

T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÖSTROJEN VE TESTOSTERON HORMON UYGULAMASININ HIZLI
ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ SIRASINDA RAT MİDPALATAL
SUTURUNDAKİ KEMİK OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Muhammet BİRLİK

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hasan BABACAN

SİVAS-2013

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Cenk DORUK



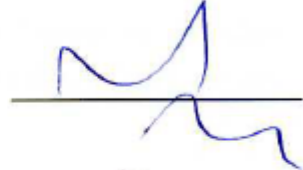
Üye

Prof. Dr. Ali Altuğ BIÇAKÇI



Üye

Doç. Dr. Hüseyin KÖŞGER



Üye

Yrd. Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR



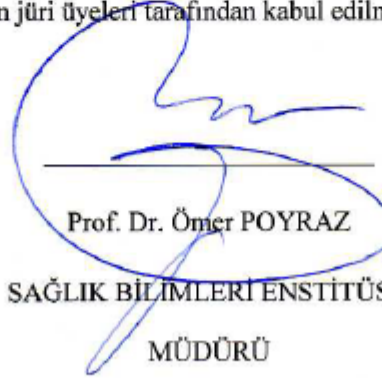
Üye (Danışman)

Prof. Dr. Hasan BABACAN



ONAY

Bu tez çalışması ./../2013 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ömer POYRAZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu' nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

ÖZET

ÖSTROJEN VE TESTOSTERON HORMON UYGULAMASININ HIZLI ÜST ÇENE GENİŞLETMESİ SIRASINDA RAT MIDPALATAL SUTURUNDAKİ KEMİK OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Muhammet BİRLİK

Doktora Tezi, Ortodonti Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan BABACAN

2013, 113 sayfa

Hızlı üst çene genişletmesi iskeletsel transversal yön anomalilerinden biri olan üst çene darlığının tedavisinde kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu uygulama ile sutura palatina media ve posterior dentisyon genişliğinde artış ve midpalatal suturda aktif kemik organizasyonu gerçekleşir.

Ortodontik tedavi esnasında uygulanan hızlı üst çene genişletmesi sonrasında sutur bölgesinde oluşan yeni kemiğin kalsifikasyonu için beklenen 6 aylık pekiştirme periodu tedavi süresinin uzamasına, hastaların tedaviden sıkılmasına ve ayrıca elde edilen genişlemenin sabit kalmayıp nüks etmesine neden olmaktadır. Bu yüzden midpalatal suturdaki kemik formasyonunun hızlandırılması ve relapsın azaltılması amacıyla pek çok araştırma yapılmıştır.

Çalışmamızın amacı östrojen ve testosteron hormonlarının ekspansiyon ve retansiyon periyotlarında rat midpalatal suturundaki kemik formasyonu üzerine etkisini radyolojik, histolojik ve immünohistokimyasal olarak araştırmaktır.

Çalışmamızda 32 adet erkek ve 32 adet dişi Wistar ratı kullanılmıştır. Her grupta 8 rat olacak şekilde dişi ratlar kontrol, sham, ooferektomi (DO) ve ooferektomi+östrojen (DOÖ), erkek ratlar da kontrol, sham, orşiektomi (EO) ve orşiektomi+testosteron (EOT)

olarak kendi içlerinde 4 gruba ayrılmıştır. Dişi ratlara ooferektomi ve erkek ratlara orşiektomi işlemleri yapıldıktan sonra hormon seviyesinin düşmesi ve hormon eksikliğinin etkilerini görebilmek için 4 hafta beklenmiştir.

Tüm deney gruplarındaki sıçanlarda cerrahi işlemlerden 4 hafta sonra 0,35 mm' lik paslanmaz çelik telden bükülmüş zemberek üst kesici dişlere bağlanarak üst çenede ekspansiyona başlandı. 7 Günlük aktif ekspansiyondan sonra apareyler pasif hale getirilerek 5 gün retansiyonda tutuldu. Bu şekilde ekspansiyona başlandığı gün DOÖ ve EOT gruplarındaki sıçanlara hormon uygulamasına başlandı. DOÖ grubuna 17beta östradiol 0,1 mg/kg/gün dozunda gastrik lavaj yoluyla her gün uygulanmıştır. EOT grubuna testosteron 4 mg/kg dozunda 5 günde bir kez im olarak uygulanmaya başlandı. Dişi kontrol, sham ve DO, erkek kontrol, sham ve EO gruplarına sadece serum fizyolojik verildi.

Elde edilen ekspansiyon miktarı, dişler arası mesafenin dijital kumpas ile ölçülmesi ile belirlendi. Bilgisayarlı tomografi ile ekspansiyon sonrası (T0) ve retansiyon sonrası (T1) midpalatal suturda yeni oluşan kemik yoğunluğu ölçüldü.

Tüm deneysel işlemler sonrası elde edilen histolojik, immünohistokimyasal ve radyolojik bulgulara göre dişilerde östrojen ve erkeklerde testosteron hormonu, kemik yapımını stimüle ederek ekspansiyon bölgesinde daha hızlı kemik oluşumunu sağlamıştır. Ekspansiyon miktarını karşılaştırdığımızda, kemik yoğunluğu ve direncin azalmasından dolayı en fazla ekspansiyon DO ve EO gruplarında tespit edilmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre ekspansiyon ve retansiyon periyodu sırasında dişilere östrojen ve erkeklere testosteron hormon uygulaması ile midpalatal suturda kemik oluşum hızı ve yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Rapid Maksiller Ekspansiyon, Östrojen, Testosteron, Kemik Formasyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ESTROGEN AND TESTOSTERONE HORMONE ADMINISTRATION ON BONE FORMATION IN THE MIDPALATAL SUTURE OF THE RATS DURING RAPID MAXILLARY EXPANSION

Muhammet BİRLİK

PhD Thesis, Department of Orthodontics

Supervisor: Prof. Dr. Hasan BABACAN

2013, 113 pages

Rapid maxillary expansion is one of the methods used in the treatment of the narrow maxilla. With this application sutura palatina media and posterior dentition is widened, and active bone organization occurs in midpalatal suture.

Waiting 6 months for retention after rapid maxillary expansion which is applied during orthodontic treatment which extends treatment duration, get bored bout treatment by patients and width increase that is achieved through maxillary expansion is lost. Therefore, many studies have been performed in order to accelerate bone formation in midpalatal suture and reduce relapse.

The aim of our study was to evaluate the effects of estrogen and testosterone hormones on bone formation in midpalatal suture of rats by means of computed tomography and histological and immunohistochemical examinations.

In our study 32 male and 32 female Wistar rats were used. Female rats were divided into four groups; control, sham, ovariectomy (DO) and ovariectomy+E₂ (DOÖ). Male rats were divided into four groups; control, sham, orchiectomy (EO) and orchiectomy+T (EOT). After castration procedure, we waited 4 weeks to drop in hormone levels and see the effects of hormone deficiency.

Orthopedic expansion force applied to maxillary incisors by attaching spring made of 0.35 mm. stainless steel wire 4 weeks after surgical procedures. Testosterone was administered to male experimental rats, and estrogen was administered to female experimental rats. Only a saline solution was given subcutaneously to the male and female control, sham, and castration groups during expansion and retention periods, which lasted 7 and 5 days, respectively. The DOÖ group was given 17 β -Estradiol at a dose of 0.1 mg/kg daily by means of a stomach tube throughout the expansion and retention periods. The EOT group was administered Testosterone at a dose of 4 mg/kg im, with injections given every five days.

The expansion amount was measured with a digital caliper. The density of the new bone in midpalatal suture was measured using computed tomography after expansion (T0) and retention (T1).

The histological, immunohistochemical and radiologic findings showed that estrogen in female rats and testosterone in male rats stimulated bone formation in the expansion area. When we compared the amount of expansion, the most expansion was achieved in DO and EO groups due to decreased bone density and bone resistance.

Our findings showed that, administration of estrogen to female rats and testosterone to male rats increased bone formation rate and density in midpalatal suture.

KEY WORDS: Rapid Maxillary Expansion, Estrogen, Testosterone, Bone Formation

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Hasan BABACAN' a, emekleri geçen sayın hocalarım Prof. Dr. Cenk DORUK ve Prof. Dr. Altuğ BIÇAKÇI ve Doç. Dr. Oral SÖKÜCÜ' ye, çalışmamda emeği geçen Doç. Dr. Cesur GÜMÜŞ, Dr. Ruhiye CEVİT, Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR' a ve her zaman desteklerini hissettiğim aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

1	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2	GENEL BİLGİLER.....	4
2.1	Tarihçe	4
2.2	Damağın Postnatal Büyüme ve Gelişimi.....	6
2.3	Maksiller Darlığın Etiyolojisi	7
2.4	Rapid Maksiller Ekspansiyon	8
2.4.1	RME Endikasyonları	9
2.4.2	RME Kontrendikasyonları.....	10
2.4.3	RME' nin Etkileri	11
2.5	Kemik Dokusu	17
2.5.1	Kemiğin Remodelingi (Depozisyon ve Rezorpsiyonu)	19
2.6	Kemikleşme	19
2.6.1	Endokondral Kemikleşme	19
2.6.2	İntramembranöz Kemikleşme	20
2.6.3	Suturda Kemikleşme	20
2.6.4	Ekspansiyon Kuvveti Uygulaması Sonrası Suturda Kemik Oluşumu	21
2.7	Testosteron.....	21
2.8	Östrojen	25
2.9	Puberte.....	28
2.9.1	Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler	28
2.9.2	Puberte Aşamaları ve Zamanı.....	30
2.9.3	Büyüme Atılımı	36
2.9.4	Pubertal Değerlendirme.....	37

2.9.5	Ekspansiyon Zamanlaması	41
3	MATERYAL VE METOT	43
3.1	Ekspansiyon Aygıtı	44
3.2	Cerrahi İşlemler.....	47
3.3	Operasyon Sonrası Bakım ve Latent Dönem.....	53
3.4	Hormon Tedavileri	53
3.5	Deneyisel işlem	54
3.6	Örneklerin İncelenmesi	54
3.6.1	Radyolojik Değerlendirme	54
3.6.2	Histolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme	55
4	İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	60
5	BULGULAR.....	61
5.1	Klinik Bulgular	61
5.2	Ekspansiyon ve kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi (BT Bulguları).....	61
5.3	Histolojik Bulgular	65
6	TARTIŞMA.....	81
6.1	Genişletme Apareyinin Seçimi ve Dizaynı	83
6.2	Uygulanan kuvvet miktarı	84
6.3	RME-Yaş İlişkisi.....	84
6.4	Hormonal Etki.....	87
6.5	Pubertal Durumun Değerlendirilmesi	93
7	SONUÇLAR.....	101
8	ÖZGEÇMİŞ.....	113

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1: FSH, LH ve Östrojen düzeylerindeki değişim (Tanner Staging).....	33
Şekil 2-2: FSH, LH ve Testosteron düzeylerindeki değişim (Tanner Staging)	35
Şekil 2-3: Kronolojik yaşa göre boy uzunluğundaki değişim	37
Şekil 2-4: Prader Orşidometresi.....	40
Şekil 3-1: Aparey uygulanan ratın kesici dişlerinin görünümü	44
Şekil 3-2: Kullanılan ekspansiyon apareyi	45
Şekil 3-3: Retansiyon oluklarının hazırlanışı.....	46
Şekil 3-4: Apareyin yerleştirilmiş hali	46
Şekil 3-5: 7 günlük günlük ekspansiyon sonrası ve springin pasifleştirilmiş hali.....	47
Şekil 3-6: Cerrahi alanın temizlenmesi	48
Şekil 3-7: Laparotomi işleminde yapılan median kesi	48
Şekil 3-8: Overlerin eksizyonu	49
Şekil 3-9: Batının kapatılması.....	49
Şekil 3-10: Eksize edilen overler	50
Şekil 3-11: Cerrahi alanın temizlenmesi	50
Şekil 3-12: Skrotum kesisi.....	51
Şekil 3-13: Eksize edilen testisler	51
Şekil 3-14: Testislerin eksizyonu	52
Şekil 3-15: Skrotumun kapatılması.....	52
Şekil 3-16: Suture bölgesinde oluşan kallus dokusu.....	55
Şekil 3-17: Dekalsifiye edilmiş maksilla örneği.....	55
Şekil 3-18: Maksilla çalışma bölgelerinin makroskopik kesitleri.....	56
Şekil 5-1: Tomografi kesitlerinden yeni oluşan kemik yoğunluğunun belirlenmesi	64
Şekil 5-2: Grup 1 (T0 ve T1) Şekil 5-3: Grup 2 (T0 ve T1)	64
Şekil 5-4: Grup 3 (T0 ve T1) Şekil 5-5: Grup 4 (T0 ve T1)	64
Şekil 5-6: Grup 5 (T0 ve T1) Şekil 5-7: Grup 6 (T0 ve T1)	65
Şekil 5-8: Grup 7 (T0 ve T1) Şekil 5-9: Grup 8 (T0 ve T1)	65
Şekil 5-10: Kesitlerdeki önemli yapılar.....	69

Şekil 5-11: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri	70
Şekil 5-12: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri	71
Şekil 5-13: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri	72
Şekil 5-14: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri	73
Şekil 5-15: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri	74
Şekil 5-16: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri.....	76
Şekil 5-17: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri.....	77
Şekil 5-18: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri.....	78
Şekil 5-19: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri.....	79
Şekil 5-20: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örn. mikroskopik kesitleri.....	80

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2-1: Testosteron	Çizelge 2-2: Dihidrotestosteron	22	
Çizelge 2-3: Testosteronun DHT' a dönüşümü ve hücrel etkileri		23	
Çizelge 2-4: Hipotalamohipofizer-gonadal aks		25	
Çizelge 2-5: Östron	Çizelge 2-6: Östriol	Çizelge 2-7: Östradiol	25
Çizelge 2-8: Östrojenlerin Biyosentezi ve Metabolizması			27
Çizelge 2-9: Kızlarda oluşan pubertal değişimler			31
Çizelge 2-10: A- Kızlarda pubik kıllanma evreleri B- Kızlarda göğüs gelişim evreleri			32
Çizelge 2-11: Kızlarda yaş/ östrojen düzeyi ilişkisi			32
Çizelge 2-12: FSH, LH ve Östrojen düzeylerindeki değişim (Tanner Staging)			33
Çizelge 2-13: Erkeklerde pubik kıllanma evreleri			34
Çizelge 2-14: Erkeklerde oluşan pubertal değişimler			34
Çizelge 2-15: Erkeklerde yaş/ testosteron düzeyi ilişkisi			35
Çizelge 2-16: FSH, LH ve Testosteron düzeylerindeki değişim (Tanner Staging)			35
Çizelge 2-17: Kızlarda ve erkeklerde Tanner evrelerine göre hormon düzeyleri			36
Çizelge 2-18: Kronolojik yaşa göre boy uzunluğundaki değişim			37
Çizelge 2-19: Kızlarda göğüs gelişimi ve pubik kıllanmaya göre Tanner 1-5 evreleri			38
Çizelge 2-20: Kızlarda puberte evreleri ve eş zamanlı değişiklikler			38
Çizelge 2-21: Erkeklerde puberte evreleri ve eş zamanlı değişiklikler			39
Çizelge 2-22: Erkeklerde meydana gelen değişimler			40
Çizelge 3-1: Doku Takip Protokolü			56
Çizelge 3-2: Hematoksilen-Eosin Boyama Protokolü			57
Çizelge 3-3: İHK Boyama Protokolü			58
Çizelge 3-4: İHK boyamada kullanılan malzemeler			59
Çizelge 5-1: Dişi gruplara ait eksp. (mm) ve yoğunluk değerleri (Hounsfield unit)			62
Çizelge 5-2: Erkek gruplara ait eksp. (mm) ve yoğunluk değerleri (Hounsfield unit)			62
Çizelge 5-3: Gruplara ait ekspansiyon değerleri			63
Çizelge 5-4: Gruplara ait yoğunluk değerleri			63
Çizelge 5-5: Histolojik Değerlendirme			66
Çizelge 5-6: İmmünohistokimyasal değerlendirme (Osteonectin, Osteocalcin)			66

Çizelge 5-7: İmmünohistokimyasal değerlendirme (VEGF, TGF- β)	67
Çizelge 5-8: İmmünohistokimyasal değerler	67
Çizelge 5-9: Gruplara ait immünoreaktivite değerleri	68

KISALTMALAR DİZİNİ

RME	: Rapid Maksiller Ekspansiyon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
LH	: Lüteinize Edici Hormon
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
GnRG	: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
PRL	: Prolaktin
HHG	: Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal Aks
İHK	: İmmünohistokimya

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodonti çenelerin, dişlerin ve orofasiyal yapıların gelişimsel, fonksiyonel ve patolojik anomalileri ile ilgilenen bir bilim dalıdır¹.

Ortodontinin ana hedefi, fonksiyon ve estetik açıdan dengeli, sağlıklı ve kendi içinde uyumlu bir yapı elde etmektir. Bu çerçevede normalden sapmış durumlar ortodontinin uğraş alanına girmektedir. Bu anomaliler; sagittal, vertikal ve transversal yönde olabilir. Maksillanın transversal yöndeki darlığı, kraniofasiyal bölgedeki iskeletsel problemlerin en yaygın olanlarından biridir². Transversal yönde görülen maloklüzyonların en belirgin olanı, iskeletsel ve/veya dişsel, tek ya da çift taraflı posterior çapraz kapanışlardır. Bu maloklüzyonun süt dentisyon döneminde popülasyonda % 2.1³ ila % 23.3⁴, daimi dentisyonunda % 2⁵ ila % 10⁶ oranında, görüldüğü bildirilmiştir.

Transversal yön anomalilerinin oluşmasında; genetik, ağız solunumu, anormal basınç alışkanlıkları, nazal obstrüksiyon⁷, prematür kontaklar gibi faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir⁸.

Maksiller darlık kavramı binlerce yıl önce ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmış fakat tedavi yaklaşımı tarif edilmemiştir⁹. RME tam olarak uygulanmadan önce bazı ekspansiyon apareyleri tanıtılsa da, ilk kez 1860' da Angell tarafından üst çeneye ortopedik kuvvet uygulayarak midpalatal suturu açma kavramı rapor edilmiştir⁹.

RME ile kısa sürede aralıklı ve ağır ortopedik kuvvetler uygulayarak midpalatal suturda ayrılma ve burada yeşil ağaç kırığı meydana gelmektedir¹⁰.

RME apareyinin meydana getirdiği iskeletsel ve dental değişiklikler birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlardan en önemlileri yaş, cinsiyet, büyüme potansiyeli ve bireysel farklılıklardır¹¹⁻¹³.

Yaş ve iskeletsel maturasyonun artmasıyla iskeletsel direnç artmakta ve etkili ortopedik cevap elde edilebilmesi için RME' nin büyüme atılımı öncesinde ya da sırasında yapılması gerektiği bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁶. Suturalardaki artan interdijitasyon ve

füzyon, iskelet ve yumuşak dokuların direncini artırır. Bu yüzden geç adölesan ve erişkin hastalarda RME uygulaması oldukça güçtür. Bu sebeple bu hastalarda SARME tavsiye edilmektedir¹⁷.

Epker ve Wolford¹⁸ 16 yaşından büyük hastalarda SARME tavsiye ederken, Timms ve Vero¹⁹ 25 yaşına kadar RME tavsiye etmektedir. Proffit²⁰, çok erken yaşlarda RME yapılırsa fasiyal yapılarda distorsiyon olabileceğini, fakat 15 yaşından önce yapılan ekspansiyonda neredeyse % 100 başarı sağlanabildiğini bildirmiştir. Mommaerts²¹ 12 yaşından küçük hastalar için RME, 14 yaşından büyükler için de SARME tavsiye etmiştir. Alpern ve Yurosko²² erkeklerde 25 yaş üzeri, bayanlarda 20 yaş üzerinde SARME tavsiye etmektedir. Erişkin hastalarda yapılan RME' nin başarılı olduğunu gösteren vaka raporları da mevcuttur^{23,24}. Samir E. Bishara⁸ ekspansiyon için en uygun zamanı 13-15 yaş öncesi olarak bildirmiştir. Wertz ve Dreskin²⁵, daha iyi ve stabil sonuçların 12 yaş altı hastalarda elde edildiğini bildirmiştir.

RME uygulaması için en uygun yaşla ilgili, büyüme ve gelişimin hızlanarak devam ettiği pubertal dönem hariç, tam bir mutabakat yoktur. İskeletsel olgunlaşma bireyler arasında çok çeşitlilik göstermektedir. İskeletsel olgunlaşmanın değerlendirilmesi için; boy uzunluğundaki artış^{26,27}, el-bilek filmleri^{28,29}, dental gelişim ve erüpsiyon^{30,31}, menarş, göğüste ve seste meydana gelen değişimler³², servikal vertebral maturasyon^{33,34} gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Kızlarda kemik kitle artış hızı puberte döneminde artar ve menarştan sonra hızlı şekilde düşer, fakat erkeklerde 17 yaşına kadar devam eder^{35,36}. Bu, pubertal aşama ve androjen statüsü ile yakından ilişkilidir³⁷. Bu dönem kızlarda plazma östron ve östradiol seviyesinin arttığı yaklaşık 11-12 yaşlarına, Tanner Stage 2-3 evresine³⁸; erkeklerde ise serum testosteron düzeyinin arttığı yaklaşık 13-14 yaşlarına, Tanner Stage 3-4^{39,40} evresine tekabül etmektedir⁴¹.

Östrojen ve testosteron, temel olarak ergenlik döneminde ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşmasını sağlayan cinsiyet hormonlarıdır. Bu hormonların kemik yapım-yıkım metabolizması üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Östrojen ve testosteron, kemik rezorpsiyonunu inhibe edip, kemik formasyonunu ve yoğunluğunu artırmaktadır⁴²⁻⁴⁴.

Pubertal büyüme atılımının olduğu dönemde östrojen ve testosteron hormonlarının seviyesi hızla artmakta ve kemik metabolizmasını olumlu yönde etkileyerek kemik yapım hızı artmaktadır³⁸. Kemik oluşumunun en hızlı olduğu dönem de pubertal büyüme atılımının gerçekleştiği dönemdir. RME kemik oluşumunun en hızlı olduğu dönemde yapılırsa sutura palatina media' da daha hızlı bir kemikleşme elde edileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın amacı; ratlara ekspansiyon sırasında hormon uygulanmasıyla suturda kemik yapım hızını incelemek, erkek ve kız çocuklarda pubertal büyüme atılımının hangi evresinde ekspansiyon yapılırsa suturda kemikleşme hızının artacağı hakkında bilgi sahibi olmak ve bu bilgi yardımıyla insanlarda ekspansiyon için en uygun yaş/büyüme evresini belirlemektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Midpalatal suturun açılmasıyla maksiller dental arkın genişletilmesi, ilk kez 1860 yılında Emerson C. Angell' ın 1/4 inç genişletme yapabilecek çift yönlü bir vida geliştirmesi ile literatüre girmiştir⁴⁵. Angell' dan önce yer darlığının giderilmesi amacıyla Fauchard⁴⁶, Bourdet⁴⁷, Fox⁴⁸, Delabarre⁴⁹, Lefoulan⁵⁰, Shange⁵¹, Robinson⁵², Tomes⁵³, Alien⁵⁴, White⁵⁵, Westcott⁵⁶ gibi araştırmacılar yavaş genişletme yapmışlardır.

Angell 1860 yılında 14.5 yaşında bir kızın maksiller premolarları arasına vida yerleştirerek 2 haftada 1/4 inçlik genişletme yapmış, üst keserler arasında oluşan diastemaya dayanarak maksiller kemiklerin birbirinden ayrıldığını iddia etmiş ancak o tarihlerde X ışını henüz bulunmadığı için bu iddiasını ispatlayamamıştır⁵⁷. Sutura ayrılma ile yapılan ekspansiyon daha sonra başka araştırmacılar tarafından da ele alınmış ancak 50 yıl kadar fazla popülerlik kazanamamış, sonunda Landsberger tarafından 1909 yılında intermaksiller suturun ayrıldığı radyolojik olarak gösterilmiştir⁵⁷.

1961 Yılında Haas^{12,14} kendi adını verdiği apareyi tanıtmış ve aygıt hızla popüler olmuştur¹⁴. Araştırmacı, apareyin akrilik plağı nedeniyle dişlerde daha az tipping meydana geldiğini, böylece maksillada iskeletsel bir hareket meydana geldiğini ileri sürmüştür.

Ricketts⁵⁸ 1960 yılında 4 heliksli, W şeklinde, Quad-Helix adını verdiği apareyi tanıtmıştır. Bu aygıtın hafif ve sürekli kuvvet ürettiğini, bu nedenle özellikle süt ve karma dentisyon döneminde kullanıldığında iskeletsel etkisinin olabileceğini iddia etmiştir.

Stambach ve Cleall⁵⁹ 1964' de maymunlar üzerinde yaptıkları histolojik çalışmada RME sonrası periodontal dokularda oluşan değişiklikleri incelemişler, periodontal liflerde düzensizlikler ve basınç tarafındaki alveolar kemikte rezorpsiyon meydana geldiğini, en fazla hücresel aktivitenin de nazal suturda meydana geldiğini bulmuşlardır.

Biederman ve Chem⁶⁰ 1973 yılında maksiller genişletme ile birlikte sınıf III vakaların tedavisini gösteren bir çalışma yayınlamışlar ve daha hijyenik olduğu için bu aparey ortodontistlerin beğenisini kazanan "Hyrax" aygıtını tanıtmışlardır.

1975 Yılında Lines⁶¹ maksiller osteotominin hızlı üst çene genişletmesi tedavisi görece vakalarda fasiyal kemik ve artikülasyondan doğabilecek dirençleri azaltacağını ve böylece daha stabil sonuçlar elde edilebileceğini bildirmiştir.

Harberson ve Myers⁶² 1978' de süt ve karışık dişlenme döneminde "W" apareyi ile hafif ve devamlı kuvvet uygulayarak posterior bölgede çapraz kapanışı düzeltirken midpalatal suturda radyografik olarak açılma sağlamışlar ve maksillada ortopedik genişletme sağlanabildiğini bildirmişlerdir.

Subtenly⁶³ 1980 yılında dik yönü artmış vakalarda ısırma düzlemi eklenmiş hızlı üst çene genişletme apareyinin diş kronlarını daha iyi kavradığı için molar dişlerde daha az devrilmeye neden olduğunu, bu apareyin diş kökleri vasıtasıyla nazomaksiller komplekse daha fazla kuvvet ilettiğini bildirmiştir.

Howe⁶⁴ 1982 yılında "Akrilik Bonded Palatal Ekspansiyon Aygıtı" olarak isimlendirdiği aparey ile tedavi ettiği bir vakayı yayınlamıştır.

Arndt⁶⁵ 1993 yılında "Nikel-Titanyum Genişletme Aygıtı"nı geliştirmiş ve bu aygıtın hekime uygulama kolaylığı sağladığını ve hastanın da kolay tolere edebildiğini bildirmiştir.

Darendeliler ve ark.⁶⁶ 1995' te Samarium-Cobalt mıknatıslar ile 250-300 g devamlı kuvvet uygulayarak maksillada genişletme yapmışlar, devamlı ancak çok yüksek olmayan kuvvetler ile daha stabil sonuçlar elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

Mommaerts⁶⁷ 1999 yılında kemik destekli transpalatal distraktörü tanıtmıştır. Bu yöntemde dişlerden destek alınmayıp tamamen kemik destekli olduğu için diğer yöntemlerde görülebilen periodontal ligament sıkışması, fenestrasyon, bukkal kök rezorpsiyonu, dişlerde tipping gibi komplikasyonlar bu yöntemde görülmemiştir.

2.2 Damağın Postnatal Büyüme ve Gelişimi

Melsen' in 1975' de insan otopsi materyalleri üzerinde yapmış olduğu çalışmasının sonuçları şöyledir:

- Sert damağın nazal yüzeyi 14-15 yaşına kadar rezorpsiyon ile karakterizedir. Osteoklastik aktivite en çok transversal suturanın posterior bölgesinde görülmektedir. Sert damağın oral yüzeyi ise birçok bireyde 13-14 yaşına kadar devam eden apozisyon ile karakterizedir. Damağın posterior sınırının remodellingi 16-18 yaşına kadar devam etmekte ve kızlarda erkeklerden daha önce durma eğilimindedir.
- Sert damağın uzunlamasına büyümesinden 13-15 yaşına kadar transversal suturadaki büyüme ve damağın posterior marjindeki apozisyon sorumludur. Bu yaştan sonra sutural büyüme durur ancak apozisyon birkaç sene daha devam eder.
- Kızlarda 15, erkeklerde 17 yaşından sonra transversal ve midpalatal suturalar inaktif osteoblastları içeren dar bir bağ dokusundan oluşmaktadır.
- Postnatal büyüme esnasında transversal suturanın morfolofisi değişmektedir. Doğumda sutura geniştir ve hafif eğri (dolambaçlı) bir yol izler. 10 yaşına gelindiğinde ise suturanın palatinal kısmı maksiller kısmı kapladığında sutura tipik skuamöz özellik kazanır. Suturanın en geniş kısmı olan alt kısmında 10 yaşında başlangıç aşamasında dijitasyon görülür. 13-14 yaşından sonra yani puberte döneminde ise sutura kısalır ve hafif eğri (dalgalı) bir hal alır. Bu dönemde damağın iki kısmı arasındaki bağ dokusu da daralır. Bu değişim sert damağın vertikal büyümesi için önemlidir.
- Postnatal büyüme esnasında midpalatal suturanın da morfolofisi değişmektedir. Bu değişime göre postnatal gelişim üç dönemde incelenebilir. İlk dönem olan infantil periyotta sutura çok geniştir, kısadır ve Y şeklindedir. Bu dönemde vomer kemiği, maksillanın iki yarısı arasındaki V şekilli oyukta bulunur. İkinci dönem olan juvenil periyotta sutura daha dolambaçlı, eğri bir hal alır. Üçüncü dönem olan adölesan periyodunda ise sutura artan interdijitasyonla beraber daha dolambaçlı bir yapı ile karakterizedir. Bu interdijitasyon öyle kuvvetlidir ki maksillanın iki yarısını ayırabilmek için, suturanın kırılması sağlayacak gerekli prosedürlerin uygulanması gerekir. Midpalatal suturanın transversal büyümesi kızlarda 16, erkeklerde 18 yaşına kadar devam etmektedir⁶⁸.

2.3 Maksiller Darlığın Etiyolojisi

A - Genetik Etkenler

B - Çevresel Etkenler

A - Genetik Etkenler:

1. Mikrognathi Superior: Maksilla genetik olarak normalden küçüktür, maksilla tek ya da çift taraflı daralmıştır ve apikal kemik kaidesi yetersizdir.
2. Dudak-Damak Yarıkları (DDY): Kombine veya ayrı ayrı görülebilir. Hem unilateral hem de bilateral damak yarıklarında damak komponentlerinin gelişmemesine bağlı olarak maksiller kollaps görülür. Cerrahi olarak damak yarığının kapatıldığı vakalarda oluşan skatris dokusu maksillanın uzayın üç yönünde büyüme gelişimini kısıtlar.
3. Craniofacial Dysostosis (Crouzon Sendromu): Kafa kaidesi suturalarının erken kapanması sonucu üst yüzün, özellikle maksillanın büyüme ve gelişiminde büyük eksiklik vardır.
4. Cleidocranial Dysostosis: Büyüme ve gelişim eksikliği ve yavaşlığı sonucu fontoneller ve suturalar geç kapanır. Buna bağlı olarak sutural büyüme gösteren üst yüz, üst çene ve paranasal sinüslerde gelişim eksikliği vardır. Bu anomaliye sahip bireylerin damakları dar ve derindir.
5. Otomandibuler Dysostosis (Hemifacial Microsomia): Yüzün yarısı diğer yarısına göre küçük kalmış olup, hem sagittal hem de transversal yönde asimetri vardır. Etkilenen tarafta maksilla ve zigomatik kemik büyüklüğü azalmıştır.
6. Mongolism (Down Sendromu): 21 nolu kromozomun bir çift değil üç adet olmasından kaynaklanır. Fontaneller ve suturalar geç kapanır. Maksillada büyüme ve gelişim eksikliği olduğundan posterior çapraz kapanış mevcuttur.
7. Akondroplazi: Kıkırdaksal kemikleşmenin eksikliği ile buna bağlı olarak periosteal kemik gelişiminin üstün olmasıyla karakterize bir anomalidir. Bu anomalide maksilla uzayın her üç yönünde hipoplaziktir.
8. Binder Sendromu: Spina nazalis anteriorun yokluğu ve nazal kemiklerin çöküklüğü ile ilgili olarak yüzün orta üçlüsünün yani maksillanın hipoplazisi ile karakterize konjenital bir anomalidir. Nazal hava yolunda da darlık söz konusudur.

B - Çevresel Etkenler:

1. Doğumsal travma: Doğum sırasında hekimin doğumu kolaylaştırmak amacıyla çocuğun damak kubbesinden destek alması sonucu damakta derinleşme ve darlık oluşur.
2. Anormal Fonksiyon ve Alışkanlıklar: Parmak emme alışkanlığı olan çocuklarda emme işlemi sırasında parmağın basıncı, dilin basıncı, emme ile oluşan ağız içi negatif basınç ve mimik kaslarının basıncı ile üst çene alveol kemiği ve diş kavsi transversal yönde daralabilir ve damak derinleşebilir.
3. Nazal obstrüksiyona bağlı ağız solunumu veya ağız solunumu alışkanlığı: Ağız solunumu yapan hastalarda nefes alabilmek için ağız sürekli açıktır ve dil normalden aşağıda konumlanmıştır. Böylece ağız boşluğunu çevreleyen nöromusküler kılıf içerden desteklenemez ve bu kas kuvvetleri normal olsa bile üst çenede ve üst dental arkta transversal yönde daralmaya sebep olur. Uzun yüz sendromu veya adenoid yüz olarak adlandırılan vakalarda yüksek nazal dirençten dolayı ağız solunumu görülmektedir. Bu gibi problemi olan hastalarda retrognatik bir mandibula, protrüze olmuş üst keser dişler, yüksek ve “V” şeklini almış bir maksilla, daralmış bir maksiller dental ark, kısa ve zayıf üst dudak, zayıf perioral kaslar ve tüm bunların sonucunda ağız açık bir postür ortaya çıkmaktadır⁶⁹.
4. Dişsel etkenler: Çoğunlukla süt ve karışık dişlenme döneminde görülen fonksiyonel çapraz kapanış erken dönemde tedavi edilmediği takdirde hem temporomandibuler eklemden fonksiyonel kaymalara, hem de çenelerde asimetrik dentoalveoler ve bazal kaide gelişimine neden olmaktadır.

2.4 Rapid Maksiller Ekspansiyon

RME klinisyenler tarafından uzun yıllardır uygulanan bir tedavi yöntemi olup, maksiller darlık, pseudo sınıf III maloklüzyon ve solunum yolu problemleri olan genç bireylerde sıklıkla kullanılmaktadır. Maksiller dental arkın midpalatal suturanın açılmasıyla genişletilmesi, 1860' lı yıllara dayanmaktadır. 1860' da Emerson C. Angell' ın ilk maksiller genişletmeyi gerçekleştirerek, 1/4 inç' lik bir genişletme yapabilecek bir aygıt geliştirdiği literatürlerde bildirilmiştir⁴⁵.

Büyüme modifikasyon tedavilerinde hedef, minimum dental değişiklik elde ederken maksimum iskeletsel değişiklik elde etmektir. Maksillanın ekspansiyonunda da bu durum, midpalatal suturadan ayrılma ile genişleme sağlanarak elde edilir. RME' de teori, hızlı uygulanan kuvvet sebebiyle dişlerin hareketi için yeterli zaman olmaması ve dolayısıyla kuvvetin direk suturaya etkimesi ile suturada ayrılma ile genişleme sağlanması ve dişlerin kendilerini destekleyen kemiğe bağlı minimum hareket etmesi şeklinde açıklanır⁷⁰.

Uygulanan kuvvetler ortopedik kuvvetlerdir. RME ile 0.5-1 mm/gün hızla 2-3 haftada 1 cm veya daha fazla genişleme sağlanır. Vidanın her bir aktivasyonu 3-10 pound (1,3-4,5 kg) arasında kuvvet meydana getirir. Uygulanan kuvvet fasılalıdır, vidanın ilk çevrilmesi ile oluşan maksimum kuvvet bir sonraki aktivasyona kadar sıfırlanmaktadır¹⁶. Vidanın günde birkaç kez çevrilmesi durumunda 20 pound' a (9 kg) ulaşan kuvvet birikiminin olduğu^{16,71}, bu yüzden fizyolojik uyum sağlanması ve aşırı rezidüel kuvvet birikimini önlemek için vidanın günde bir kez çevrilmesi önerilmektedir^{72,73}.

İlk 7-10 günlük sürede santral keserler arasında diastema oluşur. Başlangıçta midpalatal suturadaki boşluk, doku sıvıları ve kan ile doludur, bu yüzden sağlanan genişleme stabil değildir. Yeterli ekspansiyon sağlandıktan sonra, vida geri dönmesini engelleyecek şekilde stabilize edilir ve retansiyon aşamasına geçilir⁷⁰. Birçok araştırmacı RME sonunda relaps eğilimi olduğunu göstermiştir. Bunu önlemek için klinisyenler ayrıca retansiyon dönemi sonunda normal transversal ilişkiyi sağlamak için overcorrection yaparlar⁷⁴.

