



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETMEDE İSOTRETİNOİNİN
YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dt. Musa BULUT

ORTODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Ekim 2018
BOLU



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETMEDE İSOTRETİNOİNİN
YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dt. Musa BULUT

ORTODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Nur KORKMAZ

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje numarası: 2017.06.03.1254)

Ekim 2018
BOLU

ONAY SAYFASI

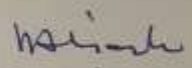
T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Tez Onay Belgesi

Tezin Başlığı : Maksiller artural genişletmede isotretinoinin yeni kemik
durumunda etkisinin incelenmesi
Tezin Savunma Tarihi : 02.10.2018
Tezin Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Yalçın Nuri Korkmaz

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Ahmet Tağcı
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Nispet Gül Arıncı
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Yalçın Nuri Korkmaz

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Mustafa ALIŞARLI
DEKAN V.

ÖZET

MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETMEDE İSOTRETİNOİNİN YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Akne vulgaris tedavisinde özellikle ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde sıklıkla kullanılan bir ilaç olan isotretinoinin hiperosteoza sebep olduğunu belirtilse de uzun dönem kullanımda kemiklerde incelmeye ve demineralizasyon saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı, isotretinoinin ratlarda maksiller sutural genişletme sırasında yeni kemik oluşumu üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

Çalışmamızda 8 haftalık 32 adet erkek Wistar ratı kullanılmıştır. Ratlar isotretinoin, soya ve ekspansiyon grubu olarak 3 deney ve 1 kontrol grubu olacak şekilde rastgele 4 eşit gruba ayrılmıştır. İsoetretinoin grubuna 57 gün boyunca 2ml/kg soya yağında çözünmüş 7,5 mg/kg isotretinoin oral gavaj yoluyla verilmiştir. Soya grubuna 57 gün boyunca 2ml/kg soya yağı oral gavaj yoluyla verilmiştir. Ekspansiyon grubuna deneyin ilk 40 gününde işlem yapılmamıştır. Tüm deney gruplarında 41. günde ekspansiyon işlemine başlanmış ve 5 günlük genişletmeden sonra 12 günlük retansiyon periyoduna geçilmiştir. Kontrol grubuna ise deney süresince hiçbir müdahalede bulunulmamıştır. 57 günlük deney süresi sonunda tüm ratlar sakrifiye edilmiş ve maksillalar dissekte edilmiştir. Histolojik incelemede osteoblast ve osteoklast sayısı, damarlanma ve yeni kemik oluşum miktarı sutur çevresini merkeze alan kesitler üzerinde değerlendirilmiştir Osteoblast ve osteoklast sayılarının gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, post-hoc karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Damarlanma ve yeni kemik oluşumu parametreleri yoğunluğu belirtecek şekilde skorlanarak, grupların skorları Fisher Exact test ile karşılaştırılmıştır.

Osteoblast ve osteoklast değerleri 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Her 3 deney grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı seviyede daha fazla osteoblast ve osteoklast sayısı tespit edilmiştir ($p<0.001$), deney grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Damarlanma ve yeni kemik oluşumu skorlarında, gruplar arasında anlamlı farklılık

tespit edilmiştir ($p<0.001$). İsoetretinoin grubunda damarlanma ve yeni kemik oluşumunun, diğer gruplara göre daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür.

İsoetretinoinin, ratlarda maksiller sutural genişletmede negatif bir etkiye sahip olmadığı, aksine damarlanma ve yeni kemik oluşumunu artırdığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kemik oluşumu, Rat, Rme



ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF ISOTRETINOIN ON NEW BONE FORMATION AFTER MAXILLARY SUTURAL EXPANSION

Isotretinoin is a drug to treat acne vulgaris in adolescents and young adults and known to cause hyperostosis but in long-term, it can also cause demineralization of bones. Our aim was to evaluate the effects of isotretinoin on new bone formation during maxillary sutural expansion in rats.

Thirty-two 8 week-old male Wistar rats were included. Isotretinoin group was treated with 7,5mg/kg isotretinoin, dissolved in 2ml/kg soybean oil via oral gavage for 57 days. Soybean group was treated with 2ml/kg soybean oil via oral gavage for 57 days. Expansion group wasn't treated with any substance. At all experiment groups, expansion was started at the 41st day and after 5 days of expansion, retention period of 12 days was established. Control group wasn't treated with any substance and no procedure was done. Animals were sacrificed, their maxilla were dissected for histological evaluation. Number of osteoblasts and osteoclasts, capillaries and new bone formation intensities were evaluated on the slides centered around the suture. Differences in the number of osteoclasts and osteoblasts among the four groups were evaluated with Kruskal-Wallis test. Pair-wise comparisons were made with Mann-Whitney U test. New bone and capillary formations were scored according to intensity and evaluated with Fisher-Exact Test.

Significant differences were found between four groups for osteoblasts and osteoclasts ($p < 0.001$). In 3 experimental groups, more osteoblasts and osteoclasts were detected at a significant level than the control group ($p < 0.001$) and there was no statistically significant difference between the experimental groups. There was a significant difference between the groups in the vascularization and new bone formation scores ($p < 0.001$). Capillary formation and new bone formation in the isotretinoin group were found to be at a higher level than the other groups.

Isotretinoin had no negative effects on maxillary sutural expansion in rats, on the contrary it enhanced new capillary and bone formation.

Keywords: Bone formation, Rat, Rme

TEZ BİLDİRİMİ

Yapmış olduğum bu tez çalışmamdaki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Musa Bulut



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda bilgisi, meslek etiği ve yardımseverliğiyle mesleğine ve akademisyenliğe olan saygısını örnek aldığım tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Nur Korkmaz’a,

Ortodonti eğitimin boyunca mesleki bilgilerini paylaşan, teorik ve pratik katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Koray Halıcıoğlu ve Uzm. Dt. Burak Sarıoğlu’na,

Araştırmanın histolojik ve histomorfometrik değerlendirme konusunda bilgisini, zamanını ve yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Sevilay Erimşah’a,

Klinik çalışmalarımda bana yardımcı olan tüm asistan ve mesai arkadaşlarıma,

Yaptığım deney sırasında her konuda destek olan, yardım ve bilgisini esirgemeyen AİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarından Prof. Dr. Erol Ayaz’a, Dr. Öğr. Üyesi Ayhan Çetinkaya’ya, Öğretim Görevlisi Mücahit Çakmak’a, Veteriner Hekim Enes Eğilmez’e ve diğer Uygulama Merkezi çalışanlarına,

Sevgileriyle bana her daim destek veren eşime ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	v
TEZ BİLDİRİMİ.....	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Posterior Çapraz Kapanış	5
2.2.1 İskeletsel posterior çapraz kapanış.....	6
2.2.2 Dişsel posterior çapraz kapanış.....	6
2.2.3 Fonksiyonel posterior çapraz kapanış.....	6
2.3 Posterior Çapraz Kapanış İnsidansı	7
2.4 Posterior Çapraz Kapanış Etiyolojisi.....	8
2.5 Posterior Çapraz Kapanışların Teşhisi.....	10
2.6 Posterior Çapraz Kapanışların Tedavisi	12
2.7 Hızlı Üst Çene Genişletmesi.....	16
2.7.1 Hızlı üst çene genişletmesinin endikasyonları.....	17
2.7.2 Hızlı üst çene genişletmesinin kontrendikasyonları	18
2.7.3 Hızlı üst çene genişletmesinin mekanizması	18
2.7.4 Hızlı üst çene genişletmesinin etkileri	19
2.7.4.1 İskeletsel etkiler.....	19
2.7.4.2 Dişsel etkiler.....	21
2.7.5 Hızlı üst çene genişletmesinin komplikasyonları	22
2.7.6 Hızlı üst çene genişletmesinde tedavi zamanlaması	23
2.7.7 Hızlı üst çene genişletmesi sonrası nüks ve pekiştirme	25
2.7.8 Deney hayvanlarında üst çene genişletmesi uygulamaları	27
2.8 Kemik Dokusu	27
2.8.1 Kemikleşme	28
2.8.2 Suturlarda kemikleşme.....	29

2.9 Oral Retinoidler	29
2.9.1 Asitretin.....	30
2.9.2 Bekсарoten.....	30
2.9.3 İso tretinoin	30
2.9.3.1 Etki mekanizması	31
2.9.3.2 Farmakokinetik özellikleri	31
2.9.3.3 Dozu ve kullanımı	31
2.9.3.4 Kemik dokusuna etkileri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1 Çalışma Planı ve Deney Grupları	34
3.2 İlaçların Hazırlanması.....	35
3.3 Genişletme Apareyinin ve Deneyin Uygulanması	36
3.4 Deneyin Sonlandırılması	42
3.5 Örneklerin Değerlendirilmesi	42
3.5.1 Radyolojik değerlendirme.....	42
3.5.2 Histolojik değerlendirme	43
3.5.2.1 Hematoksilen-Eozin boyama prosedürü	43
3.5.3 İstatistiksel değerlendirmeler	45
4. BULGULAR.....	46
4.1 Ratlar ve Uygulanan Apareyle İlgili Gözlemsel Bulgular.....	46
4.2 Radyolojik Bulgular.....	46
4.3 Histolojik Bulgular	46
4.4 Histomorfometrik Bulgular	52
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER.....	97
9. ÖZGEÇMİŞ.....	98

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 3. 1. Hematoksilen-Eozin boyama protokolü.	44
Tablo 4.1. Gruplara ait maksiller sutur bölgesinde ölçülen osteoblast ve osteoklast sayılarının istatistiksel karşılaştırılması.	52
Tablo 4.2. Post-Hoc Karşılaştırmalar.	52
Tablo 4.3. Gruplara ait yeni kemik oluşumunun istatistiksel değerlendirmesi.	54
Tablo 4.4. Gruplara ait yeni damar oluşumunun istatistiksel değerlendirmesi.	55



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. İnsülin enjektörüne takılmış bir gavaj iğnesi.	36
Şekil 3.2. Genişletme apareyinin milimetrik kâğıt üzerinde gösterimi	37
Şekil 3.3. Kulağına metal küpe yerleştirilmiş sıçan.	38
Şekil 3.4. Hazırlanan retansiyon oluklarına apareyin yerleştirilmesi	39
Şekil 3.5. Ekspansiyon sonrası üst kesici dişlerde görülen ayrılma.	39
Şekil 3.6. Pekiştirme için kullanılan ve kompozitle ile dış yüzeyine yapıştırılan paslanmaz çelik tel.	40
Şekil 3.7. Çalışmada kullanılan İotretinoin.	41
Şekil 3.8. Çalışmada kullanılan soya yağı.	41
Şekil 3.9. Ekspansiyon işlemi sonrası alınan maksiller oklüzal radyografi.	42
Şekil 4.1. Kontrol grubuna ait midpalatal sutur kesiti (H&E, X10)	47
Şekil 4.2. Ekspansiyon grubuna ait midpalatal sutur kesitleri; A. Suture aralık mesafesinin artmış olduğu ve yeni kemik oluşumları * (H&E, X10), B. Belirgin kollajen lif proliferasyonu (ok başı) ve bağ doku içerisinde kapiller (ok) artışı (H&E, X20), C. Kemik doku.	49
Şekil 4.3. Soya yağı grubuna ait ekspansiyon grubuna benzer osteoblast (ok) artışı görülen midpalatal sutur kesiti (H&E, x20).	50
Şekil 4.4. İotretinoin grubuna ait midpalatal sutur kesitleri; A. Suture aralığında artmış osteoklastlar (H&E, X20), B. Belirgin sayıda osteoblast (ok başı) ve yeni damar oluşumları (ok) görülmektedir (H&E, X20).	51
Şekil 4.5. Gruplara ait osteoblast ve osteoklast sayılarının grafiksel karşılaştırılması.	53
Şekil 4.6. Gruplara ait yeni kemik oluşumu skorlarının grafiksel karşılaştırılması.	54
Şekil 4.7. Gruplara ait yeni damar oluşumu skorlarının grafiksel karşılaştırılması.	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

Gr	Gram
HÜÇG	Hızlı üst çene genişletmesi
Kcal	Kilokalori
Mg	Miligram
Ml	mililitre
Ng/Ml	Nanogram/mililitre
PUVA	Psöralen ve Ultraviole A
RXR	Retinoid X reseptörü
RAR	Retinoik asit reseptörü
TGF- β 1	Transforming büyüme faktörü- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1)
UVB	Ultraviole B
VEGF-C	Vasküler endotelyal büyüme faktörü- C
YÜÇG	Yavaş üst çene genişletmesi

1.GİRİŞ

Üst çenenin transversal yöndeki darlığı, kraniofasiyal bölgedeki iskeletsel problemlerin belki de en yaygın olanlarından biridir (1). Üst çenedeki daralma, dişsel veya iskeletsel olabileceği gibi, her ikisinin kombinasyonu şeklinde de ortaya çıkabilir. Dar olan üst çene, hızlı genişletme yöntemi ile 1 ila 4 hafta, yavaş genişletme uygulandığında ise 2 ila 6 ay içinde genişletilerek normale getirilmeye çalışılır (2). Elde edilen yeni durumun kalıcılığının sağlanması ve oklüzyonun stabilizasyonu için de yavaş genişletmede 1-3 ay, hızlı genişletmede ise 3-6 ay boyunca hareketli ya da sabit aygıtlarla pekiştirme yapılır (1,2).

Hekim ve hastalar açısından zamanın önemi dikkate alındığında, tedaviye yönelik hemen hemen hiçbir aktif işlemin yapılmadığı üst çene genişletmesi sonrası bu pekiştirme döneminin kısaltılması oldukça cazip görünmektedir. Halihazırda bu sürenin kısaltılması, genişletme sonrası oluşan relaps nedeniyle pek mümkün değildir. Hatta, hızlı üst çene genişletmesi sonrası relaps eğiliminin, uzun yıllar boyunca devam ettiği bilinen bir durumdur. Üst çene genişletmesi sonrasında oluşan relaps oranının, değişik uygulamalarla azaltılması, daha stabil sonuçların daha çabuk elde edilmesi yönüyle önemli olduğundan, uzun yıllardan beri gündemdedir.

Ortodontik tedavide uygulanan hızlı üst çene genişletmesi sonrası sutur bölgesinde kemik yapım hızını ve kemik yoğunluğunu artırarak tedavi süresini kısaltmak ve meydana gelebilecek nüksü azaltmak için sutur bölgesine lazer ile biyostimülasyon uygulanması (3), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) enjeksiyonu (4), diyetle bor minerali katılması (5), sistemik propolis uygulanması (6), sistemik arı sütü uygulanması (7), aktif Vitamin D analogu uygulanması (8) gibi çalışmalar yapılmıştır.

Deri hastalıkları çoğu zaman yaşamı tehdit etmese de bireyin görünümünü etkilediklerinden kişinin psikososyal durumu, bireysel ilişkileri ve günlük aktiviteleri açısından olumsuz bir durumdur. Akne vulgaris sık karşılaşılan bir hastalıktır ve esas olarak ergenlik ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğanda, süt çocukluğunda, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da görülebilmektedir (9).

Sistemik isotretinoin uygulaması, diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen orta ve ileri derecedeki akne hastalığında en etkili tedavi yöntemidir. Oral isotretinoin (13-cis-retinoik asit) ilk olarak 1982 yılında akne tedavisi için onaylanmıştır ve 30 yılı aşkın süredir en etkili anti-akne ilacı olarak klinik önem taşımaktadır (10). İsoetreioinin temel mekanizması tam olarak anlaşılmassa da esas etkisi sebace bezlerde meydana gelmekte, bu bezlerin aktivasyonunu azaltmakta ve boyutlarını küçültmektedir. İnsanlarda akne tedavisi için gerekli doz ortalama 5 ay boyunca 0.5-2 mg/kg'dır. Fakat doz artırımı ve tedavinin süresinin uzatılması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bu durum A hipervitaminozuna benzer yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Bu yan etkiler uzun kemiklerde remodelingde hızlanma, dekalsifikasyon, ligament ve tendon insersiyolarında kalsifikasyon, epifizlerde erken kapanma ve osteoporozdur (11).

Literatürde isotretinoinin ortodontik üst çene genişletmesi tedavisi uygulanan hastalarda yeni kemik oluşumuna etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle çalışmamızın amacı ergenlik ve genç erişkinlik döneminde sıklıkla kullanılan isotretinoinin ratlarda hızlı üst çene genişletme işlemi sonrası midpalatal suturdaki kemik oluşumu üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Bu sayede isotretinoin tedavisi gören hastalarda, ilacın kullanımının hızlı üst çene genişletmesi tedavisine potansiyel etkileri anlaşılmış olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Midpalatal suturun açılmasıyla meydana gelen lateral maksiller genişletmeyi içeren literatüre bakıldığında ilk alıntılanan yayının, 1860 yılında 'Dental Cosmos' dergisinde yer alan Emerson Colon Angell'in yayını olduğu görülmektedir (12). Bu yöntem geçmişte olumsuz tepkiler alsa da günümüzde genel olarak kabul görmüş, basit ve güvenilir bir yöntemdir (13).

Graber (14), 1940'lı yılların sonunda yaptığı çalışmalarda Hızlı Üst Çene Genişletmesi'nin (HÜÇG) (Rapid Maxillary Expansion/RME) yarık dudaklı ve damaklı hastalarda kullanılabileceğini savunmuştur.

Thorne (15), 1960'da yayınlanan çalışmasında maksiller genişletmeyi seri radyograflerle incelemiş ve nazal kavitenin ve maksiller kaidenin genişliklerinde artış tespit etmiştir.

Daralmış maksiller ark, dişlerin düzeltilmesiyle ilgilenen kişiler için her zaman büyük bir önem arz etmiştir. Haas'ın (16) 1961 yılında tanıttığı hızlı üst çene genişletmesi apareyi ile Angell'in 100 yıl önce başlattığı maksillanın ortopedik genişletilmesi süreci artık maksiller darlığın tedavisinde altın standart halini almıştır. Ayrıca bu aygıtın akrilik plak aracılığıyla dişlerde daha az dental tippinge sebep olduğunu ve maksillanın gövdesel olarak hareket ettiğini bildirmiştir.

1968 yılında yaptığı çalışmada Wertz (17), nazal tıkanıklığı bulunan hastalarda maksiller ekspansiyonun nazal hava akımını arttırdığını belirtmiştir.

1973 yılında Biederman (18), üst çene genişletmesi ile Sınıf III maloklüzyona sahip hastaların tedavisini yapmış ve diğer aygıtlardan daha hijyenik olduğunu söylediği ve akrilik plak içermeyen 'Hyrax' apareyini tanıtmıştır.

Lines (19), 1975 yılında yayınladığı çalışmasında erişkinlerde yüz kemikleri ve bunların birbiriyle olan ilişkilerinden kaynaklanabilecek dirençleri azaltmak için maksiller ekspansiyona ilaveten maksiller osteotomilerin de yapılabileceğini ilk defa önermiştir.

1977 yılında Mew (20), yarı hızlı üst çene genişletmesi adında bir ekspansiyon protokolünden söz etmiş, yaklaşık 2 günde bir çeyrek tur çevirmeyi önermiştir.

1978 yılında Cotton (21), rhesus maymunlarında yaptığı çalışmada orta bölümünde yay bulunan ve bu yayın sıkıştırılmasıyla düşük şiddette kuvvet uygulayan “Minne” apareyini kullanarak yavaş üst çene genişletmesi uygulamıştır.

1979 yılında Ricketts ve ark. (22), üst birinci büyük azı dişlerine yerleştirilen bantlardan destek alan ve Quadhelix ismini verdiği üst çene genişletme aygıtını tanıtmış ve apareyin uyguladığı hafif ve devamlı kuvvetler sebebiyle dudak damak yarığı bulunan hastalarda güvenle kullanılabileceğini belirtmiştir.

Subtelny (23), 1980 yılında üst azı dişlerinin oklüzal yüzeylerine akrilik eklenerek oluşturulmuş ısırma plaklı maksiller genişletme apareylerinin azı dişlerinde daha az devrilme oluşturduğunu, dik yönü artmış vakalarda daha yararlı olacağını söylemiştir. Ayrıca apareyin oluşturduğu kuvvetin diş kökleri vasıtasıyla nazomaksiller komplekse daha fazla iletileceğini bildirmiştir.

Timms (24), kanin ve posterior dişlerin oklüzal yüzeyini örten, santral ve lateral dişleri açıkta bırakan, iki ayrı krom - kobalt döküm plak ve bir vidadan oluşan ‘Cap Splint’ apareyini tanıtmıştır.

Vardimon ve ark. (25), 1987 yılında maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada mıknatıslar kullanarak dizayn ettikleri üst çene genişletme apareyini tanıtmışlardır.

Andt (26), 1993 yılında vücut sıcaklığıyla aktive olan, azı dişlerinin rotasyonlarının düzeltilmesini sağlayan ve azı dişlerinin distalizasyonuna da katkısı olan ‘nikel – titanyum palatal genişletme apareyini’ tanıtmıştır.

1994 yılında Darendeliler ve ark. (27), yaptığı araştırmada 250 – 500 gr arası devamlı kuvvet uygulayan ‘aktif maksiller manyetik ekspansiyon apareyi’ni tanıtmıştır.

Yine 1996 yılında Darendeliler ve Lorenzon (28), süper elastik yaylar ile devamlı ve hafif kuvvetler uygulayan ve istenilen genişletme miktarı elde edildikten sonra kendiliğinden genişletmenin durmasını sağlayan bir dizaynı tanıtmışlardır.

Transvers yöndeki uyumsuzlukların düzeltilmesi, ortopedik ve ortodontik diş hareketlerinin kombine olarak damağı genişletmesiyle meydana gelir. Günümüzde üç farklı genişletme metodu kullanılmaktadır. Bunlar; hızlı üst çene genişletmesi (HÜÇG) (Rapid Maxillary Expansion/ RME), yavaş üst çene genişletmesi (YÜÇG) (Slow Maxillary Expansion/ SME) ve cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesidir (Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion/SARME)(29). Bu tedavi yöntemlerinin her birinin avantaj ve dezavantajlarının olması hangi yöntemin kullanılacağı ile ilgili tartışmalara sebebiyet vermiştir. Hekimler kullanacakları apareyleri hastanın yaşı ve maloklüzyonuna göre, kişisel tecrübelerine dayanarak seçerler (30).

Normal damak gelişimi 6 yaşında neredeyse tamamlanır (31) ve suturanın zamanla artan interdijitasyonu püberteden sonra sutural ayrılmayı zorlaştırır (32). Tedavi sırasında uygulanan transvers kuvvetlerle bukkal segmentler laterale doğru devrilir ve doğru aparey dizaynı ile üçüncü düzen momentler translasyon hareketlerine sebep olur. Eğer kuvvetler yeteri kadar güçlü olursa ayrılma maksiller suturda gerçekleşir. Çapraz kapanış vakaları, distal molar hareketi yapılacak vakalar, fonksiyonel aparey tedavisi hastaları ve cerrahi vakalar genel olarak maksiller ekspansiyonun endike olduğu klinik durumlardandır.

2.2 Posterior Çapraz Kapanış

Posterior çapraz kapanış, Moyers (33) tarafından alt ve üst diş arkları sentrik oklüzyondayken meydana gelen anormal yöndeki transversal durum olarak tanımlanmıştır. Marshall ve ark (34) ise posterior çapraz kapanışı; maksiller posterior dişlerin bukkaldeki tüberküllerinin mandibular posterior dişlerin lingual tüberkülleriyle teması olarak tanımlamıştır. Çapraz kapanış, ağız içerisinde bulunduğu yere göre anterior veya posterior çapraz kapanış olarak ikiye ayrılmaktadır. Posterior çapraz kapanış transversal düzlemdeki maloklüzyonu belirtirken anterior çapraz kapanış ise maksilla ile mandibula arasındaki sagittal yöndeki maloklüzyonunu belirtmektedir (35).

Posterior çapraz kapanış, bir diş veya diş grubunda görülebileceği gibi, tek taraflı veya çift taraflı olarak da görülebilmektedir (36). Kanin dişler, ön bölge dişleri olmalarına rağmen posterior çapraz kapanış tarifi yapılırken kanin dişler de arka grup

dişlere dahil edilir. Ayrıca posterior çapraz kapanış süt dentisyonda, karma dentisyonda ve daimi dentisyonda görülebilir (34).

Moyers (33), yaptığı çapraz kapanış sınıflamasını iskeletsel, dişsel ve kassal olarak tarif etmiştir. Birçok araştırmacı ise posterior çapraz kapanışları iskeletsel, dişsel ve fonksiyonel olarak sınıflandırmıştır (35,37,38).

2.2.1 İskeletsel posterior çapraz kapanış

İskeletsel posterior çapraz kapanışta, mandibula hem istirahat halindeyken hem de maksilla ile sentrik oklüzyonda bulunurken çeneler arasında transversal boyutta bir uyumsuzluk mevcuttur (39). Bu tür bir maloklüzyonun sebebi maksillanın gerçek ya da rölatif transversal boyut yetersizliği olabilir (33,39). İskeletsel posterior çapraz kapanış tek taraflı veya çift taraflı olarak görülebilir.

Tek taraflı posterior çapraz kapanış, maksillanın yalnızca bir tarafındaki apikal kemik kaidesinin darlığı sonucu o bölgedeki maksiller posterior dişlerin mandibular posterior dişlere göre daha lingualde konumlanması olarak tanımlanabilir. Hem sentrik oklüzyonda hem de istirahat konumunda aynı tarafta çapraz kapanış görülür (35). Çift taraflı posterior çapraz kapanış ise; süt, karma veya daimi dentisyonda görülebilen, maksiller posterior dişlerin apikal kaidelerinin çift taraflı olarak mandibular posterior dişlere göre daha lingualde konumlanması olarak tanımlanabilir (33,35). Çift taraflı posterior çapraz kapanışlar, transversal boyuttaki darlıklar nedeniyle sadece posterior bölge dişlerini ilgilendirebilecekleri gibi ayrıca sagittal boyuttaki iskeletsel yetersizlikler nedeniyle sirküler olarak bütün çeneyi de etkileyebilir (39,40).

2.2.2 Dişsel posterior çapraz kapanış

Dişsel posterior çapraz kapanışta çeneler arası apikal kemik kaideleri arasında herhangi bir uyumsuzluk gözlenmez. Maksilladaki bir diş veya diş grubunun linguale ya da palatine doğru inkline olmasıyla karakterizedir (33). Ayrıca çenelerin oklüzyona gelmeleri esnasında herhangi bir deviasyon gözlenmez (35).

2.2.3 Fonksiyonel posterior çapraz kapanış

Fonksiyonel posterior çapraz kapanış, mandibulanın sentrik ilişki veya istirahat halindeki konumundan sentrik oklüzyondaki pozisyonuna geçerken herhangi bir sebep ile yana doğru kayması ve bunun sonucunda da çeneler arasında çapraz kapanış

görülmesidir (34,35,41). Ingervall ve Thilander (42), bu tür kapanışları yana zorla kapanış, Nerder ve ark. (36) ise zorla rehberlik olarak tarif etmişlerdir. Mandibulanın sentrik oklüzyona geçerken kaymasına sebep olan erken oklüzal temaslar genellikle kanin dişler bölgesindedir (43,44). Bu durum simetrik yapıda olan mandibulanın, genellikle dar olan maksillaya bağlı olarak asimetrik şekilde konumlanmasından kaynaklanır (45).

Posterior çapraz kapanışın iskeletsel ya da fonksiyonel olup olmadığını ayırt etmek, tedavi protokolünü etkileyeceğinden önemlidir. Eğer istirahat halinde iken normal konumunda olan mandibula, sentrik oklüzyona geçme esnasında bir kayma yaşıyorsa bu durum bize anomalinin henüz morfolojik hal almadığını gösterir (34,35,45).

Ülgen'e (35) göre fonksiyonel posterior çapraz kapanışın tedavisi mümkün olan en erken dönemde yapılmalıdır. Aksi durumda asimetri oluşabilir ve olası tedaviler güçleşebilir. Bazı araştırmacıların normal oklüzyonun elde edilmesi, gelişen oklüzyonun adaptasyonu ve faydalı değişiklikler için aktif büyüme döneminin kullanılmasının erken tedavi ile mümkün olacağını belirtmesi de, bu görüşü destekler niteliktedir (30,45). Bu sebeptendir ki fonksiyonel posterior çapraz kapanışların tedavisinin süt veya karışık dişlenme döneminde yapılması önerilmiştir (34,45,46).

2.3 Posterior Çapraz Kapanış İnsidansı

Posterior çapraz kapanışlar ortodonti pratiğinde sıklıkla kapanış bozukluklarından bir tanesidir. Süt ve karma dentisyon döneminde görülen posterior çapraz kapanışların büyük bir çoğunluğunu fonksiyonel posterior çapraz kapanışlar ve tek taraflı posterior çapraz kapanışlar oluşturmaktadır (34). Tek taraflı posterior çapraz kapanış vakalarının yaklaşık %67 ile %79'luk oranını fonksiyonel özellikteki tek taraflı posterior çapraz kapanış vakaları oluşturmaktadır (37,47). Posterior çapraz kapanışların görülme sıklığını belirlemek için farklı araştırmacılar tarafından birçok çalışma yapılmış ve %2,7 ile %23 arasında oranlar bulunmuştur (37,47-50).

Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda, Sandıkçioğlu ve Hazar (49), İzmir'de 958 vaka incelemesi yapmış ve posterior çapraz kapanış görülme sıklığını %2,7 olarak bulmuşlardır. Konya bölgesinde yaptıkları araştırmada Başçıftı ve ark.

(48) 958 vakayı incelemiş ve posterior çapraz kapanış görülme oranını %9,5 olarak tespit etmişlerdir.

Literatür incelendiğinde 898 İsveçli çocuğun incelendiği bir çalışmada posterior çapraz kapanış oranı %9,6 olarak bildirilmiştir (47). Yaşları 6 – 18 arasında değişen 3000 Danimarka'lı bireyin incelendiği bir araştırmada ise kızlarda (%14) erkeklere oranla (%9) daha fazla posterior çapraz kapanışa rastlanmıştır (51). Bir başka çalışmada ise kız bireyler ile erkek bireyler arasında fark bulunamamıştır (37).

Posterior çapraz kapanışların sınıflaması ile ilgili yapılmış çalışmalarda tek taraflı posterior çapraz kapanışın oranının %80 olduğu ve bunların çoğunluğunun da fonksiyonel posterior çapraz kapanışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (37,47,51-53).

2.4 Posterior Çapraz Kapanış Etiyolojisi

Posterior çapraz kapanışın oluşmasında çevresel ve/veya genetik faktörler ile alışkanlıkların etkili olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte etiyolojik faktörlerin birbirleriyle etkileşimi de maloklüzyonun etiyolojisinde rol oynar (34,39).

Posterior çapraz kapanışın gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler; çapraşıklık, konjenital, travmatik veya iatrojenik sebepler, temporomandibular eklem ankilozu veya fonksiyon bozuklukları, kötü ağız hijyeni, süt dişlerinin uzun süre ağızda kalması veya erken kaybı, diş sürmesi sırasında görülen bozukluklar, diş morfolojisindeki anomaliler, büyüme ve gelişim döneminde nazal solunumun bozulması sayılabilir (34,37,54,55).

