



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI
ORTODONTİ DOKTORA PROGRAMI

SIÇANLARDA KRİLL YAĞININ PALATAL EKSPANSİYON
NEDENLİ YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİ.

DOĞA ŞİMŞEK

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Gülay Dumanlı Gök

KASIM 2022



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI
ORTODONTİ DOKTORA PROGRAMI

**SIÇANLARDA KRİLL YAĞININ PALATAL EKSPANSİYON
NEDENLİ YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİ.**

DOĞA ŞİMŞEK

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Gülay Gök

Dr. Öğr. Üyesi Sibel DEMİRCİ DELİPİNAR

KASIM 2022

Beyan

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum tüm bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Doğa ŞİMŞEK



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin ilk gününden son gününe bana yol gösteren, tecrübe ve bilgilerini sakınmadan paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Muzaffer GÜLYURT'a,

Tez çalışmam süresince sağladığı katkılardan ötürü tez danışmanım Gülay GÖK'e,

Histolojik değerlendirmelerde sağladığı katkıları ve desteklerinden dolayı ikinci tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sibel DEMİRCİ DELİPINAR'a,

Deney sürecim boyunca elinden gelen yardımı esirgemeyen sevgili bölüm arkadaşım Burak AKÇE'ye,

Tez yazım dönemi boyunca bilgi paylaşımları ve desteklerinden ötürü Dr. Öğr. Üyesi Esra ÇİFÇİ ÖZKAN ve Esra AĞAOĞLU'na

Hayatım boyunca bana olan inanç ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili annem Hanife Kömerik ve babam Seyit Şimşek'e teşekkürlerimi sunarım.

Doğa ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İç Kapak.....	-
Onay sayfası.....	-
Beyan.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGE SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
RESİM LİSTESİ	xiii
TÜRKÇE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER	xiv
İNGİLİZCE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üst Çene Darlığı	3
2.1.1. Üst çenenin gelişimi	3
2.1.2. Üst çene darlığının etiyolojisi	4
2.1.3. Üst çene darlığı ve bulguları	6
2.2. Üst Çene Darlığı Tedavileri	8
2.2.1. Üst çene genişletme mekaniği	9
2.2.2. Hızlı üst çene genişletmesi	11
2.2.3. Hızlı üst çene genişletmesinin etkileri	14
2.2.4. Hızlı üst çene genişletmesi sonrası relaps	20
2.3. Kemik Doku	22
2.3.1. Kemik doku hücreleri	24
2.3.2. Kemikleşme	33

2.3.3. Remodeling	34
2.3.4. Remodellingi etkileyen faktörler	37
2.4. Yağ Asitleri	39
2.4.1. <i>Krill Yağı</i>	41
2.4.2. <i>Yağ Asitlerinin Kemik Dokusuna Etkisi</i>	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Gereç.....	47
3.2. Yöntem	48
3.2.1. <i>Deney Hayvanlarının Temini ve Hazırlanması</i>	48
3.2.2. <i>Çalışma Gruplarının Tanımlanması</i>	49
3.2.4. Aparentin Uygulanması	50
3.2.5. Krill Yağının Uygulanması	53
3.2.6. Deneyin Sonlandırılması.....	54
3.2.7. Değerlendirme Yöntemleri.....	55
3.2.7.1. Makroskobik değerlendirme.....	55
3.2.7.2. Radyografik Değerlendirme.....	55
3.2.7.3. Histolojik değerlendirme	56
3.2.7.3.A. Kesitlerin hazırlanması.....	56
3.2.7.3.B. Histomorfometrik değerlendirme:.....	56
3.2.7.3.C. İmmünohistokimyasal değerlendirme.....	58
3.2.7.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	59
4. BULGULAR	60
4.1. Klinik Bulgular.....	60
4.2. Radyografik Bulgular	60
4.3. Radyografik Bulguların Değerlendirilmesi	63
4.4. Histolojik Bulgular.....	74
4.5. Histolojik Bulguların Değerlendirilmesi	75

4.6. İmmunohistokimyasal Bulgular	77
4.7. İmmunohistokimyasal bulguların değerdendirmei	81
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	105
KAYNAKÇA	106
Ek 1- Etik Kurul Onay	120
ÖZGEÇMİŞ.....	121
İNTİHAL RAPORU	122



SİMGE SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

AA	araşidonik asit
Ap-1	aktivatör protein 1
BMP	kemik morfojenik protein
COX	siklooksijenaz
ÇDYA	çoklu doymamış yağ asidi
DETAM	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
FGF	fibroblast büyüme faktörü
HE	hemotoksilen eozin
HH	Hedgehog
HÜÇG	hızlı üst çene genişletme
IGF	insülin benzeri büyüme faktörü
IL	interlökin
MBT	mikro bilgisayarlı tomografi
M-CSF	makrofaj koloni stimule edici faktör
MCT	Micro Computed Tomography
mRNA	mesajcı ribonükleik asit
PTHrP	paratiroid hormonla alakalı protein Parathyroid Hormone related Protein
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptörü
RPE	Rapid Palatal Expansion
Runx2	Runt ilişkili transkripsiyon faktörü
SPSS	statistical package for the social sciences
SOX	Sry ilişkili çok hareketli kutu içeren (Sry related highly mobility group box containing)
TÇB	temel çokhücreli birim
TGF-β	dönüşücü büyüme faktörü (Transforming Growth Factor-β:)
TNF	tümör nekroz faktörü
TRAF4	aktive edilmiş transkripsiyon faktörü 4
TRAP	tartarata dayanıklı asit fosfataz
ÜÇG	üst çene genişletme
UZÇDYA	uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi
Wnt	Wingless integration site

α	alfa
β	beta
ω	omega
κ	kappa
μm	mikrometre



TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Tablo Adı</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1.	Örneklere ait Tomografik veriler.....	61
Tablo 4.2.	Gruplara göre kemik mineral yoğunluğu değerlerinin karşılaştırılması ...	63
Tablo 4.3.	Gruplara göre kemik hacim kesri değerlerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.4.	Gruplara göre spesifik kemik yüzeyi değerlerinin karşılaştırılması.	65
Tablo 4.5.	Gruplara göre trabeküler kalınlık değerlerinin karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.6.	Gruplara göre trabeküler ayrılma değerlerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.7.	Gruplar arası trabeküler ayrılma değerlerinin eşleştirilmiş karşılaştırılması	68
Tablo 4.8.	Gruplara göre trabeküler sayı değerlerinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.9.	Gruplar arası trabeküler sayı değerlerinin eşleştirilmiş karşılaştırılması..	70
Tablo 4.10.	Deneklere ait histomorfolojik veriler.....	74
Tablo4.11.	Gruplara göre histomorfolojik verilerin karşılaştırılması.	75
Tablo 4.12.	Gruplar arası intermolar mesafenin eşleştirilmiş karşılaştırılması.	76
Şekil 4.6.	Çalışma gruplarının birinci molarlar arası mesafelerinin grafiksel görüntüleri	76
Tablo 4.13.	Deneklere ait immünohistokimyasal veriler.	77
Tablo 4.14.	Gruplara göre immünohistokimyasal verilerin karşılaştırılması.	81
Tablo 4.15.	Gruplar arası RANKL primer antikoru boyanma yoğunluğu eşleştirilmiş karşılaştırılması.	83
Tablo 4.16.	Gruplar arası OPG primer antikoru boyanma yoğunluğu eşleştirilmiş karşılaştırılması.	85
Tablo 4.17.	Gruplar arası TRAP primer antikoru boyanma yoğunluğu eşleştirilmiş karşılaştırılması.	86
Tablo 4.18.	Gruplar maksilla genişlik parametreleri ortalama değerleri.	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 4.19.	Gruplar kemik dokusu mekanik parametreleri ortalama değerleri. ..	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 4.20.	Gruplar kemik doku metabolizmasıyla ilişkili parametreleri ortalama değerleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sekil Adı</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.	Maksillar süturun kalsifikasyon dereceleri. (Angelieri ve ark., 2016)	4
Şekil 2.2.	Damak derinliği. (Koudstaal, 2006).....	7
Şekil 2.3.	Genişletme sonrası maksiller ve mandibular hareket.	18
Şekil 2.4.	Osteoblast farklılaşmasıyla ilişkili sinyalizasyon yolları.....	25
Şekil 2.5.	Osteoblast diferansiyasyonu.	26
Şekil 2.6.	Osteoklast diferansiyasyonu	28
Şekil 2.6.	Osteoklast sinyalizasyonu.....	32
Şekil 2.7.	Remodelling evreleri. (Matsuo K., Irie N., 2008).....	36
Şekil 2.8.	(A) eikozapentaenoik asit (EPA) ve (B) doksahegzoeniok asit (DHA)	40
Şekil 2.9.	Yağ asidi metabolitleri.....	41
Şekil 2.10.	Omega-3 kaynağı deniz canlıları.	42
Şekil 2.11.	ÇDYA'larının fosfolipid ve trigliserid formu.....	43
Şekil 4.1.	Çalışma gruplarının kemik mineral yoğunluğu değerlerinin grafiksel görünümü.	63
Şekil 4.2.	Çalışma gruplarının kemik hacim kesri değerlerinin grafiksel görünümü	64
Şekil 4.3.	Çalışma gruplarının spesifik kemik yüzeyi değerlerinin grafiksel görünümü.	66
Şekil 4.4.	Çalışma gruplarının trabeküler kalınlık değerlerinin grafiksel görünümü	67
Şekil 4.5.	Çalışma gruplarının trabeküler sayı değerlerinin grafiksel görünümü	70
Şekil 4.7.	Çalışma gruplarının VEGF primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.	82
Şekil 4.8.	Çalışma gruplarının RANK primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.	83
Şekil 4.9.	Çalışma gruplarının RANKL primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.	84

Şekil 4.10. Çalışma gruplarının OPG primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.	85
Şekil 4.11. Çalışma gruplarının TRAP primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.	86
Şekil 4.6. Histomorfolojik analiz için hematoksilen eozin boyanmış kesitler.	87
Şekil 4.7. Deney gruplarına ait VEGF immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları	88
Şekil 4.8. Deney gruplarına ait VEGF immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme).....	88
Şekil 4.9. Deney gruplarına ait RANK immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x10 büyütme).....	89
Şekil 4.10. Deney gruplarına ait RANK immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme).....	89
Şekil 4.11. Deney gruplarına ait RANKL immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x10 büyütme).....	90
Şekil 4.12. Deney gruplarına ait RANKL immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x10 büyütme).....	90
Şekil 4.13. Deney gruplarına ait OPG immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x10 büyütme).	91
Şekil 4.14. Deney gruplarına ait OPG immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x40 büyütme).	91
Şekil 4.15. Deney gruplarına ait TRAP immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x10 büyütme).....	92

RESİM LİSTESİ

<u>Resim No</u>	<u>Resim Adı</u>	<u>Sayfa No</u>
Resim 3.1	Çalışmada kullanılan genişletme apareyi.	50
Resim 3.3.	Apareyin ağız içine uyumlanması.....	52
Resim 3.4	Apareyim pasif halde bırakılması.	53
Resim 4.1.	Tomografik görüntülemde kontrol grubunun maksilla ve koronal kesit görselleri.....	71
Resim 4.2.	Tomografik görüntülemde sadece ekspansiyon grubunun maksilla ve koronal kesit görselleri.....	71
Resim 4.3.	Tomografik görüntülemde krill ekspansiyon grubunun maksilla ve koronal kesit görselleri.	72
Resim 4.4.	Tomografik görüntülemde krill retansiyon grubunun maksilla ve koronal kesit görselleri.	72
Resim 4.5.	Tomografik görüntülemde gruplara air midpalatal süturlar.....	73

TÜRKÇE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELELER

Şimşek, D. (2022). Sıçanlarda Krill Yağının Palatal Ekspansiyon Nedenli Yeni Kemik Oluşumuna Etkisi. Doktora Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Üst çenenin darlığı günümüzde yoğun olarak hızlı üst çene genişletmesi tedavisi ile düzeltilebilmektedir. Sonrasında 6 ay pekiştirme süresi olarak kabul edilmekte, fakat bu süreçte hasta kooperasyonunun kaybedilmesine, tedavi süresinin uzamasıyla enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilmekte ve sonunda yine nüks görülebilmektedir. Bu nedenle pek çok araştırmacı genişletme sonrası oluşacak kemik dokunun hızı ve mekanik niteliğini geliştirmeyi amaçlayan çalışma yapmıştır. Çalışmamızın amacı antienflamatuvar özelliği olan krill yağının sıçanlara uygulanan hızlı üst çene genişletme tedavisi ve pekiştirme dönemi sonrası kemik remodellingi üzerindeki etkisinin radyolojik ve histolojik olarak incelemektir.

Çalışmamızda 32 adet Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Denekler 4 çalışma grubuna ayrılmış, kontrol grubundaki deneklere hiçbir girişimde bulunulmamıştır. Sadece ekspansiyon grubuna heliksli genişletme aпараты uygulanmıştır. Krill ekspansiyon grubuna genişletme ve pekiştirme dönemi boyunca krill yağı ekstresi uygulanmıştır. Krill retansiyon grubuna genişletme tedavisinden 40 gün öncesinden başlanarak pekiştirme dönemi sonuna kadar krill yağı ekstresi uygulanmıştır.

Deney sonunda örnekler Mikro bilgisayarlı tomografi ile taranmış sonrasında histolojik boyamalar yapılmıştır, sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Radyolojik değerlendirme sonucunda HÜÇG tedavisinde krill yağı takviyesi yapılan gruplarda trabeküler ayrılma parametresinde sadece ekspansiyon yapılan gruba göre düşük, trabeküler sayı parametresinde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

İmmünohistokimyasal incelemeye göre HÜÇG tedavisi boyunca krill yağı takviyesi yapılan grupta RANKL primer antikoru boyanma yoğunluğu kontrol ve sadece ekspansiyon yapılan gruba göre düşük, krill yağı takviyesi yapılan gruplarda OPG primer antikoru boyanma yüzdesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Krill yağı ekstresinin hızlı üst çene genişletme sonrası oluşan yeni kemik dokuda osteoklastik aktiviteyi azaltabileceğini ve trabekülasyonu arttırabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: palatal ekspansiyon, RME, krill yağı, yağ asidi, kemik remodelling

İNGİLİZCE ÖZET VE ANAHTAR KELİMELEER

Şimşek, D. (2022). The Effect Of Krill Oil On New Bone Formation Originated From Rapid Palatal Expansion In Rats.

Maxillar transverse deficiency mostly treated with rapid palatal expansion (RPE). The accepted retention phase for palatal expansion is 6 months. However it causes elongation of over all treatment time additionally doesn't entirely prevent relapse. Due to its importance several research have been conducted to develop the speed and mechanical properties of the bone formed after the palatal expansion.

The aim of our study was to examine radiologically and histologically the anti-inflammatory effect of krill oil on bone remodeling after RPE on rats. In our study, 32 Wistar Albino rats were used. No intervention was made on the subjects in the control group. Krill oil extract was applied to the krill expansion group during expansion and retention period and to the krill retention group starting from 40 days before the expansion treatment until the end of the retention period. In radiological evaluation, in the treatment of maxillary expansion, krill oil supplementation was found to decrease the trabecular separation parameter comparing the only expansion group's and increase the trabecular number parameter comparing the control group's. Our investigations have shown that the RANKL primary antibody staining intensity was found to be lower in the krill oil supplemented group during RPE compared to the control and only expansion group. Also the OPG primary antibody staining intensity was higher in the krill oil supplemented groups compared to the control group. It was concluded that krill oil extract can reduce osteoclast activity and increased trabeculation in new bone tissue formed after rapid maxillary expansion.

Keywords: palatal expansion, RME, krill oil, fatty acids, bone remodelling

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üst çenenin transversal yönde yetersizliği ortodonti kliniğinde sıklıkla rastlanılan bir olgudur. Ortodontik tedavi planlamaları çoğunlukla ortopedik faz ve çekimsiz sabit tedavi faza ayrılarak yapılmaktadır. Hızlı üst çene genişletme; transversal uyumsuzlukları düzelter, ark uzunluğunu artıran, maksiller süturları serbesleştiren bir ortodontik girişim olduğundan rutin tedavi planlamalarında öne çıkmaktadır. (McNamara A., Brudon W., Kokich V. 2001)

Girişimin dişsel ve iskeletsel etkileri kısa bir süre içinde izlenilebilmekte fakat relapsın görülmemesi için uzun süreli pekiştirme dönemi gerekmektedir (Bishara S., Staley R., 1987a). Üst çene genişletme sonrası uygun sürelerde pekiştirme yapılmadığı takdirde büyük miktarlarda geri dönüş olduğu belirtilmektedir. Relapsın en başta genişletme ile ilişkili yumuşak doku gerilimi ve reziduel kuvvetler, ayrıca genişletme sonrası tüberkül fissür ilişkisi gibi birçok sebeble olabildiği düşünülmektedir. Maksillanın genişletilmesi sonrası stabilizasyonu arttırmak için pekiştirme döneminin uzun tutulması, pekiştirmenin genişletme apareyi ile yapılması, fazladan genişletme gibi prosedürler önerilmektedir. (Kiki ve Erdem E., 2006) Genişletme sonrası uygun görülen 4-6 aylık pekiştirme dönemi süresince sütural bölgede organizasyonu kemik dokuya benzer bir doku oluşurken (Murray J., Cleall J., 1987), oluşturulan aralanmadaki kemik dokunun mineralizasyon ve trabekülasyon seviyesinin sağlıklı kemik dokusu seviyesine gelebilmesi 8-9 ayı bulur (Gabriel O., Filho S., Tulio I., Silva F., Antonio Bertoz F., 2006). Fakat pekiştirme süresi uzunluğu nedeniyle tedavi süresi uzar, hasta kooperasyonu zayıflar ve enfeksiyon riski artar (McNamara A., 2006).

1961 yılında üst çene genişletme tedavisinin iskeletsel etki gösterdiği ve kemik yapımına neden olduğu gösterilmiştir (Doğru M., Şahin S., Kıralp S., Hamamcı O., Karadede İ., Yeşil M.A., 2004). Sütural aralanma sonrasında yeni kemik dokunun oluşma hızı ve yoğunluğu retansiyon döneminin başarısı ve relaps miktarını doğrudan etkilemektedir (Kiki A., 2018). Literatürde ekspansiyon bölgesinde kemik yapımını tetikleyerek veya yıkımını baskılayarak nüks riskini azaltmayı amaçlayan birçok araştırma yer almaktadır.

Krill denizde yaşayan bir eklembacaklıdır (Kwantes J., Grundmann O., 2015). Karides ailesine bağlı olan bu canlı türünün metabolizmasında üretebildiği omega-3 yağ asitlerini çoğu deniz hayvanı ekzojen yolla alıp metabolit olarak kullanmaktadır

(Burri L., Johnsen L., 2015). Bu çoklu doymamış yağ asitleri insan metabolizmasındaki etkileri nedeniyle kronik enflamatuvar hastalıklar için destekleyici tedavi olarak uygulanmaktadır. Diyetle takviyesinin kemik doku üzerinde antienflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. Histolojik değerlendirmeler omega-3 yağ asitlerinin osteoklast aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu baskıladığı yönündedir. Bahsedilen etkiyi metaboliti olan proenflamasyon mediatörü prostoglandin ve yapıtaşı olduğu hücre membranı üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. (Zadeh-Ardabili P., Rad S., 2019; Zhan vd., 2020)

Krill’de bulunan fosfolipid yapısındaki omega-3 yağ asitleri, balıklarda trigliserid formuna kıyasla biyoemilimi ve biyoyararlanımı daha fazladır (Burri L. Johnsen L., 2015). Literatürde krill yağının üst çene genişletilmesi tedavisine etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu eksik göz önünde bulundurularak krill yağının sütural aralanma sonrasında oluşacak kemik dokuya etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmanın amacı oral gavajla takviye edilen krill yağı ekstresinin üst çene genişletme sonrası oluşan yeni kemik doku üzerindeki etkilerini radyolojik, histolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üst Çene Darlığı

2.1.1. Üst çenenin gelişimi

Maksilla intrauterin hayatın dördüncü haftasında birinci brankiyal ark çiftinin bir fasiyal çıkıntısından gelişimine başlar. Maksillar çıkıntılar ilk olarak birbirleriyle birleşir. Yedinci ve sekizinci hafta içerisinde ise frontonazal ve median nazal çıkıntıyla buluşarak oral ve nazal kavite, septum ve foramen insizivumun önünde kalan alanı yani primer damağı oluştururlar. Altıncı haftada palatal rafelerin dikey konumlarından yatay konuma geçişleriyle foramen insizivumun arkasında kalan bölge yani sekonder damak oluşur (Akbulut N. Bıçakçı A., 2018). Palatogenezisten hemen sonra okluzalden bakıldığında dental ark neredeyse dairesel bir yapıdadır. Fetüste ark formu oluşuktan sonra ark genişliği ve şeklinin oluşumuna: olası sürme yolları, destekleyici kemiklerin büyümesi, süren dişlerin oluşan alışkanlıklar ve dengesiz kassal baskılara bağlı hareketleri katkıda bulunur (Cassidy K.M. Harris E.F. Toiley E.A. Keim R.G., 1998).

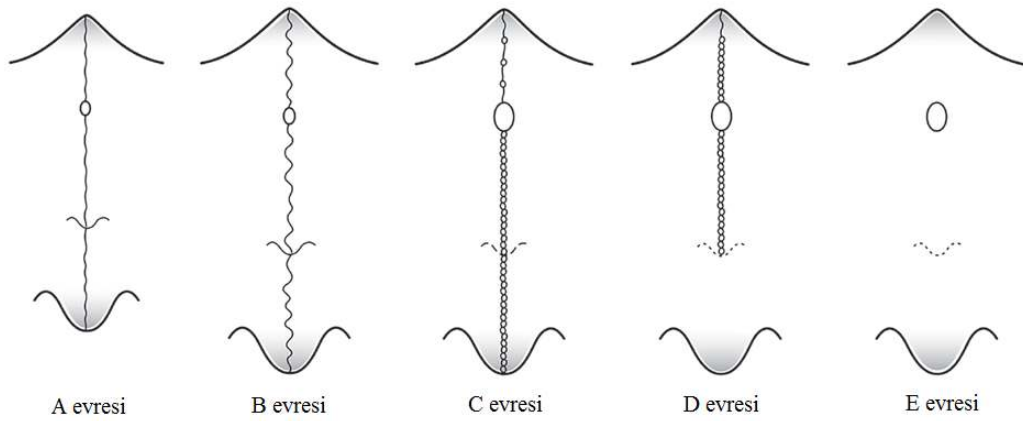
Çocuk yüz gelişiminde ilki 5 ila 10, diğeri 10 ila 15 yaş arasında olmak üzere iki büyüme atılımı mevcuttur (Aslan G., Çelikoyar M., 2018). Kafa kaidesinin derin yapıları, anterior kranial taban ve intrafasiyal yapılarının kıkırdak gelişimiyle, 3 - 4 yaşların öncesinde oluşur. Nazal kapsülün ve pterygoid çıkıntıların gelişimleri dolayısıyla üst çenenin genişlemesi 4 – 5 yaşlarına kadar; sinüslerinin ve nazal fossanın büyümesiyle beraber 7 – 10 yaşları sonrasına kadar laterale büyüme devam eder. Yüzü oluşturan tüm yapıların gelişimi açısından iskeletsel ünitlerin kütlece hareket etmesinde kassal çekimlerin etkisi büyüktür. Maksillanın transvers gelişimi ve damağın şekillenmesi için dilin damağa uyguladığı basınç ve üst dişlerce iletilen çiğneme kuvvetleri büyük rol oynar. Eğer patolojik bir sınırlandırma altında kalırsa maksillanın gelişimi yetersiz olur. (Delaire J., 1997)

Büyümenin durduğu ilk dentofasiyal bölge maksillar transvers boyuttur (Proffit W., Fields H., Larson B., Sarver D., 2018). 7 yaşında maksillomandibular büyüme transvers düzlemde %84-91 oranında gerçekleşmişken, intermolar genişlik 7-15 yaş

aralığında büyümesinin sadece %5'ini gerçekleştirmiş olur (Lux C., Conradt C., Burden D., Komposch G., 2004).

Midpalatal suturen ossifikasyonunun arkadan öne doğru ilerlediği ve 30 yaşından önce tamamlanmadığı (Persson M., Thilander B., 1977) bilinmektedir, fakat füzyon şekli ve derecesi genişletme kuvvetine karşı direnç gösterebilmektedir. Çocukluk döneminde damağın suturen şeklinin kısa geniş ve y şeklinde olduğu durumdur. Zamanla daha kıvrımlı bir hal alarak tam interdigitasyon haline gelerek mekanik bir kilitlenmeye uğrar (Melsen, 1975; Akbulut ve ark., 2018).

Angelieri ve ark (2016) konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile yaptıkları incelemeler sonucunda maksillar suturen kalsifikasyon derecesini; (A evresi) düz ve yüksek yoğunluklu bağlantı, (B evresi) taraklı yüksek yoğunluklu bağlantı, (C evresi) düşük yoğunluklu birbirine yakın iki paralel yüksek yoğunluklu çizgi, (D evresi) palatinal kemikte suturen görülmeyen, maksillar kemikte yüksek yoğunluklu iki çizgi, (E evresi) kemik yoğunluğu damağın her yerinde aynı olduğu beş evreye ayırmıştır (Angelieri F., Franchi L., Cevidanes L., Bueno-Silva B., McNamara J., 2016). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Maksillar suturen kalsifikasyon dereceleri. (Angelieri ve ark., 2016)

2.1.2. Üst çene darlığının etiyolojisi

Üst çene darlığı çevresel, genetik ve fonksiyonel faktörlerin rol oynadığı transversal bir yetersizliktir. En baskın etiyolojik faktörler ise ağız solunumu ve anormal basınç alışkanlıklarıdır (Bishara S., Staley R., 1987a). Cassidy ve arkadaşları

(1998) yaptıkları çalışma neticesinde ark genişliğinin kalıtsal olduğunu, hereditör geçişin en çok ark genişliği ve derinliğinde görüldüğünü ve çevresel etkilerle oluşan fenotipik çeşitliliğin en az yarısından sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir. Binder sendromu ve akondroplazi gibi bazı konjenital hastalıklar üst çene darlığına sebebiyet verebilmektedir (Özsoy F., Polat Özsoy Ö., 2018). Kutin ve Hawes (1969) persiste süt dişi, süt dişlenme evresinde görülen erken temas, çapraşıklık, dudak damak yarığı, diş ark boyu uyumsuzlukları, parmak emmenin çapraz kapanışa neden olabildiklerini belirtmişlerdir.

Oronazal solunum üst çene darlığıyla beraber derin damak ve çapraz kapanışa neden olur (Graber L., Vanarsdall R., Vig., Huang G., 2016a). Burun mukozasının kronik enflamasyonu, konjenital deformiteler, polipler, neoplazmalar, gibi obstrüksiyonlar sebebiyle nazal direncin hava akımını engelleyecek boyutta azalması halinde ağız solunumu gerçekleşir (Arat Z., Gökalp T., Türkkahraman H., 2003). Solunumla ilişkili bozukluklar geniş bir çeşitliliğe sahiptir ve olası yatkınlaştırıcı faktörlerle beraber üst solunum yolu işlevsiz hale getirebilirler (Gianoni-Capenakas S., Flores-Mir M., Vich M., Pacheco-Pereira C., 2021). Nazal solunumun kesilmesi ile kavitenin daralması, paranasal sinusların hipoplazisi, yüksek sert damak ve mandibular retrognati oluşur (Aslan G., Çelikoyar M., 2018). Havayolunun daralmasının başka bir nedeni adenoid dokularının enflamasyonudur. Bazı durumlarda dar bir maksilla şeklinde karşımıza çıkan atipik orofasiyal büyüme paterni, genelde arka çapraz kapanış ve çapraşıklığa neden olur (Gianoni-Capenakas ve ark., 2021). Hipertrofik adenoid ve tonsillere sahip olan çocuklarda çapraz kapanış görülme olasılığının daha fazla olduğu kaydedilmiştir (Behlfelt K., Linder-Aronson S., Mcwilliam, Laage-Hellman J., 1989; Oulis C., Vadiakas G., Ekonomides J., Dratsa J., 1994).

Büyüme gelişim döneminde solunum problemleri olan hastalarda "adenoid tip" olarak adlandırılan; dar ve derin damak, "V" şeklini almış üst ark, uzun ve dar yüz yapısı, kısa ve zayıf üst dudak, küçük burun delikleri, kuvvetli buksinatör kas yapısı, zayıf ağız çevresi kasları özellikleri ile karakterize yüz yapısı oluşur. Bozulan kas dengesi nedeniyle üst dental arkta daralma meydana gelmektedir. (Polat Özsoy Ö., 2018) Tek taraflı çapraz kapanışa sahip vakalarda yapılan incelemede aynı taraflı kas amplitudesi daha düşük olduğu kaydedilmiştir (Ingervall B., Thilander B., 1975).

Parmak emme ve emzik emme alışkanlıkları, diş teması olmadan yutkunma damağın derinleşmesi ve çapraz kapanışa yol açmaktadır (Hanson M., Barnard L.,

Case J., 1970; Melsen ve ark., 1979). Emzik emme nedeniyle oluşan darlığın, daimi molar seviyesine etki edemeden kanin bölgesinde daha belirgin olduğu, buna kıyasla parmak emme nedeniyle oluşan darlığın daha sık yan çapraz kapanış oluşturduğu gözlenmiştir (Larsson Falkoping E., 1986). Parmak emme alışkanlığı üst ön dişlerde protrüzyon, Sınıf II dental ilişki, yetersiz dudaklara neden olmakta; anteriorda oluşan boşlukla beraber dil itimini arttırmakta ve konuşma bozuklukları meydana gelmektedir (Akkurt A., Öner B.S., Keskin Oruç K., Gündüz Arslan S., 2018).

2.1.3.Üst çene darlığı ve bulguları

Üst çenenin transversal yöndeki yetersizliği, ortodontik vakalar içerisinde sık görülen anomalilerden biridir (Melsen vd., 1979; McNamara A.J. ve ark., 2015a) . Klinik olgulardaki intraoral bulguları: tek taraflı veya çift taraflı arka çapraz kapanış, üst çenede şiddetli çapraşıklık, damakta vestibule pozisyone dişler, V şekilli damak, derin damak kubbesi (Betts N., 2016) ve karanlık bukkal koridorlardır (Vanarsdall, 1999). Ağız dışı bulguları ise, dar burun kanatları, derinleşmiş nazolabial katlantı ve paranazal çöküntülerdir (Vanarsdall R., 1999). Maksillanın transversal yetersizliğine; maksillanın vertikal boyut artışı veya vertikal yetersizliği ve sagittal hipoplazisi, zigomanin hipoplazisi, mandibulanın sagittal yetersizliği veya prognatisi, tamir edilmiş damak yarığı gibi olgular eşlik edebilir (Betts N, 2016).

Üst çene darlığının en önemli göstergesi yan çapraz kapanıştır (Baydaş B., Yavuz I., Uslu H., Dağsuyu I., Ceylan I., 2006). Normal bir okluzyonda arka bölgede üst dişlerin bukkal tüberküllerinin alt dişleri örtecek şekilde bir kapanış (da Silva Filho O., Santamaria Jr. M., Filho L., 2007) varken, çapraz kapanış; üst arka dişlerin fonksiyonel olmayan bukkal tüberküllerinin alt dişlerin fonksiyonel olmayan tüberküllerine temas etmesi şeklinde tanımlanır (Marshall S., Southard K., Southard T., 2005). Çapraz kapanış; iskeletsel, dişsel veya fonksiyonel olarak sınıflandırılır, tek veya birçok dişi içerebilir, tek taraflı veya her iki tarafta da gözlenebilir. (Graber L., Vanarsdall R., Vig K., Huang G., 2016a)

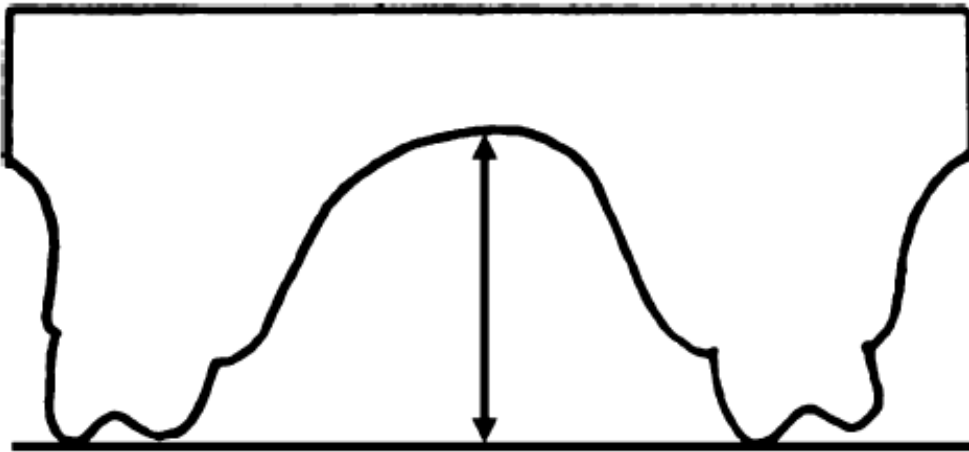
Dişsel arka çapraz kapanış dişlerin palatinal e eğilmesi ile karakterizedir. İskeletsel arka çapraz kapanış maksillanın apikal kemik kaidesinin yetersizliğidir. Fonksiyonel çapraz kapanış daha erken yaşta gözlenir, istirahat halinden sentrik

okluzyona geçişte çenenin yana kayması ile oluşur. (Graber L. ve ark., 2016; Proffit W., 2018)

Tek taraflı yan çapraz kapanışın en sık nedeni dar üst dental arktır. Transversal yöndeki bu yetersizliğin nedeni parmak emme, bazı belirli yutkunma alışkanlıkları, üst solunum yolundaki adenoid doku veya nazal alerji gibi engeller olabilmektedir. (Nerder P., Bakke .M, Solow B., 1999) Tek taraflı yan çapraz kapanış süt ve karma dişlenme döneminde en sık rastlanan malokluzyonlardan biridir (Hesse K., Artun J., Joondeph D., Kennedy D., 1997). Üst çene darlığı teşhisinde klinik muayene, radyografik değerlendirme ve model analizinden yararlanılır (Vanarsdall R., 1999).

Klinik muayenede üst dental ark şekli, ark simetrisi, arka dişlerin angulasyonu, gülümsemede bukkal koridorların genişliği kaydedilir. Hastanın yatkın olduğu solunum şeklinin yanı sıra istirahat konumundan sentrik okluzyona geçiş sırasında alt çenede kayma olup olmadığı tespit edilir. (Vanarsdall R., 1999)

Solunum şeklinin belirlenmesinde anahtar bulgular uyku alışkanlıkları ve havayolu ile ilişkili hastalıkları içeren hasta hikayesi, dil ve dudak konumunun fizyolojisinin değerlendirilmesidir. Ayna testi ve pamuk pelet testi ile burun solunumu hakkında genel bir bilgi edinilebilir (Graber L., 2016a). Bazı hastalarda polisomnogram, elektrosefalografi ve uyku sırasında yapılan başka değerlendirmelerle tespit edilir (Aslan & Çelikoyar, 2018). Bulguların değerlendirilmesi sonucunda bir ayırıcı tanı konulmalı; olgunun burun havayolundaki bir engelden mi yoksa alışkanlık sebepli ağız solunumundan mı kaynaklandığı tespit edilmelidir. (Graber L., 2016a)



Şekil 2.2. Damak derinliği. (Koudstaal, 2006)

Model değerlendirmesinde darlığın göreceli olup olmadığı alt-st modelin Sınıf I molar ve kanin ilişkiye getirilmesiyle yapılır. Gerçek bir darlık çeneler arası transversal uyumsuzluktan kaynaklanırken, gorece darlık sagittal uyumsuzluklarından kaynaklanır (Suri L., Taneja P., 2008). Ayrıca ‘Howes Model Analizi’ ile st dişler ve st apikal kaide arasındaki uyum değerlendirilebilir. (lgen M., 2007)

Derin damak, maksilla kaidesinin darlığının ilk inspeksiyon bulgusudur. Korkhaus model analizine gore palatal kubbenin derinliği midpalatal rafeye dik dikey bir çizgiyle lr. (şekil 2.2) Damak şekli indeksine gore st azı dişlerinin okluzal düzleminden midpalatal rafeye dik çekilen çizginin uzunluğu ile bu iki azı dişi arası mesafe oranı %42 olmalıdır. Bu oran azaldığıysa damak sığ, arttıysa derin kategorisine girer. Derin damak varlığı sıklıkla kronik ağız solunumu ve özel emme alışkanlıkları ile ilişkilidir. (Graber L vd., 2016a)

Radyolojik muayenede oklüzal radyografi ile midpalatal süturun kemikleşmesi değerlendirilebilir. Posteroanterior radyografide ölçümlerle çapraz kapanışın iskeletsel temelli olup olmadığı, çeneler arası transversal uyumsuzluk olup olmadığı, çenelerin kaideyle uyumlu olup olmadığı tespit edilir. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi veya manyetik gorntleme (Aslan & elikoyar, 2018) ile değerlendirmeler superpozisyon ve distorsiyon olmaksızın yapılabilir (lgen M., 2007).

2.2. st ene Darlığı Tedavileri

Bir bozukluğun giderilmesi için öncelikle bozukluğun etiyolojisi belirlenmelidir. Genetik yatkınlıklar yapılacak tedavinin başarısını etkileyebilmektedir. (Graber L., 2016b) Farenks boyutlarının yüz kemiklerinin morfolojisiyle ilişkili olduğu ve aynı zamanda genetik faktörlerin havayolu koridoru üzerinde etki ettiği gösterilmiştir. (Graber L., 2016b; Aslan G. ve ark, 2018) Ağız solunumu yapan hastalarda mutlaka Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ile konsültasyon yapılmalı, gerekli görülürse cerrahi girişim planlanmalıdır, oral kalkan gibi solunum alışkanlıklarını değiştirici apareyler ve dudak egzersizleri ile tedavi desteklenmelidir (Graber L., 2016b).

Büyüme atılımını tamamlamış hastada daha ileri maksillofasiyal ortodontik tedaviler gerekir. Adenoid dokular doğum sonrası hayatın ilk yılında belirginleşmekte

ve 3 yaşına kadar nazofarengeal alanın yarısını kaplamaktadır. Adenotonsiller hipertrofi 3-7 yaşları arasında sık rastlanılan bir durum olduğundan (Subtenly J.D., 1980), adenoid büyüme ile havayolu arasındaki denge havayolu açıklığının aleyhine bozulduğu takdirde bu yaşta cerrahi olarak adenoidlerin rezeksiyonu ile solunumun rahatlatılması gerekli görülebilir. (Aslan G ve ark., 2018) Maksillomandibular uyumsuzluğun 5 milimetreye varması, gülümsemede diş eti görünümü 6 ila 8 mm'ye varması ve dikey boyut fazlalığının 2 mm'den fazla olması da bir diğer cerrahi girişim endikasyonu olur (McNamara J.A., 2015b) . Var olan emme alışkanlığının bırakılma yaşı mevcut malokluzyonun düzelme derecesinde önemli rol oynar (Akkurt A ve ark., 2018).

Kutin ve Hawes (1969) süt dişlenme döneminde çapraz kapanışa sahip vakaların tedavi edilmediği takdirde karışık dişlenme döneminde de çapraz kapanış gözlemlendiğini gösterilmiştir. Bunun yanında 3-5 yaş aralığındaki yan çapraz ve baş başa kapanış vakalarında selektif möllemenin sonuçlarının stabil olduğu (Kurol J., Berglund L., 1992) ve tedavi yapılmadığı takdirde spontan düzelme ihtimalinin %17 olduğu kaydedilmiştir (Lindner A., Modéer T., 1989). Harrison ve Ashby (2001) 4 yaşında tedavi edilen vakaların takibi yapılmış ve 20 yaşında tekrar tedavi ihtiyacı olduğu belirtilmiştir.

Erken daimi dişlenme döneminde üst dişlerin linguale inklinasyonu nedenli arka çapraz kapanışın tedavisi için labial ark, genişletici lingual ark ve ağır çapraz elastikler olarak üç tedavi yaklaşımı vardır. Hareketli apareyler teorik olarak tedaviyi mümkün kılarsa da karma dişlenme döneminde kullanılmalı veya ek olarak düşünülmelidir. (Proffit W., 2018) Quad heliks apareyi karma dentisyonunda ve erişkin hastada görülen arka çapraz kapanış vakalarında tercih edilir. Bantlara bağlanıp omega bükümü genişletilerek aktive edilen transpalatak ark ile çapraz kapanış düzeltilebilir (Harrison ve ark., 2001). Sabit apareylerle tedavide lingual teknik labiale göre transversal genişletmeyi daha mümkün kılmaktadır (Kumar S., Khanum A., Rahman S.N., Bano N., 2017).

2.2.1. Üst çene genişletme mekaniği

Ortopedik kuvvetlerle üst dental arkın transversal boyutunun arttırılmasına üst çene genişletilmesi (ÜÇG) adı verilir. Bu lateral kuvvetler apikal marjinal kemiğe

dişler aracılığıyla iletilebilmektedir (Güngör A., Türkkahraman H., Baykul T., Alkış H., 2012). Genişletme kuvvetini sağlayacak apareyler dişlere bant yardımıyla veya akrilik bir gövde ile bağlanabilir (Harrison ve ark., 2001). Diş destekli apareylerle yapılan genişletmede dişlerin devrilmesi, periodontal hasarlar ve alveolar perforasyon gibi durumlar meydana gelebilir (Landes vd., 2009).

Kemikten destek alan apareyler periodontal ligamentlerden bağımsız, iskeletsel direnç noktalarına daha yakın bir konumdan kuvvet iletirler. Fakat iskeletsel ankrajlı apareylerde oluşan aralanma, palatal mukoperiosteumu ve kemik digitasyonu nedeniyle çoğu zaman birbirine paralel olmaz. (Landes vd., 2009) Diş destekli apareylerle daha paralel bir aralanma görülmektedir. İskeletsel ankrajın dezavantajı enfeksiyona daha açık ve invaziv bir girişim olmasıdır (Lagravère vd., 2010). Ankraj için gömülen vidanın seviyesindeki dişlerde vestibüler alveolar kemik yıkımı gözlenebilmektedir (Landes C., Laudemann K., Schübel F., Petruchin O., MacK M. ve ark., 2009).

ÜÇG apareyleri için birçok tasarım yapılmasına karşın temel amaç sütura palatina medianın aralanmasıdır. Bu apareyler süturun açılma hızına göre: yavaş, yarı hızlı ve hızlı olarak üç şekilde fabrike edilebilir. Hızlı üst çene genişletilmesi (HÜÇG), haftada en az 3 milimetre aralanma sağlayan genişletmelerdir. Haas apareyi, cap splint apareyi, rijit akrilik bonded maksillar genişletme apareyi, Hyrax apareyi ve modifikasyonları, hafızalı vidalar HÜÇG için kullanılır. Yavaş üst çene genişletilmesi, haftada 1/3 milimetre genişleme sağlayan ve 2 ila 6 ay süren girişimlerdir. Oluşan genişlemenin en fazla yarısının iskeletsel olduğu kabul edilir. Hareketli apareyler, quad heliks apareyi, Minne apareyi, magnetler içeren ve nikel titanyum genişleticiler yavaş üst çene genişletilmesinde kullanılır. (Halıcıoğlu K & Yavuz İ, 2011)

HÜÇG'nin yetersiz doku tamiri izlediği ve damarlanma ağı bu hıza yetişemediği hipotezi sebebiyle uzun dönemde relaps ihtimalinin arttığı; fakat yavaş üst çene genişletmesi ile doku bütünlüğü bozulmadığından kemiğin yeniden pozisyonlandırılması ve yeniden şekillendirilmesi açısından nüksün azalacağı savunulmuştur. Yarı hızlı genişletme metodunda çevre dokulara daha az kuvvet etki edeceği ve daha iyi uyum sağlayacakları savunulmuştur. (Mew J., 1997)

Yavaş üst çene genişletme tedavisi iskeletsel bir değişim yaratmamakta (Cao X., Chen D., 2005a), bunun yanında dişsel çapraz kapanışı düzeltirken HÜÇG gibi istenmeyen vertikal etkilere neden olmamaktadır (Gregório L., Medeiros Alves de Almeida A., Naveda R., Janson G., 2019). Ugolini ve arkadaşları (2021), arka çapraz

kapanış tedavisi konusunda yaptığı derlemede 7-11 yaş aralığında quad heliks apareyi, 12-16 yaş aralığında Hyrax ve Haas apareyinin sıkça kullanıldığını bildirmiştir.

