



T.C.

ALTINBAŞ ÜNİVERSİTESİ

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ortodonti Ana Bilim Dalı

**MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME YAPILAN
SIÇANLARDA KURKUMİN UYGULAMASININ
YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİ**

Eda SOYLU ÖZKAN

Doktora Tezi

Danışman

Prof. Dr. Sabri İlhan RAMOĞLU

İstanbul, 2025

**MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME YAPILAN SIÇANLARDA
KURKUMİN UYGULAMASININ YENİ KEMİK OLUŞUMUNA
ETKİSİ**

Eda SOYLU ÖZKAN

Ortodonti Ana Bilim Dalı

Doktora Tezi

ALTINBAŞ ÜNİVERSİTESİ

2025

“Eda SOYLU ÖZKAN” tarafından hazırlanmış ve 12/06/2025 tarihinde sunulmuş “MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME YAPILAN SIÇANLARDA KURKUMİN UYGULAMASININ YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİ” başlıklı tez Ortodonti Ana Bilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sabri İlhan RAMOĞLU
Danışman

Tez Savunma Sınavı Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Sabri İlhan RAMOĞLU	Klinik Bilimler Bölümü, Altınbaş Üniversitesi	_____
Prof. Dr. Korkmaz SAYINSU	Klinik Bilimler Bölümü, Altınbaş Üniversitesi	_____
Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ÇOŞKUN	Klinik Bilimler Bölümü, Altınbaş Üniversitesi	_____
Prof. Dr. Arzu ARI DEMİRKAYA	Klinik Bilimler Bölümü, İstanbul Okan Üniversitesi	_____
Prof. Dr. Çağla ŞAR	Klinik Bilimler Bölümü, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi	_____

Bu tezin Doktora tezi olarak bütün şartları sağladığını beyan ederim.

Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik davranışlara uygun olarak edinildiğini ve sunulduğunu beyan ederim. Ayrıca, bu kuralların ve davranışların gerektirdiği şekilde, bu çalışmada, orijinal olmayan tüm materyalleri ve sonuçları tamamen alıntı yaptığımı ve referans gösterdiğimi de beyan ederim.

Eda SOYLU ÖZKAN

İmzası

XXXXXX

İTHAF

Hayatımın her alanında beni destekleyen sevgili anneannem Raziye SAĞLAM'A ithaf ediyorum.



ÖNSÖZ

Bu tez, Altınbaş Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Dairesi Başkanlığı tarafından TEZP 2023-4 numaralı proje ile desteklenmiştir.



ÖZET

MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME YAPILAN SIÇANLARDA KURKUMİN UYGULAMASININ YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİ

SOYLU ÖZKAN, Eda

Doktora Tezi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Altınbaş Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Sabri İlhan RAMOĞLU

Tarih: Haziran / 2025

Sayfa: 99

Kurkuminin çeşitli moleküler yapıları kemik yapımında rol oynar.

Çalışmamızın amacı kurkumin uygulaması ile maksiller sutural genişletme yapılan sıçanlarda yeni kemik oluşumunu histomorfometrik olarak değerlendirmektir.

Çalışmamızda 8 haftalık 32 adet erkek albino Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar; Grup 1 (yüksek doz kurkumin), Grup 2 (düşük doz kurkumin) ve Grup 3 (pozitif kontrol) grubu olarak 3 deney ve Grup 4 (negatif kontrol) grubu olarak rastgele 4 eşit gruba ayrıldı.

Genişletme süresi boyunca her gün (5 gün) ve retansiyon döneminde gün aşırı 1.gruba 200 mg/kg dozunda, 2. Gruba 100mg/kg dozunda kurkumin oral gavaj yoluyla sistemik olarak verilmiştir.3. gruba genişletme uygulanmış, 4. gruba ise herhangi bir işlem yapılmamıştır.

Kurkumin Sigma Aldrich firmasından (Germany) temin edilmiştir. Tween 80 çözeltisi ile 25mg/ml hacimde kurkumin çözülerek süspansiyon elde edilmiştir.

Tüm gruplara 5 gün boyunca maksiller keser dislere yerleştirilen heliksli zemberekler yardımıyla 30 gr kuvvet uygulanmıştır. Genişletmeden sonra 12 gün boyunca retansiyon uygulandı.

Sutur bölgesindeki kemik rejenerasyonu histomorfometrik olarak değerlendirilmiştir.

Histolojik bulgular değerlendirildiğinde; osteoblast, osteoklast, kapiller sayısı, yeni kemik formasyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu, Kollajen I, osteopontin, osteokalsin ve TNF alfa değerleri açısından gruplar arasında bir fark yoktur.

Düşük doz kurkumin grubu olan Grup1; fibröz kallus formasyonu değerleri açısından Grup3 ve Grup4 göre anlamlı olarak daha yüksektir. Proksimal osteotomi birleşimi ve distal osteotomi hattı değerleri açısından Grup4'ün değerleri; Grup1 ve Grup2'ye göre anlamlı derecede düşük çıktı. Korteks remodelling değerleri Grup2'de diğer gruplara göre yüksek çıkmasına rağmen anlamlı bir fark yoktur.

ELISA test sonuçlarına göre gruplar arasında MDA düzeyleri açısından gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Grup3 ve Grup4 SOD düzeyleri açısından Grup1 ve Grup2'ye göre anlamlı şekilde yüksekti.

Çalışmamızın sıfır hipotezi ‘‘Sıçanlarda kurkumin kullanımının hızlı üst çene genişletmesi sonucunda maksiller suturda yeni kemik formasyonuna etkisi vardır.’’ kısmi olarak reddedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yeni Kemik Oluşumu, Kurkumin, Sıçan, Maksiller Sutural Genişletme, Histomorfometri.

ABSTRACT

EFFECT OF CURCUMIN ON NEW BONE FORMATION IN MID PALATAL SUTURE AFTER RAPID MAXILLARY EXPANSION IN RATS

SOYLU ÖZKAN, Eda

PhD., Department of Orthodontics, Altınbaş University

Supervisor: Prof. Dr. Sabri İlhan RAMOĞLU

Date: June / 2025

Pages: 99

Various molecular structures of curcumin play a role in bone formation.

The aim of our study was to histomorphometrically evaluate new bone formation in rats that underwent maxillary sutural expansion with curcumin application.

32 male albino Wistar rats aged 8 weeks were used in our study. The rats were randomly divided into 4 equal groups as Group 1 (high dose curcumin), Group 2 (low dose curcumin) and Group 3 (positive control) as 3 experimental groups and Group 4 (negative control) as Group 4.

During the expansion period, every day (5 days) and every other day during the retention period, 200 mg/kg of curcumin was given to the first group and 100 mg/kg to the second group via oral gavage. Expansion was applied to the third group and no procedure was applied to the fourth group. Curcumin was supplied by Sigma Aldrich (Germany). A suspension was obtained by dissolving curcumin in a volume of 25 mg/ml with Tween 80 solution.

30 gr force was applied to all groups with the help of helical springs placed on maxillary incisors for 5 days. After expansion, retention was applied for 12 days.

Bone regeneration in the suture region was evaluated histomorphometrically.

When histological findings were evaluated; there was no difference between the groups in terms of osteoblast, osteoclast, capillary count, new bone formation, inflammatory cell density, Collagen I, osteopontin, osteocalcin and TNF alpha values.

Low-dose curcumin group Group1; fibrous callus formation values were significantly higher than Group3 and Group4. In terms of proximal osteotomy junction and distal osteotomy line values, Group4 values were significantly lower than Group1 and Group2. Although cortex remodeling values were higher in Group2 than the other groups, there was no significant difference.

According to ELISA test results, there was no statistically significant difference between the groups in terms of MDA levels. Group 3 and Group 4 had significantly higher SOD levels than Group 1 and Group 2.

The null hypothesis of our study, "Curcumin use in rats has an effect on new bone formation in the maxillary sutures as a result of rapid maxillary expansion" was partially rejected.

Keywords: New Bone Formation, Curcumin, Rat, Maxillary Suture Expansion, Histomorphometry.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
TABLO LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ	3
2.1.1 Hızlı Üst Çene Geniştirilmesi Endikasyonları ve Kontraendikasyonları	3
2.1.2 Hızlı Üst Çene Geniştirilmesi Mekanizması ve Etkileri.....	5
2.1.3 Hızlı Üst Çene Geniştirilmesi Pekiştirilmesi ve Relaps.....	6
2.2 ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ İLE SUTURDA KEMİKLEŞME	7
2.2.1 Kemikleşme Türleri	7
2.2.2 Sutura Kemikleşme	8
2.2.3 Ortodontide Kemikleşmeyi Hızlandıran Etkenler.....	9
2.3 DENEY HAYVANLARINDA ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ UYGULAMALARI .	
.....	10
2.3.1 Deney Hayvanlarında Üst Çene Geniştirme Yöntemleri.....	11
2.3.2 Deney Hayvanlarında Üst Çene Geniştirilmesinde Kullanılan Maddeler	12
2.4 KURKUMİN	15
2.4.1 Kurkuminin Farmakolojik Özellikleri.....	15
2.4.2 Kurkumin Etki Mekanizması	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18

3.1 DENEY HAYVANLARININ TEMİNİ	18
3.2 DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	18
3.3 KURKUMİN HAZIRLANMASI VE UYGULAMASI.....	20
3.4 MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME UYGULAMASI	24
3.5 DENEYİN SONLANDIRILMASI.....	29
4. BULGULAR	32
4.1 SIÇANLARDA MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME İLE İLGİLİ GÖZLEMSEL BULGULAR.....	32
4.2 HİSTOMORFOMETRİK BULGULAR	34
4.2.1 Deneklerden Maksiller Suture Bölgesinden Alınan Histolojik Kesit Görüntüleri	37
4.3 ELISA TEST BULGULARI	54
4.4 İSTATİKSEL ANALİZLER	56
5. TARTIŞMA.....	57
5.1 DENEY HAYVANI CİNSİ, YAŞI VE AĞIRLIĞI	57
5.2 ÜST ÇENE GENİŞLETME APAREY DİZAYNI.....	58
5.3 DENEY HAYVANINDA GENİŞLETME İÇİN UYGULANAN KUVVET MİKTARI	59
5.4 DENEY HAYVANINDA GENİŞLETME MİKTARI VE RETANSİYON PROTOKOLÜ	61
5.5 DENEY HAYVANINDA KİLO KAYBI	62
5.6 DENEY HAYVANINA UYGULANAN KURKUMİN MİKTARI.....	64
5.7 BULGULARIN DİĞER ÇALIŞMALARLA KARŞILAŞTIRILMASI	66
6. SONUÇ	70
REFERANSLAR	71

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1: Deney Protokolü.	20
Tablo 4.1: Deney Öncesi ve Sonrası Ağırlık Değişimleri.	32
Tablo 4.2: Gruplar Arası Ağırlık Değişimleri.	33
Tablo 4.3: Gruplara İlişkin Değerlendirmeler.	34
Tablo 4.4: Fibröz Kallus Formasyonu Gruplar Arası Dağılımı.....	35
Tablo 4.5: Proksimal Osteotomi Birleşimi Gruplar Arası Dağılımı.....	36
Tablo 4.6: Distal Osteotomi Hattı Gruplar Arası Dağılımı.	36
Tablo 4.7: Süperoksit Dismutaz (SOD) ve Malondialdehit (MDA) Değerleri.	54
Tablo 4.8: Grupların ELISA Sonuçları Açısından Değerlendirilmesi.	55
Tablo 4.9: SOD Değerleri Gruplararası Dağılımı.	56

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1: Deney İşleyiş Şeması.	19
Şekil 3.2: Çalışmada Kullanılan Kurkumin (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany).	21
Şekil 3.3: Hassas Terazî (Necklife, Tianjin, China) ile 0.25 mg/ml Hacminde Hazırlanan Kurkumin Dozu.	21
Şekil 3.4: Kurkumin ve Tween 80 Çözeltisinden Oluşan Süspansiyon Hazırlanmasında Kullanılan Vorteks Karıştırıcı (Velp Scientifica, Usmate, Italy).	22
Şekil 3.5: Çalışmada Kullanılan Kurkumin ve Tween 80 Çözeltisinden Elde Edilen Vorteks Sonrası Süspansiyon.	22
Şekil 3.6: Oral Gavaj KANülü ve Gavaj Yoluyla Süspansiyonun Deneğe Verilmesi.	23
Şekil 3.7: Deneğin Sabitlenmesi.	24
Şekil 3.8: Üst Kesici Dişlere Hazırlanan Oluklar.	25
Şekil 3.9: 0.014-İnç Tam Yuvarlak Paslanmaz Çelikten Hazırlanan Heliksli Zemberek. ..	25
Şekil 3.10: Heliksli Zembereklerin Ligatür Teli ile Deneğe Takılması.	26
Şekil 3.11: Heliksli Zemberekte Kuvvet Ölçer (Correx Hahn Kolb, Stuttgart, Germany) ile 30g Kuvvet Ölçümü.	27
Şekil 3.12: Aktif Genişletme Sonrası 5. Gün Kesici Dişler Arasındaki Oluşan Diastema. 28	
Şekil 3.13: Retansiyon Sürecine Geçerken Heliksli Zembereklerin Pens ile Deaktive Edilme Aşaması (Deneğin Sol Tarafındaki Kompozitin Kırılması Sonucu Oluşan Yumuşak Doku Travması İlk Resimde Görülmektedir).	28
Şekil 3.14: Jelli Biyokimyasal Tüpte Bekletilen Kanlar.	29
Şekil 3.15: Biyokimyasal Tüplerin Konulduğu Santrifüj Cihazı (Heraeus, Labofuge 200, Frankfurt, Germany).	30
Şekil 3.16: Eppendorf Tüplere Alınmış Serumlar.	30

Şekil 4.1: Suture Bölgesinde Osteoblast Hücrelerinin Görüldüğü Kesit.	37
Şekil 4.2: Suture Bölgesinde Osteoklast Hücrelerinin Görüldüğü Kesit.	37
Şekil 4.3: Osteoblast Hücrelerinin Kesitteki Görünümleri.....	38
Şekil 4.4: Osteoklast Hücrelerinin Kesitteki Görünümleri.....	38
Şekil 4.5: Hematoksilen Eozin Boyama ile Suture Hattı Kırmızı x: Premaksiller Suture Proksimalinde Kemikleşme Siyah ok: Kapiller Damarlar.	39
Şekil 4.6: Farklı Kesitlerle Kemik Belirteç Görüntüleri.....	40
Şekil 4.7: Masson Trikrom Boyama ile Suture Hattı (x200).	41
Şekil 4.8: 1.Gruptan (Denek1) Hematoksilen- Eozinofil Boya ile Suture Görüntüsü.	41
Şekil 4.9: 1. Gruptan (Denek1) Masson- Trikom Boya ile Suture Görüntüsü.....	42
Şekil 4.10: 1. Gruptan (Denek1) Tip1 Kollajen Kesitleri.	42
Şekil 4.11: 1. Gruptan (Denek1) Osteokalsin Kesitleri.	43
Şekil 4.12: 1. Gruptan (Denek1) Osteopontin Kesitleri.	43
Şekil 4.13: 1. Gruptan (Denek1) TNF Alfa Kesitleri.	44
Şekil 4.14: 2. Gruptan (Denek12) Hematoksilen- Eozinofil Boya ile Suture Görüntüsü.	44
Şekil 4.15: 2. Gruptan (Denek12) Masson- Trikom Boya ile Suture Görüntüsü.....	45
Şekil 4.16: 2. Gruptan (Denek12) Tip1 Kollajen Kesitleri.	45
Şekil 4.17: 2. Gruptan (Denek12) Osteokalsin Kesitleri.	46
Şekil 4.18: 2. Gruptan (Denek12) Osteopontin Kesitleri.	46
Şekil 4.19: 2. Gruptan (Denek12) TNF Alfa Kesitleri.	47
Şekil 4.20: 3. Gruptan (Denek22) Hematoksilen- Eozinofil Boya ile Suture Görüntüsü.	47
Şekil 4.21: 3. Gruptan (Denek22) Masson- Trikom Boya ile Suture Görüntüsü.....	48
Şekil 4.22: 3. Gruptan (Denek22) Tip1 Kollajen Kesitleri.	48
Şekil 4.23: 3. Gruptan (Denek22) Osteokalsin Kesitleri.	49
Şekil 4.24: 3. Gruptan (Denek22) Osteopontin Kesitleri.	49

Şekil 4.25: 3. Gruptan (Denek22) TNF Alfa Kesitleri.	50
Şekil 4.26: 4. Gruptan (Denek26) Hematoksilen- Eozinofil Boya ile Sutur Görüntüsü.	50
Şekil 4.27: 4. Gruptan (Denek26) Masson- Trikom Boya ile Sutur Görüntüsü.	51
Şekil 4.28: 4. Gruptan (Denek26) Tip1 Kollajen Kesitleri.	51
Şekil 4.29: 4. Gruptan (Denek26) Osteokalsin Kesitleri.	52
Şekil 4.30: 4. Gruptan (Denek26) Osteopontin Kesitleri.	52
Şekil 4.31: 4. Gruptan (Denek26) TNF Alfa Kesitleri.	53



KISALTMALAR

BMP	:	Kemik Morfojenetik Protein
GH	:	Büyüme Hormonu
HÜÇG	:	Hızlı Üst Çene Genişletme
IGF	:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	:	İnterlökin
MDA	:	Malondialdehit
MSC	:	Mezenkimal Kök Hücre
NO	:	Nitrik Oksit
PRP	:	Plateletten Zengin Plazma
PTH	:	Paratiroid Hormon
RANK	:	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa
RME	:	Hızlı Maksiller Genişletme (Rapid Maxillary Expansion)
ROS	:	Reaktif Oksijen Radikalleri
SOD	:	Süperoksit Dismutaz
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ

Süt ve karma dişlenme döneminde klinik olarak en yaygın problemlerin basında posterior çapraz kapanış gelmektedir. Bu durum çoğunlukla üst çene arkının alt çeneye göre dar olmasından kaynaklanmaktadır. Üst çenenin transvers yöndeki darlığı klinikte dissel veya iskeletsel olarak görülebilir ayrıca tek veya her iki taraf da etkilenebilir. [1]

İskeletsel ve/veya dissel posterior çapraz kapanışlar genel popülasyonda %3-18 oranlarında görülmektedir. [2] Literatürde yer alan farklı araştırmalarda üst çene darlığının görülme sıklığı %2 ile %23 arasında değiştiği bildirilmiştir.[2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9]Türkiye’de yapılan çalışmalara göre bu oranın farklı coğrafi bölgelerde %2,97 ile %9,5 arasında olduğu tespit edilmiştir.[10][11]

Hızlı üst çene genişletmesi (rapid maxillary expansion –RME) iskeletsel üst çene darlığında en çok tercih edilen tedavi yöntemlerindendir. Hızlı üst çene genişletmesi midpalatal sutur boyunca genişleme sağlar ve böylece üst çene ark uzunluğu ve genişliğini artırmak amacıyla kullanılır.[12]

Hızlı üst çene genişletmesi uygulamasını takiben midpalatal sutur bölgesindeki genişleme alanında yeni kemik oluşması beklenmektedir. Genişlemenin erken dönemde nüksünü engellemek için uzun süreli pekiştirmenin önemli ve gerekli olduğu bilinmektedir. Çünkü hızlı üst çene genişletmesi sonrası üst çene ve genişleme bölgesinden etkilenen komşu yapılar, genişleme öncesi hallerine dönme eğilimindedir. Hızlı üst çene genişletmesi sonrası oluşabilecek relapsın nedenlerinden bir diğeri ise midpalatal sutur bölgesinde yeni kemik oluşumunun yeterli miktarda olmamasıdır.[13]

Hızlı üst çene genişletmesi sonrasında uzun süreli pekiştirme uygulamaları ise relaps riskini azaltmasına rağmen hasta konforunu azaltmakta ve komplikasyon riski ile beraber hijyeni sağlamada zorluk meydana getirmektedir. Bu iki sebepten literatürde üst çene genişletmesi ile ilgili olarak kemik iyileşme ve yapım hızını artırmaya yönelik çalışmalar ön plana çıkmaktadır.

Kurkumin, Curcuma longa bitkisinden elde edilen zerdeçal ekstraktının aktif bileşenidir. Son on yılda kurkumin, ihmal edilebilir toksisitesi ve anti-kanser, anti-enflamatuvar ve anti-mikrobiyal aktiviteler dâhil olmak üzere çoklu terapötik etkileri nedeniyle tıpta ilgi

uyandırmıştır. Kurkuminin çeşitli moleküler yapıları kemik yapımında rol oynar ve bu da kurkuminin iskelet sistemini etkileyebileceğini gösterir. İncelemelerde aşırı rezorpsiyon aktivitesi ile karakterize kemik bozukluklarını tedavi etmek için kurkuminin mevcut ve potansiyel uygulamalarının yer aldığı görülmektedir.[14]

Çalışmamızın amacı kurkumin uygulaması ile maksiller sutural genişletme yapılan sıçanlarda yeni kemik oluşumunu değerlendirmektir.

Hızlı maksiller genişletme sonrası midpalatal suturda yeni kemik oluşum sürecinin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi dolayısıyla nüksü azaltıp, stabiliteye katkıda bulunmak amacıyla planladığımız çalışmamızda sıçanlara sistemik olarak kurkumin uygulanmıştır.

Çalışmamızın sıfır hipotezi aşağıdaki gibi kurgulanmıştır;

“Sıçanlarda kurkumin uygulamasının hızlı üst çene genişletmesi sonucunda maksiller suturdaki yeni kemik formasyonuna etkisi vardır”.

Hipotezin testi amacıyla sıçanlara kontrollü deneysel bir çalışma ile yüksek doz ve düşük doz olarak kurkumin, hızlı üst çene genişletmesi aşamasında ve pekiştirme döneminde uygulanmış, maksiller suturda yeni kemik yapısında oluşan immünohistokimyasal değişimler incelenmiştir.

Literatürde deney hayvanlarında farklı ilaç ve etken maddelerin yeni kemik oluşumuna etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Fakat kurkuminin ortodontik tedavilerde kullanımına dair çok az sayıda literatür bulunmaktadır. Bunların arasında hızlı üst çene genişletmesinde midpalatal suturda yeni kemik oluşumunu gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ

Üst çene dişlerinin bukkal tüberküllerinin karşı alt çene dişlerin bukkal tüberküllerinin daha da lingualinde konumlandığı, alt veya üst dişlerin transvers yöndeki anormal ilişkisi posterior çapraz kapanış olarak tanımlanmıştır.[15], [16]

Transversal darlık sonucu ortaya çıkan çapraz kapanışlar dis arklarının posterior bölgesinde görülebildiği gibi sadece bir diş veya birden fazla diş içerebilir. Üst çenedeki daralma, dişsel veya iskeletsel olabileceği gibi, her ikisinin kombinasyonu şeklinde de ortaya çıkabilir.[17]

Dişsel çapraz kapanış üst çenede iskeletsel olarak darlık olmaksızın o bölgedeki lokal faktörlere bağlı olarak tek bir diş veya diş grubunun alveol kemiği içinde yer değiştirmesi ile meydana gelir. Dişsel çapraz kapanış meydana geldiğinde genel olarak üst çene arka bölge dişleri palatinala doğru eğimli olarak konumlanmıştır.[15]

Dişsel ve fonksiyonel üst çene darlığı süt ve karışık dişlenme döneminde basit müdahaleler ve hareketli apareyler ile tedavi edilebilirken, iskeletsel üst çene darlığının tedavisi diğerlerinden daha komplikedir. Ayrıca iskeletsel üst çene genişletmesi sonrası relaps ihtimali daha fazladır ve relaps; darlığın etiolojisinden tedavi yöntemine kadar birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir.

Hızlı üst çene genişletmesi, dentofasiyal ortopedide transversal yönde darlık gösteren maksillanın ideal boyutuna getirilmesinde başvuru başlıca tedavi yöntemidir.[18]

2.1.1 Hızlı Üst Çene Genişletmesi Endikasyonları ve Kontraendikasyonları

Endikasyonlar:

- a. Dar üst çene veya geniş alt çeneye sahip şiddetli üst çene darlığı bulunan hastalar,
- b. Tek veya çift taraflı posterior çapraz kapanış,
- c. Frontal yönde düzensizlikler,
- d. Hafif dereceli iskeletsel Sınıf III veya psödo Sınıf III malokluzyon bulunan hastalar,

- e. Dudak damak yarıklı dar üst çeneye sahip bireyler,
- f. Üst çene kavsinde çapraşıklığı bulunan hastalarda ark uzunluğu artırmak amacıyla[17], [19]
- g. Üst çene birinci büyük azı ve alt çene birinci büyük azı dişler ile küçük azı dişler arasındaki genişliğin 4 mm veya daha fazla uyumsuzluğu durumunda[17]
- h. Karanlık bukkal koridorların azaltılması gereken ve gülümseme estetiğine katkı sağlamak amaçlanan hastalarda[20]
- i. Nazal direnci azaltarak nazal solunumunu arttırılması gereken hastalar[21]
- j. Üst çenede darlık sonucu fonksiyonel kaydırması olan hastalarda ve TME hastalık ve bozukluklarının önlenmesinde[22]
- k. Obstruktif uyku apnesi sendromu olan hastalarda semptomlarının azaltılmasında[23]
- l. Sınıf III hastalarda üst çenede anteriora hareket sağlamak için üst çenenin çevresel sutur bağlantılarını zayıflamak amacıyla [21], [24]
- m. Posteriodaki diş köklerinin palatinal yöndeki eğimlerinin düzeltilmesinde [20]
- n. Sınır vakalarda Sınıf II ve sınıf III malokluzyona sahip bireylerde sagittal yöndeki anomalilerin düzeltilmesi gereken hastalarda[20], [25]
- o. Üst çene darlığı ile oluşmuş ağız kokusunu azaltmak amacıyla[26]

Kontraendikasyonlar:

- a. Koopere olmayan hastalar,
- b. Tek dişi içeren çapraz kapanışın olduğu durumlar,
- c. Sistemik hastalığı bulunan hastalar,
- d. Midpalatal suturun kapanmış olduğu yetişkin hastalar,
- e. Şiddetli iskeletsel darlığa sahip olduğu için ortognatik cerrahi ile tedavi edilebilecek hastalar,

- f. Üst çene veya alt çenedeki mevcut iskeletsel asimetrisi nedeniyle arka bölgede horizontal yönde uyumsuzluk bulunan hastalar,
- g. Anterior-posterior ve vertikal yönde şiddetli iskeletsel bozukluğu bulunan yetişkin hastalar,
- h. Anterior açık kapanış, artmış alt çene düzlem açısı ve konveks bir profile sahip olan hastalar[17], [19], [27]

2.1.2 Hızlı Üst Çene Genişletmesi Mekanizması ve Etkileri

Kraniyofasiyal suturlar ve sinkondrozlar kemiklere oranla daha yumuşaktır. Suturlar etkindir ve farklı tiplerdeki mekanik etkilere yanıt verirler.[28] Suturların bu hareketlerinden yararlanarak ortopedik-ortodontik tedavi ile uygulanan mekanik streslerle kraniyofasiyal sutur ve sinkondrozlardaki hücresel aktivitede değişiklik sağlanarak büyüme uyarılabilir, durdurulabilir ya da büyüme yönü değiştirilebilir.[29]

Üst çene genişletmesi sırasında oluşan ortopedik kuvvetler, midpalatal sutura etkisine ilaveten nazomaksiller, zigomatikomaksiller, zigomatikotemporal, pterigopalatin ve frontomaksiller gibi suturları da etkiler.[30]

Hızlı maksiller genişletme ile maksiller kemiğe ve dişlere uygulanan ortopedik kuvvetler sonucu genişleme sağlanır. HÜÇG aparey vidasının her bir aktivasyonu ile ortalama 3-10 pound (1,3-4,5 kg) kuvvet oluşur. HÜÇG ile vidanın çevrilmesi sonucu aralıklı kuvvetler oluşur.[31]

Literatüre bakıldığında farklı vida çevirme prosedürleri uygulandığı görülmektedir.

