



**HIZLI MAKSİLLER EKSPANSİYON UYGULAMASININ AĞRI VE
SİTOKİN SEVİYELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sıla ÇAĞLAYAN TOPAL

**DOKTORA TEZİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

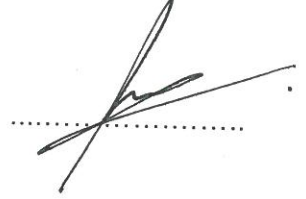
NİSAN 2016

Sıla ÇAĞLAYAN TOPAL tarafından hazırlanan "Hızlı Maksiller Ekspansiyon Uygulamasının Ağrı ve Sitokin Seviyelerine Etkisinin Değerlendirilmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Ortodonti Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Burcu BALOŞ TUNCER

Ortodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/



Başkan : Prof. Dr. Nilüfer DARENDELİLER

Ortodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Erhan ÖZDİLER

Ortodonti Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

Ortodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 26/04/2016

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

(İmza)

(Adı Soyadı)

(Savunma Tarihi)

HIZLI MAKSİLLER EKSPANSİYON UYGULAMASININ AĞRI VE SİTOKİN SEVİYELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Sıla Çağlayan Topal

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2016

ÖZET

Çalışmamızın amacı, hızlı maksiller ekspansiyon (RME) apareyinin uygulama sırasında ve pekiştirme sonunda periodontal sağlığa, kemik metabolik aktivitelerine, dokulardaki oksidatif hasar seviyelerine ve başlangıçta oluşacak ağrı şiddetine etkilerinin değerlendirilmesidir. Bu amaçla, iskeletsel maksiller darlığa sahip, ortalama yaşları $12,9 \pm 0,6$ olan, 14 bireyde akrilik splintli bonded ekspansiyon apareyi günde 2 tur aktivasyon protokolü ile uygulanmıştır. Aynı aparey pekiştirme amacıyla 3 ay ağızda bırakılmıştır. Uygulama başı ve pekiştirme sonunda klinik periodontal indeksler kaydedilmiştir. Dişeti oluğu sıvı (DOS) örnekleri maksiller 1.molar dişlerden, basınç bölgesinde 0.gün (uygulama başı), ilk aktivasyondan sonra 1.gün, 10.gün ve pekiştirme dönemi sonrasında 3.ay; gerilim bölgesinde ise 0.gün ve pekiştirme süresi sonunda alınmıştır. Aynı dönemlerde tükürük örnekleri de elde edilmiştir. DOS örneklerinde interlökin1β (IL-1β), dönüştürücü büyüme faktörü β1 (TGF-β1), prostaglandin E2 (PGE2), nitrik oksit (NO); tükürük örneklerinde ise malondialdehit (MDA) ve NO seviyelerindeki değişimler incelenmiştir. Ağrı seviyesi, uygulama başından itibaren 1. haftada değerlendirilmiştir. Klinik periodontal indeks değerlerinin pekiştirme süresi sonunda arttığı, basınç bölgesinde DOS hacminin, IL-1β, TGF-β1 ve PGE2 seviyelerinin aktivasyondan sonra 10. günde en yüksek seviyeye ulaştığı, ancak pekiştirme sonunda başlangıç seviyelerine düştüğü bulunmuştur. NO seviyelerinin ise 10. günde en yüksek seviyede olduğu, pekiştirme sonunda başlangıç seviyelerine düşmediği gözlenmiştir. Gerilim bölgesinde DOS hacminin, IL-1β, TGF-β1 ve PGE2 seviyelerinin pekiştirme dönemi sonunda anlamlı düzeyde yüksek kaldığı bulunmuştur. Tükürük NO seviyeleri 10. gün, MDA seviyeleri 3. ayda en yüksek değerdedir. En yüksek ağrı skorunun 1. günde olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, RME uygulaması ile basınç ve gerilim bölgesi metabolik aktivitelerinin farklılık gösterdiği, 3 aylık pekiştirme süresi sonunda gerilim bölgesindeki remodelasyonun ve artmış oksidatif hasarın devam ettiği bulunmuştur. Bu anlamda uygun pekiştirme döneminin belirlenmesinde periodontal dokulardaki remodelasyonun değerlendirilmesi önemlidir. Ortopedik kuvvetlerin yarattığı oksidatif hasar sebebiyle aparey dizaynına, oral hijyene ve kuvvet seviyelerine dikkat edilmesi gereklidir. Ayrıca, hastalara karşılaşılabilecekleri ağrının uygulama süresince azalacağı konusunda bilgi verilmelidir.

Bilim Kodu : 1045
Anahtar : Hızlı maksiller ekspansiyon, dişeti oluğu sıvısı, sitokin, oksidatif
Kelimeler : hasar, ağrı.
Sayfa Adedi : 143
Danışman : Doç.Dr.Burcu Baloş Tuncer

EVALUATION OF THE EFFECTS OF RAPID MAXILLARY EXPANSION ON PAIN AND CYTOKINE LEVELS

(Ph. D. Thesis)

Sıla Çağlayan Topal

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

April 2016

ABSTRACT

The aim of this study was to monitor the effects of rapid maxillary expansion (RME) on periodontal health, bone metabolic activities, levels of oxidative damage and pain levels at the first week of activation. For this purpose, 14 patients (mean age $12,9 \pm 0,6$ years) with skeletal maxillary deficiency were treated with an acrylic bonded expansion device which were activated 2 turns per day. The devices were kept on the mouth as a retainer for 3 months. Clinical periodontal parameters were recorded at baseline and after retention. Gingival crevicular fluid (GCF) samples were collected from maxillary first molars from the compression sites at baseline, 1st day, 10th day and after retention; while tension site samples were achieved at baseline and after retention. Saliva samples were obtained at the same intervals. Changes in the levels of interleukin 1beta (IL-1 β), transforming growth factor beta1 (TGF- β 1), prostoglandin E2 (PGE2) and nitric oxide (NO) were detected in GCF, NO and malondialdehyde (MDA) levels were evaluated in saliva samples. Pain scores at the first week of activation were also assessed. Periodontal parameters increased significantly at the end of retention in relation to baseline. Increased levels of IL-1 β , TGF- β 1 ve PGE2 were evident at day 10, declaring a decrease after retention at the compression site. NO levels were elevated on day 10, and remained at high levels after retention. Tension site cytokine levels remained at high levels in comparison to baseline. Levels of NO in saliva were elevated on day 10 and MDA revealed highest level after retention. Pain scores were found to be high on first day. In conclusion, metabolic activities at the tension sites and oxidative damages still continue after 3 months of retention with RME. This declares the importance of the detection of periodontal tissue remodelling and proper duration of retention after RME. Due to the oxidative damage produced by orthopedic forces, appliance designs, oral hygiene and force levels should be detected carefully. Again, patients should be informed that pain during this treatment will be decreased eventually.

Science Code : 1045

Key Words : Rapid maxillary expansion, gingival crevicular fluid, cytokine, oxidative damage, pain

Page Number : 143

Advisor : Assoc. Prof. Dr. Burcu Baloş Tuncer

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince kıymetli fikirlerinden istifade ettiğim, yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm doktora ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren her türlü yardımlarından ve emeklerinden dolayı değerli danışmanım sayın Doç. Dr. Burcu Baloş Tuncer'e,

Doktora öğrenimim boyunca üzerimde emeği geçen, desteklerini esirgemeyen hocalarım, Gazi Üni Diş Hek. Fak. Ortodonti A.B.D'nin değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam süresince her konuda fikir aldığımız, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Nurdan Özmeriç'e,

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof.Dr.Serenay Ülkar'a,

Hayatımın her döneminde sonsuz sevgi ve destekleriyle beni bugünlere getiren canım aileme,

Tanıdığım günden beri varlığıyla bana güç katan, her zaman yanımda olan, canım eşim Tankut Topal'a,

Lisans ve doktora eğitimlerimizi birlikte tamamladığımız, tüm sınavlara omuz omuza çalıştığımız, yanyana ünitlerde hergün birlikte hasta baktığımız, canım eş kıdemlim Dt.Merve Doğan'a ve doktora eğitimim boyunca bana her zaman destek olan, birlikte çok güzel vakitler geçirdiğimiz, canım arkadaşım eş kıdemlim Dt. Füsun Türkyılmaz'a,

Varlıklarıyla eğitim hayatım boyunca bana destek olan, sevgili arkadaşlarım Dr. Mümin Mümin, Dr. Berk Köni, Dr.Gamze Gürsoy, Dr. Çağrı Gazioğlu, Dt. Cemile Uysal, Dr. Erdal Bozkaya, Dt.Tolga Topal'a, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, sevgili Jale Demirbaş, Hayri Kılıçaslan ve kliniğimizde görevli tüm yardımcı personele,

Doktora eğitimimde bana destek sağlayan Tübitak Bilim İnsanı Yetiştirme Daire Başkanlığı (BİDEB)'na,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Maksiller Ekspansiyonun Tarihçesi	4
2.2. Maksiller Darlık Tedavisi	7
2.1.1. Maksiller ekspansiyon miktarının belirlenmesi.....	7
2.1.2. Hızlı maksiller ekspansiyon endikasyonları	11
2.1.3. Hızlı maksiller ekspansiyon kontrendikasyonları.....	12
2.1.4. Hızlı maksiller ekspansiyon apareyleri.....	12
2.1.5. Hızlı maksiller ekspansiyon protokolü	13
2.1.6. Hızlı maksiller ekspansiyonun maksillofasiyal sisteme etkisi.....	14
2.1.7. Hızlı maksiller ekspansiyonun mandibulaya etkisi	15
2.1.8. Hızlı maksiller ekspansiyon tedavisini etkileyen faktörler.....	16
2.1.9. Maksiller ekspansiyon sonrası pekiştirme ve nüks.....	20
2.1.10. Hızlı maksiller ekspansiyonun yan etkileri.....	21
2.1.11. Hızlı maksiller ekspansiyonun işitme bozukluğuna olan etkisi.....	23
2.3. Ortodontik ve Ortopedik Hareketler Sırasında Kemik Dokuda Meydana Gelen Hücresel Değişiklikler	24

	Sayfa
2.1.12. Diş hareketindeki remodelasyon.....	26
2.4. Diş Eti Oluğu Sıvısı	28
2.1.13. Dişeti oluğu sıvısı ve ortodontik tedavi	30
2.1.14. Dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri	31
2.5. Sitokinler	32
2.1.15. İnterlökinler	33
2.1.16. Dönüştürücü büyüme faktörü- β	35
2.1.17. Prostaglandin E2	37
2.1.18. Nitrat/Nitrit	38
2.1.19. Malondialdehit Asit	40
2.6. Tükürük.....	41
2.1.20. Tükürük toplama yöntemleri ve saklama koşulları.....	42
2.7. Ağrı	43
2.1.21. Ağrı değerlendirme yöntemleri.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. Maksiller Ekspansiyon İçin Kullanılan Aparey ve Özellikleri	50
3.2. Vida Aktivasyon Protokolü.....	51
3.3. Klinik Periodontal Değerlendirme	54
3.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Alınması	56
3.5. Tükürük Örneklerinin Alınması.....	57
3.6. Örneklerin Hazırlanması ve Biyokimyasal Analizler	58
3.7. Tükürük Analizleri	59
3.8. Ağrı Anketi	60
3.9. İstatistiksel Analiz.....	61
4. BULGULAR	63
4.1. Demografik Özelliklere Ait Bulgular.....	63

	Sayfa
4.2. Klinik Periodontal İndekslere Ait Bulgular	63
5. TARTIŞMA	81
5.1. Çalışmanın Amacının Tartışılması.....	81
5.2. Bireyler ve Yöntemin Tartışılması.....	82
5.3. Periodontal İndeks Bulgularının Tartışılması	87
5.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacim Değişikliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması .	88
5.5. Sitokin Değişimlerine İlişkin Bulguların Tartışılması	90
5.6. Ağrı Değerlerine İlişkin Bulguların Tartışılması	98
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	101
KAYNAKLAR	103
EKLER	135
Ek 1- Etik Kurul Onayı	136
Ek 2- Aydınlatılmış Onam Formu	138
ÖZGEÇMİŞ	142

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Tüm ağız periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonu karşılaştırılması	63
Çizelge 4.2. Tüm ağız periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonu cinsiyetler arası karşılaştırılması	64
Çizelge 4.3. Örnekleme bölgesi periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonu karşılaştırılması	64
Çizelge 4.4. Örnekleme bölgesi periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonunda cinsiyetler arası karşılaştırılması	65
Çizelge 4.5. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyeleri başlangıç (0.gün) tanımlayıcı değerleri	65
Çizelge 4.6. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyeleri 1.gün tanımlayıcı değerleri.....	66
Çizelge 4.7. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyeleri 10.gün tanımlayıcı değerleri.....	66
Çizelge 4.8. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyeleri 3. ay tanımlayıcı değerleri.....	67
Çizelge 4.9. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyelerinin dönemler arası karşılaştırılması.....	67
Çizelge 4.10. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyelerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması	71
Çizelge 4.11. Gerilim bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyelerinin dönemler arasında karşılaştırılması	72
Çizelge 4.12. Gerilim bölgesi değişkenlerin cinsiyetler arası karşılaştırılması.....	75
Çizelge 4.13. Tükürük NO ve MDA seviyelerinin dönemler arasında karşılaştırılması	76
Çizelge 4. 14. Tükürük NO ve MDA seviyelerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması	77
Çizelge 4. 15. Vizuel analog skala skorunun dönem ve cinsiyetler arası karşılaştırılması	78

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Basınç bölgesi dişeti oluğu sıvısı hacmi.....	68
Şekil 4.2. Basınç bölgesi IL-1 β total miktarı	68
Şekil 4.3. Basınç bölgesi TGF- β 1 total miktarı	69
Şekil 4.4. Basınç bölgesi PGE2 total miktarı.....	69
Şekil 4.5. Basınç bölgesi NO total miktarı	70
Şekil 4.6. Gerilim bölgesi dişeti oluğu sıvısı hacmi	73
Şekil 4.7. Gerilim bölgesi IL-1 β total miktarı	73
Şekil 4.8. Gerilim bölgesi TGF- β 1 total miktarı.....	74
Şekil 4.9. Gerilim bölgesi PGE2 total miktarı	74
Şekil 4.10. Tükürük NO seviyelerinin dönemler arası karşılaştırılması.....	76
Şekil 4.11. Tükürük MDA seviyelerinin dönemler arası karşılaştırılması	77
Şekil 4.12. VAS skoru dönemler arası karşılaştırılması	79

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 1.1. Kemik hücreleri	25
Resim 1.2. Ortodontik kuvvet altında periodontal bölge yapıları.....	27
Resim 3.1. Hyrax vidanın alçı model üzerinde görünümü	50
Resim 3.2. Apareyin ağızda simante edilmiş görünümü	51
Resim 3.3. Araştırma grubuna dahil edilen bir hastanın uygulama başı ağız içi görüntüleri.....	52
Resim 3.4. Araştırma grubuna dahil edilen bir hastanın uygulama sonu ağız içi görüntüleri.....	53
Resim 3.5. Ağız içi DOS örneği toplanması.....	56
Resim 3.6. DOS hacim ölçümünde kullanılan periotron cihazı.....	57
Resim 3.7. Eppendorf tüpleri içerisinde saklanan kağıt şerit örnekleri	57
Resim 3.8. Araştırmada kullanılan anket örneği.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

mm

gr

kg

ml

sn

dk

mm²

lt

nm

nmol

Açıklamalar

Milimetre

Gram

Kilogram

Mililitre

Saniye

Dakika

Milimetre kare

Litre

Nanometre

Nanomol

Kısaltmalar

cAMP

CAS

CD

CT

DOS

FPS

G-CSF

GI

HBSS

IFN

IL

LT

M-CSF

MDA

MPQ

Açıklamalar

Siklik adenosin monofosfat

Renkli analog skala

Cep derinliği

Bilgisayarlı tomografi

Dişeti oluğu sıvısı

Yüz ifadesi skalası

Granülostimulatör faktör

Gingival indeks

Hanks balanced salt solution

İnterferon

İnterlökin

Lenfotoksin

Makrofaj koloni stimulator faktör

Malondialdehit

McGill ağrı anketi

Kısaltmalar**Açıklamalar****NLA**

Niro-L-arginin

NO

Nitrik oksit

OAF

Osteoklast aktive edici faktör

ODH

Ortodontik diş hareketi

OPG

Osteoprotegerin

PDL

Periodontal ligament

PI

Plak indeks

PG

Prostaglandin

PMNL

Polimorfonükleerlökosit

pü

Periotron ünitesi

RANKL

Reseptör aktivator nükleer faktör kappaB

RME

Hızlı maksiller ekspansiyon

SK

Sondlamada kanama

TGF

Dönüştürücü büyüme faktörü

TME

Temporomandibular eklem

VAS

Vizuel analog skala

VRS

Verbal yanıt skoru

1. GİRİŞ

Maksilla, iskeletin yüz bölümünde bulunan; tamamen hareketsiz, göz çukuru, burun ve ağız boşluğunun meydana gelmesine katkısı olan, üst dişleri taşıyan ve anomalileri nedeniyle Ortodonti branşını sıklıkla ilgilendiren önemli bir kemik yapıdır. Çift taraflı olan maksiller kemikler arasında, mekanik kuvvetlere yüksek düzeyde yanıt verebilen, sekonder kartilajdan oluşan midpalatal sutur bulunmaktadır. Mekanik kuvvetler, sutur yapısında distorsiyon oluşturmakta, böylece kemik remodelasyonunu sağlayan biyolojik olaylar başlamaktadır. Ortodontik tedaviler kapsamında sıklıkla başvuru alan, hızlı maksiller ekspansiyon (RME) uygulamaları, midpalatal suturda ve destek alınan dental yapılarda adaptif yanıtlara sebep olmaktadır. RME, ortopedik kuvvet iletimi ile maksiller apikal kaidede transvers genişliğin artırılması temeline dayanan, aparey dizaynı ve aktivasyon süresi açısından farklı yaklaşımlar içerebilen uygulamalardır. Ortodontistlerin %90'dan fazlası süt, karışık ve daimi dentisyonda bu uygulamayı yapmaktadır [1]. Bu uygulamanın aktif safhasında midpalatal sutur maksiller kemiğin ayrılması için genişlemekte, pasif safhasında ise kemik remodelasyonu oluşmaktadır. Uygulamanın sonunda ise dişler ve iskelet yapı tedavi öncesi pozisyonlarına dönme eğilimi göstermektedir. Nüks olarak adlandırılan bu durum, yumuşak doku basınçları, büyüme ile meydana gelen değişimler, oklüzal ve periodontal faktörlerden etkilenebileceğinden [2], RME uygulamaları sonunda pekiştirilme yapılması kaçınılmaz bir klinik gerekliliktir [3].

Bununla birlikte, RME uygulamalarının stabilitesi konusunun tartışmalı olduğu görülmektedir. Bazı kaynaklar, retansiyon periodu için 3 ayın yeterli olduğunu belirtirken [4-8], bazı kaynaklar ise daha uzun retansiyon sürelerinin uygun olduğunu vurgulamaktadır [9-12]. Stabilitate konusunda diğer bir önemli etkenin hasta yaşı olduğu, artan yaş ile beraber tahmin edilemeyen ve stabil olmayan sonuçlar oluşabileceği bildirilmiştir [13,14].

Ortodontik tedavide elde edilen diş hareketi, periodontal ligament (PDL), alveolar kemik ve destek dokularındaki remodelasyon değişimleri ile karakterizedir. Alveolar kemik ve PDL'da kuvvetin uygulandığı yönde basınç, diğer tarafta ise gerilim bölgeleri oluşmaktadır [15,16]. Ortodontik kuvvetler, periodontal doku damarlanmasında değişiklik yaratarak, aseptik bir enflamasyona sebep olmakta, bazı molekül ve metabolitlerin sentezlenmesini

sağlamakta; böylece kemik yapım veya yıkımı için gerekli hücresel cevaplar meydana gelmektedir. Bu hücresel cevapların yansıması, hareket eden dişin dişeti oluğu sıvısında (DOS) sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve bazı metabolitlerin konsantrasyonlarındaki değişimlerle ortaya çıkmaktadır. Yine, remodelasyon sırasında oksidatif stres mediyatörleri seviyelerinde değişimler olduğu vurgulanmaktadır.

Mekanik kuvvetler ile elde edilen diş hareketleri sırasında DOS'da yapılan incelemeler, invaziv olmayan ve tekrarlanması kolay yöntemler olup uygun mekanik kuvvetin seçiminde, tedavi süresinin kısaltılmasında, olası yan etkilerin önlenmesinde ve biyolojik süreç ile ilgili değerlendirmelerde kullanılabilir [17].

Diğer taraftan, ark teli uygulaması ve aktivasyonu, seperatör yerleştirilmesi, minivida yerleştirilmesi, ortopedik kuvvet uygulanması, RME uygulaması, debonding gibi klinik işlemlerde hastalarda gelişen ağrı ve stres önem taşımakta olup, ilgili konulara değinen birçok çalışma vardır [1,18-38]. Ancak bu uygulamalara bağlı vücudun fizyolojik cevabını inceleyen araştırma sayısı yetersizdir [39,40].

Bu ön bilgiler içerisinde çalışmamızın ana amacı, 12-14 yaşları arasında RME uygulaması yapılan bireylerde, bu işlem ile periodontal dokularda oluşabilecek cevabın biyolojik mediyatörler aracılığıyla incelenmesi, uygulamanın aktif ve pasif safhalarında basınç ve gerilim bölgelerindeki metabolik aktivitelerin değerlendirilmesi ve uygulama sırasında dokularda oluşan oksidatif hasarın irdelenmesidir. Ayrıca, uygulamanın akut dönemi olan ilk haftasında ağrı düzeyinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Maksiller darlık, maksiller apikal kemik kaidenin transversal yönde yetersizliği olarak ifade edilebilir. En sık görülen belirtisi tek/çift taraflı posterior çapraz kapanıştır [41]. Çapraz kapanış terimi anormal bukkolingual ilişkiyi tanımlayan bir terim olup, bir dişi, bir grup dişi veya tüm dişleri içerebilir, iskeletsel ya da dentoalveoler kaynaklı olabilir [42]. Patolojik bir nedenden daha çok normal büyüme gelişim paterninden oluşan bir aksama sonucunda meydana gelir ve çoğunlukla etiyolojisi birçok faktöre dayanmaktadır [13].

Maksiller darlık ortodonti pratiğinde sıklıkla görülen bir anomalidir. 1963-1970 yılları arasında Amerika’da gerçekleştirilen 2 epidemiyolojik taramada, 6-11 yaşları arasında beyaz ırkta %4.9, siyah ırkta %5.3 oranında, 12-17 yaşları arasındaki bireylerde beyaz ırkta %5.9, siyah ırkta %8 oranında maksiller darlık tespit edilmiştir [43].

Kutin ve Hawes [41] yaptığı araştırmada, süt dişlenmede yan çapraz kapanış görülme sıklığı %8, karma dişlenme döneminde ise bu oran %7,2 olarak bildirilmiştir Thilander ve arkadaşları [44], 1984 yılında yaptıkları çalışmada karma dişlenmede maksiller darlık oranının %8-16 arasında olduğunu tespit etmiştir.

Sandıkçioğlu ve Hazar [45], 1997’de İzmir Bornova bölgesinde karma dentisyondaki 958 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada Türk toplumunda maksiller darlık oranını %2,7 olarak belirtmişlerdir. Başçıftçi ve arkadaşları 2002 yılında 965 karma dentisyondaki Türk çocuğu üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı %9,5 olarak tespit etmişlerdir [46].

Maksiller darlık, genetik faktörlere, çevresel faktörlere yada her ikisine birden bağlı olarak oluşabilmektedir. 1988 yılında Moyers [47], ortodontik anomalilerin etiyolojisini kalıtım, gelişimsel defektler, travma, fiziksel ajanlar, alışkanlıklar, hastalıklar, kötü beslenme olarak gruplandırmıştır. Maksiller darlık birçok kraniyofasiyal sendroma özellikle yarık damak, Akondraplazi, Binder sendromu gibi bazı sendromlara eşlik edebilmektedir [43].

Ciddi alerjik rahatsızlıklar, solunum problemleri veya anormal basınç alışkanlıkları maksiller darlık için risk oluşturur [48].

Harvold ve arkadaşları [49] maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada maymunların nazal solunum yapmalarını engelleyerek, ağız solunumu yapmaya zorlamışlardır. Bunun sonucunda maksiller arkın darlaştığını rapor etmişlerdir. Linder-Aronson [50], 1979'da maksiller darlık görülen hastaların birçoğunda nazal solunum yapılamadığını, bu sorunun önüne geçildiğinde darlığın spontan olarak düzeleceğini bildirmişlerdir. Proffit [43] 1986'da ağız solunumu sonucu mandibulanın alçalacağını, dilin aşağıda konumlanacağını ve bunun maksiller darlığa sebep olabileceğini söylemiştir.

Kutin ve Hawes'e [41] göre, süt dişlerinde görülen öncül temaslar, süt dişlerinin retansiyonu, çapraşıklığı, parmak emme, dudak-damak yarıkları, diş boyutu ve ark boyutu uyumsuzlukları sonucunda maksiller darlık oluşmaktadır.

Graber ve Swain [51] maksiller darlığının anormal fonksiyonlar ve fonksiyonel alışkanlıklar sonucu oluştuğunu belirtmişlerdir. Thilander ve arkadaşları [44], süt dişlenmede parmak emmenin tek taraflı çapraz kapanışa neden olduğunu belirtmiştir. Uzun süre emzik emen çocuklarda da maksiller darlık görülebilir. Doğumdan 3 yaşına kadar emzik emen kız çocuklarında %26 oranında çapraz kapanış bulunduğu bildirilmiştir [52]. Emzik ağızdayken dil daha aşağı ve önde konumlanır böylece yanakların kuvvetini karşılayacak damak desteği azalır. Dilin üst arka dişleri palatinalden desteklememesi daha dar bir üst çene ve alt dişlerde basıncın artması da daha geniş bir alt çene oluşumuna neden olur. Bu değişiklikler sonucu transversal bozukluklar oluşabilir [53,54].

Günümüzde de maksiller darlık nedenlerinin multifaktoriyel olduğu, iskeletsel kaide, dentoalveoler süreç gelişimleri ve fonksiyonlarının darlık etyolojisinde birlikte rol aldığı düşünülmektedir [43].

2.1. Maksiller Ekspansiyonun Tarihçesi

Ortodontide transversal yön anomalileri, ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmıştır [55]. Uzun yıllar önce tanımlanmış olsa da 1800'lü yıllara kadar etkili tedavisi pek mümkün olmamıştır. Sonrasında Angell 1860 yılında midpalatal suturu ortopedik kuvvet uygulayarak açmış ve maksiller darlık tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır [56]. Angell [56] üst sağ ve sol premolarlar arasına çift yönlü bir vida yerleştirmiş, midpalatal suturun açılabilirliğini

düşünmüştür. Radyografiler olmadığı için bu fikir eleştirilmiş, ileriye gidememiştir. Goddard [57] 1893’de kendi apareyini geliştirmiş, üst 1. premolar ve molar dişlerinden destek alarak uyguladığı teknik ile midpalatal suturun açıldığını rapor etmiştir.

Suturdaki açılma radyografik olarak ilk kez 1909 yılında Landsberger tarafından gösterilmiştir [58]. Brodie ve arkadaşları [59] 1938’de tedavi görmüş ortodonti hastalarını radyolojik olarak değerlendirmiş, kemik değişikliğinin alveolar yapı ile sınırlı kaldığını bulmuştur. Thorne ve Hugo [60] 1960’da RME yapılan hastalarda burun tabanı genişliğinde ve üst çene apikal kaidesinde artışlar tespit etmiştir. Yaklaşık 100 yıl sonra Haas, bugünlerde de sıklıkla kullanılan, kendi adını verdiği Haas genişletme aygıtını bulmuştur. Bu aparey, midpalatal sutur hizasında akrilik plak içinde bulunan bir vida ve üst 1. molar ve premolar dişlerdeki bandları tutan kalın tellerden oluşmaktadır. Bu aparey ile iskeletsel yapılarda dişsel yapılara oranla daha fazla genişleme olacağını savunmuştur [61].

Krebs [62] RME’nin etkisi ile maksillanın frontal ve horizontal düzlemdeki rotasyonlarını göstermek için metal implantlar kullanmış, maksillanın bazal kaidesindeki ve nazal kaidedeki artışların 7 yıl boyunca değişmediğini, dental arktaki genişlemede ise kayıp olduğunu belirtmiştir.

1968’de Biederman [63] Haas apareyine alternatif olarak Biederman ya da hijyenik aparey olarak adlandırdığı apareyi tasarlamıştır. Bu apareyde üst 1.premolar dişlerde ve molar dişlerde bant, ortada bu bantlara lehimlenen bir vida vardır. Haas apareyinin aksine akrilik kaide taşımayan bu apareyin adı daha sonra ‘Hyrax aygıtı’ adını almıştır. Yine, 1973’de Biederman [64], sınıf 3 vakalarda iskeletsel genişletme yapmış, kendi apareyinin yapımının daha kolay olduğunu, palatal mukozaya zarar vermediğini, konuşmayı daha az etkilediğini ileri sürmüştür. Harberson ve Myers [65] 1978’de süt ve karma dişlenmede ‘W’ apareyini kullanmış, radyografik incelemede suturda açılma olduğunu rapor etmiştir.

1980’lerde etkili sutur açılımı ile iskeletsel gelişim ilişkisi sorgulanmış, özellikle yetişkinlerde cerrahi müdahale ile beraber RME uygulanmasının gerekebileceği ileri sürülmüştür [66,67].

1980' de Subtelny [68] dik yön yüz boyutları artmış hastalarda RME apareyine ısırma düzlemi ilave etmiş, böylece tutuculuğun daha iyi olduğunu, molar dişlerde daha az devrilme görüldüğünü, diş kökleri aracıyla daha fazla kuvvetin kemik yapıya iletildiğini ileri sürmüştür. 1981'de Timms ve Vero [55] 'Cap Splint' (akrilik bonded) apareyini tanıtmıştır. Bu apareyde üst santral dişler haricindeki dişlerin oklüzal yüzeyleri iki ayrı krom kobalt plakla kaplıdır. Howe [69] 1982'de akrilik bonded apareyi kullanarak tedavi ettiği vakayı rapor etmiştir.

Arndt [70] 1993'de 'Nikel Titanyum genişletme aygıtı'nı geliştirmiş, bu aparey ile transversal yönde eşit palatal genişletme elde ettiğini, apareyin hasta açısından kolay kabul edilebilir olduğunu savunmuştur. Darendeliler ve arkadaşları [71] 1994'de yaptıkları çalışmada Samarium-Cobalt mıknatıslar kullanarak maksiller ekspansiyon yapmış, düşük ve kesintisiz kuvvetler ile daha stabil sonuçlar elde edileceğini bildirmişlerdir. Memikoğlu ve İşeri [72] 1997'de 'Rijit Akrilik Bonded Maksiller Genişletme Apareyi' adlı apareyi geliştirmiş, maksiller ekspansiyon sonrası elde edilen açılmanın büyük kısmının iskeletsel olduğunu bildirmişlerdir. Bu apareyde ön ve arka grup dişlerin palatinal yüzeyleri tamamen akril ile örtülüdür, ortada bir vida bulunmaktadır.

Lamparski ve arkadaşları [73] 2003'de Hyrax apareyinin boyutlarını azaltmış, genişletme vidasını yalnızca molar dişlere lehimlemiştir. Biederman [63]'ın dört dişe lehimlediği Hyrax apareyi ile midpalatal sutur açılması ve dişsel etkiler bakımından benzer sonuçlar elde ettiklerini savunmuşlardır. Wichelhaus ve arkadaşları [74] 2004'de vida haznesinde nikel titanyum açık coil yaylar bulunduran, Hyrax vidasının bir modifikasyonu olan, sürekli kuvvet uygulayan 'hafızalı vida' olarak nitelendirilen apareyi tanıtmışlardır. Vidanın sabah, öğle ve akşam ikişer defa ¼ tur çevrilmesini önermişlerdir.

Günümüzde RME uygulamaları ortodontik tedavinin önemli bir parçası haline gelmiş olup, farklı dizayn ve protokoller ile uygulanmaktadır. Gelişen teknolojiye paralel olarak bu uygulamaların değerlendirme yöntemleri de ilerlemiş, etkinlikleri 3 boyutlu görüntüler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır [75].

2.2. Maksiller Darlık Tedavisi

2.1.1. Maksiller ekspansiyon miktarının belirlenmesi

Çift taraflı olarak gelişen ve midpalatal suturda birleşen premaksilla ve damağı oluşturan kemiklerin fiziksel olarak suturdan hızlı bir şekilde ayrılmasıyla yapılan genişletmeye ‘hızlı üst çene genişletmesi’ denir [73].

İhtiyaç duyulan maksiller ekspansiyon miktarının belirlenmesinde en çok kullanılan yöntem “Howes Model Analizi”dir. Bu analizde dişler ve dişleri taşıyan apikal kemik kaidesi arasındaki ilişkiler transversal yönde incelenmektedir. Howes, apikal kemik kaidesinin dar ve dişlerin bukkale eğimlenmiş olduğu durumlarda RME, apikal kemik kaidesinin geniş ve dişlerin palatinale eğimlenmiş olduğu durumlarda yavaş üst çene genişletmesi yani dental genişletme yapmanın uygun olacağını belirtmiştir [76].

McNamara [77], normal oklüzyona sahip bireylerde transpalatal genişliğin ortalama 36-38 mm olduğunu belirtmiş, bu genişliğin 30-32 mm veya daha az olması durumunda RME önermiştir.

Genişletme ihtiyacını belirlemek amacıyla kullanılabilecek model analizlerinden birisi de Bishara ve Staley [13] tarafından önerilmiştir. Bu yöntemde;

1. *Maksiller molarlar arası genişlik:* Maksiller molarların meziobukkal tüberkül tepeleri arasındaki genişlik,
2. *Mandibuler molarlar arası genişlik:* Mandibuler molarların median sulkusunun gingivaya en yakın veya orta kısımları arasındaki mesafe ölçülür.

Araştırmacılar maksiller molarlar arası genişliğin mandibuler molarlar arası genişlikten biraz daha büyük bir değer olduğunu belirtmişlerdir. Bu fark erkeklerde 1,6 mm ve kızlarda 1,2 mm.dir. Araştırmacılar bu fark değerlerinin çapraz kapanış şiddeti ve maksiller ekspansiyon miktarının belirlenmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Ekspansiyon yöntemi seçim kriterleri

Bishara ve Staley [13], maksiller ekspansiyonun yavaş ekspansiyon yöntemiyle mi yoksa hızlı ekspansiyon yöntemiyle mi yapılacağına karar verirken tedavi planlamasında 3 esası göz önüne almak gerektiğini belirtmişlerdir. Bunlar:

1. Maksiller ve mandibuler molar ve premolarlar arası genişlik farkının 4 mm veya daha fazla olması durumunda hızlı maksiller ekspansiyon uygulanması,
2. Çapraz kapanıştaki diş sayısı az ise yavaş, fazla ise hızlı ekspansiyon yapılabileceği,
3. Üst ve alt molarların eğimlerine dikkat edilmesi, üst molarlar bukkale eğimli ise, yavaş ekspansiyonun bu dişlere daha fazla devrilme yaptıracağı, ayrıca alt molarlar linguale eğimli ise bu dişlerin dikleştirilmesi için daha fazla ekspansiyona ihtiyaç olacağı belirtilmiştir.

Maksillanın en fazla ne kadar genişletilebileceği kesin olarak belirlenememiştir. Maloklüzyonun şiddetine göre üst limitin 10-12 mm olması gerektiği bildirilmiştir. Daha fazla ekspansiyon ihtiyacı olan bireylerde 3-6 ay pekiştirme yapılması, bunu takiben ekspansiyonun tekrarlanması önerilmekte ya da cerrahi yöntemlerin uygulanabileceği bildirilmektedir [13].

Maksiller ekspansiyon için aparey seçiminde dikkat edilecek kriterler şu şekilde vurgulanmıştır:

- Arka grup dişlerin vestibül eğimleri,
- Çapraz kapanıştaki diş sayısı,
- Maksiller molar dişler arasındaki darlığın derecesi,
- Maksiller apikal kemik kaidesindeki darlık miktarı,
- Hastanın yaşı ve büyüme dönemi

Günümüzde; aktivasyon sıklığı, uygulanan kuvvetin büyüklüğü ve tedavi süresine bağlı olarak yavaş, yarı hızlı, hızlı ekspansiyon kavramları ortaya atılmıştır [45]:

Yavaş (Slow) Ekspansiyon

Yavaş ekspansiyon yöntemiyle 450-900 gr kuvvet uygulayan mekanikler ile genişletme işlemi 2 ile 6 ay arasında yapılmaktadır ve sutural dokuların direnci kırılmadığı için dişsel etki fazlayken iskeletsel hareket miktarı azdır [13,78]. Bununla birlikte Mossaz ve Mossaz [10] ile Sandıkçioğlu ve Hazar [45] yavaş ekspansiyon ile eşit miktarda dişsel ve iskeletsel etki elde ettiklerini belirtmişlerdir.

Storey [79], midpalatal suturda yavaş ekspansiyon ile haftada 0,5-1mm'lik genişletmenin elde edilebileceğini, daha az travma oluşturarak daha iyi biyolojik uyum sağlandığını ve stabilitenin daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Yapılan çalışmalarda dokularda daha az kuvvet birikmesi nedeniyle yavaş genişletmenin 3 ay ya da daha kısa süre retansiyonu ile sutural uyumun ve stabilitenin sağlandığı ortaya konmuştur [6,80-82].

Yavaş ekspansiyon apareyleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

- a) Quad-heliks genişletme apareyi
- b) W apareyi
- c) Minne apareyi
- d) Coffin apareyi
- e) Porter aygıtı
- f) Samarium- Cobalt mıknatıslı maksiller genişletme apareyi
- g) Nikel Titanyum genişletme apareyi
- h) Hareketli plaklar

Yarı hızlı (Semirapid) Ekspansiyon

Mew [11], 1977 yılında yaptığı çalışmada müteharrik bir apareyle haftada 1-1,5 mm'lik genişletme yapmış, bu genişletmenin daha fizyolojik olduğunu söylemiş, bir başka çalışmasında haftada 1mm yaptığı maksiller ekspansiyonu 'yarı hızlı ekspansiyon' olarak tanımlamıştır [83].

1997'de Sandıkçioğlu ve Hazar [45], karma dişlenme dönemindeki hastalara müteharrik apareyler kullanarak 2 günde 1 çeyrek tur çevirerek yarı hızlı ekspansiyon uyguladıklarını belirtmişlerdir.

İşeri ve Özsoy [12], hızlı ekspansiyona oranla daha yavaş ekspansiyon uygulamasının nazomaksiller komplekste daha az doku direnci yaratabileceğine ve uzun dönemde nüksün azaltılabileceğini öne sürmüştür. Bu görüşten yola çıkarak büyümekte olan ve genç erişkin bireylerde midpalatal sutur ayrılana kadar ilk 5-7 gün günde iki tur, suturun ayrıldığı oklüzal radyografla tespit edildikten sonra ise haftada 3 tur çevirme işlemi yapmışlardır. Böylece daha fizyolojik kuvvetler ile, çevre dokuların yeni duruma daha iyi adaptasyon göstererek 3 yıllık pekiştirme sonrasında elde edilen sonuçların stabil kaldığını bildirmişlerdir.

Hızlı Ekspansiyon

Maksiller apikal kemik kaidenin, yüksek kuvvet uygulaması ile suturdan hızlı bir şekilde ayrılması esasına dayanan RME, 100 seneden daha uzun bir süredir ortodontistler tarafından klinik olarak kabul görmüş bir uygulamadır. Amaç, maksimum iskeletsel, minimum dişsel etki elde etmektir. Bu sebeple alveol kemiğe ortodontik diş hareketi için gerekli olan kuvvetten daha fazla (yaklaşık 0,9-4.5 kg) kuvvet uygulanır. Haftada 3mm veya daha fazla genişletme elde edilir [13,61,81,84].

Uygulanan kuvvetlere ilk cevap, destek dişlerde bukkal yönde eğilmeler, periodontal ve palatal dokularda gerilmelerdir [74,79,80,85]. Uygulanan kuvvet sutural yapıların biyoelastik direncinin altına düşerse suturun ortopedik ayrılması devam etmez [81].

2.1.2. Hızlı maksiller ekspansiyon endikasyonları

Hızlı maksiller ekspansiyona ihtiyaç duyulan durumlar ana başlıklar halinde şu şekilde verilebilir:

Gerçek üst çene yetersizliği olgularında [86] (transversal yönde normal alt çeneye karşılık yetersiz üst çene durumu)

Göreceli üst çene yetersizliği olgularında [86] (transversal yönde üst çenenin normal ancak alt çeneye göre yetersiz olduğu durumlarda)

Tek taraflı veya çift taraflı posterior çapraz kapanış olguları [61,87,88]

Dudak damak yarıklı hastalar [89]

Çapraz kapanışı olan veya olmayan Sınıf II bölüm 1 maloklüzyonlu hastalar [13,77]

Sınır vakalarda ark boyunu arttırarak yer kazanmak için [86]

Kronik nazal solunum yolu problemlerine sahip, yetersiz nazal kapasiteye sahip hastalarda [89,90]

Özellikle yüzün orta üçlüsünün retrüzyonu ile karakterize Sınıf III vakalar [64,89]

Dar üst çene yapısına sahip hastalarda gülme sırasında ağız köşelerinde oluşan karanlık alanların önlenerek geniş bir gülümseme oluşturulması için [91]

Karma dişlenme döneminde yüz maskesi tedavisi planlanan Sınıf III olgularda üst çeneyi bağlı olduğu kemik yapılardan serbestlemek için ve sutural faaliyeti aktive etmek için [91]

Fonksiyonel çapraz kapanış vakalarında mandibulanın normal vertikal kapanış yolunu iade ederek daha simetrik bir temporomandibuler eklem konumu sağlamak amacıyla [92].

2.1.3. Hızlı maksiller ekspansiyon kontrendikasyonları

Hızlı maksiller ekspansiyonun uygulanamayacağı durumlar aşağıdaki ana başlıklar ile verilebilir:

Sistemik rahatsızlığı olan, kooperasyonu zayıf bireyler [13]

Ön açık kapanışı olan, dik bir mandibular düzlemi olan hastalar[13]

Maksiller veya mandibular asimetrisi olan hastalar[13]

Şiddetli iskeletsel anteroposterior ve vertikal problemleri olan yetişkinler ile,

Tek dişi çaprazda olan hastalar için [13]

2.1.4. Hızlı maksiller ekspansiyon apareyleri

RME uygulaması için kullanılan birçok aparey vardır. Bunlardan en çok kullanılanlar şunlardır:

Haas apareyi: 1961 yılında Dr. Andrew Haas tarafından tanıtılan bu apareyde üst 1.premolar ve molar dişlere bant yerleştirilir. Bu bantlara akrilik plak içinden çıkan kalın teller lehimlenir. Plagın ortasına vida yerleştirilir. Akril blok ile kuvvet tüm maksillanın iskeletsel ve dentoalveoler yapılarına uygulanır, elde edilen ortopedik etkinin ortodontik etkiden daha fazla olduğu ancak; akril plak sebebiyle yumuşak dokuları rahatsız ettiği ve hijyenik olmadığı bildirilmiştir [61,64,86].