Yarı hızlı üst çene genişletmesi ile haftada 1 milimetre açılma sağlanmaktadır. Aynı zamanda İşeri ve Özsoy'un (2004) yayınladığı programda: sütural açılma oluncaya kadar günde 0,4 milimetre, sonrasında haftada 0,6 milimetre aralanma yapılması literatüre yarı hızlı üst çene genişletmesi olarak tanıtılmıştır. Cerrahi destekli yarı hızlı üst çene genişletmesinin transversal etkilerinin HÜÇG'ye kıyasla daha az olduğu görülmüştür. (Ramoglu S., Sari Z., 2010a)

HÜÇG, hasta seçimi doğru yapıldığında öngörülebilir ve stabil sonuçlar elde edilebildiği bir girişimdir. Büyüme gelişimi sonlanmış vakaların palatal süturu artiküle olarak genişletmeye direnç göstereceğinden girişimsel bir distraksiyon gerektirirler. Yapılacak cerrahi için maksillar, pterygopalatin, lateral nazal, septal, palatal osteotomiler ve kombinasyonları planlanabilir. (Halıcıoğlu K., Yavuz İ., 2011).

2.2.2. Hızlı üst çene genişletmesi

Üst çenenin darlığı ile belirli bazı sağlık sorunlarının arasındaki bağlantı ilk defa millattan önce 300'lü yıllarda, Hipokrat tarafından bildirilmiştir. Belgede derin damaklara, düzensiz dişlere sahip insanların kulak akıntısı ve baş ağrısından şikayetçi oldukları belirtilmektedir. Üst çenedeki darlığının düzeltilmesi adına 1728'de Fauchard, 1757'de Bourdet, 1803'de Fox, 1819'da Delabarre, 1839'da Lefoulon, 1841'de Shange, 1846'da Robinson, 1848'de Tomes, 1850'de Allen, 1859'da White genişletme prosedürleri geliştirmiş ve literatüre kazandırmışlardır. (Wahl N., 2005)

Çenenin hızlı genişletilmesi ilk olarak 1860 yılında Emerson Colon Angell tarafından ortaya atılmıştır (Timms D., 1999). Azı ve küçük azı dişlerin bantlarına bir vidanın yatay yönde aralanacak şekilde lehimlenmesi ile elde edilen bir aparey tasarlanmış, aparey tarih içerisinde bu esası koruyarak günümüze kadar kullanılagelmiştir (Doğru, 2004). Fakat bu tasarımın bazı araştırmacılar tarafından genişletmenin gerçekleşmeyeceği veya gerçekleşirse tehlikeli olabileceği bildirilmiş ve 100 yıl kadar daha klinikte uygulanmayıp etkileri hakkında araştırmalar yapılmaya devam edilmiştir (Kiki A., 2018).

1910 yılında Landsberger tarafından genişletme apareyinin radyografik olarak midpalatal süturu araladığı ispat edilmiştir. Korkhaus 1956 yılında (Kiki A., 2018),

Derichweiler de 1957’de ÜÇG öncesi ve sonrası sefalometrik/frontal kayıtlar alarak maksillar kemiğin iki parçasının birbirinden ayrıldığını tespit etmişlerdir. Krebbs ise yaptığı klinik çalışmalarda implantlar kullanarak iskeletsel genişlemenin mekaniği hakkında literatüre önemli bilgiler sağlamıştır (Doğru ve ark., 2004). Haas; Korkhaus’un sunumlarından etkilenecek kliniğinde tedavilere başlamış ve 1959 yılında deney hayvanları, sonrasında 1965 ve 1970 yıllarında insanların üzerinde yaptığı HÜÇG tedavilerinin sonuçlarını yayınlayarak kliniklerde uygulanabilecek pratik, ağrısız bir tedavi olduğunu göstermiştir (Kiki A, 2018).

Cleall ve Murray (1971) maymunlarda yaptıkları genişletme sonucu oluşan aralanmanın düzensiz kemik yapısı ile dolduğunu histolojik olarak tespit etmişlerdir. Gardner ve Kronman ise maymunlarda uv ışık ile yaptıkları incelemede, genişletme ile maksillanın komşuluk yaptığı kemiklerde apozisyon olduğunu göstermişlerdir (Doğru, 2004). Bu gelişmelerin yanında Stockfisch 1969’da, Timms’in 1976’da ve Linder-Aronson ve Lindgren’in 1979’da yaptığı klinik çalışmalarla üst çene genişletmeden 5 yıl sonrasında üst diş arkında oluşturulan genişliğinin %10-45’inin kaybedildiğini raporlanmıştır (Ngan, 1998).

Günümüzde HÜÇG ortodontistlerce klinik rutinde kullanılan tek ortopedik tedavi olarak karşımıza çıkar (Büyük S., Ramoğlu S., Sönmez M., 2016; Akbulut N., Bıçakçı A.A., 2018). Tek taraflı ve çift taraflı çapraz kapanış vakalarında, yarık dudak damak hastalarında, üst dental arkta orta şiddetli çapraşıklık varlığında HÜÇG endikedir (Bishara ve ark., 1987b). Diş ve ark boyut uyumuzluğu halinde kesici diş pozisyonlarına bakılarak ve profilin kapsamlı analizi ile bu vakalarda genişletme veya diş çekimi yapılmasına karar verilir. HÜÇG’nin tedavi planlamasına dâhil edilmesi için göz önünde bulundurulması gereken diğer faktörler; yetersizliğin 4 mm veya daha fazla olması, çapraz kapanışın ciddiyeti, molar ve premolarların angulasyonu, alt keser eğimi, keserlerin bukkalindeki periodontal dokunun keratinizasyonu ve dudakların konumudur. (McNamara A. ve ark., 2001)

Yıllar içerisinde HÜÇG’nin maksillanın transversal genişliğinin arttırılması dışında da kullanılma amaçları olmuştur. Bunlardan biri arka dişlerin aksiyal inklınasyonunun düzeltilmesidir. Rutin ortodontik tedavinin bir hedeflerinden biri de Wilson eğrisinin düzleştirilmesidir: ÜÇG sonrası sabit tedavi ile ayrıca bukkal torka

ihtiyaç duyulmadan devrilme hareketleri ile dentisyon sıralanıp seviyelenebilir. (McNamara ve ark., 2001)

Sınıf II hastada çenelerin ön arka yön ilişkisi alçı model üzerinde düzeltildiğinde çoğu zaman arklarda tek veya çift taraflı çapraz kapanış gözlemlenir. Bu durum sınıf II malokuzyona sahip karma dişlenme dönemindeki hastada gözlemlenebilir ve malokluzyonun yanında üst çenede darlık olduğunun göstergesidir. HÜÇG sonrası retansiyon sırasında mandibulanın gelişimi ile sınıf II ilişkinin düzeltildiği gözlemlenebilir. HÜÇG ayrıca maksillar kollapsın düzeltilmesi, midsagital süturun mobilizasyonun sağlanması ile maksillanın öne aşağı hareketi, mandibulanın spontan arkaya aşağı konumlanması, burun havayolu direncinin azaltılması (Warren D., Hershey H., Tuvey T., Hinton V., Hairfield W., 1987), bukkal koridorlarının giderilmesi gibi sonuçlar doğurur. (McNamara A., 2001)

HÜÇG ile damak genişliğiyle beraber ark boyutunda da artış söz konusudur (Gianoni-Capenakas S., Flores-Mir C., Vich M., Pacheco-Pereria C., 2021; McNamara A., 2001). Posteriora yapılan genişlemenin her milimetresi kadar ark uzunluğunda 0.7 mm artış meydana gelir. Maksillanın transversal boyutunu genişletirken, ark uzunluğunda artış yaratarak (Güngör ve ark., 2012) rotasyonlu, yer değiştirmiş veya gömülü kalmış dişlerin ark bünyesine katılabilmesini sağlar. Dar, konik üst çene ve mezofasiyal veya brakiofasiyal yüz tipine sahip hastalarda sıklıkla karşılaşılan karanlık bukkal koridorların azaltılması için planlanabilecek etkili tedavilerden biri HÜÇG'dir. Diş çekimi veya kaninler arası mesafenin arttırılması, yanakların iç yüzünde kalan bölgelerdeki karanlık alanların yok edilmesine yardımcı olmaz. (McNamara A., 2001)

Kooperasyonu zayıf hastalar, tek diş çapraz kapanışlı vakalar, ön açık kapanışlı, dik mandibular düzleme, iskeletsel asimetriye veya konveks profile sahip vakalar için HÜÇG kontraendikedir (Bishara ve ark., 1987a). HÜÇG başarısını en çok etkileyen faktörlerden biri hastanın yaşıdır; iskeletsel büyüme atılımının hemen öncesinde yapılan tedavi sonucundaki nazal kavite artışı, atılımın içinde ve hemen sonrasında yapılan tedavilerde elde edilen artıştan daha fazla olmaktadır (Bıçakçı A., Agar U., Babacan, Doruk C., 2005). Büyüme atılımı öncesi uygulanan kuvvet ile daha büyük ve istikrarlı iskeletsel sonuçlar alınır. Büyüme atılımı ve sonrasında yapılan tedavide elde edilen sonuçlar dentoalveolar seviyeye kayar. (Geran R., McNamara J., Bacetti T., Franchi L., Shapiro L., 2006; Güngör ve ark., 2012) Haftalık 0,5 milimetre açılma

yapılan diş ankrajlı bir genişletme apareyiyle elde edilen genişlemenin beşte birinin palatal süturdaki büyümenin ürünü olduğu farz edilmektedir. (Özsoy ve ark., 2018)

Landes ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada diş destekli apareyle, segmental osteotomi sonrası yapılan distraksiyonla 20 yaşından büyük hastalarda diş devrilmesi ile genişletme oluştuğu belirtmiştir. Baydaş ve arkadaşları (2006) yaptığı klinik çalışmada HÜÇG yapılan genç erişkin hastalarda iskeletsel etkinin görülebildiğini ve cerrahi ön hazırlık olmadan büyüme atılımını tamamlamış vakalarda üst çene darlığının tedavi edilebileceğini bildirmiştir. Fakat büyüme gelişim sonunda artan palatal interdijitasyon, palatal vida ankrajlı ayırıcı kuvvete bile direnç gösterebilir. Bu durumlarda hastada 1 – 2 milimetreden fazla iskeletsel genişletme hedeflendiğinde HÜÇG öncesi osteotomi ile alan rahatlatılır. (Proffit W., 2018) Pterygomaksillar separasyonun genişletme miktarını arttırdığı, maksillada en az strese neden olduğu (Han U., Kim Y., Park J., 2009), yapılmadığı 20 yaş üstü cerrahi destekli ÜÇG tedavilerinde diş devrilmesi meydana geldiği gösterilmiştir (Landes C ve ark., 2009).

2.2.3. Hızlı üst çene genişletmesinin etkileri

HÜÇG için kullanılan geleneksel sabit apareyler temel desteklerini dişlerden alarak gerekli kuvveti dişlerin periodontal ligamenti aracılığıyla kemiğe iletirler. Kuvvetin miktarı diş hareketi için fazla olduğu durumda kuvvet ortopedik değişim yaratarak maksilla içinde, maksillanın parçaları arasında ve maksillaya bağlı 10 kemiğe etki etmektedir. (Garrett B.J., Caruso J., Rungcharassaeng K. Farrage J., Kim J., ve ark., 2008; Özsoy ve ark., 2018)

Domuzlarda diş destekli sabit genişletme apareyleriyle yapılan çalışma sonucunda, sutureda oluşan gerilimin monoton yükselerek plato oluşturduğu, dominant sıkışma stresinin maksilla-zigomatik ve zigomatik-temporal bölgede ve maksilla - premaksilla arasında gerilim yarattığı raporlanmıştır. Yapılan akut HÜÇG protokolünün maksilla çevresi suturelar arasındaki fizyolojik seviyeleri aşmadığı, fakat oluşan stres kutuplaşmasının maksillayı serbestleştirebileceği belirtilmiştir. (Sun Z., Hueni S., Tee B., Kim H., 2011). Jafari ve arkadaşlarının (2003) insan kafatası üzerinde stres dağılımı ve büyüklüğü hakkında yapılan ölçümlerde ekspansiyonun birinci daimi molar kronunun çevresinde oluşturduğu yüksek miktarda baskı; frontal,

pariyetal, temporal ve oksipital kemiklerde yüksek stres alanları olduğu tespit edilmiştir.

Ekspansiyon vidasının aktive edilmesiyle ortopedik olarak öncelikle maksillanın alveol çıkıntıları laterale eğilir. Oluşturulan gerilimle maksillanın iki parçası birbirinden uzaklaştırılır. Maksilla esaslı olan bu gerilim, başlıca sfenoid ve zigomatik kemik olmak üzere bulunan tüm suturelara etki eder (Bishara ve ark., 1987a; İşeri H., Tekkaya A., Öztan Ö., Bilgiç S., 1998). Süt ve karma dişlenmede Haas apareyiyle yapılan HÜÇG tedavisinin bilgisayarlı tomografi ile takip edildiği çalışmada direnç noktaları olan pterygoid segmentlerin de yer değiştirdiği tespit edilmiştir (Gabriel O., Filho S., Tulio I., 2006).

Genişleme miktarı paralel olmayıp, vidadan uzaklaştıkça azalır (Lione R., Ballanti F., Franchi L., Baccetti T., Cozza P., 2008). Midpalatal sutureda açılma oluşturduğunda posteriora ilişkili olduğu yüz kemiklerinden ötürü anteriora ve kaudale doğru artan “V” şekilli bir aralanma meydana gelir (Jafari ve ark., 2003). Oluşan genişleme etkisinin ortopedik paydası posteriora gittikçe azalır, alveolar devrilme paydası ve dişsel paydası artar (Chung C., Font B., 2004; Garrett ve ark., 2008). Aralanma miktarı, posterior nazal spina seviyesinde anterior nazal spina seviyesindeki aralanmanın %46’sı kadardır (Gabriel O., 2006).

Haas (1970) ve Bishara (1987a) maksillanın frontomaksillar sutureu merkez olarak rotasyona uğradığını belirtmişlerdir. Garret (2008) frontonazal sutureu merkez alan maksillar parçaların yatay yönde sallanma hareketi yaptığını savunmaktadır. Biederman (1973) ise maksillanın her iki parçası hamular ve pterigoid plakların birleşimini merkez olarak distale rotasyon yaptığını, bu şekilde A noktasının ileri taşındığını öne sürmüştür. Oluşturulan genişlemenin sadece yatay yönde kalmayarak maksillayı öne ve aşağı yönde hareket ettirdiği bazı çalışmalarda gösterilse de (Chung ve ark., 2004; Jafari ve ark., 2003), maksillanın geri ve yukarıya doğru rotasyon yaptığını gösteren kayıtlar da mevcuttur (Bishara ve ark., 1987a). Biederman (1973) sutureal aralanma etmoid kemiğin duvarlarından bağımsızlaşamazsa maksillanın eğilerek posteriora sarkacağını savunmuştur. Debbase ve Rochester (1958) deney hayvanları üzerinde yaptıkları çalışmada premaksillanın aşağı ve geriye hareketini kaydetmişler, Lima Filho ve arkadaşları (2003) ise maksillanın ileri

hareketlenmediğini, oluşan değişikliklerin büyümeden etkilendiğini savunmaktadırlar. (Şekil 2.3)

Brossman HÜÇG ile oluşan cevabı üç aşamada sıralamıştır. İlki maksillanın parçalarının kuvvet uygulanmasından hemen sonraki translasyonu, ikincisi maksilla parçalarının dışarı ve yukarı rotasyonudur. Bu rotasyonun merkezinin midsagital hatta yakın olduğunu belirtmiştir. Son tepkiyi maksillar yapıdaki değişim olarak tanımlamıştır. Bu tepkinin oluşum nedenini internal stresin oluşturduğu fizyolojik cevaba, translasyonla beraber pozisyon değiştiren yapılara karşı remodeling cevabına beraberinde yüz iskeletindeki bireysel kalınlıkları ve doku elastikiyetindeki farklılığına bağlamıştır. Remodeling ile ilgili varyasyonların bireysel iskeletsel morfolojiye, yaşa, cinsiyete göre değişebileceğini; tedaviden sonra da fizyolojik ve fonksiyonel denge oluşana kadar devam edeceğini öne sürmüştür. (Brossman R., Bennett C., Merow W., 1973)

Maksillar suture aralanmasının en belirgin klinik bulgusu üst çene santral dişler arasında aralanmadır. 1860 yılında Angell üst santral dişler arasındaki diastemanın maksillar kemiğin ayrılmasının klinik bulgusu olduğunu öne sürmüştür (Timms D., 1999). 1910 yılında radyografi ile ispatına kadar da iskeletsel etkinin varlığı bu semptom ile ilişkilendirilmiştir. Genelde santraller arasındaki mesafe vida açılımının yarısı kadardır ve 4 ay içerisinde transseptal liflerin gerilimi neticesinde kronlar birbirine yaklaşır. Ayrıca genişletme sonrasında ekstruzyon ve eksen eğiminde azalma görülebilmektedir. Bu etkilerin suture aralanmanın göstergesi olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (Özsoy ve ark., 2018) Linder-Aronson (1979) genişletme bitimi ve 7 yıl sonrası kayıtlar karşılaştırdığında overjetin arttığı ve kapanışın azaldığı ön yargısına karşın bir değişiklik oluşmadığını tespit etmiştir.

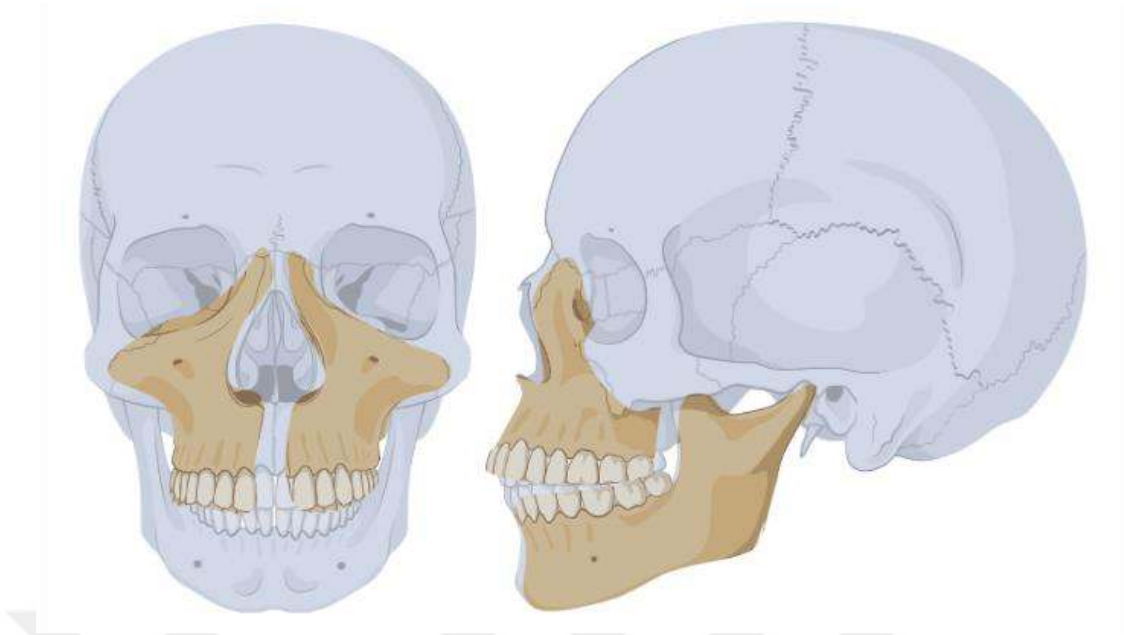
Ekspansiyon arka dişlerin eksenini üzerinde laterale eğilme ve dişlerde ekstruzyonuna neden olmaktadır (Cameron C., Franchi L., Baccetti T., McNamara J., 2002; Baydaş ve ark., 2006; Garrett B.J. ve ark., 2008; Han ve ark., 2009; Lagravère ve ark., 2010). Domuzlarda diş destekli sabit genişletme aparatlarıyla yapılan çalışma sonucunda baskının destek alınan diş ve çevresindeki alveolar bölgede yoğunlaştığı ve bukkal alveolar kemik yıkımının nedeni olabileceği belirtilmiştir (Sun ve ark., 2011). Dişlerin devrilme miktarı, periodontal ligament içinde oluşan stres miktarları farklı olabileceğinden birbirinden bağımsız olabilmektedir. Uzun vadede kullanılan diğer mekanikler ve fizyolojik kuvvetlerle dişlerin eğimi eski haline dönmeye

başlamaktadır. Dişlerdeki devrilme ve uzama miktarı akrilik splintle modifiye edilmiş genişletme apareyleriyle azaltılabilmektedir. (Özsoy ve ark., 2018)

Midpalatal süturu ayırması beklenen ve bazı durumlarda 10 kilograma kadar çıkabildiği kaydedilmiş ortopedik kuvvetler üst çeneye sıklıkla dişler aracılığıyla iletilmektedir. HÜÇG süresince kuvvete maruz kalan dişlerde pulpal kan akışının başlangıç düzeyinin iki katına kadar yükselme olabildiği kaydedilmiştir (Babacan ve ark. 2010). İncelemelerde HÜÇG ile posterior dişlerde oluşan rezorpsiyon alanlarının genişletme sonrası retansiyon dönemi boyunca kaldığı, ne kadar fazladan genişletilmiş pozisyonda tutulursa o kadar rezorpsiyon oluştuğu bildirilmiştir. HÜÇG sonrası öngörülen kök rezorpsiyonunun apikalde 2 milimetreyle sınırlanıp kök ataçman düzeyinin %5-10'u kadarını kapsadığı, kök hacminde bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (Baysal A., Karadede I., Hekimoğlu S., Ucar F., Özer T. ve ark. 2012).

Yapılan bilgisayar destekli tasarım üzerinde yapılan genişletme simülasyonu sonucunda ön dişlerin linguale hareket ettiği kaydedilmiştir (Han ve ark., 2009). İnsan kafatasının bilgisayarlı tomografisi ile yapılan başka bir çalışmada ise transversal olarak yer değiştirmenin en fazla üst santral keserin insizal ucunda olduğu belirtilmiştir (Jafari ve ark., 2003).

Maksilladaki alveolar devrilme ile beraber palatal kubbe düzleşmektedir (Bıçakcı ve ark., 2005). Kubbe derinliğinde bir değişiklik olmadığı fakat düzleşme olduğu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kubbe derinliğinde değişiklik bulunan çalışmalarda bu artış büyüme ile ilişkilendirilmiştir. Dilin ekspansiyon sonrası tekrar pozisyonlanarak damakta büyümeye teşvik ettiği düşünülmektedir. Ayrıca üst arka dişlerde genişletme kuvvetiyle oluşan ekstruzyon ve laterale devrilmenin de kubbenin alçalmasına neden olabileceği belirtilmiştir. (Özsoy ve ark., 2018)



Şekil 2.3. Genişletme sonrası maksiller ve mandibular hareket.

Midpalatal suturen açılması ile yapılan HÜÇG'nin sfeno-oksipital sinkondrozisin çevresindeki kemik segmentlerinin ayrılmasına neden olarak maksiller protraksiyonu kolaylaştırılacağı öne sürülse de, yapılan meta analizde anlamlı bir etki kaydedilememiştir (Suri ve ark., 2008). HÜÇG beraberinde vertikal çenelik ile tedavi edilen vakaların sefalometrik ölçümlerinde maksillanın anteriora hareketinin yanı sıra, overbite ve ön yüz yüksekliğinin artışının azaldığı tespit edilmiştir (Başçıftçi A.A., 2002). Sefalometrik ölçümlere bakıldığında diş destekli HÜÇG sonrasında; ön yüz yüksekliği ve alt yüz yüksekliğinin arttığı bildirilmiştir (Güngör ve ark., 2012).

HÜÇG ile üst diş arkında artan bukkal kron torku sonucu alt çenedeki dişlerde dikleşme (McNamara A., 2001) ve alt diş arkında genişleme meydana geldiği düşünülmektedir. Bu etkinin, mimik ve çiğneme kaslarının dil kasıyla olan dengesinin değişmesine ve genişletme apareyinin dilin damaktaki pozisyonundan aşağıya doğru hareketine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara varılsa da, kaninler arası ve molarlar arası mesafelerde istatistiksel anlamlı olmayan artışlar bulunmuştur (Cameron ve ark. 2002). HÜÇG ve Edgewise teknikle tedavi sonrasında kazanılan toplam ark boyu ortalama olarak üst çene için 6 mm, alt çene için 4,4 mm olarak ölçülmüştür. (Lagravere ve ark. 2005)

Maksillanın genişletilmesi ile kapanışın açılarak mandibulada arkaya aşağıya rotasyon meydana getirdiği bildirilmiştir (Chung ve ark. 2004; Garib D., Fernando J., Henriques C., Guedes Carvalho P., Simone C., 2007). (Şekil 2.3.) Bazı kaynaklarda

dikey yöndeki bu artışın kontrol edilmesi için akril spintlî apareyler ve vertikal pull headgear önerilmekte, bazılarında ise alt yüz yüksekliğindeki bu artışın tedavinin devamı ve büyüme ile kompanse edilebildiği belirtilmektedir (Özsoy ve ark. 2018) Kondil pozisyonuna etkisinin küçük miktarda olduğu klinik bir anlam ifade etmediği bildirilmiştir. Tek taraflı çapraz kapanışlı hastalarda yapılan genişletmenin ise orta hattı düzeltirken kondil konumunu değiştirdiği kaydedilmiştir. (McLeod L., Hernandez I., Heo G., Lagravery M., 2016)

Nazal kavitenin tabanının büyük kısmını ve yan duvarlarını oluşturan maksillanın sutureların ayrılması ile burun havayolunu laterale genişlettiği, nazal direnci azalttığı ve burun solunumunu rahatlattığı belirtilmiştir (Bıçakcı ve ark. 2005; Garib ve ark. 2007; Garrett ve ark. 2008; McNamara ve ark. 2015a). Maksilladakine benzer şekilde nazal kavitenin genişlemesinin de posteriora doğru azaldığı ve nazal obstrüksiyonu daha anteriorda olan vakalarda genişletme sonrası daha yararlı sonuçlar alındığı gösterilmiştir (Özsoy ve ark. 2018). Üç boyutlu kayıtlar üzerinde cerrahi destekli HÜÇG sonrası yapılan yumuşak doku analizleri burun kanatlarının iç duvarı, burun deliklerinin en alt noktasının birbirinden uzaklaştığını (Schuster G., Borel-Scherf I., Schop P., 2005); subnazal noktanın posterior ve inferiora yer değiştirirken pronazal nokta ile arasındaki mesafenin sabit kaldığını göstermektedir (Magnusson A., Bjerklin K., Kim H., Nilsson P., Marcusson A., 2013).

HÜÇG öncesi ve sonrasında kayıtları kıyaslanan vakalarda, nazal septumun deviasyonunda düzelme olduğu, alt ve orta havayolu hacminde artış olduğu (Gianoni-Capenakas ve ark. 2021), ventilasyonda saturasyon değerlerinin arttığı, fonksiyonel nazal hacmin arttığı gösterilmiştir (Bıçakcı ve ark.2005; Kiki A, 2018). Nazal havayolu direncinin düşmesinin sağlamasıyla beraber dil pozisyonunun da yükseldiği bu şekilde obstruktif uyku apne sendromunu için HÜÇG'nin tedaviyi kolaylaştırabileceği bildirilmiştir. Bunun dışında, kandaki oksijenlenmeyi düzeltmesi veya plasebo etkisi ile nokturnal anürezis vakalarında iyileşme sağladığı görülmüştür. (Kiki A, 2018)

İletim tipi işitme kaybı olan bireylerde, tekrarlayan seröz otitli vakalarda yapılan HÜÇG sonrasında işitsel fonksiyonun kısmi olarak düzeldiği odiyogram ve timpanogram ile kaydedilmiş; seröz sekresyonun ortadan kaybolduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda HÜÇG tedavisinin, füzyonlu otitis media tedavisi olan ventilasyon tüpü yerleştirmesine benzer sonuçlar verdiği tespit edilmiş ve daha az invaziv olduğu için planlamada öncelikle düşünülmesi gerektiği savunulmuştur. Ayrıca okülatör ve

stomatognatik sistemlerin anatomik komşuluklarından ötürü palatal genişlikteki değişimle okülomotor defektinde düzelme olduğunu gösteren vaka sunumları mevcuttur. (Kiki A, 2018)

HÜÇG tedavisi sonrasında yapılmış ankette hastalar yeme ve konuşma fonksiyonlarında, solunumu paterninde, horlamasında, üst solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma sıklığında, allerjik rinit ve astım semptomlarında farklılık olduğunu belirtmişlerdir (Gray L., Australia W., 1975). Burun havayolu basıncının azalması ile kranioservikal angulasyonun değişeceğini savunan nöromüsküler teorisi ise Yağcı ve arkadaşları'nın (2011) yaptığı klinik çalışmada gözlemlenememiştir.

HÜÇG tedavisinin medikal komplikasyonları ağrı, palatal bölgede ülser, süturda açılma gözlenmemesi, dişlerde aşırı devrilmedir. Uygulama sırası veya sonrasında sabit genişletme apareyi %47,4 oranında ağızdan ayrılma göstermektedir (Schuster ve ark. 2005).

2.2.4. Hızlı üst çene genişletmesi sonrası relaps

ÜÇG tedavisinde relaps; gerçekleştirilen distraksiyon sonrası anomalinin bir oranda tekrar etmesidir. Relaps klinisyenlerce tecrübe edilen ama çoğunlukla yeterince incelenmeyen bir fenomendir. Literatürde relapstan kaçınılmak üzere dikkat edilecek noktalar ve oluşacak relaps için yapılması gereken fazladan genişletme miktarı konusu hala tam olarak aydınlatılmış değildir. (Koudstaal M., Wolvius E., Schulten A., Hop W., van der Wal K., 2009) Çalışmaların bir kısmında HÜÇG çok stabil bir tedavi olarak bahsedilirken, diğer kısmı büyük oranlarda relaps görüldüğünü kaydetmiştir (Kiki A., Erdem E., 2006).

Yapılan histolojik çalışmalarda aralanan midpalatal süturun orta seviyeli kronik enflamasyon cevabı olarak nitelendirilmiş düzensiz, bol kanlanmalı bağ dokusu ile dolduğu gözlemlenmiştir (Murray J., Cleall J., 1971). Üçüncü ve dördüncü haftalar sırasında palatal kemik dokuda yoğun osteoblastik aktivite görülmüştür (Gabriel ve ark. 2006). Üç ay sonrasında aralanmada karakteristik lamellar kemik standartlarına ulaşmamış kemik doku tespit edilmiş ve bir remodelasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Genişletme sonrası altıncı ayda ise mineral bakımından fakir kemik dokunun üçüncü aya nispeten daha organize olmuş hale geldiği, dokuzuncu ayda kontrol grubuna benzer bir mineralizasyon seviyesine ulaştığı bildirilmiştir (Murray ve

ark. 1971). Bir yıl geçtiğinde ise tamamen mineralize kemik köprüsü ve suture marjinaleri oluşmaktadır (Gabriel ve ark. 2006).

Genişletme sonrası kemik doku oluşumunun takibi ve apareyin ağızdan çıkarılma kararı rutinde okluzal radyografi ile değerlendirilmekte, çoğunlukla kemikleşmenin beşinci ayda tamamlanmış hale geldiği gözlenmektedir. Bilgisayarlı tomografi ile izlendiğinde ise suturen tamamen kemikleşmesinin 8 ila 9 ay sürdüğü gözlenmiştir (Gabriel ve ark. 2006).

ÜÇG sonrası oluşabilecek relapsın nedenleri yumuşak doku gerilimi, diş destekli genişletme, maksillar segmentlerin paralel olmayan aralanması olarak sıralanabilir. Ekspansiyon süreci sonrasında bölgede kalan bir gerilim alveolar bölgede gerçekleşecek doğrulma hareketine sebep olabileceği için aşırı düzeltmenin gerekli olduğu bildirilmektedir (Özsoy ve ark. 2018). Sadece yumuşak doku kaynaklı relaps için 3 ay konsolidasyon yapılması önerilmektedir (Koudstaal ve ark. 2009). Lima ve arkadaşları (2005) arka çapraz kapanışa sahip süt dentisyon dönemindeki hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ark genişliğinde relaps görülmesine karşın okluzal ilişkilerde bozulma olmadığını göstermiştir.

Lagravere ve arkadaşları (2010) ekspansiyon sonrası aparey ağızda bırakılarak yapılan retansiyon sonrası uzun dönemli takip etmiş, diş inklinasyonları ve transvers ve vertikal iskeletsel boyutların değişiklik gösterdiği göstermişlerdir. Anteroposterior boyutlardaki değişikliğin ise anlamlı olmadığı belirlemişlerdir. Birinci molar seviyesindeki genişletmede %70 oranında relaps tespit edilmiş ve molar inklinasyonları karşılaştırıldığında genişletme yapılmayan grupla arasında fark olmadığı bildirilmişlerdir. (Lagravère ve ark. 2010) Anteroposterior yönde oluşan diş hareketlerinin retansiyon döneminde relapsa uğrayarak yeniden mezialize olduğu tespit edilmiştir (Canan S., Şenışık N., 2017).

HÜÇG tedavisinden bir yıl sonrasında dentisyon genişliğinde bir değişiklik olmadığı, maksillanın genişliğinde ve burun tabanında anlamlı miktarda daralma olduğu tespit edilmiştir (Koudstaal ve ark. 2009). Üst dental arktaki genişlik ergen ve erişkin hastalarda farklılık olmaksızın uzun dönem devam etmektedir (Lagravere ve ark. 2005). Tedaviden 3 yıl sonra SNA ve ANB açılarının azaldığı, vertikal açılar azalırken ön ve arka yüz yüksekliklerin arttığı belirtilmiştir. Diş destekli HÜÇG'nin

istenmeyen vertikal etkilerinin uzun dönemli olmadığı bildirilmiştir (Garib ve ark. 2007).

ÜÇG sonrası görülen relaps miktarlarının değişken olmasında kullanılan aparey çeşitliliği, çalışma öncesinde varolan ve sonrasında oluşturulan tübekül fossa ilişkisinin rol oynayabileceği belirtilmiştir (Kiki ve ark. 2006). Retansiyon fazında apareyin ağızda tutulması, çıkarılıp hareketli veya başka bir sabit apareyin kullanılması da relaps miktarına etki ettiği öne sürülmektedir (A Lima Filho R., Maria Bolognese A., Leiticia Lima A., 2005). Tedavi yaşı da prognozu etkileyen etmenlerden olup optimal yaş aralığı 13-15 olarak kabul edilmektedir (İşeri ve ark. 1998).

2.3. Kemik Doku

Kemik; vücudun kalsiyum dengesini sağlayan; fosfat, magnezyum, potasyum, bikarbonat için depo görevi gören organdır (Rodan G., 1992). Kemik dokusu ise hidroksiapatit formunu almış kalsiyum fosfat molekülleriyle mineralize olmuş özel bir bağ dokusudur. Sağlamlığının yarattığı yaygın ön yargının aksine sürekli değişim geçiren dinamik bir yapısı vardır. (Datta H., Ng W., Walker J., Tuck S., Varanasi S., 2008) Vücuttaki mineral dengesinin sağlanabilmesi için yaşam boyunca yıkılıp tekrar yapılır ve bu süreç kas sistemine işlevsel ve organları koruyucu görevlerine devam edebilmesi için bu yıkımların yeri ve miktarı, kemiğin dayanıklılığının kaybedilmeyeceği şekilde devam eder. (Rodan, 1992) Bu yenilenme döngüsü, Frost tarafından (1990) kemik remodelingi olarak tanımlanmıştır.

Remodeling yıkım ve yapım olaylarının birbirini izlemesiyle açıklanabilir. Yıkımın fazla olması kemik dokunun kaybına, yapımın fazla olması ise artmasına neden olur. Kemik yapımının baskın olduğu süreç insanlarda büyüme gelişim döneminde vücut hacminin artmasıyla gözlenilir. 35 - 45 yaşları arasında ise kemik kütlesi en yüksek olduğu noktadadır. Sonrasında yıkım artarak kemik hacmi giderek düşer (Rodan, 1992). Bu döngünün patolojik bir nedenle bozulması osteopetrozis tablosunda olduğu gibi kemik kütlesinin veya densitesinin artmasıyla sonuçlanabilir (Aubin J., Bonnelye E., 2000). Osteoporozis, periodontal hastalıklar, romatoid artrit,

multiple myeloma ve metastatik kanser gibi hastalıklarda ise denge yıkım lehine bozulmuştur (Boyle W., Simonet W., Lacey D., 2003).

Remodelingin olağanüstü özelliği tekrarlanan yapım ve yıkıma rağmen kemik yapısında dayanıklılık veya kemiğin şeklinde değişiklik yaratmamasıdır. Bu özellik yapım ve yıkımın sadece miktarının değil konumunun da incelikle belirlenmesinden kaynaklanmaktadır. Bu olayların sorumlusu osteoklastlar ve osteoblastlardan oluşan kemik remodeling birimleri ya da temel çok hücreli birim adı verilen merkezlerdir (TÇB) (Hadjidakis D., Androulakis I., 2006; Andersen T., Sondergaard T., Skorzynska K., Dagnaes-Hansen F., Plesner T., ve ark. 2009). Kemik remodeling alanı osteoklast ve osteoblastların kemik yüzeyinde etkin olduğu, kılcal damarların ulaştığı bir kavşaktır. TÇB kortikal kemikte silindire benzer bir kanaldan oluşur ve kemik içinde günde 20-40 µm hızında oyuk açar. Bu şekilde yılda kortikal kemiğin %2-5'i yenilenir. Osteoklast ve osteoblastların etkinlikleri kemik matriksinde, kemik iliğinden osteoblast sıralı hücreleri ile ayrılmış bir cepte gerçekleşir (Andersen ve ark. 2009). Trabeküler kemik yüzey alanı ve hacim oranı daha büyük olduğundan daha hızlı remodelinge maruz kalır. Osteoklastlar trabeküler yüzeyde 40-60 µm derinliğinde bir hendek kazar gibi günde 25 µm hızında kemik yıkarlar. (Hadjidakis ve ark. 2006) Formasyon ve rezorpsiyonun hızı; kollajen matriks, büyüklük, geometri ve yoğunluk gibi kemiğin mekanik özelliklerini belirleyen tüm parametrelere göre belirlenir (Datta ve ark. 2008).

Olgun iskeletin %30'una yakını mineralden oluşur, geri kalan yapıyı protein, yağ ve su doldurur. Kemik dokunun mineral fazı kütlesinin %65'ini içerir. Hidroksiapatit kristalleri magnezyum, sodyum, potasyum, manganez, florid ile aşırı doyurulmuş haldedir ve yapısında kontrolsüz mineralizasyonu önlemek adına mineral bağlayan proteinler ve inhibitörler bulunur (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I., Angel Alobera Gracia M., del Canto Pimgarron M., Blanco Jerez L., Carlos J., ve ark. 2006). Kemikteki tüm mineral içeriğinin %37'si sadece kalsiyumdur (Faulkner R., Bailey D., Drinkwater D., Wilkinson A., Houston C., ve ark. 1993).

Histolojik olarak incelendiğinde kemik dokusu, yüksek miktarda damarlanmaya sahip kalsifiye olmuş osteon matriksi lammellerden (Havers sistemi) oluşur. Lamellerin düzenleniş şekli kemiğin kortikal veya süngersi olduğunu belirler. Kortikal veya kompakt kemikte lameller Haversian kanallarına odaklıdır ve osteosit içerir. Trabeküler veya süngerimsi kemik ise içini kemik iliğinin doldurduğu gözeneklerce sınırlandırılmış ağısı bir yapıya sahiptir. Her iki çeşitte de kendine ait

hücre çeşitleri organik matriks ve mineral fazları mevcuttur (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006).

Genelde bir kemikte kortikal kemik, trabeküler kemiği sarar ve yüzeyini kaplar. Kortikal kemiğin dış yüzeyinde periosteum denilen, iç yüzeyinde ise trabeküler kemiğe bakan endosteum denilen membranlar vardır. (Datta ve ark. 2008) Periosteum dış katmanı sıkı bağ dokusu (tip I kollajenle) sarılmış fibroblast ve kan damarları içerir. Periosteal kollajen lifleri bu tabakadan çıkarak kemiğe bağlanır ve metabolitler buradan alınıp taşınır. Periosteumun iç katmanında ve endosteum kemik iliğine ilişkili bölgesinde osteoblastlar, kemik sıralı hücreleri ve osteoprogenitor hücreler vardır. (Junqueira L.C., Carneiro J., 2016)

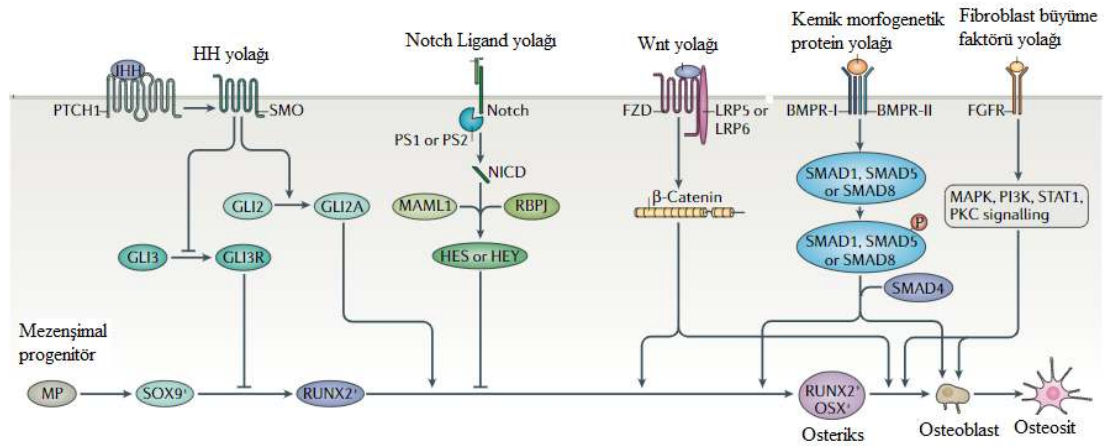
2.3.1.Kemik doku hücreleri

Birim kemik doku osteosit, osteoklast ve osteoblast hücrelerinden oluşur (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). Osteoblastlar kemik yapımı için özelleşmiş pluripotent mezenşimal hücrelerdir (Junqueira L.C. ve ark.2016; Rodan, 1992). Organik kemik matriksi için kollajen ve kollajen olmayan proteinler sentezler, ekstraselüler matriks fibrillerini düzenler, alkalın fosfataz üzerinden osteoid materyalin kalsifikasyonunu sağlar, spesifik sitokinler aracılığıyla kemik yıkımını kompanse eder ve büyüme faktörü sentezlerler. Osteoblastlar, günlük 2-3 µm organik matriks veya osteoid materyal sentezleyebilir, alkalın fosfatazla günde 1-2 µm mineralize kemik oluşturabilir (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006).

Olgun bir osteoblast fenotipi, mineralize doku üretebilme ve kemik matriks moleküllerini, çeşitli kollajen olmayan proteinleri, büyüme hormonu reseptörlerini sentezleme yetisi ile karakterizedir (Aubin J., 1998). Osteoblastların pluripotent mezenşimal kök hücrelerden farklılaşma sürecinin özellikle erken evrelerinde otokrin ve parakrin yolları kritik önem taşır (Capulli M., Paone R., Rucci N., 2014). Osteokondroprogenitor hücrenin Runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2) ve osteriks transkripsiyon faktörü ekspresyonu sağlıklı olgun bir osteoblast elde edilmesi için elzemdir. (Şekil 2.5) Osteoblast homeostazisini sağlayan diğer transkripsiyon

faktörleri osteoriks, aktive edilmiş transkripsiyon faktörü 4 (TRAF4) ve aktivatör protein 1'dir (Ap-1) (Salhotra A., Shah H., Levi B., Lonaker M., 2020).