Tecco ve ark., genişleme prosedürü olarak ilk gün 4 tur, ardından gerekli genişleme elde edilene kadar günde 2 tur olarak belirlemişlerdir.[32]

Zimring ve Isaacson yaptıkları çalışmada genç hastalarda çalışırken midpalatal sutura açılma görene kadar vidanın günde 2 çeyrek tur, suturda açılma meydana geldikten sonraki günlerde ise 1 çeyrek tur çevrilmeye devam edilmesini önermişlerdir.[33]

Haas, ilk gün genişletme vidasını 5 dk bekleterek toplamda 4 çeyrek tur, sonraki günlerde ise günde 2 çeyrek tur çevirme prokolü uygulamıştır.[25]

Schuster ve ark. yaptıkları çalışmada, vida çevirme prosedürlerini araştırmışlardır.

Çalışmada toplam 92 klinik vardır, bunlarda 23'ü günde 1 çeyrek tur, 50'si 2 çeyrek tur, 7'si 3 çeyrek tur ve 2'si ise 6 çeyrek tur çevirme protokolü uygulamışlardır, kalan 10 klinik ise vakaya göre sabit olmayan bir prosedür ile vida çevirme işlemini yapmışlardır.[34]

2.1.3 Hızlı Üst Çene Genişletmesi Pekiştirmesi ve Relaps

Hızlı üst çene genişletmesi sonrası üst çene ve üst çeneyle yakın ilişkideki yapılar, genişleme öncesi hallerine geri dönmeye meyillidirler. Bu nedenle genişletme sonrası üst çene ve komşuluğundaki bölgelerde oluşan baskı ve gerilimlerin azaltılması için pekiştirme dönemi uzun tutulmalıdır.[35]

Da Silva ve ark. yaptıkları çalışmada tomografi görüntüleriyle, retansiyon fazının sonunda, ortalama 8-9 aylık süreçte midpalatal suturun anterior nasal spin bölgesinden posterior nasal spina bölgesine kadar tamamen kemikleştiğini göstermişlerdir.[36]

Hızlı üst çene genişletmesi esnasında rezidüel kuvvetler 9 kg.'a kadar ulaşabilmektedir. Pekiştirme döneminde yaklaşık 30-45 günlük bir süreçte bu kuvvetlerin zamanla azalarak sıfıra kadar indiği çalışmalarda belirtilmiştir.[31], [37] Üst çene ve komşuluğundaki yapılar tarafından tolere edilemeyen bu kuvvetler sonucu relaps oluşabilir.[38]

McNamara; relaps nedenleri olarak; hızlı üst çene genişletmesi sonrası yakın komşuluktaki sert dokular ve çevre yumuşak dokularda oluşan direnç, sutur bölgesindeki yetersiz kemik formasyonu, hastanın aparey kullanım yaşı ve aparey dizaynını göstermiştir. [20]

Muguerza ve ark. yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre, üst çene genişletmesinin ardından iyi bir interdijitasyon ile sağlanmış iyi bir oklüziona rağmen genişletmenin etkisi ile bukkale devrilmiş üst posterior dişlerin eski pozisyonu olan linguale eğilmeleri sonucu relaps meydana gelebilmektedir.[39]

Hicks ve ark. yaptıkları çalışmada, üst çene genişletme sonrası bulgularında, sabit retansiyon apareyleri uygulanan hastalarda relapsın daha az olarak stabil olduğunu, hareketli retansiyon apareyleri uygulanan hastalarda ise relapsın daha fazla olduğunu ve pekiştirme uygulanmadığı takdirde genişletmeyi takiben ilk 3 hafta da %45 oranında relaps meydana geleceğini bildirmişlerdir.[40]

Üst çenedeki genişletme miktarı arttıkça pekiştirme süresinin artırılması önerilmektedir.[41] Üst çene genişletmesinin ardından sutural bölgede yeni kemik oluşumunun artırılması ve hızlandırılması ile relaps ve pekiştirme dönemini azaltmayı amaçlayan literatürde birçok çalışma bulunmaktadır.[42], [43], [44]

Uzun bir pekiştirme sürecinden sonra bile relapsın meydana gelebileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Krebs , üst çene genişletmesinin ardından 4 -5 sene boyunca ark genişliğinde pekiştirme döneminin başına göre azalma olduğunu söylemiştir.[45] Linder-Aronson ve ark. üst çene genişletmesini takiben 5 senelik pekiştirme fazının sonunda pekiştirme öncesi genişlemenin % 45'lik kısmının korunduğunu bildirmişlerdir. [46] Huynh ve arkadaşları üst çene genişletmesinin takip eden 2 sene boyunca pekiştirme döneminin başındaki genişlemenin %33'ünün kaybolduğu hastaların, %84'lük bir kısım olduğunu belirtmişlerdir.[47]

2.2 ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ İLE SUTURDA KEMİKLEŞME

2.2.1 Kemikleşme Türleri

Canlılarda kemikleşme, endokondral ve intramembranöz kemikleşme olarak iki farklı şekilde meydana gelir. Endokondral kemikleşme mekanizmasında kemik oluşumu için kıkırdak taslağı ihtiyaç duyulmaktadır. Ekstremitelerdeki kemikleri ve kafa kaidesini oluşturan kemikler endokondral kemikleşme ile oluşur.

Kemik oluşacak yerde hyalin kıkırdaktan bir taslak oluşur. Kıkırdak taslak içindeki kondrositler hipertrofiye uğrar ve kalsifiye olurlar. Dejenere olmuş kondrositlerden geriye kalan boşluklara osteoprogenitör hücreler ve kan damarları göç ederler. Osteoprogenitör hücreler, kıkırdak dokunun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüştürür, bu şekilde kıkırdak yapı kemik matriksiyle dolmaya başlar ve böylece osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar kalsifiye kıkırdak ve kalsifiye kemikten bir kompleks oluştururlar. [48], [49], [50] Kemik dokusundan önce kıkırdak dokusu meydana geldiği için bu kemikleşmeye indirekt kemikleşme adı da verilmiştir.

Bir diğer kemikleşme türü ise intramembranöz kemikleşmedir. Bu kemikleşmede kemik osteoblastların salgıladıkları matriksin direkt olarak mineralizasyonu sonucunda meydana gelir.

İntramembranöz kemikleşmede, damarlanmadan zengin olan kemik periostunda mevcut olan mezenkim hücreler önce osteoprogenitör hücrelere dönüşür, daha sonra ise osteoblastlara dönüşürler. Bu oluşan osteoblastlar, bir taslak yapısı meydana gelmeden kemik dokusunu oluştururlar. İlk oluşan kemik matriksi yumuşaktır. Bu matrikste meydana gelen mineralizasyon sonucunda matriks sertleşir. Yani kemik matriksinin mineralizasyonu ile membranöz kemik kalsifiye olur. Kemik matriksinin artmasıyla osteoblastlar birbirinden ayrılırlar ve osteoblastlar osteositlere dönüşür. İntramembranöz kemikleşme ile kısa kemiklerde büyüme uzun kemiklerin ise kalınlaşma meydana gelir.[48], [49], [50]

İntramembranöz kemikleşmeye örnek yapılar; kafatası, sternum, pelvis kemikleri, yüz kemikleri, mandibulanın processus koroneideus ve simfizisi dışındaki bölgeleridir.[49]

2.2.2 Suturda Kemikleşme

Suturlarda meydana gelen kemikleşme intramembranöz kemikleşme yoluyla olmaktadır. Suturlar yan yana olan iki kemik arasında yer alan bir bağ dokusu katmanıdır. Suturda karşılıklı gelen iki kemiğin üzerini örten periost devamlılığını koruyor gibi görünse de iki kemikte de yan yana gelen iki farklı periost tabaka vardır. Bir bağ dokusu olan periostun en üst tabakası fibröz bir yapıya sahiptir. İçerisinde fibroblastlar, kollojen lifler, sinir ve damarlar vardır. Periostun kemikle komşuluktaki en iç tabakasında ise osteoblastlar yer alır ve buraya kambium adı verilir, bu tabakada kemik üretimi meydana gelir. Suturda karşı karşıya gelen iki kemiğin de kendine ait birer kambiyum tabakası ve kapsüler tabakası bulunduğundan her iki kemik birbirinden ayrı büyür. Bu büyüme her zaman eşit olmayabilir, bazen bir kemik diğerinden daha fazla büyüme gösterebilir.[15]

Üst çenede sutur bölgesine uygulanan genişletme kuvvetleri ile osteoklastların aktivasyonu sonucu kemik rezorpsiyonunu ve periosteal hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonuna meydana gelir ve buna bağlı olarak da kemik oluşumu artar.

Kobayashi ve arkadaşları ile Takahashi ve arkadaşları, sıçanlarda üst çene genişletmesi sonucu sutur bölgesinde meydana gelen değişikliklere bakmışlardır. Kuvvet uygulanımının ardından maksiller suturda kıkırdak yapı ve kondrositler görülür. Kuvvet uygulanmasının ikinci gününde suturun yan duvarlarında kıkırdak doku gözlenir. Kan damarları da gene bu aşamada görünmeye başlar. İlerleyen günlerde sutur boyunca tabakalar halinde yeni kemik oluşumu gözlenir. Beşinci gün sonunda kıkırdak dokunun yan tarafa hareketi biter çünkü

genişletme kuvveti artık iyice azalmıştır ve suturdaki yeniden yapılanma yavaşlamaya başlamıştır. Kondrojenik ve osteojenik farklılaşması suturda ikincil kıkırdakta izlenir.[51], [52]

2.2.3 Ortodontide Kemikleşmeyi Hızlandıran Etkenler

Ortodonti alanında kemik yapımını artıran faktörler, diş hareketini destekleyen ve tedavi sürecini optimize eden unsurlardır. Dişlere uygulanan kontrollü kuvvetler, periodontal ligament ve kemik dokusunda yeniden şekillenmeyi (remodeling) tetikler. Optimal kuvvetler, kemik yapımını (osteogenez) uyarırken aşırı kuvvetler kemik kaybına neden olabilir.

Kalsiyum ve D vitamini: Kemik sağlığı için temel besinlerdir. Kalsiyum kemik yapısını güçlendirirken, D vitamini kalsiyum Emilimini artırır. C vitamini kollajen sentezini destekleyerek kemik ve periodontal dokuların sağlıklı kalmasını sağlar. Proteinler kemik matriksinin yapı taşlarını oluşturur.

Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 kemik büyümesini ve yenilenmesini uyarır. Paratiroid hormonu (PTH) kemik yapımını destekleyen anabolik etkilere sahiptir. Östrojen ve Testosteron kemik yoğunluğunu korur ve kemik yapımını teşvik eder

BMP'ler (Kemik Morfojenetik Proteinler) kemik oluşumunu uyarıcı büyüme faktörleridir. PRP (Plateletten Zengin Plazma) iyileşme sürecini hızlandırır ve kemik yapımını destekler. Stem hücreler kemik dokusunun yenilenmesine katkıda bulunur.

Düzenli egzersiz, kemik yoğunluğunu artırarak kemik yapımını destekler. Çene ve yüz bölgesindeki kemikler de dolaylı olarak etkilenebilir. Bireyin genetik yapısı, kemik metabolizması ve yenilenme kapasitesi üzerinde etkilidir.

Sigara ve aşırı alkol tüketimi kemik metabolizmasını olumsuz etkiler. Bunların azaltılması kemik yapımını destekler.[15]

Kemik remodeling sürecini hızlandırmak için cerrahi veya lazer destekli yöntemler kullanılmaktadır.

Mikro-osteoperforasyonlar (MOPs): Kemik metabolizmasını hızlandırarak kemikleşmeyi arttırmak amaçlı kemikte küçük delikler açılarak kemik yenilenmesi ve kemikleşme süreci

hızlandırarak maksiller suturda kemikleşmeyi destekleyebilir. Hem genç hem de yetişkin hastalarda kullanılabilir.[53]

Kemik hücrelerinin aktivitesini artırarak kemikleşmeyi hızlandırmak amaçlı düşük seviyeli lazer tedavisi uygulanarak kemik metabolizması uyarılarak kemikleşme süreci hızlandırılabilir. Destekleyici bir yöntem olarak kullanılabilir. Lazer teknolojisi, diş hekimliğinde olduğu gibi ortodonti alanında da farklı şekillerde kullanılmaktadır. Ortodontik tedavi sırasında, lazerler yalnızca yumuşak doku cerrahileri için değil, aynı zamanda mine demineralizasyonunun önlenmesi, yüzey pürüzlendirmesi, adeziv sertleştirme, estetik braketlerin çıkarılması, kompozit artıklarının temizlenmesi ve tellerin lehimlenmesi gibi işlemler için de kullanılabilir. Ayrıca, düşük doz lazer terapisi (DDLT) gibi yöntemlerle tedavi süreci hızlandırılabilir. Bu tür lazer uygulamaları, iyileşme süresini kısaltarak hasta konforunu artırır ve iş birliğini teşvik eder, böylece ortodontik tedavi süreçlerinin etkinliği ve başarı oranı yükselir.

Bu faktörler, kemik yapımını destekleyerek ortodontik tedavi sırasında daha etkili sonuçlar elde edilmesine yardımcı olur. Tedavi süreçlerinde bu unsurlar dikkate alınarak tedavi yapılmalıdır.

Maksiller suturda kemikleşmeyi arttıran ortodonti tedavi yöntemleri, özellikle büyüme ve gelişim dönemindeki hastalarda daha etkilidir. Bu yöntemler, üst çenenin genişletilmesi ve doğru konuma yerleşmesi amacıyla kullanılır ve bu yöntemlerle kemikleşme sürecini desteklenerek daha kalıcı sonuçlar sağlanır. Tedavi yöntemi ve hızlandırıcı faktörler hastanın yaşı, büyüme durumu ve ortodontik ihtiyaçlarına göre belirlenir.

2.3 DENEY HAYVANLARINDA ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ UYGULAMALARI

Maksiller suturda meydana gelen genişletmenin denendiği hayvanlar üzerindeki ilk çalışma Dewey ve ark. tarafından köpekler üzerinde yapılmıştır. [54]Daha sonrasında deney hayvanı kullanımı ile maksiller suturda genişletme birçok araştırmacı tarafında yapılmıştır.

Üst çene genişletmesi denemesi maymunlarda; [55], [56], [57], [58], [59], [60] domuzlarda;[25], [61] ,kedilerde; [62], [63], [64], [65],tavşanlarda; [66], [67], [68], [69], [70] ve günümüzde birçok araştırmacı tarafından tercih edilen sıçanlarda denenmiştir.[43], [51], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78]

2.3.1 Deney Hayvanlarında Üst Çene Genişletme Yöntemleri

Uysal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 0,014 inç, paslanmaz çelik tellerden üretilen heliks yaylardan oluşan genişletme apareyini, kuvvet 30 g olacak şekilde yerleştirmişlerdir ve yaylar 5 günlük genişleme süresi boyunca yeniden etkinleştirilmemiştir.[79]

Büyük ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüm hayvanlarda, her iki üst kesici dişin gingival kenarlarına yakın delinmiş deliklere yerleştirilen 0,014 inç paslanmaz çelik telden yapılmış bir genişletme yayı kullanılarak sutur genişletmesi gerçekteştirmişlerdir ve yaylar, 50 g'lık bir kuvvet iletmek için etkinleştirilmiş ve genişletme süresi boyunca yeniden etkinleştirilmemiştir. Genişletme periyodundan sonra yaylar çıkarılmış ve 10 günlük retansiyon periyodu boyunca iki kesici diş arasındaki deliklere 0,016×0,016 inç paslanmaz çelik köşeli tel yerleştirmişlerdir.[80]

Deynek ve Ramoğlu çalışmalarında genişletme sırasında zemberekle 70 g lık kuvvet uygulamışlardır ve retansiyon sürecinde aynı apareyi büküm yaparak pasif biçimde yerleştirmişlerdir. [81]

Ekizer ve arkadaşları; yaptıkları çalışmada genişletme apareyi olarak her iki üst kesici dişin dişeti kenarlarına yakın delinmiş deliklere 0,014 inçlik paslanmaz çelik telden yapılmış helezon yaylar yerleştirmişlerdir ve yaylar 50 g bir kuvvet iletmek için aktive edilmiş ve 5 günlük genişletme periyodu boyunca tekrar aktive edilmemiştir. 5 gün sonra yaylar çıkarılmış ve kısa köşeli tellerle değiştirilmiştir.[82]

Amini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada genişletme için önce bir osteom kullanılarak santral kesici dişler arasında küçük bir boşluk açmışlardır ardından orta damak suturu açmak için 1,5 mm paslanmaz çelik telden yapılmış bir bobin kullanmışlardır. Bobin, merkezi kesici dişler arasına yavaşça itilmiş ve halkayı sabitlemek için, her iki merkezin distal kısmında dişeti papillaları boyunca 35.000 rpm'lik bir el aleti kullanılarak bir delik açılmıştır. Halka, 0,5 mm yuvarlak pirinç tel kullanılarak sabitlenmiştir.[83]

Zhao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hayvanlarda alınan ölçü üzerinde rehber bir model elde edilmiştir. Modele göre, paslanmaz çelik bir ortodontik tel (0,014 inç) ısıtılmış ark teli, iki açılış halkasına sahip dikdörtgen bir formda bükülmüştür. Azı dişlerine aparey uyumlandırıldıktan sonra, dişler asitle aşındırılarak ışııkla sertleşen yapıştırıcı sıçanların azı

dişlerine yapıştırılmıştır. Başlangıçtaki genişletme kuvveti, bir kuvvet ölçer ile ölçülerek 0,98 N'a ayarlanmıştır.[84]

Xu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada geleneksel genişletme apareyi, 0,014 inçlik Avustralya paslanmaz çelik telden yapılmış "W" şeklinde bir yaydır (her iki taraftaki serbest kolların uzunluğu 10 mm'dir) ve maksiller azı dişlerinin palatinal taraflarına bağlanmıştır. Genişletme apareyi maksiller azı dişlerinin palatinal taraflarına bağlanmış palatinal tüpler ve palatinal tüplere yerleştirilen ve yeniden aktivasyon için çıkarılabilen "W" şeklinde bir yay içeriyordu. Yay, başlangıç genişliğinden ağızın iç genişliğine kadar sıkıştırıldığında, yaklaşık 40 g'lık bir kuvvet üretebiliyordu. Tüm sıçanlar, 10 günlük genişletmeden sonra sakrifiye edilmiştir.[85]

Pirmoradian ve arkadaşları yaptıkları çalışmada her iki kesici diş, gingival papilla seviyesinde No 1/4 yuvarlak frezle lateral olarak bir delik açmışlardır ve orta damak suturu her iki maksiller kesici diş arasına 1,5 mm kalınlığında dairesel bir metal halka yerleştirilerek sağlanmışlardır. Daha sonra deliklere 0,2 mm çapında yuvarlak bir tel yerleştirilmiş ve halkayı kesici dişler arasında tutmak için bükülmüştür. Kesici dişler arasındaki 1,5 mm'lik bir genişleme mesafesinin, herhangi bir önemli vücut ağırlığı kaybına yol açmadan orta damak sutur genişlemesinin maksimum oranını sağladığı bulmuşlar ve daha sonra, kesici dişlerin servikal bölgesinde oluşturulan delik, hayvanın gıcırdatma alışkanlıkları nedeniyle kesici tarafa doğru hareket ettiğinden, genişletme prosedürü 15. günde tekrarlanmıştır.[86]

2.3.2 Deney Hayvanlarında Üst Çene Genişletmesinde Kullanılan Maddeler

Xu ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada paratiroid hormonunun, β -katenin ve RANKL yollarını düzenleyerek maksiller genişlemeyi arttırdığı ve nüksetmesini azalttığı sonuçlarına varmışlardır. Paratioid hormone deri altına enjeksiyon yöntemi ile verilmiştir.[85]

Kara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada histomorfometrik analiz sonucunda timokinonun sistemik kullanımının hızlı maksiller genişletme prosedüründe yeni kemik oluşumunu hızlandırmada etkili olabildiğini ve timokinonun hızlı maksiller genişletme prosedürünü takiben nüksetmeyi önlemede yararlı olabileceğini göstermiştir.[87]

Kara ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise hızlı maksiller genişletme sırasında ginkgo biloba verilen sıçanlarda yeni kemik oluşumu, kılcal damar sayısı ve maksiller sütürlerdeki enflamatuvar hücrelerin oranının diğer sıçanlara göre yüksek olduğu ve ginkobilobanın, hızlı üst çene genişletmesinde yeni kemik oluşumunu hızlandırdığı sonucuna varmışlardır. Ginkgo biloba orogastrik yolla günde sistematik olarak uygulanmıştır.[88]

Zhao ve arkadaşları, Stronsiyum ranelateyi orogastrik yolla uygulamıştır ve hızlı maksiller genişletmeye yanıt olarak stronsiyum ranelatin palatal sütürde kemik rejenerasyonu üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada stronsiyum ranelatin RME'den sonra nüksetmenin önlenmesinde ve uygulama süresinin kısaltılmasında yararlı olarak yeni kemik oluşumunu hızlandırdığını bulmuşlardır.[84]

Pirmoradian ve arkadaşları, fotobiyomodülasyonun kemik rejenerasyonunun miktarı ve kalitesi üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında, sonrası nüks üzerindeki etkisi incelenmiştir ve fotobiyomodülasyonun nüksü engellemede yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Işınlara orta hat boyunca labial mukozaya kadar lokal olarak verilmiştir.[86]

Amini ve arkadaşları sıçanlarda hızlı palatal genişleme ile eş zamanlı olarak orta palatal suturda lazer ışınlamanın kemik rejenerasyonu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini inceledikleri çalışmada, düşük seviyeli lazer ışınlamasının hızlı palatal genişlemeden sonra orta palatal sütürde kemik rejenerasyonunu artırabileceğini ve hızlandırabileceğini, dolayısıyla uygulama süresini azaltabileceğini göstermişlerdir. Işın palatal mukozanın üzerine dikey olarak yerleştirilmiştir.[83]

Ekizer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin sıçanlarda ortodontik olarak genişletilmiş maksillalarda kemik oluşumunu arttırdığını bulmuşlardır.[82]

Liu ve arkadaşları hızlı maksiller genişleme sırasında sıçanların orta-palatal suturda quercetin'in kemik oluşumu üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada; quercetin'in MP-2'nin ekspresyonunu teşvik ettiği, kemik birikimi ve kalsifikasyonu arttırdığı ve yeni kemik oluşumunu hızlandırdığını bulmuşlardır. Quercetin orogastrik yolla verilmiştir.[89]

Aksakallı ve arkadaşları, sıçanlarda premaksiller sutur genişletmesinde üzüm çekirdeği ekstresinin kemik iyileşmesi üzerindeki histolojik etkilerinin değerlendirdikleri çalışmada premaksiller suturda genişlemesi esnasında verilen üzüm çekirdeği ekstresinin kemik iyileşmesi ve formasyonunu olumlu yönde etkilediğini bulmuşlardır. Çalışma sırasında preparatlar bir orogastrik tüp kullanılarak genişlemeden sonra sistemik olarak uygulanmıştır.[90]

Çamılı ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada sutur alanının premaksiller genişlemesini takiben sistemik teriparatid uygulamasının, kemik oluşumunu uyarabildiğini ve osteonektin, osteokalsin ve VEGF'yi düzenleyerek sıçanlarda genişlemenin konsolidasyonuna katkıda bulunabildiğini belirtmişlerdir. Teriparatid deri altı olarak enjekte edilmiştir.[91]

Toy ve arkadaşları, düşük yoğunluklu darbeli ultrasonun sıçanlarda inter-premaksiller sutur genişlemesinden sonra kemik oluşumu üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada ultrasonun genişlemeden sonra sıçanlara uygulandığında, mineralize doku alanı, lifli doku alanıyla karşılaştırıldığında, osteokalsin, VEGF ve TGF- β için artan reaktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.[92]

Deynek ve Ramoğlu düşük dozajda İndiyum Galyum Arsenit Fosforit (InGaAsP) diyot lazerin, sıçanların ortopedik olarak genişletilmiş orta palatal suturunda kemik oluşumu üzerinde olumlu bir etkiye neden olduğunu bulmuşlardır.[81]

Büyük ve arkadaşları sıçanlarda ortopedik olarak genişletilmiş suturda farklı konsantrasyonlarda topikal ozon uygulamasının kemik oluşumu üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada ozon tedavisinin uygulanmasının hem genişleme hem de retansiyon dönemlerinde suturda kemik rejenerasyonunu uyarabildiğini bulmuşlardır.[80]

Uysal ve arkadaşları, yeni bir aktif D vitamini analogu olan ED-71 ile yaptıkları çalışmada, ED-71'in genişlemeye yanıt olarak orta palatal suturda kemik rejenerasyonunun erken evresi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu bulmuşlardır.[79]

2.4 KURKUMİN

Curcuma longa (Zerdeçal veya turmerik), baharat, boyar ve tıbbi madde olarak kullanılan tropik bir bitkidir. Kurkumin, *Curcuma longa* (zerdeçal) köksapından izole edilen fenolik doğal bir üründür ve zerdeçalın en aktif bileşiğidir.

2.4.1 Kurkuminin Farmakolojik Özellikleri

Kurkuminin anti-enfeksiyöz, anti-oksidan, anti-inflamatuar, trombosupresif, anti-artritik, kemopreventif ve anti-karsinojenik özellikler de dahil olmak üzere çok yönlü terapötik etkilere ve biyolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir.[93], [94], [95]Çok sayıda biyolojik aktivitesine ek olarak kurkumin, yüksek dozda oral uygulamadan sonra bile organizma tarafından iyi tolere edilir.

Kurkuminin tıptaki bu potansiyeline rağmen, suda çözünürlüğünün düşük olması ve fiziko-kimyasal stabilitesi nedeniyle klinik uygulaması engellenmektedir, bu da oral uygulamada zayıf emilim ve zayıf biyoyararlanım ile sonuçlanmaktadır. [96]Hızlı sistemik klirens ve düşük hücresel alım, insandaki potansiyel terapötik etkisini önemli ölçüde tehlikeye atar. Örneğin, yüksek oral dozlar (yani günde 10-12 g) uygulandıktan sonra bile kurkuminin plazmatik konsantrasyonunun düşük kaldığı (nanomolar aralık) gösterilmiştir. Oral olarak uygulanan kurkuminin yaklaşık %65'i hızlı bir şekilde temizlenmekte ve esas olarak dışkı yoluyla vücuttan atılmaktadır.[97]

2.4.2 Kurkumin Etki Mekanizması

Kurkumin; analjezik, antioksidan, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli terapötik özellikleri nedeniyle giderek daha fazla araştırılan bir preperattır.[98], [99] Kurkumin hücresel düzeyde, önemli moleküler hedefleri düzenler: transkripsiyon faktörleri, enzimler, hücre döngüsü proteinleri, sitokinler, reseptörler ve hücre yüzeyi adezyon molekülleri. Bu belirtilen kurkumin hedeflerinin çoğu kemik yeniden şekillenmesinin düzenlenmesine katıldığından, kurkumin iskelet sistemini etkileyebilir. [100], [101]

Kurkumin siklooksijenaz-2, lipoksijenaz ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz enzimlerinin aktivitelerini azaltıp düzenleyerek inflamatuvar yanıtı ayarlar ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller.[99]

Ayrıca yapılan çalışmalarda RANKL kaynaklı NF-kappaB'nin aktivasyonu yoluyla osteoklastogenezi indüklediğini ve kurkuminle tedavinin hem NF-kappaB aktivasyonunu hem de RANKL tarafından indüklenen osteoklastogenezi inhibe ettiğini göstermektedir. [102], [103]

Kemik iliği mezenkimal kök hücreleri (MSC'ler), osteoblastlara ve yağ hücrelerine farklılaşabilen çok etkili hücrelerdir. MSC'lerin osteoblast farklılaşması, hem oksijenaz (HO)-1 ekspresyonunun yukarı regülasyonunun bir sonucu olabilir. Kurkumin, HO-1 ekspresyonunu güçlü bir şekilde indükleyebilir ve bu sayede kemik yapımını arttırabilir.[104]

Ozaki ve arkadaşları kurkuminin osteoklast apoptozu üzerinde doz ve zamana bağlı bir etkiye sahip olduğunu ve bunun da önemli kemik rezorpsiyon inhibisyonuna yol açtığını açıklamışlardır.[105]

Kurkuminin siklooksijenaz-2, vasküler endotelyal büyüme faktörü, interlökinler (IL-1 β , IL-6 ve IL-8), nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 gibi inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu baskılayabileceği gösterilmiştir.[106]

Diğer çalışmalar kurkuminin osteoporotik bir durumda, örneğin menstruasyon sırasında veya yumurtalıkların alınmasından sonra, kemik dokusunda koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.[107], [108]

Ayrıca kemik rezorpsiyonunu azaltmak için kurkumin, bifosfonatlar (alendronat) üzerinde sinerjik bir etkiye sahiptir.[109]

Moran ve arkadaşları, kurkuminin NO sentaz (NOS) ekspresyonunu ve ardından NO üretimini inhibe edebileceğini ve NF-k β yoluna müdahale edebileceğini ortaya koydu. NO'nun osteoblast proliferasyonu ve kemik oluşumu üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu bilindiğinden kurkuminin bu şekilde kemik oluşumunu azalttığı öne sürülebilir. [100]

Buna karşılık, Gu ve arkadaşları, kurkuminin sıçanların mezenkimal kök hücrelerinin osteoblasta farklılaşması ve alkali fosfataz aktivitesinin, mineralize nodül oluşumunun ve Runx2 ekspresyonunun artması üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu ve bu nedenle, kurkuminin kemik oluşturunca bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.[104]



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'u tarafından 27.09.2024 tarih ve 24/25 karar ile onaylanmıştır. (Ek 1)

3.1 DENEY HAYVANLARININ TEMİNİ

Çalışma için deney hayvanları İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden temin edilmiştir.