Hyrax apareyi: Aparey, üst 1.premolar ve molar diş bantlarına lehimlenen vidadan oluşmaktadır ve akrilik kısmı yoktur. Haas apareyine göre daha hijyenik olarak tanımlanmıştır. Bu aparey en çok kullanılan RME apareyidir [93].

Hyrax apareyinin arka grup dişlerin oklüzal yüzeylerini akrilik ile kaplayan modifikasyonları da mevcuttur. Bu modifikasyonlar ile dik yönde karşılaşılabilecek yan etkiler daha iyi kontrol edilebilir [94].

Cap Splint Apareyi: Üst santral dişler haricinde tüm dişlerin oklüzal ve kesici yüzeyleri krom kobalt döküm plak ile kaplıdır. Ortada bir vida vardır. Timms [95] tarafından geliştirilmiş olup, zamanla döküm yerine akril kullanılmaya başlanmıştır.

Hafızalı vidalar: Bu vidaların haznelerinde sürekli kuvvet uygulanabilmesi için nitinol açık yaylar mevcuttur. 2004 yılında Wichelhaus ve arkadaşları [74] tarafından geliştirilmiştir. Günde 2 defa 3 çeyrek tur toplam 6 tur aktivasyon ile sürekli olarak 1,225-1,425 gr kuvvet uygulandığını ve bu kuvvetin suturun açılması için yeterli olduğunu savunmuşlardır.

Rijit akrilik bonded maksiller ekspansiyon apareyi: Ön grup dişlerin palatinal yüzeyleri ile arka grup dişlerin bukkal oklüzal ve palatinal yüzeylerini kaplar. Vida sutur üzerine premolar dişler arasına yerleştirilir. Palatal yüzey tamamen akril kaplı olduğu için doku destekli bir apareydir. Dişlerde daha az devrilme ve daha çok sutur açılımı beklendiği için daha kalıcı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir [72].

2.1.5. Hızlı maksiller ekspansiyon protokolü

Vidanın hangi sıklıkta çevirileceğine dair değişik protokoller vardır. Ekspansiyon protokolü, günümüzde hala tartışılmaktadır.

Farklı apareyler kullanılarak yapılan RME’de en sık kullanılan ve önerilen yöntem, vidanın sabah-akşam olmak üzere günde 2 çeyrek tur çevrilmesidir [61,77,87,96-100]. Isaacson ve Zimring [81], erişkin olmayan hastalarda sutur açılana kadar günde 2 tur, sutur açıldıktan sonra günde 1 tur çevirme yaparak elde edilecek açılmanın daha stabil olacağını belirtmiştir. Yaşı daha ileri olan hastalarda ise ilk 2 gün günde 2 çeyrek tur sonrasında günde 1 çeyrek tur açılmasını önermişlerdir. Haas [4] apareyin takıldığı ilk 15 dk içinde vidanın 4 çeyrek tur çevrilmesini, sonraki günlerde ise günde 2 çeyrek tur çevrilmesini vurgulamıştır. Biederman [64], ilk gün 5-10 dk aralıklarda vidayı 3 çeyrek tur çevirmiş, sonraki günlerde aktivasyona günde 2 çeyrek tur olarak devam etmiştir.

Taşpınar ve arkadaşları [101] ile Ceylan ve arkadaşları [102] sutur açılana kadar günde 3 çeyrek tur, sonrasında günde 2 çeyrek tur açma protokolünü kullanmışlardır.

Sander ve arkadaşları [103], RME sonrasında görülen kök rezorpsiyonunun uygulanan kuvvetle değil, daha çok aktif tedavi süresiyle ilişkili olduğunu savunmuştur. Buna bağlı olarak aktif tedavi süresini kısaltmak için vidanın günde en az 5 çeyrek tur çevrilmesini önermişlerdir.

Chatellier [104], ilk 3 günde 6mm ve takip eden 7 gün içinde 3mm genişleme olacak şekilde açılım protokolü uygulamışlar, buna ultra-rapid maksiller ekspansiyon ismini vermişlerdir.

Tecco ve arkadaşları [105] ise vidanın ilk gün 4 çeyrek tur , sonrasında yeterli genişleme elde edilene kadar günde 2 çeyrek tur çevrilmesini önermişlerdir.

Bazı araştırmacılar RME uygulamalarında oluşabilecek aşırı deformasyon ve kuvvet birikimlerini engellemek için daha yavaş ekspansiyonu önermiştir [11,12,106].

2.1.6. Hızlı maksiller ekspansiyonun maksillofasiyal sisteme etkisi

RME ile maksiller apikal kaideye uygulanan ortopedik kuvvet sonucu periodontal ligament sıkışır, alveoler proçesler eğilir, ankraj dişler devrilir, alveoler yapılarda lateral eğilmeler olur ve midpalatal sutur kademeli olarak açılır [86]. Sutural açılma sırasında maksiller parçalar hem horizontal hem de frontal düzlemde rotasyonlarla birlikte hem aşağı hem de öne doğru yer değiştirmektedir [62,87]. Yatay düzlemde maksillanın hareketi oklüzal radyografilerle kolayca tespit edilebilmektedir. Oklüzal filmlerin incelenmesi mid-palatal suturadaki açılmanın palatin kemiklerin horizontal plaklarına kadar uzandığını göstermektedir ancak bu genişletilen parçalar arası uzaklık oldukça dardır. Üst çenenin sağ ve sol segmentlerinin laterale doğru açısal olarak genişlemesi esnasında oluşan fulkrum hattının yaklaşık olarak frontomaksiller sutur civarında olduğu düşünülmektedir [87,106].

Bu açılmalar sırasında dişler az miktarda hareket ederken, iskeletsel hareket daha fazla oluşmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda en fazla etkinin alveolar yapılarda meydana geldiği görülmektedir. Midpalatal suturdaki açılma yeni kemik dokusu ile tamir olmaktadır [4,61,89].

Frontalden bakıldığı zaman midpalatal sutur ile birlikte maksiller suturun da paralel olmayacak şekilde açıldığı gözlenmiştir. Bu ayrılma, tabanı ağız içinde, rotasyon merkezi frontonazal sutur olan bir üçgen şeklindedir [87]. Frontal düzlemde her bir maksiller kemiğin merkezi fronto-maksiller sutura olacak şekilde rotasyon yaptığı, ayrıca maksillanın genellikle öne ve aşağı doğru hareket ettiği rapor edilmiştir [4,95]. Maksillanın bu hareketinin kısmen veya tümüyle geri döndüğü bildirilmiştir [107].

RME ile, sadece midpalatal sutur değil lambdoid, parietal, mid-sagittal suturlar da etkilenebilir [108].

Yapılan bazı araştırmalarda RME sonrasında palatal kubbenin düzleştiği ancak damak kubbesi yüksekliğinin aynı kaldığı bulunmuştur [98,109]. Bunun aksine birçok çalışmada ise, maksillanın palatal süreçlerinin aşağı hareketi ile damak kubbesinin düzleştiği ve damak derinliğinin azaldığı rapor edilmiştir [61,87,89,110].

İnsan kafatası üzerinde yapılan bir çalışmada; sfenoid kemik hariç maksilla ile artikülasyon yapan bütün kemiklerde yer değiştirme olduğu, maksiller parçaların yer değiştirmesinin asimetrik olduğu bulunmuştur. Genişletmeye en büyük direnci zigomatik kemik değil sfenoid kemik göstermektedir [13].

RME sonrasında genel olarak maksillanın öne ve aşağı doğru saat yönünde rotasyon hareketi yaptığı bildirilmiştir [87,94,111-114]. Bunun tersi olarak maksillanın konumunun değişmediğini söyleyen [115] ve geri yukarı doğru, saat yönünün tersine rotasyon yaptığını [116] belirten araştırmacılar da mevcuttur.

2.1.7. Hızlı maksiller ekspansiyonun mandibulaya etkisi

Yapılan çalışmalarda RME uygulamasını takiben mandibulada molarlar arası mesafenin arttığı bildirilmiştir [4,89,107,117,118]. Bazı araştırmacılar ise alt molarlar arası mesafenin değişmediğini bildirmiştir [87,119].

RME ile üst arka grup dişlerin ekstrüzyonu ve devrilmesi sonucu alt çenenin aşağı ve geriye doğru hareket ettiği kabul edilir [4,87,94,112,114,115]. Mandibular düzlem açısı ve yüz

yüksekliğinde meydana gelen artışın pekiştirme sonrasında azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur [120,121]. Velazquez ve arkadaşları [120], RME sonrası mandibulanın arkaya ve geriye rotasyonunun ve açık kapanış oluşmasının ortalama 3.1 yıl sonra kompanse edildiğini bildirmiştir

2.1.8. Hızlı maksiller ekspansiyon tedavisini etkileyen faktörler

Yaş

Çalışmalarda midpalatal suturun yaş ile ilişkili olarak morfolojisinin değiştiği üzerinde durulmuş ve RME için optimal yaş aralığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Björk ve Skieller'in [122], yaptıkları implant çalışmasına göre, midpalatal suturdaki büyümenin erişkin döneme kadar sürdüğü görülmüştür. Ortalama 4 yaşından erişkin yaşa kadar arka bölgeye yerleştirdikleri implantlar arası artış 6,9 mm'dir. Bu artış 6-7 yaşlarından erişkin yaşa kadar 4,8 mm, 10-11 yaşlarından sonra ise 3 mm olarak bulunmuştur. Buna göre, 10-11 yaşından erişkin yaşa kadar arkadaki implantlar arası mesafe artışının, öndeki implantlar arası mesafe artışından yaklaşık 3 kat fazla olduğunu, sonuç olarak; maksillanın transversal yönde rotasyona uğradığını belirtmişlerdir. Sutural büyümenin tamamlanma yaşının ise ortalama 17 yaş olduğunu vurgulamışlardır.

Melsen [123], insan otopsilerinde yapmış olduğu çalışmada, suturun morfolojik olarak üç dönemde geliştiğini, midpalatal suturun başlangıçta kısa ve 'Y' şeklinde, ikinci dönemde daha dalgalı olduğunu ve üçüncü dönemde interdijitasyonun, kırık oluşturmada suturu ayıramayacak kadar sıkı olduğunu rapor etmiştir. 13-15 yaşa kadar sert damak boyutundaki artışın midpalatal suturdaki büyümeye ve damağın arka kenarındaki apozisyona bağlı olduğunu, bu dönemden sonra suturdaki büyümenin tamamlandığını, apozisyonun ise birkaç yıl daha devam ettiğini belirtmiştir.

Wertz ve Dreskin [107], ekspansiyon için optimal yaşın 13-15 yaşları öncesi olduğunu, daha geç yaşlarda da ekspansiyon sağlanabileceğini ancak sonuçların stabil olmayacağını bildirmiştir. Persson ve Thilander [124], insan otopsisinde çalışmaları midpalatal suturun kapanma döneminin cinsiyete ve bireysel değişikliklere bağlı olarak farklılık gösterebileceğini vurgulamıştır. Suturun 15 yaşındaki bir kız çocuğunda kapanmış

olduğunu, buna rağmen 27 yasındaki bir kadında hala kapanmamış olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar, erişkin bireylerde kuvvet uygulanarak suturda açılma sağlanabileceğini, 25 yaşına kadar RME'nin denenebileceğini, çünkü bu yaşa kadar midpalatal suturun %5 ihtimalle kapanmadığını belirtmişlerdir. Hasta yaşının artması ve iskeletsel genişletmeye direncin artışı arasında direkt bir ilişki olduğu ve bunun da en erken 12-13 yaslarında görülen maksiller artikulasyonlardaki mekanik kilitlenmelerle bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir.

Baccetti ve arkadaşlarının [119], yaptıkları bir çalışmada pubertal büyüme atılımı öncesi ve sonrası Haas apareyinin etkileri incelenmiş, pubertal büyüme atılımı öncesi apareyin maksilla ve maksillayı çevreleyen suturlarda uzun dönemde iskeletsel anlamda daha etkili olduğu bulunmuştur. Pubertal atılımdan sonra, elde edilen etkilerin daha çok dentoalveolar düzeyde olduğu vurgulanmıştır.

Kanekawa ve Shimizu [125], maksiller parçaların birbirinden ayrılmasıyla yeni kemik oluşumunun başladığını ancak yaşla birlikte bunun azaldığını bildirmişlerdir. Pubertal büyüme atılımı sonrasında da ekspansiyon yapılabileceğini, ancak kalıcılığının garanti edilemeyeceğini ve yeni kemik remodelasyonu için uzun süre beklemek gerektiğini ortaya koymuşlardır.

Genç yaşlarda, artmış iskeletsel cevabın büyümekte olan suturda hücrel aktivitenin çok fazla olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Brin ve arkadaşları [126] hücrel aktivite ve yeni kemik oluşumunun indikatörleri olan siklik nükleotidleri ölçerek, yaşlı hayvan hücrelerine göre genç kedilerdeki sutural kemik hücrelerinin palatal genişletme kuvvetlerine daha fazla cevap verdiklerini rapor etmişlerdir. Ten Cate ve arkadaşları [127] büyümekte olan genç farelerde sutural dokuda RME'yi takiben fibroblastik, fibroblastik, osteoklastik aktivitelerin yaşlı farelere oranla daha fazla arttığını bildirmişlerdir. Da Silva ve arkadaşları [128], maksiller darlığın, süt dislenme dönemi de dahil, olabildiğince erken dönemde düzeltilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Buna neden olarak da maksillanın yüz kemikleriyle olan bağlantısının yaşla birlikte daha rijit hale gelmesi, erken dönem genişletmede hareketin daha kolay elde edilmesi ve hastaların ağrıdan daha az şikayet etmelerini göstermişlerdir.

McNamara ve arkadaşlarının yaptığı uzun dönemli bir çalışmada, erken karışık dişlenme döneminde akrilik cap splint apareyi ile tedavi edilen bireylerde dental ark boyutlarında uzun

ve kısa dönemdeki değişimleri değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak ark çevresindeki orta düzeydeki uyumsuzluklar ve dar maksilla rahatlıkla tedavi edilebilir, dentofasiyal yapılarda ortopedik etki oluşturabilir ve uzun dönem korunabilir sonucuna varılmıştır [129] .

Sarı ve arkadaşları [130], RME'nin süt , karışık ve sürekli dislenme dönemindeki etkilerini karşılaştırmış ve erken yaşlarda olusan ortopedik etkinin beklenenin altında kaldığını, tedavinin erken karışık dislenme dönemine kadar bekletilmesinin daha iyi bir alternatif olabileceğini savunmuşlardır.

İskeletsel olarak olgunlaşmış hastalarda uygulanan RME, destek alınan dişlerde devrilmeye, kök rezorpsiyonuna, palatal doku nekrozuna, suturda yetersiz açılmaya, ağrı ve yetersiz stabilizasyona neden olabilmektedir. Bu nedenle RME'nin cerrahi destekli yapıp yapılmayacağı hususunda hasta yaşı temel kriterlerdendir. Epker ve Fish [131] 16 yaşından büyük hastalarda, Mossaz ve arkadaşları [132] ise 20'li yaşlarda , Alpern ve Yurosko [67] bayan hastalarda 20 yaşından büyük, erkek hastalarda 25 yaşından büyüklerde cerrahi destekli ekspansiyon önermektedir.

Hastanın Dik Yön Büyüme Modeli

RME ile maksiller dişlerin transversal yönde hareketi sonucu mandibula aşağı ve geriye doğru rotasyona uğrar [13,133]. Palatal düzlemin ve üst molar dişlerin aşağı hareketi sonucu toplam ön yüz yüksekliğinde artış olduğu görülmüştür [134].

Wendling ve arkadaşları [133], oklüzali akril kaplı ekspansiyon apareyinin ısırma plağı olarak çalışacağını ve oluşturduğu intrüziv etkinin mandibulanın geriye doğru rotasyonunu azaltacağını belirtmiştir.

Majourau ve Nanda [135], çenelik desteği ile RME sırasında oluşacak dik yön artışlarının engellenebileceğini belirtmiştir. Bu amaçla ekspansiyon sırasında ve sonrasında 7-10 hafta boyunca günde 12-16 saat arası tek taraf 250 gr olmak üzere toplam 500 gr kuvvet uygulanmasını tavsiye etmişlerdir [135].

Başçıftçı ve Karaman [136], akrilik bonded apareye ilave olarak vertikal çenelik kullanımını önermiş, mandibulanın posterior rotasyonunun engellenebileceğini göstermiştir. Çenelik destekli ve desteksiz akrilik bonded apareyi ile yapılan RME sonunda çenelik kullanılmayan vakalarda alt yüz yüksekliğinde artış meydana gelmiş; çenelik kullanılanlarda ise alt yüz yüksekliğinin değişmediği sonucuna varılmıştır.

Akkaya ve arkadaşlarının [94], yaptıkları çalışmada bonded RME apareyi ve bonded slow maksiller ekspansiyon apareyinin (Minne Ekspander) vertikal ve sagittal etkileri karşılaştırılmıştır. Maksillada kraniyal kaideye göre her iki grupta da ileri yönde hareket bulunmuş ancak mandibulanın posterior rotasyonu sadece RME grubunda meydana gelmiştir. Lineberger ve arkadaşları [137], dik yön büyüme modeli gösteren hastalarda RME'nin etkilerini incelemiştir. Sonuç olarak RME'nin yüksek açılı hastalarda, vertikal boyutlarda artış olmadan başarılı bir şekilde uygulanabileceğini ve artmış mandibular düzlem açısının kontrendikasyon oluşturmadığını vurgulamışlardır.

Dişlerin Eksen Eğimleri

Haas [4], maksiller darlığı gerçek ve göreceli olarak sınıflamaktadır. Araştırmacıya göre, gerçek maksiller darlıkta, posterior segmentlerin darlığı ile birlikte, maksillada da transversal yönde bir yetersizlik söz konusudur. Dişler, kavisleri üzerinde dik konumda olabilir, fakat sıklıkla mandibular dişlerle oklüzyon sağlamak için bukkale doğru eğimlidirler. Araştırmacı, dişler ile apikal kemik kaide genişliklerindeki uyumsuzluklarının düzeltilmesi gerektiğini belirtmektedir. Göreceli maksiller darlıkta ise, üst yüz ve kafa kaidesi ile karşılaştırıldığında, maksilla yeterli boyutlarda olduğu halde, mandibulanın aşırı gelişim göstermesi sonucunda maksiller darlık gözlenmektedir. Apikal kemik kaidesinin dar ve diş eksen eğimlerinin kron bölgesinde orta çizgiden uzaklaştığı durumlarda apikal kemik kaidesinin genişletilmesi yani RME gerekmektedir. Hızlı maksiller ekspansiyon uygulamasından önce dişlerin eksen eğimleri göz önünde bulundurulmalı ve tedavi süresince de değerlendirilmelidir.

2.1.9. Maksiller ekspansiyon sonrası pekiştirme ve nüks

RME uygulamasının iki fazı vardır. İlki sutural ayrılma ile aktif genişleme, ikincisi ise suturun kalsifikasyonu ve yeniden yapılanması için geçen süredir [89,116].

Nüks, tedavi tamamlandıktan sonra dişlerin tedavi öncesi durumuna dönme eğilimini ifade eder [138]. Stabilité, tüm ortopedik tedavilerde olduğu gibi RME sonrası da önemlidir.

Stabilitéyi etkileyen faktörler; maksiller darlığın şiddeti, sutur ve dokuların cevabı, hastanın yaşı, apareyin dizaynı, ekspansiyon sonucunda bukkal ve palatal kuvvetler arasında oluşan denge ve pekiştirme süresi olarak belirtilmektedir [67,81].

RME ile oluşan ağır kuvvetler sonucu sert dokularda deformasyon, yumuşak dokuda gerilme ve rezidüel kuvvetler meydana gelir. Rezidüel kuvvetlerin yanı sıra, suturların deformasyona karşı rijit olması, zigomatik kemikte oluşan dirençler, bukkal kas yapısının kuvvetli olması ve pekiştirme süresince yetersiz kemik formasyonu da nükse sebep olan faktörlerdir [81].

Ekström [6] ve Arat [7] RME sonrasında suturda meydana gelen değişimlerin 3 aylık pekiştirme döneminin ardından başlangıç düzeyine döndüğünü ve 3 aylık pekiştirmenin kemik reorganizasyonu için yeterli olduğunu söylemişlerdir. Küçükkeleş ve Ceylanoğlu da [8], RME sonrasında artan yanak basıncının 3 ay sonra başlangıç düzeyine döndüğünü bulmuş, 3 aylık pekiştirmeyi önermişlerdir. Haralambidis ve arkadaşlarının [139], yaptıkları çalışmada daimi dentisyonda 24 hastaya RME uygulanmış, 3 aylık pekiştirme sonucunda sonuçların sabit kaldığı bulunmuştur.

Yapılan bir anket çalışmasında kliniklerin RME sonrası uyguladıkları pekiştirme süreleri araştırılmıştır. Toplam 85 klinik araştırmaya katılmış, 2 kliniğin 1 ay, 8'inin 2 ay, 42 sinin 3 ay, 12 sinin 4 ay, 2 sinin 5 ay, 19'unun 6 ay hastalarına pekiştirme uyguladığı görülmüştür [93]. Stabilitéyi arttırmak için bazı yazarlar uzun pekiştirme sürelerini önermiştir [10-12]. Öte yandan, bazı yazarlar nüksü engellemek için daha hafif ve devamlı kuvvetlerle yapılan maksiller ekspansiyonu önermişlerdir [11,12].

Çalışmalarda nüks miktarları farklı oranlarda bulunmuştur. Haas'a göre RME çok stabildir. Ancak Sarnas ve arkadaşlarına [140] göre nükse yatkın bir uygulamadır. Hicks [80], RME sonrası oluşacak nüks miktarının pekiştirme yöntemiyle ilişkili olduğunu söylemiştir. Sabit pekiştirme apareyleri ile %10-23, hareketli apareyler ile %22-25, pekiştirme yapılmadığında ise %45 oranında nüks görüldüğünü bildirmiştir.

Melsen [141] ve Wertz [107] nüksün yaşla ilişkisini incelemiş, yaşı büyük hastaların nükse daha yatkın olduğunu bildirmiştir. Lee ve arkadaşlarının [142], yaptığı bir çalışmada RME sonrası daha önce gerilim bölgesi olan yerde yeni oluşan kemiğin rezorpsiyonunu engellemek için ratlara bifosfonat enjeksiyonu yapılmıştır. Kemik rezorpsiyonu kontrol grubuna göre azalmış ve nüksün engellenebileceği ileri sürülmüştür.

2.1.10. Hızlı maksiller ekspansiyonun yan etkileri

Periodontal dokulardaki etkiler

Periodontal dokuların sağlığı, ortodontik tedavi gören hastalarda özellikle dikkat edilmesi gereken bir konudur. Ortodontik kuvvetler sonucu kuvvetin yönü ve şiddetine bağlı olarak, dişetinde ve kemik kalınlığında biyolojik değişimler olur. Bazı yetişkin hastalar, ortodontik tedaviden önce, hafiften orta dereceye kadar periodontal probleme sahip olabilirler. Bu hastalar, ortodontik tedavi süresince daha ileri bir yıkımla karşı karşıya kalabilirler. Ortodontistler için, tedaviden önce periodontal problemlerin değerlendirilmesi, bu problemlerin aşılması için doğru tedavi planının belirlenmesi ve ortodonti-periodontoloji işbirliğinin sağlanması önemlidir. Bu doğrultuda; başlangıç periodontal tedavi, bireysel hijyen motivasyonunu takiben; enflamasyonu azaltmak için, subgingival temizlik ve kök düzeltimi işlemlerini içermektedir. Bu işlemler sayesinde, kanama, supürasyon ve cep derinliğinde azalma sağlandığı belirlenmiştir [143]. Bazı alanlar ise, ortodontik tedavi öncesi cerrahi gerektirmektedir. Dental plak kontrolüne rağmen, gingival ve mukogingival problemler oluşursa, bu problemlerin olabildiğince erken dönemde(karma dentisyon) cerrahi olarak düzeltilmesi gerekmektedir [144]. Atake gingivanın minimal yada incelmış olduğu durumlarda ortodontik tedaviye başlamadan, periodontal tedavi ve koruyucu yumuşak doku greftleri önerilmektedir [51].

Literatürde, RME'nin periodontal etkilerini inceleyen çok sayıda çalışmaya rastlanılmaktadır [145,146]. Yapılan bir çalışmada RME ihtiyacı olan 30 hastada, tedavi öncesi ve sonrası maksiller arka grup dişlerin bukkal kemik değişiklikleri bilgisayarlı tomografi (CT) ile incelenmiştir. Çalışma sonucunda, maksiller arka dişlerin bukkal kemik kalınlığında ve bukkal marjinal kemik seviyesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bukkaldeki kemik değişikliklerinin hasta yaşı, aparey tipi, başlangıç bukkal kemik kalınlığından etkilendiği, fakat pekiştirme süresinden ve ekspansiyon hızından etkilenmediği bulunmuştur [145].

Garib ve arkadaşlarının [147], yaptıkları çalışmada, diş ve diş-doku destekli apareyler ile yapılan RME'nin periodontal etkileri karşılaştırılmıştır. Diş destekli apareyler ile diş-doku destekli apareyler karşılaştırıldığında, diş destekli apareylerin 1.premolar dişin bukkal alveolar kemik seviyelerinde daha fazla azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir.

Tüm üst diş yüzeylerini ve damak yüzeyini kaplayan akrilikli apareyler ile bantlı apareyler kıyaslandığında, akrilik apareyler ile ağız hijyeninin sağlanmasının daha zor olduğu bilinmektedir. Damakta hemoraji, hipertrofi gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Bu noktada, antibakteriyel özellikte flor salan yapıştırıcıların kullanılması, hastaların oral hijyenine özen gösterilmesi hijyen problemlerini azaltabilmektedir.

Enfeksiyon

Damağın büyük bölümünü kaplayan akrilikli apareylerde patojen mikroorganizmaların ağıza invazyonu enfeksiyona neden olabilmektedir [93].

Rezorpsiyon

Timms ve Moss [148] RME'nin diş ve destek dokular üzerindeki etkilerini histolojik olarak incelemişlerdir. Çalışmada yer alan bütün denek köklerinin koronal üçlü bölümünde meziobukkal ve distobukkal yönlerde rezorpsiyon görüldüğü ve 2 yıl sonra bile tamir aktivitesinin devam ettiğini saptamışlardır. Erverdi ve arkadaşları [149] bantlı ve akrilik bonded tipi RME apareylerinin kök rezorpsiyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Akrilik bonded tipi apareyde daha az kök rezorpsiyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Kayhan ve arkadaşlarının [150], yaptığı bir çalışmada RME'yi takiben premolar dişlerin pulpasındaki histolojik ve histomorfolojik değişimler araştırılmıştır. Üç aylık pekiştirmeyi takiben preentin genişliğinde ve damar sayısında bir değişiklik ve kalsifikasyon birikimi olmamıştır. Buna rağmen pulpada fibrotik elementlere rastlanmıştır. Cho ve arkadaşları [151], çocuklar ve adolesanlarda yapılan RME sonrası, 25 hastanın premolar ve molar dişlerindeki vitaliteyi elektrikli pulpa testi ve soğuk testi kullanarak incelemişlerdir. Tüm dişlerde pulpaların vital olduğunu saptamışlardır. Elektrikli pulpa ve soğuk testine cevap vermeyen 1 dişte ise 3 ay sonrasında soğuk testine olumlu yanıt alınmıştır.

Konuyla ilgili Küçükkeleş ve Okar'ın [152] yaptığı çalışmada histolojik kesitler ile incelenmiş damar duvarlarının dejenere olduğu bulunmuştur. Timms [153], bukkal kemik içinde çizgilenmeler ve tedaviden 1 yıl sonra kemik yapımı olduğunu bulmuştur.

Greenbaum ve Zachrisson [146], Haas tipi apareyi ile quadheliks apareyini hafif kuvvetlerle tedavi gören sabit hasta grubuyla karşılaştırmışlardır. Tüm gruplarda periodontal sağlık iyi bulunmuş, her iki ekspansiyon grubunda periodontal parametrelerde minimal farklar bulunmuştur. RME grubunda quadheliks grubuna göre kemik seviyesi ve periodontal ataçman seviyesi belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Alveol kemiğin bukkal kısmının marjinal bölgelerde daha ince olması sebebiyle RME sırasında ağır kuvvet uygulamaları sonucu furkasyon defektleri ve dehisensler oluşabileceğini rapor etmişlerdir.

Langford ve Sims [154], RME uyguladıkları 18 hastanın destek alınan dişlerini çekerek SEM ve ışık mikroskopuyla incelemiş, rezorpsiyonla birlikte periodontal liflerde ataçman kaybı olduğunu, bu rezorpsiyonun hücresel sement ile tamir edildiğini belirtmişlerdir.

Langford bir başka çalışmasında yoğun relaps kuvvetlerinin RME sonrası önemli derecede kök rezorpsiyonuna sebep olabileceğini söylemiştir [155].

2.1.11. Hızlı maksiller ekspansiyonun işitme bozukluğuna olan etkisi

İşitme kayıpları kondüktif (iletim tipi problemler) ve sensöryel (duyusal tip) olarak ayrılmaktadır. Laptook [156], maksiller darlığı 'iskeletsel gelişim sendromu' olarak adlandırmış ve bu hastalarda işitme kaybı bulunabildiğini belirtmiştir.

Maksiller ekspansiyonun işitme bozukluklarıyla olan ilişkisi ilk defa 1974 yılında Timms [157] tarafından incelenmiştir. Tensor veli palatini ve levator veli palatini kasları östaki borusunun üst kısmından başlayarak yumuşak damakta sonlanmaktadır. Bu kasların kasılmasıyla östaki borusunun açılması kolaylaşır. Orta kulağın havalanması artar. Böylelikle orta kulakta oluşan sekresyonlar nazofarinkse daha rahat boşalır. Maksiller ekspansiyon sonrası tensor veli palatini kası gerilir, böylece farinkse açılan östaki borusunun ağzı genişler ve orta kulak daha fazla havalanır. Bunun sonucunda işitme daha kolay gerçekleşir. Östaki borusunun farinkse açılan ağzının hareketi üst solunum yolu ve orta kulak hastalıklarında azalmalara neden olur [101].

Taşpınar ve arkadaşları [101], ileti eksikliğine bağlı duyma kaybı olan, yaş ortalamaları 14 olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %74 ünün RME tedavisinden yaklaşık 2 yıl sonra da olsa, duyma seviyelerinde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir.

Benzer şekilde başka bir çalışmada, iletimsel işitme bozukluğu olan ve dar maksillaya sahip 19 hastaya yarı hızlı maksiller ekspansiyon uygulanmış, tedavinin işitme üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür [158]. Braun da [159], maksiller darlığın solunumdaki bozulmaya bağlı geliştiğini ve östaki borusu yoluyla orta kulağı etkileyebileceğini söylemiştir.

Yapılan diğer çalışmalarda erken yaşlarda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonlarının, maksiller darlığa ve işitme kayıplarına neden olduğu; RME uygulamasının respiratuar olarak faydalı olacağı bildirilmiştir [102,156,160,161].

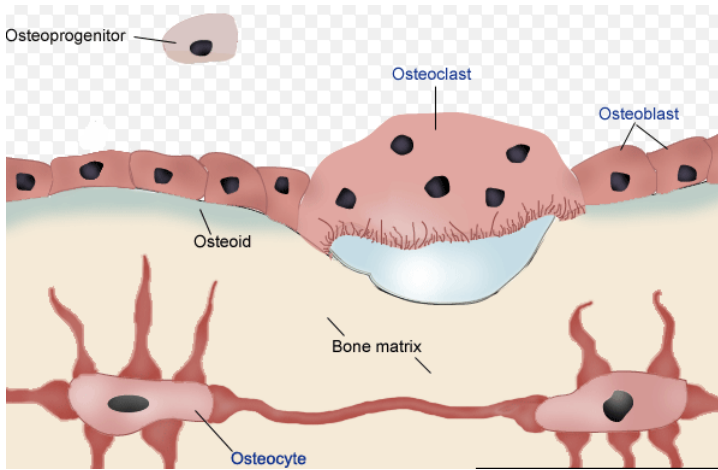
2.3. Ortodontik ve Ortopedik Hareketler Sırasında Kemik Dokuda Meydana Gelen Hücresel Değişiklikler

Kemik, çevreden gelen mekanik ve hormonal uyaranlara göre kendini şekillendirebilen yüksek seviyede damarlanması ve innervasyonu olan, iyi organize olmuş bir yapıdadır [162].

Kemiğin kimyasal yapısı %71 inorganik tuzlar, %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 sahiptir. Kemik dokusu milimetrekaresine başına 15 kg basınca ve 10 kg çekme kuvvetine dirençlidir. Bu direnç, kemiğin elastik özelliğinden

kaynaklanmaktadır ancak bu değerler aşıldığında kemik dokusunda kırık veya çatlak oluşur [163].

Kemiğin yapımında, yıkımında ve korunmasında; osteoprogenitör hücreler, osteoblast, osteosit ve osteoklast hücreleri görev alır.



Resim 1.1. Kemik hücreleri

Osteoprogenitör hücreler; mezenkim kaynaklı olup kemiğin ana hücreleridir. Endosteumda, periosteumun iç katında ve havers kanalları gibi bölgelerde bulunurlar. Kemik büyümesinde, zedelenmesinde veya kırık tamirinde aktifleşerek, mitotik aktivite ile bölünürler ve osteoblast hücrelerine dönüşürler [163,164].

Osteoblastlar, kemik iliğindeki mezenkimal kök hücrelerinden, endosteum, periosteum ve perivasküler perisitlerden üretilir. Bu hücreler sitoplazmik uzantıları sayesinde osteoid ağı ile iletişim kurar ve komşu osteoblastlara ulaşır [165]. Ömürleri 1 hafta ile 10 hafta arasında olan osteoblast hücreleri apoptoz ile yıkılarak olgun osteosit hücrelerine dönüşür [165].

Osteositler, osteoblastlardan gelişen olgun kemik hücreleridir. Bu hücreler iskelet yapının %90-95'lik kısmından fazlasını oluşturarak yıllar boyunca canlı kalabilirler [166]. Kemik doku içerisindeki gerilime cevap vererek osteoklast hücrelerini uyardıkları ve yeniden yapılanmayı (remodelling) arttırdıkları düşünülmektedir.

Kırık kemiğin iyileşmesi enflamasyon, onarım ve yeniden şekillenme olmak üzere üç aşamada gerçekleşir [167]. Kemikte hasar oluştuğunda fibroblast hücreleri ve kapiller yapılar organize olarak kan pıhtısı oluştururlar. Bu yapı bağ dokusu şeklindedir, 7-10 gün içerisinde oluşur ve enflamasyon aşaması olarak isimlendirilir. Onarım aşamasında, kemiğin periosteal ve endosteal tabakasında bulunan mezenkim kaynaklı osteoprogenitör hücreler iyileşme alanında oluşmaya başlar ve kallus oluştururlar [168]. Hasarlı bölgede oluşan küçük kırıkta parçacıklarının endokondral kemikleşmesi ile primer kemik oluşur. 7.-12. günler arasında gerçekleşen bu yumuşak kallus dokusu, düzensiz kemik parçalarını biraraya getirir. Sekonder kallus gelişimine öncülük ederler. 20.-60. günler arasında sekonder kallus oluşumu ile kompakt lameller kemiğe dönüşür. Kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerde osteoblastlara dönüşen hücreler de kemik trabeküllerini oluşturur. Bu şekilde en dış tabakası kemik yapıcı (osteojenik) hücreler, orta tabakası kırıkta doku, en derin tabakası ise kemik trabeküllerinden oluşmuş bir yapı meydana gelir [169].

Kemik dokuda iyileşme ilerledikçe kallus, olgun kemik hücreleri ile yer değiştirmeye başlarken trabeküler yapı, fonksiyonel ihtiyaçları karşılayacak şekilde organize olmaya başlar. Kemik onarımı sırasında kemik üzerine etki eden kuvvetler de kallusun yeniden şekillenmesine yardım eder. Bu dönemde osteoblastlar yeni kemik lamelleri yaparken, osteoklastlar rezorpsiyonu gerçekleştirir. Kallusun primer dokusunun zamanla rezorbe edilip yerini sekonder kemiğe bırakması ile kemiğin özgün yapısı yeniden oluşmuş olur [170].

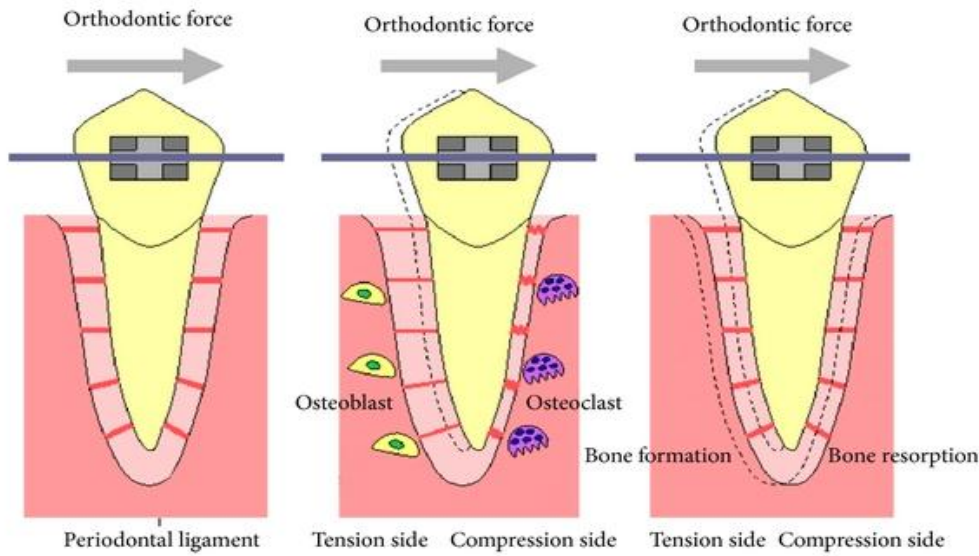
2.1.12. Diş hareketindeki remodelasyon

Ortodontik diş hareketi (ODH), çeşitli büyüklük, sıklık ve sürekliliğe sahip ortodontik kuvvetlerin, gingival doku, periodontal ligament, alveolar kemik ve sementten oluşan periodonsiyuma uygulanmasıyla remodeling denilen yapım-yıkım mekanizması sonucu oluşur [171,172].

ODH, ile diş kökü alveol içinde hareket eder. Bu ilk hareket periodontal ligament ve matriksinde deformasyonlara yol açar [173]. Bu deformasyona bağlı olarak sinir uçlarından salınan nöropeptidler, kan damarlarının geçirgenliğini değiştirerek lökositlerin periodontal ligamente göçünü uyarırlar. Lökositlerden salınan interlökinler, büyüme faktörleri gibi

çeşitli sitokinler ise fibroblast, osteoblast ve benzeri periodonsiyum hücrelerini uyarak hücrel faaliyetlerin gerçekleştirilmesini sağlar [174].

Ortodontik kuvvetler, periodontal dokularda temel olarak gerilim ve basınç bölgesi olmak üzere iki bölge oluşturmaktadır [171]. Ortodontik kuvvetin uygulandığı yönde, diş kökünün alveoler kemiğe doğru hareketiyle periodontal ligamentin sıkıştığı bölge *basınç bölgesi*, hareketin aksi yönünde periodontal ligamentin esnediği bölge ise *gerilim bölgesi* olarak adlandırılır. RME uygulamasında basınç bölgesi bukkal kemik tarafında, gerilim bölgesi ise palatinal kemik tarafındadır.



Resim 1.2. Ortodontik kuvvet altında periodontal bölge yapıları

Kemik, metabolik ve yapısal komutlara adapte olabilen, yaşayan bir dokudur. Kemiğin remodelasyonu adaptasyon süreci olarak tanımlanabilir. Bu süreçte osteoblastik ve osteoklastik faaliyetlerin yürütülmesinde fibroblastlardan salınan sitokinler önemli rol oynar.

Basınç bölgesine komşu alveol kemiğin, hafif kuvvetlerle, osteoblastik ve osteoklastik faaliyetler sonucu rezorpsiyonuna *direk kemik rezorpsiyonu* denir [173]. Birkaç dakika içinde periodontal ligamentin kan damarlarındaki sıkışmaya bağlı olarak kısmi oksijen basıncının düşmesiyle birlikte prostaglandin ve sitokin konsantrasyonu artar [173].

ODH için uygulanan kuvvetlerin, kapiller kan basıncından (20-25 g/cm³) fazla olması durumunda basınç bölgesinde periodontal ligament fibrilleri, kök ile alveoler kemik arasında sıkışır. Uygulanan kuvvetin şiddeti arttıkça ligamentteki basınç artar, kan damarları tamamen tıkanır, kan akımı durur ve hücrelölümlere bağlı olarak nekroz gelişir [173]. Basınç bölgesindeki periodontal ligamentin nekrozuyla hiyalinizasyon dokusu olarak adlandırılan hücresiz, camsı görünümünde bir doku meydana gelir. Bu sırada oksidatif hasar oluşarak, mutajenik ve karsinojenik değişiklikler görülebilmektedir. Birkaç gün içinde hiyalinize alanı çevreleyen dokularda hücreldeğişimler başlar [173]. Nekrotik periodontal ligament bölgesine komşu kemiğin; alttan rezorbe edildiği bu sürece *indirek kemik rezorpsiyonu* denir. Böylelikle hiyalinizasyon bölgesine gelen basınç, bir miktar azalır. Bu bölgede yeniden hücrelerin görülmesi ve sayılarının artması, kuvvet uygulamasından yaklaşık 3-4 hafta sonra olmaktadır [175]. Hiyalinizasyon ve indirek kemik rezorpsiyonu ODH'nin başlangıç safhasında görülür. Sonrasındaki kemik yıkımı direkt kemik yıkımı şeklinde devam eder. Bu süreçte gerçekleşen hücrel faaliyetlerin incelenmesi amacıyla DOS ve tükürük örneklerinden yararlanılmaktadır.

