

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ SONRASI
KALSİTONİN UYGULAMASININ REMODELING ÜZERİNE
ETKİSİNİN HİSTOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. Ali KİKİ

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM**

**Doktora Tezi
Erzurum-2006**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR		II
ÖZET		III
SUMMARY		V
GİRİŞ		1
GENEL BİLGİLER		2
MATERYAL VE METOD		37
BULGULAR		54
TARTIŞMA		61
SONUÇLAR		88
KAYNAKLAR		89

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamın oluşmasında emeği geçen, başta Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Hüsamettin OKTAY, Sayın Doç. Dr. İlyas ÇAPOĞLU, Sayın Prof. Dr. İsmail CEYLAN, Sayın Doç.Dr. Bülent BAYDAŞ, Sayın Yard.Doç.Dr. İbrahim YAVUZ ve Sayın Yard.Doç.Dr. İ.Metin DAĞSUYU'na, çalışmanın deneysel aşamasının yürütüldüğü Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne, histolojik değerlendirmelerin yapıldığı Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Patoloji Anabilimdalına, istatistiksel değerlendirmeler için Sayın Prof. Dr. Ömer AKBULUT'a, yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Nihat KILIÇ, Sayın Dt. Y. Atakan BENKLİ ve bölümdeki diğer arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

TAVŞANLARDA ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ SONRASI KALSİTONİN UYGULAMASININ REMODELING ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

Çalışmamızda, üst çene genişletmesi sonrasında uygulanan somon balığı kalsitoninin sutura palatina medianın remodelingi üzerindeki etkisi makroskobik ve histolojik olarak incelenmiştir.

Bu amaçla, 25 adet, Yeni Zelanda tavşanı kullanılmış, bunların 20 tanesinde kuvvet elemanı olarak, Ni-Ti koiller içeren akrilik aygıtlarla maksiller genişletme yapılmış, kalan 5 hayvan ise, hiçbir işlem yapılmadan takip edilmiştir. İki haftalık genişletme fazından sonra apareyler çıkarılarak, tavşanlar 10'arlı iki gruba ayrılmış, gruplardan birine 4 Ünite (IU) somon kalsitonini, diğerine ise aynı hacimde serum fizyolojik, iki günde bir subkutan olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyonlara başladıktan 4 hafta sonra, hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Tavşanların maksillalarından, başlangıçta, genişletme sonrasında ve relaps sonrasında ölçü alınmış, aynı seanslarda kiloları da ölçülmüştür. Deneyin sonunda, sakrifiye edilen tavşanların sutura palatina media bölgesi histolojik değerlendirme için çıkarılarak, hemotoksilen eozin ile boyanmıştır.

İki haftalık genişletme sonucunda serum grubunda maksiller genişliğin ortalama 1.94 ± 0.48 mm artmış olduğu, ve bu artışın % 79.27'sinin 4 haftalık relaps döneminde kaybedildiği bulunmuştur. Kalsitonin grubunda ise, genişletme fazında ortalama maksiller genişlik artışının 1.82 ± 0.33 mm, relaps oranının da % 66.64 olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Yapılan histolojik incelemelerde, kalsitonin uygulanan grupta osteoklast sayısının,

serum verilen gruptan belirgin olarak daha az olduğu da tespit edilmiştir. Osteoblast sayıları yönüyle, gruplar birbirinden farklı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, üst çene genişletmesi sonrasında uygulanan somon balığı kalsitoninin, sutura palatina mediadaki osteoklastik aktiviteyi baskılayabileceği ve böylece relapsı azaltabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Üst çene genişletmesi, tavşan, remodeling, osteoklast, osteoblast, kalsitonin, relaps.

SUMMARY

HISTOLOGIC ASSESSMENT OF CALCITONIN ADMINISTRATION ON BONE REMODELING OF RABBITS AFTER MAXILLARY EXPANSION

In the present study, the effect of salmon calcitonin on the remodeling of palatine suture was investigated histologically and macroscopically in rabbits.

Twenty-five New Zealand rabbits were used for this purpose. In 20 of these animals, maxillary expansion was achieved by means of acrylic plates which have Ni-Ti coils as force elements. Remaining 5 animals were left intact. After two weeks of expansion period, appliances were removed and the rabbits were divided into two groups including 10 animals each. One of the groups received 4 IU subcutan salmon calcitonin on the alternate days, where as the other received volume-matched saline solution. Four weeks after the first injection the animals were sacrificed. Alginate impressions were taken at the beginning, after the expansion and at the final phase. Their weights were also recorded. At the end of the experiment, palatine suture regions of rabbit maxillas were excised for histological evaluation and stained with haematoxylin-eosin.

After two weeks of expansion, maxillary width of the animals in the saline group increased 1.94 ± 0.48 mm on average, and 79.27 percent of this increase was lost within 4 weeks relapse period. In the calcitonin group, the mean increase in maxillary width was 1.82 ± 0.33 mm, and 66.64 percent of it relapsed. Differences between groups were statistically significant. In the histological evaluation, the number of osteoclasts was found to be significantly lower in the calcitonin group than those in the saline group. The two groups were found to be indifferent regarding osteoblast numbers.

In the present study, it has been concluded that, administration of salmon calcitonin following maxillary expansion, may depress osteoclastic activity in palatine suture and thus reduces relapse potential.

Key Words: Maxillary expansion, rabbit, remodeling, osteoclast, osteoblast, calcitonin, relapse.

GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodontinin ana hedefi, fonksiyon ve estetik açıdan stabil, sağlıklı ve kendi içerisinde uyumlu bir yapı elde etmektir. Bu çerçevede, çene-yüz sisteminde görülebilen normalden sapmış durumlar (anomaliler), ortodontinin uğraşı alanına girer. Bu anomaliler; sagittal, vertikal ve transversal yönde olabilmektedir. Maksillanın transvers yöndeki darlığı, kraniofasiyal bölgedeki iskeletsel problemlerin belki de en yaygın olanıdır.¹ Üst çenedeki daralma, dişsel veya iskeletsel olabileceği gibi, her ikisinin kombinasyonu şeklinde de ortaya çıkabilir.²

Dar olan maksilla, hızlı genişletme prosedürü ile 1 ila 4 hafta, yavaş genişletme uygulandığında ise 2 ila 6 ay içinde genişletilerek normale getirilmeye çalışılır.² Elde edilen yeni durumun kalıcılığının sağlanması ve oklüzyonun stabilizasyonu için de, yavaş genişletmede 1-3 ay, hızlı genişlemede ise 3-6 ay boyunca hareketli ya da sabit aygıtlarla pekiştirme yapılır.^{1,2}

Hekim ve hastalar açısından zamanın önemi göz önüne alındığında, tedaviye yönelik hemen hemen hiçbir aktif işlemin yapılmadığı üst çene genişletmesi sonrasındaki bu pekiştirme bu döneminin kısaltılması oldukça cazip görünmektedir. Halihazırda bu sürenin kısaltılması, genişletme sonrası oluşan relaps nedeniyle pek mümkün değildir. Hatta, maksiller genişletme sonrası relaps eğiliminin, uzun yıllar boyunca devam ettiği bilinen bir durumdur. Üst çene genişletmesi sonrasında oluşan relaps oranının, değişik uygulamalarla azaltılması, daha stabil sonuçların daha çabuk elde edilmesi yönüyle önemli olduğundan, uzun yıllardan beri gündemdedir. Çalışmamızın amacı da; bazı metabolik kemik hastalıklarında tedavi amacıyla kullanılan somon balığı kalsitoninin, üst çene genişletmesini takibeden nüksü ve suturadaki remodelingi nasıl etkilediğini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Üst çenenin yatay yöndeki darlığı kraniofasial bölgede görülebilecek en yaygın iskeletsel problemlerdendir.¹ Transvers yetersizlik iskeletsel, dişsel veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir.²

Üst çenedeki daralma genelde çift taraflı olsa da, alt çene sağa veya sola kayarak tek taraflı posterior çapraz kapanış oluşturur.³

Maksiller darlığa bağlı olarak meydana gelen tek veya çift taraflı posterior çapraz kapanışın görülme sıklığı, süt dentisyonda % 2.1⁴ ila % 23.3,⁵ daimi dentisyonda % 2⁶ ila % 10⁷ olarak rapor edilmiştir.

Bazı yazarlar, posterior çapraz kapanış insidansının ırklar arasında farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir.^{4,6} Bazıları,^{8,9} bu anomalinin bayanlarda daha çok görüldüğünü rapor ederken, Infante,⁴ posterior çapraz kapanışın beyaz ırkta kızlarda, siyah ırkta ve Apaçi yerlilerinde ise erkeklerde daha yaygın olduğunu tespit etmiştir.

Sandıkçioğlu ve Hazar,¹⁰ İzmir bölgesinde mikst dentisyon dönemindeki 958 bireyde yürüttükleri çalışmalarında, posterior çapraz kapanışın görülme oranını % 2.7 olarak bulmuşlardır.

Dar maksilla binlerce yıl önce fark edilmiş ve Hipokrat (MÖ 460-377) tarafından da söz konusu edilmiştir. Ancak bilimsel ve teknik nedenler yüzünden yakın sayılabilecek bir zamana kadar etkili bir tedavi mümkün olamamıştır.¹¹

Ünlü Fransız diş hekimi Pierre Fauchard'ın 1723 yılında ekspansiyon arkını icadından sonra Bourdet (1757), Fox (1803), Delabarre (1819), Allen (1850), White (1859) ve Westcott (1859) gibi bazı dental pratisyenler bir takım basit slow ekspansiyon prosedürlerini uyguladılar.

1860 Yılında Emerson C. Angell, 14 yıl 6 aylık bir kızın maksiller

premolarlarının arasına bir vida yerleştirerek 2 haftada ¼ inçlik ark genişletmesi yapmış ve Dental Cosmos’da yayınlanan makalesinde maksiller kemiklerin birbirinden ayrıldığını iddia etmişti.¹¹ Bu cesur görüş, röntgenin bulunmasına kadar ispatlanamamış ve çeşitli tenkitlerle karşılaşmıştır. Nihayet, intermaksiller suturanın açıldığı 1909 yılında Landsberger tarafından radyolojik olarak gösterilmiştir.¹¹

1869 yılında Coffin, ortasında omega bükümlü bir tel bulunan ve maksiller arkta genişletme yapan bir aygıt geliştirmiştir.¹²

1900’lü yılların başlarına gelindiğinde değişik şekillerde ekspansiyon plakları denendi, ancak bu apareyler Edward H. Angle’ın sabit apareylerinin popülaritesi ile yarışamadı.¹³ C.F. Nord’un tek taraflı çapraz kapanış için geliştirdiği plağı, 1929 yılında Heidelberg’de sunması ekspansiyon plaklarına yeniden ilgi duyulmasına sebep oldu.¹³ Ardından yine Almanya’da 1936’da Tischler ve 1938 yılında da aktif plak metodolojisinin babası olarak kabul edilen A.M. Schwarz, aktif plak kullanımına öncülük ettiler.¹³

1920 ile 1960 yılları arasındaki dönem, üst çene genişletmesi açısından nispeten durgun geçmiştir. Hızlı maksiller ekspansiyonun modern ortodontik prosedürler içinde yeniden ön plana çıkmasında 1956 yılında Profesör Gustav Korkhaus ile klinisyen Dr. Andrew Haas’ın buluşması önemlidir.¹³ Ardından 1958 yılında Debbane¹⁴ kedilerde, 1961 yılında ise Haas¹⁵ domuzlarda deneysel üst çene genişletme uygulamalarını yürütmüşlerdir. Deneysel çalışmasının bulgularından cesaret alan Haas’ın, 1961¹⁵ ve 1965¹⁶ yıllarında insanlar üzerinde yaptığı klinik çalışmalar, hızlı üst çene genişletmesi prosedürünün yeniden önem kazanmasına sebep olmuştur. Daha sonraki yıllarda üst çene genişletmesi, birçok yönüyle çalışmalara konu olmuştur. Bu çalışmalardan bazıları şöyledir:

Isaacson ve Ingram,¹⁷ hızlı maksiller genişletme sırasında oluşan kuvvetleri

ölçtükleri çalışmalarında, tek bir aktivasyonun 3-10 pound arasında kuvvet oluşturduğunu, Zimring ve Isaacson¹⁸ ise, tekrarlayan aktivasyonlarla kuvvetin 34.8 pounda çıkabileceğini ve bu kuvvetlerin retansiyon döneminde yaklaşık 6 hafta içinde sıfırlanabileceğini rapor etmişlerdir.

Cleall ve ark.,¹⁹ *Macacus Rhesus* maymunlarında üst çeneye ekspansif kuvvet uyguladıktan çok kısa bir süre sonra, midpalatal suturada yırtılma olduğunu radyolojik olarak tespit etmiş, oluşan kemik boşluğunu organize olmamış fibröz dokunun ve düzensiz kemik spiküllerinin doldurduğunu da histolojik olarak göstermişlerdir.

Macaca Rhesus maymunlarında yürüttükleri çalışmalarında Starnbach ve ark.,²⁰ midpalatal sutura ekspansiyon prosedürünün, fronto-nazal, zigomatiko-maksiller ve zigomatiko-temporal gibi fasiyal suturaları da etkilediğini, en fazla selüler aktivitenin fronto-nazal suturada, en az aktivitenin ise zigomatiko-temporal suturada olduğunu tespit etmişlerdir.

Wertz,²¹ nazal koridorun alt-ön kısmındaki obstrüksiyon nedeniyle nazal tıkanıklığı (stenozu) olan vakalarda, hızlı maksiller ekspansiyonun faydalı olabileceğini belirtmiştir.

1973 yılında Biederman,²² hijyenik rapid ekspansiyon (Hyrax) aygıtını sunmuş ve bu apaceyle hem posterior hem de anterior çapraz kapanışı tedavi ettiğini bildirmiştir.

1975 yılında Lines,²³ daha önce Steinhäuser²⁴ tarafından tarif edilen maksiller osteotomi tekniğini modifiye etmiş ve erişkinlerde yüz iskeletinin direncinin zayıflatılması ile maksiller ekspansiyonda daha stabil sonuçlar alınabileceğini belirtmiştir.

Melsen,²⁵ insan otopsi materyallerini kullanarak yaptığı çalışmada transvers ve midpalatal suturaların büyüme ile uğradığı morfolojik değişimleri incelemiş, infantil dönemde suturun çok geniş olduğunu, vomer ile maksillanın sağ ve sol yarılarının

birleşerek Y şeklinde bir midpalatal sutura oluşturduğunu, juvenil dönemde suturanın daha dalgalı bir yapı izlediğini, adolesan dönemde ise oldukça girintili çıkıntılı bir hal aldığını göstermiştir. Melsen ayrıca, midpalatal suturanın kızlarda 16, erkeklerde 18 yaşına kadar transvers yönde büyümeye devam ettiğini belirtmiştir.

Kazalarda aniden hayatını kaybeden 15-35 yaş arasındaki bireylerde palatal suturanın kapanmasını inceleyen Persson ve Thilander,²⁶ kaynaşmanın başlaması ve yaşla birlikte ilerlemesi bakımından incelenen bireyler arasında çok fazla değişkenlik olduğunu; 15 yaşındaki bir kızda intermaksiller suturanın posterior kısmında kaynaşma varken, 27 yaşındaki bir bayanın sutura kenarlarında hiç bir kaynaşma gözlenmediğini belirterek, sutural kapanma başlangıcını ve ilerlemesini yaştan başka faktörlerin de etkilediği sonucuna varmışlardır.

Ekström ve arkadaşları,²⁷ 10 yaşındaki bir erkek hastada genişletmeden sonra midpalatal suturadaki mineralizasyonu ölçmek için izotop x-ray cihazı kullanmışlar ve sutural açılma tamamlandıktan sonraki 1 aylık sürede suturanın mineral içeriğinin hızla arttığını tespit etmişlerdir.

Cate ve ark.,²⁸ rat sagittal suturasını genişlettikleri çalışmalarında sutura kenarlarında 3-4 gün içinde kemik formasyonunun başladığını, 2-3 hafta sonra ekspansiyon kuvvetinin azalarak sona ermesiyle birlikte kemikte ve suturada remodeling oluştuğunu rapor etmişlerdir.

1978 yılında Cotton²⁹, 1 ve 2 poundluk devamlı kuvvet uygulayan modifiye Minne apareyleri ile Macaca Mulatta maymunlarında palatal ayrılmanın elde edildiğini ve molarlararası mesafede 6.9-9.6 mm artış olduğunu göstermiştir. Yine aynı yıl Hicks,³⁰ bu apareyle 3'ü erkek, 2'si kız toplam 5 hastada yavaş maksiller genişletme yaparak 2 poundluk kuvvetin maksiller segmentleri ayırabildiğini belirtmiştir.

Ghafari,³¹ 30 günlük ratların ağızlarına bukkal şiltler yerleştirerek yanakların

maksilladan 1.5 cm uzakta tutulması sonucunda, maksiller muskuler çevrenin değişmesine palatal suturun cevap oluşturduğunu ve 15 gün sonunda deney grubunda molarlar arası mesafenin ve suturdaki kemikleşmenin kontrol grubundan daha fazla olduğunu tespit etmiştir.

Morndal,³² rat premaksiller suturasına 0.05-0.35 N arasında değişen kuvvetler uygulamış ve sutural dokularda, çok farklı büyüklükteki kuvvetlerin kemik formasyonunu başlatabileceğini öne sürmüştür.

Takahashi ve ark.,³³ midpalatal sutura kırırdağında bulunan yüksek proliferatif etkiye sahip osteokondroprogenitör hücrelerin kondrosite veya osteoblasta diferansiye olabildiğini ve bu dönüşümün büyük oranda biyomekanik şartlara bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Yazarlar ratlarda 10-20 gramlık ekspansif kuvvete cevap olarak, prekartilajenöz hücre tabakasındaki osteokondroprogenitör hücrelerin preosteoblastlara diferansiye olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kalogirou ve ark.,³⁴ tavşanlara bukkal şilt uygulamasının maksiller arkta transvers yönde genişlemeye neden olduğunu ve bu genişlemenin midpalatal suturdaki büyümenin artması ile açıklanabileceğini rapor etmişlerdir.

Parr ve ark.,³⁵ endoossöz implantlar arasına coil spring yerleştirerek tavşan midnazal suturasına 1 ve 3 Newtonluk kuvvetler uygulamış, her iki kuvvet grubunda da sutural yüzeylerdeki mineral apozisyon ve kemik formasyonun aynı oranda ve kontrol grubundan daha fazla olacak şekilde arttığını bulmuşlardır.

Üst Çene Genişletme Apareyleri

Coffin Aygıtı: Coffin tarafından geliştirilmiş olan bu aparey, orta hat boyunca ikiye ayrılmış olan bir üst çene plağı ve bu iki parçayı birleştiren omega şekilli bir aktif springden ibarettir.³⁶

Vidalı Hareketli Apareyler: 1902 yılında Robin, 1911 yılında Badcock, üst

hareketli plağın ortasına coffin springi yerine vida yerleştirerek üst çene genişletmesi yapmıştır.³⁷

Porter Aygıtı: Tamamı metal olan bu genişletme apareyi, 1923 ve 1924 yıllarında Dr. H.C. Pollock tarafından Crozat aygıtından esinlenilerek geliştirilmiştir.¹³

W apareyi: Ortasında W şekilli bir tel içeren bu aparey de Crozat aygıtından izler taşımaktadır.¹³

Haas Apareyi: Andrew Haas¹⁵ tarafından tarif edilen bu aparey, daimi birinci premolar dişler veya süt birinci molar dişler ile birinci molar dişlere uygulanan bantlar, bu bantları vestibülden ve palatinalden birleştiren teller ile genişletme vidasını palatinal kısımdaki tellerle bütünleştiren akrilik bir gövdeden oluşur.

Minne Apareyi: Isaacsson tarafından geliştirilen bu genişletme apareyinde akrilik gövde bulunmaz, vida yerine açık coil spring ile genişletme sağlanır.¹¹

Hyrax Apareyi: Özel bir vidanın kalın tel uzantıları aracılığıyla birinci molar ve premolar dişlerindeki bantlara lehimlenmesiyle oluşturulan bu hijyenik aparey, ilk kez 1973 yılında Biederman²² tarafından uygulanmıştır.

Quad-Helix Apareyi: Ricketts tarafından 1973 yılında tanıtılan, daha sonra da Wilson tarafından geliştirilerek hareketli hale getirilen Quad-Helix apareyi, Porter aygıtının modifikasyonlarındanıdır.¹³

Hyrax Modifikasyonları: Howe,³⁸ Hyrax vidasının kollarını posterior dişleri çepeçevre saran çelik teller ile birleştirmiş, ardından posterior dişlerin dişeti kenarından oklüzale kadar olan kısımlarını akrilik ile örterek genişletme için bu apareyi kullanmıştır.

Spolyar³⁹ ise, Hyrax vidasının kollarına maksiller diş kuronlarının palatinalinde tersine “u” bükümleri vermiş, ve bu bükümleri de içine alacak şekilde posterior dişlerin üzerini akrilik ile kapatmıştır.

Samarium-Kobalt Mıknatıslı Genişletme Apareyleri: Maksiller genişletme için repulsif manyetik kuvvetler ilk olarak Vardimon ve ark.⁴⁰ tarafından maymunlarda kullanılmış, daha sonra Darendeliler ve ark.⁴¹ tarafından da klinik olarak uygulanmıştır.

Nikel-Titanyum Genişletme Apareyi: 1993 yılında Arndt,⁴² ağız ısısında aktive olarak 180-300 gr arası kuvvet uygulayan “Nikel Titanium Palatal Expander” adlı genişletme apareyini sunmuştur.

Darendeliler ve Lorenzon,⁴³ 1996 yılında “Lorenzon-Darendeliler Self Expander (LDSE)” adını verdikleri, ortasındaki süperelastik coil tam olarak sıkıştırıldığında 800 gr kuvvet uygulayabilen bir aparey geliştirdiler.

Memikoğlu ve İşeri,⁴⁴ posterior dişler ile üst çenenin palatinal bölgesini tamamen, anterior dişlerin ise sadece palatinal yüzeylerini örten ve ortasında bir vida bulunduran “Rigid Acrylic Bonded Maxillary Expander” adlı genişletme apareyini literatüre kazandırmışlardır.

1999 yılında Mommaerts,⁴⁵ maksillanın yan duvarlarında kemik üzerine sabitlenen, “Transpalatal Distractor” kullanarak üst çene genişletmesi yapmıştır.

Maksiller Darlığın Etyolojisi

Bukko-lingual yöndeki sapmaların nedenleri çevresel ve/veya genetik olabilir. Graber,⁴⁶ bir çok dar maksiller arka anormal fonksiyonun sebep olduğuna dikkat çekmiştir. Yazar uzun süreli parmak emme alışkanlığının ve perioral kas malfonksiyonlarının posterior çapraz kapanışa neden olduğunu belirtmiştir.³

Rhesus maymunlarında burun deliklerini tıkmak suretiyle deneysel olarak ağız solunumu oluşturan Harvold ve arkadaşları, deney hayvanlarında kontrollere kıyasla maksillanın küçüldüğünü⁴⁷ ve kanin dişlerin çaprazda sürdüğünü⁴⁸ gözlemlediler.

Paul ve Nanda,⁴⁹ 15-20 yaş arasında olan ve yarısı ağız, diğer yarısı burun solunumu yapan toplam 100 bireyin modelleri üzerinde yaptıkları çalışmada ağız

solunumu yapan bireylerin üst çenelerinin, burun solunumu yapan bireylere göre daha dar ve uzun olduğunu rapor etmişlerdir.

Brogan,⁵⁰ burun solunumu yetersiz olan 516 bireyi incelemiş ve bunların % 56.8'inde tek veya çift taraflı çapraz kapanış olduğunu tespit etmiştir.

Behlfelt ve ark.,⁵¹ büyümüş tonsillerin orofarinks tıkanması sonucunda gelişen açık ağız postürünün ve dil ile hyoid kemiğin aşağıda konumlanmasının, dentisyonda değişimler oluşturabileceğini ve hipertrofik tonsillere sahip çocukların üst dental arklarının daha dar olduğunu rapor etmişlerdir.

Oulis ve ark.,⁵² hipertrofiye adenoidleri olan bireylerde yürüttükleri çalışmada, incelenen çocukların % 47'sinde posterior çapraz kapanışın gelişmiş olduğunu buldular.

Dudak-damak yarıklı bireylerde arkta bütünlük olmadığından, bir çok vakada çevre bukkal kas yapıları, lateral maksiller segmentleri premaksillanın lingualine doğru hareket ettirerek, çenelerin bazal uyumsuzluğuna ve çapraz kapanışa sebep olmaktadır.⁵³

Üst Çene Genişletmesinin Endikasyonları

Maksiller darlık hızlı, yavaş, yarı hızlı ve cerrahi genişletme yapılarak giderilebilir. Bishara ve Staley'e² göre; alt ve üst birinci molar ve premolar genişlikleri arasında 4 mm veya daha fazla uyumsuzluk varsa, çapraz kapanıştaki diş sayısı fazla ise, üst molar ve premolar dişlerin başlangıçtaki angulasyonları artmış ise hızlı maksiller genişletme tercih edilmelidir.

Hızlı Maksiller Genişletmenin (RME) Kullanım Alanları

- RME uygulaması ile posterior çapraz kapanışlar düzeltilirken, az miktardaki anterior çapraz kapanışlar da giderilebilir.^{22,54}
- Dişlerin sıralanması için yer kazanmak amacıyla RME yapılabilir.^{2,44,55}
- Maksiller darlığı kompanse etmek için bukkale doğru eğimlenmiş olan üst

posterior dişlerin aksiyal eğimi RME uygulaması ile düzeltilebilir.⁵⁵

- Sınıf II maloklüzyonun bir komponenti olarak maksiller darlığa sahip olan bireylerde, erken dönemdeki RME uygulamasından sonra, 6-12 ay içinde Sınıf II maloklüzyonun kendiliğinden düzelebildiği bildirilmiştir.^{1,55,56}
- Fonksiyonel çene ortopedisi veya ortognatik cerrahi için hazırlık amacıyla üst çeneye RME uygulanabilir.^{55,57}
- Sınıf III vakalarda daha iyi sonuçlar almak için, yüz maskesi uygulaması öncesinde maksiller sutural sistemin mobilizasyonu amacıyla RME uygulanmaktadır.^{54,55,58}
- RME uygulamasının nazal rezistansı azaltacağı belirtilmiştir.^{11,59,60}
- Dudak-damak yarıklarındaki maksiller kollapsı gidermek için RME önerilmiştir.^{53,54}
- Süt ve karışık dişlenme dönemindeki tek taraflı fonksiyonel yan çapraz kapanışın daha sonraki dönemlerde morfolojik yan çapraz kapanışa dönüşmesini ve kraniofasiyal asimetriye yol açmasını engellemek amacıyla erken dönemde RME yapılması önerilmiştir.⁶¹⁻⁶³
- McNamara ve Brudon,⁵⁵ gülümseme sırasında ağız köşelerinde oluşan karanlık bölgelerin giderilmesi veya azaltılması için RME önermiştir.

RME'nin Kontrendikasyonları

Çaprazda olan tek bir diş için RME yapılmasına gerek yoktur. Ayrıca klinisyenle kooperasyonu kötü, sistemik rahatsızlığı olan, anterior open-bite'li, maksilla veya mandibulada asimetrisi olan hastalar ile şiddetli iskeletsel anteroposterior ve vertikal problemleri olan yetişkinler için RME uygun değildir.²

RME'de Vida Çevirme Programı

Birçok klinisyen, üst çene genişletmesini günde 2 çeyrek tur aktivasyon yaparak

yürütmüşlerdir.^{64,65} Bununla birlikte literatürde birtakım farklı uygulamalar da yer almıştır:

Haas,¹⁵ ilk gün 5'er dakika aralıklarla 15 dakika içinde genişletme vidasını 4 çeyrek tur çevirmiş, sonraki günlerde hastadan, biri sabah, diğeri akşam olmak üzere günde iki çeyrek tur aktivasyon yapmasını istemiştir. Wertz⁶⁶ de hemen hemen aynı uygulamayı izlemiştir.

Biederman,²² ilk gün 5 veya 10 dakika aralıklarla 3 çeyrek tur, ardından günde 2 çeyrek tur ile genişletme yapmıştır.

Zimring ve Isaacson,¹⁸ genç bireylerde ilk 4-5 gün günde 2 çeyrek tur, RME tedavisinin kalan günlerinde günde 1 çeyrek tur aktivasyon yapmışlar, erişkin bireylerde ise ilk iki gün 2, sonraki 5-7 gün 1, takibeden günlerde de iki günde 1 çeyrek tur aktivasyon önermişlerdir.

Üst Çene Genişletme Miktarının Belirlenmesi

Genişletme miktarının belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden birisi olan Howes analizine⁶⁷ göre, normal oklüzyon durumunda apikal kemik kaidesi üst premolarlar arası genişlikten büyük veya ona eşittir.

Staley ve ark.,⁶⁸ üst molar dişlerin meziobukkal tüberkül tepeleri arasındaki mesafeden alt molar dişlerin bukkal sulkusları arasındaki mesafeyi çıkarmışlar ve bu farkın normal oklüzyonlu erkeklerde 1.6, bayanlarda 1.2 mm olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar alveoler genişlikleri ise, üst çenede maksiller birinci molarların meziobukkal tüberkül tepeleri hizasındaki dişeti-mukoza birleşimlerinden, alt çenede de birinci molar dişin vestibül sulkusu hizasındaki dişeti-mukoza birleşiminden ölçmüş, maksiller alveoler genişliğin mandibuler alveoler genişlikten erkeklerde 3.2, bayanlarda 2.7 mm daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

McNamara ve Brudon,⁵⁵ üst çene darlığının şiddetini değerlendirirken, ideal

transpalatal genişlik değerinden (36-38 mm) yararlanmışlardır.