Çalışmada 8 haftalık, ağırlıkları $205 \pm 6,2$ gram arasında değişen 32 adet erkek Wistar cinsi albino sıçan kullanılmıştır. Dişi sıçanların hormonal döngülerinin deney sonucunu etkileyebileceği düşünüldüğünden ve erkek sıçanların dişilere göre daha büyük maksillaları nedeniyle çalışma kolaylığı sağladığı için çalışmada sadece erkek sıçanlar kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan hayvanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında uygun kafeslerde, ad-libitum deney hayvanı ticari pelet yem ve su (polikarbon otomatik damla suluk) ile beslenmiştir. Günlük su ve yem ihtiyaçları standartize edilerek tüm gruplarda içme suyu adlibitum olarak verilmiştir. Nispi nem %45-65 aralığında ve 20°C ile 24°C sıcaklık aralığında tutulmuştur. Deney hayvanları Tip1 Avrupa standart kafeslerde, haftalık en az bir kez tüm kafes ekipmanları temiz ekipmanlar ile değişimi yapılmıştır.

3.2 DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmada kullanılan denek sayısı daha önce yapılan benzer çalışmalar dikkate alınarak ve güç analizi göz önüne alarak belirlenmiştir. [110] (Etki boyutu: 0,7075, hata payı α : 0,05 ve Power: 0,80, standart sapması: 0,17) Çalışma; n sayısı 8 olacak şekilde 4 grup halinde toplam 32 adet denek ile yürütülmüştür. Tablo 3.1.'de deney işleyişi resmedilmiştir.

Her grupta 8 sıçan olmak üzere 4 grupta toplam 32 sıçan kullanılmıştır. Gruplar:

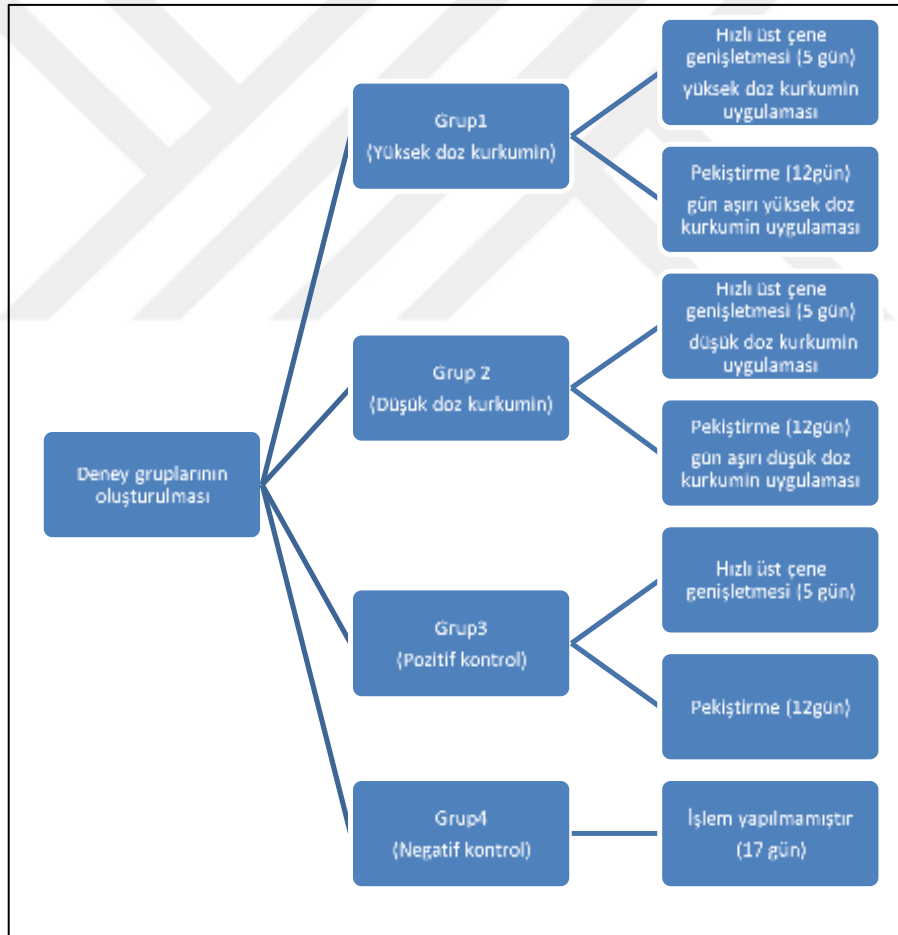
Grup 1 (Yüksek doz Kurkumin): 5 günlük hızlı üst çene genişletmesi ve 12 gün sürecek olan pekiştirme işlemi yapıldı. Bu gruptaki hayvanlara hızlı üst çene genişletmesi işlemi süresince her gün, konsolidasyon sürecinde (12gün) ise yüksek dozda gün aşırı olacak şekilde kurkumin uygulaması yapıldı. Toplam çalışma süresi 17 gündü.

Grup 2 (Düşük doz Kurkumin): 5 günlük hızlı üst çene genişletmesi ve 12 gün sürecek olan pekiştirme işlemi yapıldı. Bu gruptaki hayvanlara hızlı üst çene genişletmesi işlemi süresince her gün konsolidasyon sürecinde (12gün) ise düşük dozda gün aşırı olacak şekilde kurkumin uygulaması yapıldı. Toplam çalışma süresi 17 gündü.

Grup 3 (Pozitif kontrol): Bu gruptaki hayvanlara 5 günlük hızlı üst çene genişletmesi işlemi sonrası 12 gün sürecek olan pekiştirme işlemi uygulandı. Bu gruba kurkumin uygulaması yapılmadı. Toplam çalışma süresi 17 gündü.

Grup 4 (Negatif kontrol): Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmadı. (17 gün)

Tablo 3.1.'de deney protoklü resmedilmiştir.



Şekil 3.1: Deney İşleyiş Şeması.

Tablo 3.1: Deney Protokolü.

	0-5. gün		5-12. gün	
	Kurkumin uygulaması	Üst çene genişletmesi	Kurkumin uygulaması	Pekiştirme periyodu
Grup1	✓ (her gün 200mg/kg kurkumin)	✓	✓ (2 günde bir kere 200mg/kg kurkumin)	✓
Grup2	✓ (her gün 100mg/kg kurkumin)	✓	✓ (2 günde bir kere 100mg/kg kurkumin)	✓
Grup3	X	✓	X	✓
Grup4	X	X	X	X

✓uygulama yapıldı, x uygulama yapılmadı.

3.3 KURKUMİN HAZIRLANMASI VE UYGULAMASI

Sigma Aldrich (Taufkirchen, Germany) firmasından temin edilen kurkumin, (Şekil 3.2). Tween 80 çözeltisi ile hassas terazi (Necklife, Tianjin, China) ile ölçülen 25mg/ml hacminde çözülerek süspansiyon elde edilmiştir. (Şekil 3.3). Daha sonrasında süspansiyon Vorteks karıştırıcıya (Velp Scientifica, Usmate, Italy) konulmuştur. (Şekil 3.4). ve süspansiyon karışımı elde edilmiştir. (Şekil 3.5).



Şekil 3.2: Çalışmada Kullanılan Kurkumin (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany).



Şekil 3.3: Hassas Terazî (Necklife, Tianjin, China) ile 0.25 mg/ml Hacminde Hazırlanan Kurkumin Dozu.



Şekil 3.4: Kurkumin ve Tween 80 Çözeltisinden Oluşan Süspansiyon Hazırlanmasında Kullanılan Vorteks Karıştırıcı (Velp Scientifica, Usmate, Italy).



Şekil 3.5: Çalışmada Kullanılan Kurkumin ve Tween 80 Çözeltisinden Elde Edilen Vorteks Sonrası Süspansiyon.

1. Deney grubu olan yüksek dozda kurkumin uygulaması yapılan gruba 200mg/kg dozunda süspansiyon oral gavaj uygulaması ile verilmiştir.

2. Deney grubu olan düşük dozda kurkumin uygulaması yapılan gruba 100mg/kg dozunda süspansiyon oral gavaj uygulaması ile verilmiştir.

Şekil 3.6.'da gavaj iğnesi ve kurkuminin deneğe verilmesi gösterilmiştir.



Şekil 3.6: Oral Gavaj Kanülü ve Gavaj Yoluyla Süspansiyonun Deneğe Verilmesi.

3.4 MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME UYGULAMASI

Deney grubu 70mg/ kg ketamine intraperitoneal uygulama ile anesteziye alındı. Anesteziye alınan hayvanların hareketlerinin engellenmesi ön ekstremitelerin deney platformuna flaster bantlar aracılığıyla sabitlenmesi ile gerçekleştirildi. (Şekil 3.7).



Şekil 3.7: Deneğin Sabitlenmesi.

Sıçanların üst iki kesici dişlerine oluklar, dişlerde perforasyon meydana getirmeyecek şekilde dişeti papil hizasına yakın olarak elmas alev uçlu frez kullanılarak açıldı.(Şekil 3.8).



Şekil 3.8: Üst Kesici Dişlere Hazırlanan Oluklar.

Hazırlanan bu oluklara için daha önce hazırlanan paslanmaz çelik 0.014-inç tam yuvarlak telden bükülen heliksli zemberekler yerleştirildi. (Şekil 3.9).



Şekil 3.9: 0.014-Inç Tam Yuvarlak Paslanmaz Çelikten Hazırlanan Heliksli Zemberek.

Bu zemberekler 0.009-inç ligatür teliyle dişe bağlandı. (Şekil 3.10). Yumuşak dokularda herhangi bir zarar oluşmaması için ligatür telinin üzeri kompozit (Rubyflow, İncidental, Türkiye) ile kaplandı.



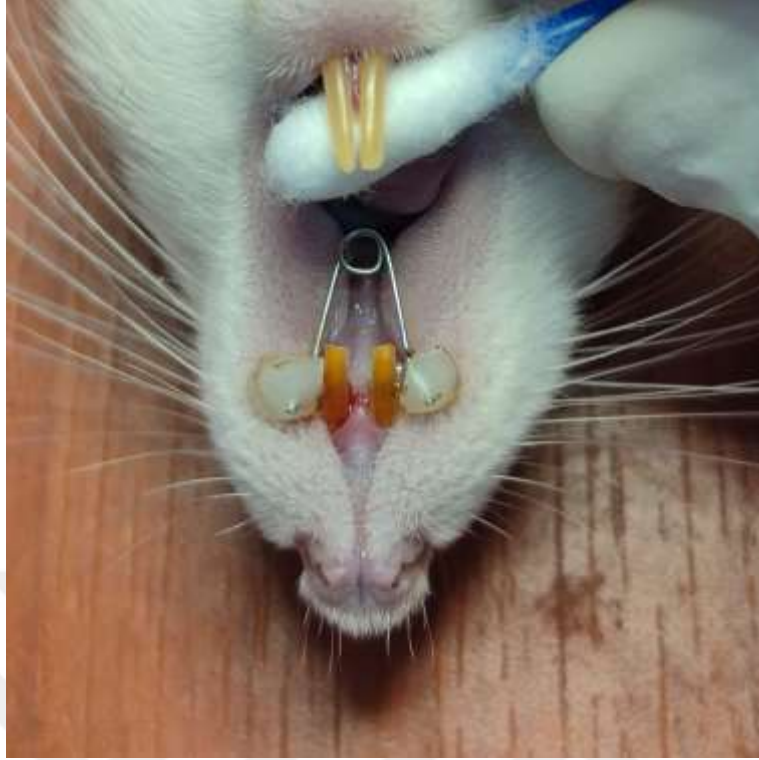
Şekil 3.10: Heliksli Zembereklerin Ligatür Teli ile Deneğe Takılması.

Heliksli zemberekler dişe 30 gr. kuvvet uygulayacak şekilde ayarlandı.



Şekil 3.11: Heliksli Zemberekte Kuvvet Ölçer (Correx Hahn Kolb, Stuttgart, Germany) ile 30g Kuvvet Ölçümü.

Bu heliksli zemberekler sayesinde maksilla sutural bölgede mekanik kuvvetlerle genişletme sağlandı. Şekil 3.11.'da kesici dişler arasında oluşan diastema gözükmemektedir.



Şekil 3.12: Aktif Genişletme Sonrası 5. Gün Kesici Dişler Arasındaki Oluşan Diastema.

Bu zemberekler 5 gün boyunca aktif olarak ağızda kaldı daha sonrasında 12 günlük pekiştirme döneminde üç ayak pensi yardımıyla büküm yapılarak heliksli zemberekler deaktive edildi ve denekler retansiyon sürecine alındı. (Şekil 3.12).

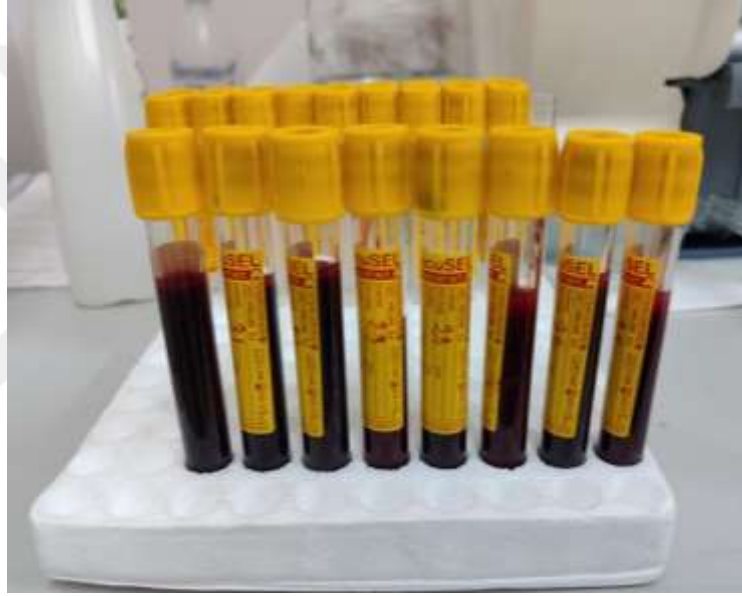


Şekil 3.13: Retansiyon Sürecine Geçerken Heliksli Zembereklerin Pens ile Deaktive Edilme Aşaması (Deneğin Sol Tarafındaki Kompozitin Kırılması Sonucu Oluşan Yumuşak Doku Travması İlk Resimde Görülmektedir).

3.5 DENEYİN SONLANDIRILMASI

Deneyin 17. gününde anestezi altınan alınan hayvanlardan periorbital yolla sıçanın orbital ven pleksüsünden 1ml kan alındı. Denekler daha sonrasında dekapitasyon yoluyla sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen hayvanların üst çenesi aynı gün diseke edilerek %10'luk formalin solüsyonu içine koyuldu ve fikse edildi. Denek hayvanlarının atıkları için tıbbi atık prosedürleri uygulandı.

Alınan kanlar sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alındı ve 30 dk dik bir şekilde bekletildi. (Şekil 3.13).



Şekil 3.14: Jelli Biyokimyasal Tüpte Bekletilen Kanlar.

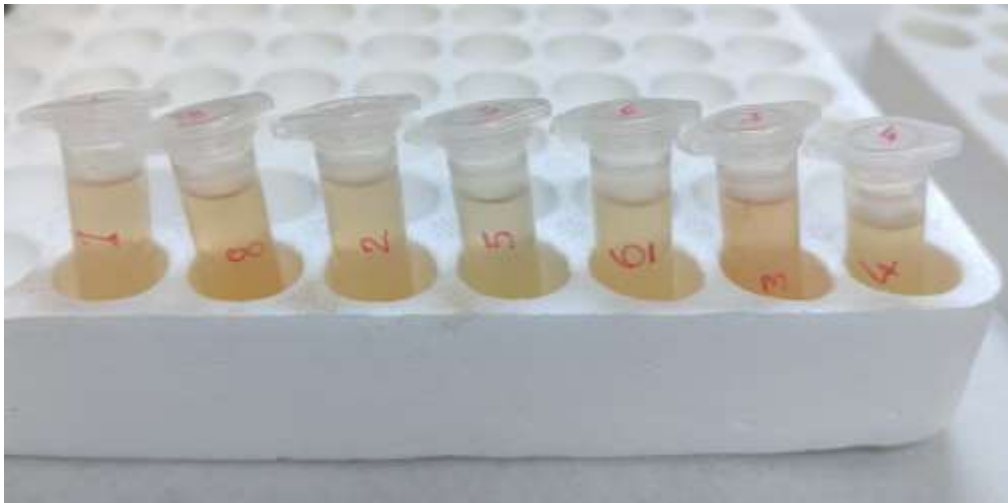
Bekleme süresi sonunda kan alınmış tüp 3000 rpm ile 10 dk boyunca santrifüj cihazı (Heraeus, Labofuge 200, Frankfurt, Germany) ile santrifüj edildi. (Şekil 3.14).



Şekil 3.15: Biyokimyasal Tüplerin Konulduğu Santrifüj Cihazı (Heraeus, Labofuge 200, Frankfurt, Germany).

Santrifüj sonrası kırmızı kan hücreleri dibe çökerek üstte serum oluştu. Elde edilen serum Eppendorf tüplerine pipet yardımıyla alındı. (Şekil 3.15). Eppendorf tüplerine alınıp kapağı kapatılan serumlar -78.5° da kuru buz ile transferi sağlandı.

Fikse edilen üst çenelerin transferi formalin solüsyonuyla dolu numune kapları ile gerçekleşti.



Şekil 3.16: Eppendorf Tüplere Alınmış Serumlar.

Alınan serumlardan Süperoksit Dismutaz ve Malondialdehit değerlerine bakılmıştır.

Sutur bölgesinden alınan kesitlerden ise immunohistokimyasal analizlerle osteoblast, osteoklast ve kapiller sayısı, inflamatuvar hücre yoğunluğu, fibröz kallus formasyonu, proksimal osteotomi birleşimi, distal osteotomi hattı, yeni kemik formasyonu, kemik iliği değişikliği, korteks remodelling, kollajen I, osteopontin, TNF alfa ve osteokalsin değerleri bakılmıştır.



4. BULGULAR

4.1 SIÇANLARDA MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME İLE İLGİLİ GÖZLEMSEL BULGULAR

Çalışma başlangıcı itibariyle genişletme sürecinde 5 günlük ve pekiştirme döneminde gün aşırı olacak şekilde 12 günlük süreçte yüksek ve düşük dozda kurkumin uygulamasının gruplarda farklı etkileri ortaya çıktı. Kurkumin yağ bazlı bir çözücü olan Tween 80 ile çözüldüğünden aynı ağırlığa sahip 1. Ve 2. Gruptaki iki sıçan değerlendirildiğinde 1. Gruptaki sıçan 2 kat daha fazla kurkumin ve Tween 80 çözeltisi sistemik olarak almış oldu. Bu yağ bazlı çözelti ile kurkumin uygulanması 1. Grupta şiddetli diyare meydana geldi. Bu nedenle yalnızca 1. grup için deney öncesi ve sonrası ağırlık farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer gruplarda, deney sonrası ağırlık artışları istatistiksel olarak anlamlıdır. (Tablo 4.1).

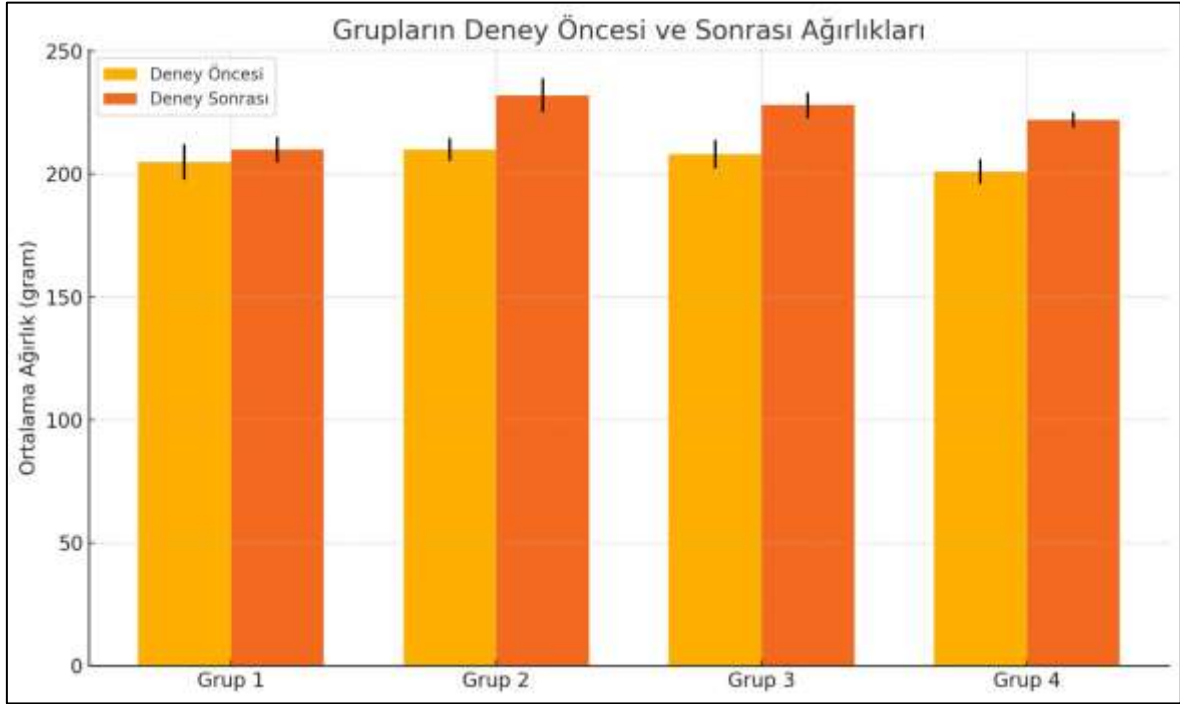
Tablo 4.1: Deney Öncesi ve Sonrası Ağırlık Değişimleri.

Gruplar	N sayısı	Ort. Deney öncesi (g)	S.S. Deney öncesi	Ort. Deney sonrası (g)	S.S. Deney sonrası	P değeri
Grup1	7	205	7,2	210	5,4	0,169
Grup2	8	210	4,5	232	6,9	*
Grup3	7	208	5,8	228	5,2	*
Grup4	8	201	5,1	222	3,2	*

*p<0,05 istatistiksel anlamlı fark**

Aşağıdaki grafikte de görüldüğü gibi, deney sonrası ağırlıklar tüm gruplarda artmıştır, ancak bu artışın anlamlılığı sadece Grup 1’de gözlemlenmemiştir. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Gruplar Arası Ağırlık Değişimleri.



Bu karşılaştırmada, bağımsız iki örneklem t-testi kullanıldı. Daha spesifik olarak, grupların varyanslarının eşit olmadığı varsayımıyla yapılan Welch's t-testi uygulandı. Bu test, deney öncesi ve sonrası ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmek için uygundur, çünkü gruplar farklı bireylerden oluşmakta ve standart sapmaları farklıdır.

Ayrıca genişletme ve retansiyon periyotlarında herhangi bir periodontal probleme rastlanmadı. Apareyin dişlere bağlandığı ligatürün uçlarına kompozit eklenmesine rağmen, bazı sıçanlarda bu kompozitin çıkmasına bağlı ağız çevresi yumuşak dokularda travma meydana geldi, bu durum fark edildiğinde kompozit uygulaması tekrardan yapıldı.

Denek 7 ve 23 anestezi sonrası oluşan komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

5 günlük maksiller genişletmenin ardından Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'teki sıçanlarda tamamında maksiller sutural genişlemeye bağlı olarak kesici dişler arasında diastema oluştu.

4.2 HİSTOMORFOMETRİK BULGULAR

Sutur alanının histolojik incelemesinde yeni kemik alanı, fibrotik doku alanı, fibrotik alandaki kan damar sayısı ve sutur alanına bakan yeni kemik dokusu üzerindeki osteoblast ve osteoklast sayıları sayılarak değerlendirilmiştir.

Deney ve kontrol gruplarına ait yeni kemik alanlarının karşılaştırılması Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Gruplar arasında osteoblast, osteoklast, kapiller sayıları, inflamatuvar hücre yoğunluğu, yeni kemik formasyonu, kemik iliği değişikliği ve korteks remodelling açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Gruplar arasında korteks remodeling açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen değerler gruplar arasında farklılık göstermiştir.

Gruplar arasında kemik belirteçleri olan Kollajen I, osteopontin, TNF alfa ve osteokalsin açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.3: Gruplara İlişkin Değerlendirmeler.

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=7)	Grup 4 (n=8)	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
	Medyan	Medyan	Medyan	Medyan	
	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	
Osteoblast sayısı	2±1,83 ^A 1 (1-2)	2,38±0,74 ^A 2,5 (2-3)	2±0,58 ^A 2 (2-2)	1,88±0,83 ^A 2 (1-2,75)	0,304
Osteoklast sayısı	0,57±0,79 ^A 0 (0-1)	0,88±0,83 ^A 1 (0-1,75)	0,71±0,49 ^A 1 (0-1)	0,63±0,74 ^A 0,5 (0-1)	0,832
Kapiller sayısı	1,57±0,79 ^A 1 (1-2)	2±0,93 ^A 2 (2-2,75)	1,43±1,13 ^A 2 (0-2)	1,75±1,16 ^A 1,5 (1-3)	0,667
İnflamatuvar hücre yoğunluğu	0±0 ^A 0 (0-0)	0±0 ^A 0 (0-0)	0±0 ^A 0 (0-0)	0±0 ^A 0 (0-0)	1,000
Fibröz Kallus Formasyonu	1,29±0,49 ^{AB} 1 (1-2)	1,75±0,46 ^A 2 (1,25-2)	0,86±0,69 ^B 1 (0-1)	0,75±0,71 ^B 1 (0-1)	0,018*
Proksimal Osteotomi Birleşim	1,29±0,95 ^A 1 (1-2)	1,38±0,74 ^A 1 (1-1,75)	0,71±0,76 ^{AB} 1 (0-1)	0,13±0,35 ^B 0 (0-0)	0,004*
Distal Osteotomi Hattı	1,71±0,76 ^A 2 (1-2)	2±0,53 ^A 2 (2-2)	1,14±0,69 ^{AB} 1 (1-2)	0,13±0,35 ^B 0 (0-0)	0,001*

Tablo 4.3: Gruplara İlişkin Değerlendirmeler (Devamı).