2.4. Diş Eti Oluğu Sıvısı

Diş eti oluğu sıvısı (DOS), kan plazmasından kaynak alan, dişeti oluğunda farklı kompozisyonlarda bulunan ve dişeti oluğunun ekolojisini belirleme özelliğine sahip, eksuda özelliklerini taşıyan biyolojik bir sıvıdır. DOS içeriğinde hücrel bileşenler (epitel, bakteri, lökositler, eritrositler, virüsler ve yan ürünleri), elektrolitler, metabolik-bakteriyel ürünler, sitokinler, konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri (asit fosfotaz, alkalen fosfotaz, aspartate aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aril sülfataz vb) ve immünoglobulinler bulunur. Bunlar, sıvının karakteristik özelliklerini oluşturur [176].

DOS'un genellikle iltihabi bir sıvı olduğuna inanılır [177,178]. DOS, dişeti oluğu ve bağlantı epiteli altındaki bağ dokuda kimyasal ve mekanik yollarla kan damarlarındaki geçirgenlik artışıyla oluşur [178].

Yapılan çalışmalarda DOS içeriğinin dişeti iltihabı ile değiştiği bulunmuştur [179,180]. Bunun yanı sıra sağlıklı dişeti oluğundan toplanan küçük sıvı hacimleri sağlıklı ekstrasellüler sıvıya benzer içeriğe sahiptir.

DOS, plazma proteinlerini barındırarak diş etinin dışı daha sıkı kavramasına yardımcı olur, diş eti oluşunu yıkayarak temizler. Konak kaynaklı antibakteriyel maddeleri ve antibiyotikler gibi sirkülasyonda bulunan maddeleri dişeti oluşu bölgesine taşıyarak antibakteriyel etki gösterir [179]. DOS'un en önemli görevinin yıkama işlevi olduğu savunulmuştur [177].

DOS, saatte birkaç mikrolitre gibi küçük bir akış hızına sahiptir. Ağız boşluğuna günde 0,5-2,4 ml DOS akışı olur. DOS epitel hücreleri arasındaki boşluğa, oradan dişeti oluşuna geçiş yapar. DOS hacmi ve akış hızındaki dalgalanmalar, damar geçirgenliğindeki değişim ve gingival sulkus ile komşu dokular arasındaki osmotik basınç farkı nedeniyle oluşmaktadır. DOS hacminin ve akış oranının ölçümü, kanama ve renk değişimi gibi subjektif ölçümlerdense iltihabın iyi bir erken belirleyicisi olabilir.

DOS akış oranı (akış hızı) ve hacmi birbirinden farklı terimlerdir. DOS akış hızı, DOS'un dişeti ve oral kaviteye doğru saatteki akış miktarını gösterir. Mikrolitre/saat ile ifade edilir. DOS hacmi ise belirli bir zaman diliminde sulkus veya cep içinde bulunan sıvı miktarıdır. Gölgenmiş DOS hacmi, DOS'un cep veya sulkus içinde birikmesiyle oluşan hacmi ifade eder [177].

DOS hacmi her bireyde farklılık göstermektedir. Wilton ve arkadaşları [181] yaptıkları çalışmada diş eti oluşu sıvısında IL-1 β konsantrasyonunu araştırmış, bu mediatörün seviyesi ile DOS hacmi, enflamasyonun ciddiyeti ve cep derinliği arasında ilişki bulamamışlardır. Bu bulgular Masada ve arkadaşlarının [182] çalışma sonuçları ile uyumludur. Yapılan çalışmalarda her bireyden alınan DOS hacmi farklılık göstermektedir. Bu farklılığın toplam sitokin seviyesini etkilemediği, yalnızca yoğunluğunu etkilediği düşünülmektedir. Cebin sığ ya da derin olması DOS akış hızını ve hacmini etkiler. Sığ ceplerde derin ceplere göre DOS hacmi daha düşüktür. Hastanın cinsiyeti, yaşı, sistemik hastalıklar, periodontal tedaviler, sigara kullanımı, mekanik ya da kimyasal uyaranlar, ilaç kullanımı, psikolojik stres ve DOS örneklerinin hangi yöntemle toplandığı DOS hacmi ve akış hızını etkileyen diğer faktörlerdir[183].

Sağlıklı bir periodonsiyumda DOS ya hiç yoktur ya da çok az vardır [178]. Yapılan çalışmalarda DOS akış oranının iltihabın şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.

DOS akış oranı, sert gıdaların çiğnenmesi, gingivitis ve periodontitis gibi iltihabi periodontal hastalıklar, oral kontraseptif ajanların kullanılması, ovulasyon, menstruasyon, hamilelik ve diş tedavileri sırasında oluşan travma durumlarında artar [184,185].

DOS'taki bakteriyel ürünler ve konak doku kaynaklı ürünler periodontal hastalıkların teşhis ve patogeneğinde belirti olarak gösterilmiştir. DOS'ta konak doku cevabının belirtisi olan moleküllerin önemli bir kısmının nötrofiller ve monosit/makrofajlardan kaynak aldığı bulunmuştur [186]. Periodontal hastalıklarda, DOS hacmi ve akış hızında değişikliklerin olmasına paralel olarak, içeriğinde de farklılıklar gözlenmektedir. DOS'un içeriğinde bulunan sitokinler, bölgesel düzeydeki hastalık aktivitesinin ideal göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

2.1.13. Dişeti oluğu sıvısı ve ortodontik tedavi

Ortodontik diş hareketine bağlı olarak periodonsiyumda meydana gelen değişimler, DOS hacmi ve içeriğinin analizi ile belirlenebilmektedir [187,188]. Bu değişimleri inceleyen çalışmalarda, daha çok enzimlerin, proteoglikanların, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, kondroitin sülfat, katepsin B, matriks metalloproteinaz, alkalen fosfotaz ve laktat dehidrogenaz gibi bazı moleküllerin periodonsiyumun yeniden şekillenme sürecinde aktif rol oynadığı ve ortodontik diş hareketleriyle bu maddelerin DOS'daki seviyelerinin değiştiği bildirilmiştir [189].

Ortodontik diş hareketiyle alveol kemik yıkım sürecinde etkili olan interlökinler ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin de DOS'daki seviyelerini inceleyen birçok çalışma vardır [24,190-193].

Ortodontik tedavi, periodonsiyumun yeniden şekillenmesiyle DOS'daki içeriğin değişmesine neden olduğu gibi tedavi sırasında kullanılan mekaniklerin plak tutulumunu arttırmasına bağlı olarak gingival enflamasyonu da tetiklemektedir. Yine, enflamasyon sonrasında da DOS hacminde değişiklikler görülebilmektedir [194].

2.1.14. Dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri

DOS ölçümlerinin düzgün yapılabilmesi için tükürük, kan ve plak kontaminasyonunun en aza indirilmesi gerekir. Bu tür kontaminasyonlar hacimsel ölçümleri ve sonrasındaki biyokimyasal analizleri etkileyebilir.

DOS örneklerini doğru almak için pamuk rulo kullanımı, hava su spreyi ile diş yüzeyindeki kan ve tükürüğün uzaklaştırılması ya da supragingival plağın diş yüzeyinden dişetine dokunmamaya özen gösterilerek uzaklaştırılması gerekir. Hava-su spreyini kullanırken, oluk sıvısını etkilememek için sprey diş yüzeyine dik tutulmalı ve 5 sn kadar kurutma yapılmalıdır. DOS örnekleri alınırken, odanın sıcaklığı, nemi ve örneklerin tüpe alınmasına kadar geçen süre önemlidir, çünkü buharlaşma örnek hacmini ve içeriğini etkileyebilir.

DOS toplama yöntemleri: Kağıt şerit yöntemleri, kapiller tüp yöntemi, dişeti yıkama yöntemi ve modifiye dişeti yıkama yöntemi olarak ayrılmaktadır.

En sık kullanılan yöntem, kağıt şerit yöntemidir [195]. Avantajları; hızlı, basit, minimal invaziv olması ve bölgesel olarak da uygulanabilmesidir. Kullanılan kağıt şeritler boyut ve emicilik olarak farklı özelliklere sahiptir. Bu nedenle çalışmalar sırasında kağıt şeritlerin standardizasyonunun sağlanması önemlidir. Bu yöntem, oluk içi ve oluk dışı olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Oluk içi yöntemde kağıt şeritler dişeti oluğu içinde pasif direnç hissedilene kadar ilerletilir. Oluk içi yöntem oluk dışı yöntemle kıyasla örnekleme sürelerinin daha kısa olması, daha fazla miktarda örnek elde edilebilmesi açısından avantajlı olup, klinikte daha çok kullanıma sahiptir [196,197].

DOS elde edilirken kağıt şeritlerin oluk içinde kalma süresiyle ilintili standart bir süre yoktur. Ancak bu süre genellikle 3sn ile 3 dk arasında değişmektedir.

DOS örneklerinin hacim hesaplanmasında kullanılan yöntemler; periotron cihazı, kağıt şeritlerin ıslak yüzey alanlarının ölçülmesi, kağıt şeritlerin hassas terazi ile tartılması veya kağıt şeritlerin ninhidrin boyası ile boyanmasının ardından mikroskop ile incelenmesi olarak belirtilmektedir.

Bunlar arasında en sık kullanılan yöntem periotron ile DOS hacminin belirlenmesidir. Belirlenen değerler, periotron ünitesi (pü) olarak ya da bilgisayar programıyla mikrolitreye çevrilir. Periotrondaki kontaminasyon riskinin azaltılması için her ölçümden sonra periotron kutuplarının arasını kurutmak gerekebilmektedir.

2.5. Sitokinler

Hücreler arası ilişkileri ve hücresel fonksiyonları düzenleyen, antijenlere karşı vücudu savunan enflamatuar olaylarda rol oynayan, immun sistemin düzenlenmesinde görev yapan küçük yapıda protein moleküller ‘sitokin’ olarak tanımlanır [190,195].

Sitokinler, fibroblast, osteoblast ve genişlemiş PDL kapillerinden göç eden enflamatuar hücreler tarafından salgılanır [190,198] ve genel özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

1-Etkilerini, üretildikleri hücreler (otokrin etki), komşu hücreler (parakrin etki) ya da uzaktaki hücreler üzerinde (endokrin etki) gösterebilirler.

2-Farklı birçok hücre tarafından üretilirler. Ancak genel olarak sitokin denilmesi uygundur.

3-Depolanmazlar. Sentezlendikten hemen sonra salınırlar.

4-Birçok hücre tipinde etkili olabilirler. Bu özelliklerine ‘pleotropizm’ denir.

5-Diğer sitokinlerin etkilerini sinerjik olarak arttırabilir ya da inhibe ederek antagonist etki gösterebilirler.

6-Etkili oldukları hücrenin membranındaki reseptörlere bağlanarak etki ederler.

7- Sitokinler, hormonlara benzese de hormon olarak kabul edilmezler.

Sitokinler işlevlerine göre dört gruba ayrılmaktadır [199]:

1. Doğal bağışıklığı düzenleyenler: Tip 1 interferonlar, interlökin (IL)-1, IL-6, TNF- α ve kemokinler
2. Lenfositlerin aktivasyonu, büyümesi ve farklılaşmasında görev alanlar: IL-2 (T hücresi büyüme faktörü), IL-4 (IgE sentez regülatörü), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β)
3. Bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyenler: İnterferon-g (IFN-g/ Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü), Lenfotoksin (LT/ Nötrofil aktivatörü), IL-10 (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü), IL-5 (Eusunofil aktivatörü), IL-12 (Natural Killer-NK ve T hücre stimülatörü)
4. Olgunlaşmamış lökositlerin büyüme ve farklılaşmasına aracılık edenler: C kit ligand, IL-3 (Koloni stimüle eden faktör), Granülosit-makrofaj koloni stimulator faktör (M-CSF), Granülostimulatör faktör (G-CSF), IL-7 ve IL-9, IL-11 bu grupta yer almaktadır.

Sitokinler proenflamatuar ve antienflamatuar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır[200,201].

Proenflamatuar sitokinler; TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8'dir.

Antienflamatuar sitokinler; IL-4, IL-10 ve IL-13'dür [172].

Proenflamatuar sitokinler vasküler genişleme, geçirgenlik artışı ve enflamatuar cevapta önemli rol oynarlar. Periodontal hastalıklarda lokal doku yıkımından proenflamatuar sitokinler sorumludur ve bu sitokinlerin seviyelerinin tükürük ve DOS'da yüksek çıktığı bildirilmiştir [202,203]. Ortodontik kuvvetlerin periodonsiyumda oluşturduğu değişikliklerde sitokinler kilit rol oynamaktadır [204-206].

2.1.15. İnterlökin 1 Beta

İmmün sistemden başlıca salınan sitokinler interlökinlerdir (IL), 1'den 18'e kadar numaralandırılmışlardır. Bunlardan IL-1; kemik yapım ve yıkım mekanizmasında en önemli

rolü oynayan interlökindir. ‘Osteoklast aktive edici faktör’ (OAF) ailesi üyesi olup kemik rezorpsiyonu düzenleme sürecinde görevlidir[192].

IL-1

- İmmünite, enflamasyon, doku hemostazı ve doku yıkımı gibi çok sayıda hücresel olayda rol oynar. Özellikle makrofaj, polimorfonükleer lökosit (PMNL), monosit, immün B hücreleri başta olmak üzere fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, keratonositler, dendritik hücreler ve nötrofiller gibi çoğu hücre tarafından üretilmektedirler.
- Kemiğin yeniden şekillenmesinde hücresel mediatörleri, lökositleri, osteoklastik aktiviteyi en çok uyaran sitokin olarak gösterilmiştir. Mekanik stres durumunda kemik remodelasyonunu düzenleyen immün mediatördür [203,206].
- Osteoblastlardan reseptör aktivatör nükleer faktör kappaB (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) salınım oranını artırarak kemik yıkımını stimüle eder [195]. Osteoblastlardan alkalen fosfataz salınımını indükleyip osteoklastik aktiviteyi uyarak ve olgun osteoklastların aktivitesini artırarak da kemik yıkımını stimüle eder. Fibroblast ve monosit gibi hücrelerden prostoglandin salınımını uyarak da kemik yıkımını artırır [172,207].
- TNF- α , IL-1 üretimini indüklerken, IL-1 pozitif feed back mekanizmasıyla kendi üretimini stimüle eder [190].
- Akut ve kronik enflamasyonda önemli rol oynar [192]. Nötrofil ve lökosit gibi enflamatuvar hücreleri doğrudan aktive etmek yerine, diğer inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmak suretiyle nötrofil kemotaksisini sağlar. Mononükleer hücreleri ve endotel hücrelerini etkileyerek de lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezini gerçekleştirir [193].

IL-1’in interlökin 1 alfa (IL- α) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) olmak üzere farklı proteinlerden oluşan iki formu bulunmaktadır [190,208]. Biyolojik olarak çok benzeseler de IL-1 β nin kemik yıkımındaki etkisi IL-1 α dan çok daha fazladır [190]. Fibroblastlar, makrofajlar, sementoklastlar, sementoblastlar, osteoblastlar ve osteoklastlar IL-1 β nin potansiyel kaynaklarını oluşturur. IL-1 β kendi sentezini indükleyerek otoregülasyon gösterir.

IL-1 astım, doğumsal kalp yetmezliği, erken doğum, artritis gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır [209,210].

Sıçanlarda dişetine IL-1 uygulanmış, enflamasyonun ve kemik rezorpsiyonunun arttığı gözlenmiştir. Güncel literatürlerde IL-1 gen diziminin periodontal hastalığa yatkınlıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir [202,211-215]. Chiang ve arkadaşları [216] IL-1 ve TNF reseptör sinyali ile kemik rezorpsiyonunun indüklendiğini IL-1 reseptör sinyalinin TNF reseptör sinyalinden daha önemli olduğunu belirtmiştir.

IL-1 periodontal patojenler tarafından indüklenebilmektedir [217,218]. IL-1 β seviyelerinin periodontal hastalıkta arttığı bilinmektedir. Literatürde IL-1 β 'nın kemik rezorpsiyonu potansiyel stimülatörü olduğu ve ilerlemiş periodontal doku yıkımının patogenezinde yer aldığı bildirilmiştir [181,182,202,219-222].

Luppanapornlarp ve arkadaşlarının [223], 2010'da yaptığı çalışmada, sabit ortodontik tedavi gören hastalarda kanin distalizasyonu için uygulanan kuvvet büyüklükleri ile IL-1 β ve ağrı seviyeleri karşılaştırılmıştır. Kuvvet büyüklüğü arttıkça IL-1 β seviyesi ve ağrı artmıştır.

Lee ve arkadaşları [224], devamlı ve kesik kuvvetler uygulayarak IL-1 β ve PGE₂ seviyelerini incelemiş, ilk 24 saatte IL-1 β ve PGE₂ seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlardır. Mekanik streslerin aktivasyonunda mediyatör seviyelerindeki artışın sınırlı olduğunu feedback mekanizmasının devreye girdiği bildirilmiştir. Başaran ve arkadaşları [225] sabit tedavi uyguladıkları hastalarda seviyeleme ve distalizasyon hareketlerinin DOS'ta IL-1 β konsantrasyonunu ve DOS hacmini arttırdığını rapor etmiştir. Yine, Tzannetou ve arkadaşları [226], RME uyguladıkları hastalarda apareyin aktivasyonu ile IL-1 β seviyelerinin arttığını göstermiştir.

2.1.16. Dönüştürücü büyüme faktörü- β

Büyüme faktörlerinden, dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β); Immünolojik olarak antienflamatuar ve immunsupresif etki göstermektedir. TGF β - bilinen en güçlü immünsupresif moleküllerden biridir [227]. İmmün sistemin efektör T (Th1 ve Th2) ve sitostatik T

hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleyerek immün ve enflamatuvar cevabı baskılamaktadır [228,229].

TGF- β trombositler, makrofajlar, lenfositler, kemik, böbrek gibi farklı dokulardan izole edilmiştir. Trombositlerin alfa granülleri içinde yoğun miktarda bulunur, hasarlı bölgeye degranilasyonla salınır. Memeli hücrelerinde 3 tip bulunmaktadır. (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) Tüm hücrelerde TGF- β reseptörünün en az bir izoformu olduğu bilinmektedir. Immün sistem hücreleri primer olarak TGF- β 1 salgılamaktadır. Yara iyileşmesi, immün sistemin düzenlenmesi (immunsupresif), apoptoz kontrolü, angiogenez, fibrozis, tümör biyolojisi (erken dönemde tümör supresor, geç dönemde metastazı artırıcı) gibi önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Diğer sitokinlerden farklı olarak latent formda sekrete edilmekte ve çeşitli mekanizmalar ile aktive olmaktadır.

Yara iyileşmesinde görevlidir. Fibroblastların aktivasyonundan sorumlu tutulan etkenlerin başında TGF- β gelir. En önemli etkilerinden biri ekstraselüler matriks üretimini ve birikimini uyarmaktır. Bu etkiyi çeşitli kollojen ve matriks protein genlerinin ekspresyonunu arttırarak ve ekstraselüler matriksin yapım-yıkım döngüsünü azaltarak yapmaktadır [230]. Ayrıca TGF- β ailesinin organ gelişimi morfogenezini düzenlediği bilinmektedir. Sıçan dış germelerinde moleküler mekanizmaları düzenlediği gösterilmiştir [231].

Mineralize kemik matriksinde kilit rol oynar. Kemik gelişimi ve fraktür kallusunun iyileşmesi sırasında kemik yüzeyindeki olgun osteoblastlar tarafından yüksek oranda salgılanır [232,233]. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada RME sonrasında TGF- β enjeksiyonu yapılmış ve osteoid doku oluşumunun hızlandığı, osteoblastların sayıca arttığı ve kemik oluşumu için gereken sürenin kısaldığı bildirilmiştir [234].

Uematsu ve arkadaşları [235] yaptıkları çalışmada kanin distalizasyonu sırasında DOS da TGF- β 1 değişimine bakmış, 24 saatte kontrol gruba göre anlamlı artış bulmuşlardır. Bu sonuca dayanarak TGF- β 1 in diş hareketi sırasında kemik remodelasyonunda rolü olduğunu belirtmişlerdir. Sawada ve Shimizu [234], ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada RME sonrasında midpalatal suture TGF- β enjekte etmiş, osteoblast sayısının arttığını, böylelikle osteoid doku oluşumunun hızlanarak retansiyon için gereken sürenin önemli ölçüde kısaldığını belirtmişlerdir.

Benzer şekilde yapılan bir tez çalışmasında RME sonrası 1.gün ratların premaksiller bölgesine lokal olarak tek doz TGF- β enjekte edilmiş, osteoblast, osteoklast ve yeni damar oluşum miktarında anlamlı artış görülmüştür [236].

2.1.17. Prostaglandin E2

Prostaglandinler (PG), prostanoik asid denilen hiptetik doymuş yağ asidi türevidir. Bir siklopentan veya sikloheksan halkasına bağlı iki alifatik zincirden oluşan, 20 karbon atomlu karboksilik asitlerdir. PG'ler memelilerin hemen tüm dokularında bulunup çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarda rol oynarlar. İlk olarak adını prostat bezinden almıştır, daha sonra birçok hücre tipinin prostaglandin sentezleyebildiği ve özellikle mekanik stresler altında açığa çıkan mediatörler olduğu bulunmuştur [237]. İlk olarak PGE ve PGF olmak üzere iki tip prostoglandin tanımlanmış, daha sonra PGA,PGB, PGD, PGG, PGH, PGI₂ tipleri izole edilmiştir. Bunlar, kimyasal yapılarındaki gerek siklopentan halkasında ve gerekse alifatik yan zincirlerinde keto, hidroksil grupları ve doymamış bağ içerip içermemesine göre birbirlerinden ayrılırlar.

PG salınımını sağlayan çeşitli uyaranlar fosfolipaz aktivitesini artırır. Bunlar bradikinin, histamin, katekolaminler, sinir uyarılması, mekanik hasar, düşük oksijen basıncıdır. Enflamasyon, stres, ağrı, travma gibi birçok etken prostaglandin sentezinin ve salgılanmasının artmasına sebep olur. Sentezlendiklerinde dokularda depolanmadan salınır. Herhangi bir etken tarafından sentezin arttırılması, salınımın artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salınımı azaltır.

PG'ler sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınmasını, kullanılan doza bağlı olarak, genellikle inhibe ederler. Prostoglandin sentezi steroid ve non-streoid yapıdaki ilaçlarla inhibe edilebilir. Aspirin, indometazin, flufenamik asid, diklofenak, naproksen ve fenilbutazon gibi nonstreoid antienflamatuar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostoglandin biyosentezini engeller.

PG'ler yüksek konsantrasyonda kemik rezorpsiyonuna sebep olduğu bilinmektedir. PGE₁ ve PGE₂ nin kemik rezorbe edici etkisi daha fazladır [238,239].

Osteoklastlar dışında osteoblast ve türevi kemik yapan hücreler, osteoklast aktivitesini kontrol ederek kemik yıkımında rol oynamaktadır. Ayrıca makrofaj, lenfosit, monositler, fibroblastik tipte hücreler sitokin, prostoglandin veya mediatörleri üreterek kemik rezorpsiyonuna neden olur [240].

Farr ve arkadaşları [241] yaptıkları çalışmada PG'lerin osteoblastik ve osteoklastik hücrelerde iyonoforetik etki oluşturarak kalp, oral kavite, deri gibi birçok doku ve organda kalsiyum hareketlerini hızlandırdığı görüşündedir. Yine, osteoblastların prostaglandin üretmek üzere uyarılması intrasellüler kalsiyumda değişiklik olmasıyla osteoklastik aktivitenin artmasına neden olur. Oluşturdukları doku kültürüne indometazin ve flufenamik asid uygulamış, PGE₂'yle uyarılan kalsiyum artışının bu maddelerle değişmediğini bulmuşlardır.

PGE₂ osteoklastik aktiviteyi arttırmasının yanında osteoblastik hücre aktivitesini ve yeni kemik formasyonunu da stimüle eder [171]. Chumbley ve Tuncay [242] yaptıkları çalışmada prostoglandin üretimini indometasin kullanarak inhibe etmiş, diş hareketinin yarıya indiğini rapor etmişlerdir. Erişkin köpeklere oral yoldan PGE₂ uygulandığında periostal kemik oluşumunun, intrakortikal kemik remodelinginin ve endosteal kemik oluşumunun arttığı görülmüştür [240].

Kemik metabolizmasına etkisinin yanı sıra PG'ler sinir uçlarındaki norepinefrini modüle ederek, siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimine aracılık ederek ağrı iletimini arttırmaktadırlar. Periodonsiyumda bulunan substans P ve prostoglandinlerin ağrı mekanizmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [243]. Ratlara ve köpeklere PGE₂ ve prostasiklin enjekte edilmiş, hiperaleji oluşturulmuş; sonuçta bu ajanların duyuşal sinir uyarılma mekanizmalarını histamin ve bradikinin gibi kimyasal uyarılara karşı hassas hale getirdiği ileri sürülmüştür [244].

2.1.18. Nitrit/Nitrat

Nitrik oksit (NO), fizyolojik ve patofizyolojik mediatör olarak görev yapan bir serbest radikaldir. 1916 yılında NO varlığı memelilerde ilk kez gösterilmiş, 1985'te aktive olmuş makrofajların NO salgıladığı bulunmuştur. Sonrasında NO sentezi için L-arginin öncü

aminoasit olduğu ve NO sentezinin inhibisyonu için L-arginin bazlı analoglarının kullanılabileceği gösterilmiştir. NO endotel orjinli vazodilatör faktör olarak bulunduktan sonra, çok sayıda hücre ve organ sistemlerinde üretilerek fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda etkili olduğu ortaya atılmıştır [245]. 1987 yılında NO'nın, endotel hücreleri tarafından üretildiği bulunmuştur [246].

NO, uzun süreli davranış ve bellekten sorumlu beyin bölgelerinde görülür. Presinaptik terminalde oluşumu ve postsinaptik nöronlar üzerindeki etki mekanizmaları bakımından diğer küçük moleküllü ileticilerden farklıdır. Diğer ileticiler gibi, presinaptik terminaldeki veziküllerde önce sentezlenip depo edilmez. Gerekğinde sentez edilip veziküllerden serbest bırakılmak yerine hızlıca presinaptik terminallerden dışarı difuze olur [247].

NO, fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda vazoregülasyon ve hücrel toksisiteyi gösteren düzenleyici bir moleküldür. Gastrointestinal sistemde ve diğer sistemlerde homeostazın sürdürülmesi ve savunma sisteminin güçlendirilmesi için önemlidir. Damarlardaki NO miktarı yeterli değilse vazodilatasyon azalmakta, antioksidan seviyeleri azalmaktadır. Yapılması gereken bazal düzeydeki salınımı olumsuz etkilemeden, sadece aşırı salınımın kontrol altına alınması ve artan miktarın etkisiz hale getirilmesidir [248].

Yara iyileşmesinde de NO önemli rol oynar. Düşük konsantrasyonda NO, ağız mukozasını korur. Yapılan bir çalışmada bukkal mukozada yer alan ülserasyonlara karşı bir gruba non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç kullanılmış kontrol grubu ise sadece takibe alınmıştır. Kontrol grubundaki hastaların ülserasyonları 10 günde iyileşirken non-steroidal ilaç kullanılan grupta NO aktivitesi azaldığı için yara iyileşmesi gecikmiştir [249]. NO'nin koruyucu etkisi gastrik mukozada da etkili bulunmuştur [250].

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada NO'nin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ratlar 3 gruba ayrılmıştır. Kesici dişlerine zembereklerle 20 gr kuvvet uygulanmıştır. İlk gruba NW-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) Nitrik oksit sentez inhibitörü olarak verilmiş, ikinci gruba niro-L-arginin (NLA) nitrik oksit sentez prekürsörü olarak verilmiştir. 3. grup ise kontrol grubu olup, bu gruba %9 luk NaCl solüsyonu enjekte edilmiştir. Ratlar 50 gün sonra sakrifiye edilmiş, premaksillaları disseke edilmiştir. Kesici köklerine koronal, orta ve apikal üçlünden doku değerlendirilmesi yapılmıştır. Çok çekirdekli

osteoklastlar, Howship lakünası, kan dolaşımı ve ortodontik diş hareketi NLA verilen grupta diğerleri ile karşılaştırılınca önemli derecede yüksek bulunmuştur [251].

Yapılan bir başka çalışmada da NO'nın diş hareketlerine olan etkisi ratlar üzerinde incelenmiştir. Ratların üst 1. molar dişlerine 21 gün kuvvet uygulanmıştır. Bir gruba NW-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) verilerek nitrik oksit sentezi inhibe edilmiş ve diş hareketinin yavaşladığı bulunmuştur. Nitrik oksit sentezinin selektif inhibitörü diğer gruba enjekte edilmiş, herhangi bir etkisi görülmemiştir. Sonuç olarak NO'nın periodontal dokuların ortodontik kuvvetlere vereceği yanıtta çok önemli bir mediyatör olduğu bildirilmiştir [252].

Başka bir çalışmada ise optimal ortodontik kuvveti değerlendirmek için farklı hidrolik basınçta, kültürde insan PDL fibroblastları ölçülmüştür. Aynı anda hücre içi NO seviyeleri de ölçülmüştür. Hidrolik basınç arttıkça bazal NO üretimi artmıştır. İmmünohistokimyasal olarak kültürdeki fibroblastlar nitrik oksit sentezini arttırmıştır. NO üretimini arttıran basınç seviyeleri klinik olarak kullanılan ortodontik kuvvetlerle karşılaştırılmıştır. (80g/cm²) NO'nın ortodontik diş hareketinde kilit bir düzenleyici olabileceği sonucuna varılmıştır [253].

2.1.19. Malondialdehit Asit

Dokularda meydana gelen reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller, DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi biyolojik açıdan önemli materyallere zarar verebilmektedir. Oksidanlar ve antioksidanlar arası dengenin bozulması sonucu oksidatif stres meydana gelir. Lipitlerin bozulmasının (peroksidasyon) son ürünü malondialdehit (MDA)dir [254,255].

MDA, karsinojenik ve mutajenik etkileri olan bir moleküldür [256]. Membran içeriğine etki ederek iyon geçirgenliğinde, enzimatik aktivitenin ve hücre yüzey bileşenlerinin özelliklerinde değişiklik yaratabilir. Lipid peroksidasyonuyla membran değişikliklerine yol açtığında geri dönüşümsüzdür. MDA, hücrede proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere, nükleik asitlere bağlanarak toksik etki gösterebilir. Ayrıca DNA'nın nitrojen bazlarıyla tepkimeye girebileceğinden, karsinojenik, genotoksik ve mutajenik etkileri bildirilmiştir [257]. Lipid peroksidasyonunun ölçülmesi için sıklıkla MDA ölçümü yapılmaktadır. MDA

ölçümü genellikle tiyobarbitürik asit ile tepkimeye giren maddelerin (TBARS) ölçümü ile yapılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda periodontal enflamasyon görülen hastalarda DOS'da, tükürükte ve serumda MDA düzeyleri incelenmiş ve çalışma sonuçları farklılık gösterse de genel olarak DOS ve tükürük MDA düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla belirgin derecede yüksek olduğu ve hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir [258-264].

Bir diğer güncel çalışmada ise periodontitisli bireylerde DOS MDA düzeyinin sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde yüksek olduğu ancak bu düzeyin serum ve tükürükte değişmediği belirtilmiştir [265].

Literatür incelendiğinde, ortodontik diş hareketi sırasında MDA düzeylerinin incelenmesine yönelik sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. İlgili tez çalışmasında çekimsiz sabit ortodontik tedavi gören bireylerin, DOS ve tükürük NO ve MDA örnekleri 1. ay ve 6.ayda değerlendirilmiş ve uygulanan mekanik kuvvetlerin oksidatif hasar yaratacak seviyede olmadığı belirtilmiştir [266].

2.6. Tükürük

Tükürük, ağız içinde ve çevresinde yer alan minor ve major tükürük bezlerinden ağız boşluğuna salgılanan biyolojik sıvıdır [267]. Major tükürük bezleri parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir. Minor tükürük bezleri ise yanak, damak ve ağız mukozasının farklı yerlerine dağılmış, çok sayıda 700-1000 civarında tükürüğün %10 unu oluşturan bezlerdir. Tükürüğün %99'u su, %1'i ise protein ve tuzlardan oluşur. Tükürükte organik ve inorganik maddeler, protein, non-protein ve lipid yapıda hormonlar bulunmaktadır. İnorganik içerik güçlü ve zayıf iyonlardan meydana gelir, organik içerikli olanlar nonprotein yapılar ve lipidlerden oluşur. Glikoz, aminoasitler, laktat, kolestoreller, proteinler, lizozoinlakteroksidad, immünglobülinler, müsinler, plazmada tespit edilen steroid, nonsteroid, peptid yapıda protein hormanları da tükürüğün yapısında yer almaktadır.

Sağlıklı bireylerde dakikada 0,5 ml akış hızıyla günlük yaklaşık 0,5-1,5 lt tükürük üretimi gerçekleşir [268]. Tükürüğün kalitesi ve kantitesi; fizyolojik-hormonal durum, çiğneme, oral hijyen, yaş ve ilaçlara göre değişkenlik gösterir.

Tükürüğün ağız içinde önemli görevleri vardır:

-Koruma fonksiyonu: Lubrikasyon etkisini, içeriğindeki musin, prolin, glikoproteinler ile yapar. Antimikrobiyal etkisini amilaz, komplemanlar, lizozimler, laktoferrin, laktoperoksidaz, müsinler, histatin, sistatin, sekretör Ig A, büyüme faktörleri, Epidermal growth factor, TGF- α , TGF- β ile sağlar. Mukoza bütünlüğünü müsinler, elektrolitler ve su ile korur. Yıkama ve temizliği yine su ile gerçekleştirir. Tamponlama görevini ise bikarbonatlar, fosfat iyonlar ve proteinler ile gerçekleştirir. Remineralizasyon kalsiyum, fosfat ve proteinler ile sağlanır.

Besinler-konuşma fonksiyonu: Su ve müsin yardımıyla besinlerin hazırlanması, amilaz ve lipaz gibi enzimlerle sindirime yardımcı olması, su ile tat almaya yardımcı olması ve müsin ile konuşmaya yardımcı olması şeklindedir.

Tükürük içerik bakımından oldukça zengindir. Spesifik hastalıklar için çok çeşitli belirteçler içerir. Sistemik hastalıkları yansıtabilir, oral ve periodontal hastalıkların patolojisi tükürükle değerlendirilebilir. Örnek toplamak kolay ve invaziv olmadığı için tükürük kullanılarak yapılan çalışmalara geniş toplum kitleleri dahil edilebilir [260].

2.1.20. Tükürük toplama yöntemleri ve saklama koşulları

Tükürüğün salınımı ve içeriği otonom sinir sistemi aktivitesiyle düzenlenir. Sempatik uyarılarla akış hızı düşer, protein ve potasyum içeriği zenginleşir. Parasempatik uyarılarla ise akış hızı artar, organik ve inorganik içerik azalır. Tükürük toplamadan en az 30 dakika önce hastanın dişlerini fırçalamış ve yeme-içmeyi tamamlamış olması gerekir.

Tükürük toplama yöntemleri 2'ye ayrılır:

1-Uyarılmış Tükürük Toplama Yöntemleri: Hastaya parafin mum, nötral sakız ya da kauçuk bantlar gibi bazı maddeler çiğnettirilerek aktive edilen tükürüğün bir tüp içinde biriktirilmesi

ile veya dilin laterodorsal yüzeylerine 120 sn. boyunca her 30 sn.de bir olmak üzere %2'lik sitrik asit uygulanmasıyla elde edilen uygulamadır.

2-Uyarılmamış Tükürük Toplama Yöntemleri: Hasta hafif öne doğru eğilmiş otururken ağzında biriken tükürüğün bir tüpte toplanması veya pamuk rulonun ağız boşluğunda tutularak tükürüğün toplanması şeklinde uygulanmaktadır.

Tükürük saklama koşulları belirlenirken en önemli kriter, çalışılacak olan moleküldür, bazıları kısa sürede bozulurken bazıları uzun süre bozulmadan tükürük içinde kalır. Örnek alınmasını takiben tükürüğün hemen dondurulması, moleküllerin konsantrasyonu ve içeriğinin korunması için idealdir. Tükürük içeriğinin bozulmaması için 30-90 dk içinde çalışılacaksa oda sıcaklığında, 3-6 saat içinde çalışılacaksa +4 derecede, günler-aylar içinde çalışılacaksa -20°C ile -80 °C arasında saklanması uygundur [269].

Ortodontik tedavi gören hastaların çoğunun tedavinin bazı safhalarında rahatsızlık duydukları bilinmektedir. Bu rahatsızlık duygusu çoğu hastada dişlerde basınç hissi, hassasiyet ve ağrı şeklinde olabilmektedir. Ağrı korkusu hastaların ortodontik tedavi görme isteklerini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu doğrultuda, literatür incelendiğinde ortodontik tedavilerde ağrı ile ilgili birçok değerlendirmeye rastlanmaktadır.

2.7. Ağrı

Ağrı, insanoğlunun karşı koymak zorunda kaldığı ve farklı yoğunlukta algıladığı bir süreçtir. Bu sürecin uzunluğu, şiddeti, başlangıcı ya da sonlanması ile ilgili bilinmeyenler, geçmişte olduğu kadar günümüz tıbbının da birçok araştırma içeriğini oluşturmaktadır. Ağrı şiddetini en genel anlamda iki etmen belirler; birincisi ağrıya neden olan primer yada organik neden, ikincisi ağrının merkezi sinir sisteminde algılanışını etkileyen sekonder yada psikolojik etmenlerdir. Kişi tarafından ağrı şiddeti tarif edilirken hemen her zaman bu iki etmen birlikte fakat değişen oranlarda rol alırlar. Ağrı oluşmasına substans P, histamin, enkefalin, dopamin, serotonin, glisin, prostoglandinler, lökotrienler, gibi çeşitli kimyasal mediatörlerin yol açtığı bilinmektedir [270].

Ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelen ağrının nedeni tamamen net değildir. Furstman ve arkadaşları [271], periodontal ağrının basınç, iskemi, enflamasyon ve ödeme bağlı olarak meydana geldiğini bildirmektedir. İlk ortodontik apareyler veya ark tellerinin uygulanmasını takiben yetişkin bireylerin, genç bireylere oranla daha fazla rahatsızlık çektikleri düşünülmektedir.

Ayrıca Burstone [272], bireylerin iki türlü ağrıya maruz kalabileceklerini bildirmektedir. Bunlar, hemen başlayan ve geciken ağrı olarak açıklanmıştır. Araştırmacı, ortodontik apareylerin veya ark tellerinin uygulanmasını takiben hemen başlayan ağrının periodontal ligamentin sıkışmasına bağlı olduğunu, birkaç saat sonra başlayan, yani geciken ağrının ise periodontal ligamentin hiperalejisi olarak tanımlanabileceğini belirtmiştir. Ağrı oluşma mekanizmasında, PG'lerin hiperalejiye neden olduğu ve bunun sonucunda da histamin, bradikinin, serotonin, asetilkolin ve madde P gibi ajanların sensitivitelerinin arttığı bildirilmektedir. Ortodontik tedavi sırasında gingival ve periodontal dokularda meydana gelen enflamasyon, doku hiperalejisini azaltarak ağrıya karşı oluşan toleransı düşürmektedir. Bu nedenle, bu dokular normalde herhangi bir reaksiyon vermeyecekleri uyarılara hassasiyet gösterebilmektedir.

Ortodontik diş hareketinin erken döneminde periodontal vazodilatasyon ile karakterize akut bir enflamatuvar cevap meydana gelmekte ve ortodontik kuvvet uygulanan hastalarda ağrı ve hassasiyet genelde ortak bir reaksiyon olarak görülmektedir.

Periodontal ligamentin innervasyonu kısmen trigeminal gangliyondaki primer duyuşal nöronlar tarafından gerçekleştirilir [273,274]. Deguchi ve arkadaşları [275] deneysel diş hareketi sırasında periodontal ligamentte galanın içeren sinir fibrillerinin arttığını göstermişlerdir. Bu artışın kısmen de olsa trigeminal ganglion nöronlarından kaynaklandığını ve ağrı iletimi üzerinde etkili olabileceğini rapor etmişlerdir.

Teorik olarak, ortodontik uygulamalardan sonra meydana gelen rahatsızlığın enflamatuvar cevabın inhibisyonu ile engellenmesi normalde mümkün olmalıdır. Kraniyofasiyal ortopedi tedavisinde yüksek mekanik kuvvetler uygulanabilmektedir. Bu kuvvetler dokularda deformasyon, yer değiştirme, gerilim gibi ciddi reaksiyonlara ve ağrıya neden olabilmektedir [18]. Maksiller ekspansiyon buna tipik bir örnektir [26]. RME, ortodontide çok uzun yıllar

kullanılan bir tedavi yöntemi olup, maksiller darlığı elimine etmek amacıyla suturların mobilizasyonunda kullanılabilmektedir. Uygulama sırasında hastada nazal bölgede, göz altında ve genel olarak yüz bölgesinde basınç hissi ve sızlama tarzında rahatsızlıklar duyulabilir. Bu durum, özellikle genç erişkin bireylerde görülebilmekte, büyümekte olan bireylerde ise bu tip bulgulara genelde rastlanmamaktadır. Needleman ve arkadaşları [1] yaptıkları çalışmalarında çocukların büyük kısmını ekspansiyonun başlangıcı sırasında ağrı hissettiklerini tedavinin ilerleyen sürecinde ise ağrının azaldığını rapor etmişlerdir. RME'nin genç erişkin ve erişkin bireylerde uygulanması durumunda ortaya çıkabilecek belirtiler hekim tarafından yakından izlenmeli, rahatsızlık hissi ve ağrının aşırı olduğu vakalarda işlem durdurulmalıdır. Sonuç olarak ortopedik tedavilerde görülen ağrının kaslardan kaynaklanmadığı, sutural bölgelerdeki akut enflamatuvar reaksiyonlar sonucu oluştuğu vurgulanmaktadır.

Ortodontik ağrı, hastaların günlük yaşamlarını etkileyebilmektedir. 116 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; hastaların %18'inde klinik seansları sırasında, %58,5'inde seansı takiben 1-2 gün içerisinde ağrı oluştuğu tespit edilmiştir. Bu hastaların yalnızca %26,5'i ağrı kesici kullanma ihtiyacı duymuştur. Yapılan çalışma sonucunda ortodontistlerin hastalarındaki ağrı şiddetini bilmediği ve önemsemediği görülmüştür [276]. Ortodontik tedavi gören hastalar yiyecekleri çiğnemekte ve ısırma zorluk çeker. Bu da günlük gıda tüketimlerini etkiler [29]. Erdinç ve Dinçer [21] da bu konuyu araştırmış, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını bulmuşlardır. Buna rağmen hastaların %50 sinde 6. saatte, 1. günde ve 2. günde besin tüketiminde farklılıklara rastlanmıştır. Brown ve Moerenhout [277], tedavi sırasındaki ağrının hastaların günlük yaşamlarını kesinlikle etkilediğini vurgulamışlardır. Yine, ortodonti hastalarında separasyon teli yerleştirilmiş ve DOS'daki enflamatuvar mediyatörlerin yükseldiği ve ağrı oluştuğu görülmüştür [204]. PGE₂ seviyesindeki artışın başlangıçtaki ağrı üzerinde, IL-1 β seviyesindeki artışın uygulamadan bir gün sonra oluşan ağrı üzerinde etkili olduğu düşünülmüştür [24].