2.4.1 RME Endikasyonları

- İskeletsel, dişsel veya her ikisinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkmış olan gerek mandibuler genişlik gerekse maksiller darlık sebebiyle birçok dişi içeren unilateral veya bilateral posterior çapraz kapanış vakalarında⁸
- Maksiller ve mandibuler molarlar ve premolarlar arası genişlik sapmasının 4mm veya daha fazla olduğu durumlarda⁸
- Maksiller kollaps ile karakterize dudak-damak yarıklı vakalarda⁸
- Moderate maksiller çapraşıklığı olan hastalarda yeterli ark boyunu sağlamak için⁸

- Posterior dişlerin aksiyal inklinasyonlarının düzeltilmesinde⁷⁵
- Nazal direncin azaltılmasında⁷⁵
- Fonksiyonel çene ortopedisine veya ortognatik cerrahiye hazırlık amacıyla⁷⁵
- Maksiller sutural sistemin hareketlendirilmesinde. Sınıf III maloklüzyonların erken dönem ortopedik tedavisinde transversal yönde darlık olmamasına rağmen, sirkummaksiller sutural sistemi hareketlendirerek yüz maskesinin maksillayı öne çeken kuvvetine karşı maksillanın cevabını kolaylaştırmak için RME uygulanması önerilir⁷⁵.
- Gülümsemenin genişletilmesinde. Dar maksillası olan bireylerde gülümseme esnasında ağız köşelerinde karanlık alanlar oluşur. Bunların giderilmesi için vakaların çekimli veya çekimsiz olmasına bakılmaksızın RME yapılabilir. RME tedavisi ile, üst kaninler arası mesafe artırılarak, koyu bölgelerin azaltılması veya tamamen yok edilmesi ile estetik bir görüntü elde edilebileceği bildirilmiştir⁷⁵.
- Asimetrik kondiler pozisyonu olan hastalarda fonksiyonel kaymaları ve TME disfonksiyonlarını elimine ederek posterior dişleri normal oklüzyona yönlendirmek ve asimetrik kondiler pozisyonu düzeltmek⁸
- Antero-posterior düzensizliğin tedavisinin çeşitli derecelerde olmak üzere posterior bölgede düzgün olmayan bukkolingual ilişki ile sonlanacağı, bu durumun oluşmaması için RME uygulamasının yararlı olabileceği bildirilmiştir. Örneğin çapraz kapanış olsun veya olmasın iskeletsel sınıf II, divizyon 1 vakalarda, sınıf III maloklüzyonlarda ve pseudo sınıf III vakalarda maksiller darlık sebebiyle posterior çapraz kapanış varsa RME önerilmektedir⁸
- Sınıf II maloklüzyonların spontan düzeltilmesinde uygulanabilir. Karma dentisyon döneminde sınıf II maloklüzyonlarda genelde dar bir maksilla söz konusudur. RME tedavisinden sonra da mandibulanın retansiyon döneminde spontan olarak öne hareket ettiği görülür. Böylece 6-12 ay sonra hafif veya orta düzeyli sınıf II maloklüzyonların spontan olarak düzeldiği görülür⁷⁵.

2.4.2 RME Kontrendikasyonları

- Kooperasyon bozukluğu olan bireylerde⁸
- Tek dişin çapraz kapanışta olduğu durumlarda⁸
- Anteroposterior ve vertikal yönde şiddetli iskeletsel sapması olan erişkin hastalarda⁸

- Aşırı iskeletsel probleme sahip ve ortognatik cerrahi ile tedavi edilecek hastalarda⁸
- Anterior open-bite, aşırı eğimli mandibuler düzlem açısı ve konveks profili olan bireylerde⁸ RME kontrendikedir.

2.4.3 RME' nin Etkileri

- Maksiller komplekse etkisi ve sutural ayrılma:

Dişlere ve maksiller alveoler çıkıntılara uygulanan kuvvet ortodontik diş hareketi için gerekli sınırın üstüne çıktığında RME oluşur. Uygulanan basınç ortopedik kuvvetin etkisiyle midpalatal suturayı açar. Bu ayrılma, okluzalden bakıldığında yani anteroposterior yönde paralel değildir. Tepesi spina nasalis posteriorda, tabanı anteriorda olan üçgen şeklindedir⁸. Yani anteriordan posteriora doğru azalır. Garrett⁷⁶, CBCT ile yaptığı çalışmasında yapılan iskeletsel ekspansiyonun 1. premolar hizasında % 55, 2. premolar hizasında % 45 ve 1. molar hizasında % 38 oranlarında olduğunu bildirmiştir.

Midpalatal suturadaki ayrılma aynı zamanda frontal düzlemde yani superoinferior olarak da paralel değildir. Tepesi burun tabanında, tabanı oral kavitede olan primidal şekillidir⁸. En az genişleme nazal tabanda olmaktadır. Sert damak ve alveolar kret seviyesindeki ekspansiyon ise orta derecededir⁷⁷. Transversal düzlemdeki bu artış maksiller arkta interpremolar ve intermolar genişlikten başlayarak, maksiller genişlik, nazal genişlik ve interorbital genişlik sırasını izleyerek yani dental arklardan apikal kaideye doğru azalır^{78,79}. Bu diferansiyel etki, maksiller parçaların frontomaksiller sutura merkezli lateral rotasyonundan ve posterior dişlerin bukkale hareketinden kaynaklanır⁷⁷.

- Butressing etkisi:

Horizontal düzlemde, midpalatal suturanın paralel olarak ayrılmasına karşı posteriorda bazı bölgeler direnç gösterir. Bu bölgeler, zigomatik ark ve sfenoid kemiğin korpusudur. Bu direnç bölgeleri sebebiyle oluşan etki, butressing etkisi olarak isimlendirilir. Bu etki sebebiyle de, RME ile A noktası 1-2 mm anteriora hareket eder^{80,81}.

- Ark boyu ve genişliğindeki değişiklikler:

Adkins ve ark.⁸² 1990' da Hyrax apareyi ile yapılan RME' nin ark boyunda yaptığı değişiklikleri incelemişler ve maksiller ark boyundaki artışın, interpremolar genişlik artışının yaklaşık 0.7 katı olduğunu bulmuşlardır. Adkins ve ark. bu çalışmalarında, intermolar genişlikte 6,5 mm, interpremolar genişlikte 6.1 mm, interkanin genişlikte ise 2.9 mm artış bulmuşlardır. Ark uzunluğu keserlerin posterior yöndeki hareketine bağlı olarak 0.4 mm azalmıştır. Keserlerin anteroposterior yöndeki konumunun düzeltilmesinden sonra ark boyunda 4.7 mm artmış olduğu gösterilmiştir.

O'Higgins ve ark.⁸³ ise 2000' de yaptıkları çalışmalarında, intermolar genişlikte 1 mm artışın, overjetle 0.3 mm azalmaya ve ark boyunda 0.6 mm artışa neden olduğunu göstermişlerdir.

Memikoğlu ve İşeri⁸⁴, bonded RME apareyi ile yaptıkları çalışmalarında, tedavi sonunda maksiller interkanin genişliğin stabil kalmayıp azaldığını, maksiller intermolar genişliğin ise retansiyon dönemi sonunda da stabil kaldığını bulmuşlardır.

Maksillada, anteriordan posteriora gidildikçe ekspansiyon daha stabil kalmakla beraber, dişlerin düzgün sıralanması için kazanılan yer azalır. Yani 1 mm' lik kanin ekspansiyonu, 2 mm' lik 1.premolar ekspansiyonu, 3 mm' lik 2. premolar ekspansiyonu ve 4 mm' lik 1.molar ekspansiyonu ark boyunu 1 mm arttırır⁸⁵.

- Sutural açılma ile molar genişlemesi arasındaki ilişki:

Sutural açılma dental açılmanın yarısı kadardır. Keser bölgedeki açılma da, molar bölgeye göre ortalama 2 kat fazladır⁸.

Lagrevere ve ark.' nın⁸⁶ yaptığı çalışmaya göre prepubertal dönemdeki adolesanlarda, uzun dönemde iskeletsel maksiller ekspansiyon, toplam dental ekspansiyonun %25' i kadardır.

- Maksillaya etkisi:

Maksiller parçalar hem sagittal hem de frontal düzlemde rotasyona uğrarlar. Maksilla sıklıkla aşağı ve öne doğru yer değiştirir. Frontal düzlemde her iki maksillanın

fronto-maksiller sutura civarındadır⁸. RME tedavisinde frontal düzlemde maksiller parçaların daha az tipping hareketi yapması ve okluzal düzlemde ise daha doğrusal bir sutural açılma olması için mümkün olan en geniş çaplı Hyrax vidası ve dişleri ekspansiyon apareyine bağlayan en kalın paslanmaz çelik ark teli kullanılmalıdır ve vida vertikal düzlemde maksiller parçaların direnç merkezine yakın olması için mümkün olduğu kadar damağa yakın yerleştirilmelidir. Okluzal düzlemde vida maksiller parçaların direnç merkezine yaklaşmak için daha posteriora konulabilir, ancak bu durumun apareyin aktivasyonunu zorlaştırdığı unutulmamalıdır⁸⁷.

Garib ve ark.'nın⁸⁸ lateral sefalometrik filmler üzerinde yaptıkları ölçümlere göre, RME tedavisi ile maksilla aşağıya doğru hareket eder ve maksiller posterior dişlerin ekstrüzyonları ile mandibula da aşağıya ve geriye doğru hareket ederek posterior rotasyon yapar.

Chung ve ark.⁸⁹, RME ile maksillanın öne doğru ve palatal düzleme paralel olarak aşağıya doğru yer değiştirdiğini göstermişlerdir.

- Palatal kubbeye etkisi:

Fried⁸⁹ ve Haas^{12,14} maksiller parçaların bukkale eğimlenmesi ile palatin prosesin alçaldığı bildirmiştir. Davis ve Kronman⁹⁰ ise ekspansiyon ile palatal kubbe derinliğinin korunduğunu belirtmiştir.

- Alveoler yapılara etkisi:

Alveolar processlerin eğilme hareketi anteriordan posteriora doğru artar. Garrett ve ark.'nın⁷⁶ yaptığı çalışmaya göre 1.premolarlar bölgesinde total ekspansiyona etkisi %6, 2. premolarlar bölgesinde % 9, 1. molarlar bölgesinde ise % 13' tür.

- Maksiller ön dişlere etkisi:

Hastalara göre RME sırasında görülen en önemli değişikliklerden birisi maksiller santral dişler arasında görülen diastemadır. Ancak bu orta hat diastemasının suturanın açılma miktarı konusunda bir indikatör olarak kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. Seperasyonu takiben keser kronları birbirine yaklaşır ve proksimal kontak oluşur. Eğer tedavi öncesinde bir diastema mevcutsa bu boşluk korunur ya da hafifçe azalır.

Kronların mezial tippinginin sebebi transseptal liflerin elastik etkisidir. Kronların temasının sağlanmasından sonra transseptal liflerin devam eden çekme kuvveti köklerin orijinal eksen eğimlerine dönmesini sağlar. Bu siklus genelde 4 ay sürer. Maksiller santral dişler ekstruze olmaya eğilimlidir ve vakaların %76' sında dikleşir ve linguale eğimlenirler. Bu hareket diestemanın kapanmasına yardımcı olur ve ark uzunluğunu da azaltır. Keserlerin linguale devrilme sebebinin gerilen ağız çevresi kas yapılarından kaynaklandığı düşünülmektedir⁸.

- Maksiller posterior dişlere etkisi:

Başlangıçtaki alveoler eğilme ve periodontal ligamentlerin sıkışması ile posterior dişlerin uzun eksenlerinde belirgin değişiklik oluşur⁸. Dişlerin bukkal inklınasyonları, hem diş hareketlerinden hem de maksiller parçaların rotasyonlarından kaynaklıdır⁷⁵. Dişlerin alveol kemiği içindeki bu tipping hareketine ekstrüzyon da eşlik eder⁸.

Davidovitch ve ark.⁹¹, çalışmalarında Hyrax apareyi ile RME sonucunda görülen bukkal kron tippinginin (14-20°) geçici olduğunu ve apareyin aktivasyonunun bitiminden 1 yıl sonra köklerin eski konumuna geri döndüklerini bulmuşlardır. Ancak köklerin bukkale yakınlığının, fenestrasyon, dehissens ve kök rezorpsiyonu için potansiyel risk oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Maksiller posterior dişlerin dental tipping etkisi, anteriordan posteriora doğru artar. Garrett ve ark.'nın⁷⁶ yaptığı çalışmaya göre, dental tipping etkisi 1.premolarlar bölgesinde total ekspansiyonun %39' unu, 2.premolarlar bölgesinde %46' sını, 1.molarlar bölgesinde ise %49' unu oluşturur. Yani 1.molarlar bölgesindeki %100' lük total ekspansiyonun %38' i ortopedik ekspansiyon, %13' ü alveoler eğilme, %49' u ise dental tipping etkisiyle oluşmaktadır.

- Dudak, yanak ve dil basınçlarına etkisi:

RME' den sonraki 3 aylık retansiyon döneminde, midpalatal suturada reminerilizasyon olduğu halde, 6-9 ay sonra bile relaps eğilimi olduğu bildirilmiştir. Literatürde bu eğilimin sebepleri, kraniyofasiyal kompleksin eklem yerlerinde yüksek streslerin birikmesi, palatal mukozadaki gerilim ve RME' nin bir sonucu olarak bukkal ve lingual basınçlar arasındaki dengesizlik olarak belirtilmektedir⁹².

- Mandibulaya etkisi:

Genelde RME ile mandibula aşığı ve geriye doğru bir rotasyon hareketi yapar. Bu rotasyon hareketine RME sırasında görülen muhtemel alveoler eğilme ile beraber maksiller posterior dişlerin ekstrüzyon ve tipping hareketinin neden olduğı kötü oklüzyon neden olmaktadır. Bu yüzden RME' nin aşırı eğimli mandibuler düzlemi ve open-bite eğilimi olan bireylerde dikkatli kullanılması gerektiğı vurgulanmıştır⁸. Bu hastalarda akrilik bonded tipi RME apareylerinin kullanılabileceğı bildirilmiştir⁸⁴.

- Mandibuler dişlere etkisi:

Haas yaklaşık 40 yıl önce klinik çalışmalarında, maksillada 12-14 mm genişleme olduğunda, mandibuler dental arkta fark edilebilir, spontan ekspansiyon olduğunu, bu ekspansiyonun da dil ile buccinator kaslar arasındaki kas dengesinin değişiminden kaynaklandığını göstermiştir. Yani maksiller apikal kaidenin genişlemesi, mandibuler ark genişliğinde spontan bir artışa sebep olmaktadır⁹³.

RME' yi takiben mandibuler dişlerin dikleştiğı, maksiller ve mandibuler intermolar ve interkanin genişliklerin arttığı saptanmıştır⁸.

- Nazal solunum ve hava yoluna etkisi:

Fonksiyonel matriks teorisine göre, burun solunumu çiğneme ve yutkunma fonksiyonlarının etkileşimleriyle kraniyofasiyal kompleksin büyüme ve gelişimine izin verir. Bu sebeple solunum esnasında nazal hava yolundaki sürekli hava akımı maksillanın lateral yön büyümesi ve palatal kubbenin alçalması için stimulus oluşturur. Diğer yandan ise nazal obstrüksiyon sebebiyle yapılan ağız solunumu sadece dil ve dudak pozisyonlarında değişikliğe sebep olmaz, aynı zamanda ağzın sürekli açık tutulması ile mandibulanın aşığı ve geri rotasyonuna, daralmış ve V şeklinde maksiller arka ve sıklıkla posterior çapraz kapanışa sebep olur⁹⁴.

Literatürde nazal hava yolu tıkanıklığı, septal deformasyon, tekrar eden kulak ve burun enfeksiyonları, alerjik rinit ve astım gibi hastalıkların kombinasyon tedavisinde RME' nin yararlı etkileri olduğu rapor edilmiştir⁹⁴.

Nazal tabanın midpalatal suturaya komşuluğu nedeniyle RME' yi takiben nazal kavite genişlemekte, özellikle bu genişleme midpalatal suturaya komşu burun tabanında olmaktadır. Maksiller segmentler ayrıldıkça nazal kavitenin dış duvarları da laterale hareket etmekte ve internazal kapasite artmaktadır⁸. RME ile nazal havayolu direncinde azalma, total nazal hacim ve nazal valv' ler arası mesafede artış bulunmuştur. Ayrıca hastalar daha rahat burun solunumu yapabildiklerini belirtmektedir⁹⁵.

RME sonrası ağız solunumundan burun solunumuna geçilebilmektedir. Cazzolla⁹⁶, yaptığı bir çalışmada orofarinksteeki aerobik mikroflorayı incelemiş, Staphylococcus Aerus' un RME sonrasında % 40 azaldığını ve ağız solunumu yapan bireylerde RME ile solunum yolu enfeksiyonu riskinin azaldığını tespit etmiştir.

- Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA) üzerine etkileri:

Literatürde bazı çalışmalar RME' nin OSA üzerindeki pozitif etkilerinin faringeal boyutları artırmasından, dili yeniden konumladırmasından, anatomik yapıları değiştirmesinden, nazal hava yolunu genişletmesinden, nazo-faringeal fonksiyonları geliştirmesinden ve nazo-respiratuvar hastalıkları azaltmasından kaynaklandığını göstermiştir.

Cistulli ve ark. da 1998' de yaptıkları çalışmada RME' nin OSA sorununu çözümü mekanizmasını RME sonucunda nazal hava yolunun gelişmesiyle subatmosferik solunum basınçlarının ve faringeal kollaps eğilimin azalması şeklinde açıklamışlardır⁹⁴.

- Komşu fasiyal yapılara etkisi:

Jafari ve ark.⁹⁷ ve İşeri ve ark.⁹⁸ RME' nin kraniofasiyal yapılar üzerindeki biyomekanik etkilerini, finite element method modelleri üzerinde yaptıkları çalışmalarla incelemişler ve RME ile kraniofasiyal kompleksin birçok kısmında yüksek kuvvetlerin oluştuğunu belirtmişlerdir. İşeri ve ark., maksillada kanin ve molar bölgede, alt nazal kavitenin lateral duvarlarında, zigomatik ve nazal kemiklerde ve en çok da sfenoid kemiğin pterygoid çıkıntılarının superior kısmında yani kafa kaidesine yakın olan bölgede yüksek stres seviyeleri tespit etmişlerdir.

Jafari ve ark.⁹⁷ da, zigomatik butress bölgesinde ve maksillada tüber bölgesinde yüksek stres seviyesi tespit etmişlerdir. Jafari ve ark. çalışmalarında ayrıca, maksillanın frontal processı civarında, nazomaksiller, nazofrontal ve frontomaksiller suturalarda, zigomatik arkta, zigomatikomaksiller ve zigomatikotemporal suturalarda da yüksek stres seviyeleri oluştuğunu göstermişlerdir. Yani araştırmacılar, çalışmalarının bulgularına dayanarak, genişletmeye karşı oluşan esas direncin midpalatal suturadan ziyade çevre iskelet yapılardan kaynaklandığını göstermişlerdir⁹⁸.

- İşitme kaybına etkisi:

RME faringeal mukozayı kurutarak, iletim tipi işitme kaybının en önemli nedenlerinden olan üst solunun yolu enfeksiyonları ve otitis medianın (orta kulak iltihabı) oluşumunu azaltır. Maksiller konstrüksiyonla beraber iletim tipi işitme kaybı olan hastalarda, palatal ekspansiyon östaki borusunun faringeal açıklığında fizyolojik aktiviteyi artırarak işitme fonksiyonunun gelişimine neden olur⁹⁹.

- Nocturnal Enuresis üzerine etkisi:

Normal idrar kontrolü alışkanlığı 3-4 yaşlarında kazanılır. 5 yaşından büyük çocuklarda görülen gece işemesi anormal kabul edilir. Üriner bir patoloji kaynaklı olabilir. Ancak herhangi bir sebep yoksa, üst hava yolundaki obstrüksiyona bağlı huzursuz uyuma buna sebep olabilir. Genelde üst hava yolunda adenoid hipertrofiye bağlı obstrüksiyon olan çocuklar uykularında myoklonus gibi düzensiz hareketler yaparlar. Bu nöromuskuler koordinasyon eksikliği mesane sfinkterlerini de etkileyebilir ve gece işemesi görülebilir. Tedavisinde hava yolu tıkanıklığını gidermek için cerrahi erken dönemde tercih edilmediğinden, maksiller ekspansiyon alternatif bir tedavi yaklaşımı olabilir. Timms' in¹⁰⁰ yapmış olduğu çalışmada maksiller ekspansiyon uygulanan çocuklarda, birkaç ay sonra nocturnal enuresis kesilmiştir.

2.5 Kemik Dokusu

Kemik, yüksek seviyede damarlanması ve innervasyonu olan mineralize olmuş bir bağ dokusudur. Nöromuskuler ağa destek sağlamakta, kas fonksiyonları ve mineral metabolizmasında hayati fonksiyon görmektedir^{101,102}. Kemiğin kimyasal yapısı % 71 inorganik tuzlar (kalsiyumfosfat ve kalsiyumhidroksiapatit), % 18,5 kollajen lifler,

%0,25 mukopolisakkarid, %1,75 protein ve %8,5 sudan oluşmaktadır. Kemik sert ve mineralize yapıda olmasına rağmen % 2,5 esneme oranına sahiptir¹⁰². Sahip olduğu elastik özelliğinden dolayı 15 kg/mm² basınca ve 10 kg çekme kuvvetine dayanabilmektedir. Ancak bu değerler aşıldığında kırık ve çatlaklar oluşmaktadır¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Osteoblast, osteoklast ve osteosit olmak üzere 3 çeşit kemik hücresi vardır. Osteoblastlar, kemik matriksinin organik kısmının yapımından sorumlu hücrelerdir. Kemik dokusu yüzeyinde, düzensiz tek sıra şeklinde yanyana dizilmişlerdir. Morfolojik olarak küboidal şekillidir. İnorganik yapının apozisyonu osteoblastların varlığına bağlıdır. Kemik yapımı sırasında bazı osteoblastlar, matriks içinde sıkışıp kalarak osteositlere dönüşürler^{105,106}.

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan sorumlu, çok çekirdekli, büyük, hareketli ve lizozomal enzimler taşıyan hücrelerdir¹⁰⁶. Ayrıca çok sayıda mitokondri, golgi kompleksi ve serbest ribozom da içermektedir¹⁰⁷. Aktif kemik turnover'ının olduğu yerlerde sayıları artar. Makrofajlarda bulunmayan, stoplazma membranının çok sayıda ince, parmak şekilli uzantılarından oluşan tırtıklı kenarlara sahiptir. Kemik rezorpsiyonu sırasında tırtıklı kenarlardan tampon bölgeye hidrolitik enzimler salgılayarak kemik ve kalsifiye olmuş kıkırdağın organik ve inorganik matrikslerini yıkıma uğratırlar. Osteoklastların kemik yüzeyine yerleştiği, tırtıklı kenarların bağlandığı yerde howship laküna adı verilen karakteristik çukurcuklar oluşur. Bu çukurcuklar osteoklastlar yoksa oluşmaz. Osteoblastlarla beraber kuvvete bağlı olarak kemik ve kıkırdağın yeniden şekillenmesinde rol oynarlar^{108,109}.

Osteositler, osteoblastların kendi oluşturdukları matriks içinde hapsolmasıyla oluşan olgun osteoblast hücreleridir. Bu hücreler canlılıklarını korurlar fakat matriks proteini ve hücre organelleri azalmıştır. İskelet sisteminin % 90' ını oluştururlar ve kemik matriksinin devamlılığını sağlarlar. Kemikte en fazla sayıda bulunan hücrelerdir. Kemik matriksi sentezler, mineral içeriğini korur, kalsiyum ve fosfat konsantrasyonunu kontrol ederler^{108,110,111}.

Vücuttaki toplam kemiğin % 75' ini kortikal (kompakt) kemik ve kalan % 25' ini de trabeküler (spongioz) kemik oluşturur¹¹². Kompakt kemik spongioz kemiğe göre çok daha serttir, dış kuvvetlere dayanıklıdır, yassı kemiklerin iç ve dış yüzeylerini ve uzun

kemiklerin dış yüzeylerini oluşturur. Spongioz kemik ise daha yumuşak ve daha zayıftır, ancak yine de strese dayanıklıdır ve içinde kemik iliği mevcuttur^{105,108}. Beslenme kortikal kemikte Havers kanalları ile, trabeküler kemikte ise ekstraselüler sıvıdan difüzyonla olmaktadır. Trabeküler kemik metabolik olarak daha aktif bir yapıya sahiptir. Yenilenme hızı trabeküler kemikte yıllık % 20, kortikal kemikte % 4 olarak tespit edilmiştir¹¹².

2.5.1 Kemiğin Remodelingi (Depozisyon ve Rezorpsiyonu)

Kemik, osteoblastlar tarafından sürekli depolanır ve osteoklastlar tarafından da sürekli rezorbe edilir. Bütün canlı kemiklerde hafif ve devamlı bir osteoblastik aktivite vardır. Normalde kemiğin depozisyon ve rezorpsiyon oranları birbirine eşittir, böylece kemiğin total kütlesi korunmuş olur. Osteoklastlar yaklaşık 3 hafta boyunca kemiği rezorbe eder ve 0,2-1 mm çapında ve birkaç mm uzunluğunda tüneller açar. Bu sürenin sonunda osteoklastlar kaybolur, tüneller osteoblastlarla dolar ve yeni kemik oluşmaya başlar¹¹³.

Kemikte sürekli depozisyon ve rezorpsiyon yani remodelingin fizyolojik olarak birçok önemi vardır. Öncelikle kemik, stres 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 olur¹¹³.

2.6 Kemikleşme

İntramembranöz (direkt, zarsal) ve endokondral (indirekt, kıkırdaksal) olmak üzere iki türlü kemikleşme vardır.

2.6.1 Endokondral Kemikleşme

Endokondral kemikleşmede önce bir kıkırdak taslak oluşur, daha sonra taslağın kondrositleri genişler ve ardından parçalanıp yıkılır. Geriye kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirinden ayırdığı genişlemiş lakunalar kalır. Dejenere olmuş kıkırdak

hücrelerinden geriye kalan bu alanlara osteoprogenitör hücreler ve kan damarlarından oluşan bir yapı dolar. Osteoprogenitör hücreler, kıkırdaklı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür, böylece kartilaj yapı kemik matriksiyle örtülmeye başlar. Kalsifiye kıkırdak dokusunda kemikleşme başlar. Sonra bu primer kemik dokusunun yerini sekonder kemik dokusu alır^{105,108}.

2.6.2 İntramembranöz Kemikleşme

Osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonudur. Mezenkim hücreleri kemiğin oluşacağı yere göç eder ve kemiğin şemasının oluşacağı bölgelere yapışırlar. Mezenkim dokusu vaskülarize olmaya başlar ve osteoblastlara dönüşür. Osteoblastlar kemik matriksini üretirler. Kemikleşmenin başladığı ilk noktaya "primer kemikleşme merkezi" adı verilir. Yeni oluşan matriks yumuşaktır. Giderek matrikse mineral birikir ve matriks sertleşir. Kemik matriksinin artmasıyla osteoblastlar birbirinden uzaklaşmaya başlar ve bazıları kemik matriksi içinde osteositlere dönüşür. Mezenkim hücreleri bölünerek osteoblast oluşturmaya devam eder, böylece kemikleşme merkezleri artar. Bu merkezler birbiriyle birleşir, birleşme alanlarında bağ dokusu yer alır. Kemik matriksinin mineralizasyonu ile membranöz kemik kalsifiye olmaya başlar.

Frontal, parietal, oksipital ve temporal kemikler gibi kafatasının bazı yassı kemikleri, mandibula ve maksillanın bazı kısımları bu tür kemikleşme ile meydana gelir. İntramembranöz kemikleşme kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında rol oynar^{103,105,108}.

2.6.3 Sutura Kemikleşme

Sutura kemikleşme intramembranöz kemikleşme şeklindedir. Birbirine komşu iki kemik arasında bulunan sutura bir bağ dokusu şeridinden ibarettir. Sutura karşı karşıya gelen iki kemiğin üzerini örten periost suturada devam ediyormuş gibi düşünülebilir. Her iki kemik periostu suturada ayrı ayrı birbirlerine sırtını vermiş olarak iki ayrı periost halinde devam etmektedir. Periost bir bağ dokusudur ve en üst tabakası fibröz bir tabaka olup fibroblastlar, kollojen lifler, damar ve sinirlerden oluşmuştur. Periostun kemiğe komşu tabakası ise esas kemik yapan kambiyum tabakası olup, osteoblastların çoğaldığı, osteoblastlar tarafından salgılanan kollojen lifler üzerine kalsiyum tuzlarının çökerek sharpey lifleri haline dönüştüğü ve kemiğin üretildiği

tabakadır. Suturada karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı ayrı birer kambiyum tabakası ve fibröz dokudan oluşan birer kapsüler tabakası vardır. İki kapsüler tabaka arasında da kan damarlarının bulunduğu bir ara tabaka vardır. Suturada karşı karşıya gelen iki kemiğin de ayrı ayrı birer kambiyum tabakası bulunduğu için her iki kemik de ayrı ayrı büyür¹¹⁴.

2.6.4 Ekspansiyon Kuvveti Uygulaması Sonrası Suturda Kemik Oluşumu

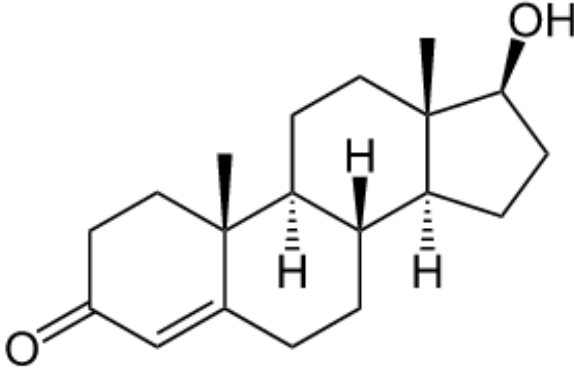
Periosteum kemik büyümesinde ve oluşumunda osteoblastik ve kondrojenik farklılaşmayı destekleyen prekürsör hücreleri ve birçok farklı hücreyi barındırır¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Midpalatal sutura uygulanan ekspansiyon kuvvetleri osteoklastların aktivasyonu sonucu kemik rezorpsiyonunu, periosteal hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyonuna bağlı olarak da kemik oluşumunu artırır.

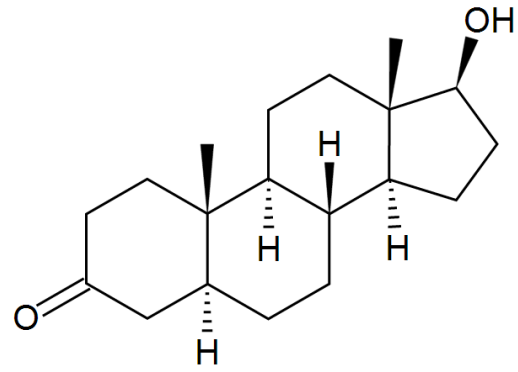
Hou ve ark.'nın¹¹⁶ fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmaya göre kuvvet uygulaması ile midpalatal suturda görülen genişleme sonrasında birinci günden başlayarak kollojen lifler sutur boyunca reoriente olur, aynı zamanda periosteal hücreler sutura doğru göç etmeye başlar. Üçüncü günde sutur mekanik kuvvete paralel yönde spindle-shaped hücrelerle dolar ve kondrositlerin sayısında azalma görülür. Yedinci günde palatal kemik uçlarında yeni kemik oluşumu gözlemlenir ve oluşan bu yeni kemik yüzeyinde periosteal hücreler iyice artmaya devam eder. On dördüncü günde genişlemiş olan suturun içi fibröz doku ile dolar. Suturun oral tarafında yeni oluşan kemik, orijinal suturun kıkırdak tabakasına benzer bir yapıda birkaç tabaka kondrositle kaplanır ancak suturun nazal tarafında ise kıkırdak benzeri yapı oluşmadan direk nazal epitel altında kemik oluşmaya başlar.

2.7 Testosteron

Testosteron steroid yapıda 19 karbonlu bir hormondur. İnsan vücudunun en önemli androjenidir. Erkeklerde % 95' i testiste Leydig hücrelerinden, kalan % 5' lik bölümü de sürrenal bezlerden, beyin ve diğer bazı lokal hücrelerden salgılanır. LH (luteinizan hormon) kontrolü altında kolesterolden, günlük 6-7 mg üretilir.

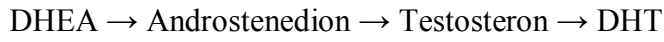


Çizelge 2-1: Testosteron



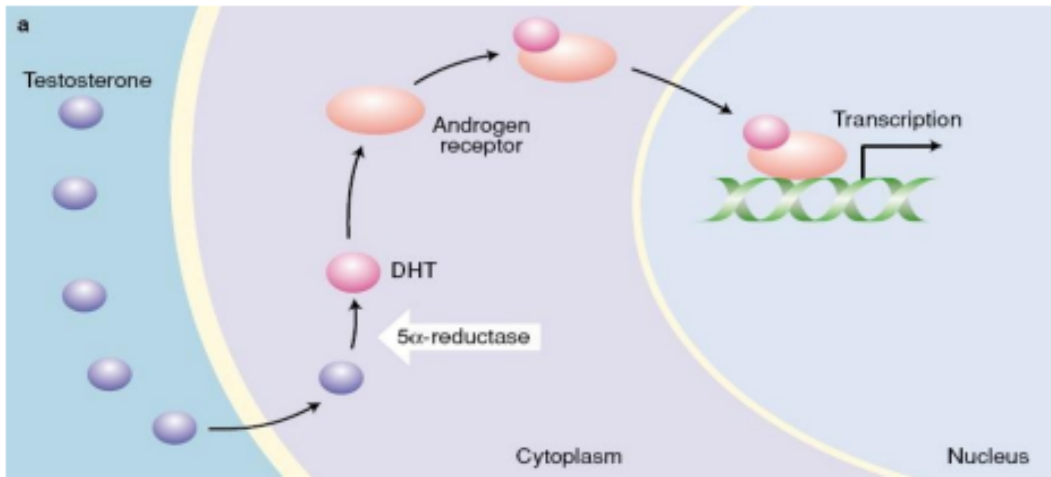
Çizelge 2-2: Dihidrottestosteron

Etkileri azdan çoğa doğru şu şekildedir:



Bu dönüşüm, dönüşümü katalizleyen 5 α -redüktaz aktivitesi fazla olan deri ve prostat gibi organlarda olur. Bu dönüşüm sonucu testosteronların %4' ü DHT' a dönüşür. Androjenlerin bir kısmı hedef hücrelerde ve yağ dokusunda aromataz enzimi tarafından östrojenlere çevrilir. Genel olarak tüm androjenler karaciğerde metabolize edilir ve 17-ketosteroid türevlerine yıkılırlar. Diğer steroid hormonlar gibi androjenler de hücreye girerek sitoplazmik reseptörlere bağlanırlar. Hormon reseptör kompleksi hücre çekirdeğine girerek bazı genlerin ekspresyonunu düzenler¹¹⁸.

Serbest Testosteron kolaylaştırılmış ya da pasif difüzyonla hücre zarını geçerek sitoplazmaya girer ve hedef hücre içinde hücre içi reseptöre bağlanır. Birçok hücre sitoplazmasında testosteronu DHT' a çeviren 5 α -redüktaz bulunur. DHT ve testosteron için tek bir reseptör vardır ancak DHT' nin reseptöre bağlanma ilgisi daha fazladır. Bu da DHT' nin niçin daha güçlü bir androjen olduğunu açıklar. Androjenin etki gösterebilmesi için hormon-reseptör kompleksinin hücre çekirdeğine giderek ilgili kromatine bağlanması ve hormon cevabını ortaya çıkaracak protein sentezini başlatması gerekmektedir. Testosteron, toplam RNA miktarını artırarak protein sentezini artırmaktadır¹¹⁹.



Çizelge 2-3: Testosteronun DHT' a dönüşümü ve hücresel etkileri¹²⁰

Testosteron üretimi sirkadyen ritme bağlı olarak gün içinde farklılık gösterdiği gibi yıl içinde mevsimsel olarak da değişir. Diğer steroid hormonlar gibi testosteron da sentezlendiğinde hemen plazmaya salınır¹²¹. Serumda % 98' i seks hormon bağlayıcı proteine (SHBG) bağlı taşınırken % 2' si serbest olarak dolaşır¹²². SHBG' nin başlıca görevi serumdaki serbest kısmı belli bir miktarda tutmaktır. Testosteronun biyolojik olarak etkin kısmı da serbest kısmıdır¹²³. Testosteron kanda 30-60 dakika kadar taşınır. Bu süre sonunda ya hedef dokuya girer ya da yıkım ürünlerine parçalanarak metabolize edilir. Serum konsantrasyonu genç erkekte 611 ± 186 ng/dl (normal sınırları 300-1000 ng/dl) arasındadır¹²⁴. Androjen yapımı ilerleyen yaş veya hipotiroidizm ile azalır.