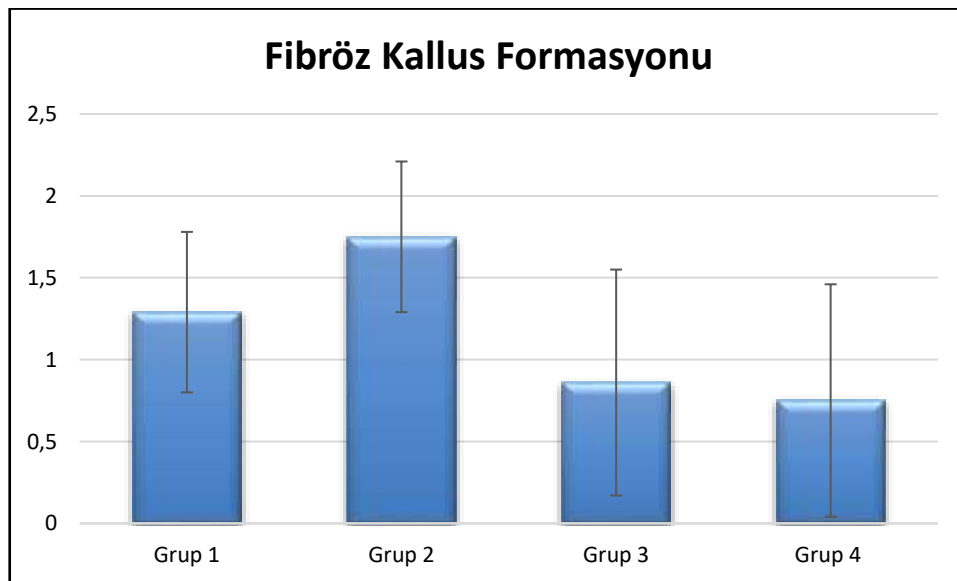
Yeni Kemik Formasyonu	1,43±0,79 1 (1-2)	1,5±0,76 1 (1-2)	1,14±0,38 1 (1-1)	1,13±0,35 1 (1-1)	0,567
Kemik iliği değişikliği	0±0 0 (0-0)	0,25±0,46 0 (0-0,75)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,127
Korteks Remodeling	0,57±0,53 1 (0-1)	1,25±0,71 1 (1-1)	0,71±0,49 1 (0-1)	1±0 1 (1-1)	0,052
Kollajen I	1,14±1,07 1 (0-2)	1,5±0,76 1 (1-2)	1,71±0,49 2 (1-2)	1,38±0,52 1 (1-2)	0,423
Osteopontin	2,29±0,76 2 (2-3)	2,75±0,46 3 (2,25-3)	2,86±0,38 3 (3-3)	2,63±0,52 3 (2-3)	0,309
TNF alfa	0,71±0,76 1 (0-1)	0,75±0,46 1 (0,25-1)	0,71±0,49 1 (0-1)	0,88±0,64 1 (0,25-1)	0,939
Osteokalsin	1±1,15 1 (0-2)	1,13±0,83 1 (0,25-2)	0,86±0,38 1 (1-1)	1,5±0,76 1 (1-2)	0,424

Kruskal Wallis Test

* $p<0,05$

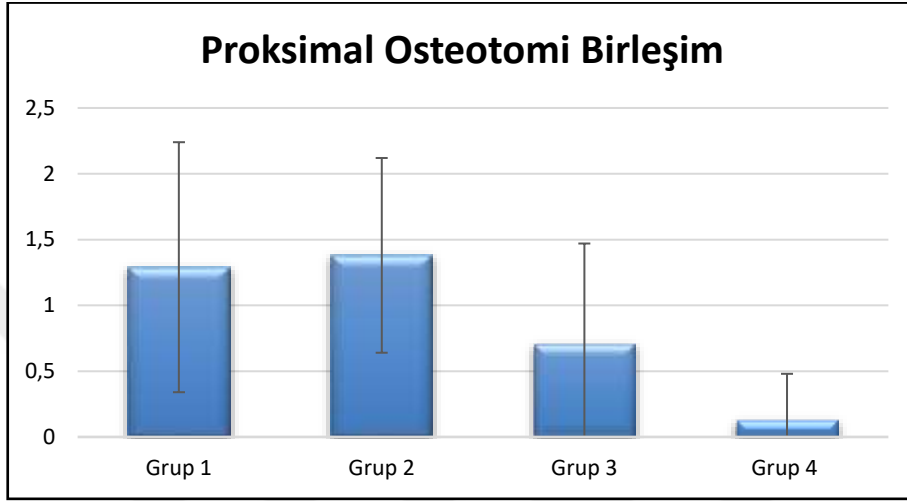
Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Gruplar arasında fibröz kallus formasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0,018$; $p<0,05$). Grup 2'nin fibröz kallus formasyonu düzeyi, Grup 3 ($p:0,012$) ve Grup 4'ten ($p:0,004$) anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Fibröz Kallus Formasyonu Gruplar Arası Dağılımı.

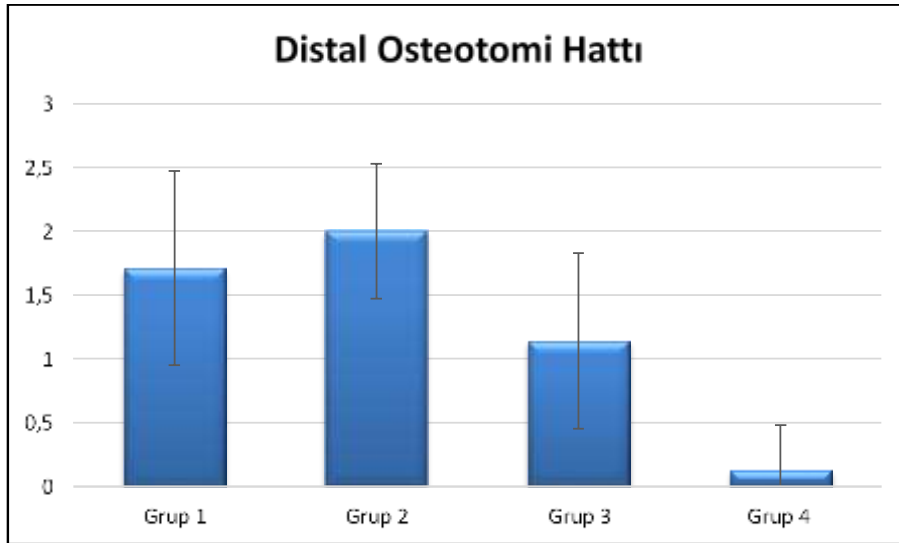
Gruplar arasında proksimal osteotomi birleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0,004$; $p<0,05$). Grup 4'ün proksimal osteotomi birleşim düzeyi, Grup 1 ($p:0,027$) ve Grup 2'den ($p:0,006$) anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Proksimal Osteotomi Birleşimi Gruplar Arası Dağılımı.

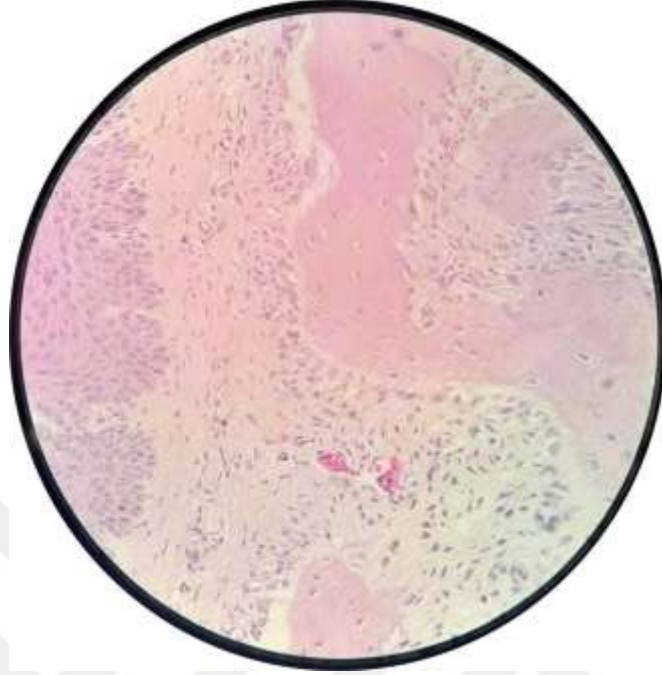


Gruplar arasında distal osteotomi hattı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0,001$; $p<0,05$). Grup 4'ün distal osteotomi hattı düzeyi, Grup 1 ($p:0,007$) ve Grup 2'den ($p:0,001$) anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

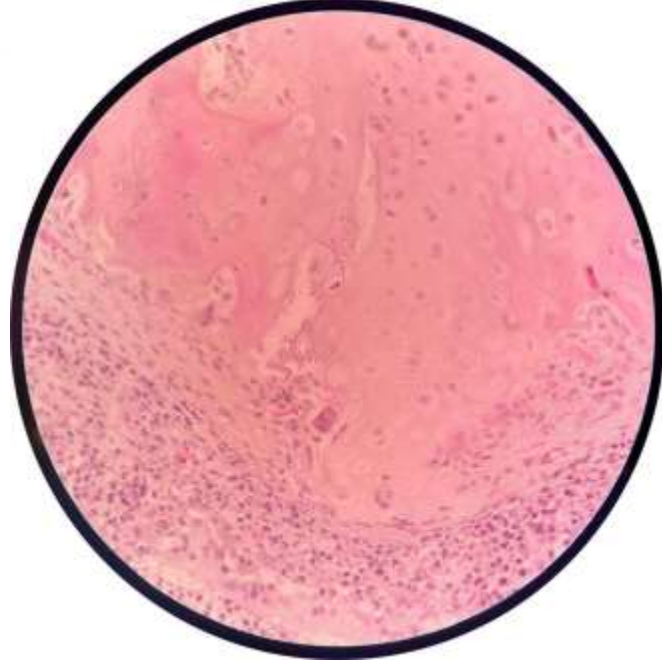
Tablo 4.6: Distal Osteotomi Hattı Gruplar Arası Dağılımı.



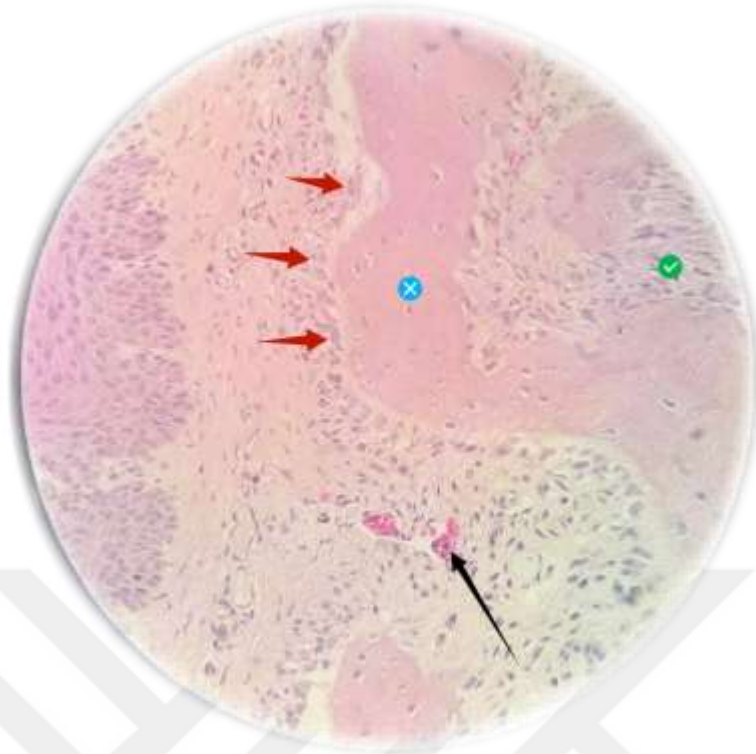
4.2.1 Deneklerden Maksiller Suture Bölgesinden Alınan Histolojik Kesit Görüntüleri



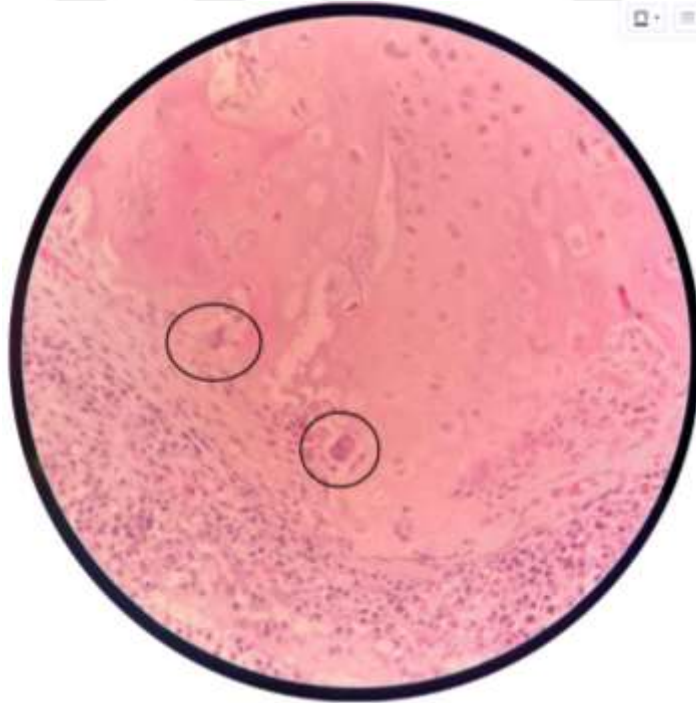
Şekil 4.1: Suture Bölgesinde Osteoblast Hücrelerinin Görüldüğü Kesit.



Şekil 4.2: Suture Bölgesinde Osteoklast Hücrelerinin Görüldüğü Kesit.



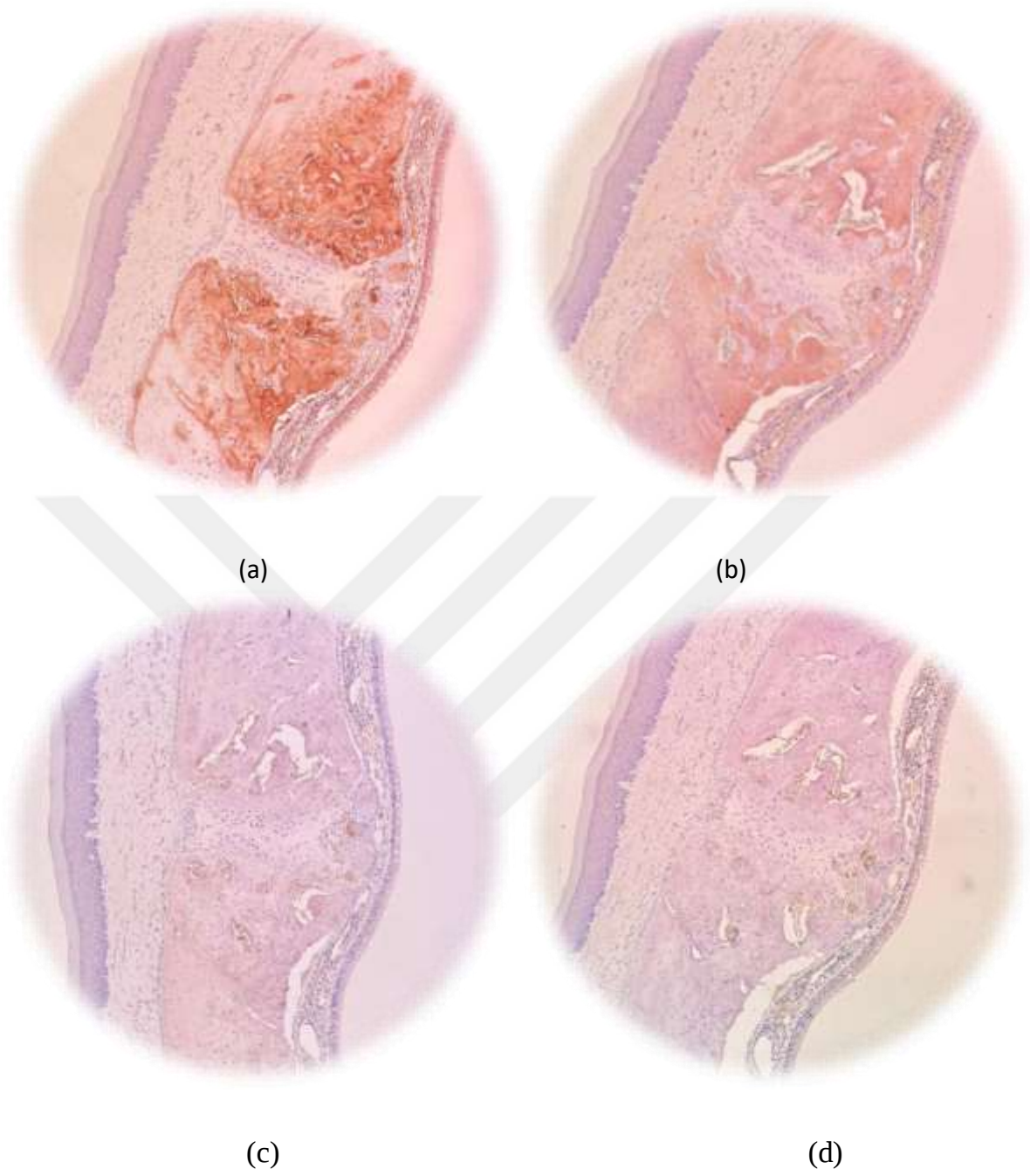
Şekil 4.3: Osteoblast Hücrelerinin Kesitteki Görünümleri Kırmızı Ok: Osteoblastlar Siyah ok: Kapiller Mavi x: Kemikleşme Alanı Yeşil Tik: Membranöz Kemikleşmenin Gerçekleştiği Alan.



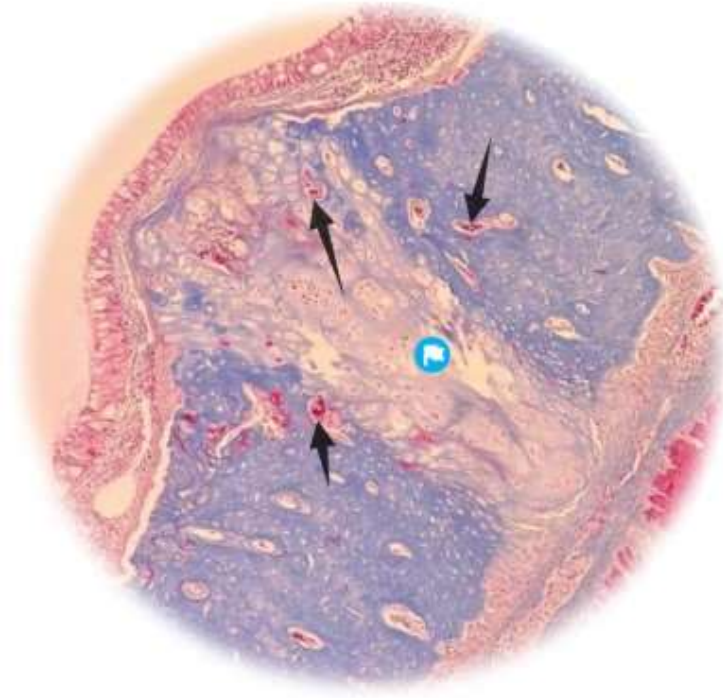
Şekil 4.4: Osteoklast Hücrelerinin Kesitteki Görünümleri.



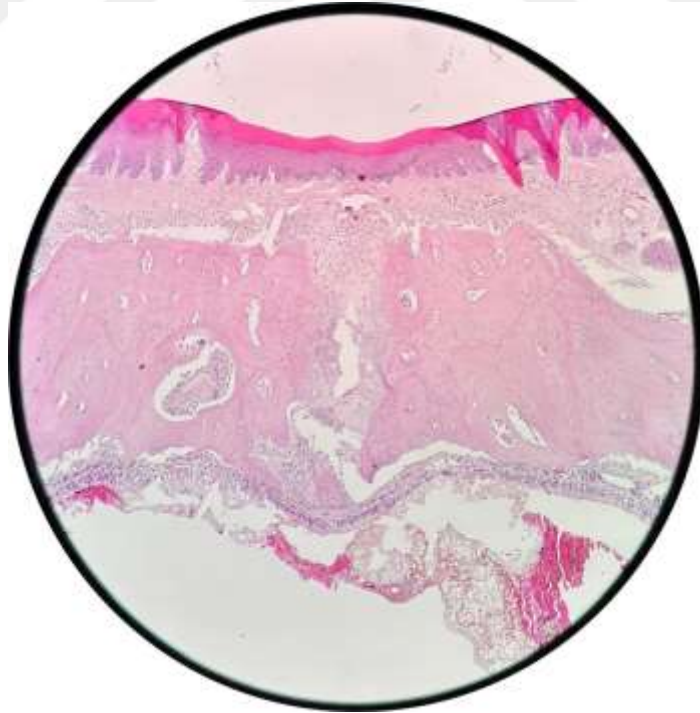
Şekil 4.5: Hemotoksilen Eozin Boyama ile Suture Hattı Kırmızı x: Premaksiller Suture Proksimalinde Kemikleşme Siyah ok: Kapiller Damarlar.



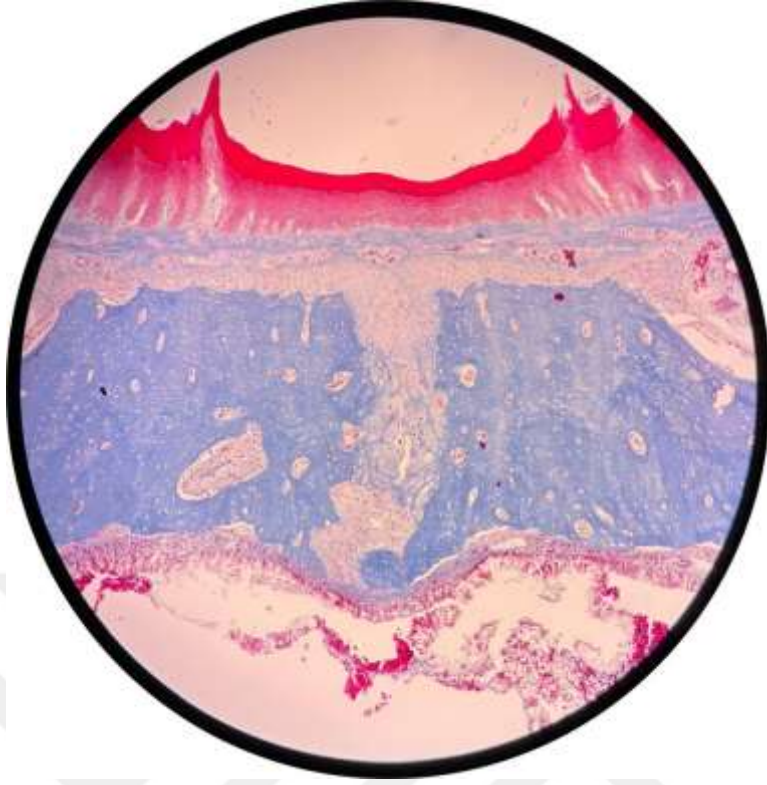
Şekil 4.6: Farklı Kesitlerle Kemik Belirteç Görüntüleri. (a) Osteopontin İHK X200: Premaksiller Suture Çevresindeki Kemik Dokusu Ekstraselüler Matrisinde Belirgin Pozitiflik. (b) Kolejen 1 İHK X200: Premaksiller Suture Çevresindeki Kemik Dokusu Ekstraselüler Matrisinde Belirgin Pozitiflik. (c) Osteokalsin İHK X200: Negatif. (d) TNF İHK X200: Negatif.



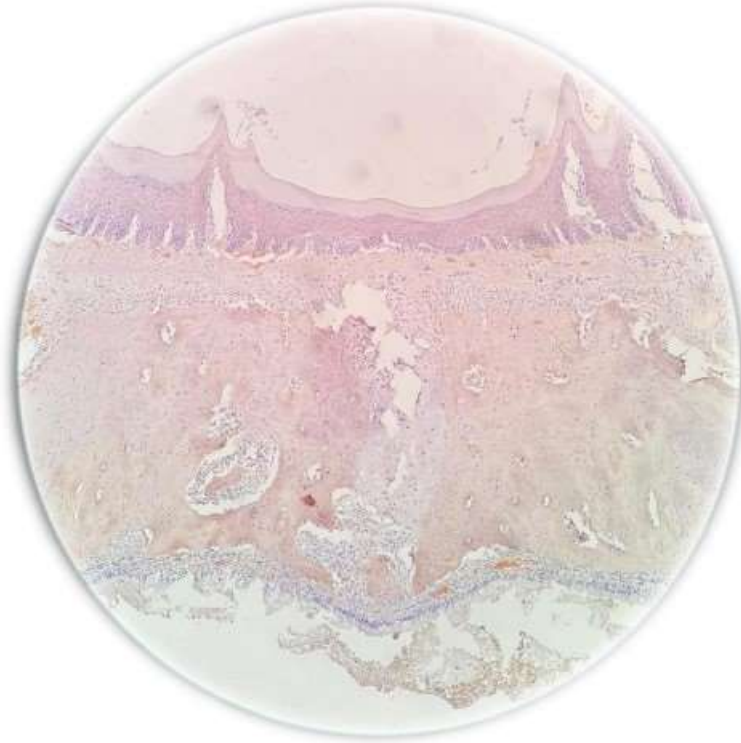
Şekil 4.7: Masson Trikrom Boyama ile Sutur Hattı (x200). Oklar: Kapiller Damarlar. Mavi Bayrak: Sutur Hattı.



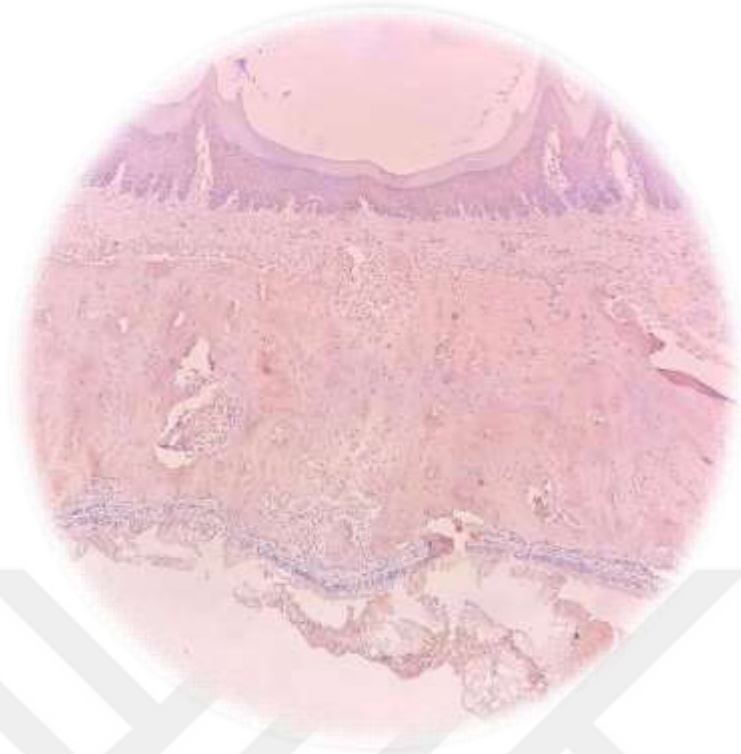
Şekil 4.8: 1.Gruptan (Denek1) Hematoksilen- Eozinofil Boya ile Sutur Görüntüsü.



Şekil 4.9: 1. Gruptan (Denek1) Masson- Trikom Boya ile Sutar Görüntüsü.



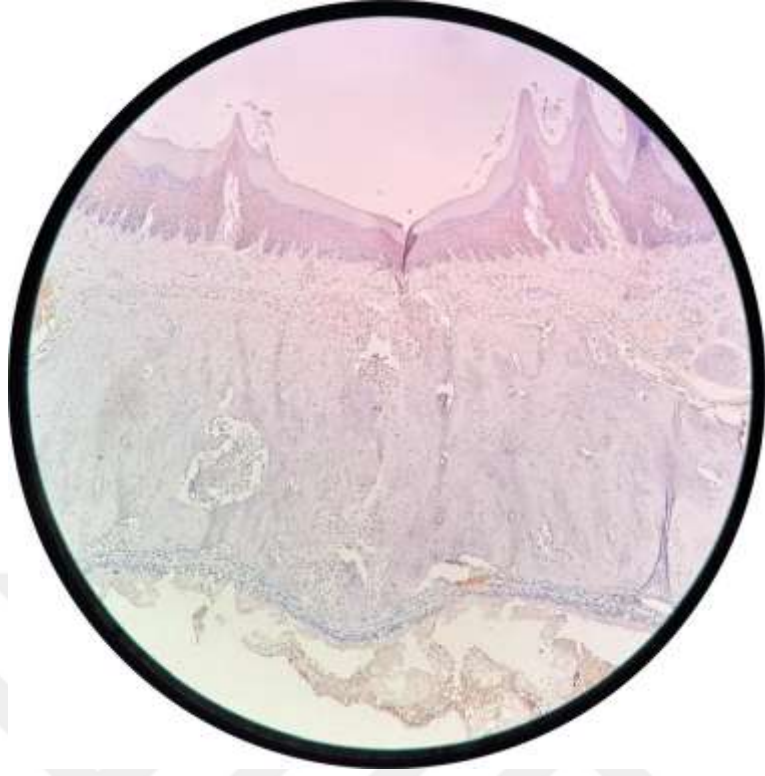
Şekil 4.10: 1. Gruptan (Denek1) Tip1 Kollajen Kesitleri.