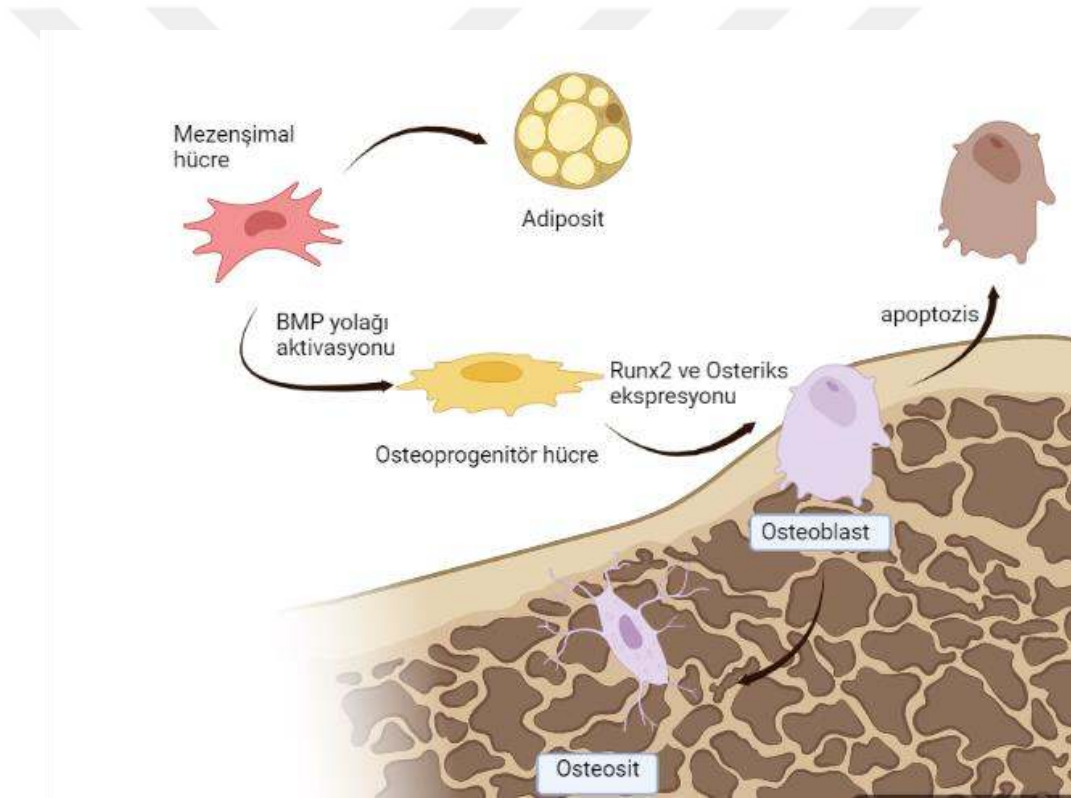
Osteoblastlar kemik yapımında organik matriks yığılması ve sonrasında bölgede mineralizasyon olmak üzere iki temel aşama kaydeder. İlk aşamada kollajen ve kollajen olmayan proteinlerin sentezlenmesi gerekir. Sonrasındaki mineralizasyon aşaması tam olarak aydınlatılmamış olsa da hidroksiapatit kristallerinin veziküllerce taşınması ile olduğu bilinmektedir (Capulli ve ark. 2014). Osteoblast farklılaşmasının regülasyonu birçok sinyalleşme yolağını içeren karmaşık bir sistemdir. Başlıca yollar: Hedgehog (HH) sinyalizasyon, Notch ligand, wingless integration site (Wnt), kemik morfogenetik protein (Bone Morphogenetic Protein: BMP) 2-4 ve fibroblast büyüme hormonu (FGF) yolağıdır. Bu yollar mezenşimal hücrenin farklılaşmak için gerekli olan Runx2, Sry ilişkili çok hareketli kutu içeren (SOX9⁺) ile zorunlu olan osteoriks ekspresyonları üzerinden osteosit oluşumunu kontrol eder. HH yolağı osteoblastik farklılaşmayı GLI2 üzerinden aktive ederken GLI3 üzerinden baskılar, Notch yolağı negatif regüle eder, Wnt yolağı pozitif regüle eder, BMP ve FGF farklılaşmayı tetikler (Salhotra ve ark. 2020). (Şekil 2.4.)



Şekil 2.4. Osteoblast farklılaşmasıyla ilişkili sinyalizasyon yolları. (Salhotra ve ark, 2020)

Kemik dokusu içinde sırasıyla kemik hücresinin preosteoblast, osteoblast, osteosit olarak gelişip farklılaştıkları gözlemlenmiştir (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark.2006). (Şekil 2.5) Preosteoblastlar kemik dokusu üzerinde dizili bir iki sıralı, henüz tam olgunlaşmamış hücrelerdir. Osteoblast farklılaşmaya başladığında kemik dokunun komşuluğundaki matriks üretimi aksar ve eski hızına geri döner bu döneme preosteosit tip 1 dönemi denir. Farklılaşan hücre osteoblast

tabakasıyla hala temasta olduğu döneme preosteosit tip 2 (osteoblastik osteosit) dönemi denir. Preosteosit tip 3 (osteoid osteosit) dönemde matriks üretimi ile beraber hücre, osteoblast katmanından uzaklaşır. Matriksin kalsifikasyonu ile beraber olgun bir osteosite dönüşür. Yaşam döngüsü ise 4 faz geçirir: formatif fazda preosteosit dönemlerini geçirir, genç olgun osteosit fazında hala kemik yapım yetisi vardır, durağan fazında aktivitesinde azalma görülür, rezorbtif faz kemik yıkma yetisine sahip olur, dejeneratif fazda ise hücre ölümü gerçekleşir. Yaşam döngüleri 1-10 haftadır ve sonrasında apoptozis ile parçalanabilir veya osteosite ya da sıralı kemik hücresine farklılaşabilirler (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). Ama osteosit hücresi dejeneratif faza girmeden osteoklastlarca da yıkılabilirler (Aarden ve ark. 1994).



Şekil 2.5. Osteoblast diferansiyasyonu.

Osteoblast insülin benzer büyüme faktörü (Insulin like Growth Factor: IGF), platelet türeten büyüme faktörü, basit fibroblast büyüme faktörü β , dönüşen büyüme faktörü β , BMP gibi birçok tipte büyüme faktörü salgılar (Hadjidakis ve ark., 2006; Rodan, 1992). Bu otokrin ve parakrin elemanlarla osteoblast aktivitesi düzenlenir. Osteoblastlarda bu büyüme faktörleri dışında paratroid hormonu, tiroid hormonu, insülin, progesteron, prolaktin, östrojen, androjen gibi hormonların, D₃ vitamininin ve

retinoidlerin de reseptörü mevcuttur (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006).

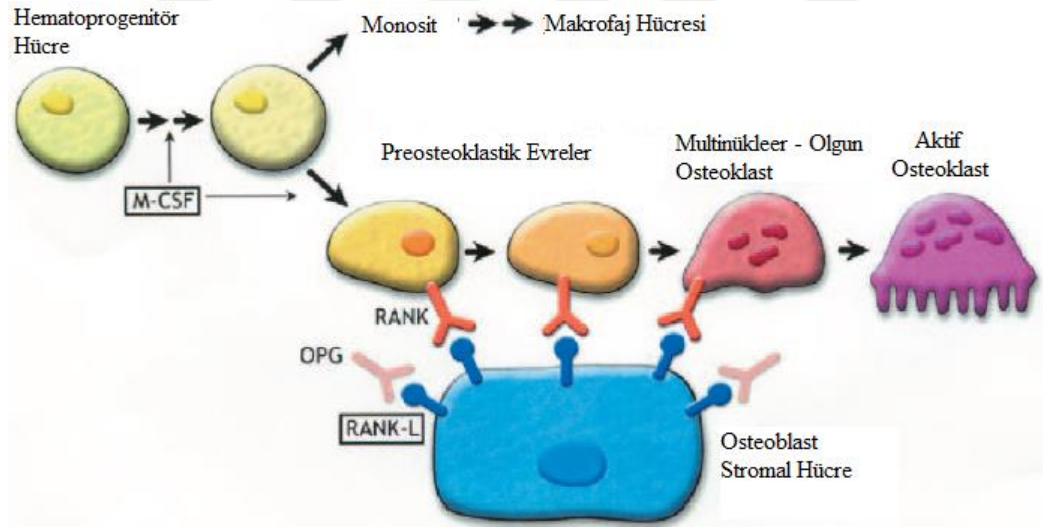
Osteoblastların bir başka alt tipinin genelde endosteal yüzeyde konumlanan hematopoietik kök hücreleri kontrol ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Capulli ve ark. 2014). Osteoprogenitor hücreler proliferasyona yatkın, bol miktarda osteoblast oluşturma potansiyeli olan mezenşimal kök hücrelerdir (Junqueira ve ark. 2016). Histolojik görünümleri uzamış yassı şekilli, iğsi çekirdekli. Endosteal yüzeyde konumlanarak remodelingde önemli bir rol oynarlar (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006).

Osteositler son değişimini yaşadıkdan sonra mineralize kemik tarafından yutulmuş osteoblast hücreleridir. Osteoblast bu süreçte organellerinin ve sitoplazmasının %70'ini kaybeder ve dendritik uzantılar oluşturarak yıldız şekline gelir. Kemiğin içerisinde laküna denilen boşluklarda oturur ve kanaliküli denilen kanallardan uzantıları ile ileti ve metabolit alışverişi yaparlar (Aarden ve ark. 1994; Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006; Junqueira ve ark. 2016). Bu uzantılar sayesinde diğer kemik hücreleri ile iletişir, mikroçatlaklar olduğunda veya osteoblast ve osteoklast aktivitesi saptadıklarında haberleşebilirler. Osteositlerin sitoskeletal yapılarında mikrofilament demetleri göze çarpmaktadır. Bu filamentlerin küçük moleküllerin hücre gövdesinden uzantılara (veya tersi yönde) iletimi, artıkların hücre dışına atılmasında hem de mekanik gerilmelerin algılanmasında kolaylık sağladıkları düşünülmektedir (Aarden E., Nijweide P, Burger E., 1994). Sitoplazmalarının büyük bir kısmını kaybettiklerinden ötürü pasif bir hal aldığı düşünülmüş olsa da, yapılan çalışmalarda dentritik çıkıntıların kuvvete maruz kaldığında uzama olduğu gösterilmiştir. Ayrıca osteositin çevresini saran perilaküner matriksteki geri kalan matriksten daha farklı bir elastisitede olduğu (Aarden ve ark. 1994) ve glukokortikoid miktarının osteositte beraber arttığı, yani osteositin kendi çevresinde etkili olabildiği görülmüştür (Bonewald L., 2007).

Osteoitler osteoid matriksin sentezi ve mineralizasyonuna katkıda bulunurlar, fakat birincil görevleri mekanotransdüksiyon adı verilen tespit edilen çeşitli mekanik yüklerin algılanıp remodeling miktarı ve yerine bunlara göre kontrol etmesi rolüdür. (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). Osteositler sıvı akımı makaslama gerilimi ve buna benzer mekanik gerilim durumlarına karşı tepki vermeye osteoblastlardan daha yatkındırlar (Bonewald L., 2007), mekanik veya metabolik etkenlerle uyarıldığında osteoblastları nitrik oksit ve prostoglandin E₂ (PGE₂) salarak

stimule edebilir veya sklerostin salarak baskılayabilirler (Datta ve ark. 2008). Osteoblastlar da transmembran proteinleri veya integrinlerle aralarında kurdukları köprüler aracılığıyla kalsiyum, sitokin ve prostoglandin alışverişi yaparak osteositlerle iletişim kurarlar (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). Olgun osteositlerin hücreler arası matriksteki kalsiyum ve fosfatın taşınmasında rol aldığı düşünülmektedir. Osteositlerde aminopeptidaz, asit fosfataz ve kollajenaz gibi litik enzimler bulunmuş ve osteolitik fonksiyonla ilişkilendirilmişlerdir. Fakat lizis yaptıklarına yönelik histolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Ayrıca kalsiyum düzenleyici hormonlara duyarlı reseptöre sahip oldukları immunohistokimyasal olarak tespit edilmiştir (Aarden ve ark. 1994).

Osteositlerin aktivitesi ve morfolojisi hücre yaşıyla bağlantılıdır. Genç bir osteosit, bir osteoblastın yetilerine körelmiş halde olsa da sahiptir. Fakat yaşlı bir osteosit sitoplazması glikojen yığılmış ve hacmini kaybetmiş haldedir. Osteositlerin kendine özel herhangi bir enzimi ve hücre veya matriks proteini olmadığı düşünülmeye karşın plazma membranı iki adet hücreye spesifik monoklonal antikora duyarlıdır. (Hadjidakis ve ark., 2006)



Şekil 2.6. Osteoklast diferansiyasyonu. (Mccauley L.K., Nohutçu R. M. 2003)

Kemiğin %90-95'i osteositlerden, %5'i osteoblastlardan ve %1'inden azı osteoklastlardan oluşur. Osteositler yıllarca osteoblastlar haftalarca yaşarken osteoklastların yaşam süresi birkaç gündür (Bonewald, 2007; Capulli ve ark. 2014). Osteoklastlar granülosit makrofaj koloni oluşum üniteleri olarak bilinen kemik iliği hematopoietik hücrelerden köken alan, multinükleer hücrelerdir (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006; Teitelbaum S., Ross F., 2003). Bilinen tek

kemik yıkan hücre tipidir (Hadjidakis ve ark. 2006). Çekirdekleri çevresinde iyi gelişmiş golgi aygıtları, bol lizozomal vezikülleri ile yoğun vezikül trafiğine sahip bir morfolojiyle karakterizedirler ve yüksek derecede kutuplaşmış bir yapıya sahiptirler. (Şekil 2.6) Olgun osteoklastın bulguları; tartarata dayanıklı asit fosfataz (Tartarate Resistant Acid Phosphatase: TRAP), kalsitonin reseptörleri, hücre adhezyonunda görev alan integrin ailesinden vitronektin reseptörleri, karbonik anhidrataz II, katepsin K ve proton V-H ATPaz vakülüdür. Lizozom enzimleri TRAP ve katepsin K'nın kemik rezorbe edilecek alana salınması içindir (Aubin ve ark. 2000).

Organik matriks kemik dokunun üçte birini oluşturur ve %90'ı kollajen içeriklidir. Kalsiyum ve fosfor deposu olmasının yanında hücrelerin farklılaşmasını kontrol eden proteinlerin bütünlüğünü ve dağılımını sağlamaktadır. Kollajenlerin büyük çoğunluğu tip I, geri kalanı ise tip V'tir fakat eser miktarda tip III ve yüksek mekanik stres varlığında tip XII kollajen içerebildiği görülmüştür (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). Kemik matriksi tip I kollajen liflerin yanı sıra birçok kollajen olmayan proteinden oluşur. Onlardan biri olan osteokalsin; osteoblastlar ve plateletlerce sentezlenen K vitaminine bağımlı bir osteogenez belirteçidir (Hadjidakis ve ark. 2006).

Proteoglikanlar, osteokalsin, glikoproteinler, büyüme faktörleri ve plazmadan gelen proteinler gibi kollajen olmayan proteinler içerir (Aubin, 1998; Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). Proteoglikanlar kemik oluşumu aşamalarında rol alırlar. Osteokalsinin kemik dokularla diğer organlar arasında iletişim kurduğu bazı çalışmalarda sonucuna varılmıştır. Hidroksiapatitle yüksek etkileşimi olan karboksillenmiş osteokalsinin kemik matriksinin içinde gömülü kaldığı ve yıkım sırasında oluşan asidifikasyonla dekarboksilasyona uğrayarak hormonal görevini yerine getirildiği düşünülmektedir (Capulli ve ark. 2014).

Glikoproteinler başlığında osteonektin, alkalın fosfataz ve tripeptit (anjinglisinarpartik asit) içeren proteinler bulunur. Osteoblast metabolizmasını etkileyen bir regülatör olan biglikan yine matrikste sentezlenen bir proteoglikandır (Hadjidakis ve ark. 2006). Osteonektinin kollajen tip I, kalsiyum ve hidroksiapatite karşı yüksek ilgisi vardır ve matriksle hücreler arasında adhezyonu sağladığı düşünülmektedir. Alkalın fosfataz inorganik fosfatı fosforik esterlerden ayıran bir

enzimdir, mineralizasyon için gereklidir (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006).

Osteoklastların kalsitonin, androjenler, tiroid hormonu, insülin, paratiroid hormonu, interlökin-1 (IL), koloni tetikleyici faktör (Coloni Stimulating Factor: CSFr) ve platelet türetici büyüme faktörü için reseptöre (Platelete derived Growth Factor receptor: PdGFr) sahip olduğu bilinmektedir (Hadjidakis & Androulakis, 2006). Osteoklast farklılaşması için osteoblastlarca salınmış iki polipeptide ihtiyaç vardır. Bunlar M-CSF ve Reseptör Aktivatör nükleer faktör- κ B (Receptor Activator Nuclear Factor Ligand: RANKL) 'dır (Xu F. & Teitelbaum S., 2013; Capulli ve ark. 2014). M-CSF osteoklast prekürsörlerinin farklılaşmasını, RANKL olgunlaşmasını sağlar. Farklılaşmaya müsait olan osteoklastların membranlarında M-CSF'nin reseptörü c-fms ve RANKL'ın reseptörü RANK eksprese olur (Hadjidakis & Androulakis, 2006; Salhotra ve ark. 2020). M-CSF, c-fos ve NF- κ B1/2 eksikliğinde osteoklast yapımı ve pre-osteoklast evresinin durduğu belirtilmiştir (Aubin ve ark. 2000).

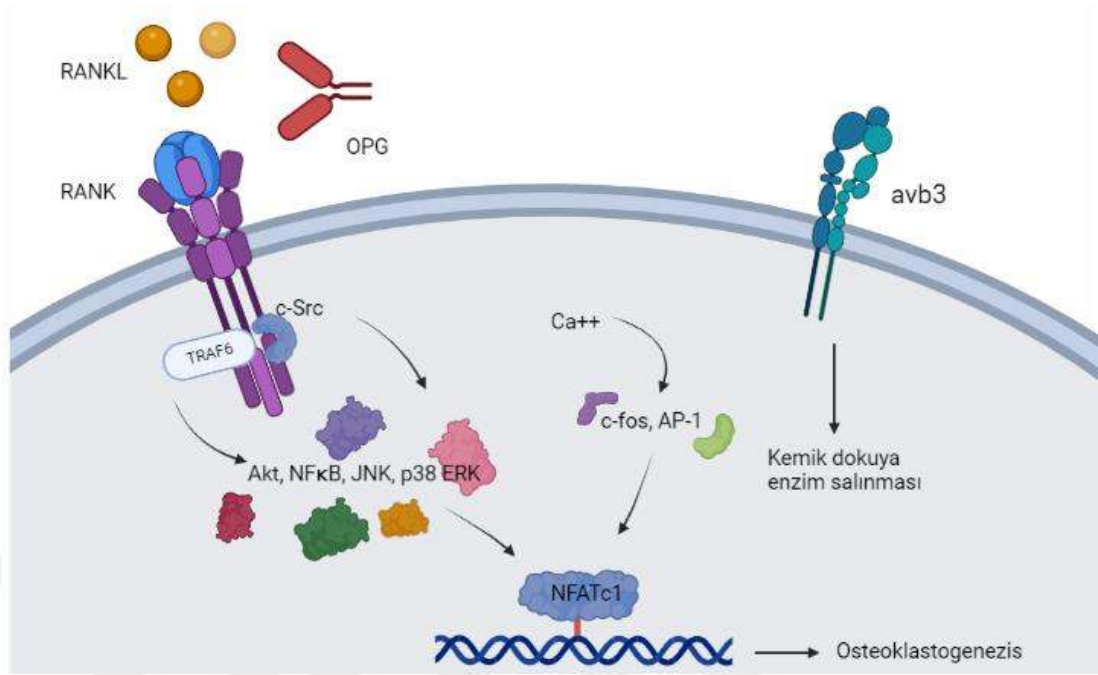
Bölgedeki stromal hücreler, osteosit ve osteoblastlarca salınan M-CSF ve tümör nekroz faktörü (TNF) sitokinleri ile hemopoietik hücrelerin preosteoklast prekürsör hücrelerine farklılaşmasına neden olur. c-Fms osteoklast proliferasyonu tetikleyen ayrıca osteoklast sağ kalımını arttıran bir mekanizmayı kontrol etmektedir. Bu hücrelerin aktivite zamanları ve miktarı; kemikteki mekanik kuvvetlere, kemik hücresi turnover'ına, hormonlara, büyüme hormonlarına, sitokinelere ve bölgesel etkenlere bağlıdır (Boyle ve ark. 2003).

Diğer bir yolak ise Reseptör Aktivatör nükleer faktör- κ B (Receptor Activator Nuclear Factor- κ B: RANK) ve RANKL yolağıdır. RANKL ilkin osteoklast farklılaşma faktörü olarak anılmış, sonradan TNF- κ B ligandının reseptör aktivatörü ismini (TNF-related activation-induced cytokine: TRANCE) almıştır (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). RANK sinyalleşmesine olan ilk adım TNF ile alakalı sitoplazmik faktörlerdir. TRAF sinyalleşme yolaklarında kullanır fakat TNF reseptörü ailesinin diğer üyeleriyle aynı sitoplazmik alanı kullanmamaktadır. TRAF6, TRAF ailesi içinde Akt, NF κ B, JNK, p38 ve ERK yolaklarının hepsinde aktivasyon oluşturma yanında osteoklastogenezis için ana regülatör olan NF κ B1 ekspresyonu rol alması nedeniyle en etkin faktördür. En çok çalışılan yolaklar NF- κ B ve aktivatör protein 1'dir (AP-1). (Şekil2.6) RANKL osteoklastogenezisi tetiklerken (Boyle ve ark. 2003) RANK tarafından gelen sinyallerin yoğunluğu gen ekspresyonunun paternini etkiler ve olgun osteoklast oluşturur. RANK dışında IL-1 ve TNF- α proinflatuvar

faktörleri TRAF6 üzerinden osteoklastogenezisi tetikleyebildiği fakat sadece RANK uyarılması ile başlatılabildiği düşünülmektedir. (Xu ve ark. 2013) RANKL osteoblast, osteosit ve bazı bağışıklık sistemi hücrelerince yüzey molekülü veya bazen çözünebilir sitokin olarak salgılanabilen, preosteoklast prekürsörlerinin RANK reseptörlerine bağlanarak osteoklastların olgunlaşmasını tetikleyen bir faktördür (Xu & Teitelbaum, 2013). Diğer bir faktör olan osteoprotegerin (OPG) RANKL'a bağlanarak osteoklastogenezisi ve bununla kemik yıkımını baskılar (Hadjidakis ve ark. 2006).

OPG tümör nekroz faktör ailesine ait dimerik bir glikoproteindir. OPG osteoblastlarca veya diğer kemik iliği hücrelerince üretilen antagonist karakterli çözünebilir bir reseptördür. Osteoklastların aktivasyonu veya farklılaşmasının son basamağında devreye girer ve hücreyi apoptoza sürükler, işlevi bittiğinde de matrikste çözünür. (Hadjidakis ve ark. 2006; Xu ve ark. 2013)

Günümüzde osteoklastogenezis için gerekli ve yeterli olan, stromal ve kemik iliği kaynaklı iki hematopoietik etken bilinmektedir. Bunlar; TNF ilişkili sitokin RANKL ile bir çeşit büyüme faktörü olan koloni tetikleyici faktör-1 (Coloni Stimulated Factor: CSF-1) ve prekürsör hücrelerinin yüzeyindeki RANK'dır. Bu etkenler beraber osteoklast sıralı hücresi yapımı genleri ekspresyonunun yanında; TRAP, katepsin K, kalsitonin reseptörü, β_3 -integrin gibi osteoklast olgunlaşmasını sağlayan kodları da aktive eder (Boyle ve ark. 2003). Aynı reseptörlere bağlanmalarından ötürü osteoklastogenezisin oranını RANKL/OPG oranı belirler (Capulli ve ark. 2014; Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). RANK, RANKL ve OPG sistemi aynı zamanda lenf nodu organogenezinde de rol almaktadır (Xu ve ark. 2013). (Şekil 2.6)



Şekil 2.6. Osteoklast sinyalizasyonu.

Alkalın fosfataz mineralizasyon başlangıcında artıp sonrasında azalırken, osteokalsin mineralizasyon başlayınca ortaya çıkar. Osteopontin diğer protein matrikslerinden daha önce; osteoprekürsör hücrelerin proliferasyonu sırasında ortaya çıktığı gösterilmiştir. (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006) Osteopontin osteoblastlarca hücre dışı matriksin mineralizasyonu için salınan fosforlanmış bir glikoproteindir. Osteoblast ve osteoklastların hücre dışı matrikse tutulumlarını kolaylaştırarak kemik oluşumundaki görevlerini yerine getirmelerini sağladığı düşünülmektedir (Geiger F., Bertram H., Berger I., Lorenz H., Wall O. ve ark. 2005).

Kemik stimule edici protein (Bone Stimulated Protein: BSP) ilkin osteoblastların farklılaşma fazında salınır. Kollajen tip I'in mesajcı ribonükleik asitinin (mRNA) farklılaşmasında ve matriksin olgunlaşmasının geç evrelerinde pik yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006). Kemik modeling protein (Bone Modelling Protein: BMP) normal kemik yapımında fizyolojik rolü üzerine yapılan çalışmalarda kıkırdak fazı olmayan periosteal kemik yapımını arttırdığı görülmüştür (Cao X., Chen D., 2005b).

Osteoklastın yüzey reseptörlerinin IL-1, c-Fms, TNF- α , PGE₂, dönüştürücü büyüme faktörü (Transforming Growth Factor- β : TGF- β) ile uyarılması

osteoklastogenezis potansiyeli oluşturarak kemik yıkımını tetikler. c-Fms ve TGF- β 'nın RANK yolağının komponentlerini arttırarak RANKL'in sistemdeki gücünü etkilediği gösterilmiştir. RANK sinyalleşme yolları uyarıldıktan sonra bazı negatif feedback mekanizmalarının da tetiklendiği konusunda kanıtlar da bulunmaktadır. RANKL ile başlatılmış osteoklastogenezis, otokrin yoldan osteoklast olgunlaşmasına yardımcı olacak c-Fos üretimini baskılayan interferon- β 'nın da üretilmesine neden olmaktadır. İnterferon- γ 'nın TRAF-6'nın bozunmasına yol açarak osteoklastogenezisi baskıladığı, IL-4'ün osteoklastlardaki sinyalizasyon sistemindeki transkripsiyon yolağı üzerinden osteoklastogenezisi negatif düzenlediği gösterilmiştir (Boyle ve ark. 2003). (Şekil 2.6)

2.3.2. Kemikleşme

Kemik yapımı iki farklı süreçle meydana gelebilir. Bunlar; intramembranöz ve endokondral kemikleşmedir. İntramembranöz kemikleşme mezenşimal hücrelerin direkt olarak kemik hücrelerine farklılaşması ile başlar ve maksilla dâhil olmak üzere düz kemiklerin oluşumunda görülür. Endokondral kemikleşmede ise mezenşimal hücrelerin kıkırdak hücrelerinde farklılaşması ara safhası sonrası kemik gelişimi görülür. Mezenşimal dokudan farklılaşan kondrositler perikondrium adı verilen, oluşacak kemiğin boyutsal özelliklerini taşıyan bir yapı oluşturur. Yapının sınırındaki kondrositler hipertrofiye olur, damarlanma artarak perikondriumda bir kemik iliği oluşturmaya başlar. Kan damarlarının artması ile beraber hücrelerin bölgeye yığılması kolaylaşır ve kemikleşme süreci başlar (Salhotra ve ark. 2020).

Endokondral tipi kemikleşme iki aşamada gerçekleşir. Birincil kemikleşme embriyonik gelişim esnasında görülür ve yerini ikincil kemikleşme odaklarına bıraktığında sonlanır. İkincil kemikleşme büyüme gelişim dönemi boyunca epifiz bölgelerinde devam eder. Erişkin dönem başlarken epifiz ve diyafiz bölgeleri birleşerek ikincil büyüme sona erdirir (Salhotra ve ark. 2020).

Akut kemik hasarı söz konusu olduğunda endosteal ile periosteal yüzeydeki ve oluşan hematomdaki makrofaj hücreler proinflamatuvar sitokinler ve BMP4, VEGF salınımı yapar (Salhotra ve ark., 2020). VEGF en önemli anjiojenik faktörlerdendir ve kemik iliği kök hücrelerini alana taşır. Eşzamanlı olarak osteoblast ve osteoklastların hücre kemotaksisini ve proliferasyonunu arttırır. Kemik dokusundaki optimal

anjiojenik yanıt ve osteojenik yanıt distraksiyon miktarı ve dolaylı olarak mekanik stabilite ile ilişkilidir. Distraksiyon sonrasında kırık iyileşmelerinden farklı olarak intramembranöz kemikleşme gerçekleşir ve en etkin kemikleşme aktif genişletme döneminde görülür. (Aydın I., 2013) Pekiştirme dönemi sonunda kan akımı başlangıç seviyesine yaklaşmış olur. (Bıçakçı A., 2006) Duyusal ve sempatik sinir sisteminin bölgede zarar görmeden bulunması da hemoastazis için gerekli bir etmendir, distraksiyon girişimlerinde sinir büyüme hormonu ve VEGF salgıladıkları ve osteoblast hücre hattında farklılaşmanın devamını sağladıkları gösterilmiştir (Salhotra ve ark. 2020).

2.3.3. Remodeling

Olgunlaşmamış iskeletin birbirinden farklı fonksiyon gösteren, eş zamanlı olarak aktifleşebilen büyüme, modelling ve remodelling olmak üzere üç süreci vardır. Büyüme genetik programın dışavurumu olarak, tüm iskeletin hacimce artış göstermesi halidir. Genelde endokrin sistem tarafından kontrol edilir (Faulkner ve ark. 1993).

Modeling ise mekanik yüklenme kaynaklı şekil ve kütle değişimine neden olan kemik cevabıdır. Birincil olarak büyüme döneminde meydana gelir, yüklenme bölgelerinde kemik dayanıklılığını kütlelerini arttırarak ve kemik mikromimarisini geliştirir (Faulkner ve ark. 1993). Modeling iskeletin en genç halinde var olan kemik turnover'ının ana halidir, büyüme devam ettikçe ve kemikler daha iyi organize oldukça yerini döngüsel bir yer değiştirme mekanizması olan remodelinge bırakır (Parfitt A., 1994).

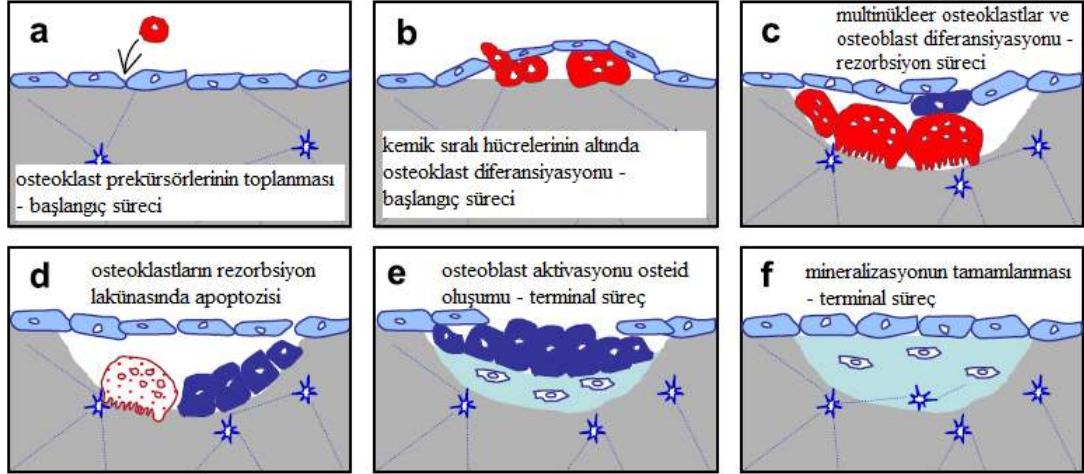
Remodeling genelde erişkinlerde daha sık görülen kemik şekli ve kütlelerini değiştiren bir süreçtir. Yorulmuş ve/veya yıpranmış kemik dokularını yenileme amacı taşır. Remodeling döngüsü aktivasyonla başlar, yıkım safhasından sonra yapım safhasına geçer; bu şekilde kemiğin mekanik bütünlüğü devam eder ve kalsiyum hemostazisi sağlanmış olur. Kemik kütlelerini ve mimarisini fonksiyonel ihtiyaca göre düzenleyen bu mekanizma fonksiyonel adaptasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç kırılma riskini biyolojik seviyelerde tutacak şekilde hayat boyunca devamlı olarak iskeleti uyumlandırır (Mosley J., 2000). Fakat yaşlanmayla beraber kemik yapımı, özellikle kemiğin iliğiyle karşılaştığı endosteal bölgede, yıkılanın yerini dolduramayacak miktarlara düşer. Yaşlanma ile kemik mineral yoğunluğun

azalmasının altında yatan nedenin bu olduğu düşünölmektedir. Bu sebeplerden ötürü her ikisi de mekanik yüklenme ile tetiklense de remodeling ve modelingin etkilerinden uzun vadede zıt sonuçlar alınır (Faulkner ve ark. 1993).

Kemik turnover döngüsü osteositlerin kimyasal veya mekanik bir uyararla aktive olması ile başlar. (Şekil 2.7) Tetiklenen hücre şekil değıştirir ve enzimler salarak protein sindirmeye başlar. Sindirim sonucu oluşan molekül peptid nekroz faktör κ B ligandın reseptör aktivatörü olan RANKL'dır. RANKL; RANK ile etkileşime girer ve bu etkileşim osteoklastların aktivasyonu, farklılaşması, yaşam ömürlerinin uzaması gibi yıkıma sebep olacak bir seri kimyasal etkileşimi başlatır (Hadjidakis ve ark. 2006) (Şekil 2.6).

Kemik sıralı hücreleri endosteal kollajen matriks üzerinden çekilerek matriks metalloproteinazlarca sindirilir. Osteoklastlar ise olgunlaşarak/birleşerek multinükleer osteoklastları oluşturur, kemik matriksine yapışır ve altında bulunan kemik dokuya hidrojen iyonları ve katepsin K salarak rezorbe etmeye başlar (Junqueira ve ark. 2016; Katsimbri P., 2017). (Şekil2.7)

Olgunlaşmış osteoklast remodeling için aktive olurken hücre gövdesi kutuplaşır ve kemik yüzeyine yapışarak burada sızdırmaz bir cep oluşturur. Bu cep doğru bağlanamaz ise osteoklast aktivitesinin görülmediğı belirtilmiştir (Aubin ve ark., 2000). Bir osteoklast integrini olan $\alpha\beta3$ (Şekil 2.6), osteoid matrikste ve kollajenlerde bulunan anjinoglikanaspartat asit tripeptid sekansını tanır ve bu aralığa karbonik anhidrataz izoenzim II ve proteolitik enzimlerle hidrojen iyonu dolu kofullar salar ve bu şekilde ortam pH'sı düşer (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006) . Yıkılmış ürünler (kollajen lifler ve çözünebilir kalsiyum ve fosfat) osteoklast tarafından işlenir ve dolaşıma salınır (Boyle ve ark. 2003).



Şekil 2.7. Remodelling evreleri. (Matsuo K., İrie N., 2008)

Ortamdaki asidifikasyon neticesinde matris parçalanarak hidroksiapatit kristallerinin kollajenle olan bağı koparır. Kollajen lifler katepsin K veya kollajenazlarca sindirilir veya yıkımın olmadığı bir bölgeye taşınır (Hadjidakis ve ark. 2006). Rezorbsiyon süreci yaklaşık 2-4 hafta sürer ve salgılanan hidrojen iyonlarından ötürü pH 4,5'e kadar düşebilir (Katsimbri P., 2017). Sürecin sonunda osteoblastlar rezorbe alana osteoid yığarlar ve nonkollajen proteinleri (osteokalsin) salmaya başlarlar. Salınım nonkollajen protein K vitaminine bağımlıdır ve varlığında kalsiyum iyonlarıyla bağ yapıp çöker. Yeterli miktarda kemik yığıldığında farklılaşarak yüzeydeki hücrelerin yerini alırlar (Junqueira ve ark. 2016).

Osteoblast eşzamanlı olarak çevreleri membranla sarılmış, içleri alkaline fosfat dolu matris vezikülleriyle ortamdaki fosfat iyonlarının bölgesel yoğunluğunu artırarak hidroksiapatit kristali oluşması için bir ortam oluşturmuş olur. Osteoitler sonraki 1 ay boyunca matris veziküllerindeki fosfat ve hücreler arası sıvıdaki kalsiyumla birleştikçe kalsifiye olan matris içinde hapsolür. (Şekil 2.7) Oluşum bittiğinde osteoblast farklılaşarak yeni sıralı hücelere dönüşür ve yeni kemik dokusunu örter. Formasyonla beraber döngü 3-6 ay içinde tamamlanır. Yüzeydeki hücrelerin ise başka bir etkenle tekrar osteoblastlara farklılaşma, hücreler arası sıvıda mineral alışverişi yapma yeteneği vardır. Bu şekilde yeni bir etkenle tekrar remodeling başlayabilir, zedelenmeler tamir olur, doku yenilenir ve kalsiyum ve fosfat kana geri döner (Junqueira ve ark. 2016).

2.3.4. Remodellingi etkileyen faktörler

Hematopoietik bir hücredeki RANK uyarılması; osteoklast farklılaşması, kemik yıkımı ve kalsitrofik hormonların hemoastazisinin düzenlenmesi için gerekli bir durumdur. Osteoblastlarca salgılanan RANKL, bölgedeki osteoklastları stimüle edip kemik yıkımını tetiklerken yakınlardaki osteoblastları kemik yapımı için indükler. Bu döngüsel olaya coupling adı verilmektedir (Şekil2.7). Döngüde OPG taklitçi bir reseptörü oynayarak RANKL'ın RANK'a bağlanmasını engeller (Boyle ve ark. 2003). (Şekil2.6)

OPG aynın zamanda östrojen ve TGF- β ile ilişkili BMP gibi anabolik ajanlara cevap olarak osteoblastlarca salgılanabilir. OPG'nin aşırı salınımı osteoklast üretimini durdurur ve osteopetrozis tablosuna götürürken OPG'nin tamamen ortadan kaldırılması remodeling'in artışına neden olup osteoporozis tablosunu ortaya çıkarır. İnsanlarda RANK'ı aktive eden veya OPG'nin RANKL bağlanmasını engelleyen genetik mutasyonlarda ailesel hiperfosfatazya ve kemik anomalileri görülmektedir. OPG üretilmesini sağlayan genlerde oluşan mutasyonlarda ise juvenil Paget's hastalığı olarak da bilinen idiyopatik hiperfosfatazya görülmektedir (Boyle ve ark. 2003).

Birleşme hipotezine göre OPG ve RANKL çeşitli hormonal, büyüme faktörü ve sitokinlerin osteoklastogenezis üzerinde baskılayıcı ve tetikleyici etkileri için mediatörlerdir. Bu hipotez; yıkıcı ve yıkım karşıtı ajanların bu iki aracı seviyesinde birleştiği ve ortaya çıkan son oranın osteoklast farklılaşması, aktivasyonu ve apoptozisini kontrol ettiğini savunmaktadır (Hadjidakis ve ark. 2006).

Osteoblastlarca salgılanan ve osteoklastların yapımını teşvik edici diğer parakrin faktörler PTHr, IL-1 β , IL-6, TNF- α (Capulli ve ark. 2014). TNF- α ve IL-10 gibi sitokinler, sistemi M-CSF üzerinden etkiler. IL-6; osteoklastlar, osteoblastlar, stromal hücrelerce salgılanabilen, osteoklastları tetiklerken osteoblast jenerasyonunu da arttıran bir sitokindir. Osteoblast taşıyan PTHrP, osteojenik hücrelerin toparlanmasını sağlar ve osteoblastların apoptotik ölümlerini önler (Hadjidakis ve ark. 2006). Özellikle kemik gibi dokularda TGF- β aslen hücre yüzeyi reseptörlerine olgunlaşmayı tetiklemesi amacıyla işlenmiş bir latent hücreler arası kompleks üzerinden varır. Bölgesel hücreler tarafından kontrol edilen büyüme faktörleri ile

reseptör sinyalizasyonu yapılması rekombinant proteinin ekzojen taşınıp gelmesinden daha verimli olur (Fang J., Zhu Y., Smiley E., Bonadio J., Rouleaut J., ve ark. 1996).

Damarlanmanın oluşumu ile doğrudan bağıntılı olan VEGF, büyüme levhasındaki vaskularizasyonu arttırarak kıkırdığın kemiğe dönüşümünü hızlandırır. Yapılan çalışmalarda VEGF artışında yeni kemik oluşumuna etki ettiği gösterilmiştir (Geiger ve ark. 2005). IGF1-2 yapımı ve yıkımı etkileyerek kemik kütlesinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Özellikle endokondral kemik oluşumunda çok etkilidir (Hadjidakis ve ark. 2006).

Ortodontik ve ortopedik tedavilerin çoğunda uygulanan mekanik uyarılma kemik remodellingini başlatabilmekte veya arttırabilmektedir (Arnez M., Ribeiro L., Barretto G., Monteiro P., Ervolino E., ve ark. 2017). Kuvvetin şiddetine bağlı olarak anabolik veya katabolik etkiler elde edilebilirken genelde gerilim kuvvetleri yapımı baskı kuvvetleri yıkıma sebep olur (Aydın, 2013).

Prostaglandinler ÇDYA'lerinden sentezlenen hızlı etki eden ve bifazik karakteristiğe sahip lokal bir hormon ailesidir. PGE₂ osteoklastogenezisi RANK ekspresyonunu arttırarak, hem de OPG ekspresyonunu baskılayarak tetikler (Li J., Wang X., Wang Y., Lu C., Zheng D., ve ark. 2019), bölgedeki fibroblastların RANKL salmasını engeller ve kemik doku içerisine salındığında osteoklastların apoptozisini azaltır ayrıca aktif rezorbsiyon alanların büyümesinde neden olur (Kajjarabille ve ark. 2013). Dolaylı olarak hematopoietik hücre dizisi üzerinden osteoklastogenezis yapabilmektedir. Osteoblast differansiasyonu ve aktivitesini arttıran PGE₂ salınımı arttığında IGF-I ve TGF- β 1 sentezleri ve reseptör ekspresyonları baskılanır. (McCarthy ve ark. 2007) Düşük düzeyde salınımı kemik yapımını tetiklerken yüksek düzeylerde remodellingi kötü yönde etkiler. Aralıklı olarak verilmesinin dokuda kemik yıkım periyodunu azaltarak kemik hacmini arttırdığı gösterilmiştir. (Kruger M., Coetzee M., Haang M., Weiler H., 2010a)

Östrojenler osteoklast progenitör hücrelerinin RANKL'a yanıtını azaltır ve osteoklast ömrünü kısaltır. Osteoblastların proliferasyonunu tetikler ve apoptozisini azaltır. Aynı zamanda kemik matriks proteinlerinin, transkripsiyon faktörlerin gen kodlarını etkileyip; OPG, IGF, TGF- β 'nın bölgesel üretimlerini arttırdığından çok yönlü bir etki gösterir. Östrojen gibi kemik yıkımını azaltıp densiteyi arttıran hormonal etkenlerin osteoklast ve osteoblastlar üzerinde karşıt etkileri vardır. Androjenler kemik büyümesi ve korunması açısından gereklidir. (Hadjidakis ve ark. 2006) Androjen ve östrojenler trabeküler kemiğe aynı miktarda etki ederken androjenler kortikal kemikte

daha etkilidir. Aksiyal iskelet seks hormonlarına daha bağımlıyken appendiküler iskelet daha çok büyüme hormonlarına bağlıdır (Faulkner ve ark. 1993).