RME'nin Maksillofasiyal Sisteme Etkileri

Dişlere ve maksiller alveoler proçeslere tatbik edilen kuvvet diş hareketi için gereken limitleri aştığında, oluşan baskı midpalatal suturayı açan ortopedik bir kuvvet olarak işlev görür ve hızlı maksiller genişleme oluşur. Genişletme apareyi periodontal ligamenti sıkıştırır, alveoler proçesleri eğer, ankraj dişleri devirir ve midpalatal suturayı kademeli olarak açar.¹⁵

Okluzalden bakıldığında, sutural açılmanın anterior bölgede posterior bölgeden daha fazla olduğu,^{11,66} ayrıca sutural açılmanın dental genişlemenin yaklaşık yarısı kadar olduğu^{11,69} bildirilmiştir.

Frontalden bakıldığında maksiller sutura, tabanı ağız tarafında bir piramit oluşturacak şekilde açılır.^{11,54,66} Frontal düzlemde her bir maksiller kemiğin, merkezi fronto-maksiller sutura olacak şekilde rotasyon yaptığı^{54,66} ayrıca maksillanın çoğunlukla aşağıya ve öne hareket ettiği^{54,66} bildirilmiştir. Maksillanın bu hareketlerinin kısmen veya tamamen geri döndüğü de rapor edilmiştir.⁷⁰

Palatal kubbenin orijinal yüksekliğinin korunduğunu belirtenler⁷¹ olsa da, genel olarak maksillanın palatal proçeslerinin aşağıya indiği, dolayısıyla damak kubbesinin düzleştiği ve damak derinliğinin azaldığı kabul edilmektedir.^{54,72}

Hasta açısından RME prosedürüne eşlik eden en belirgin değişiklik kesici dişler arasında oluşan diastemadır. Transseptal lifler tarafından çekilen dişler tekrar proksimal kontağa gelir.² Maksiller keserler SN düzlemine göre ekstrüze olma eğilimindedir ve % 76 vakada linguale devrilerek dikleşirler.⁶⁶

RME sonucunda, alveoler bükülme ve periodontal ligamentin kompresyonu nedeniyle, posterior dişlerin uzun eksenlerinde belirgin bir tipping oluşur.²

RME uygulamasının palatal mukoza, periodontal dokular ve kök rezorpsiyonu

üzerideki etkileri de incelenmiştir.

Maksiller proçesler ayrıldığında, palatal mukoperiostun gerildiği bildirilmiştir.²

Greenbaum ve Zachrisson,⁷³ ortodontik tedaviyi, hızlı maksiller genişletmeyi ve yavaş ekspansiyonu periodontal destek yapılara olan etkileri yönüyle incelemiş ve birbirinden farklı bulmamışlardır.

Barber ve Sims⁷⁴ ile Langford⁷⁵ gibi bazı araştırmacılar, RME sırasında ve sabit pekiştirme aşamasında ankraj dişlerde belirgin bukkal kök rezorpsiyonu tespit etmişlerdir.

RME'nin Mandibulaya Etkisi

Değişimin miktarı ve kalıcılığı konusunda birtakım anlaşmazlıklar olsa da, RME ile genellikle alt çenenin aşağıya ve geriye doğru hareket ettiği kabul edilir. RME sırasında mandibular düzlemin açılması, maksiller posterior dişlerin ekstrüzyonu ve tippingi ile açıklanabilir.²

RME'yi takiben mandibular intermolar mesafenin de arttığı bildirilmiştir.^{70,76}

RME'nin Komşu Fasiyal Yapılara Etkisi

Mandibuladan sonra yüzün en büyük kemiği olan maksilla, sfenoid, zigomatik, nazal, frontal, lakrimal, etmoid, vomer, inferior nazal konka ve palatin kemiklerle bağlantılıdır.¹¹ Üst çene genişletmesi sırasında bu yapılara da kuvvet iletilir. Kudlick,⁷⁷ kuru kafalar üzerinde yaptığı çalışmasında sfenoid kemik haricinde maksilla ile direkt olarak artikülasyonu olan kemiklerin hepsinde, RME sonucunda hareket olduğunu tespit etmiştir. Sfenoid kemiğin pyterigoid çıkıntılarının dışarı doğru eğildiği de rapor edilmiştir.⁷⁸ Gardner ve Kronman,⁷⁹ Rhesus maymunlarındaki çalışmalarında kraniumun lambdoid, parietal ve midsagittal suturalarının RME'den etkilendiğini ve bir hayvanda bu suturaların 1.5 mm ayrıldığını bildirmişlerdir. Wertz,⁶⁶ kuru kafalara RME uyguladığında, maksillo-nazal, maksillo-frontal ve maksillo-etmoidal suturaların

etkilendiğini, ancak pterigo-palatin ve maksillo-palatin suturalarda herhangi bir değişimin olmadığını gözlemlemiştir.

Cerrahi Müdahaleler ile RME

İlerleyen yaşlarla beraber maksiller genişletmeye direnç artar.⁸⁰ Timms,¹¹ 25 yaşına kadar cerrahi işleme gerek duyulmadan genişletme yapılabileceğini belirtse de, genel olarak, 16 yaşından büyük bayanlarda ve 19 yaşından büyük erkeklerde maksiller ark darlığının giderilmesinde cerrahi yardımın gerekli olduğuna inanılmaktadır.⁸¹

Bazı araştırmacılara^{11,25,26} göre, maksillanın ayrılmaya direnç göstermesinin sebepleri; midpalatal kaynaşma, girintili çıkıntılı kemik yapısı dolayısıyla oluşan kilitlenme ve yaşla beraber artan sirkummaksiller rijiditedir.

İlk kez 1912 yılında Brown, cerrahi destekli RME tekniğini kitabında tarif etmiştir.⁸² 1972 yılında Steinhäuser üst çene genişletmesi için, damağın orta hattından yapılan bir kesi ile kombine edilen Le Fort I osteotomisini tarif etti.^{13,23} 1975 yılında Lines²³ aynı tekniği Le Fort I yerine, osteotomiye zigomatik buttresslarla sınırlı tutarak modifiye etti.

Üst çene genişletmesine direncin midpalatal suturedan daha çok sfenoid ve zigomatik kemiklerden kaynaklandığı fikri giderek yaygınlaşınca,^{17,66} cerrahi destekli RME için daha konservatif yaklaşımlar ön plana çıktı. Glassman ve ark.,⁸³ pterigomaksiller ve palatal insizyonlar olmaksızın, sadece lateral maksiller osteotomiler kullanarak RME uygulamış ve midpalatal sutureda genişleme sağlamışlardır.

Erişkinlerde maksillanın Le Fort I osteotomi ile tamamen serbestleştirilip segmental osteotomilerle genişletilmesi diğer bir alternatiftir. Her ne kadar cerrahi destekli RME bu uygulamadan daha fizyolojik olsa da, eğer maksiller darlıkla beraber vertikal ve sagittal yönde de maksilla yeniden pozisyonlandırılacaksa, önce cerrahi destekli RME uygulayıp daha sonra ikinci bir cerrahi operasyon yapmak yerine, aynı

ameliyatla maksillanın hem vertikal ve anteroposterior yönde pozisyonlandırılıp hem de segmental osteotomi ile cerrahi olarak genişletilmesi, hastaya tek bir cerrahi işlem yapılması yönüyle daha uygun olabilir.⁵⁷

Diğer yandan şiddetli maksiller darlığa sahip yetişkin hastalarda hiçbir cerrahi işlem uygulamadan, palatal ekspansiyon yapan araştırmacılar da vardır. Handelman ve ark.,⁸⁴ 2000 yılında yayınladıkları makalede 47 yetişkin hastada hiçbir cerrahi işlemin yardımı olmaksızın Haas apareyi ile ark genişliğini artırdıklarını rapor etmiş, genişlemenin suturadan ziyade palatal alveollerde olduğunu belirterek prosedürü; “hızlı maksiller alveoler genişletme” olarak adlandırmışlardır.

Yavaş ve Yarı Hızlı Üst Çene Genişletmesi

Hızlı üst çene genişletmesi sonucu ankraj dişlerde meydana gelen rezorpsiyon,^{74,75,85-87} ödem, hemoraji, inflamasyon²⁹ gibi arzu edilmeyen durumlar bu prosedürdeki ağır kuvvetlerin sorgulanmasına yol açmıştır. Isaacsson ve Ingram,¹⁷ RME ile oluşan kuvvetleri ölçtükleri çalışmalarında yüz iskeletindeki kuvvet birikimlerinin önüne geçilmesi açısından daha yavaş bir genişletme programının daha fizyolojik olabileceğini belirtmişlerdir. Storey⁸⁸ de yavaş genişletme önermiştir. Hicks,³⁰ hızlı genişletmenin yavaş genişletmeden belirgin oranda daha fazla iskeletsel cevap oluşturmadığını iddia etmiştir.

Devamlı ve nispeten daha hafif kuvvetlerle yapılan yavaş ekspansiyon, birçok klinisyen tarafından üst çene genişletmesinde kullanılmıştır.^{12,30,89-93}

Mew,⁹⁴ genişletme vidasını günde 1/8 tur açarak gerçekleştirdiği yarı hızlı genişletmenin fizyolojik olarak, hızlı veya yavaş genişletmelerden daha üstün olduğunu iddia etmiştir. Daha sonra Özsoy⁹⁵, İşeri ve Özsoy⁹⁶ ile Kılıç,⁹⁷ ilk 5-7 gün, günde 2 çeyrek tur, sutura açıldıktan sonra ise haftada 3 çeyrek tur aktivasyon ile yarı hızlı üst çene genişletmesi yapmışlardır.

Üst Çene Genişletmesinde Relaps, Nedenleri ve Stabilitayı Artırmak İçin Yapılan Uygulamalar

Relapsta genetik ve çevresel faktörlerin (örn. fonksiyon) de rol oynadığı düşünülmekle beraber, en güçlü etkenlerin genişletme kaynaklı olduğu kabul edilmektedir.¹¹ Bu etkenler; RME ile oluşan ağır kuvvetler sonucunda sert dokulardaki deformasyonlar ve yumuşak doku gerilmeleridir.¹¹ Maksillanın komşu kemiklerle yaptığı artikülasyonlar nedeniyle genişletme sonrasındaki rezidüel kuvvetlerin relapsa neden olacağı bildirilmiştir.^{17,18}

Üst çene genişletmesini takiben bir miktar relaps olabileceği genel olarak kabul edilse de, oldukça farklı relaps oranları bildirilmiştir. Bazı yazarlar^{54,98} RME'yi çok stabil olarak nitelendirirken, diğer bazı yazarlar⁹⁹ aksi yönde fikir belirtmişlerdir.

Bazı yazarlar,^{70,100} relapsın yaşla ilişkisini ortaya koyarak daha yaşlı hastalarda daha fazla nüks olduğunu rapor etmişlerdir.

Stabilitayı artırmak için uzun süreli pekiştirme^{50,54,98,101,102} ve bir miktar fazladan genişletme^{54,94,101,103} önerildiği gibi, vida çevirme programını değiştirerek^{17,96,102} veya daha hafif ve devamlı kuvvetlerle yürütülen yavaş genişletme prosedürleri^{29,88,89,92,104} uygulayarak da relapsın azaltılmasına çalışılmıştır.

Aparey dizaynının stabilitede önemli olduğu yönündeki görüşler de yaygındır.^{50,55,98,105-107} Yine, pekiştirme döneminde kullanılan aygıtın hareketli ya da sabit olması da stabiliteyi etkilemektedir.^{30,103}

Yumuşak dokulardaki gerilmeler de relaps nedeni olarak düşünüldüğünden,^{14, 29 , 11,108,109} genişletme sonrasında gerilen palatal mukozada insizyon yaparak stabiliteyi artırmaya yönelik deneysel çalışmalar da yapılmıştır.⁹¹

Timms,¹¹ yüksek tüberküllu ve iyi interdijitasyonlu vakalarda yapılan genişletmenin daha iyi korunmasının muhtemel olduğundan bahsetmiştir.

Midpalatal suturadaki yetersiz kemik formasyonunun relaps nedeni olabileceği,⁹⁹ suturadaki kemik formasyonunu¹¹⁰⁻¹¹² veya kemik kalitesini⁸⁸ artırmanın stabiliteyi olumlu etkileyebileceği de belirtilmiştir. Relapsın sebebinin, daha önce gerilim bölgesi olan yerde oluşan yeni kemiğin rezorpsiyonu olduğu ve kemik rezorpsiyonunun engellenmesiyle relapsın önlenebileceği de kayda değer görüşler arasındadır.¹¹³

Kemik Dokusu

Kemik, yüksek seviyede damarlanması ve innervasyonu olan mineralize bir bağ dokusudur.¹¹⁴ Kas fonksiyonları ve nöromusküler ağa destek sağlamanın yanında, mineral metabolizmasında da hayati fonksiyon görmektedir.¹¹⁵ Kompakt kemiğin yaklaşık % 30'u matriks, % 70'i tuzdur. Yeni oluşan kemikte matriks oranı daha yüksek olabilir. Kemiğin organik matriksini % 90-95 oranında kollojen lifler, geri kalanını da ana madde denilen homojen jelatinöz bir ortam oluşturur. Kemiğin kristal tuzları esas olarak kalsiyum ve fosfattır. Hidroksiapatit olarak bilinen en önemli kristal tuzun formülü: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 'dir. Her kristal yaklaşık olarak 400 Å uzunluğunda 10-30 Å kalınlığında ve 100 Å genişliğinde uzun yassı plaklar şeklindedir. Kemik tuzları arasında magnezyum, sodyum, potasyum ve karbonat iyonları da bulunmaktadır. Ancak bunların belirgin kristal yapılar oluşturdıkları gösterilememiştir.¹¹⁶

Kemiklerin çoğunda, dış kısımda trabeküler kemiği çevreleyen kortikal kemik vardır. Birçok durumda da kemik iliği boşluğu mevcuttur. Vücuttaki toplam kemiğin % 75'ini kortikal (kompakt) kemik, % 25'ini trabeküler (süngerimsi) kemik oluşturur.¹¹⁷ Trabeküler kemikte beslenme ekstraselüler sıvıdan difüzyonla olurken, kortikal kemikte besin maddeleri Havers kanalları ile temin edilir. Trabeküler kemik metabolik olarak daha aktiftir. Yıllık yenilenme hızı trabeküler kemikte % 20 iken, kortikal kemikte % 4'tür.¹¹⁷

Mikroskopik olarak kemiğin; woven (demet) ve lamellar kemik olmak üzere iki fenotipi vardır. Woven kemik embriyonik ve fetal gelişime ait olmasına rağmen sağlıklı yetişkin iskeletinde de ligament ve tendon bağlantılarında, osteojenik tümör gibi patolojik durumlarda ya da iyileşen kırığın kallusunda bulunur.¹¹⁸ Demet kemiği yapısal olarak düzensiz, organize olmamış fiber oryantasyonu ve osteosit dağılımına sahiptir. Lamellar ya da olgun kemik hem kortikal hem de trabeküler kemikte bulunur. Yapısal alt üniteler yani lameller, trabeküllere paralel seyrederek ya da kortikal kemikte 200-300 µm çapında silindirik şekilli osteonlar oluştururlar. Osteonun içinden merkezi bir kapiller geçer ve duvarlarında osteositler yer alır.¹¹⁸

Kemiğin Gerilme ve Sıkışma Direnci

Kemiğin kollojen liflerinin gerilme direnci, tendonlarınkine benzer ve çok fazladır. Diğer yandan, fiziksel özellik olarak mermere benzeyen kalsiyum tuzları da çok yüksek sıkışma direncine sahiptir. Bu özelliklere kollojen liflerle kristaller arasındaki bağlanmanın derecesi de eklendiğinde kemik dokusu gerilme ve sıkışmaya karşı büyük bir direnç kazanmış olur. Bu şekilde kemik bir betonarme inşaata benzemektedir. Aslında kemiğin sıkışmaya direnci en iyi betonarme yapıdan bile güçlü, gerilmeye direnci ise ona yakındır.¹¹⁶ Kemik sert ve mineralize bir yapıda olmasına rağmen, kırılmadan % 2.5 oranında esneyebilir. Bu bükülme, sıkışma ve gerilme bölgeleri oluşturarak formasyon ve rezorpsiyon alanları oluşmasına neden olur.¹¹⁵

Kemiğin Hücreleri

Kemik içerisinde temel olarak 3 farklı hücre ayırt edilebilir;

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

Fibroblast, osteoblast ve osteositler mezenkimal kök hücrelerden kaynak alırken,

osteoklastlar hematopoietik orijinlidir.¹¹⁸

Osteoblast

Osteoblastlar, kemik içerisinde ekstraselüler matriksi üreten ve mineralizasyonunu sağlayan hücrelerdir. Morfolojik olarak küboidal şekillidirler ve prekürsörleriyle beraber kemik yüzeyinde sıkı bir hücre tabakası oluştururlar.¹¹⁸ Osteoblastlar, kemiğin periostal ve endosteal yüzeylerindeki ve Havers kanalları içindeki yumuşak bağ dokusu stromal hücrelerinden menşe alır.¹¹⁹

Genç bir tavşanda osteoblastın ömrü 3 gün, insanlarda ise 8 haftadır. Bu süre içerisinde günlük 0.5-1.5 μm kemik yapar.¹¹⁸ Kemik formasyon ve mineralizasyonundaki önemli rolleri sebebiyle osteoblastlar yaygın şekilde incelenmiş olsa da, osteoblastik hücre tabakasında osteoblastlara ilaveten, preosteoblast, osteosit ve kemik yüzeyini örten osteoblastik hücreler de bulunmaktadır. Osteoblastın en yakın prekürsörü (öncüsü) olan preosteoblast, histolojik olarak osteoblasta benzer.

Kemik yüzeyini örten osteoblastik hücreler asıl olarak erişkinde, inaktif veya istirahatındaki kemik yüzeylerinde bulunur. Bu hücreler düzleşmiş haldedir ve az sayıda organelle sahiptir. Bu hücrelerin bir miktar proliferatif potansiyelinin olduğu ve osteoblastlara dönüşebildiği yönünde kanıtlar vardır.¹¹⁹

Osteosit

Bazı osteoblastlar kendi oluşturdukları matriks içerisine gömülür ve fenotiplerini değiştirerek osteositlere dönüşürler. Bu hücreler canlılıklarını korur, ancak matriks proteini üretimini ve hücre organellerini azaltırlar. Diğer osteositler ve kemik yüzeyindeki bone-lining hücreler ile kontaklarını stoplazmik uzantılarla korurlar. Böylece yaygın bir iletişim ağı oluşturmuş olurlar. Bu hücresel bağlantıların yeni kemik formasyonu bölgelerinin hissedilmesi ve yönlendirilmesinde fonksiyonel bir rolünün olduğu yönünde artan kanıtlar mevcuttur.¹¹⁸ Osteositler kemikte en çok sayıda bulunan

hücrelerdir.¹¹⁸ Osteoblastik tabakanın en fazla olgunlaşmış aşamasını osteositler oluşturur.¹¹⁹

Osteoklast

Albert Kölliker(1873), bazı kemik yüzeylerindeki büyük, çok çekirdekli hücrelerin kemik rezorpsiyonunun direkt ajanları olduğunu öne süren ilk kişidir.¹²⁰ Osteoklastlar, hematopoietik stem (kök) hücrelerden menşe alırlar. Oldukça hareketli, multinükleer ve lizozomal enzimler taşıyan polarize hücrelerdir.¹¹⁸ Ayrıca çok sayıda mitokondri, serbest ribozom ve yaygın golgi kompleksi içerirler.¹²⁰

Bir osteoklastta 2 ile 100 arasında çekirdek olabilir, ancak osteoklastlar genelde hücre başına 10-20 nükleus içerirler. Osteoklastlar her bir mm³ kemikte 2-3 tane rastlanan nadir hücrelerdir. Aktif kemik turnover'nın (döngüsünün) arttığı bölgelerde sayıları artar. Genelde kemiğe yapışık olarak bulunurlar. Osteoklastların makrofaj polikaryonlarda bulunmayan karakteristik bir özelliği tırtıklı kenarıdır (ruffled border). Ruffled border, stoplazma membranının çok sayıda, ince, parmak şekilli uzantılarından oluşur. Mineralize kemik matriksinin rezorpsiyonu ve yıkılımı, tırtıklı kenardan tampon bölgeye hidrojen iyonları ve proteolitik enzimlerin geçmesi ile oluşur. Osteoklastlar kemik yüzeyine yerleştğinde tırtıklı kenarın bağlandığı yerde karakteristik çukurcuklar oluştururlar. Bu çukurcuklar, ortamda osteoklast olmadığında kesinlikle oluşmaz.¹²¹

Osteoklastlar, oldukça hareketli hücrelerdir. Kalsitonin uygulandığında büzülür ve immobilize hale gelir. Kalsitonin uygulaması ile osteoklastların hareketsiz hale gelmesi, memeli osteoklastlarına has bir özelliktir.¹²¹

Osteoklastlar, mineralize kemik matriksinin önce mineral sonra da organik kısmını yani kollajen lifleri ortadan kaldırır.¹²⁰

Kemiği Yapan ve Rezorbe Eden Hücreler Arasındaki Etkileşim

Yıllardır, kemik formasyonunu ve rezorpsiyonunu koordine etmek için

osteoblastlar ve osteoklastlar arasında bir iletişim olması gerektiği iddia ediliyordu. Ancak 1997 yılında bu paradigmanın moleküler temeli olarak osteoprotegerin (OPG) keşfedildi. Kısa bir süre sonra da osteoblastlar ve immün hücreler üzerinde bir transmembranöz reseptör olan eşdeğer ligandı (OPG-L) bulundu. Bu her iki molekül de osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan transmembranöz bir reseptör olan RANK (Reseptör/activator of NF- β)a bağlanabilir. OPG-L ve RANK arasındaki etkileşim bir sinyal oluşturarak prekürsör havuzdan osteoklast formasyonunu teşvik eder. OPG-L'ye OPG'nin kompetitif olarak bağlanması ise osteoklast formasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.¹¹⁸

Kemiğin Remodelingi (Depozisyon ve Rezorpsiyonu)

Kemik osteoblastlar tarafından sürekli olarak depolanır ve osteoklastların aktif olduğu yerlerde de sürekli olarak rezorbe edilir. Bütün canlı kemiklerde devamlı olarak hafif bir osteoblastik aktivite vardır. Normalde kemik depozisyon ve rezorpsiyon oranları birbirine eşittir, böylelikle kemiğin total kütlesi korunmuş olur. Osteoklastlar küçük fakat yoğun kitleler halinde ortaya çıkar ve yaklaşık 3 hafta boyunca kemiği rezorbe ederek 0,2-1 mm çapında ve birkaç mm uzunluğunda tüneller açar. Bu sürenin sonunda osteoklastlar kaybolur ve tünel osteoblastlarla dolar ve yeni kemik oluşmaya başlar.

Kemiğin sürekli olarak depozisyonu ve rezorpsiyonunun yani remodelingin fizyolojik olarak birçok önemi vardır. Öncelikle kemik, streslerin derecesi ile orantılı olarak kuvvetini ayarlamaktadır. Sonuçta ağır yüklere maruz kalan kemikler kalınlaşır. Hatta stres paternleri ile uyumlu olarak, mekanik kuvvetleri uygun şekilde desteklemek için depozisyon ve rezorpsiyonla kemiğin şekli bile yeniden ayarlanabilir. Ayrıca, eski organik matriks dejenere oldukça bir müddet sonra kemik nispeten kırılgan ve güçsüz bir hale gelir, ve yeni organik matrikse gerek duyulur. Böylelikle kemiğin normal

dayanıklılığı devam ettirilmiş olur.¹¹⁶

Kemik Remodelinginin Sistemik Regülasyonu

Muhtemelen sistemik peptid ya da steroid hormonlarının ana işlevi, iskelet morfolojisinin lokal kontrolünden daha çok mineral dengesinin (homeostazının) ayarlanmasıdır. Yine de serum kalsiyumunun ana düzenleyicisi olan paratroid hormonun (PTH) kemik remodelingi üzerine mühim etkileri vardır. PTH, osteoblast membranındaki OPG-L'yi artırmak ya da OPG sekresyonunu inhibe etmek yoluyla osteoklast aktivitesini indirekt olarak stimüle eder. PTH, kana kalsiyum ve fosfat salarken, aynı zamanda net kemik rezorpsiyonunu da teşvik eder.¹¹⁸

PTH, hem osteoklast sayısını hem de her bir osteoklasttaki ortalama çekirdek sayısını artırır.¹¹⁹ Kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisinden başka PTH'nin osteoblastik aktiviteyi inhibe ederek, kemik formasyonunu azalttığı da belirtilmektedir.¹¹⁹

Yeterli miktarda vitamin D ya da onun aktif metaboliti olan calcitriol (1.25-(OH)₂D₃), kemik formasyonu için intestinal reabsorpsiyon yoluyla kalsiyumun sağlanmasında gerekli iken, suprafizyolojik seviyelerde ise osteoklast farklılaşmasını uyarak kemik rezorpsiyonunu teşvik eder.¹¹⁸ Östrojenin kemik formasyonunu artırdığı bildirilmiştir.¹¹⁸ Prostoglandinlerin osteoklastik kemik rezorpsiyonu uyaranları olduğu da bilinmektedir.¹²¹ Kalsitoninin osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerinde direkt olarak inhibitör etkili olduğu konusunda da yeterli kanıtlar vardır.¹¹⁹

Kalsitonin

Kalsitonin, 1962 yılında Copp ve ark.,¹²² tarafından kan kalsiyum seviyesini düşüren bir hormon olarak tanımlanmıştır. Daha önceleri bu hormonun paratroid bez kaynaklı olduğu düşünülmekteydi.¹²³ Sonradan ratlarda troid bezin cerrahi eksizyon yerine, sıcak tel ile koterizasyonunu takiben, paratroid beze dokunulmadığı halde sanki paratroid bez koterize edilmiş gibi, serum kalsiyum seviyesinin düştüğü gözlenmiştir.

Bu durum, troid bezinde kalsiyum seviyesini düşüren bir hormonun mevcut olduğu ve koterizasyon sırasında troid bezin bu hipokalsemik içeriğinin ortama salındığı görüşünün ileri sürülmesine sebep olmuş ve bu iddia daha sonra doğrulanmıştır.¹²⁴

Balık, kuş, sürüngen ve amfibi (hem suda hem karada yaşayabilen canlılar) gibi memeli olmayan omurgalılarda kalsitonin yapım yeri, embriyolojik olarak 5. brankial kıvrımdan menşe alan ultimobrankial (birçok hayvanda boyun bölgesinde bulunan ve kalsitonin üreten) bezlerdir.^{116,117} Bu hayvanlar, tatlı sulardan çok fazla kalsiyum içeren deniz suyuna geçtiklerinde, kalsitonin etki ederek kan kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrolüne yardımcı olmaktadır.¹¹⁶

İnsanlarda bu şekilde ultimobrankial bezler bulunmaz, bu hormonu salgılayan hücreler troid bezine yerleşmiş durumdadır. Parafoliküler hücreler ya da C hücreleri denen ve troid bezi folikülleri arasındaki intertisyel dokuda yer alan bu hücreler kalsitonin sekresyonu yaparlar.¹¹⁶ Kalsitonin 3400 molekül ağırlığına ve 32 aminoasit zincirine sahip büyük bir polipeptittir.¹¹⁶

İnsan, sığır, domuz, rat, somon balığı ve yılanbalığı gibi birçok türe ait kalsitoninin aminoasit dizilimi belirlenmiştir.¹²⁵ Çalışılan bütün türlerdeki kalsitoninler 32 aminoasit içermektedir, ancak aminoasit dizilimleri türler arasında farklıdır. Somon balığı kalsitonini insan kalsitonininden 20 kat daha aktif olması nedeniyle ilgi çekicidir.¹¹⁷

Kalsitonin hedef dokudaki membran reseptörlerine spesifik olarak bağlanır ve cAMP(cyclic adenosin monophosphate) birikimini uyarır.¹²⁶

İnsanlarda daha az olmak üzere, özellikle genç hayvanlarda kalsitonin enjeksiyonunu takiben birkaç dakika içinde kan kalsiyum iyon konsantrasyonu hızla düşer. Yani kalsitoninin kan kalsiyum iyon konsantrasyonuna etkisi paratroid hormonun tersidir.¹¹⁶

Kalsitonin plazma kalsiyum konsantrasyonunu en az iki yolla düşürür:

1. İlk ve hemen oluşan etkisi; kemikteki osteoklastların rezorptif etkilerini azaltarak dengeyi kalsiyumun kemik tuzları halinde depozisyonu lehine çevirmesidir. Bu etki özellikle genç hayvanlarda daha belirgindir.
2. İkinci ve daha uzun süreli etkisi ise, yeni osteoklast oluşumunu azaltmasıdır.¹¹⁶

Kalsitoninin yetişkin bir insanın plazma kalsiyum konsantrasyonuna uzun süreli etkisi nispeten zayıftır. Bunun sebepleri; kalsitoninin yol açtığı kalsiyum iyon konsantrasyonundaki düşüşün paratroid hormon sekresyonunu uyarması ve yetişkinde günlük kalsiyum absorpsiyon ve depozisyon oranının gayet az olmasıdır.¹¹⁶ Diğer yandan kemik remodelinginin daha hızlı olması nedeniyle çocuklardaki etki daha belirgindir. Çocuklarda günlük kalsiyum absorpsiyonu ve depozisyonu 5 gr veya daha fazladır. Bu miktar bütün ekstraselüler sıvıdaki toplam kalsiyumun 5-10 katına eşittir.¹¹⁶

Birçok madde kalsitonin sekresyonunu uyarabilir veya baskılayabilir. Bunlar;

Kalsiyum: İn vivo ve in vitro ortamlarda yüksek kalsiyum konsantrasyonları kalsitonin salınımını uyarır, düşük kalsiyum seviyeleri inhibe eder. Stronsiyum, baryum ve magnezyum gibi katyonlar da kalsitonin sekresyonunu gerek in vivo gerekse de in vitro olarak artırır, ancak, bunların kalsitonin salınımında fizyolojik regülatörler olarak rol oynadığı yönünde yeterli kanıt yoktur.¹²⁶

Gastrointestinal sistem hormonları: Gastrin, glukagon, kolesistokinin ve cerulein gibi hormonlar kalsitonin için farmakolojik uyaranlardır. Bunların arasında gastrin en etkili olanıdır.