Normal erkeklerde dolaşımdaki serum androjeni hemen hemen tamamen testis kaynaklı testosterondur. Testislerdeki Leydig hücreleri kolesterolden testosteron sentezlemek için hipotalamohipofizer aks tarafından uyarılır. Hipotalamus beynin değişik bölgelerinden gelen eksitator/ inhibitör uyarılar ve seks hormonlarının feedback kontrol mekanizması altında, pulsatil olarak median preotik alandaki nöronlardan Gonadotropin Salgılayıcı Hormon (GnRH) salgılar. Noradrenalin, nöropeptid-Y ve glutamat GnRH salgılanmasını artırırken; dopamin, serotonin, gaba ve β -endorfin inhibe etmektedir. Bütün bu düzenleyici mekanizmalardan en güçlü olanı seks hormonlarının feedback mekanizmasıdır¹²¹.

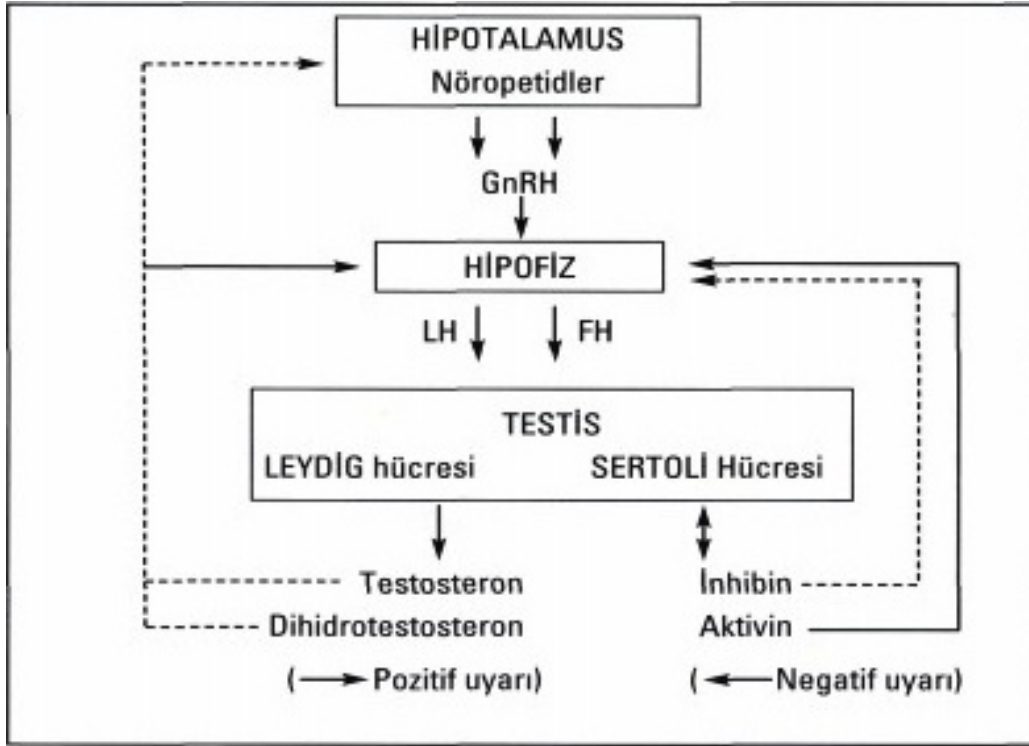
Hipotalamustan pulsatil GnRH salgılanması, hipofizin ön lobundan LH ve FSH salgılanmasına ve GnRH reseptörlerinin sayısında artışa neden olur. LH, testisteki Leydig hücrelerini etkileyerek testosteron salgılanmasını uyarır. Testosteronun

maksimum plazma düzeyi sabah saat 8 civarı, en düşük ise genellikle akşam 20 civarında olmaktadır. Yaşlanma ile sirkadyen ritim bozulmaya başlar. FSH ise sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi artırır, inhibin ve androjen bağlayıcı protein sentezini sağlar¹²⁵.

Testisten salgılanan testosteron SSS' ye girebilir ve hem hipotalamustan GnRH salgılanmasını hem de hipofizden LH salgılanmasını inhibe eder. Sertoli hücrelerinden salınan inhibin, direkt gonadotrop hücrelerden FSH salgılanmasını inhibe eder. Hipotalamohipofizer-gonadal aks kompleks bir sistem olup aynı zamanda diğer hormonal ve metabolik değişimlerden de etkilenir^{125,126}.

Testosteronun Etkileri^{120,127}:

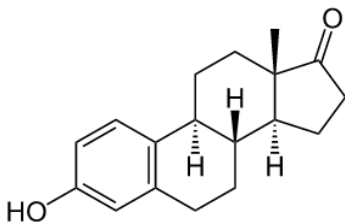
- Normal kas kütlelerinin ve metabolizmasının sağlanması
- Normal kemik metabolizmasının devamı (Osteoklastik aktiviteyi engellerken osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik mineralizasyonunu uyarmak)
- Spermatogenez, sekonder seks karakterlerinin gelişimi
- Libidoyu artırmak, ereksiyonların sıklığını ve devamını sağlamak
- Hematopoez (Böbreklerden eritropoetin salgılanmasını artırarak)
- Zihinsel ve fiziksel kapasiteyi artırmak
- Karaciğer protein yapımını stimüle etmek



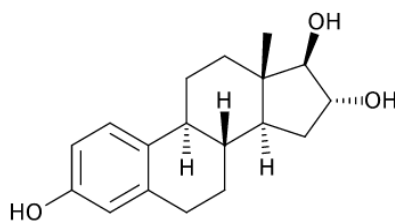
Çizelge 2-4: Hipotalamohipofizer-gonadal aks¹²⁵

2.8 Östrojen

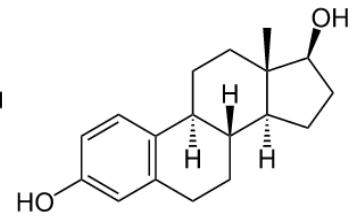
Östrojen 18 karbon içeren ve siklopentanoperhidrofenantren halkası içeren bir steroiddir. Östrojenlerin başlıcaları östradiol (17- β Östradiol) (E_2), östron ve östrioldür. Bunlar içinde östrojenik etkisi en fazla olan ve reproduktif dönemde temel östrojenik etkiden sorumlu olan östradioldür¹²⁸⁻¹³¹.



Çizelge 2-5: Östron



Çizelge 2-6: Östriol



Çizelge 2-7: Östradiol

Kızlarda majör östrojen olan Östradiol (E_2) esas olarak overlerden (%90) salgılanır. Dolaşımdaki E_2 ' nin az bir kısmı testosteron ve androstenedionun ekstraplandüler dönüşümünden kaynaklıdır. Östrojenler gebelik dönemi dışında yumurtalıktaki foliküllerin teka interna ve granüloza hücrelerinden, ovulasyondan sonra korpus luteumdan ve gebelik döneminde plasentadan salınır. Bunun dışında testislerin leydig hücrelerinden de salınmaktadır^{128,130-132}.

Kızlarda over folikül hücrelerinden östrojen salınımı, testosteron sentez basamaklarının tamamlanması ve bunu aromatisasyon işleminin izlemesi ile olmaktadır. LH over folikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanır, cAMP uyarılır ve kolesterolden pregnolone oluşumu ile steroidogenez başlamaktadır. Ovulasyon başladıktan sonra LH daha çok overin teka hücreleri üzerine etkili olmaktadır. Kızlarda FSH granüloza hücrelerinde testosteronun östrojene aromatisasyonunu uyarmaktadır. Aktif östrojen formu E_2 ' dir. Östrojenler de testosteron gibi dolaşımda büyük bir oranda SHBG' e bağlı olarak bulunurlar. E_2 primer etkisini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde göstermektedir¹³³.

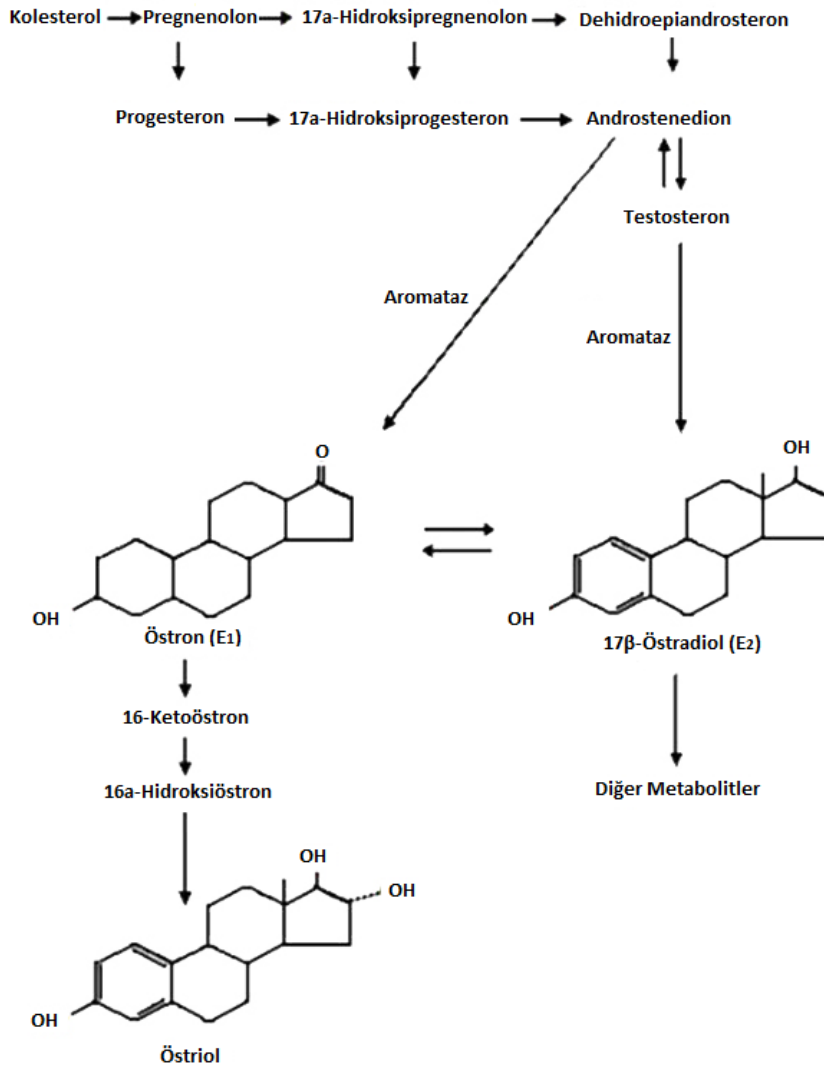
Fetüste östrojen düzeyleri yüksektir, hayatın ilk birkaç günü içinde düşer. Östrojen düzeyleri prepubertal dönemde oldukça düşüktür¹³⁴. Plazma E_2 düzeyleri olgunlaşmaya kadar pubertenin tüm evreleri boyunca durmaksızın yükselir ve diüurnal ritm gösterir¹³⁵.

Teka interna hücrelerinde kolesterolden androjen oluşumu genellikle LH uyarımı ile gerçekleşir. Prostaglandin, katekolamin ve insülin de bu uyarıya katılır. Prolaktin (PRL), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), epidermal büyüme faktörü (EGF), glikokortikoidler ve östrojenler androjen oluşumunu kısıtlayan hormonlardır. Granüloza hücrelerinde androjenlerin östrojenlere dönüşümünü LH, PGE_2 , FSH ve insülin artırır; PRL, GnRH, glikokortikoidler ise aromataz enzimini baskılayarak östrojen oluşumunu azaltır^{128,130}.

Östrojenin Etkileri^{136,137}:

- Puberte sırasında dişiye özgü sekonder seks karakterlerinin gelişmesi, iç ve dış genital organların gelişmesi ve olgunlaşmasını sağlar
- Uterusun büyümesini sağlar

- Karaciğerde hormon ve metal taşıyan proteinlerin sentezini artırır, albümin sentezini azaltır
- K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin sentezini artırır, kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırır
- Osteoblastların Ca depolamasını uyarır, kemikten Ca rezorpsiyonunu inhibe eder
- LDL düzeyini düşürür, HDL düzeyini artırır
- Anti-insülinik etki oluşturur
- Prolaktin salgısını artırır
- Böbrekte su ve tuz reabsorbsiyonunu artırır



Çizelge 2-8: Östrojenlerin Biyosentezi ve Metabolizması¹³⁰

2.9 Puberte

Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinsten de pubertal düzeylerde (mini puberte) ve gonadotropinler 2-3 yaşlarına kadar pikler gösterebilir¹³³. Juvenil faz olarak kabul edilen 4-9 yaşları arasında gonadal hormonların oluşturduğu negatif feedback ve santral inhibitör mekanizmalarla GnRH nöronal sistem büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır^{138,139}. Pubertenin başlayabilmesi için hipotalamusun GnRH nöronlarından episodik GnRH salınması gerekmektedir. Pubertal uyanmanın primer merkezi beyindir. Puberte başlangıcında gonadal hormonlara karşı negatif feedback azalsa da en önemli değişim GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğini azaltıp, uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir^{140,141}.

Puberte, seksüel farklılaşmanın ve Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal (HHG) aksın ontogenisinin artarak devam ettiği ve tam bir seksüel olgunlaşmanın tamamlanması ile sonuçlanan bir durumdur¹⁴². Bu süreç pubertede GnRH sekresyonunun miktar ve sıklığında artma ve SSS' deki değişiklikleri içerir. GnRH hipofizer gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin sırayla artışı başlatan ve düzenleyen hormondur. Bunun sonucunda seksüel olgunlaşma ve fertilité meydana gelir.

Sekonder seksüel karakterlerin gelişimi; adölesan büyüme atağı , fertilitéye ulaşma, psikososyal değişiklikler, gonadların maturasyonu ve gonadal steroid sekresyonundaki artmanın bir sonucudur. Gonadal fonksiyonun gelişimi ile karakterize olaylar, seksüel farklılaşmanın devamlı ilerlemesi ve juvenil sessiz bir dönemden puberte sürecindeki fertilité ve tam seksüel maturasyona ulaşma şeklindedir¹⁴²⁻¹⁴⁴. İki bağımsız fakat birbiri ile ilişkili yol (ara sıra birbiri ile ilişkili fakat farklı mekanizmalar tarafından kontrol edilen) pubertal ve peripubertal dönemde gonadal steroidlerin artmış sekresyonunda yer alır. Birincisi yani adrenarş, adrenal androjen sekresyonundaki artıştır ve puberteden 2 yıl önce başlar. İkincisi yani gonadarş HHG sistemin pubertal yeniden aktivasyonunun bir sonucudur^{141,142,145}.

2.9.1 Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler

Pubertede hormon sekresyonu dramatik şekilde değişmektedir. Hipotalamustan gonadotropin-releasing hormon (GnRH) salgılanmaktadır. Çocukluk döneminde GnRH sekresyonu minimal düzeydedir ancak pubertenin başlamasıyla artmaktadır. GnRH' ın

primer fonksiyonu büyüme, gelişim ve erkeklerde testislerin ve kızlarda overlerin fonksiyonunu ayarlamaktır. GnRH, Hipofiz bezini LH (lütinize edici hormon) ve FSH (folikül stimüle edici hormon) salgılaması için uyarır. Bu hormonlar gonadotropin olarak da bilinmektedir. LH erkeklerde testosteron üretimini stimüle eder, FSH ise sperm üretimine katkıda bulunmaktadır. Kızlarda LH ve FSH' ın ikisi de ovulasyon için gereklidir¹⁴⁶.

Pubertenin fiziksel görünümüne katkıda bulunan iki önemli biyolojik olay vardır: Gonadarş (overlerin ve testislerin büyümesi) ve adrenarş (adrenal bezlerin salgılarındaki artış). Bu iki olay simültane meydana gelebilir ancak bunlar birbirinden farklıdır.

Gonadarş, hipotalamustan GnRH sekresyonu ile başlar. Çocukluk sırasında, puberte başlangıcından önce hipotalamus seks steroidlerine (androjen ve östrojen) çok duyarlıdır. Hipofizden LH ve FSH sekresyonunu engellemek için GnRH sekresyonu baskılanmıştır. Çocukluk çağı sonunda hipotalamus seks steroidlerinin baskılayıcı etkisinden kurtulur, böylece GnRH salınımı artar ve dolayısıyla da LH ve FSH salınımı artar.

Erkeklerde LH, testosteron üretimini stimüle eder, FSH spermlerin olgunlaşmasını destekler. Kızlarda LH ve FSH, normal menstrasyon için gerekli olan östrojen, progesteron ve testosteronun overlerden üretimini stimüle eder¹⁴⁷.

Adrenarş seksüel gelişim belirtileri olmadan ayrı bir şekilde de meydana gelebilir. Adrenarşın fiziksel belirtileri şunlardır: Erişkin vücut kokusu, testis boyutunda artış, koltuk altı kıllarının büyümesi ve kasık kıllarının gelişimi (pubarş). Biyokimyasal olarak adrenarş aslında bu belirtiler görülmeden daha önce başlar. Çalışmalar kızlarda da erkeklerde de yaklaşık 6 yaşlarında adrenal bezlerden adrenal hormonların üretiminde bir artış olduğunu göstermiştir. Adrenarş stimulusu henüz tam belirlenememiştir fakat hipofizden LH ve FSH salgılanmasının başlamasından farklıdır¹⁴⁸.

Adrenarş biyokimyasal olarak kızlarda ve erkeklerde aynı anda başlar, pubarş ise erkeklerde kızlardan 6-12 ay daha geç başlar. Kızlarda adrenarş belirtileri gonadarş başladıktan yaklaşık 6 ay sonra ortaya çıkar. Fiziksel olarak göğüs gelişiminin ilk işaretleri (overlerden östrojen sekresyonunun bir işaretidir) görüldükten kısa süre sonra

adrenal androjen sekresyonunun işaretleri görülür. Pubertenin bu safhasına son zamanlarda daha fazla önem verilmeye başlanmıştır çünkü adrenarş zamanıyla ilgili anormallikler düzensiz menstural siklus, obezite, insülin direnci ve diabet riskinin artmasıyla ilişkili olabilir¹⁴⁹. Erkeklerde adrenarşın fiziksel belirtileri gonadarştan ayırt edilemeyebilir. Fakat testis boyutunda bir değişim olmadan pubarş olması genellikle gonadarşın henüz başlamadığını gösterir¹⁴⁶.

Erkeklerde ve kızlarda pubertal gelişim olayları, büyümenin hızlanması, göğüs gelişimi, adrenal bez salgılarının artışı (adrenarş), ilk adet görme (menarş), belirli bir sırayla gerçekleşir. Kızlarda erkeklerden daha erken başlamakla birlikte, ortalama 4,5 yıl (1,5 - 6 yıl) sürmektedir. Kızlarda puberte zamanı ile ilgili bilgi edinmek (göğüs gelişimi, menarş) erkeklere göre (penis ve testis boyu) daha aşık ve kolaydır¹⁴⁶.

Cinsiyet ve etnik kökene ilaveten birçok faktörün puberte zamanında payı vardır; genetik, diyet, harcanan enerji gibi. Genetik faktör önemli bir role sahiptir. Aynı etnik popülasyonda, anne-kız ve ikiz kardeşlerde benzer menarş yaşları gösterilmiştir¹⁵⁰.

Alınan proteinin hayvansal mı bitkisel mi olduğu, diyetle alınan yağ miktarı ve total kalori de pubertenin başlama zamanıyla ilgilidir¹⁵¹. Her iki cinsiyette de kilolu çocuklarda puberte daha erken başlarken¹⁵², aşırı egzersiz yapanlarda ve psikiyatrik rahatsızlığı olanlarda (Örn: anoreksiya nervoza) hipogonadotropik durumdan dolayı puberte gecikebilir ya da durabilir¹⁵³.

2.9.2 Puberte Aşamaları ve Zamanı

Erkeklerde ve kızlarda pubertal dönemde meydana gelen olaylar belli bir sıra izler (büyümenin hızlanması, göğüs gelişimi, adrenarş, menarş), kızlarda erkeklerden daha erken başlar ve ortalama 4.5 yıl sürer (1.5-6 yıl arası). Kızlarda puberte zamanının belirlenmesi (göğüs gelişimi ve mensturasyonun başlaması gibi) erkeklerden (penisteki değişiklikler ve testis boyutundaki değişim) daha açık ve kolaydır.

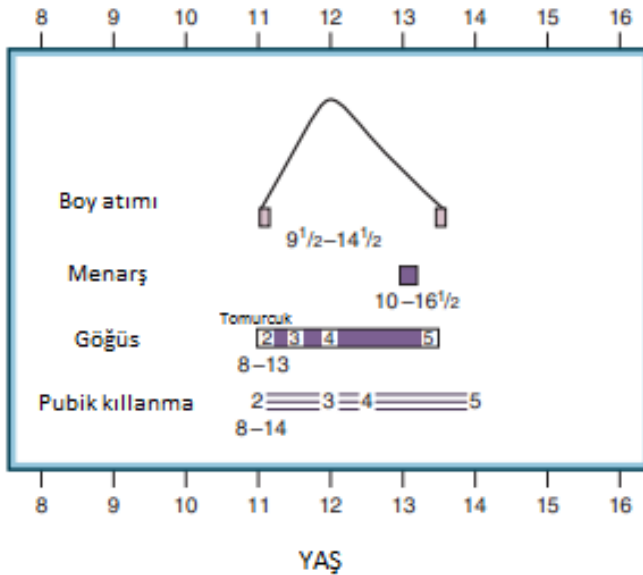
Cinsiyet ve etnik kökene ilaveten genetik, günlük diyet miktarı, harcanan enerji miktarı gibi birçok faktör puberte zamanına etki etmektedir. Genetik faktör önemli bir rol oynamaktadır, aynı etnik popülasyonda ve anne-kız arasındaki benzer menarş yaşları bunu desteklemektedir¹⁵⁰. Tüketilen proteinin hayvansal ya da bitkisel kaynaklı olması,

günlük yağ tüketim miktarı ve total kalori de pubertenin başlamasıyla ilişkilidir¹⁵¹. Puberte, her iki cinsiyette de kilolu çocuklarda genellikle daha erken başlar¹⁵². Fakat aşırı egzersiz ve psikiyatrik rahatsızlıklar (anoreksiya nervoza) ise hipogonadotropik durum ile ilişkilidir ve bu durum pubertenin başlamasını geciktirebilir ya da durdurabilir¹⁵³.

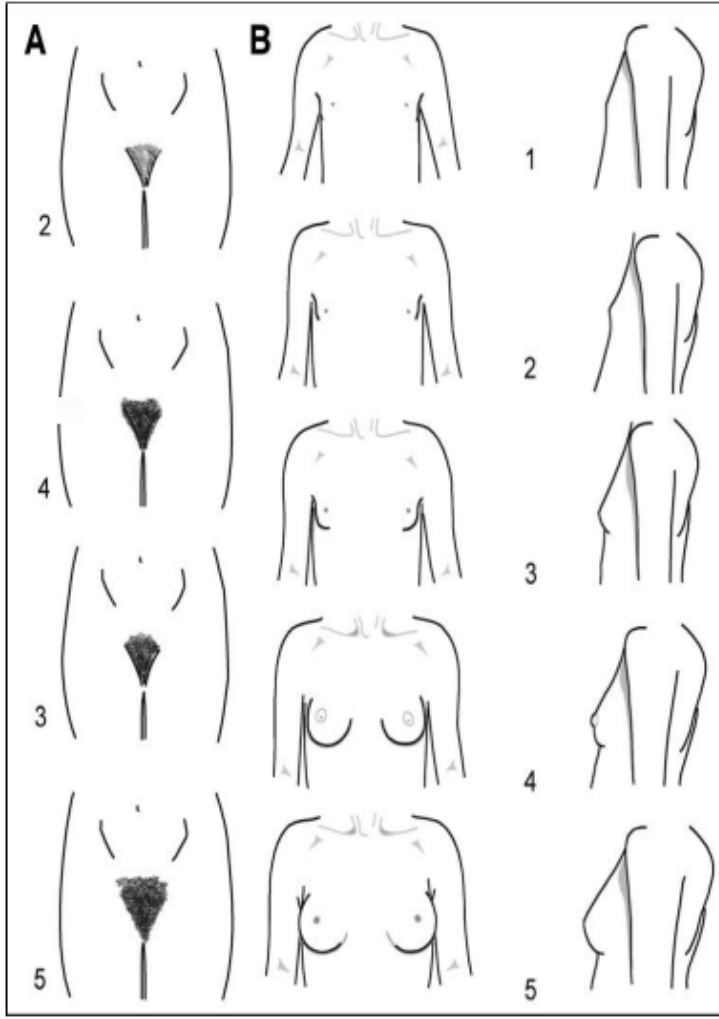
2.9.2.1 Kızlarda Puberte

Kızlarda seksüel maturasyonun görülebilir ilk işareti genellikle 10-11 yaşlarında göğüs tomurcuklarının ortaya çıkmasıdır. Tam göğüs gelişimi 3-4 yıl sürer ve genellikle 14 yaşına kadar tamamlanır. Kızların yaklaşık % 20' sinde kasık kılları pubertenin ilk işareti olabilir¹⁴⁸. Kasık ve koltuk altı kıllarının artışı öncelikle pubertal adrenal androjen artışı (adrenarş) nedeniyledir. Sonraki 3 yılda kasık kılları kararır, kıvrılır, kalınlaşır ve daha geniş bir alana yayılır. Kıllar ayrıca koltuk altında, kollarda, bacaklarda ve hafif derecede de yüzde gelişir¹⁴⁶.

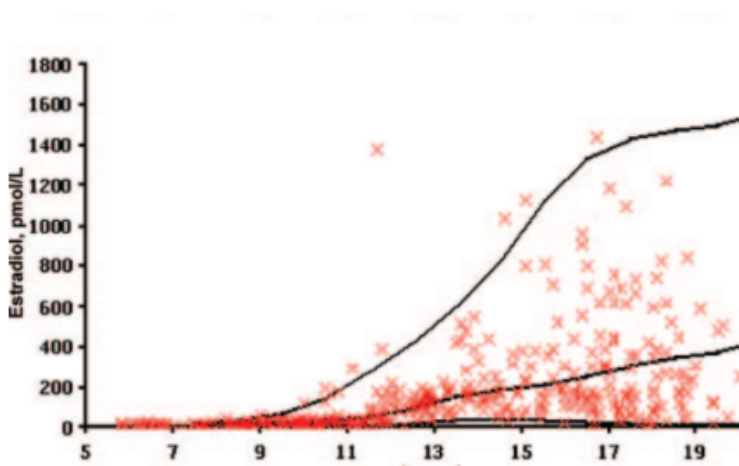
Kızlarda seksüel maturasyonun en çarpıcı işareti mensturasyonun başlamasıdır. Genellikle 12.8 yaş civarında başlar (11-13 yaş arası). İlk menstural siklusların genellikle ovulasyon özelliği yoktur, düzensiz ve ağırlıdır. Yaklaşık 1-2 yıl sonra daha düzenli hale gelir ve ovulasyon özelliği kazanır¹⁵⁴.



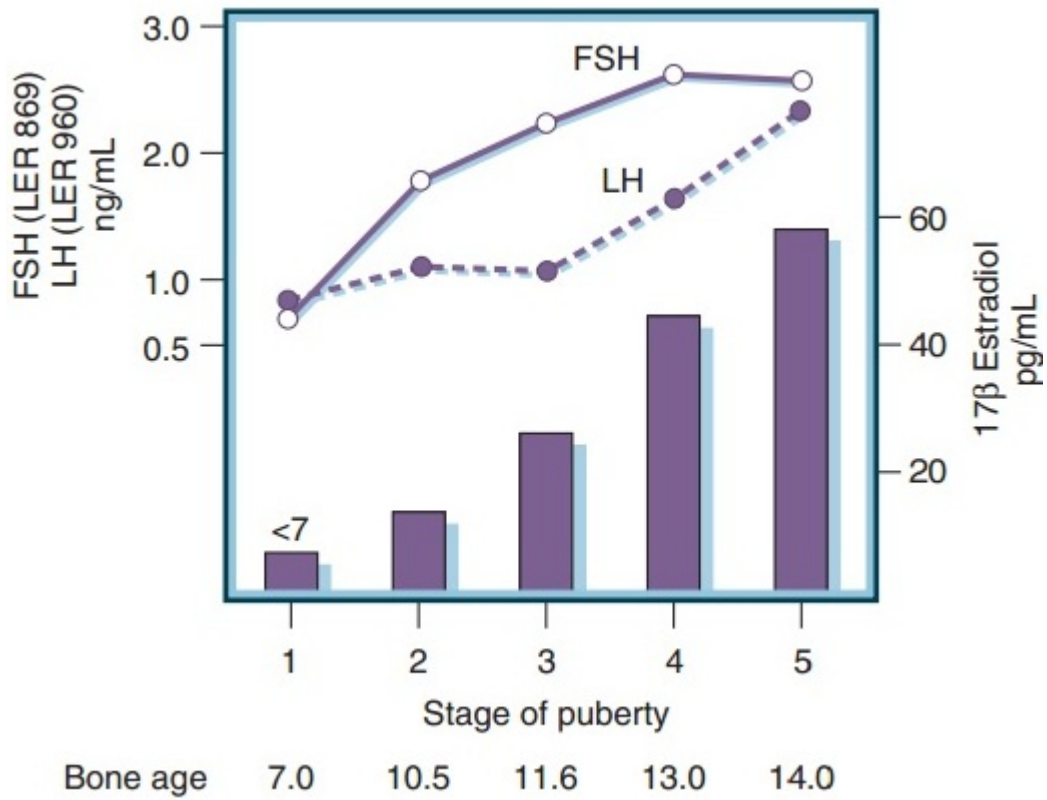
Çizelge 2-9: Kızlarda oluşan pubertal değişimler¹⁵⁵



Çizelge 2-10: *A-* Kızlarda pubik kılınma evreleri *B-* Kızlarda göğüs gelişim evreleri¹⁵⁶



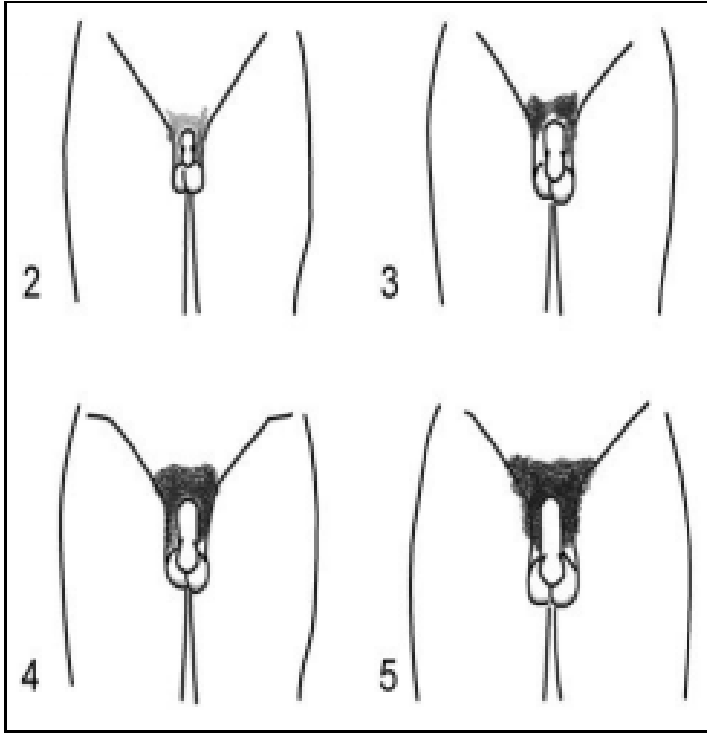
Çizelge 2-11: Kızlarda yaş/ östrojen düzeyi ilişkisi¹⁵⁷



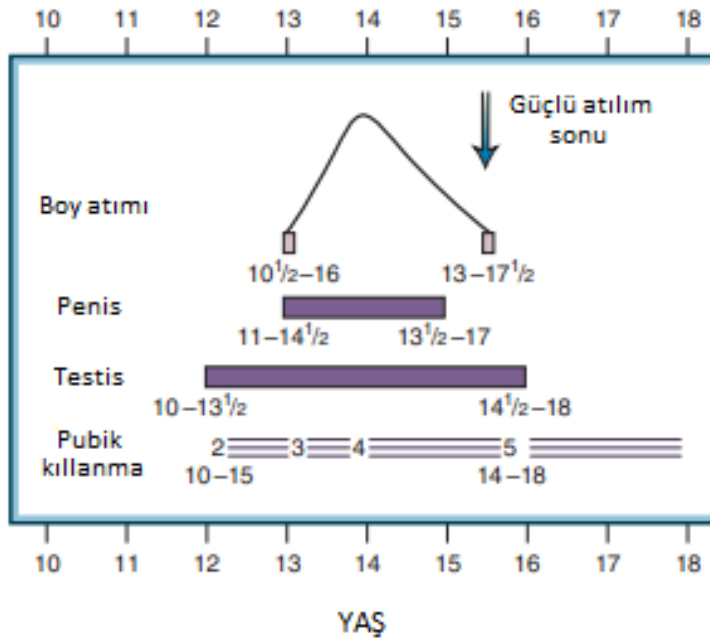
Çizelge 2-12: FSH, LH ve Östrojen düzeylerindeki değişim (Tanner Staging)³⁸

2.9.2.2 Erkeklerde Puberte

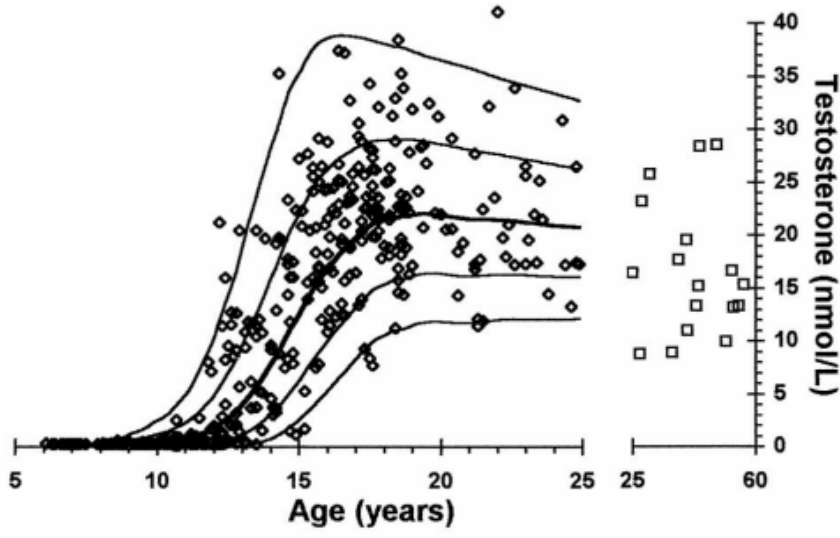
Erkeklerde testis boyut artışı 9,5-13,5 yaş arasında ortalama 12 yaşında meydana gelir, sonra da kasık kıllarının büyümesi gerçekleşir¹⁵⁸. Testisler ve derisi (skrotum) büyümeye başlar, skrotum inceler, koyulaşır ve sarkmaya başlar. Penis uzar ve genişler ancak tam boyutuna ulaşması birkaç yıl alır. Sperm üretimi testis ve penis büyümesine, genellikle 13,5-14 yaşlarına denk gelir. Kasık kıllarının büyümeye başlamasından yaklaşık 3 yıl sonra yüzde kıllar görülmeye başlar, önce bıyık, sonra yanlarda ve çene ucunda sakallar çıkar. Ancak kılların dağılımı ve yoğunluğu bireyler arasında çok farklılık gösterir. Bu farklılık hormon düzeyinden çok genetik faktörlerle ilgilidir¹⁴⁷. Puberte sırasında erkeklerin yaklaşık üçte ikisinde bir süre jinekomasti (göğüs gelişmesi) görülebilir. Bu olay puberte başlangıcına denk gelebilir fakat genellikle 13-14 yaşlarında, testosteron seviyesi erişkin düzeyine erişmeden meydana gelir. Sıklıkla 18-24 ay sürer ve 16 yaşlarında geçer¹⁵⁹.