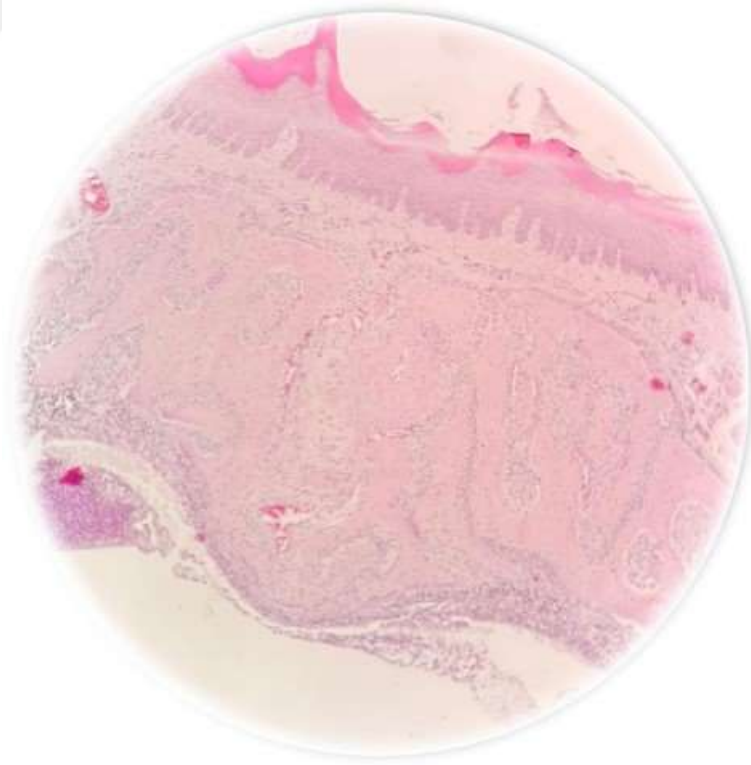
Şekil 4.11: 1. Gruptan (Denek1) Osteokalsin Kesitleri.



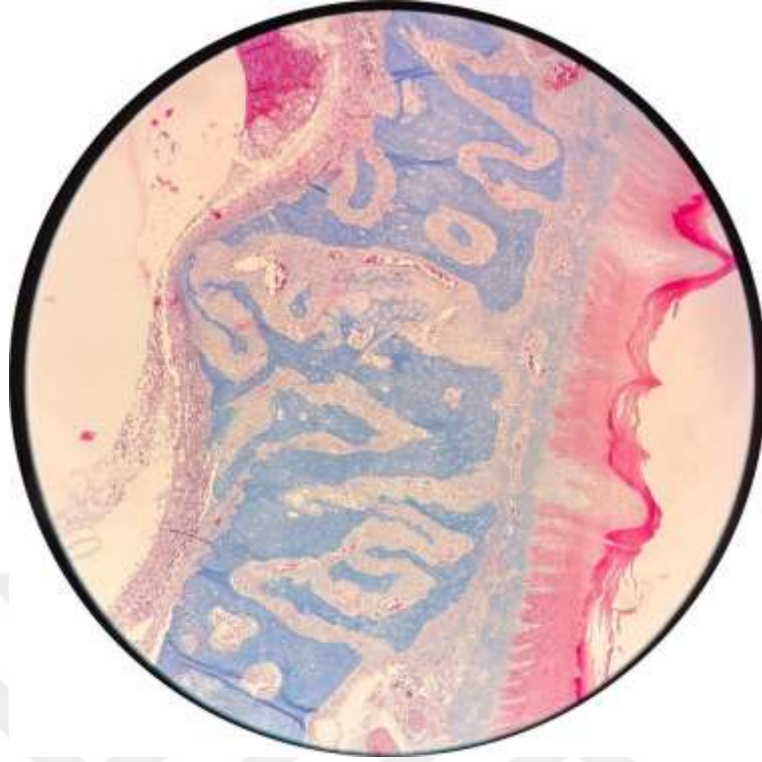
Şekil 4.12: 1. Gruptan (Denek1) Osteopontin Kesitleri.



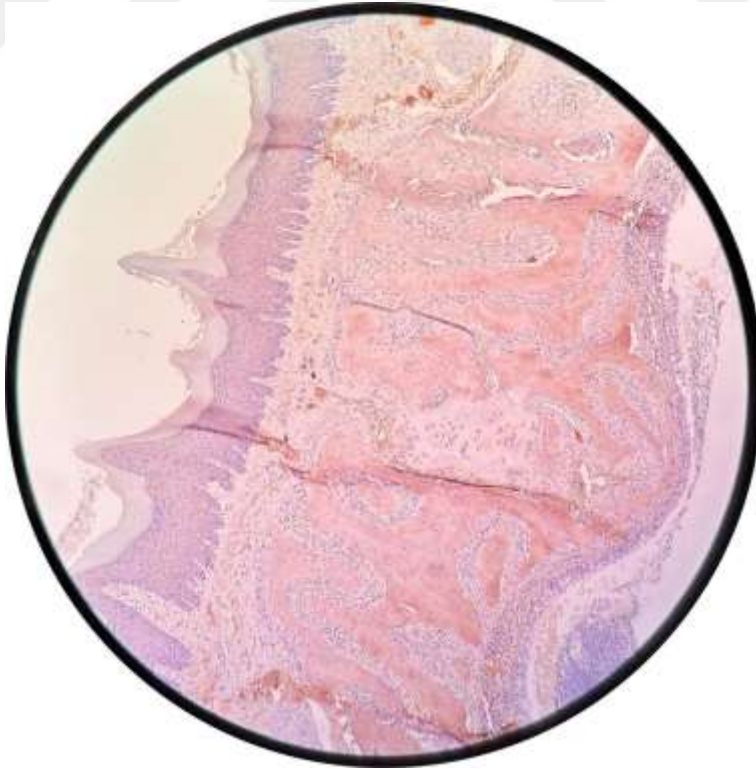
Şekil 4.13: 1. Gruptan (Denek1) TNF Alfa Kesitleri.



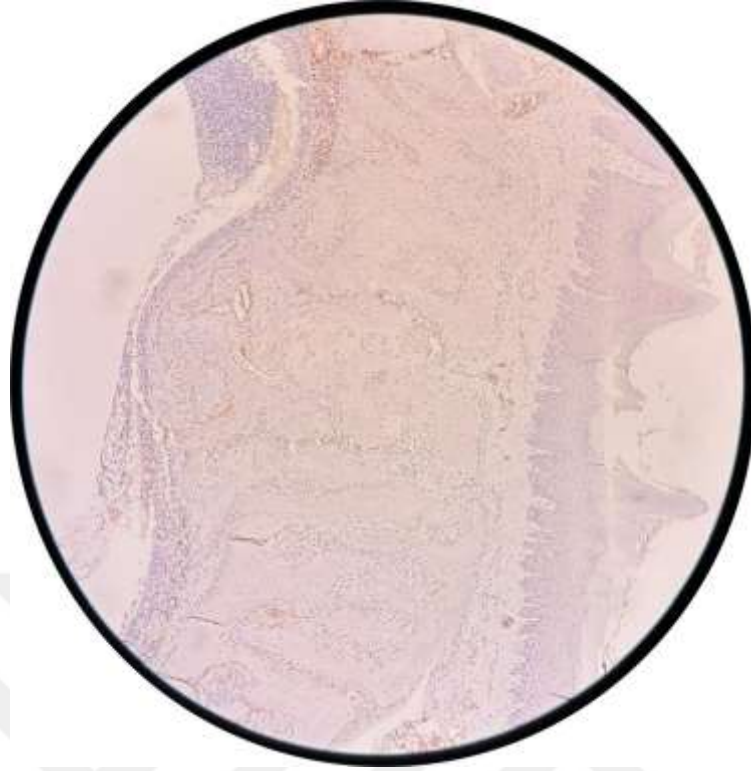
Şekil 4.14: 2. Gruptan (Denek12) Hematoksilen- Eozinofil Boya ile Suture Görüntüsü.



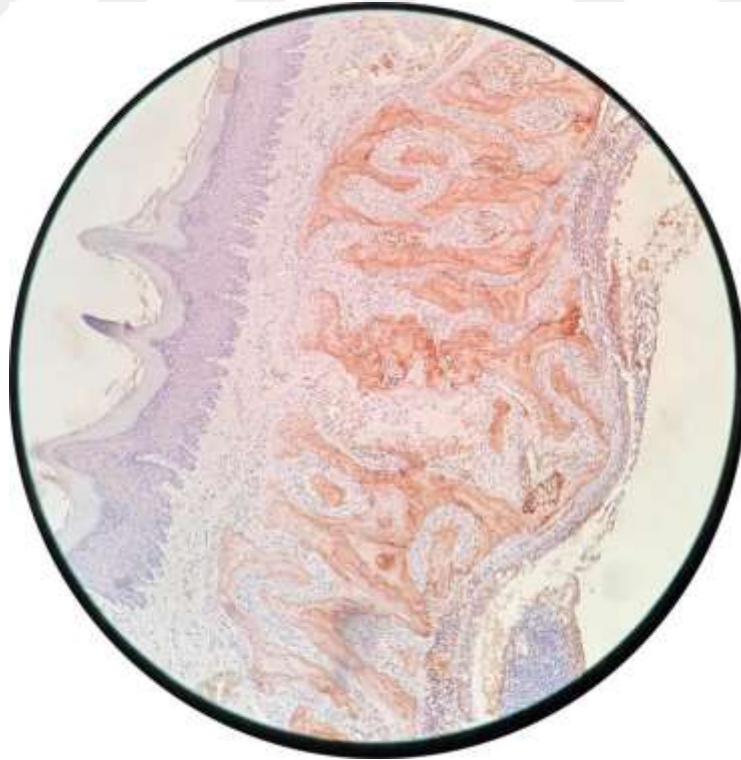
Şekil 4.15: 2. Gruptan (Denek12) Masson- Trikom Boya ile Suture Görüntüsü.



Şekil 4.16: 2. Gruptan (Denek12) Tip1 Kollajen Kesitleri.



Şekil 4.17: 2. Gruptan (Denek12) Osteokalsin Kesitleri.



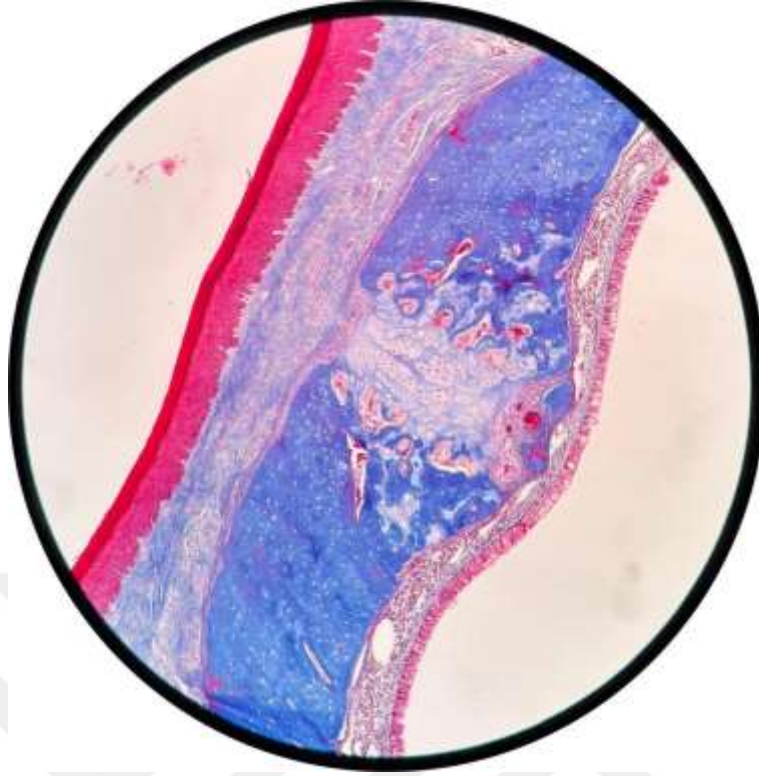
Şekil 4.18: 2. Gruptan (Denek12) Osteopontin Kesitleri.



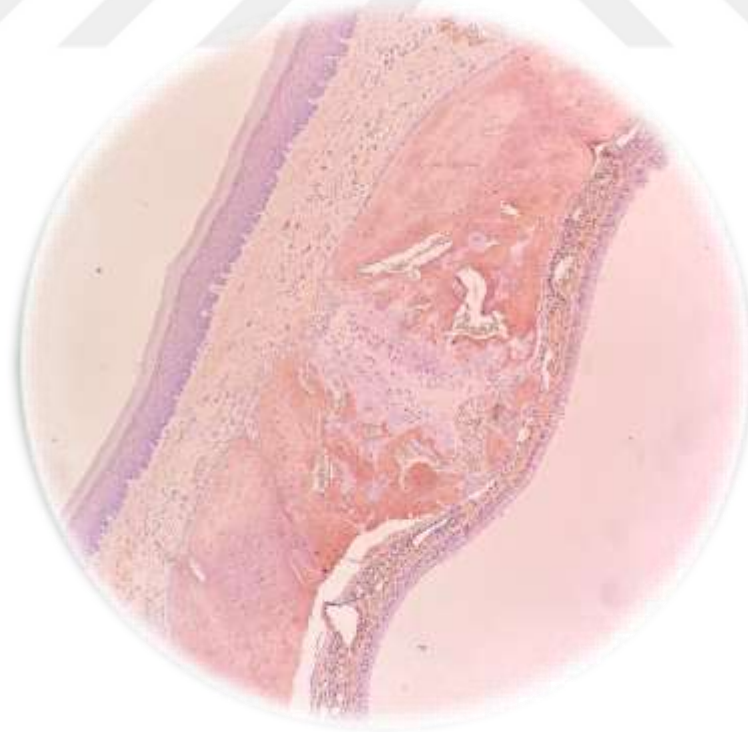
Şekil 4.19: 2. Gruptan (Denek12) TNF Alfa Kesitleri.



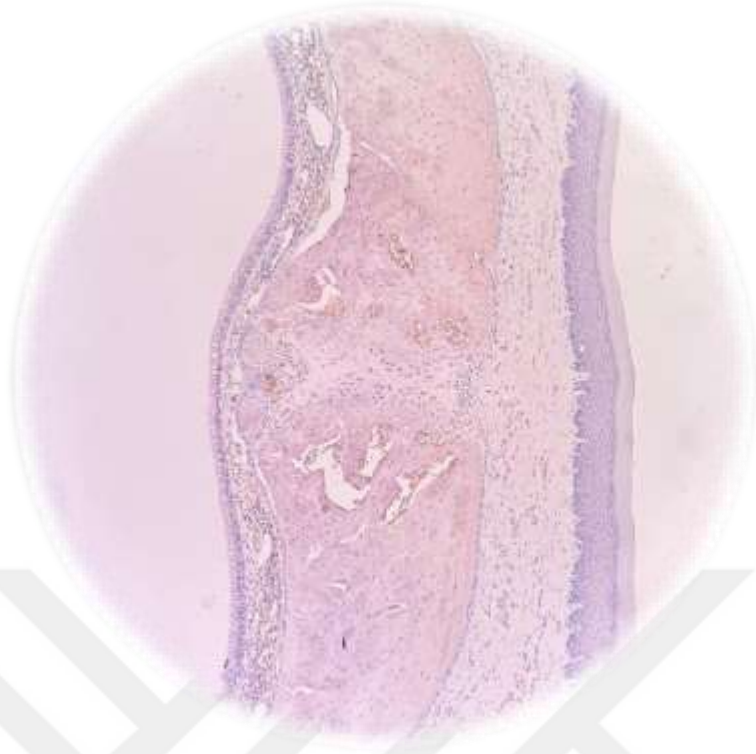
Şekil 4.20: 3. Gruptan (Denek22) Hematoksilen- Eozinofil Boya ile Suture Görüntüsü.



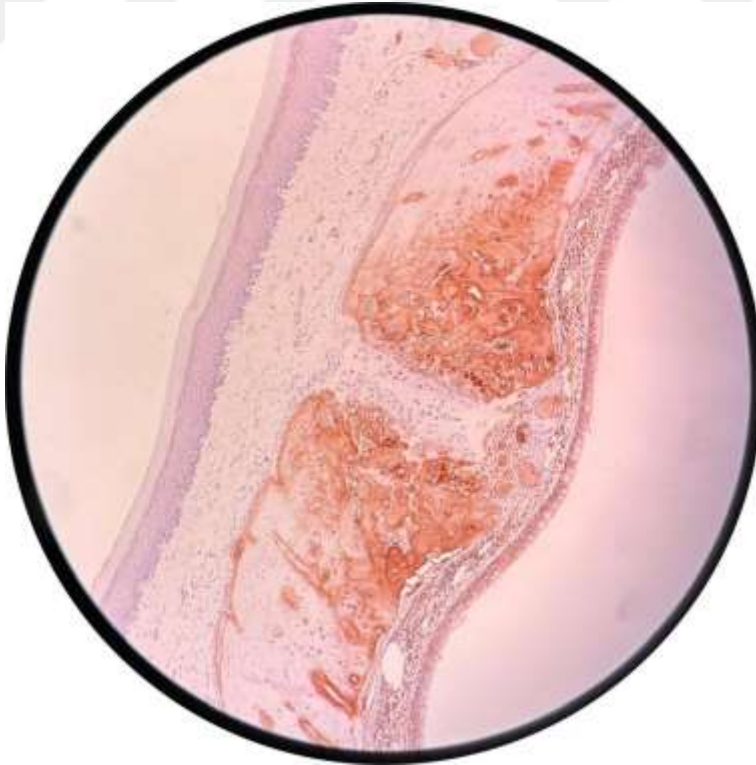
Şekil 4.21: 3. Gruptan (Denek22) Masson- Trikom Boya ile Sutur Görüntüsü.



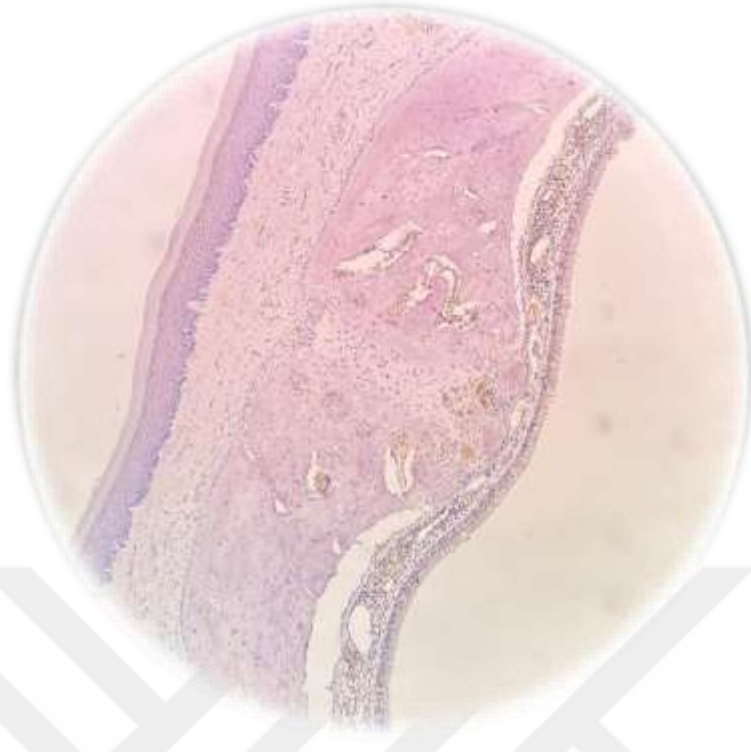
Şekil 4.22: 3. Gruptan (Denek22) Tip1 Kollajen Kesitleri.



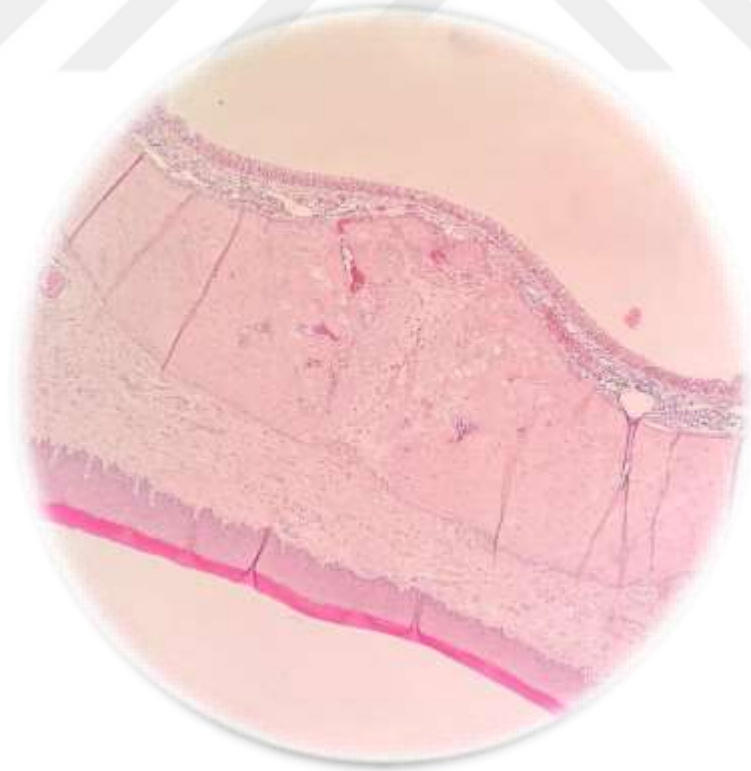
Şekil 4.23: 3. Gruptan (Denek22) Osteokalsin Kesitleri.



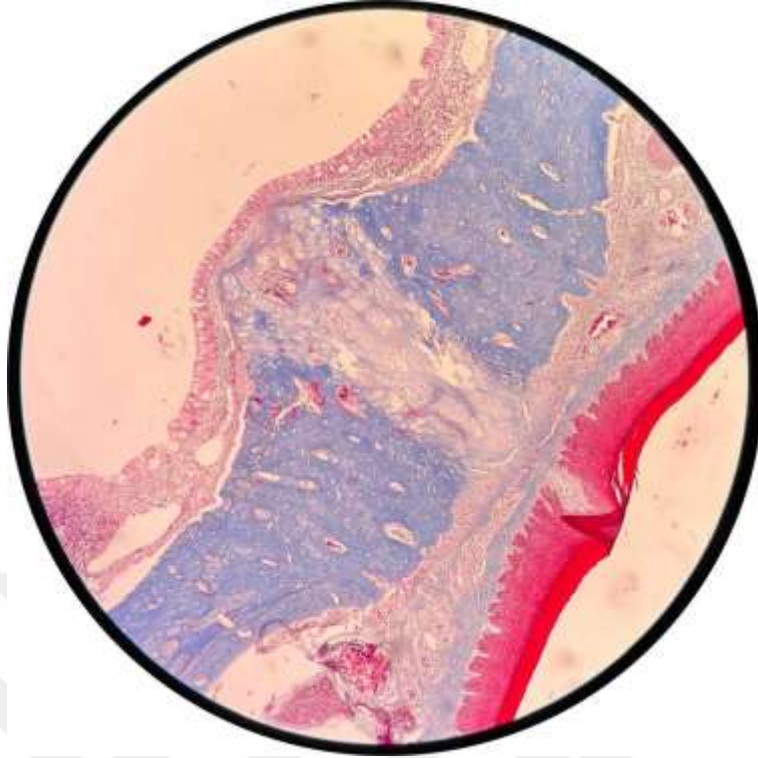
Şekil 4.24: 3. Gruptan (Denek22) Osteopontin Kesitleri.



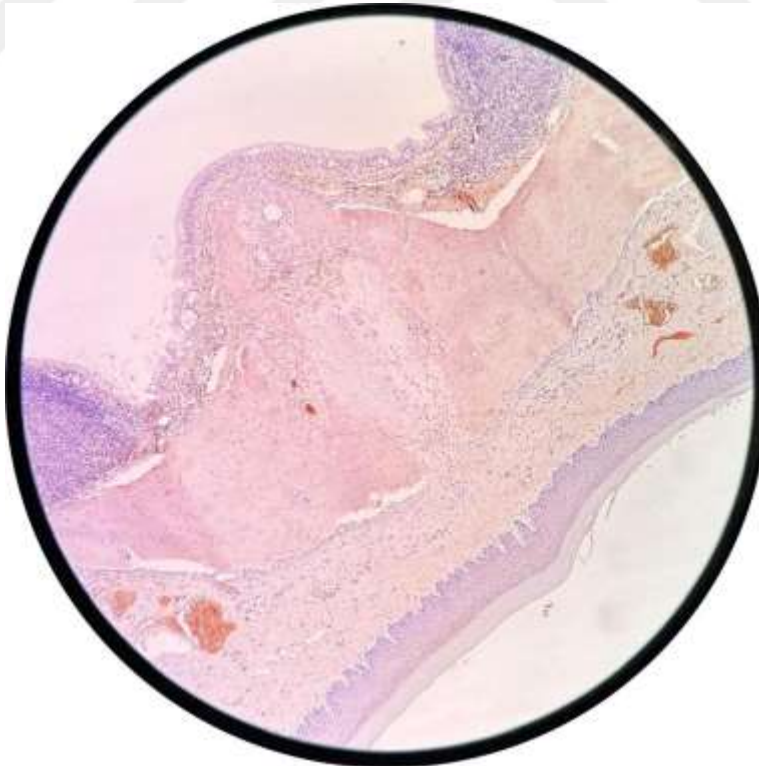
Şekil 4.25: 3. Gruptan (Denek22) TNF Alfa Kesitleri.



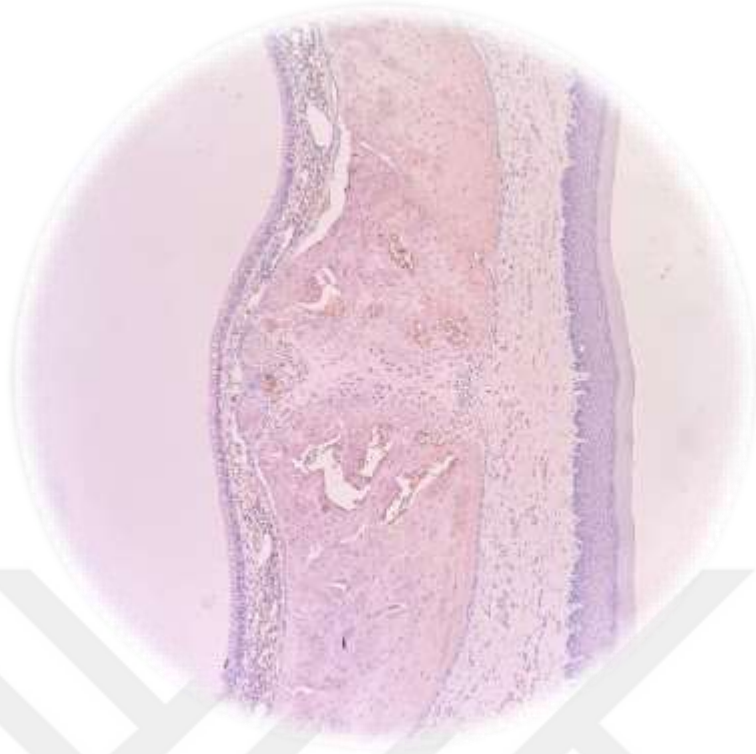
Şekil 4.26: 4. Gruptan (Denek26) Hematoksilen- Eozinofil Boya ile Suture Görüntüsü.