Biyolojik aminler: Bazı hayvan ve kültür çalışmalarında beta adrenerjik agonistler kalsitonin sekresyonunu uyarırken, beta adrenerjik antagonistler, alfa-adrenerjik agonistler ve dopamin inhibe edici olarak bulunmuştur. Bu gözlemler otonom

sinir sisteminin kalsitonin sekresyonunun regülasyonunda rol oynayabileceğini ileri sürmektedir.¹²⁶

Somatostatin: Bazı C hücrelerinde somatostatine rastlanması, bu iki hormon arasında bir ilişki olduğu şüphelerini uyandırmıştır. Bu ihtimalin daha ileri çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Diğer faktörler: Plazma immünoreaktif kalsitonin, yeni doğanlar¹²⁶ ile gençlerde daha fazla salgılanır ve iskelet gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.¹¹⁷ Ayrıca, hamile ya da emziren bayanlarda normal yetişkinlere oranla daha yüksektir.¹²⁷ Böylece annenin kemiklerini aşırı kalsiyum kaybına karşı korur.¹¹⁷

Erkeklerin bazal veya kalsiyumla uyarılmış plazma kalsitonin seviyeleri bayanlara göre daha yüksektir.¹²⁶

Kalsitoninin gerçek fizyolojik rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. İnsan troid bezinin kalsitonin içeriği düşüktür ve troidden başka dokulardan da kalsitonin salgılanması muhtemeldir.¹¹⁷

Kalsitonin yetersizliği

Kalsitonin yetmezliğine bağlı bir sendrom tarif edilmemiştir.¹¹⁷ Troid bezinin agenezi veya cerrahi olarak çıkarılması plazma kalsitonin konsantrasyonunun azalmasına hatta tamamen sıfırlanmasına neden olur. Ancak kalsitonin yetersizliği olan kişilerde kalsiyum dengesinin bozulduğu net olarak gösterilememiştir. Dolayısıyla organizmanın kalsitonin eksikliğine kolayca adapte olduğu söylenebilir. Diğer yandan kalsitonin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu güçlü bir şekilde baskıladığı için, yokluğu kemik kayıplarına neden olabilir. Plazma kalsitonin seviyesinin bayanlarda daha düşük olmasının ve ilerleyen yaşla beraber kadınlardaki artan kemik kayıplarının bu fenomen ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir.¹²⁶

Perez ve arkadaşları,¹²⁸ postmenopozun erken dönemlerinde kalsitonin

rezervinin önemli oranda azaldığını tespit etmiş ve aynı dönemdeki artan kemik kayıplarının kalsitonin rezervindeki bu azalma ile açıklanabileceğini iddia etmiştir. Diğer yandan Nakatsuka ve ark.,¹²⁹ primer osteoporozda dolaşımdaki kalsitonin seviyesinde her zaman azalma olmayabileceğini, ancak kalsitoninle tedavi edilen osteoporotik hastaların vücutlarındaki toplam kalsiyum miktarının arttığını belirterek düşük kalsiyum diyeti ve prednizolon enjeksiyonuyla deneysel osteoporoz oluşturdıkları ratlarda 4 hafta boyunca günlük 1 u/kg kalsitonin uygulamasının kemik kütlesi kaybını önemli oranda azalttığını bulmuşlardır.

Hiperkalsitoninemi

Bazı hastalık durumlarında, özellikle troidin medüller karsinoması vakalarında serum kalsitonin düzeyi çok yüksektir.¹²⁶ Fakat bu hormona bağlanabilecek hiçbir semptom mevcut değildir ve hastaların kemikleri temel olarak normaldir.¹¹⁷ Neoplazilerde terapötik cevabın ya da nüksün değerlendirilmesinde immünoreaktif kalsitonin ölçümü faydalı olabilir, ancak troid dışındaki kanserlerin primer teşhisinde yararlanılması için yeterli kanıt yoktur.¹²⁶

Yetersizliğinin hiçbir hayati probleme neden olmaması gibi, kalsitoninin plazma seviyesinin fizyolojik konsantrasyonunun 20 bin katına kadar çıkması da genelde hipokalsemi ya da ciddi birtakım düzensizlikler oluşturmada tolere edilir.¹²⁶

Kalsitoninin Farmakolojik Etkileri

Kalsitoninin farmakolojik dozları osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kalsitonin kemiğin organik fazının rezorpsiyonunu inhibe ettiğinden, üriner hidroksiprolin atılımını da azaltır. İnsanlarda kalsitonin, kalsiyum ve fosfatın olduğu kadar sodyum, potasyum ve magnezyumun da renal tubuler reabsorpsiyonunu azaltır.¹²⁶

Rat uzun kemiklerinden elde edilen osteoklastlarda, milyonlarca kalsitonin reseptörü tespit edilmiştir.¹³⁰ Ayrıca kalsitonin uygulamasına cevap olarak osteoklast

hücre boyutunda azalma¹³⁰, intrasellüler cAMP artışı,¹³¹ motilite (hareketlilik) kaybı,^{130,132} osteoklastların stoplazmik uzantılarında azalma^{131,132} olduğu ve bu hücrelerin kemik yüzeyinden ayrıldıkları¹³² gözlenmiştir. Yeni osteoklast formasyonunun kalsitonin uygulaması ile azaldığı da rapor edilmiştir.¹¹⁶

Tagami ve ark.,¹³³ kalsitoninin, osteoklastlardan sistein proteinazların salınmasını inhibe edebileceği sonucuna varmışlar, benzer şekilde Zimolo ve ark.,¹³⁴ kültür ortamına somon balığı kalsitonini eklenmesiyle osteoklastların asit salınımının inhibe edildiğini rapor etmiştir.

Kalsitoninin osteoblastik kemik formasyonunu uyarıp uyarmadığı konusunda değişik görüşler vardır.¹²⁶ Ziegler ve Delling,¹³⁵ rat tibiasında deneysel olarak oluşturulan kemik defekti iyileşmesinin kalsitonin uygulaması ile hızlandığını belirterek, bu hormonun sadece kemik rezorpsiyonunu inhibe etmekle kalmayıp muhtemelen osteoid tabakanın mineralizasyonunu artırabileceği ve osteoblast aktivitesini uyarabileceği sonucuna varmışlardır. Foster,¹³⁶ köpeklerde diş çekim bölgelerine topikal olarak kalsitonin uygulamış ve kemik formasyonunun kontrol grubuna oranla arttığını bulmuştur.

Deneysel olarak oluşturulan yaralarda, kalsitonin uygulamasının epidermal hücrelerde ve fibroblastlarda RNA, DNA, protein ve kollojen sentezi ile aktif ve matür fibroblast sayısını kontrol grubuna göre artırdığı, dolayısıyla iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir.^{137,138}

Boris ve ark.,¹³⁹ deneysel olarak genişletilen rat tibia epifizyel plağında somon balığı kalsitonini uygulaması ile kalsiyum alımının artarak mineralizasyonun teşvik edildiğini ve epifizyel plağın kontrol grubuna oranla daraldığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca vertebraların kuru (yumuşak doku ve kemik iliğinden arındırılmış olan) ağırlığının da kalsitonin uygulaması ile hafifçe arttığı not edilmiştir.

Weiss ve ark.,¹⁴⁰ osteogenezin başlangıç aşamasında günlük olarak somon balığı kalsitonini uygulanmasının, kemik formasyonunu artırdığını belirtmişlerdir.

Burch,¹⁴¹ kalsitoninin embriyonik tavuk kıkırdağının büyüme ve olgunlaşmasını *in vitro* olarak uyardığını tespit etmiştir. Yine tavuklarda, kronik kalsitonin yetersizliğinin serum kalsiyum, fosfor ve ALP seviyelerini ve kemiğin kimyasal kompozisyonunu değiştirmedığı, ama kronik subkutan kalsitonin uygulamasının kemik kütlesini artırdığı rapor edilmiştir.¹⁴²

Paavolainen ve ark.,¹⁴³ ratların sırtında oluşturulan insizyonlardaki toplam hücre sayısının, canlı hücre sayısının, RNA ve DNA muhtevasının, total nitrojen ve hidroksiprolin miktarlarının 4 hafta kalsitonin uygulanan grupta, kontrol grubuna oranla daha fazla olduğunu belirlemişlerdir.

Garcia ve ark.,¹⁴⁴ kalsitonin ile tedavi edilen hayvanların skarlarında kollojen sentezinin ve skarın gerilme kuvvetine dayanıklılığının arttığını bulmuştur.

Farley ve ark.,¹⁴⁵ kalsitoninin iskelet dokuları üzerine etkisinin paratroid hormona ters olabileceğini yani; kemik rezorpsiyonunu azaltıp, kemik formasyonunu artırabileceğini belirterek, somon balığı kalsitoninin doza bağımlı olarak tavuk kalvarial hücre proliferasyonunu yani kemik formasyonunu artırdığını tespit etmiş, bu etkinin mekanizmasının bilinmediğini ama kalsitoninin selüler kalsiyum akümüülasyonunu ve protein fosforilasyonunu etkileyebildiğini rapor etmiştir. Yine Farley ve ark.,¹⁴⁶ insan femur başlarından alınan hücreleri kullandıkları *in vitro* kültür çalışmalarında somon balığı kalsitoninin osteoblast-line hücrelerindeki [³H]-Thymidine bağlanmasını (incorporation) ve hücre sayısını artırdığını bulmuşlar, kalsitoninin bu etkisinin sadece devamlı uygulamalarda değil aralıklı uygulamalarda da geçerli olduğunu söylemişlerdir.

Diğer yandan bazı yazarlar,¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ kalsitoninin osteoblastik kemik formasyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını, bazı yazarlar da¹⁵¹ inhibitör etkili olduğunu

iddia etmişlerdir.

Wallach ve ark.,¹⁵² kalsitoninin hayvanlardaki ve in vitro modellerdeki etkilerini konu eden literatür incelemesinde, çalışmaların çok büyük bir çoğunluğunda kalsitoninin kemik rezorpsiyonu üzerinde inhibitör etkili olduğunun belirtildiğini rapor etmişlerdir. Kemik formasyon ve mineralizasyonunun değerlendirildiği 19 çalışmanın üçünde kontrol grubuna kıyasla fark olmadığı, ikisinde inhibitör etkili olduğu, kalan 14 çalışmada ise değişen oranlarda kemik formasyon/mineralizasyon artışı olduğu rapor edilmiştir. Yine aynı derleme çalışmasında kalsitoninin 12 çalışmanın 9'unda kemik yoğunluğundaki azalmayı engellediği, kemiğin mekanik özelliklerine kalsitoninin etkisinin incelendiği 6 çalışmanın 3'ünde kemiğin fiziksel kuvvetlere direncinin hormon uygulaması ile arttığı rapor edilmiştir. Yazarlar travmatik ya da cerrahi olarak oluşturulan fraktürlerin iyileşmesinin, kalsitonin uygulamasından olumsuz etkilenmediğini, incelenen 16 çalışmanın 7'sinde olumlu katkı oluşturduğu kalan çalışmalarda ise kontrol grubuna göre farklılık gözlenmediğini belirtmişlerdir.

Kalsitoninin Terapötik Kullanımı

İnsan ve somon balığı kalsitoninlerinin sentetik ticari formu mevcut olup, bazı metabolik kemik hastalıklarında tedavi amacıyla kullanılmaktadır.¹²⁵ Sentetik somon balığı kalsitonini, Paget's hastalığında emin bir yer kazanmıştır.^{126,153} Pagetik kemikteki primer sorun; osteoklastik rezorpsiyonun artmasıdır, kalsitonin de osteoklastik aktiviteyi ve osteoklast sayısını azaltarak üriner atılımdaki hidroksiprolin seviyesini düşürür.¹²⁶ Bu hastalardaki kemik ağrısını giderebilir,¹⁵⁴ kemiğin radyolojik ve histolojik görünümünün normale dönmesine yardım edebilir.¹²⁶

Paget's hastalığına vaskülarite artışı eşlik eder, hastalık şiddetlendikçe periferik ve vasküler rezistans azalarak istirahatta yada egzersiz sırasında kardiyak output normal değerlerin üstüne çıkar. Kalsitonin uygulaması kardiyak output'u düşürebilir.¹⁵³

Kalsitoninin hipokalsemik etkisinden, hayati tehdit oluşturan hiperkalsemi durumlarında, tedavi amacıyla yararlanılır. Toksik olmaması diğer alternatiflere tercih edilmesini sağlar. Somon kalsitonini, FDA tarafından hiperkalseminin acil tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Ancak, birçok hastada birkaç gün içinde serum kalsiyum seviyeleri eski durumuna dönmektedir. Bu yüzden kalsitoninin şiddetli hiperkalsemi durumlarında kısa süreli destekleyici tedavi değeri olduğu görüşü hakimdir.¹²⁶

Osteoporotik hastalarda, kalsitonin yetersizliği olup olmadığına bakılmaksızın kemik rezorpsiyonunun kalsitonin ile baskılanmasına çalışılmaktadır.¹²⁶

Overgaard ve ark.,¹⁵⁵ erken postmenopozal dönemde intranazal olarak uygulanan kalsitoninin, 2 yıllık tedavi sonucunda spinanın single ve dual foton absorpsiyometri ile tespit edilen kemik muhtevasında % 2.5 artış oluşturduğunu; aynı dönemde plasebo verilen grupta ise bu ölçümde % 5.7 azalma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, serum alkalin fosfataz aktivitesi, Gla protein konsantrasyonu, üriner kalsiyum ve hidroksiprolin konsantrasyonları arasında ise fark bulamamışlardır.

Resch ve ark.,¹⁵⁶ akut osteoporotik spina fraktürü olan 28 hastada kalsitonin, östrojen ve analjezik uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, 6-8 hafta boyunca gün aşırı subkutan kalsitonin tatbiki sonucunda, önkoldan single tutan absorpsiyometrisi ile ölçülen BMC'de (kemik mineral muhtevasında) % 12 artış, sadece analjezik verilen kontrol grubunda ise % 16 azalma olduğunu ve 6-8 haftalık kalsitonin uygulamasının 12 aylık östrojen tedavisi ile hemen hemen aynı etkiyi gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Thamsborg ve ark.,¹⁵⁷ günlük 100 IU nazal olarak uygulanan somon balığı kalsitoninin postmenopozal kadınlarda 1 yıllık tedavi sonunda lumbar spina mineral içeriğinde % 2-8 artış oluşturduğunu, ayrıca kalsitonin tedavisinde ciddi komplikasyonların olmadığını, bazı hastalarda hafif şiddette yüz kızarması ve bulantı

görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Wronski ve ark.,¹⁵⁸ osteoporozda östrojen haricinde FDA tarafından onaylanmış tek ilacın somon balığı kalsitonini olduğunu not etmiş, bu hormonun kemik kütlesini koruduğunu hatta artırdığını bildirmiştir. Kanis ve ark.,¹⁵⁹ tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada östrojen, kalsiyum veya kalsitonin tedavilerinin kalça kırığı riskini önemli oranda azalttığı ortaya konmuştur.

Karachalios ve ark.,¹⁶⁰ internal fiksasyon plaklarının altında kalan kemik kısmında oluşan bölgesel (lokal) osteoporoz üzerine kalsitoninin etkisini incelemişler; bu amaçla Yeni Zelanda tavşanlarının sol ulnalarında deneysel olarak oluşturulan osteotomilerde paslanmaz çelik plaklar kullanarak osteosentez yapmış, tavşanların yarısına subkutan olarak günlük 6 IU somon balığı kalsitonini, diğer yarısına da plasebo vermişlerdir. 6. ve 12. haftalarda uygulanan birtakım mekanik testler sonucunda; uzun dönem kalsitonin uygulamasının hem plaklarla sabitlenen, hem de sağlam kemiklerin mekanik özelliklerini geliştirdiğini öne sürmüşlerdir. Kalsitoninin kemiğin kantitesinden çok kalitesini etkilediğini belirtmişler, plak altındaki kortikal porozitenin hormon alan grupta daha az olduğunu tespit etmişlerdir.

Mosekilde ve ark.,¹⁶¹ kalsitoninin ratlarda ovariektomi ile deneysel olarak oluşturulan kemik kaybını azalttığını ve kemik kütlesini koruduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Shen ve ark.,¹⁶² ovariektomi sonucunda kansellöz (trabeküler) kemik hacminin azaldığı ratlarda kalsitonin tedavisinin kemik kaybını kısmen önlediğini bildirmişlerdir.

Li ve ark.,¹⁶³ aralıklı veya devamlı kalsitonin uygulamalarının benzer iskeletsel etkiye sahip olduğunu, her iki şekilde de kemik döngüsünün baskılanarak kemik kaybının kısmen önlendiğini belirtmişlerdir.

Huusko ve ark.,¹⁶⁴ günlük 200 IU intranazal somon balığı kalsitoninin akut kalça

kırığı vakalarındaki etkisini inceleyen çalışmalarında, kalsitonin grubundaki hastaların % 84'ünde, plasebo grubunun ise % 63'ünde 3 ay sonra kırığın kaynaştığını gözlemlemiş, bu hormonun kırık uçlarının birleşmesini kolaylaştırdığını, kemik kaybını ve ağrıyı azalttığını rapor etmişlerdir.

Yasuoka ve ark.,¹⁶⁵ maksiller fibröz displazili bir vakada terapötik olarak kalsitonin verilmesinin olumlu etki gösterdiğini iddia etmişlerdir. Yazarlar, kemiğin matürasyonunu kolaylaştırmak ve hemorajiyi azaltmak için 3 hafta boyunca günde 20 IU IM hormon uygulamışlar ve demet kemiğinden lamelli kemiğe olan değişimi kalsitonin tatbikinin sonucu olarak kabul etmişlerdir.

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, etken olarak travmanın önemli bir rol oynadığı düşünülen Sudeck's atrofisinde de kalsitonin yararlı etki gösterir.¹⁶⁶ Sudeck's atrofisinde hastalığın en sık yerleştiği bölge ayaktır. Klinik olarak ağrı, şişlik, vazomotor instabilite ve eklem katılığı ile karakterize olup radyografik bulgular; kortikal kemiğin rezorpsiyonu ile benekli ya da vaküoler osteoporoz görüntüsüdür. Nuti ve ark.,¹⁶⁶ Sudeck's atrofi 14 hastada günlük kalsitonin uygulaması ile kemik ağrısının, lokal ödemin ve kemik turnover'nın azaldığını rapor etmişlerdir.

Paget's veya Sudeck's hastalıklarıyla ilişkili olarak ağrısı olan kişilerde kalsitoninin analjezik etkisi klinik gözlemlerle doğrulanmıştır.¹⁶⁷ Hatta non-osteojenik ağrılarda da bu hormonun ağrı dindirici etkisi olduğu rapor edilmiştir. Kessel ve Worz,¹⁶⁸ amputasyonlardan sonra % 50-85 oranında görüldüğü rapor edilen phantom limb (hayalet uzuv) ağrısından muzdarip 10 hastanın 9'unda tek doz kalsitonin uygulamasına anında (5-30 dk içinde) cevap alındığını ve belirgin bir analjezik etki oluştuğunu belirtmişlerdir.

Szanto ve ark.,¹⁶⁹ malign tümörlü hastaların % 65.5'inde kalsitonin uygulaması ile ağrıda belirgin bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Kalsitoninin analjezik etkisi

hala tam olarak açıklanamamıştır.¹⁷⁰ Artmış kemik rezorpsiyonu ile karakterize kemik hastalıklarında kalsitoninin analjezik etkisinin muhtemel mekanizması olarak bu hormonun osteoklastik aktiviteyi azaltması düşünülebilir. Buna, aynı zamanda kalsitoninin santral etkisi de katkıda bulunabilir. Peptidin ya da aktif fragmanlarının kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine geçmesi ile analjezi oluşabilir.¹⁶⁷ Sibia ve ark.,¹⁷¹ rat beyinlerinin pons ve medullalarında somon balığı kalsitonini için spesifik bağlanma bölgeleri olduğunu rapor etmişlerdir. Ağrıyı gidermede kalsitoninin prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterdiği de öne sürülmüştür.¹⁶⁷

Deney Hayvanı Olarak Tavşan

İnsanların yapısını anlamak amacıyla hayvanların model olarak kullanılması tıp bilimine paralel olarak gelişmiştir. Batı tıbbının kaynak aldığı Yunanistan'da filozoflar, bilimsel amaçlarla hayvanlar canlı iken organlarını kesip birbirinden ayırarak gözlemler yapmışlardır. İlk tıp kitabı olan Corpus Hippocraticum'da (M.Ö. yaklaşık 400 yılları) bilimsel amaçlı hayvan kullanımının çeşitli örnekleri tarif edilmiştir. O dönemlerde tıp bilimi daha çok anatomi üzerine yoğunlaşmıştı. Bununla beraber daha sonra hayvanlar üzerinde fizyolojik deneyler de yürütülmüştür. Roma'da yaşayan bir hekim ve fizyolojist olan Galen'in (MS 130-201) domuzlar, maymunlar ve köpekler üzerindeki deneyleri sadece o dönemde değil, sonraki yüz yıllar boyunca da medikal uygulamalar için temel oluşturmuştur.¹⁷²

Tavşanın bilimsel amaçlarla kullanıldığı ilk örneklerle ise 1672 ve 1797 yıllarında rastlanmıştır. 1980 yılında yapılan bir bildirgede dünyada laboratuvar hayvanı olarak kullanılan tavşan sayısının yaklaşık 440 bin olduğu rapor edilmiştir.¹⁷³

Tavşan, memeliler sınıfının Lagomorpha takımı, Leporidae familyasının *Oryctolagus cuniculus* cinsine aittir. Avrupa tavşanı olarak bilinen *Oryctolagus cuniculus* anavatanı İberya (İspanya ve Portekizi içine alan) yarımadası olup

Akdeniz'den, batı Avrupa'ya kadar geniş alanlarda yaygındır. Yeni Zelanda, Güney Amerika ve Avustralya'da da yabani sürüler halinde bulunmaktadır. Tavşan yarı kurak çöllerden subtropikal bölgelere kadar geniş bir alanda yaşar.¹⁷³

İlk kez M.Ö. 1. yüzyılda Romalılar tarafından kapalı bahçelerde yetiştirilmiş, gerçek evcilleştirme orta çağda başarılmış, 17. yüzyılın ortalarında İngiltere'de evcil tavşan yetiştiriciliği başlamış, 18. yüzyılın sonlarında ise tavşan et üretimi amacıyla yetiştirilen bir hayvan olmuştur.¹⁷³

Laboratuvar tavşanları *Oryctolagus cuniculus* (ada tavşanından) köken almıştır.¹⁷³

Tavşanların kuyrukları çok küçüktür ve uzun kıllarla örtülüdür. Ön ve arka ayaklarında 5'er parmak vardır. Ayaklarının tabanı kıllarla örtülüdür. Her yönde bağımsız görüş gücüne sahip çıkıntılı gözleri vardır. İşitme ve koku duyuları iyi gelişmiştir.¹⁷³ Kulakları uzundur, beyaz Yeni Zelanda tavşanlarının kulakları toplam vücut yüzeyinin yaklaşık % 12'sini oluşturur ve oldukça iyi damarlanmıştır. Sistemik arteriyel basıncın ve kanın oksijenlenmesinin ölçülmesinde kulaklar tercih edilen bölgelerdendir.¹⁷⁴

Tavşanlar ergin vücut büyüklüğünde 1 kg'dan 6 kg'a kadar değişen ağırlıklarda olabilir. Memelilerde alışılmadık bir durum olarak dişi, erkekten daha ağırdır.¹⁷³ Kas kütesine oranla tavşanın kemikleri oldukça narindir. İskelet kasları toplam vücut ağırlığının % 50'den daha fazlasını oluştururken, kemiklerin toplam vücut ağırlığına oranı sadece % 7-8'dir.¹⁷⁴

Tavşanın ağzı nispeten küçüktür.¹⁷³ Ağız açıklığı azdır, üst dudak sağda ve solda burun deliklerine kadar yarıktır.¹⁷⁴

Tavşanın dişleri doğumdan 3-5 hafta sonra tamamen sürer. Tavşanın toplam 28 adet dişi vardır. Kanin dişleri bulunmaz, kesiciler ve yanak dişleri arasında diastema

denilen bir boşluk vardır.

Tavşanların dişleri hypsodont ya da açık köklü (open-rooted) dişler olarak bilinir ve devamlı olarak uzar. Premolar ve molar dişler bir bütün olarak yanak dişleri olarak bilinir. Üstteki sonuncu molar diş çok küçüktür, dolayısıyla fonksiyonel olarak çenenin sağ ve sol taraflarında 5'er çift bukkal diş vardır.¹⁷⁴

Tavşan dişinde kuronun ağız içinde görünen kısmı azdır. Kuronun büyük bir kısmı alveol içindedir.¹⁷⁴ Çevrelerini dişleri ile manüple eden ve düşük enerjili abraziv yiyecekleri fazlaca tüketen tavşanlarda dişlerin hızlı bir şekilde aşınmasını¹⁷⁵ alveol içindeki kuronun erupsiyonu kompanse etmektedir. Dentin tabakası nispeten incedir. Tavşanların ön dişlerinin sadece ön yüzeyinde mine vardır, arka kısım dentinden oluşur, dolayısıyla dişin arka kısmı daha fazla ön kısım daha az aşınarak keskin bir sırt oluşur.¹⁷⁴

Tavşanlar ağızlarına dokunulmasından hoşlanmazlar, detaylı bir ağız muayenesi için bile uyutulmaya gerek duyulabilir.¹⁷⁶

Tavşanlardaki gebelik süresi ırka göre değişir, ancak yaklaşık olarak 30-32 gündür. Beyaz Yeni Zelanda tavşanları bir batında 8-12 yavru doğurur. Doğumda yavruların gözü görmez, tüysüz ve yardıma muhtaçtırlar. Yavrular, yaklaşık 3 hafta yuvada kalırlar.¹⁷⁴

Tavşanlarda pubertanın başlaması ırka göre değişmekte ve dişilerde 4 ay, erkeklerde 5 ay civarındadır.¹⁷⁷

Tavşanlar için temel beslenme zamanları sabahın erken saatleri ve geceleridir. Ticari olarak mevcut olan hazır pelletler (küçük topaklar haline getirilmiş gıda) dengeli formülleriyle tavşan için uygun besinlerdir. 2-3 kg'lık bir Beyaz Yeni Zelanda tavşanı günlük 100-120 gr pellet tüketir. Diğer hayvanlara nispeten tavşanlar daha fazla su içer. Bir tavşanın günlük su tüketimi kg başına 50-150 ml.'dir. Yiyecekten yoksun

birakıldıklarında bu miktar 6,5 katına kadar çıkabilir.¹⁷⁴

Tavşanlar için optimal ortam sıcaklık derecesi 15-19 °C, nem oranı ise % 50-60'tır. Tavşanlar düşük sıcaklıkların tersine, yüksek sıcaklık ve nemi iyi tolere edemezler. Yüksek nem oranı ile beraber 30 °C'nin üzerindeki sıcaklıklar inferfilitte (kısırlık) ve mortaliteye sebep olabilir.¹⁷⁸

Tavşanların barınaklarında biriken zararlı gazları dışarı atmak için iyi bir havalandırma gereklidir. Tavşanlar için ortamın 12 saat ışık, 12 saat karanlık olması optimaldir.¹⁷⁸

Deney Hayvanlarında üst Çene Genişletmesi Uygulamaları

Maksiller kemiklerin kuvvet uygulanarak birbirinden ayrılması ile ilgili ilk deneysel yaklaşım 1914 yılında Dewey¹⁷⁹ tarafından sunulmuştur. Dewey 2 yaşındaki köpeklerde kaninler arasında genişleme yapmıştır. Daha sonraki yıllarda birçok araştırmacı üst çene genişletmesini çeşitli yönleriyle incelemek için bazı hayvanlarda deneysel uygulamalar yürütmüşlerdir.

Cleall ve ark.,¹⁹ Starnbach ve ark.,²⁰ Murray ve Cleall,¹⁸⁰ Gardner ve Kronman,⁷⁹ Brossman ve ark.,¹⁸¹ Walters,⁷² Cotton,²⁹ Muguerza ve Shapiro,⁹¹ Guyman ve ark.,¹⁸² Vardimon ve ark.,¹⁸³ maymunlar; Debbane,¹⁴ Brin ve ark.,¹⁸⁴ Vardimon ve ark.¹⁸⁵ kediler; Haas¹⁵ ise domuzlarda üst çene genişletmesi yapmıştır.

Morndal,³² Southard ve Forbes,¹⁸⁶ Takahashi,¹⁸⁷ Kiyosue,¹⁸⁸ Zahrowski ve Turley,¹⁸⁹ Sawada ve Shimizu,¹⁹⁰ Chang ve ark.,¹¹¹ Chang ve ark.,¹¹² Kanekawa ve Shimizu,¹⁹¹ Kobayashi ve ark.,¹⁹² Lee ve ark.¹¹³ gibi birçok araştırmacı da üst çene genişletmesinde ratları kullanmıştır.