Bunun aksine, bir başka çalışmada tedaviye başlamadan önce hastaların umdukları ağrının, ilk ark teli yerleşiminde değişmediği ve günlük hayatlarını etkilemediği saptanmıştır. Çalışma sonuçları arasındaki farklılıklar nedeniyle ağrı ile ilgili çalışmalar yorumlanırken ağrı algısının hastaların psikolojik durumlarına göre değişebileceği de göz önüne alınmalıdır [18].

2.1.21. Ağrı değerlendirme yöntemleri

Ağrı subjektif bir olgu olduğu için, değerlendirilmesi de çeşitli skalalar yardımıyla olmaktadır. Yapılan deneylerle ağrı eşiğinin hemen hemen bütün insanlarda aynı olduğu, buna karşılık, toleransın kişiden kişiye, aynı kişide zaman içerisinde, psikolojik duruma göre farklılık gösterdiği anlaşılmıştır.

Ağrıyı değerlendirmede kullanılan en yaygın metodlar Vizuel Analog Skala (VAS) ve Verbal Yanıt Skoru (VRS)'dir [278].

Özellikle ağrı şiddetini belirlemek için VAS çok sık kullanılır [279-281]. VAS 100mm'lik dikey veya yatay çizgiler içerir. Bu çizgilerin 2 sonlanım noktasından biri 'ağrı yok' noktası, diğeri 'en kötü ağrı' noktasıdır. Hasta hissettiği ağrıyı bu iki nokta arasında bir nokta olarak ifade eder [280].

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, diğer yöntemler ile yapılan karşılıklı değerlendirmeler sonucunda VAS'ın uygun bir yöntem olduğu saptanmıştır. 5 yaş üzerindeki hastalar, bu yöntemi, kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir olarak tanımlamışlardır. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir. Sözlü ağrı değerlendirmesi ile karşılaştırıldığında, tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür. Ölçüm yeniden yapılabilir. VAS, tedavi etkilerine karar vermede birçok çalışma için başarılı bir değerlendirme yöntemi olmuştur [282].

VAS'ın diğer ağrı ölçüm yöntemlerine göre dezavantajları; işaretlemenin rastgele yapılma riskidir. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi de yanılgılara neden olabilir. Bu yanılgıları önlemek için ağrı değerlendirilmesini düzenli aralıklar ile yapmak uygun bulunmaktadır. VRS ise ağrı şiddetinin farklı seviyelerini anlatan niteleyici birimler içerir. Örneğin, 'ağrı yok' hissine 0 skoru, 'hafif ağrı' hissine 1 skoru, 'orta şiddette ağrı' hissine 2 skoru ve 'şiddetli ağrı' hissine 3 skorunun verilmesi gibi.

Kullanılan diğer yöntemler Yüz İfadesi Skalası (FPS) ve Renkli Analog Skala (CAS)'dir. Needleman ve arkadaşları [1] RME uygulanan 5-13 yaş arası çocuklarda ağrıyı değerlendirmede FPS ve CAS'ı kullanmışlardır. FPS'de hissedilen ağrı, skaladaki yüz

ifadesiyle belirtirken, CAS'ta skaladaki rengin koyuluğuna göre belirtilmektedir. En koyu renk şiddetli ağrıyı ifade ederken beyaz renk ağrı olmadığını işaret etmektedir.

Bir diğer yöntem McGill ağrı anketidir (MPQ). Bu ankette ağrı kalitesinin tanımlanması için oldukça fazla kelime kullanılabilir. Melzack [283] ağrı kalitesini tanımlayan kelimeleri üç ana başlık altında toplamıştır. Bunlar; 1-Duyumsal (sensory) , 2-Duygusal (affective) 3-Değerlendirici (evaluative) şeklindedir. MPQ'da her bir grup 20 takım ağrı değerlendirici kelimeden oluşur. Hastalar ağrıları ile ilgili takımı seçip, her seçilmiş grupta ağrısını en iyi tanımlayan harfi daire içine alırlar. Her grup 2 ile 6 arasında kelimeye sahip olup, bu kelimeler ağrının şiddet düzeyini tanımlarlar. İlk 10 takım duyumsal, sırası ile 5 takım duygusal olup, 16 takım da değerlendircidir. Her bir ölçümdeki skor, total skoru oluşturur. MPQ'da ağrı şiddeti, seçilen kelimenin miktarı ve ağrı şiddeti skoru kriter olarak alınmaktadır. Bu ankette ağrı şiddeti skoru, ağrısız (0) ile dayanılmaz ağrı (5) sınırları arasında değerlendirilir.

MPQ, subjektif ağrı ölçümünde yeterli güvenilirlik ve geçerliliğe sahiptir. Ancak kullanımında sınırlamalar vardır. Bu sınırlamalar temelde, kelimelerin hastaya anlatılma gerekliliği, ağrı kalitesinin tanımlanmasında oldukça fazla kelime kullanılması ve değerlendirme ölçütlerinin birbirleriyle fazla ilintili olmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 22.07.2013 tarih ve 25901600-5565 sayılı karar ve onayı alınarak yürütülmüştür. Araştırmaya dahil edilen tüm hastalara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildikten sonra katılım için yazılı aydınlatılmış onamları kendilerinden ve ailelerinden alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- Üst daimi sağ ve sol 1. molar dişleri sürmüş, daimi dentisyonda, önceden herhangi bir ortodontik tedavi görmemiş,
- Üst sağ ve sol daimi 1. molar dişlerinde restoratif veya protetik restorasyonu bulunmayan,
- İskeletsel maksiller darlığı olan,
- Klinik ve radyografik inceleme sonucu alveoler kemik kaybı bulunmayan, sağlıklı periodontal dokulara sahip (cep derinliği 3mm'den az olan),
- Sistemik olarak sağlıklı ve temporomandibular eklem (TME) sorunu olmayan, herhangi bir madde bağımlısı olmayan, sigara kullanmayan,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir antibiyotik ve/veya antienflamatuvar herhangi bir ilaç kullanmamış olan,
- Pubertal büyüme atılımları sona ermemiş olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- Üst sağ ve/veya sol daimi 1. molar dişleri eksik yada sürmemiş olan, bu dişlerde restoratif veya protetik restorasyonu bulunan,
- Alveoler kemik kaybı bulunan, dental plak ve kanama skorlarının %20'yi geçtiği bireyler ile cep derinliğinin 4mm'den fazla olduğu bireyler,

- Pubertal büyüme atılımını tamamlamış olan,
- Sistemik hastalığı ya da psikolojik rahatsızlığı bulunan,
- Son 3 ay içerisinde antibiyotik veya antienflamatuvar ilaç kullanmış, sigara içmiş veya halen içen bireyler

Belirlenen kriterler doğrultusunda çalışmaya, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi amacıyla başvuran, yaşları 12-14 arasında değişen 15 hasta ile başlandı. Bir hasta çalışmanın 2. ayında apareyini düşürmesi sebebiyle gruptan çıkarılmıştır. Böylece çalışma 8 kız, 6 erkek toplam 14 hasta üzerinde yürütüldü.

3.1. Maksiller Ekspansiyon İçin Kullanılan Aparey ve Özellikleri

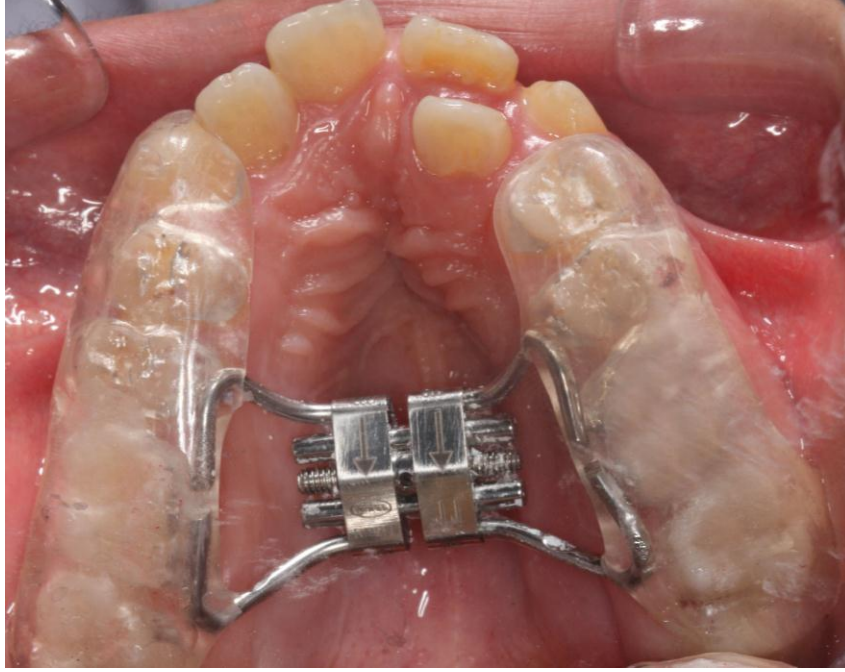
Hastalara 'Akrilik Splintli Bonded Maksiller Ekspansiyon Apareyi' uygulandı. Bu amaçla, hastalardan aljinat ile ölçü alınarak alçı modeller elde edildi. Hyrax vidasının (Leone, Firenze,İtalya) kolları alçı model üzerinde üst arka grup dişlerin servikaline temas edecek şekilde büküldü ve vida damağa olabildiğince yakın ve paralel olarak yerleştirildi.



Resim 3.1. Hyrax vidanın alçı model üzerinde görünümü

Hyrax vidasının bükümü tamamlandığında şeffaf, ısı ile polimerize olan ortodontik akrilik (Orthoacryl, Dentarium,Ispringen, Almanya) kullanılarak arka grup dişlerin tamamı kaplanmış ve hijyenik nedenlerden dolayı dişetinden 2-3 mm uzak olacak şekilde sonlandırıldı. Aparey tesfiye ve polisajı yapıldıktan sonra cam iyonomer siman (Meron, Voco GmbH, Cuxhaven, Almanya) ile simante edildi. Aparey yapıştırılmadan önce vidanın

nasıl aktive edileceği ağız dışında ve yapıştırma sonrasında da ağız içinde hasta yakınına gösterildi.



Resim 3.2. Apareyin ağızda simante edilmiş görünümü

3.2. Vida Aktivasyon Protokolü

Vidanın, sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa çeyrek tur (1 tur 0,2 mm) çevrilmesi istendi. 10 günlük aktivasyon sonunda alınan oklüzal radyografi ile midpalatal sutur açılımı kontrol edildi. Ekspansiyona çapraz kapanış tedavi edilene, üst 1.molarların palatinal tüberküleri alt 1. molarların bukkal tüberkülüyle temas edinceye kadar (overcorrection) devam edildi. Ekspansiyonun bitirilmesinden sonra apareyin vidası tel ligatür ile sabitlendi.

Vidanın aktivasyonu 12- 28 gün arasında sürdü, toplam ekspansiyon miktarı 4,8-11,2 mm (ortalama 8mm) oldu. Aparey, hastaların kooperasyonuna bırakılmadan 3 ay boyunca pekiştirme amacıyla ağızda bırakıldı.



Resim 3.3. Araştırma grubuna dahil edilen bir hastanın uygulama başı ağız içi görüntüleri



Resim 3.4. Araştırma grubuna dahil edilen bir hastanın uygulama sonu ağız içi görüntüleri

3.3. Klinik Periodontal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastalara oral hijyen eğitimini takiben haftada bir gün olmak üzere 2 seans periodontal el aletleri ve ultrasonik aletlerden yararlanılarak supragingival ve subgingival diştaşı temizliği, subgingival küretaj ve kök yüzeyi düzeltmesini içeren periodontal başlangıç tedavileri (faz-1) uygulandı. Bu tedaviden 15 gün sonra tüm ağız ve örnekleme bölgesine ait (üst sağ ve sol 1.molarlar) başlangıç plak indeks (PI, Silness ve Loe 1964), gingival indeks (GI, Loe ve Silness 1963), cep derinliği (CD) ve sondlamada kanama (SK, Mühlemann ve Son 1971) klinik verileri alınarak kaydedildi. Daha sonra akrilik splintli bonded RME apareyi yukarıda anlatıldığı gibi uygulandı. Klinik periodontal indeks kayıtları uygulama sonunda (pekiştirmenin 3. ayında) tekrarlandı. Oral hijyen eğitimine uygulama süresince aralıklarla devam edildi.

Plak İndeksi (PI)

Plak indeksi diş yüzeyleri hafifçe kurutularak alındı.

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı olmadığı durumlar

1: Diş yüzeyinde gözle görülebilir bakteri plağı olmamasına rağmen, sond diş üzerinde gezdirildiğinde minimal plak bulunması

2: Gözle görülebilir bir bakteri plağı bulunması,

3: Dişeti oluğu ve interdental bölgeyi de kaplayacak şekilde bol miktarda plak bulunması

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, palatinal yüzeyinden alınan PI değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

PI= Tüm dişlerdeki plak değerleri/ Mevcut diş sayısı x 4 formülü ile hesaplandı.

Gingival İndeks (GI)

Gingival enflamasyonun varlık ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

0: Sağlıklı dişeti varlığında

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği ve ödem varlığına rağmen sondlamada kanama yoksa

2: Dişetinin parlak, kırmızı ve ödemli olduğu orta dereceli enfeksiyon varlığı

3: Belirgin kırmızılık, ödem, spontan kanamaya eğilim ve şiddetli iltihap varlığı

Her dişin meziobukkal, distobukkal, palatinal yüzeyinden alınan GI değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$GI = \frac{\text{Tüm dişlerdeki GI değeri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}} \times 4$

Sondlamada Kanama İndeksi (SK)

Dişetinde kanama varlığı, Ainamo ve Bay'ın tanımladığı indeksle belirlendi. Bu indekse göre periodontal sond gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde kanamanın oluşması durumunda (+), kanamanın olmaması durumunda (-) değer verildi. Sonuç değeri ise yüzde olarak aşağıda belirtilen formül ile hesaplandı.

$SK = \frac{\text{Kanama olan diş sayısı} \times 100}{\text{Mevcut diş sayısı}}$

Periodontal Cep Derinliği (CD)

Bireylerin cep derinliği, altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziopalatinal, palatinal, ve distopalatinal) Williams periyodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) ile ölçüldü. Periodontal sond basınç uygulamadan dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılarak, dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe belirlendi. Bu amaçla;

$CD = \frac{\text{Cep derinliği toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}} \times 6$ formülü ile hesaplama yapıldı.

3.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Alınması

Uygulamanın periodontal dokulardaki biyolojik cevabını değerlendirmek amacıyla, DOS örnekleri üst sağ ve sol 1.molar dişlerden alındı. Basınç bölgesi örnekleri üst sağ ve sol 1. molar dişlerin mesiobukkal, distobukkal kenarlarından aparey aktivasyonundan önce (0.gün), ilk aktivasyondan sonra sırasıyla 1.gün ile 10.gün, ve aparey aktivasyonunun sonlandırılmasını takiben 3. ayda olmak üzere toplam 4 dönemde alındı. Gerilim bölgesinde ise aparey aktivasyonundan önce (0.gün) ve aparey aktivasyonunun sonlandırılmasını takiben 3. ayda olmak üzere toplam 2 dönemde belirtilen dişlerin mesiopalatinal yüzeylerinden DOS örnekleri toplandı.



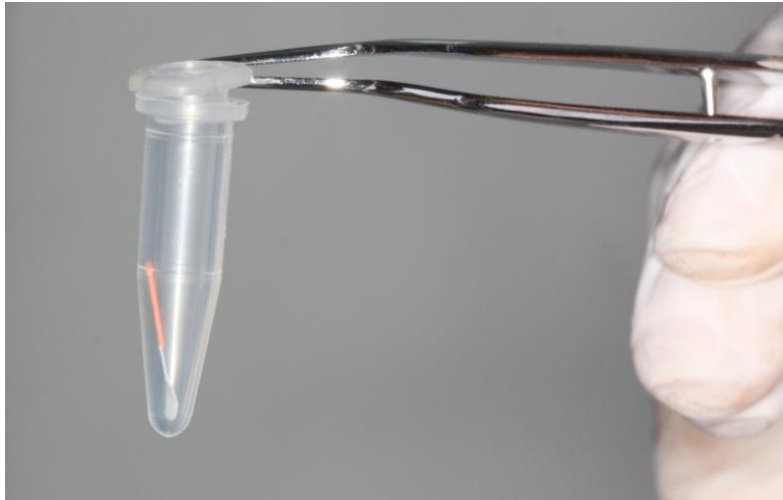
Resim 3.5. Ağız içi DOS örneği toplanması

DOS hacminin etkilenmemesi amacıyla, PI dışındaki tüm klinik değerlendirmeler DOS örneklerinin alınmasından sonra yapıldı. DOS örneği alınmadan önce dişler pamuk peletler ile izole edildi. Diş yüzeyinde supragingival plak olup olmadığı incelenerek mevcut plaklar pamuk peletlerle uzaklaştırıldı. Daha sonra hava- su spreyi diş yüzeyine dik olarak konumlandırılıp, tükürük ve kan hava ile püskürtülerek uzaklaştırıldı. Filtre kağıt şeritler (standart periopaper; ORAFLOW, Smithtown, NY 11787) DOS sıvısı alınacak dişlerin dişeti oluşuna doğru bir dirençle karşılaşıncaya kadar nazıkçe itilerek 30 sn. beklendi. Kan ya da tükürük ile kontamine olan kağıt şeritler değerlendirmeye alınmadı. Alınan DOS örnekleri Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) kullanılarak Periotron ünitesi cinsinden kaydedildi.



Resim 3.6. DOS hacim ölçümünde kullanılan periotron cihazı

Yapılan ölçümler yazılım programı ile (MLCONVERT. exe software version 2.52, Oraflow, Amityville, NY) mikrolitreye çevrilerek DOS hacmi hesaplandı. Daha sonra kağıt şeritler Eppendorf tüplerine konuldu ve tüplerin dış ortamla teması parafilmle kesilerek, analizin yapıldığı tarihe kadar -80°C de saklandı.



Resim 3.7. Eppendorf tüpleri içerisinde saklanan kağıt şerit örnekleri

3.5. Tükürük Örneklerinin Alınması

Hastaların tükürükleri ‘uyarılmamış tükürük toplama yöntemi’ kullanılarak alındı. Çalışmaya katılan bireylerden tükürük örnekleri alınmadan 1 saat önce herhangi bir şey tüketmemeleri istendi. Örnekler, sabah 9-11 saatleri arasında alındı. Ağzlarında biriktirdikleri tükürükleri kendilerine verilen tüplere aktarmaları istendi ve tüm örnekler analiz yapılncaya kadar -80°C de saklandı.

3.6. Örneklerin Hazırlanması ve Biyokimyasal Analizler

Hastalardan alınan filtre kağıt şeritler Ependorf tüpler içine, herbir kağıt şerit başına 200mikrolitre olmak üzere Hanks balanced salt solution (HBSS) ile sulandırıldı. Ependorf tüpleri içindeki kağıt şeritler mekanik olarak ezildi. Ependorf içi solüsyonda homojen bir yoğunluk elde edilinceye kadar ezme işlemi sürdürüldü. Ependorflar 10000g'de 15 dakika santrifüj edildi ve supernatanları alınıp temiz deney tüplerine aktarılmıştır. IL-1 β , TGF- β 1, PGE₂ve NO bu numunelerden çalışıldı.

HBSS içeriği şu şekildedir;

CaCl₂ 2H₂O 0.185g/L

KCl 0.40g/L

KH₂PO₄ 0.06g/L

MgCl₂ 6H₂O 0.10g/L

MgSO₄ 7H₂O 0.10g/L

NaCl 8.00 g/l

NaHCO₃ 0.35g/L

Na₂HPO₄ 0.48 g/L

D-Glucose 1.00 g/L

IL-1 β -EASIA (KAP1211): IL-1 β 'nın kantitatif ölçümü için ticari kitle (DIAsource IL-1 β -EASIA kit, katalog no: KAP1211, DIAsource ImmunoAssays S.A., Belgium) immunoenzimetik yöntem kullanıldı. DIAsource IL-1 β -EASIA, mikrotiterplate üzerine uygulanan solid faz Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay kitidir. IL-1 β 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar kullanıldı. Bağlı enzim-işaretli antikor kromojenik bir reaksiyon aracılığıyla ölçüldü. Absorbanslar 450 nm. de okundu. Kolorimetrik olarak belirlenen substrat döngüsü miktarı IL-1 β konsantrasyonuyla orantılıdır.

TGF- β 1 Platinum ELISA (BMS249/4/BMS249/4TEN): TGF- β 1'in kantitatif ölçümü için TGF- β 1 platinum ELISA kiti (eBioscience, Affymetrix Co., Bender MedSystems GmbH, Austria) kullanıldı. Örnekte bulunan insan TGF- β 1, anti-insan TGF- β 1 antikoru ile kaplanmış test mikrokuyucuklarına bağlandı. Sonra biotinle konjuge anti-insan TGF- β 1 antikoru önceki antikora bağlandı. Streptavidin-HRP ve ardından substratın eklenmesiyle,

örnekteki TGF- β 1 miktarıyla doğru orantılı olarak renkli ürün açığa çıkmış ve 450 nm. de absorbans okundu.

Prostaglandin E2 Express EIA Kit (Item no. 500141): PGE2 ölçümü için ticari Prostaglandin E2 Express EIA Kiti (Cayman Chemical Company, USA; Item no. 500141) kullanıldı. Bu yöntem, sınırlı miktardaki PGE2 monoklonal antikoru için PGE2 ve PGE2-asetilkolinesteraz konjugatının (PGE2 tarcer) yarışması esasına dayanan yarışmalı bir EIA yöntemidir. Ellman reaktifiyle renklendirme yapıldıktan sonra absorbans 412 nm. de okundu. Bu rengin şiddeti PGE2 tracer miktarıyla doğru, serbest PGE2 ile ters orantılıdır.

Nitrit/Nitrat Kolorimetrik Ölçüm Kiti (Item no:780001): NO konsantrasyonunu ölçmek için Cayman'ın kolorimetrik kiti (Cayman Chemical Co., USA; Item no.780001) kullanıldı. Deneyin ilk basamağında nitrat redüktaz kullanılarak nitrat nitrite çevrilir. İkinci basamakta Griess reaktifleri eklenerek nitrit koyu mor renkli azo bileşiğine dönüştürüldü. Bu azo kromoforunun verdiği absorbansın 540 nm.de fotometrik ölçümü nitrit konsantrasyonunu verdi.

Tüm yöntemlerde absorbanslar ChemWell cihazında (Awareness Technology, Inc., USA) okundu.

3.7. Tükürük Analizleri

Nitrik oksit Ölçüm Yöntemi

NO ölçüm yöntemi, metalik kadmiyum kullanılarak nitratın nitrite dönüşümü ve ardından nitritin Griess reaksiyonuyla verdiği renkli azo bileşiğinin 540 nm.de kolorimetrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır. Sonuçlar $\mu\text{mol/mg}$ olarak verildi [284,285].

MDA Ölçüm Yöntemi

Malondialdehid düzeyi ölçüm yöntemi, MDA'nın tiyobarbitürik asitle reaksiyona girerek oluşturduğu renkli bileşiğin 532 nm.de maksimum absorbans vermesi prensibine dayanır. Sonuçlar nmol/mg olarak verildi [286].

3.8. Ağrı Anketi

Hastalara VAS anketi detaylı bir şekilde anlatılarak, RME apareyinin ilk aktivasyonundan sonra 6. saat, 12. saat, 1.gün, 2. gün, 3.gün ve 7. günlerde anketi doldurmaları istendi. Ankette yer alan doğru üzerinde ağrılarını yansıtan yere işaret koymaları belirtildi. Sıfır noktasından, hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafe ağrının sayısal şiddetini göstermektedir.

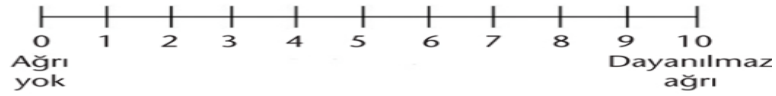
AĞRI ANKETİ

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Tarih:

Lütfen ağrınızın şiddetini belirtmek için ilgili zaman diliminin karşısına aşağıdaki ölçeklere göre işaretleme yapınız.



Operasyon Sonrası 6. saat	
Operasyon Sonrası 12. saat	
Operasyon Sonrası 1. Gün	
Operasyon Sonrası 2. Gün	
Operasyon Sonrası 3. Gün	
Operasyon Sonrası 7. Gün	

Resim 3.8. Araştırmada kullanılan anket örneği

3.9. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk's testi ile belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Dönemler arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmeleri nedeniyle Independent t Testinden yararlanılmıştır. İki den çok bağımlı değişkenlerin analizlerinde normal dağılımdan gelmeleri nedeniyle Two-Way ANOVA kullanılmış; anlamlı farklılıkların çıkması durumunda Çoklu Karşılaştırma Testlerinden yararlanılarak birbiriyle farklılık gösteren değişkenler tespit edilmiştir. İki den çok bağımlı değişkenlerin analizlerinde normal dağılımdan gelmemeleri nedeniyle Friedman's Two-Way ANOVA kullanılmış; anlamlı farklılıkların çıkması durumunda Çoklu Karşılaştırma Testlerinden yararlanılarak birbiriyle farklılık gösteren değişkenler tespit edilmiştir. Dönemler arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda Mann Whitney U Testinden yararlanılmıştır. Birim sayılarının 20 den fazla olması nedeniyle Mann Whitney U Testi için standartlaştırılmış z değerleri verilmiştir. İki bağımlı değişken arasındaki farklılık incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmesi durumunda Paired-t Testi kullanılmıştır. Normal dağılımdan gelmeyen değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken Spearman's Korelasyon Katsayısından yararlanılmıştır. Normal dağılımdan gelen değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken Pearson Korelasyon Katsayısından yararlanılmıştır. İki bağımlı değişken arasındaki farklılık incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda Wilcoxon Testi kullanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özelliklere Ait Bulgular

Çalışma grubunun örneklem büyüklüğünün gücünü değerlendirmek için %5 hata düzeyinde yaptığımız ‘gerçekleşen power’ analizine göre 14 bireyden oluşan grubun gücü %95 olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin uygulama öncesi ve sonrası kronolojik yaş ortalamaları 12,8 ay kızların yaş ortalamaları 12,6 ay, erkeklerin yaş ortalaması 12,9 ay’dır.

Vidanın ortalama aktif çevrilme süresi 20 gün, pekiştirme süresi 3 ay, apaneyin toplam ağızda kalma süresi 3 ay 20 gün’dür. Elde edilen ekspansiyon miktarı ortalama 8 mm’dir.

4.2. Klinik Periodontal İndekslere Ait Bulgular

Başlangıç ve uygulama sonu tüm ağız periodontal indeks tanımlayıcı değerler ile değerlerin karşılaştırması Çizelge 4.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Tüm ağız periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonu karşılaştırılması

	BAŞLANGIÇ İNDEKS DEĞERLERİ (n=14)				UYGULAMA SONU İNDEKS DEĞERLERİ (n=14)				p
	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	
PI	0,7 $\pm$ 0,41	0,6	0,24	1,33	0,8 $\pm$ 0,39	0,7	0,35	1,38	0,001**
GI	0,9 $\pm$ 0,48	1,1	0,26	1,48	1 $\pm$ 0,47	1,2	0,39	1,53	0,004**
CD (mm)	2,1 $\pm$ 0,47	2	1,46	2,86	2,1 $\pm$ 0,49	2	1,46	2,9	0,302
SK (%)	34,3 $\pm$ 15,15	29	17,8	60	37,8 $\pm$ 15,05	34,8	20	66,07	0,006**

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; p<0,05*, p<0,01**, p<0,001***, p>0,05 anlamlı değil.

Tüm ağız plak indeks, gingival indeks ve sondlamada kanama değerleri dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla, p<0,01). Bitiş periodontal indeks değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.

Başlangıç ve uygulama sonu tüm ağız periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonunda cinsiyetler arası karşılaştırması Çizelge 4.2’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.2. Tüm ağız periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonu cinsiyetler arası karşılaştırılması

BAŞLANGIÇ İNDEKS DEĞERLERİ							UYGULAMA SONU İNDEKS DEĞERLERİ						
	Cinsiyet	n	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	p	n	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	p
PI	Kız	8	0,72 ± 0,46	0,71	0,24	1,33	0,921	8	0,88 ± 0,43	0,88	0,35	1,38	0,599
	Erkek	6	0,7 ± 0,37	0,58	0,24	1,18		6	0,76 ± 0,35	0,65	0,39	1,18	
GI	Kız	8	0,68 ± 0,46	0,44	0,26	1,41	0,028	8	0,79 ± 0,47	0,5	0,39	1,53	0,053
	Erkek	6	1,22 ± 0,35	1,33	0,53	1,48		6	1,27 ± 0,33	1,4	0,62	1,48	
CD (mm)	Kız	8	2,02 ± 0,41	1,94	1,63	2,86	0,506	8	2,03 ± 0,4	1,96	1,63	2,84	0,489
	Erkek	6	2,2 ± 0,56	2,32	1,46	2,7		6	2,22 ± 0,61	2,3	1,46	2,9	
SK (%)	Kız	8	32,38 ± 28,54	17,8	60	15,52	0,477	8	34,97 ± 30,3	20	60,8	15,51	0,445
	Erkek	6	36,88 ± 33,95	19,6	59,8	15,67		6	41,48 ± 35,7	25,8	66,07	14,93	

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$, $p > 0,05$ anlamlı değil.

Tüm ağız başlangıç ve uygulama sonu periodontal indeks değerlerinin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Başlangıç ve uygulama sonu örnekleme bölgesi periodontal indeks tanımlayıcı değerler ile değerlerin karşılaştırması Çizelge 4.3’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.3. Örnekleme bölgesi periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonu karşılaştırılması

BAŞLANGIÇ İNDEKS DEĞERLERİ (n=14)					UYGULAMA SONU İNDEKS DEĞERLERİ (n=14)				
	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	p
PI	1,2 $\pm$ 0,59	1	0,25	2,5	1,5 $\pm$ 0,5	1,5	0,75	2,75	0,001 ^{**}
GI	0,8 $\pm$ 0,51	1	0	1,5	1,2 $\pm$ 0,58	1,4	0,25	2	0,002 ^{**}
CD(mm)	2,4 $\pm$ 0,68	2,4	1	3,5	2,4 $\pm$ 0,41	2,4	1,75	3	1,002
SK (%)	33,36 $\pm$ 14,12	28,12	16,2	52	33,4 $\pm$ 15,07	29,18	16,09	53	1,108

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$, $p > 0,05$ anlamlı değil.

Örnekleme bölgesi plak indeks ve gingival indeks değerlerinde dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla, $p < 0,01$). Örnekleme bölgesi uygulama sonu indeks değerleri başlangıç indeks değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.

Başlangıç ve uygulama sonu örnekleme bölgesi periodontal indeks değerlerinin cinsiyetler arası karşılaştırması Çizelge 4.4’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.4. Örnekleme bölgesi periodontal indeks değerlerinin başlangıç ve uygulama sonunda cinsiyetler arası karşılaştırılması

BAŞLANGIÇ İNDEKS DEĞERLERİ							UYGULAMA SONU İNDEKS DEĞERLERİ						
	Cinsiyet	n	$\bar{X} \pm SS$	Medyan	Min	Maks	p	n	$\bar{X} \pm SS$	Medyan	Min	Maks	p
PI	Kız	8	1,19 ± 0,68	1	0,25	2,5	0,854	8	1,66 ± 0,52	1,63	1	2,75	0,251
	Erkek	6	1,13 ± 0,52	1,13	0,5	2		6	1,33 ± 0,47	1,25	0,75	2	
GI	Kız	8	0,59 ± 0,44	0,5	0	1,25	0,051	8	1,06 ± 0,68	0,88	0,25	2	0,412
	Erkek	6	1,13 ± 0,47	1,25	0,25	1,5		6	1,33 ± 0,44	1,5	0,5	1,75	
CD (mm)	Kız	8	2,59 ± 0,63	2,38	1,75	3,5	0,263	8	2,44 ± 0,4	2,38	1,75	3	0,791
	Erkek	6	2,17 ± 0,74	2,25	1	3		6	2,38 ± 0,47	2,38	1,75	3	
SK (%)	Kız	8	33,38 ± 15,13	29,15	16,8	52,76	0,168	8	34,45 ± 16,08	30,14	17,02	53,08	0,562
	Erkek	6	35,42 ± 16,07	30,09	17,03	53,78		6	36,76 ± 17,45	31,49	18,57	54,89	

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; p<0,05*, p<0,01**, p<0,001*** p>0,05 anlamlı değil.

Örnekleme bölgesi başlangıç ve uygulama sonu periodontal indeks değerlerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı bulunmamaktadır (p>0,05).

Basınç bölgesi DOS hacmi ve sitokin seviyelerinin 0. gün, 1. gün, 10. gün ve 3. ay tanımlayıcı değerleri sırasıyla Çizelge 4.5, Çizelge 4.6, Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.5. Basınç bölgesi dişeti oluğu sıvısı hacim ve sitokin seviyeleri başlangıç (0.gün) tanımlayıcı değerleri

BAŞLANGIÇ (0. GÜN) (n=14)				
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan	Min	Maks
DOS HACMİ (µl)	0,05 ± 0,01	0,04	0,03	0,06
IL-1β TOTAL MİKTARI (pg)	568,5 ± 153,5	557,71	278,86	797,14
IL-1β KONSANTRASYON (pg/µl)	12669,71 ± 3448,4	13142,86	6971,43	19385,73
TGF-β1 TOTAL MİKTARI (pg)	34,91 ± 24,54	22,67	12	81,33
TGF-β1 KONSANTRASYON (pg/µl)	788,87 ± 561,02	495	240	1716,7
PGE ₂ TOTAL MİKTARI (pg)	226,74 ± 117,68	182,01	125	531,25
PGE ₂ KONSANTRASYON (pg/µl)	5111,93 ± 2670,39	3986,28	2529,83	10904,25
NO TOTAL MİKTARI (pg)	1,09 ± 1,09	0,67	0,05	3,45
NO KONSANTRASYON (pg/µl)	26,04 ± 27,44	15,96	0,79	86,27

Çizelge 4.6. Basınç bölgesi dişeti oluğu sıvısı hacim ve sitokin seviyeleri 1.gün tanımlayıcı değerleri

1. GÜN (n=14)				
	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks
DOS HACMİ (µl)	0,06 ± 0,02	0,05	0,03	0,1
IL-1β TOTAL MİKTARI (pg)	732,32 ± 108,19	697,36	560	973,14
IL-1β KONSANTRASYON (pg/µl)	14601,07 ± 4790,1	14867,39	5600	21819,27
TGF-β1 TOTAL MİKTARI (pg)	41,03 ± 27,04	28,33	14,33	86,89
TGF-β1 KONSANTRASYON (pg/µl)	761,59 ± 519,53	566,67	286,66	2133,33
PGE ₂ TOTAL MİKTARI (pg)	251,27 ± 108,32	223,79	136,7	536,7
PGE ₂ KONSANTRASYON (pg/µl)	4972,86 ± 2327,29	4861,13	1770,8	8945
NO TOTAL MİKTARI (pg)	1,38 ± 1,14	1,15	0,1	3,84
NO KONSANTRASYON (pg/µl)	26,33 ± 22,78	20,14	1,36	76,82

Çizelge 4.7. Basınç bölgesi dişeti oluğu sıvısı hacim ve sitokin seviyeleri 10.gün tanımlayıcı değerleri

10. GÜN (n=14)				
	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks
DOS HACMİ (µl)	0,07 ± 0,03	0,07	0,05	0,13
IL-1β TOTAL MİKTARI (pg)	833,16 ± 126,86	784,49	624,86	1034,12
IL-1β KONSANTRASYON (pg/µl)	12218,83 ± 3810,49	12815,48	6318,89	18469,58
TGF-β1 TOTAL MİKTARI (pg)	48,01 ± 31,54	38,67	18,24	102,67
TGF-β1 KONSANTRASYON (pg/µl)	709,83 ± 514,06	538,89	186,67	1746,66
PGE ₂ TOTAL MİKTARI (pg)	301,81 ± 123,82	255,58	181,55	570,31
PGE ₂ KONSANTRASYON (pg/µl)	4435,6 ± 2196,13	4024,23	1610,62	9505,17
NO TOTAL MİKTARI (pg)	1,63 ± 1,05	1,56	0,35	3,95
NO KONSANTRASYON (pg/µl)	24,96 ± 18,69	22,84	3,8	65,75

Çizelge 4.8. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyeleri 3. ay tanımlayıcı değerleri

UYGULAMA SONU 3. AY (n=14)				
	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks
DOS HACMİ (µl)	0,05 ± 0,02	0,05	0,03	0,1
IL-1β TOTAL MİKTARI (pg)	615,05 ± 168,15	624,26	342,77	896,57
IL-1β KONSANTRASYON (pg/µl)	13336,1 ± 6183,51	12635,76	5356,78	29885,71
TGF-β1 TOTAL MİKTARI (pg)	34,39 ± 25,28	19,8	13,33	84,33
TGF-β1 KONSANTRASYON (pg/µl)	759,71 ± 610,56	483,33	138	2108,33
PGE ₂ TOTAL MİKTARI (pg)	228,29 ± 103,65	200	115,6	450,14
PGE ₂ KONSANTRASYON (pg/µl)	5192,24 ± 3638,23	4101,88	1770,8	14716,33
NO TOTAL MİKTARI (pg)	1,49 ± 1,11	1,36	0,24	3,58
NO KONSANTRASYON (pg/µl)	31,77 ± 1,12	32,43	4,76	82,15

Basınç bölgesi DOS hacmi ve sitokin seviyelerinin dönemler arası karşılaştırması Çizelge 4.9'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.9. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyelerinin dönemler arası karşılaştırılması

	0.GÜN	1. GÜN	10. GÜN	3. AY	P
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
DOS HACMİ (µl)	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,03*	0,05 ± 0,02 [§]	0,001**
IL-1β TOTAL MİKTARI (pg)	568,58 ± 153,51	732,32 ± 108,19 [†]	833,16 ± 126,86*	615,05 ± 168,15 [§]	0,001**
IL-1β KONSANTRASYON (pg/µl)	12669,71 ± 3448,4	14601,07 ± 4790,1	12218,83 ± 3810,49	13336,1 ± 6183,51	0,564
TGF-β1 TOTAL MİKTARI (pg)	34,91 ± 24,54	41,03 ± 27,04 [†]	48,01 ± 31,54*	34,39 ± 25,28 ^{§Ω}	0,001**
TGF-β1 KONSANTRASYON (pg/µl)	788,87 ± 561,02	761,59 ± 519,53	709,83 ± 514,06	759,71 ± 610,56	0,725
PGE ₂ TOTAL MİKTARI (pg)	226,74 ± 117,68	251,27 ± 108,32	301,81 ± 123,82*	228,29 ± 103,65 ^Ω	0,001**
PGE ₂ KONSANTRASYON (pg/µl)	5111,93 ± 2670,39	4972,86 ± 2327,29	4435,6 ± 2196,13	5192,24 ± 3638,23	0,488
NO TOTAL MİKTARI (pg)	1,09 ± 1,09	1,38 ± 1,14 [†]	1,63 ± 1,05*	1,49 ± 1,11 ^Θ	0,001**
NO KONSANTRASYON (pg/µl)	26,04 ± 27,44	26,33 ± 22,78	24,96 ± 18,69	31,77 ± 24,8	0,385

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; p<0,05*, p<0,01**, p<0,001***, p>0,05 anlamlı değil.