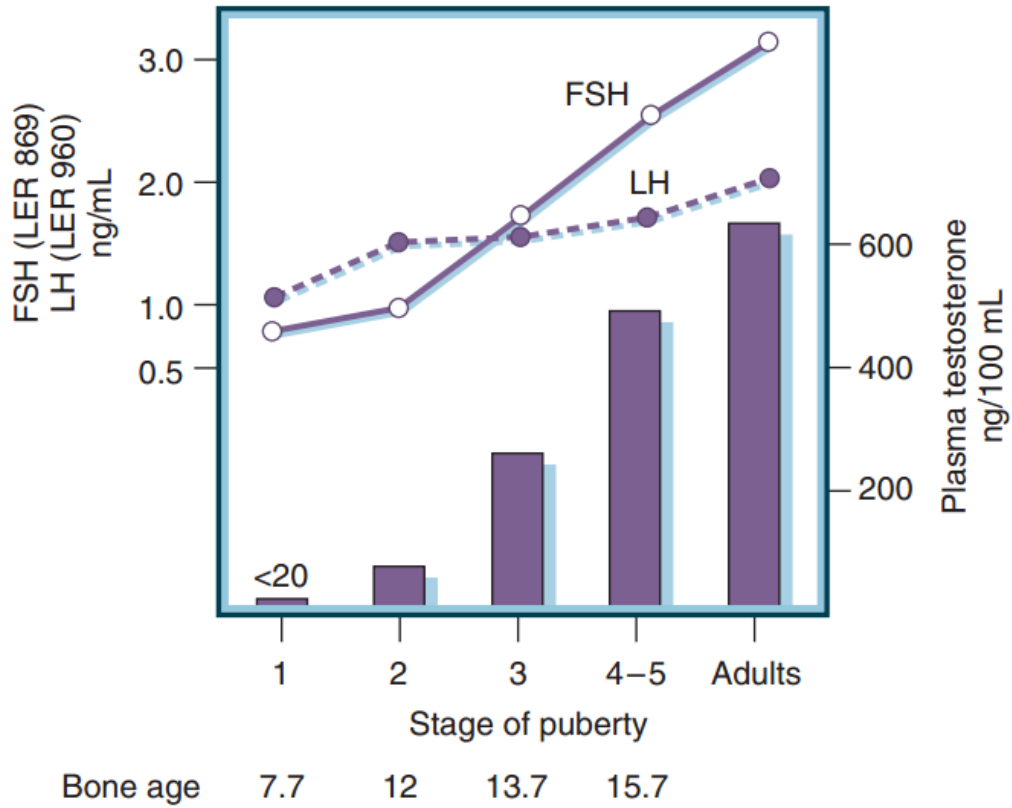
Çizelge 2-13: Erkeklerde pubik kıllanma evreleri¹⁵⁶



Çizelge 2-14: Erkeklerde oluşan pubertal değişimler¹⁵⁸



Çizelge 2-15: Erkeklerde yaş/ testosteron düzeyi ilişkisi¹⁶⁰



Çizelge 2-16: FSH, LH ve Testosteron düzeylerindeki değişim (Tanner Staging)³⁸

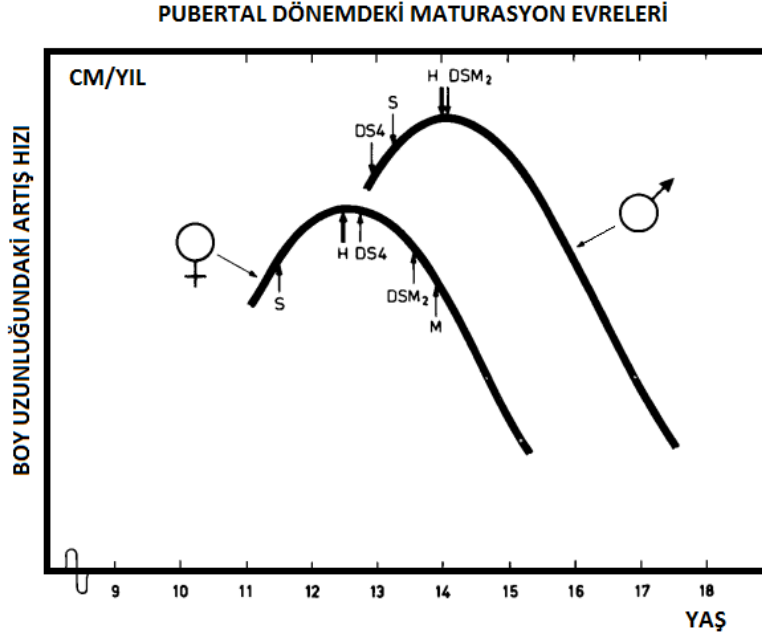
TANNER STAGE	ERKEKLER		KIZLAR	
	Testosteron (ng/dL)	DHEAS (µg/dL)	Estradiol (pg/mL)	DHEAS (µg/dL)
1	2-24	5-265	5-10	5-125
2	5-70	15-380	5-115	15-150
3	15-280	60-505	5-180	20-535
4	105-545	65-560	25-345	35-485
5	265-800	165-500	25-410	75-530

Çizelge 2-17: Kızlarda ve erkeklerde Tanner evrelerine göre hormon düzeyleri¹⁶¹

2.9.3 Büyüme Atılımı

Puberte sırasında kızlar ve erkekler doğumdan bu yana hiç görmedikleri bir büyüme hızıyla karşılaşır. Kızlarda pubertal büyüme atılımı genellikle pubertenin ilk işaretleri olan göğüs gelişimi ve kasıklarda kıllanma ile birlikte görülür. Göğüs gelişimine göre Tanner Stage 2-3 arasında büyüme pik yapar. Çünkü kızlar pik boy artış hızına menarştan 1.3 yıl önce ulaşır, menarştan sonra kısıtlı bir büyüme potansiyeli kalır. Menarştan sonra 1-7 cm arasında büyüme olabilmesine rağmen çoğu kız menarştan sonra sadece yaklaşık 2.5 cm daha büyür¹⁵¹.

Kızların aksine erkeklerde büyümenin pik yaptığı dönem, testosteron seviyesinin hızla yükseldiği midpubertal döneme yani Tanner Stage 3-4 arasına denk gelir. Pubertal büyüme atılımı sırasında erkeklerde 28-31 cm, kızlarda 27.5-29 cm boy artışı olur³⁹.



Çizelge 2-18: Kronolojik yaşa göre boy uzunluğundaki değişim¹⁶²

H: Maksimum pubertal büyüme; S: Sesamoidin kemikleşmesi; M: Menarş

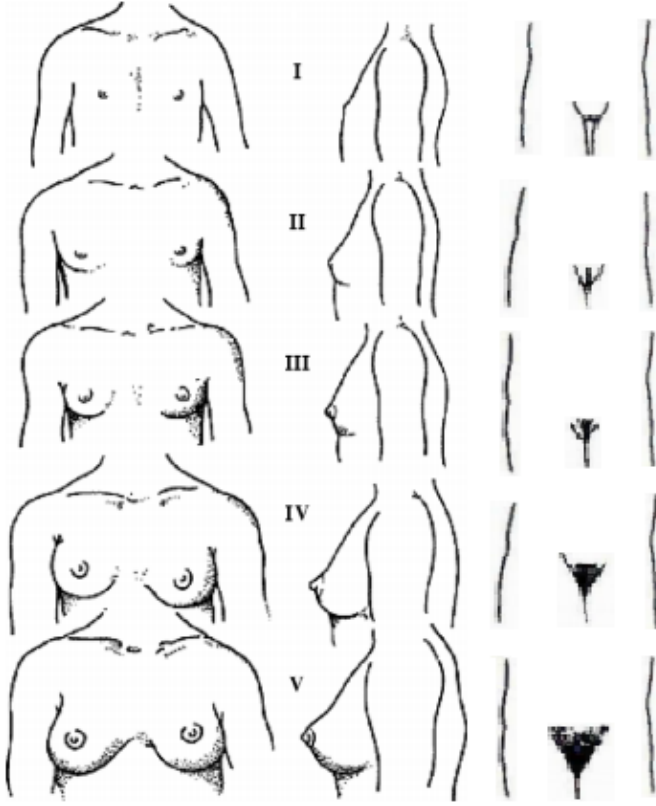
DS4: Bütün kaninler ve premolarlar sürmüştür; DSM₂: Bütün 2. Molarlar sürmüştür

2.9.4 Pubertal Değerlendirme

Normal pubertal gelişim ve varyasyonlarını standart klinik sistemde tanımlamak için Marshall ve Tanner^{155,158} tarafından geliştirilen 5 aşamalı "Tanner Staging" kullanılmaktadır. Kızlarda göğüs gelişimi, erkeklerde genital gelişim, kızlarda ve erkeklerde kasık kıllanması ve aksiyal kıllanma olarak farklı evrelere ayırarak incelemiştir. Göğüs gelişimini 5, genital gelişimi 5, kasık kıllanmasını 5 ve aksiyal kıllanmayı da 3 evreye ayırmıştır¹⁶³.

Kızlarda göğüsler ve kasık kılları ayrı evrelendirilmeli. Tanner 2 evresi, küçük meme tomurcukları ve kasık bölgesinde "şeftali tüyü" şeklinde ifade edilen ince tüylerle karakterizedir. Evre 3 sırasında göğüs tomurcukları daha büyük hale gelir ve kasık kılları büyümeye devam eder, fakat çoğunlukla merkezdendir ve uyluklara ve yukarıya uzanmaz. 4. evre kasık ve koltuk altı kıllarının fark edilir derecede büyümesi ile karakterizedir. Bu evrede göğüsler "tepe, tümsek" şeklini alır. İlk menstruasyon genellikle 4 veya 5. evre sırasında gerçekleşir. Bir kız çocuğu Tanner evre 5' e ulaştığında göğüsleri tamamen şekillenmiş, kasık kılları yetişkin miktarına ve şekline

ulaşmıştır. Kasık kılları yaygın olarak ters üçgen şeklindedir. Göğüs büyüklüğü ve şeklini değerlendirmek için Çizelge 2-19' daki şematik çizim kullanılabilir¹⁵⁵.



Çizelge 2-19: Kızlarda göğüs gelişimi ve pubik kıllanmaya göre Tanner 1-5 evreleri¹⁵⁵

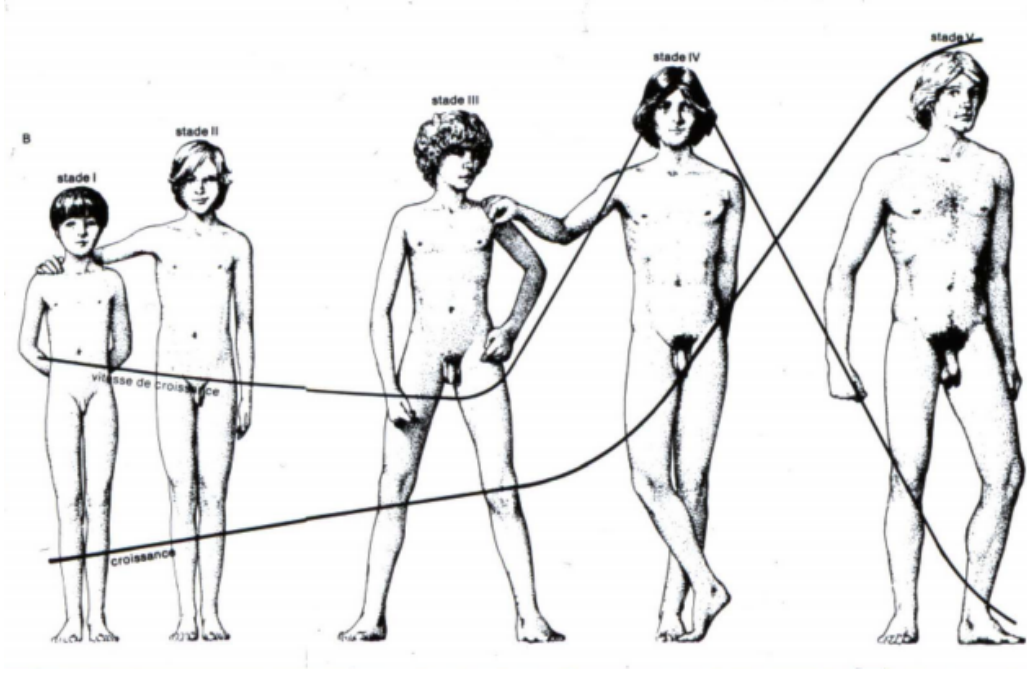
Evre	Meme gelişimi	Pubik kıllanma	Eş zamanlı değişiklikler
1	Prepubertal, papilla elevasyonu	Pigmente kıl yok	
2	Tomurcuklanma, daha geniş aerola	Labialar üzerinde seyrek düz veya hafif kıvrık, hafif pigmente kıllar mevcut	Büyüme hızında artış
3	Aerola ve meme dokusu büyür	Mons pubise yayılmış, kıvrımları artmış, daha sık kıllar mevcut	Büyüme patlaması
4	Aerola ve meme başı meme dokusunun üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturur	Erişkin tipi kıllanmaya yakın, ters üçgen alana yayılmış, bacak iç kısmına atlamamıştır	Menarş, büyüme hızında azalma
5	Meme dokusu daha da büyür, aerola geriye çekilir meme kitlesine katılır	Erişkin kıllanmadır. Bacak iç kısmına atlamıştır	

Çizelge 2-20: Kızlarda puberte evreleri ve eş zamanlı değişiklikler¹⁵⁶

Erkeklerde de pubertal kıl dağılımı ve testiküler boyut ayrı değerlendirilmeli. Evre 1' de kasıklarda hiç kıl yoktur, penis, testis ve skrotum erken çocukluk dönemindeki boyutlar ve oranlarla yaklaşık aynıdır. Evre 2, kasık bölgesinde şeftali tüyü gibi hafif kıllanma, testiküler genişleme, skrotumun büyümesi, incilmesi ve kızarması ile karakterizedir. Evre 3 sırasında, penis uzunluğu artar, kasık kılları büyür ve kalınlaşır. Evre 4, daha fazla kasık kılı, skrotum renginin koyulaşması ve penis büyümesinin artışı ile karakterizedir. Genital organ boyu ve şekli erişkin halini alınca ve kasık kılları medial uyluk bölgesine kadar yayıldığında Evre 5' e ulaşılmış demektir¹⁵⁸. Evre 5' de testis hacmi yaklaşık 3 ml' den (prepubertal) 20 ml' ye (yetişkin) kadar artar. Prader orşidometresi (Şekil 2-15) sayesinde pratisyenler testiküler boyut değerlendirmesini belirli bir standarda göre yapabilmektedirler¹⁶⁴.

Evre	Genital evre	Pubik kıllanma	Eş zamanlı değişiklikler
1	Prepubertal	Pigmente kıl yok	Testis çapı < 2.5 cm
2	Skrotum ve testislerde büyüme başlar, skrotum rengi koyulaşır	Penis kökünde pigmente kıllar başlar	Seste erken değişiklikler
3	Penis uzamaya ve kalınlaşmaya başlar, skrotum ve testisler büyümeye devam eder	Koyu renkli kıvrımları artan kıllar orta hatta penis üst kısmına kadar yayılır	Akne, büyüme patlaması, bıyık bölgesinde hafif kıllanma
4	Glansın büyümesi ve kalınlaşması ile penis büyüklüğü artar	Kıllanma artar ama erişkin dağılımından azdır	Testis boyutu 4 cm' e ulaşır
5	Testisler, skrotum ve penis erişkin boyutlarındadır	Erişkin dağılımı, bacak iç kesimi ve daha ileriki bölgelere yayılır	Sakal büyümeye başlar

Çizelge 2-21: Erkeklerde puberte evreleri ve eş zamanlı değişiklikler



Çizelge 2-22: Erkeklerde meydana gelen değişimler ¹⁶⁵



Şekil 2-1: Prader Orşidometresi

2.9.5 Ekspansiyon Zamanlaması

Maksiller darlık tedavisinin ideal zamanı ile ilgili bilgiler çoğunlukla intermaksiller sutural sistemin maturasyonu ve büyümeyle ilgilidir. Melsen⁶⁸, kadavralarda yaptığı çalışmada, farklı gelişim dönemlerine göre midpalatal sutur maturasyonunu histolojik olarak incelemiş ve şu sonuçlara ulaşmıştır: 10 Yaşına kadar olan infantil dönemde sutur düz ve geniştir. 10-13 yaş arası juvenil dönemde üst üste gelen bölgelerle birlikte daha skuamoz bir yapı kazanır. 13-14 Yaşlarında adölesan dönemde artan interdijitasyonlarla birlikte daha dalgalı bir yapı kazanır. Melsen¹⁶⁶ yaptığı bir başka çalışmada yetişkin evresinde sinostozlar olduğunu ve suturda çok sayıda kemik köprüsü olduğunu gözlemlemiştir. Bu bilgilere göre iskeletsel maturasyonu ilerlemiş hastalarda midpalatal suturda ortopedik maksiller ekspansiyon elde etmek güçleşmektedir. Wertz ve Dreskin'in²⁵ in yaptığı çalışmada buldukları "daha stabil değişiklikler 12 yaş altı hastalarda elde edilmektedir" sonucu da bunu desteklemektedir.

Yapılan implant çalışmaları maksillanın transvers büyüme paterninin, boy uzunluğuyla ilgili büyüme atılımı ve büyümenin tamamlanmasını gösteren grafikteki eğriye benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, pubertal atılımdan önce ve sonra tedavi edilen hastalar arasındaki olası farklılıkları tespit edebilmek için rapid maksiller ekspansiyon tedavisi sonuçları iskeletsel maturasyon evresi dikkate alınarak değerlendirilmelidir¹⁶⁷.

Baccetti¹⁶⁷ yapmış olduğu çalışmada, erken dönemde rapid maksiller ekspansiyon tedavisi gören grupta lateronasal ve maksiller genişlikteki artışı, geç dönemde tedavi edilen gruptan daha fazla bulmuştur. Pubertal büyüme atılımından önce RME uygulanan hastalarda iskeletsel düzeyde, maksiller ve sirkümmaksiller yapılarda daha etkili uzun dönem değişiklikler elde edilmiştir. RME pubertal atılımdan sonra uygulanırsa, maksillanın ekspansiyona adaptasyonu iskeletsel düzeyden dentoalveolar düzeye kaymaktadır.

Ekspansiyon, bireyin maturasyon dönemine göre farklı mekanizmalarla sağlanmaktadır. Yani erken tedavi edilen bireylerde (pubertal pik öncesi) daha çok iskeletsel kaynaklı iken, geç tedavi edilen bireylerde (pubertal pik sonrası) ekspansiyon

büyük oranda dentoalveolar kaynaklıdır. Çünkü sutural iskeletsel yapılarda yaşla beraber artan kalsifikasyonla, maksiller seperasyona karşı sirkümmaksiller yapıların direnci artar. Bu sebeple, pubertal büyüme atılımı öncesindeki bireylerde, maksiller seperasyonun fulkrum eksenini frontomaksiller sutura hizasındayken, adölesanlarda bu eksen daha aşağıdadır¹⁵.

Hastanın iskeletsel büyüme dönemi pubertal pik öncesinde iken rapid maksiller ekspansiyon yapılırsa transvers düzlemde daha fazla iskeletsel değişiklik elde edilmektedir. Bu klinik bilgiler Melsen' in¹⁶⁸ yaptığı çalışmada elde ettiği histolojik verilerle örtüşmektedir. Melsen, maksillanın her iki yarısı arasındaki interdijitasyon derecesi daha az olduğu için, preadölesan hastalarda mekanik stimulusa midpalatal suturun verdiği cevabın daha yüksek olduğunu bulmuştur. Wertz ve Dreskin²⁵ de daha büyük ve kalıcı ortopedik değişikliklerin 12 yaş altı hastalarda elde edildiğini bildirmiştir.

3 MATERYAL VE METOT

Çalışmamız deneysel, radyolojik ve histolojik olmak üzere üç bölüm altında planlandı. Çalışmamızın deneysel kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'nda, radyolojik kısmı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Anabilim Dalı'nda, histolojik kısmı ise Sivas Numune Hastanesi Patoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada 12 haftalık, ağırlıkları 200 ± 10 gram arasında değişen 32 erkek ve 32 dişi Wistar ratı kullanıldı. Çalışmada kullanılan denekler veteriner hekim tarafından kontrol edildi ve genel sağlık durumlarının iyi olduğuna dair onay alındı.

Grup 1: Dişi kontrol grubu (n=8). Bu gruba herhangi bir cerrahi ve hormonal müdahale yapılmadı.

Grup 2: Dişi sham grubu (n=8). Bu gruba genel anestezi altında laparotomi yapıldı ama ooferektomi yapılmadan batin kapatıldı.

Grup 3: Dişi ooferektomi grubu (n=8): Bu gruba genel anestezi altında laparotomi sonrası bilateral ooferektomi yapıldı.

Grup 4: Dişi ooferektomi ve 17β -östradiol grubu (n=8): Bu gruba genel anestezi altında laparotomi sonrası bilateral ooferektomi yapıp 4 hafta sonra E2 tedavisine başlandı.

Grup 5: Erkek kontrol grubu (n=8): Bu gruba herhangi bir cerrahi ve hormonal müdahale yapılmadı.

Grup 6: Erkek sham grubu (n=8): Bu gruba genel anestezi altında sadece skrotum kesisi yapıldı.

Grup 7: Erkek orşiektomi grubu (n=8): Bu gruba genel anestezi altında skrotum kesisi sonrası bilateral orşiektomi yapıldı.

Grup 8: Erkek orşiektomi ve testosteron grubu (n=8): Bu gruba genel anestezi altında laparotomi sonrası bilateral orşiektomi yapıp 4 hafta sonra testosteron tedavisine başlandı.

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi' nin etik kurulu tarafından 02.12.2010 ve 99 sayılı karar ile onaylandı.



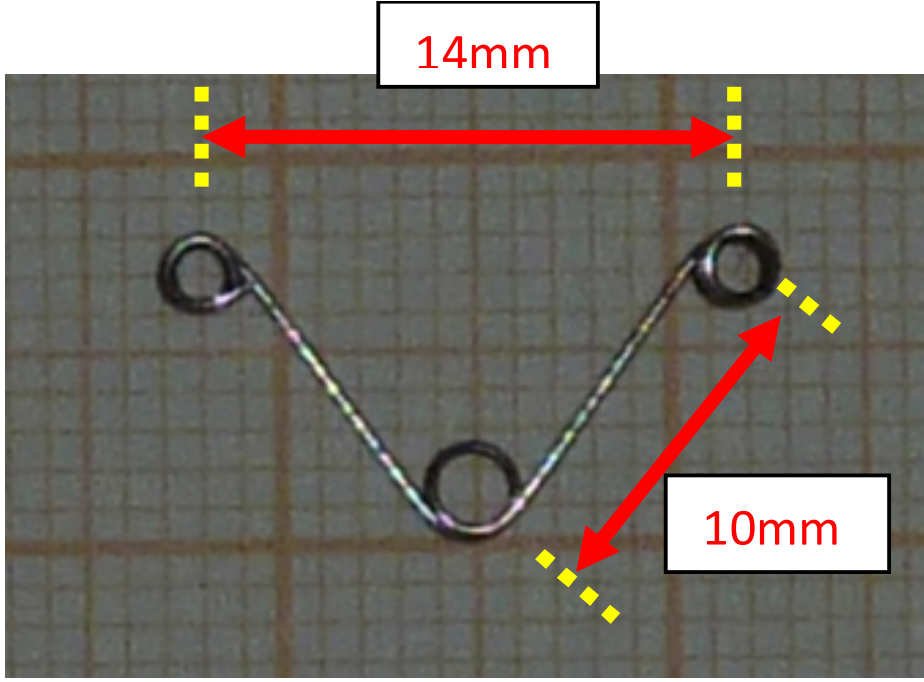
Şekil 3-1: Aparey uygulanan ratın kesici dişlerinin görünümü

3.1 Ekspansiyon Aygıtı

Çalışmada 0,35 mm' lik paslanmaz çelik telden (Dentaurum) yapılmış zemberek kullanılmıştır. Ortopedik kuvvet oluşturmak için kullanılan aparey, Storey¹⁶⁹, Stark ve Sinclair¹⁷⁰ tarafından kullanılan apareyler rehber alınarak hazırlanmıştır. Aparey 0.35 mm paslanmaz çelik telden milimetrik kağıt üzerinde hazırlanarak, zembereğin heliksi tweed pensinin kalın ucu ile tek sarımlı olarak büküm verilmiştir. Zembereğin heliksi 2 mm çapında olup; dış kollar arasındaki mesafe 14 mm ve kol ile heliks arasındaki mesafe 10mm dir. Aparey, heliksin iç kısımları birbirine değdirildiğinde 120 g kuvvet verecek şekilde, kesici dişlerin distallerine yerleştirildiğinde ise 70 g olacak şekilde

ayarlanmıştır. Aparent kesici dişlerin distal yzeylerine retansiyon olukları açılıp, aparentin kollarındaki heliksler ligatür teli ile adapte edilmiştir.

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



şekil 3-2: Kullanılan ekspansiyon aparenti



Şekil 3-3: Retansiyon oluklarının hazırlanışı



Şekil 3-4: Aparenin yerleştirilmiş hali



Şekil 3-5: 7 günlük günlük ekspansiyon sonrası ve springin pasifleştirilmiş hali

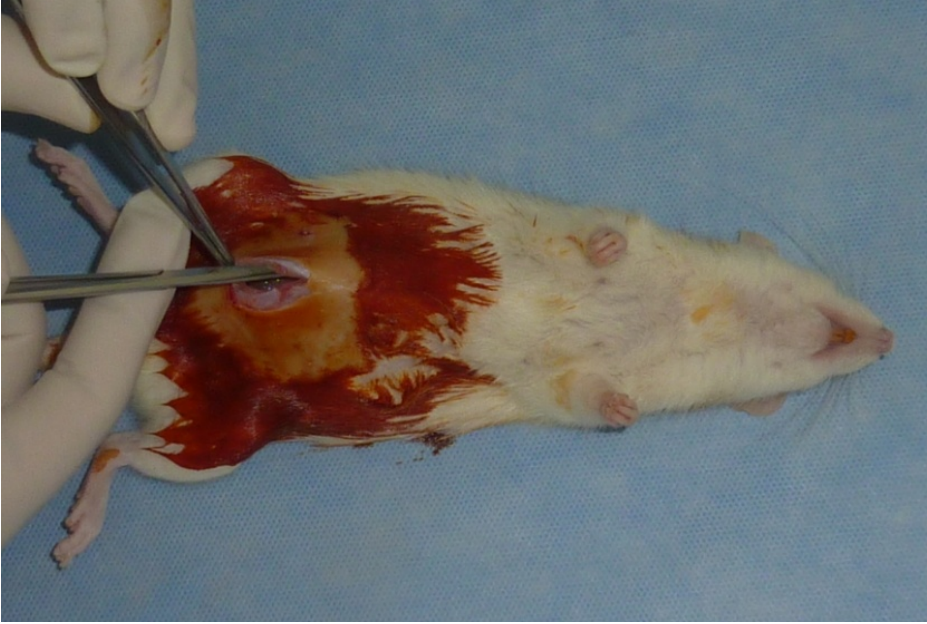
3.2 Cerrahi İşlemler

Dişi laparotomi ve ooforektomi, erkek skrotum kesisi ve orşiektomi işlemleri genel anestezi altında yapılmıştır. Genel anestezi için Xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul) 3 mg/kg im. ve Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı-Warner Lambert, İstanbul) 90 mg/kg im. ilaçları kullanılmıştır.

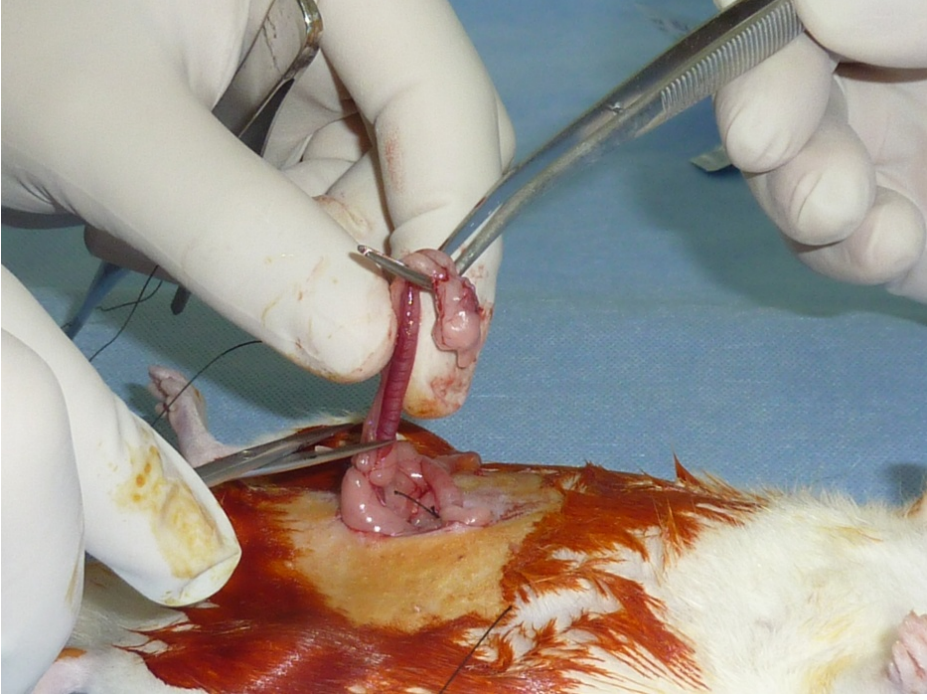
Genel sterilizasyon kurallarına uyularak yapılan laparotomi işleminde göbek altı median kesi yardımı ile batin boşluğu açılmıştır. Ooforektomi yapılacak sıçanlarda bu işleme ilave olarak bilateral ooforektomi yapılmıştır. Ooforektomi ve batin kesi yerleri cerrahi usullere uygun olarak kapatılmıştır.



Şekil 3-6: Cerrahi alanın temizlenmesi



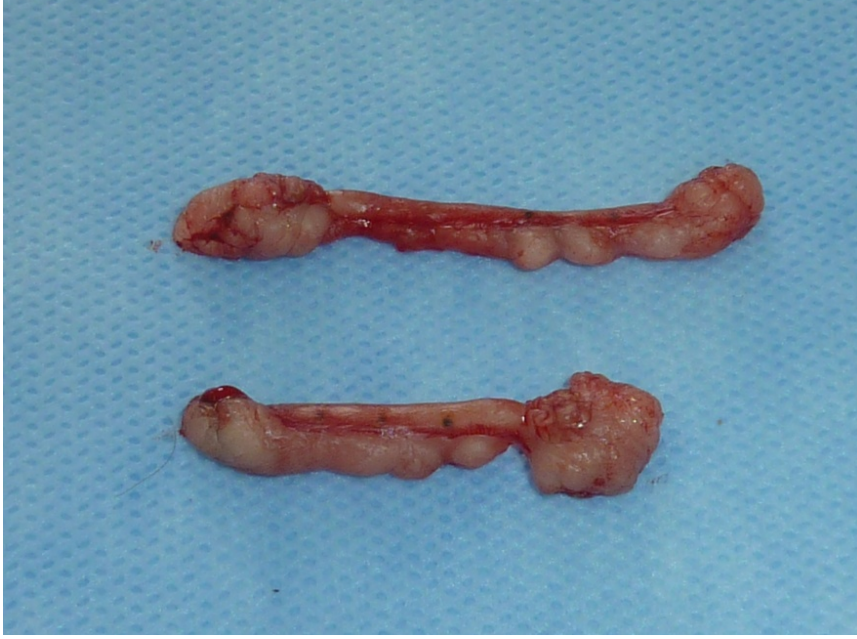
Şekil 3-7: Laparotomi işleminde yapılan median kesi



Şekil 3-8: Overlerin eksizyonu



Şekil 3-9: Batının kapatılması



Şekil 3-10: Eksize edilen overler

Erkek sıçanlarda genel sterilizasyon kurallarına uyularak skrotum kesisi yapılarak cerrahi usullere uygun şekilde kapatılmıştır. Orşiektomi yapılacak sıçanlarda buna ilave olarak bilateral orşiektomi yapılmış ve kesi yeri cerrahi usullere uygun olarak kapatılmıştır.



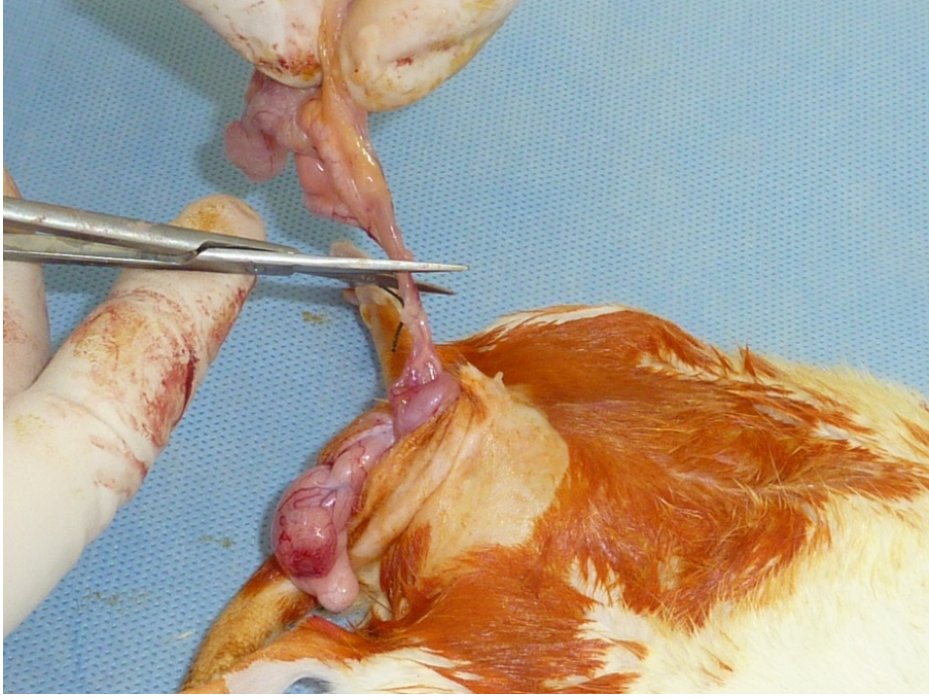
Şekil 3-11: Cerrahi alanın temizlenmesi



Şekil 3-12: Skrotum kesisi



Şekil 3-13: Eksize edilen testisler



Şekil 3-14: Testislerin eksizyonu



Şekil 3-15: Skrotumun kapatılması

Postoperatif bakım döneminde deneklere analjezik olarak Carprofen 4 mg/kg (Rimadyl, Pfizer, New York, Illiniosis, ABD) s.c. ve antibakteriyel olarak Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche, Basel, İsviçre) i.m. yolla 5 gün boyunca uygulanmıştır.

Bütün ratlardan ekspansiyon işlemine başlamadan önce 2 ml kan örnekleri alınmış ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serbest testosteron ve östrojen seviyeleri ölçülerek yapılan cerrahi işlemlerin geçerliliği teyit edilmiştir.

3.3 Operasyon Sonrası Bakım ve Latent Dönem

Tüm denekler operasyondan sonra her grup ayrı ayrı kafeslere alınarak veteriner hekim gözetimi altında tutuldu. Post operatif dönemde deneklere analjezik olarak Carprofen 4 mg/kg (Rimadyl, Pfizer, New York, Illiniosis, ABD) subkütan ve antibakteriyel olarak Ceftriaxon 25 mg/kg (Rocephin, Roche, Basel, İsviçre) intramusküler yolla 5 gün boyunca uygulandı.

Bu süre içerisinde yara bölgesinin cilt antiseptiği ile günlük olarak pansumanı yapıldı. Denekler deney süresince oda ısısında gündüzleri loş, geceleri karanlık bir ortamda tutulmuştur. Apareylerin yerinden çıkması ve dişlerin kırılması ihtimaline karşı, yem peletleri su ile yumuşatılarak deneklerin beslenmesi sağlanmıştır.

3.4 Hormon Tedavileri

Hormon tedavisine erkek ve dişi sıçanlarda cerrahi işlemlerden 4 hafta sonra başlanmıştır. DOÖ grubuna 17beta östradiol (Estrofem, tablet 2 mg, Novo Nordisk, İstanbul) 0,1 mg/kg/gün dozunda gastrik lavaj yoluyla, serum fizyolojik ile karıştırılarak 1 ml/gün olacak şekilde her gün uygulanmıştır.

EOT grubuna testosteron (Sustanon-250, Organon, Hollanda) 4 mg/kg orşiektomiden 4 hafta sonra uygulanmaya başlandı ve 4 mg/kg, im beş günde 1 doz olarak uygulanmaya devam edildi. Testosteron, susam yağı ile karıştırılarak doz ayarlandı.

3.5 Deneyisel işlem

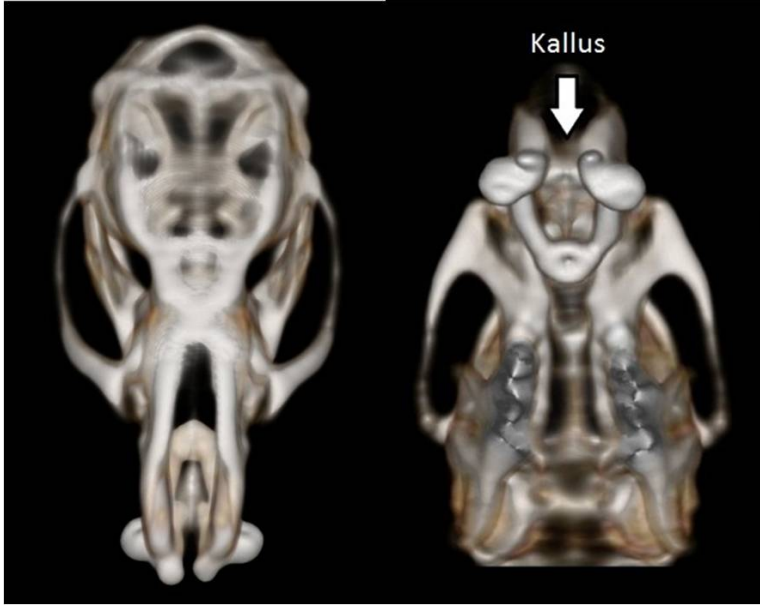
Tüm deney gruplarındaki sıçanlarda yukarıda bahsedilen cerrahi işlemlerden 4 hafta sonra 0,35 mm' lik paslanmaz çelik telden bükülmüş zemberek üst kesici dişlere bağlanarak üst çenede ekspansiyona başlandı. 7 Günlük aktif ekspansiyondan sonra apareyler pasif hale getirilerek 5 gün retansiyonda tutuldu. Bu şekilde ekspansiyona başlandığı gün DOÖ ve EOT gruplarındaki sıçanlara hormon uygulamasına başlandı. Deney süresi sonunda tüm sıçanlar 200 mg/kg sodyum pentobarbital (Pentothal, Abbott, ABD) ile sakrifiye edilerek maksillaları çıkarıldı ve % 10' luk formalin solüsyonuna koyuldu. Nüks ihtimaline karşı apareyler fiksasyon işlemi tamamlandıktan sonra çıkarıldı.