Şekil 4.27: 4. Gruptan (Denek26) Masson- Trikom Boya ile Suture Görüntüsü.



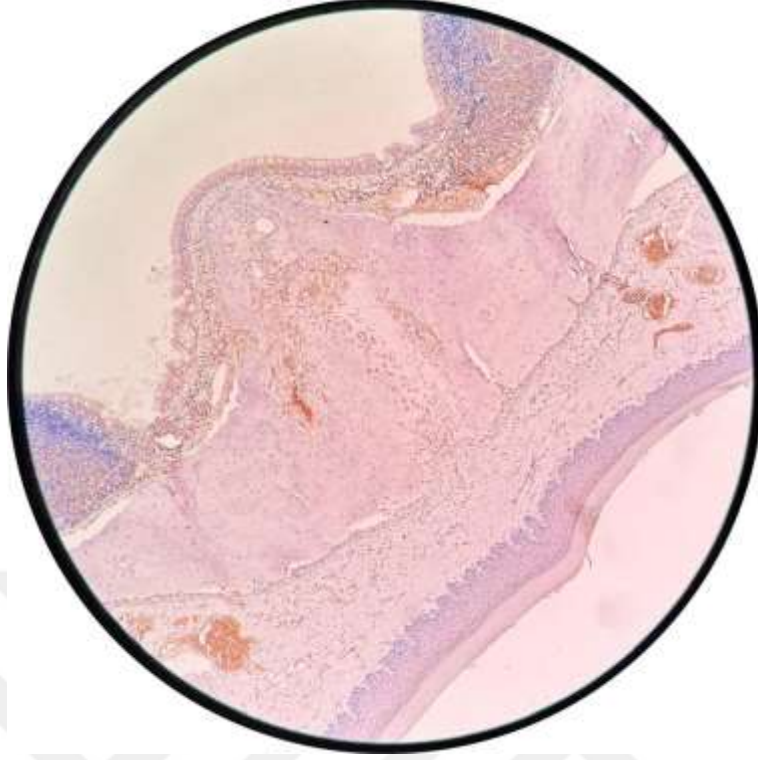
Şekil 4.28: 4. Gruptan (Denek26) Tip1 Kollajen Kesitleri.



Şekil 4.29: 4. Gruptan (Denek26) Osteokalsin Kesitleri.



Şekil 4.30: 4. Gruptan (Denek26) Osteopontin Kesitleri.



Şekil 4.31: 4. Gruptan (Denek26) TNF Alfa Kesitleri.

4.3 ELISA TEST BULGULARI

Tablo 4.7: Süperoksit Dismutaz (SOD) ve Malondialdehit (MDA) Değerleri.

Süperoksit Dismutaz (SOD) Değerleri		Malondialdehit (MDA) Değerleri	
Denek 1	19,02444	Denek 1	8,949932
Denek 2	14,25866	Denek 2	5,783491
Denek 3	16,94705	Denek 3	6,784844
Denek 4	14,03462	Denek 4	4,930988
Denek 5	17,59878	Denek 5	4,64682
Denek 6	16,49898	Denek 6	5,309878
Denek 8	12,1609	Denek 8	4,186739
Denek 9	9,839104	Denek 9	6,2977
Denek 10	2,262729	Denek 10	7,407307
Denek 11	13,44399	Denek 11	3,794317
Denek 12	10,36864	Denek 12	2,589986
Denek 13	24,66599	Denek 13	2,102842
Denek 14	25,72505	Denek 14	1,426252
Denek 15	20,40937	Denek 15	7,001353
Denek 16	19,14664	Denek 16	1,94046
Denek 17	29,73727	Denek 17	2,860622
Denek 18	19,16701	Denek 18	5,959405
Denek 19	23,50509	Denek 19	4,389716
Denek 20	34,86965	Denek 20	4,876861
Denek 21	25,37882	Denek 21	6,392422
Denek 22	25,82688	Denek 22	2,08931
Denek 24	21,611	Denek 24	4,484438
Denek 25	28,12831	Denek 25	8,313938
Denek 26	23,30143	Denek 26	1,439783
Denek 27	22,54786	Denek 27	3,374831
Denek 28	21,3055	Denek 28	2,779432
Denek 29	20,00204	Denek 29	2,31935
Denek 30	23,62729	Denek 30	1,480379
Denek 31	28,69857	Denek 31	1,588633
Denek 32	28,82077	Denek 32	1,778078

Tablo 4.8: Grupların ELISA Sonuçları Açısından Değerlendirilmesi.

	Grup 1 (n=7)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=7)		Grup 4 (n=8)		
	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	p
	(25P-75P)		(25P-75P)		(25P-75P)		(25P-75P)		
MDA	5,8±1,62 ^A		4,07±2,46 ^A		4,44±1,55 ^A		2,88±2,3 ^A		0,058
	5,31(4,65-6,78)		3,19 (1,98-6,83)		4,48 (2,86-5,96)		2,05 (1,51-3,23)		
SOD	15,79±2,39 ^A		15,73±8,14 ^A		25,73±5,24 ^B		24,55±3,5 ^B		0,001*
	16,50(14,03-17,60)		16,30 (9,97-23,60)		25,38(21,61-29,74)		23,46(21,62-28,56)		

*Kruskal Wallis Test***p<0,05**Farklı harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir.*

Gruplar arasında MDA düzeyleri açısından anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Tablo 4.7. ve 4.8.'da MDA ve SOD değerleri gösterilmiştir.

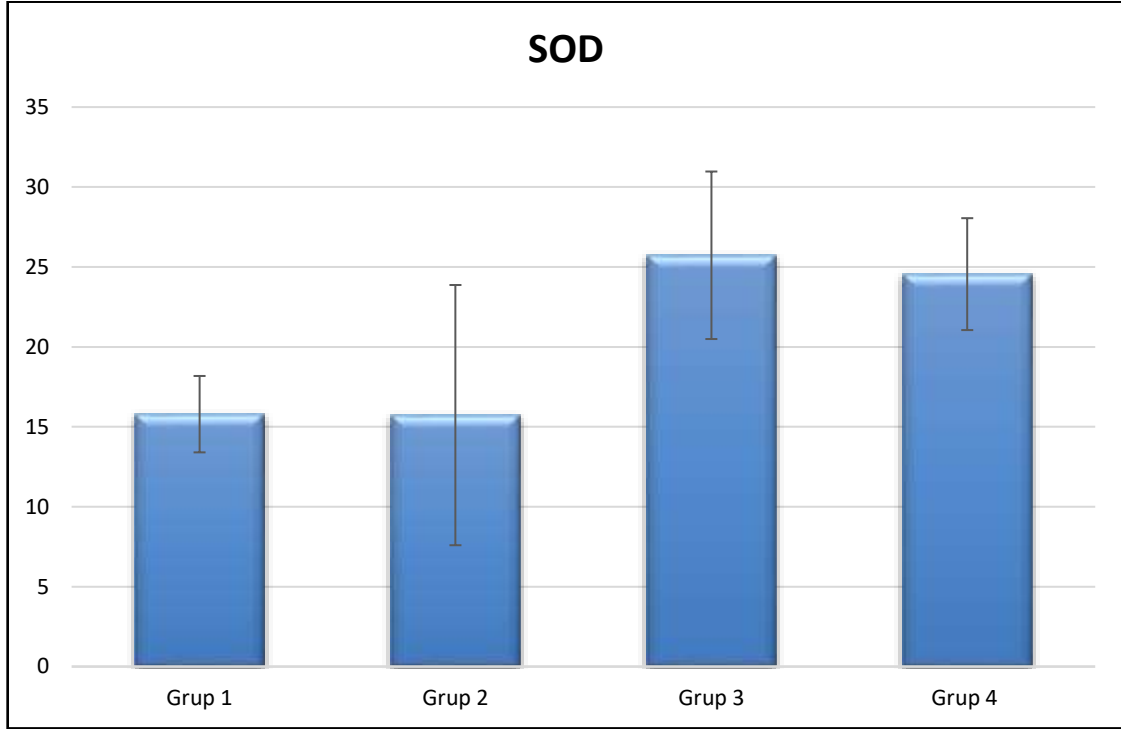
Gruplar arasında SOD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0,001$; $p<0,05$).

Grup 3'ün SOD düzeyi, Grup 1 ($p:0,002$) ve Grup 2'den ($p:0,009$) anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$).

Grup 4'ün SOD düzeyi, Grup 1 ($p:0,004$) ve Grup 2'den ($p:0,016$) anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$).

Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) Tablo 4.9.'de SOD gruplararası dağılım gösterilmiştir.

Tablo 4.9: SOD Değerleri Gruplararası Dağılımı.



4.4 İSTATİKSEL ANALİZLER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

5.1 DENEY HAYVANI CİNSİ, YAŞI VE AĞIRLIĞI

Daha önceki çalışmalar incelendiğinde maksiller sutural genişletme birçok farklı hayvan türünde yapıldığı görülmektedir. Bu bahsedilen türler maymun, domuz, kedi, köpek, fare, tavşan ve sıçanlardır. Deney hayvanı cinsinden bağımsız olarak insanın maksillasını birebir yansıtmak mümkün değildir. Bu hayvan deneylerinin en önemli limitasyonlarındanır.

Hayvanlar arasında insana anatomik, diş sürme zamanları ve diş yapıları olarak en yakın olanı maymunlardır. Maymunların premaksilla bölgesinde orta hatta sutur yoktur. Bunun nedeni maymunlarda midpalatal suturun çok erken dönemde kaynaşmasıdır. Ve bu sebepten maymunların, ortasında suturu olmayan insandan farklı özelliklere sahip maksillaları vardır. Ayrıca maksilla kemikleri ve premaksilla arasındaki sutur ile midpalatal sutur ‘Y’ şeklinde bir yapı oluşturur. [111] Çalışmamızda bu anatomik farklar ve maksiller sutural genişlemeye bakıldığı için maymunlar bizim çalışmamız için uygun değildir. Ayrıca Türkiye’de deney hayvanı olarak maymun üretimi yapılmadığı, iklimin bu hayvanlar için elverişli olmaması ve elde etme güçlüğü nedeniyle çalışmamızda maymun deney hayvanı olarak tercih edilmemiştir. Türkiye’de kedi ve köpekler üzerinde yapılan deney çalışmaları etik bulunmamaktadır. Domuzların ise bakım güçlüğü, operasyon zorluğu ve temin edilme problemleri gibi nedenlerden çalışmalarda kullanımı kısıtlıdır.

Storey yaptığı çalışmada insan üst çene kemiğine anatomik yapılarının en benzer olan deney hayvanlarının maymun ve kedi olduğunu, fakat kuvvet altındaki değişimlere bakıldığında kemik ve sutural yapı incelenmesinde en başarılı deney hayvanı modelinin sıçan ve tavşanların olduğunu söylemiştir. [112]

Bu değerlendirmeler sonucunda çalışmamızda kolay temin edilmeleri, literatürde çalışmalarda en çok tercih edilen deney hayvanı olması, ucuz oluşu, beslenme ve barındırma problemi olmayışı ve kolay takip edilmesi nedeniyle ayrıca diğer çalışmaların sonuçları ile de karşılaştırmalar yapılabilmesi için Wistar cinsi erkek sıçanlar tercih edilmiştir.

Çalışma standardizasyonu açısından hormanel döngü, gelişim ve metabolik farklılıkları göz ardı edebilmek için erkek sıçanlar tercih edilmiştir. Ayrıca çalışmada erkek sıçanların daha büyük dişleri ve maksillası çalışma kolaylığı sağlamıştır.[113]

Maksiller bölgedeki suturlarda hızlı maksiller genişletme yöntemine yönelik çalışmalarda kullanılan sıçanlarda 180-220 gram vücut ağırlığına sahip wistar cinsi erkek ratlar tercih edilmiştir.[44], [76]

Yetişkin Wistar cinsi erkek sıçanlar ortalama 300-350 g ağırlığındadır.[113]180-220 gram ağırlığa sahip erken sıçanların büyüme gelişim dönemi, insanla karşılaştırıldığında14-16 yaş arasına denk gelmekte ve bu dönem büyüme gelişimin tamamlanmasından önceki döneme denk gelmektedir.[17]

Sıçanlar çocukluk döneminde hızla gelişir ve yaklaşık altı haftalıkken cinsel olarak olgunlaşır, ancak beş ila altı ay sonra sosyal olgunluğa ulaşır. Yetişkinlikte, hayvanın her ayı yaklaşık olarak 2,5 insan yılına eşdeğerdir. Yapılan çalışmalarda sıçanların her gününün 30 günlük insan yaşamına eşit olduğu belirtilmiştir. Sıçanlar 6 haftalıkken puberte döneminin başına denk gelmektedir.[114]

Çalışmamızda, benzer çalışmalarla [44], [76] uyumlu olarak $205 \pm 6,2$ gram ağırlığa sahip 8 haftalık sıçanlar tercih edilmiştir.

5.2 ÜST ÇENE GENİŞLETME APAREY DİZAYNI

Fare ve sıçanların kullanıldığı maksiller sutural genişletme deneylerinde farklı sutural yapılar kullanılmıştır. Genişletme işlemini sagital yani interparietal suturda yapan çalışmalar[77], [115], [116], [117] olduğu gibi, midpalatal suturda gerçekleştiren çalışmalar da mevcuttur.[43], [44], [118]

Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, sagital suturda genişletme esnasında bu işlem cerrahi operasyon içerdiği için komplikasyona açık, invaziv ve travmatik bir yöntemdir. Bu yöntemin avantajı ise sutura erişim kolaylığıdır. Bu yöntemde kafatası üzerindeki deri ön-arka yönde tamamen açılıp, periost eleve edilip parietal kemikteki suturda delik açılıp aparey buraya yerleştirilmektedir. Çalışmalarında enfeksiyon ve cerrahi nedeniyle deney hayvanı kaybı yaşanmıştır.[117]Biz çalışmamızda literatürde daha sık kullanılan ve cerrahi işlem içermeyen ve enfeksiyona neden olmayan yöntem midpalatal suturda genişletmeyi tercih ettik.

Apareylerin uygulama yerleri farklı olduğu gibi destek aldıkları disler veya dokular ve dizaynları da farklı olabilmektedir. Sıçanlarda midpalatal suturda ayrılma meydana getirmek

için nadir olarak molar dişlerden destek alan çalışmalar vardır. [51], [52], [84] Sıçanların ağız açıklığının kısıtlı olması ve ağızlarının küçük olması sebebiyle molar dişlere ulaşmak çok zordur. Sıçanlardaki sağda ve solda yer alan üç molar dişin kuren boyları kesici dişlere oranla çok kısadır. Bu da bant veya vida yerleştirmeyi zorlaştırmaktadır.

Molar dişlerden destek alan Takashi ve arkadaşları 0,010” Ni-Cr telden yaptıkları genişletme apareyini sıçanların birinci ve ikinci molar dişlerine uygulamışlardır.[73] Kobayashi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 0,014” Co-Cr ortodontik telden yaptıkları heliksli apareyi sıçanların azı dişlerine yerleştirmişlerdir.[51] Zhao ve arkadaşları ise sıçanlardan öncesinde hazırladıkları ölçü kaşıklarını kullanarak ölçü alarak çalışma modeli üzerinde molar dişlere 0,014” Australian wire telinden hazırladıkları apareyi rezin yapıştırıcı ile uygulamışlardır.[84] Molar dişlerden destek alınan bu yöntemi daha eski ve kısıtlı çalışmalarda kullanıldığı ve işlem zorluğu nedeniyle tercih etmedik.

Sıçanlarda yapılan midpalatal suturdaki genişletmelerde çoğu literatürde sıçanların üst kesici dişleri arasına genişletici lateral yönde kuvvet uygulayan apareyler kullanılmıştır.[43], [44], [67], [76], [78], [79], [82] Storey[112] ve benzer yöntemi kullanan Uysal ve arkadaşları [78], [79]sıçanlarda kesici dişlerde bukkolingual yönde delikler açmış ve bu deliklerden heliksli bir aparey uygulayarak genişletme elde etmişlerdir. Southard ve Forbes[72] ve Kara ve arkadaşları[87] sıçanlarda kesici dişlere zemberekli apareyler kullanarak genişletme elde etmişlerdir. Sıçanlar kemirgen hayvanlar olduklarından kesici dişleri uzun sağlam köklere sahip olduğundan diğer çalışmalarda göz önünde bulundurularak çalışmamızda kesici dişlerden destek alan genişletme modeli tercih edilmiştir.

5.3 DENEY HAYVANINDA GENİŞLETME İÇİN UYGULANAN KUVVET MİKTARI

Yapılan daha önceki literatürler incelendiğinde maksiller sutural genişletme amaçlı sıçanların molar ve kesici dişlerine farklı kuvvetler uygulanmıştır.

Mörndal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıçanlarda maksiller sutural bölgede uygulanan kuvvetlerle hücre popülasyonu ve yeni kemik oluşumunu incelemişlerdir. Sutural bölgeye 0.05, 0.125, 0.20, 0.275 ve 0.35 N kuvvetler uygulandığında hücre artışı en çok 0.20 N kuvvette gerçekleşmiştir ve kuvvetler farklı olsa bile suturda kemik oluşumunu başlattığını savunmuşlardır.[71]

Sıçanlarda molar dişler üzerinden genişletme yapan çalışmalara bakıldığında; Kobayashi ve ark. 50 g kuvvet uygularken[51], Takahashi ve ark. 10-20 g arasında kuvvet uygulamışlardır. [73]

Zahrowski ve Turley yaptıkları çalışmada genişletme sırasında uygulanan kuvvet miktarı ve uygulandığı alanın büyüklüğüne göre suturda yeni kemik oluşum miktarının da etkilendiğini söylemişlerdir. Relapsı azaltmak için kuvvet miktarının ve kuvvetin uygulama noktasının önemli olduğunu bildirmişlerdir. Üst kesici dişlere bantlar yardımıyla heliks şeklinde springler takmışlar ve farklı genişletmekuvvetleri uygulamışlardır. 50,100 ve 200 g'lık kuvvetler karşılaştırıldığında; en fazla kemik oluşumunun 100g'lık kuvvette olduğunu bildirmişlerdir.[74]

Miyawaki ve Forbes ve yaptıkları çalışmada sutur bölgesine üç farklı şiddette olacak şekilde kuvvet uygulamışlar ve sonuçlarını radyolojik ve histolojik olarak değerlendirmişlerdir. 50-70g, 100-150g ve 200-250g uygulanan kuvvetlerde sutur açılmasında 50-70g arası kuvvetin yeterli olduğu fakat kuvvet arttıkça suturda açıklığın arttığı ve yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğunu söylemişlerdir.[119]

Southard ve Forbes'in yaptıkları benzer bir çalışmada yine farklı şiddetteki kuvvetleri karşılaştırdıklarında; hafif 50-75g, orta 150-175 ve ağır 250-300g kuvvetler genişletme sırasında uygulandığında yeni oluşan kemiğin kalitesinde bir fark olmadığını belirtmişlerdir. [72]

Stenvik ve Mjor sıçanlar üzerinde yaptıkları histoloji çalışmasında damarlarda kan akışının durduğu kuvvet değeri olarak 150-200g üzerini belirtmişlerdir.[120]

Literatüre bakıldığında sıçanlarda 20g civarı hafif kuvvetlerin dişlerde ortodontik hareketlere neden olduğu fakat suturda açılma meydana getirmemesinden kaynaklı genişletme için yeterli gelmediği sonucuna varılmıştır.[72], [112]

Kara, Halıcıoğlu ve Kazancıoğlu' nun yaptıkları çalışmalarda sıçanların kesici dişlerine 30 g'lık genişletme kuvveti uyguladıklarında kemik oluşumunu değerlendirmişlerdir.[88], [121], [122]

Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda genişletme kuvveti yaratacak 20g'lık kuvvetin üzerinde olan ve devamlı ağır kuvvetlerle dişlerin periodontal ligamentinde nekroza sebep olmayacak şekilde en hafif fakat genişletmede etkili kuvvet olarak 30g belirledik.

5.4 DENEY HAYVANINDA GENİŞLETME MİKTARI VE RETANSİYON PROTOKOLÜ

Takashi ve arkadaşlarının tavşanlarda üzerinde yaptıkları çalışmada maksiller genişletme sırasında 4. günde tip I kollajenden zengin fibröz dokunun gözlendiğini ve ardından kan damarlarının 10. günde ve kıkırdak hücrelerinde kalsifiye dokunun oluşumunun ise 14. günde olduğunu bildirmişlerdir.[52] Maksiller suturda genişletmenin 5. Gününün ardından sıçanlarda üst kesici dişleri arasındaki 1,5 mm oluşan diestemanın genişletme için tatmin edici bir sonuç olduğunu belirtmişlerdir.[73]

Lee ve arkadaşları [77]maksiller suturda genişletme için ekspanisyon süresinin 3 gün, Saito ve arkadaşları[44] 7 gün, Kanekawa ve Shimizu [76] 7 günün yeterli olduğunu belirtmişlerdir.

Literatüre bakıldığında Türk çalışmacılar arasında daha yaygın olarak 5 günlük maksiller genişletme periyodu uygulandığı görülmektedir. Halicioğlu ve ark., Kara ve ark., Kazancıoğlu ve ark. ve Uysal ve ark. yaptıkları çalışmalarda genişletme sürelerini 5 gün olarak belirlemişlerdir.[87], [121], [122], [123] [66] Biz de çalışmamızda 5 günlük genişletme periyodunu tercih ettik.

Genişletme sürecinin ardından Deynek ve Ramoğlu'nun çalışmasına benzer şekilde genişletme apareyi modifiye edilerek genişletme sonrası aparey deaktive edilerek pekiştirme sürecine devam ettik.[81] Bu sayede daha önce kuvvet uygulanmış ve frezle delik açılmış üst kesici dişlere ekstra bir işlem yapılmayarak dişler olası zarar ve kırılma riskinden korunmuş oldu.

Literatüre bakıldığında araştırmacılar tarafından genişletme sonrası farklı pekiştirme süreleri uygulanmıştır. Lee ve arkadaşları sıçanlarda maksiller genişletme sonrası akrilik bir aparey uygulayarak 7 gün pekiştirme yapmışlardır.[77] Uysal ve arkadaşları besinsel boronun yeni kemik oluşumuna etkisi incelemek amacıyla tavşanlarda sutural genişletme uygulamışlardır. 10 ve 20 günlük, iki farklı pekiştirme süresi uygulamışlardır ve oluşan yeni kemiğin birbirine

yakın miktarda olduğunu belirtmişlerdir.[66] Lin ve arkadaşları sıçanlarda genişleme sırasında palatal suturdaki ayrılmayı takiben farklı uygulama sürelerinin kemik oluşumu ve kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada 1,2 ve 4 haftalık retansiyon süreçlerini erkek ve dişi hayvanlarda ayrı ayrı değerlendirmişlerdir. Kemik yoğunluğunda 1 ve 2 hafta retansiyon yapılan sıçanlarda anlamlı bir fark olmamasına rağmen 4 haftalık retansiyonda anlamlı bir artış görmüşlerdir ve pekiştirme süresini 4 hafta planlamanın iyi olduğunu söylemişlerdir.[124] Öztürk ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları çalışmada bisfosfanatın kemik oluşumuna etkisini incelemek için maksiller sutural genişletme sonrası 7 ve 14 gün olmak üzere iki farklı pekiştirme dönemi uygulamışlardır ve erken dönemde kemik yapımının daha çok arttırdığı sonucuna varmışlardır.[125] Zhao ve arkadaşları stransiyum ranelatin sıçanlarda maksiller genişletme sonrası yeni kemik oluşumunu değerlendirdikleri çalışmada pekiştirmenin 4,7 ve 10. Günde değerlendirdiklerinde özellikle 7. Günde kemik artışının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.[84] Halıcıoğlu ve ark. ve Kara ve ark. çalışmalarında maksiller sutural genişletme sonrası sıçanlarda 12 gün pekiştirme dönemi tercih etmişlerdir.[87], [122] Kazancıoğlu ve ark. ve Uysal ve ark. yaptıkları çalışmalarda pekiştirme dönemi olarak 15 gün tercih etmişlerdir.[121], [123]

Ten Cate ve arkadaşları, sıçan sagittal suturasını genişlettikleri çalışmalarında sutur hattında 3-4 gün içinde kemik formasyonunun başladığını, 2-3 hafta sonra genişletme kuvvetinin azalarak sona ermesiyle birlikte kemikte ve suturda remodeling oluştuğunu bildirmişlerdir.[126]

Biz çalışmamızda, Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uygulanan deney protokolünü esas alınarak 30 gr'lık kuvvet etkisi ile yapılan 5 günlük üst çene genişletme döneminin ardından 12 günlük pekiştirme dönemini uyguladık.[87]

5.5 DENEY HAYVANINDA KİLO KAYBI

Yapılan çalışmalarda deneyde genişletme döneminde deney hayvanlarında kilo kaybı görüldüğü yöndedir. Cotton ve arkadaşlarının maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada 3 maymunun 2'sinde kilo aldığını 1 maymunun ise kilo verdiğini gözlemlemişlerdir.[57] Southard ve Forbes yaptıkları çalışmada sıçanların %75 inde kilo kaybı meydana geldiğini fakat kilo kaybının farklı etkenlere de bağlı olduğunu ve genişletme sırasında uygulanan kuvvetle bağlantılı olmadığını söylemişlerdir.[72] Sawada ve Shimizu yaptıkları

çalışmalarında genişletme periyodunun ardından deneklerde %5'lik kilo kaybı olduğunu belirtmişlerdir.[43] Kanekawa ve Shimizu, Vardimon ve ark. yaptıkları çalışmalarda üst çene genişletmesinin hayvanlarda kilo kaybına neden olduğunu bildirmişlerdir.[76], [127]

Saito ve Shinmizu yaptıkları çalışmada genişletmenin hemen ardından deneklerde kilo kaybı meydana geldiğini ve bu kaybın 3 gün devam ettiğini fakat deney sürecinin sonlarına doğru kontrol grubu ile benzer ağırlıklara ulaştıklarını belirtmişlerdir.[44] Uysal ve ark.[79] yaptıkları çalışmada sıçanlarda genişletme sürecinde kilo kaybı olduğunu fakat retansiyon sürecinde kiloda meydana gelen artışla bu durumun düzeldiğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada[128] ise kilo kaybı olmadığını söylemişlerdir.Kalogirou ve ark. tavsanlarda yaptıkları çalışmada maksiller genişletme sırasında oluşan kilo kaybını apareyin neden olduğu beslenme güçlüğü ve anestezi etkisi ile ilişkilendirmişlerdir.[68]

Sıçanlar ağızlarına aldıkları besinleri alt ve üst kesici dişleri arasında kemirerek beslenmektedirler. Maksiller genişletme apareyleri üst kesici dişlere uygulandığı için bu dişleri laterale doğru itmektir ve bu durum oklüzyonu bozmakta, beslenmeyi de olumsuz etkilemektedir. [129]

Literatür incelendiğinde de genişletme apareylerinin sıçanlarda kilo kaybı meydana getirdiği görülmektedir. Ve bu durumun oluşmasında anestezi, işlem stresi, uygulanan maddenin özelliği ve apareyin neden olduğunu beslenme güçlüğü etkili olabilmektedir.[68], [72]

Çalışmamızda yüksek doz kurkumin alan grupta kilo alımı diğer gruplara göre düşüktü. Diğer gruplarda deney süresince kilo alımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İlk grupta kilo alımının azalmasının nedeni apareyin sıçanlarda var olan oklüzyonu bozup kemirmeye etki etmesi ve beslenme güçlüğü oluşması olabilir. Fakat 2. Ve 3. Gruplarda genişletme apareyi olmasına rağmen kilo alımları istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu yüzden bu durumu biz oluşan şiddetli diyareye bağlıyoruz. 1. Grubumuz olan yüksek kurkumin dozu alan deneklerde kilo alımı daha az olmuştur. Kurkumin, Tween 80 isimli yağ bazlı bir çözücüde çözülmüştür ve oral gavaj yolu ile sistemik uygulanmıştır. İlk grupta genişletme sürecinde her gün kurkuminin çözeltisinin yüksek dozda uygulanmasından şiddetli diyare meydana gelmiştir. Bu diyare durumu ciddi kilo alımında azalma meydana getirmiştir.