Etiyolojik faktörün etki ettiği süre, prenatal veya postnatal dönemde olabilir. Bu sürenin aralıklı yada sürekli olması, kısa veya uzun olması da anomalinin şiddetini değiştirmektedir (35).

Genetik yapı, dentofasiyal yapıların gelişiminde, boyut ve konumlarında en çok etkiye sahip olan etiyolojik faktördür (56). Maksillada oluşabilecek herhangi bir gelişim bozukluğunun ve/veya mandibulada görülebilecek aşırı gelişimin ana sorumlusu da genetik yapı olarak görülmektedir (35,39,55,57-59).

Çapraşıklık, uzun süre ağızda kalmış süt dişleri, kötü ağız hijyeni ve buna bağlı olarak süt dişlerinin erken kaybı gibi nedenlerden ötürü iskeletsel, dişsel veya

fonksiyonel çapraz kapanış görülebilir. Ayrıca maksiller anterior diş kavsinde oluşan palatinal yönlü bir devrilme sebebiyle damağa doğru devrilen süt kanin dişlerinin görüldüğü bazı vakalarda, kanin dişindeki erken temasa bağlı olarak fonksiyonel posterior çapraz kapanış görülebilir (38,60). Ek olarak süt dişlenme döneminde kanin dişlerdeki prematür temaslar fonksiyonel posterior çapraz kapanışa sebep olabilir (35,37).

Maksiller darlığın eşlik ettiği posterior çapraz kapanış akondroplazi, down sendromu, kleidokranial disostosis, hemifasiyal mikrosomia ve Binder sendromu gibi durumlarla da birlikte görülebilir (35).

Damak yarığı görülen hastalarda da üst çenede darlık görülebilir (2,61). Bunun sebebi ise yarık damağın rekonstrüksiyonu sonucunda oluşan skar dokusunun maksillayı transversal olarak sınırlamasıdır (40,61,62).

Temporomandibular eklemden görülebilecek patolojiler veya travma sonrasında mandibulanın tek taraflı büyümesinin kısıtlanması sonucunda asimetrik ve posterior çapraz kapanış görülebilir (35,40).

Ağız solunumu yapan bireylerde de transversal maksiller yetersizlik görülebilir (62,63). Fizyolojik olan burun solunumunun alerjiler, nazal polip, nazal septum deviasyonu, nazal konka hipertrofisi ve adenoid vejetasyon gibi üst hava yolunu daraltan veya tıkayan bir sebeple terkedilmesiyle patolojik olan ağız solunumu başlar. Ağız solunumu büyüme – gelişim döneminde uzun bir süre yapılırsa maksiller darlık görülebilir (35,57,62,63). Ağız solunumunun posterior çapraz kapanış oluşumuna etkisini açıklayan iki teori vardır. Bunlardan birincisi dilin nefes almayı kolaylaştırmak için ağız tabanına doğru konumlanması ve ağızdaki kas dengesinin dil aleyhine bozulup yanak kaslarının maksilla üzerindeki kuvvetinin artması şeklindedir (38). İkincisi de ağız solunumuna bağlı olarak ağız içi basınç düştüğünden, perioral kaslar tarafından uygulanan basınç değişirse bile denge bozulmuş olduğundan üst çene darlığı oluşabilir (35). Tek taraflı nazal obstrüksiyonların maksillanın asimetrik büyümesine sebep olabileceği belirtilmektedir (64). Bazı yazarlar, ağız solunumu yapan bireylerde oluşan hava akımının damak kubbesinin aşağıya doğru gelişimini engellediğini ifade ederler (39,57).

Harvold ve ark. (65)'ın 1981 yılında yaptıkları çalışmalarında silikon tıkaçlarla nazal tıkanıklık oluşturulmuş maymunlarda maksiller darlık görüldüğü bildirilmiştir. Oulis ve ark. (66), adenoid hipertrofisine bağlı olarak nazal tıkanıklık görülen hastaların %47'sinde posterior çapraz kapanış görüldüğünü bildirmişlerdir.

Dil, dudak, yanak ve çiğneme kaslarının kontraksiyonları dentofasiyal yapıların büyüme ve gelişimi için uyarıcı niteliğindedir ve bu kaslar arasında bir denge söz konusudur. Parafonksiyonlar ve kötü alışkanlıklar bu dengenin değişmesine, bunun sonucunda da maksillanın transversal yönde yetersizliğine neden olabilir (35). Uzun süre emzik kullanan bireylerde çapraz kapanış görülebilir. Emzik başı ağızda tutulduğunda dil, ağız içerisinde daha aşağıda ve anteriorda konumlanacak ve böylece yanakların kanin ve azı dişleri üzerine olan etkisini karşılayan palatal destek azalacaktır. Ek olarak dil, mandibular kanin dişler ve birinci azı dişler üzerine daha fazla lateral kuvvet uygulayacaktır. Dilin palatinaldeki etkisinin azalması sonucu kaslar arasındaki denge bozulacak ve daha dar bir maksilla görülecektir. Mandibular dişlere iletilen basıncının artması sonucunda da daha geniş bir mandibula görülecektir. Tüm bu değişiklikler sonucunda da başta posterior çapraz kapanış olmak üzere transversal anomalilerin görülme ihtimali artacaktır (67,68).

Parmak emme alışkanlığı olan çocuklarda da posterior çapraz kapanış görülebilir. Emzik emme ile oluşan etkiler benzer şekilde parmak emme sonucunda da görülür. Parmak ağza yerleştirilince dil damaktan uzaklaşır ve aşağıda konumlanır. Emme sırasında görev alan kaslar posterior dişlerin bukkal yüzeylerine kuvvet uygular, dilin inferior konumu sebebiyle bu kuvvetler karşılıksız kalır ve posterior bölgede transversal darlık gözlenir (60,62).

2.5 Posterior Çapraz Kapanışların Teşhisi

Ortodontik tedavilerde kesin bir tedavi planı yapılmadan önce hastanın sahip olduğu problemin tam olarak ortaya konulup belirlenmesi gerekmektedir. Posterior çapraz kapanış görülen vakalarda ise çapraz kapanış tipinin dikkatlice belirlenmesi, tedavi planını ve şeklini doğrudan etkileyecektir. Ortodontide transversal yön anomalilerinin teşhisi, vertikal ve sagittal yön anomalilerinin teşhisine göre daha zordur (69). Transversal boyuttaki çeneler arası ilişki bozukluklarıyla tek başına çok sık karşılaşılsa bile, diş kavsinin boyutunu, şeklini ve uzunluğunu etkilediklerinden

dolayı çapraşıklığın ana etkenlerinden biri olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (39,70).

Dentofasiyal yapının transversal yön değerlendirmesi, klinik muayene sırasında cepheden yüz değerlendirmesiyle, model analizleriyle ve posteroanterior sefalometrik radyografilerin detaylı bir şekilde incelenmesiyle yapılmaktadır. Hastadan alınan fotoğraf kayıtları ise klinik muayeneyi desteklemek için kullanılsa da doğrudan hastadan elde edilen verilerin yerini tutamaz (34).

Klinik muayenede ağız içinde oklüzyon, maksiller ark şekli, palatal kubbenin derinliği (69), maksiller ve mandibular posterior dişlerin aksiyal inklinasyonları değerlendirilir (71). Ağız dışı incelemede ise baskın olan solunum tipi (69), çene ucunda herhangi bir asimetri olup olmadığı (35) ve gülümseme esnasında görülebilen karanlık bukkal koridorların varlığı değerlendirilir (71). Ayrıca klinik muayene esnasında asimetri veya çene ucu deviasyonunun olup olmadığı değerlendirilmeli, çene ucunda asimetri varsa bunun sebebinin fonksiyonel kayma sebebiyle mi yoksa iskeletsel posterior çapraz kapanış sebebiyle mi olduğunun tanısı iyi yapılmalıdır (34,55). Alt çenenin istirahat pozisyonundan kapanışa geçerken bir tarafa doğru kaydığı vakalarda kaymanın iskeletsel mi yoksa fonksiyonel mi olduğunu anlamak için kasları deprograme edecek ısırma plağı benzeri bir aparey kullanılabilir. Bu aparey sayesinde prematür diş temasları önlenir ve alt çenenin serbest olarak kapanabilmesi sağlanır (69). Fonksiyonel posterior çapraz kapanış vakalarında alt çene, çapraz kapanışın olduğu tarafa doğru kayarak kapanmaktadır (35,38).

Ağız içi muayenede tek taraflı veya çift taraflı posterior çapraz kapanış görülebilir. Derin bir damak kubbesi, dar bir damak ve linguale eğimli alveolar yapılar izlenebilir (64). Dişlerin pozisyonları ile çeneler arasındaki kapanışın incelenmesiyle çapraz kapanışın dişsel kaynaklı mı yoksa iskeletsel kaynaklı mı olduğu belirlenebilir (71-73). Ek olarak muayene esnasında görülebilen derin damak kubbesi, çapraşıklık, üst çene kavsinin 'V' şeklini alması ve artmış karanlık bukkal koridorlar üst çenedeki transversal uyumsuzluğun belirtilerinden sayılmıştır (39,57,71,72). Derin damak kubbesi ile eşlik eden maksiller transversal uyumsuzluk vakalarında problemin iskeletsel mi, dişsel mi olduğunun belirlenmesi önemlidir. Kompanzasyon mekanizması sayesinde maksiller posterior dişlerin bukkal kron torku aldıkları,

mandibular posterior dişlerin ise lingual kron torku aldıkları durumlarda iskeletsel problem belirgin olmayabilir (34).

Posterior çapraz kapanışların teşhisinde alçı modellerden de yararlanılır. Dental arkların form ve şekli tam olarak görülebilir ve yapılan transversal genişlik ölçümleriyle darlığın ve kemik kaidesi yetersizliğinin miktarı belirlenir (69). Ayrıca üst posterior dişlerin torklarının değerlendirilmesi teşhisin önemli bir parçasıdır. Bukkale devrilmiş maksiller posterior dişler üst çene darlığını kamufle etmektedir. Bununla birlikte posterior oklüzyon var gibi gözükse de maksiller darlık ve artmış Wilson eğrisi görülmektedir (1).

Çenelerin sagittal yön ilişkileri değiştiği zaman genellikle transversal boyut ilişkileri de değişmektedir. Bu durum gerçek ya da göreceli bir uyumsuzluk olarak adlandırılır. Teşhis için elde edilen alçı modeller, kanin dişleri Sınıf I ilişkide olacak şekilde oklüzyona getirildiğinde transversal boyut anomalisi kayboluyorsa göreceli bir uyumsuzluk, kaybolmuyorsa ise gerçek bir uyumsuzluk vardır denilebilir. Bu sebeple sagittal yön anomalilerinin düzeltilmesi planlanırken transversal uyumsuzluk için yapılabilecek olan tedavi protokolleri de tedavi planına dahil edilmelidir (16,34,57).

Klinik muayene ve model incelemesi tamamlandıktan sonra antero-posterior sefalometrik radyografilerle çenelerin transversal yöndeki ilişkileri incelenebilir (35). Anteroposterior sefalometrik radyografiler özellikle asimetrielerin tanısında yarar sağlamaktadır (34). Ayrıca bu radyografilerle burun boşlukları, nazal konkalar ve septum görülebilir, nazal hava yolu tıkanıklığı konusunda yararlı bilgiler edinilebilir (64).

2.6 Posterior Çapraz Kapanışların Tedavisi

Posterior çapraz kapanışların tedavi seçenekleri hastanın yaşı, hastanın ya da ebeveyninin kooperasyon durumu, anomalinin şiddeti ve anomaliye sebep olan etiyolojik faktöre göre çeşitlilik göstermektedir. Hangi tedavi şeklinin uygulanacağına ağız içi ve ağız dışı muayene bulgularına, radyolojik incelemeye ve model analizlerine göre karar verilir (34).

Literatürde, süt ve karma dentisyon döneminde görülen posterior çapraz kapanışın kendiliğinden düzelme oranlarının %8 – 45 arasında olduğunu bildiren

araştırmacılar vardır (37,47). Kurol ve Berglund (53), yaşları 3 – 5 arasında değişen 20 çocuğu inceledikleri araştırmalarında çocukların 9 tanesinde fonksiyonel çapraz kapanışın kendiliğinden düzeldiğini belirtmişlerdir. Bunun aksine bazı araştırmacılar posterior çapraz kapanışın kendiliğinden düzelmesinin mümkün olmadığını bildirmişlerdir (38,74-79).

Çocuklarda posterior çapraz kapanışın düzeltilmesi esnasında üç önemli hedef öne çıkmaktadır. Birincisi mandibular kaymanın önlenmesi, ikincisi daralmış maksillanın genişletilmesi, üçüncüsü ise dişlerin dental ark içersinde düzgün diziliminin sağlanmasıdır (60). Minimal oklüzal aşındırmaların erken dönemde yapıldığı vakalarda fonksiyonel alt çene kaymasının %27 – 90 arasında düzeldiği bildirilmiştir (80).

Transversal boyut uyumsuzluklarının tedavisinde, atipik yutkunma, anormal postür ve ağız solunumu gibi fonksiyonel matrikste değişikliğe sebep olan etiyolojik faktörlerin eliminasyonu hedeflenmelidir (64).

Posterior çapraz kapanışların tedavisinde hem hareketli hem de sabit aygıtlar kullanılabilir (39,60). Hareketli apareylerin hasta kooperasyonu gerektirmesi ve sıklıkla kırılması, kaybolması gibi dezavantajları vardır (81). Sabit aygıtlar hasta tarafından çıkartılamamaları sebebiyle daha güvenilirdir ve daha az hasta kooperasyonu gerektirir (34).

Transversal boyut yetersizliğinin üst çeneden kaynaklandığı vakalarda, üst diş kavsinin ve apikal kemik kaidesinin birlikte genişletilmesi en uygun tedavi seçeneğidir. Çok sayıda apareyin kullanılabildiği bu yaklaşımda hem ortopedik kuvvetlerle hem de ortodontik kuvvetlerle üst çene arkı genişletilebilir (21,39,57,60,82-85). Eğer transversal boyut yetersizliğinin sebebi alt çenenin geniş olması ise, alt çenenin ortopedik olarak daraltılması mümkün olmadığından dolayı tedavi yaklaşımı yine üst çenenin genişletilmesi şeklinde olmalıdır (34).

Üst çene genişletmesi sırasında uygulanan ortodontik kuvvetler diş hareketi, ortopedik kuvvetler ise midpalatal suturda ayrılma oluşturarak maksillanın transversal yönde hareketine sebep olmaktadır. Genç hastalarda midpalatal suturun açılması maksillanın transversal darlığının tedavisi sırasında görülen belirgin bir iskeletsel

yanıttır (21,39,57,60,82-85). Eğer üst çenedeki transversal uyumsuzluk miktarı 4 mm veya daha az ise genişletme için vidalı hareketli akrilik apareyler, quadhelix ve transpalatal ark gibi transpalatal apareyler, nikel-titanyum genişletme apareyleri ve çapraz kapanış düzeltiminde kullanılan elastikler kullanılabilir (34,46,64,78,84,86-89). Üst çenedeki transversal uyumsuzluk 4mm'den daha fazla ise midpalatal suturun açılıp maksillanın ortopedik olarak genişletilmesini sağlayan apareyler tercih edilmelidir (34). Yapılan genişletmelerde tedavi sonrası nüks düşünülerek aşırı düzeltme yapılmalıdır. Yani üst posterior dişlerin palatinal tüberkülleri ile alt posterior dişlerin bukkal tüberküllerinin lingual eğimi temas edene kadar genişletmeye devam edilmelidir (60).

Tek taraflı posterior çapraz kapanışın görüldüğü vakalarda, çapraz kapanış tarafında genişletmeye izin veren, normal oklüzyonun görüldüğü tarafta ise bukkal nonoklüzyon oluşumuna engel olacak apareyler kullanılmalıdır (34). Üst çenedeki darlıkla birlikte alt çenede fonksiyonel kaymanın bulunduğu fonksiyonel çapraz kapanış vakalarında ve çift taraflı posterior çapraz kapanış vakalarında ideal tedavi yöntemi maksillanın simetrik olarak genişletilmesidir. Böylelikle maksiller darlığa bağlı olarak meydana gelen fonksiyonel çapraz kapanış elimine edilir ve sentrik ilişki ile sentrik oklüzyon çakıştırılabilir (35,40,57).

Posterior çapraz kapanış tedavisinde geçmişten günümüze kadar birçok aparey dizayn edilmiş ve birçok tedavi yöntemi uygulanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan yöntemler hızlı üst çene genişletmesi (HÜÇG) (Rapid Maxillary Expansion – RME), yavaş üst çene genişletmesi (YÜÇG) (Slow Maxillary Expansion – SME), yarı hızlı üst çene genişletmesi (Semi Rapid Maxillary Expansion – SRME) ve cerrahi destekli üst çene genişletmesidir (Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion – SARME). Bu tedavilerin seçimi hastanın yaşına, maloklüzyonuna, uygulayacak hekimin kişisel tercihine göre değişiklik gösterir (30).

Yavaş üst çene genişletmesi; midpalatal suturda herhangi bir açılma olmaksızın, haftalık 0,5 – 1 mm'lik aktivasyonlarla gerçekleşir (90) ve ortalama 450 – 900 gr arası kuvvet uygulanarak yapılır. Süreç ortalama 2 – 6 ay arasında değişmektedir (30,85). Yavaş üst çene genişletmesi sırasında hafif kuvvetler uygulandığı ve fizyolojik sınırlarda genişletme yapıldığı için genişletme sonrasında

çevre dokularda daha az nüks görülmesi beklenir (91). Ayrıca yavaş üst çene genişletmesi genç hastalarda iskeletsel genişlemeye de sebep olabilmektedir (39). Yavaş üst çene genişletmesi için vida içeren müteharrik akrilik apareyler uygulanabileceği gibi quad-helix apareyi gibi sabit apareyler de uygulanabilir (49,85).

Yavaş üst çene genişletmesi sırasında, midpalatal suturda kemik dokularının direnci kırılmadığı için ortopedik hareketten ziyade ortodontik hareket miktarı fazladır (92). Bu ortodontik hareketin ise sağ ve molarlar arasında açısal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (85). Ek olarak erken dönemde özellikle süt veya karma dişlenme dönemlerinde, yavaş üst çene genişletmesi ile üst çenede ortopedik etki oluştuğundan ve midpalatal suturun ayrılmasından bahsedilmiştir (39,85).

Yarı hızlı üst çene genişletmesi, dişlere ve üst çene alveoler yapılar fizyolojik sınırlar içerisinde kuvvet uygulayarak hem diş hareketi hem de iskeletsel etki elde edilerek üst çenenin genişletilmesi olarak ifade edilmektedir. Araştırmacılar fizyolojik adaptasyon için haftalık 1–1,5 mm'lik genişletmenin faydalı olacağını ve bunun da günlük 1/8 turun biraz üzerindeki aktivasyonla sağlanacağını belirtmişlerdir (93). Ancak literatürde daha farklı yöntemler olduğu da bildirilmiştir (49,94). Bu çalışmalardan biri İşeri ve Özsoy (94) tarafından yapılmıştır. Rijit akrilik bonded RME apareyi kullanarak, sutural açılma oluncaya kadar vida günde iki çeyrek tur (0,4 mm), sutural açılma olduktan sonra aparey sökölüp hareketli aparey olarak vida haftada üç çeyrek tur (0,6 mm) aktive edilerek üst çene genişletmesi yapılmıştır. Bu vida çevirme programı literatüre 'semi-rapid maksiller ekspansiyon' olarak tanıtılmıştır. Genişletmenin daha yavaş olmasıyla çevre dokulara daha az ve fizyolojik kuvvetlerin uygulanacağı, çevre dokuların tamir işlemiyle birlikte yeni duruma daha iyi uyum sağlayacağı belirtilmiş ve genişletme işlemi sonrası meydana gelen değişimlerin 3 yıllık pekiştirme dönemi sonrasında da korunduğu rapor edilmiştir. Yarı hızlı üst çene genişletmesi ile üst çene kaidesinde, azı dişler arasında ve keser dişlerin kökleri arasında mesafe artışı olduğu ancak burun boşluğunda herhangi bir etkinin görülmediği de bildirilmiştir. Ayrıca alt çenede de diş kavsinin genişlediğini bildiren yayınlar mevcuttur (93).

Hızlı üst çene genişletmesi; maksiller alveolar yapılar ortodontik hareket limitlerini aşp iskeletsel etkiye sebep olacak kuvvetler uygulanarak midpalatal suturun açılması ve üst çenenin genişletilmesi olarak ifade edilir (24,95,96).

2.7 Hızlı Üst Çene Genişletmesi

Hızlı üst çene genişletmesi ilk olarak 1860 yılında Emerson Angell (12) tarafından tanıtılmış ve Haas tarafından tekrar popüler olmuştur.

Hızlı üst çene genişletmesinin esas hedefi maksiller ark darlığını düzeltmek olsa da etkileri maksillayla sınırlı değildir, yüz ve kafadaki on kemik de etkilenmektedir (97).

Hızlı üst çene genişletmesini savunanlar, genişlemenin minimum dental hareket, maksimum iskeletsel hareketle gerçekleştiğine inanırlar (30). Hızlı ve ağır kuvvetler posterior dişlere uygulandığında diş hareketinin gerçekleşmesi için yeterli zaman yoktur ve oluşan kuvvetler suturalara aktarılır. Aparey tarafından uygulanan kuvvet sutural direnç ve ortodontik diş hareketini sağlayan limitleri aşarsa sutura açılır ve dişler alveol kemiğinin içinde miminal hareket eder. Aparey periodontal ligamente baskı yapar, alveolar prosesi bükür, destek dişleri devirir ve kademeli bir şekilde midpalatal sutur ve diğer maksiller suturları açar.

Harberson ve Myers (84), süt ve karışık dişlenme döneminde “W apareyi” kullanarak posterior bölgedeki çapraz kapanışın düzeltilmesi esnasında midpalatal suturda radyografik olarak açılma meydana geldiğini bildirmişlerdir.

1975 yılında Melsen (98)’in insan otopsi materyalleri kullanarak yaptığı çalışmasında 70 bireyde transvers ve midpalatal suturların büyüme ile uğradığı morfolojik değişimleri incelemiş, çocukluk döneminde suturun çok geniş olduğunu, vomer ile maksiller sağ ve sol yarılardan birleşerek Y şeklinde bir midpalatal sutur oluşturduğunu, juvenil dönemde suturun daha dalgalı bir yapı izlediğini, adolesan dönemde ise oldukça girintili çıkıntılı bir hal aldığını göstermiştir.

Persson ve Thilander (32), 1977 yılındaki araştırmalarında kaza sonucu hayatını kaybeden 15 – 35 yaş arasındaki bireylerde midpalatal suturun kapanmasını incelemişlerdir. Sutural kaynaşmanın başlaması ve yaşla birlikte ilerlemesi açısından incelenen bireyler arasında çok fazla değişkenlik olduğunu; 15 yaşındaki bir kızda intermaksiller suturanın posterior kısmında kaynaşma varken, 27 yaşındaki bir bayanın midpalatal sutur kenarlarında hiçbir kaynaşma gözlenmediğini belirterek,

sutural kapanma başlangıcını ve ilerlemesini yaştan başka faktörlerin de etkilediği sonucuna varmışlardır.

2.7.1 Hızlı üst çene genişletmesinin endikasyonları

- Maksiller ve mandibular molarlar arasında 4 mm veya daha fazla transversal genişlik sapmasının olduğu durumlarda (2).
- İskeletsel, dişsel veya her ikisinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkmış olan gerek mandibular genişlik, gerekse maksiller darlık sebebiyle birçok dişi içeren tek taraflı veya çift taraflı posterior çapraz kapanış vakalarında (16).
- Maksiller kollaps ile karakterize dudak – damak yarıklı hastalarda (2,99).
- Nazal stenoz sebebiyle maksiller darlık oluşmuş vakalarda burun solunumunun kolaylaştırılması amacıyla (17,48).
- Moderate maksiller çapraşıklık olan hastalarda yeterli ark boyutunu sağlamak için (2).
- Maksiller apikal kaidenin dar olması sebebiyle posterior diş köklerinin linguale inkline olduğu vakalarda, posterior dişlerin aksiyal inklınasyonlarının düzeltilmesinde (72).
- Fonksiyonel çene ortopedisinde Sınıf II maloklüzyonun spontan düzeltilmesinde (72).
- Ortognatik cerrahi öncesi hazırlık evresinde (72).
- Sirkummaksiller sutural sistemin hareketlendirilip Sınıf III maloklüzyonların erken dönemdeki ortopedik tedavisi sırasında yüz maskesinin maksillayı öne çeken kuvvetine karşı oluşan direnci azaltmak için (100,101).
- Gülümsemenin genişletilip, karanlık bukkal koridor miktarının azaltılmasında (72).
- Sınıf II veya Sınıf III vakalarda antero-posterior düzensizliğin tedavisinin çeşitli derecelerde olmak üzere posterior bölgede düzgün olmayan bukkolingual ilişki ile sonlanacağı durumlarda (1,102).
- Erken karışık dişlenme döneminde erken temaslara bağlı oluşan tek taraflı fonksiyonel çapraz kapanışı bulunan vakalarda (45).

2.7.2 Hızlı üst çene genişletmesinin kontrendikasyonları

- Tek dişin çapraz kapanışta olduğu vakalarda (2).
- Kooperasyon bozukluğu olan hastalarda (2).
- Anteroposterior ve vertikal yönde şiddetli iskeletsel bozukluğu olan yetişkin hastalarda (2).
- Ortognatik cerrahi gerektirecek kadar aşırı iskeletsel probleme sahip hastalarda (2).
- Anterior open – bite görülen, aşırı artmış mandibular düzlem açısı bulunan ve konveks profili olan bireylerde (2).

2.7.3 Hızlı üst çene genişletmesinin mekanizması

Hızlı üst çene genişletmesinin temel etkisi midpalatal suturun açılmasıyla gerçekleşir. Bu da üst çenedeki dentoalveolar yapılara ya da damak kemiğine, ortodontik diş hareketini aşıp ortopedik hareket elde edilmesini sağlayan kuvvetlerin uygulanmasıyla gerçekleşir (95,103-105). Bu kuvveti üreten aygıt genellikle sağlam ve rijit bir metalden yapılmış vidadır. Vidanın aktive edilmesiyle aparey tarafından üst posterior dişlere kuvvet uygulanır ve üst çenenin lateral yönde genişlemesi sağlanır. Dişlerde ya da apikal kemik kaidesinde kuvvetin etkisiyle oluşacak hareketler eğilme, devrilme ya da paralel hareket şeklinde meydana gelmektedir. Ağır kuvvetler uygulanarak dişlerin hareketi engellenir ve ortopedik etki görülmeye başlar (57,106). Üst çenede meydana gelen genişletmeye karşı oluşan direnç sadece midpalatal suturda değil sfenoid, zigomatik, lakrimal ve etmoid kemikler gibi maksillayı çevreleyen kemiklerden de kaynaklanmaktadır (2,55,94,107). Bu sebeptendir ki vidanın oluşturduğu kuvvetin, üst çenenin etrafındaki bütün sutural dirençleri aşana kadar artırılması gerekmektedir. Apareyin uyguladığı kuvvet ile periodontal ligament sıkışır, apikal kemik kaidesi ve destek dişler laterale doğru itilir ve bunun sonucunda midpalatal sutur açılarak iskeletsel genişleme sağlanır. Sağ ve sol maksiller parçaların birbirinden ayrılması suturun kalsifikasyon miktarına, kemiksel yapının sertliğine ve plastisitesine bağlı olarak simetrik ya da asimetrik olabilir (16,91,95,105).

Hızlı üst çene genişletmesi ile nazal kavitede genişlik artışı meydana geldiği, nazal tıkanıklığın azaldığı ve üst solunum yolunda rahatlama meydana geldiği bildirilmiştir (48,49,61,83,108-116). Hızlı üst çene genişletmesi sonrasında üst

solunum yolunda genişleme, yüksekliğinde ve derinliğinde artış görüldüğü bildirilmiştir (117). Ayrıca burun ucunda anteriora doğru ilerleme olduğu bildirilmiştir (112). Nazal tıkanıklığı bulunan hastalarda hızlı üst çene genişletmesi ile birlikte burun solunumunda bir düzelme görölse de, nazal tıkanıklığı çözmede tek başına yeterli olmadığı bildirilmiştir (24,111,115).

Hızlı üst çene genişletmesi ile birlikte maksillanın sagittal düzlemde anteriora, vertikal düzlemde ise inferiora hareket ettiği bildirilmiştir (83). Bu hareketin sebebi olarak ise normal büyüme gelişim sırasında aktif olarak maksillayı öne ve aşağıya hareket ettiren sutural yapıların etkisine benzer bir etkinin hızlı üst çene genişletmesiyle yeniden oluşması gösterilmiştir (16,104). Ohshima (118), 1972 yılında yayınladığı araştırmasında hızlı üst çene genişletmesi sonrasında görülen maksillanın vertikal hareketinin kaynağını vomeromaksiller suturun aktivitesi olduğunu belirtmiştir. Üst çenenin öne ve aşağı yöne olan hareketi klinisyen için Sınıf III maloklüzyonların tedavisi için avantajlı olsa da Sınıf II Bölüm 1 maloklüzyonların tedavisi için dezavantajlı olmaktadır (83,116,119,120).

2.7.4 Hızlı üst çene genişletmesinin etkileri

2.7.4.1 İskeletsel etkiler

Maksiller genişletme tedavileri kraniofasiyal yapıları ve apareyin destek aldığı dişleri etkilemektedir. Hızlı üst çene genişletmesinin etkisi, kraniofasiyal sistemdeki kemiklerin birbirine suturlar aracılığı ile bağlı olması sebebiyle sadece maksilla ile sınırlı değildir (16).

Hızlı üst çene genişletme işleminde kullanılan apareyler genel olarak kuvveti dişler vasıtasıyla önce periodontal ligamentlere sonra da alveoler kemik ve çene kemiğine iletmektedirler. Bu kuvvetler diş hareketi için gereken kuvveti aştığı zaman dişsel hareket yerine iskeletsel hareket oluşmaktadır. Periodontal ligamentler aracılığıyla alveol kemiğine ve maksillaya iletilen bu kuvvet, midpalatal suturun açılmasına sebep olmaktadır. Bu açılma esnasında dişler az miktarda hareket ederken, iskeletsel hareket daha fazla olmaktadır. Üst çene genişletmesi işleminde uygulanan kuvvet miktarı sutural yapıların biyoelastik direncinin altına düştüğü takdirde midpalatal suturun ortopedik ayrılması devam etmez (106).