Tavşanlar üzerinde yürütülen sınırlı sayıdaki çalışmada ise premaksiller,⁸⁸ midnazal³⁵ ve midpalatal³⁴ suturalarda çeşitli şekilde genişletmeler yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen ve ağırlığı 2-3 kg arasında olan 25 tane 3 aylık Beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar ayrı ayrı kafeslere rasgele olarak konulmuş ve kafesler birden yirmibeşe kadar numaralandırılmıştır. Aynı şekilde tavşanların da kulaklarının iç yüzüne asetat kalemi ile bulundukları kafesin numarası yazılmıştır (Şekil 1). İlk 20 tavşana üst çene genişletmesi uygulanması, kalan 5 tavşanın ise hiçbir işlem yapılmadan takip edilmesi planlanmıştır. Üst çene genişletmesi düşünülen 20 tavşandan ilk 10 tanesi kalsitonin, diğer 10 tanesi ise kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Çalışmamızda aşağıdaki malzemeler kullanılmıştır:

- Aljinat Quick Set (Orthoprint)
- Memory Screw (Forestadent)
- Otopolimerizan akril (Toz ve likit)
- Sert alçı
- Işıklı kompozit cihazı
- Işıklı kompozit (Transbond LR)
- % 37'lik fosforik asit
- Bond (Transbond MIP)
- Periapikal film (Kodak)
- X-ray cihazı
- Steril enjektör (2 cc)
- Steril insülin enjektörü
- Kalsitonin (Tonokalsin-Alfa Wassermann)

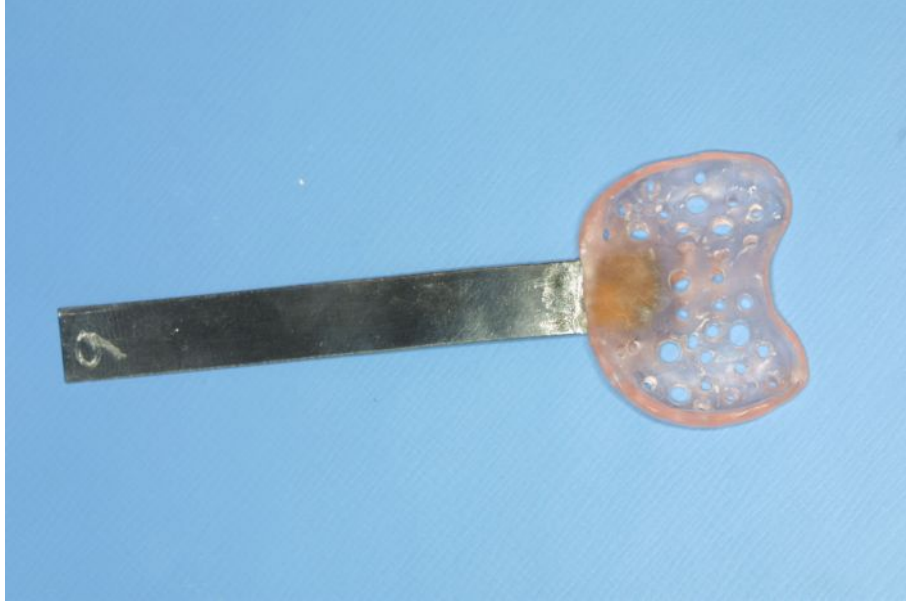
- Ketamidol (Richter-Pharma)
- Rompun (Bayer)
- Dijital kumpas



Şekil 1: Tavşanların numaralandırılması

Yöntem

Tavşanlardan ölçü almak için akrilik kaşıklar hazırlanmıştır. Bu kaşıklar ortalama büyüklükteki bir tavşan kurukafası üzerinde ayarlanmış, tavşanın azı ve küçük azı dişleri oldukça derin bir bölgede olduğundan akrilik gövdeye yaklaşık 7-8 cm uzunluğunda metal bir sap eklenmiş, retansiyon için akrilikte delikler açılmış ve keskin kısımlar zımparalanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Akrilikten hazırlanan ölçü kaşığı



Şekil 3: Tavşanların anestezi edilmesi

Tavşanlar sedasyon için 2 mg/kg/im dozunda % 2'lik Xylazine Hydrochloride (Rompun, Bayer), anestezi için ise 35 mg/kg/im dozunda % 10'luk Ketamine (Ketamidol, Richter Pharma) enjekte edilerek uyutuldu (Şekil 3).

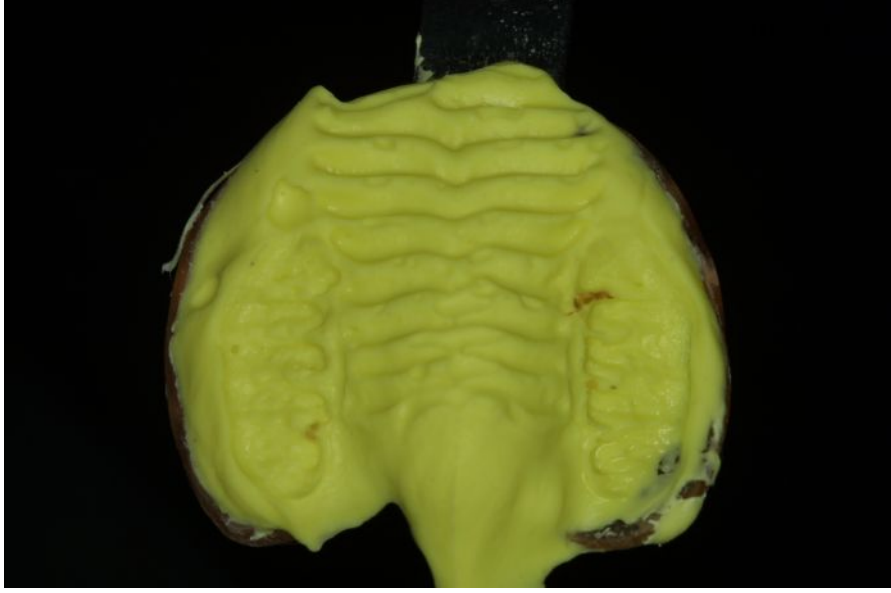
Daha önceden hazırlanmış olan ölçü kaşıkları ile çabuk sertleşen aljinat kullanılarak tavşanların maksiller küçük azı ve büyük azı dişleri ile arada kalan damak bölgesinin ölçüsü elde edildi. Ölçüler sert alçı ile dökülerek alçı modeller oluşturuldu. (Şekil 4-6)



Şekil 4: Deneklerin üst çenesinden ölçü alımı

Alçı modeller laklandı, hafızalı vida (Forestadent), 3. premolar ve 1. molar dişler hizasında ve damağın orta hattında olacak şekilde konumlandırılarak premolar ve molar dişlerin okluzal kısımları da dahil olmak üzere damak bölgesi şeffaf akrilik ile kapatıldı. Akrilik, basınçlı tencerede polimerize edildikten sonra aparey modelden ayrılarak

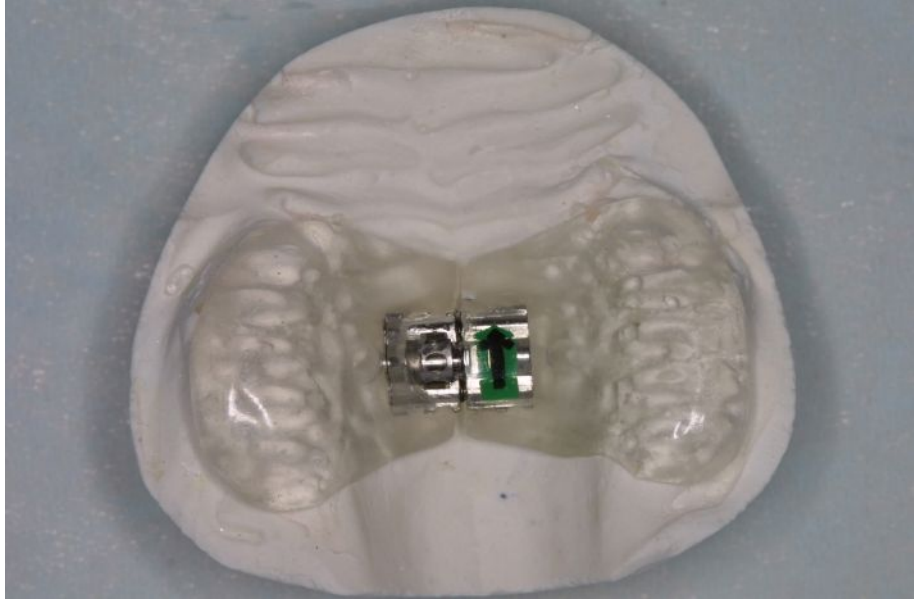
tesviye edildi (Şekil 7).



Şekil 5: Elde edilen ölçü



Şekil 6: Elde edilen alçı model



Şekil 7: Hazırlanan apareyin model üzerindeki görüntüsü

Akrilik orta hatta boydan boya kesilerek aparey ikiye ayrıldı, zımparalanıp cilalandıktan sonra vidanın sağ ve sol taraflarında, apareye ince uçlu frezle birer delik açıldı. Ardından vida, aparey iki parçaya ayrılacak şekilde, sonuna kadar çevrilerek ortadaki pin çıkarıldı. Böylece vidanın bünyesindeki açık koil springler aktif hale getirilmiş oldu. Vidadın sağ ve sol tarafında açılmış olan deliklerden 0.012 inçlik paslanmaz ligatür teli geçirildi, portegü ile sıkıştırılarak apareyin sağ ve sol yarıları tekrar birleştirildi ve alçı model üzerine yerleştirilerek adaptasyon kontrolü yapıldı.

Bu şekilde hazırlanan genişletme apareyi Memory vidanın bünyesindeki 7 mm.lik iki tane açık coil spring vasıtasıyla yaklaşık olarak 250 gr kuvvet uygulamaktadır.

Apareyler hazırlandıktan sonra, ertesi gün, tavşanlar tekrar anestezi edilerek tartıldı ve ısıtmalı ameliyat masasına tespit edildi (Şekil 8). Bir ağız açıcının yardımıyla hayvanların ağızları açık tutuldu (Şekil 9). Premolar ve molar dişlerin bütün yüzeyleri,

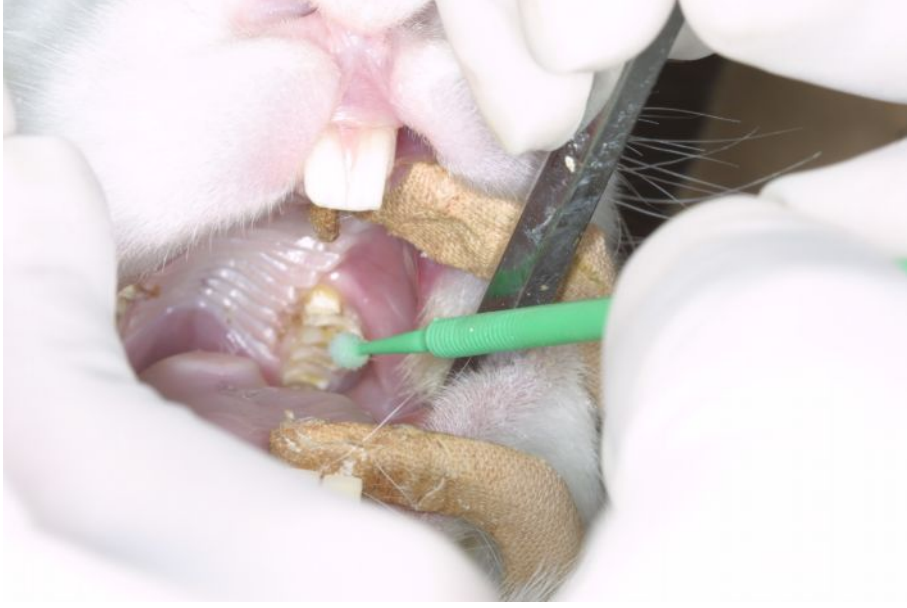
% 37'lik fosforik asitle pürüzlendirildi, ardından yıkandı ve bondlandı (Şekil 10).



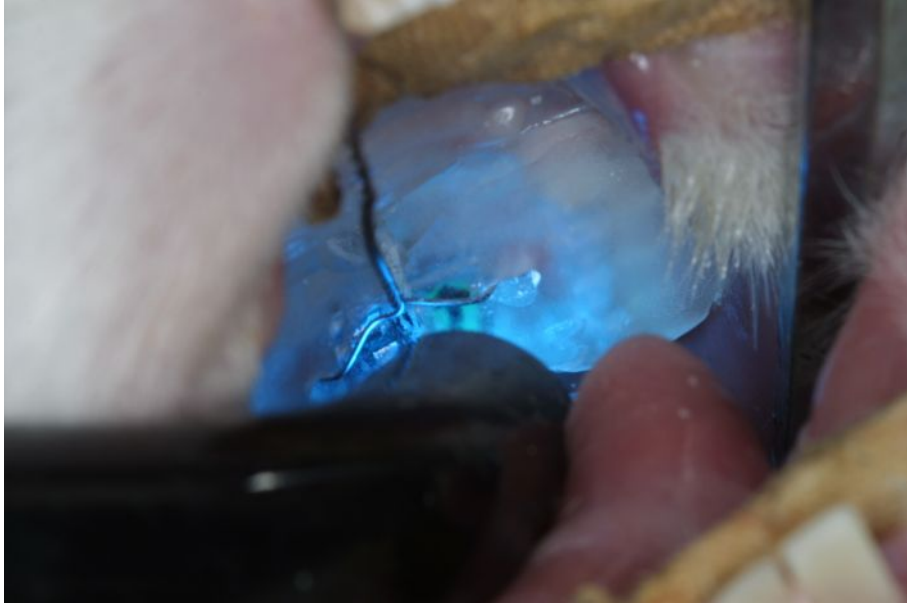
Şekil 8: Denek hayvanlarının ağırlıklarının tespiti



Şekil 9: Ağız açıcının uygulanması

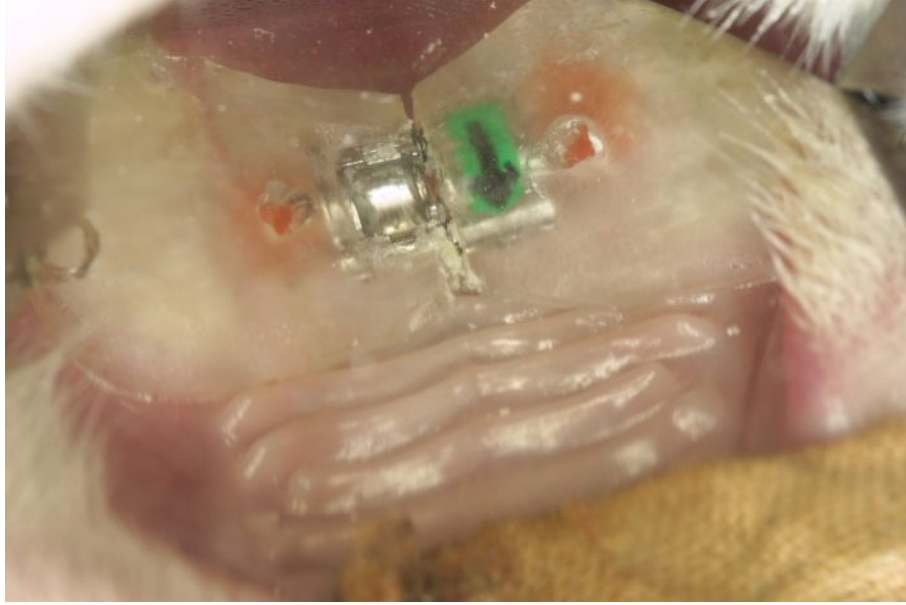


Şekil 10: Dişlerin asitlenmesi



Şekil 11: Aparenin ağza uygulanması

Daha sonra, apareyin içine akışkan formdaki kompozit konularak aparey, ağza uygulandı ve yapıştırıcı kompozit, ışıkla polimerize edildi (Şekil 11).



Şekil 12: Apareyin ağza uygulanmış hali

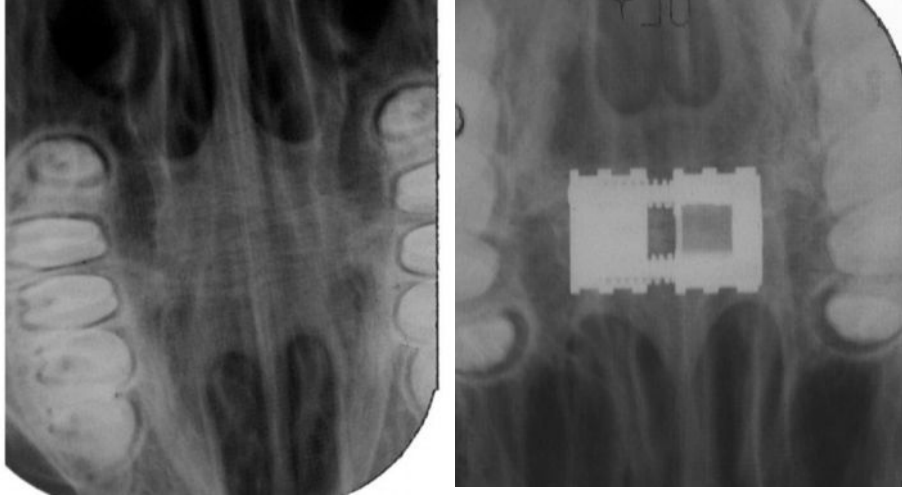
Apareyin gövdesinde oluşturulan deliklerden geçirilmiş olan 0.012 inçlik ligatür telinden tutup kuvvet uygulanarak apareyin tutuculuğu kontrol edildi. Daha sonra paslanmaz çelik ligatür teli, pensle kesilerek aparey aktif hale getirildi (Şekil 12).

Özellikle çok kısa kurona sahip bazı hayvanlarda, dişlerin interproksimal bölgelerinde mikromotorla retansiyon çukurcukları açılarak, apareyin tutuculuğunun artırılmasına çalışıldı.

14 günlük genişletme periyodundan sonra anestezi altında, tavşanlardan radyografiler alındı, hayvanların ağırlıkları ölçüldü ve aynı seansta genişletme apareyi çıkarılarak ölçü alındı (Şekil 13 ve 14).



Şekil 13: Genişletme apareyinin iki hafta sonunda ağızdaki görünümü



Şekil 14: Aparey uygulanmadan önce ve aparey uygulandıktan iki hafta sonra alınan radyografiler

Yine aynı seansta, genişletme yapılan tavşanlardan 10 tanesine iki günde bir 4 IU/kg kalsitonin, kalan 10 tanesine de aynı hacimde serum fizyolojik enjeksiyonuna başlandı. İnsülin enjektörü ile subkutan olarak uygulanan enjeksiyonlara 4 hafta boyunca devam edildi (Şekil 15 ve 16).



Şekil 15: Çalışmada kullanılan somon balığı kalsitonini

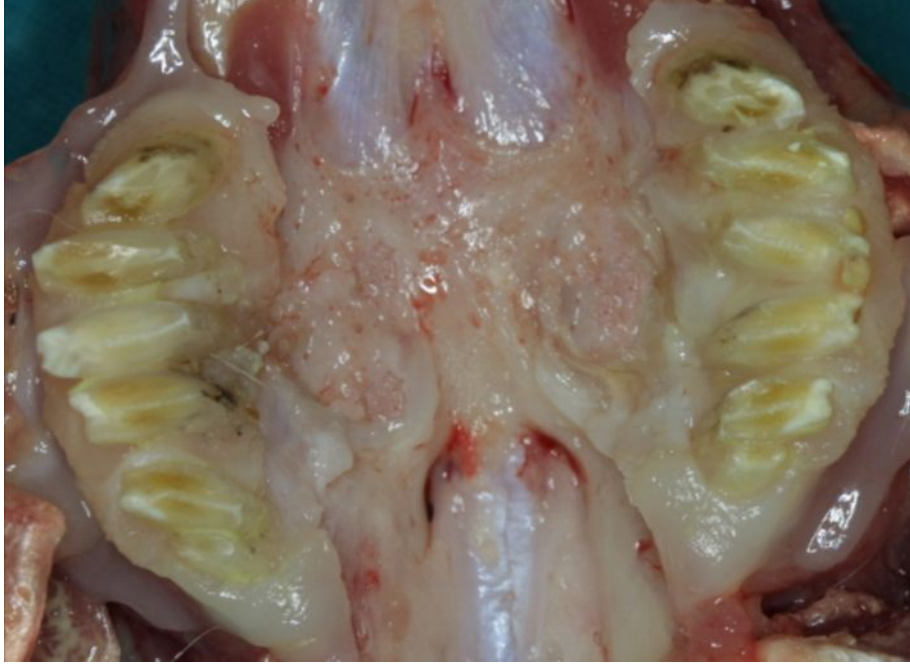


Şekil 16: Subkutan enjeksiyon

Deneyin başlangıcından 6 hafta sonra tavşanlar tekrar tartıldı. Yüksek doz pentobarbital enjeksiyonu ile sakrifiye edilerek üst çene ölçüleri alındı. Ardından palatinal mukoza diseke edilerek maksillanın palatinal kısmı sutura palatina mediyayı da içine alacak şekilde, 25 bin devirli bir asma motor kullanılarak çıkarıldı (Şekil 17 ve 18).

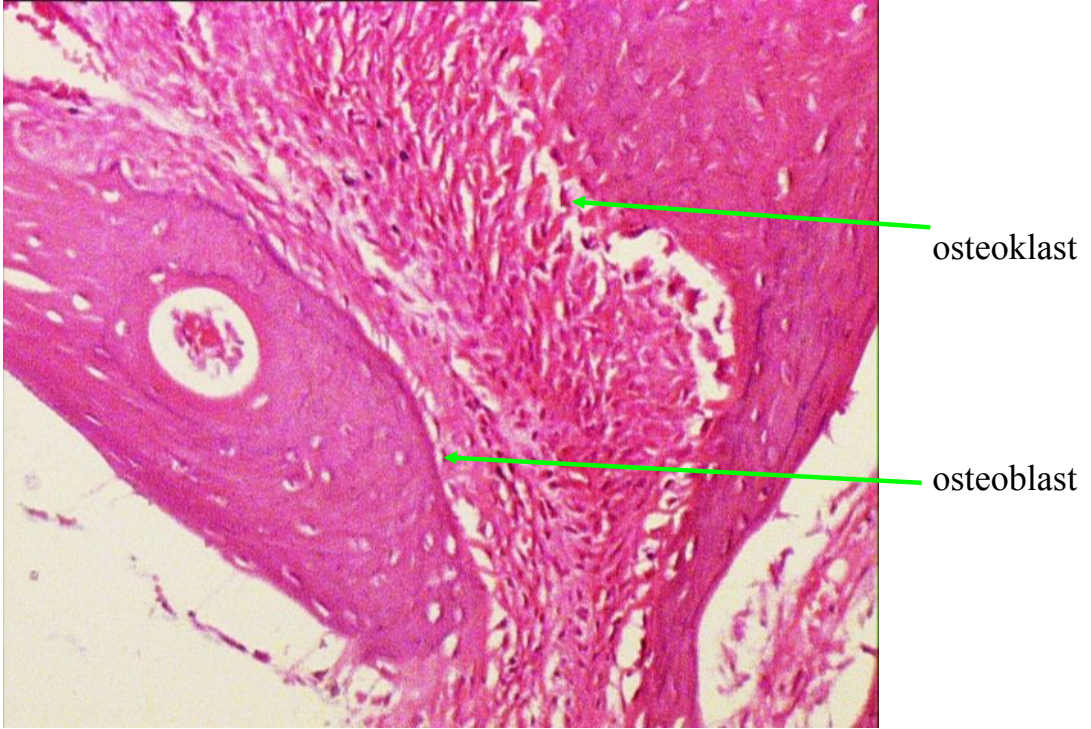


Şekil 17: Kontrol hayvanının suturası

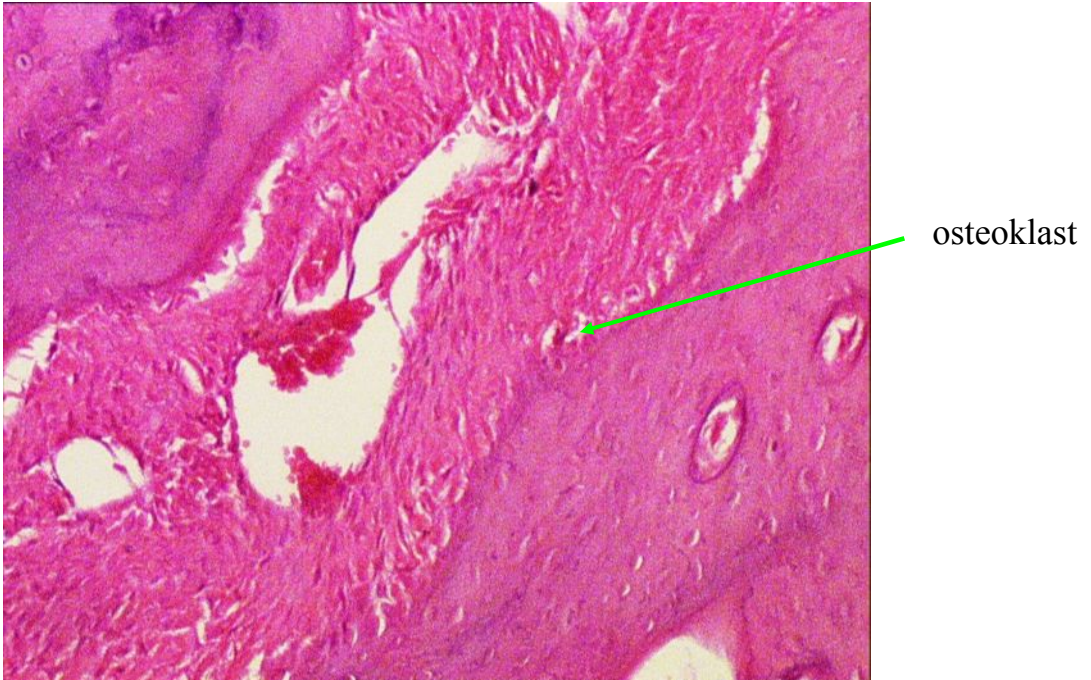


Şekil 18:Genişletme yapılan sutura

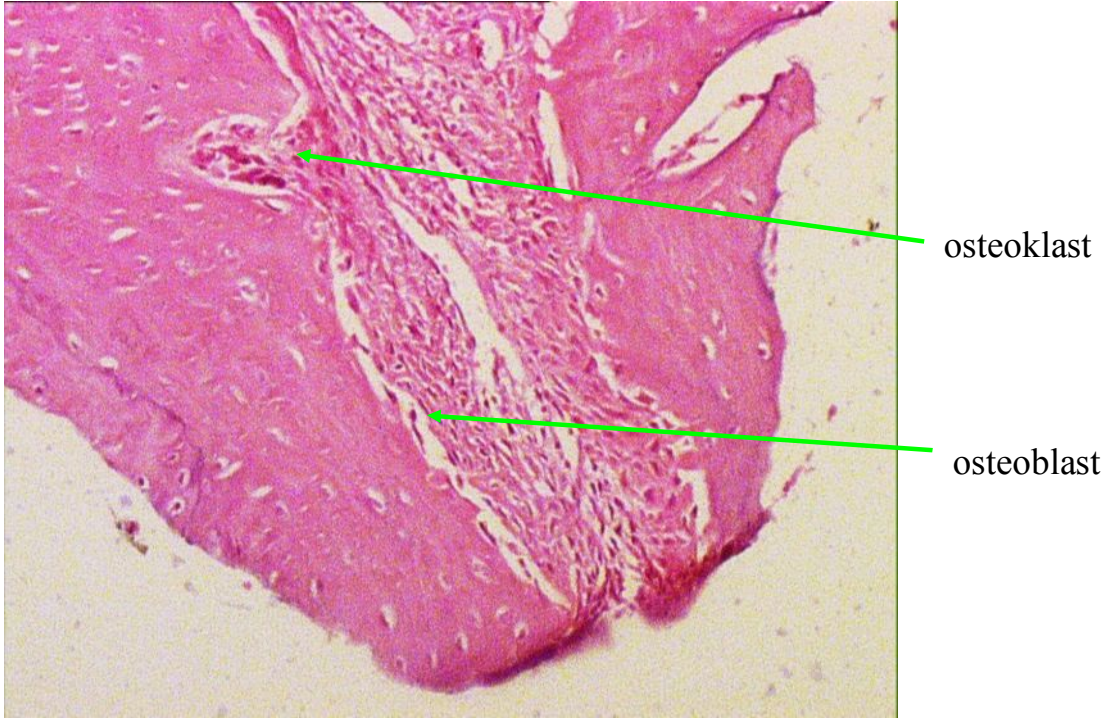
Histolojik değerlendirme yapılncaya kadar % 10'luk formalinde tutulan dokular, % 5'lik formik asitte 7 gün bekletilerek dekalsifiye edildi. Ardından % 80'likten başlayıp % 100'e kadar devam eden alkol serilerinden geçirildi. Örnekler yıkandıktan sonra, parafin bloklara gömüldü. 4 mikron kalınlığında yatay kesitler alınarak rutin hematoxilen eozin boyama yöntemi ile boyandı (Şekil 19-24).