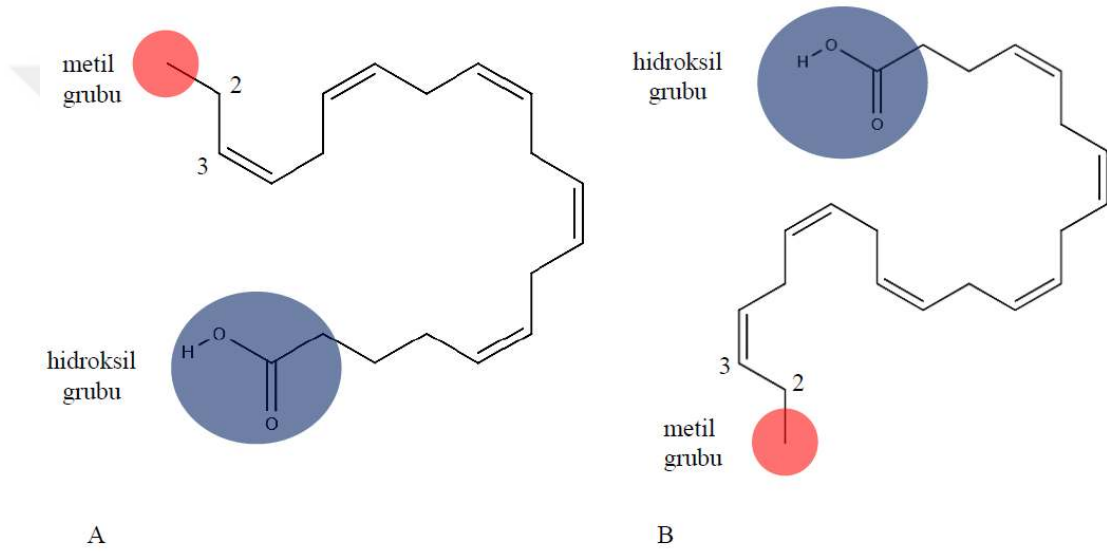
Kalsiotropik hormonlar ve pro-rezorptif sitokinlerin RANKL'ın mRNA ekspresyonunu olumlu şekilde düzenlediği gösterilmiştir (Boyle ve ark. 2003). Bağırsaktaki kalsiyum ve fosfor emilimini arttırmada belirleyici bir role sahiptir. Paratroid hormonu kalsiyum homeostazisi için en önemli regülatördür. İn vivo çalışmalarda PTH uygulaması ile osteoklast sayısı arttığı gösterilmiştir. Aralıklı olarak verilmesi kemik yapımını, sürekli verilmesi rezorpsiyonu tetikler (Hadjidakis ve ark. 2006). RANK eksikliği oluşturulmuş farelerde, TNF- α , IL-1 β , 1,25(OH) $_2$ D $_3$ vitamini (Garrett ve ark. 2008) ve PTHrP ile oluşturulan kemik yıkımına karşı dayanıklılık olduğu görülmüştür, osteoklastlardaki RANK sinyalleşme yolağının birbirinden farklı hormonal sinyallerden etkilendiği fikri desteklenmiştir. PTHrP; osteoklast nedeni kemik yıkımını, östrojen, bisfosfonat ve seçici östrojen reseptör modölatörlerini hedef alarak çalışır. Diğer potansiyel etmenler osteoklasta özgü proteaz katepsin K, integrin α V β 3 ve c-Src tirozin kinazdır ve yine osteoklast hedefli RANK aktivasyonu üzerinden etki eden kimyasal inhibitörlerdir (Boyle ve ark. 2003).

2.4. Yağ Asitleri

Yağ asitleri karboksilik asit ile bir karbon ve hidrojen zincirinden oluşmuş hidrofobik moleküllerdir. Karbon atomları arasındaki zincirlerdeki bağ tipine göre doymuş veya doymamış olarak isimlendirilirler. Birden fazla çift bağı olan yağ asitlerine çoklu doymuş yağ asidi (ÇDYA) adı verilmiştir. Yağ asitleri biri metil grubu diğeri karboksilik grubu olan karbon zincirinden oluşur, metil grubundan ucundan itibaren ilk çift bağ taşıyan karbon atomuna kadar olan karbon sayısı omega sayısı tanımlanır. ÇDYA zincir uzunluğuna göre; 19 veya daha az karbon atomuna sahipse kısa zincirli, 20 ila 24 karbon atomuna sahipse uzun zincirli yağ asitleri, 24'den fazla karbon atomuna sahipse çok uzun zincirli yağ asitleri olarak adlandırılırlar (Kalish B., Fallon E., Puder M., 2012). Yağ asiti zincirlerinin uzunlukları ve doymamışlıkları bağırsak emilimi miktarını etkilemekte, kimyasal yapıları ise sindirim sonucunda ortaya çıkacak ürünü değiştirmektedir. Polilipidler hidrofobik veya hidrofilik uçları sayesinde tüm canlıların hücresel yapılarının bütünlüğünü sağlayan yapı taşlarıdır. Aynı zamanda lipoproteinlerin yapısına katılarak kan yoluyla lipidlerin dokulara

taşınmada ve ek olarak hücrel sinyalleşme sisteminde rol alırlar (Burri L., Hoem N., Banni S., Berge K., 2012).

İnsan metabolizmasında üretilmeyen esansiyel yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. Esansiyel yağ asitleri omega-3 ve omega-6 olmak üzere iki dalda toplanırlar. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (UZÇDYA) birçok metabolitin prekürsördür. UZÇDYA metabolitleri siklooksijenaz, lipoksijenaz aktivitesi neticesinde oluşan ürünleridir. Eikozanoidler okside olduğunda prostoglandinler, lökotrienler, tromboksanlar, lipoksin ve e sınıfı rezolvinleri oluşturan, 20 karbondan oluşmuş, omega-3 ve omega-6 ÇZDYA'dır. Doksanoidler ise 22 karbondan oluşur ve oksidasyonla protektin ve D sınıfı rezolvinleri oluşturur (Kruger ve ark. 2010).



Şekil 2.8. (A) eikozapentaenoik asit (EPA) ve (B) doksahegzoeniok asit (DHA)

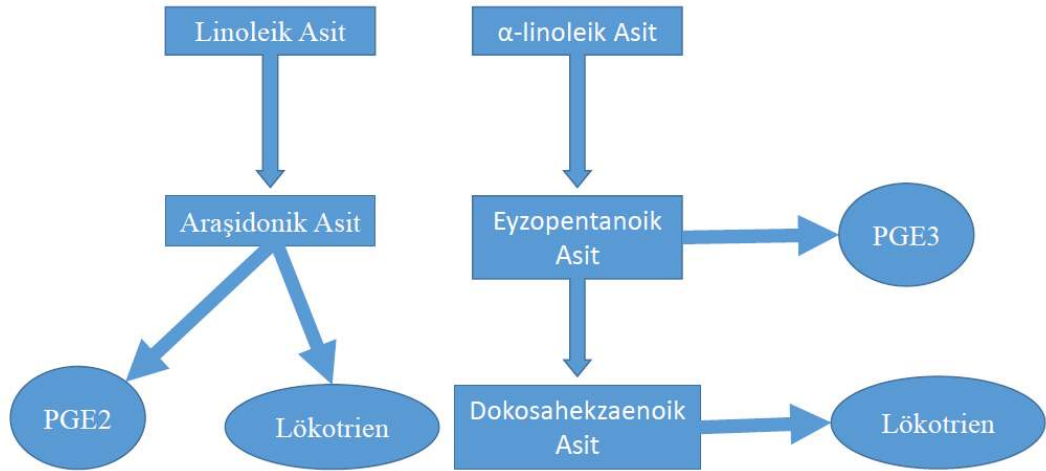
Çoklu zincirli yağ asitlerinin a-linoleik asitten oluşmuş, omega 3, linoleik asitten oluşmuş omega 6 ve oleic asitten oluşmuş omega 6 aileleri şeklinde üç ailesi mevcuttur. Metabolize edilmesi bir seri desaturasyon ve elongasyonla meydana gelir. Bu seri biyokimyasal tepkimeler neticesinde a-linoleik asit serisinde eikozapentaenoik asit (EPA) (Şekil 2.8) ve doksahegzoeniok asit (DHA) (Şekil 2.8), linoleic asit serisinden araşidonik asit (AA) meydana gelir. Yağ asidi yoksunluğu tablosu yaratılan denek hayvanlarında sadece AA ve a-linoleik asit verilerek belirtilerin tersine döndüğü gösterilmiştir (Kalish ve ark. 2012).

Yalnızca oleik asit insanda sentezlenebildiğinden ve biyokimyasal tepkimeler için öncelikle omega 3 orjinli metabolitler kullanıldığından, α-linoleik asit ve linoleik asit dış ortamdan takviye edilmelidir. Bundan ötürü AA, EPA ve DHA esansiyel yağ asitleri olarak adlandırılıp normal gelişim için gerekli görülen metabolitlerdir. Omega

3 yağ asitleri alg, balık yumurtası, krill dışında; kolza tohumu, soya fasülyesi, ceviz, keten tohumu, perilla, chia tohumu ve kenevir tohumunda bulunabilmektedir (Burri ve ark. 2012; Kalish ve ark. 2012).

UZÇDYA'leri, özellikle EPA ve DHA gibi omega-3 yağ asitleri, prostoglandin, rezolvin ve protektin gibi yağ asidi metabolitlerinin modülasyonu ve sinyalizasyon yolları büyüme etkenlerini içine alan karmaşık hücresel mekanizmaların etkinliğinde rol alır (Kruger ve ark. 2010b). EPA ve DHA hücre zarı geçirgenliği, akışkanlığı ve zardaki protein aracılı tepkileri üzerinde etkiye sahiptir (Burri ve ark. 2012) (Şekil 2.9)

Birkaç UZÇDYA'nın kemik hücrelerini çeşitli hücresel sinyalleşme yolları ve büyüme faktörleri üzerinden etkilediği gözlemlenmiştir. Bunlardan iki tanesi eikozanoid ve dokosanoidlerdir (Kalish ve ark. 2012). Yapılan hayvan deneyinde yağ asidi yoksunluğu tablosu yaratılmış ve denekte farklı orantılar içinde, 20:1 (DHA:AA) oranının, takviyede yararlanımın en yüksek olduğu belirtilmiştir (Le H., Fallon B., De Meijer V., Meisel J., Gura K., ve ark. 2013) .

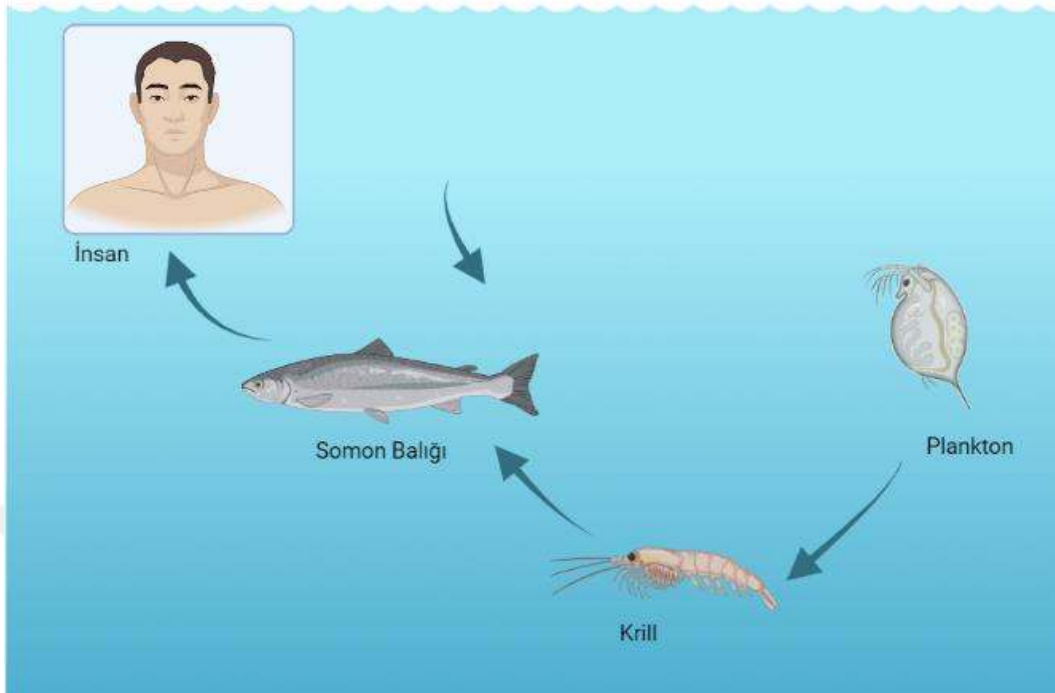


Şekil 2.9. Yağ asidi metabolitleri

2.4.1. Krill Yağı

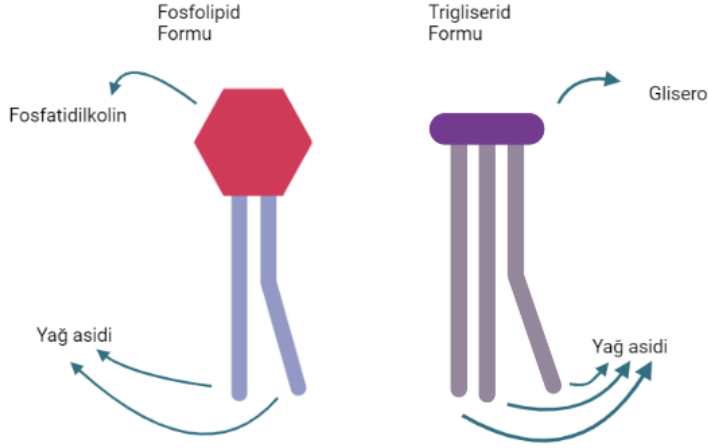
Esansiyel yağ asitleri çeşitli bitki, yumurta, balık, kuruyemiş ve meyvelerin tüketilmesi ile alınabilir. Omega 6 ÇDYA'leri diyet kaynakları papağan yemi otu, ayçiçeği, soya fasülyesi ve mısır gibi bitki tohumları ve yağlarından, omega-3 ÇDYA'leri ise keten tohumu, kanola yağı, ceviz ve deniz mahsüllerinden sağlanabilir (Boeyens ve ark. 2014). Deniz canlılarının içerdiği omega-3 fosfolipidleri sebze

kaynaklı olanlardan uzun ÇZDYA içermeleri nedeniyle ayrılmaktadır. (Burri ve ark. 2012).



Şekil 2.10. Omega-3 kaynağı deniz canlıları.

Krill, kuzey ve güney kutup denizlerinde bulunan küçük deniz kabuklularıdır. Krill yağı antarktik karides benzeri zooplanktonların hacimce en büyükleri olan euphausia superba'dan elde edilir. Krill yağı, yüksek miktarda polilipid bağlı omega-3 ÇZYA olarak bilinmektedir. Bu polilipidler fosfatidilkolin yapısındaki EPA ve DHA'dır (Burri ve ark. 2012). Krill yağı içeriğindeki EPA ve DHA miktarlarının balık yağından daha efektif olduğu görülmüştür. Bu iki ÇDYA'nın en önemli farkı balık yağındaki EPA ve DHA'nın üç yağ asidinin bir gliserol gövdesine bağlanarak trigliserid, krill yağında ise iki yağ asidinin fosfatidilkolinle beraber fosfolipid formunda bulunmasıdır (Şekil 2.11). Bunun ana nedeni balık metabolizmasının EPA ve DHA'yı endojenik olarak üretmeyip dışarıdan sağlamış olmasıdır. Fosfolipidlerin hidrofilik fosfat ucu suda çözülüp safra tuzlarına ihtiyaç duymadan miçel formunda geçebilme özelliğine sahiptir. Fosfolipidle ilişkili yağ asitleri bağırsak duvarı pasajlarından geçişlerinin kolaylaştığı ve hücre membranı yapıtaşı olduklarından transport mekanizması olmadan geçebildikleri düşünülmektedir. (Kwantes J., Grundmann O., 2015)



Şekil 2.11. ÇDYA'larının fosfolipid ve trigliserid formu.

2.4.2. Yağ Asitlerinin Kemik Dokusuna Etkisi

Yağ asidinin fizyolojik fonksiyonları metabolizmada yakıt olarak kullanılması, hücre membranı yapısına katılması gibi belli başlı görevleri olan yağ asitleri ayrıca birçok ikincil haberciye prekürsör olma rolü alırlar. Haberciler bağışıklık, vazoaktivite, üreme gibi sistemlerde proenflamatuar ve antienflamatuar etkiye sebep olan geniş yelpazeli bir konumda olabildikleri için genel metabolizma fizyolojisinin ekilibriumunda anahtar rol almaktadırlar. (Kalish ve ark., 2012) Kemik üzerinde kalsiyum absorpsiyonu, osteoblast farklılaşması, eykozanoid üretimi ve enflamasyon mekanizmalarında değişim yapabilmektedir (Lukas ve ark, 2011).

Yapılan çalışmalar neticesinde yağ asidinin iskeleti sistemi üzerinde de klinik anlamda önemli etkilerde bulunabildiği gösterilmiştir. (Lau B., Ward W., Kang J., Ma D., 2009; Y. Li Y., Seifert M., Lim S., Salem N., Watkins B., 2010a, 2010b; Paunescu A., Ayotte P., Dewally E., Dodin S., Pedersen H., ve ark. 2013; Watkins BA, Li Y, Seifert MF. 2006; Sun L., Tamaki H., Ishimaru T., Teruya T., Ohta Y., 2004) Esansiyel yağ asidi eksikliği oluşturulan hayvanlarda osteoporozis tablosu gözlemlendiği, büyüme gelişim evresindeki hayvanlarda patolojik kemik kırığı tespit edildiği belirtilmiştir. Metabolizmaya giren ω -6: ω -3 oranının azaltılmasının kemik formasyonuna etkili olduğu ve kemik dayanıklılığını arttırdığı kaydedilmiştir. (Kruger ve ark. 2010a) Omega-3 ÇZDYA kemik gelişimi ve kütlesi arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle ALA DHA ve EPA içeriği artırıldığında kemik dokudaki yağ asidi kompozisyon arttığı ve bağırsaktaki kalsiyum emilimini arttırdığı tespit edilmiş, özellikle büyüme gelişim dönemi içerisinde kemik mineral yoğunluğu

üstünde olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir. (Lukas ve ark., 2011; Fallon E., Nazarian A., Nehra D., Pan A., O'Loughlin A., ve ark. 2014; Thanabalan A., Kiarie E., 2021)

Remodelling osteositlerin mekanosensitif cevabı olarak başlar. Kemige mekanik yüklenme sonucu osteositler PGE₂ salararak osteoklastogenezisi tetikler. (Kajarabille N., Diaz-Castro J., Hijano S., Lopez-Frais M., Lopez Allaga I., ve ark. 2013) Ortognatik kuvvetlerin oluşturduğu prostoglandin salınımı hücresel cevapları osteoprogenitör hücreleri differansiyasyona başlatacak şiddette tetikletebilir niteliktedir (Alam S., Kokkinos P., Alam B., 1993). PGE₂ lipid arasıdonik asitin ileri yönlü düzenlemesi sonucu oluşan bir mediatör olması nedeniyle yağ metabolizması bu yolda önem teşkil eder. (Kajarabille ve ark. 2013)

Diyetteki yağ asidi oranını değiştirmek prostoglandin üretimini etkileyen bir yoldur. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri benzer yollara yapıtaş olup farklı hızlarla çalıştıklarından ötürü ω -6: ω -3 oranının azaltılması PGE₂ üretimini azaltabilmektedir (Alam ve ark. 1993; Thanabalan ve ark. 2021). Omega-3 ile üretilen PGE₃, PGE₂'nin eşdeğeri olmasına rağmen ona kıyasla daha az etkilidir (Şekil 2.9). Gammalinoleik asit ile üretilen PGE₁ ise antienflamatuvar etkiye sahiptir. (Iwami-Morimoto Y., Yamaguchi K., Tanne K., 1999; Kruger ve ark. 2010a)

Doz ve süresiyle ilişkili olarak Wnt sinyalleşme yolağı üzerinden osteoblastogenezisi tetikler ve osteoblastların TGF- β 1 ve IGF-1 salınımını artırır. TGF- β 1 osteoblastların diferansiyasyon, proliferasyonu ve aktivitesini regüle eder. IGF-1 ise RANKL ve RANK ekspresyonu üzerinde etkili olan ana kemikle ilişkili büyüme faktörlerindendir. Uzun süreli ve düşük dozlu PGE₂ varlığı osteoblastların bu faktörlere karşı duyarlılığını artırır. Remodelling sürecinde salınan prostoglandin metaboliti AA, EPA ve DHA olduğunda bu anabolik faktörlerin ekstraselüler matriksteki yoğunluğunun ve kullandıkları reseptörler üzerinden proliferatif etkinliklerinin değişebildiği gösterilmiştir. (Kajarabille ve ark. 2013; Kruger ve ark. 2010a)

Birçok sistemde hücre sinyalleşmesinde rol alan nitrik oksit molekülü, kemik dokuda osteoblastlardan salınarak osteoklastik aktiviteyi regüle eder. Yapılan çalışmalarda AA takviyesinin nitrik oksit sentezini ileri yönde düzenlediği ve osteoklastik aktiviteyi arttırdığı görülmüştür. EPA'nın osteoblastogenezise olan

koruyucu etkisinin ise PGE₂ ve nitrik oksit üzerinden (Watkins B.A., Li Y., Seifert M.A., 2005) olduğu öne sürülmüştür. (Kruger ve ark. 2010a)

DHA takviyesi ile kemik iliğindeki mezenşimal kök hücrelerin aktivitesi ve miktarını büyüme gelişim dönemindeki hayvanlarda arttırmaktadır. Bu artışların osteoblast prekürsörü sayısı arttırıldığı düşünülmüştür. Mezenşimal hücrelerin farklılaşmasında kemik ve yağ dokusu fonksiyonunu regüle eden Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptörü (PPAR) rol alır. PPAR ailesinden PPAR α 'nın yağ asidi oksidasyonunda ve PPAR γ mineral depolanmasında enzim transkripsiyonunda görev aldığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda PPAR γ 'nın kemik dokusunda yüksek dozlarda osteogenesisi baskıladığı ve COX ekspresyonunu geri yönlü düzenlediği tespit edilmiş ancak düşük dozlarda alkalın fosfataz aktivitesini arttırarak mineralizasyon ve osteoblast genlerini eksprese ettiği belirtilmiştir. Bu transkripsiyon faktörleri yağ asitlerin peroksidasyondan sonraki metabolitleriyle ligand yaptıklarından ötürü ω -6: ω -3 oranını değiştirilmesi osteoblast prekürsörlerinin proliferasyonunda etkili olmaktadır. Yapılan çalışmada PPAR α ile UZÇDYA'lerinin kemik kütlesi ve OPG salınımını etkileyebileceği düşünülmektedir. (Kruger ve ark. 2010a) UZDYA'lerinin gen ekspresyonu sürecinde etkili olduğu, ω -6: ω -3 oranının düşmesi ile MCSF'ün ekspresyonunun azaldığı görülmüş, regülatörlerinden biri olan TNF α ekspresyonu üzerinden dolayı olabileceği belirtilmiştir (Nakanishi A., İtsuka N., Tsukamoto İ., 2013).

UZYA'lerinin bazı ailelerinin hem osteoklast hem osteoblastlar üzerinden kemik yapımı ve yıkımına etki ettiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (Kajarabille ve ark. 2013; Li ve ark. 2010b) Boeyens'in histolojik çalışması (2014) neticesinde DHA ve AA kaynaklı metabolitlerin RANKL'la uyarılmış osteoklast yapımını baskıladığını saptamıştır. DHA ve EPA'nın omega-6 ÇDYA linoleik asit ve AA'nın etkisi olmadığı osteoklastik diferansiyasyonuna, kemik iliği aracılı monosit ve makrofaj prekürsör hücreleri tetikleyerek etki edebildiği gösterilmiştir (Nakashima T., Hayashi M., Fukunaga T., Kurata K., Oh-Hora M., ve ark. 2011). Watkins ve arkadaşları (2005) östrojen eksikliğine bağlı kemik yıkımı hızının omega-3 yağ asidi takviyesi ile azaltılabileceğini belirtmişlerdir.

Gıda alımı ile omega-3:omega-6 oranı değiştirildiğinde çene kemikleri içeriğindeki araşidonik asit miktarının değiştiği çalışmalarla gösterilmiştir (Alam ve ark. 1993) . Omega-3 yağ ÇDYA takviyesinin enflamatuvar süreçler ve kemik yıkımı izlenen ağız hastalıkları tedavisi için takviye edilebileceği düşünülmektedir. (Azuma M.,

Cardoso C., Cantiga- Silva C., de Oliveira P., Jacinto R., 2020) Yapılan literatür taraması sonucu omega-3 yağ asidi takviyesinin ÜÇG sonrası yeni kemik doku oluşumuna etkisi hakkında bir çalışmaya rastlanmamıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için 25.12.2020 tarihli 2020/33 numaralı İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızın deneysel aşamaları İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde (DETAM) yapılmıştır; MBT alınması ve incelenmesi İÜ Teknoloji Transfer Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde bulunan TETLab’da, dokuların kesitlerinin alınması ile histomorfolojik ve immünohistokimyasal incelemeleri Biruni Üniversitesi Tıp fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereç

Çalışmanın Deney Safhasında Kullanılan Malzemeler

0.012" ortodontik çelik tel

0.25 mm ligatür teli

Bird Beak pens

Kesici pens

Portegü

Asma motor ve klinik piyasemen

Piyasemene uygun ince elmas frez

Dijital kumpas (0.01 hassasiyetinde)

Kuvvetölçer

Dijital tartı

Fotoğraf makinesi

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

Bonding-Transbond (3M® Unitek®, Transbond XT Light Cure Adhesive)

Çalışmanın Deney Safhasında Kullanılan Farkolojik Ajanlar

Ketasol® (Richter Pharma AG, Wels, Avusturya)

Rompun® (Bayer Health Care LLC., Kansas, ABD)

Sodyum pentobarbital

Çalışmanın Histolojik Değerlendirilmesi Safhasında Kullanılan Malzemeler
İsotonik Serum Fizyolojik Çözeltisi (Eczacıbaşı- Baxter A.Ş., Türkiye)
Doku örneği kapları (Fırat Plastik, Türkiye)
Dekalsifiye edici solüsyon (Biodec R-Bio-Optica®)Etüv (Müve® EN 055)
Mikrotom bıçakları (S35)
Mikrotom cihazı (Thermo-Microm HM 340E)
Parafin cihazı (Bio-Optica® DP-8)
Işık mikroskobu (Eclipse Ni-E; Nikon®, Tokyo, Japan)
Absolute etanol
%96 etanol
Toluen
Rodajlı büyük lam ve büyük boy lamel
Nitrik asit
Formik asit
CD254 rankl ligand antibody ea
RANK antibody
TNFRSF11B antibody
Asit fosfataz, lökosit TRAP kit
HIF1A antibody EA
AEC çözeltisi

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Hazırlanması

Çalışmamızda İÜDETAM'dan temin edilen ortalama ağırlıkları yaklaşık 130-150 gr olan 32 adet 7 haftalık erkek Wistar sıçanı kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan sıçanlar İstanbul Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan denekler veteriner hekim tarafından kontrolden geçirilerek genel sağlık durumlarının normal olduklarına dair onay alınmıştır. Deney hayvanları her kafeste ikişer sıçan bulunacak şekilde önceden numaralandırılmış kafeslere yerleştirilmiştir. Sıçanların işaretlenmesi için her kafesteki hayvanın bir

tanisinin kuyruğu boyanmıştır. Denekler polikarbonat kafeslerde 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngü içerisinde $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de, istenildiği kadar su ve yem ile beslenmiştir.

3.2.2. Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Çalışmamız için gerekli olan denek sayısını belirlemek için referans çalışma (Irgın ve ark., 2016) esas alınarak yapılan istatistiksel güç analizi (G*Power Software version 3.1.9.2) (University of Düsseldorf, Germany) sonucunda dört grup arasında elde edilebilecek olan farklılığın orta derecede etki büyüklüğüne ($f=0.894$) sahip olacağı varsayıldığında %95 güvenle %80 güç için her gruba en az 7 sıçan alınması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışma sırasında oluşabilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurularak her bir gruba 8 adet toplamda 32 adet sıçan dahil edilmiştir. Denek hayvanları rastgele seçilecek şekilde 4 çalışma grubuna ayrılmıştır.

Grup 1 kontrol grubu: 8 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanlar deney sürecinde ad libitum beslenmiş ve sakrifiye edilmiştir. Bu grup, sıçanların sütural yapılarının normal histolojik özelliklerinin belirlenmesinde referans oluşturması için çalışmaya dahil edilmiştir.

Grup 2 sadece genişletme grubu: 8 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların üst kesicilerine 30 gram kuvvet uygulanacak genişletme apareyleri yerleştirilmiştir. Denek hayvanlarına 5 gün ekspansiyon ve 12 gün retansiyon yapıldıktan sonra sakrifiye edilmiştir. Bu grup sadece genişletme yapılmış sıçanlardaki kemik trabekülasyonu ve histolojik yapısının kaydedilmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Grup 3 krill genişletme grubu: 8 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların üst kesicilerine 30 gram kuvvet uygulanacak genişletme apareyleri yerleştirilmiştir. Denek hayvanlarına 5 gün ekspansiyon ve 12 gün retansiyon yapılmış ve bu süreçte her gün oral gavajla 122,64 mg/kg/gün krill yağı ekstresi verilmiştir. Bu süre sonunda sakrifiye edilmiştir. Bu grup tedavi sırasında alınan krill yağı takviyesinin ÜÇG sonrası kemik trabekülasyonu ve histolojik yapısına etkisinin kaydedilmesi amacıyla hazırlanmıştır.

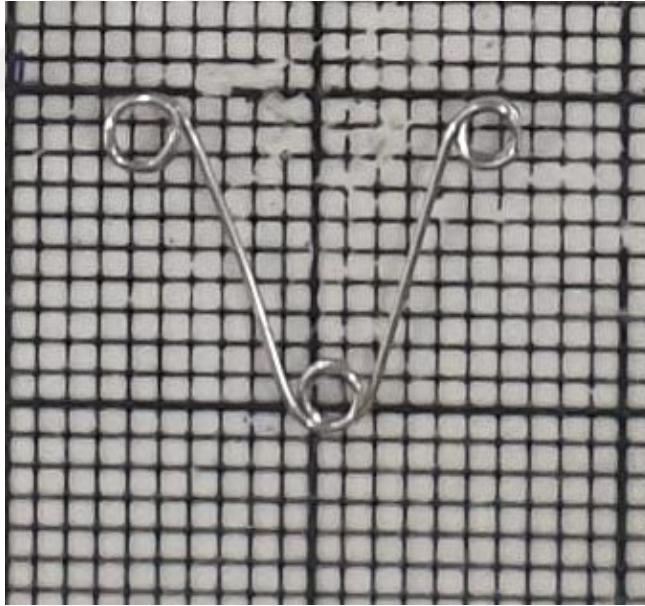
Grup 4 krill retansiyon grubu: 8 adet sıçandan oluşmaktadır. Sıçanların üst kesicilerine 30 gram kuvvet uygulanacak genişletme apareyleri yerleştirilmiştir. Denek hayvanlarına 5 gün ekspansiyon ve 12 gün retansiyon yapıldıktan sonra sakrifiye edilmiştir. Sıçanlar genişletme apareyi tatbik edilmesinden 40 gün önce

başlanarak, sakrifiye edilene kadar oral gavajla 122,64 mg/kg/gün krill yağı ekstresi verilmiştir. Bu grup büyüme gelişim dönemi süresince alınan krill yağı takviyesinin ÜÇG sonrası kemik trabekülasyonu ve histolojik yapısına etkisinin kaydedilmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Denek hayvanlarının çalışma dışı edilme kriterleri: vücut ağırlığının %15'inden fazla kilo kaybı, veteriner hekimin uygun görmesi (insani nedenler), keser dişlerin kırılması, genişletme apareyinin kaybı, enfeksiyon belirtisi olarak belirlenmiştir.

3.2.4. Apareyin Uygulanması

Aparey 0.012 inch ortodontik çelik telden milimetrik kâğıt üzerinde hazırlanarak, zembereğin heliksi bird beak pensinin kalın ucu ile tek sarımlı olarak şekillendirilmiştir. Zembereğin heliksi 2 milimetre çapında olup, dış kolları arasındaki mesafe 10 milimetre ve kol ile heliks arasındaki mesafe 13 milimetre'dir. Aparey 30 gram kuvvet uygulayacak şekilde hazırlanmıştır (Resim 3.1.).

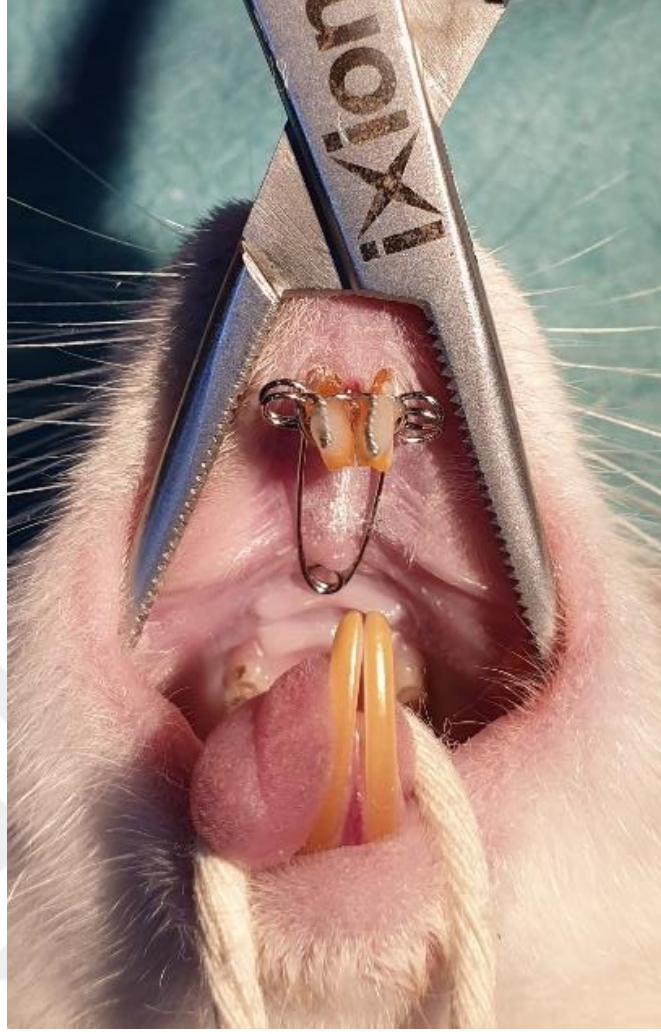


Resim 3.1 Çalışmada kullanılan genişletme apareyi.

Kesici dişlerin distal yüzeylerine retansiyon olukları açılmıştır (Resim 3.2). Apareyin kollarındaki heliksler ligatür teli ile dişlere adapte edilerek aparey ağız içine uyumlanıştır (Resim 3.3). Bu uygulamalar 90/10 mg/kg ksilazin (xylazinbio %2) / ketamin (Ketalar®) ile anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Denek hayvanları anestezi öncesi 12 saat (gece) a bırakılmıştır. Beş gün boyunca yapılan genişletme süresince aparey aktive edilmemiş ve süturun açılması beklenmiştir.

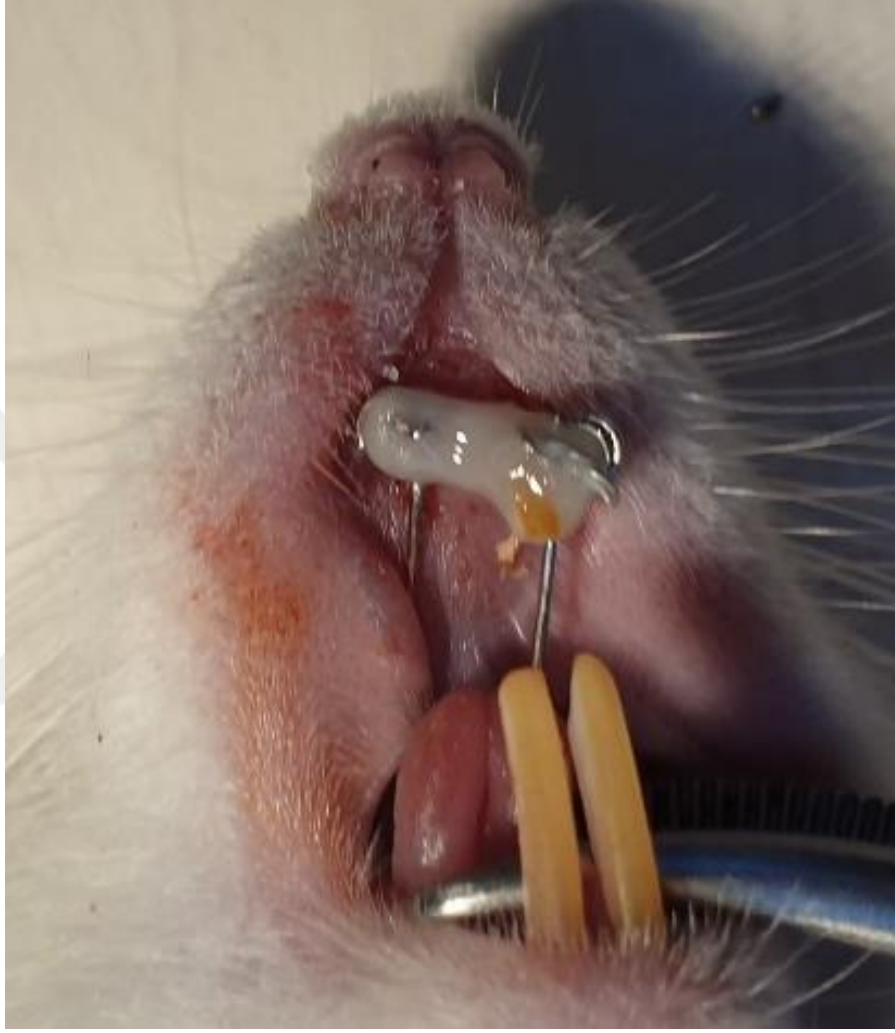


Resim 3.2 Retansiyon oluklarının açılması.



Resim 3.3. Aparentin ağız içine uyumlanması.

Apareyin uyumlandığı sıçanlara deney sonlandırılmasına kadar dişlerin kırılması ve apareyin yerinden hareket etmesini engellenmesi için pelet gıdaları su ile yumuşatılarak verilmiştir. Genişletme dönemi sonrasında anestezi altında genişletme apareyi sabitlenip pasif halde bırakılmıştır. Oniki günlük retansiyon süreci sonrası deney sonlandırılmıştır.



Resim 3.4 Apareyim pasif halde bırakılması.

3.2.5. Krill Yağının Uygulanması

ÇZDYA takviyesi için Neptune® Krill yağı içeren takviye edici gıda kullanılmıştır. İnsan için günlük önerilen miktarı aşağıda belirtilen hayvan doz hesaplama denklemine (Pandy V., 2020; Nair A.B., Shery J., 2016) göre hesaplanmıştır:

$$\begin{aligned}
& \text{sıçan dozajı} \left(\frac{\text{miligram}}{\text{kilogram}} \right) \\
& = \text{insan dozajı} \left(\frac{\text{miligram}}{\text{kilogram}} \right) \times \text{doğrulama faktörü oranı} \\
& \text{Doğrulama Faktörü [DF]} = \frac{\text{vücut ağırlığı (kilogram)}}{\text{yüzey alanı (metrekare)}} \\
& \text{İnsan Doğrulama Faktörü} = \frac{60 \text{ kg}}{1,62 \text{ m}^2} = 37,04 \text{ kg/m}^2 \\
& \text{Sıçan Doğrulama Faktörü} = \frac{0,15 \text{ kg}}{0,025 \text{ m}^2} = 6 \text{ kg/m}^2 \\
& \text{Doğrulama Faktörü Oranı (DFO)} = \frac{\text{İnsan Doğrulama Faktörü}}{\text{Sıçan Doğrulama Faktörü}} = \frac{37,04}{6} \\
& = 6,17 \text{ kg/m}^2 \\
& \text{Sıçan Günlük Krill Yağı Dozajı} = \frac{\text{İnsan Günlük Krill Yağı Dozajı}}{\text{İnsan Vücut Ağırlığı}} \times \text{DFO} \\
& \frac{1192 \text{ mg/kg}}{60 \text{ kg}} \times 6,17 = 112,57 \text{ mg/kg}
\end{aligned}$$

Çalışmada kullanılan sıçan dozu Kütle İndeksleri Besin ve İlaç Bürosu tarafından 2005 yılında yayınlanmış verilerle hesaplanmıştır (Nair, 2016). Sıçanlar günlük olarak tartılarak gerekli miktar hesaplanmış ve orogastrik gavaj yöntemi ile uygulanmıştır. Krill yağı takviye yapılmayacak gruba orogastrik gavaj ile içme suyu verilmiştir.

3.2.6. Deneyin Sonlandırılması

Sıçanlar deney süreci sonunda derin anestezi ile sakrifiye edilmiştir. Deneklerin maksillaları rezekte edilmiş, apareyler dokulardan ayrılarak tüm yumuşak dokular diseke edilmiştir. Maksillar süturdaki nüks etme olasılığını engellemek için apareyler fiksasyon işlemi tamamlandıktan sonra çıkartılmıştır. Premaksillaları diseke edilerek fiksasyon işlemi için %10'luk formalin solüsyonuna konulmuş, geriye kalan hayvan atıkları plastik torba içinde toplanmış ve hastane tıbbi atık bölümüne gönderilmiştir.

3.2.7. Değerlendirme Yöntemleri

3.2.7.1. Makroskopik değerlendirme

Yapılan günlük kontrollerde apareyin tutuculuğu, stabilitesi, yumuşak dokularda iritasyon yapıp yapmadığı ve beslenmeleri takip edilmiştir. Çalışmanın başladığı gün, 5 günlük ekspansiyon dönemi sonrasında ve 12 günlük pekiştirme dönemi sonrasında dijital tartı ile her bir sıçan ani kilo kaybı tespiti amacıyla tartılmıştır. Apareylerin yerinden çıkması ve dişlerin kırılması ihtimaline karşın, yem peletleri su ile yumuşatılmış ve sıçanlar her gün düzenli ağız içi muayeneler yapılarak apareylerin tutuculuğu, stabilitesi bozulup bozulmadığı, yumuşak dokularda iritasyon olup olmadığı denetlenmiştir. Deney sırasında apareyi yerinden oynayan veya düşen denekler tekrar anestezi altına alınarak, keserlerde retansiyon olukları açılmadan bunun yerine transversal kanallar açılarak aparey tekrar adapte edilmiştir.

Genişletmeden önce ve sonra ön dişlerinin arasındaki mesafe gingival sınırdaki dişlerin mezial kenarlarından dijital kumpas yardımıyla ölçülmüş. Genişletme döneminden sonra keserler arası yapılacak ölçümde uzaklığın 1,5 mm artmış olması genişletme başarılı olarak kabul edilmiştir.

3.2.7.2. Radyografik Değerlendirme

Deney sonunda %10'luk formaldehit çözeltisinde fiks edilen üst çene örneklerinin serum fizyolojik içindeyken tomografileri alınmıştır. Midsagittal sütur boyunca maksillar bölgede MBT kullanılarak palatal bölgede kemik hacmi (mm^3), kemik mineral yoğunluğu (g/cm^3), spesifik kemik yüzeyi (mm^2/mm^3), kemik yüzey kesri (mm^2/mm^3), trabeküler sayı ($1/\text{mm}$), trabeküler ayrılma (mm) ve trabeküler kalınlık (mm) değerlendirilmiştir.

Örneklerin taraması 50 kV güç ve 100 μA akım ile çalıştırılan MBT (Bruker micro-CT, SkyScan 1174, Kontich, Belçika) cihazıyla yapılmıştır. 1,3 megapiksel kamera yardımıyla, örneklerin her birinden 17 μm piksel boyutunda 1304x1024 piksel çözünürlüğünde kesitler elde edilmiştir. Örneklerin taranmasında 0,5 mm Al filtresi kullanılmış, taramalar vertikal ekseninde 360° dönme açısı, 1400 ms kamera ekspozür zamanı ve 0.6° dönme aralığı ile gerçekleştirilmiştir. Analizin sınırları premaksillar

süturda kesici dişlerin palatinal yüzeyleri referans alınarak belirlenen ilgili alanda (region of interest) boyutları 2,40 mm-0,90 mm-0,60 mm olarak tanımlanmıştır.

3.2.7.3. Histolojik değerlendirme

3.2.7.3.A. Kesitlerin hazırlanması

Sakrifiye edilen sıçanların maksillaları fiksasyon için 48 saat süreyle % 10'lık formalin solüsyonunda tespit edildi. Fiksasyon işleminden sonra pekiştirme apareyleri çıkarılıp ardından örnekler 24 saat süreyle akan su altında yıkandı. Daha sonra %3'lük formik asit içinde 3 gün boyunca dekalsifiye edildi. Dekalsifiye edilen örneklerden kesitler sagittal düzleme dik olarak alındı. Referans noktalar alveolar kret tepesi ve 4 mm apikali olarak belirlendi. Referans düzlemlerden geçen doğru gingival düzeyde keser kronunun merkezi boyunca uzandırıldı. Dekalsifikasyonun ardından materyaller tekrar 24 saat boyunca yıkanmış ve ototeknikon cihazında 14 saat boyunca 3 seri alkol ile dehidrasyon, 3 seri ksilen ile şeffaflandırma ve 3 seri sıvı parafin ile sertleştirme işlemleri uygulanarak doku takibi yapıldı. Parçalar daha sonra parafin bloklara gömülerek 3-5 µm kalınlığında kesitler alındı. 60°C'de etüvde ve ksilende deparafinize edildikten sonra azalan alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildi ve daha sonra hematoksileneozin (HE) ile boyandı.