Haas (16) ve Wertz (116), hızlı üst çene genişletmesi sonrasında midpalatal suturun vertikal düzlemde tepesi nazal kavitede tabanı midpalatal suturda olan bir piramit şeklinde açıldığını söylemişlerdir. Hızlı üst çene genişletmesi ile sağ ve sol maksiller parçalar midpalatal sutur bölgesinden ayrılmaya başlar ve bu ayrım anteriorda daha çok, posteriorda daha az olacak şekildedir (16,116). Davidovitch ve ark. (121) ise okluzalden bakıldığında midpalatal suturda meydana gelen açıklığın anteriorda daha fazla olmak üzere “V” şeklinde olduğunu söylemişlerdir. Wertz (116), aynı zamanda oklüzal radyografileri incelediğinde sutural açılmanın palatal kemiğin horizontal plaklarına kadar uzandığını görmüştür. Biederman (18), genişletme sırasında üst çenede transversal olarak meydana gelen bu hareketi, üst çenenin sagittal yöndeki hareketiyle birleştirerek tanımlamışlardır. Bu tanıma göre genişletme sırasında sağ ve sol maksilla için orta hat üzerinde tek bir rotasyon merkezi oluşursa A noktasında geriye doğru hareket gözleneceği, eğer maksillanın posteriorunda bulunan iki ayrı rotasyon merkezi oluşursa A noktasında ileri doğru hareket gözleneceği bildirilmiştir.

Hızlı üst çene genişletmesi sonrası üst çenenin aşağı ve öne hareketi sonucunda alt çenenin aşağı ve geriye doğru hareket ettiği yani posterior rotasyon yaptığı bildirilmiştir. Alt çenenin bu hareketi sonucunda ön kafa kaidesi ile mandibula düzlemi arasındaki açı ve alt ön yüz yüksekliği artmaktadır. Bu durumun maksillanın sutural olarak genişlemeyip, laterale doğru bükülmesi ve üst posterior dişlerin devrilip uzaması sonucu oluşabileceği belirtilmiştir (2,16,18,24,74,83,99,108,114,116,119). Kapanışın açılması olarak tarif edilen bu durumu engellemek için bazı araştırmacılar aparey dizaynında modifikasyonlar yapmışlardır. Wendling ve ark. (122) bu durumu önlemek için hızlı üst çene genişletmesi apareyinde dişlerin oklüzal kısımlarına gelen akriliği kalınlaştırmışlardır. Majourau ve Nanda (123), çene genişletmesi sırasında ve sonrasında 7 – 10 hafta boyunca, günde 12 – 16 saat arası süreyle vertikal veya oblik çenelik kullanmışlardır. Böylelikle hızlı üst çene genişletmesinin vertikal yan etkilerinin azaltılması hedeflenmiştir. Başçiftçi ve Karaman (108) ise akrilik plaklı hızlı üst çene genişletme apareyine ilaveten vertikal çenelik kullanılmasıyla, alt çenenin posterior rotasyonunun önlenebileceğini bildirmişlerdir.

Maksiller genişletmeye cevap olarak midpalatal suturda travmatik bir etkinin meydana geldiği, bunu takiben inflamasyon bulgularının görüldüğü ve lokalize doku yırtılmalarının olduğu kabul edilmektedir (124).

Anterior bölgede posterior bölgeden daha fazla olmak üzere dokularda hızlı bir mineral kaybı oluşmakta, radyografilerde midpalatal sutur oldukça radyolusent bir şekilde görülmektedir. Maksiller genişletmeyi takip eden ilk ay içinde suturun mineral yoğunluğunun hızlı bir şekilde arttığı ve bu dönemde sutura komşu kemiklerde ise mineral yoğunluğunun azaldığı, 5. haftadan itibaren suturun normal mineralizasyonuna dönme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (125).

2.7.4.2 Dişsel etkiler

Midpalatal suturun açılması sebebiyle üst santral dişler arasında diastema meydana gelir (2,16,18,21,44,61,83,109). Diastema sonrası, dişler arasında gerilen transseptal fibriller sayesinde üst santral dişler birbirine yaklaşır ve aradaki boşluk kapanmaya başlar (2,16,44,61,83,126). Transseptal liflerin etkisiyle dişler önce mesiale doğru devrilir, sonra da köklerin mesiale hareketiyle dişler dikleşir ve santral dişler arasındaki diastema kapanır (61). Bu süreç 4 – 6 ay arasında sürmektedir ve süreç sonunda dişler başlangıç eğimlerine geri dönerler (2). Hızlı üst çene genişletmesi ile üst keser dişlerde ön kafa kaidesine göre uzama, dikleşme ve geriye devrilme görülebilmektedir (16,83,116). Üst keser dişlerde görülen bu geriye devrilmenin, dudağın artan baskısı veya septum seviyesindeki transseptal liflerin etkisiyle meydana gelebileceği bildirilmektedir (116). Bazı araştırmacılar ise genişletme sonrasında üst çenenin anteriorunun posteriora hareketi nedeniyle üst kesici dişlerde uzama ve geriye doğru hareket olabileceğini belirtmişlerdir (127).

Hızlı üst çene genişletmesi ile midpalatal suturda görülen açılma anteriorda, posteriora göre daha fazla olmasına karşılık transversal düzlem incelendiğinde büyük azı dişleri arasındaki mesafe artışının kanin dişleri arasındaki mesafe artışından daha fazla olduğu bildirilmiştir (2,16,74,83,99,116,119).

Hızlı üst çene genişletmesi ile birlikte üst posterior dişler, apikal kemik kaidesinin hareketini takip ederek laterale doğru devrilmektedirler. Bu devrilme sebebiyle posterior dişlerde bir miktar uzama olabilmektedir (2). Bu devrilme dişler ve apikal kemik kaidesinde aynı oranda olmamaktadır. Ortodontik tedavi süreci ve

çiğneme kuvvetlerinin de etkisiyle posterior dişler dikleşmekte ve kron – kök eğimleri düzelmeye başlamaktadır (128).

Hızlı üst çene genişletmesi tedavisi sırasında alt çene dişlerinde çok hafif bir dikleşme meydana gelebilmekte (16,83), ya da belirgin bir hareket meydana gelmemektedir (116). Haas, (99) genişletme apareyinin hacminden dolayı dilin daha inferiorda konumlandığını, apareyin etkisiyle buksinatör kasların alt dişler üzerine olan etkisinin azaldığını ve bu sebeple de alt dişlerde dikleşme ve alt arkta genişleme meydana geldiğini rapor etmiştir. Daralmış üst çene sebebiyle linguale doğru eğimlenerek süren alt posterior dişlerin, üst çene genişletmesinden sonra dekompanzasyona uğrayarak alt arkta genişlemeye sebep olduğu bildirilmiştir (1).

Sandstrom ve ark (129), hızlı üst çene genişletmesi sonrası mandibular interkanin mesafede istatistiksel olarak önemli gördükleri bir artış bildirmişlerdir. Ayrıca interkanin ve intermolar mesafe artışı ile hasta yaşı arasında bir korelasyon bulamamışlardır. Lima ve ark (130) ise Haas tipi genişletme aygıtı kullanarak yaptıkları genişletmelerde interkanin mesafede istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlememişlerdir.

2.7.5 Hızlı üst çene genişletmesinin komplikasyonları

Hızlı üst çene genişletmesi, yüzyıldan uzun bir süreden beri tercih edilen bir tedavi yöntemi olmasına rağmen tedavi ile birlikte bir takım istenmeyen yan etkilerle karşılaşılabilir. Tedavi sırasında ilk rastlanan şikayet, sıklıkla çenelerde ve dişlerde hissedilen basınç ve gerilim hissidir. Basınç hissi birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilmektedir. Basınçla beraber bazı durumlarda ağrı da görülebilir. Hastanın yaşına, vidanın çevrilme sıklığına, hastanın ağrı eşiğine, üst çene kemiği etrafındaki yapıların direncine, midpalatal suturdaki kemikleşme miktarına bağlı olarak belirtiler değişebilir (16,98).

Hızlı üst çene genişletmesi apareyi aktive edildikten sonra baş dönmesi, baş ağrısı, burun kanaması, görmede bulanıklık ve yanak bölgesinde ağrı görülebileceği bildirilmiştir (82). Hasta konforunun artırılması için ağrı kesici reçete edilebilir. Şikayetler arttığında hastayı rahatlatmak, kooperasyonun bozulmasını önlemek ve dokuların iyileşmesini sağlamak için tedaviye bir süre ara verilebilir. Erişkin

hastalarda yan etkiler cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesinden destek alma gereğini işaret edebilir (57,72).

Hızlı üst çene tedavisinde kullanılan akrilik içerikli apareyler, büyük hacimli olduklarından ve neredeyse tüm maksiller dişleri kapladıklarından dolayı hastalarda çiğnemede, konuşmada, yutkunmada ve ağız bakımını sağlamada çeşitli zorluklar yaşanabilmektedir. Estetik yönden hastalarda kaygı oluşabilmektedir. Ağız temizliğinin sağlanamadığı durumlarda koku ve dişetlerinde şişme, kanama, eritem ve çekilme gibi durumlarla karşılaşılabilir (73). Apareyin içinde ve etrafında enfeksiyon ve kötü koku oluşturabilecek mikroorganizmaların birikimi olabilmektedir. Bu sebeple apareyin altındaki dişetinde ve mukozada ülserasyonlar ve gingivitis meydana gelebilmektedir (24,72,120,131,132).

Hızlı üst çene genişletmesiyle birlikte üst çenede ve dişlerde aktivasyon kuvvetine bağlı bazı komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bunlar arasında, apareyin uygulandığı dişlerde oluşan kök rezorpsiyonları, diş eti çekilmeleri, diş köklerindeki damar – sinir paketinin zedelenmesi sonucu gelişen vitalite kayıpları, destek diş köklerinde oluşabilen fenestrasyonlar ve kemik seviyesinde meydana gelen düzensizlikler sayılabilir (131-133). Bu komplikasyonlar hastanın ağız hijyeni, diş eti sağlığı ve alveolar kemik yapısı, hastanın yaşı, apareyin aktivasyon periyodu ve apareyin destek aldığı doku türleri gibi faktörlerden dolayı ya da doğrudan etkilenebilmektedir (2,134).

2.7.6 Hızlı üst çene genişletmesinde tedavi zamanlaması

Hızlı üst çene genişletmesinde tedavinin zamanı, başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Hızlı üst çene genişletmesinde amaç, maksiller yapılarda maksimum iskeletsel etki ve minimum dişsel etki elde etmektir. Bu sebeple midpalatal suturda kapanma gerçekleşmeden önce genişletme yapılmalıdır. Hızlı üst çene genişletmesi tedavisine pubertal büyüme atılımından önce başlanırsa maksilla ve çevresindeki suturlarda kalsifikasyon az olacağından dolayı transversal yönde gerçekleşecek olan ayrılmada daha fazla iskeletsel etki görülecektir (135). Eğer pubertal büyüme atılımından sonra genişletme yapılırsa üst çenenin genişletmeye adaptasyonu iskeletselden dişsele doğru kayacaktır (103,116).

Björk ve Skieller (136) 1977 yılında yayınladıkları çalışmalarında, midpalatal suturdaki kemikleşmenin, 13 yaş gibi erken bir zamanda tamamlanabileceği gibi erişkin döneme kadar devam edebileceğini bildirmişlerdir. Bishara ve Staley (2) ideal genişletme yaşının 13 – 15 yaş öncesi olduğunu, erişkin dönemde de genişletmenin olabileceğini ancak nükle karşılaşılabileceğini bildirmişlerdir. Bir başka araştırmada ise 19 yaşındaki bir erkek bireye uygulanan geleneksel hızlı üst çene genişletmesi ile midpalatal suturda açılma gözlenmiş ve suturun genç erişkin dönemde tam olarak kemikleşmediği bildirilmiştir. Ayrıca bu yaştaki bireylerde cerrahi tedaviye karar vermeden önce genişletmenin denenebileceği fakat genişletme sonrasında nükle ile karşılaşılabileceği bildirilmiştir (137). Başka bir çalışmada ise midpalatal suturdaki füzyonun 15 – 19 yaşlar arasında olabildiği ancak füzyonun gerçekleşmeme olasılığı da göz önüne alınarak 25 yaşına kadar üst çene genişletmesinin denenebileceği bildirilmiştir (32).

Zimring ve Isaacson (91), hızlı üst çene genişletmesi ile oluşan kuvvetleri inceledikleri çalışmalarında ilerleyen yaş ve maturasyon ile birlikte, dentofasiyal yapılarda hızlı üst çene genişletmesine karşı oluşan direncin arttığını bildirmişlerdir. Melsen (98), kadavralar üzerinde gerçekleştirdiği histolojik çalışmasında midpalatal suturdaki maturasyonun artmasıyla üst çenenin ortopedik genişletilmesinin zor olacağını belirtmiştir. Schlegel ve ark. (138) ise midpalatal suturdan aldıkları biyopsi materyalini inceledikleri çalışmalarında suturun tamamen kemikleşmesinin 23 yaşından önce çok nadir görüldüğünü ve suturun anteriorunun, posterioruna göre daha az kemikleştiğini bildirmişlerdir.

Birçok yazar transversal darlığın erken yaşlarda tedavi edilmesi gerektiği konusunda fikir birliğine varmıştır (30,37,60,74,85,103). McNamara (139), üst çene genişletmesi karışık dişlenme döneminde yapıldığında daha fazla ortopedik etki elde edileceğinden bahsetmiştir. Petren ve ark. (80) da erken karma dentisyon zamanında uygulanan genişletme tedavilerinin daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Sarı ve ark. (114) ise bu durumun tersi bir fikir ortaya koymuşlardır. Karma dişlenme sırasında yapılan hızlı üst çene genişletmesinin istenilen miktarda ortopedik etki ile sonuçlanmadığını ve tedavinin daimi dentisyona kadar bekletilebileceğini rapor etmişlerdir. Da Silva Filho ve ark. (74) ilerleyen yaş ile birlikte maksillanın, diğer yüz kemikleriyle artikülasyonun artacağını belirtmiş ve hastalarda daha az ağrı şikayeti

olması için transversal darlığın erken dönemde tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Ayrıca artan yaşla birlikte midpalatal suturun füzyonunun başladığını ve bunun sonucunda genişletmeye karşı oluşan direncin arttığını belirten araştırmacılar vardır (140).

2.7.7 Hızlı üst çene genişletmesi sonrası nüks ve pekiştirme

Nüks, tedavi sonucunda elde edilen durumun korunamayıp tedavi öncesindeki durumuna dönme eğilimidir. Hızlı üst çene genişletmesi sonrasında görülen nüksün sebepleri arasında yeterli kemik formasyonunun oluşmaması, üst çeneye komşu kemik yapılarında oluşan gerilim, üst çeneyi çevreleyen bukkal doku ve kaslardaki gerilim ve maksilla etrafındaki suturların deformasyona karşı gösterdiği direnç yer almaktadır (91,95,141).

Üst çenenin, eklem yaptığı diğer kemiklerde genişletme sonrasında oluşan rezidüel kuvvetlerin nükse sebep olabileceği rapor edilmiştir (91,95,104). Bu kemiklerde biriken aşırı kuvvetlerin oluşturduğu stres, maksiller kompleks tarafından yeterli bir şekilde tolere edilemezse genişletme sonrasında yüksek oranda nüks görülebilir (142).

Hızlı üst çene genişletmesiyle beraber yanak kaslarında bir miktar kısılma görülür. Yanak kaslarının elastik hafızasından dolayı görülen bu kısılmayla birlikte oluşan yumuşak doku gerginliği nüks sebeplerindendir. Kaslarda oluşan bu gerginlik 30 – 40 günden 3 aya kadar devam edebilmektedir (91). Yanak kaslarında meydana gelen bu basınç artışını inceleyen Halazonetis ve ark. (143), genişletme sonrasında yanak kaslarının yaptığı basıncın 3 katına çıktığını ve bu basınçta pekiştirme dönemi tamamlandıktan sonra dahi azalma görülmediğini bildirmişlerdir. Bir başka araştırmada ise üst çene genişletmesi sonrası artan basıncın, pekiştirme döneminden sonra eski haline döndüğü bildirilmiştir (144).

Genişletme tedavisinden sonra dişlerde görülen nüksün sebepleri arasında çiğneme kuvvetleri, damak mukozasının gerginliği, maksillaya komşu eklemler ve dil – yanak arasındaki dengenin değişmesi sayılabilir. Bu durumun oluşmasını engellemek için pekiştirme döneminde çenelerdeki rezidüel kuvvetlerin dağılmasını beklemek gerekmektedir. Bu süreç dil harici kaslarda 3 ay kadar sürmektedir (91,98,104,105,144).

Ele alınması gereken bir diğer konu da midpalatal suturda gerçekleşen kemikleşmedir. Radyoizotoplar kullanılarak yapılan bir çalışmada genişletme sonrasındaki ilk ay sonunda suturadaki kemikleşmenin neredeyse tamamlandığı ve 3. ay sonunda ölçülen bölgedeki mineral değerlerinin başlangıç değerlerine geldiği bildirilmiştir (145). Zimring ve Isaacson (91), 5 – 7 haftada midpalatal suturun dengeye ulaştığından bahsetmiştir.

Üst çene genişletmesinden sonra uygulanan pekiştirme yöntemlerinin amacı, genişletmeyle elde edilen transversal kazanımı korumak ve nükse sebep olabilecek dirençleri elimine etmektir. Pekiştirme için önerilen süreler ise 5 hafta ile 5 sene arasında değişkenlik göstermektedir (91,95,98,104). Hicks'e (85) göre genişletmeden sonra hiç pekiştirme yapılmazsa ilk 3 hafta içerisinde %45 oranında nüks meydana gelmektedir. Ayrıca sabit apareylerle yapılan pekiştirmede %10 – 23 arasında, hareketli apareylerle yapılan pekiştirmede ise %22 – 25 arasında bir nüks meydana geldiğini bildirmiştir. Haas (99) 2 – 6 ay süren pekiştirme ile, Wertz (116) ise 8 aylık pekiştirme ile elde edilen transvers kazanımın korunduğunu söylemişlerdir. Zimring ve Isaacson (91), 5 – 7 haftalık pekiştirme ile midpalatal suturda dengenin elde edileceğini belirtirken, Timms'e (24,120) göre 5 yıllık pekiştirme döneminden sonra bile nüks görülebilmektedir.

Pekiştirme amacıyla kullanılacak aparey, sıklıkla genişletme yapılan apareydir. Bazı araştırmacılar bu apareyi 3 ay boyunca pasif olarak kullandırmışlardır (18,103,108,126). Bazı araştırmacılar ise bu süreyi 6 ay olarak belirlemişler ve apareyi sabit olarak kullandırmışlardır (2,103). Proffit ve Fields (39) ise pekiştirme süresinin, genişletme miktarına göre belirlenmesi gerektiğini savunmuştur. Eğer fazla miktarda genişletme yapılmışsa, retansiyon süresinin de aynı miktarda artırılmasından bahsetmiştir. Hicks (85), sabit apareyle yapılacak olan 8 haftalık retansiyonun yeterli olacağını, hareketli apareylerin ise daha az etkili olduğunu bildirmiştir. Timms (24) ise apareyin sabit bir şekilde 3 – 6 ay arasında kullandırılması gerektiğini belirtmiş ve dokuların yeni pozisyonlarında reorganize olmaları için bu sürenin yeterli olacağını söylemiştir. McNamara ve Brudon (72) genişletme apareyinin sabit bir şekilde 5 ay süreyle kullanılmasının nüksü önlemede yeterli olacağını belirtmiştir.

Hızlı üst çene genişletmesinden sonra görülen nüksü kontrol etmek için bazı yazarlar aşırı genişletme yapılmasını tavsiye etmektedir. Böylelikle pekiştirme döneminde görülebilecek nüks sonucunda meydana gelen transversal kayıplar tolere edilebilmektedir (54).

2.7.8 Deney hayvanlarında üst çene genişletmesi uygulamaları

Midpalatal suturun açılmasıyla maksiller genişletmenin denendiği ilk hayvan araştırması köpekler üzerinde Dewey (146) tarafından gerçekleştirilmiştir. Dewey'in başlattığı bu yöntemi günümüze kadar birçok araştırmacı, birçok farklı hayvan ile devam ettirmiştir. Cleall ve ark (147), Murray ve Cleall (148), Walters (149), Cotton (21), Muguerza ve Shapiro (150), Guyman ve ark. (151) ve Vardimon ve ark. (152,153) maymunlarda; Haas (16) ve Sun ve ark. (154) domuzlarda; Debbane (155), Brin ve ark. (156), Vardimon ve ark. (125,157) ve Wang ve ark. (158) ise kedilerde üst çene genişletmesini denemişlerdir. Bazı araştırmacılar ise genişletme için tavşanları kullanmıştır (5,106,159,160).

Morndal (161), Southard ve Forbes (162), Takahashi (163), Zahrowski ve ark. (164), Sawada ve Shimizu (4), Chang ve ark. (165,166), Kanekawa ve Shimizu (167), Kobayashi ve ark. (168), Lee ve ark. (169), Uysal ve ark. (8,170,171) ve Altan ve ark. (6) gibi birçok araştırmacı ise sıçanlarda üst çene genişletmesi yapmıştır.

2.8 Kemik Dokusu

Kemik dokusu, yüksek miktarda damarlanmaya ve inervasyona sahip olan mineralize bir bağ dokusudur. Histolojik olarak kemik hücrelerinden ve hücreler arası kemik matriksinden oluşur. Yapısında %71 oranında kalsiyum hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat gibi inorganik tuzlar, %18,5 kollajen, %8,5 su, %1,75 protein ve %0,25 mukopolisakkaritler bulunur (172). Nöromusküler yapılara destek olmak, etrafındaki kas yapıları sayesinde harekete yardımcı olmak ve mineral metabolizmasının düzenlenmesi gibi temel görevleri vardır (173,174). Sert ve mineralize bir yapıda olmasına karşın sahip olduğu elastik özelliklerden dolayı çekme kuvvetlerine ve basınçlara dayanabilmektedir (175). Kalsitonin ve parathormonun etkileriyle de serum kalsiyum ve fosfat dengesinde büyük bir rol oynar (176).

Kemik içerisinde temel olarak 3 farklı hücre bulunmaktadır. Bu hücreler osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerdir. Osteoblast ve osteositler kökenini mezenkimal hücrelerden alırken, osteoklastlar ise hematopoetik sistemden köken alırlar (177).

Osteoblastlar, mezenkimal hücrelerin osteoprogenitör hücrelere dönüşmesi ve daha sonra da osteoblast halini almasıyla meydana gelirler ve kemik matriksinin üretiminden sorumludurlar (172,178). Osteoblastların yüzeylerinde insülin (179), büyüme hormonu (180), tiroid hormonu ve parathormon (181), progesteron (182) ve prolaktin (183) reseptörleri bulunmaktadır.

Osteositler, kendi sentezledikleri matriks içinde izole kalan olgunlaşmış osteoblastlardır. Bu hücreler canlılıklarını korurlar fakat içerdikleri matriks proteini miktarı azalmıştır. Kemikte matriksin devamlılığını sağlayan bu hücreler iskelet sisteminin yaklaşık %90'ını meydana getirmektedir (184).

Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonuyla görevli, sitoplazmasında lizozomal enzimler bulunan, hareketli ve çok çekirdekli hücrelerdir (177).

2.8.1 Kemikleşme

Organizmada kemikleşme iki farklı yolla gerçekleşir. Bunlar endokondral ve intramembranöz kemikleşmedir.

Endokondral kemikleşmede ilk önce kemiğin oluşacağı bölgede hyalin kıkırdaktan taslak oluşur ve bu taslak kemik hücreleri için altyapı görevi görür. Daha sonra kıkırdak doku içindeki kondrositler hipertrofiye uğrar, glikojen depolarlar ve hipertrofiden sonra kalsifiye olurlar. Dejenere olmuş kondrositlerden arta 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. Osteoprogenitör hücrelerden farklılaşan osteoblastlar kalsifiye kıkırdak ve kalsifiye kemik kompleksini meydana getirirler. Kemik dokusundan önce kıkırdak dokusu meydana geldiği için indirekt kemikleşme olarak da adlandırılmaktadır. Ekstremiteler kemikleri ve kafa kaidesini oluşturan kemikler indirekt kemikleşme ile oluşur (178).

İntramembranöz kemikleşmede, vaskülarizasyondan zengin olan kemik periostunda mevcut olan mezenkim hücreler önce osteoprogenitör hücrelere, daha sonra da osteoblastlara farklılaşırlar. Farklılaşan osteoblastlar, herhangi bir taslak oluşumu olmaksızın kemik dokusu meydana getirirler. Kemik matriksinin mineralizasyonu sonucunda da membranöz kemik kalsifiye olur (178). Kemik matriksinin artmasıyla osteoblastlar birbirinden uzaklaşır ve bazı osteoblastlar osteositlere dönüşür. İntramembranöz kemikleşme ile kısa kemiklerin büyümesi, uzun kemiklerin ise kalınlaşması sağlanır (185).

2.8.2 Suturlarda kemikleşme

Suturda meydana gelen kemikleşme periost altında meydana gelen intramembranöz kemikleşme şeklindedir. Yapısal olarak sutur, komşu iki kemik arasında kalmış olan bağ dokusu şerididir. Komşu iki kemik arasındaki suturda, periost devamlılığı varmış gibi düşünülse de her iki kemik içinde birbirine sırt vermiş iki ayrı periost olduğu unutulmamalıdır. Periost bir bağ dokusudur ve en dış tabakasında fibroblastlar, kollajen fibriller, damar ve sinirler mevcuttur. Periostun kemiğe yakın olan en iç tabakasında ise osteoblastlar mevcuttur ve kemik üretimi bu tabakada gerçekleşir. Suturda karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı birer kambiyum tabakası ve fibröz dokudan oluşan bir kapsüler tabakası vardır. İki kapsüler tabaka arasında kan damarlarının bulunduğu bir ara tabaka bulunur. Suturda karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı ayrı birer kambiyum tabakası bulunduğundan her iki kemik ayrı ayrı büyür. Her iki kemik eşit miktarlarda büyüyebildiği gibi biri diğerinden daha fazla büyüyebilir (35).

2.9 Oral Retinoidler

Retinoidler, 1940'lı yıllarda A vitamininin akne vulgaris tedavisinde kullanılmaya başlanmasından beri dermatolojide kullanılmaktadır. Günümüzde ise üç retinoid çeşidi dermatolojik endikasyonlar için kullanılır. Asitretin, orta ve ileri derecedeki psöriasis vulgaris için, beksaroten T-hücreli lenfoma için ve isotretinoin de şiddetli, inatçı, nodüler akne vulgaris için reçete edilir (186).

2.9.1 Asitretin

Asitretin, orta ve ileri derecedeki psöriasis'in tedavisinde kullanılan ve 'Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi' tarafından onaylanmış bir ilaçtır. Epidermal çoğalmayı ve farklılaşmayı düzenlediği, antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Asitretinin doğrudan immunosüpresan etkisi yoktur ve bu sebeple Hepatit B, Hepatit C, HIV gibi aktif kronik enfeksiyonu bulunan hastalarda, malignite durumlarında, yaşlılarda ve ciddi enfeksiyon geçmişi olan hastalarda kullanılabilir. Ayrıca asitretin, sinerjik etki olması için ultraviyole B (UVB) veya psoralen + ultraviyole A (PUVA) tedavileriyle kombine olarak da kullanılmaktadır (187). Belirtilen endikasyonlar dışında asitretin, yüksek riskli hastalarda deri malignitelerinin kimyasal önleyici tedavisinde (188), ayrıca pityriasis rubra pilaris, iktiyozis ve hiperkeratotik çatlaklı el ve ayak egzaması gibi inflamatuvar ve keratinizasyon bozukluklarında da kullanılmaktadır (189).

2.9.2 Beksaroten

Beksaroten ilk olarak, sistemik tedaviye yeterli yanıt alınamayan T-hücreli lenfoma hastalarında, 'Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi' tarafından 1999 yılında onaylanmıştır. Beksaroten üçüncü nesil bir retinoid olup Retinoid X Reseptörünün (RXR) alfa, beta ve gamma alt tiplerine selektif olarak bağlanır (190,191). Diğer tüm retinoidler gibi gebelik kategorisi X'tir ve hipertrigliseridemi ve hiperkolestrolemi gibi bazı yan etkileri benzerdir. Beksaroten kullanan hastalarda bu yan etkiler daha belirgin olarak görülmektedir ve doz ayarlaması hatta lipid düşürücü ilaçların kullanımı gerekebilir (192). Beksarotenin diğer retinoidlerden farklı bir yan etkisi de vardır. Beksaroten tedavisi gören hastaların neredeyse tamamında hipotiroidi görülür ve tiroid hormon takviyesi alması gerekir (193).

2.9.3 İsoetretinoin

İsoetretinoin, 1982 yılında inatçı nodüler akne tedavisi için onaylanan birinci jenerasyon bir oral retinoiddir (186). İsoetretinoin, Amerika'da esas olarak iktiyozis (balık pulu derisi hastalığı) ve benzeri keratinizasyon bozuklukları için geliştirilse de, klinik deneyler sırasında nodülokistik akne vulgaris üzerinde belirgin etkisi olduğu görülmüştür (194). İsoetretinoin daha sonra akne vulgaris tedavisi için klinik araştırmalara tabi tutulmuş ve 'Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi' tarafından oral

antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve büyüklüğü 5 mm'den büyük, çok sayıda iltihabi lezyonla karakterize inatçı nodüler aknenin tedavisi için onay almıştır (195).

2.9.3.1 Etki mekanizması

İsotretinoin, retinoid sınıfındaki diğer ilaçlar gibi RAR (retinoik asit reseptörü) ve RXR'ye (retinoid x reseptörü) bağlanır. RAR ve RXR'nin alfa, beta ve gamma olmak üzere üçer adet alt grubu vardır ve isotretinoin bu altı alt grubun hepsine bağlanır. Retinoidlerin 2 temel etkisinin olduğu düşünülür. Bunlar, hücre diferansiyasyonu ile sonuçlanacak olan gen transkripsiyonuna direkt etki ve azalmış inflamasyon ve hücre proliferasyonu ile sonuçlanacak olan gen transkripsiyonuna indirekt etkidir (196,197). Akne tedavisinde isotretinoin, sebum üretimini, inflamasyonu, foliküler epitelyal hücrelerin deskuamasyonunu ve akneye meyilli bölgelerdeki *Propionibacterium Acnes* sayısını azaltır (198-202).

2.9.3.2 Farmakokinetik özellikleri

İsotretinoin (13-cis-retinoik asit), A Vitamininin polar son grubu ve polien yan grubunun manipülasyonu ile elde edilmiş olan birinci jenerasyon bir retinoiddir. İsotretinoinin biyoyararlanımı %25 civarındadır ve gıda alımıyla birlikte artar. Plazmada albümine bağlanır ve 10 – 20 saat yarı ömrü vardır (203). Metabolizması karaciğerde sitokrom P-450'nin 3A4 isoformu ile gerçekleşerek 4-oxo-isotretinoin halini alır ve daha sonra safra ve idrar yoluyla atılır. Diğer oral retinoidlere nazaran suda daha fazla çözünmesine rağmen karaciğerde çok az depolanır ve tedavi bitiminden 1 ay sonra serumda neredeyse tespit edilemeyecek kadar az bulunur (186).

2.9.3.3 Dozu ve kullanımı

İsotretinoin, nodülokistik aknenin tedavisi için kullanılan tek retinoiddir. Akne vulgaris tedavisi için standart doz, birkaç araştırma sonucu belirlenmiştir ve günlük 0,5 – 1 mg/kg'dır (204). Bir çalışmada günlük 0,1, 0,5 ve 1 mg/kg dozlar 20 hafta boyunca uygulanmış ve gruplarda benzer klinik iyileşmeler görülmüştür. Ancak 0,1 mg/kg grubunda %42 oranında yeniden tedavi ihtiyacı olmuştur. Üç grup arasında da benzer yan etkiler ve laboratuvar bulguları görülmüştür (205). İsotretinoinin uzun dönem başarısını araştıran bir çalışmada, isotretinoinin kümülatif dozunun, tedavinin nüks oranı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Günlük 0,5 mg/kg doz alan veya kümülatif dozu 120 mg/kg'dan küçük olan hastalarda, kümülatif dozu 120 mg/kg'dan

büyük olan hastalara göre daha yüksek oranda relaps görülmektedir (206). ‘Amerikan Dermatoloji Akademisi’ çalışma grubu, isotretinoin tedavisinde 0,5 mg/kg doz ile başlanmasını, 1 ay sonrasında dozun kümülatif doz 120 – 150 mg/kg olacak şekilde günlük 1 mg/kg’a yükseltilmesini tavsiye etmiştir (207). İsoetretinoin tedavisinin mutlak kontraendikasyonları arasında hamilelik, aktif emzirme, hamile olmak isteyen kadınlar ve yetersiz kontraseptif kullanımı yer almaktadır (186).

2.9.3.4 Kemik dokusuna etkileri

Retinoik asit reseptör ailesinin (RAR) farklı hücrel rollerinden dolayı isotretinoinin kemik gelişimi ve metabolizması üzerine derin ve kompleks etkileri vardır. Bu sebeple isotretinoin tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken önemli hususlardan biri olası kemik değişimleridir (208,209).

Yaygın interstisyel iskeletsel hiperosteo (Diffuse interstitial skeletal hyperostosis – DISH) benzeri hiperosteo (DISH) en sık görülen retinoid kemik toksisitesidir. DISH, kemik köprüsü şeklindeki osteofitlerin oluşturduğu bir bozukluktur ve genel olarak omurgaya yerleşir. Radyografik olarak anterior spinal ligament boyunca uzanan kalsifikasyonlar görülür. Ayrıca omurga dışındaki tendon ve ligamentlerde de görülebilir. Tibial tüberküle kalsifikasyon, aşil tendonunda ve ayakta osteofitlerin geliştiği rapor edilmiştir (210,211). Uzun kemiklerdeki hiperosteo (DISH) genellikle daha küçük, asimetrik ve tedavinin ileri dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Yaygın interstisyel iskeletsel hiperosteo (DISH)da, tendon ve ligamentlerde kalsifikasyon ve kemikleşmeler görülür. Bunun sonucunda da sertlik ve eklemlerde hareket kısıtlaması meydana gelir. Belirtilen bu değişimler yaşa ve isotretinoin tedavisi sırasındaki doza bağlı olarak değişebilmektedir. Genellikle isotretinoinin uzun dönem kullanımına bağlı olarak meydana gelseler de akne tedavisi için rutin dozda isotretinoin alan bireylerin %10’unda bu değişimler farkedilmektedir (212). Bu değişimler retinoid tedavisi görmeyen bireylerde de meydana gelebilmektedir. Hiperosteo (DISH) genellikle geriye dönüşümsüz meydana gelir (213). Sıklıkla asemptomatik seyrederek fakat semptomatik olduğu durumlarda non-steroid antiinflatuar ilaçlar fayda sağlamaktadır (214).

Hiperosteo (DISH) dışında bir önemli unsur da prematür epifizyal kapanmadır. Görülmesi doza ve tedavi süresine bağlıdır ve genellikle yüksek dozlarda veya uzun

sürelî isotretinoin tedavisi gören hastalarda görölmektedir. Yalnızca çocuklarda görölür, nadirdir ve geri dönüşümünün olabileceğinden bahsedilmektedir (215). Spesifik retinoid reseptörlerinin prematür epifizyal kapanmanın sorumlusu olabileceğı bildirilmiştir (216). Nadir sayıda vakada uzun dönemli ve yüksek dozlu retinoid tedavisi sonrasında kemik demineralizasyonu, osteoporoz ve uzun kemiklerin incilmesi görölmüştür (212).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun 12.07.2017 tarihli ve 2017/38 karar numaralı onayı ile etik olarak uygun bulunmuştur (EK-1). Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2017.06.03.1254 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmada kullanılan ratlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından temin edilmiştir ve çalışmanın deneysel kısmı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Doku kesitlerinin hazırlanması, histolojik ve histomorfometrik değerlendirme Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1 Çalışma Planı ve Deney Grupları

Çalışma, ortalama ağırlığı 200 – 300 gr olan 8 – 10 haftalık 32 adet Wistar albino cinsi erkek sıçanlar (rat) üzerinde yapılmıştır. Çalışmada kullanılacak deney hayvanları Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Kullanılan deney hayvanları, veteriner hekim tarafından kontrol edilmiş ve genel sağlık durumlarının iyi olduğuna dair onay alınmıştır. Hayvanlar çalışma süresince Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama Araştırma Merkezi'nde, 12 saat aydınlık/karanlık siklusu sağlanacak şekilde, nispi nemi %45 – 60 olan ortamda tutulmuştur ve sıçanların standart pelet ve içme suyuyla ad libitum beslenmesi sağlanmıştır. Erkek rat seçiminin nedeni dişi ratların hormonal sikluslarından kaynaklanan değişimlerin deney sonucunu etkileme riskini ortadan kaldırmaktır. Sıçanlar rastgele, her bir grupta 8 hayvan olacak şekilde 3 eşit deney grubu ve 1 kontrol grubu olarak ayrılmıştır.

1. Grup (Kontrol Grubu): 8 rattan oluşan bu gruba herhangi bir ilaç verilmemiş olup histolojik incelemeler için deneydeki diğer gruplara bir temel oluşturması amaçlanmıştır. 57 günlük deney süresi sonunda sakrifiye edilmişlerdir.

2. Grup (Ekspansiyon Grubu): Bu grup, sadece maksiller ekspansiyon ile dokularda meydana gelen histolojik değişiklikleri tespit etmek amacıyla hazırlanmıştır. 8 rattan

oluşan bu gruptaki ratların üst kesici dişlerine deneyin 41. gününde 30 gr kuvvet uygulayacak zemberekler yerleştirilmiştir. 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında 12 günlük retansiyon periyodunda tutulan bu ratlar bu süre sonunda sakrifiye edilmiştir.

3. Grup (Soya Yağı Grubu): Bu gruptaki 8 rata 5 günlük ekspansiyon ve 12 günlük retansiyon yapılmıştır ve ekspansiyondan 40 gün öncesinden başlayacak şekilde günlük 0,2 ml/100 gr soya yağı (Soybean Oil, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany) 57 gün boyunca verilmiştir. Soya yağı, isotretinoinin piyasada bulunan ilaç formunun jelatininde bulunduğundan tercih edilmiştir. Ayrıca 4. deney grubu olan isotretinoin grubunda da isotretinoinin çözücüsü olarak kullanıldığı için aradaki farkın değerlendirilmesinde önem arz etmektedir. Bu gruptaki ratlar deney süresi sonunda sakrifiye edilmiştir.

4. Grup (İsotretinoin Grubu): Bu gruptaki 8 rata 5 günlük ekspansiyon ve 12 günlük retansiyon protokolü uygulanması planlanmıştır. Ekspansiyona başlamadan 40 gün öncesinde de ratlara günlük 7,5 mg/kg isotretinoin (Roaccutane, Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye) 0,2 ml/100 gr soya yağı içerisinde çözülerek verilmiştir. İlaç uygulaması retansiyon süresinin sonuna kadar toplamda 57 gün boyunca devam etmiştir. 41. günde ratlara anestezi altında ekspansiyon apareyi uygulanmış ve 46. günde retansiyon protokolüne geçilmiştir. 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında 12 günlük retansiyon periyodunda tutulan hayvanlar deney süresi sonunda sakrifiye edilmiştir.

3.2 İlaçların Hazırlanması

Tekrarlayan, inatçı nodülöistik akne tedavisinde kullanılan isotretinoinin günlük dozunun insanlarda 1 mg/kg'dır. Yapılan hayvan çalışmalarında, sıçanlardaki eşdeğer dozun günlük 7,5 mg/kg olduğu belirtilmiştir (217-220). Ferguson ve ark. (221) isotretinoini çözmek için soya yağı kullanmışlardır. Bunun sebebi ise ilacın piyasadaki formunun jelatin yapısının büyük bir çoğunluğunu soya yağının oluşturmasıdır (222). Ayrıca sıçanlara verilecek ilaç hacmini 5,25 mg/ml olarak hesaplamışlardır. Bu çalışmada ise hayvanların ağırlıklarına göre hesaplama kolaylığı sağlaması için her 50 gr ağırlık için 0,1 ml'lik çözücü kullanılması kararı verilmiştir. Örneğin 250 gr'lık bir sıçan için 0,5 ml'lik soya yağında çözünmüş isotretinoin

verilmiştir. Soya yağı grubundaki sıçanlara da her 50 gr ağırlık için 0,1 ml'lik soya yağı gavaj olarak verilmiştir. Ratlar, gavaj uygulamasından önce teker teker tartılmış ve zerk edilecek ilaçlar bu ağırlığa göre verilmiştir. Gavaj işlemi deneyin başlangıcından itibaren sabah 08:00 – 09:00 saatleri arasında yapılmış ve her sabah yeni ilaç karışımı hazırlanmıştır. İlacın hazırlanması isotretinoinin ışığa duyarlılığından dolayı karanlık bir ortamda, amber renkli şişe içerisinde gerçekleştirilmiştir. 20 mg'lık kapsül, bistüri yardımıyla delinerek amber renkli şişeye boşaltılmış ve üzerine 5,3 ml'lik soya yağı ilave edilmiştir. Böylelikle sıçanların ağırlıklarına uygun olarak 7,5 mg/kg/gün dozuna ulaşılmıştır. Gavaj işlemleri, insülin enjektörlerinin ucuna takılan gavaj iğneleriyle gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).

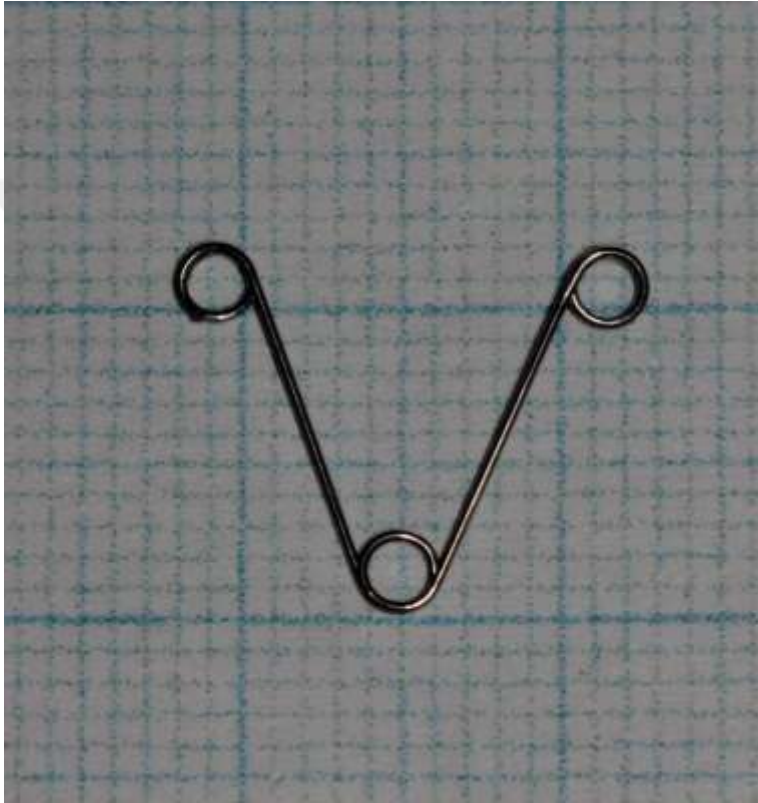


Şekil 3.1. İnsülin enjektörüne takılmış bir gavaj iğnesi.

3.3 Genişletme Apareyinin ve Deneyin Uygulanması

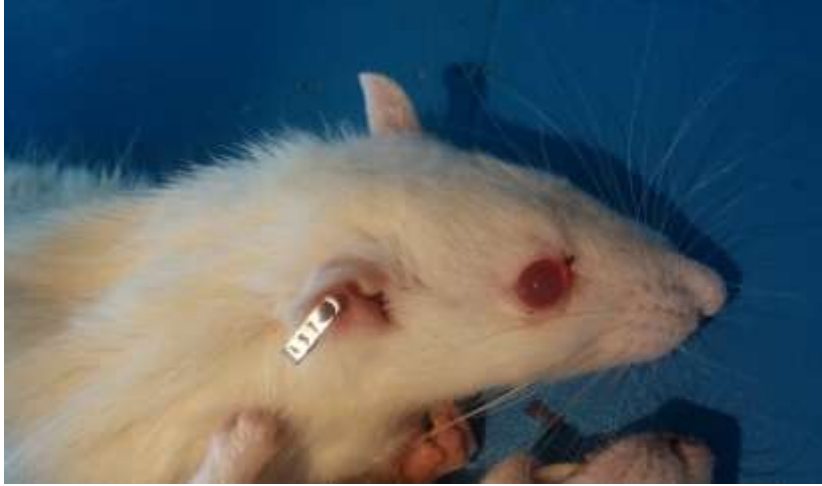
Ratlara yapılmış olan tüm uygulamalar genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Genel anestezi için Brema-Ketamin, (Bremer Pharma GMBH, Bremerhaven, Germany) ve Alfazyne (Alfasan International B.V, Woerden, Holland) intramüsküler olarak sırasıyla 0,5 ml/kg ve 1 ml/kg olacak şekilde kombine edilmiştir. Deneyin 41. gününde, 3 gruptaki ratlar anesteziye alınmış ve genişletme apareyi uygulanmıştır. Genişletme apareyi 0.014'' çaplı, paslanmaz çelik yuvarlak telden bükülmüştür. Bükümler milimetrik kâğıt üzerinde hazırlanarak standardize edilmiştir.

Genişletme zembereğinin heliks çapı 2 mm, zembereğin kolları arasındaki mesafe ise 10 mm olarak hazırlanmış ve gauge (Orthodontic Tensiometer, Morelli Orthodontia, Sorocaba, Brazil) yardımıyla apareyin uyguladığı kuvvet miktarı 30 gr olarak ölçülmüştür (şekil 3.2). 5 günlük genişletme periyodundan sonra 46. günde pekiştirme dönemine geilmış ve genişletme apareyi çıkartılıp 0.017” x 0.025” paslanmaz elik telden hazırlanan teller pasif bir şekilde diş yüzeyine yapıştırılmıştır.



şekil 3.2. Genişletme apareyinin milimetrik kâğıt üzerinde gösterimi

Deney hayvanları, deneyin başlangıcından sonuna kadar gruplarına göre kafeslerde tutulmuş, ekspansiyon apareyinin uygulandığı 41. günde hayvanlar anestezi altındayken grupların karışmaması için kulaklarına metal küpeler yerleştirilmiştir (şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kulağına metal küpe yerleştirilmiş sıçan.

Literatürü incelediğimizde bu genişletme apareyinin kullanıldığı çalışmalarda (4,6-8,170,223-226) apareyi yerleştirmek için sıçanların üst dişlerine bukkolingual yönde delikler açılmıştır. Ancak deney hayvanlarının dişlerinin kırılma riski göz önünde bulundurularak aparey uygulama yöntemi Altan ve ark. (6) ve Kara ve ark. (227) tarafından uygulanan, dişlere oluklar açarak apareyin uygulaması şeklinde modifiye edilmiştir. Apareyi dişlere yerleştirebilmek için zembereğin dişlere değen kısımlarında dışa doğru çift sarımlı heliksler oluşturulmuş ve bu helikslerin arasına yerleştirilen ligatür teli, kesici dişler etrafındaki oluklardan geçirilerek aparey sabitlenmiştir. Sıçanlarda yumuşak doku iritasyonu meydana gelmemesi için ligatür telinin sivri uçları akışkan kompozitle (Opal Bond Flow, Opal Orthodontics, USA) kapatılmıştır (Şekil 3.4, Şekil 3.5). Genişletme periyodu boyunca apareyde aktivasyon yapılmamıştır.

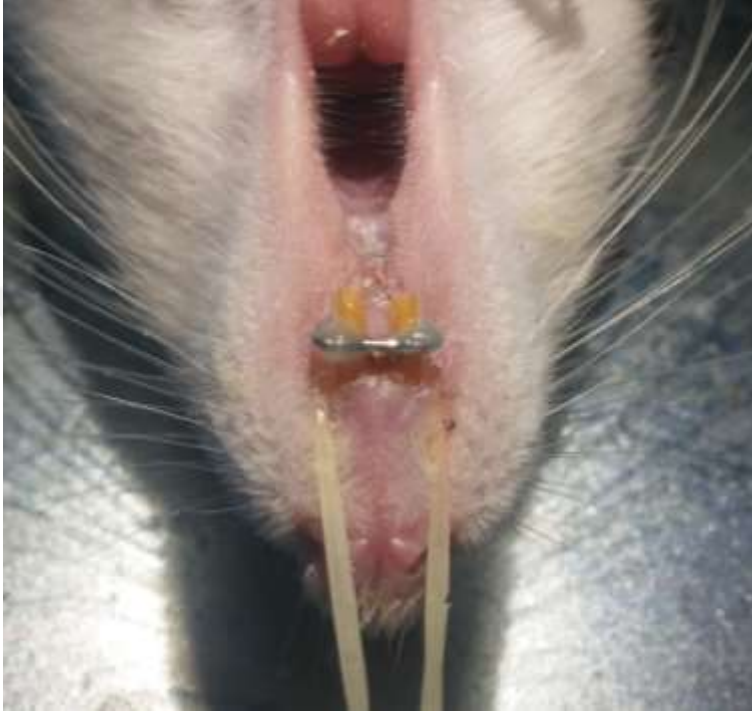


Şekil 3.4. Hazırlanan retansiyon oluklarına apareyin yerleştirilmesi



Şekil 3.5. Ekspansiyon sonrası üst kesici dişlerde görülen ayrılma.

5 günlük genişletmeden sonra pekiştirme dönemine başlanmıştır. Pekiştirme için 0.017” x 0.025” paslanmaz çelik telden hazırlanan teller pasif bir şekilde diş yüzeyine yapıştırılmıştır (Şekil 3.6). Anesteziye alınan hayvanlarda pekiştirme apareyi uygulandıktan sonra maksiller oklüzal sutur radyografileri alınmıştır.



Şekil 3.6. Pekiştirme için kullanılan ve kompozitle ile diş yüzeyine yapıştırılan paslanmaz çelik tel.

İsotretinoin grubuna deneyin son gününe kadar 7,5 mg/kg isotretinoin (Şekil 3.7) oral gavaj yoluyla verilmeye devam edilmiştir. Soya yağı grubuna da deney sonuna kadar 0,2 ml/100 gr soya yağı (Şekil 3.8) oral gavajla verilmiştir.

Apareyin stabilitesi, deneklerin ağız içi ve genel sağlık durumları her gün gözlemlenerek kontrol edilmiştir. Apareyin yerinden çıkması ve dişlerin kırılmasını önlemek amacıyla yem peletleri su ile yumuşatılmıştır. Kemik oluşumunu etkilememek için ek gıda verilmemiştir.



şekil 3.7. Çalışmada kullanılan İşotretinoin.



şekil 3.8. Çalışmada kullanılan soya yağı.

3.4 Deneyin Sonlandırılması

57 günlük deneyin sonunda tüm gruplardaki ratlar anesteziye alınmış ve eksanguinasyon yöntemiyle sakrifiye edilmiştir. Ardından deney hayvanlarının maksillaları kraniumdan ayrılarak diseke edilmiş ve fiksasyon için %10'luk formalin solüsyonuna konulmuştur. Diseksiyon tamamlandıktan sonra geride kalan tüm hayvan atıkları tıbbi atık torbalarına konularak araştırma merkezinin tıbbi atık bölümüne gönderilmiştir.

3.5 Örneklerin Değerlendirilmesi

3.5.1 Radyolojik değerlendirme

Deneyin 46. gününde anesteziye alınan hayvanlara retansiyon için çelik teller yerleştirilmiştir. Bu işlem sonrasında ratlarda sutural açılma olup olmadığını kontrol etmek için tüm hayvanlardan maksiller sutur bölgesinden oklüzal radyografi alınmıştır. Tüm radyografilerde midpalatal suturda oluşan açılma gözlemlenmiştir (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Ekspansiyon işlemi sonrası alınan maksiller oklüzal radyografi.

3.5.2 Histolojik değerlendirme

Ratlardan alınan maksillalar %10'luk formalin ile 48 saat süreyle tespit edildi. Tespit sonrasında dokular %10'luk formik asit ile muamele edilerek kemik dokusunun dekalsifikasyonu sağlandı. Dekalsifiye dokular rutin takip için %50'lik alkolle başlayarak yükselen alkol serilerinden geçirildi. Ksilol içerisine alınan dokular daha sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5-µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitlere dokunun histolojik yapısı hakkında bilgi edinilebilmesi ve değerlendirme yapılabilmesi için Mayers'in hematoksil-eozin (H&E) boyaması uygulandı.

3.5.2.1 Hematoksil-eozin boyama prosedürü

Kesitler 60°C'de etüvde 30 dakika deparafinize edildi. 2 kez 2 dakika ksilolde bekletilen kesitler, sırasıyla 2 kez önce absolü alkolde sonra %96 alkolde 1'er dakika bekletildikten sonra akan suda 3 dakika yıkandı. Hematoksil ile 5 dakika boyanan kesitler akan suda yıkandı. Sonrasında iki kez asit-alkole daldırıldı, 3 dakika musluk suyunda yıkandı, 10-15 saniye amonyaklı suda bekletildi ve tekrar akan suda yıkandı. 1-2 dakika %80 alkol ile muameleden sonra 30 saniye eozin ile boyandı. 2 kez %96 alkol, absolü alkol ve ksilolde 2'şer dakika bekletildi. Son olarak entellan ile kapatma işlemi yapıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3. 1. Hematoksilen-Eozin boyama protokolü.

İŞLEM	MADDE	SÜRE
Deparafinizasyon	60°C’de etüvde	30 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilol	2 Dakika
	Ksilol	2 Dakika
Rehidratasyon	Absolü Alkol	1 Dakika
	Absolü Alkol	1 Dakika
	%96 Alkol	1 Dakika
Yıkama	Akan Su	3 Dakika
Boyama	Hematoksilen	5 Dakika
Yıkama	Akan Su	3 Dakika
Diferansiyasyon	Asit-Alkol	1-2 Saniye
Yıkama	Akan Su	3 Dakika
	Amonyaklı Su	10-15 Saniye
	Akan Su	3 Dakika
	%80 Alkol	1-2 Dakika
Boyama	Eozin	30 Saniye
	%96 Alkol	2 Dakika
	%96 Alkol	2 Dakika
	Absolü Alkol	2 Dakika
	Ksilol	2 Dakika
Kapama	Entellan	

Hematoksilen&Eozin uygulanan kesitlerde ışık mikroskobu kullanılarak X40 objektif ile midpalatal sutur alanlarındaki 10 farklı alanda osteoblast, osteoklast, damar sayısı ve yeni kemik oluşumu değerlendirildi.

İncelemeler Nikon Eclipse 80i ışık mikroskobu ile X10 oküler ve X10, X20, X40 objektif büyütmelelerinde değerlendirildi ve NIS-Elements D3.2 programı kullanılarak fotoğraflandı.

Histomorfometrik analiz uzman histolog tarafından yapıldı ve fotoğraflanan alanlarda osteoblast ve osteoklast sayıları her bir grup için kaydedilerek değerlendirildi.

Kesitlerde ayrıca osteoblast ve osteoklast sayıları, damarlanma miktarı ve yeni kemik oluşumu semi-kantitatif olarak değerlendirildi. Değerlendirmede midpalatal sutur alanındaki osteoblast ve osteoklast, yok ise 0, 1-10 arasında ise hafif (+), 11-20 arasında ise orta (++) ve 20'nin üzerinde ise şiddetli (+++) olarak, ayrıca damarlanma miktarı ve yeni kemik alanları, yok ise 0, hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) şeklinde skorlanma yapıldı.

3.5.3 İstatistiksel değerlendirmeler

İstatistiksel analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org;2013>) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Sürekli değişkenleri tanımlamak için ortalama, standart sapma, minimum, medyan ve maksimum gibi deskriptif istatistikler kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir.

Normal dağılıma uygunluk göstermediği tespit edilen osteoblast ve osteoklast sayılarının gruplar arası karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Anlamli çıkan sonuçlar için grupların ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Yeni kemik oluşumu ve yeni damar oluşumuna ait parametreler, yoğunlukları gösteren skorlar olarak temsil edilmiş ve grup skorları Fisher Exact test ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Ratlar ve Uygulanan Apareyle İlgili Gözlemsel Bulgular

Bu tez çalışmasında uygulanan apareyler standart olarak hazırlanmış olup, stabilitesinin ve dokuya adaptasyonunun deney boyunca istenilen düzeyde olduğu gözlenmiştir. Ratların kesici dişlerinde ve çevre dokularda apareyin uygulanması sırasında ve sonrasında herhangi bir periodontal problem, hiperemi, ödem veya inflamasyon bulgusuna rastlanılmamıştır. Deneyin sonlarına doğru ratların dişlerinde uzama ve buna bağlı olarak da apareyin dişetinden 1 – 2 mm uzaklaştığı görülmüştür.

Deneklerde apareyin etkisiyle ön kesici dişlerde ayrılma olduğundan gıda alımında azalma ve 5 – 10 gr arası kilo kaybı gözlene de pekiştirme döneminde normal ağırlık artışının olduğu ve genel sağlığın iyi olduğu görülmüştür. Genel olarak deneklerin maksiller genişletme uygulamasını iyi tolere ettiği ve kullanılan apareyin midpalatal suturda başarılı bir şekilde genişletmeye sebep olduğu görülmüştür.

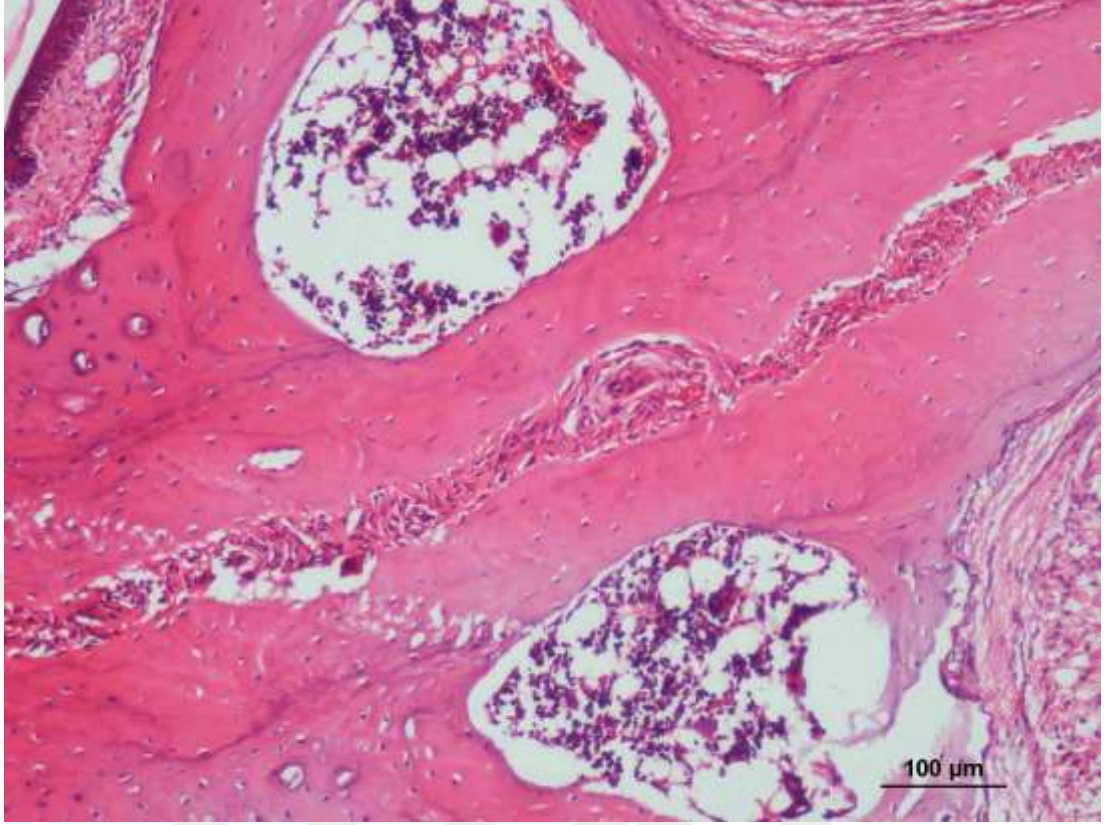
4.2 Radyolojik Bulgular

Tüm deney gruplarından pekiştirme apareyi uygulandığı zaman maksiller oklüzal radyografi alınmıştır ve maksiller sutural genişletmenin başarılı bir şekilde gerçekleştiği görülmüştür.

4.3 Histolojik Bulgular

Kontrol Grubu

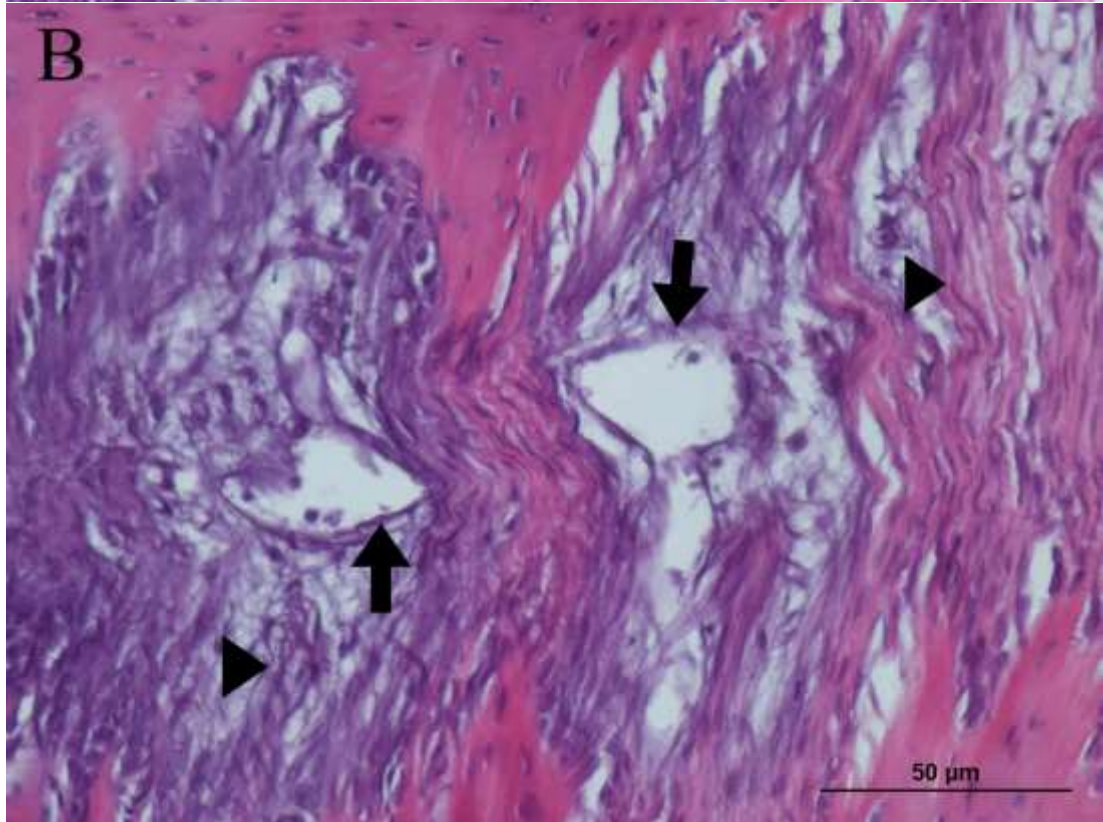
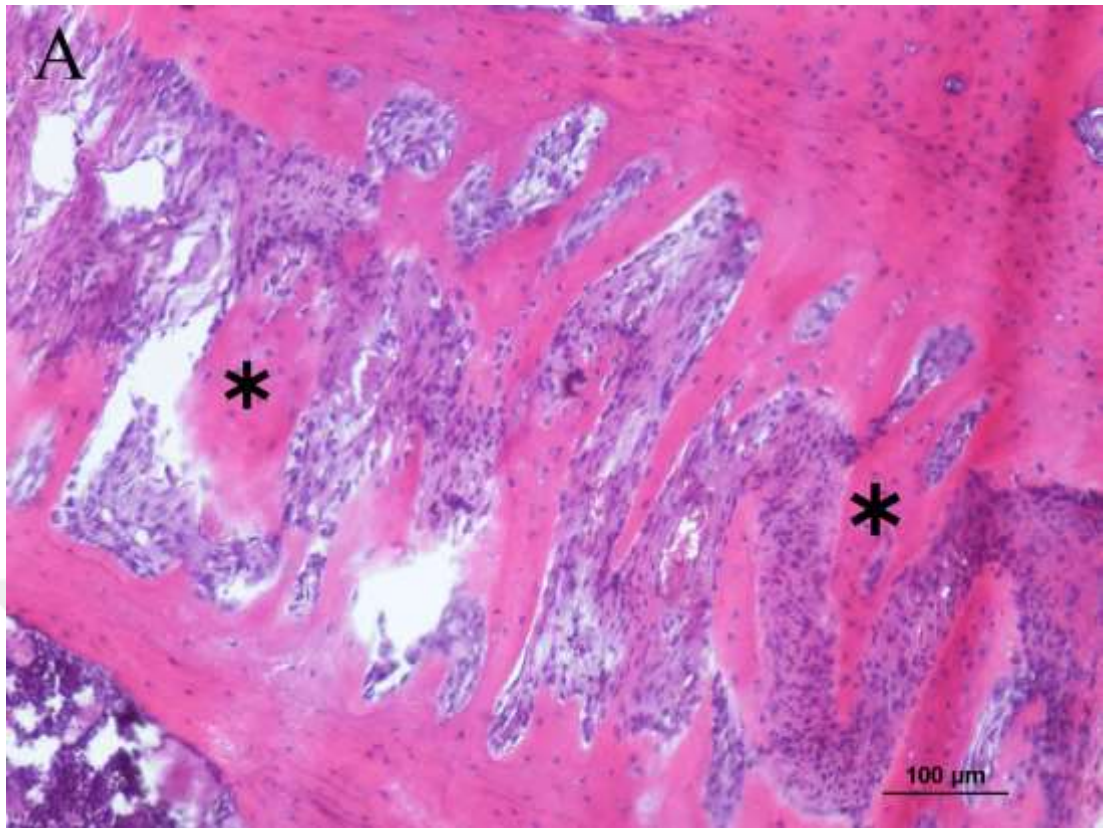
Kontrol grubuna ait kesitler incelendiğinde midpalatal suturda az sayıda osteoblast ve osteoklast izlendi. Yeni kemik oluşumu ve kapiller proliferasyona rastlanmadı. Ayrıca midpalatal sutur aralık mesafesinin ekspansiyon gruplarına göre daha az olduğu izlendi (Şekil 4.1).

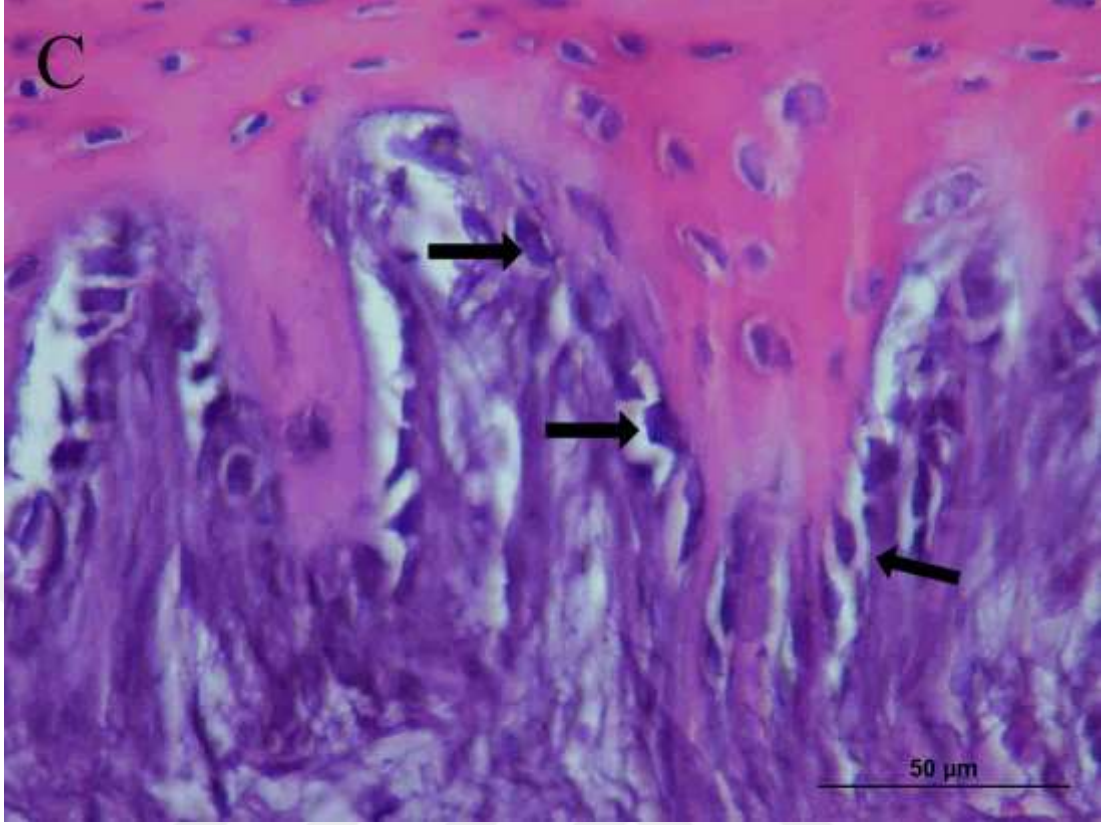


Şekil 4.1. Kontrol grubuna ait midpalatal sutur kesiti (H&E, X10)

Ekspansiyon Grubu

Ekspansiyon grubunda midpalatal suturda, kontrol grubuna göre artmış kemik aktivitesi gözlemlendi. Ayrıca yeni damar oluşumu ile kollajen sentezinin artmış olduğu belirgin bağ doku proliferasyonu ve beraberinde yeni kemik oluşumları izlendi. Kemik yüzeyinde sıralı dizim gösteren osteoblastlar, sayıca şiddetli ve orta şiddette artış (+++/++) gösterdi ve beraberinde osteoklast sayısında da orta derecede artış (++) izlendi. Yeni kemik oluşumlarında genellikle hafif ve orta şiddette artış (+/++) görüldü. Kemik trabekülleri arasındaki bağ dokusunun proliferasyonu olduğu, bununla birlikte kollajen sentezinde artış ve yeni damar oluşumunun oldukça yoğun (++/+++) olduğu görüldü (Şekil 4.2).

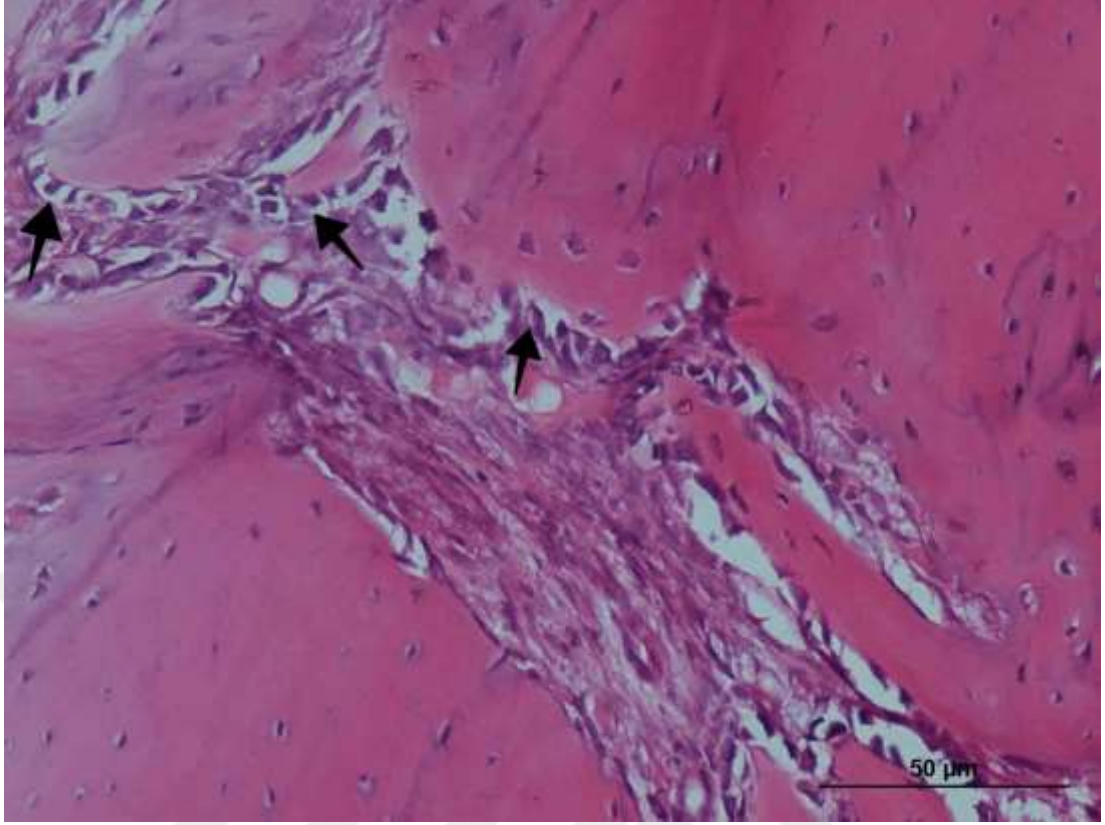




Şekil 4.2. Ekspansiyon grubuna ait midpalatal sutur kesitleri; A. Suture aralık mesafesinin artmış olduğu ve yeni kemik oluşumları * (H&E, X10), B. Belirgin kollajen lif proliferasyonu (ok başı) ve bağ doku içerisinde kapiller (ok) artışı (H&E, X20), C. Kemik doku.

Soya Yağı Grubu

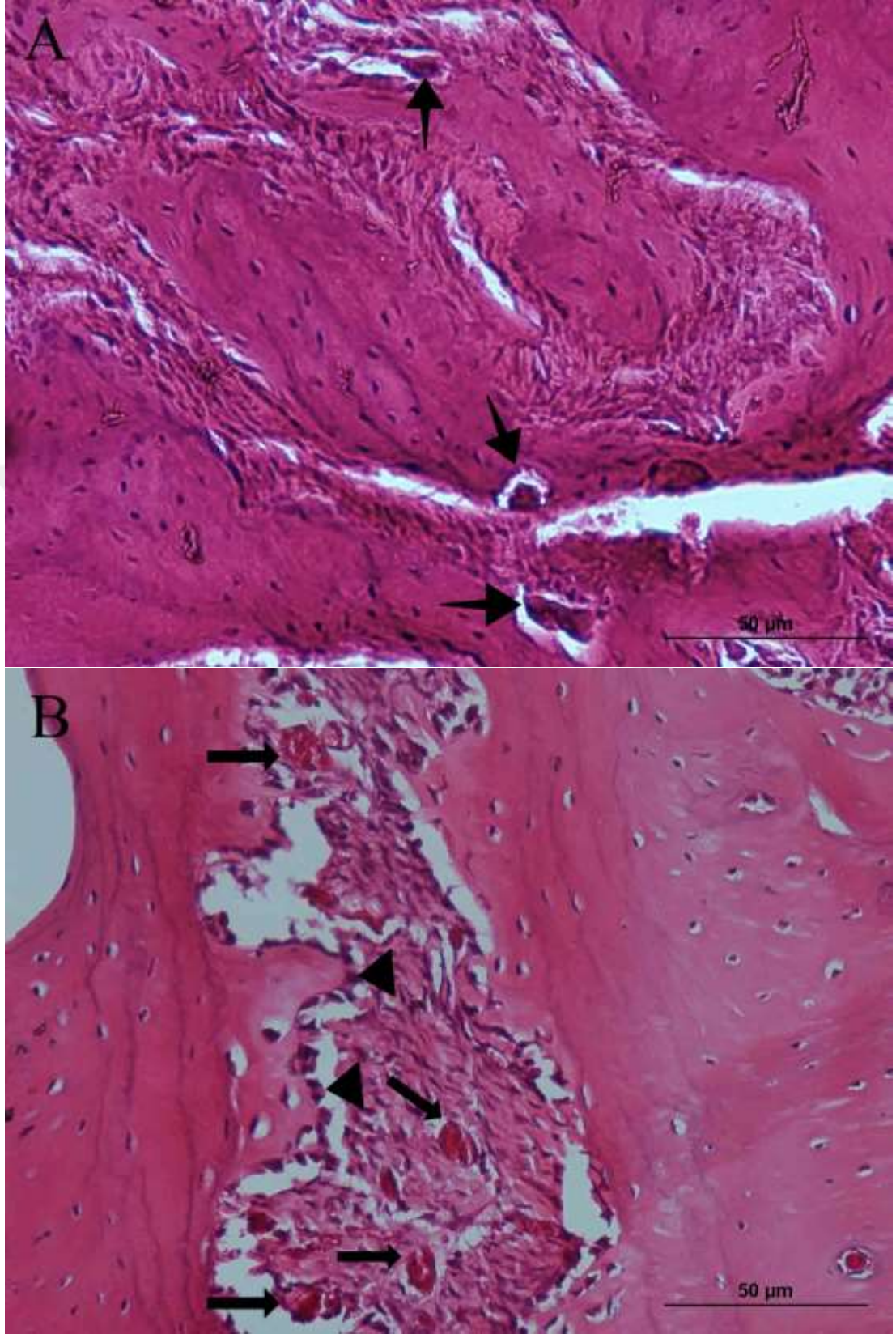
Ekspansiyon öncesi 40 gün boyunca, ekspansiyon sırasında 5 gün ve sonrasında 12 gün soya yağı verilen bu gruptan elde edilen H&E ile boyanmış midpalatal sutur kesitleri incelendiğinde ekspansiyon grubuna benzer olarak osteoblast, osteoklast sayısı, bağ doku artışı ve yeni kemik oluşumunun arttığı izlendi. Yeni kemik yapımının en önemli elemanı olan osteoblastlar kemik trabekülleri çevresinde sayıca orta şiddette ve şiddetli (++/+++) olarak görüldü. Osteoklastlar ise düşük ve orta şiddette (+/++) görüldü. Midpalatal sutur etrafında yeni kemik oluşum miktarı ise hafif ve orta şiddetli (+/++) olarak izlendi. Bununla birlikte bağ dokusunda fibroblastik proliferasyon, artmış kollajen sentezi ve kapiller proliferasyon yüksek ve orta şiddetli (++/+++) olarak izlendi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Soya yağı grubuna ait ekspansiyon grubuna benzer osteoblast (ok) artışı görülen midpalatal sutur kesiti (H&E, x20).

İsotretinoin Grubu

Ekspansiyon öncesi 40 gün boyunca, ekspansiyon sırasında 5 gün ve sonrasında 12 gün isotretinoin verilen bu gruptan elde edilen H&E ile boyanmış midpalatal sutur kesitleri incelendiğinde osteoblast ve osteoklast sayısında artışla beraber sadece ekspansiyon uygulanan gruba göre yeni damar oluşumunun daha belirgin olduğu izlendi. Alınan kesitlerde osteoblastlar kemik trabekülleri çevresinde sayıca orta şiddette ve şiddetli (++/+++) olarak görüldü. Osteoklastlar ise düşük şiddette (+) görüldü. Midpalatal sutur etrafında yeni kemik oluşum miktarı ise hafif ve orta şiddetli (+/++) olarak izlendi. Ayrıca bağ dokusunda fibroblastik proliferasyon, artmış kollajen sentezi yüksek ve orta şiddetli (++/+++) olarak izlendi. Kapiller proliferasyon ise diğer gruplara göre daha yoğun (+++) olarak izlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. İzotretinoin grubuna ait midpalatal sutur kesitleri; A. Suture aralığında artmış osteoklastlar (H&E, X20), B. Belirgin sayıda osteoblast (ok başı) ve yeni damar oluşumları (ok) görülmektedir (H&E, X20).

4.4 Histomorfometrik Bulgular

Histomorfometrik olarak kesitlerde osteoblast ve osteoklast sayılarına bakılmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara ait maksiller sutur bölgesinde ölçülen osteoblast ve osteoklast sayılarının istatistiksel karşılaştırılması.

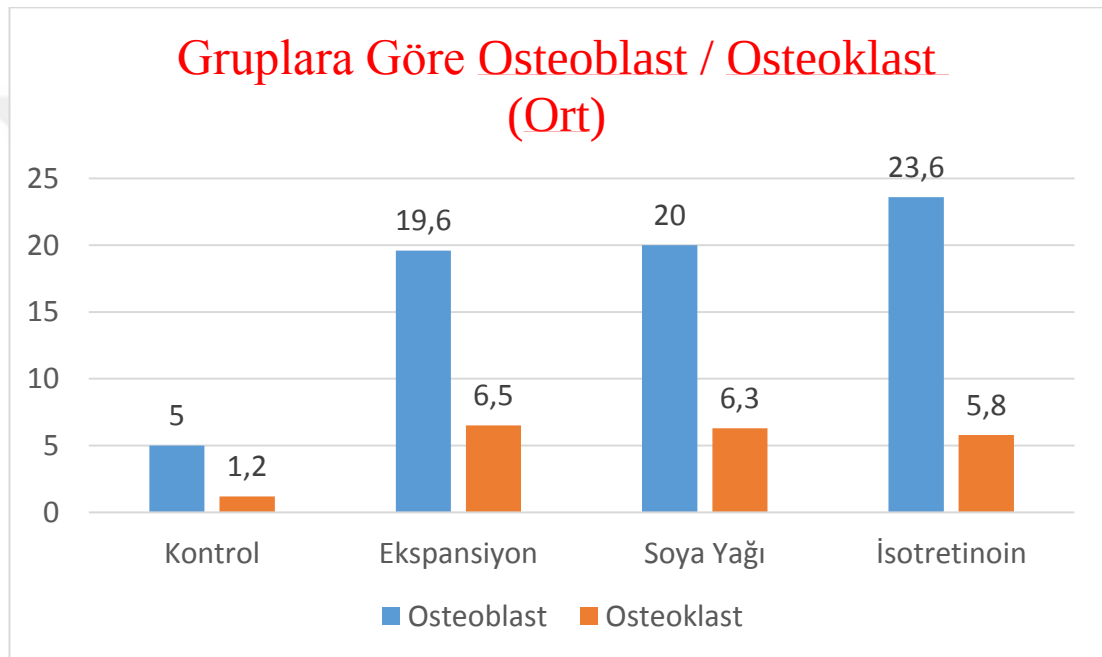
	Osteoblast		Osteoklast	
	Ort±SS	Med (min-max)	Ort±SS	Med (min-max)
Kontrol grubu	5,0±2,1	4,8(2,6-8,4)	1,2±0,7	1,1(0,5-2,6)
Ekspansiyon grubu	19,6±1,9	19,1(16,9-22,6)	6,5±3,0	5,3(3,8-11,7)
Soya yağı grubu	20,0±3,7	18,7(15,4-25,5)	6,3±3,3	5,0(3,1-11,6)
İsotretinoin grubu	23,6±3,8	24(18,4-28,1)	5,8±2,6	5,6(2,4-10,3)
p*	<0,001		0,001	
*Kruskal Wallis test, Ort: Ortalama, SS: standart sapma, Med:Median				

Gruplara ait midpalatal suturda bulunan osteoblast ($p<0,001$) ve osteoklast ($p=0,001$) değerleri 4 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir. Anlamlı farklılığın hangi iki grup arasındaki farklılıktan kaynaklandığını bulmak amacıyla Post-Hoc ikili karşılaştırmalar yapılmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Post-Hoc Karşılaştırmalar.

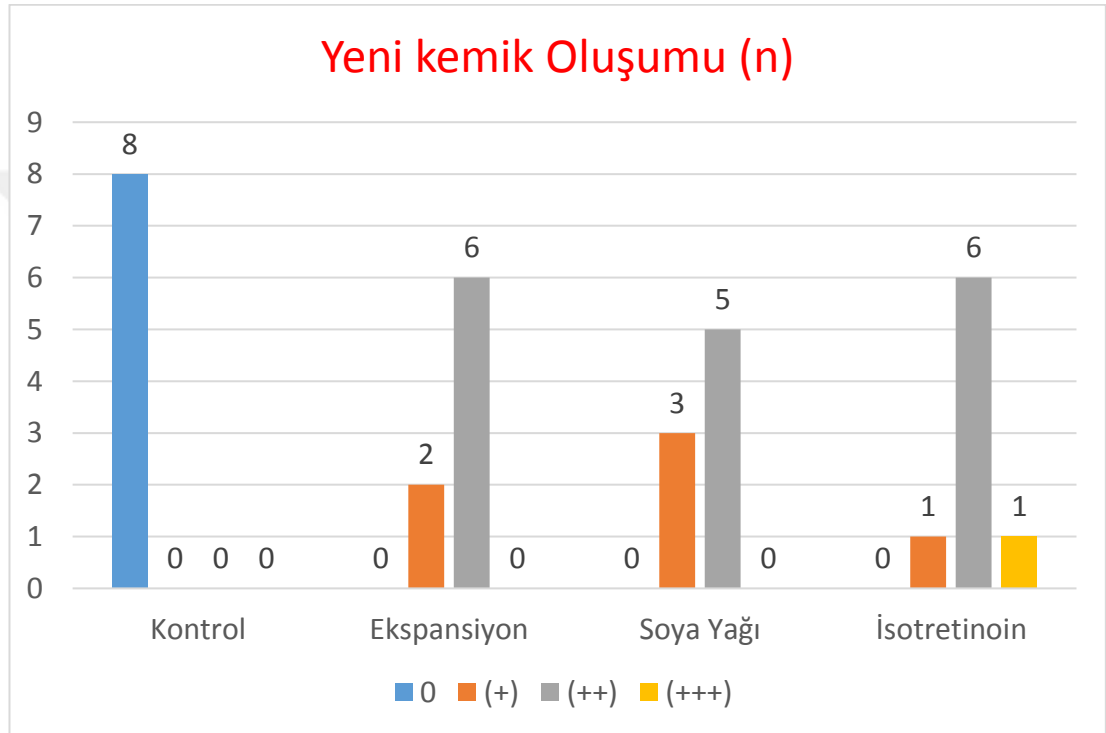
	Osteoblast <i>p</i>	Osteoklast <i>p</i>
Kontrol- Ekspansiyon	<0,001	<0,001
Kontrol-Soya yağı	<0,001	<0,001
Kontrol- İsotretinoin	<0,001	<0,001
Ekspansiyon-Soya yağı	0,959	0,505
Ekspansiyon-İsotretinoin	0,038	0,798
Soya yağı- İsotretinoin	0,065	0,798
* Mann-Whitney U testi		

Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında osteoblast ve osteoklast değerlerinde kontrol grubu ile ekspansiyon, kontrol grubu ile soya yağı ve kontrol grubu isotretinoin grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$) (Şekil 4.5). Her üç deney grubunda da, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek sayıda osteoblast ve osteoklast tespit edilmiştir. (Yorumlamalar Bonferroni düzeltmesine göre yapılmış olup, 0,00833'nin altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)



Şekil 4.5. Gruplara ait osteoblast ve osteoklast sayılarının grafiksel karşılaştırılması.

Gruplara ait yeni kemik oluşumu semi-kantitatif olarak değerlendirilmiş ve yeni kemik alanları için, yok ise 0, hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) şeklinde skorlama yapılmıştır (Şekil 4.6). Gruplar arasında yeni kemik oluşumu açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Tablo 4.3). İsoetretinoin grubunda yeni kemik oluşumunun arttığı ve bu artışın diğer gruplardan anlamlı olarak daha büyük olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Kontrol grubunda yeni kemik oluşumu tespit edilmezken, ekspansiyon ve soya yağı gruplarında da yeni kemik oluşumu saptanmıştır.

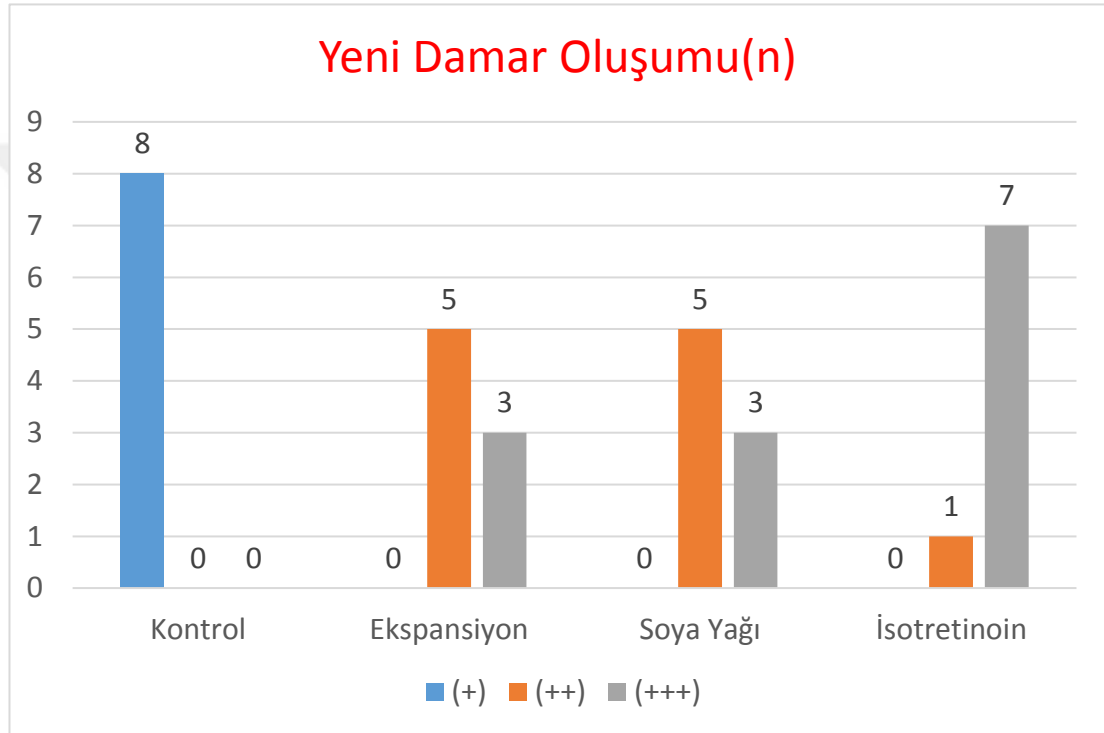


Şekil 4.6. Gruplara ait yeni kemik oluşumu skorlarının grafiksel karşılaştırılması.

Tablo 4.3. Gruplara ait yeni kemik oluşumunun istatistiksel değerlendirmesi.

N(%)	Kontrol	Ekspansiyon	Soya Yağı	İsoetretinoin
0	8 (%100)	0	0	0
1	0	2 (%25)	3 (%37,5)	1 (%12,5)
2	0	6 (%75)	5 (%62,5)	6 (%75)
3	0	0	0	1 (%12,5)
Toplam	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)
*Fisher Exact Test $p<0,001$				

Gruplara ait yeni damar oluşumu semi-kantitatif olarak değerlendirilmiş ve yeni damar oluşumu, yok ise 0, hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) şeklinde skorlama yapılmıştır (Şekil 4.7). Gruplar arasında yeni damar oluşumu açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Tablo 4.4). İsoetretinoin grubunda görülen yeni damar oluşumunun, diğer gruplardan anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0,001$) Soya yağı ve ekspansiyon gruplarında birbirleriyle eşit seviyede artmış yeni damar oluşumu görülürken, kontrol grubunda yeni damar oluşumu meydana gelmemiştir.



Şekil 4.7. Gruplara ait yeni damar oluşumu skorlarının grafiksel karşılaştırılması.

Tablo 4.4. Gruplara ait yeni damar oluşumunun istatistiksel değerlendirmesi.

N(%)	Kontrol	Ekspansiyon	Soya Yağı	İsoetretinoin
1	8 (%100)	0	0	0
2	0	5 (%62,5)	5 (%62,5)	1 (%12,5)
3	0	3 (%37,5)	3 (%37,5)	7 (%87,5)
Toplam	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)
*Fisher Exact test $p<0,001$				

5. TARTIŞMA

Dar maksillayı ve üst dental arkın transversal yöndeki yetersizliğini düzeltmek için ağır kuvvetler uygulayarak ortopedik olarak maksillayı genişletme fikri 150 seneyi aşkın bir süredir ortodonti literatüründe yer edinmiştir. Günümüzde de birçok vakada hızlı üst çene genişletmesi yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Ancak genişletme tedavisinden sonra uygun süre ve yöntemle tedavi pekiştirilmez ise nüks olacağı yapılan araştırmalar ve klinik kontrollerle ortaya konmuştur.

Hızlı üst çene genişletmesi uygulamasından sonra midpalatal sutur bölgesinin yeniden yapılanması ve stabilizasyonu için 3 – 6 aylık pekiştirme süresi birçok yazar tarafından önerilmektedir (30,85,93,228). Ayrıca yapılan genişletmenin miktarına bağlı olarak 1.5 – 4 yıl süreyle pekiştirme yapılması gerektiği de bildirilmiştir (93). Da Silva ve ark. (229) 17 hastadan aldıkları bilgisayarlı tomografi görüntüleriyle genişletme öncesi ve sonrasını değerlendirmiş ve midpalatal suturun anterior nazal spinadan posterior nazal spinaya kadar tamamen kemikleşmesinin 8 – 9 ay arasında gerçekleştiğini bildirmiştir.

Meydana gelecek nüksün sebepleri arasında alveolar kemik remodellingi, damak mukozasında oluşan bağ dokusu gerilimi, ağız kaslarının fonksiyonlarının kalıcı olmaması ve maksillaya komşu kemiklerin suturalarında görülen rejenerasyon vardır. Bu sebeplerin çoğunu yazarlar, midpalatal suturdaki kemik remodelinginin yetersiz olmasına bağlamıştır (3,227). Hızlı üst çene genişletmesi ile oluşan ağır kuvvetler kemik yapılarda deformasyonlara, yumuşak dokularda ise gerilime sebep olmaktadır (24). Maksillanın çevre kemiklerle yaptığı artikülasyonların neden olduğu redizüel kuvvetlerin de relapsa sebep olduğu bildirilmiştir (95).

Midpalatal sutur bölgesinde kemik formasyonunu artırarak tedavi süresini kısaltmak, yeni oluşan kemik dokusunun kalitesini artırarak nüksü azaltmak ve üst çene genişletmesiyle elde edilen durumu korumak için birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda maksiller sutur bölgesindeki etkileri daha önce araştırılmamış olan sistemik isotretinoin uygulamasının ratlarda maksiller sutural genişletme sonrasında oluşacak yeni kemik dokusu üzerine olan etkisinin histolojik ve histomorfometrik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Eriksen ve ark. (230)'a göre histomorfometrik değerlendirme, kemik remodelinginin kantitatif olarak değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan güvenilir bir yöntemdir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar biyolojik mekanizmaların incelenmesi, yeni tedavi yöntemlerinin etkilerinin incelenmesi ve ilaçların yan etkilerinin görülmesi bakımından literatüre üst düzey katkısı bulunan araştırmalardır.

Literatür incelendiğinde, hızlı üst çene genişletmesi uygulamasının birçok hayvan türünde denendiği görülmektedir. Bu hayvanlar; domuzlar (16), kediler (125), maymunlar (147,231), fareler (232), tavşanlar (5) ve sıçanlardır (3,4,6-8,163-171,223-225,227). Bu hayvan grupları içerisinde maymunlar anatomi, erüpsiyon zamanı, diş yapısı ve büyüme paterni gibi faktörlerde insana en yakın olan gruptur. Fakat maymunlardaki midpalatal sutur erken dönemde kaynaşır bu sebeple maymun premaksillasında orta hatta sutur yoktur. Premaksilla ve maksilla arasındaki suture ise kanin ve lateral kesiciler arasında seyreder ve kemikleşmesini tamamlamamış olan bu sutur maksiller midpalatal sutur ile Y harfine benzeyen bir sutur yapısı meydana getirir (21,147). Bu durum maymunları üst çene genişletmesi uygulaması için elverişsiz konuma getirir. Ek olarak ülkemizde maymun yetiştiriciliği olmadığı için ve temin etmesi zor olduğu için bu çalışmada maymunlar tercih edilmemiştir.

Storey (106), maymun ve kedilerin maksiller anatomilerinin insan maksillasıyla benzerlik gösterdiğini ve bu yüzden üst çene genişletmesi için kullanıldıklarını fakat kemik ve sutur yapılarında meydana gelen değişimlerin inceleneceği çalışmalarda ideal hayvan türünün ratlar ve tavşanlar olduğunu bildirmiştir.

Deney hayvanlarına uygulanan üst çene genişletmesi uygulamalarında ratlar oldukça sık kullanılan deney hayvanlarından. Birçok araştırmacı ratlar üzerinde araştırma yaparak üst çene genişletmesinin farklı yönlerini araştırmıştır (3,4,6-8,163-171,223-225,227).

Deneyin yapıldığı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde üretimlerinin yapılmaması ve yeterli barınakların olmaması sebebiyle köpekler, kediler ve domuzlar bu çalışma için

kullanılmamıştır. Diğer deney hayvanlarına göre daha kolay üretilibilmeleri, histolojik verilerin kolaylıkla elde edilebilmesi ve bakımlarının daha kolay olması sebebiyle ratlar deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir (3,4,6-8,163-171,223-225,227). Bu sebeple çalışmamızda deney hayvanı olarak ratların kullanılmasına karar verilmiştir.

Ratlarda östrojen seviyesine göre kemik metabolizması değişmektedir (233). 57 günlük deney süresince östrojen seviyesi sürekli değişim göstereceğinden yalnızca isotretinoinin kemik üzerine etkisini değerlendirebilmek için hormonal olarak daha durgun olan erkek ratların kullanılması düşünülmüştür. Ayrıca Morndal (234), Sawada ve Shimizu (4), Kanekawa ve Shimizu (167) ve Uysal ve ark. (8,170,171,224,225) çalışmalarında Wistar cinsi erkek ratları tercih etmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda Wistar türü erkek ratlar kullanılmıştır.

Deneyde kullanılan ratlarda yaşla beraber midpalatal sutur bölgesinde değişim olabileceği düşünülerek ve deneye bağlı değişiklikleri, büyümeye bağlı değişikliklerden ayırt edebilmek için çalışmanın başından itibaren herhangi bir işleme maruz kalmamış bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

Deney hayvanı olarak ratların kullanıldığı ekspansiyon çalışmalarında deney alanı olarak birçok farklı bölge kullanılmıştır. Ratların ağız açıklığının kısıtlı olması ve ağızlarının küçük olması sebebiyle sutura palatina mediayı ayıracak işlemlerde azı dişlerine ulaşmak zorlaşmaktadır. Ayrıca ratların azı dişlerinin kron boyları kesici dişlerine kıyasla çok daha kısadır ve bu durum aparey yerleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Tüm bu zorluklara rağmen Takahashi ve ark. (235), 0.010” Ni-Cr ortodontik telden ürettikleri ekspansiyon apareyini 4 haftalık ratların birinci ve ikinci molar dişleri arasına uygulamış ve böylece midpalatal suturda genişletme elde etmiştir. Kobayashi ve ark. (168) ise 0.014” Co-Cr ortodontik telden ürettikleri heliks içeren apareyi ratların molar dişlerine uygulamış ve ratlarda midpalatal suturda genişletme yapmışlardır. Ayrıca Zhao ve ark. (236) maksiller genişletme yapacakları ratlardan kendi hazırladıkları özel kaşıklerle ölçü alıp, çalışma modeli elde etmişlerdir. Bu çalışma modeli üzerinden de 0.014” Australian wire’den hazırladıkları genişletme apareyini molar dişlere yerleştirip rezin bazlı yapıştırıcılarla apareyi uygulamışlardır.

Bazı araştırmacılar ise erişim kolaylığından dolayı rat kafatasında sagittal sutur üzerinde ekspansiyon yapmış ve başarılı olmuştur (124,169,232,237,238).

Maksiller sutural genişletme yapılan çalışmaların birçoğunda ratların üst kesici dişleri arasına yerleştirilen ve lateral yönde kuvvet uygulayan apareyler kullanılarak premaksillada genişletme sağlanmıştır (3,4,6,8,167,170,171,223,227). Ancak kullanılan apareyler araştırmacılar arasında farklılık göstermiştir.

Storey (106), ratlarda ve tavşanlarda üst kesici dişlere açtığı bukkolingual yöndeki deliklerden uyguladığı heliks içeren genişletme apareyiyle premaksiller genişletme gerçekleştirmiştir. Benzer uygulamayı Uysal ve ark. (5,8,170,171,224-226) da birçok kez gerçekleştirmiştir.

Morndal (234) 1986'da yayınladığı çalışmasında benzer bir heliks içeren genişletme apareyini ratların üst kesici dişlerine uygulamış ve başarılı olmuştur.

Southard ve Forbes (162), Zahrowski ve Turley (164), Kara ve ark. (227) ve Altan ve ark. (6) ratların üst kesici dişlerine uyguladıkları zemberek içeren apareylerle premaksiller genişletme elde etmişlerdir.

Takahashi (163), premaksiller genişletme için üst kesici dişler arasına metal kamalar yerleştirmiş, Sawada ve Shimizu (4) ve Kanekawa ve Shimizu (167) dişler arasına metal halkalar yerleştirmiş, Chang ve ark. (165,166) ise elastomerik halkalarla premaksiller genişletme yapmıştır.

Deneyin ilk kısmı olan orogastrik yoldan ilaç gavajına başlanıldığında, 41. günde ekspansiyona geçilmesi planlanmıştır. Ekspansiyon için Sawada ve Shimizu (4) ve Uysal ve ark. (8,170,171,224-226) tarafından ratların üst kesici dişlerinde bukkolingual yönde delikler açılarak uygulanan ekspansiyon zembereğinin uygulanması tercih edilmemiştir. Çünkü Göçtürk (239)'ün tez çalışmasında belirttiği üzere genişletme apareyi için delikler hazırlanırken kesici dişlerde kırık oluşma riski vardır. Dişlerde oluşabilecek herhangi bir kırılmanın apareyin uygulanamamasına ve 40 gün süreyle ilaç verdiğimiz ratın değiştirilmesine sebep olacağı öngörülmüştür. Bu sebeple çalışmamızda Altan ve ark. (6) ve Kara ve ark. (227) tarafından ratların üst kesici dişlerine hazırlanan oluklara, ligatür teliyle apareyin ucunda hazırlanan helikslerden geçirilerek bağlanan dizayn tercih edilmiştir.

Literatürde, araştırmacılar maksiller genişletme ve diş hareketi için ratların üst kesici dişlerine lateral yönde farklı büyüklükte kuvvetler uygulamışlardır. Bu kuvvet miktarları 5 gr (161) ile 200 gr (164) arasında değişmektedir.

Storey (106), 20 grama kadar olan hafif kuvvetlerin premaksiller suturda herhangi bir açılma meydana getirmeksizin ortodontik diş hareketi meydana getirdiğini bildirmiştir.

Engstrom ve ark. (240) kök rezorpsiyonunu incelemek için kesici dişlere 50 gr kuvvet uygulamış, Stark ve Sinclair (241) ise diş hareketi elde etmek için kobayların üst kesici dişlerine 12 gr kuvvet uygulamıştır.

Sutural genişletme yapılan çalışmalarda Gianelly ve Schnur (242) 28 gr, Storey (106) 25 gr, Uysal ve ark. 50 gr (224) ve 30 gr (8,170,171,225,226) kuvvet uygulamışlardır.

Morndal (234), 1986 yılında yaptığı araştırmasında rat premaksiller suturuna 0.05, 0.125, 0.2, 0.275 ve 0.35 Newton'luk kuvvetler uygulayarak farklı büyüklükteki kuvvetlerin sutur üzerine etkilerini incelemiştir. Bu çalışmaya göre 0.20 Newton kuvvet ile premaksiller suturdaki hücrelerde pik popülasyon görülmüştür. Ayrıca 0.275 ve 0.30 Newton kuvvetlerin de benzer etkiye sebep olduğunu bildirmiştir ve farklı büyüklükteki kuvvetlerin premaksiller suturda yeni kemik oluşumunu başlatabileceği kanısına ulaşmıştır.

Southard ve Forbes (162), 1988 yılındaki çalışmalarında hafif (50-75 gr), orta (150-175 gr) ve ağır (250-300 gr) olarak nitelendirdikleri farklı büyüklükteki kuvvetleri premaksiller sutura uygulamış ve farklı kuvvetlerin sonuçlarının kemik kalitesi yönünden birbirinden farklı olmadığını bulmuştur. Benzer bir çalışmada Miyawaki ve Forbes (237), premaksiller sutura hafif (50-70 gr), orta (100-150 gr) ve ağır (200-250 gr) olmak üzere üç farklı şiddette kuvvet uygulamış ve hafif kuvvetten ağır kuvvete doğru gidildikçe elde edilen genişleme, hücre proliferasyonu ve yeni kemik oluşumunda artış meydana geldiğini bildirmiştir.

Stenvik ve Mjor (243), ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri histoloji çalışmasında 150 – 200 gram üzeri kuvvetlerin damarlarda kan akımını durdurduğunu rapor etmiştir.

Daha önceki çalışmalarda (106,162) 20 grama kadar olan hafif kuvvetlerin dişlerde ortodontik harekete sebep olup suturda açılma meydana getirmediği, bununla birlikte Kara ve ark. (244)'nın belirttiği üzere devamlı ağır kuvvetlerin periodontal ligamentte nekroza sebep olduğu, alveol kemiğinde hyalinizasyon meydana getirdiği ve diş hareketini engellediği böylece oluşan rezidüel kuvvetlerle suturda açılma meydana geldiği göz önüne alınarak, çalışmamızda daha önceki çalışmalarda (6,8,223,227,244) olduğu gibi 30 gram kuvvet uygulanmıştır.

Ten Cate ve ark. (124), 28 ratta gerçekleştirdikleri sagittal sutur genişletmesinde 3 – 4 gün içerisinde yeni kemik oluşumunun başladığını, 2 – 3 hafta içinde de genişletme kuvvetinin azalmasına bağlı olarak suturda remodeling meydana geldiğini bildirmiştir.

Morndal (234), premaksiller genişletmeyi 27 saat süreyle uygulamış ve bu sürenin sutural ayrılma için yeterli olduğunu bildirmiştir. Southard ve Forbes (162), ratlar üzerinde 1/2, 1, 2, 4 günlük genişletme sürelerini incelemiştir. Zahrowski ve Turley (164), premaksiller genişletmeyi 27, 40 ve 60 saat boyunca uygulamış ve 60. saatte erken kemik formasyonunun meydana geldiğini bildirmiştir.

Takahashi ve ark. (235), midpalatal sutur genişletmesi yaptıkları ratları 4, 7 ve 14. günlerde sakrifiye edecek şekilde 3 ayrı gruba ayırmış ve midpalatal suturda bulunan ve bölünme hızı yüksek olan osteokondroprogenitör hücrelerin osteoblast ve kondroblasta farklılaşabildiğini bildirmiştir. Bu farklılaşmanın ise yüksek oranda biyomekanik etkenlere bağlı olduğunu ifade etmiştir. 10 – 20 gram genişletici kuvvetin midpalatal suturda osteokondroprogenitör hücrelerin preosteoblastlara farklılaşması için yeterli olduğu da bildirilmiştir.

Ratlar üzerinde yapılan genişletme çalışmalarının çoğunda ekspansiyon süresi 5 gün olarak belirlenmiş ve ekspansiyon süresince kuvvet uygulayan apareylerde herhangi bir aktivasyon yapılmamıştır (6,8,170,171,227).

Genişletmeden sonraki pekiştirme süresinde birçok araştırmacı farklı süreler uygulamıştır. Uysal ve ark. (8,224,226,245) birkaç çalışmada retansiyon süresini 10 gün olarak belirlerken, başka bir araştırmalarında (171) ise retansiyon süresini 15 gün olarak belirlemiştir. Kara ve ark. (244) da 15 günlük retansiyon süresi uygulamıştır.

Bazı araştırmacılar (6,7,223,227) ise yaptıkları çalışmalarda 12 günlük retansiyon süresini uygulamışlardır.

Kara ve ark. (227), 2011 yılında yaptıkları araştırmalarında çörek otu (*nigella sativa*) yağı içerisindeki en önemli biyoaktif bileşen (246) olduğu bildirilen timokinon'u premaksiller suturda genişletme yaptığı ratlara uygulamıştır. Çalışmadaki bir deney grubuna da genişletme öncesi 40 gün, genişletme boyunca 5 gün ve retansiyon döneminde 12 gün olarak toplamda 57 gün boyunca uygulamıştır.

Halicioglu ve ark. (223), 2015 yılında yayınlanan araştırmalarında ratlara sarı kantaron (*St John's Wort*) vererek premaksiller suturda genişletme yapmışlardır. Deney gruplarının bir tanesine sarı kantaron'u genişletme öncesi 40 gün, genişletme süresince 5 gün ve retansiyon döneminde 12 gün olarak toplamda 57 günlük deney süresi uygulamıştır.

Ozan ve ark. (7), ratlara arı sütü (*royal jelly*) verdikleri ve premaksiller suturda genişletme yaptıkları çalışmalarda bir deney grubuna genişletme öncesinde 40 gün, genişletme süresince 5 gün ve retansiyon süresi boyunca 12 gün arı sütü vererek 57 günlük deney süresini uygulamışlardır.

Uysal ve ark. (5), tavşanlarda midpalatal sutur genişletmesi yaptıkları çalışmalarda bor mineralinin yeni kemik oluşumuna etkisini incelemişlerdir. Ekspansiyon döneminde bor verdikleri ve farklı retansiyon süresi uyguladıkları 2 gruba, ekspansiyon öncesi 40 gün boyunca distile suda çözünmüş bor uygulamışlardır.

Literatüre baktığımızda isotretinoinin kemik metabolizması ve diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, isotretinoinin kandaki değerinin belirli bir oranda olması amacıyla deneysel prosedürlerden 30 gün önce vermeye başlandığı görülmektedir (11,217,247).

Bu tez çalışmasında literatüre uyumlu olarak ekspansiyon 5 gün süreyle gerçekleştirilmiş, retansiyon 12 gün süreyle sağlanmıştır. Ekspansiyon süresince aparey tekrar aktive edilmemiştir. Ratlara ekspansiyon öncesi 40 gün boyunca, ekspansiyon süresince 5 gün ve retansiyon süresinde 12 gün olarak toplamda 57 gün boyunca isotretinoin ve soya yağı verilmiştir.

Birçok araştırmacı (8,227,244), 30 gram kuvvet uygulanan 5 günlük ekspansiyon süresinin ratlarda sutural genişletme için yeterli olduğunu bildirmiştir. Bu sebeple benzer çalışmalarda olduğu gibi, ratların maksiller kesici dişleri arasındaki mesafe bu çalışmada da ölçülmemiştir (223,227). Ancak ekspansiyon süresi sonunda ratların hepsinden oklüzal radyografiler alınmış ve bütün ratlarda sutural ayrılma ve ortopedik genişleme görülmüştür.

Sawada ve Shimizu (4) ve Uysal ve ark. (8,224,226) ratlarda ekspansiyonun, apareyin uygulanmasından sonraki ilk 5 gün içerisinde görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada da aparey uygulandıktan sonraki ilk günlerde dişler arası mesafenin arttığı görülmüştür.

Farklı ilaçların ve maddelerin midpalatal suturdaki yeni kemik oluşumuna etkilerini incelemek için ratlar üzerinde çok sayıda deney yapılmıştır (3,4,6-8,169,171,223,227). Yapılan bu araştırmalarda ilaçların etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için herhangi bir ajan verilmeyen bir kontrol grubu daima mevcuttur. Bununla birlikte bazı ortodontik diş hareketi çalışmalarında görülmüştür ki eğer ilaç gavaj yoluyla direkt olarak verilemiyorsa ve bir çözücü ya da taşıyıcı maddeye ihtiyaç duyuluyorsa, çözücü maddenin deneyde araştırılan konu üzerindeki etkisini de anlayabilmek için yalnızca çözücü maddenin verildiği bir deney grubu da oluşturulabilmektedir (130,248).

Çalışmamızda kullanılan isotretinoin, serum fizyolojik içinde çözünemediğinden ve piyasada bulunan kapsül yapısındaki ilacın kıvamı yoğun olduğundan ratlara oral gavaj yoluyla direkt olarak verilememiştir. İsoetretinoinin farklı biyolojik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, isotretinoin farklı bitkisel yağlarda seyreltilerek veya çözüldürülerek verildiği görülmüştür (11,217). Ferguson ve ark. (221,249) ratlar üzerinde yaptıkları isotretinoin çalışmalarında, ilacı çözmek için soya yağını kullanmışlardır. De Oliveira ve ark. (217) yaptıkları araştırmalarında isotretinoini çözmek için ayçiçek yağı kullanmışlardır. Bergoli ve ark. da (11) isotretinoin çözücüsü olarak ayçiçek yağını kullanmışlardır. İsoetretinoinin piyasada bulunan 20 mg'lık yumuşak jelatin kapsülünün içeriğinde rafine soya yağı, hidrojenize soya yağı ve kısmen hidrojenize soya yağı bulunmaktadır (222). Ayrıca literatürde soya yağının kemik mineral yoğunluğunu azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (250).

Tüm bu sebeplerle soya yağının maksiller sutural genişletme sırasında yeni kemik oluşumunu etkileyebileceği düşünülerek hem soya yağı verilip ekspansiyon uygulanan soya yağı grubu oluşturulmuş hem de soya yağında çözünen isotretinoin verilip ekspansiyon uygulanan isotretinoin grubu oluşturulmuştur.

Nodülökistik akne tedavisi için kullanılan isotretinoinin insanlara uygulanan standart dozu 1 mg/kg/gün şeklindedir (204). Literatür incelendiğinde ratlar üzerinde isotretinoin kullanılarak yapılan çalışmalarda insanlara uygulanan standart dozun (1 mg/kg/gün) ratlardaki eşdeğer dozunun 7,5 mg/kg/gün olduğu görülmüştür (217-220). Ratlara verilen 7,5 mg/kg/gün isotretinoin dozunun, günde 0,75 – 1 mg/kg isotretinoin alan bir insandakine eşdeğer serum seviyesine ulaştığı (600 ng/ml) daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir ve bu sebeple bu dozaj çalışmamızda tercih edilmiştir (11,221,249,251).

Ratlar üzerinde yapılan isotretinoin çalışmalarında isotretinoin solüsyonunun hazırlanması sırasında isotretinoin moleküllerinde meydana gelebilecek fotoizomerizasyonu engellemek için solüsyonlar karanlık ortamda hazırlanmıştır (11,217,221,249). Bu çalışmada da fotosensitiviteden minimum düzeyde etkilenmek için solüsyon sabah saatlerinde, karanlık bir ortamda ve amber renkli bir şişenin içerisinde rat sayısına göre günlük olarak hazırlanmıştır.

Ferguson ve ark. (221) ratlara gavaj yoluyla verilecek olan solüsyonu hazırlarken isotretinoin oranını mililitrede 5,25 mg olacak şekilde soya yağında çözmüşlerdir. İsoetretinoinin piyasada bulunan kapsülleri 10 mg ve 20 mg şeklindedir. Çalışma kolaylığı olması açısından 20 mg'lık kapsüller tercih edilmiştir. Çalışma esnasında gavaj yapmadan önce bütün ratlar tartılarak gavaj öncesi verilecek solüsyon miktarı belirlenmiştir. Hesaplamada kolaylık olması bakımından her 50 gr ağırlık için 0,1 ml solüsyon verilmesi planlanmıştır. Örneğin ağırlığı 200 gr olan bir rata 0,4 ml solüsyon verilecektir. Bu da 2ml/kg'a denk gelmektedir. Daha önce belirttiğimiz 7,5 mg/kg isotretinoin oranını elde edebilmek için her 2 ml çözücünde 7,5 mg isotretinoin çözmek gerekmektedir. Çalışmada kullandığımız 20 mg'lık kapsüllerden istenilen mg/kg oranında solüsyon hazırlanabilmesi için kapsüller bistüri yardımıyla kesilmiş ve 5,3 ml soya yağında çözülmüştür. Soya yağı grubuna da deney süresi boyunca ratların ağırlıklarına göre isotretinoin grubuna verilenle aynı hacimde soya yağı

verilmiştir. Gruplar arasındaki tek fark bir gruba soya yağı ve isotretinoin, diğer gruba ise yalnızca soya yağı verilmesidir. Bu durumla birlikte gruplar arasında standardizasyon sağlanmış ve her 2 gruptaki ratlar benzer streslerle karşı karşıya gelmiştir.

Ratlar, deneysel araştırmalarda farelerden sonra en sık kullanılan deney hayvanıdır. Günlük ortalama 15 – 25 gr yem tüketirler ve 30 – 45 ml arasında su içerler (252,253). Ratlar *ad libitum* olarak beslenirler ve ticari pelet yemler en sık kullanılan yemlerdir. Kullanılan yemlerin %20 – 22 oranında ham protein, %4 – 5 oranında ham yağ, %5 – 7 oranında ham selüloz ve 2600 – 2650 kcal/kg enerji içermesi gerekmektedir (252). Bu da erişkin bir ratın günde ortalama 50 – 60 kcal enerji aldığını göstermektedir.

Çalışmada kullandığımız soya yağı %15 doymuş yağ asidi, %23 oranında tekli doymamış yağ asidi (monounsaturated fatty acid, MUFA) ve %58 oranında çoklu doymamış yağ asidi (polyunsaturated fatty acid, PUFA) içermektedir. Bu oranlara bakıldığında diğer bitkisel yağlara göre soya yağının doymuş yağ asidi oranının daha fazla olduğu görülmektedir. Kemik sağlığı ve metabolizması açısından linoleik asit ve α -linoleik asit gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle artırılması ve doymuş yağ asitlerinin diyetle azaltılması tavsiye edilmektedir. Farklı biyolojik etkilerle kemik metabolizmasında, kemiğin kortikal ve trabeküler yapılarının mineral yoğunluğunda ve kemiğin remodelling kapasitesinde farklılıklar meydana gelebilmektedir. Soya yağı içeren yüksek yağ diyetine maruz bırakılan sıçanlarda yapılan bir çalışmada kemik dokusunun mineral yoğunluğunda azalma meydana geldiği görülmüş ve kemiğin hem trabeküler hem de kortikal tabakalarında bu durum izlenmiştir (250).

Çalışmamızda kullandığımız ve ratlara 2ml/kg oranında gavaj yoluyla verdiğimiz soya yağının yoğunluğu 0,917 g/ml, enerji değeri ise 884 kcal/100 gr'dır. Deneyde kullanılan 250 gr'lık bir rata soya yağı ile verilen enerji miktarı 4,05 kcal'dir. Erişkin bir ratın günlük ortalama aldığı besin miktarının 50 kcal olduğu düşünülürse gavaj yoluyla verilen soya yağı, günlük besin ihtiyacının %8'ini karşılamaktadır.

Jiang ve ark. (254), 2014 yılında yumurtlayan tavuklar üzerinde yaptıkları araştırmalarında kontrol grubuna %1,9'luk soya yağı, orta düzey grubuna %7'lik soya yağı ve yüksek düzey grubuna da %10'luk soya yağı içeren diyeti 90 gün boyunca

uygulamışlardır. Orta ve yüksek düzey yağ verilen gruptaki hayvanların femur ve tibia ağırlıkları, femur sertliği, femur çapı, serum kalsiyum ve fosfor değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu bulgular %10 ve üzeri soya yağı içeren diyet uygulamasının kemik dayanıklılığı ve kemik mineralizasyonu üzerine zararlı etkileri olduğunu göstermiştir.

Cotton (21), 1978 yılında yayınlanan ve 3 adet maymun üzerinde üst çene genişletmesi yaptığı çalışmada aktif ekspansiyon döneminde maymunlardan 2 tanesinin kilo aldığını, 1 maymunda ise kilo kaybı görüldüğünü bildirmiştir.

Southard ve Forbes (162), 1988 yılında yaptıkları araştırmada premaksiller suturda genişletme yaptıkları ratların 3/4'ünde bir miktar kilo kaybı gerçekleştiğini bildirmiş ancak bu kilo kaybının oldukça değişken olduğunu ve genişletme apareyinin uyguladığı kuvvet miktarıyla bir ilgisinin olmadığını eklemiştir.

Sawada ve Shimizu (4), 1996 yılında yayınlanan çalışmalarında midpalatal suturda genişletme yaptıkları ratlarda, ekspansiyon apareyinin uygulanmasının ardından ratların ağırlıklarında ortalama %5 kayıp olduğunu bildirmiştir.

Saito ve Shimizu (3), 1997 yılında yayınladıkları araştırmalarında premaksiller sutur genişletmesi için ekspansiyon apareyinin uygulanmasının hemen ardından ratlarda ağırlık kaybının görüldüğünü, bu durumun 3 gün boyunca devam ettiğini ve deneyin sonlarına doğru kontrol grubundaki ratların ağırlıklarına benzerlik gösterdiğini rapor etmiştir.

Kanekawa ve Shimizu (167), sıçanlarda yapılan üst çene genişletmesinin hayvanlarda ağırlık azalmasına yol açtığını bildirmiştir. Vardimon ve ark. (125) da kediler üzerinde yaptıkları çalışmada bu sonuca varmışlardır.

Uysal ve ark. (8,224), maksiller sutural genişletmede ratların kesici dişlerine uyguladıkları genişletme apareyiyle ağırlık kaybı meydana geldiğini ancak bu durumun pekiştirme döneminde ağırlık artışı olarak düzeldiğini bildirmiştir. Uysal ve ark. (226,245) başka bir çalışmalarında ratlarda genişletme ve pekiştirme döneminde ağırlık kaybı görülmediğini bildirmiştir.

Ratlar üst ve alt kesici dişlerinin arasına aldıkları besinleri kemirerek beslenmektedir (255). Premaksiller genişletme uygulanan ratlarda apareyin üst kesici

dişlere yerleştirilmesi ve bu dişlerin apareyin etkisiyle laterale doğru hareketiyle alt ve üst kesici dişler arasındaki oklüzyon bozulmakta bunun sonucunda da ratlar kemirme işlemlerini daha zor yapmaktadır. Literatür incelendiğinde de genişletme apareyinin uygulandığı ratlarda kilo kaybı görüldüğü bildirilmiştir (3,4,125,167). Ayrıca kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde aparey uygulanan gruplarda görülen ağırlık kaybı ratlara uygulanan anestezi ve aparey yerleştirilmesi işleminin stresine bağlı olarak da gerçekleşmiş olabilir.

Çalışmamızın ilk gününden itibaren ratların ağırlıkları ölçülmüş ve gavaj için gereken solüsyon miktarı buna göre belirlenmiştir. Deneyin birinci gününden ekspansiyon apareylerinin yerleştirilmesine kadar geçen sürede ratlarda sürekli ağırlık artışı olduğu gözlemlenmiştir. Ekspansiyon uygulamasından hemen sonra 5 – 10 gr ağırlık kaybı görülmüş ancak pekiştirme apareyi uygulanıncaya kadar ratlar eski ağırlıklarına ulaşmıştır.

Literatürü incelediğimizde birçok araştırmacı çeşitli ilaçlar, maddeler ve uygulamalarla midpalatal suturda kemik oluşum hızını artırarak tedavi süresini kısaltmayı, oluşan kemiğin kalitesini artırarak meydana gelebilecek relapsı önlemeyi ve genişletme sonrası elde edilen durumun sürekliliğini sağlamayı amaçlamıştır. Haas (16), midpalatal suturda yapılan genişletmeyle elde edilen yeni durumun devamlılığı için sutur bölgesinde meydana gelen defektin, yeni kemik oluşumuyla tamir olması gerektiğini bildirmiştir.

Sarnas ve ark. (256), yaptıkları çalışmada hızlı üst çene genişletmesi sonrası görülen relapsın sebebini genişletme sonrası maksilla ve çevresindeki suturlarda meydana gelen yetersiz kemik yapımına ve bu suturlarda ve çevre yumuşak dokularda meydana gelen deformasyon direncine bağlamıştır.

Zahrowski ve Turley (164), üst çene genişletmesinden sonra yapılacak pekiştirmenin, suturda yeni kemik oluşumu tamamlanana kadar yapılması gerektiğinden ve bu yeni kemik oluşumunun hızlanmasıyla tedavi süresinin de kısaltılabileceğinden bahsetmiştir.

Sawada ve Shimizu (4), yaptıkları çalışmada 25 erkek ratın üst kesici dişlerine metal halkalar yerleştirerek genişletme yapmış, genişletmeden 24 saat sonra da

maksiller sutur bölgesine transforming growth factor- β 1 enjekte etmişlerdir. Enjeksiyon yapılan ratlarda yeni kemik formasyonun daha fazla ve hızlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Saito ve Shimizu (3), genişletme sonrası midpalatal suturdaki yeni kemik oluşumunu artırmak için yaptıkları araştırmada, galyum-alüminyum-arsenid diode lazer uygulanan ratlarda, uygulanmayan gruba göre 1,2 ila 1,4 kat daha hızlı yeni kemik oluşumu gerçekleştiğini bildirmiştir. Yazarlar ayrıca genişletme sonrasında uygulanacak lazer tedavisinin relapsı azaltıp, pekiştirme süresini kısaltacağını bildirmiştir.

Benzer bir çalışmada Darı (257), maksiller genişletmeden sonra uygulanan düşük doz galyum-arsenik (Ga-As) diode lazerin yeni kemik oluşumuna etkilerini incelemiş ve lazer uygulamasının midpalatal suturda yeni kemik oluşumunu artırdığını bildirmiştir. Diode lazer kullanılarak yapılan bir başka çalışmada düşük doz lazer tedavisinin üst çene genişletmesinden sonra meydana gelebilecek relapsı azalttığı ve pekiştirme süresini kısalttığı bildirilmiştir (258).

Kiki (259), 25 adet tavşan üzerinde yaptığı çalışmasında nikel-titanyum yaylar içeren akrilik plaklarla maksiller genişletme uygulamış, 2 hafta sonra apareyleri çıkartıp 4 hafta boyunca 2 günde 1 olacak şekilde deney grubuna somon balığı kalsitonini, kontrol grubuna da serum fizyolojik uygulamıştır. Deneyin sonuçlarına göre kalsitonin uygulanan grupta daha az osteoklast oluşumu gerçekleşmiş ve kontrol grubuna göre daha az relaps görülmüştür.

Öztürk (260), 2008 yılında sistemik olarak uygulanan zoledronik asitin, rat sagittal suturunda genişletmeden sonra yeni kemik oluşumu ve relaps üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Elde ettiği sonuçlara göre genişletmeden sonra sistemik olarak uygulanan zoledronik asitin pekiştirme süresini kısaltabileceği ve ekspansiyon bölgesinde yeni kemik oluşumunu stimüle ederek daha hızlı kemik formasyonunun sağlanabileceği sonucuna varmıştır.

Ekizer (261), yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin üst çene genişletmesi sonrası sutur bölgesindeki yeni kemik oluşumuna etkilerini değerlendirdiği çalışmasında üst kesici dişlerine genişletme apareyi uyguladığı ratlara, uygulamadan 24 saat sonra

osteojenik olarak farklılaşmış yağ dokusu kaynaklı kök hücreler enjekte etmiş ve çalışmanın sonucunda lokal olarak osteojenik farklılaşmış kök hücrelerin kemik yapımına ve damarlanmaya etki ederek yeni kemik oluşumunu arttırdığını bildirmiştir.

Göçtürk (239), 37 adet erkek Wistar rat üzerinde yaptığı çalışmada, üst çene genişletmesi sonrası pekiştirme döneminde sistemik olarak uygulanan teriparatid, kalsiyum ve D vitamini ve teriparatid, kalsiyum ve D vitamini kombinasyonlarının midpalatal suturda yeni kemik oluşumu üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre teriparatid uygulanan ve kalsiyum ve D vitamini uygulanan gruplarda yeni kemik oluşum hızının arttığı bulunmuş ancak teriparatid, kalsiyum ve D vitamininin kombine uygulandığı grupta sutur bölgesinde yeni kemik oluşumunun daha yüksek görüldüğü ve oluşan bu kemiğin daha kısa sürede mineralize olduğu bildirilmiştir.

Büyük (262), 48 adet erkek rat üzerinde yaptığı çalışmada, genişletme apareyi uygulandıktan 24 saat sonrasında itibaren genişletme süresi boyunca her gün, 3 farklı dozda ozonu, deney gruplarının premaksiller sutur bölgesine enjekte etmiştir. Çalışmanın sonucuna göre premaksiller suturda yapılacak genişletmenin erken döneminde lokal olarak uygulanan ozon tedavisiyle midpalatal suturda yeni kemik oluşumu ve oluşan kemiğin kalitesi artırılabilir.

Premaksiller sutur genişletmesinden sonra histolojik olarak sutur bölgesinin incelendiği birçok çalışmada osteoblast ve osteoklast sayıları sayısal olarak değerlendirilmiş, bazı çalışmalarda ise hem sayısal olarak değerlendirilip hem de niteliksel olarak skorlanmıştır. Niteliksel olarak değerlendirilirken hücre sayısına göre düşük (+: 0-15 hücre), orta (+: 15-30 hücre) ve yüksek (+++:>30) olacak şekilde skorlanmıştır. Aynı çalışmalarda yeni kemik oluşumu, yeni damar oluşumu ve iltihabi hücrelerin infiltrasyonu gibi niteliksel değerler değerlendirilirken semi-kantitatif olarak subjektif bir şekilde değerlendirme yapılmıştır (+: düşük, ++: orta, +++: yüksek) (6,7,223,227,239,244). Çalışmamızda osteoblast ve osteoklast sayıları hem niteliksel olarak skorlanmış, hem de sayısal olarak ölçülmüştür ve istatistiksel değerlendirilmesi sayısal veriler baz alınarak yapılmıştır. Suture bölgesinde meydana gelen yeni kemik oluşumu ve yeni damar oluşumları değerlendirilirken literatürle uyumlu olarak semi-kantitatif skorlama kullanılmıştır.

İsotretinoin, sentetik bir A vitamini türevidir ve şiddetli kistik akne, şiddetli tekrarlayan nodüler akne, kornifikasyon ve kseroderma pigmentozum gibi birçok dermatolojik rahatsızlığın tedavisinde kullanılmaktadır. Ortodontistler için önemli olan ise tedavi amacıyla isotretinoin kullanan bireylerde ortodontik tedaviye başlanıldığında diş ve çevre dokularda ne gibi etkiler beklenebileceğinin bilinmemesidir.

Çalışmamızda bazı dermatolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılan isotretinoinin sutural genişletme sonrasında midpalatal suturedaki kemik oluşumuna etkisi incelenmiştir. Günümüzde A vitamini ve türevlerinin kemik metabolizması üzerine olan etkilerinin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir (11). Literatüre bakıldığında isotretinoinin ortodontik kuvvetler karşısındaki etkilerinin incelendiği çalışmalarda genellikle diş hareketi ve alveolar remodelling incelenmiştir (11,263). Ancak maksiller sutural genişletme yapılan ratlarda, suture bölgesinde yeni kemik oluşumunu inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Nishio ve ark. (247), isotretinoinin ortodontik diş hareketi ve diş çekimi sonrası yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini inceledikleri araştırmalarında isotretinoin grubundaki ratların alveol kemiğinde diş çekimi sonrasında daha geniş medullar alanlar meydana geldiğini, daha fazla iltihabi hücre yoğunluğunun görüldüğünü, kan damarlarının sayısının arttığını ve immünolojik olarak ise VEGF-C sentezinin arttığını belirtmiştir. Ayrıca gingival rejenerasyon hızının arttığını da bildirmiştir. Yazara göre isotretinoin ortodontik diş hareketini ve diş çekimi yapılan maksillada kemik hacmini etkilemezken, gingival iyileşmeye katkı sağlayabilir.

Milestone ve ark. (264), kısa süreli isotretinoin kullanımıyla insanlarda kemik mineral yoğunluğunda değişiklikler meydana geldiğini ancak isotretinoinin faydalarının, ilacın kemik yoğunluğu üzerindeki etkilerinden daha ağır bastığını bildirmiştir.

Bergoli ve ark. (11), isotretinoin verilen ratlarda maksiller kesici diş çekimi sonrasında çekim boşluğunun iyileşmesini incelemiştir. 20 hayvandan oluşan deney grubuna diş çekiminden 30 gün öncesinden itibaren 7,5 mg/kg isotretinoin verilmiş ve sakrifikasyona kadar verilmeye devam edilmiştir. Deney grubundaki ratların alveolar kemik iyileşmesinin, kontrol grubuna göre hızlandığı bulunmuştur.

Bu sonuca göre kistik akne tedavisi için günlük isotretinoin kullananlarda alveoler tamir sürecinin hızlandığı tespit edilmiştir.

De Oliveira ve ark. (217), isotretinoin verilen ratlarda kafatasına 2 mm çapında delikler açarak oluşturdukları kemik defektinin tamir sürecini incelemişlerdir. 18 hayvandan oluşan deney grubuna kemik kavileri açılmadan önce 30 gün boyunca 7,5 mg/kg isotretinoin verilmiş ve deney sonuna kadar verilmeye devam edilmiştir. Deney grubundaki ratlarda yeni kemik oluşum miktarı, kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur. Yazar, isotretinoinin rat kafatasında yeni kemik oluşumunu hızlandığını bildirirse de meydana gelen artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını eklemiştir.

Dumanlı-Gök (263), 2017 yılında isotretinoinin ortodontik diş hareketi, kök rezorpsiyonu ve alveolar remodelling üzerine etkilerini incelemek için ratları kullanmıştır. Deney gruplarına, ortodontik diş hareketi oluşturmada önce 30'ar gün boyunca soya yağı ve isotretinoin + soya yağı vermiştir. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulamıştır. Serum fizyolojik ve soya yağı verilen gruplarda ortodontik kuvvetin uygulama süresi arttıkça elde edilen diş hareketi miktarı artmıştır. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. İsoetretinoin verilen grupta ise uygulanan kuvvetin süresi arttıkça diş hareketi miktarı zamanla azalmıştır. Bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yazar, bu durumu isotretinoinin verilme süresinin artmasıyla alveol kemiğinin daha rijit bir yapıya dönüşmesine bağlamıştır. Ayrıca tüm gruplar içerisinde isotretinoin verilen deney grubunda apikal, orta ve koronal bölgelerde görülen daha fazla kök rezorpsiyonunun da alveol kemiğinin sertliğinin artmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz histomorfometrik veriler doğrultusunda isotretinoin uygulanan grupta osteoblast ve osteoklast sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Ayrıca soya yağı grubuna ve yalnızca ekspansiyon yapılan gruba göre de osteoblast sayıları fazla, osteoklast sayıları ise daha düşük bulunmuştur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Balcerzak ve ark. (265), retinoik asit türevlerinin anneksin salınımına sebep olarak osteoblastlardaki membran akıcılığını arttırdığını, bunun da hücre içi sıvıda kalsiyum artışına sebep olarak mineralizasyon sürecini hızlandığını belirtmiştir.

Wang ve Kirsch (266), yaptıkları benzer bir çalışmada retinoik asitlerin kalsiyum homeostazında değişikliklere yol açtığını ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artışa sebep olduğunu belirtmiş, bunun sonucunda büyüme plaklarındaki kondrositlerin mineralizasyonunu artıran matriks veziküllerinin salınımına yol açtığını bildirmiştir.

Bickers ve Saurat (267), insan kemiklerinde isotretinoin toksisitesini araştırmıştır. Kemiklerde hiperosteozy meydana gelmesinin ve tendon ve omurga kalsifikasyonlarının görülme sıklığının demineralizasyonlardan ve osteoporozdan daha yoğun olduğunu bildirmiştir.

Isotretinoin grubunda, soya yağı ve ekspansiyon gruplarına göre her ne kadar osteoblast sayısında artış ve osteoblast sayısında azalma olsa da fark anlamlı bulunmamıştır. Ancak isotretinoin grubunda, diğer gruplara göre daha fazla yeni kemik ve damar oluşumu, isotretinoin uygulaması sonucu midpalatal sutur bölgesinde, yeni kemik oluşumunun daha iyi gerçekleştiğini göstermiştir. Bu durumun, literatürde belirtilen isotretinoin kullanımıyla beraber tamir prosesinin hızlanmasına bağlı gerçekleştiği düşünülmektedir (11,217).

Ratlarda yapılan premaksiller sutur genişletmesinden sonraki 3 – 4 gün içerisinde yüksek miktarda proliferatif hücrelerin görüldüğü ve osteoblast sayısında da önemli artış olduğu, ayrıca 60. saatten sonra erken kemik oluşumlarının görülebildiği bildirilmiştir (124,164,235). Bu çalışmada da literatüre uygun olarak ekspansiyon yapılan tüm gruplarda osteoblast ve osteoklast sayılarının arttığı görülmüştür. Ekspansiyon grubu, soya yağı grubu ve isotretinoin grubu arasında osteoblast ve osteoklast sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak osteoklast sayısının azalması, yeni kemik oluşumu ve yeni damar oluşumları arasındaki farklılıklar isotretinoin uygulaması sonucu midpalatal sutur bölgesinde yeni kemik oluşumunun daha iyi gerçekleştiğini göstermiştir.

Histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler sonucunda, hızlı üst çene genişletmesi sırasında ve sonrasında isotretinoin kullanımı ile rat midpalatal suturunda yeni kemik oluşumu daha yüksek düzeyde gerçekleşmiştir. Eğer isotretinoin kullanan bireylerde ortodontik tedaviye başlanıldığında, alveol kemiği üzerine olan etkiler hiperosteotik yönde gerçekleşir ise dişlerde ortodontik hareket yavaşlayabilir ve kök

rezorpsiyonu riski artabilir. Bu konu için daha kapsamlı araştırma yapılması gerekmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sistemik olarak uygulanan isotretinoinin, deneysel olarak genişletilen premaksiller suturda meydana gelen yeni kemik oluşumu üzerine etkileri incelenmiş ve bulguların değerlendirilmesiyle şu sonuçlara varılmıştır:

- 1) Wistar cinsi ratlar, maksiller sutural genişletme için uygun deney hayvanlarıdır.
- 2) Uygulanan genişletme apareyi ile deney grubundaki tüm ratlarda premaksiller suturda genişletme başarıyla sağlanmış ve radyolojik olarak yapılan incelemelerle bu durum doğrulanmıştır.
- 3) Genişletme apareyinin uygulandığı tüm deney gruplarında aparey uygulandıktan sonra ratlarda ağırlık kaybı görülmüş ancak pekiştirme dönemine doğru bu durum eski haline dönmüştür.
- 4) Sutural bölgede osteoblast ve osteoklast sayıları karşılaştırıldığında deney grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Ancak kontrol grubu dışındaki diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- 5) Histomorfometrik veriler incelendiğinde isotretinoin verilen grupta en fazla yeni kemik oluşumu ve yeni kapiller oluşumu görülmüştür.
- 6) Bu bilgiler ışığında isotretinoinin midpalatal sutur genişletmesinden sonra yeni kemik oluşumunda yararlı olabileceği, sutur bölgesinin rejenerasyonunu hızlandırabileceği ve pekiştirme dönemini kısaltarak hızlı üst çene genişletmesi tedavisinin süresini kısaltabileceği gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. **McNamara JA.** Maxillary transverse deficiency. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2000**; 117(5):567-570.
2. **Bishara SE, Staley RN.** Maxillary expansion: clinical implications. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1987**; 91(1):3-14.
3. **Saito S, Shimizu N.** Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1997**; 111(5):525-532.
4. **Sawada M, Shimizu N.** Stimulation of bone formation in the expanding mid-palatal suture by transforming growth factor-beta 1 in the rat. *Eur J Orthod* **1996**; 18(2):169-179.
5. **Uysal T, Ustdal A, Sonmez MF, Ozturk F.** Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *Angle Orthod* **2009**; 79(5):984-990.
6. **Altan BA, Kara IM, Nalcaci R, Ozan F, Erdogan SM, Ozkut MM, Inan S.** Systemic propolis stimulates new bone formation at the expanded suture: a histomorphometric study. *Angle Orthod* **2013**; 83(2):286-291.
7. **Ozan F, Corekci B, Toptas O, Halicioglu K, Irgin C, Yilmaz F, Hezenci Y.** Effect of Royal Jelly on new bone formation in rapid maxillary expansion in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **2015**; 20(6):e651-656.
8. **Uysal T, Amasyali M, Enhos S, Sonmez MF, Sagdic D.** Effect of ED-71, a New Active Vitamin D Analog, on Bone Formation in an Orthopedically Expanded Suture in Rats. A Histomorphometric Study. *European journal of dentistry* **2009**; 3(3):165-172.
9. **Tom WL, Friedlander SF.** Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)* **2008**; 47(7):639-651.
10. **Layton A.** The use of isotretinoin in acne. *Dermato-endocrinology* **2009**; 1(3):162-169.
11. **Bergoli RD, Chagas Junior OL, de Souza CE, Vogt BF, de Oliveira HT, Etges A, Silva DN.** Isotretinoin effect on alveolar repair after exodontia--a study in rats. *Oral Maxillofac Surg* **2011**; 15(2):85-92.

12. **Angell EC.** Treatment of irregularities of the permanent or adult teeth. *Dent Cosmos* **1860**; 1:540-544.
13. **Timms DJ.** The dawn of rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* **1999**; 69(3):247-250.
14. **Graber T, B Swain, J Ackerman, C Burstone, J Dale, D Joondeph, J Lindquist, et al.** Orthodontics, Current Principles and Techniques. **1994**:101-192.
15. **Thorne NAH.** Expansion of maxilla. Spreading the midpalatal suture ; measuring the widening of the apical base and the nasal cavity on serial roentgenograms. *Am J Orthod* **1960**; 46:626.
16. **Haas AJ.** Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the mid-palatal suture. *Angle Orthod* **1961**(31):73–90.
17. **Wertz RA.** Changes in nasal airflow incident to rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* **1968**; 38(1):1-11.
18. **Biederman W.** Rapid correction of Class 3 malocclusion by midpalatal expansion. *Am J Orthod* **1973**; 63(1):47-55.
19. **Lines PA.** Adult rapid maxillary expansion with corticotomy. *Am J Orthod* **1975**; 67(1):44-56.
20. **Mew JR.** Semi-rapid maxillary expansion. *Br Dent J* **1977**; 143(9):301-306.
21. **Cotton LA.** Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*. *Am J Orthod* **1978**; 73(1):1-23.
22. **Ricketts R, Bench, RW., Gungino, CF., Hilgers, JJ. and Schulhof, RJ.** Bioprogressive therapy. Volume 1: Rocky Mt Orthod. **1979**:255-258.
23. **Subtelny JD.** Oral respiration: facial maldevelopment and corrective dentofacial orthopedics. *Angle Orthod* **1980**; 50(3):147-164.
24. **Timms DJ.** Rapid Maxillary Expansion. Chicago: Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc. **1981**.
25. **Vardimon AD, Graber TM, Voss LR, Verrusio E.** Magnetic versus mechanical expansion with different force thresholds and points of force application. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1987**; 92(6):455-466.

26. **Arndt WV.** Nickel titanium palatal expander. *J Clin Orthod* **1993**; 27(3):129-137.
27. **Darendeliler MA, Strahm C, Joho JP.** Light maxillary expansion forces with the magnetic expansion device. A preliminary investigation. *Eur J Orthod* **1994**; 16(6):479-490.
28. **Darendeliler MA, Lorenzon C.** Maxillary expander using light, continuous force and autoblocking. *J Clin Orthod* **1996**; 30(4):212-216.
29. **Agarwal A, Mathur R.** Maxillary Expansion. *Int J Clin Pediatr Dent* **2010**; 3(3):139-146.
30. **Bell RA.** A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age. *Am J Orthod* **1982**; 81(1):32-37.
31. **Moyers RE, Growth UoMCfH, Development.** Standards of human occlusal development: Center for Human Growth and Development, Univ. of Michigan. **1976.**
32. **Persson M, Thilander B.** Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *Am J Orthod* **1977**; 72(1):42-52.
33. **Moyers R.** Handbook of orthodontics for the student and general practitioner Chicago: Year Book Medical Publishers. **1973.**
34. **Marshall SD SK, Southard TE.** Early transverse treatment. *Seminers in Orthodontics*;11: 130-139. **2005.**
35. **Ülgen M.** Ortodonti Anomaliler, Sefalometri, Etyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. İstanbul, Yeditepe Üniversitesi Yayınları. **2000.**
36. **Nerder PH, Bakke M, Solow B.** The functional shift of the mandible in unilateral posterior crossbite and the adaptation of the temporomandibular joints: a pilot study. *Eur J Orthod* **1999**; 21(2):155-166.
37. **Kutin G, Hawes RR.** Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions. *Am J Orthod* **1969**; 56(5):491-504.
38. **McDonald REA, D.R.** Dentistry for the child and adolescent. 6th Edition, United States of America, Mosby-Year Book Inc. **1994.**
39. **Proffit WR, Fields, H.W.** Contemporary orthodontics Second edition, United States of America, Mosby-Year Book Inc. **1993.**

40. **Mitchell L.** An introduction to orthodontics. United States, Oxford University Press. **1998**.
41. **Moyers RE.** Standards of Human Occlusal Development, Center for Human Growth and Development, Univ. of Michigan. **1976**.
42. **Ingervall B, Thilander B.** Activity of temporal and masseter muscles in children with a lateral forced bite. *Angle Orthod* **1975**; 45(4):249-258.
43. **Clifford FO.** Cross-bite correction in the deciduous dentition: principles and procedures. *Am J Orthod* **1971**; 59(4):343-349.
44. **McNamara JA, Brudon WL.** Orthodontic and orthopedic treatment in the mixed dentition. U.S.A, Neddham Press, Ann Arbor. **1993**.
45. **Pinto AS, Buschang PH, Throckmorton GS, Chen P.** Morphological and positional asymmetries of young children with functional unilateral posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2001**; 120(5):513-520.
46. **Bell RA, LeCompte EJ.** The effects of maxillary expansion using a quad-helix appliance during the deciduous and mixed dentitions. *Am J Orthod* **1981**; 79(2):152-161.
47. **Thilander B, Wahlund S, Lennartsson B.** The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite. *Eur J Orthod* **1984**; 6(1):25-34.
48. **Basciftci FA, Mutlu N, Karaman AI, Malkoc S, Kucukkolbasi H.** Does the timing and method of rapid maxillary expansion have an effect on the changes in nasal dimensions? *Angle Orthod* **2002**; 72(2):118-123.
49. **Sandikcioglu M, Hazar S.** Skeletal and dental changes after maxillary expansion in the mixed dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1997**; 111(3):321-327.
50. **Tausche E, Luck O, Harzer W.** Prevalence of malocclusions in the early mixed dentition and orthodontic treatment need. *Eur J Orthod* **2004**; 26(3):237-244.
51. **Helm S.** Malocclusion in Danish children with adolescent dentition: an epidemiologic study. *Am J Orthod* **1968**; 54(5):352-366.
52. **Hanson ML, Barnard LW, Case JL.** Tongue-thrust in preschool children. II. Dental occlusal patterns. *Am J Orthod* **1970**; 57(1):15-22.

53. **Kurol J, Berglund L.** Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *Eur J Orthod* **1992**; 14(3):173-179.
54. **Betts NJ, Vanarsdall RL, Barber HD, Higgins-Barber K, Fonseca RJ.** Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* **1995**; 10(2):75-96.
55. **Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG.** Dental and facial asymmetries: a review. *Angle Orthod* **1994**; 64(2):89-98.
56. **Salzman J.** Orthodontics in daily practice. Philadelphia-Toronto, JP Lippincott Company. **1974**.
57. **Graber TM VJ, Vig KWL.** Orthodontics: currents principles and tecniques. Fourth Edition, St. Luoís, Missouri, Elsevier, Mosby. **2005**.
58. **Higley LB.** Crossbite--mandibular malposition. *ASDC J Dent Child* **1968**; 35(3):221-223.
59. **King L, Harris EF, Tolley EA.** Heritability of cephalometric and occlusal variables as assessed from siblings with overt malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1993**; 104(2):121-131.
60. **Pinkham JR CP, McTigue DJ, Fields HW, Nowak A. .** Preventive dentistry. Philadelphia, W. B. Saunders Co. **1994**.
61. **Moss JP.** Rapid expansion of the maxillary arch. II. Indications for rapid expansion. *JPO J Pract Orthod* **1968**; 2(5):215-223 concl.
62. **Ülgen M.** Ortodontik Tedavi Prensipleri 4. baskı, İstanbul, Dilek-Örünç Matbaası. **1993**.
63. **Bresolin D, Shapiro PA, Shapiro GG, Chapko MK, Dassel S.** Mouth breathing in allergic children: its relationship to dentofacial development. *Am J Orthod* **1983**; 83(4):334-340.
64. **Patti A, D’Arc, GP.** Clinical success in early orthodontic treatment. İstanbul, Quintessence Publisher Inc. **2005**.
65. **Harvold EP, Tomer BS, Vargervik K, Chierici G.** Primate experiments on oral respiration. *Am J Orthod* **1981**; 79(4):359-372.

66. **Oulis CJ, Vadiakas GP, Ekonomides J, Dratsa J.** The effect of hypertrophic adenoids and tonsils on the development of posterior crossbite and oral habits. *J Clin Pediatr Dent* **1994**; 18(3):197-201.
67. **Larsson E.** Effect of dummy-sucking on the prevalence of posterior cross-bite in the permanent dentition. *Swed Dent J* **1986**; 10(3):97-101.
68. **Ogaard B, Larsson E, Lindsten R.** The effect of sucking habits, cohort, sex, intercanine arch widths, and breast or bottle feeding on posterior crossbite in Norwegian and Swedish 3-year-old children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1994**; 106(2):161-166.
69. **Suri L, Taneja P.** Surgically assisted rapid palatal expansion: a literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2008**; 133(2):290-302.
70. **Adkins MD, Nanda RS, Currier GF.** Arch perimeter changes on rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1990**; 97(3):194-199.
71. **Zachrisson B.** Esthetic factors involved in anterior tooth display and the smile : vertical dimension. *J Clin Orthod* **1998**; 32:432-445.
72. **McNamara JA, Brudon, W.L And V.G. Kokich.** Orthodontics and dentofacial orthopedics.: Needham Pres. **2001**.
73. **Vanarsdall RL, White RP, Jr.** Three-dimensional analysis for skeletal problems. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* **1994**; 9(3):159.
74. **da Silva Filho OG, Boas MC, Capellozza Filho L.** Rapid maxillary expansion in the primary and mixed dentitions: a cephalometric evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1991**; 100(2):171-179.
75. **Dutra AL, Cardoso AC, Locks A, Bezerra AC.** Assessment of treatment for functional posterior cross-bites in patients at the deciduous dentition phase. *Braz Dent J* **2004**; 15(1):54-58.
76. **Kantomaa T.** Correction of unilateral crossbite in the deciduous dentition. *Eur J Orthod* **1986**; 8(2):80-83.
77. **Lindner A.** Longitudinal study on the effect of early interceptive treatment in 4-year-old children with unilateral cross-bite. *Scand J Dent Res* **1989**; 97(5):432-438.
78. **Lindner A, Henrikson CO, Odenrick L, Modeer T.** Maxillary expansion of unilateral cross-bite in preschool children. *Scand J Dent Res* **1986**; 94(5):411-418.

79. **Schroder U, Schroder I.** Early treatment of unilateral posterior crossbite in children with bilaterally contracted maxillae. *Eur J Orthod* **1984**; 6(1):65-69.
80. **Petren S, Bondemark L, Soderfeldt B.** A systematic review concerning early orthodontic treatment of unilateral posterior crossbite. *Angle Orthod* **2003**; 73(5):588-596.
81. **Hermanson H, Kurol J, Ronnerman A.** Treatment of unilateral posterior crossbite with quad-helix and removable plates. A retrospective study. *Eur J Orthod* **1985**; 7(2):97-102.
82. **DiPaolo RJ.** Thoughts on palatal expansion. *J Clin Orthod* **1970**; 4(9):493-497.
83. **Haas AJ.** The Treatment of Maxillary Deficiency by Opening the Midpalatal Suture. *Angle Orthod* **1965**; 35:200-217.
84. **Harberson VA, Myers DR.** Midpalatal suture opening during functional posterior cross-bite correction. *Am J Orthod* **1978**; 74(3):310-313.
85. **Hicks EP.** Slow maxillary expansion. A clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force. *Am J Orthod* **1978**; 73(2):121-141.
86. **Chaconas SJ, de Alba y Levy JA.** Orthopedic and orthodontic applications of the quad-helix appliance. *Am J Orthod* **1977**; 72(4):422-428.
87. **Ciambotti C, Ngan P, Durkee M, Kohli K, Kim H.** A comparison of dental and dentoalveolar changes between rapid palatal expansion and nickel-titanium palatal expansion appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2001**; 119(1):11-20.
88. **Ferrario VF, Garattini G, Colombo A, Filippi V, Pozzoli S, Sforza C.** Quantitative effects of a nickel-titanium palatal expander on skeletal and dental structures in the primary and mixed dentition: a preliminary study. *Eur J Orthod* **2003**; 25(4):401-410.
89. **Skieller V.** Expansion of the Midpalatal Suture by Removable Palates, Analysed by the Implant Method. *Rep Congr Eur Orthod Soc* **1964**; 40:143-158.
90. **Lagravere MO, Major PW, Flores-Mir C.** Skeletal and dental changes with fixed slow maxillary expansion treatment: a systematic review. *J Am Dent Assoc* **2005**; 136(2):194-199.

91. **Zimring JF, Isaacson RJ.** Forces Produced by Rapid Maxillary Expansion. 3. Forces Present during Retention. *Angle Orthod* **1965**; 35:178-186.
92. **JPO Q&A.** Rapid palatal expansion. *J Pract Orthod*, 1(1): 22-27. **1967**.
93. **Mew J.** Relapse following maxillary expansion. A study of twenty-five consecutive cases. *Am J Orthod* **1983**; 83(1):56-61.
94. **Iseri H, Ozsoy S.** Semirapid maxillary expansion--a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *Angle Orthod* **2004**; 74(1):71-78.
95. **Isaacson RJ, Ingram AH.** Forces produced by rapid maxillary expansion: II. Forces present during treatment. *Angle Orthod* **1964**; 34(4):261-270.
96. **Lamparski DG, Jr., Rinchuse DJ, Close JM, Sciote JJ.** Comparison of skeletal and dental changes between 2-point and 4-point rapid palatal expanders. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2003**; 123(3):321-328.
97. **Ceylan I, Oktay H, Demirci M.** The effect of rapid maxillary expansion on conductive hearing loss. *Angle Orthod* **1996**; 66(4):301-307.
98. **Melsen B.** Palatal growth studied on human autopsy material. A histologic microradiographic study. *Am J Orthod* **1975**; 68(1):42-54.
99. **Haas AJ.** Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *Angle Orthod* **1980**; 50(3):189-217.
100. **Baccetti T, McGill JS, Franchi L, McNamara JA, Jr., Tollaro I.** Skeletal effects of early treatment of Class III malocclusion with maxillary expansion and face-mask therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1998**; 113(3):333-343.
101. **Kapust AJ, Sinclair PM, Turley PK.** Cephalometric effects of face mask/expansion therapy in Class III children: a comparison of three age groups. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1998**; 113(2):204-212.
102. **Franchi L, Baccetti T.** Transverse maxillary deficiency in Class II and Class III malocclusions: a cephalometric and morphometric study on postero-anterior films. *Orthod Craniofac Res* **2005**; 8(1):21-28.
103. **Baccetti T, Franchi L, Cameron CG, McNamara JA, Jr.** Treatment timing for rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* **2001**; 71(5):343-350.

104. **Isaacson RJ, Murphy TD.** Some Effects Of Rapid Maxillary Expansion In Cleft Lip And Palate Patients. *Angle Orthod* **1964**; 34(3):143-154.
105. **Isaacson RJ, Wood JL, Ingram AH.** Forces produced by rapid maxillary expansion: I. Design of the force measuring system. *Angle Orthod* **1964**; 34(4):256-260.
106. **Storey E.** Tissue response to the movement of bones. *Am J Orthod* **1973**; 64(3):229-247.
107. **Jafari A, Shetty KS, Kumar M.** Study of stress distribution and displacement of various craniofacial structures following application of transverse orthopedic forces--a three-dimensional FEM study. *Angle Orthod* **2003**; 73(1):12-20.
108. **Basciftci FA, Karaman AI.** Effects of a modified acrylic bonded rapid maxillary expansion appliance and vertical chin cap on dentofacial structures. *Angle Orthod* **2002**; 72(1):61-71.
109. **Cross DL, McDonald JP.** Effect of rapid maxillary expansion on skeletal, dental, and nasal structures: a postero-anterior cephalometric study. *Eur J Orthod* **2000**; 22(5):519-528.
110. **Doruk C, Bicakci AA, Basciftci FA, Agar U, Babacan H.** A comparison of the effects of rapid maxillary expansion and fan-type rapid maxillary expansion on dentofacial structures. *Angle Orthod* **2004**; 74(2):184-194.
111. **Hershey HG, Stewart BL, Warren DW.** Changes in nasal airway resistance associated with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod* **1976**; 69(3):274-284.
112. **Karaman AI.** The effects of nitanium maxillary expander appliances on dentofacial structures. *Angle Orthod* **2002**; 72(4):344-354.
113. **Memikoglu TU, Iseri H.** Nonextraction treatment with a rigid acrylic, bonded rapid maxillary expander. *J Clin Orthod* **1997**; 31(2):113-118.
114. **Sari Z, Uysal T, Usumez S, Basciftci FA.** Rapid maxillary expansion. Is it better in the mixed or in the permanent dentition? *Angle Orthod* **2003**; 73(6):654-661.
115. **Warren DW, Hershey HG, Turvey TA, Hinton VA, Hairfield WM.** The nasal airway following maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1987**; 91(2):111-116.

116. **Wertz RA.** Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *Am J Orthod* **1970**; 58(1):41-66.
117. **Akkaya S, Gülsen A, Taner-Sarisoy L, Balos B.** Evaluation of the Effects of Maxillary Expansion on the Nasopharyngeal Area. *World J Orthod* **2002**; 3(3).
118. **Ohshima O.** Effect of lateral expansion force on maxillary structure in cynomolgus monkey. *J Osaka Dent Univ* **1972**; 6:11-50.
119. **Haas AJ.** Palatal expansion: just the beginning of dentofacial orthopedics. *Am J Orthod* **1970**; 57(3):219-255.
120. **Timms DJ.** A study of basal movement with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod* **1980**; 77(5):500-507.
121. **Davidovitch M, Efstathiou S, Sarne O, Vardimon AD.** Skeletal and dental response to rapid maxillary expansion with 2-versus 4-band appliances1. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2005**; 127(4):483-492.
122. **Wendling LK, McNamara JA, Jr., Franchi L, Baccetti T.** A prospective study of the short-term treatment effects of the acrylic-splint rapid maxillary expander combined with the lower Schwarz appliance. *Angle Orthod* **2005**; 75(1):7-14.
123. **Majourau A, Nanda R.** Biomechanical basis of vertical dimension control during rapid palatal expansion therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1994**; 106(3):322-328.
124. **Ten Cate A, Freeman E, Dickinson J.** Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *Am J Orthod* **1977**; 71(6):622-636.
125. **Vardimon AD, Brosh T, Spiegler A, Lieberman M, Pitaru S.** Rapid palatal expansion: Part 1. Mineralization pattern of the midpalatal suture in cats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1998**; 113(4):371-378.
126. **Christie TE, Ruedemann PP.** Rapid separation of the mid-palatal suture. *JPO J Pract Orthod* **1967**; 1(1):19-21.
127. **Sarver DM, Johnston MW.** Skeletal changes in vertical and anterior displacement of the maxilla with bonded rapid palatal expansion appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1989**; 95(6):462-466.
128. **Krebs A.** Expansion of the midpalatal suture, studied by means of metallic implants. *Acta Odontol Scand* **1959**; 17(4):491-501.

129. **Sandstrom RA, Klapper L, Papaconstantinou S.** Expansion of the lower arch concurrent with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1988**; 94(4):296-302.
130. **Lima AC, Lima AL, Filho RM, Oyen OJ.** Spontaneous mandibular arch response after rapid palatal expansion: a long-term study on Class I malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2004**; 126(5):576-582.
131. **Odenrick L, Lilja E, Lindback KF.** Root surface resorption in two cases of rapid maxillary expansion. *Br J Orthod* **1982**; 9(1):37-40.
132. **Starnbach H, Bayne D, Cleall J, Subtelny JD.** Facioskeletal and dental changes resulting from rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* **1966**; 36(2):152-164.
133. **Erverdi N, Okar I, Kucukkeles N, Arbak S.** A comparison of two different rapid palatal expansion techniques from the point of root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1994**; 106(1):47-51.
134. **Barber AF, Sims MR.** Rapid maxillary expansion and external root resorption in man: a scanning electron microscope study. *Am J Orthod* **1981**; 79(6):630-652.
135. **Baratieri C, Alves M, Jr., de Souza MM, de Souza Araujo MT, Maia LC.** Does rapid maxillary expansion have long-term effects on airway dimensions and breathing? *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2011**; 140(2):146-156.
136. **Bjork A, Skieller V.** Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by the implant method. *Br J Orthod* **1977**; 4(2):53-64.
137. **Stuart DA, Wiltshire WA.** Rapid palatal expansion in the young adult: time for a paradigm shift? *J Can Dent Assoc* **2003**; 69(6):374-377.
138. **Schlegel KA, Kinner F, Schlegel KD.** The anatomic basis for palatal implants in orthodontics. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* **2002**; 17(2):133-139.
139. **McNamara JA, Jr.** Early intervention in the transverse dimension: is it worth the effort? *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2002**; 121(6):572-574.
140. **Gorback NR, Infante CM.** A combined orthodontic and surgical procedure for rapid palatal expansion in skeletally mature patients. *J Clin Orthod* **1975**; 9(1):56-58.

141. **Cameron CG, Franchi L, Baccetti T, McNamara JA, Jr.** Long-term effects of rapid maxillary expansion: a posteroanterior cephalometric evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2002**; 121(2):129-135; quiz 193.
142. **Iseri H, Tekkaya AE, Oztan O, Bilgic S.** Biomechanical effects of rapid maxillary expansion on the craniofacial skeleton, studied by the finite element method. *Eur J Orthod* **1998**; 20(4):347-356.
143. **Halazonetis DJ, Katsavrias E, Spyropoulos MN.** Changes in cheek pressure following rapid maxillary expansion. *Eur J Orthod* **1994**; 16(4):295-300.
144. **Kucukkeles N, Ceylanoglu C.** Changes in lip, cheek, and tongue pressures after rapid maxillary expansion using a diaphragm pressure transducer. *Angle Orthod* **2003**; 73(6):662-668.
145. **Ekstrom C, Henrikson CO, Jensen R.** Mineralization in the midpalatal suture after orthodontic expansion. *Am J Orthod* **1977**; 71(4):449-455.
146. **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* **1914**; 36:420-438.
147. **Cleall JF, Bayne DI, Posen JM, Subtelny JD.** Expansion of the Midpalatal Suture in the Monkey. *Angle Orthod* **1965**; 35:23-35.
148. **Murray JM, Cleall JF.** Early tissue response to rapid maxillary expansion in the midpalatal suture of the rhesus monkey. *J Dent Res* **1971**; 50(6):1654-1660.
149. **Walters RD.** Facial changes in the Macaca mulatta monkey by orthopedic opening of the midpalatal suture. *Angle Orthod* **1975**; 45(3):169-179.
150. **Muguerza OE, Shapiro PA.** Palatal mucoperiostomy: an attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion. *Am J Orthod* **1980**; 78(5):548-558.
151. **Guyman GW, Kokich VG, Oswald RJ.** Ankylosed teeth as abutments for palatal expansion in the rhesus monkey. *Am J Orthod* **1980**; 77(5):486-499.
152. **Vardimon AD, Graber TM, Pitaru S.** Repair process of external root resorption subsequent to palatal expansion treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1993**; 103(2):120-130.
153. **Vardimon AD, Graber TM, Voss LR.** Stability of magnetic versus mechanical palatal expansion. *Eur J Orthod* **1989**; 11(2):107-115.

154. **Sun Z, Hueni S, Tee BC, Kim H.** Mechanical strain at alveolar bone and circummaxillary sutures during acute rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **2011**; 139(3):e219-228.
155. **Debbane EF.** A cephalometric and histologic study of the effect of orthodontic expansion of the midpalatal suture of the cat. *Am J Orthod* **1958**; 44(3):187-219.
156. **Brin I, Hirshfeld Z, Shanfeld JL, Davidovitch Z.** Rapid palatal expansion in cats: effect of age on sutural cyclic nucleotides. *Am J Orthod* **1981**; 79(2):162-175.
157. **Vardimon AD, Levy T, Weinreb M.** Maxillary incisor root resorption after rapid palatal expansion in *Felis catus*. *Eur J Oral Sci* **2005**; 113(1):41-46.
158. **Wang YC, Chang PM, Liou EJ.** Opening of circumaxillary sutures by alternate rapid maxillary expansions and constrictions. *Angle Orthod* **2009**; 79(2):230-234.
159. **Kalogirou K, Ahlgren J, Klinge B.** Effects of buccal shields on the maxillary dentoalveolar structures and the midpalatal suture--histologic and biometric studies in rabbits. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1996**; 109(5):521-530.
160. **Parr JA, Garetto LP, Wohlford ME, Arbuckle GR, Roberts WE.** Sutural expansion using rigidly integrated endosseous implants: an experimental study in rabbits. *Angle Orthod* **1997**; 67(4):283-290.
161. **Morndal O.** The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue. *Eur J Orthod* **1987**; 9(4):288-294.
162. **Southard KA, Forbes DP.** The effects of force magnitude on a sutural model: a quantitative approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1988**; 93(6):460-466.
163. **Takahashi O.** [Histological investigations on the effect of interrupted expansion force applied to the midpalatal suture in the rat]. *Nichidai Koko Kagaku* **1990**; 16(2):212-236.
164. **Zahrowski JJ, Turley PK.** Force magnitude effects upon osteoprogenitor cells during premaxillary expansion in rats. *Angle Orthod* **1992**; 62(3):197-202.

165. **Chang HN, Garetto LP, Katona TR, Potter RH, Roberts WE.** Angiogenic induction and cell migration in an orthopaedically expanded maxillary suture in the rat. *Arch Oral Biol* **1996**; 41(10):985-994.
166. **Chang JY, McNamara JA, Jr., Herberger TA.** A longitudinal study of skeletal side effects induced by rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1997**; 112(3):330-337.
167. **Kanekawa M, Shimizu N.** Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1998**; 114(6):646-653.
168. **Kobayashi ET, Hashimoto F, Kobayashi Y, Sakai E, Miyazaki Y, Kamiya T, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H.** Force-induced rapid changes in cell fate at midpalatal suture cartilage of growing rats. *J Dent Res* **1999**; 78(9):1495-1504.
169. **Lee K, Sugiyama H, Imoto S, Tanne K.** Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod* **2001**; 71(4):265-273.
170. **Uysal T, Amasyali M, Enhos S, Karslioglu Y, Yilmaz F, Gunhan O.** Effect of periosteal stimulation therapy on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *Orthod Craniofac Res* **2010**; 13(2):89-95.
171. **Uysal T, Amasyali M, Olmez H, Enhos S, Karslioglu Y, Gunhan O.** Effect of vitamin C on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. Early bone changes. *J Orofac Orthop* **2011**; 72(4):290-300.
172. **Hernandez-Gil IF-T, Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Jerez LB.** Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral* **2006**; 11:E47-51.
173. **Datta H, Ng W, Walker J, Tuck S, Varanasi S.** The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol* **2008**; 61(5):577-587.
174. **Roberts WE, Hartsfield JK.** Bone development and function: genetic and environmental mechanisms. *Seminars in Orthodontics*. Volume 10: Elsevier. **2004**:100-122.
175. **Akay T.** Genel histoloji. Palme yayıncılık. Ankara, 126-149. **2001**.
176. **Hadjidakis DJ, Androulakis, II.** Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci* **2006**; 1092:385-396.

177. **Sommerfeldt DW, Rubin CT.** Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J* **2001**; 10 Suppl 2:S86-95.
178. **Janquerira L.C. C, J.** Basic Histology. Baris Kitabevi, İstanbul, 170-195. **2005**.
179. **Levy JR, Murray E, Manolagas S, Olefsky JM.** Demonstration of insulin receptors and modulation of alkaline phosphatase activity by insulin in rat osteoblastic cells. *Endocrinology* **1986**; 119(4):1786-1792.
180. **Barnard R, Ng KW, Martin TJ, Waters MJ.** Growth hormone (GH) receptors in clonal osteoblast-like cells mediate a mitogenic response to GH. *Endocrinology* **1991**; 128(3):1459-1464.
181. **Rizzoli R, Poser J, Burgi U.** Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism* **1986**; 35(1):71-74.
182. **Wei LL, Leach MW, Miner RS, Demers LM.** Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* **1993**; 195(2):525-532.
183. **Clement-Lacroix P, Ormandy C, Lepescheux L, Ammann P, Damotte D, Goffin V, Bouchard B, Amling M, Gaillard-Kelly M, Binart N, Baron R, Kelly PA.** Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology* **1999**; 140(1):96-105.
184. **Ross MH, Romrell, L.J., Kaye, G.I.** Histology: a text and atlas: Williams & Wilkins, Baltimore, 45-73. **1989**.
185. **Gartner L, Hiatt, JL.** Colour textbook of histology, WB Saunders, London: 129-155. **2001**.
186. **Nakamura M, Sekhon S, Raymond A, Koo J.** Oral Retinoids in Dermatology. In: Yamauchi PS, ed. Biologic and Systemic Agents in Dermatology. Cham: Springer International Publishing. **2018**:221-231.
187. **Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, Young M, McClelland P.** Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* **2001**; 45(4):544-553.
188. **Khera P, Koo JY.** A review of the chemopreventive and chemotherapeutic effects of topical and oral retinoids for both cutaneous and internal neoplasms. *J Drugs Dermatol* **2005**; 4(4):432-446.

189. **Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA, O'Neill JL, Feldman SR.** Acitretin in dermatology: a review. *J Drugs Dermatol* **2011**; 10(7):772-782.
190. **Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC, Group MotBWS.** Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* **2001**; 19(9):2456-2471.
191. **Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC.** Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* **2001**; 137(5):581-593.
192. **Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD.** Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* **2010**; 105(12):2610.
193. **Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, Duvic M.** Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* **1999**; 340(14):1075-1079.
194. **Peck G, Yoder F.** Treatment of lamellar ichthyosis and other keratinising dermatoses with an oral synthetic retinoid. *The Lancet* **1976**; 308(7996):1172-1174.
195. **Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, Butkus D, Arnaud-Battandier J.** Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* **1979**; 300(7):329-333.
196. **Chandraratna R.** Rational design of receptor-selective retinoids. *J Am Acad Dermatol* **1998**; 39(4):S124-S128.
197. **Mangelsdorf DJ, Evans RM.** The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* **1995**; 83(6):841-850.
198. **Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM.** The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid: evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol* **1980**; 3(6):602-611.
199. **King K, Jones D, Daltrey DC, Cunliffe W.** A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* **1982**; 107(5):583-590.

200. **Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A, Plewig G.** Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid on human sebaceous glands. *Arch Dermatol* **1980**; 269(3):297-309.
201. **Leyden JJ, McGinley KJ, Foglia AN.** Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J Invest Dermatol* **1986**; 86(4):390-393.
202. **Strauss JS, Stranieri AM.** Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* **1982**; 6(4):751-755.
203. **Wiegand U-W, Chou RC.** Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* **1998**; 39(2):S8-S12.
204. **Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, Lucky AW, Reed BR, Siegfried EC, Thiboutot DM.** American Academy of Dermatology Consensus Conference* on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* **2004**; 50(6):900-906.
205. **Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, Exner JH.** Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* **1984**; 10(3):490-496.
206. **Layton A, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe W.** Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later; a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* **1993**; 129(3):292-296.
207. **Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S.** Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* **2016**; 74(5):945-973. e933.
208. **Hanson N, Leachman S.** Safety issues in isotretinoin therapy. 2001. WB Saunders. p 166-183.
209. **Charakida A, Mouser PE, Chu AC.** Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* **2004**; 3(2):119-129.
210. **Fiallo P, Tagliapietra A-G.** Severe acute myopathy induced by isotretinoin. *Arch Dermatol* **1996**; 132(12):1521-1522.
211. **Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T, Koo JY, Leyden JJ, Lucky A, Pappas AA, McLane J, Leach EE.** Concomitant administration of vitamin E does not

change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* **2000**; 43(5):777-784.

212. **Lombardo JA, Bergfeld WF, Bergfeld JA.** Strenuous exercise and elevated creatine phosphokinase in patients taking isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* **1985**; 12(3):580.
213. **Gerber LH, Helfgott RK, Gross EG, Hicks JE, Ellenberg SS, Peck GL.** Vertebral abnormalities associated with synthetic retinoid use. *J Am Acad Dermatol* **1984**; 10(5):817-823.
214. **Kilcoyne R, Cope R, Cunningham W, Nardella FA, Denman S, Franz TJ, Hanifin J.** Minimal spinal hyperostosis with low-dose isotretinoin therapy. *Investigative radiology* **1986**; 21(1):41-44.
215. **DiGiovanna JJ.** Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* **2001**; 45(5):S176-S182.
216. **Atalay A, Altaykan A, Ergin G, Kutsal YG.** Reversible sclerotic changes of lumbar spine and femur due to long-term oral isotretinoin therapy. *Rheumatol Int* **2004**; 24(5):297-300.
217. **de Oliveira HT, Bergoli RD, Hirsch WD, Chagas OL, Jr., Heitz C, Silva DN.** Isotretinoin effect on the repair of bone defects - a study in rat calvaria. *J Craniomaxillofac Surg* **2013**; 41(7):581-585.
218. **Rademaker M.** Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* **2013**; 54(3):157-162.
219. **Sharma J, Thiboutot DM, Zaenglein AL.** The effects of isotretinoin on wisdom tooth extraction. *J Am Acad Dermatol* **2012**; 67(4):794-795.
220. **Trent S, Drew CJ, Mitchell PJ, Bailey SJ.** Chronic treatment with 13-cis-retinoic acid changes aggressive behaviours in the resident-intruder paradigm in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* **2009**; 19(12):876-886.
221. **Ferguson SA, Berry KJ.** Chronic oral treatment with isotretinoin alters measures of activity but not anxiety in male and female rats. *Neurotoxicol Teratol* **2010**; 32(5):573-578.
222. **Roche H-L.** Accutane Product Information. **2006**.
223. **Halicioglu K, Corekci B, Akkas I, Irgin C, Ozan F, Yilmaz F, Turker A.** Effect of St John's wort on bone formation in the orthopaedically expanded

- premaxillary suture in rats: a histological study. *Eur J Orthod* **2015**; 37(2):164-169.
224. **Uysal T, Amasyali M, Olmez H, Karslioglu Y, Gunhan O.** Stimulation of bone formation in the expanding inter-premaxillary suture by vitamin E, in rat. *Korean J Orthod* **2009**; 39(5):337-347.
 225. **Uysal T, Amasyali M, Olmez H, Karslioglu Y, Gunhan O.** Stimulation of bone formation by direct electrical current in an orthopedically expanded suture in the rat. *Korean J Orthod* **2010**; 40(2):106-114.
 226. **Uysal T, Olmez H, Amasyali M, Karslioglu Y, Yoldas A, Gunhan O.** Response of the expanded inter-premaxillary suture to intermittent compression. Early bone changes. *Aust Orthod J* **2010**; 26(1):49-55.
 227. **Kara MI, Erciyas K, Altan AB, Ozkut M, Ay S, Inan S.** Thymoquinone accelerates new bone formation in the rapid maxillary expansion procedure. *Arch Oral Biol* **2012**; 57(4):357-363.
 228. **Arat ZM, Gokalp H, Atasever T, Turkkahraman H.** 99mTechnetium-labeled methylene diphosphonate uptake in maxillary bone during and after rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* **2003**; 73(5):545-549.
 229. **da Silva Filho OG, Lara TS, da Silva HC, Bertoz FA.** Post expansion evaluation of the midpalatal suture in children submitted to rapid palatal expansion: a CT study. *J Clin Pediatr Dent* **2006**; 31(2):142-148.
 230. **Eriksen EF, Axelrod DW, Melson F.** Bone Histology and Histomorphometry. Bone Histomorphometry. New York: Raven Pres; 33-38. **1994.**
 231. **Gardner GE, Kronman JH.** Cranioskeletal displacements caused by rapid palatal expansion in the rhesus monkey. *Am J Orthod* **1971**; 59(2):146-155.
 232. **Yen EH, Yue CS, Suga DM.** Effect of force level on synthesis of type III and type I collagen in mouse interparietal suture. *J Dent Res* **1989**; 68(12):1746-1751.
 233. **Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H.** Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res* **2002**; 81(6):406-410.
 234. **Morndal O.** DNA-synthesis in mechanically stimulated osteogenic tissue: an autoradiographic study using tritiated thymidine. *Eur J Orthod* **1986**; 8(1):30-34.

235. **Takahashi I, Mizoguchi I, Nakamura M, Sasano Y, Saitoh S, Kagayama M, Mitani H.** Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in rats. *Bone* **1996**; 18(4):341-348.
236. **Zhao S, Wang X, Li N, Chen Y, Su Y, Zhang J.** Effects of strontium ranelate on bone formation in the mid-palatal suture after rapid maxillary expansion. *Drug Des Devel Ther* **2015**; 9:2725.
237. **Miyawaki S, Forbes DP.** The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the Sprague-Dawley rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1987**; 92(2):123-133.
238. **Tanaka E, Miyawaki Y, del Pozo R, Tanne K.** Changes in the biomechanical properties of the rat interparietal suture incident to continuous tensile force application. *Arch Oral Biol* **2000**; 45(12):1059-1064.
239. **Gocturk C.** Ratlarda Üst Çene Genişletmesi Sonrası Teriparatid, Kalsiyum ve D Vitamini Uygulamalarının Sütürda Yeni Kemik Yapımı Üzerine Etkilerinin Histolojik ve Histomorfometrik Olarak İncelenmesi [Doktora Tezi]. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; **2013**.
240. **Engstrom C, Granstrom G, Thilander B.** Effect of orthodontic force on periodontal tissue metabolism. A histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1988**; 93(6):486-495.
241. **Stark TM, Sinclair PM.** Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **1987**; 91(2):91-104.
242. **Gianelly AA, Schnur RM.** The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* **1969**; 55(3):305.
243. **Stenvik A, Mjor IA.** Pulp and dentine reactions to experimental tooth intrusion. A histologic study of the initial changes. *Am J Orthod* **1970**; 57(4):370-385.
244. **Kara MI, Altan AB, Sezer U, Erdogan MS, Inan S, Ozkut M, Nalcaci R.** Effects of Ginkgo biloba on experimental rapid maxillary expansion model: a histomorphometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* **2012**; 114(6):712-718.
245. **Uysal T, Gorgulu S, Yagci A, Karslioglu Y, Gunhan O, Sagdic D.** Effect of resveratrol on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture: early bone changes. *Orthod Craniofac Res* **2011**; 14(2):80-87.

246. **Güllü EB, Gülcan A.** Timokinon: *Nigella Sativa*'nın biyoaktif komponenti. *Kocatepe Veteriner Dergisi* **2013**; 6(1):51-61.
247. **Nishio C, Rompre P, Moldovan F.** Effect of exogenous retinoic acid on tooth movement and periodontium healing following tooth extraction in a rat model. *Orthod Craniofac Res* **2017**; 20 Suppl 1:77-82.
248. **MirHashemi AH, Afshari M, Alaeddini M, Etemad-Moghadam S, Dehpour A, Sheikhzade S, Akhoundi MSA.** Effect of atorvastatin on orthodontic tooth movement in male wistar rats. *J Dent (Tehran)* **2013**; 10(6):532.
249. **Ferguson SA, Siitonen PH, Cisneros FJ, Gough B, Young JF.** Steady state pharmacokinetics of oral treatment with 13-cis-retinoic acid or all-trans-retinoic acid in male and female adult rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **2006**; 98(6):582-587.
250. **da Costa CAS, dos Santos AdS, Carlos AS, Gonzalez GdPL, Reis RPG, Carneiro C, Alves SS, Albuquerque KP, da Silva PCA, Ribeiro DC.** Impact of a high-fat diet containing canola or soybean oil on body development and bone; parameters in adult male rats. *Nutr Hosp* **2015**; 31(5):2147-2153.
251. **Hotchkiss CE, Latendresse J, Ferguson SA.** Oral treatment with retinoic acid decreases bone mass in rats. *Comp Med* **2006**; 56(6):502-511.
252. **Council NR.** Nutrient requirements of laboratory animals. *Nutrient requirements of laboratory animals* **1995**(4nd Revised edition).
253. **Suckow M, Danneman P, Brayton C.** A Volume in the Laboratory Animal Pocket Reference Series, The Laboratory MOUSE: CRC Press, Boca Raton London, New York, Washington, DC. **2001**.
254. **Jiang S, Cui LY, Hou JF, Shi C, Ke X, Yang LC, Ma XP.** Effects of age and dietary soybean oil level on eggshell quality, bone strength and blood biochemistry in laying hens. *Br Poult Sci* **2014**; 55(5):653-661.
255. **Senoo H.** Digestion, metabolism. The digital handbook of experimental laboratory animals: the rat. London: Academic Press. **2000**:359-383.
256. **Sarnas KV, Bjork A, Rune B.** Long-term effect of rapid maxillary expansion studied in one patient with the aid of metallic implants and roentgen stereometry. *Eur J Orthod* **1992**; 14(6):427-432.
257. **Darı O.** Sıçanlarda midpalatal ekspansiyon uygulamasında düşük doz laser etkilerinin incelenmesi [Doktora Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; **2002**.

258. **Ademci KE.** Ratlarda sagital suturdaki hızlı genişletme ile birlikte uygulanan düşük doz lazer terapisinin yeni kemik oluşumu ve relaps üzerine etkisinin değerlendirilmesi [Doktora Tezi]. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; **2017.**
259. **Kiki A.** Tavşanlarda üst çene genişletmesi sonrası kalsitonin uygulamasının remodeling üzerine etkisinin histolojik olarak incelenmesi [Doktora Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; **2006.**
260. **Ozturk F.** Zoledronik asit uygulamasının hızlı genişletme sonrasında rat sagital suturundaki kemik oluşumuna ve relaps üzerine etkisinin incelenmesi [Doktora Tezi]. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; **2008.**
261. **Ekizer A.** Yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin ratlarda gerçekleştirilen sutural genişletme uygulamalarında kemik oluşumu üzerine etkilerinin histomorfometrik olarak incelenmesi [Doktora Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; **2012.**
262. **Buyuk SK.** Ratlarda gerçekleştirilen maksiller sutural genişletme uygulamalarında farklı dozlarda ozon terapisinin yeni kemik oluşumu üzerine etkilerinin histomorfometrik ve radyografik olarak incelenmesi [Doktora Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; **2014.**
263. **Dumanli-Gok G.** Ratlarda isotretinoinin ortodontik diş hareketi, kök rezorpsiyonu ve alveolar remodeling üzerine etkisi [Uzmanlık Tezi]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi; **2017.**
264. **Milstone LM, Insogna KL, Leachman SA.** Isotretinoin does have an adverse effect on bone mineral density. *J Am Acad Dermatol* **2005**; 53(1):181; author reply 182-183.
265. **Balcerzak M, Hamade E, Zhang L, Pikula S, Azzar G, Radisson J, Bandorowicz-Pikula J, Buchet R.** The roles of annexins and alkaline phosphatase in mineralization process. *Acta Biochim Pol* **2003**; 50(4):1019-1038.
266. **Wang W, Kirsch T.** Retinoic acid stimulates annexin-mediated growth plate chondrocyte mineralization. *J Cell Biol* **2002**; 157(6):1061-1069.
267. **Bickers DR, Saurat J-H.** Isotretinoin: a state-of-the-art conference. *J Am Acad Dermatol* **2001**; 45(5):S125-S128.

8. EKLER

Ek- 1 Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu kararı



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.ABÜ.0.05.05-050.01.04-C/6
Konu: Proje çalışması hk.

04/03/2018

Sayın Doç.Dr.Koray HALICIOĞLU
AİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Deney Hayvanları Etik Kuruluna başvurusu yapıp onay almış alan 2017/38 no'lu "Maksiller Sutural genişlemede isotretinoinin yeni kemik oluşumlarına etkisinin incelenmesi" başlıklı çalışmadan sorumlu araştırmacı Doç.Dr.Koray HALICIOĞLU'nun projeden ve tüm haklarında feragat ederek, ilgili projenin sorumluluğunun Ortodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Nur KORKMAZ'ın çalışmadan sorumlu araştırmacı olarak eklenmesi ve çalışmanın isminin sehven hatalı yazıldığı anlaşılmış "Maksiller Sutural genişlemede isotretinoinin yeni kemik oluşumuna etkisinin incelenmesi" olarak düzeltilmesi talebinizin etik olarak uygunluğuna oy birliğiyle/oy çokluğu karar verilmiştir

Prof. Dr. Erol AYAZ
Hayvan Araştırmaları
Yerel Etik Kurul Başkanı Yrd.

Üyeler	Uzmanlık Alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Erol AYAZ (Başkan Yrd.)	Tıbbi Parazitoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL (Invivo Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Ali Rıza GEZİCİ (Üye)	Beyin Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Faruk ULAŞ (Üye)	Göz Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ (Üye)	Cerrahi AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Diş Hek. Fakültesi	
Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye)	AİBÜ Temel Eğitim Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Eğitim Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Emay KEMALİ (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Sedar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Hayriye ORALLAR (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Vet. Hek. Enes EĞİLMEZ (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	AİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av. Cihan YAVUZ (TC Üyesi)	Avukat	Tabaklar mah. İzzet Baysal cad. No:6 BOLU	

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler:

Adı Soyadı: Musa Bulut
Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya, 24/05/1991
Yabancı Dil: İngilizce
E-posta Adresi: musabulut@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise: Özel Asfa Ahmet Mithat Lisesi, 2008
Lisans: Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2013
Yüksek Lisans: Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2013
Uzmanlık: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Ortodonti AD, 2018