3.6 Örneklerin İncelenmesi

3.6.1 Radyolojik Değerlendirme

Çalışmadaki sutural ekspansiyon sonrası oluşan yeni kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi için Cumhuriyet Üniversitesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı' nda bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüler elde edildi. Ekspansiyon sonrası (T0) ve retansiyon sonrası (T1) alınan BT görüntüleri ile midpalatal suturdaki açılma ile oluşan yeni kemiğin yoğunluğu hesaplandı. Şekil 3-16' da ekspansiyon bölgesinde oluşan kallus dokusu gösterilmiştir.

BT cihazında (Toshiba CX Aquilion 64 Dedektör) ratlar yüzüstü pozisyonda gantriye yerleştirildi. 0,5 mm kalınlığında aralıksız aksiyal kesitler alındı. Bu kesitler daha sonra Tera Recon Workstation' a aktarıldı ve Aquarius Intution Edition ver. 4.4.6 programında incelendi. Elde edilen görüntüler aksiyal, koronal, sagital ve 3 boyutlu olarak değerlendirilerek kemik yoğunluğu hesaplandı (Şekil 3-16)



Şekil 3-16: Suture bölgesinde oluşan kallus dokusu

3.6.2 Histolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Gruplardan elde edilen maksiller suture örnekleri % 10' luk formaldehit içinde 24 saat tespit edildi. Örnekler Osteosoft (Merck) dekalsifikasyon solüsyonunda oda ısısında 7 gün süreyle günlük kontrol edilerek dekalsifiye edildiler.



Şekil 3-17: Dekalsifiye edilmiş maksilla örneği

Parafine gömülecek dekalsifiye edilmiş maksilla çalışma bölgeleri örneklerinden bistüri vasıtası ile makroskobik kesitler alındı.



Şekil 3-18: Maksilla çalışma bölgelerinin makroskobik kesitleri

Distile su ile yıkanan örnekler, Leica TP 300S doku takip cihazında takipleri yapılarak parafine gömüldü ve parafin bloklar oluşturuldu. Doku takip cihazının protokolü Çizelge 3-1' de gösterilmiştir.

Çizelge 3-1: Doku Takip Protokolü

Formol	5 dk
Çeşme Suyu	5 dk
Alkol	1 saat
Alkol	1 saat
Alkol	1 saat
Alkol	1 saat
Alkol	1 saat
Alkol	1 saat
Ksilol	1 saat
Ksilol	1 saat 15 dk
Parafin	1 saat 5 dk
Parafin	1 saat 30 dk

Bloklardan alınan 3-5 µm kalınlıktaki kesitler histolojik değerlendirme için etüvde 1 saat bekletildikten sonra Shandon Varistain Gemini marka rutin boyama cihazında Hematoksilen Eozin (HE) boyaması yapıldı. Cihazın HE boyama protokolü Çizelge 3-2' de gösterilmiştir.

Çizelge 3-2: Hematoksilen-Eosin Boyama Protokolü

Ksilen	00.00
Ksilen	3 dk
Ksilen	3 dk
Alkol	2 dk
Alkol	2 dk
Alkol	2 dk
Akar su ile yıkama	3 dk
Hematoksilen	7 dk
Akar su ile yıkama	1.30 dk
Asit alkol	00.10 sn
Akar su ile yıkama	1 dk
Bluing reagent	00.30 sn
Akar su ile yıkama	1 dk
Alkolik Eozin	1 dk
Akar su ile yıkama	1 dk
Alkol	2 dk
Alkol	2 dk
Alkol	2 dk
Isıtıcı istasyonu	5 dk
Ksilen	5 dk
Ksilen	5 dk
Ksilen	00.00

Aynı dokulardan alınan dört ayrı kesitte etüvde deparafinizasyonu yapıldıktan sonra Bond-Max Leica İmmünohistokimya (İHK) boyama cihazında TGF-β, Osteonectin, Osteocalcin ve VEGF primer antikorları ile İHK boyama yapıldı. İHK boyama protokolü Çizelge 3-3' de belirtilmiştir.

Çizelge 3-3: İHK Boyama Protokolü

No Reagent	30 dk	60 C
Bond Dewax Sol.	0 dk	72 C
Bond Dewax Sol.	0 dk	72 C
Bond Dewax Sol.	0 dk	
Alkol	0 dk	
Alkol	0 dk	
Alkol	0 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	
Bond Wash Sol.	5 dk	
Bond Er Sol. 2	0 dk	
Bond Er Sol. 2	0 dk	
Bond Er Sol. 2	20 dk	100 C
Bond Er Sol. 2	12 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	35 C
Bond Wash Sol.	0 dk	35 C
Bond Wash Sol.	0 dk	35 C
Bond Wash Sol.	3 dk	
Peroxide Block	17 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	
Primer Antikor	25 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	
Bond Wash Sol.	6 dk	
Bond Wash Sol.	7 dk	
Post Primary	8 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	
Bond Wash Sol.	5 dk	
Bond Wash Sol.	5 dk	

Polymer	8 dk	
Bond Wash Sol.	0 dk	
Bond Wash Sol.	4 dk	
Deionized Water	2 dk	
Mixed Dab Refine	0 dk	
Mixed Dab Refine	4 dk	
Deionized Water	0 dk	
Deionized Water	5 dk	
Deionized Water	5 dk	
Hematoxylein	5 dk	
Deionized Water	5 dk	
Bond Wash Sol.	1 dk	
Deionized Water	0 dk	

NOT: NCL-O-Nectin: ER1 (Sitrat Buffer) - 20 dk

NCLTGF- β : ER1 (Sitrat Buffer) - 20 dk

AntiVEGF: ER1 (Sitrat Buffer) - 20 dk

Osteocalcin: ER2 (EDTA Buffer) - 20 dk

Histokimyasal ve İHK yöntemlerle boyanan kesitler, Nikon E-600 Bx40 marka ışık mikroskobu altında x40 objektif ile incelenmiştir.

Çizelge 3-4: İHK boyamada kullanılan malzemeler

MALZEME	FİRMA	ÜRÜN KODU	ÜLKE	CLONE
Detection Kit	Leica			
Monoklonal mouse anti-TGF- β	Novacastra	NCL-TGFB	İngiltere	TGFB17
Monoklonal mouse anti-Osteonectin	Novacastra	NCL-O-Nectin	İngiltere	15G12
Polyclonal rabbit anti-VEGF	Biogenex	AR483-5R AR483-10R PU483-UP	İngiltere	VEGF165
Polyclonal rabbit anti-osteocalcin	Santa Cruz Biotechnology		Hollanda	FL-100

4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

64 Denek üzerinde farklı ölçüm zamanlarında elde edilen mesafe, yoğunluk ve histolojik veriler SPSS (Ver. 16) programına yüklenerek istatistiksel analiz yapılmıştır.

Klinik olarak ekspansiyon miktarının ölçüldüğü verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi ve grupların ikişerli karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Deneklerde ekspansiyon dönemi sonrası (T0) ve retansiyon dönemi sonrası (T1) oluşan kemik yoğunluk miktarlarının karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi ve grupların ikişerli karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Deneklerde retansiyon dönemi sonunda histolojik olarak elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi ve grupların ikişerli karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Verilerimiz tablolarda radyolojik değerlendirme için aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, histolojik değerlendirme için aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

5 BULGULAR

5.1 Klinik Bulgular

Yapılan klinik değerlendirmede, deneklerin ekspansiyon uygulamasını genel olarak iyi tolere ettiği ve kullanılan ekspansiyon zembereğinin başarılı olduğu görüldü. Cerrahi işlem yapılan deneklerde 5-10 g ağırlık azalması görüldü, ancak daha sonra normal kilo alımına devam ettikleri ve sağlık durumlarının iyi olduğu gözlemlendi. Bütün deney süresi boyunca 6 denek kaybedildi ve yerine yenileri alındı.

5.2 Ekspansiyon ve kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi (BT Bulguları)

Gruplara ait ekspansiyon değerleri karşılaştırıldığında değerler önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Dişı ratlara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1-3, Grup 2-3, Grup 3-4 arasındaki fark önemli bulunurken diğer gruplar arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 5-1).

Aynı şekilde erkek ratlara ait değerler karşılaştırıldığında Grup 5-7, Grup 6-7, Grup 7-8 arasındaki fark önemli bulunurken diğer gruplar arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 5-2).

Gruplara ait kemik yoğunluk değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$) Gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında Grup 1-3, Grup 1-4, Grup 2-3, Grup 2-4, Grup 3-4 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 1-2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 5-1).

Aynı şekilde Grup 5-7, Grup 5-8, Grup 6-7, Grup 6-8, Grup 7-8 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$), Grup 5-6 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 5-2).

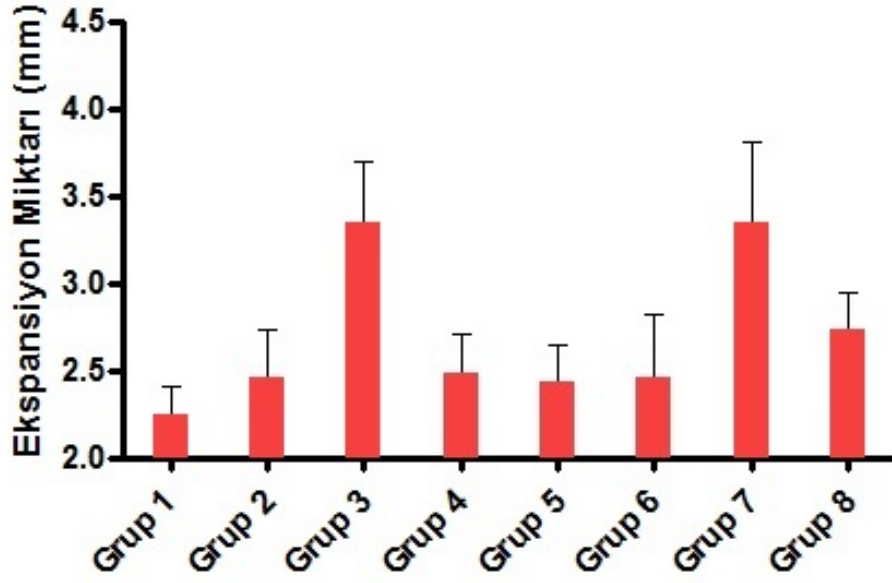
Çizelge 5-1: Dişi gruplara ait ekspansiyon (mm) ve yoğunluk değerleri (Hounsfield unit)

Gruplar (Dişi)	Ekspansiyon miktarı X±S	Yoğunluk (T0) X±S	Yoğunluk (T1) X±S
Grup 1	2,24 ± 0,17	774,75 ± 31,08	840,25 ± 15,52
Grup 2	2,46 ± 0,27	797,00 ± 42,34	866,00 ± 46,18
Grup 3	3,34 ± 0,36	580,25 ± 32,06	616,50 ± 28,39
Grup 4	2,48 ± 0,23	880,75 ± 33,37	1060,90 ± 83,92
SONUÇ	KW= 19,26 p= 0,001	KW= 25,82 p=0,001	KW= 26,90 p=0,001

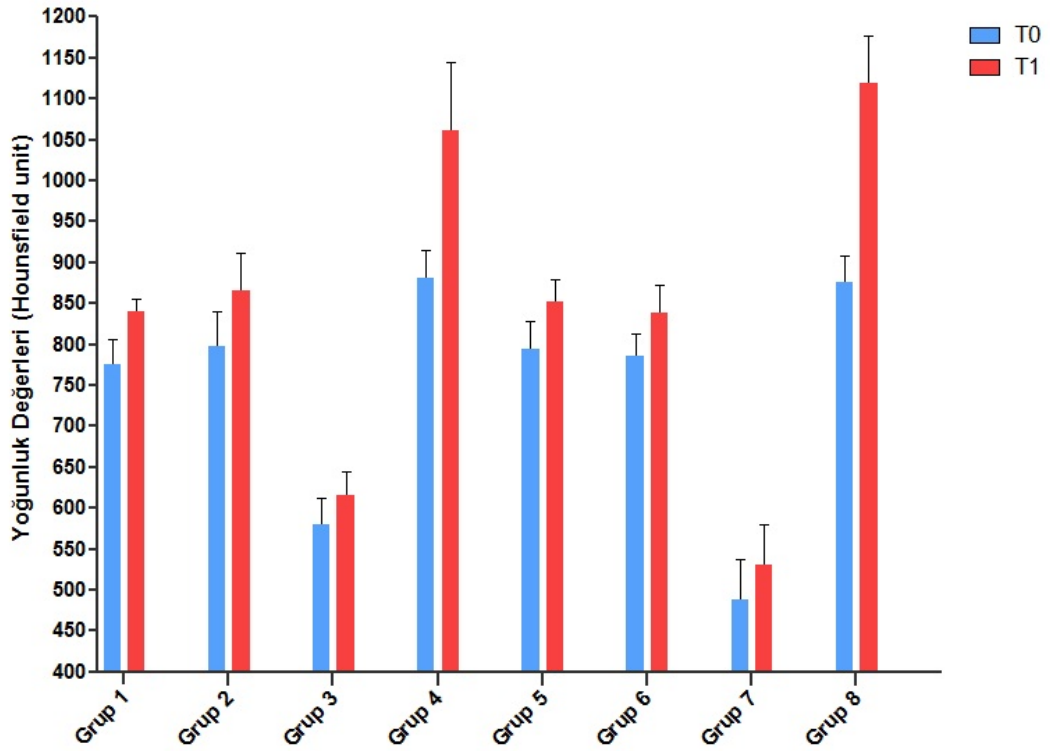
Çizelge 5-2: Erkek gruplara ait ekspansiyon (mm) ve yoğunluk değerleri (Hounsfield unit)

Gruplar (Erkek)	Ekspansiyon miktarı X±S	Yoğunluk (T0) X±S	Yoğunluk (T1) X±S
Grup 5	2,43 ± 0,22	794,38 ± 33,87	851,40 ± 28,50
Grup 6	2,46 ± 0,36	785,88 ± 26,40	838,50 ± 34,19
Grup 7	3,34 ± 0,47	488,12 ± 50,01	530,50 ± 49,57
Grup 8	2,73 ± 0,22	875,50 ± 31,96	1118,60 ± 57,54
SONUÇ	KW=15,58 p= 0,001	KW=26,14 p=0,001	KW=26,29 p=0,001

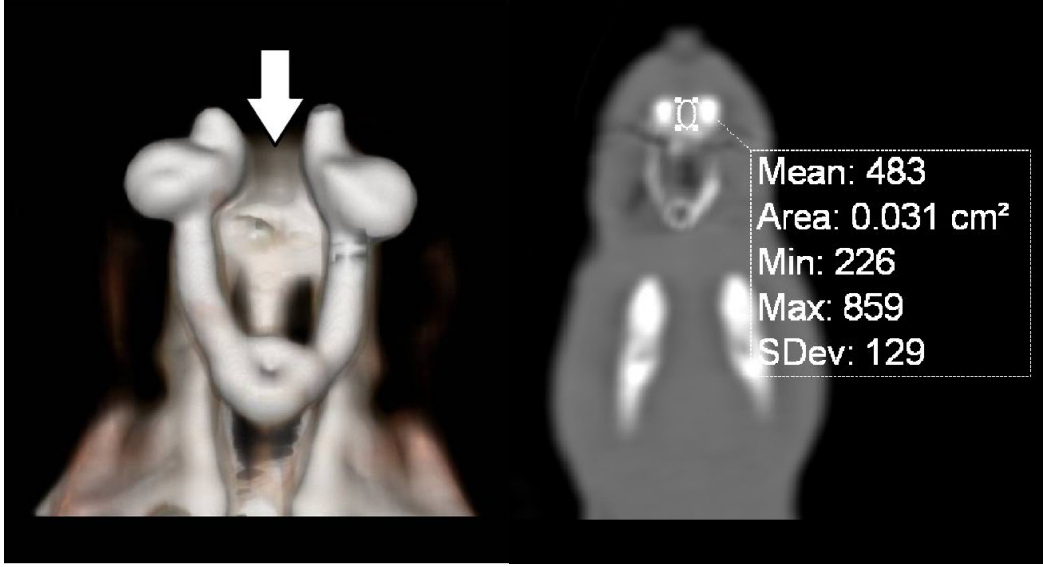
Dişi ve erkek bütün gruplara ait ekspansiyon dönemi sonrası (T0) ve retansiyon dönemi sonrası (T2) yoğunluk ölçüm değerleri karşılaştırıldığında p=0,012, iki ölçüm değeri arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0,05).



Çizelge 5-3: Gruplara ait ekspansiyon değerleri



Çizelge 5-4: Gruplara ait yoğunluk değerleri



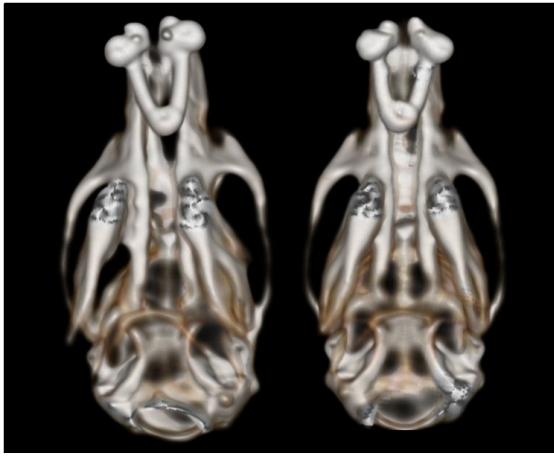
Şekil 5-1: Tomografi kesitlerinden yeni oluşan kemik yoğunluğunun belirlenmesi



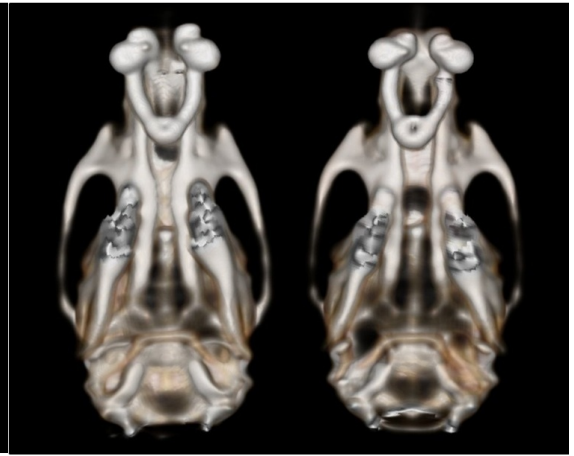
Şekil 5-2: Grup 1 (T0 ve T1)



Şekil 5-3: Grup 2 (T0 ve T1)



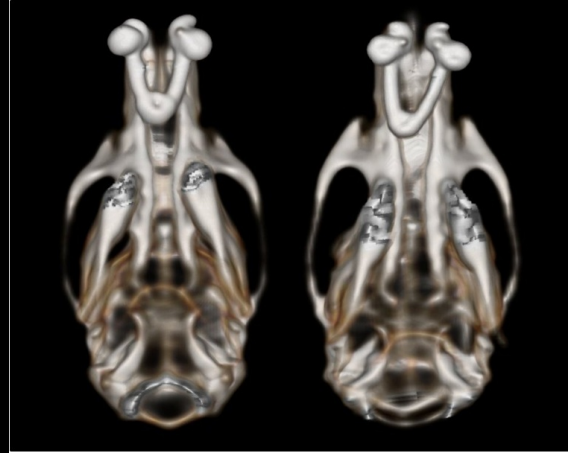
Şekil 5-4: Grup 3 (T0 ve T1)



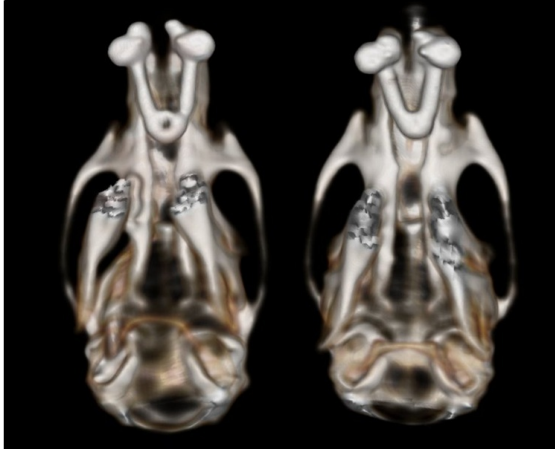
Şekil 5-5: Grup 4 (T0 ve T1)



Şekil 5-6: Grup 5 (T0 ve T1)



Şekil 5-7: Grup 6 (T0 ve T1)



Şekil 5-8: Grup 7 (T0 ve T1)



Şekil 5-9: Grup 8 (T0 ve T1)

5.3 Histolojik Bulgular

HE boyaması ile değerlendirilen kesitler, anti-osteonectin, anti-osteocalcin, anti-VEGF ve anti-TGF- β primer antikorları ile indirekt İHK yöntemle boyanıp incelenerek immünoreaktivite dağılımları değerlendirilmiştir. Gruplara ait histolojik değerlendirme sonuçları Çizelge 5-5' de, osteonectin ve osteocalcin immünoreaktiviteleri Çizelge 5-6' da, VEGF ve TGF- β immünoreaktiviteleri Çizelge 5-7' de belirtilmiştir.

Gruplara ait osteokalsin, osteonektin, TGF- β ve VEGF değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında dişilerde Grup 1-3, Grup 1-4, Grup 2-3, Grup 3-4 arasındaki fark

önemli bulunurken Grup 1-2 arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Erkeklerde ise Grup 5-7, Grup 5-8, Grup 6-7, Grup 7-8 arasındaki fark önemli bulunurken ($p<0,05$) Grup 5-6 arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 5-8).

Çizelge 5-5: Histolojik Değerlendirme

GRUPLAR	Osteoblast sayısı	Damarlanma
Grup 1	++	++
Grup 2	++	++
Grup 3	+	+
Grup 4	+++	+++
Grup 5	++	++
Grup 6	++	++
Grup 7	+	+
Grup 8	+++	+++

Aktif osteoblast sayısı: 1-10: + / 11-20: ++ / >20: +++

Damar genişliği: Dar: + / Orta Genişlikte: ++ / Geniş: +++ olarak skorlandı.

İHK boyanma şiddetleri yarı-kantitatif olarak değerlendirilerek boyanma şiddeti:

Minimal: + / Orta: ++ / Şiddetli: +++ olarak belirtildi.

Çizelge 5-6: İmmünohistokimyasal değerlendirme (Osteonectin, Osteocalcin)

GRUPLAR	OSTEONEKTİN		OSTEOKALSİN	
	Osteoblast	Bağ doku	Osteoblast	Bağ doku
Grup 1	++	++	++	++
Grup 2	++	++	++	++
Grup 3	+	+	+	+
Grup 4	+++	+++	+++	+++
Grup 5	++	++	++	++
Grup 6	++	++	++	++
Grup 7	+	+	+	+
Grup 8	+++	+++	+++	+++

Çizelge 5-7: İmmünohistokimyasal değerlendirme (VEGF, TGF-β)

GRUPLAR	VEGF		TGF-β	
	Osteoblast	Bağ doku	Osteoblast	Bağ doku
Grup 1	++	++	++	++
Grup 2	++	++	++	++
Grup 3	+	+	+	+
Grup 4	+++	+++	+++	+++
Grup 5	++	++	++	++
Grup 6	++	++	++	++
Grup 7	+	+	+	+
Grup 8	+++	+++	+++	+++

Çizelge 5-8: İmmünohistokimyasal değerler

GRUPLAR	Osteokalsin	Osteonektin	TGF-β	VEGF
Grup 1	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00
Grup 2	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00
Grup 3	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
Grup 4	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00
Grup 5	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00
Grup 6	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00
Grup 7	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
Grup 8	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00
SONUÇ	KW=31,00 p=0,001	KW=31,00 p=0,001	KW=31,00 p=0,001	KW=31,00 p=0,001

Dişi ratlardan (Grup 1, 2 ve 4) elde edilen midpalatal sutur örneklerinin boyalı kesitlerinden elde edilen görüntülerde, sutur boyunca yeni kemik oluşumu, sutur boyunca yerleşmiş aktif osteoblastlar ve genişlemiş kan damarları izlenmiştir. Grup 3' de ise aynı bulgular daha düşük düzeyde gerçekleşmiştir.

Grup 1 ve 2' de osteokalsin, osteonektin, TGF- β ve VEGF immünoreaktiviteleri değerlendirildiğinde osteoblastlarda ve sutur bağ dokusunda orta şiddette, Grup 3' de düşük şiddette ve Grup 4' de yüksek şiddette immünoreaktivite saptanmıştır.

(şekil 5-12/13/14/15).

HE ile boyanan kesitlerde oluşan yeni kemik doku miktarı değerlendirildiğinde Grup 1 ve 2' de orta, Grup 3' de en az ve Grup 4' de en fazla olduğu izlenmiştir

(şekil 5-11).

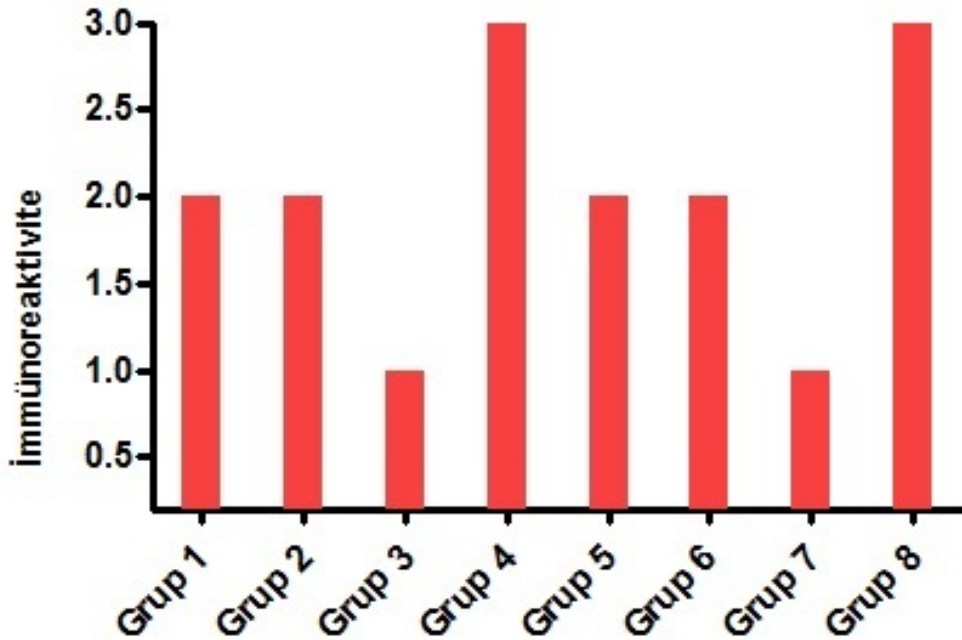
Primer antikorların her gruba ait immünohistokimyasal boyanmaları:

şekil 5-12 (Anti-osteokalsin),

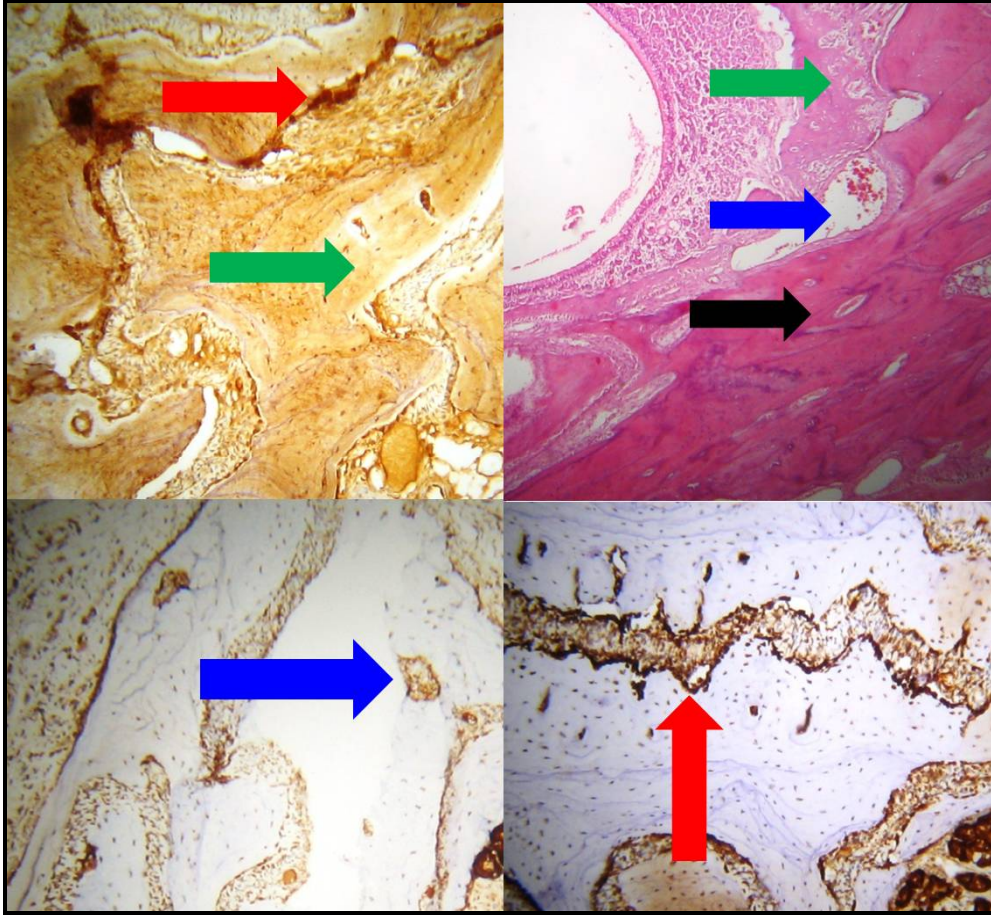
şekil 5-13 (Anti-osteonektin),

şekil 5-14 (Anti-TGF- β) ve

şekil 5-15 (Anti-VEGF)' de gösterilmiştir.



Çizelge 5-9: Gruplara ait immünoreaktivite değerleri



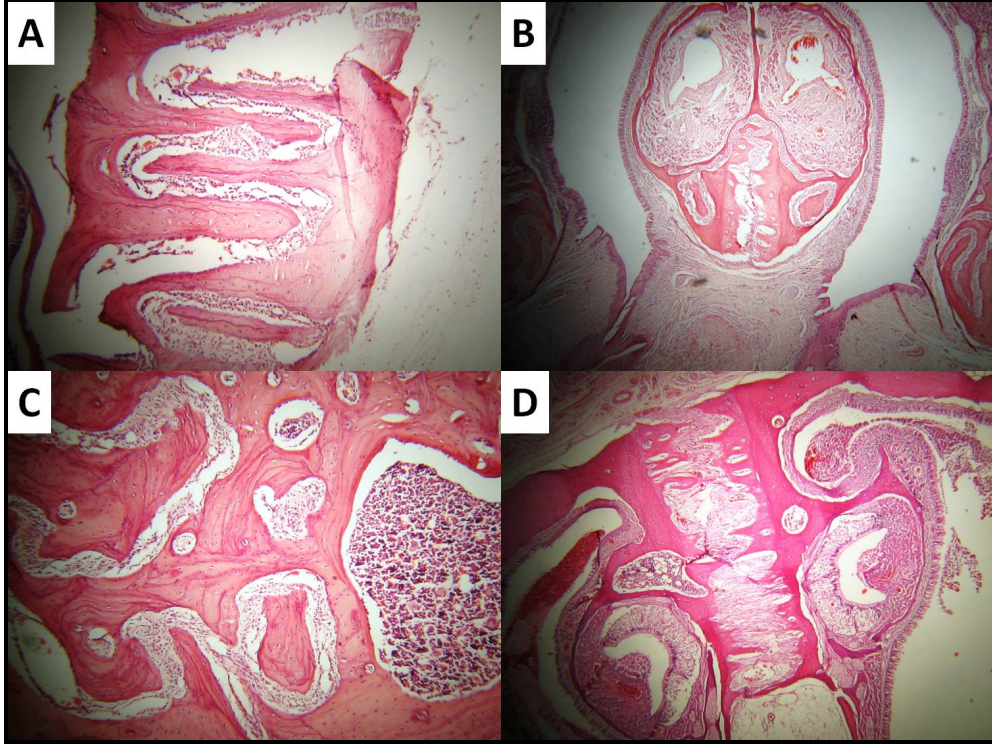
Şekil 5-10: Kesitlerdeki önemli yapılar

Kırmızı ok: Osteoblast

Mavi ok : Damar

Yeşil ok : Yeni kemik

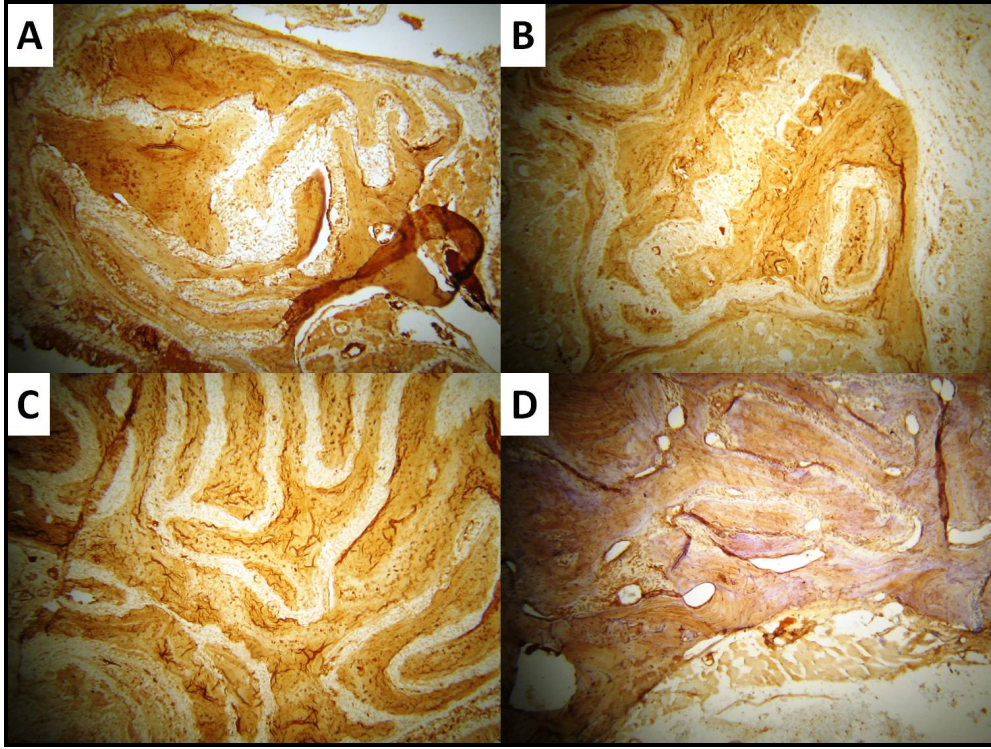
Siyah ok : Matür kemik



Şekil 5-11: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Boya: HE 10x10 büyütme

