis spinosa</i>
CSE	:	<i>Capparis spinosa</i> ekstresi
TQ	:	Timokinon
SOR	:	Serbest oksijen radikalleri
Bo	:	Boron
ROP	:	Reaktif oksijen partikülleri
MDA	:	Malondialdehid
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
RA	:	Romatoid Artrit
SOD	:	Süperoksid Dismutaz
ECGF	:	Endothelial Cell Growth Factor
ROS	:	Süperoksit
ZA	:	Zoledronik Asit

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodonti dişlerin, çenelerin ve orofasiyal yumuşak dokuların gelişimsel, pozisyonel ve patolojik anomalileri ile ilgilenen bir bilim dalıdır.¹

Üst çene darlığı ortodontistlerin sık karşılaştığı, fonksiyonel ve estetik sorunlar ortaya çıkaran bir maloklüzyon türüdür. Rapid maksiller ekspansiyon (RME) daralmış üst arkları düzeltmek için tercih edilen bir tedavi yöntemidir.²

RME minimum diş hareketi ile birlikte maksimum iskeletsel genişleme sağlamaktadır.³ Bu işlemin etkileri sadece maksilla ile sınırlı değildir. Maksilla, kraniyofasiyal yapıdaki 10 farklı kemikle bağlantılıdır. Bu yüzden hızlı üst çene genişletmesi; maksilla, mandibula, nazal kavite, farengial yapılar, TME, orta kulak, sfenoid kemiğin pterygoid proseslerine direkt veya indirekt olarak etkilemektedir.⁴ Dental olarak molarlar arası mesafede elde edilen artış, pekiştirme dönemi uzun tutulmadığı takdirde nükle sonuçlanır. Genişlemiş olan arkın erken dönem nüksünü engellemek için uzun süreli pekiştirmenin gerekli olduğu bilinmektedir. Olabilecek nüksün nedenleri olarak yetersiz alveoler kemik remodelingi, palatal konnektif dokuların gerilimi, diğer fasiyal kemiklere bağlı suturlardaki rejenerasyon veya oral myofonksiyonların kalıcı olmaması sayılabilir.²

Günümüzde ortodontik alanda, gerek dişsel gerekse iskeletsel seviyedeki düzensizliklerin giderilmesinde tedavi süresini kısaltmak ve elde edilen durumun devamlılığı sağlanarak meydana gelebilecek nüksün engellenmesi amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalar da, hasta ve hekimin konforu yanı sıra en hızlı ve en etkili tedavi yöntemini sağlamaya ve relapsı engellemeye yöneliktir. Ancak ortodontik tedavi esnasında uygulanan RME sonrasında sutur bölgesinde oluşan yeni kemiğin kalsifikasyonu için beklenen 6 aylık pekiştirme periyodunun tedavi süresini uzatması, hastaların tedaviden sıkılmaları ve ayrıca elde edilen durumun sabit kalmayıp nüks etmesi hekimleri zor durumda bırakmaktadır.

Ortodontik tedavi esnasında uygulanan RME sonrasında sutur bölgesinde kemik formasyon hızını ve kemik yoğunluğunu artırarak tedavi süresini kısaltmak ve meydana gelebilecek relapsı azaltmak için sutur bölgesine lazer ile biyostimülasyon uygulanması, transforming growth Factor- β_1 (TGF- β_1) enjeksiyonu gibi çalışmalar yapılmıştır.⁵

Çalışmamızın amacı; ratlarda RME sonrasında nüksü önlemek ve pekiştirme periyodunu kısaltmak için literatürde osteoblastik ve kemik formasyonunu artırıcı özelliği gösterilen flavanoid ve Quarcetin biyomoleküllerini içeren Capparis Spinosa ekstresi sistemik olarak uygulanarak, midpalatal suturdaki osteoblastik aktivite üzerine etkilerini stereolojik yöntemle incelemektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Maksiller darlığın etiyojisi

Maksiller darlığın ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı belirtilmektedir.⁶ En önemli etiyojik faktörlerin ise ağız solunumu ve anormal basınç alışkanlıkları olduğu bildirilmiştir.⁷

Üst solunum yolu obstrüksiyonu sonucunda ortaya çıkan ağız solunumunun, nöromusküler sistemde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.⁸ Eğer bu obstrüksiyonlar tedavi edilmez ve aktif büyüme esnasında uzun süre devam ederse, kranyofasiyal ve dentofasiyal morfolojinin olumsuz etkileneceği gösterilmiştir.⁹

Nazal solunum yetersizliği sonucunda ortaya çıkan ağız solunumunun retrognatik mandibula, "V" şeklinde daralmış maksiller ark, yüksek palatal derinlik, çapraz kapanış, açık kapanış, artmış alt yüz yüksekliği ve uzun yüz sendromu gibi problemlere neden olduğuna dair bir mutabakat mevcuttur.^{10,11} Polipler, konjenital nazal deformiteler, alerjik rinit, adenoid hipertrofisi, neoplasmlar ve tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları gibi sebepler nazal obstrüksiyona ve ağız solunumuna neden olmaktadır.¹⁰

Kutin ve Hawes, maksiller darlık etiyojisi olarak süt dişlerinin retansiyonunu, çapraşıklığını, süt dişlerinde görülen prematür kontakları, dudak damak yarıklarını, parmak emmeyi ve diş/ ark boyu uyumsuzluklarını görmektedir.¹²

Graber ve Swain , Harvold ve ark. , maksiller dental konstrüksiyonun anormal fonksiyona ve fonksiyonel alışkanlıklara bağlı olarak meydana gelebileceğini bildirmişlerdir.^{13,14}

Thilander ve ark., süt dişlenme döneminde genellikle unilaterale çapraz kapanış görülmesini parmak emmeye bağlamaktadırlar.¹⁵

Proffit, nazal enflamasyon veya kronik nazal obstrüksiyonlar sonucu ağız solunumunun, mandibulanın alçalmasına, dilin mandibulada konumlanmasına ve dolayısıyla maksiller darlığa neden olabileceğini ifade etmiştir.¹⁶

Dişsel arka çapraz kapanış, diş kavislerinde darlık olmaksızın dişlerin sadece palatinal eğilmesiyle karakterizedir. Bu tek bir diş olabileceği gibi bir diş grubunu da kapsayabilmektedir. Dişsel posterior çapraz kapanış çoğu kez lokal faktörler nedeniyle ortaya çıkmaktadır.^{1,14}

İskeletsel posterior çapraz kapanışta ise, maksilla ve mandibula arasındaki transversal yön uyumsuzluğunun nedeni çoğunlukla maksillanın çift veya tek taraflı olarak daralmasıdır. Maksillada apikal kemik kaidesi yetersizdir. Arka çapraz kapanış, maksillanın normal gelişip mandibulanın aşırı gelişmesiyle de ortaya çıkabilmektedir.^{3,7}

2.2 Rapid maksiller ekspansiyon

Ortodontik tedavinin temel hedeflerinden birisi mevcut ortodontik ve ortopedik problemlerin giderilmesiyle morfolojik, fonksiyonel ve estetik yönden ideal sonuçlara ulaşılması ve elde edilen bu yeni durumun stabil olmasını sağlamaktır.

Kraniofasial bölgede görülebilecek en yaygın iskeletsel problemlerden birisinin, maksillanın transversal yöndeki yetersizliği olduğu kabul edilmektedir.¹⁷ Üst çenedeki transversal darlık iskeletsel, dişsel ve her ikisinin birlikte olduğu şekilde görülebilir. Sonuç olarak tek veya çift taraflı posterior çapraz kapanış oluşmaktadır.

Maksiller darlık ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Bu zamandan 1860'a kadar maksiller darlığın çözülmesinde, birkaç yavaş genişletme tekniğinden başka teşebbüste bulunulmamıştır. Bu yavaş genişletme tekniklerini uygulayanlar arasında; Fauchard (1728), Bourdet (1757), Fox (1803), Delabarre (1819), Lefoulon (1839 ve 1841), Shange (1841), Robinson (1846), Tomes (1848), Allen (1850), White (1859) ve Wescott (1859) bulunmaktadır.⁶

Emerson C. Angell'in 1860 yılında yayınlanan makalesinde, premolarlar arasına uyguladığı çift yönlü bir vida sayesinde midpalatal suturun açılabilceğini savunmuştur. Angell, apareyini bir tarafta 1. ve 2. küçükazılardan, diğer tarafta ise yalnızca 2. Premolardan destek alarak kız çocuğuna uygulamıştır. Üst kesiciler arasında oluşan aralığın maksiller kemiklerin birbirinden ayrıldığına işaret ettiğini ve daha önce çapraz kapanışta olan sol yan kesicinin öne geldiğini söylemiştir.¹⁸

Brown (1903) RME ile nazal septumun ve nazal pasajların etkilendiğini belirtmesine rağmen, teknik yetersizliklerden dolayı bu görüşünü radyolojik olarak destekleyememiştir. Daha sonra Ottolingu(1904), N.M. Black (1909) de RME'yi denemişlerdir. Landsberger (1910) da bukkal dişlere uygulanan lateral kuvvetler sonucu midpalatal suturdaki açılımı ilk kez oklüzal radyografide göstermeyi başarmıştır.

Graber 1940 yılında hızlı maksiller genişletme aygıtını dudak-damak yarıklı hastaların tedavisinde kullanmaya başlamıştır.¹⁴

Thourne ve Hugo, RME'nin etkilerini seri röntgenlerle incelemişler ve maksiller apikal kaidede ve nazal kavite genişliklerinde önemli artışlar tespit etmişlerdir. Uzun retansiyon süreleri uyguladığı 23 hastada relaps gözlemlenmemiş, 2 aydan az retansiyonda tutulan hastalarında büyük oranda relapsla karşılaşmıştır.¹⁹

Quad-helix apareyini geliştiren Ricketts bu apareyle ve daha hafif kuvvetlerle süt ve karma dentisyon döneminde iskeletsel maksiller ekspansiyon elde edilebildiğini göstermiştir.²⁰

Haas 1961'de kendi adını verdiği sabit, doku destekli apareyini tanıtmış, aygıt bu dönemden sonra hızla yaygınlaşmıştır. Aygıt, üst 1. molar ve üst 1. Premolardan destek alan 4 bant, her bantın 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 konumlandırılmıştır. Aygıtın akrilik parçası sebebiyle, dişlerde daha az tippinge neden olduğunu ve böylece kuvvetin yalnızca dişler üzerine değil, apareyin kapladığı yumuşak ve sert dokulara da yayıldığını, maksillada gövdesel hareket meydana geldiğini ileri sürmüştür.⁷

Wertz, yaptığı çalışmada, nazal stenozu olan hastalarda maksiller genişletmenin nazal hava akışını artırdığını bulmuştur.²¹

Isaacson'un Minne Expander aygıtı, diğer vidalı apareylerden farklı olarak daimi 1. büyükazı bantları arasına yerleşmiş kuvvetli bir yaydan oluşmaktadır. Bu sayede iletilen kuvvet devamlıdır. Yayın sıkıştırılması ve apareyin aktivasyonu vida somunu çevrilerek sağlanmaktadır. Dar maksiller arklara adaptasyonunun sağlanabilmesi için tüp, zembek veya çubuk kısaltılabilmektedir.²²

Harberson ve Myers, süt ve karışık dişlenme döneminde ‘W’ apareyi kullanarak posterior bölgede çapraz kapanışın düzelmesi sırasında midpalatal suturda radyografik olarak açılma meydana geldiğini bildirmişlerdir.²³

Timms, üst santral dişler dışında tüm dişlerin oklüzal yüzeylerini örten iki ayrı krom kobalt plak ve bir vidadan oluşan ‘Cap Splint’ apareyini tanıtmıştır.²⁴

Toroğlu ve ark. gerçek tek taraflı maksiller darlık vakalarında uyguladıkları AMEX aygıtı ile dişlerde çapraz kapanış olan tarafta genişleme kaydettiklerini ve bu aygıtın tek taraflı arka çapraz kapanışların tedavisinde etkili olduğunu belirtmişlerdir.²⁵

Darendeliler ve ark., 250-500 g’lık devamlı kuvvet uygulayan samarium kobalt mıknatıslar ile maksiller genişletme yapmışlardır. Araştırmacılar, hafif ama devamlı kuvvetler ile daha kalıcı sonuçlar elde edilebileceğini bildirmişlerdir.²⁶

Üst çenenin transversal yöndeki daralmasıyla oluşan tek veya çift taraflı posterior çapraz kapanışın görülme sıklığıyla ilgili çok sayıda epidemiolojik çalışma yapılmıştır. Bunlardan bazıları:

Kutin ve arkadaşları, yan çapraz kapanış görülme sıklığını süt dişlenme döneminde %8 , karma dişlenme döneminde %7,2 olarak bildirmişler.¹²

Thilander ve arkadaşları, karma dişlenme döneminde bu oranın %8-16 arasında olduğunu belirtmişlerdir.¹⁵

Hanson ve arkadaşları, süt dişlenme döneminde yan çapraz kapanış görülme sıklığını %12 olarak bildirmişlerdir.²⁷

Sandıkçıoğlu ve arkadaşları, Türk toplumunda ise bu oranı % 2,7 olarak bildirmiştir.²⁷

2.2.1 RME’nin etkileri

2.2.1.1 Maksiller komplekse etkisi ve sutural ayrılma

Dişlere ve maksiller alveoler process’e uygulanan kuvvet ortodontik diş hareketi için gerekli limitin üstüne çıktığında RME başlar. Uygulanan basınç ortopedik kuvvetin etkisiyle midpalatal suturayı açar. Bu ayrılma, anteroposterior yönde paralel değildir. Tepesi spina nasalis posteriorda, tabanı anteriorda olan piramit şeklindedir.³ Lione ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre posterior bölgedeki ayrılma anterior bölgedeki ayrılmanın %40’ı

kadardır. Aktif faz sonrasında lateral pterygoid processler arası transversal genişlikte de ortalama 1.49 mm artış olmuştur.²⁸ Midpalatal suturadaki ayrılma aynı zamanda frontal düzlemde yani superoinferior olarak da paralel değildir. Tepesi burun tavanında, tabanı oral kavitede olan primidal şekillidir. Erişkinlerde ayrılma genelde daha azdır.³

Garrett ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre RME kaninler bölgesinde total ekspansiyonun %55'ini, 2.premolarlar bölgesinde: %45'ini, 1.molarlar bölgesinde ise %38'ini oluşturur.²⁹

RME ile transversal genişleme, her bölgede farklı miktarlarda olmaktadır. Dental arktaki ekspansiyon, vidanın aktivasyonuna yakın miktardadır. Dental arkın bukkal cusp tepelerinden ölçülen eksternal genişliği ise vidanın aktivasyon miktarından biraz fazladır. Bu da posterior dişlerin bukkal tipping hareketleriyle açıklanabilir. En az genişleme nazal tabanda olmuştur. Bu bölgedeki ekspansiyon miktarı vidanın ekspansiyonunun üçte biri kadardır. Sert damak ve alveoler kret seviyesindeki ekspansiyon ise orta derecededir.³⁰ Transversal düzlemdeki bu artış maksiller arkta interpremolar ve intermolar genişlikten başlayarak, maksiller genişlik, nazal genişlik ve interorbital genişlik sırasını izleyerek yani dental arklardan apikal kaideye doğru azalır.^{31,32} Bu diferansiyel etki, maksiller parçaların frontomaksiller sutura merkezli lateral rotasyonundan ve posterior dişlerin bukkale hareketinden kaynaklanır.³³

Horizontal düzlemde, midpalatal suturanın paralel olarak ayrılmasına karşı posteriora bazı bölgeler direnç gösterir. Bu bölgeler, zigomatik ark ve sfenoid kemiğin korpusudur. Bu direnç bölgeleri sebebiyle oluşan etki, butressing etkisi olarak isimlendirilir. Bu etki sebebiyle de, RME ile A noktası 1-2 mm anteriora hareket eder.³⁴

Dişlere ve maksiller alveoler process'lere tatbik edilen kuvvet diş hareketi için gereken limitleri aştığında, oluşan baskı midpalatal suturayı açan ortopedik bir kuvvet olarak işlev görür ve ekspansiyon oluşur. Genişletme apareyi periodontal ligamenti sıkıştırır, alveoler process'leri eğerek, ankraj dişleri devirir ve midpalatal suturayı kademeli olarak açar.³⁵

Okluzalden bakıldığında, sutural açılmanın anterior bölgede posterior bölgeden daha fazla olduğu,^{6,36} ayrıca sutural açılmanın dental genişlemenin yaklaşık yarısı kadar olduğu⁶ bildirilmiştir. Frontalden bakıldığında maksiller sutura, tabanı ağız tarafında bir piramit oluşturacak şekilde açılır.^{6,37} Frontal düzlemde her bir maksiller kemiğin, merkezi frontomaksiller sutura olacak şekilde rotasyon yaptığı ayrıca maksillanın çoğunlukla aşağıya ve öne

hareket ettiği bildirilmiştir.^{6,36} Maksillanın bu hareketlerinin kısmen veya tamamen geri döndüğü de rapor edilmiştir.³⁸Palatal kubbenin orijinal yüksekliğinin korunduğunu belirtenler³⁹ olsa da, genel olarak maksillanın palatal process'lerinin aşağıya indiği, dolayısıyla damak kubbesinin düzleştiği ve damak derinliğinin azaldığı kabul edilmektedir.^{37,40}

Hasta açısından RME prosedürüne eşlik eden en belirgin değişiklik kesici dişler arasında oluşan diastemadır. Transseptal lifler tarafından çekilen dişler tekrar proksimal kontağa gelir.³ Maksiller keserler SN düzlemine göre ekstrüze olma eğilimindedir ve %76 vakada linguale devrilerek dikleşirler.³⁶

RME sonucunda, alveoler bükülme ve periodontal ligamentin kompresyonu nedeniyle, posterior dişlerin uzun eksenlerinde belirgin bir tipping oluşur.³

RME uygulamasının palatal mukoza, periodontal dokular ve kök rezorpsiyonu üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Maksiller process'ler ayrıldığında, palatal mukoperiostun gerildiği bildirilmiştir.³ RME uygulamasının palatal mukoza, periodontal dokular ve kök rezorpsiyonu Greenbaum ve Zachrisson,⁴¹ ortodontik tedaviyi, hızlı maksiller genişletmeyi ve yavaş ekspansiyonu periodontal destek yapılara olan etkileri yönüyle incelemiş ve birbirinden farklı bulmamışlardır. Barber ve Sims⁴² ile Langford⁴³ gibi bazı araştırmacılar, RME sırasında ve sabit pekiştirme aşamasında ankraj dişlerde belirgin bukkal kök rezorpsiyonu tespit etmişlerdir.

2.2.1.2 Maksillaya etkisi

Maksiller parçalar hem sagittal hem de frontal düzlemde rotasyona uğrarlar. Maksilla sıklıkla aşağı ve öne doğru yer değiştirir. Frontal düzlemde her iki maksillanın rotasyon merkezi fronto-maksiller sutura civarındadır.³ RME tedavisinde frontal düzlemde maksiller parçaların daha az tipping hareketi yapması ve okluzal düzlemde ise daha doğrusal bir sutural açılma isteniyorsa esitli önlemler alınmalıdır. Mümkün olan en geniş çaplı Hyrax vidası ve dişleri ekspansiyon apareyine bağlayan en kalın paslanmaz elik ark teli kullanılmalıdır ve vida vertikal düzlemde maksiller parçaların direnç merkezine yakın olması için mümkün olduğu kadar damağa yakın yerleştirilmelidir. Okluzal düzlemde vida maksiller parçaların direnç merkezine yaklaşmak için daha posteriora konulabilir, ancak bu durumun apareyin aktivasyonunu zorlaştırdığı unutulmamalıdır.⁴⁴

Lagrevere ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise, RME hem maksillada hem de mandibulada vertikal ve sagittal yönde anlamlı değişikliklere sebep olmamaktadır.⁴⁵

Garib ve arkadaşlarının lateral sefalometrik filmler üzerinde yaptıkları ölçümlere göre, RME tedavisi ile maksilla aşağıya doğru hareket eder ve maksiller posterior dişlerin ekstrüzyonları ile mandibula da aşağıya ve geriye doğru hareket ederek posterior rotasyon yapar. Böylece alt ön yüz yüksekliği ve mandibuler düzlem açısı artar, anterior bölgede ise overbite azalır. Ancak bu değişiklikler aktif ekspansiyondan hemen sonra görülür. Yani RME ile çenelerin sagittal yön konumlarında ve fasiyal vertikal boyutlarında oluşan istenmeyen değişiklikler geçicidir. RME, vertikal yön büyümesi olan ve konveks profile sahip bireylerde endikedir.⁴⁶

Chung ve arkadaşları, RME ile maksillanın öne doğru ve palatal düzleme paralel olarak aşağıya doğru yer değiştirdiğini göstermişlerdir. Ancak maksillada öne doğru olan yer değiştirme hareketinin klinik olarak anlamlı olmadığını yani iskeletsel sınıf III anomalilerin tedavisinin sadece RME ile yapılamayacağını ve RME'yi takiben reverse headgear kullanmak gerektiğini vurgulamışlardır.⁴⁷

Maksiller parçaların bukkale eğimlenmesi ile palatin process'in alçaldığı bildirilmiştir. Davis ve Kronman ise ekspansiyon ile palatal kubbe derinliğinin korunduğunu belirtmiştir.³ Palatal kubbenin orijinal yüksekliğinin korunduğunu belirtenler³⁹ olsa da, genel olarak maksillanın palatal process'lerinin aşağıya indiği, dolayısıyla damak kubbesinin düzleştiği ve damak derinliğinin azaldığı kabul edilmektedir.^{37,40}

Kemik resiliensinden dolayı RME sırasında alveoler process'ler laterale eğilir. Ancak retansiyon döneminde bukkal segmentlerin doğrulma hareketi görülür, bunu kompanze etmek için de overcorrection yapılmalıdır.³

2.2.1.3 Mandibulaya etkisi

Değişimin miktarı ve kalıcılığı konusunda birtakım anlaşmazlıklar olsa da, RME ile genellikle alt çenenin aşağıya ve geriye doğru hareket ettiği kabul edilir. RME sırasında mandibular düzlemin açılması, maksiller posterior dişlerin ekstrüzyonu ve tippingi ile açıklanabilir.³ RME'yi takiben mandibular intermolar mesafenin de arttığı bildirilmiştir.^{38,48}

Bu rotasyon hareketine RME sırasında görülen muhtemel alveoler eğilme ile beraber maksiller posterior dişlerin ekstrüzyon ve tipping hareketinin neden olduğu oklüzyonun kötü erüpsiyonu neden olmaktadır. Bu yüzden RME'nin aşırı eğimli mandibuler düzlemi ve open-bite eğilimi olan bireylerde dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.³ İşeri ve Memikoğlu yaptıkları çalışmalarında dik yönü artmış ve overbite'ı azalmış vakalarda akrilik bonded tipi RME apareyinin endike olduğunu belirtmişlerdir. Çünkü bu apareylerin maksiller posterior dişlerin kötü erüpsiyonunu engelleyerek mandibulanın posterior rotasyonuna izin vermediğini belirtmişlerdir.⁴⁹

2.2.2 RME endikasyonları

1. Unilateral veya bilateral çapraz kapanışların düzeltiminde,
2. Kronik nazal solunuma bağlı olarak nazal darlık görülen olgularda nazal direncin azaltılmasında,
3. Maksiller retrüzyon görülen Sınıf III olgularda özellikle maksillanın sutural mobilizasyonu ve protraksiyonu amacıyla,
4. Maksiller retrüzyona bağlı şiddetli olmayan Sınıf III olgularda,
5. Bazal kaideler arasında bukkolingual yönde uyumsuzluğa bağlı mandibulanın konum ve gelişiminin geri olduğu, şiddetli olmayan Sınıf II olgularda,
6. Fonksiyonel çene ortopedisi ve ortognatik cerrahiye hazırlık amacıyla,
7. Erişkin dudak-damak yarığı olgularında,
8. Profil açısından diş çekiminin kontrendike olduğu iskeletsel Sınıf I "borderline" olgularda.^{3,36,50}

2.2.3 RME kontrendikasyonları

1. Nazal stenoz varlığında,
2. İskeletsel Sınıf II open-bite, artmış yüz yüksekliği ve fasiyal konveksite hastalarında
3. Tek dişin çapraz kapanışta olduğu durumlarda,
4. Kooperasyonu zayıf olan bireylerde.^{3,36,50}

2.2.4 Aparey Tipleri

Coffin Aygıtı: Coffin tarafından geliştirilmiş olan bu aparey, orta hat boyunca ikiye ayrılmış olan bir üst çene plağı ve bu iki parçayı birleştiren omega şekilli bir aktif springden oluşur.⁵¹

Vidalı Hareketli Apareyler: 1902 yılında Robin, 1911 yılında Badcock, üst hareketli plağın ortasına coffin springi yerine vida yerleştirerek üst çene genişletmesi yapmıştır.

Porter Aygıtı: Tamamı metal olan bu genişletme apareyi, 1923 ve 1924 yıllarında Dr. H.C. Pollock tarafından Crozat aygıtından esinlenilerek geliştirilmiştir.

W apareyi: Ortasında W şekilli bir tel içeren bu aparey de Crozat aygıtından izler taşımaktadır.

Haas Apareyi: Andrew Haas tarafından tarif edilen bu aparey, daimi birinci premolar dişler veya süt birinci molar dişler ile birinci molar dişlere uygulanan bantlar, bu bantları vestibülden ve palatinalden birleştiren teller ile genişletme vidasını palatinal kısımdaki tellerle bütünleştiren akrilik bir gövdeden oluşur.³⁵

Minne Apareyi: Isaacsson tarafından geliştirilen bu genişletme apareyinde akrilik gövde bulunmaz, vida yerine açık coil spring ile genişletme sağlanır.²⁴

Hyrax Apareyi: Özel bir vidanın kalın tel uzantıları aracılığıyla birinci molar ve premolar dişlerindeki bantlara lehimlenmesiyle oluşturulan bu hijyenik aparey, ilk kez 1973 yılında Biederman tarafından uygulanmıştır.⁵²

Quad-Helix Apareyi: Ricketts tarafından 1973 yılında tanıtılan, daha sonra da Wilson tarafından geliştirilerek hareketli hale getirilen Quad-Helix apareyi, Porter aygıtının modifikasyonlarındanındır.

Hyrax Modifikasyonları: Howe, Hyrax vidasının kollarını posterior dişleri çepeçevre saran çelik teller ile birleştirmiş, ardından posterior dişlerin dişeti kenarından oklüzale kadar olan kısımlarını akrilik ile örterek genişletme için bu apareyi kullanmıştır.⁵³

Samarium-Kobalt Mıknatıslı Genişletme Apareyleri: Maksiller genişletme için repulsif manyetik kuvvetler ilk olarak Vardimon ve ark.⁵⁴ tarafından maymunlarda kullanılmış, daha sonra Darendeliler ve ark.⁵⁵ tarafından da klinik olarak uygulanmıştır.

Nikel-Titanyum Genişletme Apareyi: 1993 yılında Arndt,⁵⁶ ağız ısısında aktive olarak 180-300 g arası kuvvet uygulayan “Nikel Titanium Palatal Expander” adlı genişletme apareyini sunmuştur.

2.2.5 RME’de yaş faktörü

Björk ve Skieller’in⁵⁷ yaptıkları implant çalışmasına göre, median suturdaki büyümenin erişkin döneme kadar sürdüğü görülmüştür. Ortalama olarak 4 yaşından erişkin yaşa kadar posterior implantlar arası artış 6,9 mm’dir. Bu artış 6-7 yaşlarından erişkin yaşa kadar 4,8 mm, 10-11 yaşlarından sonra ise 3 mm olarak bulunmuştur. Buna göre, 10-11 yaşından erişkin yaşa kadar posterior implantlar arası mesafe artışın , anterior implantlar arası mesafe artışından yaklaşık 3 kat fazla olduğu, her iki maksillanın transversal yönde rotasyona uğradığı sonucuna varılmıştır. Sutural büyümenin tamamlanma yaşı ortalama olarak 17’ye denk gelmektedir.