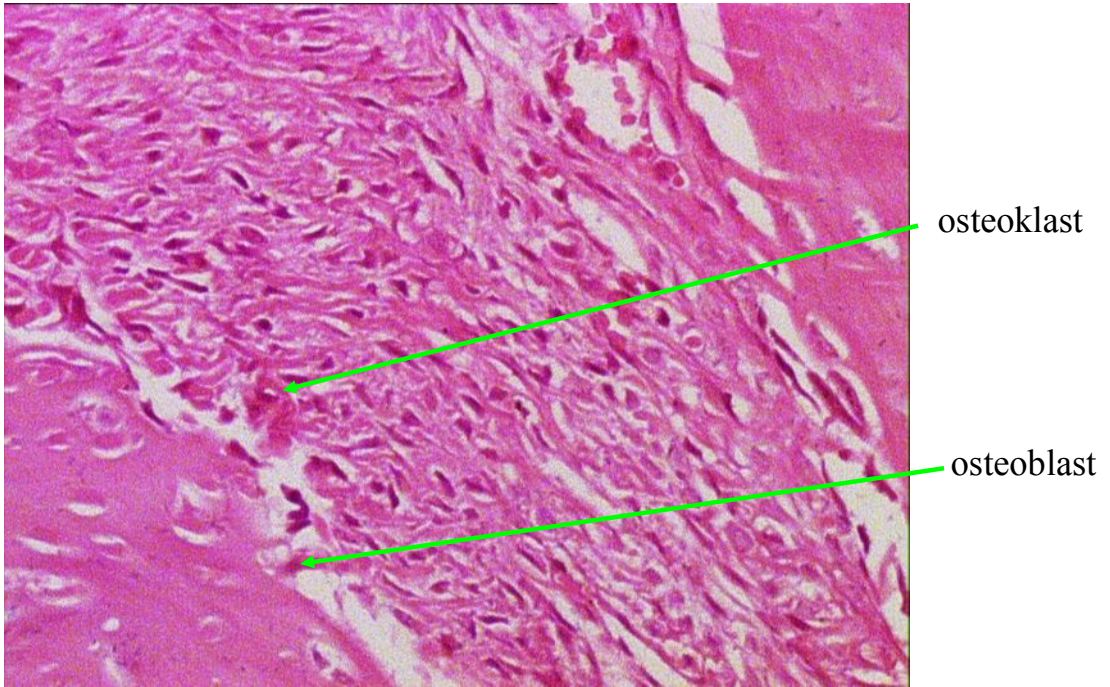
Şekil 19: Kontrol grubu suturası (10*10 büyütme)



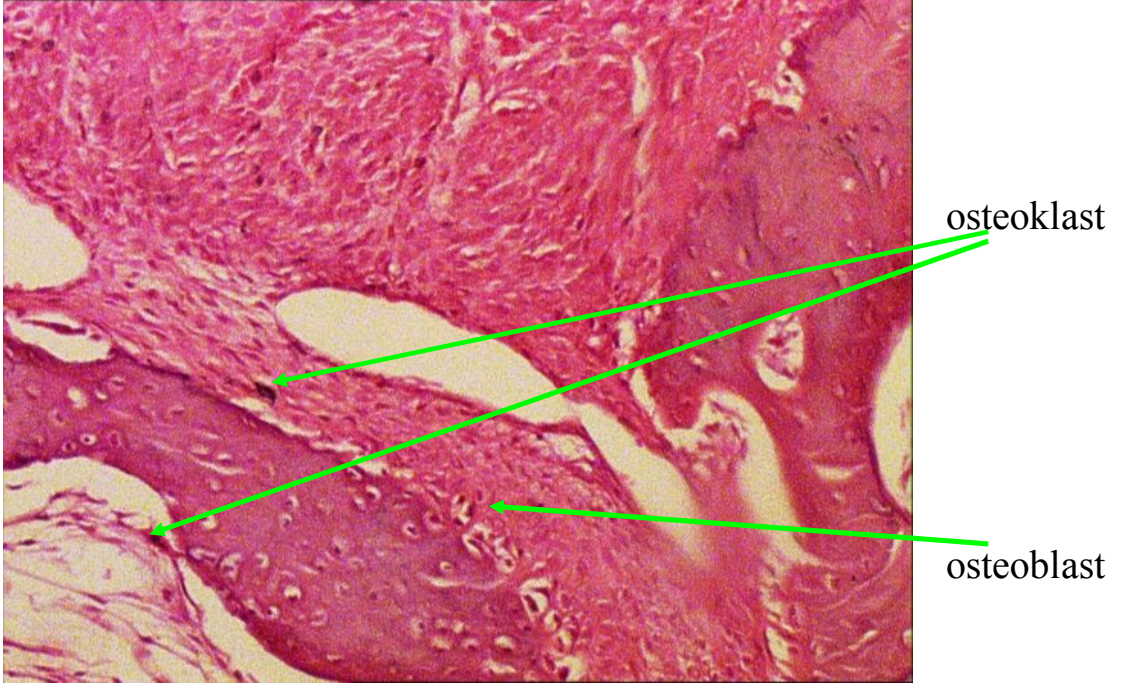
Şekil 20: Kontrol grubu suturası (20*10 büyütme)



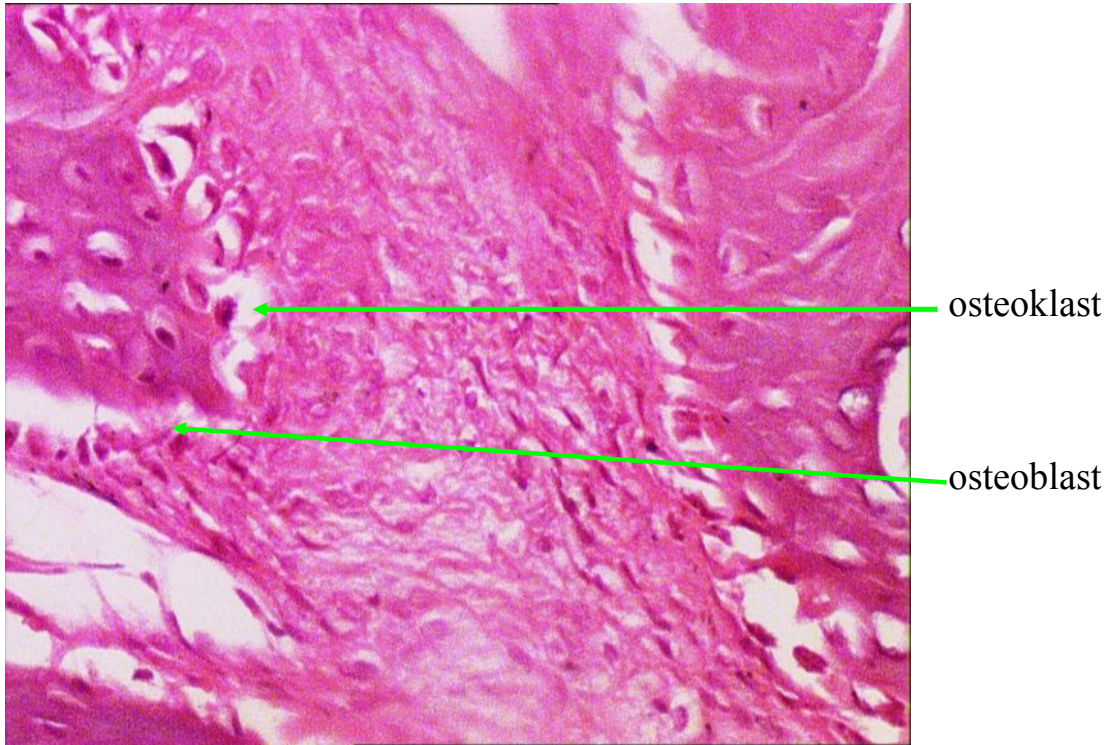
Şekil 21: Serum grubu suturası (10*10 büyütme)



Şekil 22: Serum grubu suturası (20*10 büyütme)



Şekil 23: Kalsitonin grubu suturası (10*10 büyütme)



Şekil 24: Kalsitonin grubu suturası (20*10 büyütme)

Deney prosedürünü tavşanların iyi tolere ettikleri gözlemlendi. İki tane tavşan anestezi sonrasında uyanamadı. Bu hayvanların yerine aynı yaşta yeni tavşanlar çalışmaya dahil edildi. Daha başka hiçbir tavşanda kayda değer bir probleme rastlanmadı.

Genişletme apareyi uygulanan 20 tavşandan 6 tanesinde dişlerin başlangıçta oldukça fazla aşınmış olmaları dolayısıyla ikinci gün apareylerin düştüğü gözlemlendi. Bu hayvanların dişlerinde küçük kaviteler açılarak apareyler tekrar yapıştırıldı.

Deney süresince bütün hayvanlar ayrı ayrı kafeslerde tutulmuş ve ad libitum (hayvanların herhangi bir kısıtlama olmadan istediği kadar yiyebilmesi) olarak hazır pelletlerle beslenmiş, hayvanların suya serbest olarak erişimi de sağlanmıştır.

Tavşanların ortamı otomatik zaman ayarlı ışıklandırma sistemi ile 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı. Yeterli havalandırma sağlandı.

İstatistiksel Yöntem

Ağırlık, maksiller genişlik ve osteoblast-osteoklast sayıları yönüyle gruplar arasında farklılık olup olmadığını test etmek için ANOVA, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek içinse LSD testi uygulandı. Hücre sayımı, iki farklı patolog tarafından yapılarak ortalaması alındı. Metot hatasını değerlendirmek için 2 hafta sonra modeller üzerinde maksiller genişlik ölçümleri tekrarlandı. Birinci ve ikinci ölçümlere uygulanan eşleştirilmiş t testi sonucunda istatistiksel olarak önemli farklılığın bulunmaması, ölçümlerin güvenilir bir şekilde tekrarlanabildiğini göstermektedir.

Enflamasyonun değerlendirilmesi için de Fischer's Exact test yapıldı.

İstatistikler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Deney hayvanlarının ağırlıklarına ilişkin bulgular

Deney başlangıcındaki ağırlıklar

Bütün gruptaki tavşanların ağırlıkları 2010 gram ile 2960 gram arasındaydı. Uygulanan test sonucunda tavşanların deney başlangıcı aşamasında, ağırlıklarının homojen olduğu görüldü ($p=0.852$).

Kontrol, serum ve kalsitonin gruplarının başlangıçtaki ortalama ağırlıkları sırasıyla 2.57 ± 0.30 , 2.53 ± 0.26 ve 2.46 ± 0.26 kg olup, ANOVA testi gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığını göstermektedir ($p=0.733$) (Tablo 1).

Maksiller genişletmenin hemen sonrasındaki ağırlıklar

Hiçbir aparey uygulanmayan kontrol grubunda, iki haftalık bu dönemde ortalama 0.17 ± 0.02 kg ağırlık artışı olurken, maksiller genişletme uygulanan serum ve kalsitonin gruplarında bu miktar sırasıyla 0.04 ± 0.09 ve 0.08 ± 0.22 kg olarak kaydedildi (Tablo 2). Bu aşamada serum grubundan 3 tavşanda, kalsitonin grubunda ise 4 tavşanda bir miktar kilo kaybı olduğu görüldü.

Bu dönemde kontrol, serum ve kalsitonin gruplarındaki ortalama ağırlıklar sırasıyla 2.74 ± 0.30 , 2.56 ± 0.28 ve 2.54 ± 0.33 kg idi. Grupların ortalama ağırlıklarlar bakımından birbirinden farklı olmadığı ($p=0.464$) Tablo 1’de, ağırlık artışı oranları yönüyle istatistiksel olarak farksız olduğu da Tablo 2’de ($p=0.297$) gösterilmektedir.

Hayvanlar sakrifiye edildiği aşamada ölçülen ağırlıklar

Deneyin son aşamasında kontrol, serum ve kalsitonin gruplarının ortalama ağırlıkları sırasıyla 3.09 ± 0.33 , 2.83 ± 0.29 ve 2.71 ± 0.35 kilogram olarak belirlendi. Gruplar arasında yapılan ANOVA analizinde p değerinin istatistiksel önemliliğe yaklaştığı ($P=0.125$) görülerek LSD testi uygulandı. LSD testinin sonucu bu aşamada kontrol grubu ile kalsitonin grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılığın

olduğunu ($P=0.0410$), kontrol grubu ile serum grubu ($p=0.160$) ve serum grubu ile kalsitonin grubu ($P=0.410$) arasında ise önemli herhangi bir farklılık olmadığını göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Deney gruplarının başlangıç, genişletme sonu ve sakrifiye edildikleri aşamalarındaki ortalama kiloları

	Kontrol Grubu (Grup 1)		Serum Grubu (Grup 2)		Kalsitonin Grubu (Grup 3)		Gruplar Arası Karşılaştırma		
	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	1-2	1-3	2-3
Genişletme Öncesi	2,57	0,30	2,53	0,26	2,46	0,26	NS	NS	NS
Genişletme Sonrası	2,74	0,30	2,56	0,28	2,54	0,33	NS	NS	NS
Relaps Sonrası	3,09	0,33	2,83	0,29	2,71	0,35	NS	*	NS

NS gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğunu belirtmektedir. * $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılığı göstermektedir.

Üst çene genişletme apareyinin çıkarılması ile hayvanlar sakrifiye edilinceye kadar geçen 4 haftalık periyotta kontrol grubundaki tavşanlarda ortalama 0.35 ± 0.04 , serum grubundaki tavşanlarda ortalama 0.27 ± 0.09 ve kalsitonin grubundaki tavşanlarda ortalama 0.17 ± 0.21 kilogram ağırlık artışı olduğu görüldü.

Bu ağırlık artışları gözönüne alındığında, uygulanan ANOVA testi sonucunda, istatistiksel önemliliğe yaklaşıldığı ($P=0.96$) görülerek, LSD testi uygulanmış ve sadece kontrol grubu ile kalsitonin grubu arasında istatistiksel önemde farklılık olduğu ortaya çıkmıştır ($P=0.039$) (Tablo 2).

Bütün deney periyodu (6 hafta) göz önüne alındığında, kontrol grubunun ortalama ağırlık artışının 0.52 ± 0.05 kg, serum grubunun 0.30 ± 0.13 kg ve kalsitonin

grubunun ortalama ağırlık artışının ise 0.25 ± 0.32 kg olduğu görülmüştür. Ağırlık değişimleri ANOVA ile değerlendirildiğinde p değerinin istatistiksel önem sınırında olduğu ($P=0.102$) görülerek veriler, LSD testi ile analiz edilmiştir. Sonuçta yine sadece kontrol grubu ile kalsitonin grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu ($P=0.037$), kontrol grubu ile serum grubu ($P=0.089$) ve serum grubu ile kalsitonin grubu ($P=0.599$) arasında önemli farklılıkların olmadığı görülmektedir (Tablo2).

Tablo 2: Deney gruplarına ait ortalama ağırlık değişimleri

	Kontrol Grubu (Grup 1)		Serum Grubu (Grup 2)		Kalsitonin Grubu (Grup 3)		Gruplar Arası Karşılaştırma		
	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	1-2	1-3	2-3
Ağırlık 2- Ağırlık 1	0,17	0,02	0,04	0,09	0,08	0,22	NS	NS	NS
Ağırlık 3- Ağırlık 1	0,52	0,05	0,30	0,13	0,25	0,32	NS	*	NS
Ağırlık 3- Ağırlık 2	0,35	0,04	0,27	0,09	0,17	0,21	NS	*	NS

NS gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğunu, * $p < 0,05$ seviyesinde anlamlılığı belirtmektedir. Ağırlık 1 deney başlangıcındaki, Ağırlık 2 maksiller genişletme sonrasındaki, Ağırlık 3 son aşamadaki ağırlıkları göstermektedir.

Maksiller genişliklerin değerlendirilmesi

Kontrol grubunda 12.50 ± 0.49 , serum grubunda 13.03 ± 0.66 , kalsitonin grubunda ise 12.58 ± 0.99 mm olarak ölçülen maksiller genişliğe ait varyansların, deney başlangıcında homojen olduğu görüldü ($P=0.348$). Uygulanan ANOVA ve LSD testleri başlangıçtaki maksiller genişliklerin istatistiksel olarak birbirinden farksız olduğunu göstermektedir ($P=0.344$, $P=0.234$, $P=0.863$ ve $P=0.212$) (Tablo 3).

Genişletme sonrası maksiller genişliklerin değerlendirilmesi

Kontrol grubunun 2 hafta sonra ölçülen ortalama maksiller genişliği 12.53 ± 0.50 mm iken, maksiller genişletme uygulanan serum ve kalsitonin gruplarının maksiller genişlik ortalamaları sırasıyla 14.96 ± 0.65 ve 14.39 ± 1.04 mm olarak kaydedildi.

Maksiller genişletme uygulanan serum ve kalsitonin gruplarının her ikisi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak oldukça önemli farklılıkların olduğu yapılan ANOVA ve LSD testlerinin Tablo 3'te verilen sonuçlarında görülmektedir ($P=0.000$). Diğer yandan, yine Tablo 3'te serum ve kalsitonin grupları arasında genişletme sonrası ölçülen maksiller genişliklerin birbirinden istatistiksel olarak farklı olmadığı da görülmektedir ($P=0.131$).

Tablo 3: Deney gruplarının başlangıç, genişletme sonu ve sakrifiye edildikleri aşamalardaki ortalama maksiller genişlikler

	Kontrol Grubu (Grup 1)		Serum Grubu (Grup 2)		Kalsitonin Grubu (Grup 3)		Gruplar Arası Karşılaştırma		
	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	1-2	1-3	2-3
Genişletme Öncesi	12,50	0,49	13,03	0,66	12,58	0,99	NS	NS	NS
Genişletme Sonrası	12,53	0,50	14,96	0,65	14,39	1,04	***	***	NS
Relaps Sonrası	12,58	0,50	13,43	0,76	13,18	1,15	NS	NS	NS

NS gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğunu belirtmektedir. *** $p < 0,001$ seviyesinde anlamlılığı göstermektedir.

Kontrol grubunda maksiller genişliklerin birinci ve ikinci ölçümleri arasındaki ortalama fark 0.02 ± 0.02 mm iken, genişletme yapılan serum ve kalsitonin gruplarında bu değerler sırasıyla 1.94 ± 0.48 ve 1.82 ± 0.33 mm olarak gerçekleşmiştir.

Maksiller genişlik artışı yönüyle serum ve kalsitonin grupları arasında fark yoktu, ancak bu her iki grup da kontrol grubundan önemli oranda farklıydı ($P=0.000$) (Tablo 4).

Hayvanlar kurbanı edildiği aşamadaki maksiller genişliklerin değerlendirilmesi

Deneyin son kısmında yapılan değerlendirmelerde kontrol grubunun ortalama maksiller genişliği 12.58 ± 0.50 mm, serum grubunun ortalama maksiller genişliği 13.43 ± 0.75 mm, kalsitonin grubunun ortalama maksiller genişliği 13.18 ± 1.15 mm olarak bulundu.

Yapılan ANOVA analizi, bu aşamada gruplar arasında maksiller genişlik yönüyle herhangi bir farklılığın olmadığını göstermektedir ($P=0.255$) (Tablo 3).

Tablo 4’te sunulduğu üzere, kontrol grubunda maksiller genişlik bu periyotta 0.06 ± 0.02 mm artarken, aynı dönemde maksiller genişlikte serum grubunda 1.53 ± 0.40 mm, kalsitonin grubunda da 1.21 ± 0.27 mm azalma olduğu dikkati çekmektedir. Apeylerin çıkarılmasından deney sonuna kadar geçen relaps periyodunda maksiller genişlikte oluşan bu değişimlerin ANOVA ile değerlendirilmesi gruplar arasında farklılık olduğunu ortaya çıkardı. Uygulanan LSD testinin Tablo 4’teki sonuçlarında, maksiller genişlikteki değişimlerin kontrol grubu ile serum grubu ($P=0.000$), kontrol grubu ile kalsitonin grubu ($P=0.000$) ve serum grubu ile kalsitonin grubu ($P=0.029$) arasında farklı olduğu görülmektedir.

Tablo 4: Deney gruplarına ait ortalama maksiller genişlik değişimleri

	Kontrol Grubu (Grup 1)		Serum Grubu (Grup 2)		Kalsitonin Grubu (Grup 3)		Gruplar Arası Karşılaştırma		
	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	1-2	1-3	2-3
Genişlik 2- Genişlik 1	0,02	0,02	1,94	0,48	1,82	0,33	***	***	NS
Genişlik 3- Genişlik 1	0,08	0,02	0,40	0,31	0,61	0,25	*	**	NS
Genişlik 3- Genişlik 2	0,06	0,02	-1,53	0,40	-1,21	0,27	***	***	*

NS gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, * $p < 0,05$ önem seviyesinde, ** $p < 0,01$ seviyesinde ve *** $p < 0,001$ seviyesinde anlamlılığı belirtmektedir.

Başlangıç ve son maksiller genişlik arasındaki değişimler ANOVA ile değerlendirildiğinde, grupların istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu tespit edilmiştir ($P=0.004$). Tablo 4'te sunulan LSD testi sonuçlarında, maksiller genişlik değişimleri bakımından kontrol grubunun, serum ve kalsitonin gruplarından farklı olduğu ($P=0.031$, ve $P=0.001$) görülmektedir. Serum ve kalsitonin gruplarının ise, istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı bulunmuştur ($P=0.08$) (Tablo 4).

Osteoblast, osteoklast ve enflamasyon bulgularının değerlendirilmesi

Yapılan ANOVA analizi sonucunda, osteoklast sayıları yönüyle grupların istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu belirlendi. Tablo 5'te verilen LSD testi sonuçları, kontrol grubu ile serum grubunun ($P=0.000$), kontrol grubu ile kalsitonin grubunun ($P=0.003$) ve serum grubu ile kalsitonin grubunun ($P=0.018$) osteoklast sayıları yönüyle birbirinden istatistiksel olarak farklı olduklarını göstermektedir.

Diğer yandan, kontrol, serum ve kalsitonin grupları osteoblast sayıları bakımından birbirinden farksızdı ($P=0.858$).

Yapılan çapraz tabloda enflamasyon yönüyle kontrol grubunun diğer gruplardan farklı olduğu görülmektedir (Tablo 6). Serum ve kontrol grupları arasında yapılan Fischer's Exact testi enflamasyon yönüyle bu gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığını göstermektedir (P=0.500).

Tablo 5:Gruplara ait ortalama osteoklast ve osteoblast sayıları

Parametreler	Kontrol Grubu (Grup 1)		Serum Grubu (Grup 2)		Kalsitonin Grubu (Grup 3)		Gruplar Arası Karşılaştırma		
	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	1-2	1-3	2-3
Osteoklast Sayısı	5,00	1,58	12,10	2,42	9,40	2,60	***	**	*
Osteoblast Sayısı	68,00	28,91	72,00	8,89	71,50	2,51	NS	NS	NS

NS gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğunu belirtmektedir. *** p< 0,001 seviyesinde anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 6: Grupların enflamasyon değerlerine göre dağılımı

	Enflamasyon 0	Enflamasyon 1	Enflamasyon 2
Kontrol Grubu (n) %	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
Serum Grubu (n) %	0 (%0)	6 (%60)	4 (%40)
Kalsitonin (n) Grubu %	0 (%0)	7 (%70)	3 (%30)

TARTIŞMA

Geçmişte, köpekler, maymunlar, kediler, domuzlar, ratlar ve tavşanlarda çeşitli şekillerde deneysel üst çene genişletmesi uygulamaları yürütülmüştür.

Aslında bu hayvan modellerin hepsi insan üst çene yapısını taklit etme bakımından yetersizdir.

Maymun; anatomi, diş formülü, diş erüpsiyonu ve büyüme paterni olarak insanla benzerliği en fazla olan deney hayvandır. Bununla birlikte maymunun üst çene yapısı da insan üst çenesinden oldukça farklıdır. En önemli anatomik farklılık maymunda ayrı bir premaksillanın bulunmasıdır. Maymunda premaksiller orta hattaki sutura, erken dönemde kaynaşır, dolayısıyla premaksilada orta hatta sutura yoktur. Premaksilla ile maksilla arasındaki ossifiye olmamış sutura ise kanin ve lateral kesiciler arasından seyreder, maksiller kemikler arasındaki midpalatal sutura ile insiziv foramenin arkasında birleşerek Y şekilli bir sutura oluşturur.^{19,29}

Bulunduğumuz coğrafyada teminin mümkün olmaması dolayısıyla deney hayvanı olarak maymun kullanılamamıştır. Deneyin yürütüldüğü Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinde, rutin olarak üretimlerinin yapılmaması, ayrıca bu hayvanlar için yeterli barınakların olmaması nedeniyle domuzlar, köpekler ve kediler de bu çalışma için uygun görülmemiştir.

Storey,⁸⁸ maymunlar ve kediler ile insanların maksiller suturalarının birçok yönden birbirine benzediğini ve bu nedenle genişletme deneylerinde kullanıldıklarını, ancak kuvvet altında kemik ve sutura yapılarında meydana gelen değişimleri açıkça incelemek için ideal hayvanların tavşan ve rat olduğunu belirtmiştir.

Üst çene genişletmesi uygulamalarında ratlar da oldukça yoğun olarak kullanılan deney hayvanlarından. Birçok araştırmacı ratları kullanarak üst çene genişletmesinin

çeşitli yönlerini araştırmışlardır.^{28,32,33,110-113, 186-193}

Bu çalışmaların çoğunda ratların üst kesici dişleri arasına ekspansif yönde kuvvet uygulayarak premaksiller genişletme elde edilmiştir. Her ne kadar yazarlar makalelerinde belirtmemiş olsalar da, ratın ağzının küçük ve ağız açıklığının az olması bukkal dişlere (premolar ve molar) ulaşmayı ve sutura palatina mediyayı ayıracak bir işlem yapmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca ratların premolar ve molar dişlerinin ağız içinde görünen kuron boyları da oldukça kısadır, bu nedenle posterior dişlerden destek alan bir apareyin yapımı zordur. Bu zorluklar nedeniyle bazı yazarlar,^{28,113} rat kafatasında sagittal suturda genişletme yapmayı tercih etmişlerdir. Ratlarla ilgili üst çene genişletme uygulamaları arasında sadece Takahashi ve ark.³³ ile Kobayashi ve ark.¹⁹² nın yürüttüğü iki çalışmada molar dişler arasına kuvvet uygulayarak maksiller genişletme yapıldığı bildirilmiştir.

Tavşanın kafatasının dolayısıyla ağzının ratlara nisbeten daha büyük olmasının deneysel aşamada kolaylık sağlayacağı düşünülerek çalışmamızda kullanılabilecek en uygun hayvan modelinin tavşan olduğuna karar verilmiştir.

Tavşanlarda erkek ile dişi arasında ağırlık, gelişim ve metabolik aktiviteler yönüyle bir takım farklılıkların mevcut olması¹⁷³ nedeniyle, çalışmanın daha standart bir hale getirilebilmesi amacıyla, sadece erkek tavşanlar üzerinde çalışılmıştır.

Yine tavşan türleri arasında birtakım özellikler yönüyle farklılıklar mevcuttur. Örneğin yetişkin ağırlık bir tavşan türünde 1 kg iken diğer bir türde 6 kg'a kadar çıkabilmektedir.¹⁷³ Çalışmamızda türler arasında oluşabilecek farklılıkların önüne geçmek için bütün deney grupları beyaz Yeni Zelanda tavşanlarından oluşturulmuştur.

Revelo ve Fishman,¹⁹⁴ maturasyonel gelişim ile midpalatal suturanın kaynaşması arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermişler ve ortopedik genişletme için ideal dönemin prepubertal dönem olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan

tavşanlar da 3 aylık, yani prepubertal gelişim döneminde olan hayvanlardı. Bütün tavşanların aynı yaşta olması uygulanan genişletme kuvvetinin etkisi ve relaps yönüyle de önemlidir. Çünkü yaş ilerledikçe yüz iskeletinin direnci artmakta¹⁷ ve relaps daha fazla olmaktadır.¹⁰²

Aslında, tavşanlar geniş topluluklar halinde yaşayabilmelerine ve hem kapalı hem de açık ortamlarda yetiştirilebilmelerine¹⁷⁴ rağmen çalışmamızda kullanılan bütün tavşanlar ayrı ayrı numaralandırılmış kafeslerde tutulmuşlardır. Böylece hem farklı deney gruplarına ait tavşanların birbirine karışmaması sağlanmış, hem de erkek tavşanlar arasında zaman zaman görülen ve ciddi yaralanmalara neden olan muhtemel kavgaların önüne geçilmiştir. Ayrıca bu şekilde kafeslenerek, genel bir dolaşım sistemi ile dağıtılan suya ve içinde her zaman hazır pellet bulunan kafese monteli beslenme kabına serbest şekilde ulaşmaları sağlanarak tavşanlar ad libitum olarak beslenmiştir.

Kullanılan tavşanlar büyüme aşamasında oldukları ve yaklaşık olarak 7.5 ayda erişkin hale gelen^{34,195} ve normal yaşam süresi 5-6 yıl olan¹⁷⁷ tavşanda deneysel çalışmanın yürütüldüğü 6 haftalık dönem uzun bir süre sayılabileceğinden, deney grupları oluşturulurken vücut ağırlığında ve maksillanın yatay boyutunda deneysel prosedürlere bağlı olarak meydana gelen değişimleri büyüme ile oluşabilecek değişimlerden ayırabilmek için başlangıçtan itibaren, üzerinde hiçbir işlemin yapılmadığı bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

Tavşanlar ağızlarına dokunulmasından hoşlanmadıkları için, detaylı bir ağız muayenesi için bile uyutulmaları gerekli olabilir.¹⁷⁶ Ayrıca tavşanların ağız açıklığının az olması ve derin bir oral kaviteye sahip olmaları, çalışmamızın ölçü alma, genişletme aygıtının tatbiki ve sökülmesi aşamalarında hayvanların genel anestezi ile uyutulması ihtiyacını doğurmuştur.

Anestezik ajanlar temelde inhalasyon ajanlar ve enjektabl anestezik ajanlar

olarak ikiye ayrılmaktadır. İsoflurane ve halotan gibi inhalasyon ajanlarının bütün laboratuvar hayvanlarında çabuk, etkili ve güvenli anestezi oluşturduğu, ajan verilmesi kesildikten sonra hızlı bir uyanma sağladığı bildirilmiştir.¹⁹⁶ Ancak, inhalasyon anesteziklerinin ağzı ve burnu içine alan bir maske ile uygulanması ve maske uzaklaştırıldıktan kısa bir süre sonra hayvanın uyanmaya başlaması nedeniyle, operasyon bölgesinin ağız içi olduğu durumlarda, hayvanların bu şekilde anestezi edilmesinin mümkün olmadığı görülerek enjektabl anestezik ajanlardan olan ketamine ve xylazine kombinasyonu kullanılmıştır.

En çok kullanılan anesteziklerden biri olan ketamine, maymunlar gibi daha büyük türlerde hafif cerrahi anestezi oluşturabilir.¹⁹⁶ Ancak daha küçük hayvanlarda metabolizma hızlı olduğu için,¹⁷⁴ daha yüksek dozlar kullanılmadıkça pek etkili olamamaktadır.¹⁹⁶ Ketamine, xylazine gibi bir sedatif ile kullanıldığında etkisi artmaktadır.¹⁹⁶ Xylazine kullanımı ayrıca anksiyeteyi azaltmakta, anestezinin başlangıç, idame ve sonlandırılmasının daha problemsiz olmasında da faydalı olmaktadır.¹⁹⁷ Bu nedenlerle, çalışmamızda da ketamin ile xylazine kombine edilerek kullanılmıştır.