A: Grup 1 B: Grup 2 C: Grup 3 D: Grup 4

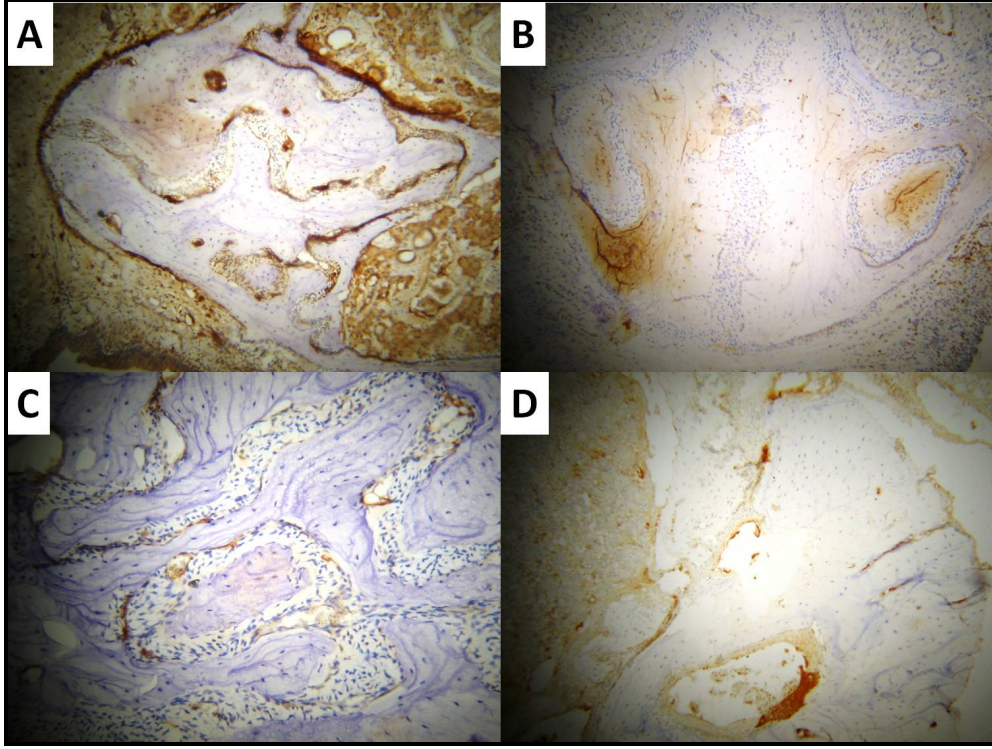


Şekil 5-12: Diş ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Pozitif immünoreaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: Osteokalsin A,B,C: 10x10 büyütme D: 20x10 büyütme

A: Grup 1 B: Grup 2 C: Grup 3 D: Grup 4

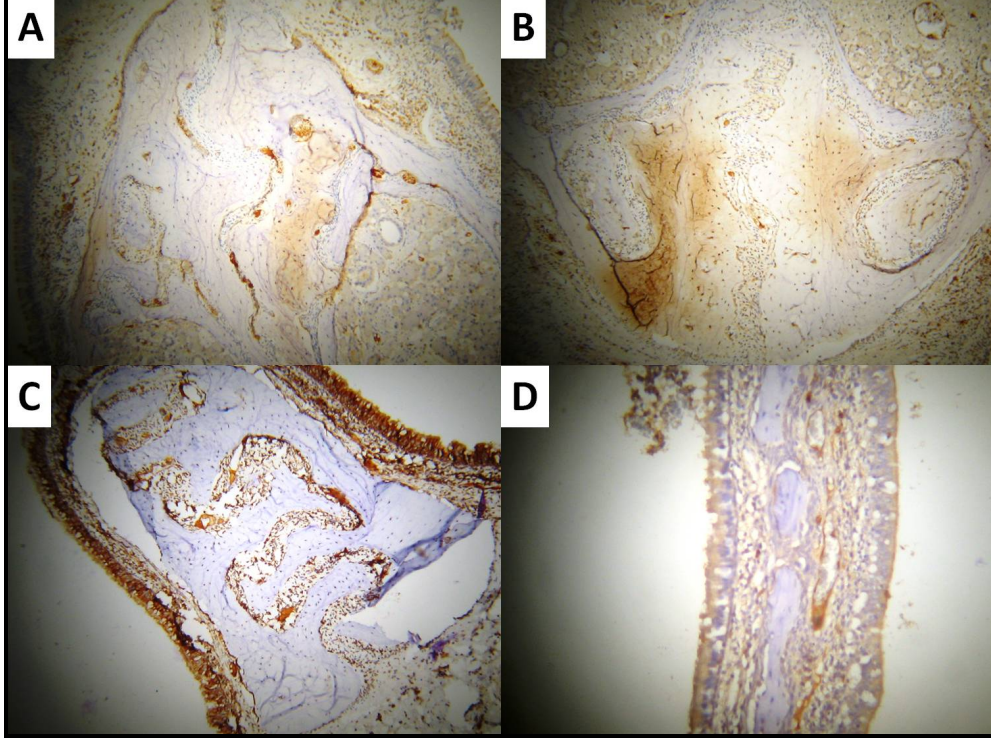


Şekil 5-13: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Pozitif immünoreaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: Osteonektin A,B,C: 10x10 büyütme D: 20x10 büyütme

A: Grup 1 B: Grup 2 C: Grup 3 D: Grup 4

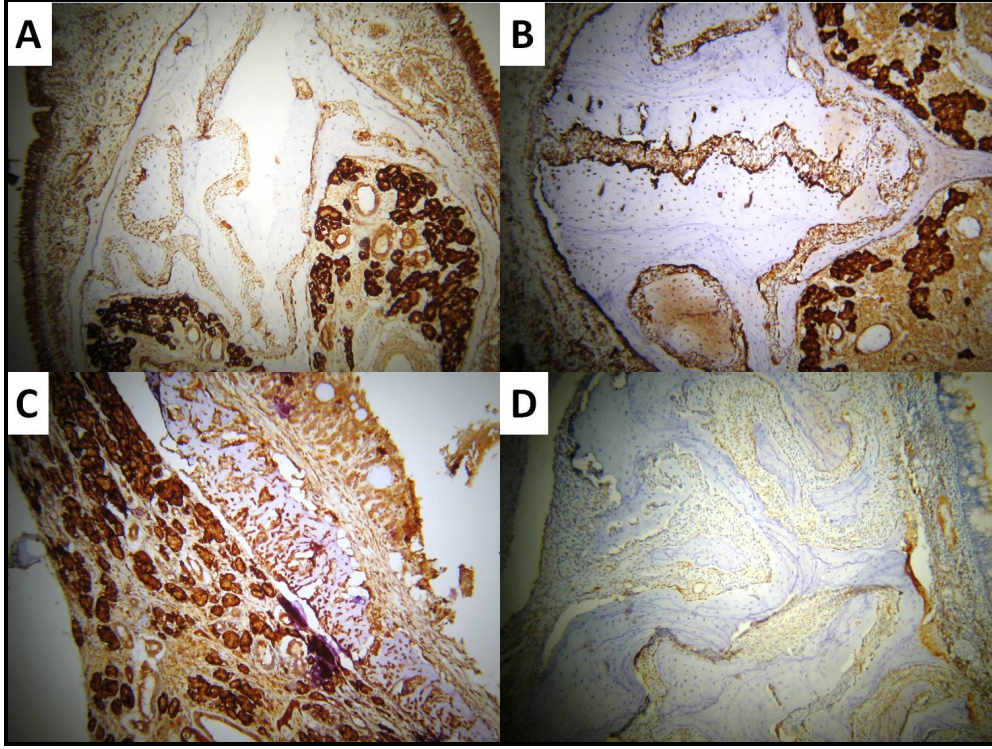


Şekil 5-14: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Pozitif immünoaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: TGF- β A: 20x10 büyütme B,C,D: 10x10 büyütme

A: Grup 1 B: Grup 2 C: Grup 3 D: Grup 4



Şekil 5-15: Dişi ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskobik kesitleri

Pozitif immünoreaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: VEGF A,B,C: 10x10 büyütme D: 20x10

A: Grup 1 B: Grup 2 C: Grup 3 D: Grup 4

Erkek ratlardan (Grup 5,6 ve 8) elde edilen midpalatal sutur örneklerinin boyalı kesitlerinden elde edilen görüntülerde, sutur boyunca yeni kemik oluşumu, sutur boyunca yerleşmiş aktif osteoblastlar ve genişlemiş kan damarları izlenmiştir. Grup 7' de ise aynı bulgular daha düşük düzeyde gerçekleşmiştir.

Grup 5 ve 6' da osteokalsin, osteonektin, TGF- β ve VEGF immünoaktiviteleri değerlendirildiğinde osteoblastlarda ve sutur bağ dokusunda orta şiddette, Grup 7' de düşük şiddette ve Grup 8' de yüksek şiddette immünoaktivite saptanmıştır

(Şekil 5-17/18/19/20).

HE ile boyanan kesitlerde oluşan yeni kemik doku miktarı değerlendirildiğinde Grup 5 ve 6' da orta, Grup 7' de en az ve Grup 8' de en fazla olduğu izlenmiştir

(Şekil 5-16).

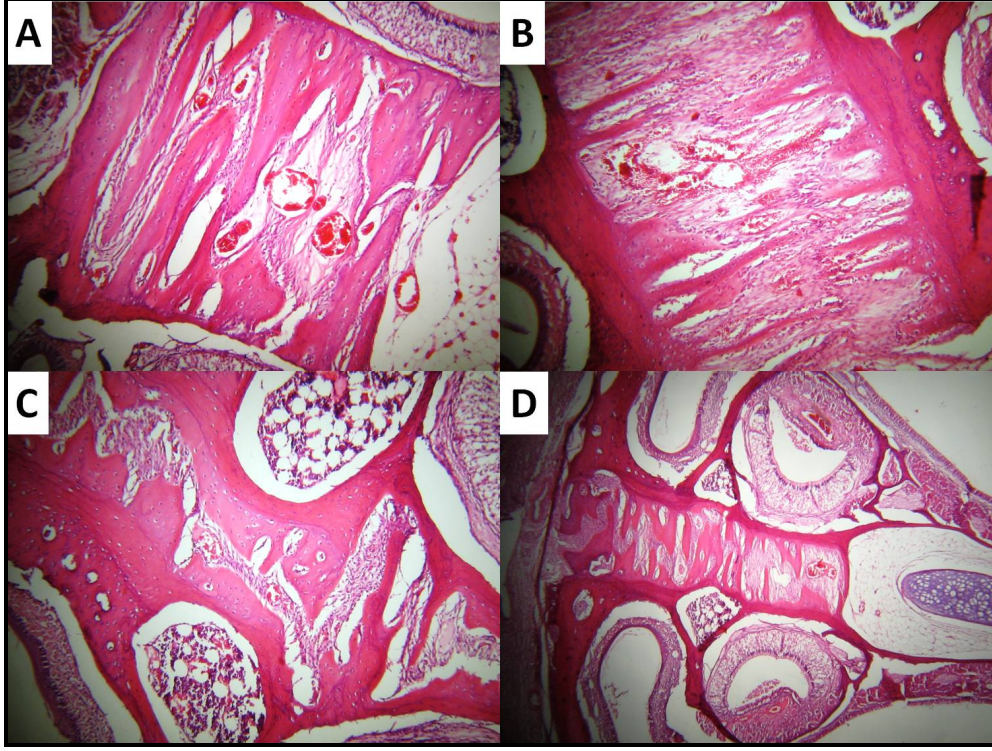
Primer antikorların her gruba ait immünohistokimyasal boyanmaları

Şekil 5-17 (Anti-osteokalsin),

Şekil 5-18 (Anti-osteonektin),

Şekil 5-19 (Anti-TGF- β) ve

Şekil 5-20 (Anti-VEGF)' de gösterilmiştir.

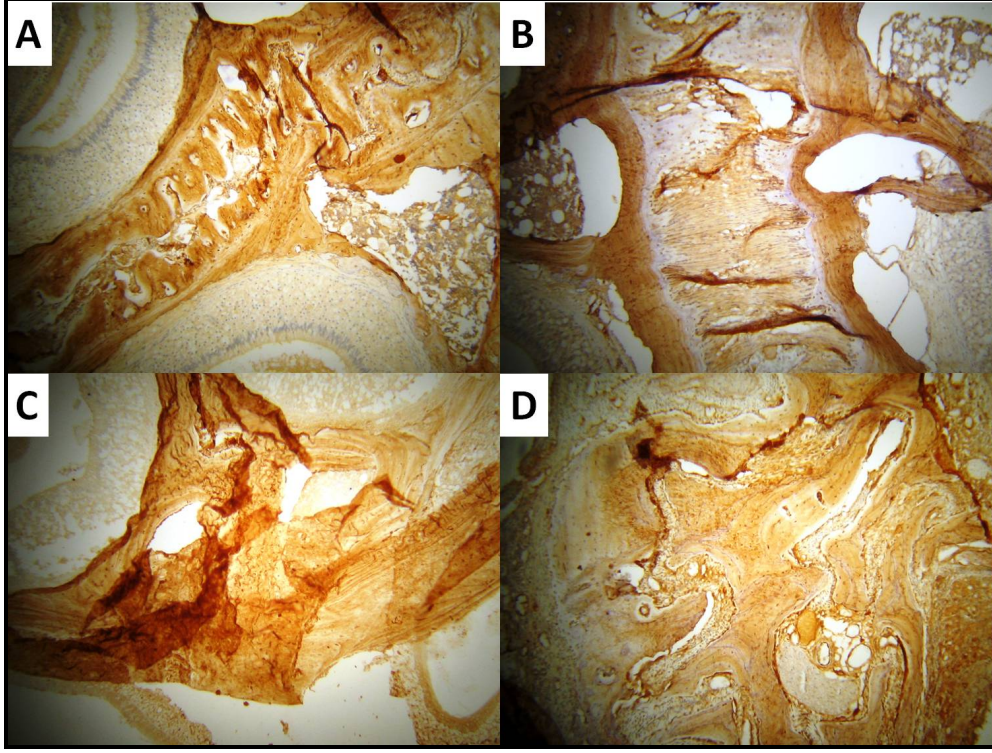


Şekil 5-16: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Pozitif immünoreaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: HE A: 20x10 büyütme B,C,D: 10x10 büyütme

A: Grup 5 B: Grup 6 C: Grup 7 D: Grup 8

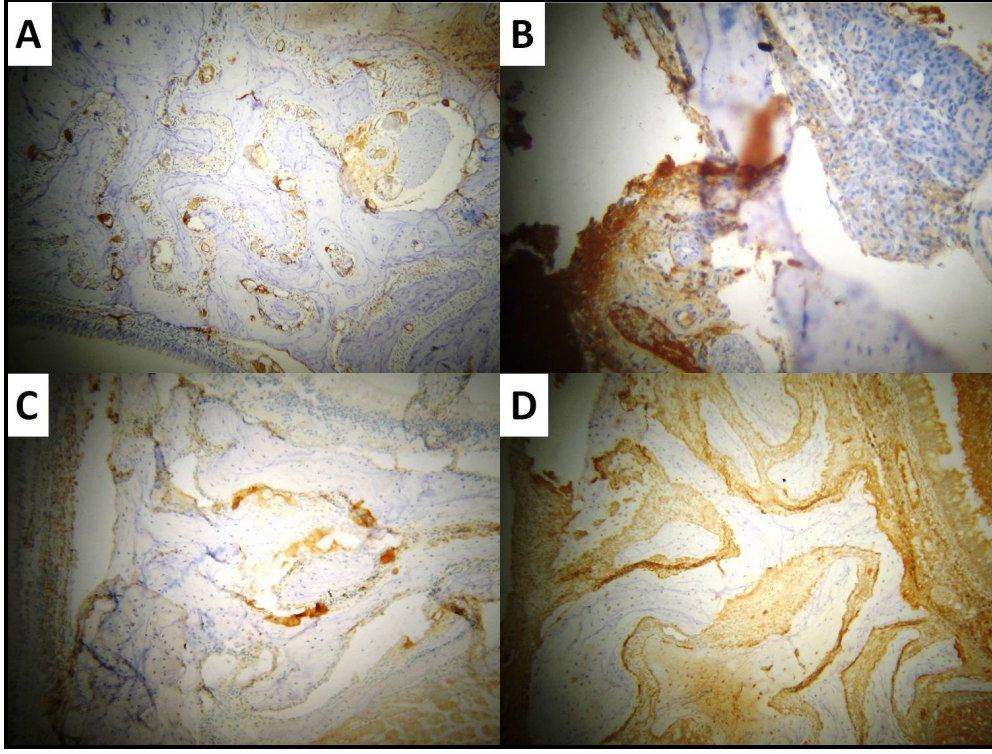


Şekil 5-17: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Pozitif immünoreaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: Osteokalsin 10x10 büyütme

A: Grup 5 B: Grup 6 C: Grup 7 D: Grup 8

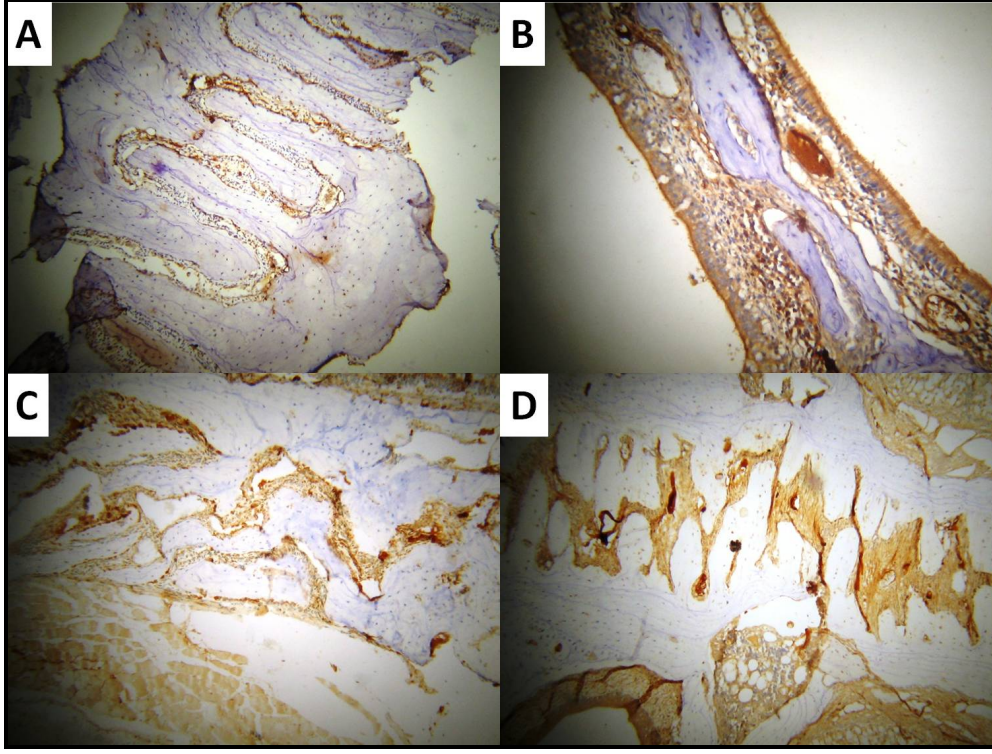


Şekil 5-18: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Pozitif immünoaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: Osteonektin 10x10 büyütme

A: Grup 5 B: Grup 6 C: Grup 7 D: Grup 8

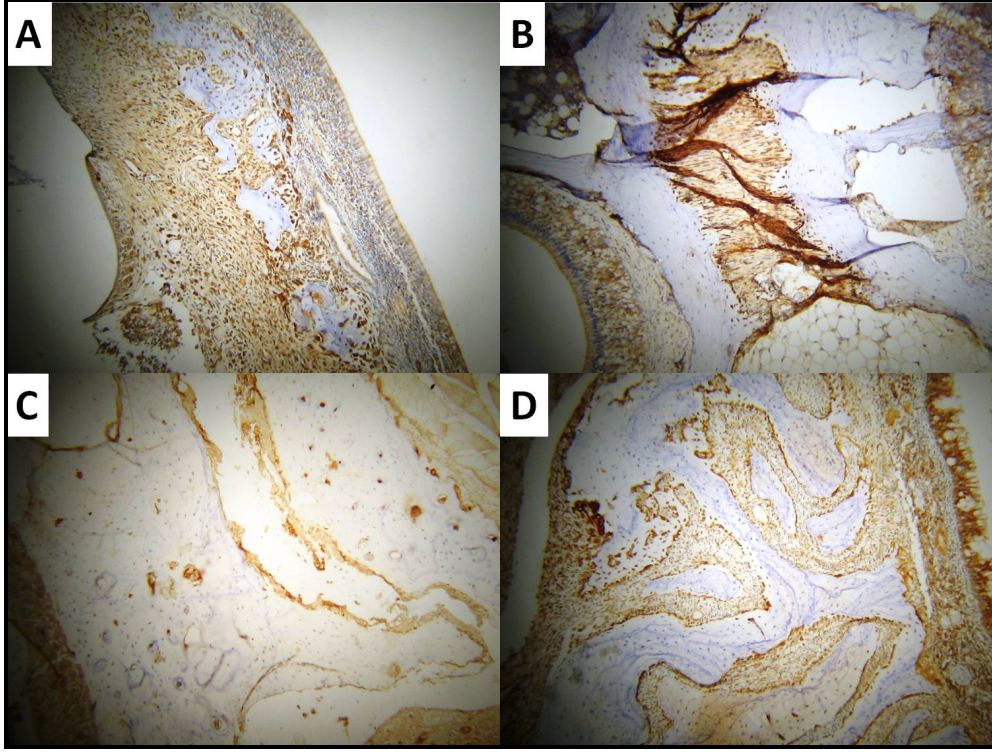


Şekil 5-19: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Pozitif immünoreaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: TGF- β B: 20x10 büyütme A,C,D: 10x10 büyütme

A: Grup 5 B: Grup 6 C: Grup 7 D: Grup 8



Şekil 5-20: Erkek ratlardan elde edilen midpalatal sutur örneklerinin mikroskopik kesitleri

Pozitif immünoreaktiviteler kahverengi olarak izlenmektedir.

Boya: VEGF 10x10 büyütme

A: Grup 5 B: Grup 6 C: Grup 7 D: Grup 8

6 TARTIŞMA

Ağır ortopedik kuvvetler uygulayarak dar maksilla ve dental arkı genişletmek için rutin olarak kullanılan RME yöntemiyle ilgili çeşitli konularda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bunlardan biri de RME yapılacak en uygun zamanla ilgilidir. Çünkü RME'nin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisidir.

Ağır kuvvetler uygulayarak yapılan RME' de, sfenoid kemik dışında maksilla ile ilişkide olan frontal, ethmoid, nazal, lakrimal, vomer ve zigomatik kemiklerde hareket meydana gelmektedir^{12,60,171}.

RME ile elde edilen genişlik her bölgede farklı miktarda olmaktadır. Maksillada, anteriordan posteriora gidildikçe ekspansiyon daha stabil kalmakla beraber, dişlerin düzgün sıralanması için kazanılan yer azalır. Yani 1 mm' lik kanin ekspansiyonu, 2 mm' lik 1. premolar ekspansiyonu, 3 mm' lik 2. premolar ekspansiyonu ve 4 mm' lik 1. molar ekspansiyonu ark boyunu 1 mm artırmaktadır⁸⁵. Ekspansiyonun en az olduğu bölge nazal tabandır. Bu bölgedeki ekspansiyon miktarı vidanın ekspansiyonunun üçte biri kadardır. Sert damak ve alveolar kret seviyesindeki ekspansiyon ise orta derecededir⁷⁵. Transversal düzlemdeki bu artış dental arkta apikal kaideye doğru azalır^{78,89}. Bu diferansiyel etki maksiller parçaların frontomaksiller sutura merkezli lateral rotasyonundan ve posterior dişlerin bukkale hareketinden kaynaklanır⁷⁵.

RME uygulaması sırasında ve sonrasında midpalatal suturda kuvvet uygulamasını takiben kollojen liflerde gerilme, suturda aralanma, daha çok fibroblastlarda olmak üzere osteojenik hücrelerde mitotik aktivite ve osteoblast sayısında artış, sutur boyunca yeni kemik yapımı olduğu bildirilmiştir¹⁷².

RME sonrasında uygun apareylerle ve yeterli süre pekiştirme yapılmazsa relaps olduğu yapılan araştırmalar ve klinik gözlemler sonucu ortaya konmuştur. Relaps oluşmasında en büyük sebep olarak genişletmenin olduğu, genetik ve çevresel faktörlerin de katkısı olduğu düşünülmektedir. RME ile oluşan ağır kuvvetler ve stres sonucu sert dokularda deformasyonlar ve yumuşak dokularda gerilme meydana gelir⁵⁷.

Maksillanın komşu kemiklerle yaptığı artikülasyonlar nedeniyle genişletme sonrası rezidüel kuvvetlerin relapsa neden olabileceği bildirilmiştir¹⁶.

Ekspansiyon sonrası relapsı engellemek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur: Over-ekspansiyon yapılmış¹⁷³, vida çevirme programı değiştirilmiş¹⁶, aparey dizaynı değiştirilmiş¹³, genişletme sonrası gerilen palatal mukozaya insizyon yapılmıştır¹⁷⁴.

Ekspansiyon bölgesinde kemik formasyonunu hızlandırarak tedavi süresini kısaltmak, yeni oluşan kemiğin kalitesini artırarak relapsı azaltmak ve tedavi sonrası elde edilen durumun stabilitesini korumak için de çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Sawada ve Shimizu¹⁷⁵, ratlar üzerinde yaptıkları RME çalışmasında ekspansiyondan 1 gün sonra midpalatal sutur bölgesine TGF- β_1 enjekte etmişler ve suturdaki kemik oluşum hızında ve miktarında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Chang ve ark.¹⁷⁶, ekspansiyon yaptıkları ratlara Endothelial Cell Growth Factor (ECGF) uygulamışlar ve preosteoblast sayısında artış bulmuşlar, uygulanacak optimal kuvvetin ve yardımcı büyüme faktörlerinin tedavi süresini kısaltabileceğini ve stabilizeye katkı sağlayabileceğini söylemişlerdir.

Saito ve Shimizu¹⁷⁷, yaptıkları lazer çalışmasında, ekspansiyon süresince midpalatal sutur bölgesine değişik süre ve frekanslarda gallium aluminum diode lazer uygulamışlar ve lazer uygulamasının sutur bölgesinde kemik rejenerasyonunu hızlandırdığını, retansiyon süresini kısalttığını ve relapsı engelleyici faydaları olduğunu bildirmişlerdir.

Uysal ve ark.¹⁷⁸, yaptıkları tavşan çalışmasında premaksillada ekspansiyon yapmışlar ve besinsel boron verdikleri ve vermedikleri grupları karşılaştırmışlar. Besinsel boronun maksiller ekspansiyonda erken dönemde kemik rejenerasyonuna katkısı olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde deneysel üst çene genişletme uygulamaları için maymunlar^{179,180}, kediler¹⁸¹, domuzlar¹⁴, tavşanlar¹⁷⁸, fareler¹⁸² ve ratlar^{172,183} kullanılmıştır. Bu hayvan modelleri içerisinde maymunlar anatomi, diş erüpsiyonu, diş yapısı ve büyüme paterni açısından insana en çok benzerliği olan deney hayvanıdır. Ancak maymunların premaksillalarının orta hattındaki sutur, erken dönemde kaynaşır ve ortasında suturu olmayan ayrı bir premaksillaya sahip olurlar. Bu yüzden maymunların üst çenesi

insanların üst çenesinden farklılık göstermektedir. Ayrıca ülkemizde maymun temin etme zorluğu nedeniyle bu çalışmada maymun kullanılmamıştır.

Storey¹⁸⁴, kediler ve maymunların midpalatal suturlarının insanlarınkinden oldukça benzediğini ve bu nedenle üst çene genişletme araştırmalarında kullanılabileceklerini, ancak kuvvet uygulaması ile sutur yapısında meydana gelen değişimleri kolaylıkla incelemek için ideal hayvan modellerinin ratlar ve tavşanlar olduğunu öne sürmüştür.

Domuz, köpek ve ratların immünitesi insanlarınkinden çok benzerdir. Ancak domuzların bakımı ve opere edilmesi oldukça zordur. Etik olarak ülkemizde köpekler üzerinde çalışma yapmak son yıllarda oldukça güçleşmiştir. Bu çalışmada da üretim, barındırılma ve beslenmelerinin kolay ve daha ucuz olmasından dolayı Wistar cinsi ratların kullanımına karar verilmiştir.

6.1 Genişletme Apareyinin Seçimi ve Dizaynı

Ratlar üzerinde sutural genişletme yapmak amacı ile araştırmacılar tarafından çok çeşitli apareyler dizayn edilmiştir. Bu apareylerin etki mekanizmaları aynı fakat uygulama yerleri, destek aldıkları dişler veya dokular ve dizaynları birbirinden farklılık göstermektedir.

Takahashi ve ark.¹⁸⁵ ile Kobayashi ve ark.¹⁸⁶ yaptıkları çalışmalarda ratların molar dişleri arasına kuvvet uygulayarak üst çene genişletmesi yapmıştır. Ancak, ratların ağzının küçük ve ağız açıklığının az olması, sağ ve sol arklarda üçer adet bulunan posterior dişlere ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca bu dişlerin oldukça küçük, kuron boylarının çok kısa ve birbirleriyle sıkıca temasta olmaları nedeniyle hem bantlı bir apareyin yapılması ve hem de uygulanabilecek bir vidanın aktive edilmesi ile midpalatal suturun açılması oldukça zor görünmektedir.

Bu zorlular nedeniyle Lee ve ark.¹⁸⁷, Tanaka ve ark.¹⁸⁸, Steenvoorden ve ark.¹⁸⁹ ratların sagittal suturlarında (interparietal sutur) genişletme işlemi yapmışlar. Bu yöntemde kafatasını kaplayan deri anterio-posterior yönde sagittal sutur açığa çıkarılacak şekilde insize edilmekte ve periost eleve edildikten sonra parietal kemiğin üzerine sagittal suturun her iki tarafına açılan birer deliğe genişletme apareyi yerleştirilmektedir. Daha sonra da suture edilmektedir. Bu yöntem anlatıldığı gibi oldukça invaziv ve travmatik bir yöntemdir.

Storey¹⁸⁴, Morndal^{190,191}, Zahrowski ve Turley¹⁹², Sawada ve Shimizu¹⁷⁵, Saito ve Shimizu¹⁷⁷, Kanekawa ve Shimizu¹⁸³ ve Uysal ve ark.^{193,194} ratlarda üst çene genişletme uygulamasını, kemirgen olmalarından dolayı oldukça uzun birer köke sahip olan iki keser dişinden destek alarak premaksiller bölgede yapmışlardır. Ratlarda gerçekleştirilen üst çene genişletme uygulamalarının çoğunun ratların üst kesici dişleri arasına ekspansif yönde kuvvet uygulayarak premaksiller genişletme şeklinde olduğu görülmüş ve çalışmamızda da bu yöntem kullanılmış, başarılı bir şekilde bütün ratlarda üst çene genişletme işlemi gerçekleştirilmiştir.

6.2 Uygulanan kuvvet miktarı

Ratlarda ekspansiyon için 5 g¹⁹⁰ ile 200 g¹⁹² arasında değişen kuvvetlerin uygulandığı bilinmektedir. Zahrowski ve Turley¹⁹², kuvvet miktarının ve uygulama noktasının erken kemik formasyonunu değiştirebileceğini ve bunun da relapsı azaltmada önemli olabileceğini bildirmişlerdir. Ratların üst ön dişlerine yerleştirilen bantlara lehimlenmiş helikal springler kullanarak aktarılan 100 g'lık kuvvetin 50 ve 200 g'lık kuvvetlere göre ratlarda daha fazla kemik remodellingi sağladığı tespit etmişlerdir.

Miyawaki ve Forbes¹⁹⁵, ratların interpremaksiller suturuna 50-70 g, 100-150 g ve 200-250 g olmak üzere üç farklı şiddette kuvvet uygulamışlar, uygulanan kuvvet arttıkça elde edilen genişleme, hücrel proliferasyon ve kemik formasyonunda artış meydana geldiğini bulmuşlardır.

Çalışmamızda, daha önceki çalışmalarda uygulama kolaylığı ve avantajları belirtilen aparey modeli kullanılmıştır^{178,193}. Çalışmamızda kullandığımız spring tam kapalı iken 120 g, dişlerin distal yüzeyine bağlandığı zaman ise 70 g kuvvet uygulamaktadır.

6.3 RME-Yaş ilişkisi

Maksiller ekspansiyonda, ekspansiyon miktarı ve başarısı ile hasta yaşı arasında büyük bir bağlantı vardır. Artan yaşla birlikte sutural kilitlenme de arttığı için pubertal büyüme atılımından sonra sutural ayrılma güç olmaktadır. Maksiller darlık tedavisinin ideal zamanı ile ilgili çalışmalar çoğunlukla intermaksiller sutural sistemin maturasyonu ve büyümeyle ilgilidir¹⁹⁶.

Melsen¹⁶⁸, 1975' de insan otopsi materyalleri üzerinde yapmış olduğu çalışmasında 10 yaşına kadar olan infantil dönemde suturun düz ve geniş olduğunu, 10-13 yaş arası juvenil dönemde üst üste gelen bölgelerle birlikte daha skuamoz bir yapı kazandığını, 13-14 yaşlarında adölesan dönemde artan interdijitasyonlarla birlikte daha dalgalı bir yapı kazandığını bulmuştur.

Melsen¹⁶⁶ yaptığı bir başka çalışmada yetişkin evresinde sinostozlar olduğunu ve suturda çok sayıda kemik köprüsü olduğunu gözlemlemiştir. Maksillanın her iki yarısı arasındaki interdijitasyon derecesi daha az olduğu için midpalatal suturun uygulanan mekanik kuvvete verdiği cevabın preadölesan hastalarda daha fazla olduğunu bildirmiştir¹⁶⁸. İskeletsel maturasyonu ilerlemiş hastalarda midpalatal suturda ortopedik maksiller ekspansiyon elde etmek güçleşmektedir.

Baccetti¹⁶⁷, 2001 yılında 42 hasta üzerinde yaptığı RME çalışmasında hastaları Servikal Vertebral Maturasyon (CVM) metodunu kullanarak pubertal pik öncesi ve sonrası olmak üzere ikiye ayırmıştır. Erken tedavi edilen grubun (CVM 1-3 arasındakiler) yaş ortalaması 11, geç tedavi edilen grubun (CVM 4-6 arasındakiler) yaş ortalaması 13 yıl 7 aydır. Geç tedavi edilen gruptaki uzun dönem değişiklikler daha çok dentoalveolar düzeyde kalmış, maksillanın iskeletsel genişliğinde kalıcı bir artış sağlanamamıştır. Pubertal pik öncesi yapılan ekspansiyonda ise maksiller ayrılmanın etkileri midpalatal suturdan uzak yapılarda da görülmüştür.

Wertz¹⁵ yaptığı çalışmada hastaları yaşları 12' den küçük, 12-18 arası ve 18 üstü olacak şekilde 3 gruba ayırmış ve ekspansiyondan sonra ve sabit retansiyon sırasında intermolar genişlikte meydana gelen relapsı incelemiştir. En fazla ekspansiyon 12 yaş altı grupta elde edilmiş, 12-18 yaş arası grupta relaps miktarı % 10 iken, 18 yaş üstü grupta relaps miktarının % 63 gibi büyük bir değerde olduğunu tespit etmiştir.

Wertz¹⁵, yetişkin ve karışık dişlenme dönemlerindeki kafatasları ile yaptığı çalışmasında, yetişkin kafatasında 22 tur ekspansiyon yapılabilmiş ve midpalatal sutur açılmış ancak maksillada anteroposterior ve vertikal yönde hareket gözlenmemiştir. Karışık dişlenme dönemindeki kafatasında ise 44 tur vida aktivasyonu yapılabilmiş ve midpalatal sutur açılmış, maksillanın frontal, nazal ve ethmoid kemiklerden ciddi miktarda yer değiştirdiği gözlenmiştir. İlerleyen yaşla birlikte maksiller artikülasyonların rijiditesinde meydana gelen artışın sutural ayrılmayı zorlaştırdığını ve

bu nedenle yaşı daha büyük olan hastalarda gençlere göre daha az iskeletsel değişiklikler olduğunu bildirmiştir.

Wertz ve Dreskin²⁵, yaşları 8-29 arasında değişen 56 hastada yaptıkları çalışmada, erken yaşta RME yapılan hastalarda A noktasının daha ileri gittiğini, daha yaşlı grupta hiç ileri hareket olmadığını, yaş arttıkça nazal kavite ve maksiller genişlik artışının azaldığını, 18 yaş üstü hastalarda maksiller iskeletsel genişlikte önemli derecede relaps olduğunu, nazal kavite ve maksiller genişliğin büyük hastalarda 1 mm' den çok daralırken genç hastalarda ya çok az daraldığını ya da hiç daralmadığını bulmuşlardır. Artan yaşla birlikte sutural yapıların artan kalsifikasyonuna bağlı olarak fulkrumun daha aşağıya, ekspansiyon vidasına yaklaştığını, çocuklarda ise frontomaksiller suturda olduğunu bildirmişlerdir.

Zimring ve Isaacson⁷¹ yaşları 11,5-15,5 arasında değişen 3 erkek ve 1 kız hasta ile RME sonrası retansiyon dönemindeki rezidüel kuvvetleri inceleyerek en uygun retansiyon süresini araştırmışlar. Yaş ve maturasyon arttıkça fasiyal iskeletin artan direnci nedeniyle 15,5 yaşındaki kız hastada daha az aktivasyona rağmen daha fazla yükleme ve rezidüel kuvvet oluştuğunu, ekspansiyon prosedürü ile oluşan bu rezidüel kuvvetin dağılması için diğer hastalardan daha fazla süre gerektiğini bildirmiştir.

Haas¹⁷³, sutur boyunca kemik spiküllerinin köprüleşmesi veya komşu kemiklerin özellikle de zigomatikofrontal buttres' in artan rijiditesine bağlı olarak sıklıkla 18 yaşından sonra, artan dirençten dolayı midpalatal suturun açılmayacağını, bu işlemin büyüme atılımı döneminde yapılmasının daha uygun olduğunu, suturun açılmaması durumunda dişlerde aşırı ağrı, bukkal alveolar kemikte perforasyon gibi problemlerin meydana gelebileceğini bildirmiştir. Bu nedenle yetişkin hastalarda SARME yapılarak sirkümmaksiller rijidite azaltılır, periodontal sağlık korunur, kök rezorpsiyonu riski azalır ve uzun dönem stabil sonuçlar elde edilir^{61,197,198}.