5.6 DENEY HAYVANINA UYGULANAN KURKUMİN MİKTARI

Lalou ve arkadaşları sıçanlarda naringenin ve kurkuminin karaciğer hasarı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada yüksek ve düşük doz kurkumin değerleri olarak 100mg/kg ve 40mg/kg olarak belirlemişlerdir.[130] Belviranlı ve arkadaşlarının yaşlı sıçanlarda kurkumin takviyesinin kalp dokusunun oksidan/antioksidan durumu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada kurkumin dozu olarak 300mg/kg belirlenmiştir.[131]

Literatürde kurkuminin kemik metabolizması üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Hatefi ve arkadaşlarının omurilik yaralanması olan hastalarda kurkuminin kemik kaybı ve kemik yenilenmesinin biyokimyasal belirteçleri üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada rehabilitasyon kliniğine sevk edilen omurilik yaralanmalı 100 hasta arasında yürütmüşlerdir. Hastalara 110/mg/kg/gün kurkumin dozu verilmiştir.[132] Safali ve arkadaşlarının kurkuminin kemik iyileşmesi üzerindeki radyolojik, histolojik ve biyomekanik etkilerini sıçan femur kırığı yaralanması modeli kullanarak yaptıkları çalışmada hayvanlara 14 gün veya 28 gün boyunca 200 mg/kg dozunda oral kurkumin verilmiştir.[133]

Deney hayvanları ile kurkumin üzerine çalışmalar literatürde daha çok tıp alanında olmakla birlikte az sayıda, diş hekimliğinde de karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmalar daha çok periodontoloji alanındadır.

Dong ve Zhuan'ın gerçekleştirdiği deneysel periodontitis modelinde, günlük 10 mg/kg dozunda uygulanan kurkuminin; NF- κ B yoluyla etki gösteren RANKL ekspresyonunu, alveolar kemik kaybını, gingival dokulardaki IL-1 β ve TNF- α düzeylerini ve nötrofillerin dokuya göçünü azalttığı gözlemlenmiştir.[134] Guimaraes ve arkadaşları, oluşturdukları deneysel periodontitis modelinde, 30 mg/kg/gün ve 100 mg/kg/gün dozlarında uygulanan kurkuminin IL-6, TNF- α ve PGE2 üretimini baskıladığını, ancak kemik kaybı üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığını rapor etmişlerdir.[135] Zhou ve arkadaşlarının yürüttüğü deneysel periodontitis çalışmasında, günlük 100 mg/kg dozunda verilen kurkuminin IL-6 ve TNF- α seviyelerini anlamlı ölçüde düşürdüğü belirlenmiştir. Ayrıca kurkuminin, RANKL/RANK/osteoprotegerin (OPG) yolaklarını baskılayarak alveolar kemik yıkımını azaltma potansiyeline sahip olduğu ifade etmişlerdir.[136] Hosadurga ve çalışma arkadaşları, deneysel periodontitis modelinde %2 oranında kurkumin içeren jelin antienflamatuvar etkisini değerlendirmiş ve bu etkiyi tedavi almayan ve standart jel uygulanan gruplarla

karşılaştırmışlardır. Elde edilen bulgular, kurkumin jelinin orta düzeyde inflamatuvar karşıtı bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca kemik rezorbsiyonunun morfometrik değerlendirmesinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını söylemişlerdir.[137] Sha ve arkadaşlarının sıçanlarda deneysel periodontitis ve alveolar kemik kaybında kurkumin jelinin osteoklastojenik kemik belirteçleri üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada kurkumin tozundan 12,5 mg/ml jel hazırlamışlardır. Her iki grupta da RANKL ve IL-1 β serum konsantrasyonunda bir azalma ile ilişkili periodontal ligament iyileşmesi ile enflamatuvar hücre infiltrasyonunda ve osteoklast sayılarında önemli bir azalma görülmüştür[138]

Zambrona ve arkadaşlarının sıçanlarda kurkumin yüklü nanopartiküllerin deneysel periodontal hastalıkla ilişkili iltihabi kemik kaybını engellemesi üzerine yaptıkları çalışmada 0,05mg/ml kurkumin dozu ile lokal uygulama yapmışlardır.[139] Akpınar ve arkadaşları sıçanlarda deneysel bir periodontitis modelinde sistemik kurkumin tedavisinin alveolar kemik kaybı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlı yaptıkları çalışmada kurkumin uyguladıkları sıçanlara 75 mg/kg/günlük kurkumin ve 150mg/kg/günlük kurkumin olmak üzere iki farklı dozda işlem yapmışlardır.[140]

Asefi ve arkadaşlarının kurkuminin lokal enjektif jelinin sıçanlarda ortodontik diş hareketi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada 0.33cc hidrojelin içerisinde kurkumin nanopartikülleri lokal olarak uygulamışlardır.[141]

Cesur ve arkadaşlarının sıçanlarda melatonin ve kurkuminin genişletilmiş suturdaki kemik formasyonuna etkisinin inceledikleri çalışmada kurkumin dozu olarak 150mg/kg belirlemişler. Kurkumin uygulamasını kurkumini dimetil sülfoksit ile çözerek sistemik olarak uygulamışlardır.[142] Biz çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak kurkuminin doza bağlı olarak kemik yapımındaki etkinliği değerlendirilmeye çalışılmıştır ve ayrıca yağ bazlı çözücü olarak Tween 80 kullanılmıştır.

Literatür incelendiğinde kurkuminin sistemik dozları farklı çalışmalarda 40,75,100,150,200 ve 300 mg/kg/gün gibi çok farklı dozlarda kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda ortalama değerleri göz önüne alarak 100 ve 200mg/kg olacak şekilde iki grup oluşturduk.

5.7 BULGULARIN DİĞER ÇALIŞMALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Genişletilmiş midpalatal suturda yeni kemiğin daha hızlı oluşumu ve nüksü engellemek için araştırmacılar bifosfonatlar, antioksidanlar, ve laktoferrin dahil olmak üzere ajanların kullanımı gibi farklı yöntemleri kullanmışlardır. Daha yakın zamanlarda, araştırmacılar osteoblastik stimülasyon yoluyla kemik metabolizması üzerindeki uyarıcı etkileri nedeniyle antioksidanları daha yakından incelediler. [117], [125], [143]

Bazı proteinlerin yarı ömrü uzun olduğundan, oksidatif hasarın birikmesine neden olmak kolaydır, bu nedenle protein oksidatif hasarının oluşumu memelilerde oksidatif hasarın oldukça hassas bir göstergesi olabilir. Aynı zamanda, serbest radikaller DNA iplik kopmalarına ve lipid peroksidasyonuna da neden olabilir, bu da sırayla peroksit MDA üretimini indükler, bu nedenle miktarı da vücudun maruz kaldığı serbest radikal saldırı derecesini ve SOD aktivitesini yansıtır. [144]

Biz de çalışmamızda antioksidan özelliği belirgin olan kurkumin maddesinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla kan serumlarından Malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) değerlerini inceledik.

Osteoklastlar, kalsifiye dokuyu karmaşık gelişimsel adımlarla yok eder. Özellikle normal işlev gören osteoklastlar tarafından serbest radikallerin kontrollü üretimi, kalsifiye dokunun yıkımını hızlandırabilir ve kemik yeniden şekillenmesine yardımcı olabilir. Sontakke ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kemik bozukluğu gözlemlenen gruplarda artmış osteoklastik aktivite, tüm gruplarda serum MDA seviyelerinin artmasıyla belirginleşen süperoksit formunda reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin artmasından sorumlu olabilir. ROS'un en zararlı etkilerinden biri, son ürünü MDA olan lipid peroksidasyonudur. Bu çalışmada, MDA, lipid peroksidasyonunun bir endeksi olarak görülmesinin yanı sıra osteoklastik aktivitenin bir ölçüsü olarak da belirlenmiştir.[145]

Diğer bir deyişle, Malondialdehit değerlerinin artması o bölgede osteoklastik bir aktivite olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen ($p>0,05$) yüksek doz kurkumin uygulanan 1. Gruptaki değerler diğerlerine oranla daha yüksek, kontrol grubu olan 4. Grupta ise diğerine göre daha düşüktü. Bu hipotezimizle ters düşmekte ve kurkuminin yeni kemik oluşumunda etkili olmadığını göstermektedir.

Süperoksit Dismutaz (SOD), anti-inflamatuar bir protein olarak hareket ederek inflamatuvar yanıtta yer almaktadır. SOD'ın farklı türleri vardır. Süperoksit dismutaz 3 (SOD3), süperoksidi hidrojen peroksit'e dönüştürme kapasitesine sahip ekstraselüler bir proteindir. Matthiesen ve arkadaşları sağlıklı yetişkin farelerde SOD'un işlevsel bir fark yaratıp yaratmadığını belirlemek için vahşi tip ve SOD3 farelerden elde edilen femoral kemiği karşılaştırmışlardır.[146] Burada, SOD3 farelerden elde edilen kemiğin daha az mineralize olduğunu ve mekanik mukavemetin azalmasına ek olarak kortikal ve trabeküler kalınlıkta önemli bir azalma ile karakterize olduğunu bildirmişlerdir. Bu analizler, SOD3'ün kemik gelişimi ve homeostazında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu verilerle SOD3 kaybının kemik gücünde ve kortikal kemik kütlesinde azalmaya ve kemik dokusunun mineralizasyonunun bozulmasına yol açtığını göstermektedir. [146] Yani, süperoksit dismutaz değerlerinin azalması o bölgede kemik kaybıyla, artması ise kemik kalitesinde ve kütlesinde artış ile ilişkilendirilebilir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında SOD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı; ELISA test sonuçlarına göre Grup 3 ve Grup 4 (kurkumin uygulaması yapılmayan gruplar) SOD düzeyleri açısından Grup 1 ve Grup 2'ye göre anlamlı şekilde yüksekti. ELISA test sonuçları; kurkumin verilen gruplarda yeni kemik yapımı olduğunu desteklememektedir.

Kavaklı ve arkadaşlarının sıçanlarda spinal kord yaralanmasında kurkuminin antioksidan etkisini değerlendirdikleri çalışmada kurkumin grubunda SOD düzeyi diğer gruptan daha yüksek, MDA düzeyi ise diğer gruptan daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada kurkuminin oksidatif hasara karşı korunmada etkili bir antioksidan olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise SOD değerleri kurkumin verilen grupta yüksek olmasına rağmen MDA değerleri istatistiksel anlamlı değildi.[147]

Hatefi ve arkadaşları omurilik yaralanmalı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada kurkumin dansitometri endekslerinin ve kemik rezorpsiyon belirteçlerinin modülasyonu yoluyla, osteoporoz süreci üzerinde inhibitör etkiler göstermiştir. Kurkumin ile tedavi, 6 ay sonra bu hastaların osteoporoz ilerlemesinde ve kemik devri belirteçlerinde bir azalma ile önemli ölçüde ilişkili bulmuşlardır. Bizim çalışmamız da bir kemik formasyonu belirteci olan SOD değeri kurkumin uygulanan grupta diğer gruplara göre daha azdı.[132]

Zhang ve arkadaşları kemik travmasının bir sıçan modelinde kemik kırığı tedavisi için kurkuminin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında kurkumin ile tedavi edilen grupta, kırık hattının mineralizasyonu, kırığın 14. gününde belirgin şekilde daha yüksek çıkmış ve kurkumin ile tedavi edilen grupta osteoblast oluşumu, model sıçan grubuna kıyasla daha büyük bir oranda gözlenmiştir.[148]Bizim çalışmamızda proksimal osteotomi birleşimi ve distal osteotomi hattında kurkuminin istatistiksel olarak kemik yapımında etkili bulunmasına rağmen diğer değerler bu sonuçla uyummamaktadır.

Safali ve arkadaşlarının sıçan femur kırığı yaralanması modeli kullanarak kurkuminin kemik iyileşmesi üzerindeki radyolojik, histolojik ve biyomekanik etkilerini belirlemek amaçlı yaptıkları çalışmada kurkuminin sadece histolojik olarak değil, aynı zamanda radyolojik ve biyomekanik olarak da kırık iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da histolojik olarak bu çalışma ile uyumlu şekilde kurkuminin yeni kemik oluşumuna etkisi bulunamamıştır.[133]

Cesur ve arkadaşlarının sıçanlarda hızlı maksiller genişlemeyi takiben kurkumin ve melatoninin yeni kemik oluşumu üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlı yaptıkları çalışmada enflamatuar hücre infiltrasyonu, yeni kemik oluşumu ve kılcal yoğunluk parametreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermediğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yeni kemik formasyonu ve inflammatuar hücre yoğunluğu açısından gruplar arasında bir fark olmadığını bulunduk.[142]

Asefi ve arkadaşları kurkuminin ortodontik diş hareketi oranı üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmada kurkuminin ortodontik diş hareketi üzerinde önemli bir inhibitör etkisi olmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da osteoblast ve osteoklast sayılarında gruplar arası bir anlam bulunamamıştır.[141]

Akpınar ve arkadaşlarının sıçanlarda deneysel bir periodontitis modelinde sistemik kurkumin tedavisinin alveolar kemik kaybı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlı yaptıkları çalışmada kurkuminin sistemik uygulanmasının sıçanlarda periodontal hastalıkta alveolar kemik kaybını azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumlu değildir. [140]

Guimaraes ve arkadaşlarının kurkuminin in vivo periodontal hastalık üzerindeki etkileri değerlendirdikleri çalışmada sistemik olarak iki farklı dozda verilen kurkumin alveolar

kemik rezorpsiyonunu engellemediği sonucuna varmışlardır. Bu çalışma ile bizim çalışmamızda da uyumlu sonuçlar göstermektedir.[135]

Zhou ve arkadaşlarının deneysel periodontitis sonrası sıçanlarda iltihabı ve alveolar kemik rezorpsiyonunu inhibe edip edemeyeceğini değerlendirmek amaçlı yaptıkları çalışmada sistemik olarak verilen kurkumin, RANKL/RANK/OPG'nin ekspresyonunu ve antienflamatuar özelliklerini baskılayarak deneysel periodontitis sıçanlarında alveolar kemik kaybını azaltabildiğini söylemişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumlu değildir.[136]

Hosadurga'nın yaptığı sıçan modelinde deneysel periodontitis tedavisinde antienflamatuar aktiviteyi formüle etmek ve %2 kurkumin jelin etki süresini ve etkinliğini değerlendirmek amaçlı çalışmada deneysel periodontitis tedavisinde yaklaşık %2 kurkumin jel etkili bulunmuştur. [137]Sha ve arkadaşları aynı şekilde deneysel periodontitis uygulamasında kurkumin jeli uygulamışlardır ve kurkuminin kandaki RANKL ve IL-1 β belirteç seviyesini düzenleyerek periodontitis ile ilişkili kemik yıkımını durdurduğu gösterilmiştirler. [138]

Zambrano ve arkadaşları deneysel periodontitiste kurkumin yüklü nanopartiküllerin lokal olarak uygulanmasının, deneysel periodontal hastalıkla ilişkili iltihabı ve kemik rezorpsiyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiği sonucuna varmışlardır. [139]Biz çalışmamızda farklı olarak sistemik uygulama yaptık ve kurkuminin vücuttan eliminasyonu hızlı olduğu için bu çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

Sıçanlarda yaptığımız deneysel çalışmamızda sistemik olarak farklı dozlarda uygulanan kurkuminin, hızlı üst çene genişletmesi sonrası maksiller suturda meydana gelen yeni kemik oluşumuna etkileri incelenmiş ve elde edilen bulgular ile şu sonuçlara varılmıştır:

Deney grubundaki tüm sıçanlarda, uygulanan genişletme apareyi sayesinde premaksiller suturda başarılı bir genişletme elde edilmiştir. Deney süresince yüksek doz kurkumin verilen grup dışında diğer gruplarda ağırlıklarında istatistiksel anlamlı bir artış görülmüştür.

Düşük doz kurkumin grubu fibröz kallus formasyonu değerleri açısından pozitif ve negatif kontrol gruplarına göre yüksektir. Bu da sutur hattında kemik formasyonu olduğunu göstermektedir.

Osteoblast sayısı, osteoklast sayısı, kapiller sayısı, yeni kemik formasyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu ve korteks remodelling açısından gruplar arasında bir fark yoktur. Gruplar arasında kemik belirteçlerinden Kollajen I, osteopontin, osteokalsin ve TNF alfa değerleri açısından da gruplar arasında bir fark yoktur.

ELISA test sonuçlarına göre gruplar arasında MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu. ELISA test sonuçlarına göre kurkumin uygulanmayan gruplar, SOD düzeyleri açısından kurkumin uygulanan gruplara göre daha yüksekti. Kurkumin ELISA testlerine göre kemik yapımını arttırmamaktadır.

Kesitlerden alınan örneklerden immunohistokimyasal analizler sonucunda proksimal osteotomi birleşimi ve distal osteotomi hattı değerleri haricinde kurkumin istatistiksel olarak yeni kemik yapımını arttırmada anlamlı değildir.

Histolojik bulgular ve ELISA sonuçlarına göre kurkumin, maksiller genişletme sonrası kemik yapımında etkili değildir ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu nedenle çalışmamızın sıfır hipotezi ‘‘Sıçanlarda kurkumin kullanımının hızlı üst çene genişletmesi sonucunda maksiller suturda yeni kemik formasyonuna etkisi vardır.’’ kısmi olarak reddedilmiştir.

REFERANSLAR

- [1] J.A.McNamara, "Maxillary transverse deficiency.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 117, no. 5, pp. 567–700, May 2000, doi: 10.1016/s0889-5406(00)70202-2.
- [2] B. Thilander, S. Wahlund, and B. Lennartsson, "The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite.," *Eur J Orthod*, vol. 6, no. 1, pp. 25–34, Feb. 1984, doi: 10.1093/ejo/6.1.25.
- [3] P. F. Infante, "An epidemiologic study of finger habits in preschool children, as related to malocclusion, socioeconomic status, race, sex, and size of community.," *ASDC J Dent Child*, vol. 43, no. 1, pp. 33–8, 1976.
- [4] O. G. da Silva Filho, T. S. Lara, H. C. da Silva, and F. A. Bertoz, "Post expansion evaluation of the midpalatal suture in children submitted to rapid palatal expansion: a CT study.," *J Clin Pediatr Dent*, vol. 31, no. 2, pp. 142–148, 2006, doi: 10.17796/jcpd.31.2.tu54hu4231w1073q.
- [5] B. Thilander and B. Lennartsson, "A study of children with unilateral posterior crossbite, treated and untreated, in the deciduous dentition--occlusal and skeletal characteristics of significance in predicting the long-term outcome.," *J Orofac Orthop*, vol. 63, no. 5, pp. 371–383, Sep. 2002, doi: 10.1007/s00056-002-0210-6.
- [6] R. MOYERS, *Handbook of Orthodontics*. Chicago: Year Book Medical Publishers., 1966.
- [7] G. Kutin and R. R. Hawes, "Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions.," *Am J Orthod*, vol. 56, no. 5, pp. 491–504, Nov. 1969, doi: 10.1016/0002-9416(69)90210-3.
- [8] J. Kurol and L. Berglund, "Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior cross-bites in the primary dentition.," *Eur J Orthod*, vol. 14, no. 3, pp. 173–179, Jun. 1992, doi: 10.1093/ejo/14.3.173.
- [9] H. Kerosuo, T. Laine, V. Nyyssonen, and E. Honkala, "Occlusal characteristics in groups of Tanzanian and Finnish urban schoolchildren.," *Angle Orthod*, vol. 61, no. 1, pp. 49–56, 1991, doi: 10.1043/0003-3219(1991)061<0049:OCIGOT>2.0.CO;2.

- [10] M. Sandikçioğlu and S. Hazar, "Skeletal and dental changes after maxillary expansion in the mixed dentition.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 111, no. 3, pp. 321–327, Mar. 1997, doi: 10.1016/s0889-5406(97)70191-4.
- [11] F. A. Başçiftçi, A. Demir, Z. Sari, And T. Uysal, "Konya Yöresi Okul Çocuklarında Ortodontik Maloklüzyonların Prevelansinin Araştırılması: Epidemiyolojik Çalışma," *Turk J Orthod*, vol. 15, no. 2, pp. 92–98, Aug. 2002, doi: 10.13076/1300-3550-15-2-92.
- [12] A. J. Haas, "Rapid Expansion Of The Maxillary Dental Arch And Nasal Cavity By Opening The Midpalatal Suture," *Angle Orthodontist*, vol. 31, pp. 73–90, 2009, [Online]. Available: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:80242111>
- [13] P. T. Nicholson and D. A. Plint, "A long-term study of rapid maxillary expansion and bone grafting in cleft lip and palate patients.," *Eur J Orthod*, vol. 11, no. 2, pp. 186–192, May 1989, doi: 10.1093/oxfordjournals.ejo.a035982.
- [14] R. Rohanizadeh, Y. Deng, and E. Verron, "Therapeutic actions of curcumin in bone disorders.," *Bonekey Rep*, vol. 5, p. 793, 2016, doi: 10.1038/bonekey.2016.20.
- [15] M. ÜLGEN, *Ortodonti anomaliler, sefalometri, etioloji, büyüme ve gelişim, tanı*. Ankara: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, 2010.
- [16] S. D. Marshall, K. A. Southard, and T. E. Southard, "Early Transverse Treatment," *Semin Orthod*, vol. 11, no. 3, pp. 130–139, Sep.2005, doi:10.1053/j.sodo.2005.04.006.
- [17] S. E. Bishara and R. N. Staley, "Maxillary expansion: Clinical implications," *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, vol. 91, no. 1, pp. 3–14, Jan. 1987, doi: 10.1016/0889-5406(87)90202-2.
- [18] Timms DJ., *Rapid maxillary expansion*. Chicago: Quintessence Publishing Company, 1981.
- [19] Pooja Relwani, "Rapid Maxillary Expansion – A Review," *Indian Journal of Orthodontics and Dentofacial Research*, pp. 56–61, 2016.

- [20] K. James A. McNamara, *Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. Needham Press, 2001.
- [21] A.J.Haas, "Palatal expansion: Just the beginning of dentofacial orthopedics," *Am J Orthod*, vol. 57, no. 3, pp. 219–255, Mar. 1970, doi:10.1016/0002-9416(70)90241-1.
- [22] R. A. Bell, "A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age.," *Am J Orthod*, vol. 81, no. 1, pp. 32–37, Jan. 1982, doi: 10.1016/0002-9416(82)90285-8.
- [23] M. P. Villa *et al.*, "Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up.," *Sleep Med*, vol. 8, no. 2, pp. 128–134, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.sleep.2006.06.009.
- [24] T. Baccetti, J. S. McGill, L. Franchi, J. A. McNamara, and I. Tollaro, "Skeletal effects of early treatment of Class III malocclusion with maxillary expansion and face-mask therapy.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 113, no. 3, pp. 333–343, Mar. 1998, doi: 10.1016/s0889-5406(98)70306-3.
- [25] A. J. Haas, "Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening of the midpalatal suture," *The Angle Orthodontics*, pp. 73–90, 1961.
- [26] T. Sezen Erhamza and F. E. Ozdiler, "Effect of rapid maxillary expansion on halitosis.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 154, no. 5, pp. 702–707, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.ajodo.2018.01.014.
- [27] T., V. R. ve V. K. Graber, *Orthodontics: Current Principles and Techniques* . Philadelphia: Elsevier, 2012.
- [28] S. W. Herring, "Mechanical Influences on Suture Development and Patency," 2008, pp. 41–56. doi: 10.1159/000115031.
- [29] H. S. Yu, H. S. Baik, S. J. Sung, K. D. Kim, and Y. S. Cho, "Three-dimensional finite-element analysis of maxillary protraction with and without rapid palatal expansion.," *Eur J Orthod*, vol. 29, no. 2, pp. 118–125, Apr. 2007, doi: 10.1093/ejo/cjl057.

- [30] H. STARNBACH, "The effects of splitting the mid-palatal suture on the surrounding structures," *Am J Orthod*, pp. 923–924, 1964.
- [31] I. AH. Isaacson RJ, "Forces produced by rapid maxillary expansion: II. Forces present during treatment.," *Angle Orthod*, pp. 261–270, 1964.
- [32] S. Tecco, F. Festa, S. Tete, V. Longhi, and M. D'Attilio, "Changes in head posture after rapid maxillary expansion in mouth-breathing girls: a controlled study.," *Angle Orthod*, vol. 75, no. 2, pp. 171–6, Mar. 2005, doi: 10.1043/0003-3219(2005)075<0167:CIHPAR>2.0.CO;2.
- [33] J. F. Zimring And R. J. Isaacson, "Forces Produced By Rapid Maxillary Expansion. 3. Forces Present During Retention.," *Angle Orthod*, vol. 35, pp. 178–186, Jul. 1965, doi: 10.1043/0003-3219(1965)035<0178:FPBRME>2.0.CO;2.
- [34] G. Schuster, I. Borel-Scherf, and P. M. Schopf, "Frequency of and complications in the use of RPE appliances--results of a survey in the Federal State of Hesse, Germany.," *J Orofac Orthop*, vol. 66, no. 2, pp. 148–161, Mar. 2005, doi: 10.1007/s00056-005-0431-6.
- [35] D. J. Timms, "Some medical aspects of rapid maxillary expansion.," *Br J Orthod*, vol. 1, no. 4, pp. 127–132, Jul. 1974, doi: 10.1179/bjo.1.4.127.
- [36] O. G. da Silva Filho, T. S. Lara, H. C. da Silva, and F. A. Bertoz, "Post expansion evaluation of the midpalatal suture in children submitted to rapid palatal expansion: a CT study.," *J Clin Pediatr Dent*, vol. 31, no. 2, pp. 142–148, 2006, doi: 10.17796/jcpd.31.2.tu54hu4231w1073q.
- [37] R. J , W. J. L. ve I. A. H. Isaacson, "Forces produced by rapid maxillary expansion: I. Design of the force measuring system.," *Angle Orthod*, pp. 256–260, 1964.
- [38] H. Işeri, A. E. Tekkaya, O. Oztan, and S. Bilgiç, "Biomechanical effects of rapid maxillary expansion on the craniofacial skeleton, studied by the finite element method.," *Eur J Orthod*, vol. 20, no. 4, pp. 347–356, Aug. 1998, doi: 10.1093/ejo/20.4.347.

- [39] O. E. Muguerza and P. A. Shapiro, "Palatal mucoperiostomy: an attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion.," *Am J Orthod*, vol. 78, no. 5, pp. 548–585, Nov. 1980, doi: 10.1016/0002-9416(80)90305-x.
- [40] E. P. Hicks, "Slow maxillary expansion. A clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force.," *Am J Orthod*, vol. 73, no. 2, pp. 121–141, Feb. 1978, doi: 10.1016/0002-9416(78)90183-5.
- [41] W. Proffit, *Contemporary Orthodontics 5th edition*. Elsevier, 2013.
- [42] J. Yi, L. Mei, X. Li, W. Zheng, Y. Li, and Z. Zhao, "Effects of continuous and intermittent parathyroid hormone administration on midpalatal suture expansion in rats.," *Arch Oral Biol*, vol. 99, pp. 161–168, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.01.014.
- [43] M. Sawada and N. Shimizu, "Stimulation of bone formation in the expanding midpalatal suture by transforming growth factor-beta 1 in the rat.," *Eur J Orthod*, vol. 18, no. 2, pp. 169–179, Apr. 1996, doi: 10.1093/ejo/18.2.169.
- [44] S. Saito and N. Shimizu, "Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 111, no. 5, pp. 525–532, May 1997, doi: 10.1016/s0889-5406(97)70152-5.
- [45] A. Krebs, "Midpalatal Suture Expansion Studies By The Implant Method Over A Seven-Year Period.," *Rep Congr Eur Orthod Soc*, vol. 40, pp. 131–142, 1964.
- [46] S. Linder-Aronson and J. Lindgren, "The skeletal and dental effects of rapid maxillary expansion.," *Br J Orthod*, vol. 6, no. 1, pp. 25–29, Jan. 1979, doi: 10.1179/bjo.6.1.25.
- [47] T. Huynh, D. B. Kennedy, D. R. Joondeph, and A.-M. Bollen, "Treatment response and stability of slow maxillary expansion using Haas, hyrax, and quad-helix appliances: a retrospective study.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 136, no. 3, pp. 331–339, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.ajodo.2007.08.026.
- [48] Tekelioglu M., *Genel Tıp Histolojisi*. Ankara: Günes Kitabevi, 1993.