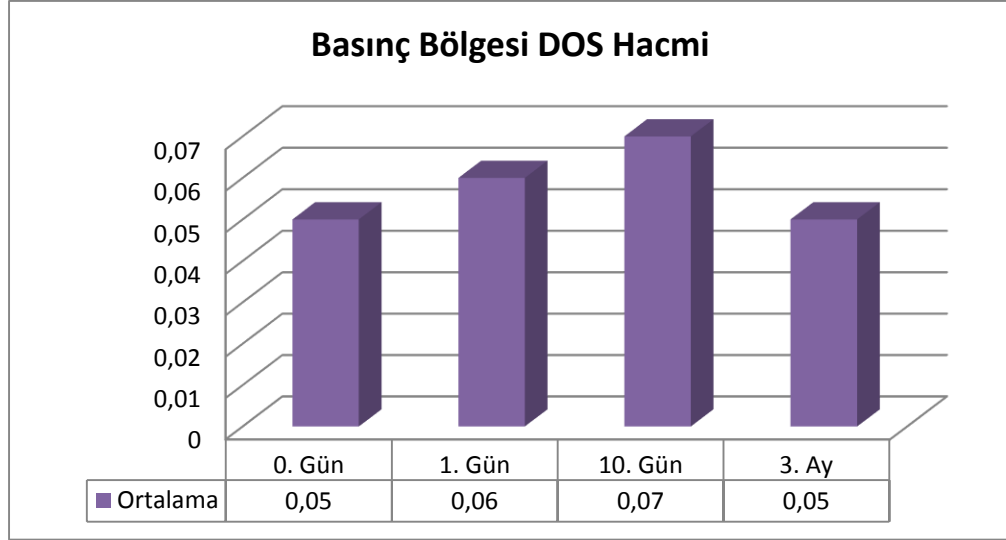
* p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 0.gün ve 10. gün için önemli

§ p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 10. gün ve 3. ay için önemli

† p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 0. gün ve 1. gün için önemli

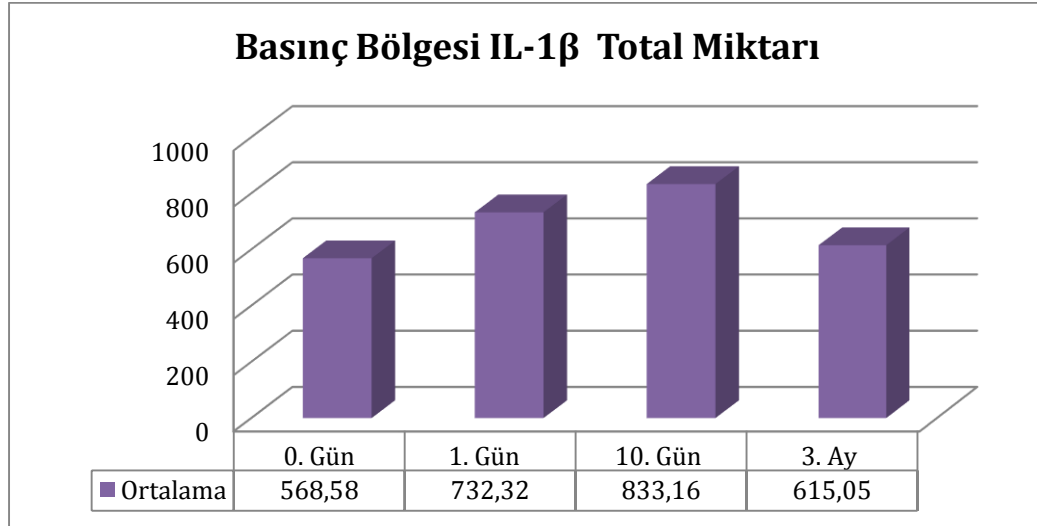
Ω p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 1. gün ve 3. ay için önemli

Θ p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 0. gün ve 3. ay için önemli



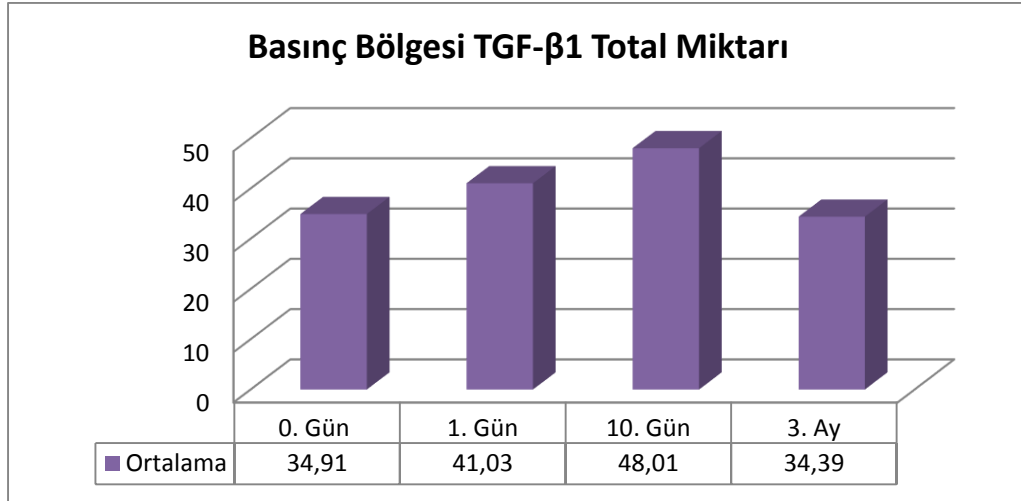
Şekil 4.1. Basınç bölgesi dişeti oluğu sıvısı hacmi

Basınç bölgesi DOS hacmi değerlerinde dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). 10. gün DOS hacim değerleri 0. gün ve 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.



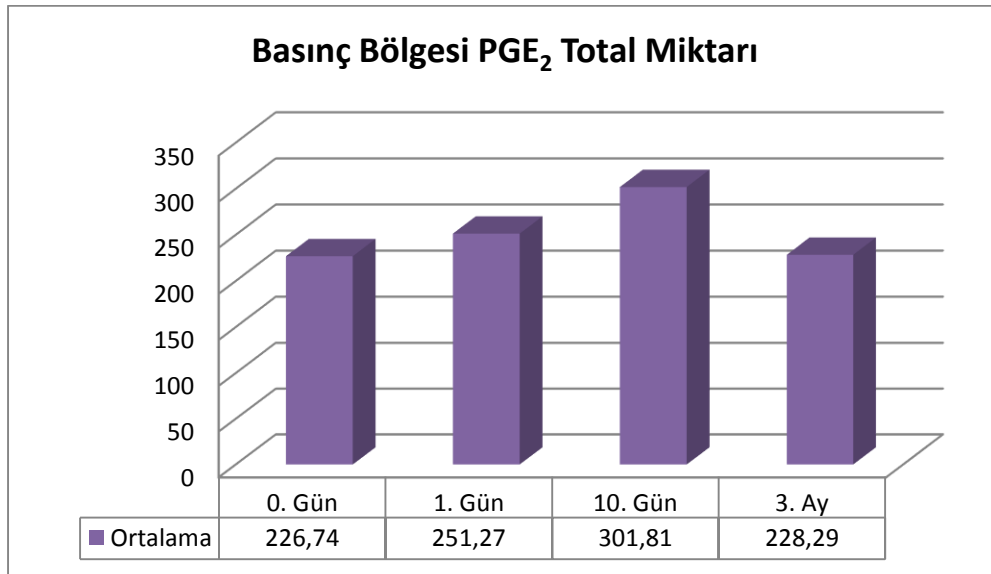
Şekil 4.2. Basınç bölgesi IL-1 β total miktarı

Basınç bölgesi IL-1 β total miktar değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). 1. gün ve 10. gün değerleri 0. gün değerlerine göre; ise 10. gün değerleri 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.



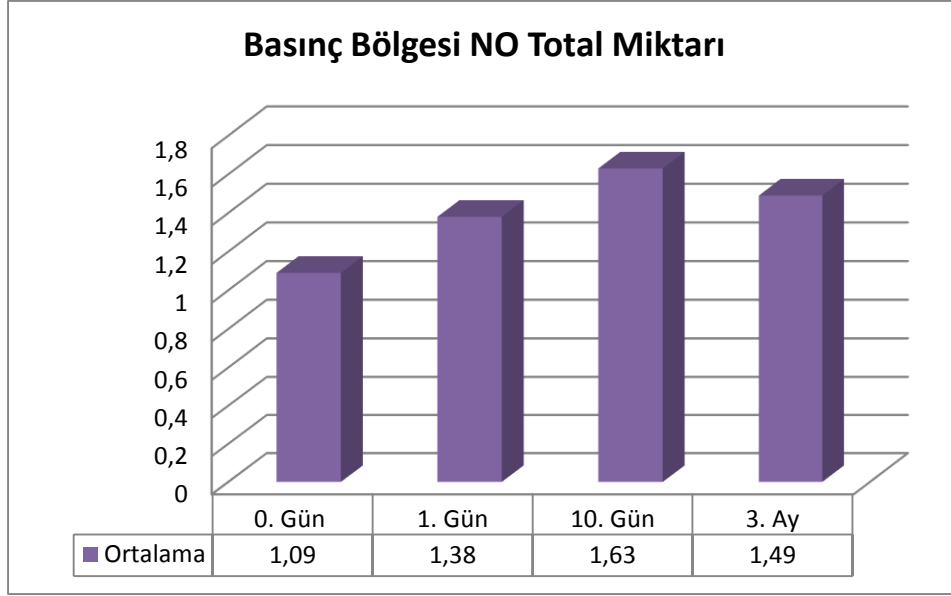
Şekil 4.3. Basınç bölgesi TGF- β 1 total miktarı

Basınç bölgesi TGF- β 1 total miktar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). 1. gün ve 10. gün değerleri 0. gün ve 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.



Şekil 4.4. Basınç bölgesi PGE₂ total miktarı

Basınç bölgesi PGE₂ total miktar değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). 10. gün değerleri 0. gün değerlerine göre; 1. gün değerleri 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.



Şekil 4.5. Basınç bölgesi NO total miktarı

Basınç bölgesi NO total miktar değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). 1. gün, 10. gün ve 3. ay değerleri 0. gün değerlerine göre yüksektir.

Basınç bölgesi DOS hacmi ve sitokin seviyelerinin cinsiyetler arası karşılaştırılması çizelge 4.10'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.10. Basınç bölgesi dişeti oluşu sıvısı hacim ve sitokin seviyelerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

			0.GÜN	1. GÜN	10. GÜN	3. AY
	Cinsiyet	n	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$
DOS HACMI (μ l)	Kız	8	0,04 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,01
			p=0,403	p=0,843	p=0,791	p=0,787
	Erkek	6	0,05 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,02
IL-1 β TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	550,81 $\pm$ 161,82	749,89 $\pm$ 111,3	846,05 $\pm$ 117,16	607,77 $\pm$ 198,68
			p=0,636	p=0,505	p=0,678	p=0,861
	Erkek	6	592,26 $\pm$ 153,08	708,88 $\pm$ 109,25	815,96 $\pm$ 148,35	624,75 $\pm$ 134,38
IL-1 β KONS (pg/ μ l)	Kız	8	12765,88 $\pm$ 3437,65	14493,8 $\pm$ 3720,22	12506,36 $\pm$ 4412,63	13736,49 $\pm$ 7253,94
			p=0,917	p=0,927	p=0,759	p=0,796
	Erkek	6	12541,48 $\pm$ 3786,67	14744,11 $\pm$ 6343,36	11835,44 $\pm$ 3191,09	12802,25 $\pm$ 5014,7
TGF- β 1 TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	33 $\pm$ 22,42	40,1 $\pm$ 28,14	44,66 $\pm$ 31,44	31,95 $\pm$ 23,17
			p=0,989	p=0,897	p=0,561	p=0,799
	Erkek	6	37,44 $\pm$ 29,13	42,28 $\pm$ 28,09	52,48 $\pm$ 34,05	37,63 $\pm$ 29,78
TGF- β 1 KONS (pg/ μ l)	Kız	8	33 $\pm$ 22,42	40,1 $\pm$ 28,14	44,66 $\pm$ 31,44	31,95 $\pm$ 23,17
			p=0,699	p=0,796	p=0,477	p=0,633
	Erkek	6	37,44 $\pm$ 29,13	42,28 $\pm$ 28,09	52,48 $\pm$ 34,05	37,63 $\pm$ 29,78
PGE ₂ TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	223,38 $\pm$ 133,63	244,85 $\pm$ 125,62	302,86 $\pm$ 124,03	211,78 $\pm$ 106,46
			p=0,606	p=0,302	p=0,997	p=0,513
	Erkek	6	231,23 $\pm$ 104,69	259,83 $\pm$ 90,87	300,42 $\pm$ 135,36	250,29 $\pm$ 105,11
PGE ₂ KONS (pg/ μ l)	Kız	8	5102,56 $\pm$ 2576,64	4649,42 $\pm$ 2132,04	4432,41 $\pm$ 2066,46	5133,01 $\pm$ 4145,33
			p=0,897	p=0,796	p=0,636	p=0,651
	Erkek	6	5124,42 $\pm$ 3040,65	5404,11 $\pm$ 2707,02	4439,87 $\pm$ 2561,51	5271,21 $\pm$ 3216,38
NO TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	0,76 $\pm$ 0,64	1,02 $\pm$ 0,61	1,29 $\pm$ 0,56	1,21 $\pm$ 0,94
			p=0,606	p=0,257	p=0,235	p=0,293
	Erkek	6	1,54 $\pm$ 1,45	1,86 $\pm$ 1,55	2,09 $\pm$ 1,41	1,86 $\pm$ 1,29
NO KONS (pg/ μ l)	Kız	8	18,48 $\pm$ 16,33	18,98 $\pm$ 10,14	19,33 $\pm$ 11,32	25,64 $\pm$ 18,7
			p=0,606	p=0,256	p=0,268	p=0,304
	Erkek	6	36,13 $\pm$ 37,01	36,13 $\pm$ 31,67	32,46 $\pm$ 24,7	39,95 $\pm$ 31,13

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; p<0,05*, p<0,01**, p<0,001***, p>0,05 anlamlı değil.

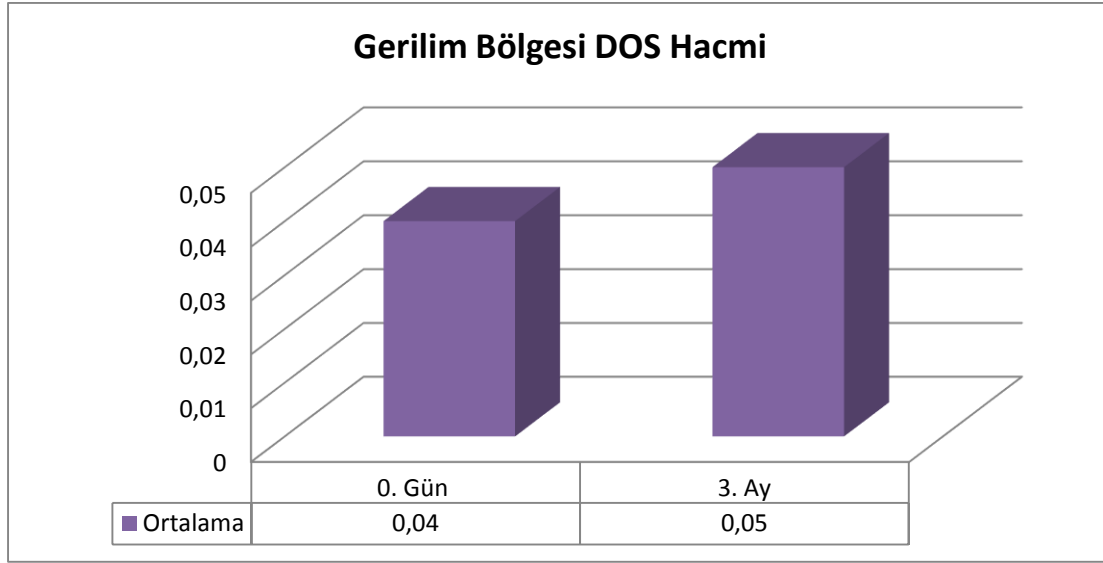
DOS hacim ve sitokin seviyeleri karşılaştırılmasında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. (p>0,05)

Gerilim bölgesi DOS hacmi ve sitokin seviyelerinin dönemler arası karşılaştırması Çizelge 4.11’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.11. Gerilim bölgesi dişeti oluğu sıvısı hacim ve sitokin seviyelerinin dönemler arasında karşılaştırılması

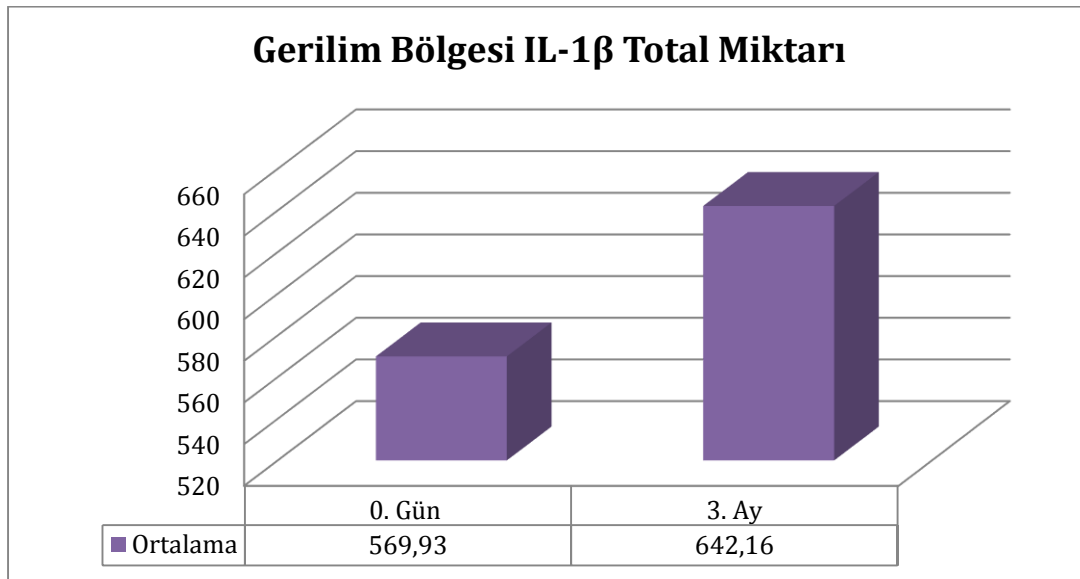
	BAŞLANGIÇ (0. GÜN) (n=14)				UYGULAMA SONU (3. AY) (n=14)				p
	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	
DOS Hacmi (μ l)	0,04 $\pm$ 0,01	0,04	0,01	0,06	0,05 $\pm$ 0,01	0,05	0,04	0,08	0,011*
IL-1 β Total (pg)	569,93 $\pm$ 100,43	560,91	435,32	728	642,16 $\pm$ 135,81	614,51	482,56	924	0,005**
IL-1 β Kons (pg/ μ l)	17647,73 $\pm$ 9416,1	14535,4	9790,48	45356,7	12887,43 $\pm$ 2854,61	12411	8066,89	17844,9	0,594
TGF- β 1 Total (pg)	32,14 $\pm$ 25,49	15,67	12	77,33	34,25 $\pm$ 25,61	17,33	14	78	0,001**
TGF- β 1Kons (pg/ μ l)	1087,09 $\pm$ 1068,84	449,92	211,12	3866,67	734,38 $\pm$ 616,66	366,79	233,33	1866,68	0,177
PGE ₂ Total (pg)	180 $\pm$ 94,17	146,48	107,46	462,77	225,23 $\pm$ 94,56	198,22	114,17	485,12	0,008**
PGE ₂ Kons (pg/ μ l)	5417,56 $\pm$ 3272,84	4732,17	2487	13130	4776,03 $\pm$ 2763,83	3738,88	2127,25	12128	0,875
NO Total (pg)	0,82 $\pm$ 0,78	0,37	0,05	2,31	1,1 $\pm$ 0,96	0,96	0,1	2,98	0,233
NO Kons (pg/ μ l)	25,17 $\pm$ 23,41	20,82	0,79	76,95	21,96 $\pm$ 21,84	18,39	1,9	74,5	0,551

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; p<0,05*, p<0,01**, p<0,001***, p>0,05 anlamlı değil.



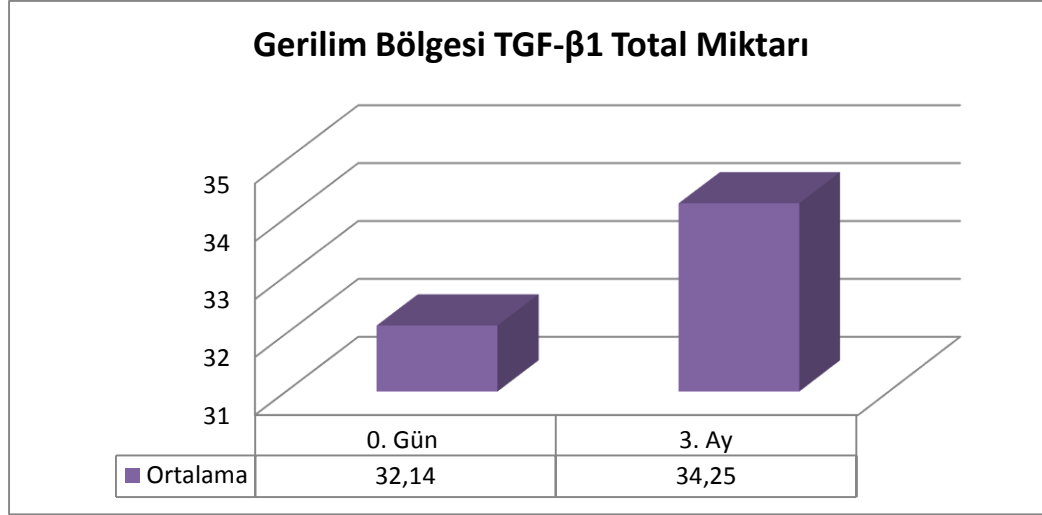
Şekil 4.6. Gerilim bölgesi dişeti oluğu sıvısı hacmi

Gerilim bölgesi DOS hacim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). 3. ay değerleri 0.gün değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.



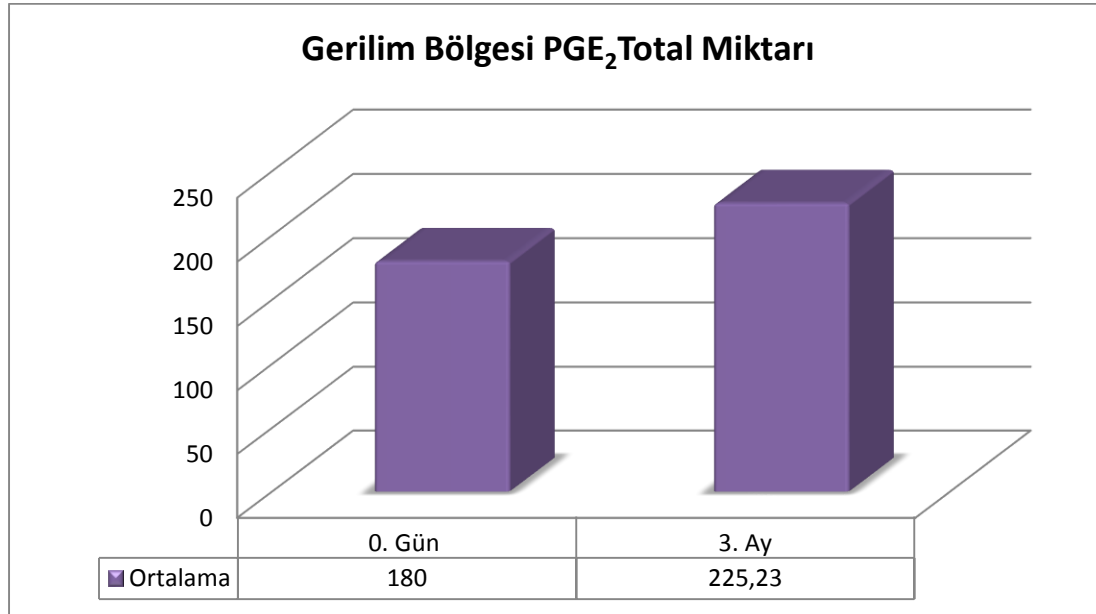
Şekil 4.7. Gerilim bölgesi IL-1 β total miktarı

Gerilim bölgesi IL-1 β değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). 3. ay değerleri 0. gün değerleri göre anlamlı derecede yüksektir.



Şekil 4.8. Gerilim bölgesi TGF- β 1 total miktarı

Gerilim bölgesi değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). 3. ay değerleri 0.gün değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.



Şekil 4.9. Gerilim bölgesi PGE₂ total miktarı

Gerilim bölgesi PGE₂ değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). 3. ay değerleri 0.gün değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.

Çizelge 4.12. Gerilim bölgesi değişkenlerin cinsiyetler arası karşılaştırılması

BAŞLANGIÇ (0. GÜN)							
Değişkenler	Cinsiyet	n	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	p
DOS HACMİ (µl)	Kız	8	0,04 ± 0,01	0,04	0,01	0,05	0,689
	Erkek	6	0,04 ± 0,01	0,04	0,02	0,06	
IL-1β TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	577,34 ± 117,47	543,48	435,32	728	0,764
	Erkek	6	560,05 ± 81,85	566,69	464,57	692	
IL-1β KONSANTRASYON (pg/µl)	Kız	8	18892,82 ± 10953,83	15787,14	10445,71	45356,7	0,366
	Erkek	6	15987,61 ± 7533,6	11843,36	9790,48	27857,14	
TGF-β1 TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	38 ± 28,05	28	12	77,33	0,438
	Erkek	6	24,33 ± 21,44	13,83	12,33	66,67	
TGF-β1 KONSANTRASYON (pg/µl)	Kız	8	1370,56 ± 1275,48	1122,22	240	2866,67	0,197
	Erkek	6	709,14 ± 626,69	381,86	211,12	1666,67	
PGE ₂ TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	200,82 ± 120,65	150,94	107,46	462,77	0,699
	Erkek	6	152,24 ± 32,54	145,09	119,29	200	
PGE ₂ KONSANTRASYON (pg/µl)	Kız	8	6378,97 ± 4030,37	5572,1	2686,5	13130	0,875
	Erkek	6	4135,68 ± 1287,45	4185,29	2478	5964,5	
NO TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	0,68 ± 0,56	0,37	0,21	1,52	0,986
	Erkek	6	1 ± 1,04	0,71	0,05	2,31	
NO KONSANTRASYON (pg/µl)	Kız	8	22,17 ± 17,63	21,22	4,28	45,22	0,865
	Erkek	6	29,16 ± 30,92	20,82	0,79	76,95	
BİTİŞ (3. AY)							
	Cinsiyet	n	$\bar{X} \pm ss$	Medyan	Min	Maks	p
DOS HACMİ (µl)	Kız	8	0,05 ± 0,01	0,05	0,04	0,06	0,278
	Erkek	6	0,06 ± 0,02	0,06	0,04	0,08	
IL-1β TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	677,51 ± 167,91	644,56	482,56	924	0,232
	Erkek	6	595,02 ± 61,79	614,51	485,35	645,96	
IL-1β KONSANTRASYON (pg/µl)	Kız	8	14268,21 ± 2423,52	13600,87	11906,9	17844,9	0,293
	Erkek	6	11046,39 ± 2417,89	11279,96	8066,89	14111,63	
TGF-β1 TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	40,25 ± 28,46	30	14	78	0,518
	Erkek	6	26,26 ± 20,9	16,33	14,67	67,67	
TGF-β1 KONSANTRASYON (pg/µl)	Kız	8	884,45 ± 643,98	733,33	233,33	1866,68	0,302
	Erkek	6	534,29 ± 569,23	327,56	244,45	1691,68	
PGE ₂ TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	230,4 ± 124,92	182,59	114,17	485,12	0,824
	Erkek	6	218,35 ± 36,09	219,54	170,18	260,64	
PGE ₂ KONSANTRASYON (pg/µl)	Kız	8	5157,65 ± 3404,48	3738,88	2283,4	12128	0,651
	Erkek	6	4267,2 ± 1757,96	4243,32	2127,25	6146,63	
NO TOTAL MİKTARI (pg)	Kız	8	0,9 ± 0,84	0,57	0,19	2,4	0,392
	Erkek	6	1,37 ± 1,13	1,29	0,1	2,98	
NO KONSANTRASYON (pg/µl)	Kız	8	19,38 ± 19,29	12,89	4,76	60,09	0,699
	Erkek	6	25,41 ± 26,34	18,39	1,9	74,5	

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; p<0,05*, p<0,01**, p<0,001*** p>0,05 istatistiksel olarak anlamlı değil.

DOS hacim ve sitokin seviyelerinin karşılaştırılmasında cinsiyetler arasında karşılaştırılması cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p>0,05)

Tükürük örneklerinde değerlendirilen NO ve MDA seviyelerinin dönemler arası karşılaştırması Çizelge 4.13’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.13. Tükürük NO ve MDA seviyelerinin dönemler arasında karşılaştırılması

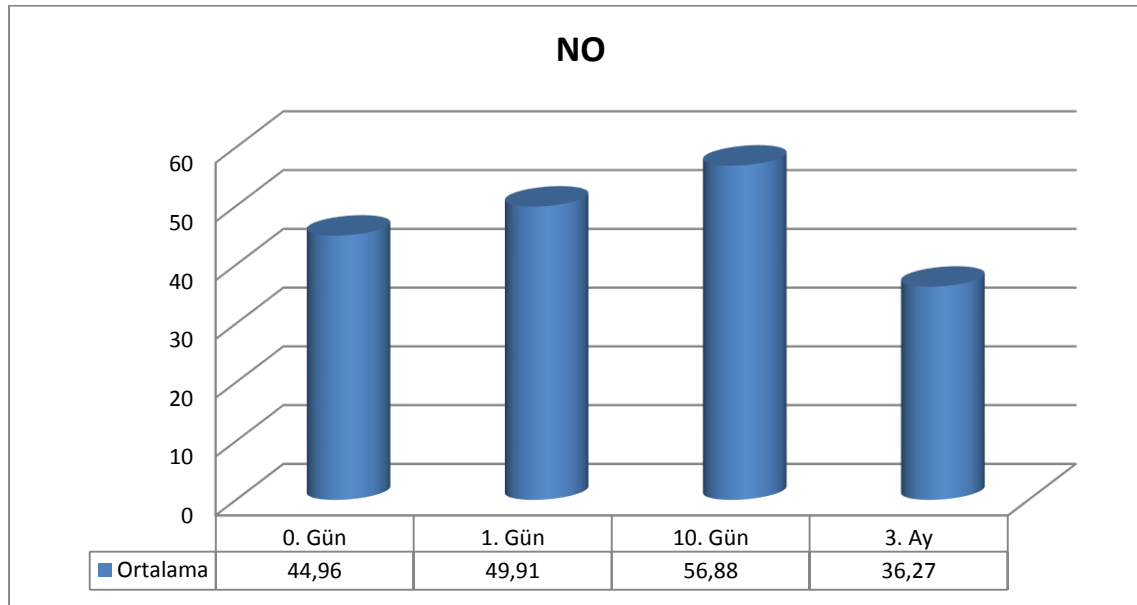
		0.GÜN	1. GÜN	10. GÜN	3. AY	
	n	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	p
TÜKÜRÜK NO	14	44,96±24,87	49,91±25,14	56,88±22,01*	36,27±18,48 [§]	0,001**
TÜKÜRÜK MDA	14	1,5±0,92	2,17±0,93	2,33±0,93*	2,53±3,46 ^θ	0,001**

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; p<0,05*, p<0,01**, p<0,001*** p>0,05 istatistiksel olarak anlamlı değil.

* p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 0.gün ve 10. gün için önemli

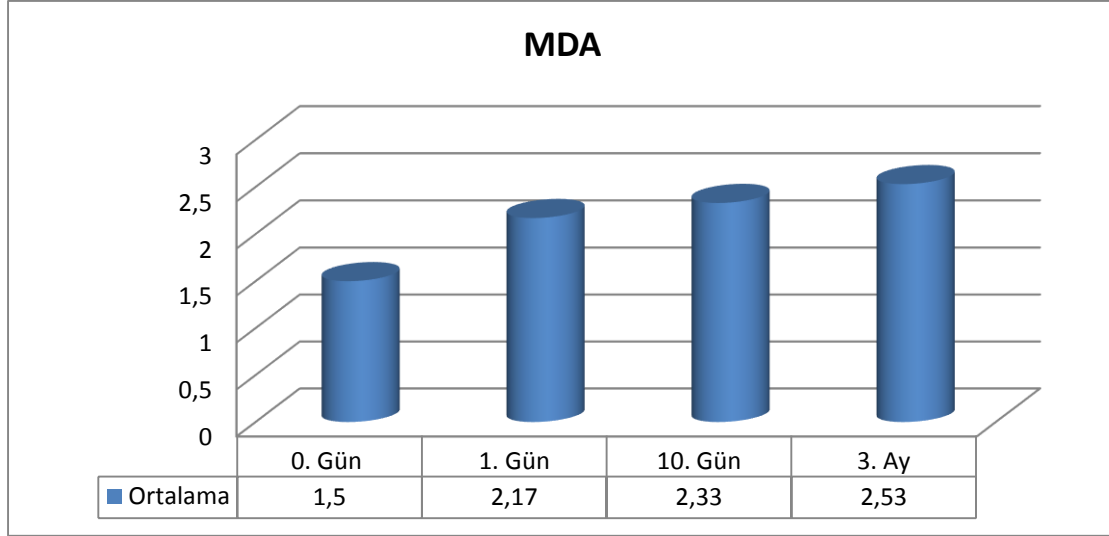
§ p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 10. gün ve 3. ay için önemli

θ p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 0. gün ve 3. ay için önemli



Şekil 4.10. Tükürük NO seviyelerinin dönemler arası karşılaştırılması

Tükürük NO değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,01). 10. gün NO değerleri, 0. gün ve 3. ay NO değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.



Şekil 4.11. Tükürük MDA seviyelerinin dönemler arası karşılaştırılması

MDA değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). 10. gün ve 3. ay MDA değerleri 0. gün MDA değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.

Tükürük örneklerinde değerlendirilen NO ve MDA seviyelerinin cinsiyetler arası karşılaştırması Çizelge 4.14’de gösterilmektedir.

Çizelge 4. 14. Tükürük NO ve MDA seviyelerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

			0.GÜN	1. GÜN	10. GÜN	3. AY	
	Cinsiyet	n	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	p
TÜKÜRÜK NO	Kız	8	46,94±21,03	52,63±21,75	59,75±19,73	37,38±22,72	0,65
	Erkek	6	42,33±31,22	46,29±30,87	53,04±26,15	34,79±12,67	
TÜKÜRÜK MDA	Kız	8	1,21±0,76	1,88±0,43	2,06±0,46	2,16±0,44	0,73
	Erkek	6	1,08±1,04	2,55±1,3	2,69±1,3	3,02±1,35	

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; $p<0,05^*$, $p<0,01^{**}$, $p<0,001^{***}$, $p>0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değil.

Tükürük sitokin seviyeleri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($p>0,05$)

Ağrı değerlendirmesinde kullanılan VAS skorlarının dönemler ve cinsiyetler arası karşılaştırması Çizelge 4.15’de gösterilmektedir.

Çizelge 4. 15. Vizuel analog skala skorunun dönem ve cinsiyetler arası karşılaştırılması

	VAS SKORU			p
	Total	Kız (n=8)	Erkek (n=6)	
	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	$\bar{X} \pm ss$	
6. Saat	2,2±1,25	2,25±1,67	2,17±0,41	0,59
12. Saat	2,9±1,86	3,13±2,47	2,67±0,52	0,79
1. Gün	3,9±2,06*† ⁿ	4±2,78	3,83±0,41	0,33
2. Gün	3,3±1,86	3,5±2,39	3±0,89	0,28
3. Gün	2,4±1,7	2,63±2,07	2,17±1,17	0,84
7. Gün	2,6±1,6	3±1,85	2±1,1	0,27

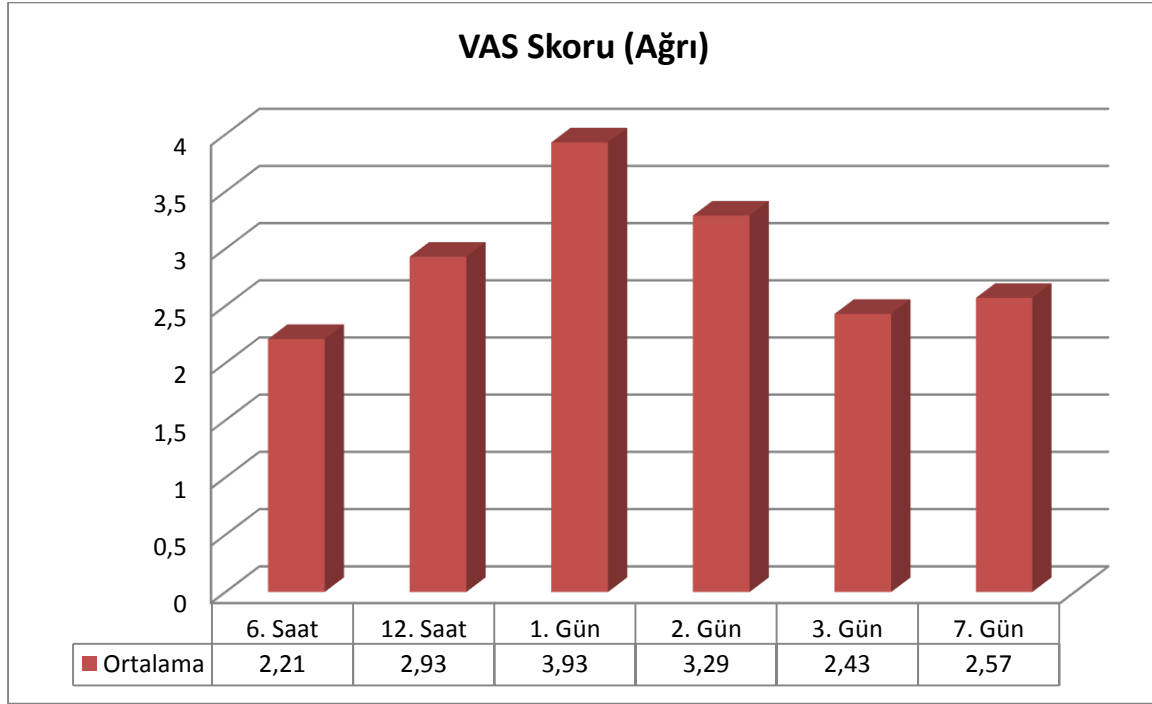
İstatistiksel anlamlılık düzeyleri; p<0,05*, p<0,01**, p<0,001*** p>0,05 istatistiksel olarak anlamlı değil.

* p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 6. saat ile ve 1. gün için önemli

† p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 1. gün ve 3. gün için önemli

ⁿ p<0,01 anlamlılık düzeyinde fark 1. gün ve 7. gün için önemli

Uygulama sırasında görülen ağrı karşılaştırılmasında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.



Şekil 4.12. VAS skoru dönemler arası karşılaştırılması

İşlem sırasında oluşan VAS değerlerinde dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). 1.gün değerleri 6. saat, 3.gün ve 7. gün değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir.

5. TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın Amacının Tartışılması

Maksillanın transversal yöndeki darlığı, kraniyofasiyal bölgedeki en önemli iskeletsel anomalilerden biridir. Maksiller darlığın çözülmesinde sıklıkla uygulanan RME apareyi ile apikal kemik kaidesinin yani midpalatal suturun ortopedik kuvvetler ile genişletilmesi gerekmektedir. Ortopedik kuvvetler, alveolar yapılarda rezidüel kuvvetlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Rezidüel kuvvet, iki aktivasyon süresi arasında kalan kuvvetlerdir. Rezidüel kuvvetler arttıkça etki-tepki kanunu gereği direnç oluşacaktır [81]. Bu nedenle ekspansiyon sonrası elde edilen genişlemenin stabilitesinde uygulanan pekiştirme süresi önem taşımaktadır [6,287]. Bu konuda farklı görüşler bulunmaktadır. RME sonrası, suturun 3 ayda normal görüntü verdiği, ancak histolojik olarak 6 ayda sutur alanının organize olarak kalsifikasyonun tamamlandığını, dolayısıyla 6 aylık pekiştirme sürecine ihtiyaç duyulduğunu bildiren çalışmalar vardır [6,13,48]. Türkkahraman [288], RME'nin kraniyofasiyal yapılara etkilerini sintigrafik olarak incelemiş, RME sonrası midpalatal suturdaki kemik aktivitesinin arttığını, 3 aylık pekiştirmeden sonra pre-pubertal büyüme atılımı öncesi hastalarda kemik aktivitesinin başlangıç seviyesine döndüğünü, puberte dönemi ve sonrasındaki hastalarda ise başlangıç seviyesine tam olarak dönmediğini vurgulamıştır. Diğer bir çalışmada ise anterior nazal spinadan posterior nazal spinaya kadar tüm sutur alanındaki kalsifikasyonun 8-9 ay sürdüğü belirtilmiştir [289]. Bazı çalışmalarda ise genişletme elde edildikten sonra sutural bölgedeki kemik remodelasyonu için apareyin pasif olarak 3 ay boyunca ağızda kalması yeterli bulunmuştur [63,64,290]. Benzer şekilde, Proffit ve Fields [291], 3-4 ay pekiştirme süresinin yeterli olduğunu belirtmiştir. Arat ve arkadaşları [7] farklı büyüme dönemindeki hastalarda yapılan RME sonrasında kemik dokularda meydana gelen değişimleri kemik sintigrafisi metoduyla incelemiş, 3 aylık pekiştirme sonrası metabolik aktivitenin başlangıç düzeyine döndüğünü, 3 aylık pekiştirmenin kemiğin reorganizasyonu için yeterli olduğunu söylemişlerdir. Küçükkeleş ve Ceylanoğlu [8], RME sonrasında artan yanak basıncının 3 aylık pekiştirme dönemi sonunda başlangıç düzeyine düştüğünü, bu sürenin pekiştirme için yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Schuster ve Schopf [93], RME'nin yan etkilerini, bir anket çalışması ile değerlendirdikleri araştırmada, katılan ortodontistlerin yarısının 3 aylık retansiyon dönemi uyguladığı,

%46'sının retansiyonu 6 aya uzattığı, diğerlerinin ise 8 haftalık süreyi yeterli bulduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın amacı, akrilik splintli bonded RME apareyinin aktif döneminde belirlenen periodlarda ve 3 aylık pasif pekiştirme dönemi sonunda periodontal sağlığa, kemik metabolik aktivitelerine ve ağrı seviyelerine etkilerini incelemektir. Hasta konforunun ve periodontal dokuların sağlığının en kısa sürede kazanılması ve RME sonrası devam edecek ortodontik tedavilere başlanabilmesi açısından en kısa sürede pekiştirmenin tamamlanması istenmektedir. Bulgular doğrultusunda; hastaların metabolik aktivitelerinin başlangıç seviyelerine dönüş süreleri değerlendirilerek, pekiştirme sürelerinin doğru ayarlanması hedeflenmiştir. Literatürde, RME ile dokularda oluşabilecek oksidatif hasara yönelik bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu sebeple çalışmamızda bu uygulama sürecinde oluşabilecek oksidatif hasarın belirlenmesine yönelik oksidatif stres belirteç seviyelerinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

RME sonrası nüksün engellenmesinde pekiştirme süresinin yanı sıra bir diğer önemli faktör pekiştirme apareyinin tipidir. Nüks miktarı hareketli pekiştirme aygıtı kullanan hastalarda %22-25, kooperasyon gerektirmeyen sabit pekiştirme aygıtları uygulananlarda ise %10-23 arasında bulunmuştur [80]. Çalışmamızda ağıza yapıştırılan aparey pasif olarak ağızda simante olarak bırakılmış, hasta kooperasyonuna bağlı kalınmadan 3 ay pekiştirme yapılmıştır.

5.2. Bireyler ve Yöntemin Tartışılması

RME uygulama yaşı hakkında farklı görüşler bulunmaktadır. Bishara ve Staley [13] ekspansiyon için en uygun yaşı 13-15 yaş öncesi olduğunu, daha ileri yaşlarda genişletme olsa da sonuçların kalıcı olmayacağını belirtmiştir. Baccetti ve arkadaşları [119] maksiller ekspansiyonun, pubertal büyüme atılımı döneminde yapılmasını, en fazla iskeletsel etkinin bu dönemde elde edileceğini belirtmişlerdir.

Stuart ve Wiltshire [292] radyografik olarak midplatal suturu incelemiş, 20'li yaşlarda dahi suturun bütünüyle kaynaşmamış olabileceğini ve bu hastalarda da maksiller ekspansiyonun yapılabileceğini bildirilmişlerdir. Ancak ekspansiyon sırasında sfenoid kemiğin pterygoid

lamellerinin yukarı kısmında ve zigomatik kemiğin ön bölümünde suturdan daha yüksek stresler oluştuğu gösterilmiştir [106]. Yani palatal suturun tam olarak kemikleşmemiş olması tek başına önem taşımamaktadır. Karışık dişlenme dönemi RME için önerilen bir dönemdir [91].

Çalışmamıza dahil edilen hastalar, maksiller ekspansiyona ihtiyacı olan, diş eksikliği olmayan, herhangi bir ortodontik tedavi görmemiş sistemik olarak sağlıklı, büyüme-gelişimi sona ermemiş 12-14 yaş arası 6 erkek 8 kızdan oluşmuştur.

RME etkilerini inceleyen birçok çalışmada cinsiyet ayrımı yapılmamıştır [13,97,120]. Wertz [87] cinsiyet ayrımını göz önünde bulundurduğu çalışmasında cinsiyetler arasında fark bulamamıştır. Cinsiyetler arasında fark olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Periodontal indeksler ve sitokin değerlerinin cinsiyete göre farklı bulunabileceği belirtilmiştir [81,293]. Bu sebeple çalışmamızda veriler cinsiyetlere göre de değerlendirilmiştir.

Maksiller darlığın tedavisinde kullanılan birçok farklı aparey dizaynı mevcuttur. Bunlar apareyin destek aldığı yapılar, kuvvet ünitelerinin farklılığı, sabit veya hareketli olmalarına göre çeşitlilik göstermektedir. Önemli olan kullanılacak aparey tasarımının etkilerini bilerek, istenilen faydayı elde etmektir [48]. Bu amaçla, apareylerde yay [85,294], mıknatıs [295,296], vida [61,63,73,133,136,290] gibi farklı kuvvet üniteleri kullanılmıştır. Apareyler, sadece dişlerden destek alabildiği gibi, hem diş hem de doku destekli hazırlanabilmektedir.

Dipaolo [297], maksillanın gerçek transversal yetersizliklerinde, diş-doku destekli apareyler kullanılması gerektiğini, böylece midpalatal suturda maksimum açılma için yüksek ankraj sağlanabileceğini belirtmiştir. Memikoğlu ve İşeri [97] diş-doku destekli aparey ile üst azı dişlerindeki devrilmenin azalacağını, apareyin hastalar tarafından kolay tolere edildiğini, aparey çıkarıldığında ise dişetinde enflamasyon oluşmasına rağmen bir hafta içinde normale döndüğünü bildirmiştir.

Davidovitch ve arkadaşları [298] iki diş destekli genişletme apareyi ile dört diş destekli apareyin etkilerini karşılaştırmıştır. Daha fazla diştan ankraj alınan grupta sutural

genişlemenin 3 kat daha fazla olduğu sonucuna varmış, ekspansiyon ihtiyacı fazla olan hastalarda özellikle bu apareylerin kullanılması gerektiğini vurgulamıştır.

Alpern ve Yurosko [67] apareyde dişlerin oklüzal yüzeylerinin kaplanması ile ısırma kuvvetlerinin ortadan kaldırılarak, ekspansiyona olan direncin engellenebileceğini belirtmiştir. Ayrıca RME'nin vertikal etkisinin azaltılabileceğini ve dişsel etkinin azaltılarak kök rezorbsiyonlarının azalmasına fayda sağlanacağını bildirmiştir. Asanza ve arkadaşları [290] Hyrax apareyi ile bonded apareyi karşılaştırmış, bonded apareyde palatal düzlemin daha az sarktığını ve vertikal yüksekliğin daha az arttığını bulmuştur. Benzer şekilde başka bir çalışmada, bonded apareydeki akrilik düzlemin vertikal boyut artışını sınırladığı ve alt çenenin aşağı rotasyonunun azaldığı ileri sürülmüştür [133].

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda RME apareyinde ankraji ve rijiditeyi arttırmak, alt dişler ile oluşabilecek çatışmaları engellemek amacıyla klinikte sıklıkla kullanılan akrilik splintli bonded maksiller RME apareyi uygulanmıştır. Apareyin hijyenik olması için dişlerin 1/3 gingival yüzeyleri akrilik ile kapatılmamıştır.

RME apareylerinde, vida çevirme protokolleri, uygulanacak kuvvet miktarına göre belirlenir ve iskeletsel etkinin dişsel etkiden daha fazla olması beklenir [4,73]. Literatür incelendiğinde, uygulanan protokol farklılıkları görülmektedir.

Konvansiyonel RME protokolü vidanın günde 2 defa çevrilmesidir [61,63,73,97,290,299,300]. Cross ve McDonald [300] yaptıkları çalışmada aparey yapılandırıldıktan 1 gün sonra vidayı çevirmeye başlamış, ilk hafta günde 3 tur, 2. hafta günde 2 tur ve 3. hafta günde 1 tur çevirme protokolünü uygulamışlardır. Öte yandan, Handelman [301] ile Wendling ve arkadaşları [133] vidanın günde 1 tur çevrilmesini önermişlerdir.

Başçıftçı ve Karaman [130,136] ile Sarı ve arkadaşları [130] vidanın ilk hafta günde 2 tur, sutural ayrılma sonrasında ise günde 1 tur çevrilmesini önermişlerdir.

Literatürde, vidanın bir tur çevrilmesiyle 3-10 pound (1,5-4,5 kg) kuvvet meydana geldiği belirtilmiştir [302]. Güncel bir çalışmada, üç farklı ekspansiyon vidasının mekanik özellikleri incelenmiş ve Hyrax vidasının yaklaşık 1,6 kg kuvvet oluşturduğu belirtilmiştir

[303]. Çalışmamızda da en sık kullanılan protokol olan günde 2 tur aktivasyon yöntemi uygulanmıştır.

Günümüze kadar yapılmış araştırmalarda, DOS örneklerinin toplanmasında, en güvenilir ve pratik yöntemin kağıt şerit yöntemi olduğu savunulmuştur [178]. Filtre kağıt şeritler ile DOS toplanmasının avantajları hızlı olması, travmatik olmaması, her bölgede uygulanabilir olması ve kolay kullanılmasıdır [304]. Çalışmamızda standart kağıt şeritler 30 sn süre ile orta derecede basınç hissedilinceye kadar cep içerisine yerleştirilerek örnekler toplanmıştır. Diş fırçalamasının ve sert cisimlerin çiğnenmesinin DOS miktarında artışa neden olacağı bilinmektedir. Ölçümleri etkilememesi için bu gibi işlemlerin örnekler alınmadan 2-12 saat öncesinde gerçekleştirilmesini öneren çalışmalar mevcuttur [184,305]. Çalışmamızda da örnekleme öncesinden 2 saat öncesinde hastalardan yeme ve diş fırçalama işlemlerinin bitirilmesi istenmiştir. DOS örnekleri kan, tükürük ve plak ile kontamine olabilmektedir, örnek toplarken kontaminasyona dikkat edilmelidir [178,181]. Çalışmamızda maksiller molar dişlerden örnekler toplanmış olup, kontaminasyona dikkat edilmiştir.

Bir çalışmada, DOS'un tedavi sırasındaki doku cevabını yansıtabilecek güvenilir bir parametre olmadığı belirtilmiş, sebep olarak DOS hacminin ortodontik kuvvet sonucu değişebileceği, ancak sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, hormonal dalgalanmalar, ağızda bulunan ortodontik apareyler sonucu plak artışına bağlı enflamasyon kaynaklı olarak da değişebileceği vurgulanmıştır [306]. Perinetti ve arkadaşlarının [307], yaptıkları çalışmada da DOS'da meydana gelen hacim artışının ortodontik diş hareketi sırasında kemik remodelinginde diagnostik olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca DOS hacmi ile ilgili çalışmalarda, çürüğü ve restorasyonu bulunmayan doğal diş ile dental tedavi gören diş grubundaki DOS hacimlerinin ve içeriğinin farklı olacağı düşünülmüştür [308,309]. Yapılan bir çalışmada porselen laminate veneer kronların DOS miktarını artırabileceği gösterilmiştir [310]. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda çürüğü, restorasyonu veya protetik tedavisi bulunmayan, molar dişler dahil edilmiştir ve sistemik olarak sağlıklı bireyler ile herhangi bir ilaç kullanımı olmayan bireyler seçilmiştir. DOS örnekleri basınç bölgesinde başlangıç, kuvvet uygulandıktan sonra 1. ve 10. günlerde ve pekiştirme sonunda 3.ayda alınmıştır. RME uygulaması sırasında ortaya çıkan ortopedik kuvvetlerin destek dişlerdeki cevabını değerlendiren sınırlı araştırma vardır. Ancak ortodontik diş hareketlerinin sitokin seviyelerine etkileri DOS'da incelenmiştir, çoğunlukla 1. günde farklar bulunmuştur [189-

193]. Öte yandan, RME uygulamaları sonrasındaki yüksek nüks riskinin önlenmesi için pekiştirme süresinin de önemli olduğu, bu dönemde gerilim bölgesindeki kemik yapım mediyatörlerinin değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu sebeple çalışmamızda gerilim bölgesi DOS örnekleri başlangıç ve pekiştirme sonrası 3. ayda alınmıştır.

Çalışmamızda DOS örneklerinin yanı sıra tükürük örnekleri de toplanmıştır. Total tükürük tüm periodontal bölgelerin birikimlerini içeren bir havuz gibidir. Böylece hastalıklar hakkında tam bir değerlendirme yapılabilmesine olanak vermektedir. Tükürükte bulunan belirteçlerin seviyeleri o anki hastalık aktivitesini ve ciddiyetini yansıtabilmektedir. Bölge bazında kalmayıp hasta bazında değerlendirme yapılabilir [311]. Ayrıca total tükürük toplanması non-invaziv bir işlemdir, kolaydır ve özel ekipman gerektirmez. Tükürük toplama yöntemlerinden stimüle edilmemiş tükürük metodu en iyi metod olarak düşünülmektedir [312]. Çalışmamızda bu yöntem kullanılmıştır.

RME uygulamasını takiben midpalatal sutur çevresinde bölgesel kırık ve kemik adacığının olduğu, kırık adacıklardaki iyileşmenin üst çeneyi oluşturan segmentler arasındaki kemiğin birbiri ile kaynaşması sonucu olduğu bilinmektedir [234,313]. Bu dönemde hastalarda ağrı ve rahatsızlık hissi oluşabilmektedir [1].

Ağrı yaş, cinsiyet, ırk, etnik ve kültürel farklılık ayrımı yapmaksızın herkesi etkilemektedir. Ancak, hissedilen ağrı düzeyleri değişmektedir. Ağrı iletim mekanizması karmaşık olup, büyük kısmı sinir sisteminin üst merkezleri tarafından yönetilmektedir.

Dişhekimliğinde uygulanan tedavilerde oluşan ağrıyı ölçmek amacıyla en sık kullanılan yöntem Vizüel Analog Skalası (VAS)'dır [20,22,25,28,32]. Özellikle yeterli bilişsel gelişim düzeyine erişen çocuklarda, çocuğun kendi beyanı ağrının ölçülmesinde en güvenilir ve 'Altın Standart' olarak kabul edilen bir yöntemdir [18,19,21,38,270]. Çalışmamızda da VAS ile ağrı değerlendirmesi yapılmıştır. VAS'ın en büyük avantajı basit olmasıdır. Yedi yaşından itibaren motor fonksiyonları yerinde olan bütün hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Ayrıca, kelimeler olmadan yapılabildiği için lisandan bağımsızdır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak uygun şekilde değerlendirilebilir [314].

5.3. Periodontal İndeks Bulgularının Tartışılması

Ortodontik tedavi amacıyla kullanılan apareylerin, braketlerin, bantların plak tutuculuğunu arttırarak oral hijyeni olumsuz etkilediğini savunan çalışmalar mevcuttur [315-318]. Bunun sebebi ortodontik aygıtların ağızda yeni retansiyon alanları oluşturarak dental plak birikimini arttırmasıdır [319-321]. Öte yandan bazı çalışmalarda ortodontik tedavi gören ya da görmeyen bireyler arasında ataçman kaybı ve cep derinliği ölçümleri bakımından önemli farklılıklar bulunmamıştır [322-324]. Ayrıca ortodontik kuvvetler sonucu dokularda oluşan değişiklikler enflamasyon belirtilerine benzese de, bu belirtilerin enflamasyondan farklı olarak aseptik yanıtlar olduğu belirtilmiştir [325]. Ortodontik ve ortopedik tedaviler sırasında plak birikimi sonucu oluşacak ek enflamasyonlardan kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır [226].

Çalışmamıza hastaların mevcut periodontal sağlık durumlarının değerlendirilmesi, tüm ağız subgingival ve supragingival küretaj tedavilerinin yapılması ve oral hijyen eğitiminin verilmesi ile başlanmıştır. Bundan 15 gün sonra başlangıç klinik periodontal indeksleri alınmış, indeksler uygulama sonu 3. ayda tekrarlanmıştır. Bu süre boyunca aralıklarla hastalara oral hijyen motivasyonu verilmiştir. Greenbourn ve Zachrisson [146], RME ile destek alınan dişlerin bukkal yüzeylerinde klinik olarak ataçman kaybı, dişeti çekilmeleri ve kemik çekilmeleri olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda hiçbir bireyde klinik olarak bu bulgulara rastlanılmaması apareyin rijit olmasına, apareyde destek alınan diş sayısının fazla olmasına böylece destek dişlerde periodontal hasar olasılığının azaltılmasına bağlı olabilir.

Yapılan bir çalışmada hızlı ve yavaş maksiller ekspansiyonun periodontal dokulara olan etkileri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında anlamlı farklar bulunmamıştır. Her iki grupta da tedavinin periodontal dokulara etkisinin olduğu, plak indeksinde ve kanama indeksinde artış olduğu görülmüştür [326]. Gastel ve arkadaşlarının [327], yaptıkları çalışmada da ortodontik tedavinin uzun dönemde klinik periodontal verilerde değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir.

Benzer şekilde çalışmamızda tüm ağız plak indeksi, tüm ağız gingival indeksi, tüm ağız sondlamada kanama indeksi uygulama sonunda başlangıca göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Tüm ağız cep derinliğinde ise uygulama başlangıç ve bitiminde anlamlı bir

farklılık bulunmamaktadır. Örnekleme bölgesi plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama değerleri de tedavi bitiminde başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Örnekleme bölgesi cep derinliğinde ise anlamlı farklılık yoktur.

Pubertenin başlaması ve cinsiyet hormonlarının artışı ile 11 yaş civarında gingivitis prevalansı artmaktadır [328]. Bu dönemde plak artışı olmaksızın dişeti enflamasyonunda artışlar gözlenmiştir [329,330]. Tekrarlanan oral hijyen motivasyonlarına rağmen, çalışmamızda bulgularan indeks artışları yaşa ve akrilik apareye bağlı olarak meydana gelmiş olabilir düşüncesindeyiz. Tzannetou ve arkadaşları [226], çalışmamızın aksine; periodontal indeks değerlerinde bandlı RME öncesi ve sonrası dönemlerde anlamlı farklar bulamamış; bu sonucu çalışma sırasında hastaların klorheksidin gargara kullanmalarına bağlamışlardır. Ancak pekiştirmenin 28. gününde plak indeksinde artış olduğunu belirtmişlerdir.

5.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacim Değişikliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Dişeti birleşim epiteli; non-keratinize epitel ile sert dokunun temasta olduğu tek bölgedir. Dentogingival bölgede bulunan bu epitel, periodonsiyumu ve dolayısıyla tüm vücudu ağız boşluğundaki bakterilere karşı korur. DOS da, birleşim epitelinin yapısının korunmasını ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasında önemli rol oynar [304].

DOS; diş ve dişeti kenarı arasındaki sulkus ve periodontal cepte bulunan; kan plazmasından kaynaklanan, içeriğindeki moleküller ile periodontal durumun belirleyicisi olan biyolojik bir sıvı olarak tanımlanmaktadır [331-333]. İçeriğinde doku yıkım ürünleri, iltihabi mediatörler, bakteriler ve ürünleri, konak veya bakteri kaynaklı lizozomal enzimler (PMNL), organik bileşikler ve hücrel elementler bulunmuştur [186,304]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda DOS'un mikrobiyal dental plak bakterileri ve konak doku cevabına ait ürünleri içermesinden dolayı immün yanıt, periodontal hastalık patogenezi ve akut iltihabi cevap hakkında önemli bilgiler sağlayacağı belirtilmektedir [334,335]. Sağlıklı sulkusta bulunan DOS miktarı çok azdır [333]. Dişeti sağlıklıysa transuda veya serum eksudası karakterindedir [336]. DOS hacmindeki artış ise subklinik iltihabın bulgusu olarak kabul edilmektedir [178].

Literatürde periodontal hastalık varlığında DOS hacminin arttığı, periodontal tedaviyi takiben ise azaldığı bildirilmiştir [262,336-340].

Enflamasyon durumunda dokular arasındaki osmotik basınç değişimine göre, damar sayısı ve geçirgenliğin artışıyla dişeti oluğundaki enflamatuvar sıvı artmaktadır. DOS hacmindeki değişimin gingival enflamasyonu daha iyi yansıttığı bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda periodontal indekslerin yanında DOS hacmi de değerlendirilmiştir.

DOS hacmindeki artış, hastalık gelişimi görülmeyen bireylere göre sitokin ölçümlerinde düşük konsantrasyon değerleri çıkmasına neden olmaktadır. Artmış DOS hacminin sitokin konsantrasyonlarını dilüe edebileceğinden dolayı çalışmalarda konsantrasyon değerleri ile birlikte total miktarın da değerlendirilmesinin mantıklı olacağı düşünülmektedir [178]. Yapılan başka bir çalışmada DOS miktarındaki artışın, DOS örneklerinde araştırılan biyolojik belirteçlerin konsantrasyonlarının azalmasına neden olacağı için DOS sitokin konsantrasyonundan ziyade total miktarının daha doğru olacağı bildirilmiştir [341]. Bu sebeple çalışmamızda sitokinlerin hem total miktarları hem de konsantrasyonları hesaplanarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda basınç bölgesi DOS hacim değerlerinde, dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. 10. gün değerleri, 0. gün ve 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine gerilim bölgesi DOS hacim değerlerinde dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. 3. ay DOS değerleri 0.gün DOS değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir. Bulgulanan DOS hacim artışı tek başına ortodontik kuvvetlerden kaynaklanmayıp, bölgedeki periodontal sağlık ile de ilişkili olabilir düşüncesindeyiz. Buna uyumlu olarak, çalışmalarda ortodontik tedavi gören bireylerde DOS miktarının artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir [205,225]. Pender ve arkadaşlarının [342], yaptıkları çalışmaya göre ortodontik tedavide diş hareketi esnasında DOS hacminin arttığı, retansiyon döneminde azaldığı belirtilmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızla uyumludur.

Luppanopornlarp ve arkadaşlarının [223] yaptığı çalışmada ise DOS hacminde herhangi bir değişim olmamıştır. Bu sonuç, ortodontik tedavi sırasında hastaların oral hijyenlerinin iyi olduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir.

5.5. Sitokin Değişimlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Ortodontik kuvvet uygulanması ile elde edilen diş hareketi dental ve periodontal dokularda remodelasyon ile karakterizedir. Temelde birbirleriyle ilişkili olarak kemikte bükülme ve periodontal dokularda remodelasyon meydana gelmektedir. Uygulanan kuvvet alveoler kemik ve PDL’de bir tarafta basınç, karşı tarafında ise gerilim bölgeleri oluşturmaktadır. Oluşan bu cevap hücrel yanıtla sebep olmakta, basınç bölgesinde öncelikli olarak kemik yıkımı ve gerilim bölgesinde ise öncelikli olarak kemik yapımı beklenmektedir. Çalışmamızda RME uygulamasının destek alınan dişlerdeki basınç ve gerilim bölgelerine ilişkin metabolik aktivitelerinin değerlendirmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla basınç bölgesinde başlangıç, kuvvetin uygulanmasından sonra 1. gün, 10. gün ve pekiştirme sonrası 3. ay; gerilim bölgesinde ise başlangıç ve pekiştirme sonrası 3. ay değerlendirilmiştir.

İnterlökin-1 β seviyelerine ilişkin bulguların tartışılması: IL-1 β bağışıklık sistemi ve akut faz cevabında anahtar rol oynayan proenflamatuar bir sitokindir [343]. IL-1 β kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynamakla birlikte in vitro çalışmalarda osteoklast aktive edici faktör (OAF)’ün IL-1 β ’nın bir sinonimi olup monosit/makrofaj hücreleri tarafından üretildiği tespit edilmiştir [206,344,345].

Dewhirst [345], ratlarda IL-1 β ve paratiroid hormonun çok düşük dozlarda yaygın kemik rezorpsiyonuna sebep olduğunu bildirmişlerdir. Yine, Lerner ve arkadaşları [346] yaptıkları çalışmada osteoklastik aktivitenin stimülasyonunda PGE ile birlikte IL-1 α ve IL-1 β ’nin de rol oynadığını tespit etmiştir. Yapılan çalışmalarda IL-1 β ’nin periodontal sağlıkla ilişkili olduğu, sağlıklı bölgelerde periodontal kemik rezorpsiyonu olan bölgelere göre IL-1 β seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [221,222,347]. Luppanapornlarp ve arkadaşlarının [223], yaptığı çalışmada uygulanan kuvvet büyüklükleri IL-1 β seviyeleri ile karşılaştırılmış, kuvvet büyüklüğü arttıkça IL-1 β seviyesinin arttığı bildirilmiştir.

Lee ve arkadaşları [224], devamlı ve kesik kuvvetler uygulayarak IL-1 β ve PGE₂ seviyelerini incelemişler, ilk 24 saatte IL-1 β ve PGE₂ seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlardır. Mekanik streslerin aktivasyonunda mediatör seviyelerindeki artışın sınırlı olduğunu feedback mekanizmasının devreye girdiğini bildirilmişlerdir.

Başaran ve arkadaşları [225] sabit tedavi uyguladıkları hastalarda seviyeleme ve distalizasyon hareketlerinin DOS'ta IL-1 β konsantrasyonunu ve DOS hacmini arttırdığını rapor etmişlerdir. Iwasaki ve arkadaşlarının [187] yaptıkları çalışmada eşit kuvvet uygulayarak kanin distalizasyonu yapılmış, DOS'ta IL-1 β seviyesi ile IL-1 β reseptör oranlarının her bireyde farklı olduğu bulunmuştur. Sitokin miktarlarının bireysel farklılıklardan etkilendiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda bireyler arası sitokin miktarlarının karşılaştırılması yerine aynı bireylerin dönemler arası karşılaştırılmaları yapılmıştır.

Çalışmamızda basınç bölgesi IL-1 β değerleri dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. 1. gün ve 10. gün değerleri, 0. gün IL-1 β değerlerine göre; 10. gün değerleri 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir. Bu sonuçlar 1.gün ve 10. günde devam eden kemik remodelasyonuna bağlanabilir. 3. ay değerleri ile 0. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır. Ortopedik kuvvet uygulanması ile 1. günde IL-1 β seviyesinde meydana gelen anlamlı artış, biyokimyasal aktivitenin ve kemik remodelasyonunun başladığının en erken göstergelerinden biridir. Benzer şekilde Alhashimi ve arkadaşları [193], ortodontik kuvvet uygulanması ile IL-1 β ve IL-6'nın, kemik yıkım sürecinin başladığını gösteren en erken biyolojik belirteçler olduğunu belirtmişlerdir. Tzannetou ve arkadaşları [226] RME uyguladıkları hastalarda, apareyin aktivasyonu ile IL-1 β seviyelerinin 1. günden itibaren önemli düzeyde arttığını göstermiştir. Molar dişlerde en yüksek seviye aparey retansiyonun 28. gününde elde edilmiştir. Uygulanan kuvvet arttıkça IL-1 β seviyelerinde daha fazla artış meydana gelmiştir. IL-1 β seviyelerindeki bu artışın bölgeye fagositik hücrelerin göç etmesine ve nekrotik dokuların yıkımına bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan bir sistemik derlemede ortodontik kuvvetler sonucunda kemik rezorpsiyonu mediatörü olan IL-1 β 'nın 24 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaştığı bulunmuştur [348]. Ren ve arkadaşlarının [349] yaptıkları çalışmada ortodontik diş hareketinin DOS'daki sitokinlere etkilerine bakılmıştır. İlk 24 saatte sitokin seviyesinin arttığı bulunmuştur [349]. Bu sonuçlar çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda gerilim bölgesi IL-1 β değerlerinde de dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. 3. ay IL-1 β değerleri 0. gün değerlerine göre anlamlı

derecede yüksektir. Yapılan bir deneysel çalışmanın sonuçlarına göre kemik remodelasyonu; 3-5 gün içinde erken rezorpsiyon evresini takiben, 10-14 gün arasında oluşan kemik yapımı ile başlar [350]. Başlangıç rezorpsiyonunu takiben 10 gün ile 3 hafta arasında yeni kemik oluşumu başlamaktadır [351]. Garib ve arkadaşları [147] RME'nin aktif döneminde destek alınan molar ve premolarların bukkal kortikal kemik kalınlığında azalma, palatinal kortikal kemik kalınlığında ise artış bulmuşlardır. Bu sonuçla uyumlu olarak çalışmamızda RME'nin aktif dönemi olan 10. günde basınç bölgesinde IL-1 β seviyelerinin önemli düzeyde arttığı bulunmuştur. Ancak 3 aylık retansiyon dönemi sonunda gerilim bölgesindeki IL-1 β seviyelerinin başlangıç seviyesine dönmediği, metabolik aktivitenin hala sürdüğü görülmüştür. Bu doğrultuda 3 aydan daha uzun retansiyon periodunun gerekliliği sorgulanabilir görüşündeyiz. Ballanti ve arkadaşları da [352], RME sonucu uzun dönemde dişsel ve periodontal etkileri CT ile incelemiş, aktif faz sonunda bukkal yüzeyde alveolar kemik kalınlığında belirgin azalma, 6 aylık retansiyon sonunda ise bukkal ve palatinal kemik kalınlığında artış bulmuşlardır.

Konsantrasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi ise DOS hacmindeki artışın sitokin değerlerini dilüe etmesine bağlanabilir.

Waschul ve arkadaşları [353] yaptıkları çalışmada stres ve deneysel gingivitisin DOS'da IL-1 β seviyelerini arttırdığını bulmuş, cinsiyet faktörünü değerlendirmiş, erkeklerde daha yüksek değerler olduğunu bulmuşlardır. Bu tür çalışmalarda cinsiyet faktörünün önemli olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β seviyelerine ilişkin bulguların tartışılması: TGF- β 1 yara iyileşmesi, hücre göçü ve proliferasyonu, kollagen sentezi, anjiyogenez ve remodelling olaylarını düzenler [354]. Mineralize kemik matriksinde kemik gelişimi ve fraktür kallusunun iyileşmesi sırasında kemik yüzeyindeki matür osteoblastlar tarafından yüksek konsantrasyonda salgılanmaktadır [232,233].

Uematsu ve arkadaşları [235] yaptıkları çalışmada kanin distalizasyonu sırasında basınç bölgesinde DOS da TGF- β 1 değişimine bakmış, 24 saatte kontrol grubuna göre anlamlı artış bulmuşlardır. Bu sonuca dayanarak TGF- β 1 in diş hareketi sırasında kemik remodellinginde

rolü olduğunu belirtmişlerdir. Sawada ve Shimizu [234] ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada RME sonrasında midpalatal sutura TGF- β enjekte etmiş, osteoblast sayısının arttığını böylelikle osteoid doku oluşumunun hızlanarak retansiyon için gereken sürenin önemli ölçüde kısaldığını belirtmişlerdir.

Yapılan bir tez çalışmasında RME sonrası 1.gün ratların premaksiller bölgesine lokal olarak tek doz TGF- β enjekte edilmiş, osteoblast, osteoklast ve yeni damar oluşum miktarında anlamlı artışlar görülmüştür [236].

Çalışmamızda basınç bölgesi TGF- β 1 değerlerinde dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. 1. gün ve 10. gün değerleri 0. gün ve 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir. Ortodontik kuvvet uygulanması ile PDL ve alveolar kemikte lokal hücrelerin uyarılması ile TGF- β 1 gibi osteojenik mediatörlerin seviyeleri yükselmektedir. Böylece diş hareketine imkan sağlayan remodelasyon süreçleri tetiklenmektedir. Basınç ve gerilim bölgelerinin RME sırasında incelendiği bir çalışmada TGF- β 1 seviyelerinin 7.günde her iki bölgede benzer düzeyde arttığı bulunmuştur [191]. Çalışmamızda basınç bölgesi TGF- β 1 değerleri 10.günde en yüksek değere ulaşmıştır. Kemik dokular üzerinde anabolik faaliyet gösteren bu sitokin, ortodontik diş hareketi sırasında hem gerilim hem de basınç bölgelerinde kemik remodelinginde etkiye sahiptir.

Çalışmamızda gerilim TGF- β 1 değerlerinde de dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. 3. ay TGF- β 1 değerleri 0.gün TGF- β 1 değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir. Literatürde RME tedavisinde DOS'da gerilim bölgesinde kemik yapımının değerlendirildiği tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada alkalın fosfataz aktivitesi pekiştirmenin 3. ve 6. aylarında gerilim bölgesinde değerlendirilmiş, alveolar kemik yapımının 6. aya kadar devam ettiği bulunmuştur [355]. Çalışmamızda 3. ayda yüksek bulunan TGF- β 1 değerleri metabolik aktivitenin devam ettiğini desteklemektedir.

Konsantrasyon değerlerinde zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi ise DOS hacmindeki artışın sitokin değerlerini dilüe etmesine bağlanabilir. Ayrıca çalışmamızda cinsiyetler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Prostaglandin E₂ seviyelerine ilişkin bulguların tartışılması : Prostaglandinlerin, kemik oluşumu ve rezorpsiyonu üzerinde stimülatör ve inhibitör etkilerle multifonksiyonel görev yaptıkları bilinmektedir. Düşük dozda kemik stimülasyonuna, yüksek dozda ise kemik rezorpsiyonuna neden olduğu, bu iki etkinin hassas bir dengede olduğu ortaya çıkmıştır [238,240,356-358].

Yamasaki ve arkadaşlarının [204] yaptığı çalışmada insanda diş hareketi sırasında PGE lokal olarak enjekte edilmiş, diş hareketinde hızlanma bulunmuş, gingivada makroskopik bir yan etki yaratmadığı görülmüştür.

Lee [359] ratlar üzerinde yaptığı çalışmada PGE'nin sistemik uygulamasının lokal enjeksiyona göre osteoklastik aktiviteyi daha fazla arttırdığını bildirmiştir. Chumbley ve Tuncay [242] yaptıkları çalışmada prostaglandin üretimini indometasin kullanarak inhibe etmiş, diş hareketinin yarıya indiğini rapor etmişlerdir. PGE₂ osteoklastik aktiviteyi arttırmasının yanında, osteoblastik hücre aktivitesini ve yeni kemik formasyonunu da stimüle etmektedir [171].

Çalışmamızda basınç bölgesi PGE₂ değerlerinde dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. 10. gün değerleri, 0. gün değerlerine göre; 1. gün değerleri 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir. Sarı ve arkadaşları [360], cerrahi destekli RME ile transpalatal distraksiyon uygulamalarında DOS'da PGE₂ seviyelerini değerlendirmişlerdir. Aktivasyonun 1. gününde RME grubunda PGE₂ seviyelerinde başlangıç seviyelerine göre anlamlı düzeyde artış olduğunu, bu artışın 7. ve 14. günlerde sürdüğünü, 1 haftalık retansiyon döneminde ise azaldığını ancak 2 haftalık retansiyon döneminde tekrar yükseldiğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da PGE₂ seviyeleri başlangıca göre 1. ve 10. günlerde anlamlı artışlar göstermiştir. PGE₂ değerlerinin 10. günde en yüksek seviyeye ulaştığı, bunun ağır ortopedik kuvvetlerin periodonsiyumda oluşturduğu ve aktif olarak devam eden kemik yapım-yıkım metabolizmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Aynı araştırmacılar, RME grubunda 2 haftalık retansiyon döneminde 1 haftalık retansiyon dönemine göre PGE₂ seviyelerinde görülen artışı maksiller segmentlerde devam eden fibroblast aktivasyonuna bağlı nüks eğilimine bağlamışlardır. Çalışmamızda pekiştirme sonrası 3. ayda PGE₂ seviyesinin başlangıç seviyesine yaklaştığı bulunmuş, bu bulgunun ortopedik kuvvetteki azalmaya ve fibroblast aktivitesindeki

dağılmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmalar arasındaki uyumsuzluk değerlendirmeye alınan pekiştirme dönemlerindeki farklılığa bağlı olabilir düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda gerilim bölgesi PGE₂ değerleri dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. 3. ay PGE₂ değerleri 0.gün PGE₂ değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir. 3. ay değerlerinin başlangıca göre daha fazla çıkması palatal dokulardaki gerilime, devam eden kemik remodelasyonuna ve kemik metabolizmasının tümüyle uygulama öncesi haline dönmediği anlamına gelebilir.

Basınç ve gerilim bölgesi konsantrasyon değerlerinde zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi ise DOS hacmindeki artışın sitokin değerlerini dilüe etmesine bağlanabilir. Çalışmamızda ise cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Nitrik oksit seviyelerine ilişkin bulguların tartışılması: NO, yarı ömrü birkaç saniye olan reaktif bir moleküldür [246]. Kararsız bir yapıya sahiptir ve bu kararsız yapı oksidasyon-redüksiyon yoluyla nitrat ve nitrit oluşmasına neden olur [361]. NO'nun yarılanma süresinin kısa olması vücut sıvılarında ölçümünü zorlaştırmaktadır. Bu nedenle NO miktarı, NO'nun reaksiyon ürünü olan nitrit ölçümü ile yapılmaktadır [362]. İnsan vücudunda NO fizyolojik seviyelerde birçok organ sisteminde, bağışıklık sisteminde lökositler içerisinde bulunarak bakteri ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde rol almaktadır. Makrofaj ve nötrofillerden salınan NO'nun mikroorganizmalara karşı oluşturulan savunma sisteminin önemli bir parçası olduğu ifade edilmiştir [363-365]. NO ayrıca mekanik strese yanıt olarak kemik remodelinginde de önemli bir role sahip olup, adaptif kemik oluşumunu düzenler.

NO tükürükte düşük konsantrasyonda bulunmakta, antibakteriyel ajan olarak görev yaparak ağız mukozasını korumaktadır [366,367]. NO'nun aşırı arttığı durumlarda ise ağız hastalıklarında rol oynadığı bildirilmiştir [364,368].

Vücuttaki tüm dokular fizyolojik süreçlerde serbest radikaller üretir, serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan mekanizmalarla dengelenir. Bu denge bozulduğunda oksidatif hasar ortaya çıkar. Ortodontik diş hareketleri sırasında oluşan enflamasyon sonucu ortaya

çıkan oksidatif hasarı değerlendiren çalışma sayısı yetersizdir. Oksidatif hasara yol açan reaktif oksijen türlerinin değerlendirilmesinde NO seviyeleri kullanılabilmektedir.

Literatüre bakıldığında NO'nun oral mikroorganizmalar, plak birikimi, diş çürüğü, pulpal enflamasyon, periodontal hastalıklar ve ortodontik tedavinin bazı dönemlerinde non-spesifik immün yanıtın bir parçası olarak, tükürükte, DOS'da, plakta, periodonsiyumda ve kemikte miktarının arttığı ortaya konulmuştur [362,366,367,369-373]. Yapılan bir çalışmada olgunlaşmış dental plağın anaerob koşullar yarattığı ve bu durumun mikroorganizmaların nitrit üretimini arttırdığı, yüksek plak mevcudiyetinin, periodontal hastalıkların ve yüksek çürük insidansının da tükürükte NO miktarının artmasına neden olduğu bildirilmiştir [373].

Çalışmamızda NO hem DOS hem tükürük örneklerinde çalışılmış olup, konu bütünlüğü açısından birlikte tartışılması uygun görülmüştür. DOS'da sadece basınç bölgesinde NO değerlerinde dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. 1. gün, 10. gün ve 3. ay NO değerleri 0. gün değerlerine göre anlamlı derecede yüksektir. En yüksek NO değeri 10. günde bulunmuştur. Benzer şekilde, D'Atillio ve arkadaşları [369] ortodontik diş hareketi sırasında NO seviyelerinin tedavinin 2. haftasında en yüksek seviyeye ulaştığını belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise, ratlar üzerinde yapılan deneysel ortodontik diş hareketlerinde NO seviyelerinin 24. ve 48. saatlerde en yüksek seviyeye ulaştığı vurgulanmıştır [374]. Ancak her iki çalışmada da NO seviyeleri tedavi sırasında başlangıç seviyelerine düşmüştür. Bu çalışmaların aksine bir başka çalışmada sabit ortodontik tedavinin 1. ve 6. aylarında NO seviyelerinde önemli bir farklılık bulunmamıştır [266]. Araştırmacı, diş hareketlerine bağlı ortaya çıkan serbest radikallerin fizyolojik limitler içerisinde kalmasının bu sonuca sebep olabileceğini belirtmiştir. Tan ve arkadaşları [375], yüksek NO seviyelerinin osteoklastik aktivitenin azalmasına, düşük seviyelerin ise osteoklastik aktivitenin artmasına bağlı olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre kuvvet uygulanmasının 10. gününde ulaşılan yüksek değerlerin 3. ayda da yüksek seviyelerde kalması, oluşan oksidatif hasara, kemik remodelasyonuna veya yüksek periodontal indeks değerlerine bağlanabilir. Benzer şekilde tükürük NO değerlerinde de dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş, 10. gün değerlerinin 0. gün ve 3. ay değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun 10.günde aktif olarak devam eden ortopedik kuvvete ve buna bağlı olarak oluşan oksidatif hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

DOS’da basınç ve gerilim bölgesi konsantrasyon değerlerinde zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi ise DOS hacmindeki artışın sitokin değerlerini dilüe etmesine bağlanabilir. Çalışmamızda cinsiyetler arasında DOS ve tükürük NO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Malondialdehit asit seviyelerine ilişkin bulguların tartışılması: Linolenik ve araşidonik asit gibi ikiden daha fazla çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sırasında, tiyobarbütirik asitle ölçülebilen MDA oluşmaktadır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir belirleyicisi değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir. Yağ asitlerinin peroksidasyonunda oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da membran özelliklerini değiştirebilir. Bu hasar geri dönüşümsüzdür. MDA bu özelliği nedeniyle DNA’nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir. Bundan dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojen etkilidir [376,377].

MDA, serbest radikallerin lipitlere verdiği oksidatif hasarın ölçülmesinde sıklıkla kullanılan bir parametredir [260]. Periodontal hastalıklarda tükürük MDA seviyesinde önemli düzeyde yükselme olduğu gösterilmiş, MDA seviyesindeki bu artışın periodontal dokulardaki yıkımın önemli bir göstergesi olduğu belirtilmiştir [196].

Yapılan bir tez çalışmasında farklı düzeylerde metabolik kontrole sahip Tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan, kronik periodontitisli bireylerde enflamasyonda MDA düzeylerine bakılmış, klinik periodontal durum ve metabolik kontrol kötüleştikçe MDA düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir [378].

Khalili ve Biloklytska [260] yaptıkları çalışmada kronik periodontitisli hastaların tükürük MDA seviyelerini kontrol grubuyla karşılaştırmış, periodontitisli grupta MDA seviyelerinin önemli ölçüde yüksek çıktığını bulmuştur. Oksidatif stresin periodontal hasarlı dokularda yükseldiğini göstermişlerdir. Akalın ve arkadaşları [379], sağlıklı bireylerle periodontitisli bireyleri karşılaştırmış, periodontitisli bireylerde tükürük ve DOS MDA seviyelerinin daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda tükürük MDA değerlerinde dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. 10. gün ve 3. ay MDA değerleri 0. gün değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olup, MDA değerlerinin 3.ayda en yüksek seviyede olduğu görülmüştür. Bu bulgu, periodontal dokulardaki oksidatif stresin fazlalığına ve bölgede apareyden kaynaklı enflamasyon varlığına bağlanabilir. Klinik periodontal indekslerin 3.ayda önemli düzeyde artmış olması da bu durumu desteklemektedir. Literatürde, ortodontik diş hareketlerinin tükürük MDA seviyelerine etkisinin değerlendirildiği tek bir çalışmaya rastlanmıştır [266]. Bu çalışmada, sabit ortodontik tedaviye bağlı gelişen aseptik enflamasyonunun periodonsiyum DNA'sında oksidatif hasara yol açıp açmayacağı araştırılmıştır. Farklı tedavi dönemlerinde tükürük MDA seviyelerinde önemli bir farklılık bulunamamıştır. Bu sonuca göre ortodontik kuvvetlerin ve tedavide kullanılan materyallerin tedavinin ilk altı ayı içinde dokuların lipit bileşenlerinde oksidatif hasar oluşturmadığı, ortodontik tedavi gören hastalarda periodontal enflamasyon gelişmediğinin bir göstergesi olarak kabul edilebileceğini rapor etmişlerdir [266]. Cinsiyetler arası değerlendirmenin yapıldığı herhangi bir kaynak bulunamamış olup, çalışmamızda cinsiyetler arası MDA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

5.6. Ağrı Değerlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Literatür incelendiğinde ortodontik birçok uygulamada, örneğin seperatör yerleştirilmesi, ortopedik kuvvet uygulanması, debonding, ark teli değiştirilmesi, miniplak uygulaması ile hareketli ve sabit uygulamalarda ağrı ve stresin değerlendirildiği çalışmalara rastlanmaktadır [18-21,24-26,36,37,380].

Scheurer ve arkadaşlarının [381] yaptıkları çalışmada 170 hastaya sabit ortodontik tedavi uygulanmış, hastaların %95'inin ağrı hissettiği ve bu ağrının günlük yeme aktivitelerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Erdinç ve Dinçer [21] sabit ortodontik apareyler ile oluşan ağrının ilk 2 saatte ortaya çıktığını, 24 saatte en yüksek seviyeye ulaştığını ve 3. günden itibaren azalmaya başladığını bildirmişlerdir. Ortodontik tedavilerde görülen ağrı insidansının yüksek olması klinikte bu ağrı mekanizmalarını daha iyi anlamaya ve ağrıyı engellemeye yönelik çalışmaların yapılması ihtiyacını doğurmuştur.

Jones ve Chan [382] premolar çekimli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında ilk ark telinin yerleştirilmesini takiben en şiddetli ağrının 24 saat içerisinde oluştuğunu, akşam ve gece saatlerinde ağrı skorlarının arttığını belirtmişlerdir.

Headgear kullanan hastalar üzerinde yapılan çalışmada hastaların 24 saat sonra rahatsızlık hissettikleri, 3 gün içerisinde ise ağrı seviyelerinde hızlı bir azalma olduğu gözlenmiştir [383]. Wilson ve arkadaşları [384], Steen ve arkadaşları [385], Bernhardt ve arkadaşları [386], çalışmalarında separasyon sonrasında ağrının 24 saatte maksimuma ulaştığı 7 gün içerisinde azaldığını bildirmişlerdir.