Çalışmamızda anestezi prosedürleri sırasında iki tane tavşan hayatını kaybetmiştir. Uygulanan anestezik ajanların çoğunun istenmeyen farmakolojik yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bazen vital organ fonksiyonlarının baskılanmasıyla şok ve ölüme sebebiyet veren ciddi komplikasyonlar oluşabilmektedir.¹⁹⁶

Anestezik ajanın konsantrasyonunun çok yüksek olduğu durumlarda, spontan solunumun deprese olabileceği bildirilmiştir.¹⁹⁶ Çalışmamızda kullanılan anestezik ajan dozlarında tavsiye edilen değerlerin üzerine çıkılmadığından, hayvan ölümlerinin sebebinin bu durum olduğu kanaatinde değiliz.

Anestezi sırasında oluşabilen hipotermi ve vagal stimülasyonun bradikardiye, operatif işlemler sırasında oluşan ağrının ise hipoksi, hiperkapni, hipovolemi ve

taşikardiye neden olarak kardiyak aritmiler ve kardiyak arrest oluşturabildiği rapor edilmiştir.¹⁹⁶ Çalışmamızda, anestezi ve deneysel prosedürler ısıtılmalı ameliyat masasında yürütülerek hipoterminin önüne geçilmeye çalışılmış, aslında hayvanlarda ağrı oluşturabilecek herhangi bir işlem de yapılmamıştır.

Anestezi sırasında mide içeriğinin aspire edilmesi özellikle köpekler, kediler ve maymunlarda görülebilen komplikasyonlardandır.¹⁹⁶ Ancak tavşanlar, midelerinin ve özofagusun mideye açılan kısmının anatomik yapısı nedeniyle kusamazlar, dolayısıyla bu tür bir komplikasyon da söz konusu değildir.¹⁷⁴ Bununla birlikte abdominal boşluğa kıyasla, daha küçük toraks kavitesine sahip olan obez hayvanlarda ve iri cins tavşanlarda gastrointestinal hacmin fazla olmasının diyafram ve akciğerlere mekanik baskı yaparak anestezi esnasında solunum problemleri oluşturabildiği de belirtilmektedir.¹⁹⁷

Anestezik ajanın myokard kasılmasını baskılaması ya da vazodilatasyon yapması sonucunda hipotansiyon ve kalp yetmezliği oluşabildiği bildirilmiştir.¹⁹⁶ Çalışmamızda kaybedilen iki tavşanın ölümünün muhtemelen bu son bahsedilen nedenden dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Apareyin Seçimi ve Dizayını

Geçmiş yıllarda yürütülmüş deneysel üst çene genişletmesi uygulamaları incelendiğinde domuz, köpek, maymun ve kedi gibi nisbeten daha büyük ve ağız açıklığı da fazla olan hayvanlarda, insanlarda uygulananlara benzer aygıtlarla genişletme yapıldığı görülmektedir.

Debbane,¹⁴ kediler üzerinde midpalatal sutur genişletmesi yaptığı çalışmasında kedilerin üst kanin dişlerine yapıştırdığı bantların arasına kuvvet elemanı olarak, bazı hayvanlarda sıkıştırıldığında U şeklini alan yuvarlak altın tel, bazı hayvanlarda ise coil springler yerleştirilerek maksillayı genişletmiştir.

Haas,¹⁵ domuzlardaki çalışmasında dişlere bantlarla tutunan, akrilik bir gövde ile desteklenen ve ortasındaki vidanın çevrilmesiyle aktive olan üst çene genişletme apareyini kullanmıştır.

Yine Cleall ve ark.,¹⁹ maymunlarda genişletme yapmak için üst birinci daimi molar dişler ile birinci ve ikinci süt molar dişlere bantlarla tutunan akrilik destekli ve vidalı benzer bir aygıt kullanmışlardır. Starnbach ve ark.,²⁰ aynı apareyi yine maymunlarda birinci ve ikinci süt molar dişleri bantlayarak uygulamışlardır.

Murray ve Cleall,¹⁸⁰ ile Brossman ve ark.,¹⁸¹ da benzer bantlı genişletme aygıtlarıyla maymunlarda üst çene genişletmesi yaparken Walters,⁷² bantlı apareyi maymunun parmaklarıyla çıkardığını belirterek birinci premolar ve molar dişlerin lingual embraşürlerine pinler vasıtasıyla oturan vidalı bir genişletme aygıtı kullandığını rapor etmiştir.

Cotton,²⁹ damak kısmında akrilik parçaları olan ve destek dişlere bantlarla tutunan ancak kuvvet elemanı olarak paslanmaz açık coil spring içeren modifiye Minne Expander ile maymunlarda yavaş üst çene genişletmesi yapmıştır.

Linge,¹⁹⁸ maymunlarda genişletme yapmak için; damağı, tüm süt ve daimi molar dişlerin oklüzal yüzleri ile labial yüzeylerini kaplayan ve ortasında vida bulunan akrilik bir aparey kullanmıştır.

Vardimon ve ark.⁴⁰ ise, 4 tane *Macaca fascicularis* maymunu kullandıkları çalışmalarında, birinci maymunda kanin dişlerden birinci molar dişlere kadar olan bölgede dişlere yapıştırılan ve ortasında vida bulunan akrilik bir aygıt, ikinci hayvanda yine aynı bölgelere yapışan ancak kuvvet elemanı olarak bünyesinde mıknatıs bulunan bir aparey kullanarak üst çene genişletmesi yapmışlardır. Üçüncü maymunda kuvvet elemanı olarak, birbirini iten samarium kobalt mıknatıslar kullanmış, ancak apareyi dişler yerine endoosöz pinlerle damağa sabitlemişlerdir. Son maymunda ise pasif bir

plak uygulamışlardır.

Brin ve ark.,¹⁸⁴ genişletme apareyine tutucu undercutlar oluşturmak için anestezi altında kedilerin üst birinci premolar dişlerinin distalinde ikinci premolar dişlerinin ise mezialinde oyuklar açmış ve hayvanların üst çene ölçülerini almışlardır. Tutucu tel bükümleri içeren genişletme vidalarını akrilik içerisine yerleştirerek model üzerinde yaptıkları apareyi kompozit materyal ile kedilerin üst çenesine yapıştırmışlardır.

Vardimon ve ark.,¹⁸⁵ kedilerde üst çene genişletmesi için Hyrax vidası kullanmışlardır. Vidanın kollarına ön tarafta kanin dişleri, posterior bölgede ise premolar dişleri saracak şekilde büküm vermiş, ardından vida uzantılarını ve ankraj dişlerin kuronlarını tamamen içine alacak şekilde damağı akrilik ile örterek genişletme aygıtını oluşturmuşlardır.

Tavşan ve rat gibi boyut olarak nisbeten daha küçük ve üst çene yapısı daha farklı olan hayvanlarda ise hem üst çene genişletmesi için kullanılan mekanikler hem de uygulama bölgeleri farklılaşmıştır. Tavşanlar ve ratlarda hem ağız açıklığının az olması hem de premolar ve molar dişlerin oral kavitenin oldukça derin bir bölgesinde bulunması, ayrıca bu dişlerin oldukça küçük, kuron boylarının çok kısa ve birbirleriyle sıkıca temasta olmaları nedeniyle ne bantlı bir apareyin yapılması ve ne de uygulanabilecek bir vidanın aktive edilmesi mümkün görünmektedir. Bu nedenle birkaç çalışma haricinde tavşanlarda ve ratlarda yürütülen bütün deneysel üst çene genişletme uygulamaları premaksilla bölgesiyle sınırlı kalmıştır.

Storey,⁸⁸ hem rat hem de tavşanlarda üst kesici dişleri bukko-lingual yönde delmiş, heliks bükümlü bir zembereğin uçlarını bu deliklere sabitleyerek premaksiller genişletme yapmıştır.

Yine Morndal,^{32,199} 0.012 inçlik Australian telinden benzer bir heliks bükerek telin uçlarını ratların santral kesici dişlerine kompozitle yapıştırmıştır.

Southard ve Forbes,¹⁸⁶ Zahrowski ve Turley,¹⁸⁹ ve Darı,²⁰⁰ üst kesicilere uygulanan springlerle ratlarda premaksiller genişletme sağlamışlardır.

Ratlarda premaksiller genişletme için üst keserler arasına metal kamalar,¹⁸⁷ metal halkalar^{110,190,191} ve elastomerik halkalar^{111,112} yerleştirilmesi de literatürde yer almıştır.

Sınırlı sayıdaki çalışmada ise rat ve tavşanlara midpalatal sutur genişletmesi uygulanmıştır. Takahashi ve ark.,³³ ratlarda midpalatal suturu genişletmek amacıyla 0.010 inçlik Ni-Cr ortodontik tel vasıtasıyla birinci molar dişlere ekspansif kuvvet uygulamışlardır.

Kobayashi ve ark.¹⁹² da, 0.014 inçlik Co-Cr ortodontik teli ön tarafına iki tane helikal loop yapmak suretiyle dikdörtgen bir şekle getirmiş, ısı tedavisinden geçirdikten sonra hayvanlar anestezi altında iken ratların üst sağ ve sol molar dişleri arasına genişletme uygulayacak şekilde yerleştirmişlerdir.

Ghafari,³¹ 30 günlük ratların ağızlarına bukkal şiltler takarak yanakların bukkal dişlerden 1.5 cm uzakta kalmasını sağlamış, bu şekilde midpalatal suturaya yönelik aktif bir kuvvet uygulaması da, apareyler yerleştirildikten 5 gün sonra maksillada genişleme olduğunu, 15 gün sonra ise kontrol grubu ile deney grubu arasında maksiller genişlikler arasında istatistiksel olarak önemli farklılığın oluştuğunu tespit etmiştir. Benzer şekilde Kalogirou ve ark.,³⁴ tavşanlarda bukkal kasları 3 mm uzakta tutan bukkal şiltlerin midpalatal suturadaki büyümeyi aktive edebildiğini ve sonuçta bukkal şilt uygulanan tavşanların maksiller genişliğinin kontrol hayvanlarından daha fazla arttığını bulmuştur.

Bazı araştırmacılar genişletme yapmak için midnazal,³⁵ bazıları da sagittal suturaları^{28,113} tercih etmişlerdir.

Görüldüğü üzere tavşanlarda ve ratlarda genişletme için premaksiller bölge üzerinde yoğunlaşmıştır, ancak çalışmamızda bu tür bir yaklaşım uygun

görülmemiştir. Çünkü rat ya da tavşanların üst kesici dişlerine bu dişleri birbirinden ayırıcı yönde bir kuvvet uygulandığında, kesici dişlerin kuren boylarının da oldukça uzun olması sebebiyle çabucak bir devrilme oluşmakta ve dişler alveol içinde hareket edip sonuçta alveolden dışarı çıkmaktadır.⁸⁸ Böylelikle suturadaki etki de nispeten az olmaktadır. Ayrıca bu bölgedeki kemik yapısı, midpalatal suturdaki kemik yapısından farklıdır. Bunların yanı sıra, santral dişler arasına ya da üzerine uygulanacak tel bükümlü genişleme aygıtlarının deforme olma ihtimali de düşünülerek çalışmamızda bu türden bir aparey kullanılmamıştır.

Sutura palatina mediada genişletme yapmak amacıyla, çalışmamızda tavşanların üst premolar ve molar dişlerinin bütün yüzeyleri ile sağ ve sol bukkal dişler arasında kalan damak kısmını örten ve dişlere kompozit materyal ile yapıştırılan akrilik bir aygıt kullanıldı. Bu bölgenin tavşan ağız boşluğunda oldukça posterior bir konumda olması ve tavşanın ağız açıklığının kısıtlı olması sebebiyle apareye aktif eleman olarak vida konulması neredeyse imkansızdı. Ayrıca böyle bir vida konulması durumunda her aktivasyon için tavşanın uyutulması gerekecekti. Bu nedenle genişletme aygıtımızda aktif eleman olarak devamlı kuvvet uygulayan açık sarımlı Nikel-Titanyum zembereklerden yararlanılmıştır. Bu yaylar hafızalı vida içinde prefabrike olarak bulunan 7 mm uzunluğundaki yaylardı. Bu yayların sıkıştırıldığında yaklaşık 250 gr kuvvet oluşturduğu tespit edildi.

Storey,⁸⁸ tavşanların üst kesici dişlerine 250 gramlık kuvvet uygulayarak hızlı premaksiller genişletme, aynı helikal springle 100 gramlık kuvvet uygulayarak da yavaş premaksiller genişletme yaptığını belirtmiştir.

Parr ve ark.,³⁵ hem 1 Newtonluk (yaklaşık 102 gr) hem de 3 Newtonluk (yaklaşık 306 gr) kuvvetlerin tavşan midnazal suturasında genişleme sağladığını göstermişlerdir.

Takahashi ve ark.,³³ ratlarda 10-20 gramlık kuvvetler uygulayarak midpalatal sutura genişletmesi yaparken, benzer mekaniği uygulayan Kobayashi ve ark.,¹⁹² rat midpalatal suturasını genişletmek için 50 gr kuvvet uyguladıklarını rapor etmişlerdir.

Rat premaksiller suturasının kesici dişler arasına uygulanan metal halkalar vasıtasıyla genişletildiği çalışmalarda,^{110,190,191} uygulanan kuvvetin miktarı yazarlar tarafından belirtilmemiştir.

Ratlarda yapılan ve farklı büyüklükteki kuvvetlerin etkilerinin incelendiği Morndal³²'in çalışmasında, 0.05, 0.125, 0.20, 0.275 ve 0.35 Newtonluk kuvvetler uygulanmış ve 0.2 Newtonluk kuvvetin interpremaksiller sutura hücre popülasyonunda pik oluşturduğu, 0.275 ve 0.35 Newtonluk kuvvetlerin de aşağı yukarı aynı etkiye sahip olduğu tespit edilmiş ve birbirinden oldukça farklı büyüklükteki kuvvetlerin sutural dokuda kemik formasyonunu başlatabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde Southard ve Forbes,¹⁸⁶ rat interpremaksiller suturasına hafif (50-75 gr), orta (150-175 gr) ve ağır (250-300 gr) kuvvet uygulamalarında, oluşan kemiğin kalite yönüyle birbirinden farklı olmadığını bulmuşlardır.

Vardimon ve ark.,⁴⁰ maymunlarda 258 gramlık kuvvet uygulayan mıknatıslı apareylerle maksiller genişletme yapmışlardır.

Literatürde, tavşan midpalatal suturasına genişletme uygulayan bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu bölgede uygulanabilecek optimum kuvvetin ne olduğu konusunda da herhangi bir bilgiye rastlanamamıştır. Bununla birlikte ratlarda premaksiller genişletme için 5 gr³² ile 200 gr¹⁸⁹ arasında değişen kuvvetlerin uygulandığı, tavşan premaksillası için 100 ve 250 gramlık,⁸⁸ maymun gibi daha büyük hayvanlarda 258 gramlık⁴⁰ ve 1 poundluk²⁹ (yaklaşık 453 gr) kuvvetlerin tatbik edildiği gözönüne alındığında, tavşan maksillası için 250 gramlık kuvvetin yeterli olabileceği düşünülmektedir.

Maksiller genişletmenin süresi

Haas¹⁵'ın domuzlarda vidalı plak ile yaptığı aktif genişletme periyodu 10 gün sürmüştür.

Cleall ve ark.,¹⁹ iki hafta genişletme yaptıktan sonra sakrifiye ettikleri maymunda midpalatal suturun ayrıldığını, oluşan kemik defektinin organize olmamış fibröz bağ dokusu ve düzensiz yerleşimli kemik spikülleri ile dolduğunu ve hafif bir kronik enflamatuvar cevabın oluştuğunu gözlemiş, iki haftalık genişletme sonrasında suturdaki hücresel cevabın hem tamir hem de osteoklastik tabiatlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Murray ve Cleall,¹⁸⁰ 4 tane Rhesus maymununda yürüttükleri üst çene genişletmesi çalışmalarında, hayvanlardan ilkini ilk aktivasyondan 24 saat sonra diğerlerini de sırasıyla 4 gün, 7 gün ve 14 günlük genişletme sonrasında sakrifiye etmişlerdir. Brossman ve ark.,¹⁸¹ da yine maymunlarda 11 gün boyunca genişletme yapmışlardır.

Bu çalışmaların yanında maymunlarda genişletme periyoduna daha uzun süre devam eden araştırmacılar da vardır.^{29,40,91} Brin ve ark.,¹⁸⁴ kedilerde aktif genişletme fazını 15, Vardimon ve ark.¹⁸⁵ ise, 25 gün olarak uygulamışlardır.

Storey,⁸⁸ üst santral dişlere kuvvet uygulayarak bir grup tavşanda 2 gün, diğer bir grup tavşanda da 4 hafta boyunca genişletme yapmıştır. Araştırmacı aynı çalışmasında ratlarda ise genişletme süresini 14 gün olarak gerçekleştirmiştir.

Morndal,³² ratlardaki premaksiller genişletme çalışmasında genişletici spring uyguladıktan 27 saat sonra deneyi tamamlamıştır. Southard ve Forbes,¹⁸⁶ ise yine ratlarda sırasıyla ½, 1, 2, ve 4 günlük genişletme uygulamaları yürütmüşlerdir.

Zahrowski ve Turley¹⁸⁹ rat premaksillasını sırayla 27, 40 ve 60 saat boyunca genişletmiş ve 60. saatte erken kemik formasyonu olduğunu gözlemlemişlerdir.

Takahashi ve ark.,³³ midpalatal sutur genişletmesi yaptıkları ratları 3 gruba ayırmış ve bu gruplardaki hayvanları sırasıyla 4, 7 ve 14. günlerde sakrifiye etmişlerdir. Ratlarda çalışan bir çok araştırmacı,^{110-113,187,190-192,} aktif genişletme periyodu olarak 1 hafta ya da daha az bir süreyi tercih etmiştir.

Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda tavşanların üst çenelerine uygulanan genişletme 2 hafta sürmüştür. Zaten deneysel prosedüre başlamadan yapılan ön çalışmada uygulanan genişletme aygıtlarının stabilitesinde 15 günlük dönemden sonra problemler olduğu gözlenmişti. Çünkü yoğun çiğneme aktivitesi olan yani dakikada lateral yönlü 120 çene hareketi yapan¹⁷⁵ ve çevrelerini dişleri ile manüple eden¹⁷⁵ tavşanlarda, dişler oldukça hızlı bir şekilde aşınmaktadır. Genişletme aygıtının bukkal dişlerin okluzaline gelen kısmı, tavşanın fonksiyonel çene hareketleri sonucunda aşınmakta ve uzun dönemde apareyin düşmesine neden olmaktadır. Bu problem oklüzal kısma gelen akriliğin daha kalın olarak hazırlanmasıyla halledilebilirse de bu durumun hayvanların ağızlarını kapatmalarına ve kesici dişlerini kullanmalarına engel olacağı, dolayısıyla beslenme problemleri oluşturacağı gözönüne alınarak, apareylerin ağızda kalma süreleri iki hafta ile sınırlandırılmıştır. Zaten daha önce bahsedilen hayvan çalışmalarının çoğunda, genişletme süresi iki haftadan daha azdır.

Geçmişteki bazı çalışmalarda olduğu gibi,^{19,40,88,180,184,185} çalışmamızda da maksiller genişletme sırasında üst çeneden radyografi alınmıştır. Ancak tavşan sutura palatina mediası morfolojik olarak kranium kemiklerinin hemen altında olduğu için kafa kubbesi ve kafa tabanı kemiklerinin sutura üzerine süperpoze olması, suturanın kaliteli bir görüntüsünün elde edilmesine olanak tanımamıştır. Bununla birlikte hayvanların sakrifiye edilmeleri aşamasında mukozanın sıyrılarak damak bölgesinin incelenmesi, suturada bariz bir ayrılma olduğunu ve oluşan defektin yeni kemik ile dolduğunu açıkça göstermektedir.

Çalışmamızda kullanılan tavşanların başlangıç ağırlıkları istatistiksel olarak birbirinden farksızdı. İki haftalık aparey uygulamasının ardından ölçülen kilolar ANOVA ile analiz edildiğinde aparey uygulanan gruplar ile aparey uygulanmadan ve herhangi bir işlem yapılmadan takip edilen kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı görüldü. Ancak bu iki haftalık dönemde kontrol hayvanlarının hepsi kilo almaya devam ederken, aparey uygulanan gruplarda 13 hayvanın kilo aldığı 7 tavşanın ise bir miktar kilo kaybettiği dikkati çekmektedir. İstatistiksel olarak önemli olmasa da bu durum apareyin, hayvanların beslenmesini belli bir oranda olumsuz etkilediğini göstermektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda da ağızlarına genişletme aygıtı uygulanan deneklerde, kilo kayıplarının olduğu görülmektedir. Cotton,²⁹ üst çene genişletmesi yaptığı 3 tane Macaca Mulatta maymununun ikisinin aktif genişletme fazında kilo aldığını, diğer hayvanın ise kilo kaybettiğini rapor etmiştir.

Southard ve Forbes,¹⁸⁶ premaksiller genişletme yaptıkları ratların %75'inde bir miktar kilo kaybı olduğunu, bu kaybın oldukça değişken olduğunu ve premaksillaya uygulanan kuvvetin miktarı ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

Sawada ve Shimizu,¹⁹⁰ yine ratlarda aparey uygulamasından 1 gün sonra ortalama kilonun % 5 azaldığını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Saito ve Shimizu,¹¹⁰ premaksiller genişletme uygulanan ratlarda ilk günden itibaren kilo kaybı olduğunu, bunun 3 gün boyunca devam ettiğini, daha sonra ise kontrol grubu ile farklılık arzetmediğini bildirmişlerdir.

Vardimon ve ark.¹⁸⁵ ile Kanekawa ve Shimizu¹⁹¹ da deneysel üst çene genişletme uygulamasının hayvanların ağırlıklarında azalmalara yol açtığını rapor etmişlerdir.

Tavşanların üst kesici dişlerine heliks bükümlü tel ile kuvvet uygulayarak

premaksiller genişletme yapan Storey⁸⁸, çalışmasında hayvanların kiloları ile ilgili herhangi bir bilgi vermemiştir.

Kalogirou ve ark.³⁴ ise, yanakları bukkal dişlerden uzakta tutan bukkal şiltler uyguladıkları tavşanlarda ortalama 620 gr kilo kaybı olduğunu tespit etmiş, bunu da hem apareyin yol açtığı beslenme güçlüğüne hem de haftalık olarak uyguladıkları anestezi prosedürüne bağlamışlardır.

Çalışmamızda aparey uygulanan gruplarla kontrol grubu arasında aktif genişletme döneminde kilolar bakımından istatistiksel olarak önemli bir farkın olmaması ve aparey tatbik edilen 20 tavşandan 13'ünün kilo almaya devam etmesi, uyguladığımız apareyin hayvanların beslenmesini literatürdeki diğer çalışmalardan daha az etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Bunun birkaç sebebi olabilir:

Literatürde premaksiller genişletme yapan birçok çalışmada olduğu gibi tavşan ve ratların üst kesici dişlerine lateral yönlü bir kuvvet uygulandığında dişler çabucak devrildiği için hayvanların kesme-koparma fonksiyonlarının daha fazla etkilenmesi muhtemeldir. Çalışmamızda ise, kesici dişlere herhangi bir işlem yapılmamış olması ve apareyin posterior dişlerden destek alması beslenmeyi, daha az etkilemiş olabilir. Ayrıca anesteziden uyanır uyanmaz tavşanların, mandibuler dişleri ile genişletme apareyinin maksiller bukkal dişlerin oklüzal kısmına gelen akriliğini aşındırmaya başladığı ve bir nevi oklüzal uyumlandırma yaparak, aparey üzerinde oluşan oyuklara alt bukkal dişlerin oturması ile etkili bir çiğneme yapabildiği gözlenmiştir. Hayvanların apareyin akriliği üzerinden normale yakın bir şekilde beslendiği söylenebilir.

Hayvanlarda aparey ağızda iken önemli bir kilo kaybı olmamasına son bir sebep olarak, aparey uygulama prosedürünün oldukça konservatif olması ve ağrıya sebep olmaması düşünülebilir.

İki haftalık genişletme periyodunun ardından apareylerin çıkarılması ile

hayvanların sakrifiye edildikleri aşamaya kadar geçen 4 hafta boyunca, kontrol grubundaki tavşanlar ortalama 346.4 ± 44.48 gram olacak şekilde kilo almaya devam ederken, genişletme apareyleri çıkarıldıktan sonra iki günde bir cilt altına serum enjekte edilen grupta (serum grubu) ortalama 268.4 ± 93.82 gram ve yine aynı şekilde iki günde bir subkutan olarak kalsitonin enjekte edilen gruptaki (kalsitonin grubu) hayvanlarda ise ortalama olarak 171.2 ± 205.18 gram ağırlık artışı olmuştu. Bu aşamada tavşanların ağırlıkları ve ağırlık artışları değerlendirildiğinde kalsitonin grubunun en düşük ortalama ağırlığa sahip olduğu ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak önemli farklılık olduğu gözlemlendi. Serum ve kalsitonin gruplarının ağırlık artışlarının kontrol grubundan daha az olması, bu hayvanların 4 hafta boyunca iki günde bir olmak üzere kafeslerinden çıkarılarak enjeksiyon yapılması nedeniyle oluşan strese bağlanabilir. Ancak kalsitonin grubunda ağırlık artışı belirgin olarak daha düşüktü. Üstelik bu grubun iki hayvanında bu dönemde kilo kaybı olmuştu. Bu etki, kalsitoninin iştah kapayıcı etkisinden kaynaklanmış olabilir. Nitekim Freed ve ark.,²⁰¹ kalsitoninin direkt olarak santral sinir sistemi üzerinden etki yaparak ratlarda beslenmeyi inhibe ettiğini tespit etmişler ve bu iştah kapayıcı etkinin subkutan enjeksiyondan 4.5-8.3 saat sonra maksimum düzeye ulaştığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızla uyumlu olarak Glajchen ve ark.,²⁰² kalsitonin enjekte edilen hayvanların vücut ağırlığının kontrol hayvanlarından önemli oranda daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Yine Li ve ark.,¹⁶³ ile Çetinus ve ark.,¹⁵⁰ nın çalışmalarında da kalsitonin uygulanan gruptaki hayvanların ağırlık artışlarının kontrol grubundaki hayvanlardan daha az olduğu dikkati çekmektedir.

Deneyin başlangıcında üst 3. premolar dişlerin gingiva ile birleştiği noktadan ölçülen maksiller genişlik yönüyle, gruplar birbirinden farklı değildi. İki haftalık aktif genişletme periyodu sonrasında maksiller genişliğin serum grubunda ortalama 1.94

± 0.48 mm, kalsitonin grubunda ise 1.82 ± 0.33 mm artmış olduğu ve bu iki gruba kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğu görüldü. Çalışmamızda kullanılan tavşanların deney başlangıcındaki ortalama maksiller genişliklerinin 12.74 ± 0.78 mm olduğu ve büyüme ile oluşan değişikliklerin izlendiği kontrol grubunda bu iki haftalık dönemde maksiller genişlikteki artışın 0.02 ± 0.02 mm olduğu gözönüne alınırsa, tavşanların maksillasında etkili bir genişletme sağlandığı düşünülebilir. Maksiller genişlikteki bu artışın büyük oranda sutural genişlemenin sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü genişletme apareyi üst premolar ve molar dişlerin hepsinden ve damak bölgesinden destek almakta, ayrıca tavşanda premolar ve molar dişlerin ağız içinde görünen kısmı oldukça kısa (1-2 mm), buna karşın alveol içinde kalan kısmı ise gayet uzun olduğu için, kuvvetin bazal bölgeye daha iyi iletilip destek dişlerde tipping oluşturmada, daha çok sutura üzerinde etkili olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda iki haftalık genişletme döneminden sonra, genişletme apareyleri çıkarılarak maksiller genişlikte elde edilen artışlar 4 hafta boyunca relapsa bırakıldı. Zaten, üst çene genişletmesi sonrasında relaps beklenen bir durumdur.

Timms,¹¹ relaps sebepleri arasında genetik ve çevresel nedenleri sayarken, genişletme kaynaklı faktörlerin daha etkili olduğundan bahsetmektedir. Yazar, genişletme sonucunda yumuşak dokuların gerilmesi ve sert dokuların deformasyonunun relapse neden olacağını belirtmiştir.

Isaacson ve Ingram¹⁷ tarafından insanlarda vidalı apareylerle yürütülen bir çalışmada, tek bir aktivasyonun 3-10 pound arasında kuvvet oluşturduğu bulunmuş, bu kuvvetlerin maksillanın komşu kemiklerle yaptığı artikülasyonlarda biriktiği ve bu kuvvetler olduğu sürece üst çene genişletmesinin stabil olmadığı, hatta midpalatal suturda yeni oluşan kemiğin rezidüel kuvvetler tarafından rezorbe edilebileceği ileri

sürülmüştür.¹⁸ Aynı çalışmada yaşla beraber, yüz iskeletinin genişletmeye karşı direncinin arttığı da ifade edilmiştir.

Palatal mukozanın gerilmesinin^{11,91,108} ve perioral kas yapısının^{29,109} da relapsta önemli olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızda, maksiller genişletme yapılan gruplar bir bütün olarak ele alındığında, aktif genişletme periyodu sonunda elde edilen maksiller genişlik artışının % 72.9'unun 4 haftalık relaps periyodunda kaybedildiği ortaya çıkmıştır.

Üst çene genişletmesini takiben oluşan relapsın derecesi hakkında çeşitli yazarlar oldukça farklı oranlar bildirmişlerdir.

Thörne,²⁰³ maksiller genişletme yaptığı 28 hastadan 23'ünde 1-2 yıl sonra hiçbir değişim gözlenmediğini ya da apikal genişlikte artış olduğunu, 5 vakada ise apikal genişliklerin azaldığını rapor etmiştir.