- [49] H. J.L. Gartner LP, *Colour textbook of histology*. London: WB Saunders, 2001.
- [50] J. Janquerira L.C. C, *Basic Histology*. Baris Kitabevi, 2005.
- [51] E. T. Kobayashi *et al.*, “Force-induced rapid changes in cell fate at midpalatal suture cartilage of growing rats.,” *J Dent Res*, vol. 78, no. 9, pp. 1495–1504, Sep. 1999, doi: 10.1177/00220345990780090301.
- [52] I. Takahashi *et al.*, “Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in rats.,” *Bone*, vol. 18, no. 4, pp. 341–348, Apr. 1996, doi: 10.1016/8756-3282(96)00012-9.
- [53] T. Özkan, “Ortodontide hızlı diş hareketinin periodontal dokular üzerine etkisi Mikro Osteo Perforasyon,” *XV. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi* , vol. Bölüm 4, 2016.
- [54] Dewey M., “Bone development as a result of mechanical force: report on further treatment in attempting the opening of the intermaxillary suture in animals,” *Items of Interest*, pp. 420–438, 1914.
- [55] A. D. Vardimon, T. M. Graber, and L. R. Voss, “Stability of magnetic versus mechanical palatal expansion.,” *Eur J Orthod*, vol. 11, no. 2, pp. 107–115, May 1989, doi: 10.1093/oxfordjournals.ejo.a035971.
- [56] G. W. Guyman, V. G. Kōkich, and R. J. Oswald, “Ankylosed teeth as abutments for palatal expansion in the rhesus monkey,” *Am J Orthod*, vol. 77, no. 5, pp. 486–499, May 1980, doi: 10.1016/0002-9416(80)90128-1.
- [57] L. A. Cotton, “Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*.,” *Am J Orthod*, vol. 73, no. 1, pp. 1–23, Jan. 1978, doi: 10.1016/0002-9416(78)90098-2.
- [58] R. D. Walters, “Facial changes in the *Macaca mulatta* monkey by orthopedic opening of the midpalatal suture.,” *Angle Orthod*, vol. 45, no. 3, pp. 169–179, Jul. 1975, doi: 10.1043/0003-3219(1975)045<0169:FCITMM>2.0.CO;2.

- [59] J. F. Cleall, D. I. Bayne, J. M. Posen, And J. D. Subtelny, "Expansion Of The Midpalatal Suture In The Monkey.," *Angle Orthod*, vol. 35, pp. 23–35, Jan. 1965, doi: 10.1043/0003-3219(1965)035<0023:EOTMSI>2.0.CO;2.
- [60] J. M. Murray and J. F. Cleall, "Early tissue response to rapid maxillary expansion in the midpalatal suture of the rhesus monkey.," *J Dent Res*, vol. 50, no. 6, pp. 1654–1660, 1971, doi: 10.1177/00220345710500065101.
- [61] Z. Sun, S. Hueni, B. C. Tee, and H. Kim, "Mechanical strain at alveolar bone and circummaxillary sutures during acute rapid palatal expansion.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 139, no. 3, pp. e219-228, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.ajodo.2009.12.029.
- [62] E. F. Debbane, "A cephalometric and histologic study of the effect of orthodontic expansion of the midpalatal suture of the cat," *Am J Orthod*, vol. 44, no. 3, pp. 187–219, Mar. 1958, doi: 10.1016/0002-9416(58)11013-7.
- [63] I. Brin, Z. Hirshfeld, J. L. Shanfeld, and Z. Davidovitch, "Rapid palatal expansion in cats: effect of age on sutural cyclic nucleotides.," *Am J Orthod*, vol. 79, no. 2, pp. 162–175, Feb. 1981, doi: 10.1016/0002-9416(81)90314-6.
- [64] A. D. Vardimon, T. Levy, and M. Weinreb, "Maxillary incisor root resorption after rapid palatal expansion in *Felis catus*.," *Eur J Oral Sci*, vol. 113, no. 1, pp. 41–46, Feb. 2005, doi: 10.1111/j.1600-0722.2004.00175.x.
- [65] Y.-C. Wang, P. M. S. Chang, and E. J.-W. Liou, "Opening of circumaxillary sutures by alternate rapid maxillary expansions and constrictions.," *Angle Orthod*, vol. 79, no. 2, pp. 230–234, Mar. 2009, doi: 10.2319/031208-141.1.
- [66] T. Uysal, A. Ustdal, M. F. Sonmez, and F. Ozturk, "Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits.," *Angle Orthod*, vol. 79, no. 5, pp. 984–990, Sep. 2009, doi: 10.2319/112708-604.1.
- [67] E. Storey, "Tissue response to the movement of bones.," *Am J Orthod*, vol. 64, no. 3, pp. 229–247, Sep. 1973, doi: 10.1016/0002-9416(73)90017-1.

- [68] K. Kalogirou, J. Ahlgren, and B. Klinge, "Effects of buccal shields on the maxillary dentoalveolar structures and the midpalatal suture--histologic and biometric studies in rabbits.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 109, no. 5, pp. 521–530, May 1996, doi: 10.1016/s0889-5406(96)70137-3.
- [69] J. A. Parr, L. P. Garetto, M. E. Wohlford, G. R. Arbuckle, and W. E. Roberts, "Sutural expansion using rigidly integrated endosseous implants: an experimental study in rabbits.," *Angle Orthod*, vol. 67, no. 4, pp. 283–290, 1997, doi: 10.1043/0003-3219(1997)067<0283:SEURIE>2.3.CO;2.
- [70] D. A. Kiki ve P. D. A. Erdem, "Tavşanlarda Maksiller Genişletme Ve Relaps: Deneysel Çalışma," *Ata Diş Hek Fak Dergisi*, pp. 7–13, 2006.
- [71] O. Möröndal, "The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue.," *Eur J Orthod*, vol. 9, no. 4, pp. 288–294, Nov. 1987, doi: 10.1093/ejo/9.4.288.
- [72] K. A. Southard and D. P. Forbes, "The effects of force magnitude on a sutural model: a quantitative approach.," *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 93, no. 6, pp. 460–466, Jun. 1988, doi: 10.1016/0889-5406(88)90074-1.
- [73] O. Takahashi, "[Histological investigations on the effect of interrupted expansion force applied to the midpalatal suture in the rat].," *Nichidai Koko Kagaku*, vol. 16, no. 2, pp. 212–236, Jun. 1990.
- [74] J. J. Zahrowski and P. K. Turley, "Force magnitude effects upon osteoprogenitor cells during premaxillary expansion in rats.," *Angle Orthod*, vol. 62, no. 3, pp. 197–202, 1992, doi: 10.1043/0003-3219(1992)062<0197:FMEUOC>2.0.CO;2.
- [75] H. N. Chang, L. P. Garetto, T. R. Katona, R. H. Potter, and W. E. Roberts, "Angiogenic induction and cell migration in an orthopaedically expanded maxillary suture in the rat.," *Arch Oral Biol*, vol. 41, no. 10, pp. 985–994, Oct. 1996, doi: 10.1016/s0003-9969(96)00041-6.

- [76] M. Kanekawa, N. Shimizu, “Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat.,” *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 114, no. 6, pp. 646–653, Dec. 1998, doi: 10.1016/s0889-5406(98)70196-9.
- [77] K. Lee, H. Sugiyama, S. Imoto, and K. Tanne, “Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion.,” *Angle Orthod*, vol. 71, no. 4, pp.265–273,Aug.2001,doi:10.1043/00033219(2001)071<0265:EOBOTR>2.0.CO;2.
- [78] T. Uysal, M. Amasyali, S. Enhos, Y. Karslioglu, F. Yilmaz, and O. Gunhan, “Effect of periosteal stimulation therapy on bone formation in orthopedically expanded suture in rats.,” *Orthod Craniofac Res*, vol. 13, no. 2, pp. 89–95, May 2010, doi: 10.1111/j.1601-6343.2010.01481.x.
- [79] T. Uysal, M. Amasyali, S. Enhos, M. F. Sonmez, and D. Sagdic, “Effect of ED-71, a New Active Vitamin D Analog, on Bone Formation in an Orthopedically Expanded Suture in Rats. A Histomorphometric Study,” *Eur J Dent*, vol. 03, no. 03, pp. 165–172, Jul. 2009, doi: 10.1055/s-0039-1697427.
- [80] S. K. Buyuk, S. I. Ramoglu, and M. F. Sonmez, “The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats,” *The European Journal of Orthodontics*, vol. 38, no. 3, pp. 281–285, Jun. 2016, doi: 10.1093/ejo/cjv045.
- [81] G. Tas Deynek and S. I. Ramoglu, “Effects of different settings for 940 nm diode laser on expanded suture in rats,” *Angle Orthod*, vol. 89, no. 3, pp. 446–454, May 2019, doi: 10.2319/052318-392.1.
- [82] A. Ekizer, M. E. Yalvac, T. Uysal, M. F. Sonmez, and F. Sahin, “Bone marrow mesenchymal stem cells enhance bone formation in orthodontically expanded maxillae in rats,” *Angle Orthod*, vol. 85, no. 3, pp. 394–399, May 2015, doi: 10.2319/031114-177.1.
- [83] F. Amini, M. P. Najaf Abadi, and M. Mollaei, “Evaluating the effect of laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture concurrent to rapid palatal expansion in rats.,” *J Orthod Sci*, vol. 4, no. 3, pp. 65–71, 2015, doi: 10.4103/2278-0203.160237.

- [84] S. Zhao, X. Wang, N. Li, Y. Chen, Y. Su, and J. Zhang, "Effects of strontium ranelate on bone formation in the mid-palatal suture after rapid maxillary expansion.," *Drug Des Devel Ther*, vol. 9, pp. 2725–2734, 2015, doi: 10.2147/DDDT.S82892.
- [85] M. Xu, Y. Li, X. Feng, W. Zheng, Z. Zhao, and Y. Li, "Parathyroid hormone promotes maxillary expansion and reduces relapse in the repeated activation maxillary expansion rat model by regulating Wnt/ β -catenin pathway," *Prog Orthod*, vol. 23, no. 1, p. 1, Jan. 2022, doi: 10.1186/s40510-021-00394-0.
- [86] M. Pirmoradian, H. Safiaghdam, H. Nokhbatolfoghahaei, S. Ashnagar, and R. Fekrazad, "Effect of Photobiomodulation on Relapse in an Experimental Rapid Maxillary Expansion Model in Rat.," *Photochem Photobiol*, vol. 97, no. 3, pp. 634–640, May 2021, doi: 10.1111/php.13365.
- [87] M. I. Kara, K. Erciyas, A. B. Altan, M. Ozkut, S. Ay, and S. Inan, "Thymoquinone accelerates new bone formation in the rapid maxillary expansion procedure," *Arch Oral Biol*, vol. 57, no. 4, pp. 357–363, Apr. 2012, doi:10.1016/J.ARCHORALBIO.2011.09.012.
- [88] M. I. Kara *et al.*, "Effects of Ginkgo biloba on experimental rapid maxillary expansion model: a histomorphometric study," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, vol. 114, no. 6, pp. 712–718, Dec. 2012, doi: 10.1016/J.OOOO.2012.03.007.
- [89] Q. Liu, F. Chen, C.-Y. Lu, J. Li, X. Li, and J. Zhang, "Effect of quercetin on bone formation in the mid-palatal suture of rats during rapid maxillary expansion," *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, vol. 29, no. 1, pp. 1–6, Feb. 2020.
- [90] Aksakallı S, Ezirganlı Ş, Birlik M, Kazancıoğlu HO, Aydın MŞ (1 Mayıs 2020) Genişletilmiş İnterpremeksiller Sütürde Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Kemik Oluşumu Üzerine Etkisi. Meandros Tıp Ve Diş Hekimliği Dergisi 21 1 34–40.
- [91] Y. Çamili, S. Malkoç, A. Taşlıdere, Z. İleri, And O. C. Guler, "Effects of teriparatide on bone formation in rats with experimentally induced premaxillary expansion," *Dental Press J Orthod*, vol. 27, no. 3, 2022, doi: 10.1590/2177-6709.27.3.e2220370.oar.

- [92] E. Toy, F. Öztürk, S. Altındış, S. Kozacıoğlu, and H. Toy, "Effects of low-intensity pulsed ultrasound on bone formation after the expansion of the inter-premaxillary suture in rats: a histologic and immunohistochemical study," *Australasian Orthodontic Journal*, vol. 30, no. 2, pp. 176–183, Nov. 2014, doi: 10.2478/aoj-2014-0015.
- [93] M. K. Shanmugam *et al.*, "The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment.," *Molecules*, vol. 20, no. 2, pp. 2728–2769, Feb. 2015, doi: 10.3390/molecules20022728.
- [94] A. Shehzad, G. Rehman, and Y. S. Lee, "Curcumin in inflammatory diseases," *BioFactors*, vol. 39, no. 1, pp. 69–77, Jan. 2013, doi: 10.1002/biof.1066.
- [95] S. C. Gupta, S. Patchva, and B. B. Aggarwal, "Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials.," *AAPS J*, vol. 15, no. 1, pp. 195–218, Jan. 2013, doi: 10.1208/s12248-012-9432-8.
- [96] P. Anand, A. B. Kunnumakkara, R. A. Newman, and B. B. Aggarwal, "Bioavailability of curcumin: problems and promises.," *Mol Pharm*, vol. 4, no. 6, pp. 807–818, 2007, doi: 10.1021/mp700113r.
- [97] S. K. Vareed *et al.*, "Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects.," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 17, no. 6, pp. 1411–1417, Jun. 2008, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2693.
- [98] M. S. Aydin *et al.*, "Intraperitoneal curcumin decreased lung, renal and heart injury in abdominal aorta ischemia/reperfusion model in rat.," *Int J Surg*, vol. 12, no. 6, pp. 601–605, 2014, doi: 10.1016/j.ijssu.2014.04.013.
- [99] M. Nagasri, M. Madhulatha, S. V. V. S. Musalaiah, P. A. Kumar, C. H. M. Krishna, and P. M. Kumar, "Efficacy of curcumin as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis patients: A clinical and microbiological study.," *J Pharm Bioallied Sci*, vol. 7, no. Suppl 2, pp. S554-558, Aug. 2015, doi: 10.4103/0975-7406.163537.

- [100] J. M. Moran *et al.*, “Effects of curcumin on the proliferation and mineralization of human osteoblast-like cells: implications of nitric oxide.,” *Int J Mol Sci*, vol. 13, no. 12, pp. 16104–16118, Nov. 2012, doi: 10.3390/ijms131216104.
- [101] P. Anand, C. Sundaram, S. Jhurani, A. B. Kunnumakkara, and B. B. Aggarwal, “Curcumin and cancer: an ‘old-age’ disease with an ‘age-old’ solution.,” *Cancer Lett*, vol. 267, no. 1, pp. 133–164, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.025.
- [102] H.-J. Moon *et al.*, “Antioxidants, like coenzyme Q10, selenite, and curcumin, inhibited osteoclast differentiation by suppressing reactive oxygen species generation.,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 418, no. 2, pp. 247–253, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.bbrc.2012.01.005.
- [103] A. C. Bharti, Y. Takada, and B. B. Aggarwal, “Curcumin (diferuloylmethane) inhibits receptor activator of NF-kappa B ligand-induced NF-kappa B activation in osteoclast precursors and suppresses osteoclastogenesis.,” *J Immunol*, vol. 172, no. 10, pp. 5940–5947, May 2004, doi: 10.4049/jimmunol.172.10.5940.
- [104] Q. Gu, Y. Cai, C. Huang, Q. Shi, and H. Yang, “Curcumin increases rat mesenchymal stem cell osteoblast differentiation but inhibits adipocyte differentiation.,” *Pharmacogn Mag*, vol. 8, no. 31, pp. 202–208, Jul. 2012, doi: 10.4103/0973-1296.99285.
- [105] K. Ozaki, H. Takeda, H. Iwahashi, S. Kitano, and S. Hanazawa, “NF-kappaB inhibitors stimulate apoptosis of rabbit mature osteoclasts and inhibit bone resorption by these cells.,” *FEBS Lett*, vol. 410, no. 2–3, pp. 297–300, Jun. 1997, doi: 10.1016/s0014-5793(97)00653-4.
- [106] Y. Henrotin, F. Priem, and A. Mobasheri, “Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management.,” *Springerplus*, vol. 2, no. 1, p. 56, Dec. 2013, doi: 10.1186/2193-1801-2-56.
- [107] D. L. French, J. M. Muir, and C. E. Webber, “The ovariectomized, mature rat model of postmenopausal osteoporosis: an assessment of the bone sparing effects of

- curcumin.,” *Phytomedicine*, vol. 15, no. 12, pp. 1069–1078, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.phymed.2008.06.007.
- [108] W. K. Kim *et al.*, “Curcumin protects against ovariectomy-induced bone loss and decreases osteoclastogenesis.,” *J Cell Biochem*, vol. 112, no. 11, pp. 3159–3166, Nov. 2011, doi: 10.1002/jcb.23242.
- [109] D.-C. Cho, K.-T. Kim, Y. Jeon, and J.-K. Sung, “A synergistic bone sparing effect of curcumin and alendronate in ovariectomized rat.,” *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 154, no. 12, pp. 2215–2223, Dec. 2012, doi: 10.1007/s00701-012-1516-9.
- [110] Ş. Ezirganli, H. Özdemir, M. Birlik, O. Kazancioglu, S. Aksakalli, And M. Eşrefoğlu, “Effects of a new combination folkloric medicinal plant extract on bone formation in orthopedically expanded suture in rats,” *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, vol. 7, no. 2, pp. 106–113, Aug. 2023, doi: 10.34084/bshr.1284711.
- [111] J. F. Cleall, D. I. Bayne, J. M. Posen, And J. D. Subtelny, “Expansion Of The Midpalatal Suture In The Monkey.,” *Angle Orthod*, vol. 35, pp. 23–35, Jan. 1965, doi: 10.1043/0003-3219(1965)035<0023:EOTMSI>2.0.CO;2.
- [112] E. Storey, “Tissue response to the movement of bones,” *Am J Orthod*, vol. 64, no. 3, pp. 229–247, Sep. 1973, doi: 10.1016/0002-9416(73)90017-1.
- [113] Poole T, *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*, Sixth. Longman Group, 1987.
- [114] N. A. Andreollo, E. F. dos Santos, M. R. Araújo, and L. R. Lopes, “Rat’s age versus human’s age: what is the relationship,” *Arq Bras Cir Dig*, vol. 25, no. 1, pp. 49–51, 2012, doi: 10.1590/s0102-67202012000100011.
- [115] G. P. Steenvoorden, J. P. van de Velde, and B. Prah-Andersen, “The effect of duration and magnitude of tensile mechanical forces on sutural tissue in vivo.,” *Eur J Orthod*, vol. 12, no. 3, pp. 330–9, Aug. 1990, doi: 10.1093/ejo/12.3.330.
- [116] E. Tanaka, Y. Miyawaki, R. del Pozo, and K. Tanne, “Changes in the biomechanical properties of the rat interparietal suture incident to continuous tensile force

- application.,” *Arch Oral Biol*, vol. 45, no. 12, pp. 1059–1064, Dec. 2000, doi: 10.1016/s0003-9969(00)00082-0.
- [117] F. Oztürk, H. Babacan, and C. Gümüş, “Effects of zoledronic acid on sutural bone formation: a computed tomography study.,” *Eur J Orthod*, vol. 34, no. 2, pp. 141–6, Apr. 2012, doi: 10.1093/ejo/cjq160.
- [118] B. Hou, N. Fukai, and B. R. Olsen, “Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice.,” *Bone*, vol. 40, no. 6, pp. 1483–93, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.bone.2007.01.019.
- [119] S. Miyawaki and D. P. Forbes, “The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the Sprague-Dawley rat.,” *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 92, no. 2, pp. 123–133, Aug. 1987, doi: 10.1016/0889-5406(87)90367-2.
- [120] A. Stenvik and I. A. Mjör, “Pulp and dentine reactions to experimental tooth intrusion. A histologic study of the initial changes.,” *Am J Orthod*, vol. 57, no. 4, pp. 370–385, Apr. 1970, doi: 10.1016/s0002-9416(70)90219-8.
- [121] H. O. Kazancioglu, S. Aksakalli, S. Ezirganli, M. Birlik, M. Esrefoglu, and A. H. Acar, “Effect of caffeic acid phenethyl ester on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture.,” *Drug Des Devel Ther*, vol. 9, pp. 6483–6488, 2015, doi: 10.2147/DDDT.S97797.
- [122] K. Halicioglu *et al.*, “Effect of St John’s wort on bone formation in the orthopaedically expanded premaxillary suture in rats: a histological study.,” *Eur J Orthod*, vol. 37, no. 2, pp. 164–169, Apr. 2015, doi: 10.1093/ejo/cju028.
- [123] T. Uysal, M. Amasyali, H. Olmez, S. Enhos, Y. Karslioglu, and O. Gunhan, “Effect of vitamin C on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. Early bone changes.,” *J Orofac Orthop*, vol. 72, no. 4, pp. 290–300, Aug. 2011, doi: 10.1007/s00056-011-0034-3.

- [124] Lin Lawrance, “Effects of Different Retention Times in Bone Formation and Quality Following Midpalatal Suture Separation in Rats,” *Master of Science in Oral Biology*, 2020.
- [125] F. Oztürk, H. Babacan, S. Inan, and C. Gümüş, “Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study.,” *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 140, no. 1, pp. e31-41, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.ajodo.2010.11.020.
- [126] A. R. Ten Cate, E. Freeman, and J. B. Dickinson, “Sutural development: structure and its response to rapid expansion.,” *Am J Orthod*, vol. 71, no. 6, pp. 622–636, Jun. 1977, doi: 10.1016/0002-9416(77)90279-2.
- [127] A. D. Vardimon, T. Brosh, A. Spiegler, M. Lieberman, and S. Pitaru, “Rapid palatal expansion: Part 1. Mineralization pattern of the midpalatal suture in cats.,” *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, vol. 113, no. 4, pp. 371–378, Apr. 1998.
- [128] T. Uysal, H. Olmez, M. Amasyali, Y. Karslioglu, A. Yoldas, and O. Gunhan, “Response of the expanded inter-premaxillary suture to intermittent compression. Early bone changes.,” *Aust Orthod J*, vol. 26, no. 1, pp. 49–55, May 2010.
- [129] Süleyman Kutalmış Büyük, “Ratlarda Gerçekleştirilen Maksiller Sutural Genişletme Uygulamalarında Farklı Dozlarda Ozon Terapisinin Yeni Kemik Oluşumu Üzerine Etkilerinin Histomorfometrik ve Radyografik Olarak İncelenmesi ,” Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 2014.
- [130] H. Lalou, M. Yildirim, M. Akkapulu, S. Yalin, And A. Yalin, “Kurkumin ve Naringenin’in Bakır Nanopartikülleri ile Oluşturulmuş Karaciğer Hasarı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi,” *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, vol. 13, no. 1, pp. 107–117, Jan. 2023, doi: 10.31020/mutftd.1186446.
- [131] N.O.K.E.N.A. Muaz Belviranlı, “Yaşlı sıçanlarda kurkumin takviyesinin kalp dokusunun oksidan/antioksidan durumu üzerine etkileri,” in *Genel Tıp Dergisi*, Konya, 2012, pp. 61–66.

- [132] M. Hatefi, M. R. H. Ahmadi, A. Rahmani, M. M. Dastjerdi, and K. Asadollahi, "Effects of Curcumin on Bone Loss and Biochemical Markers of Bone Turnover in Patients with Spinal Cord Injury.," *World Neurosurg*, vol. 114, pp. e785–e791, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.081.
- [133] S. Safali, B. K. Aydin, A. Nayman, and C. Ugurluoglu, "Effect of curcumin on bone healing: An experimental study in a rat model of femur fracture.," *Injury*, vol. 50, no. 11, pp. 1915–1920, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.injury.2019.09.002.
- [134] Z. B. Dong C, "Curcumin decreases alveolar bone resorption during experimental periodontitis in rats.," Sep. 2009.
- [135] M. R. Guimarães, L. S. Coimbra, S. G. de Aquino, L. C. Spolidorio, K. L. Kirkwood, and C. Rossa, "Potent anti-inflammatory effects of systemically administered curcumin modulate periodontal disease in vivo.," *J Periodontal Res*, vol. 46, no. 2, pp. 269–279, Apr. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0765.2010.01342.x.
- [136] T. Zhou, D. Chen, Q. Li, X. Sun, Y. Song, and C. Wang, "Curcumin inhibits inflammatory response and bone loss during experimental periodontitis in rats.," *Acta Odontol Scand*, vol. 71, no. 2, pp. 349–356, Mar. 2013, doi: 10.3109/00016357.2012.682092.
- [137] R. R. Hosadurga, S. N. Rao, J. Jose, N. C. Rempicharla, M. Shakil, and R. Shashidhara, "Evaluation of the efficacy of 2% curcumin gel in the treatment of experimental periodontitis.," *Pharmacognosy Res*, vol. 6, no. 4, pp. 326–333, Oct. 2014, doi: 10.4103/0974-8490.138287.
- [138] A. M. Sha, B. T. Garib, S. H. Azeez, and S. S. Gul, "Effects of curcumin gel on osteoclastogenic bone markers in experimental periodontitis and alveolar bone loss in wistar rats.," *J Dent Sci*, vol. 16, no. 3, pp. 905–914, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.jds.2020.09.015.
- [139] L. M. G. Zambrano *et al.*, "Local administration of curcumin-loaded nanoparticles effectively inhibits inflammation and bone resorption associated with experimental periodontal disease.," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 6652, Apr. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-24866-2.

- [140] A. Akpınar, M. Calisir, N. Cansın Karakan, A. Lektemur Alpan, F. Goze, and O. Poyraz, "Effects of Curcumin on Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis in Rats: A Morphometric and Histopathologic Study.," *Int J Vitam Nutr Res*, vol. 87, no. 5–6, pp. 262–270, Sep. 2017, doi: 10.1024/0300-9831/a000243.
- [141] S. Asefi, M. Seifi, G. H. Fard, and A. Lotfi, "Innovative evaluation of local injective gel of curcumin on the orthodontic tooth movement in rats.," *Dent Res J (Isfahan)*, vol. 15, no. 1, pp. 40–49, 2018, doi: 10.4103/1735-3327.223618.
- [142] M. G. Cesur *et al.*, "Effects of curcumin and melatonin on bone formation in orthopedically expanded suture in rats: A biochemical, histological and immunohistochemical study," *Orthod Craniofac Res*, vol. 21, no. 3, pp. 160–167, Aug. 2018, doi: 10.1111/ocr.12232.
- [143] E. Kayalar, G. T. Deynek, O. E. Tok, and S. Kucuk, "Effect of salvianolic acid B on new bone formation in the orthopedically expanded suture:," *Angle Orthod*, vol. 91, no. 2, pp. 248–254, Mar. 2021, doi: 10.2319/042620-360.1.
- [144] Y. Li, Y. Qiao, H. Wang, and Z. Wang, "Intraperitoneal injection of PDTC on the NF- κ B signaling pathway and osteogenesis indexes of young adult rats with anterior palatal suture expansion model," *PLoS One*, vol. 16, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0243108.
- [145] A. N. Sontakke and R. S. Tare, "A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism.," *Clin Chim Acta*, vol. 318, no. 1–2, pp. 145–148, Apr. 2002, doi: 10.1016/s0009-8981(01)00766-5.
- [146] C. L. Matthiesen *et al.*, "Superoxide dismutase 3 is expressed in bone tissue and required for normal bone homeostasis and mineralization.," *Free Radic Biol Med*, vol. 164, pp. 399–409, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.027.
- [147] H. Şahin Kavaklı, "Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats," *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, vol. 17, no. 1, pp. 14–18, 2011, doi: 10.5505/tjtes.2011.31391.

- [148] F. Zhang, F. Liu, S. Yu, G. Zhang, J. Li, and X. Sun, “Protective Effect of Curcumin on Bone Trauma in a Rat Model via Expansion of Myeloid Derived Suppressor Cells,” *Medical Science Monitor*, vol. 26, Nov. 2020, i: 10.12659/MSM.924724.