Needleman ve arkadaşları [1] yaptıkları çalışmada RME uygulanan 5-13 yaş arası tüm hastalarda başlangıç döneminde ağrı oluştuğunu sonrasında azaldığını; vidanın günde 2 tur çevrildiği hastalarda günde 1 tur çevrilen hastalara göre daha fazla ağrı hissedildiğini rapor etmiştir. Benzer şekilde Baldini ve diğerleri [387], RME'nin aktivasyon protokolünün ağrıya etkisini değerlendirmişler, günde 2 aktivasyon yapılan grupta günde 1 aktivasyon yapılan gruba göre daha şiddetli ağrı oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca aktivasyon protokolüne bakanların daha duyarlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda RME aпаратыn 1 haftalık aktivasyon dönemi ağrı açısından değerlendirilmiş, ilk aпарey aktivasyonu yapıldıktan sonra ağrının 1. günde en yüksek skora ulaştığı bulunmuştur. Sonucumuzla uyumlu olarak Needleman ve arkadaşları [1] RME uygulanan çocuklarda en yoğun ağrının 1. ve 5. günlerde hissedildiğini belirlemişlerdir. Çalışmamızda VAS skoru ortalamaları 3,9 olup, hiçbir hastanın ciddi düzeyde ağrısı olmadığı bulunmuştur. Bu düşük ortalama, RME uygulanan hastaların kemik maturasyonlarını tamamlamamış olmalarına bağlanabilir. Bu şekilde geciken ağrı, periodontal dokuda meydana gelen hiperaleji ile açıklanabilmektedir. 1. günde anlamlı düzeyde bulgularan ağrı için, hastaların uygulamanın yaratabileceği potansiyel rahatsızlık hissi konusunda iyi bilgilendirilmesi, ağrı hissini geçici olduğunu anlamalarına ve meydana gelen gerilim hissini ciddi bir şikayet olmadığını değerlendirmelerinde katkı sağlayacaktır düşüncesindeyiz.

Genel literatür bilgileri doğrultusunda prostaglandinler, kemik metabolizmasına etkilerinin yanı sıra nöral sinapslardaki norepinefrini modüle ederek siklik adenosin monofosfat

(cAMP) üretimine aracılık ederek ağrı iletimini arttıırırlar. Yapılan çalışmalarda periodonsiyumdaki substans P ve prostaglandinlerin ağrı mekanizmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [243]. PGE₂ ve prostasiklin enjekte edilerek hiperaljezi oluşturulan deney hayvanlarında, bu ajanların duysal sinir uyarılma mekanizmalarını histamin ve bradikinin gibi kimyasal uyarılara karşı hassas hale getirerek etki oluşturduğu ileri sürülmüştür [244]. Enfeksiyon ve ağrı ile seyreden tüm dentoalveoler dokularda yüksek seviyedeki PGE₂ sorumlu tutulsa da prostaglandinlerin ağrıdan direk sorumlu olmayıp esas ağrı ajanı olan bradikininin etkisini arttırdığı bildirilmiştir [388,389].

Çalışmamızda VAS skorları ile PGE₂ seviyelerindeki değişimler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi için korelasyon testi yapılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon kurulamamıştır. Yapılan bir tez çalışmasında da ağrı düzeyleri ile PGE₂ seviyelerindeki değişim arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır [390]. Bu bulgu çalışmamız ile uyumludur. Hasta yaşı, cinsiyeti, psikolojik durumu, kültürel alt yapısı ile ağrı hissi arasında direk bir ilişki yoktur. Yapılan klinik ağrı çalışmalarında kadınların ağrıya daha dayanıksız olduğu ve daha uzun süre ağrı hissettikleri sonucuna varılmıştır [29,381,391]. Bazı çalışmalarda ise cinsiyetler arasında herhangi bir fark bulunamamıştır [33,392-394]. Çalışmamızda da cinsiyetler arası ağrı skorlarında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Maksiller ekspansiyon endikasyonu bulunan 12-14 yaş aralığındaki bireylerde RME uygulaması sırasında ve pekiştirme süresi sonunda periodontal dokulardaki biyolojik cevap ile oluşabilecek oksidatif hasar ve uygulamanın başlangıç safhasındaki ağrı seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapmış olduğumuz ‘Hızlı maksiller ekspansiyon uygulamasının ağrı ve sitokin seviyelerine etkisinin değerlendirilmesi’ konulu çalışmamızda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1- Klinik periodontal indeks ölçümlerinde, uygulama başına göre, pekiştirme süresi sonunda anlamlı artış görülmüştür.
- 2- Basınç bölgesinde, DOS hacminin 10. günde en yüksek değerde olduğu, pekiştirme süresi sonunda ise düştüğü bulunmuştur.
- 3- Basınç bölgesinde, IL-1 β total miktar değerlerinde 1. ve 10. günlerde anlamlı artış bulunmuş, 10. günde en yüksek değere ulaşılmış, pekiştirme sonrası 3. ayda ise değerlerin uygulama başı seviyesine yaklaştığı belirlenmiştir.
- 4- Basınç bölgesinde, TGF- β 1 total miktar değerlerinde 1. ve 10. günlerde anlamlı artış bulunmuş, 10. günde en yüksek değere ulaşılmış, ve değerlerin pekiştirme sonrası 3. ayda uygulama başı seviyesine yaklaştığı belirlenmiştir.
- 5- Basınç bölgesinde, PGE₂ total miktar değerlerinde 1. ve 10. günlerde anlamlı artış bulunmuş, 10. günde en yüksek değere ulaşılmış, değerlerin pekiştirme sonrası 3. ayda uygulama başı seviyesine yaklaştığı belirlenmiştir.
- 6- Basınç bölgesinde NO total miktar değerlerinde 1. gün, 10. gün ve 3. ayda anlamlı artış bulunmuş, 10. günde en yüksek değere ulaşılmış, pekiştirme sonrası 3. ay değerleri ise uygulama başı seviyesine göre yüksek bulunmuştur.

- 7- Gerilim bölgesinde pekiştirme sonrası 3. ayda DOS hacim, IL-1 β total miktar, TGF- β 1 total miktar, PGE₂ total miktar değerlerinin uygulama başına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.
- 8- Gerilim bölgesinde pekiştirme sonrası 3. ayda NO değerlerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır.
- 9- Tükürük NO seviyelerinin 10. günde anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.
- 10- Tükürük MDA seviyelerinin 10. gün ve 3. ayda yüksek olduğu, 3. ayda en yüksek değere ulaştığı görülmüştür.
- 11- Ağrı skorlarının 1. günde en yüksek değerde olduğu ve skor ortalamasının 3.9 ± 2.06 olduğu bulunmuştur.
- 12- Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmalarda, klinik periodontal indeks değerleri, sitokin seviyeleri, tükürük NO ve MDA seviyeleri ve ağrı skorları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Klinik açıdan çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, RME apareyi ile uygulanan ortopedik kuvvetler ile 3 aylık pekiştirme dönemi sonunda basınç bölgesinde kemik metabolik aktivitelerinin uygulama başı seviyelerine döndüğü ancak; gerilim bölgesinde bu aktivitelerin devam ettiği görülmüştür. Bu doğrultuda aparey sonrası 3 aylık pekiştirme süresinin yeterli olmayabileceği ve uzun dönem takipli çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca diş destek dokularına iletilen bu ortopedik kuvvetin ve ağızda uzun süre tutulan akrilik apareyin oksidatif hasar seviyelerini arttırdığı, bu sebeple oral hijyen motivasyonuna önem verilmesi gereklidir. Yine, kuvvet uygulanmasını takiben en fazla ağrının 1. günde hissedilebileceği, ancak ileri aşamalarda bunun azalma göstereceği konusunda hastalara açıklayıcı bilgi verilmesinin önemli olduğu vurgulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Needleman, H. L., Hoang, C. D., Allred, E., Hertzberg, J. and Berde, C. (2000). Reports of pain by children undergoing rapid palatal expansion. *Pediatric Dentistry*, 22(3), 221-226.
2. Melrose, C., Millett, D. T. (1998). Toward a perspective on orthodontic retention? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113(5), 507-514.
3. Graber, T. M., Vanarsdall Jr RL. (2000). *Orthodontics: Current Principles and Techniques*. (3rd). St. LouisMissouri: Mosby, 985-1012.
4. Haas, A. J. (1970). Palatal expansion: just the beginning of dentofacial orthopedics. *American Journal of Orthodontics*, 57(3), 219-255.
5. Cepera, F., Torres, F. C., Scanavini, M. A., Paranhos, L. R., Capelozza Filho, L., Cardoso, M. A., Siqueira, D. C. and Siqueira, D. F. (2012). Effect of a low-level laser on bone regeneration after rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 141(4), 444-450.
6. Ekstrom, C., Henrikson, C. O. and Jensen, R. (1977). Mineralization in the midpalatal suture after orthodontic expansion. *American Journal of Orthodontics*, 71(4), 449-455.
7. Arat, Z. M., Gokalp, H., Atasever, T. and Turkkahraman, H. (2003). 99mTechnetium-labeled methylene diphosphonate uptake in maxillary bone during and after rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 73(5), 545-549.
8. Kucukkeles, N., Ceylanoglu, C. (2003). Changes in lip, cheek, and tongue pressures after rapid maxillary expansion using a diaphragm pressure transducer. *The Angle Orthodontist*, 73(6), 662-668.
9. Da Silva Filho, O. G., Lara, T. S., De Almeida, A. M. and Da Silav, H. C. (2005). Evaluation of the midpalatal suture during rapid palatal expansion in children: a CT study. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 29(3), 231-238.
10. Mossaz-Joelson, K. and Mossaz, C. F. (1989). Slow maxillary expansion: a comparison between banded and bonded appliances. *European Journal of Orthodontics*, 11(1), 67-76.
11. Mew, J. R. (1977). Semi-rapid maxillary expansion. *British Dental Journal*, 143(9), 301-306.
12. Iseri, H., Ozsoy, S. (2004). Semirapid maxillary expansion--a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *Angle Orthodontics*, 74(1), 71-78.
13. Bishara, S.E., Staley, R. N. (1987). Maxillary expansion: clinical implications. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 91(1), 3-14.

14. Vanarsdall, R. L., Jr. (1999). Transverse dimension and long-term stability. *Seminars in Orthodontics*, 5(3), 171-180.
15. Masella, R. S. and Meister, M. (2006). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), 458-468.
16. Dolce C, M. J., Wheeler Tt. (2002). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Seminars in Orthodontics*, 8, 6-12.
17. Kumar, A. A., Saravanan, K., Kohila, K. and Kumar, S. S. (2015). Biomarkers in orthodontic tooth movement. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(2), 325-330.
18. Firestone, A. R., Scheurer, P. A. and Burgin, W. B. (1999). Patients' anticipation of pain and pain-related side effects, and their perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *European Journal of Orthodontics*, 21(4), 387-396.
19. Bergius, M., Berggren, U. and Kiliaridis, S. (2002). Experience of pain during an orthodontic procedure. *European Journal of Oral Sciences*, 110(2), 92-98.
20. Bondemark, L., Fredriksson, K. and Ilros, S. (2004). Separation effect and perception of pain and discomfort from two types of orthodontic separators. *World Journal of Orthodontics*, 5(2), 172-176.
21. Erdinc, A. M., Dincer, B. (2004). Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances. *Eurean Journal of Orthodontics*, 26(1), 79-85.
22. Bartlett, B. W., Firestone, A. R., Vig, K. W., Beck, F. M. and Marucha, P. T. (2005). The influence of a structured telephone call on orthodontic pain and anxiety. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 128(4), 435-441.
23. Polat, Ö. (2007). Pain and discomfort after orthodontic appointments *Seminars in Orthodontics*, 13, 292-300.
24. Giannopoulou, C., Dudic, A. and Kiliaridis, S. (2006). Pain discomfort and crevicular fluid changes induced by orthodontic elastic separators in children. *Journal of Pain*, 7(5), 367-376.
25. Otasevic, M., Naini, F. B., Gill, D. S. and Lee, R. T. (2006). Prospective randomized clinical trial comparing the effects of a masticatory bite wafer and avoidance of hard food on pain associated with initial orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(16), 9-15.

26. Turhani, D., Scheriau, M., Kapral, D., Benesch, T., Jonke, E. and Bantleon, H. P. (2006). Pain relief by single low-level laser irradiation in orthodontic patients undergoing fixed appliance therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(3), 371-377.
27. Bird, S. E., Williams, K. and Kula, K. (2007). Preoperative acetaminophen vs ibuprofen for control of pain after orthodontic separator placement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 132(4), 504-510.
28. Bradley, R. L., Ellis, P. E., Thomas, P., Bellis, H., Ireland, A. J. and Sandy, J. R. (2007). A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 132(4), 511-517.
29. Bergius, M., Kiliaridis, S. and Berggren, U. (2000). Pain in orthodontics. A review and discussion of the literature. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 61(2), 125-137.
30. Serogl, H. G., Klages, U. and Zentner, A. (1998). Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 114(6), 684-691.
31. Minor, V., Marris, C. K., Mcgorray, S. P., Yeziarski, R., Fillingim, R., Logan, H. and Wheeler, T. T. (2009). Effects of preoperative ibuprofen on pain after separator placement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(4), 510-517.
32. Ogura, M., Kamimura, H., Al-Kalaly, A., Nagayama, K., Taira, K., Nagata, J. and Miyawaki, S. (2009). Pain intensity during the first 7 days following the application of light and heavy continuous forces. *European Journal of Orthodontics*, 31(3), 314-319.
33. Pringle, A. M., Petrie, A., Cunningham, S. J. and Mcknight, M. (2009). Prospective randomized clinical trial to compare pain levels associated with 2 orthodontic fixed bracket systems. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(2), 160-167.
34. Tecco, S., D'attilio, M., Tete, S. and Festa, F. (2009). Prevalence and type of pain during conventional and self-ligating orthodontic treatment. *European Journal of Orthodontics*, 31(4), 380-384.
35. Wu, A. K., Mcgrath, C., Wong, R. W., Wiechmann, D. and Rabie, A. B. (2010). A comparison of pain experienced by patients treated with labial and lingual orthodontic appliances. *European Journal of Orthodontics*, 32(4), 403-407.

36. Baxmann, M., McDonald, F., Bourauel, C. and Jager, A. (2010). Expectations, acceptance, and preferences regarding microimplant treatment in orthodontic patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 138(3), 250-251.
37. Tseng, Y. C., Chen, C. M., Wang, H. C., Wang, C. H., Lee, H. E. and Lee, K. T. (2010). Pain perception during miniplate-assisted orthodontic therapy. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 26(11), 603-608.
38. Xiaoting, L., Yin, T. and Yangxi, C. (2010). Interventions for pain during fixed orthodontic appliance therapy. A systematic review. *The Angle Orthodontist*, 80(5), 925-932.
39. Da Silva Campos, M. J., Souza Alves, C. C., Barbosa Raposo, N. R., Ferreira, A. P. and Farinazzo Vitral, R. W. (2010). Influence of salivary secretory immunoglobulin A level on the pain experienced by orthodontic patients. *Medical Science Monitor*, 16(9), 405-409.
40. Durna, N. (2004). Edge-Wise Teknik ve Chin-Cap Tedavisine Bağlı Stres Hormonlarındaki Değişimin Periyodik Aralıklarla İncelenmesi, Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
41. Kutin, G., Hawes, R. R. (1969). Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions. *American Journal of Orthodontics*, 56(5), 491-504.
42. Ferrario, V. F., Garattini, G., Colombo, A., Filippi, V., Pozzoli, S. and Sforza, C. (2003). Quantitative effects of a nickel-titanium palatal expander on skeletal and dental structures in the primary and mixed dentition: a preliminary study. *European Journal of Orthodontics*, 25(4), 401-410.
43. Proffit, WR, Fields HW, Sarves DM. (2007). *Contemporary Orthodontics*. 4th ed. St.Louis, C.V. Mosby Co.
44. Thilander, B., Wahlund, S. and Lennartsson, B. (1984). The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite. *European Journal of Orthodontics*, 6(1), 25-34.
45. Sandikcioglu, M., Hazar, S. (1997). Skeletal and dental changes after maxillary expansion in the mixed dentition. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 111(3), 321-327.
46. Başçıftçi F, Demir A., Uysal T and Sarı Z. (2002). Prevalence of orthodontic malocclusions in Konya region school children. *Turkish Journal of Orthodontics*, 15(2), 92-98.
47. Re, M. (1988). *Handbook of Orthodontics*. USA, Medical Publishers, Inc. 231-236.

48. Chaconas, S. J., Caputo, A. A. (1982). Observation of orthopedic force distribution produced by maxillary orthodontic appliances. *American Journal of Orthodontics*, 82(6), 492-501.
49. Harvold, E. P., Chierici, G. and Vargervik, K. (1972). Experiments on the development of dental malocclusions. *American Journal of Orthodontics*, 61(1), 38-44.
50. Linder-Aronson, S. (1979). Respiratory function in relation to facial morphology and the dentition. *British Journal of Orthodontics*, 6(2), 59-71.
51. Graber, T. M., Swain, B.F. (1975). *Current Orthodontic Concepts and Techniques*. . Philadelphia Saunders.
52. Larsson, E. (2001). Sucking, chewing, and feeding habits and the development of crossbite: a longitudinal study of girls from birth to 3 years of age. *The Angle Orthodontist*, 71(2), 116-119.
53. Larsson, E. (1986). The effect of dummy-sucking on the occlusion: a review. *European Journal of Orthodontics*, 8(2), 127-130.
54. Ogaard, B., Larsson, E. and Lindsten, R. (1994). The effect of sucking habits, cohort, sex, intercanine arch widths, and breast or bottle feeding on posterior crossbite in Norwegian and Swedish 3-year-old children. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 106(2), 161-166.
55. Timms, D. J., Vero, D. (1981). The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to midpalatal synostosis. *British Journal of Oral Surgery*, 19(3), 180-196.
56. Angell, E. C. (1860). Treatment of irregularities of the permanent or adult teeth. *The Dental Cosmos*, 1, 540-544.
57. Goddard, C. L. (1893). Separation of the superior maxilla at the symphysis. *The Dental Cosmos*, 35, 880-885.
58. Landsberger, R. (1909). Indications for the expansion of the maxilla. *The Dental Cosmos*, 52, 121.
59. Brodie, A., Downs, W., Goldstein, A., Myer, E. (1938). Cephalometric appraisal of orthodontic results. *The Angle Orthodontics*, 8, 261.
60. Thorne, N., Hugo, A. (1960). Expansion of maxilla; spreading the midpalatal suture; measuring the widening of the apical base and nasal cavity on serial roentgenograms. *American Journal of Orthodontics*, 46, 626.
61. Haas, A. J. (1961). Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the mid palatal suture. *The Angle Orthodontics*, 31, 73-90.

62. Krebs, A. (1964). Midpalatal Suture Expansion Studies by the Implant Method over a Seven-Year Period. *Report of The Congress European Orthodontic Society*, 40, 131-142.
63. Biederman, W. (1968). A hygienic appliance for rapid expansion. *The Journal of Practical Orthodontics*, 2(2), 67-70.
64. Biederman, W. (1973). Rapid correction of Class 3 malocclusion by midpalatal expansion. *American Journal of Orthodontics*, 63(1), 47-55.
65. Harberson, V. A., Myers, D. R. (1978). Midpalatal suture opening during functional posterior cross-bite correction. *American Journal of Orthodontics*, 74(3), 310-313.
66. Lehman, J. A., Jr., Haas, A. J. and Haas, D. G. (1984). Surgical orthodontic correction of transverse maxillary deficiency: a simplified approach. *Plastic Reconstructive Surgery*, 73(1), 62-68.
67. Alpern, M. C., Yurosko, J. J. (1987). Rapid palatal expansion in adults with and without surgery. *The Angle Orthodontist*, 57, 3, 245-263.
68. Subtelny, J. D. (1980). Oral respiration: facial maldevelopment and corrective dentofacial orthopedics. *The Angle Orthodontist*, 50(3), 147-164.
69. Howe, R. P. (1982). Palatal expansion using a bonded appliance. Report of a case. *American Journal of Orthodontics*, 82(6), 464-468.
70. Arndt, W. V. (1993). Nickel titanium palatal expander. *Journal of Clinical Orthodontics*, 27(3), 129-137.
71. Darendeliler, M. A., Strahm, C. and Joho, J. P. (1994). Light maxillary expansion forces with the magnetic expansion device. A preliminary investigation. *European Journal of Orthodontics*, 16(6), 479-490.
72. Memikoglu, T. U., Iseri, H. (1997). Nonextraction treatment with a rigid acrylic, bonded rapid maxillary expander. *Journal of Clinical Orthodontics*, 31(2), 113-118.
73. Lamparski, D. G., Jr., Rinchuse, D. J., Close, J. M. and Sciote, J. J. (2003). Comparison of skeletal and dental changes between 2-point and 4-point rapid palatal expanders. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 123(3), 321-328.
74. Wichelhaus, A., Geserick, M. and Ball, J. (2004). A new nickel titanium rapid maxillary expansion screw. *Journal of Clinical Orthodontics*, 38(12), 677-680.
75. Petrick, S., Hothan, T., Hietschold, V., Schneider, M., Harzer, W. and Tausche, E. (2011). Bone density of the midpalatal suture 7 months after surgically assisted rapid palatal expansion in adults. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139(4), 109-116.

76. Howes, A. E. (1947). Case analysis and treatment planning based upon the relationship of the tooth material to its supporting bone. *American Journal of Orthodontics*, 33(8), 499-533.
77. Mcnamara, J. A. (2000). Maxillary transverse deficiency. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 117(5), 567-570.
78. Lagravere, M. O., Major, P. W. and Flores-Mir, C. (2005). Skeletal and dental changes with fixed slow maxillary expansion treatment: a systematic review. *Journal of American Dental Association*, 136(2), 194-199.
79. Storey, E. (1973). Tissue response to the movement of bones. *American Journal of Orthodontics*, 64(3), 229-247.
80. Hicks, E. P. (1978). Slow maxillary expansion. A clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force. *American Journal of Orthodontics*, 73(2), 121-141.
81. Zimring, J. F., Isaacson, R. J. (1965). Forces produced by rapid maxillary expansion. 3. forces present during retention. *The Angle Orthodontist*, 35, 178-186.
82. Bell, R. A., Lecompte, E. J. (1981). The effects of maxillary expansion using a quad-helix appliance during the deciduous and mixed dentitions. *American Journal of Orthodontics*, 79, 2, 152-161.
83. Mew, J. (1983). Relapse following maxillary expansion. A study of twenty-five consecutive cases. *American Journal of Orthodontics*, 83(1), 56-61.
84. Mew, J. (1997). Rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 67(6), 404.
85. Cotton, L. A. (1978). Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in Macaca mulatta. *American Journal of Orthodontics*, 73(1), 1-23.
86. Haas, A. J. (1980). Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *The Angle Orthodontist*, 50(3), 189-217.
87. Wertz, R. A. (1970). Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *American Journal of Orthodontics*, 58(1), 41-66.
88. Da Silva Filho, O. G., Montes, L. A. and Torelly, L. F. (1995). Rapid maxillary expansion in the deciduous and mixed dentition evaluated through posteroanterior cephalometric analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 107(3), 268-275.
89. Haas, A. J. (1965). The Treatment of Maxillary Deficiency by Opening the Midpalatal Suture. *The Angle Orthodontist*, 35, 200-217.

90. Hartgerink, D. V., Vig, P. S. and Abbott, D. W. (1987). The effect of rapid maxillary expansion on nasal airway resistance. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92,(5), 381-389.
91. Mcnamara, J. A., Jr. (2002). Early intervention in the transverse dimension: is it worth the effort? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 121(6), 572-574.
92. Myers, D. R., Barenie, J. T., Bell, R. A. and Williamson, E. H. (1980). Condylar position in children with functional posterior crossbites: before and after crossbite correction. *Pediatric Dentistry*, 2(3), 190-194.
93. Schuster G, B.-S. I., Schopf Pm. . (2005). Frequency and complications in the use of RPE appliances-results of a survey in the Federal State of Hesse, Germany. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 66, 148-161.
94. Akkaya, S., Lorenzon, S. and Ucem, T. T. (1999). A comparison of sagittal and vertical effects between bonded rapid and slow maxillary expansion procedures. *European Journal of Orthodontics*, 21(2), 175-180.
95. Timms, D. J. (1986). The effect of rapid maxillary expansion on nasal airway resistance. *British Journal of Orthodontics*, 13(4), 221-228.
96. Basciftci, F. A., Mutlu, N., Karaman, A. I., Malkoc, S. and Kucukkolbasi, H. (2002). Does the timing and method of rapid maxillary expansion have an effect on the changes in nasal dimensions? *The Angle Orthodontist*, 72(2), 118-123.
97. Memikoglu, T. U., Iseri, H. (1999). Effects of a bonded rapid maxillary expansion appliance during orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 69(3), 251-256.
98. Oliveira, N. L., Da Silveira, A. C., Kusnoto, B. and Viana, G. (2004). Three-dimensional assessment of morphologic changes of the maxilla: a comparison of 2 kinds of palatal expanders. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 126(3), 354-362.
99. Bicakci, A. A., Agar, U., Sokucu, O., Babacan, H. and Doruk, C. (2005). Nasal airway changes due to rapid maxillary expansion timing. *The Angle Orthodontist*, 75(1), 1-6.
100. Lima, A. C., Lima, A. L., Filho, R. M. and Oyen, O. J. (2004). Spontaneous mandibular arch response after rapid palatal expansion: a long-term study on Class I malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 126(5), 576-582.
101. Taspinar, F., Ucuncu, H. and Bishara, S. E. (2003). Rapid maxillary expansion and conductive hearing loss. *The Angle Orthodontist*, 73(6), 669-673.
102. Ceylan, I., Oktay, H. and Demirci, M. (1996). The effect of rapid maxillary expansion on conductive hearing loss. *The Angle Orthodontist*, 66(4), 301-307.

103. Sander C, H. S., Sander Fm, Sander Fg. (2006). Initial results regarding force exertion during rapid maxillary expansion in children. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 67(1), 19-26.
104. Chatellier J, C. M. (1963). Premieres observations des disjonctions mediopalatine ultra rapide sous anesthesie locale. *Revue de Stomatol*, 64, 145-159.
105. Tecco, S., Festa, F., Tete, S., Longhi, V. and D'attilio, M. (2005). Changes in head posture after rapid maxillary expansion in mouth-breathing girls: a controlled study. *The Angle Orthodontist*, 75(2), 171-176.
106. Iseri, H., Tekkaya, A. E., Oztan, O. and Bilgic, S. (1998). Biomechanical effects of rapid maxillary expansion on the craniofacial skeleton, studied by the finite element method. *European Journal of Orthodontics*, 20(4), 347-356.
107. Wertz, R., Dreskin, M. (1977). Midpalatal suture opening: a normative study. *American Journal of Orthodontics*, 71(4), 367-381.
108. Gardner, G. E., Kronman, J. H. (1971). Cranioskeletal displacements caused by rapid palatal expansion in the rhesus monkey. *American Journal of Orthodontics*, 59(2), 146-155.
109. Davis, W. M., Kronman, J. H. (1969). Anatomical changes induced by splitting of the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist*, 39(2), 126-132.
110. Kusayama, M., Motohashi, N. and Kuroda, T. (2003). Relationship between transverse dental anomalies and skeletal asymmetry. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 123(3), 329-337.
111. Erdinc, A. E., Ugur, T. and Erbay, E. (1999). A comparison of different treatment techniques for posterior crossbite in the mixed dentition. *American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, 116(3), 287-300.
112. Erverdi, N., Sabri, A. and Kucukkeles, N. (1993). Cephalometric evaluation of Haas and Hyrax rapid maxillary appliances in the treatment of the skeletal maxillary transverse deficiency. *Journal of Marmara University Dental Faculty*, 1(4), 361-366.
113. Cameron, C. G., Franchi, L., Baccetti, T. and Mcnamara, J. A., Jr. (2002). Long-term effects of rapid maxillary expansion: a posteroanterior cephalometric evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 121(2), 129-135.
114. Chung, C. H., Font, B. (2004). Skeletal and dental changes in the sagittal, vertical, and transverse dimensions after rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 126(5), 569-575.
115. White, R. E. (1972). A cephalometric appraisal of changes in the maxillofacial complex resulting from palatal sutura expansion utilizing fixed appliance therapy. *American Journal of Orthodontics*, 61, 527-538.

116. Sarver, D. M., Johnston, M. W. (1989). Skeletal changes in vertical and anterior displacement of the maxilla with bonded rapid palatal expansion appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 95(6), 462-466.
117. Lagravere, M. O., Major, P. W. and Flores-Mir, C. (2005). Long-term dental arch changes after rapid maxillary expansion treatment: a systematic review. *The Angle Orthodontist*, 75(2), 155-161.
118. Akkaya, S., Lorenzon, S. and Ucem, T. T. (1998). Comparison of dental arch and arch perimeter changes between bonded rapid and slow maxillary expansion procedures. *European Journal of Orthodontics*, 20(3), 255-261.
119. Baccetti, T., Franchi, L., Cameron, C. G. and McNamara, J. A., Jr. (2001). Treatment timing for rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 71(5), 343-350.
120. Velazquez, P., Benito, E. and Bravo, L. A. (1996). Rapid maxillary expansion. A study of the long-term effects. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 109(4), 361-367.
121. Lagravere, M. O., Major, P. W. and Flores-Mir, C. (2005). Long-term skeletal changes with rapid maxillary expansion: a systematic review. *The Angle Orthodontist*, 75(6), 1046-1052.
122. Bjork, A., Skieller, V. (1974). Growth in width of the maxilla studied by the implant method. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 8(2), 26-33.
123. Melsen, B. (1975). Palatal growth studied on human autopsy material. A histologic microradiographic study. *American Journal of Orthodontics*, 68(1), 42-54.
124. Persson, M., Thilander, B. (1977). Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *American Journal of Orthodontics*, 72(1), 42-52.
125. Kanekawa, M., Shimizu, N. (1998). Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedics*, 114(6), 646-653.
126. Brin, I., Hirshfeld, Z., Shanfeld, J. L. and Davidovitch, Z. (1981). Rapid palatal expansion in cats: effect of age on sutural cyclic nucleotides. *American Journal of Orthodontics*, 79(2), 162-175.
127. Ten Cate, A. R., Freeman, E. and Dickinson, J. B. (1977). Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *American Journal of Orthodontics*, 71(6), 622-636.

128. Da Silva Filho, O. G., Magro, A. C. and Capellozza Filho, L. (1998). Early treatment of the Class III malocclusion with rapid maxillary expansion and maxillary protraction. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113(2), 196-203.
129. Mcnamara, J. A., Jr., Baccetti, T., Franchi, L. and Herberger, T. A. (2003). Rapid maxillary expansion followed by fixed appliances: a long-term evaluation of changes in arch dimensions. *The Angle Orthodontist*, 73(4), 344-353.
130. Sari, Z., Uysal, T., Usumez, S. and Basciftci, F. A. (2003). Rapid maxillary expansion. Is it better in the mixed or in the permanent dentition? *The Angle Orthodontist*, 73(6), 654-661.
131. Epker BN, Fish LC. (1986). Transverse Maxillary Deficiency. In Integrated Orthodontic and Surgical Correction. St Louis: CV Mosby Co; 675-818.
132. Mossaz, C. F., Byloff, F. K. and Richter, M. (1992). Unilateral and bilateral corticotomies for correction of maxillary transverse discrepancies. *European Journal of Orthodontics*, 14(2), 110-116.
133. Wendling, L. K., Mcnamara, J. A., Jr., Franchi, L. and Baccetti, T. (2005). A prospective study of the short-term treatment effects of the acrylic-splint rapid maxillary expander combined with the lower Schwarz appliance. *The Angle Orthodontist*, 75(1), 7-14.
134. Cozza, P., Giancotti, A. and Petrosino, A. (2001). Rapid palatal expansion in mixed dentition using a modified expander: a cephalometric investigation. *Journal of Orthodontics*, 28(2), 129-134.
135. Majourau, A., Nanda, R. (1994). Biomechanical basis of vertical dimension control during rapid palatal expansion therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 106(3), 322-328.
136. Basciftci, F. A., Karaman, A. I. (2002). Effects of a modified acrylic bonded rapid maxillary expansion appliance and vertical chin cap on dentofacial structures. *The Angle Orthodontist*, 72(1), 61-71.
137. Lineberger, M. W., Mcnamara, J. A., Baccetti, T., Herberger, T. and Franchi, L. (2012). Effects of rapid maxillary expansion in hyperdivergent patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142(1), 60-69.
138. Franchi, L., Baccetti, T., Lione, R., Fanucci, E. and Cozza, P. (2010). Modifications of midpalatal sutural density induced by rapid maxillary expansion: A low-dose computed-tomography evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 137(4), 486-488.

139. Haralambidis, A., Ari-Demirkaya, A., Acar, A., Kucukkeles, N., Ates, M. and Ozkaya, S. (2009). Morphologic changes of the nasal cavity induced by rapid maxillary expansion: a study on 3-dimensional computed tomography models. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(6), 815-821.
140. Sarnas, K. V., Bjork, A. and Rune, B. (1992). Long-term effect of rapid maxillary expansion studied in one patient with the aid of metallic implants and roentgen stereometry. *European Journal of Orthodontics*, 14(6), 427-432.
141. Melsen, B. (1972). A histological study of the influence of sutural morphology and skeletal maturation on rapid palatal expansion in children. *Transactions European Orthodontic Society*, 499-507.
142. Lee, K., Sugiyama, H., Imoto, S. and Tanne, K. (2001). Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *The Angle Orthodontist*, 71(4), 265-273.
143. Lindhe, J., Nyman, S. (1984). Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 11(8), 504-514.
144. Ramfjord, S. P., Engler, W. O. and Hiniker, J. J. (1966). A radioautographic study of healing following simple gingivectomy. II. The connective tissue. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(3), 179-189.
145. Rungcharassaeng, K., Caruso, J. M., Kan, J. Y., Kim, J. and Taylor, G. (2007). Factors affecting buccal bone changes of maxillary posterior teeth after rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedics*, 132(4), 421-428.
146. Greenbaum, K. R., Zachrisson, B. U. (1982). The effect of palatal expansion therapy on the periodontal supporting tissues. *American Journal of Orthodontics*, 81(1), 12-21.
147. Garib, D. G., Henriques, J. F., Janson, G., De Freitas, M. R. and Fernandes, A. Y. (2006). Periodontal effects of rapid maxillary expansion with tooth-tissue-borne and tooth-borne expanders: a computed tomography evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(6), 749-758.
148. Timms, D. J., Moss, J. P. (1971). An histological investigation into the effects of rapid maxillary expansion on the teeth and their supporting tissues. *Transactions European Orthodontic Society*, 263-271.
149. Erverdi, N., Okar, I., Kucukkeles, N. and Arbak, S. (1994). A comparison of two different rapid palatal expansion techniques from the point of root resorption. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedics*, 106(1), 47-51.

150. Kayhan, F., Kucukkeles, N. and Demirel, D. (2000). A histologic and histomorphometric evaluation of pulpal reactions following rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 117(4), 465-473.
151. Cho, J. J., Efstratiadis, S. and Hasselgren, G. (2010). Pulp vitality after rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedics*, 137(2), 254-258.
152. Küçükkeleş N, Okar I. (1994). RME sonucukök yüzeyinde oluşan rezorpsiyon alanlarının SEM ve ışık mikroskobu ile incelenmesi. *Journal of Marmara University Dental Faculty*, 2, 404-408.
153. Timms, D. J. (1997). Effect of rapid maxillary expansion on hearing loss. *The Angle Orthodontist*, 67(4), 244-246.
154. Langford, S. R., Sims, M. R. (1982). Root surface resorption, repair, and periodontal attachment following rapid maxillary expansion in man. *American Journal of Orthodontics*, 81(2), 108-115.
155. Langford, S. R. (1982). Root resorption extremes resulting from clinical RME. *American Journal of Orthodontics*, 81(5), 371-377.
156. Laptook, T. (1981). Conductive hearing loss and rapid maxillary expansion. Report of a case. *American Journal of Orthodontics*, 80(3), 325-331.
157. Timms, D. J. (1974). Some medical aspects of rapid maxillary expansion. *British Journal of Orthodontics*, 1(4), 127-132.
158. Kilic, N., Oktay, H., Selimoglu, E. and Erdem, A. (2008). Effects of semirapid maxillary expansion on conductive hearing loss. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 133(6), 846-851.
159. Braun, F. (1966). A contribution to the problem of bronchial asthma and extension of the palatine suture. *Report of The Congress European Orthodontic Society*, 42, 361-364.
160. Kilic, N., Kiki, A., Oktay, H. and Selimoglu, E. (2008). Effects of rapid maxillary expansion on conductive hearing loss. *The Angle Orthodontist*, 78(3), 409-414.
161. Kilic, N., Kiki, A., Oktay, H. and Erdem, A. (2008). Effects of rapid maxillary expansion on Holdaway soft tissue measurements. *European Journal of Orthodontics*, 30(3), 239-243.
162. Erdogan D, H. M., Görgün M, Ilgaz C. (1999). *Genel Histoloji*. (2.). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 107-117.
163. Yılmaz MT. (1993). *Genel Tıp Histolojisi*. Ankara: Güneş Kitapevi, 138-147.

164. Taubman, M. A., Valverde, P., Han, X. and Kawai, T. (2005). Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 76,(11), 2033-2041.
165. Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil, I. Alobera-Gracia, M. A., Del-Canto-Pingarron, M. and Blanco-Jerez, L. (2006). Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Medicina Oral Patologia Oral Cirugia Bucal*, 11(1), 47-51.
166. Hadjidakis, D. J., Androulakis, Ii. (2006). Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092, 385-396.
167. Junqueira LC, Carneiro J. (2003). *Basic Histology: Text and Atlas*. 10th edition. USA, McGraw-Hill, 132-146.
168. Bloom W, Fawcett D. (1986). *A textbook of histology*. (11). Philadelphia: WB Saunders Comp.
169. Robert We, H. S., Roberts Ja. (2000). Bone physiology of tooth movement, ankylosis, and osseointegration. *Seminars in Orthodontics*, 6, 173-182.
170. Graber, T. M., Robert, L.V. (2000). *Orthodontics Current Principles and Techniques*. (3.). Mosby, 811-813.
171. Krishnan, V., Davidovitch, Z. (2006). Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), 469.
172. Salla, J. T., Taddei, S. R., Queiroz-Junior, C. M., Andrade Junior, I., Teixeira, M. M. and Silva, T. A. (2012). The effect of IL-1 receptor antagonist on orthodontic tooth movement in mice. *Archives of Oral Biology*, 57(5), 519-524.
173. Cardarapoli D, G. L. (2007). The Influence of Orthodontic Movement to Periodontal Tissues Level. *Seminars in Orthodontics*, 13, 234-245.
174. Jr Ia, T. S., Souza Pea. (2012). Inflammation and Tooth Movement: The Role of Cytokines, Chemokines, and Growth Factors. *Seminars in Orthodontics*, 18, 257-270.
175. Yoshida, Y., Sasaki, T., Yokoya, K., Hiraide, T. and Shibasaki, Y. (1999). Cellular roles in relapse processes of experimentally-moved rat molars. *Journal of Electron Microscopy*, 48(2), 147-157.
176. Cimasoni, G. (1983). *Crevicular fluid updated. Monographs in Oral Science*. İsviçre: Karger, 45-52.
177. Goodson, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*, 31, 43-54.
178. Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, 31, 32-42.

179. Pashley, D. H. (1976). A mechanistic analysis of gingival fluid production. *Journal of Periodontal Research*, 11(2), 121-134.
180. Tuter, G., Kurtis, B., Serdar, M., Yucel, A., Ayhan, E., Karaduman, B. and Ozcan, G. (2005). Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(9), 1011-1015.
181. Wilton, J. M., Bampton, J. L., Griffiths, G. S., Curtis, M. A., Life, J. S., Johnson, N. W., Powell, J. R., Harrap, G. J. and Critchley, P. (1992). Interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(1), 53-57.
182. Masada, M. P., Persson, R., Kenney, J. S., Lee, S. W., Page, R. C. and Allison, A. C. (1990). Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 25(3), 156-163.
183. Hatipoğlu, H. (2010). Dişeti oluşu sıvısı elde etme sürecine etki eden faktörler. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 31, 69-81.
184. Borden, S. M., Golub, L. M. and Kleinberg, I. (1977). The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *Journal of Periodontal Research*, 12(3), 160-165.
185. Cimasoni, G. (1983). Crevicular fluid updated. *Monographs in Oral Science*, 12, III-VII, 1-152.
186. Ozmeric, N. (2004). Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta*, 343(2), 1-16.
187. Iwasaki, L. R., Haack, J. E., Nickel, J. C., Reinhardt, R. A. and Petro, T. M. (2001). Human interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist secretion and velocity of tooth movement. *Archives of Oral Biology*, 46(2), 185-189.
188. Dudic, A., Kiliaridis, S., Mombelli, A. and Giannopoulou, C. (2006). Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides. *European Journal of Oral Sciences*, 114(5), 416-422.
189. Capelli, J., Jr., Kantarci, A., Haffajee, A., Teles, R. P., Fidel, R., Jr. and Figueredo, C. M. (2011). Matrix metalloproteinases and chemokines in the gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *European Journal of Orthodontics*, 33(6), 705-711.

190. Bletsa, A., Berggreen, E. and Brudvik, P. (2006). Interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha expression during the early phases of orthodontic tooth movement in rats. *European Journal of Oral Sciences*, 114(5), 423-429.
191. Garlet, T. P., Coelho, U., Silva, J. S. and Garlet, G. P. (2007). Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *European Journal of Oral Sciences*, 115(5), 355-362.
192. Delaleu, N. and Bickel, M. (2004). Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000*, 35, 42-52.
193. Alhashimi, N., Frithiof, L., Brudvik, P. and Bakhiat, M. (2001). Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedics*, 119(3), 307-312.
194. Gong, Y., Lu, J. and Ding, X. (2011). Clinical, microbiologic, and immunologic factors of orthodontic treatment-induced gingival enlargement. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedics*, 140(1), 58-64.
195. Hughes, F. J., Turner, W., Belibasakis, G. and Martuscelli, G. (2006). Effects of growth factors and cytokines on osteoblast differentiation. *Periodontol 2000*, 41, 48-72.
196. Kara, A., Akman, S., Ozkanlar, S., Tozoglu, U., Kalkan, Y., Canakci, C. F. and Tozoglu, S. (2013). Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 55, 21-26.
197. Deinzer, R., Mossanen, B. S. and Herforth, A. (2000). Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(7), 481-488.
198. Ren, Y., Vissink, A. (2008). Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. *European Journal of Oral Sciences*, 116(2), 89-97.
199. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. (1997). Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17.
200. Bartold, P. M., Narayanan, A. S. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000*, 40, 29-49.
201. Marcaccini, A. M., Amato, P. A., Leao, F. V., Gerlach, R. F. and Ferreira, J. T. (2010). Myeloperoxidase activity is increased in gingival crevicular fluid and whole saliva after fixed orthodontic appliance activation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 138(5), 613-616.