Haas,^{54,98} hızlı üst çene genişletmesini oldukça stabil bir prosedür olarak nitelendirmiş, maksiller apikal bölgede ve burun kavitesinde elde edilen genişlik artışlarının hiçbir vakasında genişletme sonrasında kaybedilmediğini, uzun dönemde 10 hastadan sadece ikisinde maksiller dental arkta hafif bir azalma, diğer iki hastada hafif bir artış, kalan 6 hastada ise herhangi bir değişim olmadığını rapor etmiştir.

Brogan,⁵⁰ herhangi bir oran belirtmemiş, ancak hızlı maksiller genişletmenin maksillanın genişliğinde etkili ve stabil artışlar oluşturduğunu ifade etmiştir.

Timms¹⁰¹ ise, hızlı üst çene genişletmesi uygulanan ve 5 yıl önce pekiştirme tedavisi tamamlanan 26 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, relaps oranının % 19-90 aralığında ve ortalama % 56 olduğunu tespit etmiştir.

Wertz ve Dreskin,⁷⁰ 8-29 yaş arasındaki bireylerde hızlı üst çene genişletmesi ile molar dişler arasında ortalama 6.5 mm artış olduğunu, stabilizasyon ve retansiyon döneminde bu artışın % 30'unun geriye döndüğünü, ayrıca en yaşlı hastalarda

intermolar mesafedeki relaps oranının % 75'e kadar çıktığını belirtmiştir.

Linder-Aronson ve Lindgren,²⁰⁴ hızlı üst çene genişletmesi yapılan 23 hastada üst birinci molar dişler arasında elde edilen artışın pekiştirmeden 5 yıl sonra, sadece % 45'inin korunduğunu diğer bir ifadeyle % 55 relaps olduğunu bildirmişlerdir.

Herold,²⁰⁵ quad-heliks, hareketli aparey ve hızlı maksiller genişletme prosedürlerini karşılaştırdığı çalışmasında, rezidüel genişlemenin RME grubunda % 56.4, Quad-heliks grubunda % 52.2 ve hareketli aparey grubunda % 67.4 olduğunu belirtmiştir.

Sarnas ve ark.,⁹⁹ 12 yaşında bir çocukta hızlı üst çene genişletmesi uygulamasının üst birinci molar dişler arasında 7.2 mm, birinci molar diş hizasında damakta midpalatal suturanın yakınına yerleştirilen implantlar arasındaki mesafede ise 2.2 mm artış olduğunu, ancak 10 yıl sonra bu miktarların molarlar arasında sadece 1.2 mm, implantlar arasında ise 1.3 mm olarak kaldığını belirterek hızlı maksiller genişletmenin stabilitesini sorgulamışlardır.

Vardimon ve ark.,¹⁸³ maymunlarda üst çene genişletmesi yaptıktan ve 4 aylık pekiştirmeden sonraki 2 aylık relaps döneminde molarlar arasında oluşan nüksün % 11-18 arasında olduğunu bulmuşlardır.

Moussa ve ark.,¹⁰⁵ hızlı üst çene genişletmesinden sonra molarlararası genişlikte oluşan relapsı % 17 olarak rapor etmişlerdir.

Proffit ve ark.,¹⁰⁸ maksillanın cerrahi olarak genişletilmesinin ortognatik prosedürler içinde en az stabil olan uygulama olduğunu ve yapılan genişletmenin yaklaşık % 50'sinin kaybedildiğini ifade etmişlerdir.

Maksillanın yan duvarlarında yaptıkları osteotomiler yardımıyla hızlı üst çene genişletmesi uygulayan Anttila ve ark.,²⁰⁶ uzun dönemde maksiller genişlikte % 6-29 arasında relaps rapor etmişlerdir.

Görüldüğü üzere, üst çene genişletmesi sonrası bildirilen relaps oranları oldukça değişkendir. Bununla birlikte, genel olarak ele alındığında çalışmaların çoğunda bu oranın çalışmamızda tespit edilenden daha az olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu farklılığın en önemli sebebi; bu çalışmalarda genişletme sonrasında çeşitli aygıtlarla ortalama 3 ay pekiştirme uygulanması olabilir. Çalışmamızda ise aktif apareyler çıkarıldıktan sonra pekiştirme için pasif akrilik plak kullanılmamıştır. Çünkü, aktif apareyler söküldüğü seansta pekiştirme apareyi için ölçü alınsa bile, pekiştirme apareyleri en erken bir gün sonra takılabilecekti. Bu süreçte ortaya çıkabilecek başlangıç relapsı, apareylerin oturmasını engelleyebilirdi. Ayrıca böyle bir işlem için hayvanların iki gün üstüste uyutulması gerekecekti. Bu da pek muhtemeldir ki, anestezi komplikasyonlarını artıracaktı. Çalışmamızda aktif genişletme aşamasından sonra apareyler çıkarılarak herhangi bir pekiştirmenin yapılmaması relaps oranını artırmış olabilir. Nitekim Hicks,³⁰ genişletme sonrası pekiştirme uygulamadığı bir hastada % 68.9 oranında relaps olduğunu göstermiştir. Bu da çalışmamızdaki değere oldukça yakındır.

Diğer çalışmalara kıyasla çalışmamızdaki relapsın daha fazla olmasını etkileyen diğer bir faktör; ilgili çalışmalarda çoğunlukla tek ya da çift taraflı çapraz kapanışı olan bireylere genişletme uygulanmasıdır. Çapraz kapanışın düzelmesinin ve ardından yapılan sabit ortodontik tedavilerle tüberkül-fossa ilişkisinin sağlanmasının, elde edilen genişliklerin korunmasına yardımcı olması¹¹ kuvvetle muhtemeldir. Çalışmamızda ise, alt ve üst çenesi normal ilişki gösteren tavşanlarda, üst çenenin, oklüzyonunu bozacak şekilde genişletilmesi dolayısıyla, çevre kas yapısının ve fonksiyonel kuvvetlerin üst çenedeki relaps eğilimini kuvvetlendirmiş olması mümkündür.

Son olarak belirtmek gerekir ki; yukarıda bahsedilen özellikle relapsla ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunu, insanlarda yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları ile denek olarak tavşan kullanılan çalışmamızın sonuçlarının, bu

bakımdan da birbirinden farklı olması beklenebilecek bir durumdur.

Sonuçta, oranı değişkenlik gösterse de üst çene genişletmesi sonrası bir miktar nüksün kaçınılmaz olduğu ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla, relapsı azaltmak için yapılan birçok değişik uygulama da literatürde yerini almıştır.

Isaacson ve Ingram¹⁷ ile Zimring ve Isaacson,¹⁸ stabil bir genişletme için maksillanın komşu kemiklerle yaptığı artikülasyonlarda biriken kuvvetler azalınca kadar pekiştirme yapılması ve daha seyrek aktivasyon programı uygulayarak kuvvet birikimlerinin önüne geçilmesi gerektiğinden bahsetmişlerdir.

Stockfish,¹⁰³ bir miktar fazladan genişletme yapılmasını önermiş, ayrıca genişletme apareyi çıkarıldıktan sonra sabit bir pekiştirme apareyi kullanılırsa relaps oranının daha da azalabileceğini rapor etmiştir.

Benzer şekilde Haas,⁵⁴ Timms¹⁰¹ ve Mew¹⁰² gibi araştırmacılar da gerekenden bir miktar daha fazla genişletme (over-correction) yapılmasını tavsiye etmektedirler.

Uzun süreli pekiştirme uygulaması da stabiliteyi artırmak için bazı yazarlar^{50, 54,98,102} tarafından gerekli görülmüştür. Timms,¹⁰¹ hızlı üst çene genişletmesinin en az 2 yıl süreyle pekiştirmede tutulması gerektiğini iddia etmiştir.

Mew,¹⁰² genişletme vidasını haftada 1 mm açarak uyguladığı yarı hızlı üst çene genişletmesi prosedüründe, elde edilen molarlararası genişlikte relaps olmamasını, uzun retansiyon ve bir miktar fazladan genişletme ile beraber vidanın açılma oranına bağlamıştır.

İşeri ve Özsoy⁹⁶ da, yarı hızlı üst çene genişletmesinin nazomaksiller komplekste adaptasyon sürecini uyarabileceğini, böylece pekiştirme sonrası dönemde relapsı azaltabileceğini ifade etmişlerdir.

Üst çene genişletmesini takibeden relapsı azaltmak için, daha hafif ve devamlı kuvvetlerle yapılan yavaş üst çene genişletmesi de önerilmiştir.²⁹ Storey,⁸⁸ suturanın

daha yavaş bir şekilde ayrılmasının en iyi pekiştirme şekli olduğunu ve en az relaps potansiyeli taşıdığını ileri sürmektedir.

Mossaz ve Mossaz⁹² da, yavaş üst çene genişletmesindeki relaps eğiliminin hızlı üst çene genişletmesinden daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Proffit ve ark.,¹⁰⁸ SARME (cerrahi destekli hızlı üst çene genişletmesi)nin stabiliteyi artırmak için önerildiğini belirtmiş, ancak Berger ve ark.,²⁰⁷ çalışmalarında, SARME ile cerrahi olmayan ortopedik genişletme arasında stabilite yönüyle fark olmadığını bulmuşlardır.

Üst çene genişletmesinde aparey dizaynının da relaps miktarını etkilediği düşünülmektedir. Haas⁹⁸ ile Moussa ve ark.,¹⁰⁵ çalışmalarında relapsın az olmasının nedenlerinden biri olarak apareyin tipini göstermişler, dişlerin yanısıra damak dokusundan da destek alan aparey dizaynının stabiliteyi artırdığını ifade etmişlerdir.

Brogan,⁵⁰ stabil bir üst çene genişletmesi için rijit aparey kullanımını önermektedir. Yine, Memikoğlu ve İşeri,¹⁰⁶ de rijit akrilik bonded apareyle yürüttükleri üst çene genişletmesinin gayet stabil olduğunu belirtmişlerdir.

McNamara ve Brudon,⁵⁵ Haas⁹⁸ ve Timms¹⁰¹in çalışmalarının, uzun dönem stabilite yönüyle birbirinden çok farklı olmasını kullanılan aparey tipine bağlamışlar, ve Timms'in rijit olmayan bir aparey kullanmasının relaps oranını artırdığını ileri sürmüşlerdir.

Diğer yandan Mossaz ve Mossaz,⁹² çalışmalarında bantlı ve bonded apareyler arasında relaps yönüyle fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Güncel bir çalışmada Ramieri ve ark.,¹⁰⁷ maksillanın yan duvarlarına direkt olarak yerleştirilen kemik destekli transpalatal distraktör ile yapılan hızlı üst çene genişletmesinde relapsın azalabileceğini söylemişlerdir.

Üst çene genişletmesi sonrasında kullanılan pekiştirme aygıtının tipi de

stabiliteyi etkilemektedir. Stockfish,¹⁰³ hareketli plaklarla yapılan pekiştirmenin yeterli olmadığını, genişletme sonrasında bantlı sabit pekiştirme aygıtlarının relapsı azaltacağını belirtmektedir. Hicks,³⁰ de sabit retansiyon yapılan hastalarda hareketli retansiyon yapılanlara göre daha stabil sonuçların elde edildiğini göstermiştir.

Üst çene genişletmesi sonrasında palatal mukozada insizyon yapmak suretiyle yumuşak doku gerilimlerini azaltmak, böylece stabiliteyi artırmaya çalışmak da deneysel olarak tecrübe edilmiştir. Muguerza ve Shapiro,⁹¹ 2 poundluk devamlı kuvvet uygulayan bir apareyle, 3 tane maymunda yürüttükleri üst çene genişletmesinin ardından, palatal mukozada dişlerden 3 mm uzakta, arka paralel olacak şekilde kortikal kemiğe kadar inen bir insizyon yapmış, ama bu işlemin relapsı azaltmada etkili olmadığını gözlemişlerdir. Yazarlar, yine de, gerilen palatal yumuşak dokunun genişletme sonrası relapsta önemli olduğunu belirterek elde edilen sonucun, cerrahi prosedürün etkili olmamasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada yapılan insizyonun, iyileşme aşamasında skar dokusu oluşumuna sebep olarak, palatal mukozadaki gerginliği artırmış olması da ihtimal dahilindedir.

Son zamanlarda, suturdaki kemik formasyon ve kalitesini artırmaya ve böylece stabiliteyi korumaya yönelik çalışmalar da literatürdeki yerini almıştır.^{110-112,190} Aslında, suturdaki kemik formasyonunun önemi önceden beri bilinmektedir. Haas,¹⁵ midpalatal suturun açılmasıyla ark genişliğinde elde edilen artışın kalıcılığının suturdaki kemik defektinin yeni kemik ile tamiri sonucunda sağlanabileceğini rapor etmiştir.

Zahrowski ve Turley,¹⁸⁹ üst çene genişletmesinin, sutura yeni kemik ile doluncaya kadar pekiştirilmesi gerektiğinden ve maksimum hızda oluşacak yeni kemiğin tedavi süresini kısaltabileceğinden ve daha iyi bir stabilite sağlayabileceğinden bahsetmişlerdir.

Sarnas ve ark.,⁹⁹ midpalatal suturada ve belki diğer bazı bölgelerde de yeni

kemik formasyonunun yetersiz olmasının relapsa yol açtığını bildirmektedirler.

Sawada ve Shimizu,¹⁹⁰ genişletmeye başladıktan 24 saat sonra, ratların suturalarına transforme edici growth faktör- β 1 enjekte etmiş ve kemik formasyonunun kontrol grubuna göre önemli oranda arttığını tespit etmişlerdir.

Chang ve ark.,¹¹¹ premaksiller genişletme yaptıkları ratlarda Endothelial Cell Growth Factor uyguladıkları grupta, preosteoblastların kontrol grubuna oranla arttığını tespit etmişlerdir. Yazarlar, yeni kemik oluşumunu en üst seviyeye çıkarmak için uygulanacak optimal kuvvet sistemleri ve/veya yardımcı büyüme faktörlerinin tedavi süresini kısaltabileceği ve stabilizeyi artırabileceği sonucuna varmışlardır.

Saito ve Shimizu,¹¹⁰ midpalatal suturdaki kemik formasyonunun hızlandırılmasıyla relapsın azaltılabileceğinden hareketle genişlettikleri suturaya düşük doz lazer tedavisi uygulamışlar ve kemik rejenerasyonunun arttığını belirlemişlerdir.

Lee ve ark.,¹¹³ relapsın, yeni oluşan kemiğin rezorpsiyonu sonucu oluştuğunu, dolayısıyla kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek relapsın önlenebileceğini belirtmişlerdir. Bu amaçla, ratların sagittal suturalarına genişletme uygulamış, sutura açıldıktan sonra da apareyleri çıkararak bir gruba bisphosphonate, diğer gruba da fizyolojik salin solüsyonunu subkutan olarak enjekte etmişlerdir. Bir haftalık dönem sonunda bisphosphonate uygulanan grupta relaps oranının % 32.53, serum uygulanan grupta ise % 54.11 olduğunu tespit etmişler, ayrıca bisphosphonate grubunda osteoklast sayısının da kontrol grubundan daha az olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, bisphosphonate uygulamasının klinik ortodontide iskeletsel relapsı önlemede farmakolojik bir yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda, antirezorptif etkisi iyi bilinen, osteoblastlar üzerindeki etkisi ise tartışmalı olan kalsitonin hormonunun üst çene genişletmesi sonrası uygulanmasının sutura bölgesindeki remodelingi nasıl etkilediği araştırılmıştır. Üst çene

genişletmesinden sonra, hayvanlara 4 hafta boyunca iki günde bir 4 IU/kg dozunda somon balığı kalsitonini subkutan olarak enjekte edildi.

Tavşanlardaki bu dört haftalık dönemin, insan hayatı ile kıyaslandığında, yaklaşık 2.5-3 yıla denk geldiğı bildirilmiştir.^{34,195} Bu sürecin suturanın remodelingi açısından yeterli olacağı düşünülmüştür. Storey,⁸⁸ tavşan premaksiller suturasını genişletmeye başladıktan 4 gün sonra sutur kenarlarında yeni trabeküllerin oluşmaya başladığını, genişletici springlerin çıkarılması ile 2-3 hafta içinde suturun yeniden şekillendiğini bildirmiştir. Tek taraflı çapraz kapanışı olan 10 yaşındaki bir erkek hastada hızlı üst çene genişletmesi yapan Ekström ve ark.,²⁷ bir izotop x-ray cihazı kullanarak midpalatal suturanın mineralizasyonunu ölçmüşlerdir. Yazarlar, suturanın mineral içeriğinin ilk 1 ay içinde hızla arttığını sonraki aylarda bu hızın nispeten azaldığını bulmuşlardır. Bu nedenlerle, çalışmamızda relaps ve remodeling süreci olarak 4 haftada karar kılınmıştır.

Birçok türe ait kalsitonin mevcut olmasına rağmen, bunların içinde en etkili olanın somon balığından elde edilen olması,¹²⁵ literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da tercih edilmesine sebep olmuştur.

Hayvan için daha az ağrı oluşturması ve uygulama kolaylığı açısından kalsitonin insülin enjektörü ile literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi^{139,140,143,144,158,160,162,163,208} cilt altına enjekte edilmiştir.

Daha nceki çalışmalarda günde 2 kez kalsitonin enjeksiyonu yapan araştışıcılara^{147,208} rastlansa da, genelde enjeksiyon günde bir kez^{129,139,140,143,144,160,202,209} ya da iki günde bir kez^{137,138,158,162,163} uygulanmıştır.

Gruber ve ark.,²¹⁰ kronik kalsitonin terapisine direnç gelişbildiğini, bu tür bir rezistansın; ya bu hormon ile tedavi edilen hastalarda antikör gelişmesi ya da kalsitonine ait reseptör bölgelerinin kaybı ile açıklanabileceğini belirtmiştir. "Escape

Fenomeni” denilen bu etki kaybının oluşma ihtimalini azaltmak için Li ve ark.,¹⁶³ kalsitonin uygulamasının iki günde bir kez yapılmasını önermişlerdir. Çalışmamızda da iki günde bir kez uygulama tercih edilmiştir.

Geçmiş çalışmalarda, tavşanlarda ve ratlarda, somon balığı kalsitonini dozu 3 IU/kg²⁰⁹ dan 20 IU/kg¹⁴⁴ a kadar değişen miktarlarda uygulanmıştır.

Tavşanlarda kalsitoninin etkilerini araştıran Karachalios ve ark.,¹⁶⁰ 3 kilogramlık Yeni Zelanda tavşanlarının herbirine günlük olarak 6 Ünite(IU) somon balığı kalsitonini vermişlerdir. Bu da kilogram başına 2 IU demektir. Çalışmamızda aynı doz verilmiş, ancak, hormon enjeksiyonu iki günde bir yapıldığı için kilogram başına 4 IU olarak uygulanmıştır.

Çalışmamızda, iki haftalık genişletmeden sonraki 4 haftalık relaps periyodunda kalsitonin uygulanan grupta maksiller genişlikte % 66.64 oranında relaps olduğu görülürken, bu değer serum fizyolojik enjekte edilen grupta % 79.27 olarak gerçekleşti. Kalsitonin uygulamasının relapsı istatistiksel olarak önemli oranda azalttığı görülmektedir. Bu durumun kalsitoninin anti osteoklastik etkisinden kaynaklanması oldukça muhtemeldir.

Chambers ve Moore,¹³¹ kalsitoninin hücre içi cAMP (Cyclic Adenosin Monophosphate) artışı oluşturarak, osteoklast motilitesini (hareketliliğini) azalttığını bulmuşlardır. Nicholson ve ark.,¹³⁰ rat uzun kemiklerinden elde edilen osteoklastlarda milyonlarca kalsitonin reseptörü olduğunu ve kalsitonine cevap olarak hücre boyutunda azalma ve hareketliliğin kaybedilmesi şeklinde reaksiyon olduğunu belirtmiştir. Somon balığı kalsitoninin, osteoklastların asit üretimini¹³⁴ ve sistein proteinazların salınmasını¹³³ inhibe ettiği bilinmektedir.

Kudo ve ark.,¹³² in vitro olarak osteoklastların bulunduğu ortalama kalsitonin eklenmesiyle osteoklastların hareketsiz hale geldiğini, stoplazmik uzantılarında geri

çekilmeler olduğunu ve kalsitoninin bu hücrelerin kemik yüzeyinden ayrılmasına sebep olduğunu bildirmiştir.

Isaacson ve Ingram,¹⁷ maksillanın komşu kemiklerle yaptığı artikülasyonlarda biriken kuvvetlerin, genişletme sonucunda midpalatal suturda biriken yeni kemiği rezorbe ederek relapsa neden olacağını öne sürmüştür. Yine Lee ve ark.,¹¹³ da relapsın sebebinin yeni oluşan kemiğin rezorpsiyonu olduğunu ve relapsı önlemek için muhtemel bir çözümün kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek olduğunu iddia etmişlerdir.

Çalışmamızda üst çene genişletmesi yapılan gruplardan kalsitonin uygulanan grupta, osteoklast sayısının serum grubundan istatistiksel olarak daha az olduğu bulundu. Bu durum kalsitonin ile osteoklastik faaliyetin baskılandığına ve relaps oranında görülen azalmanın da buna bağlı olduğuna işaret etmektedir.

Bazı yazarlar,^{135,140,145,146,} kalsitoninin antirezorptif etkisine ek olarak osteoblastik tabakadaki hücreleri de artırdığını öne sürmüşlerdir. Diğer bazı araştırmacılar^{147,150} ise, osteoblastik kemik formasyonu üzerine kalsitoninin etkili olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda gruplar arasında osteoblast sayısı yönüyle farklılık bulunmamıştır. Ancak osteoblastları uyarmasa bile kalsitoninin remodeling sürecinde ya da aktif kemik turn over'ının olduğu bölgelerde, osteoklastları baskılayıp dengeyi osteoblastların lehine çevirmesi mümkün olabilir. Bu şekilde kemik kütlelerinde artışlar oluşturabilir. Nitekim, Paget's ve osteoporoz gibi, osteoklastik aktivitenin arttığı durumlarda, kalsitoninin bu etkisinden terapötik amaçla yararlanılmaktadır.

Bu arada şunu da belirtmek gerekir ki; çalışmamızda kalsitonin grubundaki osteoklast sayısı, serum grubundan daha az ancak, yine de kontrol grubundan daha fazladır. Yani normal remodeling için gereken osteoklast aktivitesi yeterince mevcuttur, ve osteoklastik aktivitenin tamamen baskılanması söz konusu değildir.

Kalsitoninin relapsı azaltmada faydalı olabilecek bir diğer etkisi kemik kalitesini

artırmasıdır. Boris ve ark.,¹³⁹ somon kalsitoninin kemiğin mineralizasyonunu uyardığını bildirmişlerdir. Karachalios ve ark.¹⁶⁰ da internal fiksasyon plaklarının altında kalan kemikte dengenin olumsuz etkilendiğini ve bölgesel osteoporoz oluştuğunu belirterek Yeni Zelanda tavşanlarının ulna kemiklerinde deneysel osteotomiler oluşturarak kemik parçalarını paslanmaz çelik plaklar ile fikse etmişler, ardından gruplardan birine somon balığı kalsitonini tatbik etmişlerdir. Sonuçta; uzun dönem kalsitonin uygulamasının hem osteotomili hem de sağlam kemiklerin mekanik özelliklerini geliştirdiğini tespit etmişlerdir. Kalsitoninin kemiğin kantitesinden çok kalitesini (mekanik özelliklerini) etkilediğini belirtmişlerdir. Aynı yazarlar, plak altındaki kortikal kemikte porozitenin kalsitonin alan grupta daha az olduğunu bulmuşlardır.

Daha iyi kemik kalitesinde relapsın daha az olduğu⁸⁸ bilindiği için, çalışmamızda da kalsitonin sutura bölgesinde yeni oluşan kemiğin kalitesini artırarak relapsı azaltmış olabilir.

Ödem, hemoraji ve enflamasyon genişletme sonrasında midpalatal suturada rastlanabilen mikroskobik bulgulardandır.²⁹ Çalışmamızda kontrol grubunda enflamasyon olmadığı, üst çene genişletmesi yapılan kalsitonin ve serum gruplarında sutura bölgesinde hafif enflamasyon görüldüğü ancak, serum ve kalsitonin grupları arasında herhangi bir farklılığın oluşmadığı gözlenmiştir.

SONUÇLAR

-Çalışmamızda 20 adet tavşana üst çene genişletmesi yapılmış, 5 tavşan ise üzerinde hiçbir işlem yapılmadan takip edilmiştir.

-Aparey takılan hayvanların ağırlıkları iki haftalık genişletme dönemi sonunda kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi.

-Bu iki haftalık dönemde aparey takılarak üst çene genişletmesi yapılan serum ve kalsitonin gruplarının ortalama maksiller genişlikleri kontrol grubuna göre önemli oranda arttı.

-Apareyler çıkarıldıktan sonra maksiller genişlikte elde edilen artışın, serum grubunda % 79.27'si, kalsitonin grubunda ise % 66.64'ü relaps aşamasında kaybedildi

- İki günde bir 4 IU/kg somon balığı kalsitonini uygulanmasının relapsı istatistiksel olarak önemli oranda azalttığı görüldü.

-Bu dört haftalık relaps döneminde, kalsitonin grubundaki tavşanların daha az kilo aldıkları görüldü.

-Kalsitonin grubunun histolojik kesitlerinde, hormonun etkisiyle osteoklastların baskılanarak bu hücrelerin sayılarının serum grubuna oranla daha az olduğu, kontrol grubunda ise bu sayının en az olduğu tespit edildi.

-Gruplar osteoblast sayıları yönüyle farklı değildi.

-Kontrol grubunda enflamasyon olmadığı, aparey uygulanan serum ve kalsitonin gruplarında hafif enflamatuvar cevap olduğu, ancak bu iki grup arasında enflamasyon yönüyle fark olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. McNamara JA. Maxillary transverse deficiency. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2000; 117:567-570.
2. Bishara SE, Staley RN. Maxillary expansion: Clinical implications. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1987; 91:3-14.
3. Graber TM. Orthodontics- principles and practice. Philadelphia, London : WB Saunders Company. 1967: 674-675.
4. Infante PF. Malocclusion in the deciduous dentition in white, black, and Apache Indian children. Angle Orthod 1975; 45:213-218.
5. Kurol J, Berglund L. Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. Eur J Orthod 1992; 14:173-179.
6. Kerosuo H, Laine T, Nyssonen V, Honkala E. Occlusal characteristics in groups of Tanzanian and Finnish urban schoolchildren. Angle Orthod 1991; 61:49-56.
7. Brunelle JA, Bhat M, Lipton JA. Prevalence and distribution of selected occlusal characteristics in the US population, 1988-1991. J Dent Res 1996; 75:706-713.
8. Helm S. Malocclusion in Danish children with adolescent dentition: an epidemiologic study. Am J Orthod 1968 ;352-366 (Alınmıştır) Baykara C. Banded ve bonded rapid palatal ekspansiyon apereylerinin dentofasiyal sistemdeki etkilerinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, 1999.
9. Thilander B, Pena L, Infante C, Parada SS, de Mayorga C. Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment need in children and adolescents in Bogotá, Colombia. An epidemiological study related to different stages of dental development. Eur J Orthod 2001; 23:153-167.

10. Sandikcioglu M, Hazar S. Skeletal and dental changes after maxillary expansion in the mixed dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111:321-327.
11. Timms DJ. Rapid maxillary expansion. Chicago, Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc., 1981:19-122.
12. Chaconas SJ, de Alba y Levy JA. Orthopedic and orthodontic applications of the quad-helix appliance. *Am J Orthod* 1977; 72:422-428
13. Spahl TJ, Witzig JW. The clinical management of basic maxillofacial orthopedic appliances. Hong Kong: Year Book Medical Publishers Inc., 1987:279-417.
14. Debbane EF. A cephalometric and histologic study of the effects of orthodontic expansion of the midpalatal suture of the cat . *Am J Orthod* 1958; 44:187-219.
15. Haas AJ. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod* 1961; 31:73-90.
16. Haas AJ. The treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod* 1965; 35:200-217.
17. Isaacson RJ, Ingram AH. Forces produced by rapid maxillary expansion. II. Forces present during treatment. *Angle Orthod* 1964; 34:261-270.
18. Zimring JF, Isaacson RJ. Forces produced by rapid maxillary expansion. III. Forces present during retention. *Angle Orthod* 1965; 35:170-186.
19. Cleall JF, Bayne DI, Posen JM, Subtelny JD. Expansion of the midpalatal suture in the monkey. *Angle Orthod* 1965; 35:23-35.
20. Starnbach H, Bayne D, Cleall J, Subtelny JD. Facioskeletal and dental changes resulting from rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 1966; 36:152-164.
21. Wertz RA. Changes in nasal airflow incident to rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 1968; 38:1-11.
22. Biederman W. Rapid correction of Class III malocclusion by midpalatal expansion.