Bishara⁸, RME için en uygun zamanın 13 yaş öncesi ve 15 yaşına kadar olan dönem olduğunu, daha büyük hastalarda ekspansiyon elde edilebilmesine karşın, sonuçların tahmin edilemediğini ve stabil olmadığını bildirmiştir.

Ten Cate ve ark.¹⁷², büyümesi devam eden genç ratlarda daha yaşlı olanların aksine RME sonrası sutural dokularda daha fazla fibroblastik ve osteoblastik aktivitede artış olduğunu bildirmiştir.

Brin ve ark.¹⁹⁹, kedilerde yaptıkları ve suturdaki siklik nükleotidleri değerlendirdikleri çalışmalarında, genç hayvanların yaşlı olanlara göre uygulanan RME kuvvetine adaptasyonunun daha iyi olduğunu bulmuşlar.

Cleall¹⁷⁹, aktif maksiller büyümenin devam ettiği karışık dişlenme dönemindeki maymunlarda RME çalışması yapmış ve bu dönemde midpalatal suturun ekspansiyona hızlı bir şekilde tepki verdiğini bulmuştur. Büyümesi devam eden genç hastalarda suturdaki artmış selüler aktivite nedeniyle iskeletsel cevabın arttığını, insanlarda da ekspansiyon işlemi suturdaki aktif büyümenin devam ettiği çocukluk döneminde yapılırsa en iyi tamir reaksiyonunun gerçekleşeceğini bildirmiştir.

Storey¹⁸⁴, daha yaşlı tavşanlarda kemiklerin ayrılması için gerekli kuvvetin daha fazla ve ayrılma miktarının daha az olduğunu bildirmiştir. Daha düzenli ve sıkı bir sutur ve konnektif doku yapısından dolayı daha fazla doku kütlesine sahip daha yaşlı hayvanlarda, her birim alana düşen gerilme kuvveti daha az olmakta ve ekspansiyon elde etmek için daha fazla kuvvet uygulamak gerekmektedir.

Kanekawa¹⁸³, 6, 15, 24 ve 52 haftalık ratlarla yaptığı RME çalışmasında midpalatal suturda yaşa bağlı kemik rejenerasyonunu incelemiş, ekspansiyon sonrası suturda kemik matriks formasyonundaki azalma nedeniyle değil de kemik matriksinin mineralizasyonunun azalması nedeniyle yaş arttıkça kemik rejenerasyonunun azaldığını bulmuştur. Midpalatal suturun pubertal büyüme sonrasında da ayrılabilceğini fakat suturdaki mineralize kemik rejenerasyonu için daha fazla zaman gerektiğini bildirmiştir. Daha yaşlı olanlarda midpalatal suturdaki ayrılma miktarının daha az olduğunu, bunun nedeninin de iskelet sisteminin artan rijiditesi ve düşük kemik formasyonu olduğunu bildirmiştir.

6.4 Hormonal Etki

Büyüme ve gelişim, genetik, çevre, beslenme gibi faktörler kadar hormonlardan da etkilenmektedir. Büyüme hormonu, tiroid, adrenal androjenler, seks steroidleri,

glukokortikoidler gibi hormonlar önemli bir yere sahiptir. Lineer büyüme fertilizasyon ile başlar, prenatal, infantil, erken çocukluk, pubertal ve adölesan dönem boyunca devam eder²⁰⁰.

Doğumdan sonraki büyüme öncelikle GH/IGF-I ekseninde ayarlanmaktadır. IGF-I, kemik büyümesinin lokal ve sistemik regülasyonunda çok önemli bir role sahip olan GH mediyatörüdür^{201,202}.

IGF-I veya GH inhibisyonu sonucu büyüme hızında düşüş yaşanmaktadır. Puberte sırasında GH/IGF-I aktivitesinde her iki cinsiyette de artış meydana gelmektedir. Puberteden sonra ise erkeklerde kızlardan daha yüksek serum IGF-I seviyesi bulunmaktadır^{203,204}.

Puberte nöroendokrin sistemin kontrolü altındadır. Pubertenin başlamasında nöroendokrin rolü, hipotalamus ve hipofiz kompleksinin maturasyonu ile başlar, GNRH, gonadotropinler (FSH ve LH), seks steroidleri, GH ve somatomedin C seviyesinde artış meydana gelir, DHEA ve DHEAS seviyesinde önemli bir artış olur²⁰⁵.

Pubertal büyüme atılımı birçok faktörden etkilenmektedir ancak GH/IGF-I ilişkisinin majör regülatör olduğu düşünülmektedir. Çünkü seks hormonları IGF-I sinyalizasyonu ile GH üretimini stimüle etmektedir²⁰⁶.

IGF-I seviyesi puberteden önce GH' a bağlıdır. Puberte sırasında ise seviyesi GH' dan bağımsız değişebilir. Serum IGF-I seviyesi kronolojik yaş ve seksüel maturasyon ile ilişkili olarak değişmekte ve pik seviyesine pubertenin geç dönemlerinde ulaşmaktadır²⁰⁷. Bu pik seviyesi, başlıca adrenal ve gonadal steroidlerin GH sekresyonunu stimüle etmesine bağlıdır²⁰⁸.

Masoud ve ark.²⁰⁹, serum IGF-I seviyesinin, pubertal hızlanma ve yüksek büyüme hızı olan dönem arasında keskin bir şekilde yükseldiğini, sonra yavaş yavaş düşmeye başladığını bildirmiştir.

TGF- β , IGF ve IL-6 seks hormonları tarafından etkilenen faktörlerdir. TGF- β ve IGF kemik formasyonunda rol oynarken, IL-6 osteoklastogenezisi artırmaktadır²¹⁰.

Gill ve ark²¹¹, androjen yetersizliği sonucunda görülen kemik kaybının patogeneğinde TGF konsantrasyonundaki azalmanın olabileceğini, orşiektominin TGF düzeyini düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Östrojen ve testosteronun kemik metabolizması üzerine etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir.

Cerrahi olarak dişi ratların ooferektomi ve erkek ratların orşiektomi yöntemleri ile kısırlaştırılması, seks hormonlarının iskeletsel etkilerini görmek için en sık kullanılan yöntemlerdir. Ooferektomi ve orşiektomi işlemlerinin ikisi de serum östrojen ve testosteron düzeyini düşürmektedir²¹⁰.

Ooferektomi sonrası sıçanlarda uyarılan kemik dokusu kaybıyla ilgili biyolojik mekanizmaların, insandaki postmenopozal kemik kaybı mekanizmaları ile çok benzerlik göstermesi nedeniyle ooferektomi yapılmış sıçan modeli, östrojenin etkilerini görmek amacıyla yaygın olarak kullanılan hayvan modelidir^{212,213}. Ooferektomi sonrası kemiklerdeki değişikliklerin ortaya çıkması için yaklaşık bir aylık süre yeterli olmaktadır^{214,215}.

Östrojenin osteoblastik aktiviteyi artırması, sayısı 60-4.500 arasında değişen ve osteoblast yüzeyinde bulunan östrojen reseptörleri (ER α) aracılığıyla meydana gelmektedir²¹⁶. Osteoklastik aktivite ise ER α reseptörü ile zıt etkiye sahip reseptörler (ER β) aracılığıyla gerçekleşmektedir²¹⁷.

Normal şartlarda kemik yapım ve yıkımı denge halindedir. Ancak östrojen azaldığı zaman bu denge yıkım yönünde değişir, negatif kalsiyum dengesi ve hızlanmış kemik metabolizması ile karakterize osteopeni meydana gelir^{218,219}.

Wronski²²⁰, ratlarda yaptığı histomorfometrik çalışmada ooferektomi yapılmış ratlarda osteoklast ve osteoblast yüzey alanının arttığını ve ooferektominin belirgin şekilde kemik kaybına neden olduğunu göstermiştir.

Midgett ve ark.²²¹, kontrol grubunu normal diyetle, deney grubunu ise Kalsiyum oranı azaltılmış diyetle besledikleri köpeklerde alt 3. premolar dişi çekip komşu premolar dişlere resiprokal kuvvet uygulamışlar ve deney grubundaki hayvanlarda daha

fazla diş hareketi olduğunu bulmuşlar. Bunun sebebi olarak da kemik turnover' ının artması ve kemik densitesinin azalması olduğunu, uygulanan kuvvet dışında kemik metabolizmasının da diş hareket hızını etkilediğini bildirmişlerdir.

Yamashiro ve ark.²²², ooferektomi yapılmış ratlarla yaptıkları çalışmada östrojen ile diş hareketi arasındaki ilişkiyi incelemişler ve ooferektomi yapılmış ratlarda diş hareketinin daha hızlı olduğunu bulmuşlar. Diş hareketindeki bu artışın kemik remodellinginin hızlanması olabileceğini ifade etmişlerdir.

Ashcraft ve ark.²²³, kortikosteroid ile oluşturdukları osteoporotik hayvan modelinde kontrol grubuna göre daha düşük kemik yoğunluğu, 3-4 kat daha fazla diş hareketi ve daha fazla relaps olduğunu gözlemlemişler. Eğer kemik yapımı baskılanırsa dişlerin yeni pozisyonunun stabil kalmayacağını bildirmişlerdir.

Haruyama ve ark.' nın²²⁴ 32 rat üzerinde yaptıkları çalışmada, östrus siklusunun farklı evrelerinde kuvvet uygulanan dişlerdeki hareket miktarı ölçülmüş. Ölçümler sonucunda östrojen seviyesinin en fazla olduğu pro-östrus evresinde diş hareketinin en az, östrojen seviyesinin en az olduğu östrus evresinde ise diş hareketinin en fazla (% 33 daha fazla) olduğu bulunmuştur.

Arslan ve ark.²²⁵, ratlarla yaptıkları deneysel çalışmada diş hareketi miktarı ve osteoklast sayısının ooferektomi yapılmış ratlarda daha fazla olduğunu, ooferektomi yapılmamış ratlarda ise hareket miktarının daha az ve osteoblast sayısının daha fazla olduğunu bulmuşlar. Östrojen yetersizliği, yeni yapılan ve daha önce yapılmış kemik dokusunun kemik turnover' ını artırmaktadır. Ooferektomi yapılan ratlarda diş hareketinin daha fazla olmasını, periodontal ligamentin sıkışan ve gerilen taraflarında artan kemik turnover' ının kemik cevabını artırması ile meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Riggs²²⁶, kemik formasyonunun rezorpsiyon hızını yaklaşık 30 yaşına kadar geçtiğini, bu yaştan sonra yavaş yavaş rezorpsiyonun formasyon hızını geçmeye başladığını bildirmiştir. Östrojen seviyesinin düşmesi, postmenopozal kadınlarda kemik turnover' ını artırarak rezorpsiyonun formasyonu geçmesine, böylece genel kemik kaybına ve osteoporoz gelişmesine neden olmaktadır.

Manolagas²²⁷, yetişkin kadınlarda östrojenin, osteoklast sayısını azaltarak kemik rezorpsiyonunu engelleyen majör inhibitör olduğunu bildirmiştir.

Kemik mineral yoğunluğu üzerinde majör etkiye sahip olan diğer androjenik hormon testosterondur. Bu etkiyi de osteoblastik aktiviteyi artırarak ve östrojen aromatisasyonu aracılığıyla sağlar²²⁸. Osteoblastik aktiviteyi de hücredeki sayısı 70-14.000 arasında değişen androjen reseptörlerine bağlanarak meydana getirirler²²⁹. Osteoklastik aktivite ve rezorpsiyon ise osteoblast kökenli hücreler aracılığıyla meydana gelmektedir²³⁰.

Androjenlerin kemik gelişimi ve homeostaz üzerine önemli etkileri vardır. Orşiektomi sonucu kemik turnover' ı ve osteoklastik aktivitedeki artışa bağlı olarak kortikal ve kansellöz kemik kütlesinde azalma meydana gelmektedir²³¹. Ancak testosteron replasman tedavisi ile orşiektominin olumsuz etkilerinden korunarak kemik mineral yoğunluğunda artış sağlanabilmektedir^{232,233}.

Kemiğin uzunlamasına büyümesinin olduğu adölesan öncesi dönemde iskelet gelişiminde ve yetişkinlik döneminde iskelet kütlesi ve kemik yoğunluğunun korunmasında androjenler önemli rol oynamaktadır. Androjenlerin puberte sırasında büyüme hormonu sekresyonunu artırıcı etkisi vardır. Bu yüzden doğrusal büyümeye indirek yoldan da katkısı vardır²³⁴.

Heybeli ve ark²³⁵ kırık iyileşmesi ile testosteron arasındaki ilişkiyi incelemişler ve testosteron uygulamasının kırık iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini bulmuşlar. Androjen ve östrojenin kemikteki lokal etkisi sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığıyla meydana gelmektedir.

Hollander²³⁶, yaşlı erkeklerde gençlerden daha düşük testosteron seviyesi tespit etmiş, testosteron üretiminin ilerleyen yaşla birlikte azaldığını bildirmiştir. Birçok çalışmada 25 yaşından 75 yaşına kadar serum serbest testosteron düzeyinin yaklaşık % 30 azaldığı ortaya konmuştur.

Beld²²⁸, Khosla^{237,238}, Vanderschueren²¹⁰ gibi araştırmacılar ilerleyen yaşla birlikte kemik yoğunluğunun azaldığını, kemik yıkımının yapım hızını geçtiğini, bu

yüzden de kırık oluşma riskinin arttığını bildirmişlerdir. Bunun sebebini de yaş arttıkça testosteron üretimindeki azalmaya bağlamışlardır.

Vanderschueren²¹⁰, östrojen ve testosteron yetersizliğinin, osteoklastogenezis ve osteoblastogenezis üzerindeki frenleyici etkisini kaldırarak kemik remodelingini artırdığını, ayrıca osteoklastların ömrünü uzatıp osteoblastların ömrünü kısaltarak yapım-yıkım arasındaki dengeyi yıkım yönünde artırdığını bildirmiştir. Androjenlerin de östrojenler gibi endokondral kemikleşme üzerine bifazik etkisi olduğunu, puberte başlangıcında steroidlerin endokondral kemik yapımını stimüle ettiğini ve puberte sonunda epifizyal kapanmaya neden olduğunu söylemiştir.

Sutur bölgesinde yeni oluşan kemiğin ekspansiyon sonrası (T0) ve retansiyon sonrası (T1) BT yoğunluk ölçümlerine baktığımızda (Çizelge 5-1 ve Çizelge 5-2) en düşük değerler ooferektomi yapılan Grup 3 ve orşiektomi yapılan Grup 7' de bulunmuştur. Östrojen ve testosteron hormonlarının yeni oluşan kemik miktarını artırdığını düşünerek yola çıktığımız çalışmamızda gruplar arasında genişletme bölgesinde yeni oluşan kemik yoğunluğu en az Grup 3 ve 7' de, en fazla östrojen verilen Grup 4 ve testosteron verilen Grup 8' de bulunmuştur. Sistemik olarak uygulanan östrojen ve testosteron hormonları sutur bölgesinde yeni oluşan kemik yoğunluğunu istatistiksel olarak önemli miktarda artırmıştır.

Grup 3' de diğer gruplardan daha fazla ekspansiyon elde edilmiş olmasının ooferektomi sonucu östrojen seviyesinin düşmesi ile oluşan düşük kemik yoğunluğu, artmış osteoklastik aktivite ve azalmış osteoblastik aktivite sonucu kemik turnover' ının artması ve azalmış direnç nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Çizelge 5-1 ve Çizelge 5-2). Yapılan BT ölçümlerinde diğer gruplardan daha düşük kemik densitesi bulunması da bu düşüncemizi desteklemektedir²²¹.

Benzer şekilde erkek ratlarda orşiektomi yapılan Grup 7' de diğer gruplardan daha fazla ekspansiyon ve düşük kemik densitesi elde edilmesinin sebepleri olarak orşiektomi sonucu testosteron seviyesinin düşmesine bağlı kemik yıkımının yapım hızını geçmesi yani kemik turnover' ındaki artış, osteoblast aktivitesinin azalması, osteoklast aktivitesinin artması ve azalmış direnç olarak düşünülmektedir (Çizelge 5-1 ve Çizelge 5-2). Bulunan BT sonuçları da bu düşüncemizi desteklemektedir²²¹.

Çalışmamızda histolojik olarak osteoblast sayısı ve damarlanma en fazla Grup 4 ve 8' de bulunmuştur. Östrojen ve testosteron ekspansiyon bölgesinde kemik oluşumundan sorumlu hücreler olan osteoblastları stimüle etmiş ve bölgedeki damarlanmayı artırmıştır.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede östrojen ve testosteron uygulanmayan Grup 3 ve 7' de sutur bölgesindeki osteoblastların immünoaktivitelerinin diğer gruplara göre en az, Grup 4 ve 8' de en fazla , Grup 1, 2 ve 5, 6' da orta derecede olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sutur boyunca osteoblast sayısının östrojen ve testosteron uygulanan grupta daha fazla olması, genişletme bölgesinde yeni oluşan kemik miktarının aynı şekilde hormon uyguladığımız gruplarda, uygulamadıklarımıza göre daha fazla olması, hormon uygulamasının osteoblastların immünoaktivitelerinde artış bulunması ile uyum göstermektedir.

Ooferektomi ve orşiektomi yapıldıktan sonra hormon uygulanmayan gruplarda daha fazla genişleme elde edilmesi ve yoğunluk ölçüm değerlerinin daha düşük bulunması, RME sonrası retansiyon süresini uzatıp relaps ihtimalini artırmaktadır. Bulduğumuz sonuçlar daha önceki çalışmalarla da uyum göstermektedir^{210,222,223,225,228}.

Ooferektomi ve orşiektomi yapılan gruplara göre, ooferektomi ve orşiektomi yapıldıktan sonra hormon uygulanan gruplarda daha yoğun ve hızlı kemik yapımının gözlemlenmesi, yüksek östrojen ve testosteron hormon seviyelerinin hem kemikleşmeyi hızlandırıp retansiyon süresini kısaltabileceğini hem de elde edilen genişletme miktarının stabilizasyonunu artırabileceğini göstermektedir. Elde edilen BT, histoloji ve immünohistokimya sonuçları bu düşüncemizi desteklemektedir.

6.5 Pubertal Durumun Değerlendirilmesi

Büyüme gelişimin değerlendirilmesinde el-bilek filmleri, servikal vertebra maturasyonu, dental gelişim ve erüpsiyon, menarş, göğüs ve genital gelişim, boy atımı, hormon seviyesi gibi birçok yöntem kullanılmaktadır.

Coutinho ve ark.²³⁹, mandibular kanin kalsifikasyonu ile iskeletsel maturasyon arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, pubertal büyüme atılımının takibi için tekrarlayan el-bilek filmleri almak yerine periapikal ya da panoramik radyograflarla

mandibular kaninin kök gelişimini tespit etmenin daha kolay ve kolayca yorumlanabilir olduğunu söylemişlerdir. Kaninlerin kalsifikasyonunu 5 aşamaya ayırmışlar, 3. aşamada pubertenin başladığını ve 4. aşamanın MP₃ cap dönemine denk geldiğini, kanin gelişiminin erüpsiyona göre iskeletsel maturasyon tahmininde daha etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. 4. Aşamada, mandibular kaninler oral kaviteye sürdükten erkeklerde 1 yıl ve kızlarda ise 5 ay sonra maksimum boy atımı gerçekleşir. Bu durum, puberteye eşlik eden hormonal değişimleri yansıtabilir. Eğer kanin erüpsiyonu maksimum boy atımından önce gerçekleşirse bunun sebebinin erkeklerde dolaşımdaki yüksek testosteron seviyesi olabileceğini bildirmişlerdir. Rhesus maymunlarına testosteron uygulandığında kanin erüpsiyonunun hızlandığı gösterilmiştir²⁴⁰.

Dişlerin erüpsiyon zamanı ile iskeletsel maturasyon arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, Engstrom²⁴¹ alt 3. molar dişlerin gelişimi ile iskeletsel maturasyon arasında korelasyon olduğunu ancak Nanda²⁴², Lewis²³⁵, Demirjian²⁴³ gibi araştırmacılar ise erüpsiyon zamanı ile iskeletsel maturasyon arasında düşük bir ilişki olduğunu bildirmişler. Bu yüzden dişlerin erüpsiyon zamanı ve kalsifikasyonu iyi bir iskeletsel maturasyon belirleme yöntemi değildir.

Björk ve Helm¹⁶², Houston ve ark.²⁴⁴, Singer²⁴⁵, Fishman²⁴⁶ gibi birçok araştırmacı pubertal büyüme atılımını değerlendirmek için el-bilek filmlerini kullanmıştır. Karpal, femur, dirsek eklemi, omuz eklemi ve kafatası gibi diğer kemikler de iskeletsel maturasyonu değerlendirmek için kullanılabildiği halde, farklı zamanlarda ve hızlarda değişim geçiren çok sayıda kemikleşme merkezine sahip olan el-bilek kemiklerinin kullanılması daha güvenilir bulunmuştur²⁰⁵.

İskeletsel maturasyonu değerlendirmek için kullanılan bir diğer yöntem de servikal vertebralardır²⁴⁷⁻²⁴⁹. Servikal vertebral değerlendirme ile, sefalometrik filmlerde izlenebildiği için, hastanın fazladan radyasyon almasının öne geçilmiş olur.

Franchi ve ark.'nın²⁴⁸ servikal vertebral maturasyon ve boy uzaması ile mandibular büyüme arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada pubertal büyüme atılımı, toplam 6 aşamadan CS3-CS4 aşamaları arasında meydana gelmektedir. Bu aşamalar arasında boy uzunluğu ve kraniyofasiyal yapılarıdaki boyutsal artış en fazla olmaktadır. Ancak bireysel büyüme hızı eğrisinin oluşturulabilmesi için boy

uzunluğundaki artışın düzenli aralıklarla ölçüm yapılarak takibi gerekmektedir. Tek bir gözleme dayalı radyografik metod ile bu limitasyon ortadan kaldırılmış olmaktadır. Araştırmacılar çalışmaya katılan deneklerin pubertal büyüme atılım dönemindeki kronolojik yaşlarını değerlendirdiklerinde her iki cinsiyette de çok fazla farklılık bulmuşlar. Bu yüzden kronolojik yaştan bireysel iskeletsel maturasyonu değerlendirmede bir parametre olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir.

Masoud ve ark.²⁵⁰, IGF-I ile iskeletsel maturasyon arasındaki ilişkiyi servikal vertebral maturasyon yöntemi ile ilişkilendirdikleri çalışmalarında servikal gelişimin ilk evrelerinde yani prepubertal dönemde IGF-I seviyesinin en düşük olduğunu bulmuşlar. CS3-CS5 arasında keskin bir artış ve CS5-CS6 arasında düşüş meydana geldiğini bulmuşlar. CS4 ve CS5 evrelerinde diğer evrelerden daha yüksek IGF-I seviyesi olduğunu belirtmişler. IGF-I seviyesi ve radyografik teknik arasında iyi bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.

Srinivasan ve Premkumar²⁰⁵, prepubertal, pubertal ve yetişkin dönemlerde serum DHEAS (dihidroepiandrosteron sülfat) seviyesini inceledikleri çalışmalarında DHEAS konsantrasyonunun iki kez pik yaptığını, ilkinin hem kızlarda hem de erkeklerde 6-8 yaş arasında, ikincisinin ise kızlarda 11, erkeklerde 13 yaşında olduğunu bildirmişler. DHEAS' nin iskeletsel maturasyonda doğrudan etkisi olduğunu ve pubertal büyüme atılımı sırasındaki büyüme ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. DHEA ve DHEAS' nin adrenarş markırı olduğunu ve serum düzeyinin el-bilek filmleri ile korelasyonundan dolayı iskeletsel maturasyon indikatörü olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir.

Nanda' ya göre büyüme sırasında boy uzunluğundaki artış, iskeletsel maturasyonun değerlendirilmesinde en az değişkenlik göstermektedir²⁵¹. Hellsing²⁵² de servikal vertebraların uzunluk ve yüksekliği ile boy uzunluğu arasında önemli bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde Hassel ve Farman²⁵³, Garcia-Fernandez ve ark.²⁵⁴ servikal vertebral maturasyon ile el-bilek maturasyonu arasında yüksek korelasyon bulmuşlardır.

Revelo ve ark.²⁵⁵, adölesan maturasyon gelişimine göre midpalatal sutur durumu tahmini yaptıkları çalışmada, el-bilek filmi üzerinde Fishman²⁵⁶ tarafından geliştirilen 11 aşamadan oluşan iskeletsel maturasyon değerlendirme metodunu kullanmışlar.

Fishman' a göre maksimum boy atımı çoğu kız ve erkekte 5. veya 6. aşamada gerçekleşmektedir. Maksilla ve mandibula maksimum büyüme hızına, boy atımının maksimum olduğu dönemde ulaşmaktadır. Bu çalışmaya göre RME, Fishman indeksine göre 9. aşamadan önce yapılabilmektedir ancak en ideal zaman olarak daha erken dönemde daha az ortopedik kuvvet ile ekspansiyon sağlanabildiği için 1-4 arası olarak belirtmişler.

Daha önceki çalışmalar değerlendirildiğinde servikal vertebral maturasyon, el-bilek filmleri, hormon seviyesi, boy uzunluğundaki değişimler arasında önemli derecede korelasyon olduğu görülmektedir. Bu yöntemler dışında güvenilirliği daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiş olan Tanner Staging metodu da kullanılabilmektedir.

"Adrenal bezlerin uyanması" olarak da adlandırılan "Adrenarş", testosteron ile kıyaslandığında daha zayıf olan DHEA, DHEAS ve androstendione gibi adrenal androjenlerin artmaya başladığı pubertenin ilk aşamasıdır. Adrenarş dönemindeki çocuklar hala prepubertal olarak adlandırılır. Bu aşamada hormon seviyeleri pubertenin göğüs, genital ve pubik kıllanma gibi eksternal fiziki değişimlerini ortaya çıkaracak kadar yüksek değildir. Bu değişimler hormon seviyeleri fiziksel değişim oluşturacak kadar yükseldiğinde görülebilecektir. Bu aşamada Testosteron ve Östrojen düşük seviyelerde bulunmaktadır²⁵⁷.

"Gonadarş" olarak adlandırılan pubertenin ikinci aşamasında, testisler ve overler gibi primer seksüel organların maturasyonu ve pubik kıllanma, göğüs ve genital gelişim gibi sekonder seksüel organlarda tam bir gelişim meydana gelir. Bu aşamada Östrojen ve Testosteron seviyesi yükselmeye başlar. Sekonder seks karakterlerine göre Tanner Staging gibi pubertal değerlendirmeler yapılabilir²⁵⁷.

Menarş kızlarda mensturasyonun başlaması, spermaş ise erkeklerde gece boşalmanın başlamasıdır. Bu olaylar gonadarş sırasında meydana gelen, pubertenin en açık ve belirgin olaylarıdır²⁵⁷.

Çoğu kızda, sekonder seksüel özellikleri gösteren ilk external değişim göğüs gelişimi, neredeyse son değişim ise menarştır. Erkeklerde ise ilk değişim testislerdeki değişimlerdir²⁵⁷.

Kızların çoğunda menarş Tanner 4. evrede gerçekleşmektedir. Pubertal gelişimin geç dönemlerinde gerçekleştiği için göğüs ve pubik kılların gelişimi, büyüme atılımı, hormon değişimleri daha güvenilir bulunmaktadır²⁵⁷.

Menarş ve gonadarştan başka puberte sırasında meydana gelen üçüncü nöroendokrin değişiklik doğrusal büyümedir. GH seviyesi prepubertal çocuklarda uykunun ilk dönemlerinde artarken, daha sonra 24 saatlik periyoda yayılır ve büyümeyi artırır²⁵⁷.

Kızlarda pubertenin başlamasının görülebilen ilk işareti büyüme hızındaki artıştır. Erkeklerde kızlardan daha geç gerçekleşir ve kızlardan daha geç biter, yirmili yaşlara kadar devam edebilir. Ancak, boydaki artış ile pubertal değerlendirme yapılacaksa düzenli aralıklarla gözlem ve ölçüm yapmak önemlidir.

Kızlarda maksimum boy atımı Tanner 2-3 evreleri arasında meydana gelir. Ortalama 11,5 yaşında ve yılda yaklaşık 8,3 cm boy uzaması meydana gelir. Kızlarda maksimum boy uzaması menarştan yaklaşık 1,3 yıl önce gerçekleşir. Dolayısıyla menarştan sonra kısıtlı bir büyüme potansiyeli kalır (2,5 cm/yıl)³⁸. Kızlarda el-bilek filmleri ile menarş yaşı tahmini yapılarak kalan büyüme miktarı öngörülebilir. Ayrıca kızlarda GH seviyesi göğüs gelişimi Tanner 2 evresinde önemli miktarda artmaya başlar. Kızlarda östrojen düzeyindeki ilk önemli artış Tanner Stage 2-3 arasında, ikinci önemli artış 3-5 arasında meydana gelmektedir²⁵⁸.

Erkeklerde maksimum boy atımı, testosteron düzeyinin hızla yükseldiği Tanner 3-4 evreleri arasında meydana gelir ve 5. evrede erkeklerin % 95' inde tamamlanır. Ortalama 13,5 yaşında ve yılda 9,5 cm boy uzaması gerçekleşir. Erkeklerde ise GH seviyesi genital gelişim Tanner 4 evresinde iken maksimum düzeye ulaşır^{38,146}.

Erkeklerde ve kızlarda kemik gelişimi ve büyüme puberte başlayıncaya kadar benzerdir. Daha sonra, iskeletsel cinsiyet farklılıkları nedeniyle yetişkin erkeklerde yetişkin kızlardan daha fazla kemik kütlesi gelişir. Erkekler, daha fazla periosteal kemik formasyonu nedeniyle daha fazla kemik hacmine sahip olurlar. Androjenler ve östrojenler bifazik etkisinden dolayı, puberte başlangıcında endokondral kemik formasyonunu artırır, puberte sonunda ise epifizyal kapanmaya neden olur. Bunun nedeni östrojen seviyesinin artmasıdır. Erkeklerde ise testosteronun bir kısmının

östrojen aromatisasyonu nedeniyle bu olay gerçekleşir. Kızlarda hormon seviyesindeki artış erkeklerden daha önce gerçekleşmekte, erkeklerde testosteronun aromatisasyonu sonucu oluşan östrojen seviyesinin düşük seviyede olması sonucu erkeklerde büyüme kızlardan daha uzun süre devam etmektedir²¹⁰.

Periosteal genişleme androjen aktivitesi ve düşük oranda da östrojen reseptörü (ER α) ile gerçekleşirken, diğer östrojen reseptörü (ER β) tarafından yüksek östrojen konsantrasyonu sonucu inhibe edilir. Bu durum, neden kemik hacmi artışının kızlarda erkeklerden daha erken durduğunu açıklamaktadır²¹⁰.

Tanner kriterlerini kullanarak fiziksel muayene ile pubertal durumun değerlendirilmesi "altın standart" olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu metodun bazı zorlukları vardır. Başarılı bir fiziksel muayene yapabilmek için klinisyen tecrübeli olmalı ve rahat bir şekilde hastayı muayene edebilmeli. Ayrıca bu konuda deneyimli bir hemşire veya erişkinlerle ilgilenen bir tıp doktorunun birlikte muayene yapması ve ortak karar vermeleri tavsiye edilmektedir. Ya da ayrı ayrı fiziksel muayene yapıp sonuçlar tartışılmalıdır. Muayeneyi yapacak kişinin cinsiyeti hasta ile aynı olursa hasta kendisini daha rahat hissedecektir. Muayenenin inspeksiyonla değil palpasyonla yapılması tavsiye edilmektedir. Fazla kilolu kızlarda yağ miktarının fazla olması ile aslında Tanner 1. evrede olan birisi Tanner 2. evredeymiş gibi değerlendirilebilir. Aynı şekilde erkeklerde de testislerin palpasyonu ile subjektif değerlendirmenin önüne geçilmiş olur²⁵⁷.

Bu sebeplerden dolayı muayenenin yapılacağı oda yeterli gizliliği sağlayacak özelliklere sahip olmalıdır. Hastalar tamamen soyunmaktan rahatsız olabilecekleri için rahat bir elbise bulundurulmalıdır. Yine de tüm bunlara rağmen hasta klinik muayene olmaktan rahatsız olabilir. Klinik muayeneye alternatif olarak Petersen metodu kullanılabilir²⁵⁷.

Dorn ve ark.²⁵⁷ yaptıkları literatür taramasında Tanner Stage 1 ve 2' nin "prepubertal", 3 ve sonrasının ise "pubertal" ya da "postpubertal" olarak adlandırıldığını, pubertal gelişimin değerlendirilmesi için fiziksel muayene ya da hastanın kendi ifadesiyle değerlendirme yapıldığını bildirmişlerdir. Hastanın kendi ifadesine göre değerlendirmede Petersen metodu kullanılabilir.

Petersen metoduna göre hastalara 5 aşamadan oluşan sekonder seks karakterlerinin gelişimini gösteren çizim ya da fotoğraflar verilerek kendi gelişim durumlarını değerlendirmeleri istenmektedir²⁵⁹. Değerlendirme sonucuna göre prepubertal, erken pubertal, midpubertal, geç pubertal ve postpubertal olmak üzere 5 aşamalı bir sınıflandırma yapılabilir.

Duke ve ark²⁶⁰, Petersen metoduna göre sekonder seks karakterlerini hastaların kendi değerlendirmesi ve uzman değerlendirmesi arasında 0,81-0,91 aralığında değişen yüksek bir korelasyon bulmuşlardır. Klinik muayene ile sekonder seks karakterlerinin belirlenme zorluğundan dolayı hastanın kendi değerlendirmesinin güvenilir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir. Pubertal gelişimin kişisel olarak değerlendirilmesinde "Petersen Pubertal Gelişim Skalası" ya da anket benzeri yöntemler kullanılabilmektedir.

Kızlar için pubertal aşamanın değerlendirilmesinde bazı araştırmacılar areolar gelişimin değerlendirilmesinin çok daha güvenilir olduğunu iddia etmektedir^{261,262}. Areolar ölçüm yapılarak norm değerlerle karşılaştırılır ve subjektif değerlendirme hatalarının önüne geçilebilir²⁵⁷.

Erkeklerde en doğru Tanner Staging metodu olarak testis volümü ölçümü olduğu düşünülmektedir. Erkeklerde testis volümünün ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem, 1-25 cc ya da 1-35 cc. hacme sahip olan, 12 ya da 14 adet elipsoidal boncuktan oluşan Prader orşidometresi ile yapılandır. Daniel ve ark.²⁶³ tarafından yapılan çalışmaya göre sol testis hacmi ortalama Tanner 1. evrede 4,8 cc, 2. evrede 6,4 cc, 3. evrede 14,6 cc, 4. evrede 19,8 cc ve 5. evrede 28,3 cc olarak ölçülmüştür. Çoğu araştırmacı skrotum veya penis boyutunun incelenmesine göre testis hacminin daha güvenilir olduğunu düşünmektedir²⁵⁷.

RME tedavisi için en uygun dönemle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, kemik yapım hızının maksimum seviyede olduğu pubertal büyüme atılımının pik yaptığı dönemde RME yapılması tavsiye edilmektedir. Büyüme gelişim ve dolayısıyla kemik yapım hızının maksimum düzeyde olduğu ve henüz suturalardaki direncin çok artmadığı bu dönemde ekspansiyon yapılırsa; ekspansiyon yapmak daha kolay, başarı

şansı daha yüksek, kemik yapım hızı daha fazla olacak ve retansiyon süresi kısılacak, böylece en kısa sürede en etkili/ideal tedavi sonucu elde edilmiş olacaktır.

Pubertal büyümenin pik yaptığı dönemin tespiti için Tanner Staging metodunu kullanarak kızlarda göğüs ve pubik kıllanma, erkeklerde de testis hacminin hastaların kendi değerlendirmeleri kullanılabilir. Hastalara Tanner evrelerine göre resim ve çizimler verilerek kendi durumlarının uyduğu evreyi belirlemeleri istenebilir. Klinik muayene yerine hastaların bu yöntemi daha çok tercih edecekleri düşünülmektedir.

Kronolojik yaş olarak puberte kızlarda ortalama 9, erkeklerde ise 11 yaşında başlamaktadır. Benzer şekilde kızlarda daha erken olacak şekilde ortalama 11,5, erkeklerde ise 13,5 yaşında maksimum büyüme hızına ulaşılmaktadır. Ancak pubertal büyüme atılımı cinsiyete bağlı olarak çok değişkendir. Bu yüzden kronolojik yaşı, büyüme gelişimi değerlendirmede güvenilir bir yöntem olmadığı birçok çalışmada ifade edilmiştir^{255,256,264}.