Aynı dokulardan yapılan ek kesitler avidin-biyotin peroksidaz yöntemi ile indirekt immunhistokimyasal boyama için hazırlandı. İmmunhistokimyasal yöntemle boyanacak preparatlar 60°C'lik etüvde 1 gece bekletilip, 1 saat ksilende bırakıldıktan sonra deparafinizasyon işlemi tamamlandı.

3.2.7.3.B. Histomorfometrik değerlendirme:

Hayvanların maksillaları 3. molarların anterioründen transvers olarak ayrıldı ve genişletme yapılmış olan maksilla ışık mikroskopik incelemeler için %4'lük tamponlanmış nötral formaldehit (Atabay Kimya) ile 24 saat fikse edildikten sonra sırasıyla %70, %90, %96 ve %100'lük yükselen etanol serilerinde (Merck) bekletilerek dehidratasyon işlemi uygulandı. Dokular şeffaflaştırma işlemi için 3x5 dakika toluolde (Riedel-de Haën) bekletildikten sonra infiltrasyon işlemi için 56 °C'lik

etüv içerisinde, yumuşak parafin (46-48 °C) ve sert parafin (56-58 °C)'de 45'er dakika bekletildi. Rutin doku takibi tamamlanan maksillalar, sert parafin içerisine gömüldü ve kalıpların oda ısısında sertleşmesi beklendi. Parafin blok haline getirilen doku örneklerinden mikrotom aracılığı ile 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı ve pozitif şarjlı lamalar (Thermo Scientific) üzerine yapıştırıldı. Deparafinizasyon ve hidratasyon işlemlerinden sonra örneklerle, histomorfometrik incelemeler için HE boyası uygulandı.

H&E Boyama Prosedürü:

Deparafinizasyon (Ksilol)	2 saat
Hidratasyon (İnen etanol serisi- %100, %96, %90, %70 etanol)	5'er dk
Distile su	Çalkalama
Hematoksilen	15 dk
Akarsu	Yıkama
Farklılaştırma (%1'lik asit-alkol çözeltisi)	Çalkalama
Morartma (akarsu)	10 dk
Eozin	1-3 dk
Akarsu	Yıkama
Dehidratasyon (Yükselen etanol serisi-%70, %90, %96, %100, etanol)	5'er dk
Şeffaflaştırma (Ksilol)	1 saat
Kapama (Entellan)	

%1'lik amonyağın hazırlanışı:

Distile su	99 cc
Amonyak	1 cc

%1'lik asit-alkolün hazırlanışı:

% 70'lik etil alkol	99 cc
Hidroklorik asit (HCl)	1 cc

Maksillar distraksiyonun hesaplanması için alınan koronal kesitlerin, Olympus DP-72 kamera ataçmanlı Olympus BX-61 ışık mikroskopu kullanılarak x2 büyütmede fotoğrafları çekildi. Çekilen fotoğraflarda Image-J 1.53q programı kullanılarak sağ ve sol 1. molar diş arasındaki mesafe alveolar kret seviyesinden ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2.7.3.C. İmmünohistokimyasal değerlendirme

Doku örneklerinde, hücre ve doku antijenlerini göstermek amacı ile işaretlenmiş monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılarak Streptavidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal boyama işlemi uygulandı.

İmmünohistokimyasal incelemeler için parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere VEGF (Santacruz Biotechnology, S-53462), OPG (Thermo Fisher, PA586053), RANK (Thermo Fisher, PA588904), ve RANKL (Thermo Fisher, MA516156), primer antikorları uygulandı. Kesitlerin boyanma yoğunluğu Her bir hayvan için random 5 alandan x40 büyütmede fotoğraf çekildi. Çekilen fotoğraflarda Image-J 1.53q programında boyanma yoğunluğu ölçüldü.

İmmünohistokimya Prosedürü:

Kesitler deparafinizasyon işlemi için 1 saat toluende bekletildi.

Dokular hidrasyon amacıyla sırasıyla %100-%96-%90-%70'lik inen alkol serilerinden geçirildikten sonra 3x5 dakika fosfat tamponu ile yıkandı.

Antijenik epitopların açığa çıkarılması amacıyla mikrodalga fırının orta ayarında 3x5 dakika sitsiçan tamponu ile antijen geri-kazandırma işlemi yapıldı.

Kesitler oda ısısına soğutuldu.

Kesitler fosfat tamponu ile 3x5 dakika yıkandı ve dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini durdurmak için %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) içerisinde 10 dakika bekletildi.

Fosfat tamponu ile 3x5 dakika yıkanan kesitler, boyama haznesine dizildikten sonra, 5 dakika UV blokta bekletildi (öзgün olmayan bağlanmayı engellemek ve istenmeyen zemin boyanmasını önlemek için).

UV bloktan sonra yıkama yapılmadan uygun dilüsyon oranlarında sulandırılan primer antikor damlatıldı ve kesitler +4 °C'de 1 gece bekletildi.

İnkübasyon süresi tamamlanan kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve sekonder antikor damlatılarak 30 dakika beklendi.

Kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve streptavidin-peroksidazda 30 dakika bekletildi.

Kesitler 4 kere fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra fazla sıvı kurulandı ve 3,3'-diaminobenzidin (DAB) damlatılarak mikroskop altında renkli reaksiyon oluşana kadar takip edildi.

Reaksiyon veren kesitler distile suya alınarak reaksiyon durduruldu.

Nükleus boyası olarak Mayer Hematoksilen kullanıldı (30 saniye).

Fosfat tamponu ile morartma işlemi yapılan kesitler distile sudan geçirildikten sonra dehidratasyon işlemi için 2x5 dakika %96 alkol, 2x5 dakika %100 alkol, 30 dakika toluenden geçirilerek entellan ile kapatıldı.

TRAP boyama için, prosedürde belirtildiği gibi histokimyasal boyama uygulandı. Nikon Eclipse E200 marka ışık mikroskobunda Nikon DS-Fi2 marka kamera ile x40 büyütmede her bir doku örneğinde rastgele seçilen beş bölgede histokimyasal skorlama (H-SCORE) yöntemi ile yarı-kantitatif değerlendirme yapıldı. Örnekler immün reaktivitelerine göre iki farklı kör kişi tarafından 0-300 arasında değerler verildi ve bu değerlendirmeye göre istatistiksel olarak analiz yapıldı.

Geleneksel yöntemler görüntülerin yoğunluğunun geniş bir skalada puanlanması ile sağlanmaktadır. Dijital görüntü geliştirici çok daha kısa bir sürede her kesitin boyanma yoğunluğu için nicel bir değer sunar ve bu değerler istatistiksel olarak değerlendirilir. Dijital görüntü geliştirici program, dijital görüntü haline getirmiş kesit bölgelerini renk dekonvolüzyonu ile DAB, hematoksilen ve ek imaj olarak üç histogram profiline ayırır. Sitoplazmik ve nükleer boyanma paterni DAB imajda, piksel yoğunluğu ölçülür. Kesit veya antikör tipi için uygun olan eşik derecesi elle belirlenir. Çalışmamızda örneklerimizden alınan kesitler fotomikroskop ile X40 büyütmede 5'er adet dijital görüntü alındı. Bu görüntüler Image-J programı içerisinde bir denek için ortalama bir eşik değeri seçilerek skorlandı. Ortaya çıkan piksel yoğunlukları istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2.7.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızda elde edilen veriler Statistical Package For The Social Sciences paket programı (SPSS) (versiyon Microsoft 23) kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin 4 grup arasındaki karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapılmıştır.. Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunda gruplar arasında fark bulunduğunda hangi grubun hangisinden farklı olduğu tespiti için Dunn testi kullanılmıştır. Tip I hatayı kontrol altında tutmak için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. P değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Yapılan çalışmada klinik değerlendirmede denek hayvanlar deney dizaynını yeterince tolere ettiği gözlenmiştir. Denek hayvanların ağırlıkları, ağız içi travma ve enfeksiyon bulgusu, ağız dışı travma bulgusu için gündelik olarak kontrol edilmişlerdir. Girişim sonrası dönemde denek hayvanların ağırlıklarını kaybettikleri, izlenen günlerde ağırlıklarının sabitlendiği ve beslenmelerinin düzene girdiği gözlenmiştir. Kontroller sırasında sekiz denek hayvanında apareyin çıktığı tespit edilmiş, aynı gün sabitlenmiştir. Girişim sonunda bir sıçan anestezi nedeni kaybedilmiştir. Aparey uyumlaması sırasında bir sıçan, kesici dişi zarar görmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Eksilme olmayan gruplarda sakrifikasyon sonrası birer örnek rastgele değerlendirmeye alınmamıştır.

4.2. Radyografik Bulgular

MBT ile elde edilmiş kemik mineral yoğunluğu, spesifik kemik yüzeyi, kemik hacim kesiri, trabeküler kalınlık, trabeküler ayrılma ve trabeküler sayı her denek hayvanına ait bulgular Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Örneklere ait Tomografik veriler.

	Kemik hacmi (mm ³)	Kemik Mineral Yoğunluğu (g.cm ⁻³)	Kemik Hacim Kesri (mm ² /mm ³)	Spesifik Kemik Yüzeyi (mm ² /mm ³)	Trabeküler Sayı (1/mm)	Trabeküler Ayrılma (mm)	Trabeküler Kalınlık (mm)
Denek No Kontrol grubu							
1	5,137813	0.4790386	30,38917272	9,7515412 9	0,8233895 6	0,6490910 1	0,3690740 6
2	5,429093	0.5360384	32,11203550	10,185496 42	0,8370270 7	0,5546836 0	0,3836439 3
3	6,564308	0.4900444	2,90879052	7,4917441 6	0,8399468 8	0,6563108 4	0,4622508 2
4	7,270922	0.6915018	43,00609817	7,6708004 8	0,4528672 0	0,5331307 3	0,4528672 0
5	7,290086	0.4959751	43,11944897	6,7543073 5	0,8317450 0	0,6282570 1	0,5184215 0
6	6,604151	0.5841935	39,06228059	7,1630021 0	0,7712686 2	0,6884954 1	0,5064679 1
7	5,809346	0.4689383	34,36116159	8,3642443 3	0,7998261 7	0,6111236 6	0,4296078 7
Denek No Sadece Ekspansiyon Grubu							
1	6,733776	0.5207724	39,82898766	7,1171965 9	0,8191813 8	0,7622661 9	0,4862047 5
2	6,673539	0.5517883	39,47269456	7,5041587 9	0,8859962 8	0,7255772 0	0,4455176 1
3	6,864783	0.5374595	40,60386948	7,3479110 9	0,9105781 1	0,6537919 5	0,4459130 8
4	5,373113	0.4688625	31,78092350	9,7656813 4	0,9201051 5	0,6286003 7	0,3454053 4
5	4,880051	0.3993768	28,86455965	9,6018316 1	0,8218820 4	0,6877984 7	0,3512007 6
6	4,363901	0.3700096	25,81163116	10,467678 67	0,7982554 0	0,7243950 2	0,3233505 4
7	7,027624	0.5471932	41,56704082	7,5930426 5	0,9792114 2	0,6275834 0	0,4244950 6

Tablo 4.1. Örneklere ait Tomografik veriler. (devam)

	Kemik hacmi (mm ³)	Kemik Mineral Yoğunluğu (g/cm ³)	Kemik Hacim Kesri (mm ² /mm ³)	Spesifik Kemik Yüzeyi (mm ² /mm ³)	Trabeküler Sayı (1/mm)	Trabeküler Ayrılma (mm)	Trabeküler Kalınlık (mm)
Denek No Krill Ekspansiyon Grubu							
1	7,27300 6	0.561648 4	43,0184251 2	8,3437866 1	1,0969687 7	0,5601503 7	0,3921572 5
2	7,75584 4	0.554960 9	45,8743212 4	7,6597358 8	1,0969180 0	0,4789557 5	0,4182110 4
3	6,74355 2	0.506720 5	39,8868093 1	8,5851145 4	1,0643731 6	0,5353635 8	0,3747446 0
4	6,59308 2	0.519380 1	38,9968057 1	8,0052780 9	0,9576115 4	0,6444108 0	0,4072299 1
5	5,93149 5	0.458631 9	35,0836476 0	8,8601156 5	0,9704168 7	0,6008076 1	0,3615317 2
6	8,08594 7	0.542123 5	47,8268132 3	6,7194934 7	1,0016741 5	0,5922884 6	0,4774687 8
Denek No Krill Retansiyon Grubu							
1	5,86669 6	0.433692 1	34,7003722 4	9,4168549 6	0,9736505 3	0,5443278 5	0,3563945 3
2	7,28147 4	0.488451 2	43,0685127 1	8,0616952 7	0,9997253 4	0,5565401 6	0,4308034 5
3	6,25712 4	0.432045 7	37,0096804 4	8,1356726 9	0,9270664 2	0,6454117 0	0,3992128 2
4	7,27290 8	0.527793 1	43,0178469 6	7,2625432 3	0,9581041 1	0,6103753 3	0,4489892 7
5	7,77002 0	0.694698 5	45,9581685 9	7,1480706 9	0,9157589 2	0,5133744 0	0,5018588 2
6	6,00679 1	0.447177 5	35,5290097 2	9,3815097 6	0,9837916 8	0,6215099 9	0,3611436 3
7	6,09958 8	0.452306 9	36,0778873 3	9,1936875 9	1,0006952 7	0,6415360 1	0,3605282 1

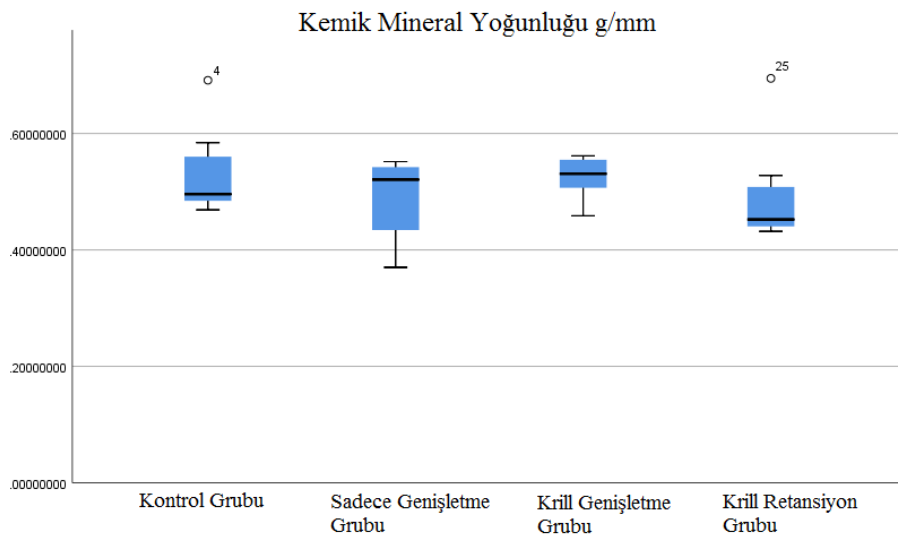
4.3. Radyografik Bulguların Değerlendirilmesi

MBT taraması sonucu deney sonunda midpalatal sütür alanında ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara göre kemik mineral yoğunluğu değerlerinin karşılaştırılması

	Kemik Mineral Yoğunluğu (g/cm ³) Ort ±SS
Kontrol grubu	0,535±0,80
Sadece ekspansiyon grubu	0,485±0,074
Krill ekspansiyon Grubu	0,524±0,038
Krill Retansiyon Grubu	0,497±0,094
p	0,382
Kruskall-Wallis varyans analizi. p<,050	

Gruplara göre kemik yoğunluğu ortalama değerleri kontrol grubunda kemik mineral yoğunluğu değeri 0,535 g/cm³, sadece ekspansiyon grubunda 0,485 g/cm³, krill ekspansiyon grubunda 0,524 g/cm³, krill retansiyon grubunda 0,497 g/cm³ olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunamamıştır. Krill yağı takviyesi yapılmış grupların kemik mineral yoğunluğu yapılmamış gruplara göre sayısal olarak yüksek görülmüştür. Sonuçların grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



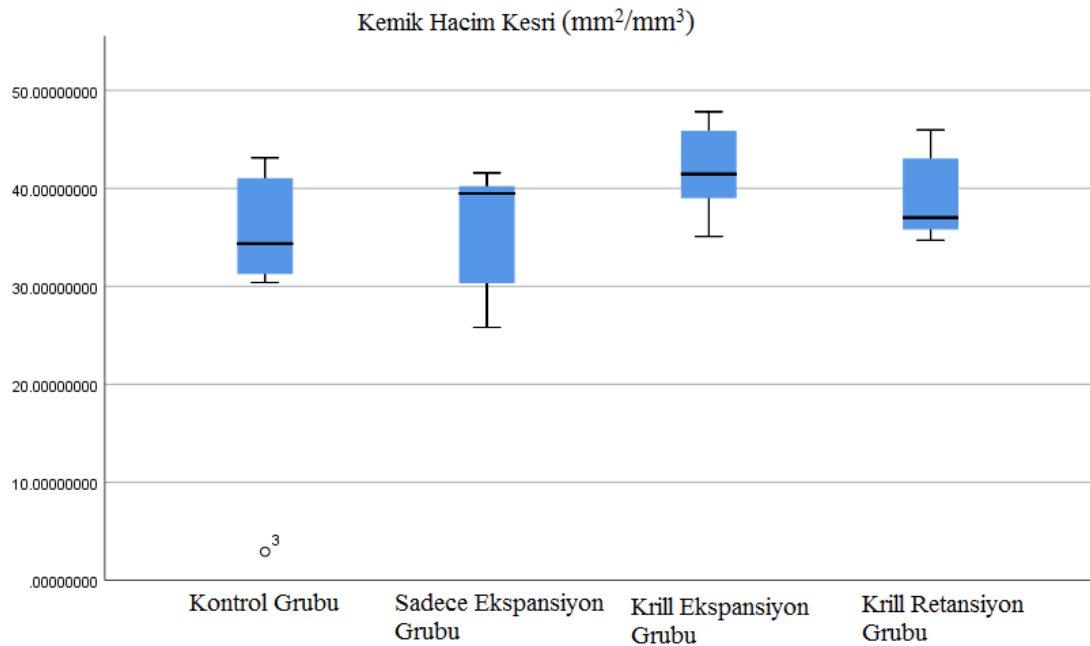
Şekil 4.1. Çalışma gruplarının kemik mineral yoğunluğu değerlerinin grafiksel görünümü.

MBT taraması sonucu deney sonunda midpalatal sütür alanında ölçülen kemik yüzey yoğunluğu değerleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara göre kemik hacim kesri değerlerinin karşılaştırılması.

	Kemik Hacmi Kesri (mm^2/mm^3) Ort $\pm$ SS
Kontrol grubu	32,137 $\pm$ 13,838
Sadece ekspansiyon grubu	35,419 $\pm$ 6,443
Krill ekspansiyon Grubu	41,781 $\pm$ 4,712
Krill Retansiyon Grubu	39,337 $\pm$ 4,534
p	0,202
Kruskall-Wallis varyans analizi. $p < ,050$	

Gruplara göre kemik hacim kesri ortalama değerleri kontrol grubunda 32,137 mm^2/mm^3 , sadece ekspansiyon grubunda 35,419 mm^2/mm^3 , krill ekspansiyon grubunda 41,781 mm^2/mm^3 , krill retansiyon grubunda 39,337 mm^2/mm^3 olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunamamıştır. Krill yağı takviyesi yapılmış grupların kemik hacim kesri diğer gruplara göre sayısal olarak yüksek olarak görülmüştür. Kemik hacim kesri sonuçlarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



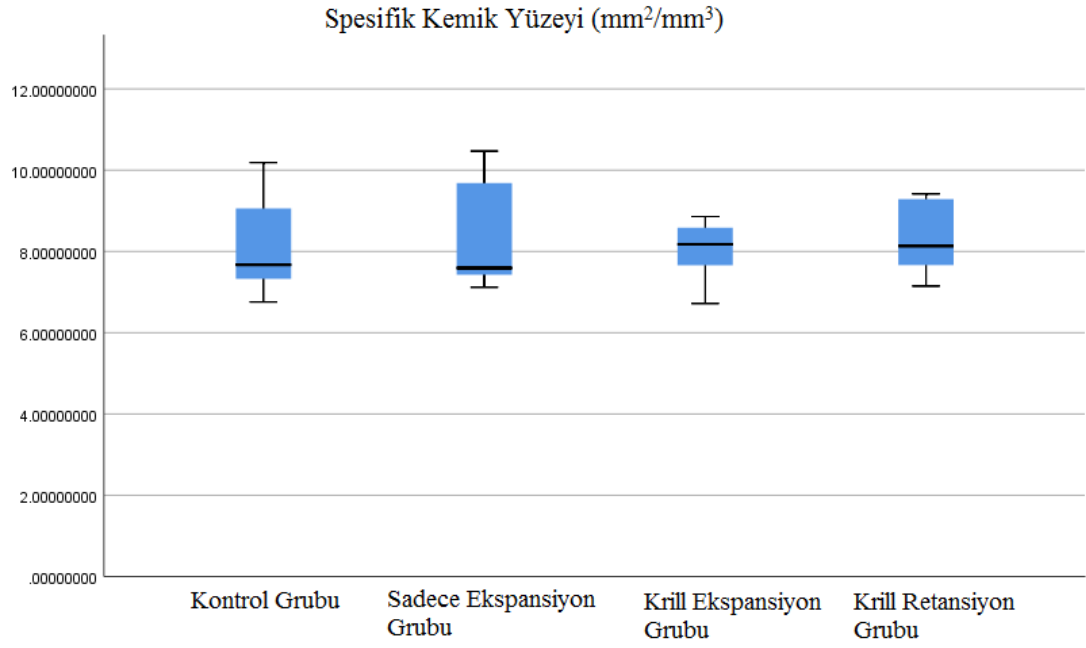
Şekil 4.2. Çalışma gruplarının kemik hacim kesri değerlerinin grafiksel görünümü

MBT taraması sonucu deney sonunda midpalatal sütür alanında ölçülen spesifik kemik yüzeyi değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Gruplara göre spesifik kemik yüzeyi değerlerinin karşılaştırılması.

	Kemik Hacim Kesri (mm^2/mm^3) Ort $\pm$ SS
Kontrol grubu	8,197 $\pm$ 1,312
Sadece ekspansiyon grubu	8,485 $\pm$ 1,399
Krill ekspansiyon Grubu	8,029 $\pm$ 0,768
Krill Retansiyon Grubu	8,371 $\pm$ 0,972
p	0,969
Kruskall-Wallis varyans analizi. $p < 0,050$	

Gruplara göre spesifik kemik yüzeyi ortalama değerleri kontrol grubunda 8,197 mm^2/mm^3 , sadece ekspansiyon grubunda 8,485 mm^2/mm^3 , krill ekspansiyon grubunda 8,029 mm^2/mm^3 , krill retansiyon grubunda 8,371 mm^2/mm^3 olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunamamıştır. Krill ekspansiyon grubu spesifik kemik yüzeyi krill yağı takviyesi yapılmamış gruplara göre sayısal olarak düşük olduğu görülmüştür. Krill retansiyon grubu spesifik kemik yüzeyi sadece ekspansiyon grubuna göre sayısal olarak düşük, kontrol grubuna göre sayısal olarak yüksek olduğu görülmüştür. Spesifik kemik yüzeyi sonuçlarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Çalışma gruplarının spesifik kemik yüzeyi değerlerinin grafiksel görünümü.

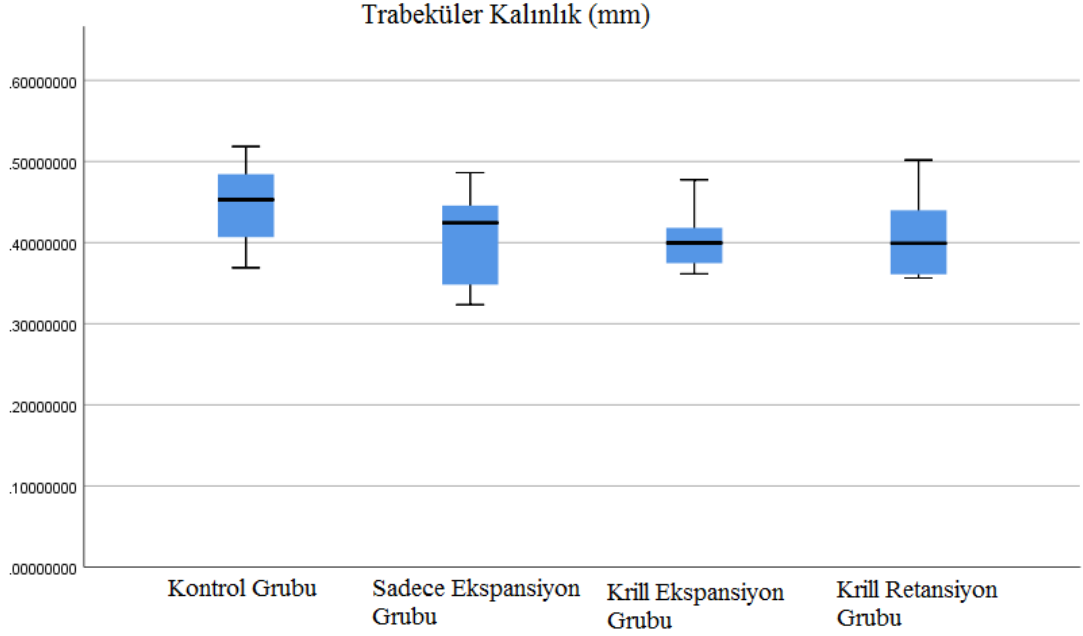
MBT taraması sonucu deney sonunda midpalatal sütür alanında ölçülen trabeküler kalınlık değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplara göre trabeküler kalınlık değerlerinin karşılaştırılması.

	Trabeküler Kalınlık (mm) Ort ±SS
Kontrol grubu	0,446±0,057
Sadece ekspansiyon grubu	0,403±0,062
Krill ekspansiyon Grubu	0,405±0,041
Krill Retansiyon Grubu	0,408±0,055
p	0,360
Kruskall-Wallis varyans analizi. p<,050	

Gruplara göre trabeküler kalınlık ortalama değerleri kontrol grubunda 0,446 mm, sadece ekspansiyon grubunda 0,403 mm, krill ekspansiyon grubunda 0,405 mm, krill retansiyon grubunda 0,408 mm olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunamamıştır. Krill taviyesi yapılmış gruplarda trabeküler kalınlık takviye yapılmamış gruplara göre sayısal olarak yüksek

görülmüştür. Trabeküler kalınlık sonuçlarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Çalışma gruplarının trabeküler kalınlık değerlerinin grafiksel görünümü

MBT taraması sonucu deney sonunda midpalatal sütur alanında ölçülen trabeküler ayrılma değerleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplara göre trabeküler ayrılma değerlerinin karşılaştırılması.

	Trabeküler Ayrılma (mm) Ort ± SS
Kontrol grubu	0,617±0,056
Sadece ekspansiyon grubu	0,687±0,053
Krill ekspansiyon Grubu	0,569±0,058
Krill Retansiyon Grubu	0,590±0,052
p	0,012
Kruskall-Wallis varyans analizi. p<,050	

Gruplara göre trabeküler ayrılma ortalama değerleri kontrol grubunda 0,617 mm, sadece ekspansiyon grubunda 0,687 mm, krill ekspansiyon grubunda 0,569 mm, krill retansiyon grubunda 0,590 mm olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunmuştur. Gruplar arası çiftler karşılaştırmalar Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Gruplar arası trabeküler ayrılma değerlerinin eşleştirilmiş karşılaştırması

Karşılaştırılan gruplar	p değeri	Düzeltilmeli p değeri
Krill ekspansiyon – krill retansiyon	,612	1,000
Krill Ekspansiyon - Kontrol	,158	,947
Krill Ekspansiyon – Sadece Ekspansiyon	,002	,015
Krill Retansiyon - Kontrol	,346	1,000
Krill Retansiyon – Sadece Ekspansiyon	,009	,052
Kontrol - Sadece Ekspansiyon	,092	,554
Dunn testi. Anlamlılık değeri ,05		

Gruplar arası eşleştirilmiş karşılaştırma Dunn testi ile krill ekspansiyon grubunda sadece ekspansiyon grubuna trabeküler ayrılma değerinde istatistiksel anlamlı düşüş bulunmuştur. Krill retansiyon grubunda sadece ekspansiyon grubu trabeküler ayrılma değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın miktarda düşük olduğu bulunmuştur. Sadece ekspansiyon grubu trabeküler ayrılma değeri diğer gruplara göre sayısal olarak anlamlı miktarda yüksek görölmüştür.

MBT taraması sonucu deney sonunda midpalatal sütür alanında ölçülen trabeküler sayı değerleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Gruplara göre trabeküler sayı değerlerinin karşılaştırılması.

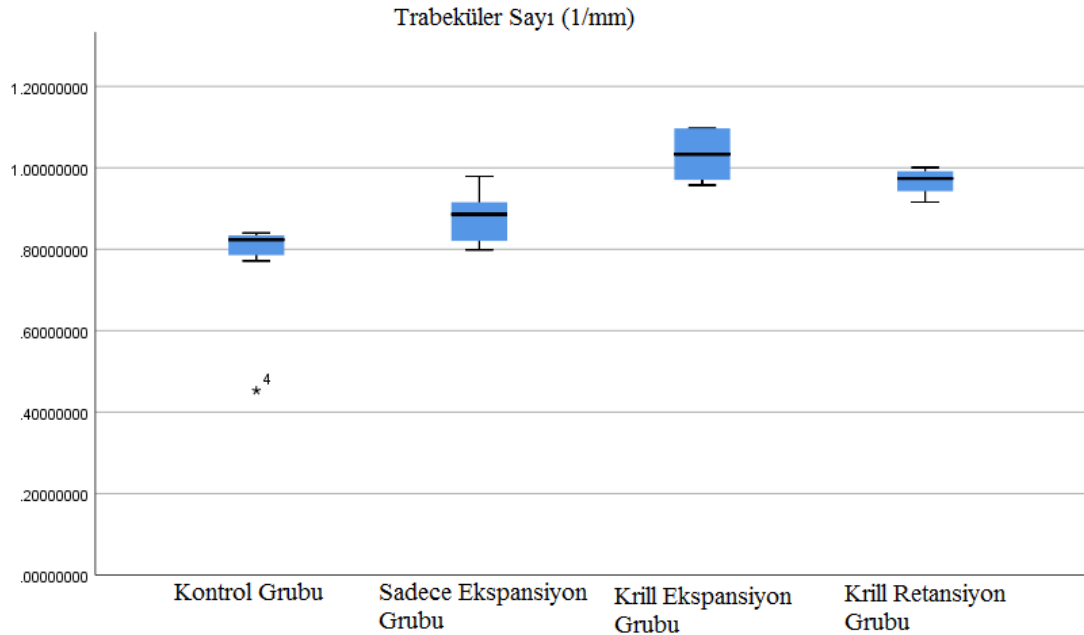
	Trabeküler Sayı (1/mm) Ort ±SS
Kontrol grubu	0,765±0,140
Sadece ekspansiyon grubu	0,876±0,066
Krill ekspansiyon Grubu	1,031±0,063
Krill Retansiyon Grubu	0,966±0,34
p	0,000
Kruskall-Wallis varyans analizi. $p<,050$	

Gruplara göre trabeküler sayı ortalama değerleri kontrol grubunda 0,795 1/mm, sadece ekspansiyon grubunda 0,876 1/mm, krill ekspansiyon grubunda 1,031 1/mm, krill retansiyon grubunda 0,966 1/mm olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunmuştur. Gruplar arası çiftler karşılaştırmalar Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Gruplar arası trabeküler sayı değerlerinin eşleştirilmiş karşılaştırılması

Karşılaştırılan gruplar	p değeri	Düzeltilmeli p değeri
Kontrol - Sadece Ekspansiyon	,312	1,000
Krill Retansiyon - Kontrol	,003	,016
Krill Ekspansiyon - Kontrol	,000	,001
Krill Retansiyon – Sadece Ekspansiyon	,047	,282
Krill Ekspansiyon – Sadece Ekspansiyon	,005	,027
Krill ekspansiyon – krill retansiyon	,354	1,000
Dunn testi. Anlamlılık değeri ,05		

Gruplar arası eşleştirilmiş karşılaştırma Dunn testi ile krill takviyesi yapılmış grupların trabeküler sayı değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Krill ekspansiyon grubu trabeküler sayı değeri sadece ekspansiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yüksek olduğu bulunmuştur. Krill retansiyon grubu trabeküler sayı değeri sadece ekspansiyon grubuna göre sayısal olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Trabeküler sayı sonuçlarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Çalışma gruplarının trabeküler sayı değerlerinin grafiksel görünümü



Resim 4.1. Tomografik görüntülemelerde kontrol grubunun maksilla ve koronal kesit görselleri.



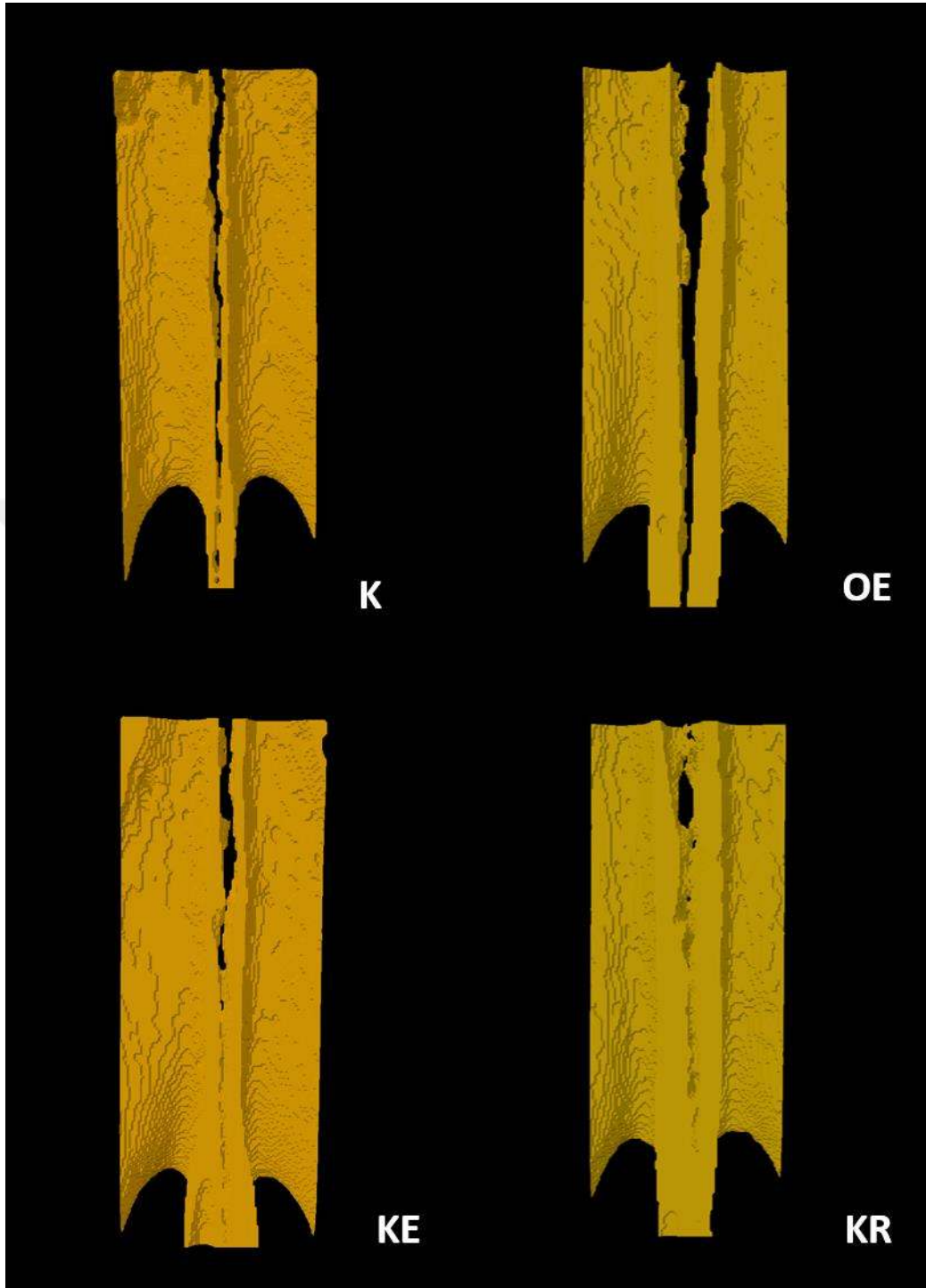
Resim 4.2. Tomografik görüntülemelerde sadece ekspansiyon grubunun maksilla ve koronal kesit görselleri.



Resim 4.3. Tomografik görüntülemelerde krill ekspansiyon grubunun maksilla ve koronal kesit görselleri.



Resim 4.4. Tomografik görüntülemelerde krill retansiyon grubunun maksilla ve koronal kesit görselleri.



Resim 4.5. Tomografik görüntülemelerde gruplara air midpalatal suturelar.

4.4. Histolojik Bulgular

Histomorfolojik veriler Tablo 4.10’da verilmiştir

Tablo 4.10. Deneklere ait histomorfolojik veriler.

İnterdental mesafe (μm)	
Kontrol grubu	
Denek 1	972.690
Denek 2	990.646
Denek 3	989.013
Denek 4	928.103
Denek 5	988.411
Denek 6	1.004.363
Denek 7	1.018.786
Sadece genişletme grubu	
Denek 1	1.024.610
Denek 2	1.018.747
Denek 3	1.049.551
Denek 4	1.130.113
Denek 5	1.040.462
Denek 6	1.032.407
Krill ekspansiyon grubu	
Denek 1	982.104
Denek 2	980.062
Denek 3	1.025.324
Denek 4	987.183
Denek 5	1.033.496
Denek 6	1.031.214
Krill retansiyon grubu	
Denek 1	1.012.187
Denek 2	1.077.030
Denek 3	1.061.092
Denek 4	1.000.373
Denek 5	847.369
Denek 6	1.017.826

4.5. Histolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Tablo4.11. Gruplara göre histomorfolojik verilerin karşılaştırması.

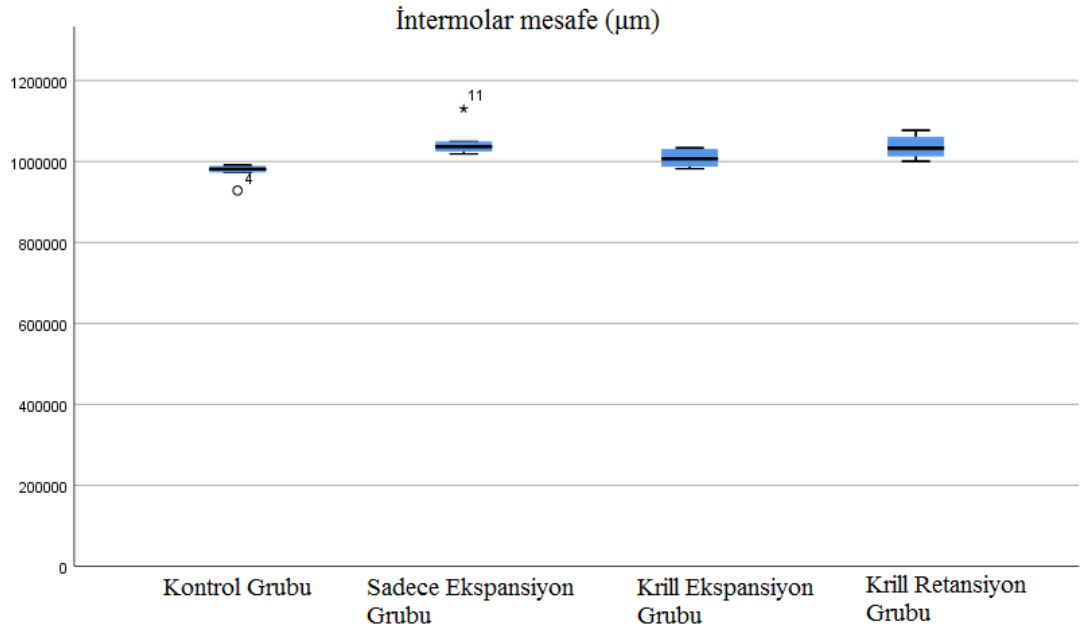
	İntermolar Mesafe (μm) Ort $\pm$ SS
Kontrol grubu	973.773 $\pm$ 23.741
Sadece ekspansiyon grubu	1.049.315 $\pm$ 41.079
Krill ekspansiyon Grubu	1.007.897 $\pm$ 24.456
Krill Retansiyon Grubu	1.035.980 $\pm$ 30.361
p	0,006
Kruskall-Wallis varyans analizi. p<,050	

Gruplara göre birinci molar dişlerin arasındaki mesafe ölçüldüğünde, kontrol grubunda mesafe 973.773 μm , sadece ekspansiyon grubunda 1.049.315 μm , krill ekspansiyon grubunda 1.007.897 μm , krill retansiyon grubunda 1.035.980 μm olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunmuştur. Gruplar arası çiftler karşılaştırmalar Tablo 4.13’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Gruplar arası intermolar mesafenin eşleştirilmiş karşılaştırılması.

Karşılaştırılan gruplar	p değeri	Düzeltilmeli p değeri
Krill Ekspansiyon - Kontrol	,165	,991
Krill Retansiyon - Kontrol	,006	,033
Kontrol - Sadece Ekspansiyon	,001	,009
Krill Ekspansiyon – Krill Retansiyon	,165	,991
Krill Ekspansiyon – Sadece Ekspansiyon	,072	,435
Krill Retansiyon – Sadece Ekspansiyon	,683	1,000
Dunn testi. Anlamlılık değeri ,05		

Gruplar arası eşleştirilmiş karşılaştırma Dunn testi ile krill ekspansiyon grubu sadece ekspansiyon grubu kontrol grubuna göre intermolar mesafe değerinde istatistiksel anlamlı yükselme bulunmuştur. Krill ekspansiyon grubunda kontrol grubuna göre intermolar mesafe değerinde sayısal olarak anlamlı bir yükselme olduğu görülmüştür. İnterdental mesafe değerlerinin grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.15'te gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Çalışma gruplarının birinci molarlar arası mesafelerinin grafiksel görüntüleri

4.6. İmmünohistokimyasal Bulgular

İmmünohistokimyasal veriler Tablo 4.14’da verilmiştir

Tablo 4.13. Deneklere ait immünohistokimyasal veriler.

Kontrol Grubu		VEGF	RANK	RANKL	OPG	TRAP
Denek 1	Örnek 1	0,367	0.049	0.274	0.170	70
	Örnek 2	0,148	0,895	0.658	0.732	50
	Örnek 3	0,208	0.081	0.580	0.160	10
	Örnek 4	0,196	0.055	0.226	0.122	30
	Örnek 5	0,043	0.129	0.225	0.101	20
Denek 2	Örnek 1	0,431	0.077	0.108	1.050	40
	Örnek 2	0,832	0.142	0.215	0.325	90
	Örnek 3	0,553	0.041	0.096	0.494	30
	Örnek 4	0,734	0.001	0.228	0.188	100
	Örnek 5	0,699	0.036	0.784	0.130	50
Denek 3	Örnek 1	0,193	0.024	0.914	0.180	60
	Örnek 2	0,287	0.006	0.751	0.061	120
	Örnek 3	0,409	0.034	0.776	0.081	120
	Örnek 4	0,291	0.184	0.542	0.018	150
	Örnek 5	0,152	0.089	0.928	0.386	110
Denek 3	Örnek 1	0,04	0.097	0.292	1.171	50
	Örnek 2	0,002	0.047	0.304	0.447	70
	Örnek 3	0,106	0.037	0.768	0.438	40
	Örnek 4	0,227	0.047	0.530	0.102	60
	Örnek 5	0,369	0.055	0.478	1.046	30
Denek 4	Örnek 1	0,193	0.012	0.564	0.333	50
	Örnek 2	0,145	0.020	0.135	0.266	40
	Örnek 3	0,003	0.083	0.669	0.125	30
	Örnek 4	0,102	0.002	0.117	2.172	40
	Örnek 5	0,046	0.205	0.199	1.693	30
Denek 5	Örnek 1	0	0.012	0.518	0.556	50
	Örnek 2	0,003	0.020	0.382	1.695	100

Tablo 4.13. Deneklere ait immünohistokimyasal veriler. (devam)

Kontrol Grubu		VEGF	RANK	RANKL	OPG	TRAP
Denek 5	Örnek 3	0,474	0.083	0.245	2.917	70
	Örnek 4	0,775	0.002	0.181	0.044	80
	Örnek 5	0,046	0.205	0.714	0.493	50
Sadece Ekspansiyon Grubu						
Denek 1	Örnek 1	0,088	0.253	0.171	0.255	80
	Örnek 2	0,428	0.179	0.371	0.843	40
	Örnek 3	0,130	0.144	0.084	1.117	20
	Örnek 4	1,341	0.079	0.174	0.389	70
	Örnek 5	0,467	0.240	0.238	1.245	40
Denek 2	Örnek 1	0,700	0.295	0.910	3.169	150
	Örnek 2	0,607	0.042	0.205	0.025	120
	Örnek 3	0,265	0.101	0.111	1.011	70
	Örnek 4	0,524	0.274	0.875	0.533	80
	Örnek 5	0,525	0.081	0.446	0.461	100
Denek 3	Örnek 1	0,666	0.125	0.034	0.426	90
	Örnek 2	0,334	0.196	0.160	0.486	110
	Örnek 3	0,435	0.067	0.549	0.116	60
	Örnek 4	1,358	0.060	0.254	0.047	70
	Örnek 5	0,218	0.001	0.428	0.005	80
Denek 4	Örnek 1	1,012	0.115	0,371	0.458	90
	Örnek 2	0,309	0.079	0,245	1.968	100
	Örnek 3	0,107	0.042	0,248	0.093	80
	Örnek 4	1,270	0,570	0,262	0.073	80
	Örnek 5	0,141	0.089	0,310	0.213	90
Denek 5	Örnek 1	0,421	0,102	0,434	1.509	80
	Örnek 2	1,223	0,084	0,370	1.838	110
	Örnek 3	0,617	0,197	0,322	0.402	100
	Örnek 4	0,286	0,096	0,278	0.062	110
	Örnek 5	0,293	0,124	0,206	0.032	100

Tablo 4.13. Deneklere ait immünohistokimyasal veriler. (devam)

Krill Ekspansiyon Grubu		VEGF	RANK	RANKL	OPG	TRAP
Denek 1	Örnek 1	0,991	0.071	0.409	0.502	80
	Örnek 2	0,138	0.055	0.298	0.880	70
	Örnek 3	0,925	0.052	0.124	0.876	100
	Örnek 4	0,012	0.094	0.221	0.238	70
	Örnek 5	0,014	0.013	0.123	0.313	150
Denek 2	Örnek 1	0,090	0.220	0.116	0.050	40
	Örnek 2	0,040	0.053	0.249	0.065	130
	Örnek 3	0,060	0.061	0.395	0.799	80
	Örnek 4	0,307	0.128	0.395	2.168	60
	Örnek 5	0,225	0.055	0.282	0.241	110
Denek 3	Örnek 1	0,166	0.063	0.334	0.218	20
	Örnek 2	0,236	0.088	0.347	0.077	100
	Örnek 3	0,024	0.070	0.061	0.156	50
	Örnek 4	0,140	0.076	0.333	0.094	70
	Örnek 5	0,207	0.100	0.199	0.032	70
Denek 4	Örnek 1	0,053	0.264	1.822	1.000	70
	Örnek 2	0,066	0.030	0.516	0.215	80
	Örnek 3	0,048	0.068	0.333	0.353	60
	Örnek 4	0,120	0.059	0.148	1.661	50
	Örnek 5	0,007	0.059	0.326	1.667	50
Denek 5	Örnek 1	0,196	0.013	0.640	23.871	40
	Örnek 2	0,877	0.029	0.097	2.972	50
	Örnek 3	0,108	0.010	1.272	6.716	60
	Örnek 4	0,706	0.157	0.624	0.717	40
	Örnek 5	1,304	0.169	0.132	0.568	100

Tablo 4.13. Deneklere ait immünohistokimyasal veriler. (devam)

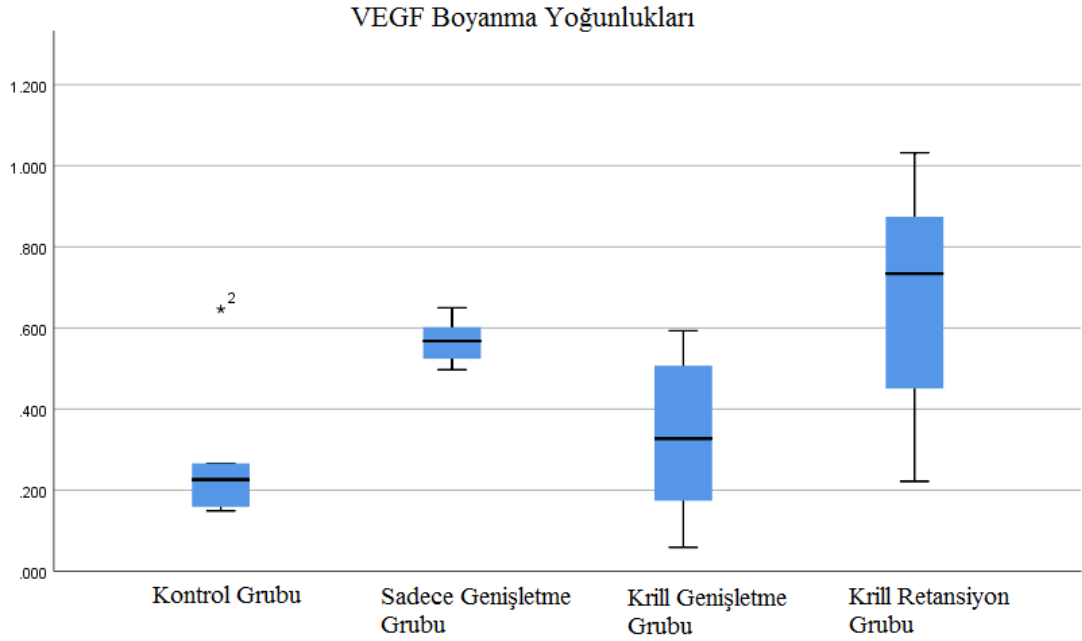
Kril Retansiyon Grubu		VEGF	RANK	RANKL	OPG	TRAP
Denek 1	Örnek 1	0,133	0.214	0.118	1.034	120
	Örnek 2	0,323	0.075	0.034	2.494	110
	Örnek 3	0,135	0.111	0.028	1.072	90
	Örnek 4	0,277	0.073	0.044	2.315	110
	Örnek 5	0,243	0.039	0.088	1.969	80
Denek 2	Örnek 1	0,507	0.204	0.126	0.173	90
	Örnek 2	0,239	0.216	0.187	0.170	70
	Örnek 3	0,090	0.030	0.270	0.043	70
	Örnek 4	0,191	0.052	0.005	0.166	130
	Örnek 5	1.230	0.177	0.166	0.395	40
Denek 3	Örnek 1	0,084	0.199	0.204	1.288	70
	Örnek 2	0,378	0.097	0.244	0.524	80
	Örnek 3	0,041	0.216	0.263	0.063	80
	Örnek 4	0,587	0.035	0.324	0.095	90
	Örnek 5	0,117	0.207	0.217	0.120	90
Denek 4	Örnek 1	0,247	0.062	0.333	0.080	160
	Örnek 2	0,01	0.111	0.236	0.013	90
	Örnek 3	0,089	0.121	0.296	0.027	120
	Örnek 4	0,196	0.069	0.266	0.011	140
	Örnek 5	0,335	0.148	0.210	0.413	140
Denek 5	Örnek 1	0,089	0.188	0.222	0.271	80
	Örnek 2	0,780	0.134	0.358	0.417	110
	Örnek 3	0,879	0.013	0.187	0.923	150
	Örnek 4	0,943	0.169	0.104	1.205	90
	Örnek 5	0,978	0.035	0.239	3.530	140

4.7. İmmünohistokimyasal bulguların değeriendirilmesi

Tablo 4.14. Gruplara göre immünohistokimyasal verilerin karşılaştırılması.

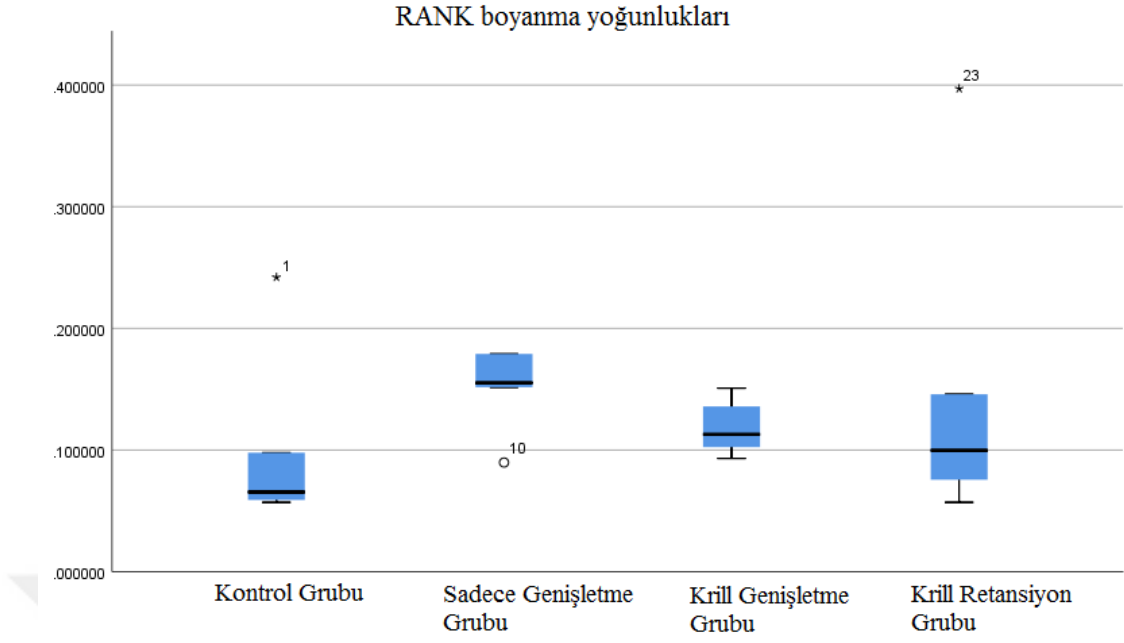
	VEGF Ort±SS	RANK Ort±SS	RANKL Ort±SS	OPG Ort±SS	TRAP Ort±SS
Kontrol grubu	0,279±0,187	0,098±0,072	0,339±0,067	0,186±0,149	61.33
Sadece ekspansiyon grubu	0,568±0,061	0,152±0,033	0,322±0,101	0,463±0,212	94.80
Krill ekspansiyon grubu	0,331±0,207	0,118±0,022	0,175±0,060	1,223±0,790	77.33
Krill retansiyon grubu	0,663±0,326	0,146±0,127	0,263±0,018	1,323±0,241	107.14
p	0,051	0,098	0,002	0,000	0,043
Kruskall-Wallis varyans analizi. p<,050					

Gruplara göre VEGF primer antikoru boyanma yüzdesi ortalama değeri kontrol grubunda kemik yüzey yoğunluğu değeri 0,279, sadece ekspansiyon grubunda 0,568, krill ekspansiyon grubunda 0,331, krill retansiyon grubunda 0,663 olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunamamıştır. Krill yağı takviyesi yapılan gruplarda VEGF antikoru boyanma yoğunluğu kontrol grubuna göre sayısal olarak yüksek görülmüştür. Krill ekspansiyon grubu VEGF boyanma yüzdesi sadece ekspansiyon grubuna göre sayısal olarak yüksek olduğu görülmüştür. VEGF primer antikoru boyanma yüzdesi ortamlarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Çalışma gruplarının VEGF primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.

Gruplara göre RANK antikoru boyanma yüzdesi ortalama değerleri kontrol grubunda 0,098, sadece ekspansiyon grubunda 0,152, krill ekspansiyon grubunda 0,118, krill retansiyon grubunda 0,146 olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunamamıştır. Grişim yapılan grupların RANK antikoru boyanma yoğunluğu kontrol grubuna göre sayısal olarak anlamlı miktarda yüksek görülmüştür. Krill yağı gıda takviyesi yapılan grupların RANK antikoru boyanma yoğunluğu sadece ekspansiyon grubuna göre sayısal olarak düşük olduğu görülmüştür. RANK primer antikoru boyanma yüzdesi ortalamalarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



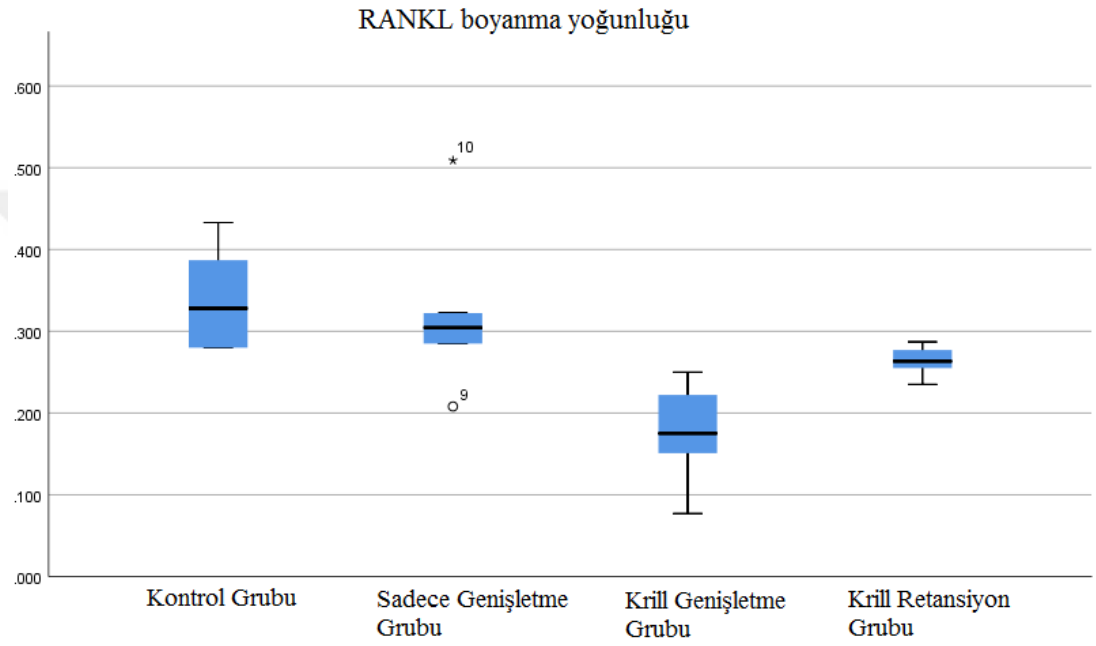
Şekil 4.8. Çalışma gruplarının RANK primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.

Gruplara göre RANKL antikoru boyanma yüzdesi ortalama değerleri kontrol grubunda 0,339, sadece ekspansiyon grubunda 0,322, krill ekspansiyon grubunda 0,175, krill retansiyon grubunda 0,263 olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunmuştur. Grupların çiftler karşılaştırılması Dunn testi ile yapılmış, sonuçlar tablo 4.15.'de verilmiştir.

Tablo 4.15. Gruplar arası RANKL primer antikoru boyanma yoğunluğu eşleştirilmiş karşılaştırılması.

Karşılaştırılan gruplar	p değeri	Düzeltilmeli p değeri
Krill Ekspansiyon - Krill Retansiyon	,083	,495
Krill Ekspansiyon – Sadece Ekspansiyon	,002	,009
Krill Ekspansiyon – Kontrol	,001	,004
Krill Retansiyon – Sadece Ekspansiyon	,153	,917
Krill Retansiyon - Kontrol	,090	,540
Kontrol - Sadece Ekspansiyon	,791	1,000
Dunn testi. Anlamlılık değeri ,05		

Yapılan eşleştirilmiş karşılaştırma sonucu krill ekspansiyon grubu krill yağı takviyesi yapılmamış gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük RANKL primer antikoru boyama yoğunluğuna sahip bulunmuştur. Krill retansiyon grubu krill yağı takviyesi yapılmamış gruplara göre sayısal olarak anlamlı miktarda düşük RANKL primer antikoru boyama yoğunluğuna sahiptir. RANKL primer antikoru boyama yüzdesi ortalamalarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



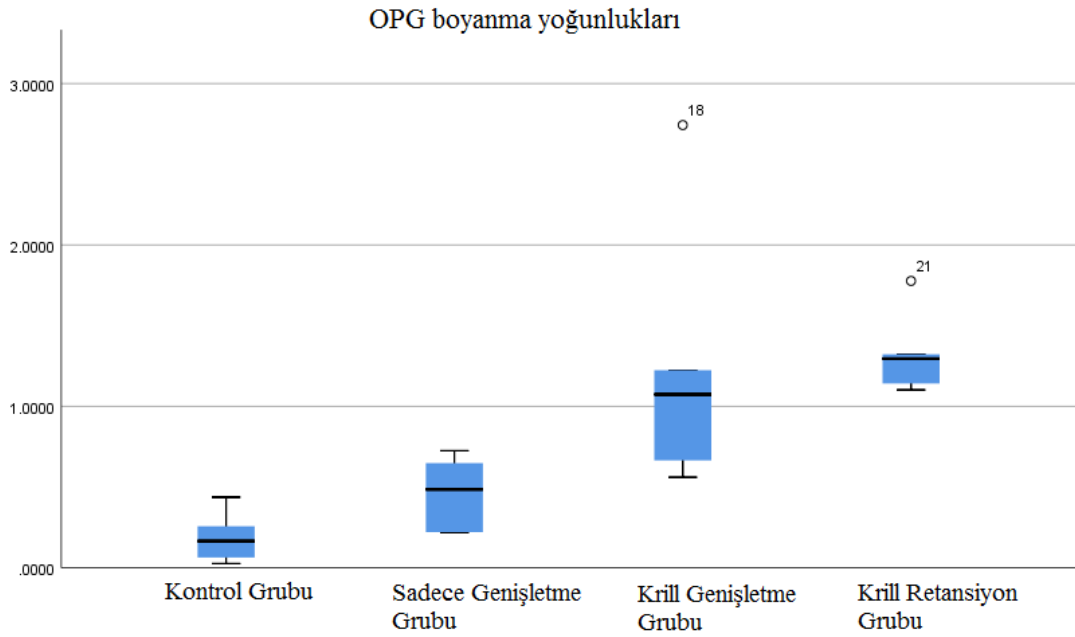
Şekil 4.9. Çalışma gruplarının RANKL primer antikoru boyama yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.

Gruplara göre OPG antikoru boyama yüzdesi ortalama değerleri kontrol grubunda 0,186, sadece ekspansiyon grubunda 0,463, krill ekspansiyon grubunda 1,223, krill retansiyon grubunda 1,323 olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunmuştur. Gruplar arası çift karşılaştırma Dunn testi ile yapılmıştır, değerlendirme sonuçları Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Gruplar arası OPG primer antikoru boyanma yoğunluğu eşleştirilmiş karşılaştırılması.

Karşılaştırılan gruplar	p değeri	Düzeltilmeli p değeri
Kontrol - Sadece Ekspansiyon	,206	1,000
Krill Ekspansiyon – Kontrol	,002	,013
Krill Retansiyon - Kontrol	,000	,001
Krill Ekspansiyon – Sadece Ekspansiyon	,072	,435
Krill Retansiyon – Sadece Ekspansiyon	,010	,061
Krill Ekspansiyon - Krill Retansiyon	,438	1,000
Dunn testi. Anlamlılık değeri ,05		

Yapılan eşleştirilmiş karşılaştırmada krill yağı gıda takviyesi yapılan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, sadece ekspansiyon grubuna göre sayısal olarak anlamlı yüksek OPG boyanması görülmüştür. OPG primer antikoru boyanma yüzdesi ortalamalarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.10’da gösterilmiştir.

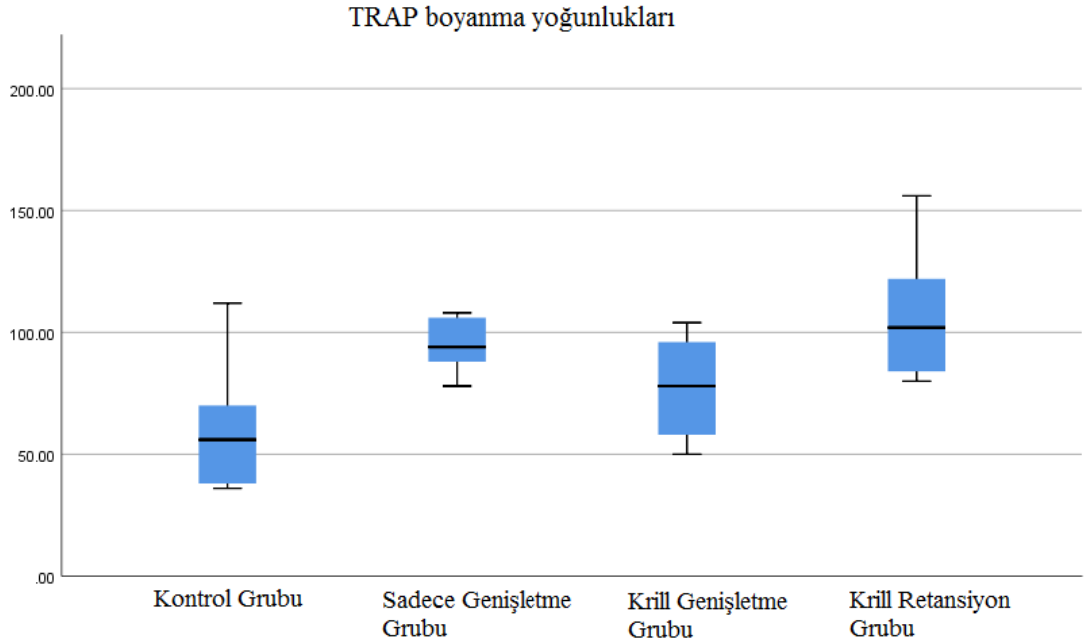


Şekil 4.10. Çalışma gruplarının OPG primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.

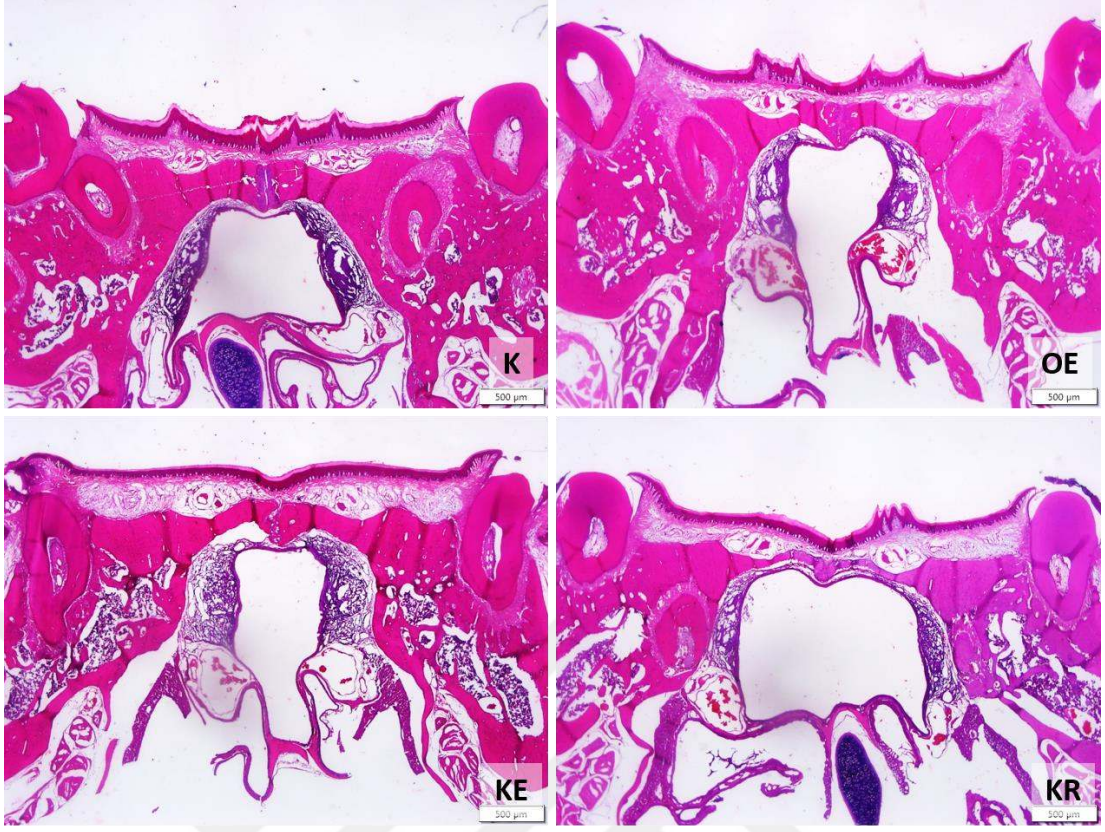
Tablo 4.17. Gruplar arası TRAP primer antikoru boyanma yoğunluğu eşleştirilmiş karşılaştırılması.

Karşılaştırılan gruplar	p değeri	Düzeltilmeli p değeri
Kontrol –Krill Ekspansiyon	.380	1.000
Kontrol – Sadece Ekspansiyon	.045	.272
Kontrol - Krill Retansiyon	.009	.055
Krill Ekspansiyon – Sadece Ekspansiyon	.244	1.000
Krill Ekspansiyon – Krill Retansiyon	.091	.543
Sadece Ekspansiyon - Krill Retansiyon	.686	1.000
Dunn testi. Anlamlılık değeri ,05		

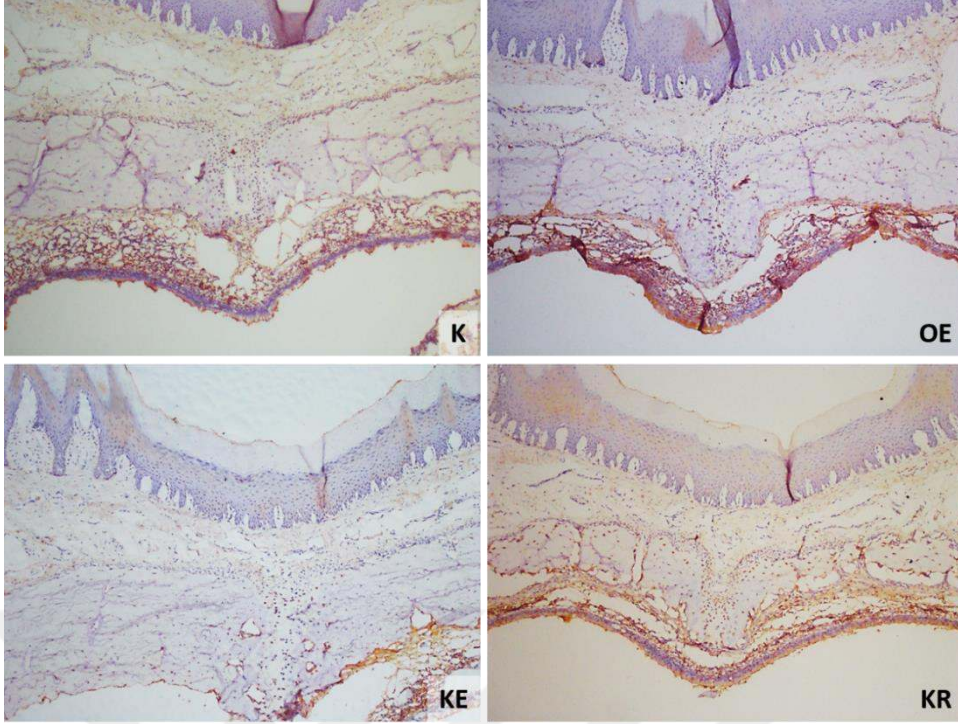
Gruplara göre TRAP boyanma yüzdesi ortalama değerleri kontrol grubunda 61,33, sadece ekspansiyon grubunda 94,80, krill ekspansiyon grubunda 77,33, krill retansiyon grubunda 107,14 olarak bulunmuştur. Kruskal-Wallis test varyans analizi sonucu gruplar arasında fark bulunmuştur. TRAP primer antikoru boyanma yüzdesi ortalamalarının grafiğe aktarılmış hali Şekil 4.11’de gösterilmiştir.



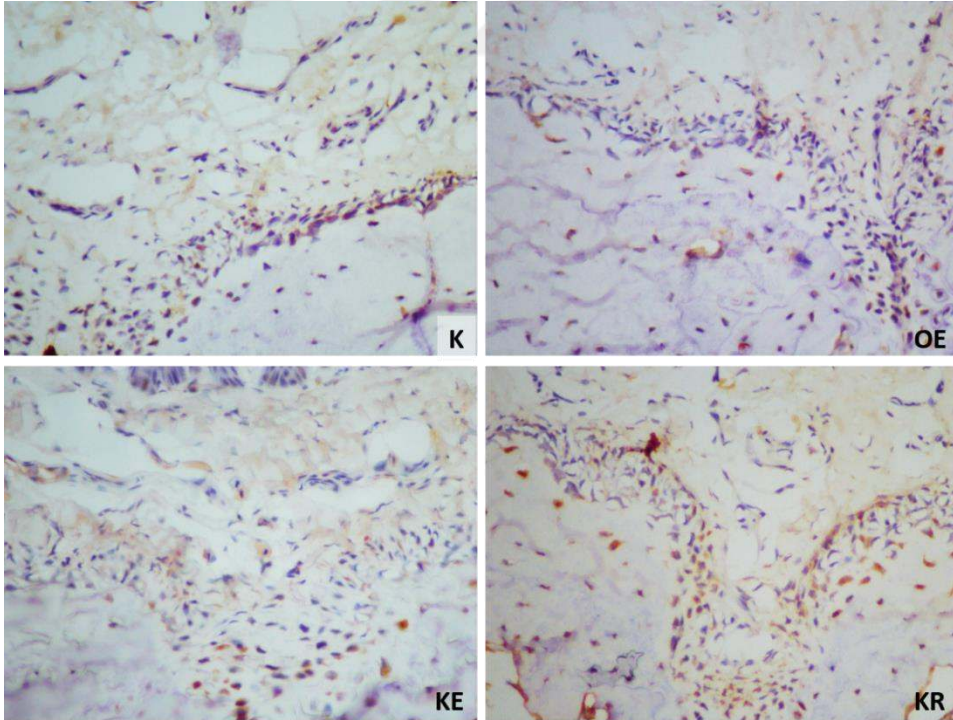
Şekil 4.11. Çalışma gruplarının TRAP primer antikoru boyanma yoğunluğu miktarlarının grafiksel görünümü.



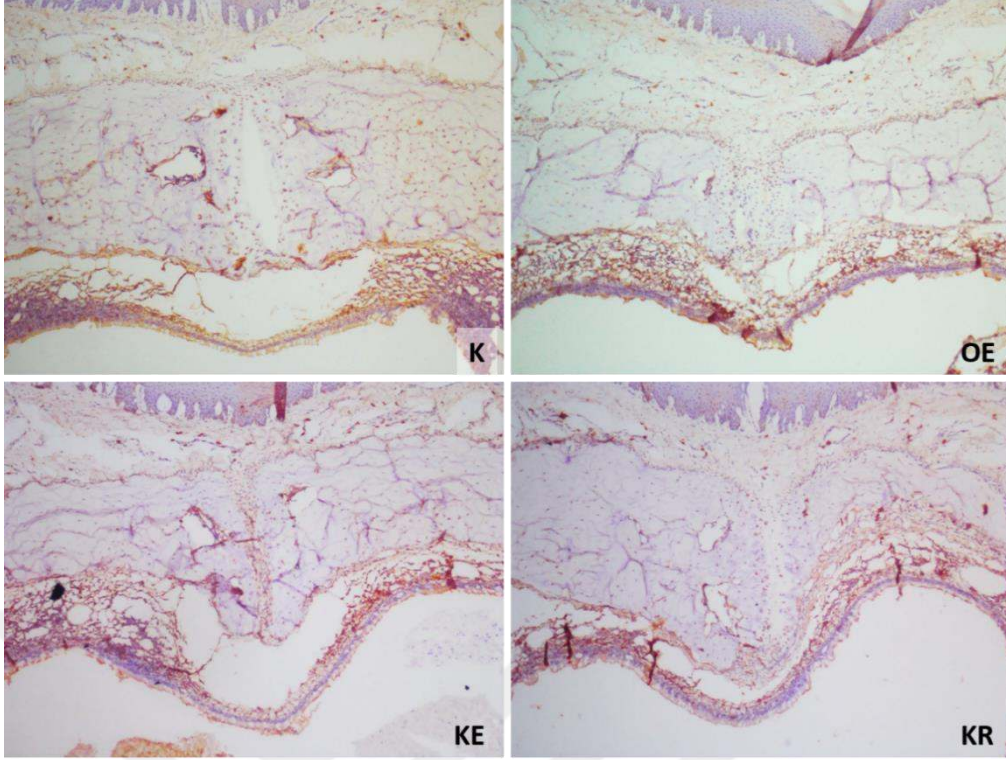
Şekil 4.6. Histomorfolojik analiz için hematoksilen eozin boyanmış kesitler.



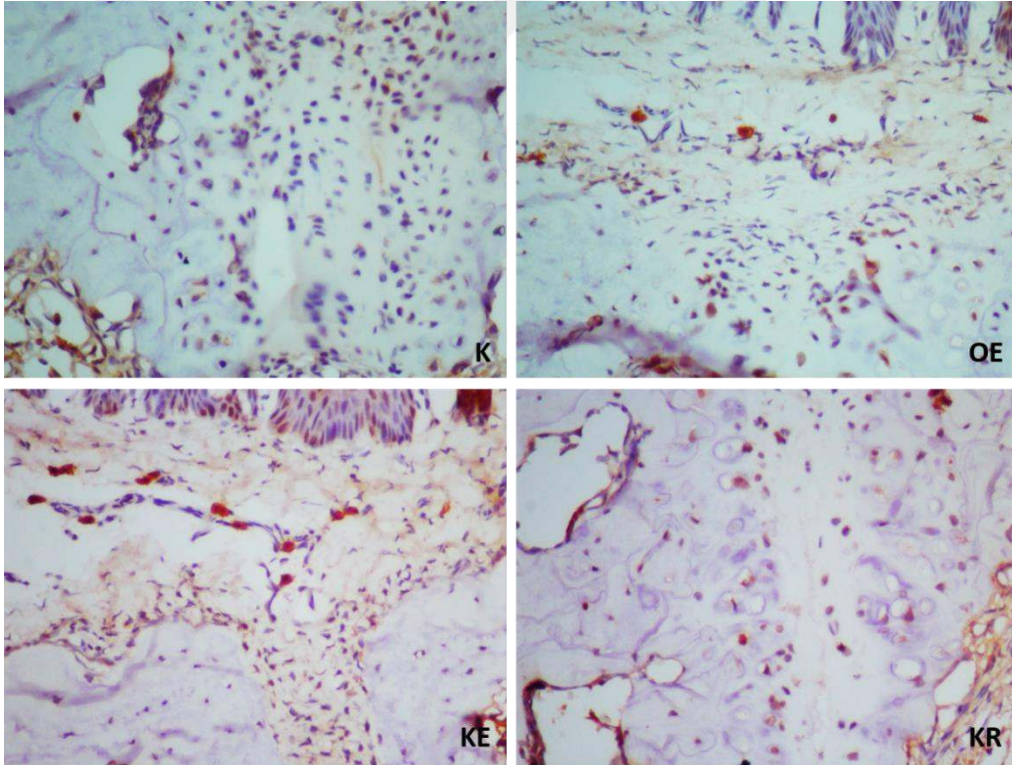
Şekil 4.7. Deney gruplarına ait VEGF immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x10 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.



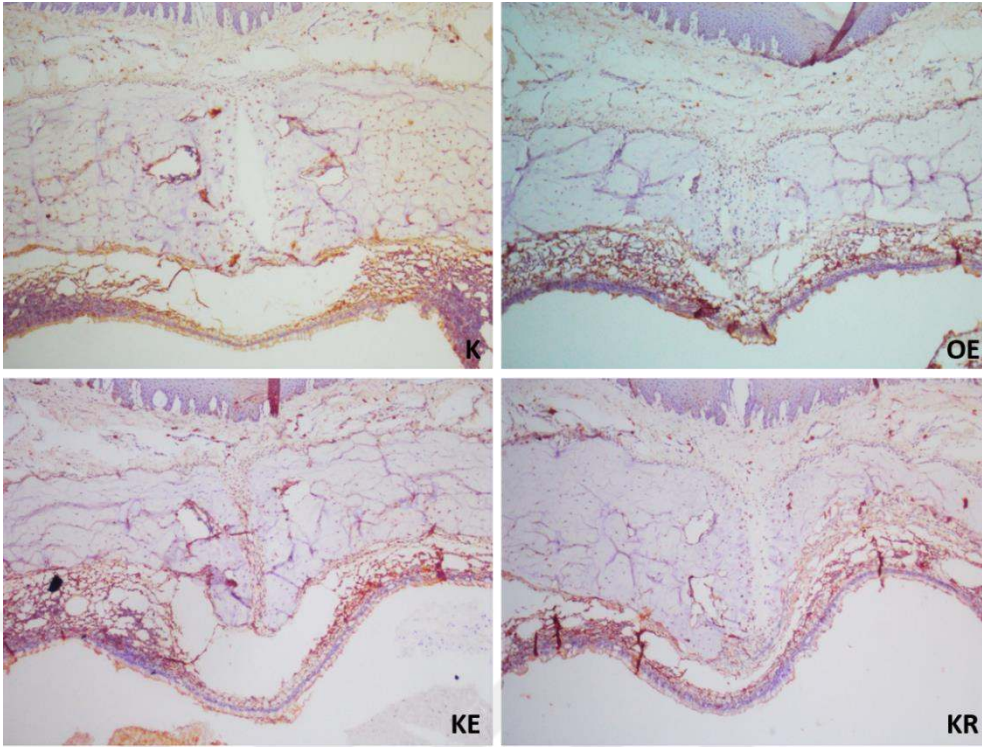
Şekil 4.8. Deney gruplarına ait VEGF immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x40 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.



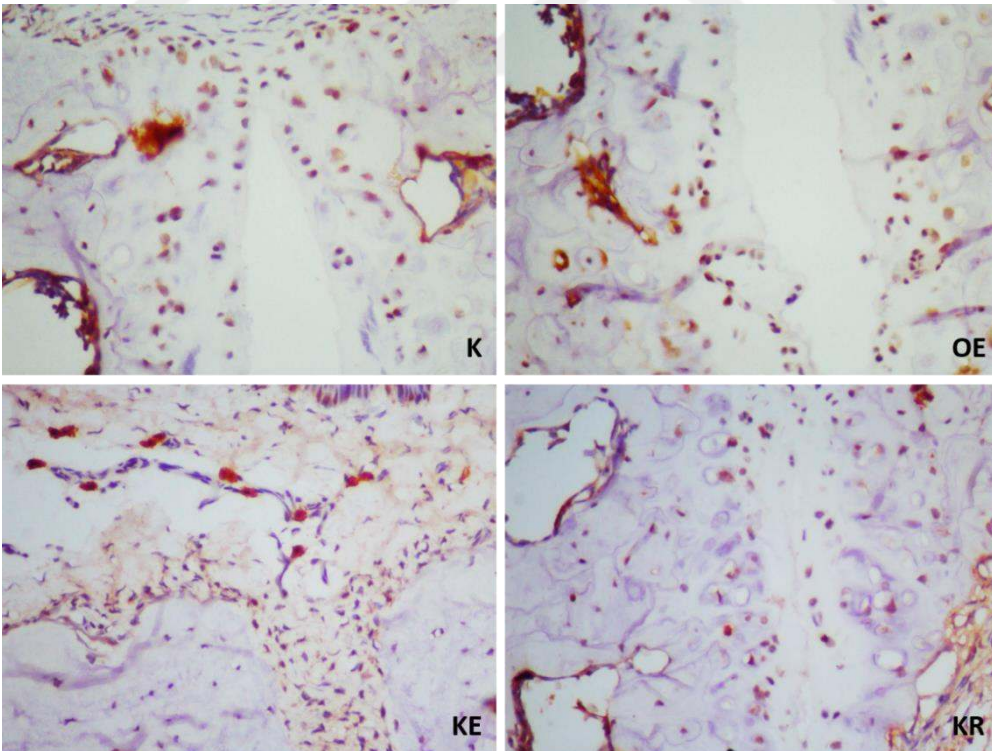
Şekil 4.9. Deney gruplarına ait RANK immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x10 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.



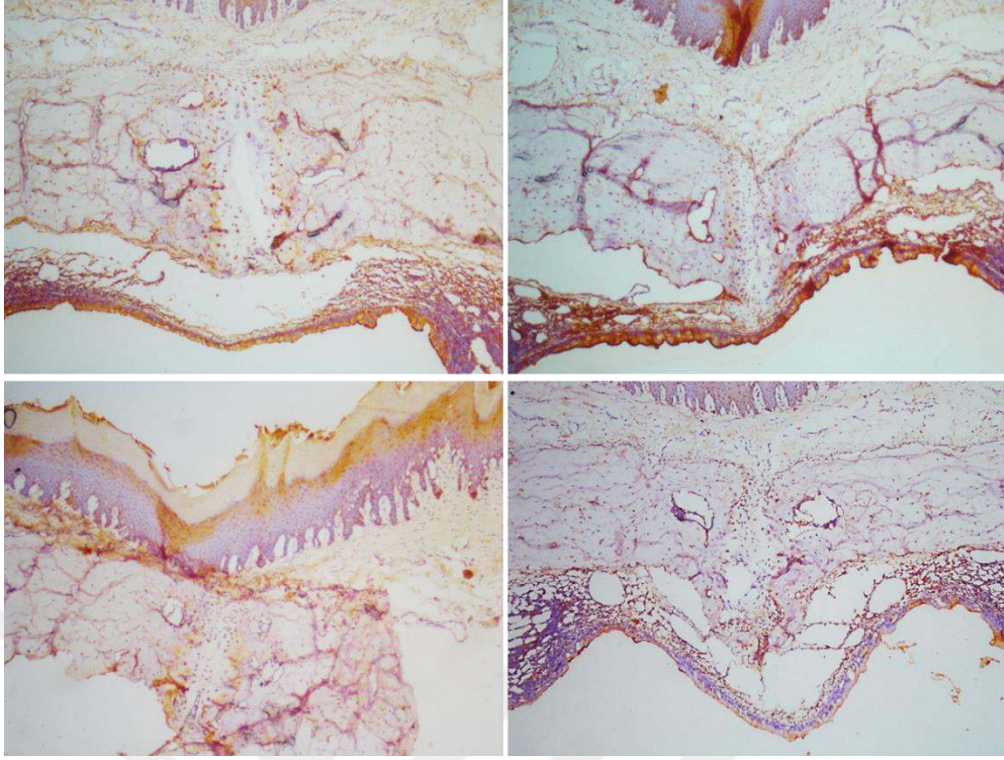
Şekil 4.10. Deney gruplarına ait RANK immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x40 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.



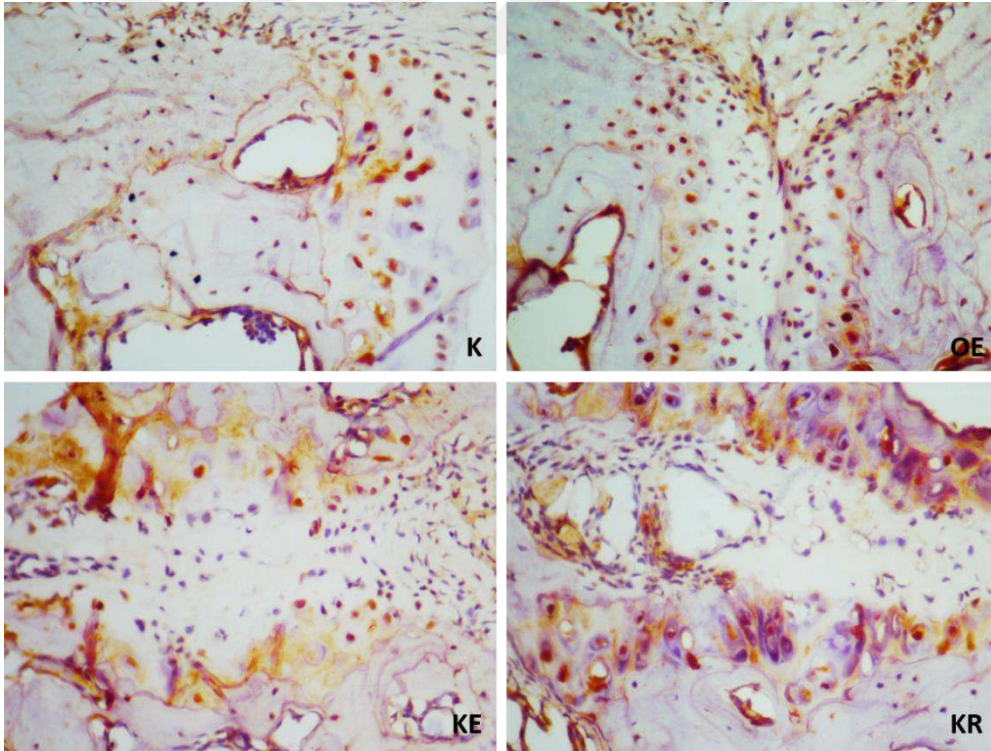
Şekil 4.11. Deney gruplarına ait RANKL immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x10 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.



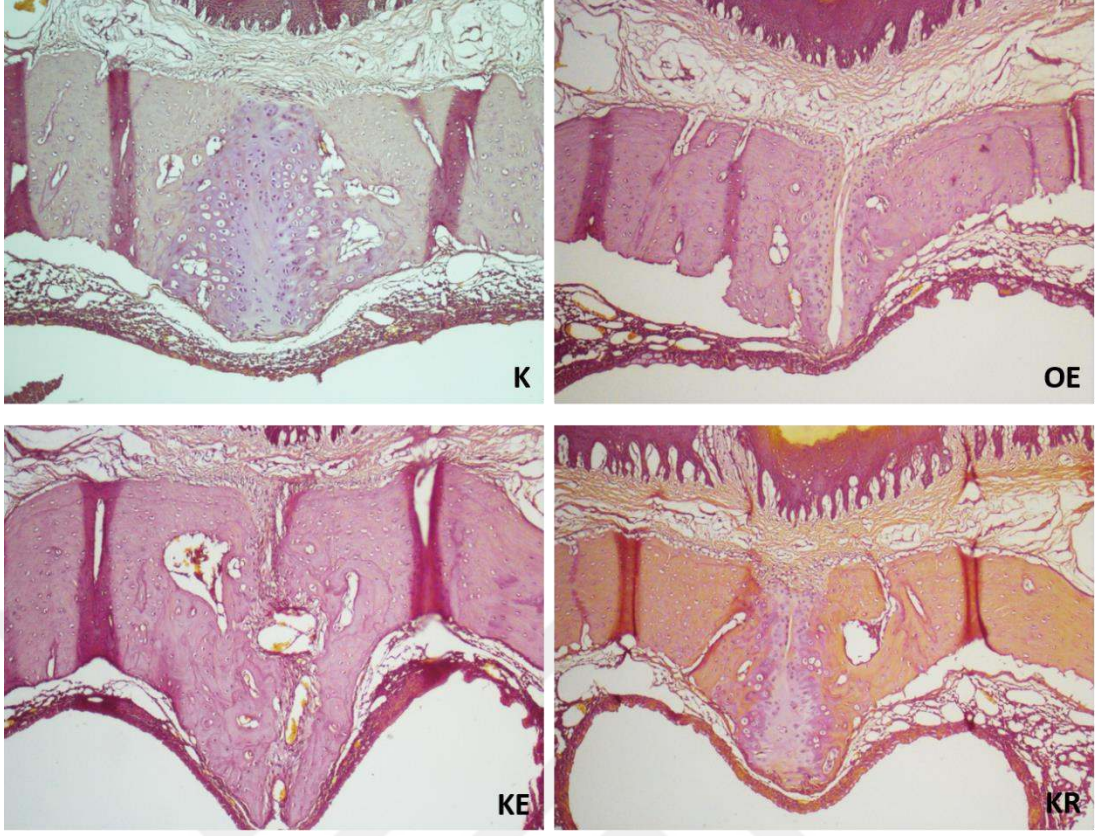
Şekil 4.12. Deney gruplarına ait RANKL immünreaktivitesini gösteren ışık mikrografları (x10 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.



Şekil 4.13. Deney gruplarına ait OPG immünreaktivitesini gösteren ışık mikroyrafları (x10 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.



Şekil 4.14. Deney gruplarına ait OPG immünreaktivitesini gösteren ışık mikroyrafları (x40 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.



Şekil 4.15. Deney gruplarına ait TRAP immünreaktivitesini gösteren ışık mikrogramları (x10 büyütme). K) Kontrol grubu; OE) Sadece ekspansiyon grubu; KE) krill ekspansiyon grubu; KR) krill retansiyon grubu.

5. TARTIŞMA

1961 yılında ÜÇG tedavisinin iskeletsel etki gösterdiği (Doğru ve ark. 2004) ve sütural alanda kemik yapımına neden olduğu gösterilmiştir. Sütural aralanma sonrasında yeni kemik dokunun oluşma hızı ve yoğunluğu retansiyon döneminin başarısı ve relaps miktarını doğrudan etkilemektedir. Literatürde ekspansiyon bölgesinde kemik metabolizmasını modifiye ederek nüks riskini azaltmayı amaçlayan birçok araştırma yer almaktadır. Bu çalışmalardan bir takımı diyetle takviyesiyle veya enjeksiyonlarla kemik yıkımını baskılayacak ajanlar kullanmıştır.

Ginkgo Biloba yaprağı (Kara M., Altan A., Sezer U., Erdoğan M., İnan S., 2012), Urtica Dioica (İrgin C., Çörekçi B., Ozan F., Halıcıoğlu K., Toptaş O., ve ark. 2016), üzüm çekirdeği ekstresi (Aksakallı S., Ezirganlı Ş., Birlik M., Kazancıoğlu H., Aydın M. 2020) gibi antioksidan özellikleri olan ajanların oral gavaj ile uygulanmasının ÜÇG sonrası oluşan yeni kemiğe olumlu etkiler elde edildiği gösterilmiştir. Kalsiyum homeostazisinde yol alan D vitamini (Göçtürk C., Doruk C., 2013) ve analoglarının (Uysal T., Amasyalı M., Enhoş S., Sönmez M., Sağdıç D., 2009) enjeksiyon yoluyla uygulanmasının kemik yapımına etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Kemik remodelling sistemik ve bölgesel birçok büyüme faktörü ve sitokini içine alan karmaşık bir sinyalizasyon ağı neticesi ile dengelenen bir metabolizmal olaydır. Araştırmacılar tarafından yapım ve yıkım dengesinin yapım yönüne bozulmasının HÜÇG tedavisi sonrasında oluşan yeni kemik dokunun dayanıklılığını arttırabileceği öne sürülmüştür. (Dou Y., Wang Y., Chen Z., Yu X., Ma D., 2022) Omega-3 ÇDYA'lar antienflamatuvar etkileri nedeniyle kronik ve metabolik hastalıkları önlemek için önerilmektedir (Zhan Q., Tian Y., Han L., Wang K., Xue C., 2020). ÇDYA'lerinden EPA ve DHA'nın kemik dayanıklılığını arttırdığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. (Anez-Bustillos L., Cowan E., Cubris M., Villa-Camacho ., Mohammadi A., ve ark. 2019; Fallon E., ve ark. 2014; Lau B., Ward W., Kang J., Ma D., 2009; Le ve ark. 2013)

Lukas ve arkadaşları (2011), omega-3 yağ asiti EPA:DHA oranı ve yapısı değişiminin kemik kütlesi ve trabeküler mikro mimarisine etkisini araştırmıştır. Sprague Dawley sıçanlara mısır yağı, keten tohumu yağı, krill yağı, menhaden balığı yağı, somon balığı yağı, tuna balığı yağı takviyesi sonrası femur ve tibia kemikleri

toplanmış ve kemik yoğunluğu, kalsiyum fosfor konsantrasyonu trabekülasyon yoğunluğu radyolojik olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda omega-3 yağ asidi çeşitlerinin tüketilmesinin büyüme döneminde kemik sağlığını geliştirdiği sonucuna varılmıştır. Griel (2007), omega-3 metabolitlerinin kemik yıkılımını azaltan koruyucu bir etkisi olduğu belirtilmiştir.

Thanabalan ve Kiarie (2021), Omega- 3 ÇZDYA beslenen broiler tavuklarda hareket kas sistemindeki etkileri üzerine yapılan çalışmada EPA ve DHA gibi uzun zincirli yağ asitlerinin embriyonun kemik mineralizasyonunun arttırdığını belirtmişlerdir. Yaptığı fare deneyinde Fallon (Fallon ve ark. 2014) DHA açısından zengin diyetin mikroçatlak oluşumunu azalttığı, kırık riskine karşı koruyucu etkisi olduğu sonucuna varmıştır. Lau (Lau ve ark. 2009) EPA ve DHA takviyesinin genç farelerde kemik biyomekanik dayanıklılık ölçümlerinde yüksek değerlere sahip olduğu sonucuna varmıştır.

Nakanishi (2013) ise balık yağının osteoklast aktivitesi ve sayısına, kalsiyum ve hidroksiprotein miktarına etki ederken osteoblast sayısı ve aktivitesine etki etmediğini raporlamıştır. Thanabalan ve Kiarie (2021) omega-3 yağ asidinin yaşlı hayvanlarda kemik kalitesi üzerindeki etkisi olmadığı belirtilmiştir. Omega-3 ÇZDYA takviyesinin kemik turnover marker'larında bir farklılık oluşturmadığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla beraber çoğu çalışmada kemik mineral yoğunluğuna olumlu etki ettiği kanısına varılmıştır. (Dou ve ark. 2022)

Diyetteki yağ asidinin periodontal sağlığa etkisinin incelendiği çalışmalarda omega-3 yağ asidi takviyesinin lokal enfamatuvar yanıtı baskıladığı (Kesavalu L., Vasudevam B., Raghu B., Browning E., Dawson D., ve ark. 2006) ve daha düşük alveolar yıkım olduğu (Bendyk A., Marino V., Zilm P., Bartold P., 2009) sonucuna varılmıştır. Azuma ve arkadaşları (2017), omega-3 ÇDYA gıda alımının periapikal alandaki kemik yıkımını ve enfamatuvar hücre yığılmasını azalttığı sonucuna varılmıştır.

Kokkinos ve arkadaşları (1993) omega-3 yağ asitlerinden zengin diyetin azalmış PGE₂ sentezi ve ortodontik diş hareketi gösterdiğini bunun nedeninin AA: EPA oranının azalması olabileceğini belirtmiştir. Öğrenim (2017) sistemik olarak uygulanan omega-3 yağ asidinin ortodontik kuvveti uygulandıktan 3. ve 7. günde diş çevresindeki enflamasyon gelişimini azalttığı ve kemik remodellinge katkı sağladığı belirtmiştir.

Diyetle alınan ω-6:ω-3 yağ asidi oranının azaltılmasının enfamatuvar cevabı

baskıladığı bilinmektedir. Kemik doku metabolizması üzerine yapılan çalışmalar neticesinde omega-3 yağ asitleri içerisinde uzun zincire sahip EPA ve DHA'nın proenflamatuvar sitokinlerin sentezini azalttığı (Watkins B., Li Y., Lippman H., Feng S., 2003) ve bağırsaktaki kalsiyum emilimini arttırdığı (Thanabalan ve ark. 2021) gösterilmiştir. Çalışmamızda biyoyararlanımı daha yüksek formda olması nedeniyle omega-3 ÇDYA kaynağı olarak krill yağı kullanılması uygun bulunmuştur. Bu çalışma ile HÜÇG uygulanan vakalarda yeni oluşan kemik dokusunun kalitesinin normal kemik dokusu seviyesine gelme sürecinin hızlandırılması ve pekiştirme döneminin kısaltılması ilk kez araştırılmıştır.

Hayvan deneyi, biyolojik mekanizmaların incelenmesi, kemoterapötik ajanların etki mekanizmalarının yanısıra yan etkilerinin ve tedavi edici düzeylerinin tespiti için klinik uygulamalardan önce tasarlanan, bilimsel katkısı yüksek uygulamalardır. Literatür incelemesinde HÜÇG tedavisi üzerine yapılmış maymunlar (Murray ve ark. 1965), domuzlar (Haas A.J., 1961), kediler (Vardimon A., Graber T., Pitaru S., 1993), tavşanlar (Kiki ve ark., 2006), sıçan (Aksakallı ve ark. 2020) ve fare (Koehne T., Kahl-Nieke B., Amling M., Korbmarcher-Steiner H., 2018) gibi çeşitli hayvan deneyleri bulunmaktadır.

Kedilerin ve köpeklerin maksillar süturu insanlara daha çok benzerlik gösterse de kemirgenler; kemik dokularda ve komşuluklarında uygulanan kuvvetlere ve oluşturulan strese verilen cevapları histolojik olarak en net şekilde alınan memelilerdir (Ren Y., Maltha J., Kuijpers-Jagtman A., 2003). Bu çalışmanın yapılabilmesi için uygun doku, boyut ve anatomiye sahip olan ve filogenetik olarak en düşük olan tür sıçanlardır. Diğer bir yandan sıçanlarda alveol kemiği daha yoğun, kemik iliği boşlukları seyrek ve osteon yapısı (Havers sistemi) bulunmamaktadır (Reitan K., Kvam E., 1971).

Andreolla (2012) yaptığı çalışmada sıçanlarda 6. haftanın insan ömründe 12,5 yaşa, genç erişkinlik dönemi olan 6. ayın ise insan ömründe 18 yaşa tekabül ettiğini belirtmiştir. Saito ve Shmizu (1997) çalışmalarında 200 ± 10 gram erkek sıçanın insan ömründe 14 yaş civarına denk düştüğü belirtilmiştir. Sıçan metabolizma hızı göz önünde bulundurulduğunda sıçanların bir günü 30 insan gününe denk düşmektedir ve büyüme atılımı süresince bu fark logaritmik olarak artmaktadır (Andreollo N., Santos E., Araujo M., Lopes L., 2012). Yapılan literatür taramasında üst çene genişletmesi sonrası oluşan yeni kemik dokusu hakkındaki çalışmalarda çoğunlukla 12 haftalık 200 ± 10 gram wistar albino sıçan kullanıldığı görülmüştür (İrgin ve ark. 2016; Kara ve

ark. 2012). Bu nedenle çalışmamızda genişletme apareyi tatbiki öncesi dönem göz önünde bulundurularak 7 haftalık Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Cinsiyetler arası farklılıkların ve dişi sıçanlardaki hormonal döngülerin kemik metabolizmasına etkisinin elimine edilebilmesi için erkek sıçanlar tercih edilmiştir.

Hayvan deneylerinde maksillar aralanma elde etmek için birçok farklı tasarım kullanılmış, tüm tasarımların ortak yönü belirli bir kuvvet uygulanarak süturun ayrılması amacı gütmesidir. Sütural genişletme işlemi bir takım çalışmada sıçanlarda interparietal sütur genişletmesi olarak tanımlanan, dişlerden destek alınan apareylerin zorluklarına alternatif bir yöntem olarak derinin açılması ön hazırlığıyla yapıldığından invaziv bir girişimdir. Cerrahi ardından denek hayvanların komplikasyon riski artmakta ve çalışma dışında kalmaktadırlar (Oztürk F., Babacan H., İnan S., Gümüş C., 2011). Diğer bir yöntem ise dişlerden destek alan genişletme apareyleridir. Destek diş olarak molar (Cheng Y., Sun J., Zhou Z., Pan J., Zou S., ve ark. 2018; I. Takahashi I., Mizoguchi İ., Nakamura M., Sasano Y., Saitoh S., ve ark. 1996) veya kesici (Aksakallı ve ark. 2020; Saito ve ark. 1997; Uysal ve ark. 2009) dişler seçilebilmektedir. Kemirgen hayvanlarda kesici dişlerin fonksiyona devam edebilmesi adına molar dişlere kuvvet uygulanması avantajlı görülse de ağız açıklığının kısıtlılığı, vertikal boyutun darlığı, molar dişlerin kron boyunun kısa olması, kontakt sıklığı gibi nedenlerle hayvanlara bireysel aparey hazırlanması gerekmesi ve aparey tatbiki süresinin uzaması gibi dezavantajlar getirmektedir. Uzun köklere sahip olmaları ve ulaşılabilir olması nedeniyle üst kesici dişlerden destek alınması çoğu çalışmada tercih edilen yöntem olmasına karşın beslenmeyi sekteye uğratması en büyük dezavantajdır. Çalışmamızda daha fazla tercih edildiği tespit edilen kesici dişlerden destek alınan bir yöntem uygulanmıştır.

Genişletme apareyleri çalışmalarda üst kesici dişlerin gingival üçlüsünde kanal oluşturarak (Büyük S., Ramoğlu S., Sönmez M., 2016b; İrgin ve ark. 2016; Uysal ve ark. 2009), kesici dişlerin yüzeyine açılan oluklara tel ligatürlerle sabitlenerek (Kazancığlu ve ark. 2015; Öğrenim G., Cesur M., Onal T., Kara M., Şirin F., ve ark. 2019; Ozan F., Çörekçi B., Toptaş O., Halıcıoğlu K., İrgin C., ve ark. 2015), sandıkoğlu2016, aparey kollarını kesici dişlerin aralarına konumlandırıp kompozit yardımıyla kesici dişlere geçirilen metal halkalar aracılığıyla (Kanekawa ve ark. 1998; Saito ve ark. 1997; Sawada ve ark. 1996) apareyi ağız içine uyumlandırılmıştır. Çalışmamızda apareyin çıkma riskini azaltmak amacıyla kesici dişlerde kanal oluşturulup, genişletme apareyleri kanallardan geçirilen tel ligatürlerle sabitlenmiştir.

Ligatür tellerin üzeri akışkan kompozit rezin ile örtülmüştür.

Sıçanlarda uygulanan farklı ortognatik kuvvetlerin etkilerini inceleyen çalışmada Morndal (1987) geniş bir yelpazedeki (50 – 250 gram) kuvvetlerin sütünal dokuda kemik oluşumunu tetikleyebileceğini, 0,20-0.35 newtonluk kuvvetlerin optimal olduğunu belirtmiştir. Vardimon (1993) maymunlar üzerinde yaptığı çalışmada uygulanan ağır geleneksel (2035 gram) kuvvetin sekizde birine düşürülmesini önermiştir. Literatürdeki üst çene genişletme tedavisini içeren hayvan deneylerinde sütünal ayrılma için keser dişlere (Kara ve ark. 2012) 20 g, (İrgin ve ark. 2016; Kazancıoğlu ve ark. 2015; Öğrenim ve ark. 2019; Ozan ve ark. 2015; Uysal ve ark. 2009) 30g, (Xu ve ark. 2022) 40 g, (Büyük ve ark. 2016b; Ozan ve ark. 2015) 50 gram kuvvet uygulamışlardır. Yapılan çalışmalarda ağır kuvvetler hafif kuvvetlere kıyasla daha büyük doku yanıtına neden olduğu gösterilmiş (Miyawaki S., Forbes D., 1987) fakat aynı zamanda sürekli ağır kuvvetlerin destek dişin periodontal ligamentinde nekroz ve alveol kemikte hyalinize alan oluşma ihtimalini de beraberinde getirdiği bilinmektedir (İrgin ve ark. 2016; Kara ve ark. 2012).

Denek hayvanında oluşturulacak sütünal aralanmayı yapacak ağız içi aparey için (Büyük ve ark. 2016b; Ozan ve ark. 2015; Ramoglu & Sari, 2010b) 0.014 inch paslanmaz çelikten bükülmüş helikal spring, (Irgin ve ark. 2016; Kara ve ark. 2012; Kazancıoğlu ve ark. 2015) 0.012 inch paslanmaz çelikten bükülmüş helikal spring kullanmıştır. Çalışmamızda benzer şekilde helikal spring genişletme apareyi ile kesici dişlere 30 gram kuvvet uygulanması ile üst çene genişletmesi sağlanmıştır.

Literatür incelemesi yapıldığında üst çene genişletmesinin ve retansiyon sürelerinin denek hayvanlarında kemik dokusu yapısı ve hücrelerin yanıt süresindeki farklılıklar gibi etkenlerden ötürü değişebildiği görülmektedir. Kanekawa ve Shimizu (1998) sıçanlarda aparey tatbiki sonrasındaki yedinci günde sütünal ayrılma olduğunu belirtmiş, Takahashi (1989) keserler arası mesafede 1,5 milimetrelik artışın histolojik açıdan yeterli olduğunu belirtmiştir.

Ekspansiyon kuvvetleri sonucunda dördüncü gün sonunda kollajen liflerde gerilme ve osteoblast sayısında kuvvetle doğru orantılı bir artış olduğu belirtilmiştir (Miyawaki & Forbes, 1987). Sıçanlar üzerinde yapılan üst çene genişletmesi çalışmalarında aktif genişletme süreci 5 ila 14 gün yelpazesinde belirlenmiştir. Sütünal ayrılma sonrası görülen fizyolojik yanıt sıçanlarda insana kıyasla 5 kat hızlı olmaktadır (Reitan ve ark., 1971). Kiki'nin (2006) yaptığı çalışmaya göre genişletme sonrasında pekiştirme yapılmadığı takdirde takip döneminde genişleme miktarının % 79.27'sinin

geri dönmektedir. Zhao'nun (2022) yaptığı çalışma sonucunda ise 7 günden uzun retansiyon yapılması sıçan deneklerin kemik trabekülasyonunda bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiş. Aktif genişletme dönemini izleyecek retasiyon süreci yapılan birçok çalışmada 10 ila 15 gün yelpazesinde belirlenmiştir. Çalışmamızda ekspansiyon dönemi 5 gün, retansiyon dönemi 12 gün olarak tutulmuştur. Genişletme sonrası kazanılan mesafeyi kaybetmemek adına sıçanlara uygulanmış apareyler kompozit ile kapatılarak deney sonuna kadar ağızda tutulmuştur.

Deney süresince yapılan krill yağı gıda takviyesi orogastrik yolla 112,57 mg/kg/gün krill yağı (Neptune® Krill Oil, Türkiye) denek hayvanlarına verilmiştir. Kapsül içerisindeki omega-3 enjektöre çekilip, ucuna çelik gavaj ucu sabitlenmesiyle her gün aynı saatte uygulama gerçekleştirilmiştir. Kokkinos (1993) doku içerisindeki yağ asidi yoğunluğunun değişmesi için yağ bakımından zengin diyetin altı hafta boyunca sürdürülmesi gerektiğini belirtmiştir. Kontrol ve sadece ekspansiyon gruplarına herhangi bir uygulama yapılmamış, krill ekspansiyon grubuna girişimden deney sonuna kadar, krill retansiyon grubuna girişimden 40 gün öncesinden deney sonuna kadar gıda takviyesi yapmıştır.

Çalışmamızda yapılan keserler arası oluşturulan diastemanın 1,5 milimetreye ulaşmasının palatal distraksiyonun gerçekleştiği anlamına geldiği kabul edilmiştir. Histolojik kesitler üzerinden ölçülen üst birinci molarların arasındaki mesafe ölçümü ortalama değerleri karşılaştırıldığında krill ekspansiyon grubu ve sadece ekspansiyon grubu intermolar mesafesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda artmış olduğu bulunmuştur. Krill takviyesi yapılan grubunun ortalama değerinin sadece ekspansiyon yapılmış grubu arasında istatistiksel fark bulunmaması nedeniyle, takviyenin HÜÇĞ tedavisini olumlu veya olumsuz şekilde etkilemediği sonucuna varılabilir. MBT verilerinden ölçülen kemik hacmi incelendiğinde HÜÇĞ tedavisi yapılmış grupların ortalama değerleri kontrol grubuna göre sayısal olarak yüksek olduğu görülmüştür. Uysal ve arkadaşları (2009) frontal kesit alınarak ölçtükleri keserler arası mesafenin ÜÇĞ yapılan grup ortalama değerinin kontrol grubuna kıyasla artışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Sonuçlarımız Uysal ve arkadaşlarının bulgularına uygunluk göstermektedir.

Histolojik analizler kemik remodellingin dinamik ve hücrel indeksleri hakkında özgün bilgiler veriyor olsa da yapısal parametreleri iki boyutlu kesitler stereolojik analizi üzerinden, alt katmanlar düzlemsel varsayılarak sağlandığı için, kemik mikro mimarisini ancak sınırlı olarak değerlendirebilmektedir. Buna kıyasla

MBT gibi üç boyutlu görsel teknikler, örneklerde zedelenme olmadan daha büyük hacimli verilerin daha az zamanda incelenebilmesini sağlar. Kemik mikromimarisi değerlendirilebilmesi için MBT verileri literatürde geçerli bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Trabeküler kemik morfolojisinin sayısal olarak tanımlanabilmesi tekniklerine kantitatif morfoloji olarak tanımlanmaktadır. Buna yönelik birçok parametre tanımlanmıştır Bouxsein ve arkadaşları (2010) kemik hacmi kesri, trabeküler sayı, trabeküler aralanma ve trabeküler kalınlık adı verilen dört değişkenin değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmüştür.

Kemik dokusu sertliği mineralizasyon aşaması sırasında kalsiyum ve fosforun hidroksiapatit formunda matrikse yığılması sonucu oluşur. Bu iki mineral kemik içeriğinin yaklaşık %70'ini oluşturur, geriye kalan faz genel olarak kollajenden oluşur. Kemik mineral yoğunluğu kemik doku içerisindeki kalsiyum ve fosfor miktarı ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu kemik kırılma dayanıklılığı gibi farklı methodlarla ölçülebilir. (Almeida Paz I., Bruno L., 2006) Çalışmamızda maksillanın morfolojisi, fonksiyonu değerlendirilerek MBT ile kemik mineral yoğunluğu ölçülmüştür.

Kemik mineral yoğunluğu birim kemik hacminde mineral miktarını ölçen kemik dayanıklılığını belirgin şekilde etkileyen bir belirteçdir (Thanabalan ve ark., 2021). HÜÇG tedavisi sırasında takviye edilen krill yağının maksilladaki yeni kemik oluşumuna etkilerini MBT sonuçlarına göre takviye yapılan grupların kemik mineral yoğunluğu takviye yapılmamış gruba göre sayısal olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu tüm gruplar içerisinde en yüksek kemik mineral yoğunluğuna sahiptir. Sonuçlarımız Fallon ve arkadaşlarının (2014) ve Lukas ve arkadaşlarının (2011) sonuçlarıyla uyumludur. Fallon ve arkadaşları (2014) mineralizasyon yoğunluğunun sadece kortikal kemikte artmış olabileceğini belirtmişlerdir. Lukas ve arkadaşları (2011) sadece DHA takviyesi yapıldığında kemik mineral yoğunluğu ve miktarının geliştiğini, omega-3 ÇDYA takviyesi yapıldığında etki gözlenmediğini tespit etmişlerdir.

Kemik yüzey yoğunluğu segmente alanındaki spesifik kemik yüzeyinin taranan tüm alana oranıdır. Kemik yüzey yoğunluğu bakımından HÜÇG yapılan gruplarında kontrol grubuna göre sayısal olarak artış görülmüş, bu artış krill takviyesi alan gruplarda sadece HÜÇG yapılan gruba göre sayısal olarak daha büyüktür. Gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bu verilere bakılarak krill ekspansiyon grubunun sadece ekspansiyon grubundan yüksek kemik kalitesi ve dayanıklılığı

olduğunu fakat bu farklılığın istatistiksel olarak bir anlamlı olmadığı sonucuna varılabilir.

Kemik hacmi kesri taranan kemik hacminin tüm doku hacmine oranıdır. Çalışmamızda kemik hacim kesri krill ekspansiyon grubu ortalama değeri krill yağı takviyesi yapılmamış gruplara göre sayısal olarak düşük olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel anlamda bir farklılık bulunmamıştır.

Trabeküler sayı taranan birim alandaki trabekül sayısı olarak tanımlanır. Çalışmamızda krill yağı takviyesi yapılmış grupların ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur. Krill ekspansiyon grubu sadece ekspansiyon grubunun ortalama değerine göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur. Krill retansiyon grubunun ortalama değeri ise sadece ekspansiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın miktarda yüksek bulunmuştur.

Trabeküler kalınlık tabekülün içine sığabilecek en büyük kürenin çapının belirlenmesi ve bu kürelerinin çapları ortalamasının alınmasıyla hesaplanır. Çalışmamızda krill takviyesi yapılmış gruplarda ortalama değeri sadece ekspansiyon grubuna kıyasla sayısal olarak yüksek, kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak düşük bulunmuştur.

Trabeküler ayrılma trabeküller arası boşluğa sığabilecek en büyük kürenin belirlenmesi ve bu kürelerin çapları ortalamasının alınmasıyla hesaplanmaktadır. Çalışmamızda krill retansiyon grubu ortalama değeri sadece ekspansiyon ortamala değerine göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük bulunmuştur. Krill retansiyon grubunun ortalama değeri sadece ekspansiyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın miktarda yüksek bulunmuştur.

Trabeküler sayı, trabeküler kalınlık, trabeküler ayrılma ve kemik hacmi kesri kemik anabolik aktivitelerinin belirteçleridir. Verilerimiz değerlendirildiğinde krill yağı takviyesinin kemik doku remodellingi üzerinde yapım tarafına yatkın bir cevap oluşturduğu sonucuna varılabilir. Trabeküler parametrelere incelediğimizde HÜÇG yapılan gruplarda krill yağı takviyesi yapılmış olmasının daha yoğun trabeküler bağlantıya sahip olduğu sonucuna varılabilir. Kontrol grubu trabeküler kalınlık ortalama değerinin girişim yapılan tüm deneklere göre daha yüksek olması bir travma söz konusu olmadan remodellingin devam etmesiyle açıklanabilir. Bu sonuçlar Fallon ve arkadaşlarının (2016) çalışmalarıyla uyumludur. Fallon (2016) trabeküler parametrelerin yükselmesini trabeküller elemanların çubuk şeklinden plaka haline

dönüşmesi şeklinde yorumlamış, bu durumun yaş ile ilişkili kemik kaybına koruyucu etki gösterebileceğini belirtmiştir.

Kemik yüzey yoğunluğu, trabeküler sayı ve kemik mineral yoğunluğu kemik dokusunun mekanik özellikleri hakkında bilgi veren parametrelerdir. Veriler değerlendirildiğinde krill ekspansiyon grubu kontrol grubu ve sadece ekspansiyon grubuna göre daha yoğun ve dayanıklı bir trabekülasyona sahip olduğu sonucuna varılabilir. Krill retansiyon grubu sadece ekspansiyon grubuna kıyasla daha yoğun ve dayanıklı bir trabekülasyona sahip olduğu fakat mineralizasyonu kontrol grubuna göre düşük olduğu sonucuna varılabilir. Bu sonuçlar Fallon (2016) ve Lukas'ın (2011) çalışmalarıyla uyumludur. Lukas (2011) kemik mineralizasyonunun ve mikromimarisinin yeterli seviyelerde olmasının esnek ve kırılmaya dirençli uzun kemik oluşturabileceğini belirtmiş; omega-3 yağ asitlerinden α -linoleik asitin kemik kalitesini geliştiği sonucuna varmıştır.

VEGF önemli bir anjiojenik büyüme faktörüdür ve trabeküler kemiğe komşu osteoblastlardan salgınır. Bu nedenle VEGF antikor boyanması immünoaktif osteoblast markere'ı olarak kabul edilir (Çamili Y., Malkoç S., Taşlıdere A., İleri Z., Güler O., 2022). Yapılan araştırmalarda HÜÇG sırasında VEGF sütün aralanması ile beraber hızlı bir artış gösterdiği ve sonraki süreçte giderek azaldığı gösterilmiştir (Zhang W., Zhu C., Wu Y., Ye D., Wang S., ve ark., 2014). Çalışmamızda VEGF antikoru boyanma yoğunluğuna bakılmış, HÜÇG tedavisi yapılan gruplarda kontrol grubuna göre sayısal olarak yüksek ortalama değere sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlarımız Öztürk ve arkadaşları (2011) ve Karataş (2016) sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

HÜÇG tedavisi neticesinde oluşan yeni kemik yapımı hakkında yapılmış birçok çalışma bulunmasına rağmen süreci hala tam olarak anlayamamıştır. Tedavi sırasında oluşturulan stresle beraber ve midpalatal sütünun ayrılmasıyla enflamasyonla dokuda yıkım artışı olacağı öngörülmüştür. (Arnez ve ark. 2017) Kemik yıkımı kemik remodelling sürecinin bir parçasıdır ve yıkım için osteoklast diferansiyasyonu, proliferasyonu ve aktivasyonu gereklidir. Osteoklast hücresinin olgunlaşması aktivasyonu birçok yolakla ilişkili ve üzerine hala çalışmalar yapılmakta olan bir konudur. Günümüzde bu karmaşık yolakların RANKL RANK ve OPG üzerinden osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi yönettiği düşünülmektedir (Capulli ve ark. 2014; Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil ve ark. 2006).

RANKL osteoklast diferansiyasyonu ve aktivasyonunu düzenleyicisidir.

HÜÇG hakkında yapılan hayvan deneyinde RANKL eksprese eden Tnfsf11 geninin aktivitesinin artarak tedavinin 7. gününde pik yaptığı ve sonrasında azalarak 10. günde HÜÇG yapılmamış gruba göre düşük seviyeye geldiği gösterilmiştir. (Arnez ve ark. 2017) Çalışmamızda kontrol grubu ve sadece HÜÇG yapılan grup RANKL primer antikoru boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak bir fark oluşmadığı bulunmuştur. Krill ekspansiyon grubu RANKL antikoru boyanma yoğunluğu ortalama değeri krill yağı takviyesi yapılmamış gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar Boeyens ve arkadaşlarının (2014) verileriyle uyum göstermektedir. Krill retansiyon grubunun ise RANKL antikoru boyanma yoğunluğu ortalama değeri krill yağı takviyesi yapılmamış gruplara göre sayısal olarak yüksek olduğu görülmüştür. RANKL kemik dokusunda sınırda bulunan osteoblast hücreleri tarafından sentezlenmekte ve remodellingin başlangıç basamağını oluşturmaktadır. Bu sonuçlarda remodelling döngüsünün yıkım kısmının baskılandığı sonucuna varılabilir.

RANK osteoklastların membranında bulunan ve osteoklast diferansiyasyonunu düzenleyen bir reseptördür. HÜÇG üzerine yapılan hayvan deneyinde RANK reseptörü ekspresyonu yapan Tnfrsf11a geninin aparey tatbiki sonrasındaki 7. günde aktivasyonunun pik yaptığı ve sonrasında azalmaya başladığı gösterilmiştir (Arnez ve ark. 2017). Çalışmamızda HÜÇG yapılmış gruplarda RANK primer antikoru boyanma yoğunluğu ortalama değeri yapılmayan gruba göre sayısal olarak yüksek değer sahip olduğu görülmüştür. Krill gıda takviyesi yapılan grupların ortalama değeri sadece HÜÇG yapılan gruba göre sayısal olarak düşük değere sahip olduğu görülmüştür. Bu veriler yorumlandığında HÜÇG sonrası kemik dokudaki olgun osteoklast miktarının krill yağı takviyesiyle artabildiği, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve takviye süresinin osteoklast miktarını etkilemediği sonucuna varılabilir.

OPG osteoblastik hücrelerce salınan ve osteoklast diferansiyasyonunu, aktivasyonunu baskılayan ve osteoklast apoptozisini hızlandıran bir regülatördür. HÜÇG tedavisi iyileşme döneminde osteoklastogenezis sürecini araştıran bir hayvan deneyinde OPG ekspresyonu yapan Tnfrsf11b geninin aktivasyonu 10. güne kadar artış gösterdiği gösterilmiştir (Arnez ve ark. 2017). Çalışmamızda OPG antikoru boyanma yoğunluğu ortalama değeri krill yağı gıda takviyesi yapılan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur. Sadece HÜÇG yapılan grubun OPG antikoru boyanma yoğunluğu ortalama değerindeki büyüklük kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kemik dokudaki OPG

yoğunluğu kemik remodellingin yıkım yönünden baskılandığını gösteren bir marker'dır. Bu verilere baktığımızda HÜÇG tedavisinde krill yağı takviyesi uygulanmasının kemik dokuda osteoklastogenezisi tedavi görmeyen gruptaki kemik dokusuna göre düşürdüğü sonucuna varılabilir. Bununla birlikte HÜÇG tedavisinde süresince veya öncesinde krill yağı takviyesi yapılmasının yapılmamasına kıyasla kemik dokudaki olgun osteoklast miktarını azaltır.

Tartarat dayanıklı fosfataz ile boyanmış kesitlerde pozitif hücrelere sütural osteoklastlar olarak tanımlanmıştır (Koehne ve ark. 2018). TRAP boyanması osteoklast formasyonunu gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Yi ve ark. 2019). Çalışmamızda krill ekspansiyon grubu TRAP boyanma skoru sadece genişletme yapılmış gruba göre sayısal olarak düşük, kontrol grubuna göre sayısal olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar Boeyens ve arkadaşlarının (2014) verileriyle uyumluluk göstermektedir. Verilere bakıldığında HÜÇG tedavisi süresince krill yağı takviyesi yapıldığında, yapılmaması haline kıyasla osteoklast aktivitesinde bir azalma olduğu fakat görülen bu azalmanın istatistiksel bir anlamlılığa sahip olmadığı sonucuna varılabilir.

İmmünohistokimyasal verileri dikkate aldığımızda krill yağı takviyesi ile HÜÇG sonrası midpalatal sütur bölgesinde OPG yoğunluğu istatistiksel olarak artmakta, krill yağı verilmeden HÜÇG tedavisi uygulanan deneklerin kesitlerine kıyasla RANK ve RANKL yoğunluğu azalmakta fakat bu farklılık istatistiksel olarak yeterli miktarda olmamaktadır. Bu verilere bakıldığında krill yağı takviyesinin osteoklast apoptozisini hızlandırdığı ve aktif osteoklast miktarını düşürebildiği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızdaki verilere bakıldığında HÜÇG tedavisi pekiştirme dönemi sonrasında kemik dokusu, girişim yapılmamış bir kemik dokusuyla kıyaslandığında kemik yapımı ve yıkımı miktarının arttığı, trabekülasyonun zayıfladığı ama kemik miktarının arttığı sonucuna varılabilir. İmmünohistokimyasal verilere bakıldığında HÜÇG tedavisi ve pekiştirme dönemi boyunca krill yağı takviyesi yapıldığında takviye yapılmaması durumuna kıyasla kemik dokuda enflamasyonun azaldığı, kemik yıkımının baskılandığı, kemik yapım miktarının arttığı yorumu yapabiliriz. Radyolojik verileri değerlendirdiğimizde immünohistokimyasal sonuçları doğrular şekilde, kemik hacminin doku hacmine kıyasla daha genişlediği, kemik densitesinin ve trabekülasyon yoğunluğunun arttığı sonucuna varılabilir. HÜÇG tedavisi ve pekiştirme dönemi boyunca krill yağı uygulandığında girişim yapılmamış kemik dokusuna kıyasla daha

fazla osteoklast ve osteoklastik aktivite var olduğu fakat daha fazla kemik yapımının olduğu sonucuna varılabilir. Bu veriler radyolojik bulgulara uyumlu şekilde kemik densitesinin arttığı yorumu yapılabilir.

İmmunohistokimyasal verilere bakıldığında HÜÇG öncesinden başlanarak pekiştirme dönemi boyunca krill yağı takviyesi uygulanması uygulanmaması durumuna kıyasla daha az olgun osteoklast miktarı olduğu ve kemik yapımının arttığı sonucuna varılabilir. Radyolojik veriler değerlendirdiğimizde trabeküler yoğunluğu daha yüksek, toplam doku hacmine oranla daha büyük kemik hacmi bulunması immünohistokimyasal verilerle uyumluluk göstermektedir. HÜÇG öncesinden başlanarak pekiştirme dönemi boyunca krill yağı takviyesi yapılması girişim yapılmamış kemik dokuya kıyasla enflamasyonun ve trabekülasyonun artmış olduğu sonucuna varılabilir.

Krill takviyesi yapılan gruplarda kemik mineral yoğunluğu ortalama değeri kontrol grubuna göre sayısal olarak düşük bulunmuştur. Trabekülasyon yoğunluğu ise krill yağı takviyesi yapılan gruplarda kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni osteoklastik aktivitenin tüm iskelet sisteminde baskılanmasına karşın kalsiyum ve fosfor takviyesi yapılmamış olması olabilir. TRAP boyanma skoru ve VEGF antikor boyanma yoğunluğu değerleri en yüksek olan grup krill retansiyon grubu olmuştur. Krill yağı takviyesinin tedavi başında yapılması trabekülasyonu arttırdığı ve sonrasında verilen ortopedik kuvvetin maksilla içerisinde daha fazla hematoma ve mikroçatlak oluşturmuş olabileceği sonucuna varılabilir. Bir anjiogenez büyüme faktörü olan VEGF daha fazla osteoklastik ve osteoblastik differansiasyona neden olmuş olabilir. Trabeküler ayrılma, spesifik kemik yüzeyi verileri bu yorumla uyumluluk göstermektedir. Trabeküler kemik içerisinde damarlanmanın artması kemik elastisitesini arttırabileceği ve retansiyon döneminde yeni kemik dokunun daha elastik olması relaps miktarını arttırabileceği sonucuna varılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Oral gavaj yöntemi ile takviye edilen krill yağı ekstresinin hızlı üst çene genişletmesi sonrası yeni kemik doku oluşumu üzerine etkilerini radyolojik, histomorfolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendiren bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Midpalatal sütur aralanması için uygulanan genişletme apareyleri ile keserler arasında diastema oluşturulmuş, klinik olarak keserlerde belirlenen bu değişiklik histomorfometrik olarak molar bölgede istatistiksel olarak görülmemiştir.
2. MBT verilerine göre kemik mineral yoğunluğu bakımından gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir.
3. MBT verilerine göre krill yağı takviyesi yapılan gruplarda trabeküler ayrılma parametresinde sadece ekspansiyon yapılan gruba göre düşük bulunmuştur.
4. MBT verilerine göre krill yağı takviyesi yapılan gruplarda trabeküler sayı parametresinde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.
5. İmmünohistokimyasal incelemeye göre HÜÇG tedavisi boyunca krill yağı takviyesi yapılan grupta RANKL primer antikoru boyanma yoğunluğu kontrol grubu ve sadece ekspansiyon yapılan gruba göre düşük bulunmuştur.
6. İmmünohistokimyasal incelemeye göre krill yağı takviyesi yapılan gruplarda OPG primer antikoru boyanma yüzdesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlar, krill yağı takviyesi yapılan gruplarda trabekülasyon yoğunluğu ve antikor aktiviteleri göz önünde bulundurulduğunda, krill yağı gıda takviyesinin HÜÇG tedavisi sonrası oluşan yeni kemik doku kalitesini arttırabileceğini düşündürmektedir. Krill yağının HÜÇG tedavisi öncesinde kullanılması oluşan yeni kemik dokusunu damarlanmasının arttırdığı sonucuna varılabilir.

Diyetteki ω -6: ω -3 yağ asidi oranının azaltılması HÜÇG sonrası sütural bölgedeki kemik mikro mimarisini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir. Omega-3 kaynağının tipinin, sadece retansiyon döneminde kullanılmasının, kalsiyum ve fosfor takviyesiyle beraber kullanılmasının oluşan yeni kemik dokuya etkilerinin daha ileri değerlendirmeler ve deneysel araştırmalar ile tespit edilmesi çalışmaya değer konulardır.