- Am J Orthod 1973; 63:47-55.
23. Lines PA. Adult rapid maxillary expansion with corticotomy. Am J Orthod 1975; 67:44-56.
 24. Steinhauser EW. Midline splitting of the maxilla for correction of malocclusion. J Oral Surg 1972 ;30:413-422. (Alınmıştır) Lines PA. Adult rapid maxillary expansion with corticotomy. Am J Orthod 1975; 67:44-56.
 25. Melsen B. Palatal growth studied on human autopsy material. A histologic microradiographic study. Am J Orthod 1975; 68:42-54.
 26. Persson M, Thilander B. Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. Am J Orthod 1977; 72:42-52.
 27. Ekström C, Henrikson CO, Jensen R. Mineralization in the midpalatal suture after orthodontic expansion. Am J Orthod 1977; 71:449-455.
 28. Ten Cate AR, Freeman E, Dickinson JB. Sutural development: structure and its response to rapid expansion. Am J Orthod 1977; 71:622-636.
 29. Cotton LA. Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*. Am J Orthod 1978; 73:1-23.
 30. Hicks EP. Slow maxillary expansion. A clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force. Am J Orthod 1978; 73:121-141.
 31. Ghafari J. Palatal sutural response to buccal muscular displacement in the rat. Am J Orthod 1984; 85:351-356.
 32. Morndal O. The importance of force magnitude on the initial response to mechanical stimulation of osteogenic and soft tissue. Eur J Orthod 1987; 9:288-294.
 33. Takahashi I, Mizoguchi I, Nakamura M, Sasano Y, Saitoh S, Kagayama M, Mitani H. Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in

- rats. Bone. 1996; 18:341-348.
34. Kalogirou K, Ahlgren J, Klinge B. Effects of buccal shields on the maxillary dentoalveolar structures and the midpalatal suture--histologic and biometric studies in rabbits. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1996; 109:521-530.
 35. Parr JA, Garetto LP, Wohlford ME, Arbuckle GR, Roberts WE. Sutural expansion using rigidly integrated endosseous implants: an experimental study in rabbits. Angle Orthod 1997; 67:283-290.
 36. Schwarz AM, Gratzinger M. Removable orthodontic appliances. Philadelphia, London : WB Saunders Co, 1966:96.
 37. Salzmann JA. Practice of orthodontics, Volume two. Philadelphia and Montreal: J. B. Lippincott Company., 1966:931.
 38. Howe RP. Palatal expansion using a bonded appliance. Report of a case. Am J Orthod 1982; 82:464-468.
 39. Spolyar JL. The design, fabrication, and use of a full-coverage bonded rapid maxillary expansion appliance. Am J Orthod 1984; 86:136-145.
 40. Vardimon AD, Graber TM, Voss LR, Verrusio E. Magnetic versus mechanical expansion with different force thresholds and points of force application. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1987; 92:455-66.
 41. Darendeliler MA, Strahm C, Joho JP. Light maxillary expansion forces with the magnetic expansion device. A preliminary investigation. Eur J Orthod 1994; 16:479-490.
 42. Arndt WV. Nickel titanium palatal expander. J Clin Orthod 1993; 27:129-137.
 43. Darendeliler MA, Lorenzon C. Maxillary expander using light, continuous force and autoblocking. J Clin Orthod 1996; 30:212-216.
 44. Memikoğlu TU, İşeri H. Nonextraction treatment with a rigid acrylic, bonded rapid

- maxillary expander. *J Clin Orthod* 1997; 31:113-118.
45. Mommaerts MY. Transpalatal distraction as a method of maxillary expansion. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37:268-272.
 46. Graber TM. Dentofacial orthopedics. In Graber TM, ed. *Current orthodontics concepts and techniques*, Volume II, Ed 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1969:918-988.
 47. Harvold EP, Vargervik K, Chierici G. Primate experiments on oral sensation and dental malocclusions. *Am J Orthod* 1973; 63: 494-508.
 48. Harvold EP, Tomer BS, Vargervik K, Chierici G. Primate experiments on oral respiration. *Am J Orthod* 1981; 79:359-372.
 49. Paul JL, Nanda RS. Effect of mouth breathing on dental occlusion. *Angle Orthod* 1973; 43:201-206.
 50. Brogan WF. The stability of maxillary expansion. *Aust Dent J* 1977; 22:92-99.
 51. Behlfelt K, Linder-Aronson S, McWilliam J, Neander P, Laage-Hellman J. Dentition in children with enlarged tonsils compared to control children. *Eur J Orthod* 1989; 11:416-429.
 52. Oulis CJ, Vadiakas GP, Ekonomides J, Dratsa J. The effect of hypertrophic adenoids and tonsils on the development of posterior crossbite and oral habits. *J Clin Pediatr Dent* 1994; 18:197-201.
 53. Isaacson JA, Murphy TD. Some effects of rapid maxillary expansion in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod* 1964; 34:143-153.
 54. Haas JA. Palatal expansion: Just beginning to dentofacial orthopedics. *Am J Orthod* 1970; 57:219-255.
 55. McNamara JA, Brudon WL. Orthodontic and orthopedic treatment in the mixed dentition. Ann Arbor: Needham Press Inc., 1996:131-178.

56. Lima Filho RM, Lima AC, de Oliveira Ruellas AC. Spontaneous correction of Class II malocclusion after rapid palatal expansion. *Angle Orthod* 2003; 73:745-752.
57. Proffit WR, Sarver DM. Treatment Planning: Optimizing benefit to the patient. In Proffit WR, White RP, Sarver DM, eds. *Contemporary treatment of dentofacial deformity*. St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: Mosby, 2003:196.
58. da Silva Filho OG, Magro AC, Capelozza Filho L. Early treatment of the Class III malocclusion with rapid maxillary expansion and maxillary protraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 113:196-203.
59. Hershey HG, Stewart BL, Warren DW. Changes in nasal airway resistance associated with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod* 1976; 69:274-284.
60. Hartgerink DV, Vig PS, Abbott DW. The effect of rapid maxillary expansion on nasal airway resistance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987; 92:381-389.
61. Thilander B, Lennartsson B. A study of children with unilateral posterior crossbite, treated and untreated, in the deciduous dentition — occlusal and skeletal characteristics of significance in predicting the long term outcome. *J Orofac Orthop* 2002; 63:371-383.
62. Hesse KL, Artun J, Joondeph DR, Kennedy DB. Changes in condylar position and occlusion associated with maxillary expansion for correction of functional unilateral posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111:410-418.
63. Lam PH, Sadowsky C, Omerza F. Mandibular asymmetry and condylar position in children with unilateral posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 115:569-575.
64. Velazquez P, Benito E, Bravo LA. Rapid maxillary expansion. A study of the long-term effects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 109:361-367.

65. Cameron CG, Franchi L, Baccetti T, McNamara JA Jr. Long-term effects of rapid maxillary expansion: a posteroanterior cephalometric evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002; 121:129-135.
66. Wertz RA. Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *Am J Orthod* 1970; 58:41-66.
67. Howes AE. Case analysis and treatment planning based upon the relationship of tooth material to its supporting bone. *Am J Orthod Oral Surg.* 1947; 33:499-533.
(Alınmıştır) Kılıç N. Yarı hızlı(Semi-Rapid) ve hızlı üst çene genişletmesinin dentofasiyal yapılar ve çiğneme kaslarının tonositelerinde yaptığı değişimlerin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum, 2005.
68. Staley RN, Stuntz WR, Peterson LC. A comparison of arch widths in adults with normal occlusion and adults with Class II, Division 1 malocclusion. *Am J Orthod* 1985; 88:163-169.
69. Krebs A. Midpalatal suture expansion studies by the implant method over a seven-year period. *Rep Congr Eur Orthod Soc.* 1964; 40:131-142.
70. Wertz R, Dreskin M. Midpalatal suture opening: a normative study. *Am J Orthod* 1977; 71:367-381.
71. Davis WM, Kronman JH. Anatomical changes induced by splitting of the midpalatal suture. *Angle Orthod* 1969; 39:126-132.
72. Walters RD. Facial changes in the *Macaca mulatta* monkey by orthopedic opening of the midpalatal suture. *Angle Orthod* 1975; 45:169-179.
73. Greenbaum KR, Zachrisson BU. The effect of palatal expansion therapy on the periodontal supporting tissues. *Am J Orthod* 1982; 81:12-21.
74. Barber AF, Sims MR. Rapid maxillary expansion and external root resorption in

- man: a scanning electron microscope study. *Am J Orthod* 1981; 79:630-652.
75. Langford SR. Root resorption extremes resulting from clinical RME. *Am J Orthod* 1982; 81:371-377.
 76. Lima AC, Lima AL, Filho RM, Oyen OJ. Spontaneous mandibular arch response after rapid palatal expansion: a long-term study on Class I malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 126:576-582.
 77. Kudlick EM. A study utilizing direct human skulls as models to determine how bones of the craniofacial complex are displaced under the influence of midpalatal expansion. Fairleigh Dickinson Üniversitesi, Master Tezi. New Jersey, 1973. (Alınmıştır) Bishara SE, Staley RN. Maxillary expansion: Clinical implications. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987; 91:3-14.
 78. Timms DJ. A study of basal movement with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod* 1980; 77:500-507.
 79. Gardner GE, Kronman JH. Cranioskeletal displacements caused by rapid palatal expansion in the rhesus monkey. *Am J Orthod* 1971; 59:146-155.
 80. Bell RA. A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age. *Am J Orthod* 1982; 81:32-37.
 81. Alpern MC, Yurosko JJ. Rapid palatal expansion in adults with and without surgery. *Angle Orthod* 1987; 57:245-263.
 82. Koudstaal MJ, Poort LJ, van der Wal KG, Wolvius EB, Prahl-Andersen B, Schulten AJ. Surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME): a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:709-714.
 83. Glassman AS, Nahigian SJ, Medway JM, Aronowitz HI. Conservative surgical orthodontic adult rapid palatal expansion: sixteen cases. *Am J Orthod* 1984; 86:207-213.

84. Handelman CS, Wang L, BeGole EA, Haas AJ. Nonsurgical rapid maxillary expansion in adults: report on 47 cases using the Haas expander. *Angle Orthod* 2000; 70:129-144.
85. Langford SR, Sims MR. Root surface resorption, repair, and periodontal attachment following rapid maxillary expansion in man. *Am J Orthod* 1982; 81: 108-115.
86. Timms DJ, Moss JP. An histological investigation into the effects of rapid maxillary expansion on the teeth and their supporting tissues. *Trans Eur Orthod Soc* 1971; 263-271.
87. Vardimon AD, Graber TM, Voss LR, Lenke J. Determinants controlling iatrogenic external root resorption and repair during and after palatal expansion. *Angle Orthod* 1991; 61:113-122.
88. Storey E. Tissue response to the movement of bones. *Am J Orthod* 1973; 64:229-247.
89. Bell RA, LeCompte EJ. The effects of maxillary expansion using a quad-helix appliance during the deciduous and mixed dentitions. *Am J Orthod* 1981; 79:152-161.
90. Harberson VA, Myers DR. Midpalatal suture opening during functional posterior cross-bite correction. *Am J Orthod* 1978; 74:310-313.
91. Muguerza OE, Shapiro PA. Palatal mucoperiostomy: an attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion. *Am J Orthod* 1980; 78:548-558.
92. Mossaz-Joelson K, Mossaz CF. Slow maxillary expansion: a comparison between banded and bonded appliances. *Eur J Orthod* 1989; 11:67-76.
93. Ciambotti C, Ngan P, Durkee M, Kohli K, Kim H. A comparison of dental and dentoalveolar changes between rapid palatal expansion and nickel-titanium palatal expansion appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119:11-20.

94. Mew JR. Semi-rapid maxillary expansion. Br Dent J 1977; 143:301-306.
95. Özsoy FS. Semirapid üst çene genişletmesinin dentofasiyal yapılar üzerine olan etkilerinin incelenmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi Ankara, 2001.
96. İşeri H, Özsoy S. Semirapid maxillary expansion — a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. Angle Orthod 2004; 74:71-78.
97. Kılıç N. Yarı hızlı(Semi-Rapid) ve hızlı üst çene genişletmesinin dentofasiyal yapılar ve çiğneme kaslarının tonositelerinde yaptığı değişimlerin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum, 2005.
98. Haas AJ. Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. Angle Orthod 1980; 50:189-217.
99. Sarnas KV, Bjork A, Rune B. Long-term effect of rapid maxillary expansion studied in one patient with the aid of metallic implants and roentgen stereometry. Eur J Orthod 1992; 14:427-432.
100. Melsen B. A histological study of the influence of sutural morphology and skeletal maturation on rapid palatal expansion in children. Trans Eur Orthod Soc 1972; 499-507.
101. Timms DJ. Long term follow-up of cases treated by rapid maxillary expansion. Trans Eur Orthod Soc 1976; 211-215.
102. Mew JR. Relapse following maxillary expansion. A study of twenty-five consecutive cases. Am J Orthod 1983; 83:56-61
103. Stockfisch H. Rapid expansion of the maxilla--success and relapse. Rep Congr Eur Orthod Soc 1969; 469-481.
104. Ohshima O. Effects of lateral expansion force on the maxillary structure in

- cynomolgus monkey. J Osaka Dent Univ 1972; 6:11-50. (Alınmıştır) Cotton LA. Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*. Am J Orthod 1978; 73:1-23.
105. Moussa R, O'Reilly MT, Close JM. Long-term stability of rapid palatal expander treatment and edgewise mechanotherapy. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1995; 108:478-488.
 106. Memikoğlu TU, İşeri H. Effects of a bonded rapid maxillary expansion appliance during orthodontic treatment. Angle Orthod 1999; 69:251-256.
 107. Ramieri GA, Spada MC, Austa M, Bianchi SD, Berrone S. Transverse maxillary distraction with a bone-anchored appliance: dento-periodontal effects and clinical and radiological results. Int J Oral Maxillofac Surg 2005; 34:357-363.
 108. Proffit WR, Turvey TA, Phillips C. Orthognathic surgery: a hierarchy of stability. Int J Adult Orthodon Orthognath Surg 1996; 11:191-204.
 109. Arat ZM, Gokalp H, Atasever T, Turkkahraman H. 99m Technetium-labeled methylene diphosphonate uptake in maxillary bone during and after rapid maxillary expansion. Angle Orthod 2003; 73:545-549.
 110. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1997; 111:525-532.
 111. Chang HN, Garetto LP, Katona TR, Potter RH, Roberts WE. Angiogenic induction and cell migration in an orthopaedically expanded maxillary suture in the rat. Arch Oral Biol 1996; 41:985-994.
 112. Chang HN, Garetto LP, Potter RH, Katona TR, Lee CH, Roberts WE. Angiogenesis and osteogenesis in an orthopedically expanded suture. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1997; 111:382-390.

113. Lee K, Sugiyama H, Imoto S, Tanne K. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod* 2001; 71:265-273.
114. Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarron M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:47-51.
115. Roberts WE, Hartsfield JK Jr. Bone development and function: genetic and environmental mechanisms. *Seminars in Orthodontics* 2004; 10:100-122.
116. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:985-1002.
117. Ganong W.F. *Review of Medical Physiology*. Tercüme: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Barış Kitabevi, 1996:471-487.
118. Sommerfeldt DW, Rubin CT. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J* 2001; 10 Suppl 2:S86-95.
119. Marks SC Jr, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat* 1988; 183:1-44.
120. Vaes G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 231:239-271.
121. Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev* 1996; 17:308-332.
122. Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AGF, Henze KG. Evidence for calcitonin: a new hormon from parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962; 70:638. (Alınmıştır) Hawker CD, Rasmussen H, Glass J. Progress on the isolation of porcine thyrocalcitonin. *Am J Med* 1967; 43:656-661.

123. Hawker CD, Rasmussen H, Glass J. Progress on the isolation of porcine thyrocalcitonin. *Am J Med* 1967; 43:656-661.
124. Munson PL, Hirsch PF. Discovery and pharmacologic evaluation of thyrocalcitonin. *Am J Med* 1967; 43:678-683.
125. Arnaud CD, Felix OK. The calciotropic hormones and Metabolic bone disease. In Greenspan FS, Forsham PH. Eds. *Basic and clinical endocrinology*. California: Lange Medical Publications, 1983:187-250.
126. Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology *N Engl J Med* 1981; 304:269-278.
127. Stevenson JC, Hillyard CJ, MacIntyre I, Cooper H, Whitehead MI. A physiological role for calcitonin: protection of the maternal skeleton. *Lancet* 1979; 2:769-770.
128. Perez Cano R, Montoya MJ, Moruno R, Vazquez A, Galan F, Garrido M. Calcitonin reserve in healthy women and patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989; 45:203-208.
129. Nakatsuka K, Nishizawa Y, Hagiwara S, Koyama H, Miki T, Ochi H, Morii H. Effect of calcitonin on total body bone mineral contents of experimental osteoporotic rats determined by dual photon absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1990; 47:378-382.
130. Nicholson GC, Moseley JM, Sexton PM, Mendelsohn FA, Martin TJ. Abundant calcitonin receptors in isolated rat osteoclasts. Biochemical and autoradiographic characterization. *J Clin Invest* 1986; 78:355-360.
131. Chambers TJ, Moore A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57:819-824.
132. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Athanasou NA. Isolation of human osteoclasts formed in vitro: hormonal effects on the bone-resorbing activity of

- human osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:539-546.
133. Tagami K, Kakegawa H, Kamioka H, Sumitani K, Kawata T, Lenarcic B, Turk V, Katunuma N. The mechanisms and regulation of procathepsin L secretion from osteoclasts in bone resorption. *FEBS Lett* 1994; 342:308-312.
 134. Zimolo Z, Wesolowski G, Rodan GA. Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin. *J Clin Invest.* 1995; 96:2277-2283.
 135. Ziegler R, Delling G. Effect of calcitonin on the regeneration of a circumscribed bone defect (bored hole in the rat tibia). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1972; 69:497-506.
 136. Foster S. Topical application of thyrocalcitonin in the jaws of laboratory dogs. *Am J Orthod* 1973; 64:210-211.
 137. Lupulescu A. Effect of calcitonin on fibroblasts and collagen formation in rabbits: an ultrastructural and scanning electron microscopic study. *J Morphol* 1974; 142:447-463.
 138. Lupulescu A, Habowsky J. Effects of calcitonin on wound healing: a morphological study in rabbits. *J Surg Res* 1978; 25:260-268.
 139. Boris A, Hurley JF, Trmal T, Mallon JP, Matuszewski DS. Inhibition of diphosphonate-blocked bone mineralization. Evidence that calcitonin promotes mineralization. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979; 91:351-361.
 140. Weiss RE, Singer FR, Gorn AH, Hofer DP, Nimni ME. Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. *J Clin Invest.* 1981; 68:815-818.
 141. Burch WM. Calcitonin stimulates growth and maturation of embryonic chick pelvic cartilage in vitro. *Endocrinology* 1984; 114: 1196-2202.

142. Arnett TR, Dempster DW. A comparative study of disaggregated chick and rat osteoclasts in vitro: effects of calcitonin and prostaglandins. *Endocrinology* 1987; 120:602-608.
143. Paavolainen P, Taivainen T, Holmstrom T, Roberts PJ, Penttinen R. Calcitonin and granulation tissue formation in the rat. An experimental study. *Res Exp Med (Berl)* 1988; 188:41-48.
144. Garcia Garcia J, Rodriguez Rodriguez JM, Almazan Enriquez A, Gomez Alonso A. Effects of pharmacological doses of synthetic salmon calcitonin on wound healing in rats. *Int Surg* 1985; 70:243-245.
145. Farley JR, Tarbaux NM, Hall SL, Linkhart TA, Baylink DJ. The anti-bone-resorptive agent calcitonin also acts in vitro to directly increase bone formation and bone cell proliferation. *Endocrinology* 1988; 123:159-167.
146. Farley JR, Wergedal JE, Hall SL, Herring S, Tarbaux NM. Calcitonin has direct effects on 3[H]-thymidine incorporation and alkaline phosphatase activity in human osteoblast-line cells. *Calcif Tissue Int* 1991; 48:297-301.
147. Singh M, Jowsey J. Failure of calcitonin to prevent disuse osteopenia: An experimental study in rabbits. *Endocrinology* 1970; 87:183-186.
148. Chiroff RT, Jowsey J. The effect of calcitonin on immobilization osteopenia. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52:1138-1146.
149. Dietrich JW, Canalis EM, Maina DM, Raisz LG. Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro: effects of parathyroid hormone and calcitonin. *Endocrinology* 1976; 98:943-949.
150. Çetinus E, Akgümüş M, Cever İ, Atay ÖF, Bakariş S. Kırık iyileşmesi üzerine kalsitonin hormonunun etkisi. *Deneyisel Araştırma* 2000; 11:179-183.
151. Rasmussen H, Bordier P. The physiological and cellular basis of metabolic bone

- disease. Baltimore : Williams and wilkins Co., 1974:364. (Alınmıştır) Weiss RE, Singer FR, Gorn AH, Hofer DP, Nimni ME. Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. J Clin Invest. 1981; 68:815-818.
152. Wallach S, Rousseau G, Martin L, Azria M. Effects of calcitonin on animal and in vitro models of skeletal metabolism. Bone 1999; 25:509-516.
 153. Haddad JG Jr, Birge SJ, Avioli LV. Effects of prolonged thyrocalcitonin administration on Paget's disease of bone. N Engl J Med 1970; 283:549-555.
 154. Woodhouse NJ, Crosbie WA, Mohamedally SM. Cardiac output in Paget's disease: response to long-term salmon calcitonin therapy. Br Med J. 1975; 4:686.
 155. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. BMJ. 1989; 299:477-479.
 156. Resch H, Pietschmann P, Willvonseder R. Estimated long-term effect of calcitonin treatment in acute osteoporotic spine fractures. Calcif Tissue Int 1989; 45:209-213.
 157. Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R, Brinch E, Nielsen HK, Sorensen OH. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. Calcif Tissue Int 1991; 48:302-307.
 158. Wronski TJ, Yen CF, Burton KW, Mehta RC, Newman PS, Soltis EE, DeLuca PP. Skeletal effects of calcitonin in ovariectomized rats. Endocrinology 1991; 129:2246-2250.
 159. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz AA, Lyritis GP, Mazzuoli G, Miravet L, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. BMJ. 1992 ; 305:1124-1128.
 160. Karachalios T, Lyritis GP, Giannarakos DG, Papanicolaou G, Sotopoulos K. Calcitonin effects on rabbit bone. Bending tests on ulnar osteotomies. Acta Orthop

Scand 1992; 63:615-618.

161. Mosekilde L, Danielsen CC, Gasser J. The effect on vertebral bone mass and strength of long term treatment with antiresorptive agents (estrogen and calcitonin), human parathyroid hormone-(1-38), and combination therapy, assessed in aged ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994; 134:2126-2134.
162. Shen Y, Li M, Wronski TJ. Skeletal effects of calcitonin treatment and withdrawal in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 1996; 58:263-267.
163. Li M, Shen Y, Burton KW, DeLuca PP, Mehta RC, Baumann BD, Wronski TJ. A comparison of the skeletal effects of intermittent and continuous administration of calcitonin in ovariectomized rats. *Bone* 1996; 18:375-380.
164. Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, Suominen H, Avikainen V, Sulkava R. Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:478-484.
165. Yasuoka T, Takagi N, Hatakeyama D, Yokoyama K. Fibrous dysplasia in the maxilla: possible mechanism of bone remodeling by calcitonin treatment. *Oral Oncol* 2003; 39:301-305.
166. Nuti R, Vattimo A, Martini G, Turchetti V, Righi GA. Carbocalcitonin treatment in Sudeck's atrophy. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 215:217-222.
167. Pecile A. Calcitonin and relief of pain. *Bone Miner* 1992; 16:187-189.
168. Kessel C, Worz R. Immediate response of phantom limb pain to calcitonin. *Pain* 1987; 30:79-87.
169. Szanto J, Jozsef S, Rado J, Juhos E, Hindy I, Eckhardt S. Pain killing with calcitonin in patients with malignant tumours. *Oncology* 1986; 43:69-72.
170. Lyritis GP, Trovas G. Analgesic effects of calcitonin. *Bone* 2002; 30 (5 Suppl):71S-74S.

171. Sibilila V, Pagani F, Lattuada N, Rapetti D, Guidobono F, Netti C. Amylin compared with calcitonin: competitive binding studies in rat brain and antinociceptive activity. *Brain Res* 2000; 31:79-84.
172. van Zutphen LFM. History of animal use. In van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Eds. *Principles of laboratory animal use*. Amsterdam :Elsevier, 2001:2
173. Poyraz Ö. Laboratuvar hayvanları bilimi. Ankara : Kardelen Ofset, 2000 :279-299.
174. Donnelly TM. Basic anatomy, Physiology, and husbandry. In Quesenberry KE, Carpenter JW. Eds. *Ferrets, rabbits, and rodents : clinical medicine and surgery*. St Louis : Saunders, 2004:136-145.
175. Crossley DA, Aiken S. Small mammal dentistry. In Quesenberry KE, Carpenter JW. Eds. *Ferrets, rabbits, and rodents : clinical medicine and surgery*. St Louis : Saunders, 2004:370-382.
176. Mader DR. Basic approach to veterinary care. In Quesenberry KE, Carpenter JW. Eds. *Ferrets, rabbits, and rodents : clinical medicine and surgery*. St Louis : Saunders, 2004:148.
177. Havenaar R, Meijer JC, Morton DB, Ritskes-Hoitinga J, Zwart P. Biology and husbandry of laboratory animals. In van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Eds. *Principles of laboratory animal use*. Amsterdam :Elsevier, 2001:36.
178. Lebas F, Coudert P, Rouvier R, de Rochambeau H. The rabbit : Husbandry, health and production. Rome :FAO, 1986 :32-46.
179. Dewey M. Bone development as a result of mechanical force: report on further treatment in attempting the opening of the intermaxillary suture in animals. *D Items Interest* 1914; 36:420. (Alınmıştır) Debbane EF. A cephalometric and histologic study of the effects of orthodontic expansion of the midpalatal suture of the cat . *Am J Orthod* 1958; 44:187-219.

180. Murray JM, Cleall JF. Early tissue response to rapid maxillary expansion in the midpalatal suture of the rhesus monkey. *J Dent Res* 1971; 50:1654-1660.
181. Brossman RE, Bennett CG, Merow WW. Facioskeletal remodelling resulting from rapid palatal expansion in the monkey (*Macaca cynomolgus*). *Arch Oral Biol*. 1973; 18:987-994.
182. Guyman GW, Kokich VG, Oswald RJ. Ankylosed teeth as abutments for palatal expansion in the rhesus monkey. *Am J Orthod* 1980; 77:486-499.
183. Vardimon AD, Graber TM, Voss LR. Stability of magnetic versus mechanical palatal expansion. *Eur J Orthod* 1989; 11:107-115.
184. Brin I, Hirshfeld Z, Shanfeld JL, Davidovitch Z. Rapid palatal expansion in cats: effect of age on sutural cyclic nucleotides. *Am J Orthod* 1981; 79:162-175.
185. Vardimon AD, Brosh T, Spiegler A, Lieberman M, Pitaru S. Rapid palatal expansion: Part 1. Mineralization pattern of the midpalatal suture in cats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 113:371-378.
186. Southard KA, Forbes DP. The effects of force magnitude on a sutural model: a quantitative approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988; 93:460-466.
187. Takahashi O. Histological investigations on the effect of interrupted expansion force applied to the midpalatal suture in the rat. *Nichidai Koko Kagaku* 1990; 16:212-236.
188. Kiyosue S. Effects of human growth hormone on restoration process of midpalatal suture areas after maxillary expansion in rats. *Fukuoka Shika Daigaku Gakkai Zasshi*. 1990; 17:179-197.
189. Zahrowski JJ, Turley PK. Force magnitude effects upon osteoprogenitor cells during premaxillary expansion in rats. *Angle Orthod* 1992; 62:197-202.
190. Sawada M, Shimizu N. Stimulation of bone formation in the expanding mid-palatal

- suture by transforming growth factor-beta 1 in the rat. *Eur J Orthod* 1996; 18:169-179.
191. Kanekawa M, Shimizu N. Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114:646-653.
 192. Kobayashi ET, Hashimoto F, Kobayashi Y, Sakai E, Miyazaki Y, Kamiya T, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Force-induced rapid changes in cell fate at midpalatal suture cartilage of growing rats. *J Dent Res* 1999; 78:1495-1504.
 193. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994; 106:279-289.
 194. Revelo B, Fishman LS. Maturational evaluation of ossification of the midpalatal suture. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994; 105:288-292.
 195. Heikel HV. On ossification and growth of certain bones of the rabbit; with a comparison of the skeletal age in the rabbit and in man. *Acta Orthop Scand* 1960; 29:171-184.
 196. Hellebrekers LJ, Booij LHDJ, Flecknell PA. Anaesthesia, analgesia and euthanasia. In van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC. Eds. *Principles of laboratory animal use*. Amsterdam :Elsevier, 2001:277-311.
 197. Heard DJ. Anesthesia, analgesia, and sedation of small mammals. In Quesenberry KE, Carpenter JW. Eds. *Ferrets, rabbits, and rodents : clinical medicine and surgery*. St Louis : Saunders, 2004:356-360.
 198. Linge L. Tissue reactions incident to widening of facial sutures. *Trans Eur Orthod Soc* 1972; 487-497.
 199. Morndal O. DNA-synthesis in mechanically stimulated osteogenic tissue: an

- autoradiographic study using tritiated thymidine. *Eur J Orthod* 1986; 8:30-34.
200. Darı O. Sıçanlarda midpalatal ekspansiyon uygulamasında düşük doz laser etkilerinin incelenmesi. Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Diyarbakır 2002.
201. Freed WJ, Perlow MJ, Wyatt RJ. Calcitonin: inhibitory effect on eating in rats. *Science* 1979; 206:850-852.
202. Glajchen N, Thomas S, Jowell P, Epstein S, Ismail F, Fallon M. The effect of high-dose salmon calcitonin on bone mineral metabolism in the normal rat. *Calcif Tissue Int* 1990; 46:28-32.
203. Thörne NAH. Expansion of maxilla. Spreading the midpalatal suture; measuring the widening of the apical base and nasal cavity on serial roentgenograms. *Am J Orthod* 1960; 46:626.
204. Linder-Aronson S, Lindgren J. The skeletal and dental effects of rapid maxillary expansion. *Br J Orthod* 1979; 6:25-29.
205. Herold JS. Maxillary expansion: a retrospective study of three methods of expansion and their long-term sequelae. *Br J Orthod* 1989; 16:195-200.
206. Anttila A, Finne K, Keski-Nisula K, Somppi M, Panula K, Peltomäki T. Feasibility and long-term stability of surgically assisted rapid maxillary expansion with lateral osteotomy. *Eur J Orthod* 2004; 26:391-395.
207. Berger JL, Pangrazio-Kulbersh V, Borgula T, Kaczynski R. Stability of orthopedic and surgically assisted rapid palatal expansion over time. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114:638-645.
208. Schatzker J, Chapman M, Ha'Eri GB, Fornasier VL, Sumner-Smith G, Williams C. The effect of calcitonin on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 141:303-306.

209. Ekeland A, Underdal T. Effects of salmon calcitonin on synthesis and mineralization of collagen in rats. *Acta Orthop Scand* 1983; 54:470-478.
210. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, Matthews M, Nelp WB, Sisom K, Chesnut CH 3rd. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984; 33:295-303.