202. Kinane, D. F., Winstanley, F. P., Adonogianaki, E. and Moughal, N. A. (1992). Bioassay of interleukin 1 (IL-1) in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Archives of Oral Biology*, 37(2), 153-156.
203. Preiss, D. S., Meyle, J. (1994). Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, 65(5), 423-428.
204. Yamasaki, K., Shibata, Y., Imai, S., Tani, Y., Shibasaki, Y. and Fukuhara, T. (1984). Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*, 85(6), 508-518.
205. Griffiths, G. S., Moulson, A. M., Petrie, A. and James, I. T. (1998). Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as markers of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(6), 492-498.
206. Davidovitch, Z., Nicolay, O. F., Ngan, P. W. and Shanfeld, J. L. (1988). Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dental Clinics of North America*, 32(3), 411-435.
207. Tripuwabhurut, P., Mustafa, K., Brudvik, P. and Mustafa, M. (2012). Initial responses of osteoblasts derived from human alveolar bone to various compressive forces. *European Journal of Oral Sciences*, 120(4), 311-318.
208. Dinarello, C. A. (1994). The biological properties of interleukin-1. *European Cytokine Network*, 5(6), 517-531.
209. Okada, S., Inoue, H., Yamauchi, K., Iijima, H., Ohkawara, Y., Takishima, T. and Shirato, K. (1995). Potential role of interleukin-1 in allergen-induced late asthmatic reactions in guinea pigs: suppressive effect of interleukin-1 receptor antagonist on late asthmatic reaction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 95(6), 1236-1245.
210. Dudley, D. J. (1997). Pre-term labor: an intra-uterine inflammatory response syndrome? *Journal of Reproductive Immunology*, 36(2), 93-109.
211. Hanazawa, S., Nakada, K., Ohmori, Y., Miyoshi, T., Amano, S. and Kitano, S. (1985). Functional role of interleukin 1 in periodontal disease: induction of interleukin 1 production by *Bacteroides gingivalis* lipopolysaccharide in peritoneal macrophages from C3H/HeN and C3H/HeJ mice. *Infection and Immunity Journal*, 50, 1, 262-270.
212. Koide, M., Suda, S., Saitoh, S., Ofuji, Y., Suzuki, T., Yoshie, H., Takai, M., Ono, Y., Taniguchi, Y. and Hara, K. (1995). In vivo administration of IL-1 beta accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 24(9), 420-434.

213. Kornman, K., Rogus, J., Roh-Schmidt, H., Krempin, D., Davies, A. J., Grann, K. and Randolph, R. K. (2007). Interleukin-1 genotype-selective inhibition of inflammatory mediators by a botanical: a nutrigenetics proof of concept. *The Journal Nutrition*, 23(11-12), 844-852.
214. Laine, M. L., Farre, M. A., Gonzalez, G., Van Dijk, L. J., Ham, A. J., Winkel, E. G., Crusius, J. B., Vandenbroucke, J. P., Van Winkelhoff, A. J. and Pena, A. S. (2001). Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *Journal of Dental Research*, 80(8), 1695-1699.
215. Thomson, W. M., Edwards, S. J., Dobson-Le, D. P., Tompkins, G. R., Poulton, R., Knight, D. A. and Braithwaite, A. W. (2001). IL-1 genotype and adult periodontitis among young New Zealanders. *Journal of Dental Research*, 80(8), 1700-1703.
216. Chiang, C. Y., Kyritsis, G., Graves, D. T. and Amar, S. (1999). Interleukin-1 and tumor necrosis factor activities partially account for calvarial bone resorption induced by local injection of lipopolysaccharide. *Infection and Immunity Journal*, 67(8), 4231-4236.
217. Ishihara, Y., Nishihara, T., Maki, E., Noguchi, T. and Koga, T. (1991). Role of interleukin-1 and prostaglandin in in vitro bone resorption induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide. *Journal of Periodontal Research*, 26(3), 155-160.
218. Stashenko, P., Dewhirst, F. E., Rooney, M. L., Desjardins, L. A. and Heeley, J. D. (1987). Interleukin-1 beta is a potent inhibitor of bone formation in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2(6), 559-565.
219. Honig, J., Rordorf-Adam, C., Siegmund, C., Wiedemann, W. and Erard, F. (1989). Increased interleukin-1 beta (IL-1 beta) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 24(6), 362-367.
220. Stashenko, P., Fujiyoshi, P., Obernesser, M. S., Prostak, L., Haffajee, A. D. and Socransky, S. S. (1991). Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 18(7), 548-554.
221. Figueredo, C. M., Ribeiro, M. S., Fischer, R. G. and Gustafsson, A. (1999). Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *Journal of Periodontology*, 70(12), 1457-1463.
222. Tsai, C. C., Ho, Y. P. and Chen, C. C. (1995). Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol*, 66(10), 852-859.
223. Luppapornlarp, S., Kajii, T. S., Surarit, R. and Iida, J. (2010). Interleukin-1beta levels, pain intensity, and tooth movement using two different magnitudes of continuous orthodontic force. *European Journal of Orthodontics*, 32(5), 596-601.

224. Lee, K. J., Park, Y. C., Yu, H. S., Choi, S. H. and Yoo, Y. J. (2004). Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin-1beta and prostaglandin E2 production in gingival crevicular fluid. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125(2), 168-177.
225. Basaran, G., Ozer, T., Kaya, F. A., Kaplan, A. and Hamamci, O. (2006). Interleukine-1beta and tumor necrosis factor-alpha levels in the human gingival sulcus during orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 76(5), 830-836.
226. Tzannetou, S., Efstratiadis, S., Nicolay, O., Grbic, J. and Lamster, I. (2008). Comparison of levels of inflammatory mediators IL-1beta and betaG in gingival crevicular fluid from molars, premolars, and incisors during rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 133(5), 699-707.
227. Rubtsov, Y. P., Rudensky, A. Y. (2007). TGFbeta signalling in control of T-cell-mediated self-reactivity. *Nat Rev Immunol*, 7(6), 443-453.
228. Li, M. O., Wan, Y. Y., Sanjabi, S., Robertson, A. K. and Flavell, R. A. (2006). Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annual Review of Immunology*, 24, 99-146.
229. Prud'homme, G. J. (2007). Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 87(11), 1077-1091.
230. Leask, A., Abraham, D. J. (2004). TGF-beta signaling and the fibrotic response. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 18(7), 816-827.
231. Huang, X. F., Chai, Y. (2010). TGF-ss signalling and tooth development. *The Chinese Journal of Dental Research*, 13(1), 7-15.
232. Dodds, R. A., Merry, K., Littlewood, A. and Gowen, M. (1994). Expression of mRNA for IL1 beta, IL6 and TGF beta 1 in developing human bone and cartilage. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 42(6), 733-744.
233. Joyce, M. E., Jingushi, S. and Bolander, M. E. (1990). Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair. *Orthopedic Clinics of North America Journal*, 21(1), 199-209.
234. Sawada, M., Shimizu, N. (1996). Stimulation of bone formation in the expanding mid-palatal suture by transforming growth factor-beta 1 in the rat. *European Journal of Orthodontics*, 18(2), 169-179.
235. Uematsu, S., Mogi, M. and Deguchi, T. (1996). Increase of transforming growth factor-beta 1 in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Archives of Oral Biology*, 41(11), 1091-1095.

236. Şengör, Y. U. (2015). Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β)'nın hızlı üst çene genişletme sonrasında ratmidpalatal süturundaki kemik oluşumu üzerine etkisinin incelenmesi. Doktora tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara. 85-86
237. Harell, A., Dekel, S. and Binderman, I. (1977). Biochemical effect of mechanical stress on cultured bone cells. *Calcified Tissue Research Journal*, 22, 202-207.
238. Collins, D. A. and Chambers, T. J. (1991). Effect of prostaglandins E1, E2, and F2 alpha on osteoclast formation in mouse bone marrow cultures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 6(2), 157-164.
239. Hara, K., Akiyama, Y., Tajima, T. and Shiraki, M. (1993). Menatetrenone inhibits bone resorption partly through inhibition of PGE2 synthesis in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8(5), 535-542.
240. Miller, S. C., Marks, S. C., Jr. (1994). Effects of prostaglandins on the skeleton. *Clinical Plastic Surgery Journal*, 21(3), 393-400.
241. Farr, D., Pochal, W., Brown, M., Shapiro, E., Weinfeld, N. and Dziak, R. (1984). Effects of prostaglandins on rat calvarial bone-cell calcium. *Archives of Oral Biology*, 29(11), 885-891.
242. Chumbley, A. B, Tuncay, O. C. (1986). The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*, 89(4), 312-314.
243. Higgs, G. A., Moncada, S., Salmon, J. A. and Seager, K. (1983). The source of thromboxane and prostaglandins in experimental inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 79(4), 863-868.
244. Ferreira, S. H., Nakamura, M. and De Abreu Castro, M. S. (1978). The hyperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E2. *Prostaglandins*, 16(1), 31-37.
245. Davies, M. G., Fulton, G. J. and Hagen, P. O. (1995). Clinical biology of nitric oxide. *British Journal of Surgery*, 82(12), 1598-1610.
246. Palmer, R. M., Ferrige, A. G. and Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327(6122), 524-526.
247. Guyton, K. Z., Liu, Y., Gorospe, M., Xu, Q. and Holbrook, N. J. (1996). Activation of mitogen-activated protein kinase by H₂O₂. Role in cell survival following oxidant injury. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(8), 4138-4142.
248. Kapakos, G., Bouallegue, A., Daou, G. B. and Srivastava, A. K. (2010). Modulatory Role of Nitric Oxide/cGMP System in Endothelin-1-Induced Signaling Responses in Vascular Smooth Muscle Cells. *Current Cardiology Reviews*, 6(4), 247-254.

249. Slomiany, B. L., Slomiany, A. (2001). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs impair oral mucosal repair by eliciting disturbances in endothelin-converting enzyme-1 and constitutive nitric oxide synthase. *Journal of Physiology Pharmacology*, 52(1), 81-92.
250. Slomiany, B. L., Piotrowski, J. and Slomiany, A. (1998). Effect of sulglycotide on the apoptotic processes associated with indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Inflammopharmacology*, 6(3), 243-253.
251. Akin, E., Gurton, A. U. and Olmez, H. (2004). Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, 126(5), 608-614.
252. Hayashi, K., Igarashi, K., Miyoshi, K., Shinoda, H. and Mitani, H. (2002). Involvement of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122(3), 306-309.
253. Nakago-Matsuo, C., Matsuo, T. and Nakago, T. (2000). Basal nitric oxide production is enhanced by hydraulic pressure in cultured human periodontal ligament fibroblasts. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 117(4), 474-478.
254. Durak, I., Kacmaz, M., Cimen, M. Y., Buyukkocak, S., Elgun, S. and Ozturk, H. S. (2002). The effects of cyclosporine on antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in rabbit hepatic tissues. *Transplant Immunology Journal*, 10(4), 255-258.
255. Clavel, J. P., Emerit, J. and Thuillier, A. (1985). [Lipid peroxidation and free radicals. Role in cellular biology and pathology]. *Pathologie Biologie Paris Journal*, 33(1), 61-69.
256. Grigorov B. (2012). Reactive oxygen species and their relation to carcinogenesis. *Trakia Journal of Sciences*, 10, 83-92.
257. Tandon R, J. K. M., Shankar M, Khanna Hd. (2012). Lipid peroxidation products and nitric oxide in the evaluation of benign and malignant pleural effusion. *Journal of Stress Physiology&Biochemistry*, 8, 139-145.
258. Akalin, F. A., Baltacioglu, E., Alver, A. and Karabulut, E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(7), 558-565.
259. Tsai, C. C., Chen, H. S., Chen, S. L., Ho, Y. P., Ho, K. Y., Wu, Y. M. and Hung, C. C. (2005). Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 40(5), 378-384.
260. Khalili, J., Biloklytska, H. F. (2008). Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Journal of Oral Disease*, 14(8), 754-760.

261. Su, H., Gornitsky, M., Velly, A. M., Yu, H., Benarroch, M. and Schipper, H. M. (2009). Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(7), 914-921.
262. Tuter, G., Kurtis, B. and Serdar, M. (2001). Interleukin-1 β and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 72(7), 883-888.
263. Celec, P., Hodosy, J., Celecova, V., Vodrazka, J., Cervenka, T., Halcak, L., Bozek, P., Kopani, M. and Kudela, M. (2005). Salivary thiobarbituric acid reacting substances and malondialdehyde--their relationship to reported smoking and to periodontal status described by the papillary bleeding index. *Disease Markers*, 21(3), 133-137.
264. Mashayekhi, F., Aghahoseini, F., Rezaie, A., Zamani, M. J., Khorasani, R. and Abdollahi, M. (2005). Alteration of cyclic nucleotides levels and oxidative stress in saliva of human subjects with periodontitis. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 6(4), 46-53.
265. Wei, D., Zhang, X. L., Wang, Y. Z., Yang, C. X. and Chen, G. (2010). Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian Dental Journal*, 55(1), 70-78.
266. Özcan, S. S. A. (2013). Sabit ortodontik tedavi gören bireylerde oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
267. Zhang, J., Zhou, S., Zheng, H., Zhou, Y., Chen, F. and Lin, J. (2012). Magnetic bead-based salivary peptidome profiling analysis during orthodontic treatment durations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 421(4), 844-849.
268. Eh., M. (2011). Saliva nitric oxide levels in relation to caries experience and oral hygiene. *Journal of Advanced Research*, 2, 357-362.
269. Chiappin, S., Antonelli, G., Gatti, R. and De Palo, E. F. (2007). Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clinica Chimica Acta*, 383(1), 30-40.
270. Krishnan, V. (2007). Orthodontic pain: from causes to management--a review. *European Journal of Orthodontics*, 29(2), 170-179.
271. Furstman, L., Bernick, S. and Aldrich, D. (1971). Differential response incident to tooth movement. *American Journal of Orthodontics*, 59(6), 600-608.
272. Burstone, C. (1962). *Mechanics: The Biomechanics of Tooth Movement* Philadelphia: Lea & Febiger.

273. Byers, M. R. (1985). Sensory innervation of periodontal ligament of rat molars consists of unencapsulated Ruffini-like mechanoreceptors and free nerve endings. *The Journal of Comparative Neurology*, 231(4), 500-518.
274. Byers, M. R., Dong, W. K. (1989). Comparison of trigeminal receptor location and structure in the periodontal ligament of different types of teeth from the rat, cat, and monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 279, 1, 117-127.
275. Deguchi, T., Takeshita, N., Balam, T. A., Fujiyoshi, Y. and Takano-Yamamoto, T. (2003). Galanin-immunoreactive nerve fibers in the periodontal ligament during experimental tooth movement. *Journal of Dental Research*, 82(9), 677-681.
276. Krukemeyer, A. M., Arruda, A. O. and Inglehart, M. R. (2009). Pain and orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 79(6), 1175-1181.
277. Brown, D. F., Moerenhout, R. G. (1991). The pain experience and psychological adjustment to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents, and adults. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedic*, 100(4), 349-356.
278. McCormack, H. M., Horne, D. J. and Sheather, S. (1988). Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychological Medicine*, 18(4), 1007-1019.
279. Joyce, C. R., Zutshi, D. W., Hrubes, V. and Mason, R. M. (1975). Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 8(6), 415-420.
280. Jensen, M. P., Karoly, P. and Braver, S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*, 27, 1, 117-126.
281. Huskisson, E. C., Wojtulewski, J. A., Berry, H., Scott, J., Hart, F. D. and Balme, H. W. (1974). Treatment of rheumatoid arthritis with fenoprofen: comparison with aspirin. *British Medical Journal*, 5900, 176-180.
282. Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T. and French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Research (Hoboken)*, 63(11), 240-252.
283. Melzack, R. (1991). Sensory and pharmacological modulation of pain. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(5), 695-696.
284. Devrim, E., Erten, S., Erguder, I. B., Namuslu, M., Turgay, M. and Durak, I. (2008). Malondialdehyde and nitric oxide levels in erythrocytes from patients with systemic sclerosis. *Medical Principles and Practice*, 17(4), 349-350.

285. Scimidt, H. H. (1995). Determination of Nitric Oxide via Measurement of Nitrite and Nitrate in Culture Media. *Biochemica*, 22.
286. Dahle, L. K., Hill, E. G. and Holman, R. T. (1962). The thiobarbituric acid reaction and the autoxidations of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 98, 253-261.
287. Cleall, J. F., Bayne, D. I., Posen, J. M. and Subtelny, J. D. (1965). Expansion of the Midpalatal Suture in the Monkey. *The Angle Orthodontist*, 35, 23-35.
288. Türkkahraman H. (2001). Hızlı üst çene genişletmesinin kraniofasial yapılar üzerine etkilerinin sintigrafik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi. Doktora tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
289. Da Silva Filho, O. G., Lara, T. S., Da Silva, H. C. and Bertoz, F. A. (2006). Post expansion evaluation of the midpalatal suture in children submitted to rapid palatal expansion: a CT study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 31(2), 142-148.
290. Asanza, S., Cisneros, G. J. and Nieberg, L. G. (1997). Comparison of Hyrax and bonded expansion appliances. *The Angle Orthodontist*, 67(1), 15-22.
291. Proffit, WR., Fields H.W. (2007). *Contemporary Orthodontics*. USA, Mosby-Year book Inc: 139-264.
292. Stuart Da, Wiltshire W. (2003). Rapid palatal expansion in the young adult; time for a paradigm shift? *Journal of Canadian Dental Association*, 69(6), 374-377.
293. Bell, R. A. (1982). A review of maxillary expansion in relation to rate of expansion and patient's age. *American Journal of Orthodontics*, 81(1), 32-37.
294. Darendeliler, M. A., Lorenzon, C. (1996). Maxillary expander using light, continuous force and autoblocking. *Journal of Clinical Orthodontics*, 30(4), 212-216.
295. Darendeliler, M. A., Ingervall, B., Gianelly, A., Kurol, J., Rygh, P., Schmuth, G. F., Vardimon, A. D. and Ronning, O. (1993). The use of magnets in orthodontic therapy: panel discussion. 68th Congress of the European Orthodontic Society. *European Journal of Orthodontics*, 15(5), 421-424.
296. Vardimon, A. D., Graber, T. M., Voss, L. R. and Verrusio, E. (1987). Magnetic versus mechanical expansion with different force thresholds and points of force application. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(6), 455-466.
297. Dipaolo, R. J. (1970). Thoughts on palatal expansion. *Journal of Clinical Orthodontics*, 4(9), 493-497.
298. Davidovitch, M., Efstathiou, S., Sarne, O. and Vardimon, A. D. (2005). Skeletal and dental response to rapid maxillary expansion with 2- versus 4-band appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedic*, 127(4), 483-492.

299. Christie, T. E., Ruedemann, P. P. (1967). Rapid separation of the mid-palatal suture. *Journal of Practical Orthodontics*, 1(1), 19-21.
300. Cross, D. L. And McDonald, J. P. (2000). Effect of rapid maxillary expansion on skeletal, dental, and nasal structures: a postero-anterior cephalometric study. *European Journal of Orthodontics*, 22(5), 519-528.
301. Handelman, C. S. (1997). Nonsurgical rapid maxillary alveolar expansion in adults: a clinical evaluation. *The Angle Orthodontist*, 67(4), 291-305; discussion 306-298.
302. Timms, D. J. (1980). A study of basal movement with rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics*, 77(5), 500-507.
303. Camporesi, M., Franchi, L., Doldo, T. and Defraia, E. (2013). Evaluation of mechanical properties of three different screws for rapid maxillary expansion. *Biomedical Engineering Online Journal*, 12, 128.
304. Uitto, V. J. (2003). Gingival crevice fluid--an introduction. *Periodontol 2000*, 31, 9-11.
305. Konradsson, K., Van Dijken, J. W. (2005). Interleukin-1 levels in gingival crevicular fluid adjacent to restorations of calcium aluminate cement and resin composite. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(5), 462-466.
306. Drummond, S., Canavaro, C., Perinetti, G., Teles, R. and Capelli, J., Jr. (2012). The monitoring of gingival crevicular fluid volume during orthodontic treatment: a longitudinal randomized split-mouth study. *European Journal of Orthodontics*, 34(1), 109-113.
307. Perinetti, G., Primožic, J., Castaldo, A., Di Lenarda, R. and Contardo, L. (2013). Is gingival crevicular fluid volume sensitive to orthodontic tooth movement? A systematic review of split-mouth longitudinal studies. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 16(1), 1-19.
308. Gonzales, J. R., Herrmann, J. M., Boedeker, R. H., Francz, P. I., Biesalski, H. and Meyle, J. (2001). Concentration of interleukin-1 β and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(6), 544-549.
309. Delima, A. J., Van Dyke, T. E. (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, 31, 55-76.
310. Garvin, P. H., Malone, W. F., Toto, P. D. and Mazur, B. (1982). Effect of self-curing acrylic resin treatment restorations on the crevicular fluid volume. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 47(3), 284-289.

311. Miller, C. S., King, C. P., Jr., Langub, M. C., Kryscio, R. J. and Thomas, M. V. (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *The Journal of the American Dental Association*, 137(3), 322-329.
312. Ben-Aryeh, H., Lapid, S., Szargel, R., Benderly, A. and Gutman, D. (1984). Composition of whole unstimulated saliva of human infants. *Archives of Oral Biology*, 29(5), 357-362.
313. Hou, B., Fukai, N. and Olsen, B. R. (2007). Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. *Bone*, 40, 6, 1483-1493.
314. Chambers, C. T., Hardial, J., Craig, K. D., Court, C. and Montgomery, C. (2005). Faces scales for the measurement of postoperative pain intensity in children following minor surgery. *Clinical Journal of Pain*, 21(3), 277-285.
315. Wites, M., Panuszka, J. and Dyra, M. (2003). Evaluation of oral and orthodontic appliance hygiene in orthodontically treated patients. *Przegl Lek Journal*, 60(6), 126-128.
316. Balenseifen, J. W., Madonia, J. V. (1970). Study of dental plaque in orthodontic patients. *Journal of Dental Research*, 49(2), 320-324.
317. Klukowska, M., Bader, A., Erbe, C., Bellamy, P., White, D. J., Anastasia, M. K. and Wehrbein, H. (2011). Plaque levels of patients with fixed orthodontic appliances measured by digital plaque image analysis. *American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, 139(5), 463-470.
318. Diedrich, P., Rudzki-Janson, I., Wehrbein, H. and Fritz, U. (2001). Effects of orthodontic bands on marginal periodontal tissues. A histologic study on two human specimens. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 62(2), 146-156.
319. Beberhold, K., Sachse-Kulp, A., Schwestka-Polly, R., Hornecker, E. and Ziebolz, D. (2012). The Orthodontic Plaque Index: an oral hygiene index for patients with multibracket appliances. *World Journal of Orthodontics*, 13(1), 94-99.
320. Ay, Z. Y., Sayin, M. O., Ozat, Y., Goster, T., Atilla, A. O. and Bozkurt, F. Y. (2007). Appropriate oral hygiene motivation method for patients with fixed appliances. *The Angle Orthodontist*, 77(6), 1085-1089.
321. Lalic M, A. E., Gajic M, Milic J, Malesevic D. (2012). Does oral health counseling effectively improve oral hygiene of orthodontic patients? *Eur J Paediatr Dent*, 13, 181-186.
322. Alstad, S., Zachrisson, B. U. (1979). Longitudinal study of periodontal condition associated with orthodontic treatment in adolescents. *American Journal of Orthodontics*, 76(3), 277-286.

323. Sadowsky, C., Begole, E. A. (1981). Long-term effects of orthodontic treatment on periodontal health. *American Journal of Orthodontics*, 80(2), 156-172.
324. Kloehn, J. S., Pfeifer, J. S. (1974). The effect of orthodontic treatment on the periodontium. *The Angle Orthodontist*, 44(2), 127-134.
325. Garlet, T. P., Coelho, U., Repeke, C. E., Silva, J. S., Cunha Fde, Q. and Garlet, G. P. (2008). Differential expression of osteoblast and osteoclast chemmoattractants in compression and tension sides during orthodontic movement. *Cytokine*, 42(3), 330-335.
326. Mummolo, S., Marchetti, E., Albani, F., Campanella, V., Pugliese, F., Di Martino, S., Tecco, S. and Marzo, G. (2014). Comparison between rapid and slow palatal expansion: evaluation of selected periodontal indices. *Head Face Medicine Journal*, 10, 30.
327. Van Gastel, J., Quirynen, M., Teughels, W., Coucke, W. and Carels, C. (2011). Longitudinal changes in microbiology and clinical periodontal parameters after removal of fixed orthodontic appliances. *European Journal of Orthodontics*, 33(1), 15-21.
328. Heasman, P. A., Waterhouse Pj. (2005). *Periodontal diseases in children*. Oxford: Oxford University Press.
329. Mariotti, A. (1994). Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 5(1), 27-53.
330. Hefti, A., Engelberger, T. and Buttner, M. (1981). Gingivitis in Basel schoolchildren. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*, 91, 12, 1087-1092.
331. Pippin, D. J., Cobb, C. M. and Feil, P. (1995). Increased intracellular levels of lysosomal beta-glucuronidase in peripheral blood PMNs from humans with rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 30(1), 42-50.
332. Ebersole, J. L., Singer, R. E., Steffensen, B., Filloon, T. and Kornman, K. S. (1993). Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *Journal of Periodontal Research*, 288(2), 543-546.
333. Pollanen, M. T., Salonen, J. I. and Uitto, V. J. (2003). Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000*, 31, 12-31.
334. Galbraith, G. M., Hagan, C., Steed, R. B., Sanders and J. J. and Javed, T. (1997). Cytokine production by oral and peripheral blood neutrophils in adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 68(9), 832-838.
335. Curtis, M. A., Griffiths, G. S., Price, S. J., Coulthurst, S. K. and Johnson, N. W. (1988). The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(10), 628-632.

- 336. Lamster, I. B., Hartley, L. J. and Vogel, R. I. (1985). Development of a biochemical profile for gingival crevicular fluid. Methodological considerations and evaluation of collagen-degrading and ground substance-degrading enzyme activity during experimental gingivitis. *Journal of Periodontology*, 56(11), 13-21.
- 337. Stanley, A., Wilson, M. and Newman, H. N. (1989). The in vitro effects of chlorhexidine on subgingival plaque bacteria. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(4), 259-264.
- 338. Soskolne, W. A., Chajek, T., Flashner, M., Landau, I., Stabholtz, A., Kolatch, B. and Lerner, E. I. (1998). An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(12), 1017-1021.
- 339. Buchmann, R., Hasilik, A., Van Dyke, T. E. and Lange, D. E. (2002). Resolution of crevicular fluid leukocyte activity in patients treated for aggressive periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 73(9), 995-1002.
- 340. Zhang, J., Kashket, S. and Lingstrom, P. (2002). Evidence for the early onset of gingival inflammation following short-term plaque accumulation. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(12), 1082-1085.
- 341. Hou, L. T., Liu, C. M. and Rossomando, E. F. (1995). Crevicular interleukin-1 beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(2), 162-167.
- 342. Pender, N., Samuels, R. H. and Last, K. S. (1994). The monitoring of orthodontic tooth movement over a 2-year period by analysis of gingival crevicular fluid. *European Journal of Orthodontics*, 16(6), 511-520.
- 343. Dinarello, C. A. (1989). Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Advances in Immunology*, 44, 153-205.
- 344. Luben, R. A., Chen, M. C., Rosen, D. M. and Mohler, M. A. (1979). Effects of osteoclast activating factor from human lymphocytes on cyclic AMP concentrations in isolated mouse bone and bone cells. *Calcified Tissue International*, 28(1), 23-32.
- 345. Dewhirst, F. E. (1984). 6-Keto-prostaglandin E1-stimulated bone resorption in organ culture. *Calcified Tissue International*, 36(4), 380-383.
- 346. Lerner, U. H., Modeer, T., Krekmanova, L., Claesson, R. and Rasmussen, L. (1998). Gingival crevicular fluid from patients with periodontitis contains bone resorbing activity. *European Journal of Oral Science*, 106(3), 778-787.
- 347. Gamonal, J., Acevedo, A., Bascones, A., Jorge, O. and Silva, A. (2000). Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *Journal of Periodontology*, 71(10), 1535-1545.

348. Kapoor, P., Kharbanda, O. P., Monga, N., Miglani, R. and Kapila, S. (2014). Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. *Progress in Orthodontics*, 15, 65.
349. Ren, Y., Maltha, J. C., Van't Hof, M. A., Von Den Hoff, J. W., Kuijpers-Jagtman, A. M. and Zhang, D. (2002). Cytokine levels in crevicular fluid are less responsive to orthodontic force in adults than in juveniles. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(8), 757-762.
350. King, G. J., Keeling, S. D. and Wronski, T. J. (1991). Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone*, 12(6), 401-409.
351. Rh., C. (1997). Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical Biochemistry*, 30, 573-593.
352. Ballanti, F., Lione, R., Fanucci, E., Franchi, L., Baccetti, T. and Cozza, P. (2009). Immediate and post-retention effects of rapid maxillary expansion investigated by computed tomography in growing patients. *The Angle Orthodontist*, 79(1), 24-29.
353. Waschul, B., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., Idel, H., Granrath, N. and Deinzer, R. (2003). Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular Il-1beta and Il-1ra secretion. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(3), 238-248.
354. Mahmood, R., Flanders, K. C. and Morriss-Kay, G. M. (1992). Interactions between retinoids and TGF beta s in mouse morphogenesis. *Development*, 115, 1, 67-74.
355. Perinetti, G., D'apuzzo, F., Contardo, L., Primozic, J., Rupel, K. and Perillo, L. (2015). Gingival crevicular fluid alkaline phosphate activity during the retention phase of maxillary expansion in prepubertal subjects: A split-mouth longitudinal study. *American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedics*, 148(1), 90-96.
356. Brudvik, P., Rygh, P. (1991). Root resorption after local injection of prostaglandin E2 during experimental tooth movement. *European Journal of Orthodontics*, 13(4), 255-263.
357. Dekel, S., Lenthall, G. and Francis, M. J. (1981). Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. An experimental study in rabbits. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 63(2), 185-189.
358. Kawaguchi, H., Pilbeam, C. C., Harrison, J. R. and Raisz, L. G. (1995). The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 313, 36-46.
359. Lee, W. C. (1990). Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement--with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 98(3), 231-241.

360. Sari, E., Kadioglu, O., Ucar, C. and Altug, H. A. (2010). Prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid during tooth- and bone-borne expansion. *European Journal of Orthodontics*, 32(3), 336-341.
361. Kroncke, K. D., Fehsel, K. and Kolb-Bachofen, V. (1997). Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection--how, why, when, and where? *Nitric Oxide*, 1, 2, 107-120.
362. Aurer, A., Aleksic, J., Ivic-Kardum, M., Aurer, J. and Culo, F. (2001). Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(6), 565-568.
363. Broughton, G., Janis, J. E. and Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(8), 12-34.
364. Garcia, X., Stein, F. (2006). Nitric oxide. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 17(2), 55-57.
365. Ohashi, M., Iwase, M. and Nagumo, M. (1999). Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 28(8), 355-359.
366. Brennan, P. A., Thomas, G. J. and Langdon, J. D. (2003). The role of nitric oxide in oral diseases. *Archives of Oral Biology*, 48(2), 93-100.
367. Batista, A. C., Silva, T. A., Chun, J. H. and Lara, V. S. (2002). Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease. *Oral Diseases*, 8(5), 254-260.
368. Kinoshita, N., Yamamura, T., Teranuma, H., Katayama, T., Tamanyu, M., Negoro, T., Satoh, K. and Sakagami, H. (2002). Interaction between dental metals and antioxidants, assessed by cytotoxicity assay and ESR spectroscopy. *Anticancer Research*, 22(6), 4017-4022.
369. D'attillio, M., Di Maio, F., D'arcangela, C., Filippi, M. R., Felaco, M., Lohinai, Z., Festa, F. and Perinetti, G. (2004). Gingival endothelial and inducible nitric oxide synthase levels during orthodontic treatment: a cross-sectional study. *The Angle Orthodontist*, 74(6), 851-858.
370. Lohinai, Z., Balla, I., Marczis, J., Vass, Z. and Kovach, A. G. (1995). Evidence for the role of nitric oxide in the circulation of the dental pulp. *Journal of Dental Research*, 74, 8, 1501-1506.
371. Bredt, D. S., Hwang, P. M. and Snyder, S. H. (1990). Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature*, 347, 6295, 768-770.
372. Rausch-Fan, X., Matejka, M. (2001). From plaque formation to periodontal disease, is there a role for nitric oxide? *European Journal of Clinical Investigation*, 31(10), 833-835.

373. Bayindir, Y. Z., Polat, M. F. and Seven, N. (2005). Nitric oxide concentrations in saliva and dental plaque in relation to caries experience and oral hygiene. *Caries Research*, 39(2), 130-133.
374. Nilforoushan, D., Manolson, M. F. (2009). Expression of nitric oxide synthases in orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*, 79(3), 502-508.
375. Tan, S. D., Xie, R., Klein-Nulend, J., Van Rheden, R. E., Bronckers, A. L., Kuijpers-Jagtman, A. M., Von Den Hoff, J. W. and Maltha, J. C. (2009). Orthodontic force stimulates eNOS and iNOS in rat osteocytes. *Journal of Dental Research*, 88(3), 255-260.
376. Gutteridge, J. M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41(12), 1819-1828.
377. Morrow, J. D., Chen, Y., Brame, C. J., Yang, J., Sanchez, S. C., Xu, J., Zackert, W. E., Awad, J. A. and Roberts, L. J. (1999). The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation. *Drug Metabolism Reviews*, 31(1), 117-139.
378. Özat, Y. (2009). Farklı Düzeyde Metabolik Kontrolde Sahip Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalığı Olan Kronik Periodontitisli Bireylerde Malondialdehit ve Antioksidan Enzim Düzeyleri. Doktora Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
379. Akalin, F. A., Baltacioglu, E., Alver, A. and Karabulut, E. (2009). Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 80(3), 457-467.
380. Abu Alhaija, E. S., Aldaikki, A., Al-Omairi, M. K. and Al-Khateeb, S. N. (2010). The relationship between personality traits, pain perception and attitude toward orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 80(6), 1141-1149.
381. Scheurer, P. A., Firestone, A. R. and Burgin, W. B. (1996). Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *European Journal of Orthodontics*, 18(4), 349-357.
382. Jones, M., Chan, C. (1992). The pain and discomfort experienced during orthodontic treatment: a randomized controlled clinical trial of two initial aligning arch wires. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedic*, 102(4), 373-381.
383. Cureton, S. L. (1994). Headgear and pain. *Journal of Clinical Orthodontics*, 28(9), 525-530.
384. Wilson, S., Ngan, P. and Kess, B. (1989). Time course of the discomfort in young patients undergoing orthodontic treatment. *Journal of Pediatric Dentistry*, 11(2), 107-110.

385. Steen Law, S. L., Southard, K. A., Law, A. S., Logan, H. L. and Jakobsen, J. R. (2000). An evaluation of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 118(6), 629-635.
386. Bernhardt, M. K., Southard, K. A., Batterson, K. D., Logan, H. L., Baker, K. A. and Jakobsen, J. R. (2001). The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 120(1), 20-27.
387. Baldini A, N. A., Santariello C, Assi V, Ballanti F, and Cozza P. (2015). Influence of activation protocol on perceived pain during rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 85, 1015-1020.
388. Cohen, J. S., Reader, A., Fertel, R., Beck, M. and Meyers, W. J. (1985). A radioimmunoassay determination of the concentrations of prostaglandins E2 and F2 alpha in painful and asymptomatic human dental pulps. *Journal of Endodontics*, 11(8), 330-335.
389. Lerner, U. H., Jones, I. L. and Gustafson, G. T. (1987). Bradykinin, a new potential mediator of inflammation-induced bone resorption. Studies of the effects on mouse calvarial bones and articular cartilage in vitro. *Arthritis Rheumatology*, 30(5), 530-540.
390. Tunçer, Z. (2011). Braketleme Öncesi ve Sonrası Kullanılan Non-steroidal Antiinflamatuvar Analjeziklerin Ortodontik Diş Hareketiyle Oluşan Ağrı ve Enflamatuvar Mediatorlerin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 62.
391. Riley, J. L., Robinson, M. E., Wise, E. A., Myers, C. D. and Fillingim, R. B. (1998). Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*, 74(2-3), 181-187.
392. Ngan, P., Kess, B. and Wilson, S. (1989). Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 96(1), 47-53.
393. Scott, P., Sherriff, M., Dibiase, A. T. and Cobourne, M. T. (2008). Perception of discomfort during initial orthodontic tooth alignment using a self-ligating or conventional bracket system: a randomized clinical trial. *European Journal of Orthodontics*, 30(3), 227-232.
394. Fleming, P. S., Dibiase, A. T., Sarri, G. and Lee, R. T. (2009). Pain experience during initial alignment with a self-ligating and a conventional fixed orthodontic appliance system. A randomized controlled clinical trial. *The Angle Orthodontist*, 79(1), 46-50.

EKLER

Ek 1- Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı: 25901600 -5565
Konu: Toplantı Kararları

09.09/2013

Sayın *Doç.Dr. Burcu Balas Tuncel*
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22 Temmuz 2013 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Doç.Dr.İ. Onur ÖZEN
Dekan Yardımcısı

EK-1 Etik Kurul kararı (1 sayfa)

Ek 1- Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hızlı Maksiller Ekspansiyon Uygulamasının Ağrı ve Sitokin Seviyelerine Etkisinin Değerlendirilmesi
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Burcu BALOŞ TUNCER
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	G.Ü. Diş Hek. Fak.
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	-Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya,mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya ritin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Doktora Tezi
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐		
	DİĞER	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 81	Toplantı tarihi: 22.07.2013
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırmacının dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına G.Ü.Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm.Dr.Cemal GÜVERCİN BAŞKAN YARD.	Tıp Etiği	Y.mah. Prof.Dr. Yunus Müftü AÇS/AP Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Ek 2 – Aydınlatılmış Onam Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN “EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: Hızlı Maksiller Ekspansiyon Uygulamasının Ağrı ve Sitokin Seviyelerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Sıla Çağlayan
Diğer Araştırmacıların Adı:
Destekleyici (varsa):
Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Hızlı Maksiller Ekspansiyon Uygulamasının Ağrı ve Sitokin Seviyelerine Etkisinin Değerlendirilmesi

” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda üst çene darlığı hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- araştırmanın amacı,
- neden bu çalışmanın çocuklarda yapılması gerektiği Erişkinlerde bu uygulamaya cerrahi de eşlik eder. Çocuklarda buna gerek yoktur.
- çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzun çalışmadan çekilebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi 1 yıl olarak düşünülmüştür.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Ortodontik kuvvetlere karşı doku cevabının doğru bir şekilde belirlenebilmesi, tedavi sonrası sıklıkla karşılaştığımız geri dönüşün en aza indirilebilmesi için gereken pekiştirme süresinin değerlendirilmesi tüm hastalar için yarar getirecektir.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	1/3

Ek 2- Aydınlatılmış Onam Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Sıla Çağlayan
GÖREVİ :
TELEFON : 312 203 42 69

Ek 2- Aydınlatılmış Onam Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

GÜTF Ortodonti Anabilim dalında, Dr.Sıla Çağlayan tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr.Sıla Çağlayan, 03122034269'ten arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı Sıla Çağlayan- Doktora Öğrencisi

Adres:Gazi Üniversitesi Diş Hek Fak Ortodonti ABD

Tel:03122034269

İmza:

BGOF-Girşimsel olmayan-Çocuk hasta ebeveyni	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	29.05.2013/01	3/3

Ek 2- Aydınlatılmış Onam Formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE
OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK
"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR" DA
YER ALACAK "ÇOCUKLAR" İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Araştırma Projesinin Adı: Hızlı Maksiller Ekspansiyon Uygulamasının Ağrı ve Sitokin Seviyelerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Sıla Çağlayan
Diğer Araştırmacıların Adı:
Destekleyici (varsa):

Sevgili.....

Benim adım Dr.Sıla Çağlayan Senin şu andaki hastalığın olan, üst çene darlığı konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın daha etkin ve daha stabil olan tedavi seçeneğini bulabilmek ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Dr.Sıla Çağlayan ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavin sırasında zaten üst çenene yerleştirilecek olan aparat ile yürütülecektir. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya kışmaz. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırma ile ya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı
Adres: Gazi Üni Diş Hek Fak Ortodonti
Tel: 03122034269
İmza:

BGOF-Girişimsel olmayan-Çocuk hasta

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
29.05.2013/01	1/1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TOPAL ÇAĞLAYAN, SILA
 Uyruğu : TC
 Doğum tarihi ve yeri : 1987, ANKARA
 Medeni hali : EVLİ
 Telefon : 0312 203 42 69
 Faks : -
 e-mail : silacaglayan@yahoo.com.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti ABD	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2010
Lise	Milli Piyango Anadolu Lisesi, Ankara	2005

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2011-2016	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti ABD	Doktora öğrencisi

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Ortodonti Derneği, American Association of Orthodontics, World Federation of Orthodontics

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

- 1- Çağlayan S, Tuncer B. Importance of Pain in Orthodontics, A. Ü. Diş Hek. Fak. Derg 38(2)95-101, 2011.
- 2- Çağlayan S, Tuncer B. Risk factors and responsibility of orthodontists. S.D.U Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 4(3)130-135, 2013.

Posterler

AAO San Francisco 2015, Multidisciplinary treatment of a non-syndromic oligodontia case

Katılınan Bilimsel Kongre ve Sempozyumlar

- 1- I. Uluslararası Maksillofasiyal ve Ortopedik Ilizarov Distraksiyon Sempozyumu, Antalya, 29 Mart-01 Nisan, 2012.
- 2- XIII. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, İstanbul, 3-5 Kasım 2013.
- 3- Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temporomandibular Eklem Sempozyumu, Kırıkkale, 20 Kasım, 2014.
- 4- American Association of Orthodontists Annual Session, Mayıs 15-19, San Francisco, USA.
- 5- XIV. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, Eskişehir, 2-4 Kasım 2015.

Katılınan Bilimsel Kurslar

- 1- Orthodontic Mechanics: Old and new for children and adults with postural and bidimensional approach, Marcel Korn, 4 Kasım, 2011.
- 2- Orthodontic Treatment Mechanics and the Pre-adjusted Appliance, RP McLaughlin, 20-21 Mayıs 2013, İstanbul
- 3- XIII. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu Gömülü Dişlerde Ortodontik Tedavi Uygulaması, 5 Kasım 2013.
- 4- Current Options for Skeletal Anchorage in Orthopedic&Orthodontic Treatment Work, B. Wilmes, 10 Ocak 2014, Ankara.
- 5- Myofonksiyonel Ortodonti, John Flutter, 18 Eylül 2014, Ankara.



GAZİ GELECEKTİR..