Melsen⁵⁸ insan otopsi materyallerinde palatal büyümeyi incelemiş ve RME’nin yaşla ilişkisini ortaya koymaya çalışmıştır. Median suturun, doğumda geniş ve hafifçe dalgalı olduğunu ama daha sonra squamoz yapıda geliştiğini göstermiştir. Morfolojik olarak suturun 3 dönemde geliştiğini; ilk dönemde kısa ve "Y" şeklinde, ikinci dönemde daha dalgalı ve üçüncü dönemde seperasyon interdijitasyon kırılması olmadan oluşamayacak kadar sıkı olduğunu belirtmiştir. Sert damak boyutundaki artışın 13-15 yaşına kadar transvers suturdaki büyüme ve damağın arka bölümündeki apozisyona bağlı olduğunu ve bu yaştan sonra suturdaki büyümenin tamamlandığını fakat apozisyonun birkaç yıl daha devam ettiğini belirtmiştir.

Persson ve Thilander,⁵⁹ insan otopsi materyali üzerinde yaptıkları çalışmalarında, palatal suturun juvenil dönemde kapanabileceğini, ancak daha geç de kapanabileceğini belirtmişler. Suturun 15 yaşındaki bir kız çocuğunda kapanmış olduğunu, buna rağmen 27 yaşındaki bir kadında hala kapanmamış olduğunu bulmuşlardır. Araştırıcılar, erişkin bireylerde kuvvet uygulanarak suturda açılma sağlanabileceğini, 25 yaşına kadar hızlı üst çene genişletmesi’nin denenebileceğini, çünkü bu yaşa kadar midpalatal suturun %5 ihtimalle kapanmadığını belirtmişlerdir. Bireysel değişikliklerin ve cinsiyetin bu yaş sınırının değişmesinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Ekström ve arkadaşları,⁶⁰ 10 yaşındaki bir erkek çocukta RME'yi takiben midpalatal suturdaki mineralizasyonu incelemişlerdir. 1 ay boyunca suturun mineral içeriğinde hızlı artış olduğunu, 2. ayda ise artışın daha yavaş olduğunu göstermişlerdir. Suture yeniden organize olduğunda ise, mineralizasyon seviyesinin başlangıçtaki seviyesine geri döndüğünü ve mineral miktarının her bölgede hemen hemen eşit olduğunu belirtmişlerdir.

Kanekawa ve Shimizu,⁶¹ maksiller parçaların birbirinden ayrılmasıyla yeni kemik oluşumunun başladığını ancak yaşla birlikte azaldığını bildirmişlerdir. Pubertal büyüme atılımı sonrasında da genişletme yapılabileceğini ancak genişletmenin kolay olmayacağını, kalıcılığının garanti edilemeyeceğini ve yeni kemik rejenerasyonu için uzun süre beklemek gerektiğini ortaya koymuşlardır.

Hasta yaşının artması ve iskeletsel genişletmeye direncin artışı arasında direkt bir ilişki olduğu ve bunun da en erken 12-13 yaşlarında görülen maksiller artikülasyonlardaki mekanik kilitlemelerle bağlantılı olduğu bulunmuştur.^{62,63}

Bishara,³ RME için optimal yaşın 13-15 yaş olduğunu daha yetişkin hastalarda genişletme mümkün olsa bile sonuçların tahmin edilemeyeceğini ve uzun dönemde relapsların görülebileceğini belirtmektedir.

McNamara,⁶¹ genç hastalarda RME'nin daha etkili olduğunu, genişletmenin daha kolay gerçekleştiğini ve sonuçların öngörülebilir olduğunu belirtmiştir. Bunun nedeninin de genç bireylerdeki suture yapısı olduğunu bildirmiştir.

Sarı ve ark.⁶⁴ hızlı üst çene genişletmesi'nin süt, karışık ve sürekli dişlenme dönemindeki etkilerini karşılaştırmışlar ve erken yaşlarda oluşan ortopedik etkinin beklenenin altında kaldığını, tedavinin erken karışık dişlenme dönemine kadar bekletilmesinin daha iyi bir alternatif olabileceğini savunmuşlardır.

2.2.6 Retansiyon ve relaps

Relapsta genetik ve çevresel faktörlerin (örn. fonksiyon) de rol oynadığı düşünülmekle beraber, en güçlü etkenlerin genişletme kaynaklı olduğu kabul edilmektedir.²⁴ Bu etkenler; RME ile oluşan ağır kuvvetler sonucunda sert dokulardaki deformasyonlar ve yumuşak doku gerilmeleridir.²⁴ Maksillanın komşu kemiklerle yaptığı artikülasyonlar nedeniyle genişletme sonrasındaki rezidüel kuvvetlerin relapsa neden olacağı bildirilmiştir.^{22,65}

Wertz,³⁶ klinikte RME ile tedavi ettiği 60 hasta ile üzerinde laboratuvar çalışması yaptığı 2 kafatasındaki incelemeleri neticesinde, maksillanın RME ile daima aşağı, nadiren öne doğru hareket ettiği sonucuna varmıştır. RME sonrasında relaps oluşma nedeninin kraniofasiyal artikülasyonlarda yüksek stres birikimi olduğunu ve bu streslerin ortadan kalkması için en az 3 aylık retansiyon evresine ihtiyaç olduğunu belirtmiştir. Yine kafataslarında maksillonazal, maksillofrontal ve maksilloethmoidal suturlarda değişiklikler meydana geldiğini, pterigoid ve maksillopalatin birleşimlerde çok az veya hiç değişiklik olmadığını göstermiştir.

Halazonetis ve arkadaşları,⁶⁶ RME sonrası yanak basıncının değişip değişmediğini incelemişlerdir. Üst 1. molar bölgesinde ekspansiyon öncesi 3g/cm² olan bukkal basıncın ekspansiyon sonrasında 9 g/cm²ye yükseldiği; her 1mm ekspansiyona karşılık 0,6 g/cm² basınç değişikliği oluştuğunu; bukkal kaslardaki basıncın ekspansiyondan sonra 3 kat arttığını belirtmişlerdir. 3-4 aylık retansiyon dönemini takiben basıncın tekrar aynı seviyede kaldığını göstermişlerdir. Ekspansiyondan ve retansiyondan sonra oluşan relapstan yanak basıncının sorumlu olabileceğini belirtmiştir.

Pogrel ve arkadaşları,⁶⁷ bilateral zigomatik buttress ve midpalatal suturda osteotomi sonrası RME yaptıkları hastalarda, intermolar genişlikte 3 hafta içerisinde ortalama 7,5 mm artış elde ettiklerini belirtmişlerdir. 1 yıl sonra yapılan incelemelerde yaklaşık 0,88 mm relaps tespit etmişlerdir.

Maksiller iskeletsel yapıların ve dişlerin tedavi öncesindeki konumlarına dönme eğilimleri bazı faktörlerle açıklanmaktadır:^{62,65,68-71}

1. Maksillanın komşu kemiklerle birleştiği bölgelerde birikmiş rezidüel kuvvetlerin oluşması,
2. Bukkal kas yapısı ve maksillayı çevreleyen kas yapısının kuvvetli olması,
3. Retansiyon döneminde yeterli kemik formasyonunun elde edilememesi,
4. Zigomatik kemikteki direnç ve maksilla çevresindeki suturların deformasyona karşı direnci,
5. Gerilmiş mukoperiosteum ve okluzal kuvvetlerin varlığı.

Ekström,⁷² suturun mineral içeriğinin ekspansiyondan önceki durumuna dönmesi için 3 aylık bir süre gerektiğini bu yüzden retansiyon için minimum 3 aylık bir sürenin gerekli olduğunu belirtmiştir.

RME sonrası erken safhada alveoler process'lerin laterale doğru eğildiği ve biriken kuvvetlerin 5-6 hafta içinde dağılmaya başladığı belirtilmektedir.⁶⁵ Ekspansiyon sonrası yer değiştiren çevre dokulardaki kuvvetlerin relapsa neden olabileceği düşünülmektedir.⁶⁵ RME sonrası dokuların tekrar organizasyonunu ve stabilizasyonunu sağlamak için 3-6 ay süreyle retansiyon uygulanması gerektiği bildirilmektedir.^{36,73,74}

RME sonrası farklı apareylerle retansiyon uygulanmış ve oluşan relaps incelenmiştir. Sabit retansiyon apareyiyle %10-23, hareketli retansiyon apareyiyle %22-25 ve retansiyon apareyi kullanılmadığı zaman ise %45 oranında relaps rapor edilmiştir.⁶⁰

Ayrıca RME sonrası periodontal, palatal ve muskuler dokularda meydana gelen gerilmelerin, retansiyonda beklenilmesinde rağmen relaps olabileceğini ve 2-3 mm'lik aşırı düzeltim yapılması gerektiği belirtilmiştir.^{60,70,72,75}

Küçükkeleş ve Ceylanoğlu,⁷⁶ hızlı üst çene genişletmesi sonrası retansiyon döneminde dudak, yanak ve dil basınçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, hızlı üst çene genişletmesi sonrası bukkal tarafta üst 1. büyükazı ve kesici dişler bölgesinde basınçta belirgin bir artış görüldüğünü, retansiyon döneminde basıncın azalmaya başladığını tespit etmişler, retansiyonun 3. ayında ise genişletme öncesi değerlere yakın sonuçlar bulmuşlar. Genişletme ile birlikte üst 1. büyükazı ve kesicilerin palatinal tarafında dil basıncı azalırken, genişletme sonrası normal değerlere dönüş saptanmıştır. Sonuçlara göre, retansiyonun 3. ayında yanak ve dudakların dental arkın yeni pozisyonuna adaptasyonu daha kolay olurken, dilin adaptasyonu daha uzun sürmektedir.

2.3 Kemikleşme

Kemik dokusu, özel bir yapı gösteren mineralize olmuş bağ dokusudur. Vücudun en sert dokusu olup diğer yapıları destekler ve pek çok hayati organı korur. Kemik dokusu kemik matriksi denilen hücreler arası 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.⁷⁷ Hidroksiapatit olarak bilinen en önemli kristal tuzun formülü: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 'dir. Her kristal yaklaşık olarak 400 Å uzunluğunda 10-30 Å kalınlığında ve 100 Å genişliğinde uzun yassı plaklar şeklindedir. Kemik tuzları arasında magnezyum, sodyum, potasyum ve karbonat iyonları da bulunmaktadır. Ancak bunların belirgin kristal yapılar oluşturdukları gösterilememiştir.⁷⁸

Kemiklerin çoğunda, dış kısımda trabeküler kemiği çevreleyen kortikal kemik vardır. Birçok durumda da kemik iliği boşluğu mevcuttur. Vücuttaki toplam kemiğin %75'ini kortikal (kompakt) kemik, %25'ini trabeküler (süngerimsi) kemik oluşturur. Trabeküler kemikte beslenme ekstraselüler sıvıdan difüzyonla olurken, kortikal kemikte besin maddeleri Havers kanalları ile temin edilir. Trabeküler kemik metabolik olarak daha aktiftir. Yıllık yenilenme hızı trabeküler kemikte %20 iken, kortikal kemikte %4'tür.⁷⁹

Mikroskobik olarak kemiğin; woven (demet) ve lamellar kemik olmak üzere iki fenotipi vardır. Woven kemik embriyonik ve fetal gelişime ait olmasına rağmen sağlıklı yetişkin iskeletinde de ligament ve tendon bağlantılarında, osteojenik tümör gibi patolojik durumlarda ya da iyileşen kırığın kallusunda bulunur. Demet kemiği yapısal olarak düzensiz, organize olmamış fiber oryantasyonu ve osteosit dağılımına sahiptir. Lamellar ya da olgun kemik hem kortikal hem de trabeküler kemikte bulunur. Yapısal alt üniteler yani lameller, trabeküllere paralel seyrederek ya da kortikal kemikte 200-300 mm çapında silindirik şekilli osteonlar oluştururlar. Osteonun içinden merkezi bir kapiller geçer ve duvarlarında osteositler yer alır.⁸⁰

2.3.1 Kemiğin Gerilme ve Sıkışma Direnci

Kemiğin kollojen liflerinin gerilme direnci, tendonlarınkine benzer ve çok fazladır. Diğer yandan, fiziksel özellik olarak mermere benzeyen kalsiyum tuzları da çok yüksek sıkışma direncine sahiptir. Bu özelliklere kollojen liflerle kristaller arasındaki bağlanmanın derecesi de eklendiğinde kemik dokusu gerilme ve sıkışmaya karşı büyük bir direnç kazanmış olur. Bu şekilde kemik bir betonarme inşaatı benzetilmektedir. Aslında kemiğin sıkışmaya direnci en iyi betonarme yapıdan bile güçlü, gerilmeye direnci ise ona yakındır.⁸¹ Kemik sert ve mineralize bir yapıda olmasına rağmen, kırılmadan %2.5 oranında esneyebilir. Bu bükülme, sıkışma ve gerilme bölgeleri oluşturarak formasyon ve rezorpsiyon alanları oluşmasına neden olur.⁸²

2.3.2 Kemiğin Hücreleri

Kemik içerisinde temel olarak 3 farklı hücre ayırt edilebilir;

- matriks üreten osteoblastlar,
- doku rezorbe eden osteoklastlar
- osteositler.

Fibroblast, osteoblast ve osteositler mezenkimal kök hücrelerden kaynak alırken, osteoklastlar hematopoietik orijinlidir.⁸⁰

2.3.2.1 Osteoblast

Osteoblastlar, kemik içerisinde ekstraselüler matriksi üreten ve mineralizasyonunu sağlayan hücrelerdir. Morfolojik olarak küboidal şekillidirler ve prekürsörleriyle beraber kemik yüzeyinde sıkı bir hücre tabakası oluştururlar.⁸⁰ Osteoblastlar, kemiğin periostal ve endosteal yüzeylerindeki ve Havers kanalları içindeki yumuşak bağ dokusu stromal hücrelerinden menşe alır.⁸³ Osteoblastlar, kemik dokusunun yüzeyine yakın olarak diziler oluştururlar. Kemik matriksinin organik kısımlarının sentezinden sorumludur, sonradan mineralizasyona uğrayarak kemiğe sağlamlık ve sertlik sağlayan, kollajen liflerden zengin, glikoprotein ve polisakkaridlerden oluşan osteoid maddeyi ve matriks sentezi süresince transport için gereken proteini sentezlerler. İnorganik yapının depozisyonu osteoblastların varlığına bağlıdır. Kemik yapımı ilerlediğinde doku içinde kalıp osteositlere dönüşürler. Osteoblast tabakasının ürettiği matriksle eski kemik matriksi teması geçer ve arada yeni matriks tabakası oluşur. Buna kemik apozisyonu denir ve zamanla kalsiyum tuzlarının çökmesi ile tamamlanır.^{84,85}

2.3.2.2 Osteosit

Osteositler kemik dokusunun oluşumu sırasında kemik matriksi içinde hapsolan olgun osteoblast hücreleridir. İskelet sisteminin %90'ını oluştururlar ve kemik matriksinin devamlılığını sağlarlar. Lakunlar içinde yer alan bu hücreler kemik matriksi sentezler, mineral içeriğini korur, kalsiyum ve fosfatın konsantrasyonunu kontrol ederler.^{85,86} Kemik matriksini oluşturan inorganik kısımda kalsiyum ve fosfat miktarı fazladır. Organik kısmı tip T kollajen ve proteine bağlı glikozaminoglikandan oluşur. Hidroksiapatit kristallerinin kollajen liflere bağlanması kemiğin sert yapıda olmasını sağlar.^{77,85}

2.3.2.3 Osteoklast

Osteoklastlar, hematopoietik stem (kök) hücrelerden menşe alırlar. Oldukça hareketli, multinükleer ve lizozomal enzimler taşıyan polarize hücrelerdir.⁸⁰ Ayrıca çok sayıda mitokondri, serbest ribozom ve yaygın golgi kompleksi içerirler.⁸⁷ Bir osteoklastta 2 ile 100 arasında çekirdek olabilir, ancak osteoklastlar genelde hücre başına 10-20 nükleus içerirler. Osteoklastlar her bir mm³ kemikte 2-3 tane rastlanan nadir hücrelerdir. Aktif kemik

turnoverının (döngüsünün) arttığı bölgelerde sayıları artar. Genelde kemiğe yapışık olarak bulunurlar. Osteoklastların makrofaj polykaryonlarda bulunmayan karakteristik bir özelliği tırtıklı kenarıdır (ruffled border). Ruffled border, stoplazma membranının çok sayıda, ince, parmak şekilli uzantılarından oluşur. Mineralize kemik matriksinin rezorpsiyonu ve yıkılımı, tırtıklı kenardan tampon bölgeye hidrojen iyonları ve proteolitik enzimlerin geçmesi ile oluşur. Osteoklastlar kemik yüzeyine yerleştiğinde tırtıklı kenarın bağlandığı yerde karakteristik çukurcuklar oluştururlar. Bu çukurcuklar, ortamda osteoklast olmadığında kesinlikle oluşmaz.⁸⁸ Kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış, howship laküna adı verilen çukurcuklarda bulunurlar. Çok çekirdekli olan osteoklastlar hematopoetik dokulardan oluşmuştur. Rezorbe edecekleri kemik yüzeyine hidrolitik enzimler salgılayarak kemiğin ve kalsifiye olmuş kırıkdağın organik ve inorganik matrikslerini yıkıma uğratırlar. Osteoblastlarla beraber kuvvete bağlı olarak kemik şekillenmesine imkan verirler. Kemik ve kırıkdağın repozisyonu ve kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynarlar.⁸⁵ Kemik dokusu mm² başına 15 kilogram basınca ve 10 kilogram çekme kuvvetine dirençlidir. Bu kemiğin elastik özelliğindedir ve bu değerler aşıldığında kemik dokusunda kırık veya çatlak oluşur.^{77,84}

2.3.3 İntramembranöz kemikleşme

Embriyonik mezenşim, damardan zengin bağ dokuya dönüşür. Kollajen lifleri içeren jelatinöz bir ekstraselüler matrikse gömülü fibroblast benzeri mezenşim hücreleri bir araya gelir. Mezenşim hücreleri osteoblastların tipik prizmatik şeklini alır ve kemik matriksi salgılamaya başlar. Birçok kemikleşme merkezi gelişir ve bu merkezler sonunda birleşerek süngere benzeyen ve dolayısıyla süngerimsi kemik ya da primer spongiyoz olarak adlandırılan anastomozlaşan trabeküllerin bir ağını oluştururlar. Yeni oluşan trabeküllerde kollajen lifleri rastgele dağılım gösterdiğinden erken dönemdeki intramembranöz kemik, ağısı kemik olarak tanımlanır(daha sonra kemiğin yeniden şekillenmesi sırasında oluşan lamellar kemiğin tersine olarak). Kalsiyum fosfat apozisyon ile uzanan kemik matriksinde depo edilir. İntersiyel kemik oluşumu gerçekleşmez. Kemik matriksi mineralizasyonu iki yeni gelişime öncülük eder. Trabeküllerin kalınlaşması ile osteoblastların osteositler şeklinde hapsedilmesi ve perivasküler kanalların kısmen kapanması ile mezenşim hücrelerinin kan-yapıcı hücrelere dönüşmesi şeklindeki hemotopoez olaylarında yeni görev üstlenmektedir. Osteositler kanaliküller içindeki stoplazmik uzantılarla birbirlerine bağlanırlar ve kan damarlarına komşu osteoprogenitör(öncül) hücrelerden yeni osteoblastlar oluşur.⁸⁹

En son gerçekleşen olaylar şu şekildedir:

1. Ağsı kemiğin lamelli kemiğe dönüşümü. Lamelli kemikte, yeni sentezlenen kollajen lifleri düzenli demetler oluşturmak üzere dizilirler. Havers kanalını dolduran merkezi bir kan damarı çevresinde konsantrik halkalar şeklinde düzenlenen lameller, osteonları veya havers sistemlerini oluştururlar. Membran kemikleri merkezde diploe adı verilen ve süngerimsi olarak kalan bir bölge içerir. Bu bölge, sıkı (kompakt) kemiğin dış ve iç membranı tarafından kuşatılır.
2. Dış ve iç bağ dokusunun osteoprogenitör hücre potansiyeline sahip fusiform(füze biçimi) hücreler içeren periosteum ve endosteumu oluşturmak üzere yoğunlaşması.

Kafatasını yassı kemikleri, frontal, paryetal, oksipital ve temporal kemikler, alt çene ve üst çene intramembranöz kemikleşme ile gelişir. İntramembranöz kemikleşmenin kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında rolü vardır. Doğumdan sonra kafatası kemiklerinin iç ve dış yüzeylerindeki intramembranöz kemiğin yapımı yıkımına nazaran belirgin bir üstünlük gösterir^{84,85,89}

2.3.3.1 Sutura kemikleşme

Birbirine komşu iki kemik arasında bulunan sutura bir bağ dokusu şeridinden ibarettir. Sutura karşı karşıya gelen iki kemiğin üzerini örten periost suturada da devam ediyormuş gibi düşünülebilir. Her iki kemik periostu suturada 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 (osteojenik) kambiyum tabakası olup, osteoblastların çoğaldığı, osteoblastlar tarafından salgılanan kollojen lifler üzerine kalsiyum tuzlarının çökelerek sharpey lifleri haline dönüştüğü ve kemiğin imal edildiği tabakadır. Sutura 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 vardır. Sutura karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı ayrı birer kambiyum tabakaları bulunduğundan, her iki kemik de ayrı ayrı büyürler. Her iki kemik eşit miktarlarda büyüebildiği gibi biri diğerinden daha fazla büyüebilir.¹

2.3.3.2 Ekspansiyon kuvveti sonrasında suturda kemik oluşumu

Midpalatal suturda yapılan ekspansiyon ile oluşan kuvvetler osteoklastların aktivasyonuna ve bunun sonucunda kemik rezorpsiyonuna neden olurken, periosteal hücrelerin proliferasyonuna bağlı olarak da kemik oluşumu artar.

Distraksiyon osteogenezisi ile rapid maksiller ekspansiyon arasında benzerlikler kemik oluşumunda farklılıklar vardır.⁹⁰ Distraksiyonda farklı olarak ekspansiyondaki gibi retansiyon süresi, ödem ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize akut bir inflamasyon görülmez. Bu nedenle midpalatal suturda ekspansiyon sonucunda oluşan biyolojik cevap yara iyileşmesinden çok mekanosensitiv mekanizma ile olur.⁹¹

2.3.4 Endokondral kemikleşme

Endokondral kemikleşme, iskelet kıkırdağı modellerinin yerini kemiğe bırakması şeklinde gelişir. İntramembranöz kemikleşmede olduğu gibi, endokondral kemikleşmede de primer kemikleşme merkezi oluşur. İntramembranöz kemikleşmeden farklı olarak bu kemikleşme merkezi, tip-II kollajen içeren bir ekstraselüler matriksi depolayan çoğalabilen kondrositlerden köken alır.

Kısa süre sonra, kıkırdağın merkez bölgesindeki kondrositler olgunlaşma sürecine girerler ve hipertrofik kondrositlerin bir belirteci olan tip X kollajen içeren bir matriks sentezlerler. Hipertrofik kondrositler tarafından salgılanan anjiyogenik faktörler(vasküler endotelial hücre büyüme faktörü, VEGF) perikondriyumdan kan damarlarının oluşumunu indükler. Osteoprogenitör ve hematopoietik hücreler yeni oluşan kan damarları ile ulaşır.

Bu olaylar primer kemikleşme merkezinin oluşumu ile sonuçlanır. Kıkırdak modelinin orta hattında matriksin kalsifikasyonu gerçekleşirken hipertrofik kondrositler apoptoza giderler.

Osteoprogenitör hücreler, kıkırdağımsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür, böylece kartilaj yapı kemik matriksiyle örtülmeye başlar. Kalsifiye kıkırdak dokusunda kemikleşme başlar. Sonra bu primer kemik dokusunun yerini sekonder kemik dokusu alır.^{84,85,89}

2.4 Antioksidanlar

Serbest radikaller doku hasarı, inflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve yaşlanmayı içeren hastalıklarda önemli rol oynamaktadır.⁹² Bütün radikallere karşı, organizmada enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemleri bulunmaktadır. Enzimatik olmayan savunma sistemlerinde endojen ve endojen olmayan antioksidan maddeler bulunmaktadır. Serbest radikalleri uzaklaştırıcı etkisi olan antioksidan bileşikler bu yüzden son zamanlarda önem kazanmıştır. Antioksidanlar organizmayı, reaktif oksijen radikallerince yapılan hasara karşı koruyucu olarak rol oynamaktadırlar.⁹³

Ekzojen kaynaklı çeşitli kimyasal maddelere maruziyet sırasında ve hücrel metabolizma sonrasında endojen olarak oluşan serbest radikallere karşı pek çok antioksidan madde olduğu bilinmektedir. Bu amaçla kullanılan çeşitli bitkisel preparatlar ve çaylar da bulunmaktadır. Türkiye’de halk arasında tedavi amaçlı kullanılan çeşitli bitki ekstraktları bulunmaktadır. Bunlardan bazılarının antioksidan aktiviteleri ile ilgili yapılmış bilimsel çalışmalar bulunmakla birlikte çalışma sayısı kısıtlıdır.⁹³

2.5 Capparis Spinosa

Capparis, Capparidaceae familyasının en geniş iki genusundan biri olup, dünya üzerinde 350 tür ile temsil edilmektedir. Türkiye’de Capparis ovata ve spinosa türleri bulunmaktadır. Arkeologların araştırmasına göre, 7800 yıldan beri bu bitki bilinmektedir. Aristo ve Hipokrat zamanlarında da (M.Ö. 384-322, M.Ö. 400), bu bitkiden söz edilmektedir. İşlenmiş Capparisnin 100 g’da ise Protein = % 29,3, Yağ = % 0,7, Fiber = % 2,7, Nişasta = % 39,5, Sukroz = % 4,3, D-glikoz = % 0,2, D-fruktoz = % 0,7, Amino asit (g [16g N]-1): Aspartik asit = 7,7 g, Treonin = 1,7 g, Serin = 2,3 g, Glutamik asit= 9,0 g, Prolin = 6,5 g, Glisin = 3,5 g, Alanin = 3,2 g, Valin = 4,5 g, Sistein = 1,3g, Metyonin = 1,8 g, İzolösin = 2,9 g, Lösin = 7,0 g, Tirozin = 2,3 g, Histidin = 1,3 g, Lizin = 1,5 g, Arginin = 15,1 g, Çinko = 4,2 mg bulunmaktadır.⁹⁴ Akdeniz mutfağının mevsimsel malzemelerinden olup özellikle İspanya, Fas ve İtalya tarafından ihraç edilmektedir. Son yıllarda Türkiye’den de Avrupa ülkelerine Capparis ürünlerinin ihracatı başlamıştır. Halk arasında analjezik, diüretik, yara iyileştirici ve hücre yenileyici olarak kullanılan Capparis bitkisinin tomurcuk ve yaprakları da ilaç ve kozmetik sanayide kullanılmaktadır.⁹⁵

Capparis'in tomurcuklarında lipid, alkaloid, glucocapperin gibi glukozinolatlar ve antioksidan özelliği bulunan flavonoid ve diğer polifenoller bulunur. En sık rastlanan flavonoiddir. Ayrıca yapılan çalışmalarda metanolik ekstralarının de antioksidan özellikleri gösterilmiştir.⁹⁶ Capparis'in tomurcuklarında benzil alkol (% 20,4), furfural (% 7,4), etanol metil pentil asetal (% 5,9), 4-vinil guaiacol (%5,3), timol (% 5,1), octanoik asit (% 4,8) ve metil isotiosiyanat (% 4,5) bulunurken, yapraklarında ise metil isotiosiyanat (% 20,0), timol (% 15,5), 4-vinil guaiacol (% 4,3), hekzil asetat (% 3,6) ve trans-theaspiran (% 2,6) bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Capparis ekstralarının hidrojen donörü olarak görev yaptığı, lipid radikallerle reaksiyon vererek antioksidan özellik gösterdiği kanıtlanmıştır. Ayrıca metanolik ekstraların demir oto-oksidasyonunu artırarak ferröz demiri ferrik hale dönüştürerek hidroksil radikal oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁹⁷

Flavonoidler, tanenler, kumarinler gibi çeşitli fenolik antioksidanların ve son zamanlarda prosiyanidinlerin doza bağlı olarak radikaller üzerine temizleyici etkilerinin olduğu ve bu nedenle serbest radikallerin neden olduğu patolojilerde terapötik ilaç olarak kullanılabilecekleri bildirilmektedir. Farklı ekstralardan farklı sonuçlar alınmasının sebebi metanollü ve etilasetatlı ekstraların farklı içeriklere sahip olmasıdır.. Bu çalışmada kesinlik olmamasına rağmen bitki ekstralarının tanen ve flavonoid gibi antioksidan etkisi olan fenolik maddelerin aromatik hidroksil gruplarının etki edebileceği söylenebilir. Polifenollerin hidroksil gruplarına bağlı olarak serbest radikalleri süpürme yetenekleri ve iki değerlikli katyonlarla şelasyon yapma yetenekleri ve ayrıca lipid peroksidasyon ile zincir-kırıcı etkilerinden dolayı çok önemli bileşikler olduğu bilinmektedir.⁹³

CS'nin antioksidan özelliğinin de benzer olarak içerdiği fenollere bağlı olduğu ve glukozinolatların dışlanması ile antioksidan etkinin devam ettiği görülmüştür.⁹⁷ Aloxan ile indüklenerek diabet oluşturulan ratların bir kısmına insülin bir kısmına Capparis decidua ekstraları verilerek yapılan bir çalışmada Capparis decidua verilen grubun kan şekerinde anlamlı düşüklük olması ile birlikte kronik diabet zemininde gelişen oksidatif stresin de azaldığı ispatlanmıştır.⁹⁸ Hipoglisemik etkileri ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada streptozosin ile diabet oluşturulan ratlara 14 gün süre ile 20 mg/kg dozunda CS verilerek, bazal insülin değerlerinde değişiklik olmaksızın kan şekerinin normale döndüğü gözlenmiştir.⁹⁹

Tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada i Capparis desidua ekstraları ile serum total kolesterol, LDL, trigliserid ve fosfolipid düzeylerinde azalma gösterilmiştir.¹⁰⁰

CS'nin ekstrelerinden olan p-metoksi benzoik asidin, in-vivo karbontetraklorür ve parasetamol ile, in vitro galaktozamin ve thioacetamid ile oluşan hepatotoksisitede anti-hepatotoksik olarak rol oynadığı gösterilmiştir.¹⁰¹ Son zamanlarda akut viral hepatitin tedavisinde kullanılan Liv 52. DS tablet içeriğinde de CS ekstreleri yer almaktadır.¹⁰²

CSE ve decidua ekstrelerinin anti-inflamatuar özellikleri çeşitli çalışmalarda ispatlanmıştır.^{103,104} Capparis zeylanicanın analjezik ve antipiretik özelliği¹⁰⁵ ve yine CS'nin antialerjik özelliği bulunduğu yeni yayınlar arasında belgelenmiştir.¹⁰⁶

CS'nin M.Canis ve T. Violaceum üzerinde antifungal özelliği bulunurken¹⁰⁷, Capparis tomentosanın Staf. Aureus ve Basillus Cereus üzerinde büyümei inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁰⁸ Yine CS'nin butanol ekstresinin gram pozitif ve negatif anti-bakteriyel özelliği saptanmıştır.¹⁰⁹

Akdeniz ülkelerinde ilk çağlardan bu yana gıda ve tedavi amaçlı kullanılan Capparis bitkisinden İspanyollar köklerinden yaptıkları ilaçları, hemoroitin tedavisinden kalça rahatsızlıklarının giderilmesine, kadınların regl dönemlerinin düzenlenmesinden sancuların giderilmesinde kullanmışlar. Sirkesinden diş ağrılarının giderilmesinde faydalanılmış. Yine köklerinden zehirlenmelere karşı panzehir elde etmişlerdir.

Avrupa'da meyveleri ve çiçek tomurcukları, müshil (kabızlık giderici) ve diüretik (idrar söktürücü) olarak kabul edilmekte, uyarıcı ve iskorbüt hastalığını önleyici olarak değerlendirilmektedir. Yaprakların ezilmesiyle hazırlanan lapa ise gut hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. ayrıca kan bozuklarının giderilmesinde yine Capparis'e başvurulmaktadır .CS, Capparidaceae familyasının en geniş familyasından biri olup, dünya üzerinde 350 türü bilinmektedir. Türkiye'de Capparis ovata ve CS türleri bulunmaktadır.⁹⁶ Şimdiye kadar yan etki olarak epikondilit nedeni ile cilt üzerine Capparis spinosa L.'nin solüsyonundan ıslak kompres yapan bir kadında allerjik kontakt dermatit oluştuğunu bildiren bir olgu sunumu bulunmaktadır. Capparisnin içerdiği glukokapparin adlı protein enzimatik hidroliz ile (mirosinaz) izotiyosiyanata dönüştürülebilir bir izotiyoglukoziddir. İzotiyosiyanatları içeren bitkilerin irritan dermatite ve allerjik kontakt dermatite yol açtıkları bilinmektedir. Bunun haricinde yan etki veya toksisite ile karşılaşılmasıdır.¹¹⁰

2.5.1 Oksidatif Hasar ve Antioksidanlar

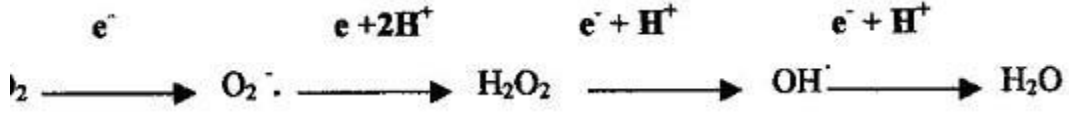
Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde yer alırlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar ve sonuçta moleküler yapı meydana gelmektedir. Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda eşleşmemiş elektron bölümleri olarak da tanımlanabilir. Diğer moleküller ile kolaylıkla elektron alışverişi yapabilen bu moleküllere “oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen partikülleri (ROP)” şeklinde adlandırılabilir.^{111,112} Organizmada normal fizyolojik şartlarda veya herhangi bir patolojik olay sonucunda oluşan serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller le doğru kayması oksidatif stresi gösterir. Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna sebep olan serbest radikal üretimindeki dengesizlik olarak açıklanabilir.¹¹² Hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlayan lipid peroksidasyonu oksidan stresin başlıca göstergesidir.¹¹³

Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksid radikali	Hidrojen peroksit
Hidroksil radikal	Lipidhidroperoksit
Alkoksil radikal	Hipoklorik asit
Peroksil radikal	R-NH ₂

Çizelge 1 Serbest oksijen radikalleri

Süperoksid radikali oksijenin kendisine bir elektron transferiyle redüksiyonu ile sonuçlanır. Süperoksid radikali doğada genellikle redüktiftir ve temel özelliği H₂O₂ kaynağı olmasıdır. Süperoksid dismutaz enzimi tarafından katalitik olarak H₂O₂'e indirgenir. H₂O₂ düşük toksisiteye sahip, oksidan ancak reaktif olmayan bir üründür, fakat kolayca hücrel membranlara penetrasyon sağlayabilir. Özellikle geçiş metal iyonlarının (demir, bakır) varlığında O₂⁻ ve H₂O₂ ferrik demiri ferröz hale getirerek, serbest oksijen radikallerinden en

reaktif ve hasar verici özelliğe sahip olan OH radikalini oluşturmak için kolayca parçalanabilir. Bu reaksiyon “Fenton Reaksiyonu” olarak bilinir.¹¹⁴



Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu

Redükte glutatyon (GSH), organik sistemlerde antioksidan fonksiyonları etkileyen en önemli biyolojik moleküller arasında yer alır. Glutatyonla birlikte glutatyon bağımlı sistem “GPx ve glutatyon-S-transferaz (GST)”, CAT ve SOD; toksik serbest radikalleri etkin bir şekilde toplarlar.¹¹⁵ Mitokondrilerde ki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçıışı olur ve bu sırada ROP'lar oluşur. Organizmada serbest radikaller hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak, hem de radyasyon, ilaçlar ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisi ile endojen ve eksojen kaynaklardan meydana gelmektedir.¹¹²

Endojen kaynaklar	Eksojen kaynaklar
Mitokondriler (solunum zinciri)	Radyasyon
Hücre zarı (prostoglandin sentezi)	İlaçlar
Sitokrom P-450	Sigara, Alkol, Uyuşturucu
Aktive lökositler (fagositoz)	Metal iyonları
Mikrozomal elektron taşıma zinciri	
Oksidan enzimler	

Çizelge 2 Serbest oksijen radikalleri kaynakları

2.5.1.1 Membran Lipidlerine Etki

Membran lipidleri oksidanların en önemli hedeflerindedir. Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir, çünkü serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşim için bu bariyeri geçmek zorundadırlar. Membran lipid peroksidasyonu sonucu membran

bütünlüğü bozulması ile membran proteinleri, reseptörleri ve ayrıca bunlara bağlanan enzimler inaktive hale gelirler. Lipid peroksidasyonu, yağların özellikle poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif oksijen bağımlı yıkımı olarak tanımlanır ve dallanan bir zincir reaksiyonudur. Olayda genelde bir enzim varlığına ihtiyaç olmamasına rağmen demir, bakır gibi metaller tarafından katalizlenir. Lipid peroksidasyonu, hücre zarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin alfa-metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla indüklenmektedir.¹¹⁶

2.5.1.2 Proteinler Üzerine Etki

Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için; triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metyonin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Glutatyon redüktaz ve gliseraldehit 3 fosfat dehidrojenaz gibi reaktiviteleri için yukarıdaki aminoasitlere bağımlı olan enzimler, serbest radikallerden kolaylıkla etkilenerek inhibe edilirler.¹¹⁷

2.5.1.3 Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali (OH⁻) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H₂O₂ membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Süperoksida maruz kalan DNA molekülleri hayvanlara enjekte edildiklerinde daha fazla antijenik özellik gösterirler ki bu oldukça önemli bir etkidir, çünkü otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozusta (SLE) ve romatoit artrit (RA) dolaşımında anti-DNA antikörler bulunur.¹¹⁸

2.5.1.4 Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar, çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Diyabet ve komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoit artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir.¹¹⁹

2.5.2 Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma (Antioksidan Savunma Sistemleri, Antioksidanlar)

Reaktif oksijen partiküllerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar “**antioksidan savunma sistemleri**” veya kısaca “**antioksidanlar**” olarak bilinirler.¹²⁰

Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

Enzim olan endojen antioksidanlar	Enzim olmayan endojen antioksidanlar
SOD	Melatonin
Gpx	Seruloplazmin
GST	Transferrin
CAT	Miyoglobin
Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi	Hemoglobin
Hidropereoksidaz	Ferritin
	Bilirubin
	Glutasyon
	Sistein
	Metiyonin
	Ürat
	Laktoferrin
	Albümin

Çizelge 3 Endojen antioksidanlar ¹²⁰

Eksojen antioksidanlar

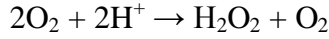
Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Vitamin antioksidanlar	eksojen	İlaç olarak kullanılan Eksojen antioksidanlar	Gıdalardaki eksojen antioksidanlar
Tokoferol(Vit E)		Ksantin oksidaz inhibitörleri Allpürinol,okspürinol,pterin aldehit,tungsten	Butylated hydroxytoluene (BHT)
Karoten		NADPH oksidaz inhibitörleri Adenozin,lokal anestezikler,kalsiyum kanal blokörleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenylene iodonium	Butylated hydroxyanisole (BHA)
Askorbik asit(Vit C)		Rekombinant süperoksid dismutaz	Sodyum benzoate
Folik Asit(Folat)		Trolox-C(Vit-E analogu)	Ethoxyquin
		Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar(Gpx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	Propylgalate
		Non-enzimatik serbest radikal toplayıcılar(Mannitol,Albümin)	Fe-süperoksid dismutase
		Demir redoks döngüsü inhibitörleri(desferoksamin)	
		Nötrofil adezyon inhibitörleri	
		Sitokinler (TNF ve IL-1)	
		Barbitüratlar	
		Demir şelatörleri	

Çizelge 4 . Eksojen antioksidanlar ¹²⁰

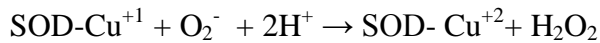
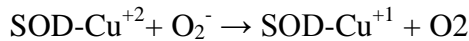
2.5.2.1 Süperoksid Dismutaz (SOD)

Süperoksid dismutaz enzimi, süperoksid radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizlemektedir. SOD enzimi, süperoksid düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol üstlenmektedir.^{121,122} Katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:



Bu reaksiyon spontan olarak meydana gelebilir, fakat SOD tarafından katalizlendiğinde reaksiyon hızı yaklaşık 4000 kat artabilmektedir. İnsanda SOD'nin üç tipi bulunmaktadır. Bunlardan ikisi sitozolde bulunan dimerik, Cu ve Zn içeren izomer (Cu/Zn-SOD) ile mitokondride bulunan tetramerik, Mn ihtiva eden izomerdir (Mn-SOD). Üçüncü tip ise ekstraselüler SOD'dir. SOD'nin ekstraselüler aktivitesi çok düşüktür. Genel olarak, hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu/Zn- SOD'dir.^{121,122}

Enzimin primer fonksiyonu, hücreleri süperoksid radikalının zararlı etkilerinden korumaktır. Bu şekilde hücrelerdeki lipid peroksidasyonu da inhibe edilmiş olur. Süperoksid dismutazın süperoksid anyon radikaline etkisi şu şekildedir. Süperoksid anyonu, Cu^{+2} ve bir arginin rezidüsü'nün guanido grubuna bağlanır. Bu bağlanma sonucunda süperoksitten bir elektron Cu^{+2} 'a transfer olurken Cu^{+1} ve moleküler oksijen meydana gelir. İkinci bir süperoksid anyonu Cu^{+1} 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki proton alarak hidrojen peroksidi oluştururken, enzim tekrar Cu^{+2} formuna dönmüş olur.^{121,122}



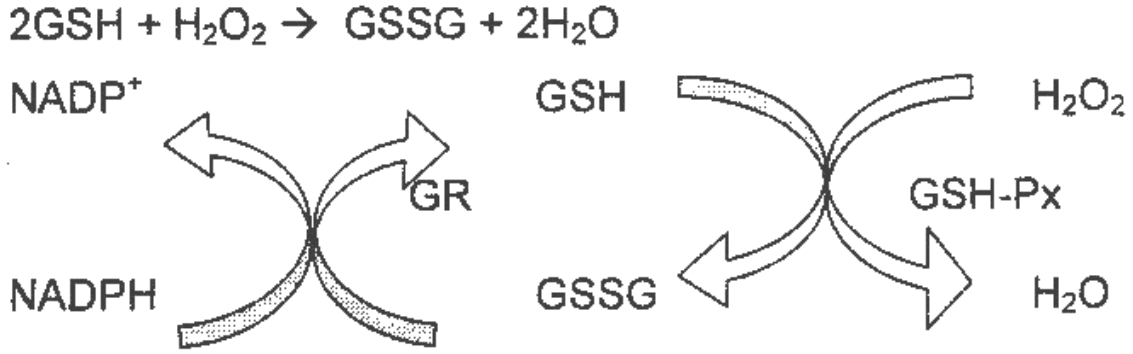
SOD, fagosite edilen bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynamaktadır.

Bu nedenle, SOD granülosit fonksiyonu için çok önemlidir.

2.5.2.2 Glutatyon Peroksidaz (Gpx)

Glutatyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Tetramerik yapıdadır ve 4 selenyum atomu ihtiva etmektedir. Diyetdeki selenyum desteği enzim aktivitesini modüle etmektedir. Enzim aktivitesi heksoz monofosfat yolunda üretilen NADPH'a bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlardaki H_2O_2 , öncelikle GSH-Px tarafından temizlenir. Bu enzim,

redükte glutasyonun okside glutatyona çevrildiği ortamda hidrojen peroksidi yüksek spesifite ile detoksifiye etmektedir. Redükte glutasyonun (GSH) okside glutasyon (GSSG) haline dönüştüğü reaksiyonda GSH-Px enzimiyle hidrojen peroksit suya indirgenmiş olur. Daha sonra glutasyon redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile NADPH harcanarak, okside glutasyon redükte hale dönüştürülür. Oluşan reaksiyonlar şu şekildedir:

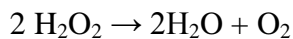


Glutasyonun okside ve redükte formları arasındaki dönüşümü. (GSH: Redükte Glutasyon, GSSG: Okside Glutasyon, GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz, GR: Glutasyon Redüktaz, H₂O₂: Hidrojen Peroksit)¹²³

GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-Px aktivitesi düşük olan makrofajlarda başlatılan solunum patlamasını takiben, hidrojen peroksit salınımının arttığı gösterilmiştir. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar.^{121,122}

2.5.2.3.Katalaz

Katalaz (H₂O₂:H₂O₂ oksidoredüktaz, EC 1.11.1.6) yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. CAT esas olarak peroksisomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda yer alır.. CAT H₂O₂'' yi suya ve oksijene parçalar.¹²⁴



2.6 Stereoloji

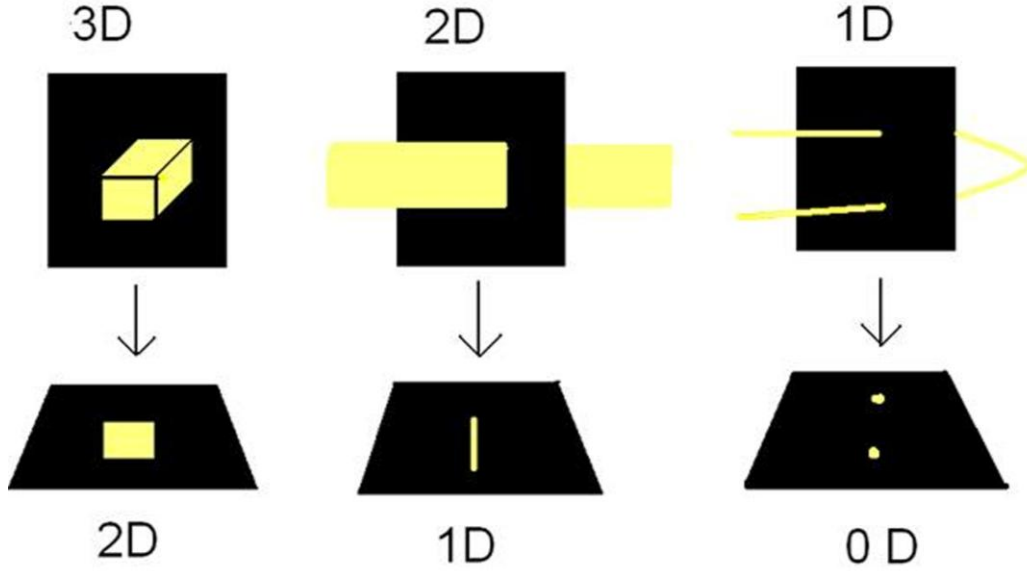
Mikroskop altında incelenen yapıların hepsi, gerçekte üç boyutlu yani uzunluk, genişlik ve yüksekliğe sahip nesnelere sahiptir. Halbuki bunların mikroskopik incelemelerinde kullanılan "kesit görüntüleri", nesnelere iki boyutu (x ve y eksenleri) hakkında bilgi sağlarken, "derinlik" (z ekseni) ile ilgili olarak araştırmacıya kesin bir bilgi sağlayamazlar. İncelenecek yapının boyutları, çıplak gözle görülebilecek büyüklükteyse, herhangi bir boyutsal yanılma olmaz. Fakat görme eşiğimizin altında olan biyolojik materyaller ve onların alt elemanları (hücre, çekirdek vb.) ile çalışıldığından dolayı bu yapıların optik cihazlarla büyütülerek incelenmesi gerekmektedir.¹²⁵ Mikroskop gibi optik araçlarla yapılacak incelemelerin bazı kuralları vardır. İlgili yapılar amaca uygun histolojik işlemlerden geçirilir, mikrotom ya da ultramikrotom gibi araçlar kullanılarak kesitlere ayrılır. Elde edilen kesitlerin görüntüleri farklı tipteki mikroskoplar aracılığıyla ya doğrudan fotoğraflanarak veya monitöre yansıtılarak incelenirler. Kullanılan görüntüleme sistemi ne olursa olsun artık üç boyutlu yapılardan alınmış olan iki boyutlu kesit görüntüleri söz konusudur. Bu nedenle görüntülerden, kesit düzlemine dik olan derinlik boyutu hakkında doğrudan bir yorum yapma olanağı olmayacaktır. Mikroskopik çalışmaların başlangıcından yeni stereolojik metotların ortaya çıkışına kadar olan süre boyunca kullanılan yöntemlerde ya derinlik boyutu görmezden gelinmiş veya bir takım yetersiz düzeltme faktörleriyle, bu verinin yokluğu doldurulmaya çalışılmıştır.^{125,126}

Stereoloji, üç boyutlu örneklerin (biyolojik yapılar, metalurjik örnekler vb.) iki boyutlu kesitlerinden elde edilen verilere dayanarak, onların gerçekteki üç boyutlu özellikleri ile ilgili yorumlar yapılmasını sağlayan bir bilim dalıdır.¹²⁷

Stereoloji, histolojik kesitlerin mikroskop altında izlenebilen ya da bu kesitlerden değişik şekillerde elde edilen görüntülerinden o yapılar hakkında güvenilir üç boyutlu veriler elde etmek için kullanılan bir dizi yöntemi içerir. Bu yöntemlerle iki boyutlu görüntülerden yola çıkılarak hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi bir çok önemli sayısal değere ulaşılabilmektedir.¹²⁸

Kesitler, herhangi bir yapının içinden geçen ve yapının bileşenleri ile kesişen düzlemler olarak düşünülürse, yapının her bir bileşeni, bu kesitlerde, sayısı, büyüklüğü ve kapladığı uzunluk, alan ve hacim oranıyla ilişkili bir biçimde izdüşümler meydana gelir. Bu izdüşümler de yapının içerdiği bileşenler hakkında bilgi edinmek üzere kullanılır. Fakat, yapının içinde bulunan bileşenlerin kesitlerde ortaya çıkan izdüşümleri, sadece ait oldukları yapıların, kesit

düzlemi üzerindeki izdüşümlerden oluşurlar. Dolayısıyla, bu izdüşümlerden yola çıkarak doğrudan yorumlar yapmak, bunların ait oldukları bileşenlerin üç boyutlu özelliklerine ait gerçek verilerin elde olmamasından dolayı, oldukça yanıltıcı olabilmektedir.¹²⁹



Şekil 2-1 İki boyutlu kesitlerle yapılan örneklemelerde ortaya çıkan boyut azalması.¹³⁰

Cavalieri Prensibi

17.Yüzyılda yaşayan İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri'nin geliştirdiği hacim hesaplama yöntemidir.Yöntem bu gün stereolojide, değişik şekilli objelerin hacimlerinin hesaplanmasında kullanılan tarafsız bir prensip haline gelmiştir. Prensibin temeli, bilinen aralıklarla yapıdan sistematik rasgele olarak seçilen kalınlığı belli kesitlerin yüzeylerinden birinin alanını hesaplamak ve bu alanı, kesitin kalınlığı ile çarparak o kesitin hacmini bulduktan sonra, diğer kesitler için benzer şekilde elde edilmiş hacim değerlerini toplayıp, tüm yapının hacmini elde etmek şeklinde açıklanabilir.¹³¹

3 MATERYAL-METOD

Çalışmamız deneysel ve stereolojik inceleme olarak iki bölüm altında toplandı. Deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında, stereolojik kısmı OnDokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarlarından temin edilen; 12 haftalık ağırlıkları 200 ± 10 gram arasında değişen tamamı erkek 32 adet wistar ratı kullanıldı. Çalışmada kullanılan denekler veteriner hekim tarafından kontrol edildi ve genel sağlık durumlarının normal olduğuna dair onay alındı. Denekler her bir grupta sekiz hayvan olacak şekilde rastgele seçilerek dört gruba ayrıldı.

3.1 Çalışmada kullanılan malzemeler

3.1.1 Araştırmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler

- 0.35mm ortodontik tel (Dentaurum; 530-035-00, Germany)
- Tweed pensi (Dentaurum; 012-351-00, Germany)
- Kesici pens (Dentaurum;016-153-00, Germany)
- Bird Beak pens (Dentaurum; 004-139, Germany)
- Portegü (Dentaurum;000-030-00, Germany)
- .25mm ligatür teli (Dentaurum;751-001-00, Germany)
- Asma motor ve klinik piyasemen
- Piyasemen için çelik separe
- CSE

3.1.2 Araştırmada Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

- Ketamin hidroklorür (Ketalar-Eczacıbaşı)
- Xylazine (Rompun-Bayer)
- Sodyum pentobarbital (Petothal,Abbot,ABD)

3.2 Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Denekler 4 çalışma grubuna ayrılmıştır.

Grup 1: 7 gün retansiyonda tutulan kontrol grubu

8 adet rattan oluşmaktadır. Ratların üst kesici dişlerine 120 g kuvvet uygulayacak ekspansiyon aygıtları yerleştirilmiştir. Bu grup sadece uygulanan mekanik kuvvet ve retansiyon sonrasında meydana gelen stereolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla hazırlanmıştır. 5 gün ekspansiyon ve 7 günlük retansiyon sonrasında sakrifiye edilmiştir.

Grup 2: 7 gün retansiyonda tutulan çalışma grubu

8 adet rattan oluşmaktadır. Ratların üst kesici dişlerine 120 g kuvvet uygulayacak ekspansiyon aygıtları yerleştirilmiştir. Bu grup s uygulanan mekanik kuvvet ve retansiyon süreci içerisinde oral lavaj yoluyla CSE'nin kemik yapımındaki stereolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla hazırlanmıştır. 5 gün ekspansiyon ve 7 günlük retansiyon sonrasında sakrifiye edilmiştir.

Grup 3: 14 gün retansiyonda tutulan kontrol grubu

8 adet rattan oluşmaktadır. Ratların üst kesici dişlerine 120 g kuvvet uygulayacak ekspansiyon aygıtları yerleştirilmiştir. Bu grup sadece uygulanan mekanik kuvvet ve retansiyon sonrasında meydana gelen stereolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla hazırlanmıştır. 5 gün ekspansiyon ve 14 günlük retansiyon sonrasında sakrifiye edilmiştir.

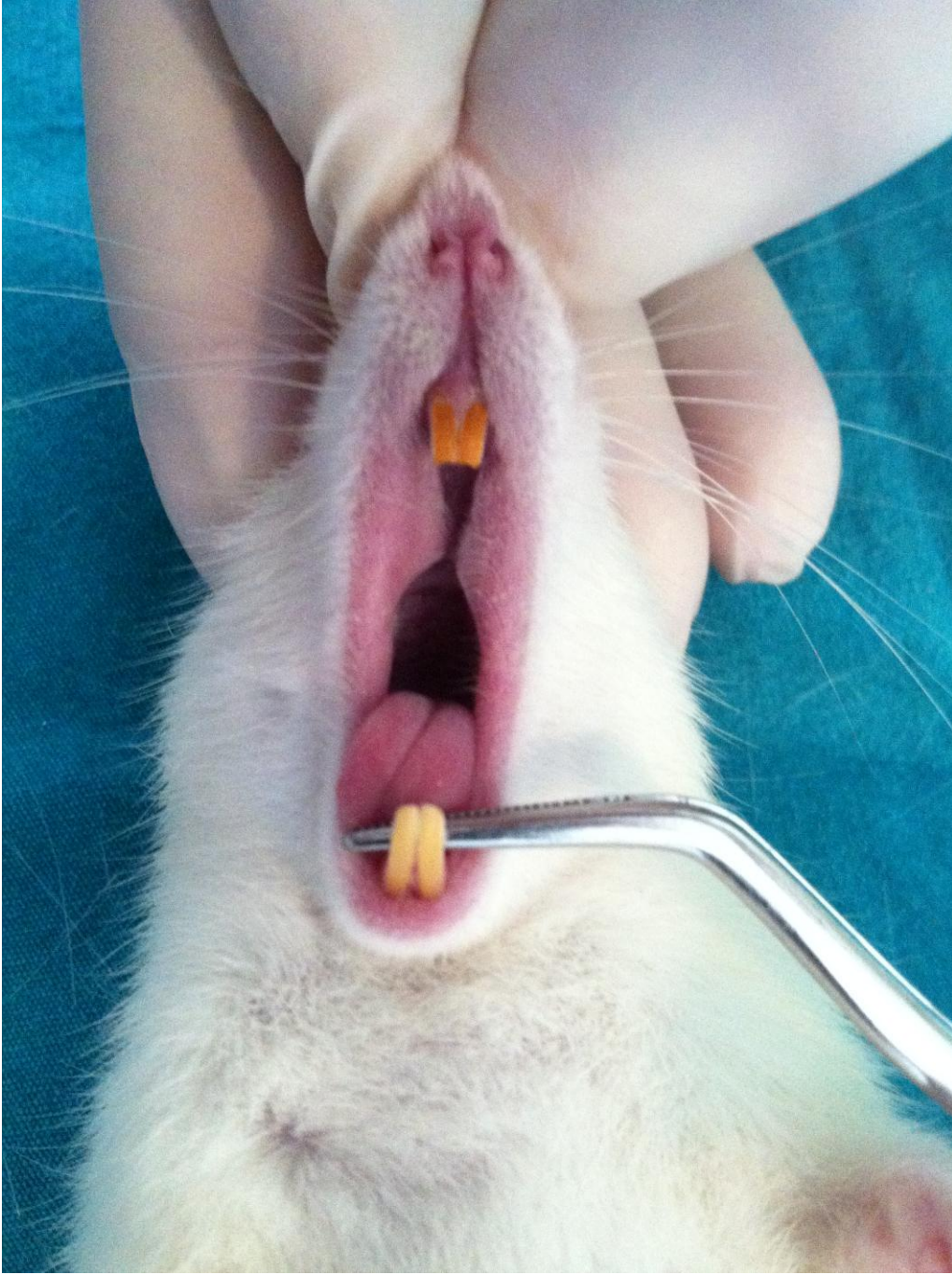
Grup 4: 14 gün retansiyonda tutulan çalışma grubu

8 adet rattan oluşmaktadır. Ratların üst kesici dişlerine 120 gr kuvvet uygulayacak ekspansiyon aygıtları yerleştirilmiştir. Bu grup s uygulanan mekanik kuvvet ve retansiyon süreci içerisinde oral lavaj yoluyla CSE'nin kemik yapımındaki stereolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla hazırlanmıştır. 5 gün ekspansiyon ve 14 günlük retansiyon sonrasında sakrifiye edilmiştir.

GRUPLAR	N	KUVVET	EKSPANSİYON SÜRESİ	RETANSİYON SÜRESİ
GRUP 1	8	120 g	5	7 gün
GRUP 2	8	120 g	5	7 gün
GRUP 3	8	120 g	5	14 gün
GRUP 4	8	120 g	5	14 gün

Çizelge 5 Grupların tanımlanması

Bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinin B.30.2.CUM.0.01.00.00-50/48 sayılı 02.06.2011 tarihinde etik kuruldan onay alınmıştır.

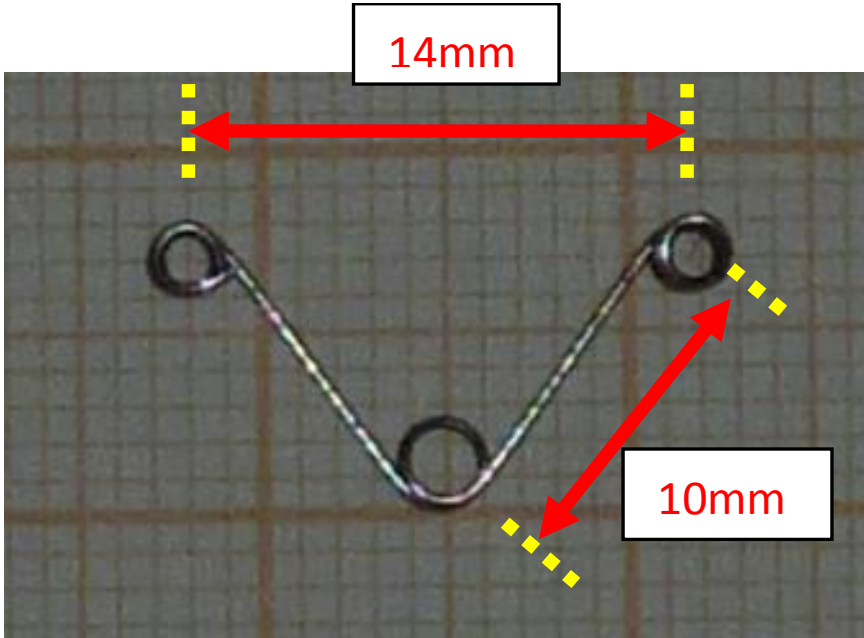


Şekil 3-1 Aparey uygulanan rat keser dişlerinin genel görünümü

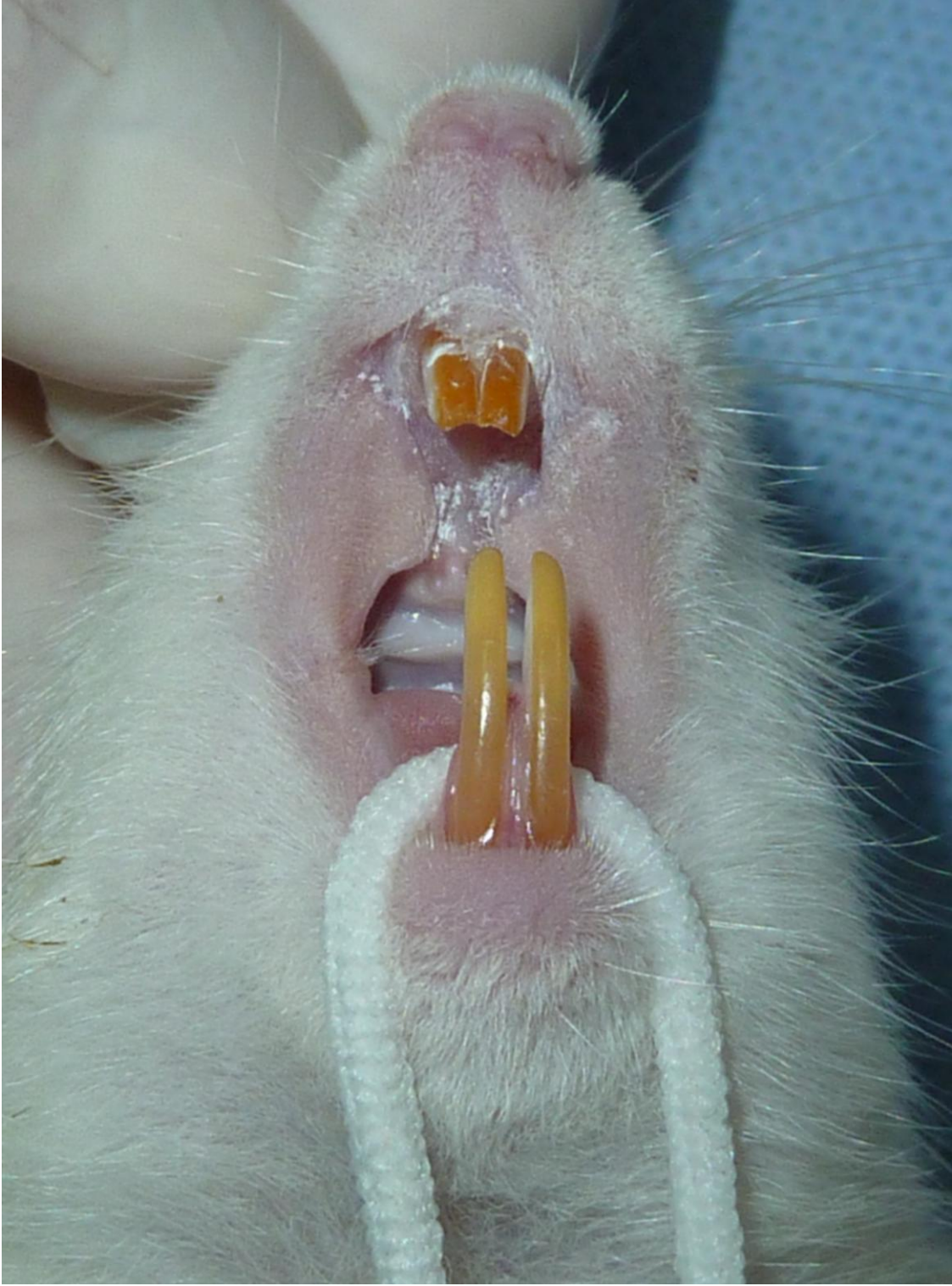
3.3 Aparey ve Uygulama Şekli

Ratların dentoalveolar yapısı değerlendirildikten sonra üst kesici dişlere ortopedik kuvvet uygulanmıştır.(Şekil 3-2) Deneysel ortopedik kuvvet oluşturmak için kullanılan aparey, Storey(1973),Stark ve Sinclair(1987), Baran(1992) ve Karadede(1992)'nin kullandıkları aparey rehber alınarak hazırlanmıştır. Aparey 0.35mm ortodontik telden milimetrik kağıt üzerinde hazırlanarak, zembereğin heliksi tweed pensinin kalın ucu ile tek sarımlı olarak büküm verilmiştir. Zembereğin heliksi 2mm çapında olup; dış kollar arasındaki mesafe 14 mm ve kol ile heliks arasındaki mesafe 10mm dir. Aparey, heliksin iç kısımları birbirine değdirildiğinde 150 g kuvvet verecek şekilde, kesici dişlerin distallerinde yerleştirildiğinde ise 120 g olacak şekilde ayarlanmıştır.Aparey kesici dişlerin distal yüzeylerine retansiyon olukları açılıp, apareyin kollarındaki heliksler ligatür teli ile adapte edilmiştir.

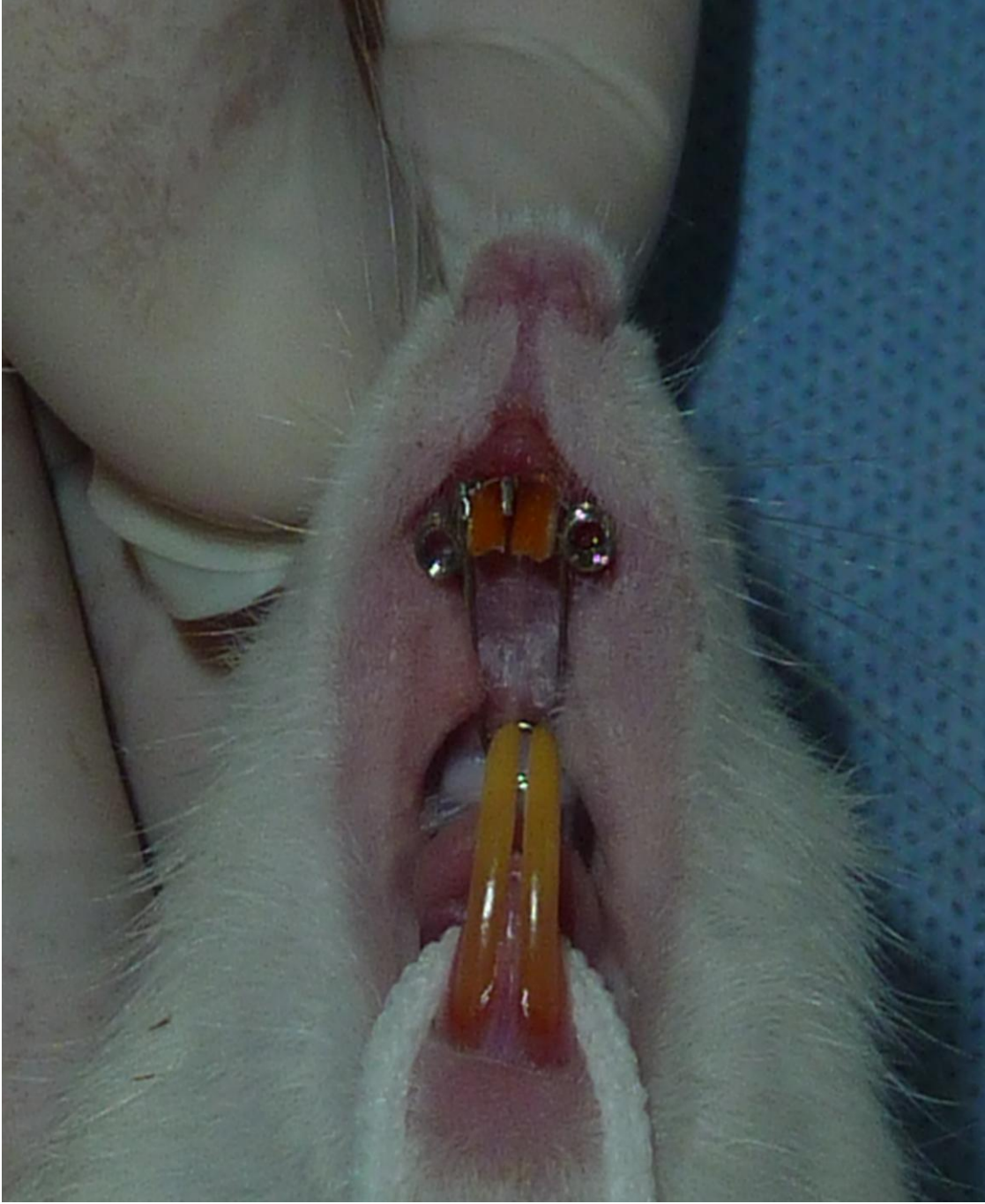
Bu uygulamalar Ketalar (90mg/kg) ve Rompun (3 mg/kg) kullanılarak anestezi uygulaması gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3-2 Kullanılan ekspansiyon apareyi



Şekil 3-3 Retansiyon oluklarının hazırlanışı



Şekil 3-4 Apareyin yerleştirilmiş hali

(Apareyin ligatür tel yardımıyla keser dişi üzerinde açılan yive tatbik edilmiş hali)



Şekil 3-5 Beş günlük ekspansiyondan sonraki görünüm

3.4 Capparis Spinosa Uygulanma Şekli

Sistemik olarak günlük 20 mg/kg olacak şekilde uygulanmıştır.

3.5 Değerlendirme Yöntemleri

3.5.1 Ratlar ve Uygulanan Apareyle İlgili Değerlendirmeler

Yapılan günlük kontrollerde apareyin tutuculuğu, stabilitesi, yumuşak dokularda irritasyon yapıp yapmadığı ve beslenmeleri takip edilmiştir.

3.5.2 Stereolojik Değerlendirme

Histolojik takip işlemi

Gruplardan elde edilen maksilla örnekleri %10 luk formalinde (10ML %40lık formaldehit, 90ML distile su) 1 hafta süresince fikse edildi. Sonrasında dokular %5lik formik asit solüsyonu içerisinde üç günde bir değişti. Oda sıcaklığında 21 gün süreyle kontrol edilerek dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon sonrası distile su ile yıkanan dokular alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından ksilen serileri ile şeffaflaştırma işlemi yapılarak parafine gömülmek suretiyle bloklandı.(Çiz.6)

İşlem	Kullanılan Madde	Süre
TESPİT	% 10 FORMALİN	7 gün
DEKALSİFİKASYON	%5 FORMİK ASİT	21 gün
DEHİDRATASYON	%70 ALKOL	1 saat
	%80 ALKOL	1 gece
	%96 ALKOL	1 saat
	%96 ALKOL	1 saat
	%100 ALKOL	1 saat
	%100 ALKOL	1 saat
ŞEFFAFLAŞTIRMA	KSİLEN	½ saat
	KSİLEN	½ saat
İNİLTRASYON	KSİLEN-PARAFİN	1 saat
	PARAFİN	1 saat
	PARAFİN	1 saat
GÖMME	PARAFİN	

Çizelge 6 Parafin takip kontrolü

Bloklardan 1/150 örnekleme ile cam lamalar üzerine alınan 7 µm kalınlıktaki koronal seri kesitler histolojik yapıyı değerlendirmek için bir gece 60 °C etüvde ve ksilende deparafinize edildikten sonra rehidratasyon işlemi uygulanarak Hematoksilen-Eozin(Harris'in Hematoksileni) yöntemi ile boyandı. (Tablo.3)Boyanan tüm kesitler kanada balsamı ile kapatıldı.

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

Çizelge 7 Hemotoksilen&Eozin boyama takip kontrolü

3.5.3 Stereolojik metot

Çalışmamızda stereolojide hacim hesaplama yöntemlerinden birisi olan Cavalieri Prensibi uygulanmıştır.

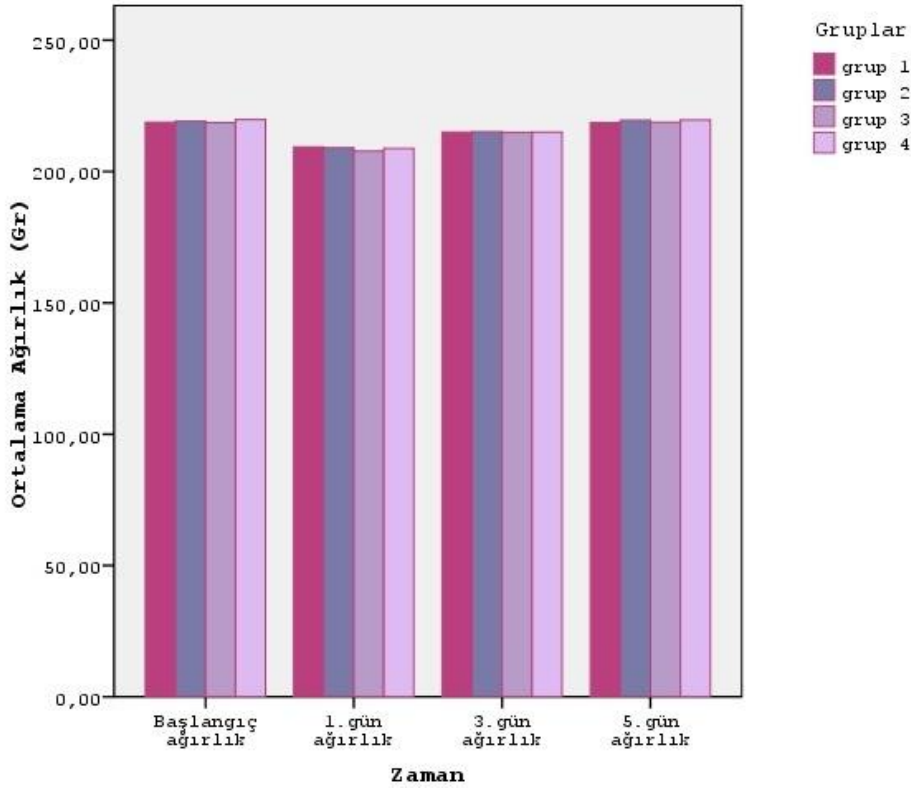
3.5.4 İstatiksel Değerlendirme

32 denek üzerinde farklı ölçüm zamanlarında elde edilen yeni kemik hacmi, yeni kemik alanı, bağ doku alanı, bağ doku hacmi, damar alanı ve damar hacmi stereolojik verileri SPSS (Ver.14.0) programına yüklenerek istatistiksel analiz yapılmıştır. Çalışmamızda Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanılmış ve yanılma düzeyi ($p \leq 0.05$) olarak alınmıştır.

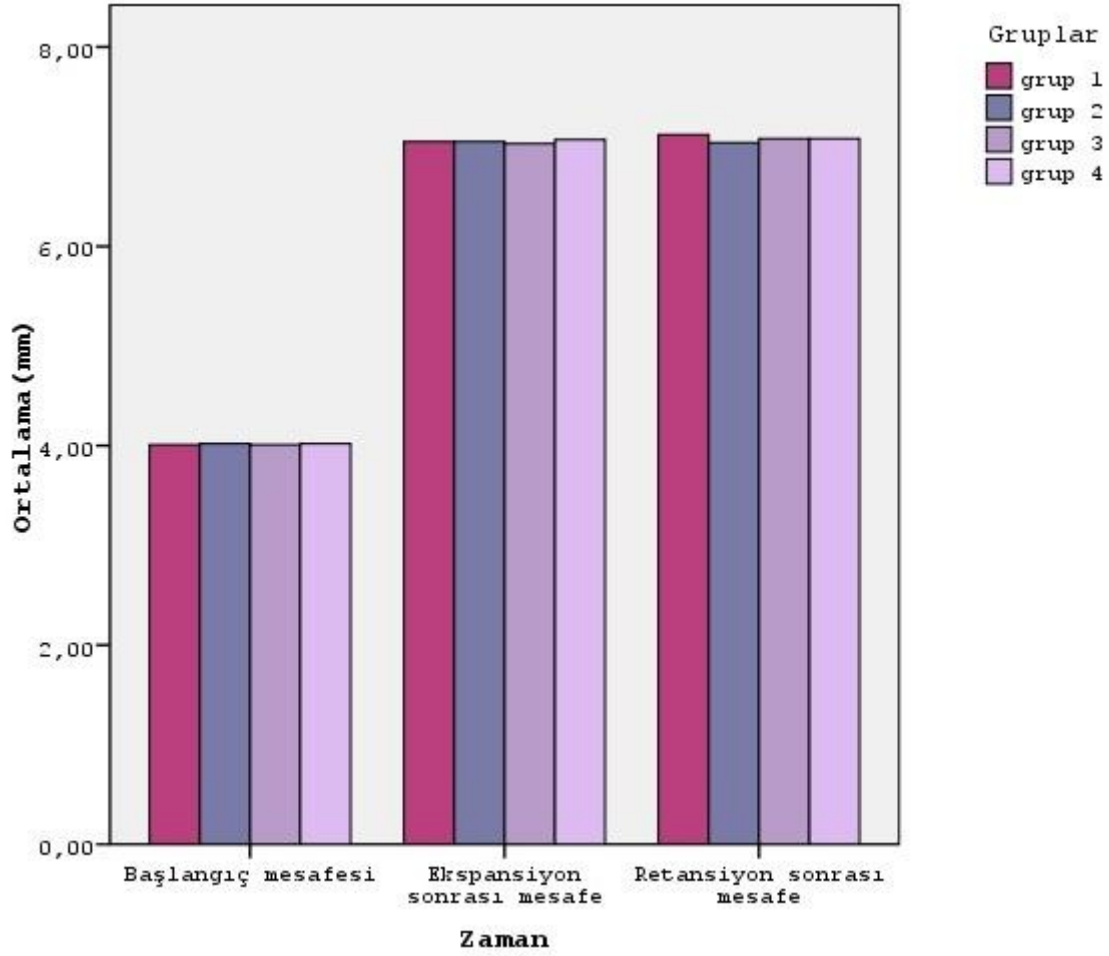
4 BULGULAR

4.1 Klinik bulgular

Deneklerin ekspansiyon uygulamasını genel olarak iyi tolere ettiği görüldü. Kullanılan ekspansiyon aygıtının başarılı olduğu tespit edildi. Deney başlangıcında, ekspansiyon sonrasında ve retansiyon sonunda düzenli olarak yapılan ağırlık ölçümlerinde deneklerde ekspansiyonun ilk günlerinde kilo azalması gözlemlense de daha sonra deneklerin normal ağırlığına eriştiği ve sağlık durumlarının düzeldiği, gruplararası homojen bir dağılım olduğu gözlemlenmiştir(Şekil4-1). Gruplarında ekspansiyon öncesi, sonrası ve retansiyon dönemindeki mesafe değişimi arasında farklılık önemsiz bulunmuştur(Şekil4-2). Genel anestezi sonrası uygulanan deneysel işlemlerin ardından 6 denek kaybedildi. Klinik olarak deneklerin iki tanesinde enfeksiyona rastlandı. Enfeksiyon oluşan ve kaybedilen bu denekler çalışmadan çıkartıldı. Her grupta 8 olmak üzere 32 ratı tamamlamak için toplam 40 rat kullanıldı.



Şekil 4-1 Gruplar arasındaki zamana göre gözlenen ağırlık değişimleri



Şekil 4-2 Gruplar arasındaki deneysel aşamaya göre mesafe değişimi

4.2 Stereolojik Bulgular

Deneyin stereolojik bulguları aşağıda yer almaktadır.

4.2.1 Gruplara Ait Bulgular

4.2.1.1 Grup1

Beş gün ekspansiyon yedi gün retansiyonda bekletilen(Grup 1) den elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskop altında incelenmesinde, sutur boyunca yeni kemik oluşumu gözlenmiş olup, sutur boyunca aktif osteoblastlar ve kan damarları izlenmiştir.

4.2.1.2 Grup2

Beş gün ekspansiyon yedi gün retansiyon boyunca CSE verilen (Grup 2) den elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskop altında incelenmesinde, sutur boyunca yeni kemik

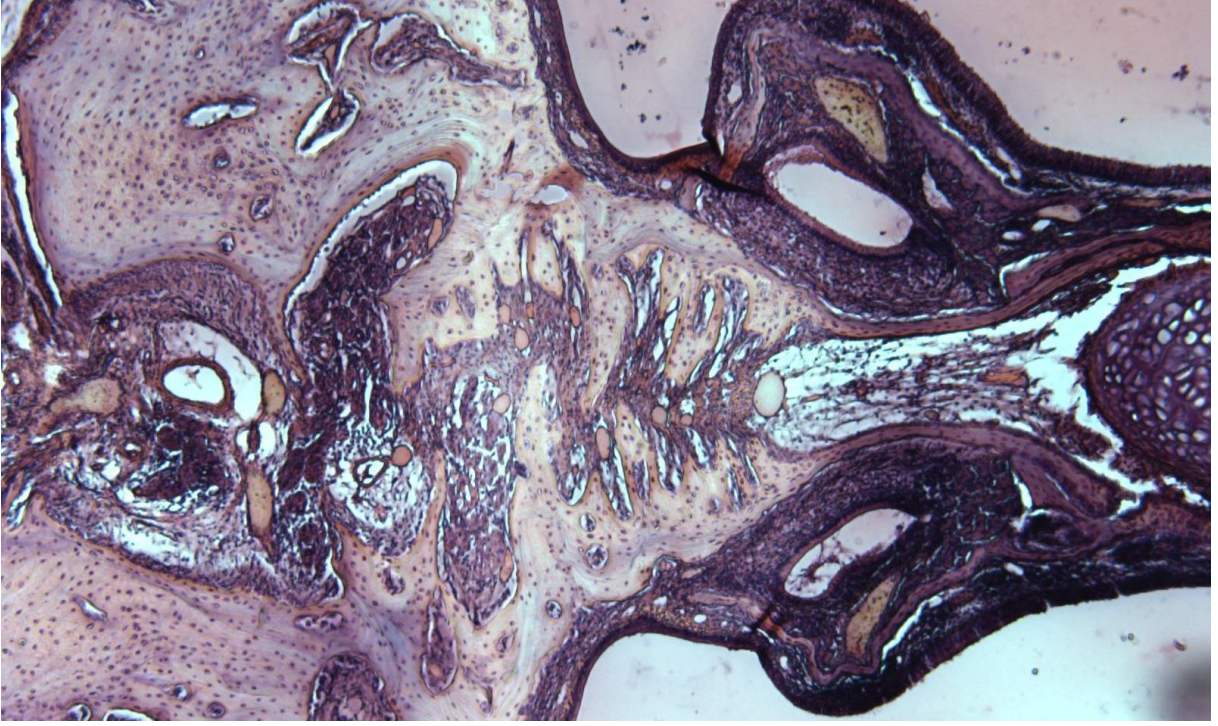
alanı ve hacmi oluştuğu gözlenmiş olup, sutur boyunca aktif osteoblastlar ve kan damarları izlenmiştir. Osteoblastik aktivitenin Grup 1'e göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.

4.2.1.3 Grup3

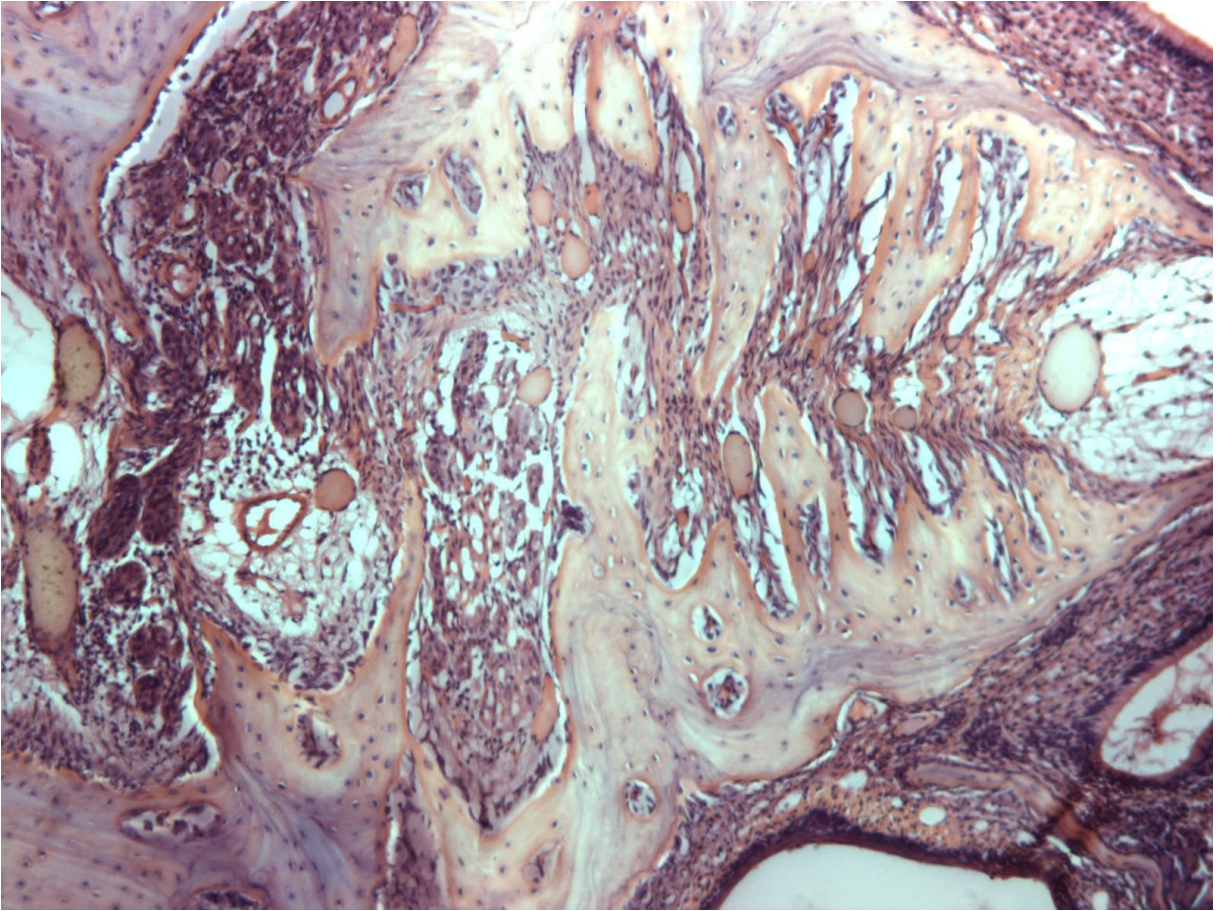
Beş gün ekspansiyon on dörd gün retansiyonda bekletilen (Grup 3) ten elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskop altında incelenmesinde, sutur boyunca yeni kemik alanı ve hacmi oluştuğu gözlenmiş olup, sutur boyunca aktif osteoblastlar ve kan damarları izlenmiştir. Osteoblastik aktivitenin grup 1 e göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.

4.2.1.4 Grup 4

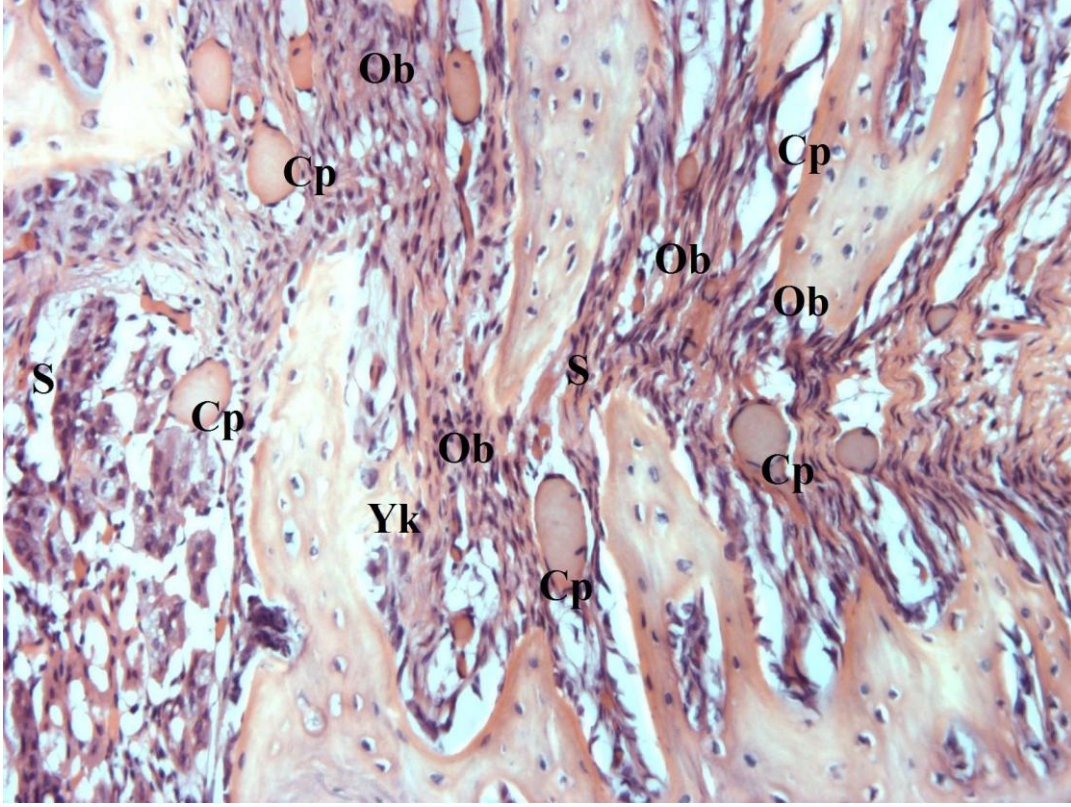
Beş gün ekspansiyon on dörd günlük retansiyon süresince CSE verilen (Grup 4) ten elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskop altında incelenmesinde, sutur boyunca yeni kemik alanı ve hacmi oluştuğu gözlenmiş olup, sutur boyunca aktif osteoblastlar ve kan damarları izlenmiştir. Osteoblastik aktivitenin gruplarında Grup 3'e göre fazla olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4-3 Grup 1'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X5 lik büyütme **Boya:H.E.**

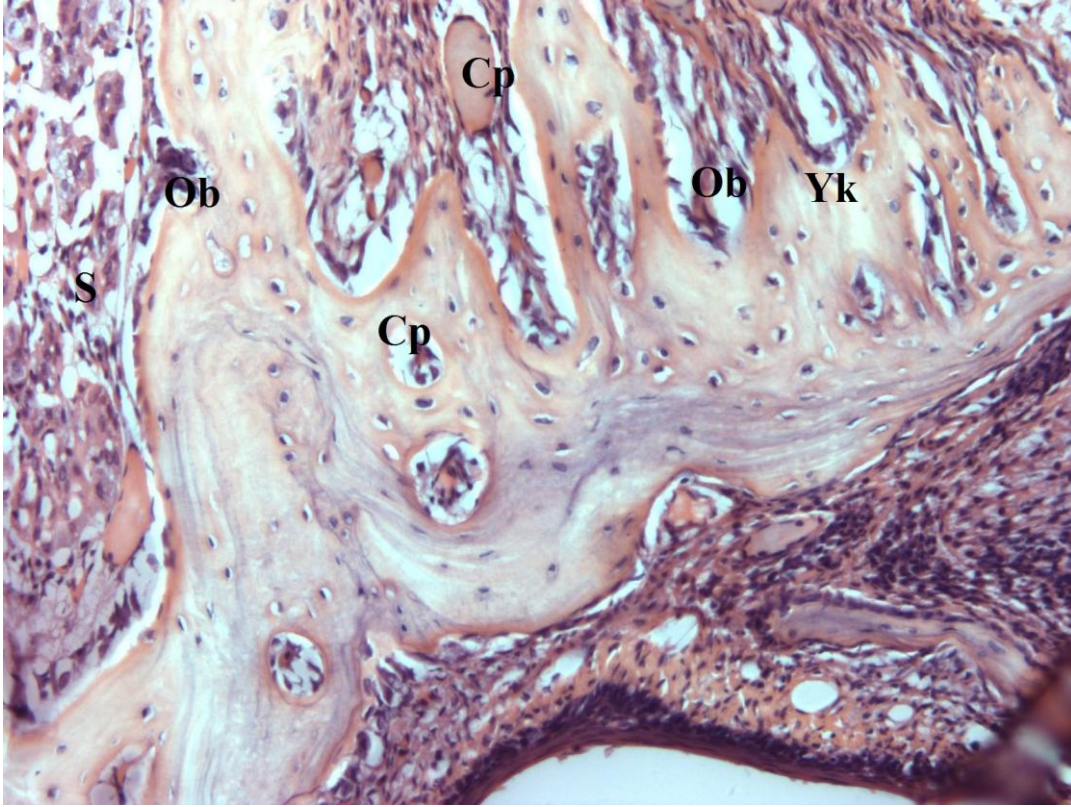


Şekil 4-4 Grup 1'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X10 luk büyütme **Boya:H.E.**

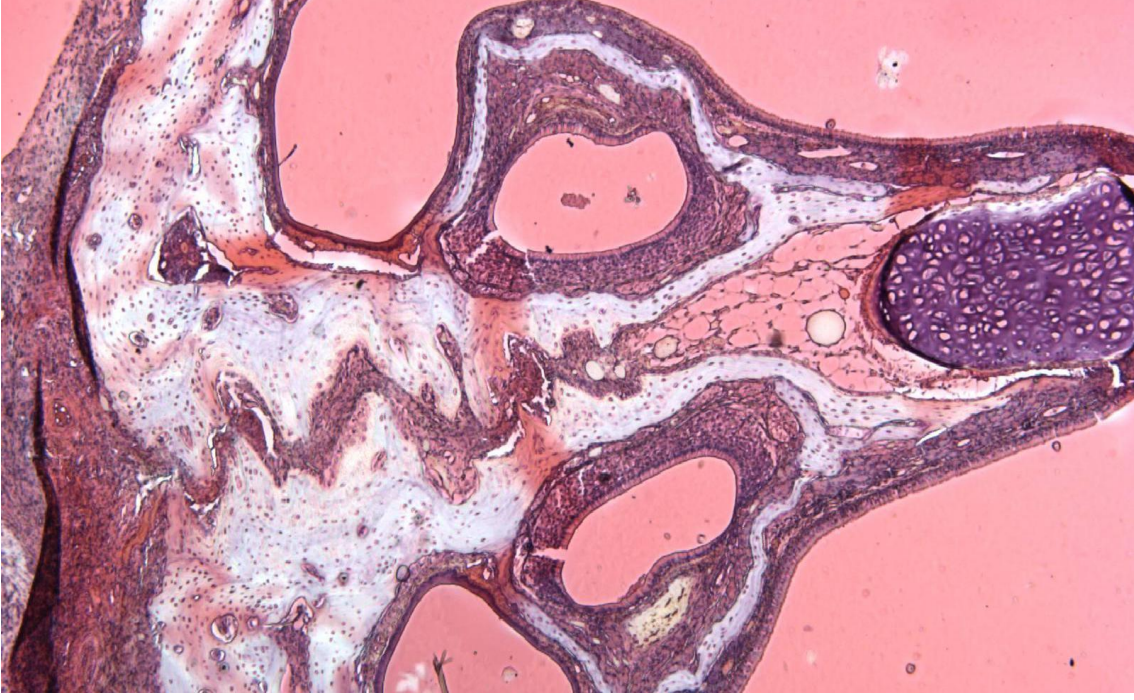


Şekil 4-5 Grup 1'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.

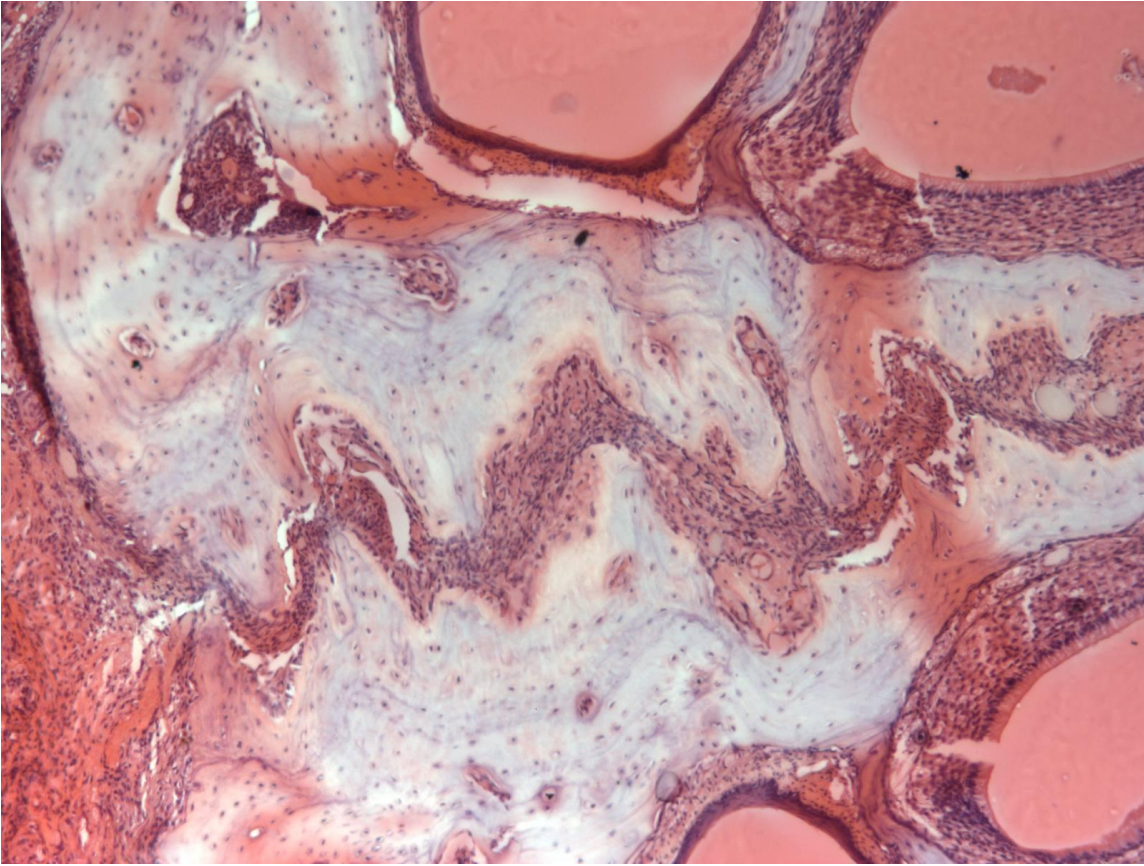
Yk: Yeni kemik alanı, S: Suture Bölgesi, Ob:Osteoblast, Cp: Kapiller



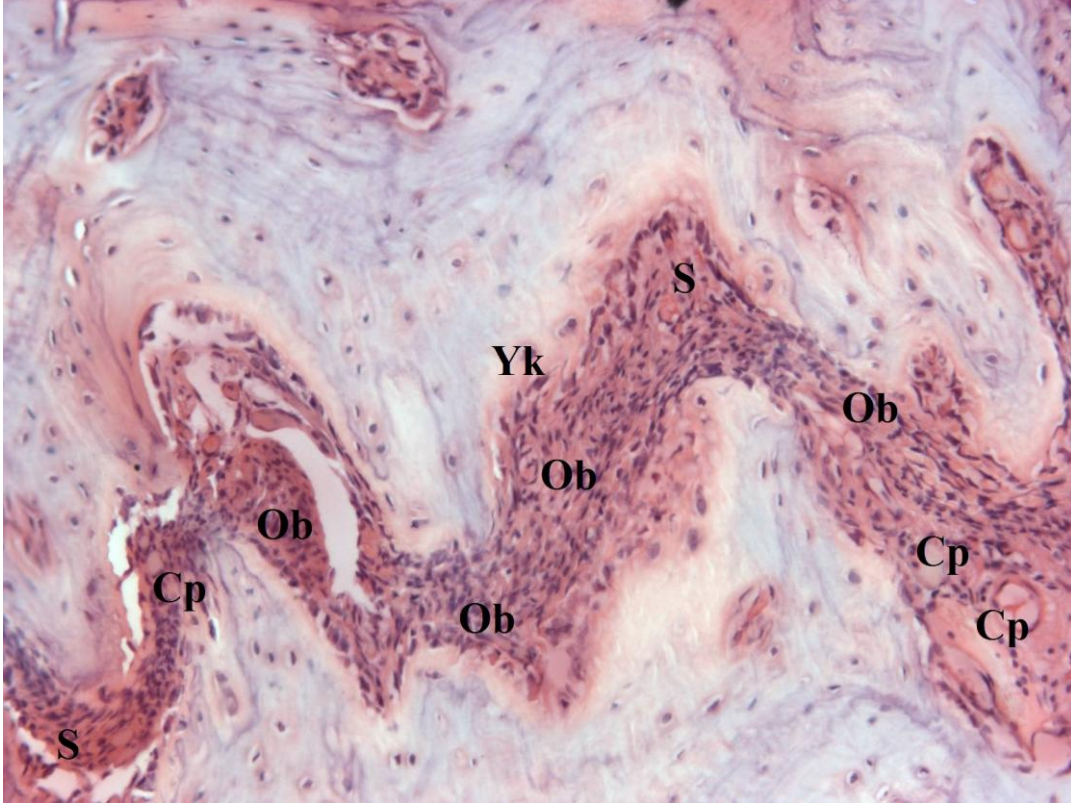
Şekil 4-6 Grup 1'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.



Şekil 4-7 Grup 2'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X5 lik büyütme Boya:H.E.

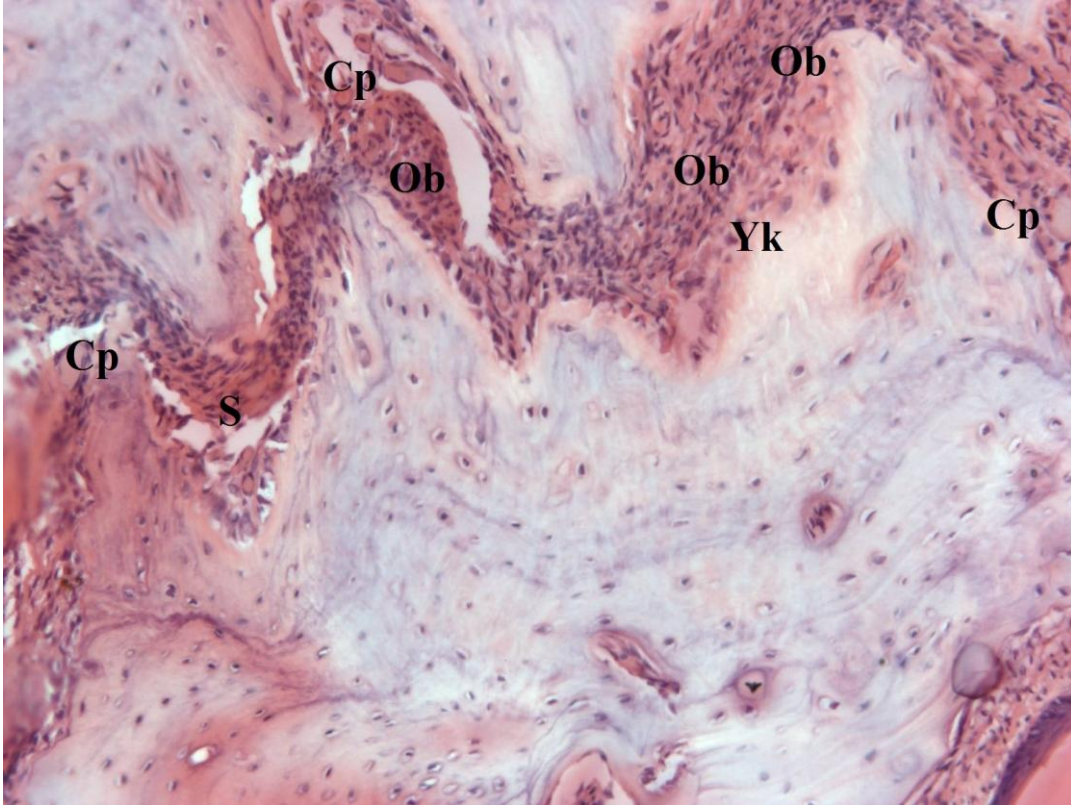


Şekil 4-8 Grup 2'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X10 luk büyütme Boya:H.E.

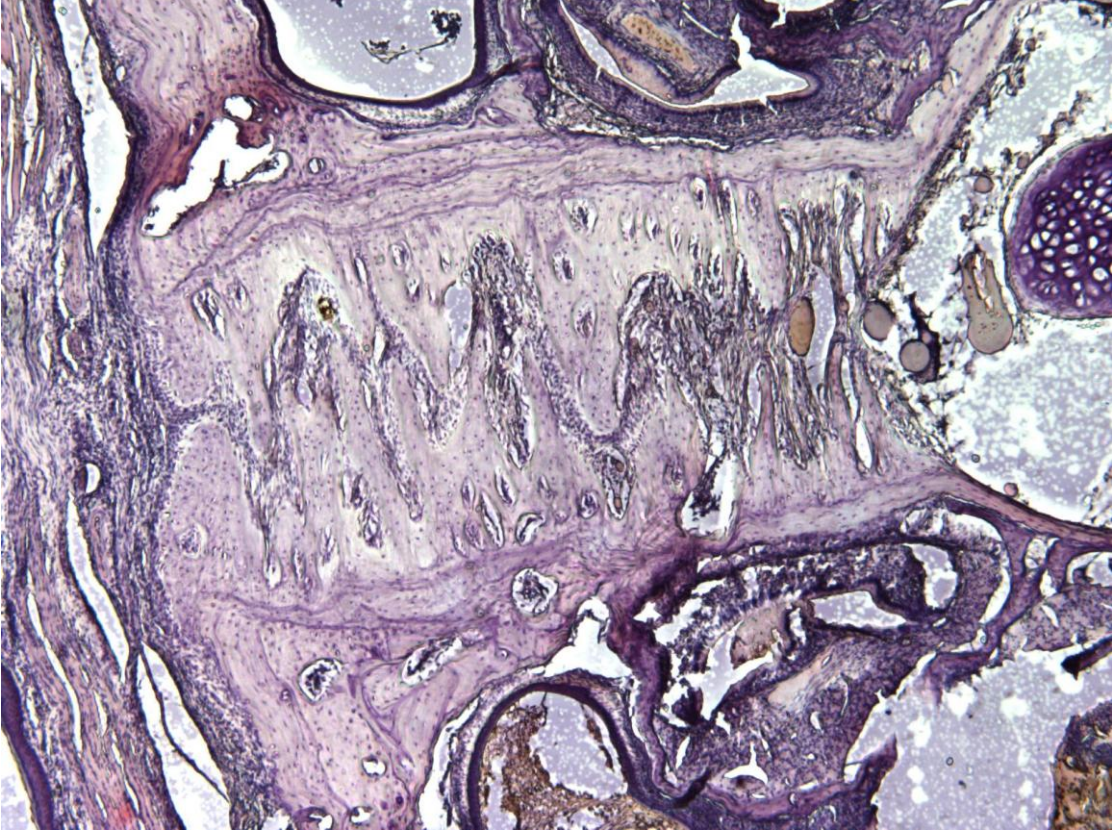


Şekil 4-9 Grup 2'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.

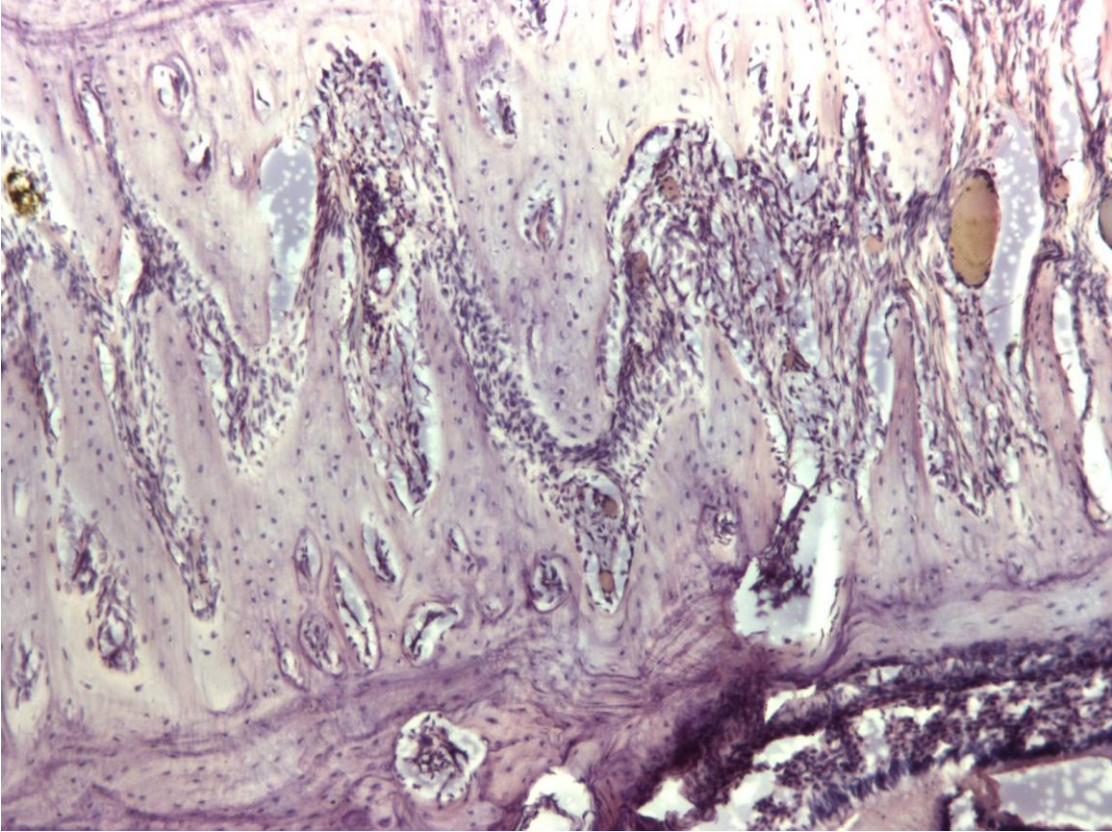
Yk: Yeni kemik alanı, S: Suture Bölgesi, Ob:Osteoblast, Cp: Kapiller



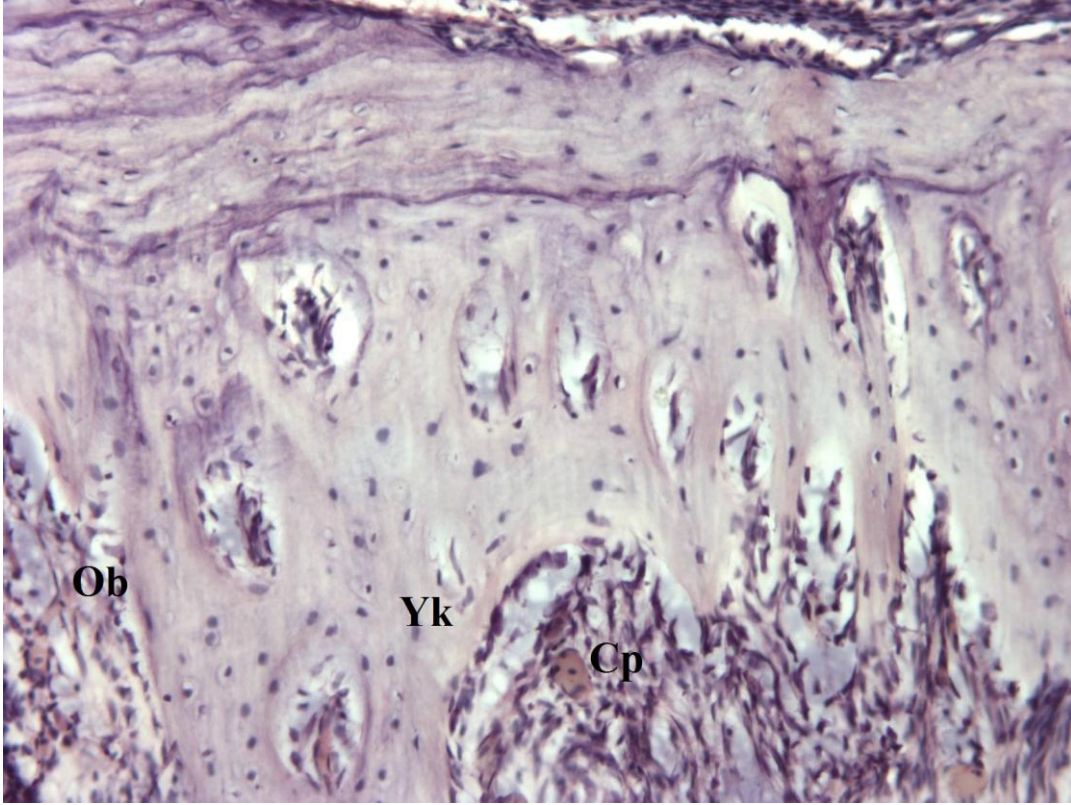
Şekil 4-10 Grup 2'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.



Şekil 4-11 Grup 3'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X5 lik büyütme Boya:H.E.

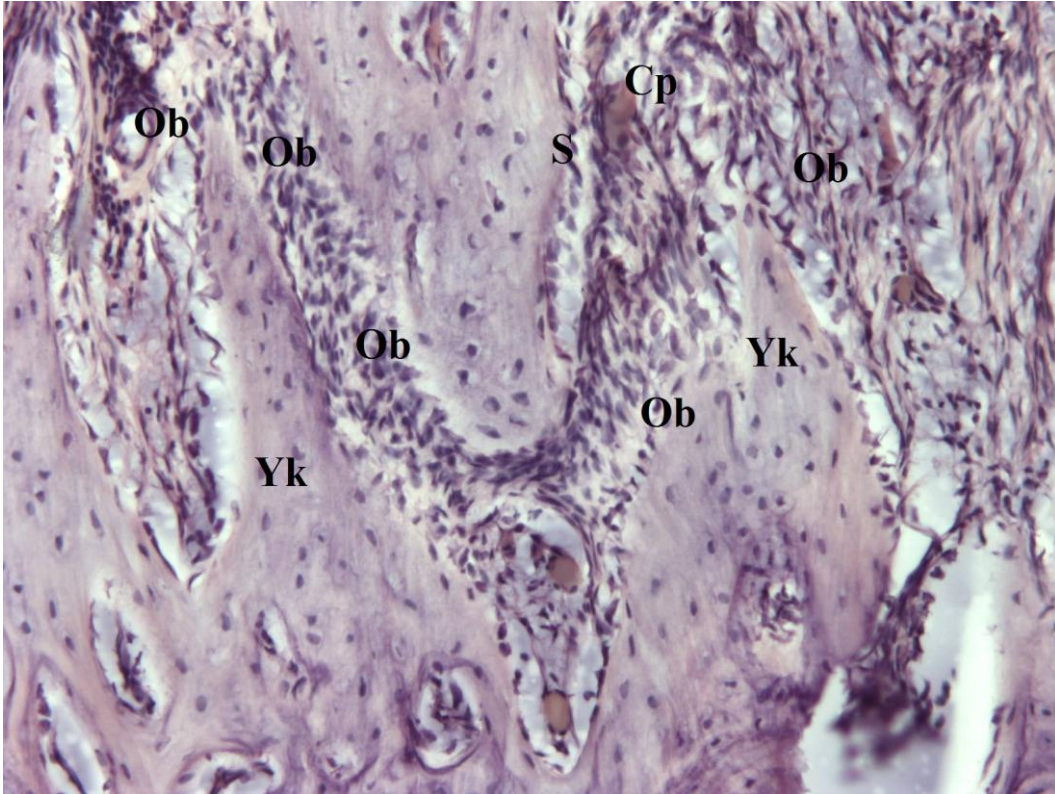


Şekil 4-12 Grup 3'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X10 luk büyütme Boya:H.E.

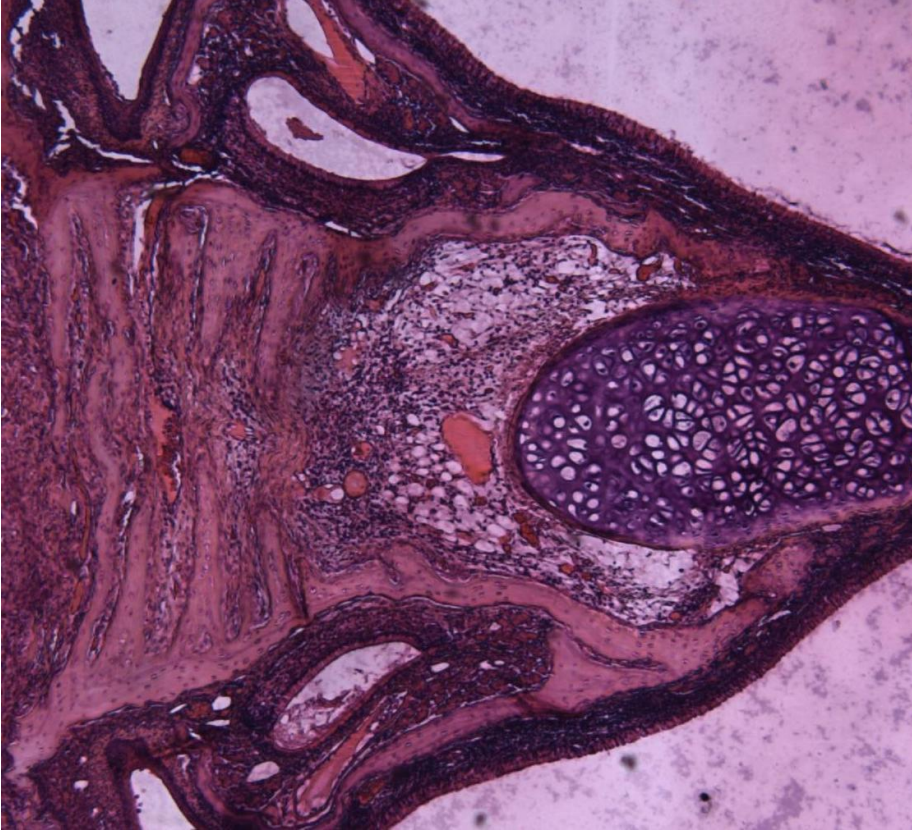


Şekil 4-13 Grup 3'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.

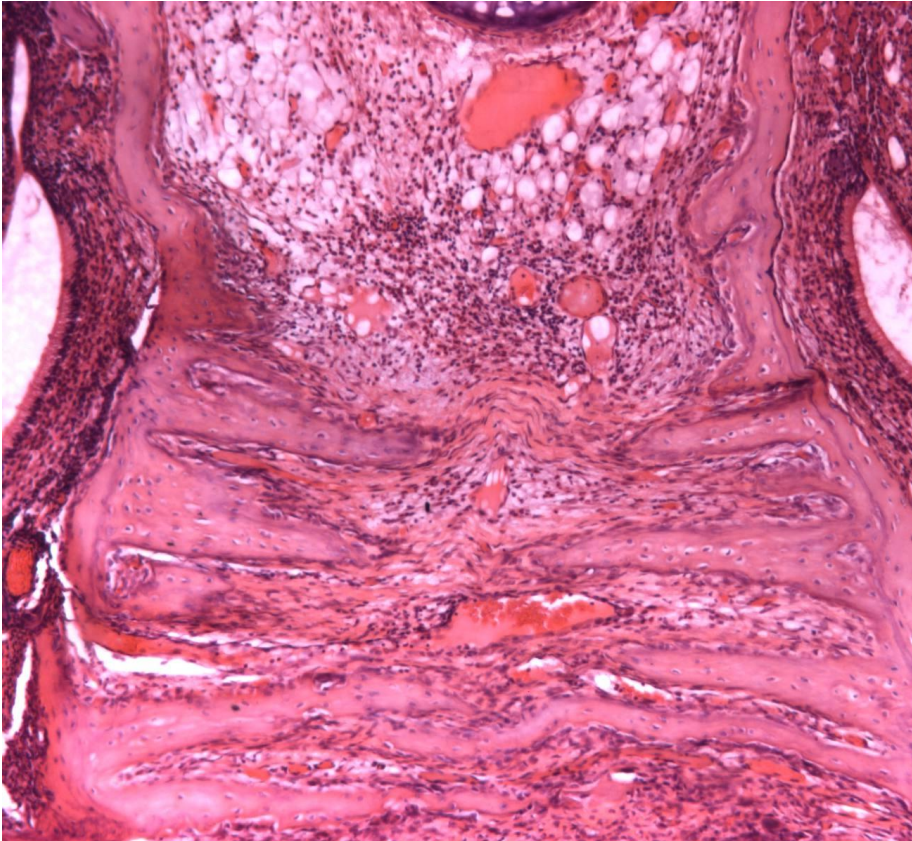
Yk: Yeni kemik alanı, S: Suture Bölgesi, Ob:Osteoblast, Cp: Kapiller



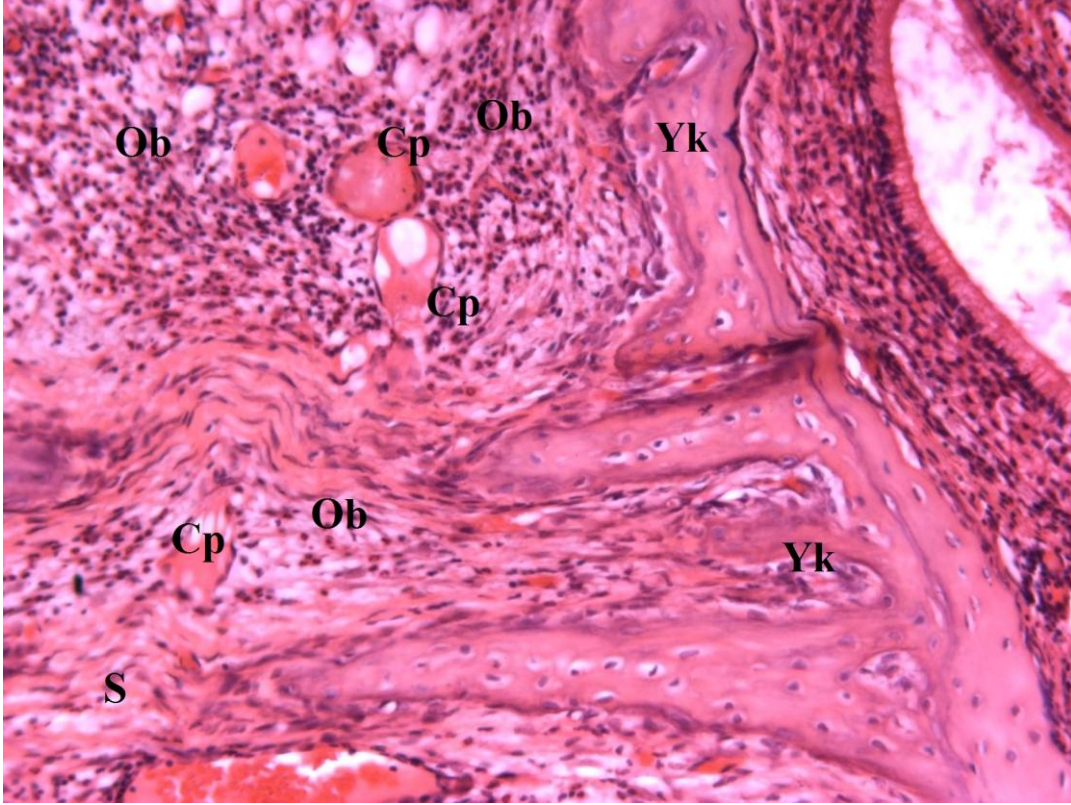
Şekil 4-14 Grup 3'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.



Şekil 4-15 Grup 4'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X5 lik büyütme Boya:H.E.

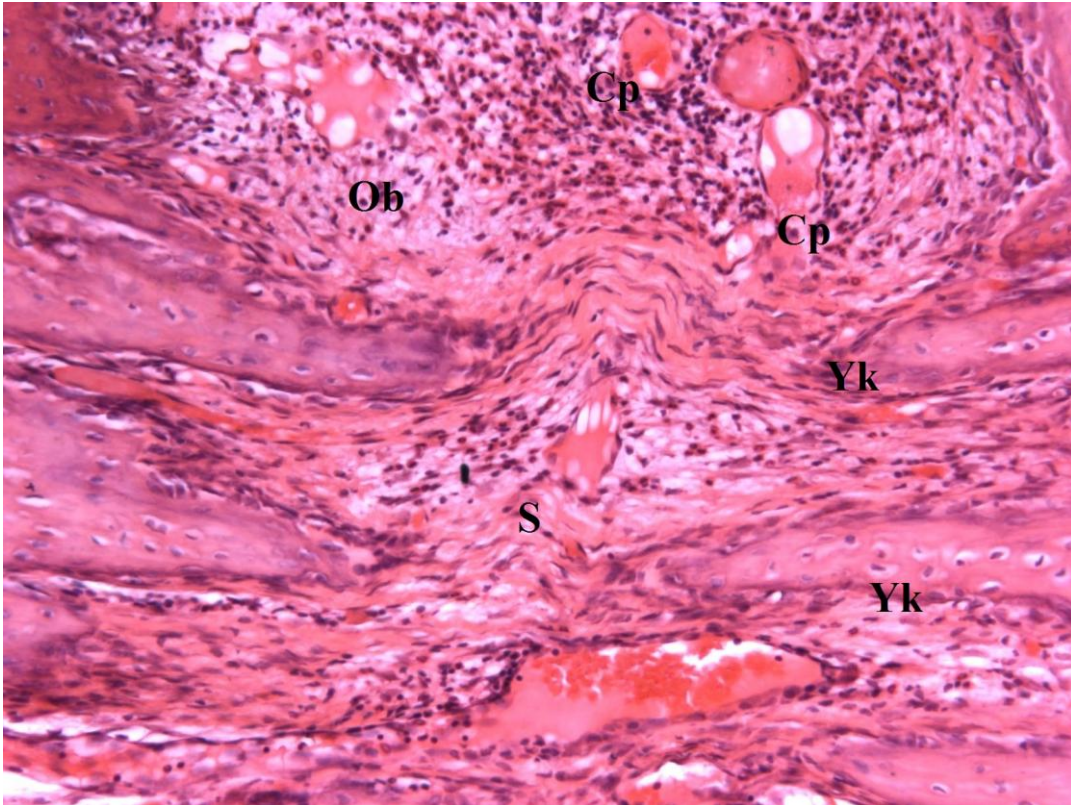


Şekil 4-16 Grup 4'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X10 luk büyütme Boya:H.E.



Şekil 4-17 Grup 4'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.

Yk: Yeni kemik alanı, S: Sutur Bölgesi, Ob:Osteoblast, Cp: Kapiller

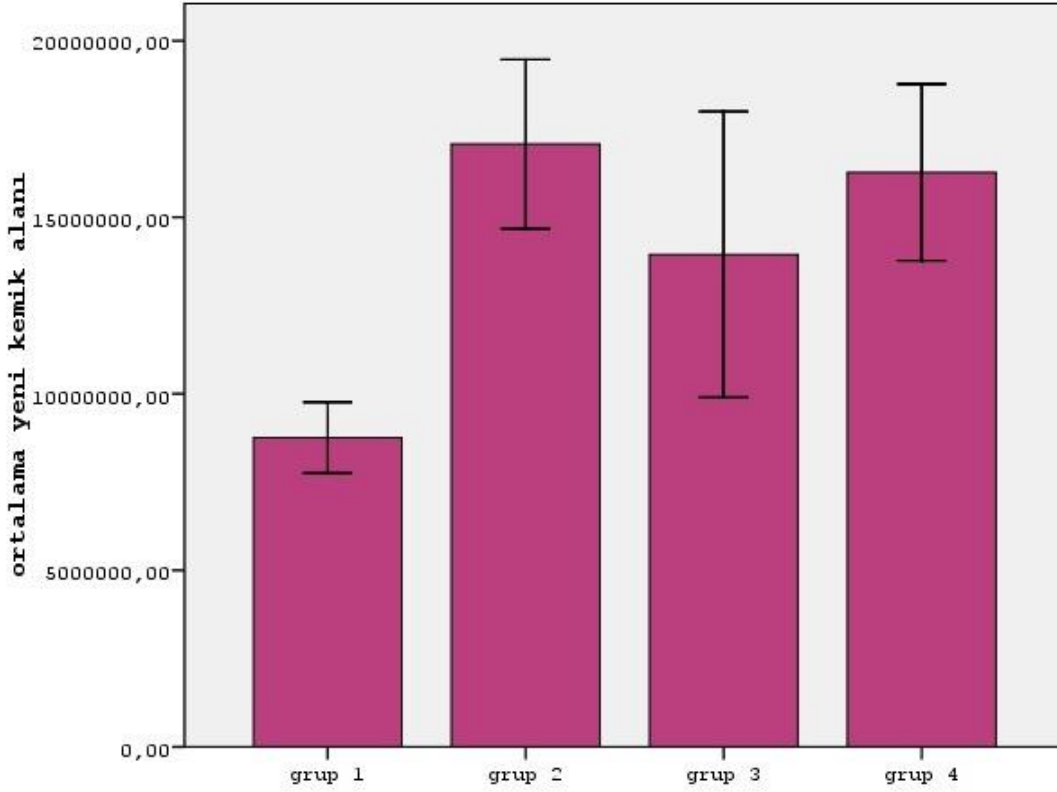


Şekil 4-18 Grup 4'den elde edilen midpalatal sutur mikrografları X20 lik büyütme Boya:H.E.

4.3 Stereolojik Bulguların İstatiksel Değerlendirmesi

GRUPLAR (N=8)	Yeni Kemik Alanı (μm^2) ($\bar{x}\pm s$)
Grup 1	8757187,50 $\pm 1202616,52$
Grup 2	17076062,50 $\pm 2862245,76$
Grup 3	13944062,50 $\pm 4845374,25$
Grup 4	16270937,50 $\pm 2991538,04$
Sonuç	KW=16.63 P=0.001* p<0.05

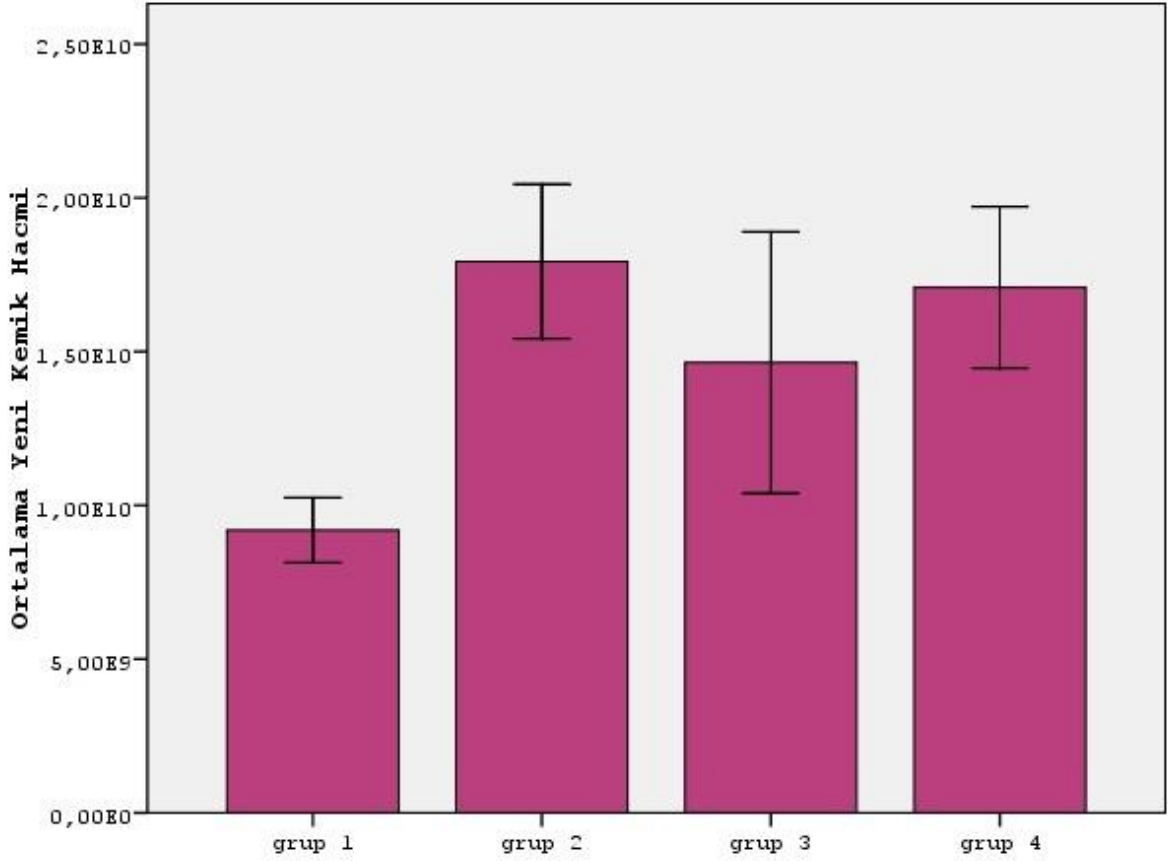
Çizelge 8 Yeni kemik alanı stereolojik bulgularının istatistiksel değerlendirilmesi (μm^2)



Şekil 4-19 Gruplara ait kemik alanı ölçümlerinin dağılımı (μm^2)

GRUPLAR (N=8)	Yeni Kemik Hacmi (μm^3) ($\bar{x}\pm s$)
Grup 1	9195051250,00 $\pm 1262759975,19$
Grup 2	17929862500,00 $\pm 3005364364,85$
Grup 3	14640683750,00 $\pm 5088171986,74$
Grup 4	17084487500,00 $\pm 3141105000,94$
Sonuç	KW=16.65 P=0.001* p<0.05

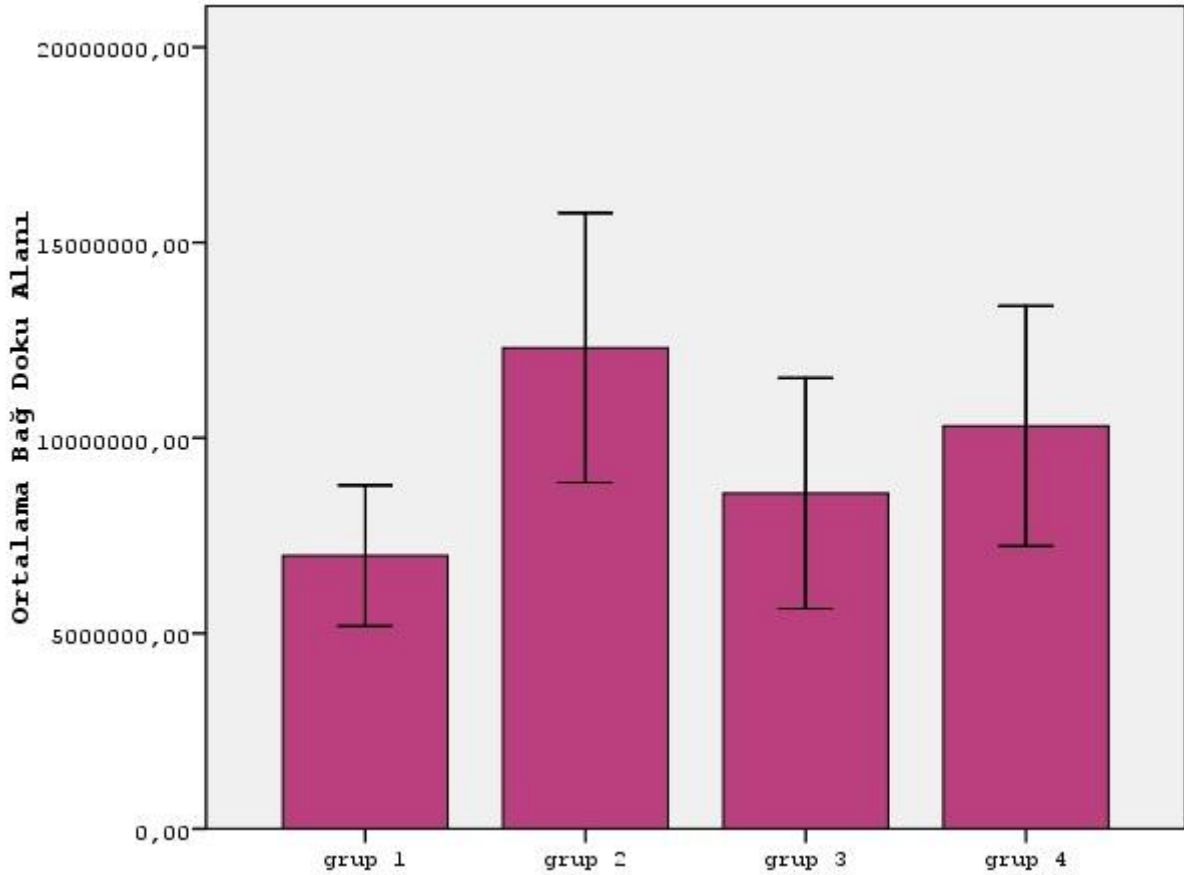
Çizelge 9 Yeni kemik hacmi stereolojik bulgularının istatistiksel değerlendirilmesi(μm^3)



Şekil 4-20 Gruplara ait Yeni Kemik Hacmi ölçümlerinin dağılımı (μm^3)

GRUPLAR (N=8)	Bağ Doku Alanı(μm^2) ($\bar{x}\pm s$)
Grup 1	6985937,50 $\pm 2157303,59$
Grup 2	12307137,50 $\pm 4122430,94$
Grup 3	8585000,00 $\pm 3529945,36$
Grup 4	10305000,00 $\pm 3678190,79$
Sonuç	KW=9.41 P=0.024* p<0.05

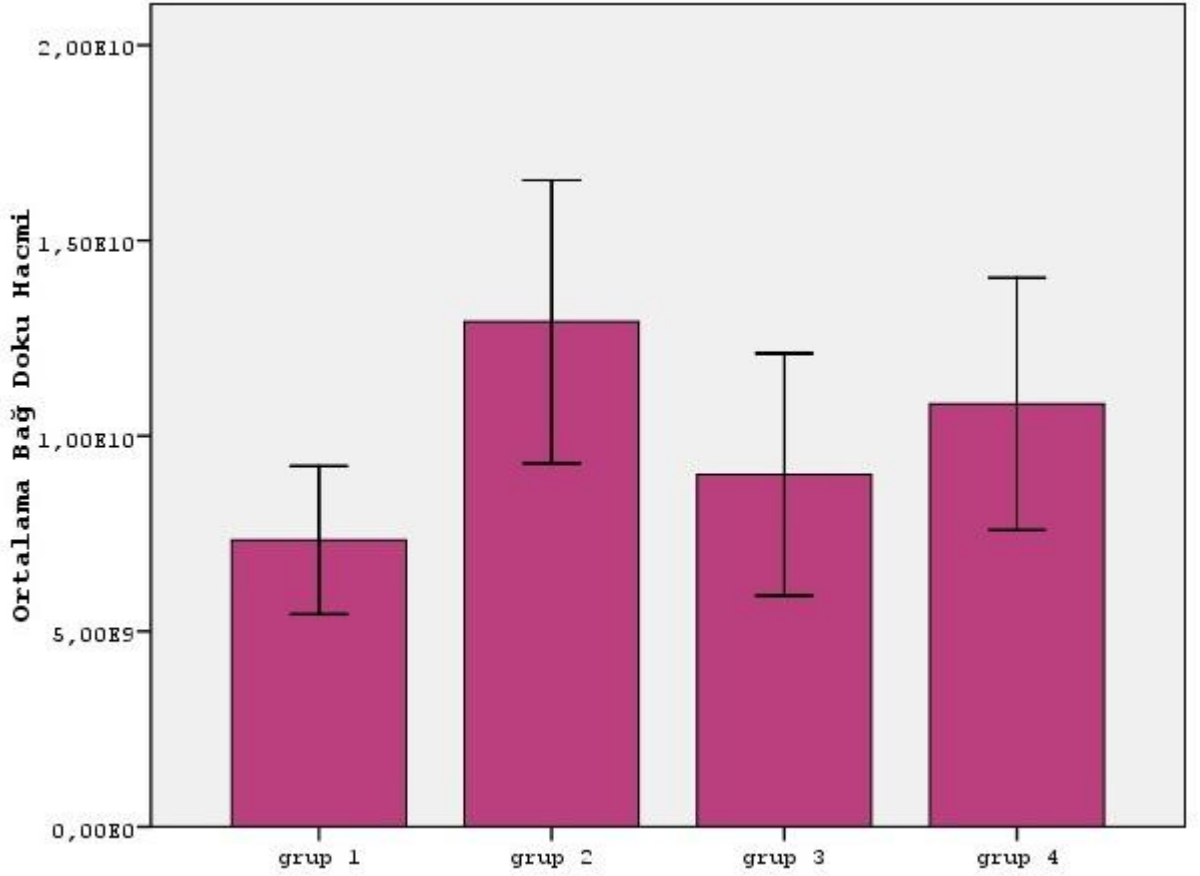
Çizelge 10 Bağ doku alanı stereolojik bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi (μm^2)



Şekil 4-21 Gruplara ait Bağ doku alanı ölçümlerinin dağılımı (μm^2)

GRUPLAR (N=8)	Bağ Doku Hacmi(μm^3) ($\bar{x}\pm s$)
Grup 1	7335233750,00 $\pm 2265170764,72$
Grup 2	12922491250,00 $\pm 4328556228,05$
Grup 3	9014248750,00 $\pm 3706443044,98$
Grup 4	10820248750,00 $\pm 3862094144,30$
Sonuç	KW=9.42 P=0.025* p<0.05

Çizelge 11 Bağ doku hacmi stereolojik bulguların istatiksels olarak değersendirilmesi (μm^3)



Şekil 4-22 Gruplara ait bağ doku hacmi ölçümlerinin dağılımı (μm^3)

GRUPLAR (N=8)	Damar Alanı(μm^2) ($\bar{x}\pm s$)	Damar Hacmi(μm^3) ($\bar{x}\pm s$)
Grup 1	1065937,50 $\pm 446817,99$	915468125,00 $\pm 187984578,83$
Grup 2	1264850,00 $\pm 554520,16$	1328091875,00 $\pm 582248458,12$
Grup 3	1065937,50 $\pm 446817,99$	1119233125,00 $\pm 469157039,02$
Grup 4	1263750,00 $\pm 349415,32$	1326938750,00 $\pm 366887448,69$
Sonuç	KW=2.79 P=0.425 p>0.05	KW=7.45 P=0.059 p>0.05

Çizelge 12 Damar alanı (μm^2) ve damar hacmi (μm^3) stereolojik bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesi *P<0.05 ÖNEMLİ

Yeni kemik alanı ve yeni kemik hacmi gruplar arasında karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. ($p\leq 0.05$) Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Yeni Kemik alanı ve kemik hacmi olarak; Grup 2 de Grup 1 den daha fazla olmak üzere farklılık bulunmuştur. Diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir.

Gruplar arasındaki Bağ Doku alanı ve Bağ Doku Hacmi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Grup 2 de daha fazla olmak üzere Grup 1'den fazla bulunmuştur. Diğer gruplar arasındaki fark önemsizdir.

Damar alanı ve damar hacmi gruplar arasında karşılaştırıldığında farklılık önemsizdir.

5 TARTIŞMA

Klinik olarak maksiller darlık posterior crossbite şeklinde görülen transvers yön problemlerinin tedavisi uzun yıllar boyunca birçok araştırmaya konu olmuştur.⁷¹ Ortodonti pratiğinde tedavi yönteminin zamanla dentofasiyal ortopediye ve çekimsiz tedaviye doğru kaydığı görülmüştür. RME ile maksillanın genişletilerek transvers yönde ortopedik düzeltimin sağlanması oldukça ilgi çekmiştir. RME'nin en önemli avantajları, ark genişliğinde artışa yol açması; maksilladaki çapraşıklığın profili olumsuz etkilemeden çözülmesine olanak sağlaması ve alt-üst arklar arasındaki transvers uyumsuzlukların düzeltilmesine yardımcı olmasıdır.¹³²

RME sırasında uygulanan ağır kuvvetler sonrasında, sfenoid kemik hariç maksilla ile bağlantısı olan frontal, etmoid, nazal, lakrimal, vomer ve zigomatik kemiklerde hareket olduğu bildirilmiştir.¹³³

RME ile transversal genişleme, her bölgede farklı miktarlarda olmaktadır. Dental arktaki ekspansiyon, vidanın aktivasyonuna yakın düzeydedir. Dental arkın bukkal cusp tepelerinden ölçülen eksternal genişliği ise vidanın aktivasyon miktarından biraz fazladır. Bu da posterior dişlerin bukkal tipping hareketleriyle açıklanır. En az genişleme nazal tabanda olmuştur. Bu bölgedeki ekspansiyon miktarı vidanın ekspansiyonunun üçte biri kadardır. Sert damak ve alveoler kret seviyesindeki ekspansiyon ise orta derecededir.³³ Transversal düzlemdeki bu artış maksiller arkta interpremolar ve intermolar genişlikten başlayarak, maksiller genişlik, nazal genişlik ve interorbital genişlik sırasını izleyerek yani dental arklardan apikal kaideye doğru azalır.^{31,32} Bu diferansiyel etki, maksiller parçaların frontomaksiller sutura merkezli lateral rotasyonundan ve posterior dişlerin bukkale hareketinden kaynaklanır.³³

RME esnasında ve sonrasında ve midpalatal suturda meydana gelen değişiklikler de incelenmiş, kuvvet uygulamasını takiben kollojen liflerde gerilme, suturda aralanma, daha çok fibroblastlarda olmak üzere osteojenik hücrelerde mitotik aktivite artışı görüldüğü, osteoblast sayısında artış ve sutur boyunca yeni kemik oluşumu gözlemlendiği belirtilmiştir.¹³⁴

RME sonrasında uygun apareylerle ve uygun sürelerde pekiştirme yapılması gerektiği, aksi takdirde relaps oluştuğu yapılan araştırma ve klinik gözlemler sonucu ortaya konmuştur.

Relapsta genetik ve çevresel faktörlerin (örn.fonksiyon) de rol oynadığı düşünölmekle beraber, en güçlü etkenlerin genişletme kaynaklı olduğu düşünölmektedir.²⁴ Bu etkenler; RME ile oluşan ağır kuvvetler ve stres sonucunda sert dokulardaki deformasyonlar ve yumuşak doku gerilmeleridir.²⁴ Maksillanın komşu kemiklerle yaptığı artikülasyonlar nedeniyle genişletme sonrasındaki rezidüel kuvvetlerin relapsa neden olacağı bildirilmiştir.²²

Stabiliteyi artırmak için klinik olarak uzun süreli pekiştirme ve bir miktar fazladan genişletme(overekspansiyon)¹³⁵ önerildiği gibi, vida çevirme programını deđiştirerek²² veya daha hafif ve devamlı kuvvetlerle yavaş genişletme prosedürleri¹³⁶ uygulayarak da relapsın azaltılmasına çalışılmıştır. Aparey dizaynının stabilitede önemli olduğu yönündeki görüşler de yaygındır.¹³⁷ Yine, pekiştirme döneminde kullanılan aygıtın hareketli ya da sabit olması da stabiliteyi etkilemektedir.¹³⁸ Yumuşak dokulardaki gerilmeler de relaps nedeni olarak düşünöldüğünden,⁶⁹ genişletme sonrasında gerilen palatal mukozada insizyon yaparak stabiliteyi artırmaya yönelik araştırmalar da yapılmıştır.¹³⁹

Literatürde ekspansiyon bölgesinde kemik formasyon hızlandırarak tedavi süresini kısaltmak ve yeni oluşan kemik kalitesini artırarak oluşabilecek relapsları azaltmak ve tedavi sonrası elde edilen durumun stabilitesini sağlamak için farklı hayvan deney çalışmaları yer almaktadır.

Sawada ve Shimizu¹⁴⁰ 25 adet erkek wistar rat üzerinde yaptıkları çalışmada ratların kesici dişlerinden destek alarak yaptıkları genişletmeden 24 saat sonra TGF- β 1'i midpalatal sutur bölgesine enjekte etmişler, midpalatal suturdaki kemik formasyon hızında ve miktarında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Saito ve Shimizu¹⁴¹ midpalatal suturda kemik oluşumunu stimüle etmek amacıyla 76 adet wistar rat üzerinde yaptıkları çalışmada ekspansiyon süresince midpalatal sutur bölgesine değişik süre ve frekanslarda gallium aluminum-arsenide diode laser (Ga-Al-As) uygulamışlar. Diode lazer uygulamasının total uygulanan lazer dozunun yanı sıra lazer uygulamasının süresi ve frekansı ile ilişkili olarak da suturda meydana gelen kemik oluşumuna katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir.

Chang ve ark.,¹⁴² premaksiller genişletme yaptıkları ratlarda Endothelial Cell Growth Factor (ECGF) uyguladıkları grupta, preosteoblastların kontrol grubuna oranla arttığını göstermişler, yeni kemik oluşumunu en üst seviyeye çıkarmak için uygulanacak optimal kuvvet sistemleri ve/veya yardımcı büyüme faktörlerinin tedavi süresini kısaltabileceği ve stabiliteyi artırabileceği sonucuna varmışlardır.

Öztürk ve ark.,^{143,144} sagittal suturda genişletme yaptıkları ratlarda Zoledronik asit uyguladıkları grupta yeni kemik alanının arttığını ve relaps düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir.

Uysal ve ark.,¹⁴⁵ antioksidan bir ajan olan besinsel boronun etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada tavşanların interpremaksiler suturunda olacak şekilde ekspansiyon yapılmış ve sonrasında farklı retansiyon periyotlarındaki kemik yapımını incelemişlerdir. Çalışmalarında maksiller ekspansiyonda besinsel boronun erken dönemde kemik rejenarasyonuna ve kemik yapımına olduğunu bulmuşlardır.

Antioksidan mekanizmasında rol oynayan Superoksitler(ROS) özellikle kemik rezorbsiyon bölgesinde osteoklastların aktivitesinde ara bileşen olarak çok önemli bir yere sahiptir.¹⁴⁶ IL-1a, IL-6 ve TNF-a gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ve ROS oluşumunu azaltır. Bu sitokinler kemik rezorbsiyonunda rol oynayan osteoklastik öncülerin farklılaşmasına ve osteoklastik aktivitenin başlamasına neden olurlar¹⁴⁷. Birçok araştırmacı ve çalışma oksidatif stres ve kemik metabolizması arasında bir korelasyon göstermiştir. Oksidatif stres hücre içindeki serbest oksijen radikallerinin(ROS) kemik hücrelerinin preoblastik tabakadan osteoblastik tabakaya farklılaşmasını önlemesine neden olur. ROS aynı zamanda osteoklastik oluşumu ve aktiviteyi artırır.^{148,149}

Hücre içindeki ROS seviyesinin osteoklastların rezorbsiyon aktivitesi ve devamlılığına etkisi olduğu gibi artması NF-kappaβ(nuclear factor-kappaβ RANKL döngüsünde çok önemli bir yeri vardır.¹⁴⁹

Aynı zamanda RANKL'in artışı IL-1, TNF-a, LPS faktörlerini tetikleyerek osteoklast farklılaşmasına neden olur.¹⁵⁰ Bununla birlikte Beraberinde ROS ve TNF-α osteoblastik aktiviteyi baskılar.¹⁵¹ Böylece oksidanların zararlı etkileri dikkate alındığında, antioksidanlar gibi çeşitli düzenleyici ajanların sert dokulardaki ROS ilgili yıkımla mücadele etme yeteneği ve muhtemel rolü olan kemikteki iyileştirici etkisi incelenmiştir.

Antioksidan ajanlar genellikle destekleyici besin kaynakları olarak kullanılır. Aterosklerozis, beyin bozuklukları, immün yetmezlik, metabolik kemik hastalıkları ve kanser gibi dejeneratif ve kronik hastalıklarda önemli bir yere sahiptir.^{152,153}

Antioksidanların yeni kemik oluşumunu artırıcı etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle antioksidan ajanların yeni kemik yapımına olan etkisi ayrı bir ilgi görmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız antioksidan ailesinden olan CS farklı aktif kimyasal bileşenlerden oluşmuştur. Tomurcuklarında lipid, alkaloid, glucocapperin gibi glukozinatlar ve antioksidan özelliği olan flavanoidler ve diğer polifenoller bulunur.⁹⁶ Bunlardan en önemlisi flavonoidlerdir. Bitkide diğer bileşenlere göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Flavonoidler çok farklı biyolojik etkilere sahiptir. Bunlardan bazıları antiinflamatuvar, antialerjik, antiviral ve antikanserojenik etkilerdir. Flavonoidler antioksidan ve metal bağlayıcı özelliğe sahiptirler.¹⁵⁴ Flavonoidlerin antioksidan etkisi yaklaşık 40 sene önce gösterilmiştir.¹⁵⁵ Flavonoidler polifenoldürler, antioksidan özelliğini hidroksil süstitüentlerinden hidrojen atomunu ayırmasıyla kazanır. Bununla birlikte hidroksil gruplarının sayısı pozisyonu ve bağlı grupların sayısı flavonoidlerin antioksidan özelliğini etkileyen önemli faktörlerdir.¹⁵⁶ 10 g CS'dan 65 mg flavonoid glycoside ve 40 mg eşdeğerinde quercetin elde edilebilir. İçerdiği flavonoidlerden birisi olan Quercetin'in kemik yapıcı etkisi gösterilmiştir.¹⁵⁷

Literatürde CS'in kemik oluşumuna etkisi ile ilgili Tıp ve Diş Hekimliği alanında bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı antioksidan ailesinden olan CS'nin öncesinde kemikleşmeye olan etkisi bilinmeyen Boron, TQ, Propolis gibi kemikleşme üzerine etkisinin olup olmadığını literatüre kazandırmak, uygulanan CSE'nin midpalatal suturdaki kemik formasyonu üzerine etkisinin stereoloji(her alanda olduğu gibi histolojik incelemede de iki boyutlu incelemeden üç boyutlu histolojik inceleme dalı) yöntemi ile incelenmesidir.

Literatürde, köpekler, maymunlar, kediler, domuzlar, ratlar ve tavşanlarda farklı deneysel üst çene genişletmesi uygulamaları yürütülmüştür.

Maymun; anatomi, diş formülü, diş erüpsiyonu ve büyüme paterni olarak insanla benzerliği en fazla olan deney hayvanıdır. Ancak maymunun üst çene yapısı da insan üst çenesinden farklılık göstermektedir. En önemli anatomik farklılık maymunda ayrı bir premaksillanın bulunmasıdır. Maymunda premaksiller orta hattaki sutura, erken dönemde kaynaşır, dolayısıyla premaksillada orta hatta sutura yoktur. Premaksilla ile maksilla arasındaki ossifiye olmamış sutura ise kanin ve lateral kesiciler arasından seyrederek, maksiller kemikler arasındaki midpalatal sutura ile insiziv foramenin arkasında birleşerek Y şekilli bir sutura yer alır.^{136,158}

Denek hayvanlarından domuz, köpek ve ratların immünitesi insan immünitesine çok benzerlik göstermektedir. Etik olarak ülkemizde köpekler üzerinde son 7 yıldır çalışma yapılamamaktadır. Domuzların hem bakımı hem de opere edilmesi zordur. Üst çene

genişletmesi uygulamalarında ratlar oldukça yoğun olarak kullanılan deney hayvanlarındandır. Birçok araştırmacı ratları kullanarak üst çene genişletmesinin çeşitli yönlerini araştırmışlardır.^{140,159-161,143,144}

Storey,¹⁶² maymunlar ve kediler ile insanların maksiller suturalarının birbirine benzediğini ve bu nedenle genişletme deneylerinde kullanılabilceğini ancak kuvvet altında kemik ve sutura yapılarında meydana gelen değişiklikleri incelemek için ideal hayvanların tavşan ve rat olduğunu söylemiştir.

Suturlarda hızlı genişletme yöntemine yönelik araştırmalar genellikle ratlarda yapılmış ve 180-220 g ağırlığındaki wistar türü erkek denekler tercih edilmiştir.^{141,163,164} Wistar türü erkek ratların erişkin ağırlıkları 300-350 gramdır.¹⁶⁵ 180-220 gram ağırlığındaki erkek bir ratın büyüme gelişimi insanda erkek bireyde 14-16 yani büyüme gelişimin tamamlanmasından önceki döneme denk gelmektedir.

Denek hayvanı olarak rat ve farelerin tercih edildiği farklı çalışmalarda farklı suturlar çalışma bölgesi olarak seçilmiştir. Öztürk,^{143,144} Steenvoorden ve ark,¹⁶⁶ Miyawaki ve ark,¹⁶⁷ ekspansiyon uygulamasını sagittal (interparietal) suturda yaparken; Kanekawa ve ark,¹⁶³ Hou ve ark,⁹¹ Saito ve ark,¹⁴¹ Sawada ve ark,¹⁴⁰ ekspansiyon uygulamasını midpalatal sutur üzerinde yapmışlardır.

Biz de çalışmamızda bu bilgiler doğrultusunda nisbeten kolay temin edilebilirliği; barındırma ve beslenmesinin kolaylığı; ekonomik açıdan ucuz olması mevcut alternatifler arasında denek hayvanı olarak 4-6 aylık 200-220 g ağırlığındaki wistar ratları tercih etmemizde etkili olmuştur.

Bu çalışmaların çoğunda ratların üst kesici dişleri arasına ekspansif yönde kuvvet uygulayarak premaksiller genişletme elde edilmiştir. Her ne kadar yazarlar makalelerinde belirtmemiş olsalar da, ratın ağzının küçük ve ağız açıklığının az olması bukkal dişlere (premolar ve molar) ulaşmayı ve sutura palatina media'yı ayıracak bir işlem yapmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca ratların premolar ve molar dişlerinin ağız içinde görünen kuron boyları da oldukça kısadır, bu nedenle posterior dişlerden destek alan bir aparey yerine kesici dişlerden destek alan bir aparey tercih edilmiştir.

Ratlar üzerinde suturalarda ekspansiyon yapmak amacı ile araştırmacılar farklı apareyler kullanmışlardır.^{140,141,163,164,167} Bu apareylerin dizaynları farklılık arz etse de temel olarak hepsinin etki mekanizmaları basınç altında suturanın yırtılması şeklindedir. Yapılan literatür taraması sonucu Saito ve ark.⁵ kullandığı aparey tercih edilmiştir.

Lee ve ark,¹⁶⁸ sagittal suturda ekspansiyon oluşturmak için 60 gram kuvvet uygulamışlar ve ekspansiyon süresi olarak 3 günlük bir periyod belirlemişlerdir. Saito ve ark, ratlarda midpalatal ekspansiyonun 7 günde olduğunu, Kanekawa ve Shimizu¹⁶³ rapid palatal ekspansiyon uygulaması ile 7 gün sonunda dekalsifiye edilen deneklerde suturada açılmanın meydana geldiğini gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Miyawaki ve Forbes¹⁶⁷ ratlar üzerinde yaptığı çalışmada sutural genişletme yapmak amacı ile kullanılan ekspansiyon kuvvetleri 50-70 gram arası hafif kuvvetler, 100-150 gram arası kuvvetler orta şiddetli kuvvetler, 200-250 gram arası kuvvetler ağır kuvvetler olarak sınıflandırılmıştır. 1, 4, 7 ve 14 günlük ekspansiyon periyodları sonrasında meydana gelen değişiklikler radyolojik, histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Hafif kuvvet uygulanan grupta 7. günün sonunda çok az bir miktar sutural genişleme olduğu, genişlemenin artan kuvvetlerle doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir. Dördüncü günün sonunda hafif kuvvet uygulanan grupta kollojen liflerde gerilme ve osteoblast sayısında artış olmasına rağmen yeni kemik oluşumunun henüz tam olarak gözlemlenmediği 7. günün sonunda hafif kuvvet uygulanan grupta yeni kemik formasyonunun gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca kuvvet miktarı arttıkça hücrel proliferasyon ve kemik formasyonunda artış meydana geldiği belirtilmiştir.

Morndal¹⁶⁹ ratlardaki premaksiller genişletme çalışmasında genişletici spring uyguladıktan 27 saat sonra deneyi tamamlamıştır. Southard ve Forbes¹⁷⁰ ise yine ratlarda sırasıyla ½, 1, 2, ve 4 günlük genişletme uygulamaları yürütmüşlerdir. Zahrowski ve Turley¹⁷¹ rat premaksillasını sırayla 27, 40 ve 60 saat boyunca genişletmiş ve 60. saatte erken kemik formasyonu olduğunu bulmuşlardır.

Darı,¹⁶⁴ 2002 yılında yaptığı çalışmada midpalatal suturda ekspansiyon oluşturmak için dişlerden destek aldığı apareyi ile 120 gramlık kuvvet uygulamışlardır. Biz de çalışmamızda midpalatal suturda ekspansiyon yapmak için 120 gram (orta şiddette) kuvvet uygulamayı ve yeterli ekspansiyon oluşması için 5 günlük bir ekspansiyon periyodu uygulamayı uygun gördük.

Takahashi¹⁷² 5 günlük ekspansiyonu takiben 1,5 mm lik ekspansiyonun histolojik açıdan yeterli olduğunu söylemiştir.

Biz de çalışmamızda 120 g kuvvetle birlikte 5 günlük ekspansiyon uyguladık. Gruplarda ortalama 3 mm lik bir ekspansiyon elde edilmiştir. Her grupta 8 rat olacak şekilde 4 grup oluşturduk.

Kara ve ark. çalışmasında TQ nun antiinflamatuvar, antikanserojen, antioksidan, hücrel koruyucu etkileri ile ilgili 5-12,5 mg/kg lık dozajların kullanıldığını ve 80mg/kg'a

kadar alerji v.b. yan etkisi olmadığını belirtmiş ve çalışmasında 10 mg/kg dozaj kullanmıştır.¹⁷³⁻¹⁷⁵

CS'nin antioksidan özelliğinin de benzer olarak içerdiği fenollere bağlı olduğu ve glukozinolatların dışlanması ile antioksidan etkinin devam ettiği görülmüştür.⁹⁷ Alokan ile indüklenerek diabet oluşturulan ratların bir kısmına insülin bir kısmına *Capparis decidua* ekstraları verilerek yapılan bir çalışmada *Capparis decidua* verilen grubun kan şekerinde anlamlı düşüklük olması ile birlikte kronik diabet zemininde gelişen oksidatif stresin de azaldığı gösterilmiştir.⁹⁸ Benzer olarak streptozosin verilerek diabet oluşturulan ratlara rutin (100 mg/kg'dan 45 gün süresince) uygulandığında açlık plazma kan şekerinde düşme, plazma insülin düzeyinde artma, lipid peroksidasyon ürünlerinde azalma ile birlikte enzimatik ve non-enzimatik antioksidan düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁶ Hipoglisemik etkileri ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada streptozosin ile diabet oluşturulan ratlara 14 gün süre ile 20 mg/kg dozunda CS verilerek, bazal insülin değerlerinde değişiklik olmaksızın kan şekerinin normale döndüğü gözlenmiştir.⁹⁹

Uygulanacak CSE'nin dozu hakkında yapılan literatür taraması sonunda çalışmamızda, literatürde CSE ile ilgili 20 mg/kg doz uygulamayı uygun gördük.

Saito ve Shimizu⁵ sıçanlarda midpalatal ekspansiyon esnasındaki değişik doz ve frekanslardaki düşük dozlu Ga-A1-As diode laserin farklı günlerde uygulamasının kemik stimülasyon üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada, radyasyon uygulanan ve uygulanmayan gruplarda apareylerin tatbik edilmesinden sonra ilk üç güne kadar kilo kaybının olduğunu sonraki günlerde bu durumun düzeldiğini belirtmişlerdir. Sawada ve Shimizu¹⁴⁰ sıçanlarda genişlemiş midpalatal sutura enjekte edilen TGF- β_1 ile ilgili çalışmalarında deney hayvanlarının kilolarında birinci günde yaklaşık %5 lik bir azalmanın olduğunu daha sonraki günlerde bu kilo kaybında düzelmeye başladığını bildirmişlerdir. Kanekawa ve Shimizu¹⁶³ sıçanlarda ekspansiyon uygulaması sonrasında kilo kaybının ilk iki gün olduğunu daha sonra deney grubu ile kontrol grubu arasında fark olmadığını belirtmiştir.

Southard ve Forbes,¹⁷⁰ premaksiller genişletme yaptıkları ratların %75'inde bir miktar kilo kaybı olduğunu, bu kaybın oldukça değişken olduğunu ve premaksillaya uygulanan kuvvetin miktarı ile korelasyon olmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda uyguladığımız zembereğin uygulanması esnasında ve sonrasında apereyin yerleşimine bağlı hayvanlarda herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Deneklerde uygulanan operasyonlar sonrasında ilk üç gün bir miktar kilo azalması gözlemlense de daha

sonra deneklerin başlangıç kilolarına ulaştığı ve sağlık durumlarının normal olduğu görüldü. Bu bulgularımız diğer araştırmacılarla paralellik göstermektedir.^{143,144}

Literatüre göre Antioksidandan zengin besinlerin cerrahi işlem öncesinde ve sonrasında yetişkin hastalar için faydalı olacağı söylenmiştir. Gavino ve ark.,¹⁷⁷ kısmen hepatektomi yapılmış ratlarda besinsel antioksidanların lipid peroksidasyonuna ve karaciğer rejenerasyonuna olan etkisini incelemişlerdir. Ratlar cerrahi işlem öncesi antioksidan bileşiklerden zengin besinlerle 6 hafta besletilmiştir. Sonuç olarak, besinsel antioksidanların lipid peroksidasyonun azalmasına ve cerrahi işlem sonrası karaciğer rejenerasyonunun arttığını göstermiştir.

Kara ve ark.,¹⁷³ N.Sativa (Nigella Sativa) ve ana bileşeni timokinonun (TQ) kemik üzerine etkisini incelemiştir. Çalışmada ratların midpalatal suturunda 5 günlük ekspansiyon yapmış, 12 gün retansiyonda tutulmuştur. Birinci gruba ekspansiyondan 40 gün öncesinde ve sonrasında TQ verilmiş, ikinci gruba ekspansiyon ve retansiyon döneminde vermiş, üçüncü grupta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiş. 40 gün öncesinde TQ verilen grupta diğer gruplara göre kemik yapımında belirgin bir farklılık olduğu saptanmıştır.

Uysal ve ark.,¹⁴⁵ işlemden 40 gün öncesinde diğer gruplara göre boronun kemik rejenerasyonuna erken safhada etkili olduğunu bulmuşlar. Buna bağlı olarak Boron kullanımını tavsiye etmişlerdir.

Çalışmamızda beş günlük ekspansiyonu takiben, ikinci gruba bir hafta; dördüncü gruba iki hafta olacak şekilde CSE verilmiştir. Yeni kemik alanı, hacmi ve bağ doku alanı ve hacmi yönünden ikinci grupta birinci gruba göre daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak farklılık bulunmuş, üçüncü ve dördüncü gruplar arasında sayısal bir farklılık olmasına rağmen istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Bu da bize CSE'nin erken dönemde kemik iyileşmesinde etkili olduğu sonucunu göstermektedir.

Ekström ve arkadaşları,¹⁷⁸ 10 yaşındaki bir erkek çocukta RME'yi takiben midpalatal suturdaki mineralizasyonu incelemişlerdir. 1 ay boyunca suturun mineral içeriğinde hızlı artış olduğunu, 2. ayda ise artışın daha yavaş olduğunu göstermişlerdir. Suture yeniden organize olduğunda ise, mineralizasyon seviyesinin başlangıçtaki seviyesine geri döndüğünü ve mineral miktarının her bölgede hemen hemen eşit olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, İki haftalık grupta istatistiksel olarak fark bulunamamasının sebeplerini şu şekilde açıklayabiliriz

1. Ekström'ün ikinci aydaki mineralizasyon içeriğinin yavaş olduğunu, çalışmamızdaki iki haftalık rat grubu ve insan ile karşılaştırıldığında iki aya denk geldiği düşünüldüğünde bu farklılığın sebebi bu şekilde açıklanabilir.

2. CSE kemikleşme üzerine erken dönemde etkili iken geç dönemde etkisi olmayabilir. Bu olasılığın da kesin cevabını yapılması gereken diğer çalışmalardan elde edebiliriz.

3. Diğer bir sebebi de CSE sistemik verildiği için hormonal metabolizma mevcut duruma cevap verip kimyasal reaksiyonların oluşup etkisini göstermesi geç döneme rastlamış olabilir.

Kara ve ark.¹⁷³ ratlarda yapmış oldukları çalışmada timoquinone'un histomorfometrik inceleme sonrasında kapiller sayısında bir artış gösterdiğini söylemiştir.

Ozturk ve ark.¹⁴⁴ ratlarda yapmış oldukları ZA'nın etkisinin immünohistokimyasal olarak incelenmesi sonucu kapiller sayısında artış bulmuşlardır.

Çalışmamızda bundan farklı olarak damar alanı ve damar hacmi yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Bunun sebepleri arasında CSE'nin damar alanı ve hacmine bir etkisinin olmaması olabilir. Diğer sebebi daha önceki çalışmalarda kullanılan histolojik yöntemler olan immünohistokimya ve histomorfometri ile bizim çalışmamızda kullandığımız stereolojik metotlar arasındaki farklılıktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

6 SONUÇLAR

Sistemik olarak uygulanan CSE'nin hızlı genişletme sonrasında rat midpalatal suturundaki kemik oluşumuna etkisinin incelendiği bu çalışmada bulguların değerlendirilmesinde şu sonuçlara varılmıştır :

1. Uygulanan ekspansiyon aygıtı midpalatal suturda genişletme işlemini başarıyla gerçekleştirmiştir.
2. Retansiyon apareyi midpalatal suturda yeterli stabilizasyonu sağlamıştır.
3. Stereolojik inceleme sonunda yeni kemik hacminin ve yeni kemik doku alanında 1 haftalık ilaç grubunda daha fazla olmak üzere 1 haftalık kontrol grubuna göre farklılık bulunmuştur.
4. Stereolojik inceleme sonunda yeni kemik hacminin ve yeni kemik doku alanında 2 haftalık ilaç grubunda 2 haftalık kontrol grubuna göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.
5. Stereolojik inceleme sonunda gruplar arasındaki Bağ Doku alanı ve Bağ Doku Hacmi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında 1 hafta ilaç uygulanan grupta 1 hafta kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur.
6. Stereolojik inceleme sonunda gruplar arasındaki Bağ Doku alanı ve Bağ Doku Hacmi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında 2 hafta ilaç uygulanan grupta 2 hafta kontrol grubuna göre daha fazla bulunmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.
7. Gruplar arasındaki damar alanı ve damar hacmi arasında bir farklılık bulunmamıştır.

Stereolojik değerlendirmeler sonucunda 1 haftalık grupta CSE'nin hızlı genişletme sonrasında rat midpalatal suturundaki erken dönemde kemik oluşumunu artırdığı tespit edilmiştir.

7 KAYNAKLAR

1. Ülgen M. Ortodontik anomaliler, sefalometri, etiyojoloji, büyüme ve gelişim tanı. *Yeditepe Üniversitesi yayınları*. 2000:244–5.
2. Timms DJ, Vero D. The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to midpalatal synostosis. *Br J Oral Surg*. 1981;19(3):180–96.
3. Bishara E, Ortho D, Staley RN. Maxillary expansion :Clinical implications. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1987;91:3–14.
4. Gardner E, Kronman H. Cranioskeletal displacements caused by rapid palatal expansion in the rhesus monkey. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1971;59:146–155.
5. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat Expansion of Midpalatal Suture. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1997;5(111):525–532.
6. Timms D. *Rapid maxillar expansion*. Chicago: Quintessence Publishing Co; 1981.
7. Haas A. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod*. 1961;31:73–91.
8. Vig P, Hall D, Warren D. Quantitative evaluation of nasal airflow in relation to facial morphology. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1981;(79):263–272.
9. Subtelny J. Facial maldevelopment and corrective dentofacial orthopedics. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1980;89:214–223.
10. Arat M, İşeri H, İşeri V. İskeletsel açık kapanışa yol açan faktörlerin sagittal yüz yapısına göre incelenmesi. *Türk Ortodonti Dergisi*. 1996;9(2):155–162.
11. Trask G, Shapiro G, Shapiro P. The effects of perrenial allergic rhinitis on dental and skeletal development: A comparison of sibling pairs. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1987;(92):286–293.
12. Hawes R, Kutin G. Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitionsand mixed dentitions. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1969;56:491–504.
13. Harvold E, Vargervik K. Experiments on the development of dental malocclusions. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1972;(61):38–44.
14. Graber T. *Current orthodontic concepts and techniques*. Saunders; 1975.
15. Thilander B, Wahlund S, Lennartsson B. The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite. *Eur J Orthod*. 984;6(1):25–34.

16. Proffit W. *Contemporary of Orthodontics*. 3rd ed. Mosby Co. 2000.
17. McNamara J a. Maxillary transverse deficiency. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2000;117(5):567–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799117>.
18. Angell E. Treatment of irregularities of the permanent or adult teeth. *Dental Cosmos*. 1860;1:540–544.
19. Thorne N. Expansion of maxilla;spreading the midpalatal suture; measuringthe widening of the apical base and nasal cavity on serialroentgenograms. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1960;(46):626.
20. Ricketts R. The influence of orthodontic treatment on facial growth and development. *Angle Orthod*. 1960;30:103–133.
21. Wertz R. Changes in nasal airflow incident to rapid maxillary expansion. *Angle Orthod*. 1968;38:1–9.
22. Isaacson R, Ingram A. Forces produced by rapid maxillary expansion II: Forces present during treatment. *Angle Orthod*. 1964;34:261–270.
23. Harberson V, Myers D. Midpalatal suture opening during functional posterior crossbite correction. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1978;74:310–313.
24. DJ. T. Rapid maxillary expansion. *Quintessence Publishing Co. Inc. Chicago, Illinois*. 1981:19–222.
25. Toroğlu S, Uzel I. Asymmetric maxillary expansion(AMEX) appliance for treatment of true unilateral posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2002;122:164–173.
26. Darendeliler M, Jojo J. Light maxillary expansion forces with the magnetic expansion device: A preliminary investigation. *Eur J Orthod*. 994;16:479–490.
27. Hanson M, Barnard L. Tongue-thrust in preschool children. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1970;58(3):268–75.
28. Lione R, Ballanti F, Franchi L, Baccetti T, Cozza P. Treatment and posttreatment skeletal effects of rapid maxillary expansion studied with low-dose computed tomography in growing subjects. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2008;(134):389–92.
29. Garrett B, Caruso J, Rungcharassaeng K, Farrage J, Kim J, Taylor G. Skeletal effects to the maxilla after rapid maxillary expansion assessed with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2008;8(134):1–11.
30. Garib D, Henriques J, Janson G, Freitas M, Coelho R. Rapid Maxillary Expansion-Tooth Tissue-Borne Versus Tooth-Borne Expanders: A Computed Tomography Evaluation of Dentoskeletal Effects. *Angle Orthod*. 2005;(75):548–557.

31. Chung CH FB. Skeletal and dental changes in the sagittal, vertical, and transverse dimensions after rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004;126:569–575.
32. Cameron CG, Franchi L, Baccetti T MJ. Long-term effects of rapid maxillary expansion: A posteroanterior sefolometric evaluation. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2002;121:129–135.
33. Garib DG, Henriques JFC, Janson G, Freitas MR CR. Rapid Maxillary Expansion-Tooth Tissue-Borne Versus Tooth-Borne Expanders: A Computed Tomography Evaluation of Dentoskeletal Effects. *Angle Orthod.* 2005;75:548–557.
34. Proffit W, Fields H, Sarver D. *Contemporary Orthodontics.* 4th ed. Mosby Elsevier; 2007:498–502.
35. Haas A. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod.* 1961;31:73–90.
36. Wertz R. Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *Am J Orthod.* 1970;58:41–66.
37. Haas J. Palatal expansion: Just beginning to dentofacial orthopedics. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1970;(57):219–255.
38. Wertz R, Dreskin M. Midpalatal suture opening: a normative study. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1977;71(4):367–81.
39. Davis W, Kronman J. Anatomical changes induced by splitting of the midpalatal suture. *Angle Orthod.* 1969;39:126–132.
40. Walters R. Facial changes in the Macaca mulatta monkey by orthopedic opening of the midpalatal suture. *Angle Orthod.* 1975;45:169–179.
41. Greenbaum K, Zachrisson B. The effect of palatal expansion therapy on the periodontal supporting tissues. 81:12–21.
42. Barber A, Sims M. Rapid maxillary expansion and external root resorption in man: a scanning electron microscope study. *Am J Orthod.* 1981;(79):630–652.
43. Langford S. Root resorption extremes resulting from clinical RME. *Am J Orthod.* 1982;(81):371–377.
44. Braun S, Bottrel A, Lee K, Lunazzi J, Legan H. The biomechanics of rapid maxillary sutural expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2000;11(18):257–261.
45. Lagrevere M, Major P, Flores-Mir C. Long-term Skeletal Changes with Rapid Maxillary Expansion: A Systematic Review. *Angle Orthod.* 2005;75:1046–1052.
46. Garib D, Henriques F, Carvalho PE, Gomes D. Longitudinal Effects of Rapid Maxillary Expansion A Retrospective Cephalometric Study. *Angle Orthod.* 2007;(77):442–448.

47. Chung C, Font B. Skeletal and dental changes in the sagittal, vertical, and transverse dimensions after rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2004;126:569–575.
48. Lima A, Lima A, Filho R, Oyen O. Spontaneous mandibular arch response after rapid palatal expansion: a long-term study on Class I malocclusion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2004;(126):576–582.
49. Toygar Memikoglu U, Işeri H. Effects of a bonded rapid maxillary expansion appliance during orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 1999;(69):251–256.
50. Graber T, Vanarsdall R. *Current principles and techniques*. Mosby Co. 2000.
51. MacNamara J, Brudon W. *Orthodontic and Orthopedic Treatment in the Mixed Dentition*. Needham Press; 1993.
52. Anon. Biederman W. Rapid correction of Class III malocclusion by midpalatal expansion. *91 Am J Orthod* 1973; 63:47-55. Biederman W. *Rapid correction of Class III malocclusion by midpalatal expansion*.
53. Howe R. Palatal expansion using a bonded appliance. Report of a case. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1982;(82):464–468.
54. Vardimon A, Graber T, Voss L, Verrusio E. Magnetic versus mechanical expansion with different force thresholds and points of force application. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1987;(92):455–66.
55. Darendeliler M, Strahm C, Joho J. Light maxillary expansion forces with the magnetic expansion device. A preliminary investigation. *Eur J Orthod*. 1994;(16):479–90.
56. Ardnt W. Nickel titanium palatal expander. *J Clin Orthod*. 1993;(27):129–137.
57. Björk A, Skieller V. Growth in width of the maxilla by the metallic implant method. *Scand J Plast Reconst Surg*. 1974;8:26–33.
58. Hershey H, Stewart B, Warren D. Changes in nasal airway resistance associated with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1976;3(69):274–284.
59. Persson M, Thilander B. Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1977;(72):42–52.
60. Hicks E. Slow maxillary expansion: A clinical study of the skeletal versus dental response to low magnitude force. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1978;(73):121–141.
61. Mcnamara J, Brudon W. *Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. Needham Press; 2002.
62. Isaacson R, Murphy T. Some effects of rapid maxillary expansion in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod*. 1964;(34):143–154.

63. Bell R. A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1982;(81):32–36.
64. Sarı Z, Uysal T, Üşümez S, Başçiftçi F. Rapid maxillary expansion .Is it beter in the mixed or permanent dentition? *Angle Orthod*. 2003;(73):654–661.
65. Zimring J, Isaacson R. Forces produced by rapid maxillary expansion. III. Forces present during retention. *Angle Orthod*. 1965;(35):170–186.
66. Halazonetis D, Katsavrias E, Spyropoulos M. Changes in cheek pressure following rapid maxillary expansion. *Eur J Orthod*. 1994;(16):295–300.
67. Pogrel M, Kaban L, Vargervik K, Baumrind S. Surgically assisted rapid maxillary expansion in adults. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg*. 1992;(7):37–41.
68. Cameron C, Franchi L, Baccetti T, Mcnamara J. Long-term effects of rapid maxillary expansion: A posteroanterior cephalometric evaluation. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2002;(121):129–135.
69. Debbane E. A cephalometric and histologic study of the effects of orthodontic expansion of the midpalatal suture of the cat . *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1958;44:187–219.
70. Mew J. Relapse following maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1983;(83):56–61.
71. Bshara SE SR. Maxillary expansion: Clinical implications. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1987;91:3–14.
72. Ekström C, Henrikson C, Jensen R. Mineralization in the midpalatal suture after orthodontic expansion. *Am J Orthod*. 1977;4(71):449–455.
73. Haas A. The treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod*. 1965;35:200–217.
74. Korkhaus G. Present orthodontic thought in Germany: Jaw widening with active appliances in cases of mouth breathing. *Am J Orthod*. 1960;(46):187–206.
75. Timms D, Trenouth M. A quantified comparison of craniofacial form with nasal respiratory function. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1988;(94):216–221.
76. Küçükkeleş N, Ceylanıǧlu C. Changes in lip, cheek and tongue pressures after rapid maxillary expansion using a diaphragm pressure transducer. *Angle Orthod*. 2003;(73):662–668.
77. Akay T. Palme yay4nc4l4k. Ankara. 126-149. *Genel histoloji Palme yayıncılık*. 2001:126–149.
78. Guyton A, Hall J. Textbook. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia. 1996;(W.B.Saunders Company,):985–1002.

79. Ganong WF. Ganong W.F., 1996:471-487. *Review of Medical Physiology. Tercüme: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Tıbbi Fizyoloji*. 1996;(İstanbul: Barış Kitabevi):471–487.
80. Sommerfeldt D, Rubin C. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J*. 2001;10(2):86–89.
81. Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996:985–1002.
82. Roberts W, Hartsfield J. Bone development and function: genetic and environmental mechanisms. *Seminars in Orthodontics*. 2004;10:100–122.
83. Marks SJ, Popoff S. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat*. 1988;183:1–44.
84. Tekelioğlu M. *Genel Tıp Histolojisi*. 1993:138–147.
85. Janquerira L, Carnerio J. Basic Histology,. In: *Barış Kitabevi*.; 2005:170–195.
86. Türker N. Alveolar distraksiyon osteogenezisinde kemik rejenerasyonunun histolojik ve radyolojik olarak incelenmesi. 2003.
87. Vaes G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;(231):239–71.
88. Roodman G. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev*. 1996;17:308–332.
89. Kierszenbaum AL, Demir R. Histoloji ve hücre biyolojisi. *Palme Yayıncılık, Ankara*. 2006:132–133.
90. Fang T, Nacamuli R, Song H, Fong K, Warren S, Salim A. Creation and characterization of a mouse model of mandibular distraction osteogenesis. *Bone*. 2004;34:1004–1012.
91. Hou B, Fukai N, Olsen B. Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. *Bone*. 2007;40:1483–1493.
92. Griffitis HR, Lunec J, In Arouma OI, Halliwell B. *Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases*. 1998:327–366.
93. Çoban T. Türkiye ' de Halk Arasında Kullanılan Bazı Bitkilerin Antioksidan Aktivite Potansiyellerinin Değerlendirilmesi Proje Yürütücüsü : *Ankara Üniversitesi Bilimsel araştırma projesi*. 2007.
94. Freedman R. Famine foods-Capparidaceae. Available at: www.hort.purdue.edu/newcrop/Faminefoods/ff_indices/ff_family_cd.html-7k cappariciadeae.html.

95. Bağcı C, Şimşek S. Capparis ovata Farelerde karaciğer enzimleri ile bazı kan parametreleri üzerine etkisi. *Genel Tıp Dergisi*. 1999;(9):123–125.
96. Tesoriere L, Butera D, Gentile C. Bioactive components of caper (Capparis spinosa L.) from Sicily and antioxidant effects in a red meat simulated gastric digestion. *J of Agric and food chem*. 2007;55(21):8465–71.
97. Germano M, Pasquale R, Angelo V, Catania S, Silvari V, Costa C. Evaluation of Extracts and Isolated Fraction from Capparis spinosa L. Buds as an Antioxidant Source. *J Agr F Chem*. 2002;(50):1168–1171.
98. Yadav P, Sarkar S, Bhatnagar D. Action of capparis decidua against alloxan induced oxidative stress and diabetes in rat tissues; *Pharmacol Res*. 1997;(36):221–228.
99. Eddauks M, Lemhadri A, Mihel J. Caraway and Capper: potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2004;(94):143–148.
100. Purohit A, Vyas K. Hypolipidaemic efficacy of Capparis decidua fruit and shoot extracts in cholesterol fed rabbits. *Indian J Exp Biol*. 2005;(43):863–866.
101. Gadgoli C, Mishra S. Antihepatotoxic activity of p-methoxy benzoic acid from capparis spinosa. *J Ethnopharmacol*. 1999;(66):187–192.
102. Bajjal R, Patel N, Kolhapure S. Evaluation of efficacy and safety of Liv.52 DS tablets in acute viral hepatitis: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial. *Med Update*. 2004;(12):41–53.
103. Al Said M, Abdelsattar E, Khalifa S, El Feraly F. Isolation and Identification of an anti-inflammatory principle from Capparis spinosa. *Pharmazie*. 1988;(43):640–641.
104. Agel M, Parmar N, Mossa J, Al-Yahya M, Al-Said M, Tariq M. Anti-inflammatory activity of some Saudi Arabian medicinal plants. *J Inflammation Res*. 1986;(17):383–384.
105. Ghule B, Murugananthan G, Yeole P. Analgesic and antipyretic effects of Capparis zeylanica leaves. *Fitoterapia*. 2007;(78):365–369.
106. Trombetta D, Occhiuto F, Perri D, Puglia C, Santagati N, De Pasquale A. Antiallergic and antihistaminic effect of two extracts of Capparis spinosa L. flowering buds. *Phytother Res*. 2005;(19):29–33.
107. Shytayeh A, Ghdeib A. Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses*. 1999;(42):665–672.
108. Sama W, Ajaiyeoba E. Phytochemical and Antimicrobial Studies of Capparis thoningii and Capparis tomentosa. *Phcog Mag*. 2006;(2):119–122.
109. Mahasneh A. Screening of some indigenous Qatari medicinal plants for antimicrobial activity. *Phytother Res*. 2002;(16):751–752.

110. Angelini G, Vena G, Filotico R, Foti C, Grandolfo M. Allergic contact dermatitis from *Capparis spinosa* L. applied as wet compresses. *Contact dermatitis*. 1991;(24):382–383.
111. Kour H, Perkins M. *The free radical chemistry of food additives*,. In Ed: Arv. New York; 1991.
112. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*. 2004;(15):91–96.
113. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *Faseb*. 1995;(9):526–533.
114. Southorn P, Powis G. Free radicals in medicine. *Mayo Clin Proc*. 1988;(63):381–389.
115. Datta C, Gupta J, Sarkar A, Sengupta D. Effects of organophosphorus insecticide phosphomidon on antioxidant defence components of human erythrocyte and plasma. *Indian J Exp Biol*. 1992;(30):65–67.
116. Young S, Parthasarathy S. Why are low density lipoproteins atherogenic. *West J Med*. 1994; 160: 153-164. 1994;(160):153–164.
117. Spallholz J. Selenium and glutathione peroxidase: Essential nutrient and antioxidant component of the immun system. *Adv Exp Med Biol*. 1990;(262):145–158.
118. Duman H. Talasemi Major hastalarında Kapari Ovata'nın antioksidan etkisinin araştırılması. 2009.
119. Mitchell JB, Russo A. The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity. *Br. J. Cancer*. 1987;3(55):96–104.
120. Kılbaş S. L-name hipertansif ratlarda lisinoprilin beyinde lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkisi. 2006.
121. Onat T, Emerk K, Sönmez E. *İnsan biyokimyası*. Palme yayıncılık; 2002:487–488.
122. Gürdal F, Ademoğlu E. *Biyokimya*. Nobel Kitabevi; 2005:746–747.
123. Spallholz J. Selenium and glutathione peroxidase: Essential nutrient and antioxidant component of the immun system. *Adv Exp Med Biol*. 1990;(262):145–158.
124. İşbir T. Antioksidan Sistemler. Endotel. *İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu*. 1994:92–98.
125. Weibel E. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *International Rev Cytology*. 1969;26:235–302.
126. Ünal B, Canan S. Important source of errors of the old and biased methods used for counting objects in microscopical specimens and novel approaches to solving these problems. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2002;1(22):1–7.

127. Sterio D. The unbiased estimation of number and size of arbitrary particles using the disector. *J Microscopy*. 1984;(134):127–136.
128. Weibel E. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol*. 1969;(26):235–302.
129. Odacı E, Yıldırım Ş, Bahadır A, Canan S, Şahin B, Baş O, Bilgiç S, Kaplan S. Yeni Stereolojik Yöntemlerin Olası Hata Kaynakları ve Çözüm Yolları. *T Klinik Tıp Bilimleri*. 2004;(24):78–86.
130. Canan S. <http://stereoloji.tripod.com/stereo.html>.
131. Nyengaard J. Stereologic methods and their application in kidney. *J Am SocNephrol*. 1999;(10):1100–23.
132. Adkins MD, Nanda RS CG. Arch perimeter changes on rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1990;97(3):194–198.
133. Biederman W. Rapid correction of Class III malocclusion by midpalatal expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1973;63:47–55.
134. Ten Cate AR, Freeman E DJ. Sutural development structure and its response to rapid expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1977;71:622–636.
135. JA. H. Palatal expansion: Just beginning to dentofacial orthopedics. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1970;57:219–255.
136. Cotton L. Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1978;73:1–23.
137. Haas A. Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *Angle Orthod* 1980; 50:189-217. *Angle Orthod*. 1980;50:189–217.
138. Hicks E. Slow maxillary expansion. A clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force. *Am J Orthod*. 1978;73:121–141.
139. Muguerza O, Shapiro P. Palatal mucoperiostomy: an attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1980;78:548–558.
140. Sawada M, Shimizu N. Stimulation of bone formation in the expanding mid-palatal suture by transforming growth factor-H1 in the rat. *Eur J Orthod*. 1996;18:169–179.
141. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power-laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1997;(111):525–532.
142. Chang H, Garetto L, Katona T, Potter R, Roberts W. Angiogenic induction and cell migration in an orthopaedically expanded maxillary suture in the rat. *Arch Oral Biol* 1996; 41:985-994. 1996;41:985–994.

143. Oztürk F, Babacan H, Gümüş C. Effects of zoledronic acid on sutural bone formation: a computed tomography study. *Eur J Orthod*. 2012;34(2):141–6.
144. Oztürk F, Babacan H, Inan S, Gümüş C. Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2011;140(1):e31–41.
145. Uysal T, Üstdal A, Sönmez M, Öztürk F. Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. . *Angle Orthod*. 2009;(79):984–90.
146. Garrett I, Boyce B, Oreffo R. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest*. 1990;85:632–9.
147. Houghton P, Heras B, Hoult J. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med*. 1995;61:33–36.
148. Bai X, Lu D, Bai J, Zheng H, Bai XC, Lu D, Bai J, Zheng H, Ke ZY, Li XM, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314:197–207.
149. Galli C, Passeri G, Macaluso G. Wnts and oxidative stress-induced bone loss: new players in the periodontitis arena? *J Periodontol Res*. 2011;46:397–406.
150. Ha H, Lee J, Kim H, Lee Z. α -Tocotrienol inhibits osteoclastic bone resorption by suppressing RANKL expression and signaling and bone resorbing activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;(406):546–51.
151. Lean J, Davies J, Fuller K, Jagger C, Kirstein B, Partington G, Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest* 2003. 2003;112(915-23).
152. Toker H, Ozan F, Özdemir H, Eren K, Yeler H. A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2008;79:1089–94.
153. Gallardo-Williams M, Chapin R, King P. Boron supplementation inhibits the growth and local expression of IGF-1 in human prostate adenocarcinoma (LNCaP) tumors in nude mice. *Toxicol Pathol*. 2004;32(73-8).
154. Pratt D. Lipid Antioxidants in plant tissue. *J Food Sci*. 1965;30(5):737–741.
155. Cavallini L, Bindolt A, Siliprandi N. Comparative evaluation of antiperoxidative action of silymarin and other flavonoids. *Pharmacol Res Commun*. 1978;10:133–36.
156. Larson R. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry*. 1988;27:969–978.
157. Wong R, Rabie A. Effect of quercetin on bone formation. *Journal of orthopaedic research*. 2008;26(8):1061–6.

158. Cleall J, Bayne D, Posen J. Expansion of the midpalatal suture in the monkey. *Angle Orthod.* 1965;35:23–35.
159. Takahashi I, Mizoguchi I, Nakamura M. Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in 92 rats. *Bone.* 1996; 18:341-348. *Bone.* 1996;(18):341–348.
160. Morndal O. The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue. *Eur J Orthod.* 1987;9:288–294.
161. Öztürk F. Zoledronik asit uygulamasının hızlı genişletme sonrasında rat sagittal suturundaki kemik oluşumuna ve relaps üzerine etkisinin incelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı Doktora Tezi.* 2008.
162. Storey E. Tissue response to the movement of bones. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1973;64:229–247.
163. Kanekawa M, Shimizu N. Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1998;(114):646–653.
164. Darı O. Sıçanlarda midpalatal ekspansiyon uygulamasında düşük doz laser etkilerinin incelenmesi. *Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.* 2002.
165. Poole T. The ufaw handbook on the care and management of laboratory animals. *Sixth Edition. Harlow: Longman Group, U.K. Ltd. Page 322.* 1987.
166. Steenvoorden G, Van de Velde J, Prahl Andersen B (1990): The effect of duration and magnitude of tensile mechanical forces on sutural tissue in vivo. *Eur J Orthod.* 1990;(12):330–339.
167. Miyawaki S, Forbes D. The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the sprague-dawley rat . *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1987;92(123-133).
168. Lee K, Sugiyama H, Imoto S. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod.* 2001;(71):265–273.
169. Morndal O. The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue. *Eur J Orthod.* 1987;9:288–294.
170. Southard K, Forbes D. The effects of force magnitude on a sutural model: a quantitative approach. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1988;(93):460–46.
171. Zahrowski J, Turley P. Force magnitude effects upon osteoprogenitor cells during premaxillary expansion in rats. *Angle Orthod.* 1992;(62):197–202.
172. Takahashi O. Histological investigations on the effect of interrupted expansion force applied to the midpalatal suture in the rat. *Nihon Univ J Oral Sci.* 1990;(16):212–236.

173. Kara MI, Erciyas K, Altan AB, Ozkut M, Ay S, Inan S. Thymoquinone accelerates new bone formation in the rapid maxillary expansion procedure. *Arch Oral Biol.* 2012;57(4):357–63.

174. Xu Y, Wei W. A comparative study of systemic subantimicrobial and topical treatment of minocycline in experimental periodontitis of rats. *Arch Oral Biol.* 2006;(51):794–803.

175. Al-Ali A, Alkhawajah A, Randhawa M, ShaikhiNA. Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20:25–7.

176. Kamakkannan N, Prince P. Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *Mol Cell Biochem.* 2006;(293):211–219.

177. Gavino V, Dillard C, Tappel A. Effect of dietary vitamin E and Santoquin on regenerating rat liver. *Life Science.* 1985;36:1771–7.

178. Ekström C, Henrikson C, Jensen R. Mineralization in the midpalatal suture after orthodontic expansion. *Am J Orthod.* 1977;4(71):449–455.

{Bibliography}

8 ÖZGEÇMİŞ

07.10.1983 tarihinde Ankara'da doğdum. Nazife Hatun İlköğretim okulunda okudum. Lise eğitimime St.James High School'da başladım ve Sokullu Mehmet Paşa Lisesi'nde tamamladım. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldum. 2008 Eylül döneminde Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Bölümü'nde doktora eğitimime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.