KAYNAKÇA

- Aarden, E. M., Nijweide, P. J., & Burger, E. H. (1994). Function of osteocytes in bone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 55(3), 287-299.
- Akbulut, N., & Bıçakçı, A. (2018). Maksilla ve Midpalatal Süturun Gelişimi, Anatomisi ve Çevre Anatomik Oluşumlar. *Türkiye Klinikleri*, 1-8.
- Akkurt A, Öner BS, Keskin Oruç K, & Gündüz Arslan S. (2018). Kötü Alışkanlıklar ve Sebep Olduğu Ortodontik Problemler ve Tedavileri. *Türkiye Klinikleri*, 45-49.
- Aksakallı, S., Ezirganlı, Ş., Birlik, M., Kazancıoğlu, H. O., & Aydın, M. Ş. (2020). Effect of Grape Seed Extract on Bone Formation in The Expanded Inter-premaxillary Suture. *Meandros Medical and Dental Journal*, 21(1), 34-40.
- Alam, S. Q., Kokkinos, P. P., & Alam, B. S. (1993). Fatty acid composition and arachidonic acid concentrations in alveolar bone of rats fed diets with different lipids. *Calcified Tissue International*, 53(5), 330-332.
- A Lima Filho, R. M., Maria Bolognese, A., & Letícia Lima, A. (2005). Long-term Clinical Outcome of Rapid Maxillary Expansion as the Only Treatment Performed in Class I Malocclusion. *Angle Orthodontist*, 75, 416.
- Almeida Paz, I., & Bruno, L. (2006). Bone mineral density: review. *Revista Brasileira de Ciência Avícola*, 8(2), 69-73. <https://doi.org/10.1590/S1516-635X2006000200001>
- Andersen, T. L., Sondergaard, T. E., Skorzynska, K. E., Dagnaes-Hansen, F., Plesner, T. L., Hauge, E. M., Plesner, T., & Delaisse, J. M. (2009). A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *American Journal of Pathology*, 174(1), 239-247. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080627>
- Andreollo, N. A., Santos, E. F. dos, Araújo, M. R., & Lopes, L. R. (2012). Rat's age versus human's age: what is the relationship? *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery* (C. 25, Issue 1, ss. 49-51). <https://doi.org/10.1590/s0102-67202012000100011>
- Anez-Bustillos, L., Cowan, E., Cubria, M. B., Villa-Camacho, J. C., Mohamadi, A., Dao, D. T., Pan, A., Fell, G. L., Baker, M. A., Nandivada, P., Nazarian, A., & Puder, M. (2019). Effects of dietary omega-3 fatty acids on bones of healthy mice. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(5), 2145-2154. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.036>
- Angelieri, F., Franchi, L., Cevidanes, L. H. S., Bueno-Silva, B., & McNamara, J. A. (2016). Prediction of rapid maxillary expansion by assessing the maturation of the midpalatal suture on cone beam CT. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 21(6), 115-125. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.21.6.115-125.sar>
- Arat, Z. M., Gökalp, H., Atasever, T., & Türkkahraman, H. (2003). 99mTechnetium-labeled methylene diphosphonate uptake in maxillary bone during and after rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 73(5), 545-549. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2003\)073<0545:MMDUIM>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2003)073<0545:MMDUIM>2.0.CO;2)
- Arnez, M. F. M., Ribeiro, L. S. N., Barretto, G. D., Monteiro, P. M., Ervolino, E., & Stuardi, M. B. S. (2017). RANK/RANKL/OPG Expression in Rapid Maxillary Expansion. *Brazilian Dental Journal*, 28(3), 296-300. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601116>
- Aslan G. (2018). Üst Hava Yolu Darlıkları Çene ve Yüz Gelişimini Nasıl Etkiler? *Türkiye Klinikleri*.
- Aslan, G., & Çelikoyar, M. (2018). Üst Hava Yolu Darlıkları Çene ve Yüz

- Gelişimini Nasıl Etkiler? *Türkiye Klinikleri*, 4(2), 22-27.
- Aubin, J. E. (1998). Advances in the osteoblast lineage. *Biochemistry and Cell Biology*, 76(6), 899-910. <https://doi.org/10.1139/bcb-76-6-899>
- Aubin, J. E., & Bonnelye, E. (2000). Osteoprotegerin and its Ligand: A New Paradigm for Regulation of Osteoclastogenesis and Bone Resorption. *Osteoporosis International*, 11(11), 905-913. <https://doi.org/10.1007/s001980070028>
- Aydın, İ. B. (2013). Sıçanlarda hızlı üst çene genişletmesi sonrası vasküler epitelyal büyüme faktörünün nano taşıyıcılarla uygulanması ile üst çene sutureal bölgesinde oluşan değişikliklerin incelenmesi [Doktora Tezi]. Yeditepe Üniversitesi.
- Azuma, M., Cardoso, C., Cantiga-Silva, C., de Oliveira, P. H., Jacinto, R., Andrada, A., & Cintra, L. (2020). The use of omega-3 fatty acids in the treatment of oral diseases. *Oral Diseases*, 28. <https://doi.org/10.1111/odi.13667>
- Babacan, H., Doruk, C., & Bicakci, A. A. (2010). Pulpal blood flow changes due to rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 80(6), 1136-1140. <https://doi.org/10.2319/031010-139.1>
- Baydas, B., Yavuz, I., Uslu, H., Dagsuyu, I. M., & Ceylan, I. (2006). Nonsurgical rapid maxillary expansion effects on craniofacial structures in young adult females. A bone scintigraphy study. *The Angle Orthodontist*, 76(5), 759-767. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2006\)076\[0759:NRMEEO\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2006)076[0759:NRMEEO]2.0.CO;2)
- Baysal, A., Karadede, I., Hekimoglu, S., Ucar, F., Ozer, T., Veli, I., & Uysal, T. (2012). Evaluation of root resorption following rapid maxillary expansion using cone-beam computed tomography. *Angle Orthodontist*, 82(3), 488-494. <https://doi.org/10.2319/060411-367.1>
- Behlfelt, K., Linder-Aronson, S., McWilliam, " J, Neander, " P, & Laage-Hellman, J. (1989). Dentition in children with enlarged tonsils compared to control children. *European Journal of Orthodontia* (C. 11, Issue I9W).
- Bendyk, A., Marino, V., Zilm, P. S., Howe, P., & Bartold, P. M. (2009). Effect of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental periodontitis in the mouse. *Journal of Periodontal Research*, 44(2), 211-216. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01108.x>
- Betts, N. J. (2016). Surgically Assisted Maxillary Expansion. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 24(1), 67-77. <https://doi.org/10.1016/j.cxom.2015.10.003>
- Bicakci, A. A., Agar, U., Hasan Babacan, :, & Doruk, C. (2005). Nasal Airway Changes Due to Rapid Maxillary Expansion Timing. İçinde *Angle Orthodontist* (C. 75, Issue 1). <http://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-pdf/75/1/1/1375133/0003-3219>
- Biederman, W. (1973). Rapid correction of Class 3 malocclusion by midpalatal expansion. *American Journal of Orthodontics*, 63(1), 47-55. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(73\)90109-7](https://doi.org/10.1016/0002-9416(73)90109-7)
- Bishara, S. E., & Staley, R. N. (1987a). Maxillary expansion: clinical implications. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 91(1), 3-14. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(87\)90202-2](https://doi.org/10.1016/0889-5406(87)90202-2)
- Bishara, S. E., & Staley, R. N. (1987b). Maxillary expansion: clinical implications. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent*

- Societies, and the American Board of Orthodontics*, 91(1), 3-14.
[https://doi.org/10.1016/0889-5406\(87\)90202-2](https://doi.org/10.1016/0889-5406(87)90202-2)
- Boeyens, J. C. A., Deepak, V., Chua, W. H., Kruger, M. C., Joubert, A. M., & Coetzee, M. (2014). Effects of ω 3- and ω 6-polyunsaturated fatty acids on RANKL-induced osteoclast differentiation of RAW264.7 cells: A comparative in vitro study. *Nutrients*, 6(7), 2584-2601. <https://doi.org/10.3390/nu6072584>
- Bonewald, L. F. (2007). Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1116, 281-290.
<https://doi.org/10.1196/annals.1402.018>
- Bouxsein, M. L., Boyd, S. K., Christiansen, B. A., Guldberg, R. E., Jepsen, K. J., & Müller, R. (2010). Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. İçinde *Journal of Bone and Mineral Research* (C. 25, Issue 7, ss. 1468-1486). <https://doi.org/10.1002/jbmr.141>
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342. <https://doi.org/10.1038/nature01658>
- Brossman, R. E., Bennett, C. G., & Merow, W. W. (1973). Facioskeletal remodelling resulting from rapid palatal expansion 1n the monkey (macaca cynomolgus). İçinde *Archs oral Bid* (C. 18). Pergamon Press.
- Burri, L., Hoem, N., Banni, S., & Berge, K. (2012). Marine Omega-3 Phospholipids: Metabolism and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 15401-15419. <https://doi.org/10.3390/ijms131115401>
- Burri, L., & Johnsen, L. (2015). Krill products: An overview of animal studies. İçinde *Nutrients* (C. 7, Issue 5, ss. 3300-3321). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/nu7053300>
- Büyük, S. K., Ramoglu, S. I., & Sonmez, M. F. (2016a). The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *European Journal of Orthodontics*, 38(3), 281-285. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjv045>
- Büyük, S. K., Ramoglu, S. I., & Sonmez, M. F. (2016b). The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *European Journal of Orthodontics*, 38(3), 281-285. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjv045>
- Cameron, C. G., Franchi, L., Baccetti, T., & McNamara, J. A. (2002). Long-term effects of rapid maxillary expansion: a posteroanterior cephalometric evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 121(2), 129-135; quiz 193. <https://doi.org/10.1067/mod.2002.120685>
- Çamili, Y., Malkoç, S., Taşlıdere, A., Ileri, Z., & Guler, O. C. (2022). Effects of teriparatide on bone formation in rats with experimentally induced premaxillary expansion. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 27(3), e2220370.
<https://doi.org/10.1590/2177-6709.27.3.e2220370.oar>
- Canan, S., & Şenışık, N. E. (2017). Comparison of the treatment effects of different rapid maxillary expansion devices on the maxilla and the mandible. Part 1: Evaluation of dentoalveolar changes. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 151(6), 1125-1138. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2016.11.022>
- Cao, X., & Chen, D. (2005a). The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene*, 357(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.06.017>

- Cao, X., & Chen, D. (2005b). The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene*, 357(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.06.017>
- Capulli, M., Paone, R., & Rucci, N. (2014). Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 561, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.003>
- Cassidy, K. M., Harris, E. F., Tolley, E. A., & Keim, R. G. (1998). Genetic influence on dental arch form in orthodontic patients. *The Angle Orthodontist*, 68(5), 445-454. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1998\)068<0445:GIODAF>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1998)068<0445:GIODAF>2.3.CO;2)
- Cheng, Y., Sun, J., Zhou, Z., Pan, J., Zou, S., & Chen, J. (2018). Effects of lactoferrin on bone resorption of midpalatal suture during rapid expansion in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 154(1), 115-127. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.09.020>
- Chung, C. H., & Font, B. (2004). Skeletal and dental changes in the sagittal, vertical, and transverse dimensions after rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 126(5), 569-575. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.10.035>
- Datta, H. K., Ng, W. F., Walker, J. A., Tuck, S. P., & Varanasi, S. S. (2008). The cell biology of bone metabolism. *Journal of Clinical Pathology*, 61(5), 577-587. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.048868>
- Debbase, I. P. ', & Rochester, " ". (t.y.). *A Cephalometric And Histologic Study Of The Effect Of Orthodontic Expansion Of The Midpalatal Suture Of The Cat*".
- Delaire, J. (1997). Maxillary development revisited: relevance to the orthopaedic treatment of Class III malocclusions*. İçinde *European Journal of Orthodontics* (C. 19). European Orthodontic Society. <https://academic.oup.com/ejo/article/19/3/289/431758>
- Doğru, M., Şahin, S., Kıralp, S., Hamamcı, O., Karadede, İ., & Yeşil, M. A. (2004). Geçmişten günümüze rapid maksiller ekspansiyon. *Türk Ortodonti Derneği*, 17(2), 233-240.
- Dou, Y., Wang, Y., Chen, Z., Yu, X., & Ma, D. (2022). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid on bone health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Science & Nutrition*, 10(1), 145-154. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2655>
- Fallon, E. M., Nazarian, A., Nehra, D., Pan, A. H., O'Loughlin, A. A., Nose, V., & Puder, M. (2014). The effect of docosahexaenoic acid on bone microstructure in young mice and bone fracture in neonates. *Journal of Surgical Research*, 191(1), 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.005>
- Fang, J., Zhu, Y. Y., Smiley, E., Bonadio, J., Rouleau, J. P., Goldstein, S. A., McCauley, L. K., Davidson, B. L., & Roessler, B. J. (1996). Stimulation of new bone formation by direct transfer of osteogenic plasmid genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(12), 5753-5758. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.12.5753>
- Faulkner, R. A., Bailey, D. A., Drinkwater, D. T., Wilkinson, A. A., Houston, C. S., & McKay, H. A. (1993). Regional and total body bone mineral content, bone mineral density, and total body tissue composition in children 8-16 years of age. *Calcified Tissue International*, 53(1), 7-12. <https://doi.org/10.1007/BF01352007>
- Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil, I., Alobera-Gracia, M. A., del-Canto-Pingarrón, M., & Blanco-Jerez, L. (2006). Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Medicina Oral*,

- Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 11(1), E47-51.
- Frost, H. M. (1990). Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's Law: The bone modeling problem. *The Anatomical Record*, 226(4), 403-413. <https://doi.org/10.1002/ar.1092260402>
- Gabriel, O., Filho, S., Tulio, /, Lara, S., Cristina Da Silva, H., & Antônio Bertoz, F. (2006). Post Expansion Evaluation of the Midpalatal Suture in Children Submitted to Rapid Palatal Expansion: a CT Study. İçinde *The Journal of Pediatric Dentistry* (C. 31, Issue 2).
- Garib, D. G., Fernando, J., Henriques, C., Guedes Carvalho, P. E., Simone, :, & Gomes, C. (2007). Longitudinal Effects of Rapid Maxillary Expansion A Retrospective Cephalometric Study. *Angle Orthodontist*, 77(3), 442. <https://doi.org/10.2319/121405-439>
- Garrett, B. J., Caruso, J. M., Rungcharassaeng, K., Farrage, J. R., Kim, J. S., & Taylor, G. D. (2008). Skeletal effects to the maxilla after rapid maxillary expansion assessed with cone-beam computed tomography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 134(1), 8-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.06.004>
- Geiger, F., Bertram, H., Berger, I., Lorenz, H., Wall, O., Eckhardt, C., Simank, H. G., & Richter, W. (2005). Vascular endothelial growth factor gene-activated matrix (VEGF 165-GAM) enhances osteogenesis and angiogenesis in large segmental bone defects. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(11), 2028-2035. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050701>
- Geran, R. G., McNamara, J. A., Baccetti, T., Franchi, L., & Shapiro, L. M. (2006). A prospective long-term study on the effects of rapid maxillary expansion in the early mixed dentition. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(5), 631-640. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.01.020>
- Gianoni-Capenakas, S., Flores-Mir, C., Vich, M. L., & Pacheco-Pereira, C. (2021). Oropharyngeal 3-dimensional changes after maxillary expansion with 2 different orthodontic approaches. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 159(3), 352-359. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.05.013>
- Graber L, Vanarsdall R, Vig K, & Huang G. (2016a). *orthodontics current principles* (1. bs).
- Gray, L. P., & Australia, W. (t.y.). *Results of 310 cases of rapid maxillary expansion selected for medical reasons**.
- Gregório, L., de Medeiros Alves, A. C., de Almeida, A. M., Naveda, R., Janson, G., & Garib, D. (2019). Cephalometric evaluation of rapid and slow maxillary expansion in patients with BCLP: Secondary data analysis from a randomized clinical trial. *The Angle Orthodontist*, 89(4), 583-589. <https://doi.org/10.2319/081018-589.1>
- Griel, A. E., Kris-Etherton, P. M., Hilpert, K. F., Zhao, G., West, S. G., & Corwin, R. L. (2007). An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutrition Journal*, 6, 2. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-2>
- Gungor, A.-Y., Türkkahraman, H., Baykul, T., & Alkis, H. (2012). Comparison of the effects of rapid maxillary expansion and surgically assisted rapid maxillary expansion in the sagittal, vertical, and transverse planes. *Medicina Oral*,

- Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 17(2), e311-9.
<https://doi.org/10.4317/medoral.17389>
- Haas AJ. (1961). Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening of the midpalatal suture. *The Angle Orthodontics*, 31, 73-90.
- Haas, A. J., & Falls, D. D. S. C. (1970). Palatal expansion: Just the beginning of dentofacial orthopedics. *American Journal of ORTHODONTICS* (C. 57, Issue 3).
- Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. I. (2006). Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092, 385-396.
<https://doi.org/10.1196/annals.1365.035>
- Halicioğlu, Y. D. D. K. & Yavuz, D. D. İ. (2011). Literatür derlemesi: üst çene genişletmesinde apareyler ve felsefeler. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2011 (4) , 32-39 . Retrieved from
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunidfd/issue/2477/31691>
- Hanson, M. L., Barnard, L. W., & Case, J. L. (1970). Tongue-thrust in preschool children. *American Journal of Orthodontics*, 57(1), 15-22.
[https://doi.org/10.1016/0002-9416\(70\)90201-0](https://doi.org/10.1016/0002-9416(70)90201-0)
- Han, U. A., Kim, Y., & Park, J. U. (2009). Three-dimensional finite element analysis of stress distribution and displacement of the maxilla following surgically assisted rapid maxillary expansion. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 37(3), 145-154. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2008.10.002>
- Harrison, J. E., & Ashby, D. (2001). Orthodontic treatment for posterior crossbites. İçinde J. E. Harrison (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000979>
- Hesse, K. L., Artun, J., Joondeph, D. R., & Kennedy, D. B. (1997). Changes in condylar position and occlusion associated with maxillary expansion for correction of functional unilateral posterior crossbite. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 111(4), 410-418.
[https://doi.org/10.1016/s0889-5406\(97\)80023-6](https://doi.org/10.1016/s0889-5406(97)80023-6)
- Ingervall, B., & Thilander, B. (1975). Activity of temporal and masseter muscles in children with a lateral forced bite. *The Angle Orthodontist*, 45(4), 249-258.
[https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1975\)045<0249:AOTAMM>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1975)045<0249:AOTAMM>2.0.CO;2)
- Irgin, C., Çörekçi, B., Ozan, F., Halicioğlu, K., Toptaş, O., Birinci Yildirim, A., Türker, A., & Yilmaz, F. (2016). Does stinging nettle (*Urtica dioica*) have an effect on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture? *Archives of Oral Biology*, 69, 13-18.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.05.003>
- Işeri, H., & Özsoy, S. (2004). Semirapid maxillary expansion--a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *The Angle Orthodontist*, 74(1), 71-78. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2004\)074<0071:SMESOL>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2004)074<0071:SMESOL>2.0.CO;2)
- Işeri, H., Tekkaya, A. E., Öztan, Ö., & Bilgiç, S. (1998). Biomechanical effects of rapid maxillary expansion on the craniofacial skeleton, studied by the finite element method. *European Journal of Orthodontics*, 20(4), 347-356.
<https://doi.org/10.1093/ejo/20.4.347>
- Iwami-Morimoto, Y., Yamaguchi, K., & Tanne, K. (1999). Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*, 69(4), 365-371. <https://doi.org/10.1043/0003->

3219(1999)069<0365:IODNPF>2.3.CO;2

- Jafari, A., Sadashiva Shetty, K., & Kumar, M. (2003). Study of Stress Distribution and Displacement of Various Craniofacial Structures Following Application of Transverse Orthopedic Forces-A Three-dimensional FEM Study. *İçinde Angle Orthodontist* (C. 73, Issue 1). <http://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-pdf/73/1/12/1374448/0003-3219>
- Junqueira LC, & Carneiro J. (2016). *Bone* (Mescher AL, Ed.; 14. bs).
- Kajjarabille, N., Díaz-Castro, J., Hijano, S., López-Frías, M., López-Aliaga, I., & Ochoa, J. J. (2013). A new insight to bone turnover: role of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 589641. <https://doi.org/10.1155/2013/589641>
- Kalish, B. T., Fallon, E. M., & Puder, M. (2012). A tutorial on fatty acid biology. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(4), 380-388. <https://doi.org/10.1177/0148607112449650>
- Kanekawa, M., & Shimizu, N. (1998). Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 114(6), 646-653. [https://doi.org/10.1016/s0889-5406\(98\)70196-9](https://doi.org/10.1016/s0889-5406(98)70196-9)
- Kara, M. I., Altan, A. B., Sezer, U., Erdoğan, M. Ş., Inan, S., Ozkut, M., & Nalcacı, R. (2012). Effects of Ginkgo biloba on experimental rapid maxillary expansion model: a histomorphometric study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(6), 712-718. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.03.007>
- Karatas, O. H., Toy, E., Demir, A., Toy, H., & Kozacioglu, S. (2016). Effects of strontium ranelate on suture bone formation: a histological and immunohistochemical study. *Australian Orthodontic Journal*, 32(2), 139-147.
- Katsimbri, P. (2017). The biology of normal bone remodelling. *European Journal of Cancer Care*, 26(6), e12740. <https://doi.org/10.1111/ecc.12740>
- Kazancıoğlu, H. O., Aksakalli, S., Ezirganli, S., Birlik, M., Esrefoglu, M., & Acar, A. H. (2015). Effect of caffeic acid phenethyl ester on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 6483-6488. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97797>
- Kesavalu, L., Vasudevan, B., Raghu, B., Browning, E., Dawson, D., Novak, J. M., Correll, M. C., Steffen, M. J., Bhattacharya, A., Fernandes, G., & Ebersole, J. L. (2006). Omega-3 fatty acid effect on alveolar bone loss in rats. *Journal of Dental Research*, 85(7), 648-652. <https://doi.org/10.1177/154405910608500713>
- Kiki A. (2018). Hızlı Üst Çene Genişletmesinin Medikal Açıdan Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri*, 4(3), 28-34.
- Kiki, A., & Erdem, E. (2006). Tavşanlarda MAksiller Genişletme ve Relaps: Deneysel Çalışma. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 3, 7-13.
- Koehne, T., Kahl-Nieke, B., Amling, M., & Korbmacher-Steiner, H. (2018). Inhibition of bone resorption by bisphosphonates interferes with orthodontically induced midpalatal suture expansion in mice. *Clinical Oral Investigations*, 22(6), 2345-2351. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2335-z>
- Kokkinos, P. P., Shaye, R., Alam, B. S., & Alam, S. Q. (1993). Dietary lipids, prostaglandin E2 levels, and tooth movement in alveolar bone of rats. *Calcified Tissue International*, 53(5), 333-337. <https://doi.org/10.1007/BF01351839>

- Koudstaal, M. J., Wolvius, E. B., Schulten, A. J. M., Hop, W. C. J., & van der Wal, K. G. H. (2009). Stability, tipping and relapse of bone-borne versus tooth-borne surgically assisted rapid maxillary expansion; a prospective randomized patient trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(4), 308-315. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.02.012>
- Kruger, M. C., Coetzee, M., Haag, M., & Weiler, H. (2010a). Long-chain polyunsaturated fatty acids: Selected mechanisms of action on bone. İçinde *Progress in Lipid Research* (C. 49, Issue 4, ss. 438-449). <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2010.06.002>
- Kruger, M. C., Coetzee, M., Haag, M., & Weiler, H. (2010b). Long-chain polyunsaturated fatty acids: selected mechanisms of action on bone. *Progress in Lipid Research*, 49(4), 438-449. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2010.06.002>
- Kumar S, Khanum A, Rahman SN, & Bano N. (2017). Comparative Biomechanics of Labial versus Lingual Fixed Appliances-A Review. *Jdor Journal*.
- Kurol, J., & Berglund, L. (1992). Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *European Journal of Orthodontics*, 14(3), 173-179. <https://doi.org/10.1093/ejo/14.3.173>
- Kutin, G., & Hawes, R. R. (1969). Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions. *American Journal of Orthodontics*, 56(5), 491-504. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(69\)90210-3](https://doi.org/10.1016/0002-9416(69)90210-3)
- Kwantes, J. M., & Grundmann, O. (2015). A Brief Review of Krill Oil History, Research, and the Commercial Market. İçinde *Journal of Dietary Supplements* (C. 12, Issue 1, ss. 23-35). Informa Healthcare. <https://doi.org/10.3109/19390211.2014.902000>
- Lagravère, M. O., Carey, J., Heo, G., Toogood, R. W., & Major, P. W. (2010). Transverse, vertical, and anteroposterior changes from bone-anchored maxillary expansion vs traditional rapid maxillary expansion: a randomized clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 137(3), 304.e1-12; discussion 304-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.09.016>
- Lagravere, M. O., Major, P. W., Flores-Mir, C., & Orth, C. (2005). Long-Term Dental Arch Changes After Rapid Maxillary Expansion Treatment: A Systematic Review. İçinde *Angle Orthodontist* (C. 75, Issue 2).
- Landes, C. A., Laudemann, K., Schübel, F., Petruchin, O., MacK, M., Kopp, S., & Sader, R. A. (2009). Comparison of tooth- and bone-borne devices in surgically assisted rapid maxillary expansion by three-dimensional computed tomography monitoring: Transverse dental and skeletal maxillary expansion, segmental inclination, dental tipping, and vestibular bone resorption. *Journal of Craniofacial Surgery*, 20(4), 1132-1141. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181abb430>
- Lau, B. Y. Y., Ward, W. E., Kang, J. X., & Ma, D. W. L. (2009). Femur EPA and DHA are correlated with femur biomechanical strength in young fat-1 mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(6), 453-461. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.05.004>
- Le, H. D., Fallon, E. M., Kalish, B. T., de Meijer, V. E., Meisel, J. A., Gura, K. M., Nose, V., Pan, A. H., Bistrrian, B. R., & Puder, M. (2013). The effect of varying ratios of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the prevention and reversal of biochemical essential fatty acid deficiency in a murine model.

- Metabolism*, 62(4), 499-508. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.10.003>
- Li, J., Wang, X., Wang, Y., Lu, C., Zheng, D., & Zhang, J. (2019). Isoquercitrin, a flavonoid glucoside, exerts a positive effect on osteogenesis in vitro and in vivo. *Chemico-Biological Interactions*, 297, 85-94. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.10.018>
- Lima Filho, R. M. A., Lima, A. C., & Carlos De Oliveira Ruellas, A. (2003). Spontaneous Correction of Class II Malocclusion After Rapid Palatal Expansion. *Içinde Angle Orthodontist* (C. 73, Issue 6). <http://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-pdf/73/6/745/1376487/0003-3219>
- Linder-Aronson, S., & Lindgren, J. (1979). The skeletal and dental effects of rapid maxillary expansion. *British Journal of Orthodontics*, 6(1), 25-29. <https://doi.org/10.1179/bjo.6.1.25>
- Lindner, A., & Modéer, T. (1989). Relation between sucking habits and dental characteristics in preschoolchildren with unilateral cross-bite. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 97(3), 278-283. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1989.tb01613.x>
- Lione, R., Ballanti, F., Franchi, L., Baccetti, T., & Cozza, P. (2008). Treatment and posttreatment skeletal effects of rapid maxillary expansion studied with low-dose computed tomography in growing subjects. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134(3), 389-392. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.05.011>
- Li, Y., Seifert, M. F., Lim, S.-Y., Salem, N., & Watkins, B. A. (2010a). Bone mineral content is positively correlated to n-3 fatty acids in the femur of growing rats. *The British Journal of Nutrition*, 104(5), 674-685. <https://doi.org/10.1017/S0007114510001133>
- Li, Y., Seifert, M. F., Lim, S. Y., Salem, N., & Watkins, B. A. (2010b). Bone mineral content is positively correlated to n-3 fatty acids in the femur of growing rats. *British Journal of Nutrition*, 104(5), 674-685. <https://doi.org/10.1017/S0007114510001133>
- Lukas, R., Gigliotti, J. C., Smith, B. J., Altman, S., & Tou, J. C. (2011). Consumption of different sources of omega-3 polyunsaturated fatty acids by growing female rats affects long bone mass and microarchitecture. *Bone*, 49(3), 455-462. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.05.029>
- Lux, C. J., Conradt, C., Burden, D., Komposch, G., (2004). Transverse development of the craniofacial skeleton and dentition between 7 and 15 years of age--a longitudinal postero-anterior cephalometric study. *European journal of orthodontics*, 31-42, 26(1)
- Magnusson, A., Bjerklin, K., Kim, H., Nilsson, P., & Marcusson, A. (2013). Three-dimensional computed tomographic analysis of changes to the external features of the nose after surgically assisted rapid maxillary expansion and orthodontic treatment: A prospective longitudinal study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(3), 404-413. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.04.013>
- Marshall, S. D., Southard, K. A., & Southard, T. E. (2005). Early Transverse Treatment. *Seminars in Orthodontics*, 11(3), 130-139. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2005.04.006>
- McCarthy, T. L., Pham, T. H., Knoll, B. I., & Centrella, M. (2007). Prostaglandin E2 increases transforming growth factor-beta type III receptor expression through CCAAT enhancer-binding protein delta in osteoblasts. *Molecular*

- Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 21(11), 2713-2724.
<https://doi.org/10.1210/me.2007-0210>
- McLeod, L., Hernández, I. A., Heo, G., & Lagravère, M. O. (2016). Condylar positional changes in rapid maxillary expansion assessed with cone-beam computer tomography. *International Orthodontics*, 14(3), 342-356.
<https://doi.org/10.1016/j.ortho.2016.07.006>
- McNamara, A., Brudon, W., & Kokich, V. (2001). *Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. Needham Press.
- McNamara, J. A., Lione, R., Franchi, L., Angelieri, F., Cevitanes, L. H. S., Darendeliler, M. A., & Cozza, P. (2015a). The role of rapid maxillary expansion in the promotion of oral and general health. İçinde *Progress in Orthodontics* (C. 16, Issue 1, ss. 1-7). Springer Berlin Heidelberg.
<https://doi.org/10.1186/s40510-015-0105-x>
- McNamara, J. A., Lione, R., Franchi, L., Angelieri, F., Cevitanes, L. H. S., Darendeliler, M. A., & Cozza, P. (2015b). The role of rapid maxillary expansion in the promotion of oral and general health. İçinde *Progress in Orthodontics* (C. 16, Issue 1, ss. 1-7). Springer Berlin Heidelberg.
<https://doi.org/10.1186/s40510-015-0105-x>
- Melsen, B. (1975). Palatal growth studied on human autopsy material. A histologic microradiographic study. *American Journal of Orthodontics*, 68(1), 42-54.
[https://doi.org/10.1016/0002-9416\(75\)90158-x](https://doi.org/10.1016/0002-9416(75)90158-x)
- Melsen, B., Stensgaard, K., & Pedersen, J. (1979). Sucking habits and their influence on swallowing pattern and prevalence of malocclusion. *European Journal of Orthodontics*, 1(4), 271-280. <https://doi.org/10.1093/ejo/1.4.271>
- Mew, J. (1997). Rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 67(6), 404.
[https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1997\)067<0404:RME>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1997)067<0404:RME>2.3.CO;2)
- Miyawaki, S., & Forbes, D. P. (1987). The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the Sprague-Dawley rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 92(2), 123-133.
[https://doi.org/10.1016/0889-5406\(87\)90367-2](https://doi.org/10.1016/0889-5406(87)90367-2)
- Morndal O. The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue. *Eur J Orthod* 1987; 9:288-94.
- Mosley, J. R. (t.y.). Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 37(2), 189-199.
- Murray, J. M., & Cleall, J. F. (1971). Early tissue response to rapid maxillary expansion in the midpalatal suture of the rhesus monkey. *Journal of Dental Research*, 50(6), 1654-1660. <https://doi.org/10.1177/00220345710500065101>
- Nakanishi, A., Iitsuka, N., & Tsukamoto, I. (2013). Fish oil suppresses bone resorption by inhibiting osteoclastogenesis through decreased expression of M-CSF, PU.1, MITF and RANK in ovariectomized rats. *Molecular Medicine Reports*, 7(6), 1896-1903. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1446>
- Nakashima, T., Hayashi, M., Fukunaga, T., Kurata, K., Oh-Hora, M., Feng, J. Q., Bonewald, L. F., Kodama, T., Wutz, A., Wagner, E. F., Penninger, J. M., & Takayanagi, H. (2011). Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature Medicine*, 17(10), 1231-1234.
<https://doi.org/10.1038/nm.2452>
- Nerder, P. H., Bakke, M., & Solow, B. (1999). The functional shift of the mandible

- in unilateral posterior crossbite and the adaptation of the temporomandibular joints: A pilot study. *European Journal of Orthodontics*, 21(2), 155-166.
<https://doi.org/10.1093/ejo/21.2.155>
- Ngan P., Yiu C., Hu A., Hagg U., Wei S.H.Y, Günel E., (1998) Cephalometric and occlusal changes following maxillary expansion and protraction. *European Journal of Ortodontics*, 20, 237-54.
- Nihat AKBULUT, & Ali Altuğ BIÇAKÇI. (2018). Maksilla ve Midpalatal Süturun Gelişimi, Anatomisi ve Çevre Anatomik Oluşumlar. *Türkiye Klinikleri*.
- Oulis, C. J., Vadiakas, G. P., Ekonomides, J., & Dratsa, J. (1994). The effect of hypertrophic adenoids and tonsils on the development of posterior crossbite and oral habits. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 18(3), 197-201.
- Ozan, F., Corekci, B., Toptas, O., Halicioglu, K., Irgin, C., Yilmaz, F., & Hezenci, Y. (2015). Effect of Royal Jelly on new bone formation in rapid maxillary expansion in rats. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, e651-e656.
<https://doi.org/10.4317/medoral.20581>
- Öğrenim, G., Cesur, M. G., Onal, T., Kara, M., Sirin, F. B., Yalcin, G. D., & Inan, S. (2019). Influence of omega-3 fatty acid on orthodontic tooth movement in rats: A biochemical, histological, immunohistochemical and gene expression study. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 22(1), 24-31.
<https://doi.org/10.1111/ocr.12253>
- Özsoy, F., & Polat Özsoy, Ö. (2018). Hızlı Maksiller Genişletmenin Dişsel ve İskeletsel Etkileri. *Türkiye Klinikleri*, 4(3), 20-28.
- Öztürk, F., Babacan, H., Inan, S., & Gümüş, C. (2011). Effects of bisphosphonates on suture bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 140(1), e31-41.
<https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.11.020>
- Parfitt, A. M. (1994). Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 55(3), 273-286. <https://doi.org/10.1002/jcb.240550303>
- Paunescu, A. C., Ayotte, P., Dewailly, É., Dodin, S., Pedersen, H. S., Mulvad, G., & Côté, S. (2013). Polyunsaturated fatty acids and calcaneal ultrasound parameters among Inuit women from Nuuk (Greenland): A longitudinal study. *International Journal of Circumpolar Health*, 72(1).
<https://doi.org/10.3402/ijch.v72i0.20988>
- Persson, M., & Thilander, B. (1977). Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *American Journal of Orthodontics*, 72(1), 42-52.
[https://doi.org/10.1016/0002-9416\(77\)90123-3](https://doi.org/10.1016/0002-9416(77)90123-3)
- Polat Özsoy Ö. (2018). *Süt Ve Karışık Dişlenme Döneminde Transvers Yön Anomalilerinin Tedavisi maksiller darlığın etiyolojisi*.
- Ramoglu, S. I., & Sari, Z. (2010a). Maxillary expansion in the mixed dentition: rapid or semi-rapid? *European Journal of Orthodontics*, 32(1), 11-18.
<https://doi.org/10.1093/ejo/cjp057>
- Ramoglu, S. I., & Sari, Z. (2010b). Maxillary expansion in the mixed dentition: rapid or semi-rapid? *European Journal of Orthodontics*, 32(1), 11-18.
<https://doi.org/10.1093/ejo/cjp057>
- Reitan, K., & Kvam, E. (1971). Comparative behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. *The Angle Orthodontist*, 41(1), 1-14.
[https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1971\)041<0001:CBOHAA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1971)041<0001:CBOHAA>2.0.CO;2)

- Ren, Y., Maltha, J. C., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2003). Optimum Force Magnitude for Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Literature Review. *İçinde Angle Orthodontist* (C. 73, Issue 1). <http://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-pdf/73/1/86/1374366/0003-3219>
- Rodan, G. A. (1992). Introduction to bone biology. *Bone, 13 Suppl 1*, S3-6. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(09\)80003-3](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(09)80003-3)
- Saito, S., & Shimizu, N. (1997). Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop, 111*(5), 525-532.
- Salhotra, A., Shah, H. N., Levi, B., & Longaker, M. T. (2020). Mechanisms of bone development and repair. *İçinde Nature Reviews Molecular Cell Biology* (C. 21, Issue 11, ss. 696-711). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w>
- Sawada, M., & Shimizu, N. (1996). Stimulation of bone formation in the expanding mid-palatal suture by transforming growth factor-beta 1 in the rat. *European Journal of Orthodontics, 18*(2), 169-179. <https://doi.org/10.1093/ejo/18.2.169>
- Schuster, G., Borel-Scherf, I., & Schop, P. M. (2005). Häufigkeit und Komplikationen bei der Verwendung von Gaumennaht-Erweiterungsapparaturen - Ergebnisse einer Umfrage in Hessen. *Journal of Orofacial Orthopedics, 66*(2), 148-161. <https://doi.org/10.1007/s00056-005-0431-6>
- Subtenly JD. (1980). Oral respiration: facial maldevelopment and corrective dentofacial orthopedics. *Angle Orthod.*
- Sun, Z., Hueni, S., Tee, B. C., & Kim, H. (2011). Mechanical strain at alveolar bone and circummaxillary sutures during acute rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics, 139*(3), e219-28. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.12.029>
- Suri, L., & Taneja, P. (2008). Surgically assisted rapid palatal expansion: a literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics, 133*(2), 290-302. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.01.021>
- Takahashi, I., Mizoguchi, I., Nakamura, M., Sasano, Y., Saitoh, S., Kagayama, M., & Mitani, H. (1996). Effects of Expansive Force on the Differentiation of Midpalatal Suture Cartilage in Rats. *İçinde Bone* (C. 18, Issue 4).
- Takahashi, O., Shimizu, N., Iwasawa, T., & Hirai, G. (1989). [Consideration to the experimental study on the rapid palatal expansion in the rat]. *Nichidai Koku Kagaku = Nihon University Journal of Oral Science, 15*(4), 473-481.
- Teitelbaum, S. L., & Ross, F. P. (2003). Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nature Reviews. Genetics, 4*(8), 638-649. <https://doi.org/10.1038/nrg1122>
- Thanabalan, A., & Kiarie, E. G. (2021). Influence of Feeding Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids to Broiler Breeders on Indices of Immunocompetence, Gastrointestinal, and Skeletal Development in Broiler Chickens. *Frontiers in Veterinary Science, 8*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.653152>
- Timms, D. J. (1999). The dawn of rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist, 69*(3), 247-250. <https://doi.org/10.1043/0003->

3219(1999)069<0247:TDORME>2.3.CO;2

- Ugolini, A., Agostino, P., Silvestrini-Biavati, A., Harrison, J. E., & Batista, K. B. (2021). Orthodontic treatment for posterior crossbites. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD000979. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000979.pub3>
- Ülgen Mustafa. (2007). *Ortodonti (Anomoliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı)*.
- Uysal, T., Amasyali, M., Enhos, S., Sonmez, M. F., & Sagdic, D. (2009). 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*, 3(3), 165-172.
- Vanarsdall, R. L. (1999). Transverse dimension and long-term stability. *Seminars in Orthodontics*, 5(3), 171-180. [https://doi.org/10.1016/s1073-8746\(99\)80008-5](https://doi.org/10.1016/s1073-8746(99)80008-5)
- Vardimon, A. D., Levy, T., & Weinreb, M. (1993). *Maxillary incisor root resorption after rapid palatal expansion in Felis catus*.
- Wahl, N. (2005). Orthodontics in 3 millennia. Chapter 1: Antiquity to the mid-19th century. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 127(2), 255-259. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2004.11.013>
- Warren, D. W., Hershey, H. G., Turvey, T. A., Hinton, V. A., & Hairfield, W. M. (1987). The nasal airway following maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 91(2), 111-116. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(87\)90467-7](https://doi.org/10.1016/0889-5406(87)90467-7)
- Watkins, B. A., Li, Y., Lippman, H. E., & Feng, S. (2003). Modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 68(6), 387-398. [https://doi.org/10.1016/s0952-3278\(03\)00063-2](https://doi.org/10.1016/s0952-3278(03)00063-2)
- Watkins BA, Li Y, Seifert MF. Dietary ratio of n-6/n-3 PUFAs and docosahexaenoic acid: actions on bone mineral and serum biomarkers in ovariectomized rats. *J Nutr Biochem*. 2006 Apr;17(4):282-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.05.012. Epub 2005 Jun 21. PMID: 16102959.
- William Proffit. (2018). *Contemporary Orthodontics*.
- Xu, F., & Teitelbaum, S. L. (2013). Osteoclasts: New Insights. İçinde *Bone Research* (C. 1, ss. 11-26). Sichuan University. <https://doi.org/10.4248/BR201301003>
- Xu, M., Li, Y., Feng, X., Zheng, W., Zhao, Z., & Li, Y. (2022). Parathyroid hormone promotes maxillary expansion and reduces relapse in the repeated activation maxillary expansion rat model by regulating Wnt/ β -catenin pathway. *Progress in Orthodontics*, 23(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40510-021-00394-0>
- Yagci, A., Uysal, T., Usumez, S., & Orhan, M. (2011). Rapid maxillary expansion effects on dynamic measurement of natural head position. *The Angle Orthodontist*, 81(5), 850-855. <https://doi.org/10.2319/112410-686.1>
- Yi, J., Mei, L., Li, X., Zheng, W., Li, Y., & Zhao, Z. (2019). Effects of continuous and intermittent parathyroid hormone administration on midpalatal suture expansion in rats. *Archives of Oral Biology*, 99, 161-168. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.01.014>
- Zadeh-Ardabili, P. M., & Rad, S. K. (2019). Anti-pain and anti-inflammation like effects of Neptune krill oil and fish oil against carrageenan induced

- inflammation in mice models: Current statues and pilot study. *Biotechnology Reports*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00341>
- Zhang, W., Zhu, C., Wu, Y. M., Ye, D., Wang, S. J., Zou, D., Zhang, X., Kaplan, D. L., & Jiang, X. N. (2014). VEGF and BMP-2 promote bone regeneration by facilitating bone marrow stem cell homing and differentiation. *European Cells & Materials*, 27, 1-11; discussion 11-2.
- Zhan, Q., Tian, Y., Han, L., Wang, K., Wang, J., & Xue, C. (2020). The opposite effects of *Antarctic krill* oil and arachidonic acid-rich oil on bone resorption in ovariectomized mice. *Food & Function*, 11(8), 7048-7060. <https://doi.org/10.1039/D0FO00884B>
- Zhao, H., Wang, X., Jin, A., Wang, M., Wang, Z., Huang, X., Dai, J., Wang, X., Lin, D., & Shen, S. G. F. (2022). Reducing relapse and accelerating osteogenesis in rapid maxillary expansion using an injectable mesoporous bioactive glass/fibrin glue composite hydrogel. *Bioactive Materials*, 18, 507-525. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.03.001>



Ek 1- Etik Kurul Onay



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Tarih ve Sayı: 15.01.2021-1926



Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülay DUMANLI GÖK
Barun Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi/Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ortodonti Ana Bilim Dalı

Karar No:2020/33

Başvuru : 08.12.2020/ 66428

Toplantı Tarihi : 23.12.2020

Sorumluluğum üstlendiğim, aşağıda çalışma materyali belirtilen Doç. SDMSEK'e ait "Saçanlarda Krill Yağının Palatal Ekspansiyon Nedenli Yeni Kemik Oluşumuna Etkisi" isimli projemiz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelere uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Yaş
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	32
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		30.12.2020/30.07.2022

e-imza

Prof. Dr. Ufuk KOLAK
Başkan

e-imza

Prof. Dr. Alper OKYAR
Başkan Yardımcısı

e-imza

Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL
Üye

e-imza

Prof. Dr. Buket AYBAR
Üye

e-imza

Prof. Dr. Hatice Bilge BECERİR
Üye

e-imza

Prof. Dr. Ugur AKSU
Üye

e-imza

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

e-imza

Dr. Öğr. Üyesi Aydın ÇEVİK
Üye

e-imza

Dr. Öğr. Üyesi Fatma TEKELİ
Üye

e-imza

Mak. Yrk. Msh. Dr. Burak
OLGUN
Üye

e-imza

Av. Selma DEMİR
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: [REDACTED]

Doğum Tarihi ve Yeri: [REDACTED]

Öğretim Durumu:

Derece	Okul Adı ve Bölümü	Mezuniyet Yılı
Lise	[REDACTED]	2010
Lisans	[REDACTED]	2016
Y. Lisans	[REDACTED]	2016

İş Deneyimi :

Unvan	Görev Yeri	Yıl
-------	------------	-----

Yayınları (Varsa)

Ödülleri (Varsa)

İNTİHAL RAPORU

SIÇANLARDA KRİLL YAĞININ PALATAL EKSPANSİYON NEDENLİ YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİ

ORJİNALLIK RAPORU

%11	%10	%3	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%8
2	link.springer.com İnternet Kaynağı	<%1
3	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Altinbas University Öğrenci Ödevi	<%1
5	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Gisselle Carbajal-Rodriguez, Marjorie Eguren Langer, Maribel Yaya-Beas, Carlos Liñán-Durán et al. "Effects of rapid maxillary expansion on head and cervical posture in growing patients: A systematic review", International Orthodontics, 2022 Yayın	<%1