Bu noktadan hareketle, RME tedavisi östrojen ve testosteron hormon seviyelerinin hızla artmaya başladığı, boy uzamasının en fazla olduğu pubertal büyüme atılımının pik yaptığı dönemde yapılırsa, büyüme gelişim devam ettiği için sirkümmaksiller yapılarda çok fazla dirençle karşılaşmadan başarılı ve istenilen miktarda genişletme sağlanabilecek, kemikleşme hızı diğer dönemlerden çok daha fazla olduğu için ekspansiyon sırasında ve retansiyon periyodunda genişletilen sutur bölgesinde çok daha hızlı kemikleşme olacak ve elde edilen genişliğin stabilitesi artacaktır.

Pubertal büyüme atılımının pik yaptığı dönemin tespiti için kronolojik yaşı kullanılması güvenilir bulunmayıp iskeletsel yaşı tespit edilmesi gerekli görülmektedir. İskeletsel yaşı tespiti için Tanner Staging yönteminin birçok araştırmacı tarafından güvenilir bulunması nedeniyle kızlarda Tanner Stage 2-3 arası, erkeklerde Tanner Stage 3-4 arasında ekspansiyon yapılması uygun görülmektedir.

7 SONUÇLAR

Sistemik olarak uygulanan östrojen ve testosteron hormonlarının hızlı üst çene genişletmesi ve retansiyon dönemi sırasında rat midpalatal suturundaki kemik oluşumu üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada bulguların değerlendirilmesi ile şu sonuçlara varılmıştır:

1. Uygulanan ekspansiyon zembereği suturda genişletme işlemini başarıyla gerçekleştirmiştir.
2. Zembereğin ekspansiyon periyodu sonrası pasif hale getirilmesi ile suturda yeterli stabilizasyon sağlanmıştır.
3. BT incelemeleri sonucunda yeni oluşan kemik yoğunluğu en fazla dişilerde östrojen ve erkeklerde testosteron uygulanan gruplarda tespit edilmiştir. Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
4. Östrojen ve testosteron uygulamasının yeni kemik oluşumunu ve kalitesini arttırdığı saptanmıştır.
5. Histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler sonucunda östrojen ve testosteron uygulanan gruplarda osteoblast ve damarlanmadaki artışın, hormon uygulanmayan gruplardan daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.
6. Östrojen ve testosteron uygulanan gruplarda osteoblastların immünoreaktivite yönünden daha aktif olduğu tespit edilmiştir.

Radyolojik, histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda östrojen ve testosteron hormonlarının hızlı üst çene genişletmesi sırasında ve sonrasında rat midpalatal suturundaki kemik oluşum hızını ve yoğunluğunu artırdığı tespit edilmiştir.

REFERANSLAR

1. Ülgen M. Ortodonti Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. T.C Yeditepe Üniversitesi Yayınları. İstanbul. 2000.
2. McNamara JA. Maxillary transverse deficiency. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2000;117:567-570.
3. Infante PF. Malocclusion in the deciduous dentition in white, black, and Apache indian children. Angle Orthod 1975;45:213-218.
4. 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.
5. Kerosuo H, Laine T, Nyssonen V, Honkala E. Occlusal characteristics in groups of Tanzanian and Finnish urban schoolchildren. Angle Orthod 1991;61:49-56.
6. Brunelle JA, Bhat M, Lipton JA. Prevalence and distribution of selected occlusal characteristics in the US population, 1988-1991. J Dent Res 1996;75 Spec No:706-713.
7. Harvold EP, Vargervik K, Chierici G. Primate experiments on oral sensation and dental malocclusions. Am J Orthod 1973;63:494-508.
8. Bishara SE, Staley RN. Maxillary expansion: clinical implications. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1987;91:3-14.
9. Doruk C. BA. Rapid Maksiller Ekspansiyon. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2000;3:110-113.
10. Ülgen M. Ortodontik Tedavi Prensipleri. Ankara Üniversitesi Basımevi 2005;2005:113.
11. Linder-Aronson S, Lindgren J. The skeletal and dental effects of rapid maxillary expansion. Br J Orthod 1979;6:25-29.
12. Haas AJ. The Treatment of Maxillary Deficiency by Opening the Midpalatal Suture. Angle Orthod 1965;35:200-217.
13. 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.
14. Haas AJ. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening midpalatal suture. Angle Orthod 1961;31:73-90.
15. Wertz RA. Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. Am J Orthod 1970;58:41-66.
16. Isaacson RJ. Forces produced by rapid maxillary expansion II. Forces present during treatment. Angle Orthod 1964;35:261-270.
17. Bishara SE. Textbook of Orthodontics 2001.
18. Epker BN. Transverse maxillary deficiency dentofacial deformities: integrated orthodontic and surgical correction St Louis: Mosby; 1980.
19. Timms DJ, Vero D. The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to midpalatal synostosis. Br J Oral Surg 1981;19:180-196.
20. Proffit W. Contemporary Orthodontics Mosby Elsevier 4th ed. 2007:495-576.
21. Mommaerts MY. Transpalatal distraction as a method of maxillary expansion. Br J Oral Maxillofac Surg 1999;37:268-272.
22. Alpern MC, Yurosko JJ. Rapid palatal expansion in adults with and without surgery. Angle Orthod 1987;57:245-263.
23. Capelozza Filho L, Cardoso Neto J, da Silva Filho OG, Ursi WJ. Non-surgically assisted rapid maxillary expansion in adults. Int J Adult Orthodon Orthognath Surg 1996;11:57-66; discussion 67-70.
24. Inoue N, Oyama K, Ishiguro K, Azuma M, Ozaki T. Radiographic observation of rapid expansion of human maxilla. Bull Tokyo Med Dent Univ 1970;17:249-261.
25. Wertz R, Dreskin M. Midpalatal suture opening: a normative study. Am J Orthod 1977;71:367-381.
26. Nanda R. The rates of growth of several facial components measured from serial cephalometric roentgenograms. Am J Orthod 1955;41:658-673.

27. Hunter CJ. The correlation of facial growth with body height and skeletal maturation at adolescence. *Angle Orthod* 1966;36:44-54.
28. Greulich WW PS. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford, Conn: Stanford University Press; 1959.
29. Taranger J, Hagg U. The timing and duration of adolescent growth. *Acta Odontol Scand* 1980;38:57-67.
30. Hellman M. The process of dentition and its effects on occlusion. *Dental Cosmos* 1923;65:1329-1344.
31. Lewis A GS. The relationship between tooth formation and other maturational factors. *Angle Orthod* 1960;30:70-77.
32. Tanner J. Growth at Adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
33. Lamparski D. Skeletal Age Assessment Utilizing Cervical Vertebrae. Pittsburgh, Penn.: The University of Pittsburgh; 1972.
34. O'Reilly MT, Yanniello GJ. Mandibular growth changes and maturation of cervical vertebrae--a longitudinal cephalometric study. *Angle Orthod* 1988;58:179-184.
35. J.P. Bonjour RR. Bone acquisition in adolescence. In: Osteoporosis. In: Marcus R FD, and Kelsey J, editor. San Diego, CA: Academic; 1996.
36. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060-1065.
37. Krabbe S, Christiansen C, Rodbro P, Transbol I. Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation: with observations in male delayed puberty. *Arch Dis Child* 1979;54:950-953.
38. Grumbach MM. SD. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Larsen PR, editor. Williams textbook of endocrinology St. Louis: Saunders; 2003. p. 1115-1200.
39. Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics* 1998;102:507-511.
40. Francis S. Greenspan DGG. Basic & clinical endocrinology.
41. Gupta D. Changes in the gonadal and adrenal steroid patterns during puberty. *Clin Endocrinol Metab* 1975;4:27-56.
42. Morris N. Androgen effects on bone and muscle. *American Society for Reproductive Medicine* 2002;77:34-41.
43. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl* 1999;22:300-306.
44. Yoshioka T, Hagino H, Yamasaki D, Okano T, Teshima R. Effect of estrogen replacement therapy on arthritis and bone mineral density in estrogen-replete rats with collagen-induced arthritis. *Mod Rheumatol* 2008;18:23-28.
45. Angell E. Treatment of irregularities of the permanent or adult teeth. *Dent Cosmos* 1860;1:540-544.
46. Fauchard P. Le Chirurgien Dentiste. Jean Mariette, Paris 1728.
47. Bourdet B. Recherches et Observations sur toutes les Parties de l'Art du Dentiste. Jean Herissant, Paris 1757.
48. Fox J. Natural History of the Human Teeth. Thomas Cox. London 1803.
49. Delabarre CF. Seconde Dentition. Paris 1819.
50. Lefoulan PJ. Orthopedie Dentaire. Also Nouveau Traite Theorique et Practique sur l'Art du Dentiste. *Gazette des Hopiteaux* 1841:111-112, 114-115, and 118-119.
51. Shange JMA. Precis sur le Redressement des Dents. Bechet et Labe, Paris 1841.
52. Robinson A. The Surgical, Mechanical and Medical Treatment of the Teeth. London 1846.
53. Tomes JA. Course of Lectures on Dental Physiology and Surgery. 1848. J.W. Parker, London 1848.
54. Alien WH. Cases of Irregular Teeth. N.Y. Dent. Rec. 1850.
55. White JD. Expanding the Jaw Ibid. 1859;1:281-282.
56. Westcott A. Case of Irregularity. *Dent. Cosmos* 1859;1:60-68.

57. Timms D. Rapid maxillary expansion Chicago, Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc 1981:19-122.
58. Ricketts R. The influence of orthodontic treatment on facial growth and development. *Angle Orthod* 1960;30:103-133.
59. Starnbach HK. CJ. The effects of splitting the mid-palatal suture on the surrounding structures. *Am J Orthod* 1964;50:923-924.
60. Biederman W. Rapid correction of Class 3 malocclusion by midpalatal expansion. *Am J Orthod* 1973;63:47-55.
61. Lines PA. Adult rapid maxillary expansion with corticotomy. *Am J Orthod* 1975;67:44-56.
62. Harberson VA, Myers DR. Midpalatal suture opening during functional posterior cross-bite correction. *Am J Orthod* 1978;74:310-313.
63. Subtelny JD. Oral respiration: facial maldevelopment and corrective dentofacial orthopedics. *Angle Orthod* 1980;50:147-164.
64. Howe RP. Palatal expansion using a bonded appliance. Report of a case. *Am J Orthod* 1982;82:464-468.
65. Arndt WV. Nickel titanium palatal expander. *J Clin Orthod* 1993;27:129-137.
66. Darendeliler MA, Sinclair PM, Kusy RP. The effects of samarium-cobalt magnets and pulsed electromagnetic fields on tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;107:578-588.
67. Mommaertz M. Transpalatal distraction as a method of maxillary expansion (technical note). *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37:268-272.
68. Melsen B. Palatal growth studied on human autopsy material. *Am J Orthod* 1975;68:42-54.
69. Ülgen M. Ortodonti Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 2000:290-292.
70. Proffit W. Contemporary Orthodontics. Mosby Elsevier 4th ed. 2007:268-327.
71. Zimring JF, Isaacson RJ. Forces Produced by Rapid Maxillary Expansion. 3. Forces Present during Retention. *Angle Orthod* 1965;35:178-186.
72. Haas AJ. Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *Angle Orthod* 1980;50:189-217.
73. 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.
74. Graber T. Orthodontics Current Principles & Techniques. . Mosby Elsevier 4th ed. 2005:1135-1136.
75. Garib DG, Henriques JF, Janson G, Freitas MR, Coelho RA. Rapid maxillary expansion--tooth tissue-borne versus tooth-borne expanders: a computed tomography evaluation of dentoskeletal effects. *Angle Orthod* 2005;75:548-557.
76. Garrett BJ, Caruso JM, Rungcharassaeng K, Farrage JR, Kim JS, Taylor GD. Skeletal effects to the maxilla after rapid maxillary expansion assessed with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134:8-9.
77. Cozzani M, Guiducci A, Mirengi S, Mutinelli S, Siciliani G. Arch width changes with a rapid maxillary expansion appliance anchored to the primary teeth. *Angle Orthod* 2007;77:296-302.
78. 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; quiz 193.
79. Lagrevere MO. Long-term Dental Arch Changes After Rapid Maxillary Treatments: A Systematic Review. *Angle Orthod* 2005;75:155-161.
80. Proffit W. Contemporary Orthodontics. Mosby Elsevier 4th ed. 2007:495-548.
81. Doruk C, Bicakci AA, Basciftci FA, Agar U, Babacan H. A comparison of the effects of rapid maxillary expansion and fan-type rapid maxillary expansion on dentofacial structures. *Angle Orthod* 2004;74:184-194.
82. Adkins MD, Nanda RS, Currier GF. Arch perimeter changes on rapid palatal expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1990;97:194-199.

83. O'Higgins EA. How much space is created from expansion or premolar extraction? . J. Orthod 2000;27:11-13.
84. Memikoglu TU, Iseri H. Effects of a bonded rapid maxillary expansion appliance during orthodontic treatment. Angle Orthod 1999;69:251-256.
85. Gianelly AA. Rapid palatal expansion in the absence of crossbites: added value? Am J Orthod Dentofacial Orthop 2003;124:362-365.
86. Lagrevere MO. Long-term Skeletal Changes with Rapid Maxillary Expansion: A Systematic Review. Angle Orthod 2005;75:1046-1052.
87. Braun S. The biomechanics of rapid maxillary sutural expansion. Am J Orthod 2000;118:257-261.
88. Garib DG, Henriques JF, Carvalho PE, Gomes SC. Longitudinal effects of rapid maxillary expansion. Angle Orthod 2007;77:442-448.
89. Chung CH, Font B. Skeletal and dental changes in the sagittal, vertical, and transverse dimensions after rapid palatal expansion. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2004;126:569-575.
90. Davis MW. Anatomical changes induces by splitting of the midpalatal suture. Angle Orthod 1969;39:126-132.
91. Davidovitch M, Efstathiou S, Sarne O, Vardimon AD. Skeletal and dental response to rapid maxillary expansion with 2- versus 4-band appliances. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2005;127:483-492.
92. Kucukkeles N, Ceylanoglu C. Changes in lip, cheek, and tongue pressures after rapid maxillary expansion using a diaphragm pressure transducer. Angle Orthod 2003;73:662-668.
93. 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.
94. Kilic N, Oktay H. Effects of rapid maxillary expansion on nasal breathing and some naso-respiratory and breathing problems in growing children: a literature review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:1595-1601.
95. Felipe N. Relationship between rapid maxillary expansion and nasal cavity size and airway resistance: Short- and long-term effects. Am J Orthod 2008;134:370-382.
96. Cazzolla AP, Campisi G, Lacaita GM, Cuccia MA, Ripa A, Testa NF et al. Changes in pharyngeal aerobic microflora in oral breathers after palatal rapid expansion. BMC Oral Health 2006;6:2.
97. Jafari A, Shetty KS, Kumar M. Study of stress distribution and displacement of various craniofacial structures following application of transverse orthopedic forces--a three-dimensional FEM study. Angle Orthod 2003;73:12-20.
98. Iseri H, Tekkaya AE, Oztan O, Bilgic S. Biomechanical effects of rapid maxillary expansion on the craniofacial skeleton, studied by the finite element method. Eur J Orthod 1998;20:347-356.
99. Villano A, Grampi B, Fiorentini R, Gandini P. Correlations between rapid maxillary expansion (RME) and the auditory apparatus. Angle Orthod 2006;76:752-758.
100. Timms D. Rapid maxillary expansion in the treatment of nocturnal enuresis. Angle Orthod 1989;60:229-233.
101. 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:E47-51.
102. Roberts WE. Bone development and function: genetic and environmental mechanisms. Seminars in Orthodontics 2004;10:100-122
103. Akay T. Genel histoloji. Palme yayıncılık. Ankara 2001:126-149.
104. Cireli E. Genel Histoloji Hücre ve Dokular. Ege Üniversitesi Matbaası. İzmir 1976:238-256.
105. Tekelioğlu M. Genel Tıp Histolojisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1993:138-147.
106. 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.

107. 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;239-271.
108. Janquerira LC. Basic Histology. Barış Kitabevi, İstanbul. 2005;170-195.
109. Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. Endocr Rev 1996;17:308-332.
110. Ross MH, Rowell, L. J. Histology a text and atlas. Williams and Wilkins. Maryland 1989;45-73.
111. Türker N. Alveolar distraksiyon osteogenezisinde kemik rejenerasyonunun histolojik ve radyolojik olarak incelenmesi. . Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Dış Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Doktora Tezi. 2003.
112. Ganong WF. Review of Medical Physiology. Tercüme: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Tıbbi Fizyoloji. İstanbul Barış Kitabevi 1996;471-487.
113. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996;985-1002.
114. Ülgen M. Ortodontik anomaliler, sefalometri, etiyoloji, büyüme ve gelişim, tanı. . T.C Yeditepe Üniversitesi Yayınları. İstanbul. 2000;244-245.
115. Hanada K, Solchaga LA, Caplan AI, Hering TM, Goldberg VM, Yoo JU et al. BMP-2 induction and TGF-beta 1 modulation of rat periosteal cell chondrogenesis. J Cell Biochem 2001;81:284-294.
116. Hou B, Fukai N, Olsen BR. Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. Bone 2007;40:1483-1493.
117. Takushima A, Kitano Y, Harii K. Osteogenic potential of cultured periosteal cells in a distracted bone gap in rabbits. J Surg Res 1998;78:68-77.
118. Murray R GD, Mayers P, Rodwell V. Harper'ın Biyokimyası. 22.Baskı. Barış Kitapevi 1993;648-665
119. Lue TF, BR, Rosen R., Giuliano F., Khoury S., Montorsi F. Seksüel Tıp; Erkek ve Kadında Seksüel Fonksiyon Bozuklukları. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2006;347-371.
120. Ayköse MG. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeni İle Hemodiyaliz Tedavisi Gören Cinsel Disfonksiyonlu Erkeklerde Gonadal Fonksiyonların ve Testosteron Replasman Tedavisinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği. Uzmanlık Tezi 2006.
121. Guyton A. HJ. Textbook Medikal Physiology. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. Hayrunisa Ç, 10th Ed. 2001;1220-1242.
122. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3666-3672.
123. Akpolat T. UC, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 3. Basım. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002;328-329
124. Nieschlag E. BHM. Testosterone Cambridge University. 2004;1-38.
125. Kadioğlu A. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları Ve Tedavisi. . Türk Androloji Derneği 2004;184-191.
126. Nieschlag E. BH. Andrology: Male Reproductive Health And Dysfunction, 2th Edition. Springer, New York 2000.
127. Kara E. Altmış Yaş Üstü Metabolik Sendromlu Erkek Hastalarda Testosteron Metabolizması ve Geç Başlayan Hipogonadizm. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Uzmanlık Tezi 2008.
128. Yılmaz B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Ankara 1999.
129. Ertüngealp E. SH. Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul 2000.
130. Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji 19. Baskı. Barış Kitabevi, İstanbul. 1999;324-325.
131. Hassa H. Postmenopozel dönemde estrogen, progesteron destek tedavisi ve androjenlerin tedavideki yerleri ile non-hormonal tedavi yöntemleri. 2000.
132. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji. 9. Baskı, Editör: Çavuşoğlu, H. (W.B.Saunders Company). Yüce Yayımlar. Nobel Tıp Kitabevi. Bölüm 2,78:16 1996;971-983.
133. Öcal G. GH. Pediatrik Endokrinoloji. Pubertal fizyoloji. I. Baskı . Ankara. Kalkan Matbaacılık, Ankara 2003;137-155.

134. Melvin M. GaDMS. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology and Disorders. In: Larsen RP , Kronenberg MH, Melmed S (eds). Williams. Textbook of Endocrinology. 10th Edition. Philadelphia 2002:1117-1240.
135. Jenner MR, Kelch RP, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal changes in puberty. IV. Plasma estradiol, LH, and FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. J Clin Endocrinol Metab 1972;34:521-530.
136. Güneş I. Overektomize Sıçanlara Östrojen Yerine Koyma Tedavisinin Kardiyovasküler Sisteme Etkisi ve Mekanizması. Erciyes Üniv. Tıp Fak. Fizyoloji AD. Uzmanlık Tezi 2001.
137. Tamser M. Ovariectomize ve Diabetik Ratlarda E Vitamini ve 17- β Estradiol'ün Lipit Peroksidasyon seviyesi ile Hematolojik ve Plazma Lipit Değerleri Üzerine Etkileri. Fırat Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji AD. Doktora Tezi 2006.
138. Grumbach M. Onset of puberty. In: Berenberg SR (ed). Puberty, Biologic and Social Components. Leiden, HE Stenfert Kroese 1975:1-21
139. Veldhuis J. Neuroendocrin mechanism mediating awakeing of human gonadotropic axis in puberty. Pediatr Nephrol. 1996;10:304-317
140. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez Gonzalez ML, Franchimont P. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors. J Clin Invest 1992;90:1736-1744.
141. Reiter EO. Neuroendocrine control processes. Pubertal onset and progression. J Adolesc Health Care 1987;8:479-491.
142. Terasawa E, Luchansky LL, Kasuya E, Nyberg CL. An increase in glutamate release follows a decrease in gamma aminobutyric acid and the pubertal increase in luteinizing hormone releasing hormone release in the female rhesus monkeys. J Neuroendocrinol 1999;11:275-282.
143. Grumbach MM. KS. The Neuroendocrinology of Human Puberty: an Ontogenic Perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML (eds). Control of the Puberty. Baltimore, Williams&Wilkins 1990:1-68
144. Grumbach MM. KS. Fetal Pituitary Hormones and The Maturatinon of Central Nervous System Regulation of Anterior Pituitary Function. Gluck L (ed). Modern Perinatal Medicine. Chicago, Year Book Medical 1974:247-271
145. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? Endocr Rev 2000;21:671-696.
146. Pinyerd B, Zipf WB. Puberty-timing is everything! J Pediatr Nurs 2005;20:75-82.
147. Lee PA. Puberty and its disorders. In F. Lifshitz,(Ed.) Pediatric endocrinology (4th ed.), New York: Marcel Dekker 2003:221 - 237.
148. Lalwani S, Reindollar RH, Davis AJ. Normal onset of puberty have definitions of onset changed? Obstet Gynecol Clin North Am 2003;30:279-286.
149. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3558-3562.
150. Meyer JM, Eaves LJ, Heath AC, Martin NG. Estimating genetic influences on the age-at-menarche: a survival analysis approach. Am J Med Genet 1991;39:148-154.
151. Grumbach MM. SD. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In P. R. Larsen, (Ed.). Williams textbook of endocriology (10th ed.) St. Louis, MO: Saunders 2003:1115 - 1200.
152. Qing H, Karlberg, J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. Pediatr Res 2001;49:244-251.
153. Warren MP, Fried JL. Hypothalamic amenorrhea. The effects of environmental stresses on the reproductive system: a central effect of the central nervous system. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:611-629.
154. Zacharias L, Rand WM, Wurtman RJ. A prospective study of sexual development and growth in American girls: the statistics of menarchie. Obstet Gynecol Surv 1976;31:325-337.

155. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
156. Gönülal D. Manisa Bölgesindeki Erken Puberte Sıklığının Belirlenmesi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2007.
157. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009;123:e932-939.
158. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
159. Zosi P. Natural course of pubertal gynecomastia. *Endocrine Abstracts*. 4, 18 2002.
160. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Muller J, Groome NP, Skakkebaek NE. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3976-3981.
161. Greenspan F, Gardner D. *Basic & Clinical Endocrinology*.
162. Bjork A, Helm S. Prediction of the age of maximum puberal growth in body height. *Angle Orthod* 1967;37:134-143.
163. Tanner J. *Growth at Adolescence: with a General Consideration of the Effects of Hereditary and Environmental Factors upon Growth and Maturation from Birth to Maturity*. Oxford: Wiley-Blackwell 1962.
164. Styne DM. The testis: Disorders of sexual differentiation and puberty in the male. Saunders. M. A. Sperling, (Ed.), *Pediatric endocrinology* (pp. 565 - 628). Philadelphia 2002.
165. Schwitzgebel V. Division of Pediatric Endocrinology and Diabetology.
166. Melsen B, Melsen F. The postnatal development of the palatamaxillary region studied on human autopsy material. *Am J Orthod* 1982;82:329-342.
167. Baccetti T, Franchi L, Cameron CG, McNamara JA, Jr. Treatment timing for rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 2001;71:343-350.
168. Melsen B. Palatal growth studied on human autopsy material. A histologic microradiographic study. *Am J Orthod* 1975;68:42-54.
169. Storey E. The nature of tooth movement. *Am J Orthod* 1973;63:292-314.
170. Stark TM, Sinclair PM. Effect of pulsed electromagnetic fields on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;91:91-104.
171. Kudlick E. A study utilizing direct human skulls as models to determine how bones of the craniofacial complex are displaced under the influence of midpalatal expansion (Master's thesis]. Rutherford, New Jersey:Fairleigh Dickinson University 1973.
172. Ten Cate AR, Freeman E, Dickinson JB. Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *Am J Orthod* 1977;71:622-636.
173. Haas AJ. Palatal expansion: just the beginning of dentofacial orthopedics. *Am J Orthod* 1970;57:219-255.
174. Muguerza O, Shapiro P. Palatal mucoperiostomy: an attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion. *Am J Orthod* 1980;78:548-558.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. Uysal T, Ustidal A, Sonmez MF, Ozturk F. Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *Angle Orthod* 2009;79:984-990.
179. Cleall JF, Bayne DI, Posen JM, Subtelny JD. Expansion of the Midpalatal Suture in the Monkey. *Angle Orthod* 1965;35:23-35.
180. Gardner GE, Kronman JH. Cranioskeletal displacements caused by rapid palatal expansion in the rhesus monkey. *Am J Orthod* 1971;59:146-155.

181. 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.
182. Yen EH, Yue CS, Suga DM. Effect of force level on synthesis of type III and type I collagen in mouse interparietal suture. *J Dent Res* 1989;68:1746-1751.
183. 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.
184. Storey E. Tissue response to the movement of bones. *Am J Orthod* 1973;64:229-247.
185. Takahashi I, Mizoguchi I, Nakamura M, Sasano Y, Saitoh S, Kagayama M et al. Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in rats. *Bone* 1996;18:341-348.
186. Kobayashi ET, Hashimoto F, Kobayashi Y, Sakai E, Miyazaki Y, Kamiya T et al. Force-induced rapid changes in cell fate at midpalatal suture cartilage of growing rats. *J Dent Res* 1999;78:1495-1504.
187. 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.
188. Tanaka E, Miyawaki Y, del Pozo R, Tanne K. Changes in the biomechanical properties of the rat interparietal suture incident to continuous tensile force application. *Arch Oral Biol* 2000;45:1059-1064.
189. Steenvoorden GP, van de Velde JP, Prahl-Andersen B. The effect of duration and magnitude of tensile mechanical forces on sutural tissue in vivo. *Eur J Orthod* 1990;12:330-339.
190. 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.
191. Morndal O. DNA-synthesis in mechanically stimulated osteogenic tissue: an autoradiographic study using tritiated thymidine. *Eur J Orthod* 1986;8:30-34.
192. Zahrowski JJ, Turley PK. Force magnitude effects upon osteoprogenitor cells during premaxillary expansion in rats. *Angle Orthod* 1992;62:197-202.
193. Uysal T, Amasyali M, Enhos S, Sonmez MF, Sagdic D. Effect of ED-71, a New Active Vitamin D Analog, on Bone Formation in an Orthopedically Expanded Suture in Rats. A Histomorphometric Study. *Eur J Dent* 2009;3:165-172.
194. Uysal T, Amasyali M, Enhos S, Karslioglu Y, Yilmaz F, Gunhan O. Effect of periosteal stimulation therapy on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *Orthod Craniofac Res* 2010;13:89-95.
195. Miyawaki S, Forbes DP. The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the Sprague-Dawley rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;92:123-133.
196. Krebs A. Expansion of the Midpalatal Suture Studied by Means of Metallic Implants. *Acta Odontol Scand* 1959;17:491-501.
197. Betts NJ, Vanarsdall RL, Barber HD, Higgins-Barber K, Fonseca RJ. Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1995;10:75-96.
198. Pogrel MA, Kaban LB, Vargervik K, Baumrind S. Surgically assisted rapid maxillary expansion in adults. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1992;7:37-41.
199. 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.
200. Wei C, Gregory JW. Physiology of normal growth. *Paediatrics and Child Health* 2009;19:236-240.
201. Burgi H, Muller WA, Humbel RE, Labhart A, Froesch ER. Non-suppressible insulin-like activity of human serum. I. Physicochemical properties, extraction and partial purification. *Biochim Biophys Acta* 1966;121:349-359.
202. Van Wyk JJ, Underwood LE, Hintz RL, Clemmons DR, Voina SJ, Weaver RP. The somatomedins: a family of insulinlike hormones under growth hormone control. *Recent Prog Horm Res* 1974;30:259-318.

203. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Dooms L, Lesaffre E et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1194-1202.
204. Handelsman DJ, Spaliviero JA, Scott CD, Baxter RC. Hormonal regulation of the peripubertal surge of insulin-like growth factor-I in the rat. *Endocrinology* 1987;120:491-496.
205. Srinivasan B, Premkumar S. Assessment of serum dehydroepiandrosterone sulphate in subjects during the pre-pubertal, pubertal, and adult stages of skeletal maturation. *Eur J Orthod* 2012;34:447-451.
206. Olson LE, Ohlsson C, Mohan S. The role of GH/IGF-I-mediated mechanisms in sex differences in cortical bone size in mice. *Calcif Tissue Int* 2011;88:1-8.
207. Masoud I. Skeletal growth in the nor-mal rabbit: a longitudinal study of serum somatomedin-C and skeletal development. *Prog Clin Biol Res* 1985;187:233-243.
208. Mohan S, Richman C, Guo R, Amaar Y, Donahue LR, Wergedal J et al. Insulin-like growth factor regulates peak bone mineral density in mice by both growth hormone-dependent and -independent mechanisms. *Endocrinology* 2003;144:929-936.
209. Masoud MI, Masoud I, Kent RL, Jr., Gowharji N, Hassan AH, Cohen LE. Relationship between blood-spot insulin-like growth factor 1 levels and hand-wrist assessment of skeletal maturity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;136:59-64.
210. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004;25:389-425.
211. Gill RK, Turner RT, Wronski TJ, Bell NH. Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor beta in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. *Endocrinology* 1998;139:546-550.
212. Frost HM, Jee WS. On the rat model of human osteopenias and osteoporoses. *Bone Miner* 1992;18:227-236.
213. Kalu DN. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 1991;15:175-191.
214. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-1949.
215. Mukherjee M, Das AS, Das D, Mukherjee S, Mitra S, Mitra C. Effects of garlic oil on postmenopausal osteoporosis using ovariectomized rats: comparison with the effects of lovastatin and 17beta-estradiol. *Phytother Res* 2006;20:21-27.
216. Komm B, Bodine P. Regulation of bone cell function by estrogens. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey JL, eds. . Osteoporosis, 2nd ed. San Diego: Academic Press; 305-337 2001.
217. Sliwinski L, Folwarczna J, Nowinska B, Cegiela U, Pytlik M, Kaczmarczyk-Sedlak I et al. A comparative study of the effects of genistein, estradiol and raloxifene on the murine skeletal system. *Acta Biochim Pol* 2009;56:261-270.
218. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-1686.
219. Mundy GR. Osteopenia. *Dis Mon* 1987;33:537-600.
220. Wronski TJ, Lowry PL, Walsh CC, Ignaszewski LA. Skeletal alterations in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 1985;37:324-328.
221. Midgett RJ, Shaye R, Fruge JF, Jr. The effect of altered bone metabolism on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1981;80:256-262.
222. Yamashiro T, Takano-Yamamoto T. Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res* 2001;80:1858-1861.
223. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992;102:310-319.
224. Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H. Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2002;81:406-410.
225. Arslan SG, Arslan H, Ketani A, Hamamci O. Effects of estrogen deficiency on tooth movement after force application: an experimental study in ovariectomized rats. *Acta Odontol Scand* 2007;65:319-323.
226. Riggs BL. Overview of osteoporosis. *West J Med* 1991;154:63-77.

227. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:385-409.
228. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3276-3282.
229. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:217-240.
230. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. The effects of androgen deficiency on murine bone remodeling and bone mineral density are mediated via cells of the osteoblastic lineage. *Endocrinology* 1997;138:4013-4021.
231. Vanderschueren D, Jans I, van Herck E, Moermans K, Verhaeghe J, Bouillon R. Time-related increase of biochemical markers of bone turnover in androgen-deficient male rats. *Bone Miner* 1994;26:123-131.
232. Somjen D, Mor Z, Kaye AM. Age dependence and modulation by gonadectomy of the sex-specific response of rat diaphyseal bone to gonadal steroids. *Endocrinology* 1994;134:809-814.
233. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386-2390.
234. Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *Endocr Rev* 1992;13:281-298.
235. Heybeli N. Testosteronun kırık iyileşmesine etkisinin orşiektomize ratlarda oluşturulan femur kırık modelinde mekanik yöntemlerle incelenmesi. *Hacettepe Ortopedi Dergisi* 2001.
236. Hollander N, Hollander VP. The microdetermination of testosterone in human spermatoc vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:966-971.
237. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:1015-1030, xi.
238. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2266-2274.
239. Coutinho S, Buschang PH, Miranda F. Relationships between mandibular canine calcification stages and skeletal maturity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993;104:262-268.
240. van Wagenen G, Hurme V. Effect of testosterone proportionate on permanent canine tooth eruption in the monkey (*Macaca raulatta*). *Proc Soc Exp Biol Med* 1950;73:296-297.
241. Engstrom C, Engstrom H, Sagne S. Lower third molar development in relation to skeletal maturity and chronological age. *Angle Orthod* 1983;53:97-106.
242. Nanda R. Eruption of human teeth. *Am J Orthod* 1960;46:363-378.
243. Demirjian A, Buschang PH, Tanguay R, Patterson DK. Interrelationships among measures of somatic, skeletal, dental, and sexual maturity. *Am J Orthod* 1985;88:433-438.
244. Houston W, Miller J, Tanner J. Prediction of the timing of the adolescent growth spurt from ossification events in hand wrist films. *Br J Orthod* 1979;6:145-152.
245. Singer J. Physiologic timing of orthodontic treatment. *Angle Orthod* 1980;50:322-333.
246. Fishman LS. Radiographic evaluation of skeletal maturation. A clinically oriented method based on hand-wrist films. *Angle Orthod* 1982;52:88-112.
247. Lamparski D. Skeletal age assessment utilizing cervical vertebrae. *Am J Orthod* 1975;67:458-459.
248. Franchi L, Baccetti T, McNamara JA, Jr. Mandibular growth as related to cervical vertebral maturation and body height. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;118:335-340.
249. Baccetti T, Franchi L, Ratner L, McNamara JA. Treatment timing for Twin-block therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2000;118:159-170.
250. Masoud M, Masoud I, Kent RL, Jr., Gowharji N, Cohen LE. Assessing skeletal maturity by using blood spot insulin-like growth factor I (IGF-I) testing. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134:209-216.

251. Nanda S. Prediction of facial growth using different biologic criteria in females. Craniofacial Growth Series, Vol 20, Ann Arbor: Center for Human Growth and Development, University of Michigan 1987.
252. Hellsing E. Cervical vertebral dimensions in 8-, 11-, and 15-year-old children. Acta Odontol Scand 1991;49:207-213.
253. Hassel B, Farman AG. Skeletal maturation evaluation using cervical vertebrae. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1995;107:58-66.
254. Garcia-Fernandez P, Torre H, Flores L, Rea J. The cervical vertebrae as maturational indicators. J Clin Orthod 1998;32:221-225.
255. Revelo B, Fishman LS. Maturational evaluation of ossification of the midpalatal suture. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1994;105:288-292.
256. Fishman LS. Maturational patterns and prediction during adolescence. Angle Orthod 1987;57:178-193.
257. Dorn L, Dahl R, Biro F. Defining the Boundaries of Early Adolescence: A User's Guide to Assessing Pubertal Status and Pubertal Timing in Research With Adolescents. Applied Developmental Science 2006;10:30-56.
258. Gupta DA, Attanasio A, Raaf S. Plasma Estrogen and Androgen Concentrations in Children During Adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1974;40:636-643.
259. Petersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A. A self-report of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. Journal of Youth & Adolescence 1988;17:117-133.
260. Duke PM, Litt IF, Gross RT. Adolescents' self-assessment of sexual maturation. Pediatrics 1980;66:918-920.
261. Aygun AD, Akarsu S, Guvenc H, Kocabay K. Nipple and areola diameter in Turkish pubertal girls. J Adolesc Health 1998;23:55-57.
262. Biro F, Falkner F, Khoury P, Morrison J, Lucky A. Areolar and breast staging in adolescent girls. Ado-lescent and Pediatric Gynecology 1992;5:271-272.
263. Daniel W. Testicular volumes of adolescents. Journal of Pediatrics 1982;101:1010-1012.
264. Tanner J. Use and abuse of growth standards. In: Tanner JM, editor. . Human growth. vol 3; 2nd ed. New York: Plenum 1986.

8 ÖZGEÇMİŞ

01.10.1983 Tarihinde Ereğli/ Konya' da doğdum. Şehir Kamil Atalay İlköğretim Okulu, Ereğli Lisesi ortaokul kısmı ve Ereğli Anadolu Lisesi' nde okudum. 2002 Yılında girdiğim Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi' ni 2007 yılında tamamlayarak 2008 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı' nda doktora eğitimime başladım. Halen aynı bölümde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktayım.