

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME YAPILAN RATLARDA FARKLI
DOZLARDA UYGULANAN METİLFENİDATIN YENİ KEMİK OLUŞUMUNA
ETKİSİ**

Dt. Saffet DURSUN

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Türkan SEZEN ERHAMZA**

2020 – KIRIKKALE

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME YAPILAN RATLARDA FARKLI
DOZLARDA UYGULANAN METİLFENİDATIN YENİ KEMİK OLUŞUMUNA
ETKİSİ**

Dt. Saffet DURSUN

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Türkan SEZEN ERHAMZA**

**Bu Tez Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBİTAK) tarafından
desteklenmiştir.**

Proje No: 118S720

2020 – KIRIKKALE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
ÖNSÖZ.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
Tablolar	ix
Türkçe Özet	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Okluzyon ve Malokluzyon	4
2.2. Üst Çene Darlığı.....	5
2.3. Üst Çene Darlığının İnsidansı ve Etiyolojisi	6
2.4. Üst Çene Darlığının Tedavisi.....	8
2.5. Hızlı Üst Çene Genişletmesi ve Oluşan Değişiklikler	10
2.5.1. Hızlı Üst Çene Genişletmesinin Endikasyonları	13
2.5.2. Hızlı Üst Çene Genişletmesinin Kontrendikasyonları.....	15
2.6. Hızlı Üst Çene Genişletmesi Sonrası Stabilite ve Nüks.....	15
2.7. Kemik Doku ve Remodeling	18
2.8. Midpalatal Suture ve Remodeling	21
2.9. Psikostimulanlar	23
2.9.1. Metilfenidat.....	23
2.9.1.1. Metilfenidat'ın Yan Etkileri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Deney Hayvanlarının Temini	28
3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	28
3.3. İlaç Uygulaması ve Doz.....	31
3.4. Deney Çalışmasında Kullanılan Malzemeler	33

3.5.	Hızlı Üst Çene Genişletme Uygulaması.....	33
3.6.	Deneyin Sonlandırılması.....	38
3.7.	Histolojik ve Radyolojik Değerlendirme.....	38
3.8.	İstatistiksel Analiz	43
4.	BULGULAR.....	44
4.1.	Ratlar ve Üst Çene Genişletmesi ile İlgili Gözlemsel Bulgular	44
4.2.	Deneye Bağlı Ağırlık Değişimleri ile İlgili Bulgular	45
4.3.	Radyolojik Bulgular	47
4.4.	Histolojik Bulgular	51
5.	TARTIŞMA.....	67
6.	SONUÇ	80
	KAYNAKLAR	82
	EKLER.....	100
	ÖZGEÇMİŞ.....	102

ÖNSÖZ

Ortodonti doktora eğitim sürecinde ve tez çalışmamın hazırlanmasında bilgilerini, tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Türkan Sezen Erhamza'ya

Bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan Anabilim Dalı Başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Berat Serdar Akdeniz başta olmak üzere asistan arkadaşlarıma ve bölümümüz personeline,

Eğitim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana rehberlik eden Prof. Dr. M. Ercümet Önder, Prof. Dr. Erol Ayaz, Dr. Öğr. Üyesi Ayhan Çetinkaya, Dr. Öğr. Üyesi Selma Erdoğan Düzcü, Dr. Öğr. Yasemin Nur Korkmaz, Dr. Öğr. Üyesi Kadir Vefa Tezel, Öğr. Gör. Bülent Ordu'ya

Deney işlemleri esnasında, yardım ve bilgisini esirgemeyen AİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarından Öğretim Görevlisi Mücahit Çakmak'a, Veteriner Hekim Enes Eğilmez'e ve diğer uygulama merkezi çalışanlarına,

Kardeşlerim Yasin Hezenci, Musa Bulut, Enes Kabul ve Tayfun Tolgay Çevik olmak üzere bütün dostlarıma,

Hayatımın her anında olduğu gibi doktora eğitim sürecinde de bana destek ve dayanak olan değerli anneme, babama ve kardeşlerime,

Her zaman ve her konuda anlayışını, sabrını ve desteğini bana hissettiren hayat arkadaşım sevgili eşim Özüm Ceren Dursun, sevimlilikleri ile hayatımızı renklendiren oğlum Mehmet Ümit Dursun ve Muhammed Ali Dursun'a

Teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

HÜÇG	Hızlı Üst Çene Genişletmesi
YÜÇG	Yavaş Üst Çene Genişletmesi
YHÜÇG	Yarı Hızlı Üst Çene Genişletmesi
SARPE	Cerrahi Destekli Hızlı Üst Çene Genişletmesi
MARPE	Mini Vida Destekli Hızlı Üst Çene Genişletmesi
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
Mikro BT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
ROI	İlgili alan (Region of interest)
H&E	Hematoksilen-eozin
TRI	Masson's Trichrome
NSAID	Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
DA	Dopamin
Max	Maksimum
Min	Minimum
SS	Standart sapma
P	İstatistiksel anlamlılık
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
X	Ortalama
n	Kişi Sayısı
g	Gram
mg	Miligram
kg	Kilogram
ml	Mililitre

ŞEKİLLER

Şekil 1.1: Çalışmanın akış şeması.....	3
Şekil 2.1: İntramembranöz kemikleşme.....	19
Şekil 2.2: Endokondral kemikleşme	21
Şekil 2.3: Metilfenidat Etki Mekanizması	25
Şekil 3.1: Deney esnasında kullanılan tekli kafesler.....	30
Şekil 3.2: Çalışmada kullanılan metilfenidat etken madde içeren ilaç	31
Şekil 3.3: İçme suyu (10 ml) ve 5 mg/ml metilfenidat solüsyonu (2,5 ml)	32
Şekil 3.4: Metilfenidat solüsyonu hazırlamada kullanılan manyetik karıştırıcı.....	32
Şekil 3.5: İşlem öncesi anestezi uygulaması.	34
Şekil 3.6: Üst çene genişletmesi için kullanılan sarmal yay (zemberek).....	35
Şekil 3.7: Deney esnasında ağzın açılması sağlayan alet.....	35
Şekil 3.8: Dişlerde yapılan aşındırma ve genişletme apareyinin yerleştirilmesi	36
Şekil 3.9: Genişlemiş olan premaksilla.....	36
Şekil 3.10: Pekiştirme apareyinin hazırlanması ve tatbiki	37
Şekil 3.11: Hızlı üst çene genişletmesi sonrası okluzal röntgen kayıtları.....	37
Şekil 3.12: Çalışma sonunda disseke edilmiş maksilla.	38
Şekil 3.13: Mikro BT ile ölçüm yapılan ROI alanı	40
Şekil 3.14: Histolojik kesitlerin hazırlanması	41
Şekil 4.1: HÜÇG ve pekiştirme döneminde grupların ağırlık (g) değişimlerinin grafiksel karşılaştırılması	46
Şekil 4.2: Premaksiller suturda oluşan yeni kemiğin Mikro BT görüntüleri	47
Şekil 4.3: HÜÇG sonrası oluşan yeni kemiğin Mikro BT görüntüleri	48
Şekil 4.4: Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin yapıldığı ROI alanı	48
Şekil 4.5: Osteoblast skorlama değerlerinin grup içi dağılımları.....	53
Şekil 4.6: Osteoklast skorlama değerlerinin grup içi dağılımları.....	53
Şekil 4.7: İnflamatuar hücre yoğunluğu skorlama değerlerinin grup içi dağılımları	54
Şekil 4.9: Fibröz kallus formasyonu skorlama değerlerinin grup içi dağılımları	58

Şekil 4.10: Proksimal osteotomi birleşimi skorlama değerlerinin grup içi dağılımları ...	59
Şekil 4.11: Distal osteotomi hattı skorlama değerlerinin grup içi dağılımları	60
Şekil 4.12: Yeni kemik oluşumu skorlama değerlerinin grup içi dağılımları	60
Şekil 4.13: Korteks remodeling skorlama değerlerinin grup içi dağılımları.....	61
Şekil 4.14: Kemik iliği değişikliği skorlama değerlerinin grup içi dağılımları	61
Şekil 4.15: Histomorfometrik kesitler (Hematoksilen-Eozin)	62
Şekil 4.16: Grup 1'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Hematoksilen-Eozin, X40)	63
Şekil 4.17: Grup 1'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Masson's Trichrome, X40)	63
Şekil 4.18: Grup 2'ye ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Hematoksilen-Eozin, X40)	64
Şekil 4.19: Grup 2'ye ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Masson's Trichrome, X40)	64
Şekil 4.20: Grup 3'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Hematoksilen-Eozin, X40)	65
Şekil 4.21: Grup 3'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Masson's Trichrome, X40)	65
Şekil 4.22: Grup 4'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Hematoksilen-Eozin, X40)	66
Şekil 4.23: Grup 4'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Masson's Trichrome, X40)	66

TABLÖLAR

Tablo 3.1: Deney protokolü	29
Tablo 3.2: Mikro BT analizinde kullanılan bilgisayar yazılımları ve görev tanımı	39
Tablo 3.3: Osteoblast ve Osteoklast Sayısı	41
Tablo 3.4: Kapiller Sayısı ve İnflamatuar Hücre Yoğunluğu Skörlama	42
Tablo 3.5: Freidman Histolojik Skörlama Sistemi	42
Tablo 4.1: Deney gruplarında HÜÇG periyodu sonrası üst keser dişlerin mezyal kenarları arasındaki diastema miktarı	44
Tablo 4.2: HÜÇG başlangıcı (T0), HÜÇG periyodu bitimi (T1) ve pekiştirme periyodu (T2) sonrasında gruplara ait ağırlık ölçüm değerleri ve Post-Hoc karşılaştırmaları	46
Tablo 4.3: Mikro BT verilerine göre gruplara ait kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi ve yüzdelik kemik hacmi değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması	49
Tablo 4.4: Mikro BT verilerine göre gruplara ait kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi ve yüzdelik kemik hacmi değerlerinin Post-Hoc karşılaştırılması	50
Tablo 4.5: Gruplara ait histomorfometrik skörlama değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması	51
Tablo 4.6: Gruplara ait histomorfometrik skörlama değerlerinin Post-Hoc karşılaştırılması	52
Tablo 4.7: Friedman histolojik skörlama değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması	56
Tablo 4. 8: Deney gruplarına ait Friedman histolojik skörlama değerlerinin Post-Hoc karşılaştırılması	57

TÜRKÇE ÖZET

MAKSİLLER SUTURAL GENİŞLETME YAPILAN RATLARDA FARKLI DOZLARDA UYGULANAN METİLFENİDATIN YENİ KEMİK OLUŞUMUNA ETKİSİ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan metilfenidat dopamin üzerindeki etkisi ile kemik metabolizmasını ve büyümeyi olumsuz etkileyebilmektedir. Çalışmamızın amacı, ratlarda sistemik olarak uygulanan metilfenidatın hızlı üst çene genişletmesi sonrası premaksiller suturda oluşan yeni kemik formasyonuna etkisini histomorfometrik ve radyolojik olarak değerlendirmektir.

Çalışmamızda 4 haftalık 32 adet erkek Wistar ratı kullanıldı. Ratlar; Grup 1 (yüksek doz metilfenidat), Grup 2 (düşük doz metilfenidat) ve Grup 3 (pozitif kontrol) grubu olarak 3 deney ve Grup 4 (negatif kontrol) grubu olarak rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. Metilfenidat içme suyunda çözünmüş şekilde günlük iki farklı dozda sistemik olarak uygulandı. Grup 1'e günlük 30/60 mg/kg metilfenidat, Grup 2'ye ise günlük 4/10 mg/kg metilfenidat 87 gün boyunca verildi. Grup 3'e deney başlangıcından itibaren 70 gün boyunca işlem yapılmadı. Deney süresince Grup 4'e ise hiçbir müdahalede bulunulmadı. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'deki deneklere 71. günde hızlı üst çene genişletmesi işlemine başlandı ve 5 günlük üst çene genişletmesinden sonra 12 gün boyunca retansiyon uygulandı.

Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis, Tek yönlü ANOVA, Tekrarlı Öçümler ANOVA testi ve %95 güven aralığı kullanıldı.

Grup 4'ün kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, yüzdellik kemik hacmi ve trabeküler kalınlık değeri diğer gruplardan istatistiksel olarak fazla bulunmuştur. Trabeküler sayı değeri ise en yüksek Grup 2'de en düşük ise Grup 4' de bulunmuştur. Grup 1, 2 ve 3 arasında kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, yüzdellik kemik hacmi, trabeküler kalınlık ve trabeküler sayı değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.

Grup 3'ün osteoblast sayısı, kapiller sayısı, fibröz kallus formasyonu, proksimal osteotomi birleşimi, distal osteotomi hattı, yeni kemik formasyonu, korteks remodeling ölçüm sonuçları diğer gruplardan istatistiksel olarak fazla bulunmuştur ($P<0,05$). Hiçbir grupta kemik iliği değişikliğine rastlanmamıştır, deney grupları arasında en yüksek osteoklast sayısı Grup 2 ve Grup 3 de, inflamatuvar hücre yoğunluğu ise en yüksek Grup 1 de bulunmuştur. Grup 4'ün osteoklast sayısı hariç bütün ölçüm sonuçları ise diğer gruplardan az bulunmuştur.

Ratlarda yüksek dozda metilfenidat kullanımının, hızlı üst çene genişletmesi sonrasında premaksiller suturda oluşan hücresel aktiviteye etkisi vardır. Metilfenidat, hızlı üst çene genişletmesi yapılan gruplarda premaksiller suturda yeni kemik oluşum sürecinde hücresel aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmakta, kemik mineral yoğunluğunda ise azalma olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Metilfenidat kullanan hastalarda hızlı üst çene genişletmesine başlamadan önce multidisipliner bir çalışma ile ilaç kullanımı ertelenmeli veya klinik dozlarda azaltma yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Hızlı üst çene genişletmesi, Metilfenidat, Rat, Yeni kemik oluşumu.

SUMMARY

EFFECT OF METHYLPHENIDATE WITH DIFFERENT DOSES ON NEW BONE FORMATION IN MID PALATAL SUTURE AFTER RAPID MAXILLARY EXPANSION IN RATS

It has been claimed that Methylphenidate which is used in the treatment of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) has a negative effect on growth and bone metabolism with its different mechanisms and its effect on dopamine. The aim of our study is to evaluate both histomorphometric and radiologically the effects of systemically applied methylphenidate on the new bone formation on premaxillary sutures after rapid maxillary expansion in rats.

Thirty-two 4 week-old male Wistar rats are selected for our study and they were randomly divided into 4 equal groups. Group 1 is high-dose methylphenidate, Group 2 is low-dose methylphenidate, Group 3 is the positive control, and Group 4 is the negative control. Methylphenidate is applied systemically on two doses by dissolving it in the drinking water of the rats daily. 30-60 mg/kg Methylphenidate was administered to the Group 1 and 4-10 mg/kg Methylphenidate was administered to the Group 2 for 87 days. The Group 3 wasn't treated with any appliance in the first 70 days of the experiment. The Group 4 was not treated with any substance or appliance. At the 71st day, rapid maxillary expansion was started in all groups except Group 4. After the 5 day expansion and 12 day retention period, all rats were sacrificed.

Kruskal-Wallis, One-way ANOVA, Repeated Measures ANOVA tests, and 95% confidence interval were used in the statistical analysis of the data.

The bone mineral density, bone volume, percent bone volume, and trabecular thickness values of Group 4 were found higher than the other groups which were statistically significant. Amongst the trabecular number, Group 2 was the highest and Group 4 was the lowest. When the bone mineral density, bone volume, percent bone

volume, trabecular thickness and trabecular number values were compared, there was no statistical significance between the Groups 1, 2, and 3.

The number of osteoblasts, the number of capillaries, the fibrous callus formation, proximal osteotomy union, distal osteotomy line, new bone formation, and cortex remodeling values were found higher in Group 3. This was statistically significant ($p < 0,05$). No bone marrow changes were observed in any of the groups. Amongst the experimental groups, the highest number of osteoclast was found in Group 2 and 3 and the highest inflammatory cell density was observed in Group 1. All the evaluation values of Group 4 except for the number of osteoclasts were found to have lower levels than the other groups.

High-dose methylphenidate has an effect on the cellular activity on premaxillary suture after rapid maxillary expansion. In the experimental groups in which methylphenidate was applied, there is a statistically significant decrease in cellular activity in the process of new bone formation on premaxillary suture. However, even there was a decrease in bone mineral density, intergroup comparisons showed no statistical significance. In patients using methylphenidate, clinicians should discontinue the drug use or lower the doses before starting the rapid maxillary expansion.

Keywords: Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), Methylphenidate, New bone formation, Rapid maxillary expansion, Rat.

1. GİRİŞ

İskeletsel üst çene darlığı sık karşılaşılan kraniofasiyal bozukluklardan birisidir. Literatürde farklı araştırmalarda üst çene darlığının görülme sıklığı %2 ile %23 arasında rapor edilmiştir. (da Silva Filho Santamaria Jr ve ark., 2007; Infante, 1976; Kerosuo ve ark., 1991; Kuroi ve ark., 1992; Kutin ve ark., 1969; R Moyers, 1966; Thilander ve ark., 2002; Thilander ve ark., 1984).

Hızlı üst çene genişletmesi (HÜÇG) iskeletsel üst çene darlığının en sık kullanılan tedavi yöntemlerindedir. HÜÇG midpalatal sutur boyunca genişleme sağlayarak üst çenede ark uzunluğu ve genişliğini artırmak için kullanılır (A. J. Haas, 1961). HÜÇG uygulamasını takiben midpalatal suturda oluşan genişleme alanında yeni kemik formasyonunun oluşması beklenmektedir.

Hızlı üst çene genişletmesi sonrası üst çene ve genişletmeden etkilenen komşu yapılar, genişleme öncesi hallerine dönme eğilimindedir. HÜÇG sonrası oluşabilecek nüksün nedenlerinden birisi midpalatal suturda yeterli miktarda yeni kemik oluşmamasıdır (Nicholson ve ark., 1989). HÜÇG sonrasında uzun süreli pekiştirme uygulamaları ise nüks riskini azaltmasına rağmen bazı olumsuzluklara neden olmakta ve hasta konforunu azaltmaktadır.

HÜÇG'den sonra midpalatal suturda yeni kemik oluşumunu ve kalsifikasyonu teşvik etmek, çevre doku bileşenleri tarafından üretilen retraksiyon kuvvetlerine karşı direnç sağlayacaktır. Böylece üst çenenin stabilitesi korunarak, üst çenede genişleşme sonrası pekiştirme süresi önemli ölçüde kılacak ve nüks riski de azalacaktır (Zhao ve ark., 2015).

HÜÇG sonrası midpalatal suturda yeni kemik oluşumunu ve mineralizasyonu hızlandırıp, nüks oranını ve pekiştirme süresini azaltmak için farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla sutur bölgesine lazer ile biostimülasyon uygulanması (Saito ve ark., 1997), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) enjeksiyonu (Sawada ve ark., 1996), lityum uygulaması (Ten Cate ve ark., 1977), sutura paratroid hormon uygulaması (Yi ve ark., 2019) yapılmıştır. Literatürde üst çene genişletmesi ile ilgili olarak kemik iyileşme hızını

artırmaya yönelik çalışmalar ön plana çıkmakta, kemik yapım hızını olumsuz etkileyen farmakolojik ajanlar ile ilgili çalışmalara ise daha az sayıda rastlanılmaktadır (Alikhani ve ark., 2019).

Çocuklarda sık teşhis edilen gelişimsel ve davranışsal psikopatolojilerden biri olan Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun (DEHB) tedavisinde metilfenidat kullanılmaktadır. Metilfenidat, nöradrenerjik yol ile katekolaminlerin geri alımını bloke ederek dopamin üzerinden santral etkisini gösterir (D. J. Safer ve ark., 2000).

Metilfenidat gibi stimülan ilaçların; iştahın baskılanması, dopamin üzerine etkisi ile büyüme hormonu salınımını baskılanması ve kıkırdak doku büyümesinin yavaşlatılması gibi etkileri bulunmaktadır (Efron ve ark., 1997; Faraone ve ark., 2008). DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidatın en sık rastlanan yan etkilerinden biri de iştah kaybı ve vücut ağırlığında azalmaya bağlı büyüme geriliğidir (Yalcin ve ark., 2014).

DEHB tanısı konulan ve metilfenidat kullanan hastaların yaş aralığı (Turgay, 1994) ile ortodontik tedavilerin en fazla uygulandığı yaş aralığı yaklaşık olarak aynı döneme rastlamaktadır (Önal ve ark., 2009). Metilfenidatın kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri, kemikte iyileşme sürecini ve dolayısıyla iskeletsel kökenli ortodontik anomalilerin tedavi süreçlerini olumsuz etkileyebilir. Bu doğrultuda değerlendirildiğinde literatürde metilfenidatın, HÜÇG sonrası midpalatal suturda yeni kemik formasyonuna etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle çalışmamız literatürde yapılan ilk çalışma olma özelliğine sahiptir.

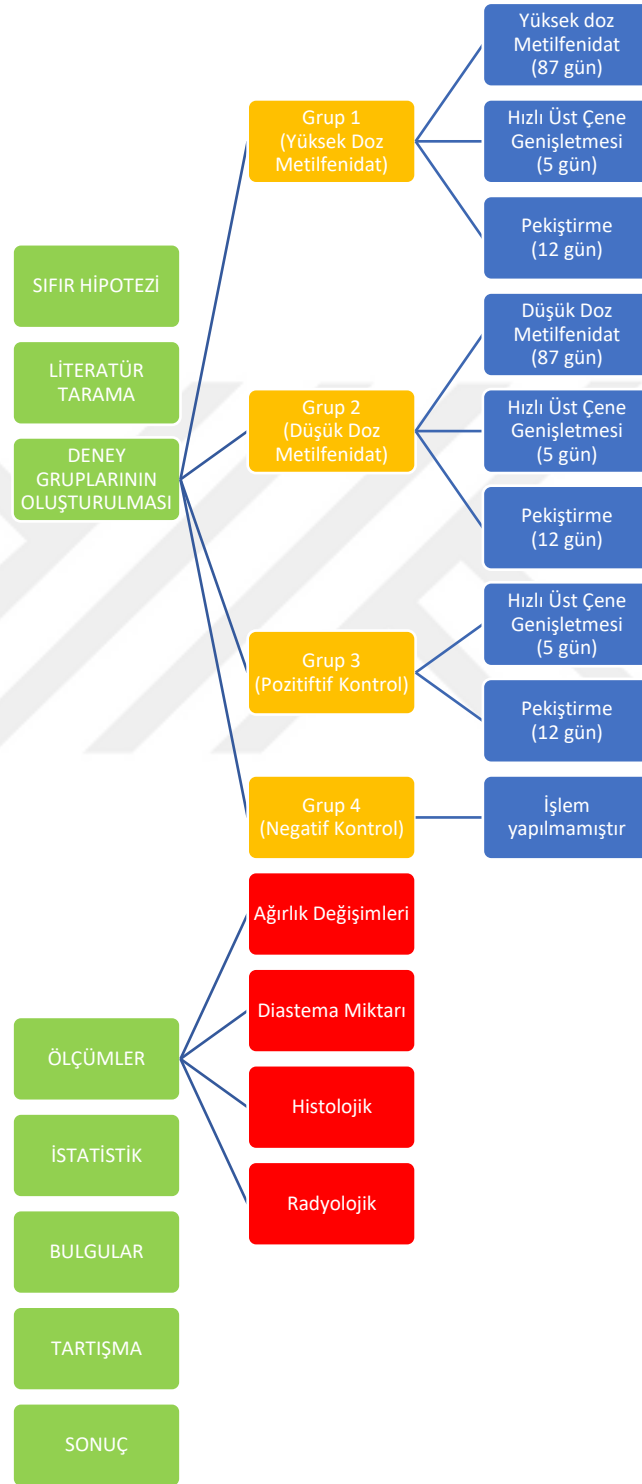
Bu çalışmadaki amacımız; DEHB tanısı konulmuş ve aynı zamanda ortodontik tedavi gören hastalarda kullanılan metilfenidatın kemik iyileşmesine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızın sıfır hipotezi aşağıdaki gibi kurgulanmıştır;

“Ratlarda metilfenidat kullanımının hızlı üst çene genişletmesi sonucunda premaksiller suturdaki yeni kemik formasyonuna etkisi yoktur”.

Hipotezin testi amacıyla ratlara kontrollü deneysel bir çalışma ile metilfenidat verilerek HÜÇG uygulanmış, premaksiller suturda yeni kemik yapısında oluşan histomorfometrik ve radyolojik değerlerdeki değişimler incelenmiştir.

Çalışmamızın akış şeması Şekil 1.1’de şematize edilmiştir.



Şekil 1.1: Çalışmanın akış şeması

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Okluzyon ve Malokluzyon

İdeal okluzyon; dişlerin dental ark üzerinde (intramaksiller) ve okluzyonda (intermaksiller) iken optimum anatomik pozisyonda olmasıdır. Malokluzyon, dental anomalileri ve ideal okluzyondan sapmayı ifade eden okluzal özellikleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Malokluzyon, dişlerin psikososyal etkisinden kaynaklı olarak görünüm ve fonksiyon açısından ağız ve diş sağlığı yaşam kalitesini etkileyebilir (Littlewood ve ark., 2019). Malokluzyon diş çürüğü, travmatik diş yaralanmaları ve temporomandibular eklem (TME) problemleri riskini artırır ve periodontal sağlığı da olumsuz etkiler (Walther, 1967). Günümüzde malokluzyon kavramı dişsel ve iskeletsel olarak ayrılmıştır. 1889 yılında Angle tarafından sagittal yönde birinci üst ve alt büyük azı dişler arasındaki kontak ilişkisi referans alınarak ilk malokluzyon sınıflaması yapılmıştır (Hummel, 1934).

Malokluzyonlar diş çürüğü ve periodontal hastalıktan sonra üçüncü sırada yer alan başlıca ağız sağlığı sorunlarından biridir (Ahammed ve ark., 2013). Genetik, çevresel ya da her iki faktörün kombinasyonu ile birlikte olumsuz ya da zararlı oral alışkanlıklar gibi çeşitli yerel faktörler malokluzyonlara neden olabilir (Littlewood ve Mitchell, 2019).

Alt ve üst çene kemiklerinin birbirleriyle ve kafatası ile ilişkilerinin bozulması sonucu dentofasiyal yapıda görülebilen normalden sapmış durumlar (anomaliler); ön-arka (sagittal), yatay (transversal) ve dik (vertikal) yönde olabilmektedir. Alt ve üst çene geriliği sagittal yön, açık ve derin kapanış vertikal yön ve üst çene darlığı ise yatay yöndeki iskeletsel kökenli ortodontik anomalilere örnek verilebilir (Mustafa Ülgen, 2000).

Yatay yön anomalisi olan üst çene darlığı ve buna eşlik eden arka çapraz kapanış, ortodonti pratiğinde en sık rastlanan malokluzyonlardan birisidir (McNamara, 2000).

2.2. Üst Çene Darlığı

Normal bir okluzyonda üst çene diş kavsi, alt çene diş kavsini uzayın her yönünde kutu kapağı gibi örtmektedir (M Ülgen, 2010). Bu durum haricinde üst çene bukkal tüberküllerinin antagonist alt çene dişlerin bukkal tüberküllerinin daha da lingualinde konumlandığı alt veya üst dişlerin transvers yöndeki anormal ilişkisi arka çapraz kapanış olarak tanımlanmıştır (Marshall ve ark., 2005; RE Moyers, 1988; M Ülgen, 2010). Üst çenedeki daralma, dişsel veya iskeletsel olabileceği gibi, her ikisinin kombinasyonu şeklinde de ortaya çıkabilir (Bishara ve ark., 1987).

Üst çene darlığı tek taraflı veya çift taraflı formda bulunabilir (Kennedy ve ark., 2005). Yatay yöndeki uyumsuzluk dental arkın her iki tarafında meydana geldiğinde, çift taraflı çapraz kapanış olarak sınıflandırılır. Dental arkın sadece bir tarafı olduğunda ise tek taraflı çapraz kapanış olarak sınıflandırılır. Arka çapraz kapanış dar üst çene veya anormal geniş alt çene kaynaklı olabilir (A. Haas, 1980).

Arka çapraz kapanış çoğunlukla tek taraflıdır ve dişsel, iskeletsel ve fonksiyonel olarak üç farklı tipte gözlenebilir (Thilander ve ark., 2011).

Dişsel çapraz kapanış üst çenede iskeletsel olarak darlık olmaksızın lokal faktörlere bağlı olarak tek bir diş ya da diş grubunun alveol kemiği içinde yer değiştirmesi ile meydana gelir. Dişsel çapraz kapanışta genel olarak üst çene arka bölge dişleri palatinale doğru eğimlidir (M Ülgen, 2010).

İskelet çapraz kapanış ise aşağıdaki üst-alt çene kombinasyonlarından birinden kaynaklanabilir (Allen ve ark., 2003):

1. Dar üst, normal alt çene,
2. Normal üst, geniş alt çene,
3. Dar üst, geniş alt çene.

Üst çenenin hafif düzeyde çift taraflı olarak daralması sonucu ağzın kapanması esnasında okluzal çatışmalar nedeniyle alt çene fonksiyonel olarak çapraz kapanış yönünde kayar. Alt çenenin fonksiyonel olarak kaymasına bağlı çapraz kapanış çoğunlukla tek taraflı olarak oluşur (Leonardi ve ark., 2018). Tek taraflı arka çapraz kapanış vakalarında üst ve alt çenenin yatay yöndeki iskelet uyumsuzluğunun şiddeti, çift

tarafli arka çapraz kapaniş vakalarına göre daha azdır. Fonksiyonel apraz kapaniş vakalarında alt çenenin dönerek kapanması sonucu, genellikle çapraz kapaniş tarafında kısmi veya tam ünite sınıf II ilişki görülürken diğer tarafta ise sınıf I ilişki görülür (Kennedy ve Osepchook, 2005).

Dişsel ve fonksiyonel st çene darlığı süt ve karışık dişlenme döneminde basit girişimler ve hareketli aygıtlar ile tedavi edilebilirken, iskeletsel st çene darlığının tedavisi daha karmaşık ve zordur. Ayrıca iskeletsel st çene genişletmesi sonrası nüks ihtimali daha fazladır ve nüks; darlığın etiyolojisinden tedavi yöntemine kadar birçok faktöre bağlıdır.

2.3. st ene Darlığının İnsidansı ve Etyolojisi

Literatürde farklı araştırmalarda arka çapraz kapaniş görülme sıklığı %2 ile %23 arasında rapor edilmiştir. (da Silva Filho Santamaria Jr ve ark., 2007; Infante, 1976; Kerosuo ve ark., 1991; Kurol ve Berglund, 1992; Kutin ve Hawes, 1969; R Moyers, 1966; Thilander ve Lennartsson, 2002; Thilander ve ark., 1984). Ülkemizde yapılmış olan farklı çalışmalarda çapraz kapaniş sıklığı %2,7 ile %15,6 arasında bulunmuştur (Başçıfti ve ark., 2002; Gelgr ve ark., 2007; Gungor ve ark., 2016; Sandikiolu ve ark., 1997).

Arka apraz kapaniş etiyolojisi, dental, iskelet ve sinir kas yapısı fonksiyonel bileşenlerin herhangi bir kombinasyonunu içerebilir (Kennedy ve Osepchook, 2005). Etiyolojik faktörlerin aralıklı yada sürekli, kısa veya uzun olması anomalinin şiddetini belirlemektedir (Mustafa lgen, 2000). st çene gelişimindeki bozulma nedeniyle, st veya alt çenenin asimetrik büyümesi ya da kaide genişliklerinde uyuramazlık ile çapraz kapanişin oluşmasına neden olur. Arka apraz kapanişin gelişiminde parmak emme, anormal yutma alişkanlıkları, adenoid dokular veya burun alerjilerinin neden olduğu st solunum yolu problemleri, persiste süt dişleri veya süt dişlerinin erken kaybı, çapraşıklık, palatal yarık, genetik, ark boyutu yetersizlikleri, diş anatomisinde anormallikler veya erüpsiyon bozuklukları, oral kötü alişkanlıklar, travma, iatrojenik nedenler, büyüme dönemlerinde gözlenen ağız solunumu ve TME problemleri rol oynayabilir (Allen ve ark.,

2003; Hannuksela ve ark., 1987; Sten Linder-Aronson, 1970; Melsen ve ark., 1979; RE Moyers, 1988; Thilander ve ark., 1984). Genetik faktörlerin de etkisiyle birlikte kalıtsal hastalıklar ve bazı sendromlarda üst çenede yatay yönde darlık oluşturabilmektedir (RE Moyers, 1988; Mustafa Ülgen, 2000).

Parmak emme esnasında yanak kaslarının arka dişlerin bukkal yüzeyine uyguladığı basınç, dilin aşağıda konumlanmasından dolayı dengelenemez ve arkada yatay yönde darlık oluşur. Bununla birlikte dudak ısırma, dil itimi, dudak ve dil emme alışkanlıkları, tırnak yeme, yüz üstü uyuma, kalem gibi cisimlerin ısırılması gibi bazı kötü alışkanlıklarda arka çapraz kapanış neden olabilmektedir (Graber ve ark., 2012; RE Moyers, 1988; Odont, 2001; Pinkham ve ark., 1994; Mustafa Ülgen, 2000).

Hava yolu tıkanıklığı nedeniyle yapılan ağız solunumu, dudak yetersizliğine, dilin ağız tabanında konumlanmasına ve dikey yüz yüksekliğinin artması gibi postural değişikliklere yol açar (Sousa ve ark., 2005).

Bazı araştırmacılar, süt dişlenme döneminde emme alışkanlıklarının ve çocukluk çağında görülen kronik solunum yolu hastalıklarının tedavisi sonrası arka çapraz kapanışın kendiliğinden düzelebileceğini bildirmiştir (Egermark-Eriksson ve ark., 1990; Thilander ve ark., 1984). Linder-Aronson ve ark. (1979b), burun solunumu problemleri olan hastalarda sıklıkla üst çene darlığı mevcut olduğunu ve burunla ilgili problemlerin erken tanı ve tedavisi sonucu üst çene darlığının kendiliğinden düzelebileceğini ifade etmiştir. Ricketts (1968), büyümüş tonsil veya adenoidler nedeniyle burun solunumu zorlaştığı “Respiratuvar Obstrüksiyon Sendromu”na bağlı olarak dil itimi, açık kapanış ve arka çapraz kapanış gibi anomalilerin oluştuğundan bahsetmiştir.

Ağzın açılmasıyla birlikte buksinatör kas üst çene küçük azı ve büyük azı dişler üzerine lingual yönde kuvvet uygular. Bu uygulanan kuvvet dil tarafından yeterince desteklenmezse damak ve üst dental arkta belirgin daralma başlar. (Grippaudo ve ark., 2016). Ağız solunumu yapan bireylerde ağız içi basıncın azalması ve bununla birlikte yanak kasları tarafından üst çeneye uygulanan basınç sonucu üst çenede daralma gözlenebilir (Mustafa Ülgen, 2000).

Yarık damaklı kişilerde üst çenenin büyümenin bozulması, sıklıkla ön çapraz kapanış ve tek-çift taraflı arka çapraz kapanış ile ilişkili burun ve üst çene yapılarının

sagittal olarak geride konumlanmasına yol açar. Bu durumlarda, tedavi genellikle HÜÇG gibi ortopedik prosedürleri içerir (Trindade-Suedam ve ark., 2016).

Thilander ve ark. (2011) tek taraflı arka çapraz kapanış ile TME eklem bozuklukları arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. TME fonksiyon bozukluğu ve arka çapraz kapanış insidansının yaşla birlikte arttığı düşünülürse bu durum ortodontik tedavi planlaması için önem arz etmektedir.

2.4. Üst Çene Darlığının Tedavisi

Kemik ve kıkırdakların mekanik strese tepki verme kabiliyeti birçok ortopedik ve ortodontik tedavinin temelini oluşturur. Ortodontik anomaliler daha çok; doğum öncesi veya doğum sonrası hayatta, etyolojik faktörlerin etkisiyle büyüme ve gelişimin bozulması sonucu meydana gelmektedirler. İskeletsel kökenli anomalilerin yalnız ortodontik olarak tedavi edilebilmesi; ancak büyüme ve gelişim döneminde, birtakım aygıtlarla çocuğun büyüme ve gelişimi yönlendirilerek mümkün olabilir. Yani büyüme ve gelişim tedavi için kullanılmaktadır. HÜÇG yatay yönde dar olan üst çenenin tedavisinde en çok kullanılan yöntemdir. (William R Proffit ve ark., 2006; Mustafa Ülgen, 2000).

Üst çenede transvers darlığın iskeletsel mi dental mi olduğuna karar vermek için dikkat edilecek unsurlar; arka dişlerin angulasyonu, çapraz kapanışın şiddeti, damak kubbesinin morfolojisidir (Rakosi ve ark., 2010).

Üst çene apikal kemik kaidesi genişliği ve damak kubbesi derinliğinin normal olduğu durumlarda eğer mevcut dentisyondaki büyük azı dişler linguale tipping yapmışsa dental genişletme uygulanabilir. Bu durumun aksi olarak apikal kemik kaidesinde darlık, damak kubbesi derinliğinde artış ve büyük azı diş angulasyonlarının normal olduğu durumlarda ise midpalatal suturanın açılmasıyla apikal kemik kaidenin genişletilmesi gerekmektedir (W. R Proffit ve ark., 2013; M Ülgen, 2010).

Hızlı üst çene genişletmesi (HÜÇG) gibi ortopedik bir prosedürün etkinliğini değerlendirirken, klinik bakış açısıyla birkaç durumu göz önünde bulundurmak gerekir:

- Uyumsuzluk için düzeltilmesi gereken miktar,

- Dentoalveoler ve iskelet değişiklikler arasındaki fark,
- Tedavi zamanlamasının tedavi sonucuna etkisi (Baccetti ve ark., 2001).

Günümüzde üst çenenin iskeletsel genişletmesi için kullanılan yöntemler; hızlı üst çene genişletmesi (HÜÇG), yavaş üst çene genişletmesi (YÜÇG), yarı hızlı üst çene genişletmesi (YHÜÇG), cerrahi destekli hızlı üst çene genişleme (SARPE) yöntemi ve mini vida destekli üst çene genişletmesi yöntemidir (MARPE). (Agarwal ve ark., 2010; Barrabé ve ark., 2018; K.-J. Lee ve ark., 2010; JR Mew, 1977; John Mew, 1983) .

Yatay yönde darlık bulunan üst çenenin tedavisi için, 1 ile 4 haftalık zaman aralığında hızlı genişletme, 2 ile 6 aylık zaman aralığında, yavaş genişletme uygulanabilir. (Bishara ve Staley, 1987). Üst çene arkının genişlemesi ile okluzal interferanslar ve fonksiyonel kayma ortadan kaldırılır. Yavaş üst çene genişletmesi, süt dişlenme veya erken karma dişlenme dönemlerinde kullanılabilir (Kennedy ve Osepchok, 2005).

Mew (1977), “Bioblock” ismini verdiği vidalı müteharrik bir aparey ile haftalık 1–1,5 mm'lik genişletme yapmış ve bu uygulamaya “yarı hızlı üst çene genişletmesi” olarak tanımlamıştır. Bu genişletme prosedürünün hızlı üst çene genişletmesine göre daha fizyolojik olduğunu belirtmiştir. İseri ve ark. (2004), “Yarı Hızlı Üst Çene Genişletmesi” olarak literatüre tanıttıkları genişletme tekniğinde, genişletme başlangıcı ile sutural açılma gerçekleşene kadar ki zaman aralığında günde iki çeyrek tur (0,4 mm), sonrasında ise haftada 3 çeyrek tur (0,6 mm) genişletme yapmışlardır. Bu yöntem sonucunda daha yavaş kuvvetlerle daha fizyolojik ve kalıcı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Hızlı üst çene genişletmesi iskeletsel üst çene darlığı durumunda uygulanır. Üst çenenin sağ ve sol yarıları birbirinden günde yaklaşık 0,5 milimetrelik bir hız ile ayrılarak iki yarı arasında kalan suturda gerilme ve kemik yapımı sayesinde kemik hacminin artması amaçlanır. Elde edilen genişletmenin ve tedavi sonundaki okluzyonun kalıcılığının sağlanması için de, yavaş genişletmede 1-3 ay, hızlı genişletmede ise 3-6 ay boyunca hareketli ya da sabit aygıtlarla pekiştirme (mevcut durumun korunması, sabitleme, pekiştirme) protokolü uygulanır (Bishara ve Staley, 1987; McNamaraa, 2000).

Cerrahi destekli hızlı üst çene genişleme (SARPE) ortodontik olarak genişletmenin mümkün olmadığı (iskeletsel olarak erişkin hastalarda) veya yeterli genişletme yapılamayan durumlarda tercih edilen bir tekniktir (Barrabé ve ark., 2018). SARPE için

apertura piriformisten pterygo-maksiller fissüre kadar uzanan çift taraflı maksiler osteotomi ile ön nazal spinada midpalatal osteotomi yapılmaktadır (N. J. Betts, 2016). Ameliyat sonrası protokoller araştırmacılar arasında değişmektedir ve aktivasyon oranları günde 0,25 ila 1 mm olarak uygulanmaktadır (Suri ve ark., 2008).

Cerrahi müdahale olmadan üst çenede genişleme elde etmek ve ayrılan kemiği konsolidasyonda tutmak için Lee ve ark. (2010), MARPE'yi tanıtmıştır. Ludwing B. (2008), dişlerden ankraj alınarak üst çene genişletmesi yapılacak bireylerde eksik dişlerin bulunması halinde, eksik olan dişlerin bulunduğu bölgelerde mini vidalardan destek alınarak genişletme yapılabileceğini belirtmiştir. Kök gelişimini tamamlamamış küçük azılarda veya farklı nedenlerden dolayı küçük azı ve kesici dişlerin ankraj olarak kullanılmadığı durumlarda üst çene genişletmesi için hybrid hyrax apareyinin kullanımı endikedir (Stahl ve ark., 2009).

2.5. Hızlı Üst Çene Genişletmesi ve Oluşan Değişiklikler

Üst çene genişletmesi ilk kez 1860 yılında Emerson C. Angell bir kız çocuğuna uygulaması ile literatüre girmiş (Haas, 1961), 1909 yılında Landsberger tarafından ise sutura palatina medianın ayrıldığı radyolojik olarak gösterilmiştir. (D. J. TIMMS, 1981). Üst çene genişletmesi Hass (1961), tarafından 1961 yılında kendi adını verdiği aparey ile tekrar tanıtılmış ve zaman içerisinde bu uygulama farklı apareylerle günümüze kadar devam etmiştir.

Kraniyofasiyal suturlar ve sinkondrozlar esnektir ve kemiklere göre daha az serttir. Suturlar dinamiktir ve farklı tiplerdeki mekanik uyarılara cevap verirler (Herring, 2008). Bu özelliklerden faydalanarak ortopedik-ortodontik tedavi ile birlikte uygulanan mekanik streslerle kraniyofasiyal sutur ve sinkondrozlardaki hücresel aktivite değiştirilerek büyüme uyarılabilir, durdurulabilir ya da büyüme yönü modifiye edilebilir (Yu ve ark., 2007).

Üst çene genişletmesi esnasında üretilen ortopedik kuvvetler, sadece midpalatal sutur üzerine etki etmekle kalmaz, aynı zamanda, nazomaksiller, zigomatikomaksiller,

zigomatikotemporal, pterigopalatin ve frontomaksiller gibi suturlarında etkiler. (Starnbach, 1964). Gardner ve ark. (1971), maymunlara üst çene genişletmesi sonrası tetrasiklin enjekte ederek ultraviyole ışık altında inceledikleri çalışmada, midpalatal sutur, üst çenenin infratemporal bölgesinde, sfenoid kemiğin büyük kanatlarında, zigomatik arkta, pterygoid plaklarda ve hamular proseslerde boya emiliminde belirgin bir artış olduğunu belirtmişlerdir.

Üst çene darlığının tedavisi ile iştirme, yutma ve burun solunumu üzerinde de olumlu etkiler elde edilecektir (Melsen, 1975). Erhamza ve ark. (Erhamza ve ark., 2018) yapmış olduğu çalışmada, hızlı üst çene genişletmesi yapılan hastalarda ağız kokusunda azalma olduğunu belirtmişlerdir.

HÜÇG aktivasyonu ile birlikte üst çene, frontonazal suturdaki dönme merkezi çevresinde yukarı yönde, palatin kemiğin pterigoid prosesindeki dönme merkezi çevresinde de arka yönde hareket eder.(A. J. Haas, 1961)

Genişleyen sutur, ön-arka düzlemde tepesi nazal kavitede, tabanı midpalatal suturda, ön-arka yönde ise tepe noktası arka nazal spinada, tabanı ön nazal spinada olan bir üçgen olarak tanımlanmıştır (Bell, 1982; A. J. Haas, 1961; Hicks, 1978; Wertz, 1970).

Üst çene genişletmesi yavaş hızlarda yapılırsa, alveoler kemiğin yeniden şekillenmek için uygun zaman elde edilir ve dişler bazal kemik üzerinde çok az etkilenecek veya hiç etkilenmeden basitçe dışa doğru eğilir. Eğer üst çene genişletmesi hızı, kemik metabolizması için gerekli süreden daha hızlı olursa, üst çene midpalatal sutur boyunca ayrılır. Uygun bir genişleme hızı haftada 2,5 mm'dir ve dişlerde devrilmeyi en aza indirmek için sert bir aparey kullanılır (D. Timms, 1984).

Mc Namara (2000), sınıf I ideal diş boyutu, ideal okluzyon ve daimi dişlere sahip bireylerde küçük azı dişleri arası genişliğin 36-39 mm, karışık dişlenme döneminde ise 33-35 mm olduğunu ve 31 mm den daha az olan bireylerde ise ortopedik veya cerrahi yardımlı bir genişlemeye ihtiyaç duyabileceğini belirtmektedir. HÜÇG ile üst çenede yapılacak genişleme miktarının üst sınırı bireyler arasındaki farklılıklar ve malokluzyonun şiddetine göz önünde bulundurularak 10 ila 12 mm olarak kabul edilir (Bishara ve Staley, 1987).

Hızlı üst çene genişletmesi esnasında çeyrek turluk vida aktivasyonunda ortalama 1,5-4,5 kg kuvvet oluştuğu ve kuvvetin zamanla birikmesiyle 9 kg.'a kadar ulaşabileceği bildirilmiştir (Isaacson ve Ingram, 1964; Isaacson Wood ve ark., 1964; Zimring ve ark., 1965). HÜÇG ile elde edilen her 1 mm'lik genişleme başına ark boyutunda 0.7 mm'lik artış sağlanır (Adkins ve ark., 1990). HÜÇG ile tedavi edilen hastalarda, üst çene 1 ile 2 mm aşağı ve ileri doğru yer değiştirir (A. J. Haas, 1965; Wertz, 1970).

HÜÇG ile yapılan genişletme ile üst çenenin ön ve alt bölgesinde oluşan genişleme miktarı arka ve superior bölgesine daha fazla olmaktadır (D. Timms, 1984). Garib ve ark. (2005), 7 mm'lik genişletme vidası ile yaptıkları HÜÇG araştırmasında, arka dişlerin bukkal tüberkülleri arasındaki genişleme miktarının vidanın genişleme miktarından daha fazla olduğunu, nazal taban seviyesindeki genişleme miktarının ise vida aktivasyon miktarının üçte biri kadar olduğunu belirtmişlerdir. Hass (1965), ise Proston'da 8 mm olan açılma miktarının palatinal süreçlerde 5.5 mm kadar olduğunu ifade etmiştir.

Genç hastalarda hızlı üst çene genişletmesi ile elde edilecek ortopedik etki, sutur yapısından dolayı daha kolay, etkili ve kalıcı olacağı birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (Baccetti ve ark., 2000; Hicks, 1978; McNamara, 2000; Pinkham ve ark., 1994; Mustafa Ülgen, 2000). Birçok çalışma, erişkinlerde midpalatal suturun ayrılmasına karşı oluşan direncin çoğunlukla, üst çene suturlarının kaynaşmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür (Ghoneima ve ark., 2011; Korbmacher ve ark., 2007; Melsen, 1975). Pubertal atılım öncesi tedavi edilen hastalar hem üst çenede hem de çevre yapılarında iskelet seviyesinde önemli düzeyde ve uzun vadede daha etkili değişiklikler gösterirler. Pubertal büyüme atılımı sonrası HÜÇG tedavisi uygulandığında, genişleme ile oluşacak adaptasyonlar iskeletsel seviyeden dentoalveoler seviyeye geçer. (Baccetti ve ark., 2001). Bishara ve ark. (1987), üst çene genişletmesi için en uygun yaşın 13 ila 15 yaş öncesi olduğunu ve erişkin hastalarda genişleme elde edilse bile sonuçlarının ve stabilitesinin öngörülemediğini belirtmiştir. Persson ve ark.(1977), ise 25 yaşına kadar midpalatal suturun % 5 lik kapanmama ihtimali olduğunu ve 25 yaşından önce cerrahisiz üst çene genişletmesi seçeneğinin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Erişkinlerde cerrahi desteği olmadan yapılan HÜÇG'nin potansiyel sınırlamaları ve komplikasyonları aşağıdaki gibi özetlenebilir (Handelman ve ark., 2000):

- İskeletsel genişletme sınırlıdır ve yalnızca dental genişleme için uygundur.
- Sonuçlar stabil değildir ve nüks yaygındır.
- Genişleme ile oluşacak anatomik dirençten dolayı ağrı, iskemi, ülserasyon ve aparey tarafından sıkıştırılan palatal dokunun şişmesi.
- Arka dişlerde zayıf ve dengesiz okluzyon oluşur.
- Dişlerin devrilmesi hem nükse hem de alt çenenin saat yönünde dönmesi ile açık kapanış ve yüz yüksekliğinin arttırmasına neden olur.
- Üst çene arka dişler alveol boyunca bukkal yönde yer değiştirerek diş eti çekilmesi, kemik kaybı ve kök rezorpsiyonuna yol açar.

2.5.1. Hızlı Üst Çene Genişletmesinin Endikasyonları

1. Dar üst çene kaide veya geniş alt çeneye sahip şiddetli üst çene darlığı bulunan hastalar,
2. Tek veya çift taraflı arka çapraz kapanış,
3. Ön-arka yönde düzensizlikler,
4. Hafif dereceli veya sınır iskeletsel Sınıf III yalancı Sınıf III malokluzyon bulunan hastalar,
5. Dudak damak yarığı sebebiyle daralmış üst çeneye sahip bireyler,
6. Üst çenede çapraşıklığı bulunan hastalarda ark uzunluğu artırmak amacıyla (Bishara ve Staley, 1987; Pooja ve ark., 2016),
7. Üst çene birinci büyük azı ve alt çene birinci büyük azı dişler ile küçük azı dişler arasındaki genişliğin 4 mm veya daha fazla uyuşmazlığı durumunda (Bishara ve Staley, 1987),
8. Karanlık bukkal koridorların azaltılıp gülümseme estetiğinin artırılması (McNamara ve ark., 2001),

9. Nazal direnci azaltarak burun solunumunu arttırmak (A. J. Haas, 1970; Hartgerink ve ark., 1987),
10. Alt çenede fonksiyonel kayma ve TME fonksiyon bozukluklarının önlenmesinde (Bell, 1982),
11. Uyku apnesi olan hastalarda apne-hipopne indeksi, hipopne obstrüktif indeksi ve uyarılma indekslerinde azalma sağlamak (Obstrüktif uyku apnesi sendromu semptomlarının azaltılmasında) (Villa ve ark., 2007),
12. Üst çenede öne hareket sağlamak için üst çenenin çevresel sutur bağlantılarını zayıflamak amacıyla (Baccetti ve ark., 1998; A. J. Haas, 1965, 1970),
13. Arka diş köklerinin palatinal yönde artmış olan aksiyel açıların düzeltilmesinde (McNamara ve ark., 2001),
14. Sınıf II ve sınıf III malokluzyona sahip bireylerde sagittal yöndeki anomalilerin düzeltilmesiyle arka bölgede yatay yönde anormal bukko-lingual ilişkinin oluşmasını önlemek amacıyla (A. J. Haas, 1961; McNamara ve ark., 2001; Wertz, 1970).
15. Üst çene darlığına bağlı olarak artmış olan ağız kokusunu azaltmak amacıyla (Erhamza ve Ozdiler, 2018).

Cerrahi destekli HÜÇG endikasyonları:

1. Üst çenenin yatay yöndeki yetersizliğine bağlı gülme esnasında tek ya da çift taraflı ve bukkal koridorlar varlığında,
2. Ortodontik üst çene genişletmesinin başarısız olduğu ve sutur direncini azaltılması gereken durumlarda,
3. Dudak damak yarıklı ve sendromlu ergen ve yetişkin hastalarda ortodontik tedavilerle kombine olarak üst çene genişletmesi ve distraksiyon osteogenezi uygulamalarında,
4. Burun solunumunun ve burun hacminin artırılmasında ortodontik tedavilerle kombine olarak uygulanır (Koudstaal ve ark., 2009).

2.5.2. Hızlı Üst Çene Genişletmesinin Kontrendikasyonları

Hızlı üst çene genişletmesinin kontrendike olduğu durumlar:

1. Kooperasyon sağlanamayan hastalar,
2. Tek dişin çapraz kapanışta olduğu durumlar,
3. Sistemik rahatsızlığı bulunan hastalar,
4. Midpalatal suturun kapanmış olduğu erişkin hastalar,
5. Şiddetli iskeletsel anomaliye sahip olduğu için ortognatik cerrahi ile tedavi edilmesi gereken hastalar,
6. Üst çene veya alt çene iskeletsel asimetrisi nedeniyle arka bölgede yatay yönde uyumsuzluk bulunan hastalar,
7. Ön-arka ve vertikal yönde şiddetli iskeletsel bozukluğu bulunan erişkin hastalar,
8. Ön açık kapanış, artmış alt çene düzlem açısı ve konveks profile sahip olan hastalar (Bishara ve Staley, 1987; Graber ve ark., 2012; Pooja ve ark., 2016).

2.6. Hızlı Üst Çene Genişletmesi Sonrası Stabilite ve Nüks

Ortodontik tedavinin temel amacı morfolojik olarak stabil, fonksiyonel ve estetik olarak uyumlu okluzyon elde etmektir. Bununla birlikte, tedavi sonuçları, malokluzyonun tipine ve şiddetine, tedavi yaklaşımı ve zamanlamasına, hastanın uyum ve büyümesine, sert ve yumuşak dokuların adaptasyonuna bağlı olarak değişebilir (Petrén ve ark., 2011).

Hızlı üst çene genişletmesi sonrası üst çene ve genişletmeden etkilenen komşu yapılar, genişleme öncesi hallerine dönme eğilimindedirler. Üst çene genişletmesi sonrasında 3. ayda radyolojik olarak normal görüntü elde edilmesine rağmen hayvan çalışmalarında hücrel hiperaktivitenin 6 aya kadar devam ettiği görülmüştür. Bu nedenle üst çene genişletme sonrası üst çene ve yüz bölgesinde oluşan baskı ve gerilimlerin azaltılması için uzun süre pekiştirme gereklidir (Donald J Timms, 1974). Da Silva ve ark. (2007), tomografik veriler üzerinde yapmış olduğu çalışmada HÜÇG sonrası midpalatal suturun kemikleşmesinin 8-9 aylık bir süreçte gerçekleştiğini bildirmiştir.

HÜÇG sonrası pekiştirme uygulanan 14 yaş ortalaması olan çocuklarda doğal büyüme, pekiştirme tamamlandıktan sonra görülen genişlemenin çok az bir kısmını oluşturur (%2). Bu nedenle 14 yaşından sonra büyük azı dişler arası genişlikte çok fazla bir artış beklenmez. (John Mew, 1983).

Hızlı üst çene genişletmesi esnasında 9 kg.'a kadar ulaşabilecek rezidüel kuvvetin pekiştirme döneminde ortalama 30-45 günlük bir süreçte zamanla azalarak sıfıra düştüğü belirtilmiştir (Isaacson ve Ingram, 1964; Isaacson Wood ve ark., 1964; Zimring ve Isaacson, 1965). Bu kuvvetler ile oluşan basınç, üst çene yapıları tarafından tolere edilemezse nüks görülebilir (Işeri ve ark., 1998).

Hicks (1978), üst çene genişletme sonrası sabit apareylerle yapılan pekiştirme ile %10 – 23 oranında, hareketli apareylerle yapılan pekiştirme ile %22 – 25 oranında ve hiç pekiştirme uygulanmazsa ilk 3 hafta da %45 oranında nüks meydana geleceğini belirtmektedir.

Wertz (1970) ve Isaacson ve ark. (1964), midpalatal sutur açıklığına karşı ana direncin suturun kendisinden kaynaklı olmadığını, etrafındaki sfenoid ve zigomatik kemik yapılarına bağlı olduğunu belirtmiştir. Chaconas ve ark. (1982), ayrıca sfenoid kemiğin pterygoid plakaları ve üst çene arasındaki füzyonun üst çene genişlemesi için sınırlayıcı bir faktör olduğundan bahsetmiştir.

Üst çene genişletmesi sonrası komşu suturlar ve çevre yumuşak dokularda oluşan direnç, midpalatal suturdaki yetersiz kemik formasyonu, hastanın yaşı, aparey tipi ve genişletme miktarı nüksü etkileyen sebepler olarak gösterilmiştir (McNamara ve ark., 2001; W. Proffit, 2013; Sarnäs ve ark., 1992). Üst çene genişletmesi sonrası dişlerin tüberkülleri arasındaki interdigitasyon ile oluşan okluzal kuvvetler, palatal mukozada oluşan gerilmeler ve genişletme esnasında bukkale tipping olan arka dişlerin başlangıç açılına dönmek için linguale eğilmeleri nüks nedenlerindedir (Muguerza ve ark., 1980).

Üst çene genişletme miktarı arttıkça pekiştirme süresinin artırılması da tavsiye edilmektedir (W. Proffit, 2013). Ayrıca üst çene genişletmesinin ardından nüks ve pekiştirme süresini azaltmayı amaçlayan, midpalatal suturda yeni oluşan kemik

formasyonun artırılması ve hızlandırılması ile ilgili de birçok çalışma mevcuttur (Saito ve Shimizu, 1997; Sawada ve Shimizu, 1996; Ten Cate ve ark., 1977; Yi ve ark., 2019).

Üst çene genişletmesi sonrası yanak kaslarında oluşan basınç 3 aya kadar devam etmektedir (Zimring ve Isaacson, 1965). Halazonetis ve ark. (1994), hızlı üst çene genişletmesi sonrası üst birinci büyük azı diş bölgesinde yapmış olduğu ölçümlerde, yanak kaslarında oluşan basıncın 3 katına çıktığını ve 3 aylık pekiştirme döneminde bile yanak kaslarında adaptasyon gelişmediği ve oluşan basıncın azalmadığını bildirmiştir. Küçükkeleş ve ark. (2003), üst çene genişletmesi esnasında üst birinci büyük azı ve kesici dişler bölgesinde dudak ve yanak basıncının arttığını, ancak pekiştirme dönemi 3. ayında ise basıncın azalarak başlangıç düzeyine ulaştığını belirtmiştir.

Bazı çalışmalarda ise uzun dönemlerde bile nüks olabileceği bildirilmiştir. Krebs (1964), HÜÇG'yi takip eden 4 ile 5 yıl boyunca ark genişliğinde bir azalma eğilimi olduğu bildirmiştir. Linder-Aronson ve ark. (1979a), HÜÇG sonrası 5 yıllık pekiştirme dönemi sonunda başlangıçta elde edilen genişlemenin sadece% 45'i korunduğunu belirtmiştir. Huynh ve ark. (2009), HÜÇG sonrası 2 yıl boyunca takip ettiği vakaların % 84'ün de başlangıçtaki genişlemenin % 33'ünün kaybolduğunu belirtmiştir.

Bazı araştırmacılar hızlı üst çene genişletmesi sonrası oluşabilecek nüksü göz önünde bulundurarak arka çapraz kapanışın aşırı düzeltme olarak düzeltilmesini önermektedirler (Hicks, 1978; John Mew, 1983; Sandikçiolu ve Hazar, 1997). Üst çene genişletmesi sonrası büyük azı dişler orijinal bukoklingual eğimine dönme eğiliminde olduklarını, aşırı düzeltme ile nüksün önlenebileceği belirtilmektedir (Handelman ve ark., 2000; Petrén ve ark., 2011). Büyük azı ve kanin bölgesinde oluşabilecek nüks miktarlarının azaltılması için 2-3 mm aşırı düzeltme tavsiye edilmektedir (N. Betts ve ark., 1995; Hicks, 1978).

Pekiştirme süresi ile ilgili olarak literatürde farklı araştırmacılar tarafından 5-7 hafta (Zimring ve Isaacson, 1965), 2-6 ay (A. Haas, 1980), 8 ay (Wertz, 1970), 5 ay (McNamara ve ark., 2001), 6 ay (Bishara ve Staley, 1987), 3-6 ay (D. J. Timms, 1981) gibi farklı süreler bildirilmektedir. Güncel olarak yapılmış sistematik bir derleme araştırmasının sonuçlarına göre; sabit veya hareketli apareylerle 6 ay pekiştirme yapılmasının, nüksten kaçınmak için yeterli olacağı bildirilmektedir (Costa ve ark., 2017).

2.7. Kemik Doku ve Remodeling

Kemik sertliği, dayanıklılığı, yenilenme ve onarım g¼c¼ ile karakterize, v¼cudun destekleyici bir dokusudur. Kalsifiye kemiğin yapısında ortalama %5 su, %25 organik matriks ve %70 inorganik madde (hidroksiapatit) bulunur.

Sert olmasına karşın kemik canlı, kan dolaşımı y¼ksek ve metabolik olarak aktif-dinamik bir dokudur. Kemik, yaşam boyunca, değişen biyomekanik kuvvetlere uyum sağlamak i¼in s¼rekli yeniden şekillenir. B¼ylece yaşlı ve hasarlı kemik dokuyu, daha g¼c¼l¼ kemikle değiştirerek yapısını korur. Fetal yaşamda iskelet oluştuktan sonraki d¼nemden itibaren t¼m yetişkinlik boyunca, normal yapının korunması ile eski ve mikro d¼zeyde hasar g¼ren kemiklerin uzaklaştırılması ve yerine yenisinin yapılması i¼in kemik dokuda yıkım ve yapım olaylarının dengeli bir şekilde devam etmesi durumu ise “yeni-den şekillenme” (remodeling) olarak adlandırılır. Yapım ve yıkımın latince homeostasis olarak da adlandırılan denge i¼erisinde s¼rd¼r¼ld¼đ¼ kemiğin boyutuna bağlı olarak yaklaşık 4 ile 10 yıl i¼erisinde kendini tamamen yenilediği varsayılabilir (İnsal ve ark., 2019; Kini ve ark., 2012; Korkusuz ve ark., 2011).

Kemikler iki bileşene sahiptir; kemik iliği alanları ile ¼evrelenmiř yoğun ve sert kortikal kemik ve kemik iliği alanlarına serpiştirilmiş uzantılar ve bu uzantıların meydana getirdiği petek yapısına benzer bir ağdan oluşan trabek¼ler kemiktir.

Kemik, destek h¼creler olan osteoblastlar ve osteositlerden, yeniden şekillenme h¼creleri olan osteoklastlardan, kollajen ve kollajen olmayan proteinlerin mineral olmayan matrisinde yer alan ve inorganik mineral tuzların biriktiği osteoidden oluşur.

Osteoblastlar, kemik iliği stromasının mezenkimal k¼k h¼crelerinden (osteoprogenit¼r h¼creler) oluşur ve kemik matriks sentezi ve mineralizasyonundan sorumludur. Osteositler, farklılaşmış osteoblastlardan meydana gelir ve kemik yapısını ve metabolizmayı destekleyen sinsitiyal aç i¼inde işlev g¼r¼r. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonundan sorumludur ve kemik iliğindeki hematopoetik k¼k h¼crelerden meydana gelir.

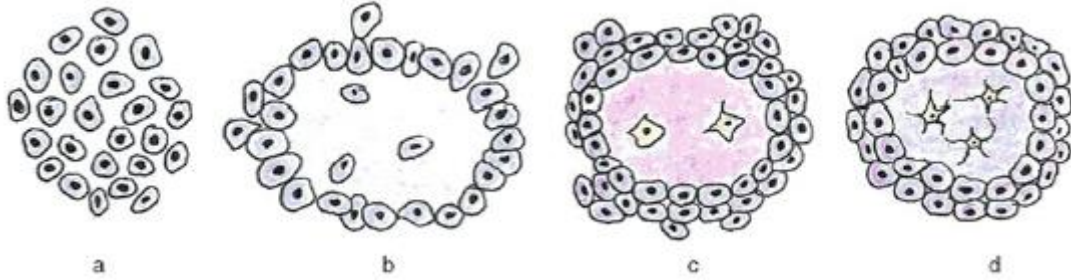
Ossifikasyon (veya osteogenez), osteoblast hücreleri tarafından gerçekleştirilen yeni kemik oluşturma sürecidir. Bu hücreler ve kemik matrisi, kemik oluşumunda rol oynayan en önemli iki faktördür. Sağlıklı kemiğin oluşum süreci iki şekilde gerçekleştirilir.

İntramembranöz kemikleşmede; öncelikle mezenşimal hücreler kümelenir ve bir ossifikasyon merkezi oluşturur. Bu mezenşimal hücreler, osteoblastlara farklılaşır. Osteoblastlar ise osteotidi ve hücre dışı bileşenleri salgılar. Sonrasında ise osteoid doku kalsifiye olarak asıl kemiği oluşturur. Son aşamada ise kümeleşen hücrelerin yüzeyinde periost şekillenir. Kafatası, klavikula ve mandibula gibi kemikler intramembranöz olarak şekillenir (Akpınar ve ark., 2019; İnsal ve Pişkin, 2019; Kini ve Nandeesh, 2012).

İntramembranöz kemikleşme aşamaları (Şekil 2.2);

1. Ossifikasyon merkezinin oluşumu
2. Kalsifikasyon
3. Trabeküllerin oluşumu
4. Periosteum gelişimi

Ayrıca metal plak ve vidalarla açık redüksiyon ve stabilizasyonla tedavi edilen kırıkların (bileşik kırıkları) iyileşme sürecinde de intramembranöz kemikleşme görülür.



Şekil 2.1: İntramembranöz kemikleşme

Mezenşimal hücrelerin birikimi. (b) Hücreler arasındaki amorf yapı ve kollajen ağı. (c) Mezenşimal kök hücrelerden dönüşen osteoblastların osteoid sentezi. (d) Osteoblastların oluşturduğu ilkel kemik dokusu, osteoidin kalsifikasyonu ve osteoblastların osteosite dönüşümü (Kini ve Nandeesh, 2012).

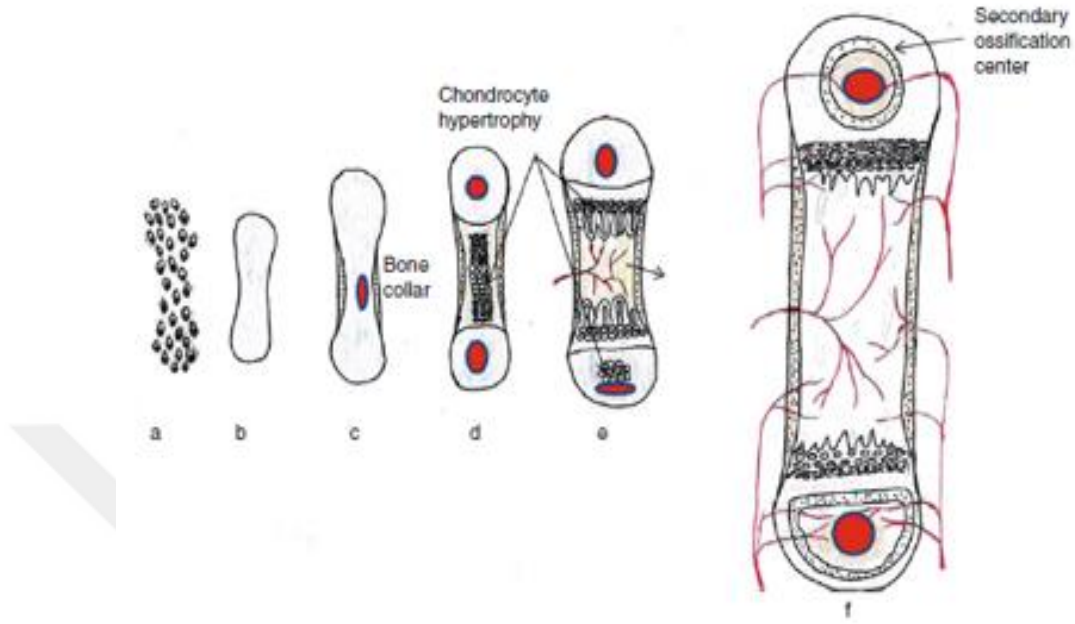
Endokondral kemikleşmede ise, mezenşimal hücreler kümelenir ve bu hücrelerden farklılaşan kondrositler hyalin kıkırdak matriksini oluşturmaya başlar. Kıkırdak hücreleri ekstrasellüler matriks üretir. Uzun kemiğin orta bölgesinde (diafiz merkezinde), üretilen bu matriks kıkırdak hücrelerinin etrafında zamanla kalsifiye olur. Bu alan primer ossifikasyon merkezidir. Matriksin kalsifiye olması ile kıkırdak hücrelerinin beslenmesini bozular ve kondrositler nekroz olur. Nekroz olan bu bölgede osteoblast ve osteoklastlar tarafından kaviteler oluşturulur ve buralarda damarlanmalar meydana gelir. Osteoblast ve osteoklastlar tarafından kalsifiye kıkırdak matriksi kemik iliği boşluğunun da bulunduğu trabeküler kemiğe dönüştürür. Sonrasında ise periost şekillenir. Doğum sonrasında ise uzun kemiklerin epifizinde yani uç kısımlarında benzer bir kemikleşme süreci ile sekonder ossifikasyon merkezleri oluşur. Primer ve sekonder ossifikasyon merkezleri arasında epifiz plağı oluşur. Bu şekilde uzun kemiklerin boyuna büyümesi sağlanır (Akpınar ve Özyalvaç, 2019; İnsal ve Pişkin, 2019; Kini ve Nandeesh, 2012).

Osteogenezde yer alan üç temel adım:

- (a) Hücre dışı organik matrisin sentezi (osteoid)
- (b) Kemik oluşumuna yol açan matris mineralleşmesi
- (c) Rezorpsiyon ve reformasyon işlemi ile kemiğin yeniden şekillenmesi

Endokondral kemikleşme aşamaları (Şekil 2.2):

1. Kıkırdak modelinin gelişmesi
2. Kıkırdak modelinin büyümesi
3. Birincil ossifikasyon merkezinin gelişimi
4. İkincil ossifikasyon merkezinin gelişimi
5. Epifiz plağı ve eklem kıkırdağı oluşumu (Kini ve Nandeesh, 2012).



Şekil 2.2: Endokondral kemikleşme

(a) Osteoprogenitör hücrelerin birikimi (b) Hiyalin kıkırdak oluşumu (c) Birincil ossifikasyon merkezi (d) İkincil ossifikasyon merkezi (e) Medüller kavite ve epifizeal uçlara sahip kemik (f) Kan damarlarının penetrasyonu (Kini ve Nandeesh, 2012).

Endokondral ossifikasyonda kıkırdak bir model öncül olarak işlev görür (örneğin femur, tibia, humerus, radius). Alçı ile sabitlenmiş kırıkların iyileşmesindeki en önemli süreçtir.

2.8. Midpalatal Suture ve Remodeling

Memelilerde, ön sert kemik doku arkada ise yumuşak kas dokudan oluşan damak, ağız boşluğu ve burun boşluğunu birbirinden ayırır. Sert damak normal beslenme ve konuşma için çok önemlidir, yumuşak damak hareketlidir ve yutma sırasında burun hava yolunu kapatır (Bush ve ark., 2012).

İnsanlarda palatogenez sürecinde midpalatal suturda kemikleşme, altıncı haftada başlar ve palatal füzyon gebeliğin 12 haftasında tamamlanır (Bush ve Jiang, 2012).

Persson ve ark. (1977), 15 – 35 yaş arasındaki kaza sonucu hayatını kaybeden bireylerde yaptığı araştırmada midpalatal suturun kaynaşma sürecinde yaşlar arasında değişkenliklerin fazla olduğunu ve bu süreci yaştan başka faktörlerinde etkilediğini belirtmiştir. Ancak Melsen (1975), insan otopsipleri üzerindeki incelemelerinde kızlarda 16, erkeklerde 18 yaşına kadar transvers yönde büyümeye devam eden transvers ve midpalatal suturdaki değişimleri 3 aşamada incelemiştir. Birinci aşama olan infantil dönemde suturun kısa, geniş ve Y şeklinde olduğunu, ikinci aşama jüvenil dönemde suturun daha kıvrımlı olduğunu, üçüncü aşama olan adolesan dönemde ise girintili çıkıntılı olduğunu belirtmiştir. Schlegel ve ark. (2002), suturda kaynaşmanın 23 yaşına kadar devam ettiği ve suturun ön bölgesindeki kemikleşmenin arka bölgeye göre daha az olduğunu belirtmiştir.

Ten Cate ve ark. (1977), HÜÇG ile suturda enflamatuar bir evre oluştuğunu bunu osteogenez ve fibrogenezden oluşan proliferatif bir tamir aşamasının takip ettiğini ve son olarak suturun remodeling ve rejenerasyonun gerçekleştiğini bildirmiştir. Suture üzerine uygulanan kuvvetin etkisiyle oluşan travma ile suture içinde küçük lokalize defektler oluşur. Bu defeklerde doku sıvıları, kan ve enflamatuar hücreleri birikir. Başlangıçta oluşan hematoma daha sonra granülasyon dokusuna dönüşür. Bölgede çok sayıda fibroblast ve mezenkimal kök hücre oluşur ve tip I kollajen sentezi görülmeye başlanır. Bu olaylar sonunda, yeni kılcal damarların oluşumuyla vasküler bir yanıt meydana gelir. HÜÇG sonrası 3-4 gün içinde kemik formasyonunun başlayıp, 2-3 hafta sonra ise suturda remodeling gerçekleştiği bildirilmiştir (Ten Cate ve ark., 1977).

HÜÇG durması ile suturda rejenerasyon gerçekleşir. Fibröz doku içerisinde yeni kılcal damarların büyümesi devam ederek, çevresindeki periosteumdan alınan osteoprogenitör hücreler, kollajen lifi ağı boyunca osteoid biriktirmeye başlamaktadır.

2.9. Psikostimulanlar

Psikostimulanlar katekolamin olmayan sempatomimetikler olarak da adlandırılır. Adrenerjik reseptörler üzerine direkt (dopamin veya norepinefrin gibi) ve indirekt agonistler olarak görev yaparlar (Kayaalp, 2008). Psikostimulanlar 18 yaş altı hastalarda en yaygın kullanılan psikotroplardır (Jensen ve ark., 1999). Psikostimulanlar daha çok DEHB ve narkolepsi tedavisinde tercih edilmektedir, depresyon için ise nadiren kullanılır (Habel ve ark., 2011). Psikostimulanlar DEHB tedavisinde yaklaşık 70 yıldır kullanılmaktadır ve stimulanlar içinde en sık kullanılan ise metilfenidattır (D. J. Safer ve ark., 1996).

Psikostimulanlar ilaçlar güvenli ve etkinliği yüksek kabul edilir. Hastaların yaklaşık %90'ı, DEHB'li çocukların ise %73-77'si psikostimulan ilaçlara yanıt verirler (Çetin ve ark., 2008; Turgay, 2004).

2.9.1. Metilfenidat

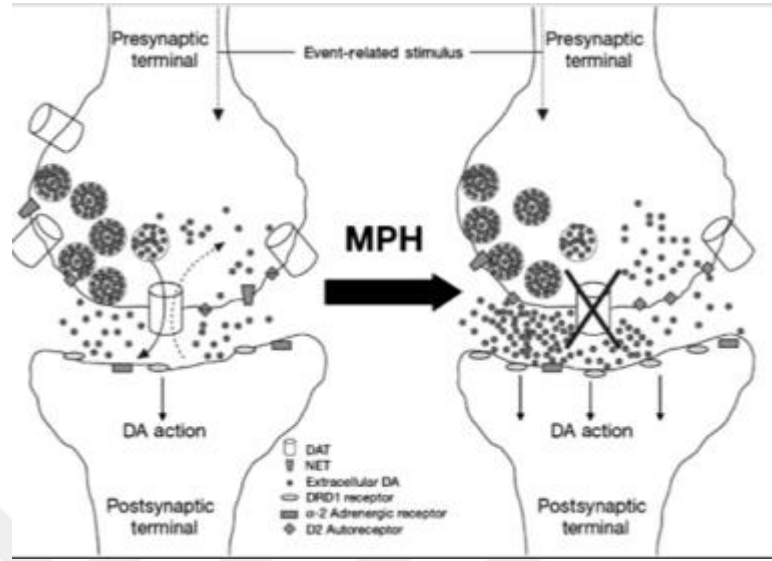
DEHB, çocuklarda en sık teşhis edilen gelişimsel ve davranışsal psikopatolojilerden biridir. Temel belirtileri dikkatsizlik, dikkatin kolay dağılması, hiperaktivite ve dürtüselliktir. (Edition ve ark., 1994). DEHB tanısı konmuş 18 yaş altındaki çocuk ve gençler toplumun %5- 20 sini oluşturmaktadır (Turgay, 1994). DEHB sıklığı ilkökul çağındaki çocuklarda %11,3 olarak belirtilmiştir (Venkata ve ark., 2013). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuk ve ergen ruh sağlığı hizmetlerine başvuran hastalarda DEHB'nin %27,3 oranı ile en önde gelen tanı grubu olduğu ve erkeklerde daha sık rastlandığı belirtilmektedir. (Çelik, 2007).

DEHB tedavisinin temel bileşenleri ilaç tedavisi ve davranışçı yaklaşımlardır (Swanson, 2003). Ülkemizde DEHB tedavi için %80.4 oranında ilaç tedavisi tercih edilmektedir (Semerci ve ark., 1999). DEHB tedavisi için ilaç kullanımı hem dünya genelinde hem de Türkiye'de giderek artış göstermektedir. ABD'de 2005'ten 2006'ya kadar bir sene içerisinde çocuklar ve yetişkinler genelinde %11.8 artış göstermiştir (Castle

ve ark., 2007). Türkiye’de, 1998’de 2 kg olan metilfenidat ithalatı, 2002 de 23 kg’a (Aras ve ark., 2005) 2009 yılında ise 133 kg’a (Karaman ve ark., 2012) çıkmıştır.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 548 hastanın geriye dönük olarak dosyalara kaydedilen tedavi yöntemleri değerlendirilmiştir. Bu olguların %57,4’üne (n=309) ilaç tedavisi uygulanmıştır. Çocuk ve ergen olgularda psikostimulanların (%19,9) antidepresanlardan (%23,8) sonra en sık tercih edilen ilaç grupları arasında ikinci sırada yer aldığı belirlenmiştir (Karaman ve ark., 2012).

Prefrontal korteks, özellikle işlemsel hafızayı (working memory) kullanarak, uyarıların alınması (dikkat) ve açığa çıkarılmasını (davranışlar) ayarlar. Dopamin ve norepinefrinin direkt olarak bu düzenleyici sistemde rol oynadığı kanıtlanmıştır. Dopamin ve norepinefrin normal düzeylerde bu işlev için esansiyelken, yüksek düzeylerde (aşırı sırtede olduğu gibi) bu işlevselliği bozabildikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Kayaalp, 2008). Metilfenidat, nöradrenerjik yol ile katekolaminlerin geri alımını bloke ederek dopamin üzerinden santral etkisini gösterir (D. J. Safer ve Malever, 2000). Dopamin tirozin hidroksilaz ve dekarboksilaz enzimi tirozinden sentezlenen bir katekolamindir. Dopamin sentezi presinaptik nöronda oluşur, Ca⁺⁺ aracılığla sinaptik aralığa salınır (Ganong, 2002). Dopamin taşıyıcısı, presinaptik bölgede bulunan bir proteindir ve dopaminin sinaptik aralıktan hücre içine geri taşınmasında görev alır. Metilfenidat sinaptik bölgeye dopamin ve noradrenalin salınımını artırarak ve dopamin taşıyıcı bloke ederek presinaptik bölgeden dopamin ve noradrenalin geri alımını engelleyerek bu iki nörotransmitterin sinaptik aralıktaki düzeyini artırmaktadır (Şekil 2.3). Metilfenidat tedavisinde genel olarak tavsiye edilen günlük oral doz miktarı ise 0.25-1 mg/kg’dır. (Volkow ve ark., 1998).



Şekil 2.3: Metilfenidat Etki Mekanizması

Bu şekil Wilens, Timothy E.'nin yapmış olduğu çalışmadan alınmıştır (Wilens, 2008).

Metilfenidat tablet şeklinde ağızdan alınır. Metilfenidatın emilimi hızlıdır ve besinler emilimi artırır. Ağızdan alınmasından 30 dakika sonra etkisini göstermeye başlar. Metilfenidat plazma proteinlerine bağlanmadığından ve yağ dokusunda depolanmadığından hızlı metabolize edilir. Plazmadaki doruk değerine 2 saatte, bu değer yarısına ise (yarılanma ömrü) 3-4 saatte ulaşır. Metilfenidat kan-beyin engelini kolayca geçer (Kayaalp, 2008).

2.9.1.1. Metilfenidat'ın Yan Etkileri

DEHB ilaçlarının hastalar üzerindeki etkililiği ve güvenilirliği tartışmalıdır (Graham, 2006). Metilfenidat DEHB hastaları için en çok reçete edilen psikostimulan olup, kemik kalitesi üzerinde klinik olarak zararlı etkiler göstererek potansiyel olarak erken başlangıç osteoporozuna ve daha yüksek kırık riskine yol açar (Uddin ve ark., 2018). Büyüme bozukluğu ve iştahın azalması ilacın temel yan etkileri arasında sayılabilir. Bununla birlikte daha yüksek dozlarda kilo kaybı ve boy uzamasında azalma gözlenmektedir

(Lahat ve ark., 2000; Report, 2000; D. J. Safer ve ark., 1975). Metilfenidatın literatürdeki büyüme üzerine olan etki mekanizmaları: kıkırdak metabolizmasına direkt etki (Dickinson ve ark., 1979), büyüme hormonunun sekresyonunu (IGF-1) baskılamak (Ranke ve ark., 1988), kilo kaybı, düzensiz beslenme ve büyüme hormonunun serum düzeyinin düşmesi (Report, 2000) olarak tanımlanmıştır. Psikostimulan ilaçların doğrudan etkisi ile ya da nöroendokrin sisteme etkisi sonucu oluşan değişikliklere bağlı olarak kilo alımı baskılanabilir. Bu durum üç mekanizma ile tanımlanmıştır; gıda alımının azalması, aşırı hareketlilik ve metabolik değişimlerdir (yağ dokusu yıkımı vb.) (Spencer ve ark., 1998). Kilgore ve ark. (1979), stimulanların sülfatın kıkırdak doku içerisine girişini inhibe ederek büyümeyi baskıladıklarını belirtmişlerdir. Hunt ve ark. (1984), ise yapmış oldukları çalışmada metilfenidat kullanımının büyüme hormonunun salınımını azalttığını belirtmişlerdir.

Bu yan etkilerin yanında baş ağrısı, duygusal hassaslıklar (kolay ağlama gibi), geçimsizlik, tikler, uyku bozuklukları, karaciğer problemleri, uyuşukluk/halsizlik gibi yan etkileri de bulunmaktadır (Breggin ve ark., 1996). DEHB olan ve metilfenidat ile tedavi edilen 24 çocuk ile yapılan çalışmada, bu çocukların diş travması için yüksek riskli olduğu ifade edilmektedir (Katz-Sagi ve ark., 2010). DEHB olan çocuklarda üst hava yolu tıkanıklığı DEHB olmayan çocuklara oranla daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (Sedky ve ark., 2014). DEHB tanısı olan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasındaki uyku hali, oklüzyon, dental ark ve damak boyutlarını karşılaştırıldığı çalışmada, DEHB olan çocuklarda uyku kalitesinde azalma, uyku esnasında horlama ve özellikle ön palatinal bölgede olmak üzere üst çenede arka çapraz kapanış prevelansının daha yüksek olduğunu belirtilmiştir (Andersson ve ark., 2018). DEHB olan çocuklarda oral parafonksiyonel alışkanlıklara daha sık rastlanıldığı belirtilmiştir (Sabuncuoğlu ve ark., 2014). DEHB bağlı olarak ilaç tedavisi alan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla brüksizme rastlandığı da belirtilmiştir (Malki ve ark., 2005) . Ayrıca metilfenidat kullanımı ve uyku brüksizmi ile ilgili literatürde birkaç rapor edilen vaka da bulunmaktadır (Gara ve ark., 2000; Mendhekar ve ark., 2008). Sivri ark. (2015), ise 9 yaşında metilfenidat tedavisine başlanılan hastada uyanık brüksizm geliştiğini ve 8. gün tedavinin kesilmesi ile brüksizmin ortadan kaybolduğunu rapor etmişlerdir. DEHB hastalarının merkezi sinir

sistemi uyarıcıları ile tedavi edilmesi dolayısıyla, hasta uyumu ve evde bakım ile ilgili problemlerin yanı sıra ağız hijyeninin sürdürülmesi ile ilgili olarak ortodontik tedavi üzerinde de olumsuz etkinin olabileceği belirtilmiştir (Goldman, 2004). Kalyoncu ve ark. (2017), 3 ay boyunca takip ettikleri hastalarda metilfenidatın tükürük tamponlama kapasitesini ve tükürük akış hızını azalttığını belirtmişler ve ebeveynlerin çocuklarda uzun süreli ilaç kullanımının olumsuz oral ve dental etkilerini en aza indirmek için gerekli önleyici diş tedavileri hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini önermiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu 11.10.2017 tarihli ve 2017/47 karar numaralı onayı ile etik olarak uygun görülmüş (EK-1) ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TUBİTAK) tarafından 118S720 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Deney Hayvanlarının Temini

Araştırmada 32 adet Wistar Albino cinsi, 4 haftalık erkek ratların kullanıldı. Dişi ratların hormonal sikluslarından kaynaklanan değişimlerin deney sonucunu etkileme riskini ortadan kaldırmak için sadece erkek rat kullanıldı. Çalışmada kullanılacak deney hayvanları BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama Araştırma Merkezinden temin edildi. Hayvanlar çalışma başlayıncaya kadar ve çalışma süresince Deney Hayvanları Uygulama Araştırma Merkezinde, 12 saat aydınlık/karanlık, nispi nemi %50-60 olan ortamda tutuldu. Hayvanların bakım ve beslenmesi bakım odalarında gerçekleştirilecek olup; ilaç ve su ise aşağıda belirtilen çalışma koşullarına göre verildi.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada kullanılan hayvan sayısı benzer çalışmalar dikkate alınarak (Halicioğlu ve ark., 2014; Saito ve Shimizu, 1997) ve güç analizine göre hesaplanmış (Effect size: 0.63, α error: 0.05 ve Power: 0.80) olup 32 adet olacak şekilde belirlendi.

Çalışmada 4 haftalık 32 erkek rat, $n=8$ hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. (Tablo 3.1)

Grup 1 (Yüksek doz Metilfenidat): Bu gruptaki hayvanlara hızlı üst çene genişletmesi işlemine başlamadan 10 hafta önce 30-60 mg/kg/günlük dozda metilfenidat

uygulamasına başlandı. 10 hafta sonunda 5 günlük hızlı üst çene genişletmesi ve 12 gün sürecek olan pekiştirme işlemi süresince 30-60 mg/kg/günlük dozda metilfenidat uygulamasına devam edildi. Toplam çalışma süresi 87 gündür.

Grup 2 (Düşük doz Metilfenidat): Bu gruptaki hayvanlara hızlı üst çene genişletmesi işlemine başlamadan 10 hafta önce 4-10 mg/kg/günlük dozda metilfenidat uygulamasına başlandı. 10 hafta sonunda 5 günlük hızlı üst çene genişletmesi ve 12 gün sürecek olan pekiştirme işlemi süresince 4-10 mg/kg/günlük dozda metilfenidat uygulamasına devam edildi. Toplam çalışma süresi 87 gündür.

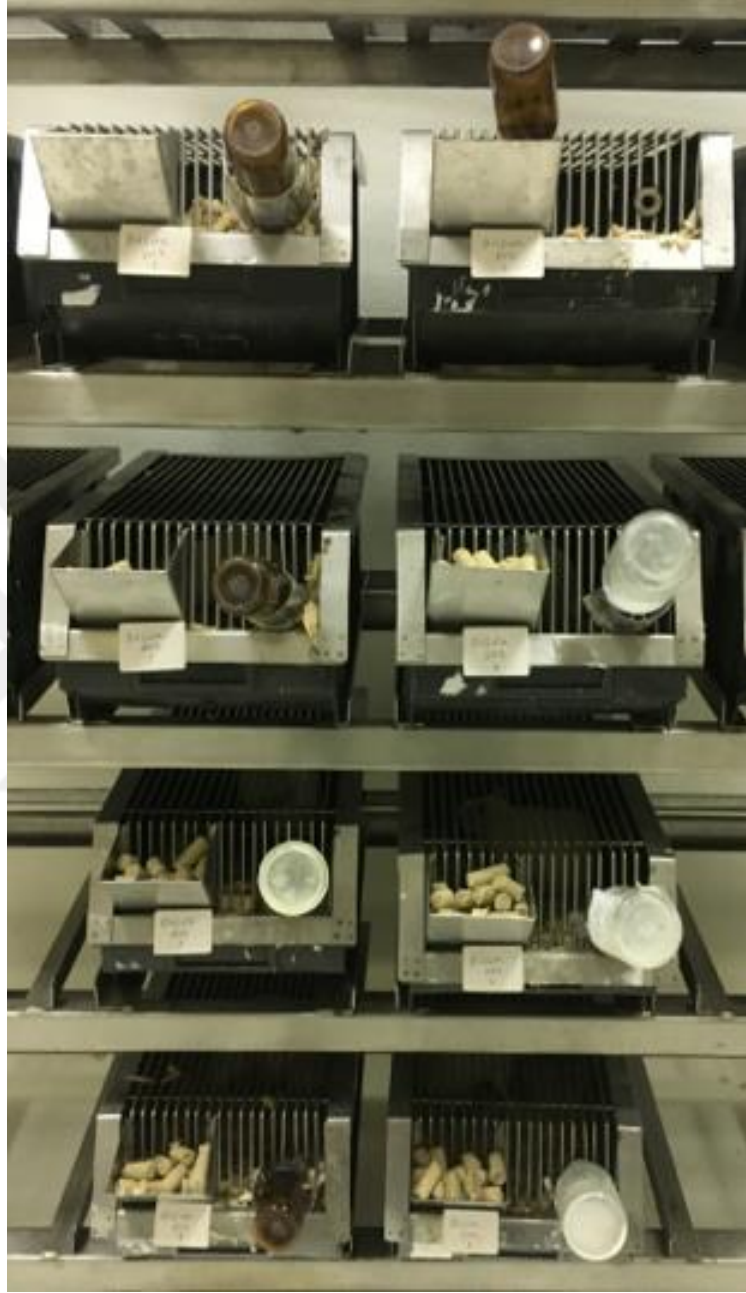
Grup 3 (Pozitif kontrol): Bu gruptaki hayvanlara 10. haftada 5 günlük hızlı üst çene genişletmesi işlemi sonrası 12 gün sürecek olan pekiştirme işlemi uygulandı. Toplam çalışma süresi 17 gündür.

Grup 4 (Negatif kontrol): Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmadı.

Tablo 3.1: Deney protokolü

	0-87.gün		70-75.gün	75-87.gün
	İlaç uygulaması ve doz		Hızlı üst çene genişletmesi	Pekiştirme periyodu
	09:00-10:00	10:00-17:00		
Grup 1	30 mg/kg	60 mg/kg	✓	✓
Grup 2	4 mg/kg	10 mg/kg	✓	✓
Grup 3	X	X	✓	✓
Grup 4	X	X	X	X

‘✓’ işlem uygulandı, ‘X’ işlem uygulanmadı.



Şekil 3.1: Deney esnasında kullanılan tekli kafesler

3.3. İlaç Uygulaması ve Doz

Deney grubunda kullanılacak ilaç dozları ve uygulama yöntemi David E. Komatsu, Panayotis K. (2012) ve Thanos ve ark. (2015)'nin çalışmasında kullanılan protokol esas alınarak belirlendi. Metilfenidat (Ritalin 10 mg, Novartis) çözeltisinin konsantrasyonları günlük olarak hayvanın ağırlığına ve son üç günlük sıvı tüketiminin ortalama hacmine dayanarak ve her rat için ayrı ayrı hesaplandı.



Şekil 3.2: Çalışmada kullanılan metilfenidat etken madde içeren ilaç

Metilfenidat çözeltisi iki ayrı şişede ratlara 8 saat boyunca uygulandı. Grup 1 yüksek doz metilfenidat deneklerine 30 mg/kg (düşük doz) metilfenidat içeren solüsyon saat 9:00-10:00 arasında ve bunu takip eden sonraki 7 saat boyunca 10:00-17:00 saatleri arasında 60 mg/kg (yüksek doz) metilfenidat içeren solüsyon içme suyu olarak verildi. Grup 2 düşük doz metilfenidat deneklerine 4 mg/kg (düşük doz) metilfenidat içeren solüsyon saat 9:00-10:00 arasında ve bunu takip eden sonraki 7 saat boyunca 10:00-17:00 saatleri arasında 10 mg/kg (yüksek doz) metilfenidat içeren solüsyon içme suyu olarak verildi. Grup 3 ve Grup 4 deneklerine günlük 8 saat boyunca metilfenidat içermeyen içme suyu verildi. Uygulanan ilaç dozlarını bitirmeleri için günün kalan 16 saatlik zaman

diliminde ratlara su verilmedi. Su verilmeye başlandığında ratların sıvı tüketimi fazla olacağından aynı grup içerisinde ilk bir saat düşük doz içeren şişe verildi, kalan 7 saat boyunca da yüksek doz içeren şişe verildi. Hayvanlara 16 saat boyunca sıvı verilmediği için ilk verilen şişede su fazla oranda tüketileceği için hedeflenen plazma konsantrasyona ulaşmak için ilaç dozu düşük tutuldu. Yüksek doz verilen ikinci şişe ile ratlarda istenen plazma konsantrasyonuna daha stabil ulaşılabilecektir. Hayvanların suyu istediği zaman içmesi, gavaj yöntemiyle oluşturulan stresin azaltılmasına da olanak tanır (Komatsu ve ark., 2012; Thanos ve ark., 2015).



Şekil 3.3: İçme suyu (10 ml) ve 5 mg/ml metilfenidat solüsyonu (2,5 ml)



Şekil 3.4: Metilfenidat solüsyonu hazırlamada kullanılan manyetik karıştırıcı

3.4. Deney Çalışmasında Kullanılan Malzemeler

- Tweed Pensi (Dentaurum)
- Kesici Pens (Dentaurum)
- Portegü (Dentaurum)
- Distal Kesici (Dentaurum)
- 0.009 inç ligatür teli (American Orthodontics)
- 0,014 inç yuvarlak ortodontik çelik tel (American Orthodontics)
- 0,017x0,025 inç köşeli ortodontik çelik tel (American Orthodontics)
- Kompozit (Reliance)
- Dijital kumpas (Mitituyo)
- Elmas frez
- Mikromotor ve piyasemen
- Ortodontik kuvvet ölçer (Morelli)
- Bond Fırçası
- Metilfenidat hidroklorür (RİTALİN 10 mg 30 tablet, NOVARTİS)
- Ketamin Hidroklorür
- Xylazine
- %10 formol

3.5. Hızlı Üst Çene Genişletme Uygulaması

Deney grubu anestezi öncesi 12 saat aç bırakılarak 5/35 mg/ kg ksilazine/ketamine ile anesteziye alındı.

Anesteziye alınan hayvanların zaptı raptı, ön ve arka ekstremitelemlerin masaya sabitlenmesi ile gerçekleştirilmiş olup asepsi ve antisepti şartlarını sağladıktan sonra küçük hayvan padanı ile ağız boşluğu açıldı. Yeterli aydınlatma altında premaksiller sutur

bölgesinde keser dişler arasına yerleştirilen sarmal yaylar ile üst çenede genişletme aktive edildi.



Şekil 3.5: İşlem öncesi anestezi uygulaması.

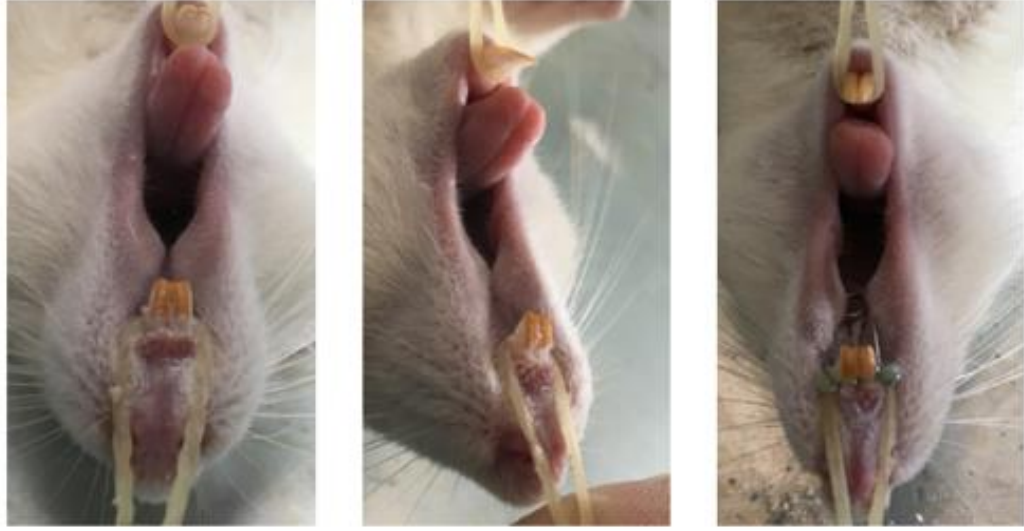
Ratların üst iki kesici dişlerine küçük alev uçlu frez yardımıyla mümkün olduğu kadar dişlerin pulparı açığa çıkmayacak mesafede (perfore edilmeyecek biçimde) gingival papil hizasında oluklar açıldı. Açılan bu oluklara premaksilla bölgesini mekanik kuvvetlerle genişletmek için daha önce laboratuvarında hazırlanan 0.014-inç tam yuvarlak paslanmaz çelik telden bükülmüş ve 30 gr. kuvvet uygulayacak olan sarmal yaylar keser dişler arasına yerleştirilip 0.009-inç ligatür tel ile bağlanarak aktive edildi. 5 günlük aktif genişletme işlemi sonrası 12 gün sürecek olan pekiştirme dönemine geçildi (Halicioğlu ve ark., 2014; Kazancıoğlu ve ark., 2015).



Şekil 3.6: Üst çene genişletmesi için kullanılan sarmal yay (zemberek)



Şekil 3.7: Deney esnasında ağzın açılması sağlayan alet



Şekil 3.8: Dişlerde yapılan aşındırma ve genişletme apareyinin yerleştirilmesi



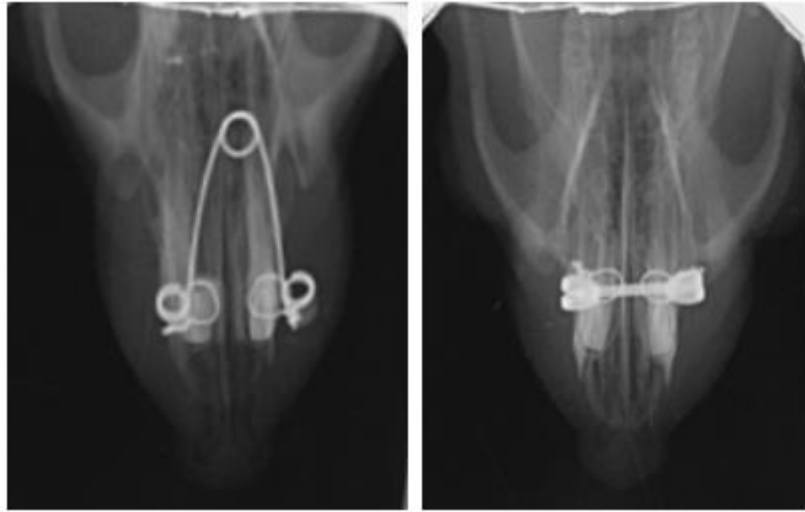
Şekil 3.9: Genişlemiş olan premaksilla

Çevre yumuşak dokulara zarar vermemesi için ligatür telinin uç kısımlarına kompozit eklendi. Pekiştirme döneminde aktif olan sarmal yay çıkarılarak yerine 0.017x0.025 inç çelik sarmal tel konularak 0.009-inç ligatür tel ile bağlandı. Yine bu işlem anestezi altında yapıldı.



Şekil 3.10: Pekiştirme apareyinin hazırlanması ve tatbiki

Deney esnasında hayvanların genel sağlık durumları, üst çene genişletmesi için uygulanan apareyin stabilitesi ve aktivasyonları günlük gözlemlendi. Deney gruplarındaki hayvanların dişleri arasında oluşan diastema nedeniyle beslenmenin olumsuz etkilenmemesi için yem peletleri kafes içerisine konuldu.



Şekil 3.11: Hızlı üst çene genişletmesi sonrası okluzal röntgen kayıtları

3.6. Deneyin Sonlandırılması

İlaç uygulaması ve üst çene genişletmesi ardından 87 gün sonunda tüm gruplardaki hayvanlar yüksek doz anestezi madde verilerek sakrifiye edildi. Aynı gün içerisinde sakrifiye edilen deney hayvanlarının üst çenesi diseksiyon yapılarak %10'luk formalin solüsyonu ile fikse edildi. Deney sonunda oluşan hayvan atıkları için tıbbi atık prosedürleri uygulandı.



Şekil 3.12: Çalışma sonunda diseksiyon edilmiş maksilla.

3.7. Histolojik ve Radyolojik Değerlendirme

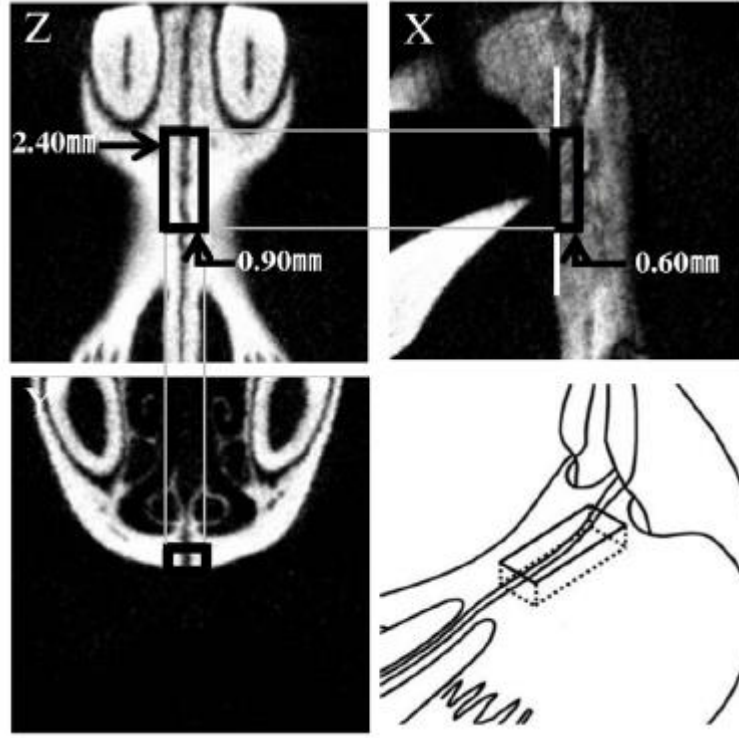
Deney sonunda %10'luk formolde fikse edilen üst çenede, premaksiller bölgede Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro BT) kullanılarak yeni kemik dokusundaki kemik mineral yoğunluğu (g/cm^3), kemik hacmi (mm^3), yüzdelik kemik hacmi (%), trabeküler sayı

(mm⁻¹) ve trabeküler kalınlık (mm) değerlendirildi. Örneklerin taraması yüksek çözünürlüklü Mikro BT (Bruker, Kontich, Belçika) cihazıyla yapıldı. Taramalar neticesinde elde edilen bilgiler aşağıdaki tabloda açıklamaları yer alan yazılımlar kullanılarak değerlendirildi.

Tablo 3.2: Mikro BT analizinde kullanılan bilgisayar yazılımları ve görev tanımı

Scanner Control	Tarayıcı ve parametlerin kontrolü
NRECON	Dataları onarma ve yeniden oluşturma
Dataviewer	3- Boyutlu uzaklık hesabı ve data hacmini azaltma
CTAn	Data setini analiz etme, data hacmini azaltma, 3-Boyutlu analiz, 2-Boyutlu analiz
CTVol	Onarılan ve yeniden oluşturulan datadan elde edilen objenin 3-Boyutlu modellenmesi
CTVox	Analiz edilen datadan elde edilen objenin 3B modellenmesi

Mikro BT analizi, premaksiller suturda kesici dişlerin palatinal yüzeyleri referans alınarak belirlenen ilgili alanda (ROI) yapıldı. ROI boyutları ise 2,40mm-0,90mm-0,60mm olarak belirlenmiş ve Şekil 3.13'de gösterilmiştir (Takenouchi ve ark., 2014).



Şekil 3.13: Mikro BT ile ölçüm yapılan ROI alanı

Bu şekil Takenouchi ve ark. yapmış olduğu çalışmadan alınmıştır (Takenouchi ve ark., 2014).

Üst çene histomorfometrik değerlendirme için %10'luk formalin solüsyonunda fikse edildi. Fiksasyon aşamasından sonra örnekler akar su altında yıkandı. Yıkama işleminden sonra örnekler %3'lük formik asit içinde 3-4 gün boyunca dekalsifiye edildi ve kesici dişler rehber alınacak şekilde sagittal düzleme dik sutural ayrılma alanından kesitler alındı. Bu kesitler doku takibine alınarak alkol ile dehidratasyon, ksilen ile şeffaflandırma aşamalarından sonra parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alınarak 60°C'de etüvde deparafinize alkol ile dehidrate edildikten sonra hematoksilin-eozin boyası ve Masson's trichrome histokimyasal boyaları ile boyandı. Kesitler ışık mikroskopunda (DM LB2, Leica Microsystems, Almanya) uzman patolog tarafından değerlendirildi.



Şekil 3.14: Histolojik kesitlerin hazırlanması

Hematoksilen-eozin boyama ile premaksiller sutur bölgesindeki kemik iyileşmesi histomorfometrik olarak incelenerek osteoblast sayısı, osteoklast sayısı, kapiller sayısı, inflamatuvar hücre yoğunluğu hesaplandı. Gruplar arasında histomorfometrik değerlendirmeler semi-kantitatif olarak; yok ise 0, 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) şeklinde skorum sistemi (Tablo 3.3, Tablo 3.4) ile yapıldı.

Masson's trichrome boyama yöntemi ile Friedman (1999) histolojik skorum yöntemi (Tablo 3.5) kullanılarak yeni kemik dokusunda; fibröz kallus oluşumu, distal osteotomi hattı, proksimal osteotomi birleşmesi, yeni kemik formasyonu, kemik iliği değişimleri ve korteksin yeniden şekillenmesi incelendi. Infinity 3 Analyze Release 6.5 (Teledyne Lumenera, Kanada) görüntüleme sistemi kullanılarak fotoğraflama yapıldı.

Tablo 3.3: Osteoblast ve Osteoklast Sayısı

Osteoblast ve Osteoklast Sayısı			
Yok	Hafif (+)	Orta (++)	Şiddetli (+++)
0	1	2	3

Tablo 3.4: Kapiller Sayısı ve İnflamatuar Hücre Yoğunluğu Skorlama

Kapiller Sayısı ve İnflamatuar Hücre Yoğunluğu			
Yok	Hafif (+)	Orta (++)	Şiddetli (+++)
0	1	2	3

Tablo 3.5: Freidman Histolojik Skorlama Sistemi

	3	2	1	0	
Kemik İyileşmesi	Fibröz kallus formasyonu	Şiddetli (Defektin tamamı)	Orta	Hafif	Yok
	Proksimal osteotomi birleşimi	Şiddetli (Tam kemik köprüsü)	Orta (>50%)	Hafif (<50%)	Yok
	Distal osteotomi hattı	Şiddetli (Tam kemik köprüsü)	Orta (>50%)	Hafif (<50%)	Yok
	Yeni Kemik Formasyonu	Şiddetli (Defektin tamamı)	Orta (>50%)	Hafif (<50%)	Yok
	Kemik İliği Değişikliği	Mature tip yağlı kemik iliği	Orta derecede yeni doku ile yer değiştiren (>50%)	Hafif derecede yeni doku ile yer değiştiren (<50%)	Fibröz Doku
	Korteks Remodeling	Şiddetli (Korteksin tamamı)	Orta (>50%)	Hafif (<50%)	Yok

3.8. İstatistiksel Analiz

Deneyisel uygulamaların ve deneysel modelin başarılı olup olmadığını belirlemek amacıyla Grup 4 (negatif kontrol grubu) ile Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 (HÜÇG uygulanan deney grupları) arasında, premaksiller sutur bölgesinde oluşan yeni kemik dokusundaki farklılıkların değerlendirilmesinde ise Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel Post-Hoc karşılaştırmalar yapıldı.

İstatistiksel inceleme SPSS bilgisayar istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ile ortalama, standart sapma, minimum, medyan ve maksimum gibi değişkenler belirlendi. 4 grup ve 32 denekten elde edilen verilerin normalliğini incelemek amacıyla Shapiro-wilk normallik testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin değerlendirilmesinde One-Way Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirilmesinde ise parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Farklılığın hangi grup ve gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post Hoc ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde Repeated Measures Define Factor analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Ratlar ve Üst Çene Genişletmesi ile İlgili Gözlemsel Bulgular

Çalışmanın başlangıcından itibaren 13 hafta boyunca düşük ve yüksek dozlarda metilfenidat uygulanan gruplarda beslenme ve sistemik sağlık durumu açısından herhangi bir olumsuz duruma rastlanılmamıştır. Çalışmanın 70. gününden itibaren deney gruplarına uygulanan üst çene genişletme aпаратыne hayvanların kısa sürede uyum sağladıkları gözlenmiştir. Ayrıca üst çene genişletme ve pekiştirme dönemlerinde herhangi bir periodontal problem ve ağız içi çevre dokularda travma bulgusuna rastlanmamıştır.

5 günlük HÜÇG periyodu sonunda Grup 1, Grup2 ve Grup 3’de hayvanların tamamında üst çene genişlemesine bağlı olarak kesici dişler arasında diastema oluşmuştur. Gruplar arasında kesici dişler arasında oluşan diastema miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p=0,3$) bulunmamaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Deney gruplarında HÜÇG periyodu sonrası üst keser dişlerin mezyal kenarları arasındaki diastema miktarı

GRUPLAR n=8	Diastema Miktarı	P ^a
	X±SS (mm)	
Grup 1	2,41±0,15	0,3
Grup 2	2,29±0,20	
Grup 3	2,40±0,21	

X: ortalama, SS: standart sapma, n: örnek sayısı, ^a: ANOVA test.

4.2. Deneyle Bağlı Ağırlık Değişimleri ile İlgili Bulgular

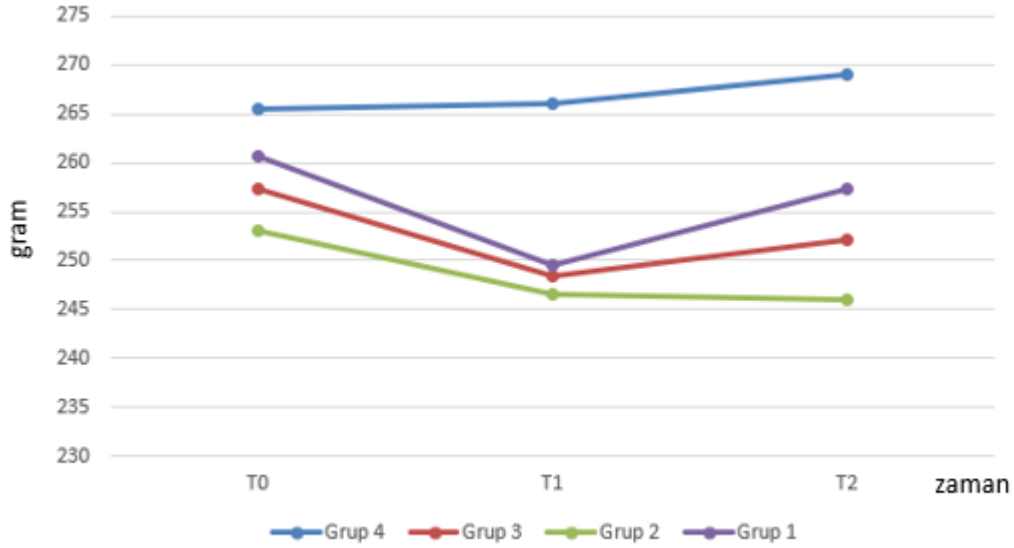
Üst çene genişletmesi gruplarında kesici dişler arasında oluşan diastema nedeniyle yem peletlerine ulaşımın güçleştiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle beslenmenin olumsuz etkilenmemesi için yem peletleri kafes içerisine konulmuştur. Buna rağmen üst çene genişletme aпараты tatbiki sonrası bir miktar kilo kaybı gözlenirse de pekiştirme döneminde kaybedilen kiloların bir kısmı geri alınmıştır. Ancak deney grupları deney süresinin sonuna kadar başlangıç kilo seviyesine ulaşmamıştır. Kilo değişimlerinin ratların genel sağlık durumlarını olumsuz etkilemediği gözlenmiştir.

Tüm gruplardaki ratların üst çene genişletmesine başlandığı zaman 70. gün (T0), üst çene genişletme döneminin sonu 75. gün (T1) ve pekiştirme döneminin sonu 87. gün (T2) ölçülen ağırlık değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmiş (Tablo 4.2) ve grafiksel olarak karşılaştırılmıştır (Şekil 4.1). 5 gün süren ekspansiyon periyodu sonunda deney gruplarının kilo kaybı gözlenmiştir. Pekiştirme döneminde ise Grup 1 ve Grup 3 de bulunan ratlarda kilo alımı gerçekleşmiş ancak Grup 2 de bulunan ratlarda kilo alımı gerçekleşmemiştir. Gruplar arasında T0-T1 ($p=0,002$) dönemleri arasında oluşan kilo değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunsa da, T0-T2 ($p=0,4$) ve T1-T2 ($p=0,1$) dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.2: HÜÇĞ başlangıcı (T0), HÜÇĞ periyodu bitimi (T1) ve pekiştirme periyodu (T2) sonrasında gruplara ait ağırlık ölçüm değerleri ve Post-Hoc karşılaştırmaları

GRUPLAR n=8	T0	T1	T2	P ^a	Post-Hoc P ^a		
	X±SS	X±SS	X±SS		T0 T1	T0 T2	T1 T2
Grup 1	260,7±24,5	249,6±26,0	257,2±29,8	0,02	0,002	0,4	0,1
Grup 2	253,1±31,9	246,6±28,8	246,0±28,9				
Grup 3	257,2±22,1	248,5±20,6	252,1±26,3				
Grup 4	265,5±25,0	266,0±25,0	269,1±26,2				

X: ortalama, SS: standart sapma, n: örnek sayısı, ^a: Repeated measures ANOVA test.



Şekil 4.1: HÜÇĞ ve pekiştirme döneminde grupların ağırlık (g) değişimlerinin grafiksel karşılaştırılması

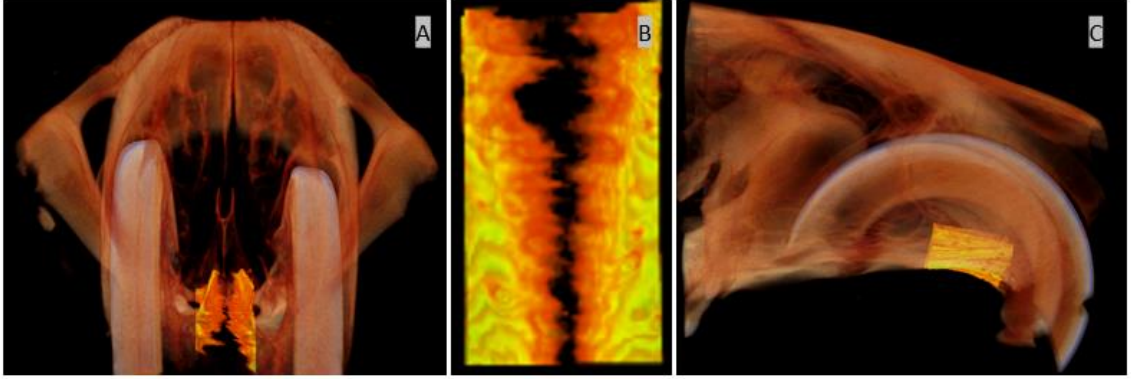
HÜÇĞ başlangıcı (T0), HÜÇĞ periyodu bitimi (T1) ve pekiştirme periyodu (T2)

4.3. Radyolojik Bulgular

Deney sonrası sakrifiye edilen deneklerin üst çenesinden Mikro BT ile yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmiştir (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3). Bütün gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde ROI alanında (Şekil 4.4) ölçülen kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, yüzdelik kemik hacmi, trabeküler sayı ve trabeküler kalınlık parametreleri karşılaştırılmıştır.

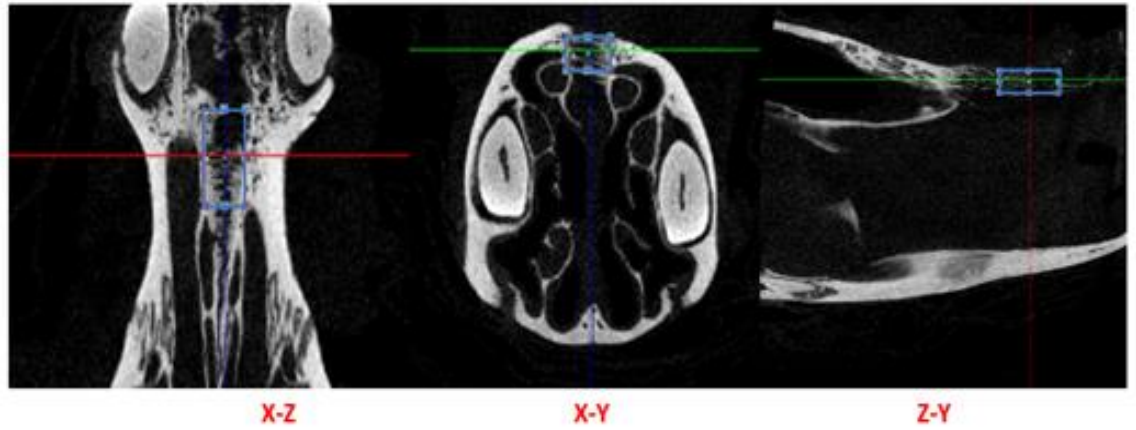


Şekil 4.2: Premaksiller suturda oluşan yeni kemiğin Mikro BT görüntüleri



Şekil 4.3: HÜÇG sonrası oluşan yeni kemiğin Mikro BT görüntüleri

A: frontal düzlem, B: premaksiller sutur ve C: sagittal düzlem



Şekil 4.4: Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin yapıldığı ROI alanı

Kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, yüzdelik kemik hacmi, trabeküler kalınlık ve trabeküler sayı sonuçları için yapılan istatistiksel değerlendirmelerde (Tablo 4.3) gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,000$). Trabeküler sayı için en yüksek değer Grup 2’de, en düşük değer ise Grup 4’de ölçülmüştür. Kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, yüzdelik kemik hacmi, trabeküler kalınlık için en yüksek değerler Grup 4’de, en düşük değerler ise Grup 1 de ölçülmüştür. (Tablo 4.3).

İstatistiksel değerlendirme sonucunda farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı ve gruplar arasında metilfenidatın etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan Post-Hoc

istatistiksel değerlendirmede ise kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, yüzdelik kemik hacmi, trabeküler kalınlık ve trabeküler sayı değerlerinde, Grup 4 ile diğer gruplarının her biri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. Aynı değerler için HÜÇG yapılan Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 (deney grupları) arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.3: Mikro BT verilerine göre gruplara ait kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi ve yüzdelik kemik hacmi değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P^a
	X±SS	X±SS	X±SS	X±SS	
Kemik Mineral Yoğunluğu	0,423±0,12	0,440±0,14	0,506±0,05	0,904±0,08	0,000
Kemik Hacmi	0,40±0,12	0,48±0,10	0,53±0,14	1,16±0,07	0,000
Yüzdelik Kemik Hacmi	29,0±8,4	35,5±7,4	40,2±12,7	83,7±2,8	0,000
Trabeküler Sayı	5,13±0,8	5,69±1,6	5,19±0,7	2,66±0,7	0,000
Trabeküler Kalınlık	0,05±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01	0,33±0,08	0,000

X: ortalama, SS: standart sapma, ^a: ANOVA test.

Tablo 4.4: Mikro BT verilerine göre gruplara ait kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi ve yüzdelik kemik hacmi değerlerinin Post-Hoc karşılaştırılması

			Post-Hoc					
			P ^a					
	Gruplar	X±SS	G1-G2	G1-G3	G1-G4	G2-G3	G2-G4	G3-G4
Kemik Mineral Yoğunluğu	Grup 1	0,423±0,12						
	Grup 2	0,440±0,14						
	Grup 3	0,506±0,05	0,990	0,408	0,000	0,586	0,000	0,000
	Grup 4	0,904±0,08						
Kemik Hacmi	Grup 1	0,40±0,12						
	Grup 2	0,48±0,10						
	Grup 3	0,53±0,14	0,514	0,154	0,000	0,861	0,000	0,000
	Grup 4	1,16±0,07						
Yüzdelik Kemik Hacmi	Grup 1	29,0±8,4						
	Grup 2	35,5±7,4						
	Grup 3	40,2±12,7	0,436	0,064	0,000	0,699	0,000	0,000
	Grup 4	83,7±2,8						
Trabeküler Sayı	Grup 1	5,13±0,8						
	Grup 2	5,69±1,6						
	Grup 3	5,19±0,7	0,732	1,00	0,001	0,794	0,000	0,000
	Grup 4	2,66±0,7						
Trabeküler Kalınlık	Grup 1	0,05±0,01						
	Grup 2	0,06±0,01						
	Grup 3	0,07±0,01	0,970	0,774	0,000	0,956	0,000	0,000
	Grup 4	0,33±0,08						

X: ortalama, SS: standart sapma, Med: ortanca n: örnek sayısı, G: Grup, ^a: ANOVA test.

4.4. Histolojik Bulgular

Histomorfometrik verilerin istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.5’de belirtilmiştir. Gruplar arasında osteoblast sayısı ($p=0,000$), kapiller sayısı ($p=0,000$) ve inflamatuvar hücre yoğunluğu ($p=0,018$) için istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Osteoklast ($p=0,092$) sayısı için 4 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.5: Gruplara ait histomorfometrik skorklama değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Gruplar	X±SS	Med	Min	Max	P ^a
Osteoblast Sayısı	Grup 1	1,50±0,53	1,5	1	2	0,000
	Grup 2	2,13±0,35	2,0	2	3	
	Grup 3	3,00±0,00	3,0	3	3	
	Grup 4	1,00±0,00	1,0	1	1	
Osteoklast Sayısı	Grup 1	0,25±0,46	0,0	0	1	0,092
	Grup 2	1,00±0,92	1,0	0	2	
	Grup 3	1,00±0,75	1,0	0	2	
	Grup 4	0,38±0,51	0,0	0	1	
İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu	Grup 1	2,00±1,41	3,0	0	3	0,018
	Grup 2	1,88±1,55	3,0	0	3	
	Grup 3	1,63±1,50	2,0	0	3	
	Grup 4	0,00±0,00	0,0	0	0	
Kapiller Sayısı	Grup 1	1,38±0,51	1,0	1	2	0,000
	Grup 2	2,38±0,51	2,0	2	3	
	Grup 3	2,75±0,70	3,0	1	3	
	Grup 4	0,00±0,00	0,0	0	0	

X: ortalama, SS: standart sapma, Med: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, ^a: Kruskal Wallis test

İstatistiksel değerlendirme sonucunda farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı ve gruplar arasında metilfenidatın etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan Post-Hoc istatistiksel değerlendirmede ise deney grupları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

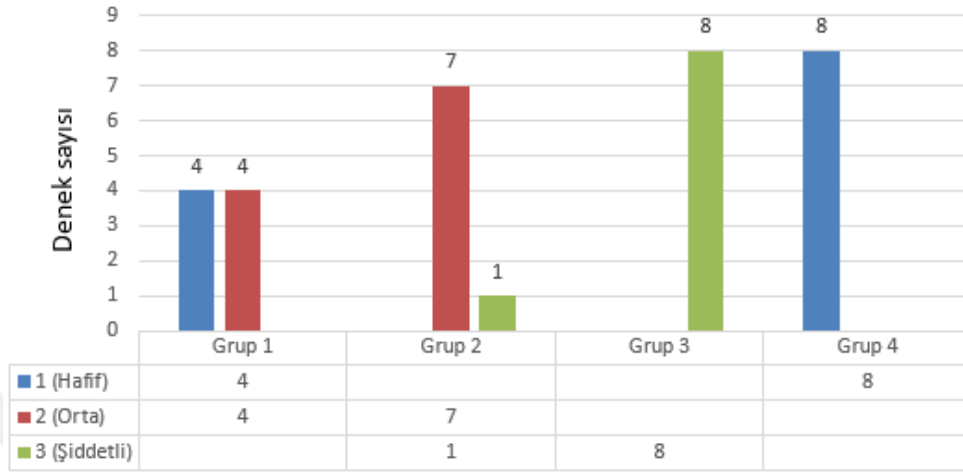
Tablo 4.6: Gruplara ait histomorfometrik skorlama değerlerinin Post-Hoc karşılaştırılması

				Post-Hoc					
				P ^a					
	Gruplar	X±SS	Med	G1-G2	G1-G3	G1-G4	G2-G3	G2-G4	G3-G4
Osteoblast Sayısı	Grup 1	1,50±0,53	1,50	0,020	0,000	0,025	0,001	0,000	0,000
	Grup 2	2,13±0,35	2,00						
	Grup 3	3,00±0,00	3,00						
	Grup 4	1,00±0,00	1,00						
Kapiller Sayısı	Grup 1	1,38±0,51	1,00	0,005	0,003	0,000	0,097	0,000	0,000
	Grup 2	2,38±0,51	2,00						
	Grup 3	2,75±0,70	3,00						
	Grup 4	0,00±0,00	0,00						
İnflamatuar Hücre Yoğunluğu	Grup 1	2,00±1,41	3,00	0,854	0,596	0,003	0,765	0,009	0,01
	Grup 2	1,88±1,55	3,00						
	Grup 3	1,63±1,50	2,00						
	Grup 4	0,00±0,00	0,00						

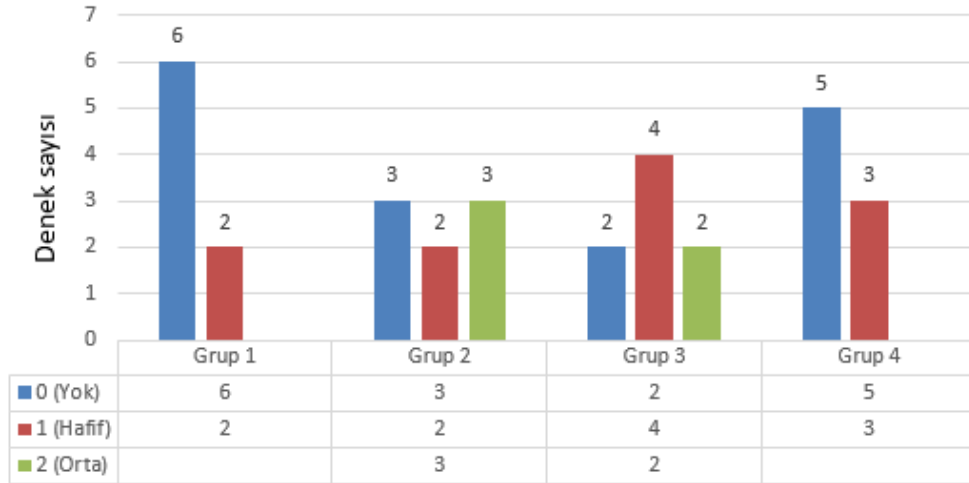
X: ortalama, SS: standart sapma, Med: ortanca, G: Grup, ^a: Man-whitney U test

Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma testlerinde ise bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. Osteoblast sayısı en düşük olarak negatif kontrol grubu olan Grup 4 de gözlenmiş ve Şekil 4.5’de grafiksel olarak

karşılaştırılmıştır. HÜÇG yapılan deney grupları arasında ise Osteoblast sayısı en yüksek Grup 3 de, en düşük ise Grup 1 de gözlenmiştir.

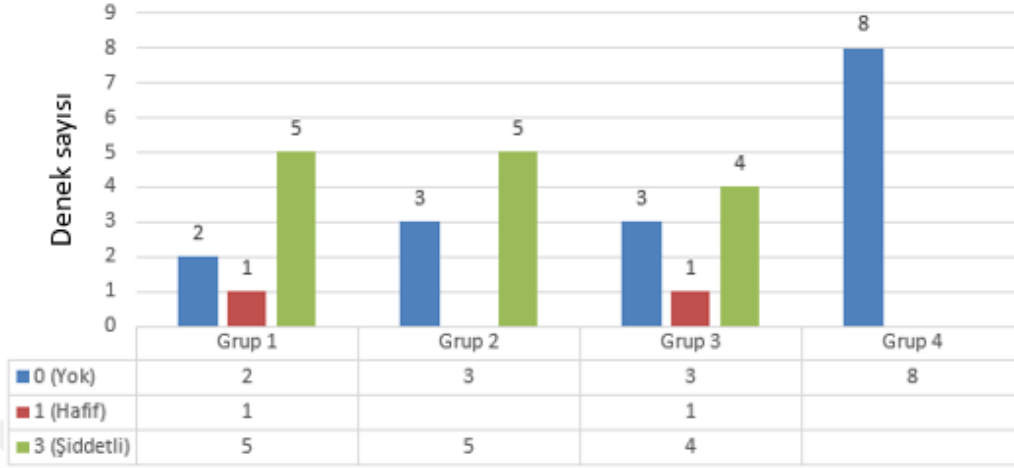


Şekil 4.5: Osteoblast skorum değerlerinin grup içi dağılımları



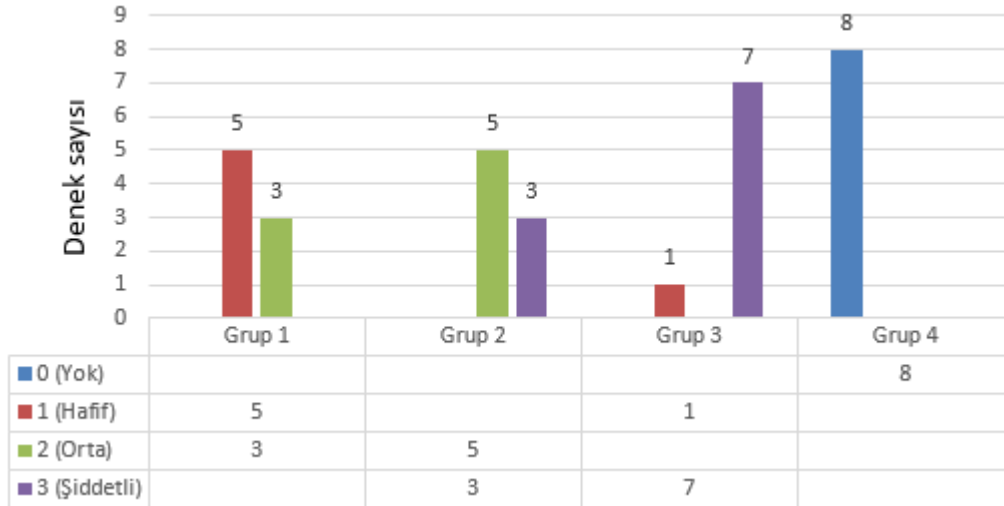
Şekil 4.6: Osteoklast skorum değerlerinin grup içi dağılımları

Negatif kontrol grubu olan Grup 4 ile 3 deney grubu arasında inflamatuvar hücre yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş ve Şekil 4.7’de grafiksel olarak karşılaştırılmıştır. HÜÇG yapılan deney grupları arasında ise inflamatuvar hücre yoğunluğu en yüksek Grup 1’de en düşük ise Grup 3’de ölçülmesine rağmen 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 4.7: İnflamatuar hücre yoğunluğu skorlama değerlerinin grup içi dağılımları

Negatif kontrol grubu olan Grup 4 ile 3 deney grubu arasında kapiller sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş ve Şekil 4.8’de grafiksel olarak karşılaştırılmıştır. HÜÇG yapılan deney grupları arasında ise kapiller sayısı en yüksek Grup 3 de, en düşük ise Grup 1 de gözlenmiştir. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma testlerinde ise Grup 2 ile Grup 3 ($p=0,09$) arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmez iken gruplar arasındaki diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir.



Şekil 4.8: Kapiller damar yoğunluğu skorlama değerlerinin grup içi dağılımları

Masson's trichrome boyama yöntemi ile Friedman histolojik skora yöntemi kullanılarak yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4.7 de belirtilmiştir.

Gruplar arasında fibröz kallus oluşumu ($p=0,000$), distal osteotomi hattı ($p=0,000$), proksimal osteotomi birleşmesi ($p=0,000$), yeni kemik formasyonu ($p=0,000$) ve korteksin yeniden şekillenmesi ($p=0,000$) için istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Kemik iliği değişikliği ise 4 grupta da tespit edilememiş ve 0 (fibröz doku) olarak belirtilmiştir.

Negatif kontrol grubu olan Grup 4 de HÜÇG yapılmaması nedeniyle Friedman histolojik skora değerleri gözlenememiştir. Bu nedenle Grup 4 ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmuştur.

İstatistiksel değerlendirme sonucunda farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı ve gruplar arasında metilfenidatın etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan Post-Hoc istatistiksel değerlendirmede ise deney grupları arasında da anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.7: Friedman histolojik skorlama değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Gruplar	X±SS	Med	Min	Max	P ^a
Fibröz kallus formasyonu	Grup 1	1,38±0,51	1,00	1	2	0,000
	Grup 2	1,50±0,53	1,50	1	2	
	Grup 3	2,25±0,46	2,00	2	3	
	Grup 4	0,00±0,00	0,00	0	0	
Proksimal osteotomi birleşimi	Grup 1	1,38±0,51	1,00	1	2	0,000
	Grup 2	1,25±0,46	1,00	1	2	
	Grup 3	2,13±0,83	2,00	1	3	
	Grup 4	0,00±0,00	0,00	0	0	
Distal osteotomi hattı	Grup 1	2,00±0,75	2,00	1	3	0,000
	Grup 2	2,50±0,53	2,50	2	3	
	Grup 3	3,00±0,00	3,00	3	3	
	Grup 4	0,00±0,00	0,00	0	0	
Yeni Kemik Formasyonu	Grup 1	1,38±0,51	1,00	1	2	0,000
	Grup 2	1,25±0,46	1,00	1	2	
	Grup 3	2,00±0,00	2,00	2	2	
	Grup 4	0,00±0,00	0,00	0	0	
Korteks Remodeling	Grup 1	1,25±0,70	1,00	1	3	0,000
	Grup 2	1,63±0,51	2,00	1	2	
	Grup 3	2,75±0,46	3,00	2	3	
	Grup 4	0,00±0,00	0,00	0	0	
Kemik İliği Değişikliği	Grup 1	0,00±0,00	0,00	0	0	1,000
	Grup 2	0,00±0,00	0,00	0	0	
	Grup 3	0,00±0,00	0,00	0	0	
	Grup 4	0,00±0,00	0,00	0	0	

X: ortalama, SS: standart sapma, Med: ortanca, Min: minimum, Max: maksimum, ^a: Kruskal Wallis test

Tablo 4. 8: Deney gruplarına ait Friedman histolojik skorlama değerlerinin Post-Hoc karşılaştırılması

				Post-Hoc					
				P ^a					
	Gruplar	X±SS	Med	G1-G2	G1-G3	G1-G4	G2-G3	G2-G4	G3-G4
Fibröz kallus formasyonu	Grup 1	1,38±0,51	1,00	0,626	0,007	0,000	0,015	0,000	0,000
	Grup 2	1,50±0,53	1,50						
	Grup 3	2,25±0,46	2,00						
	Grup 4	0,00±0,00	0,00						
Proksimal osteotomi birleşimi	Grup 1	1,38±0,51	1,00	0,602	0,062	0,000	0,030	0,000	0,000
	Grup 2	1,25±0,46	1,00						
	Grup 3	2,13±0,83	2,00						
	Grup 4	0,00±0,00	0,00						
Distal osteotomi hattı	Grup 1	2,00±0,75	2,00	0,165	0,003	0,000	0,025	0,000	0,000
	Grup 2	2,50±0,53	2,50						
	Grup 3	3,00±0,00	3,00						
	Grup 4	0,00±0,00	0,00						
Yeni Kemik Formasyonu	Grup 1	1,38±0,51	1,00	0,602	0,009	0,000	0,003	0,000	0,000
	Grup 2	1,25±0,46	1,00						
	Grup 3	2,00±0,00	2,00						
	Grup 4	0,00±0,00	0,00						
Korteks Remodeling	Grup 1	1,25±0,70	1,00	0,097	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
	Grup 2	1,63±0,51	2,00						
	Grup 3	2,75±0,46	3,00						
	Grup 4	0,00±0,00	0,00						

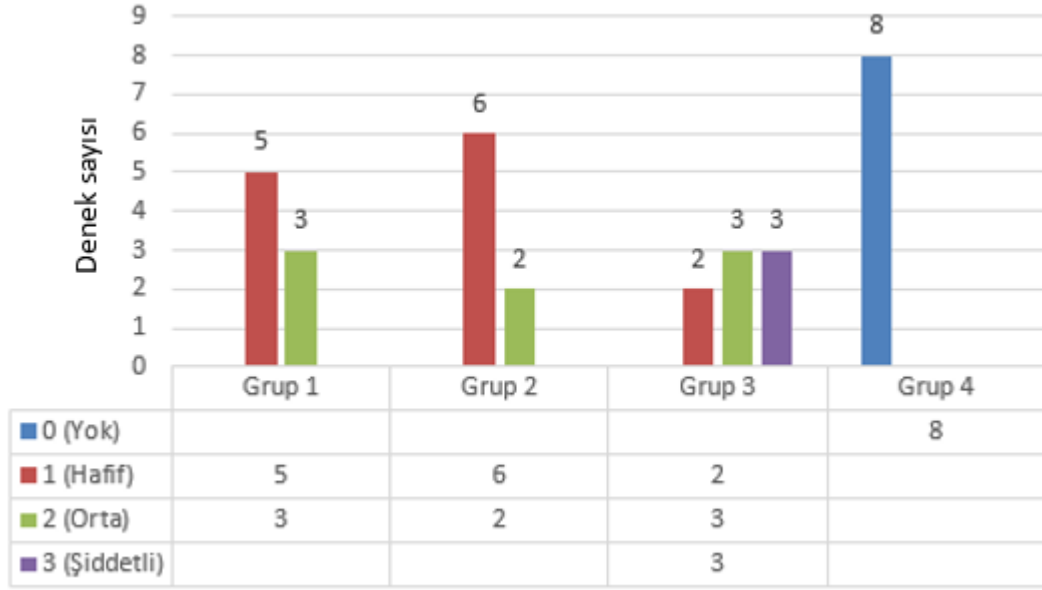
X: ortalama, SS: standart sapma, Med: ortanca, G: Grup, ^a: Man-whitney U test

HÜÇG yapılan deney grupları arasında fibröz kallus oluşumu en yüksek Grup 3 de, en düşük ise Grup 1 de gözlenmiştir ve 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ve Şekil 4.9'da grafiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma testlerinde sadece Grup 1 ile Grup 2 ($p=0,626$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.



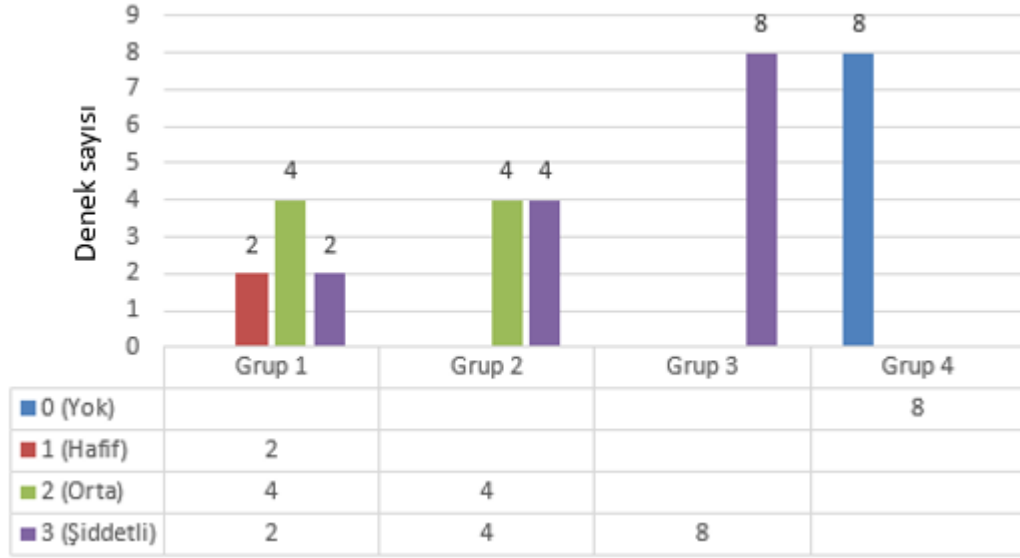
Şekil 4.9: Fibröz kallus formasyonu skorlama değerlerinin grup içi dağılımları

HÜÇG yapılan deney grupları arasında proksimal osteotomi birleşmesi en yüksek Grup 3 de, en düşük ise Grup 2 de gözlenmiştir ve 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ve Şekil 4.10'da grafiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma testlerinde sadece Grup 2 ile Grup 3 ($p=0,030$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Grup 1 ile Grup 3 ($p=0,062$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da bu değer anlamlılık sınırına oldukça yakındır.



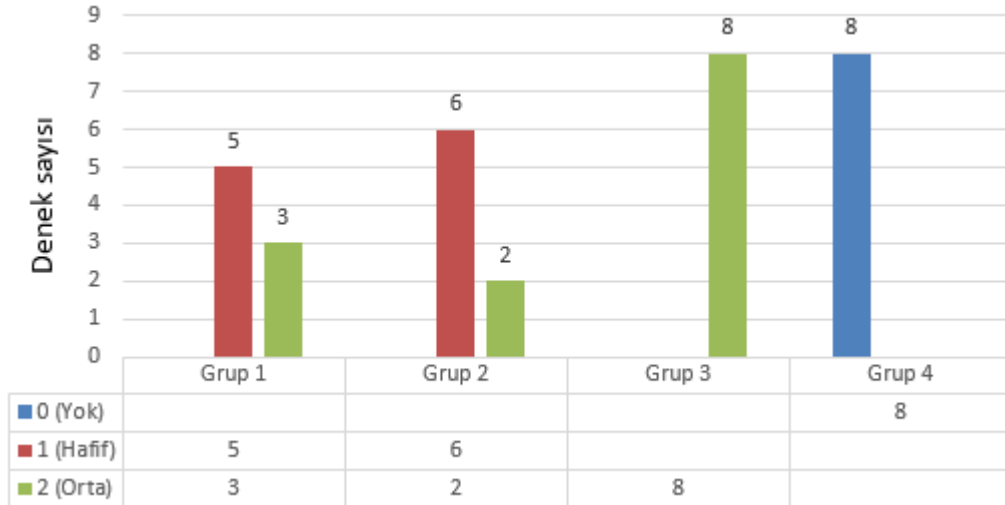
Şekil 4.10: Proksimal osteotomi birleşimi skorlama değerlerinin grup içi dağılımları

HÜÇG yapılan deney grupları arasında distal osteotomi hattı en yüksek Grup 3 de, en düşük ise Grup 1 de gözlenmiştir ve 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ve Şekil 4.11’de grafiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma testlerinde Grup 1 ile Grup 2 ($p=0,165$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmezken, Grup 2 ile Grup 3 ($p=0,025$) ve Grup 1 ile Grup 3 ($p=0,003$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.



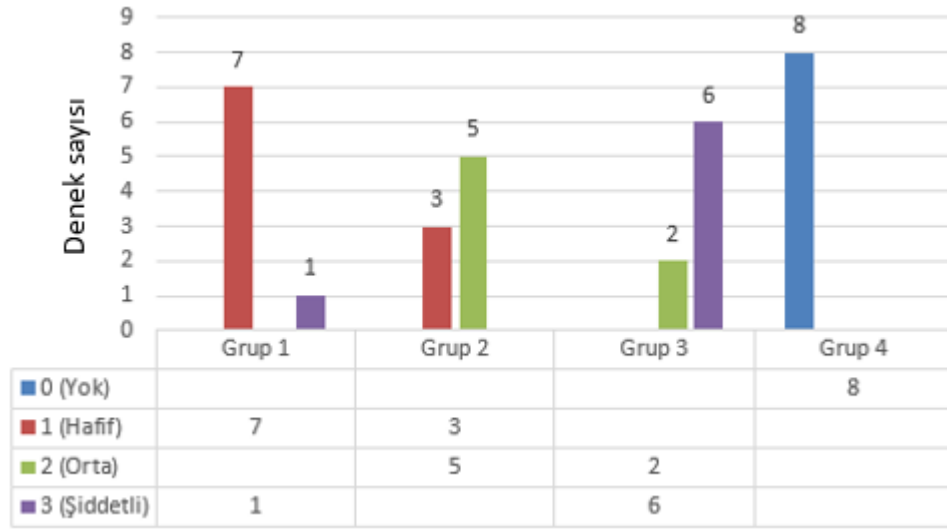
Şekil 4.11: Distal osteotomi hattı skorum değerlerinin grup içi dağılımları

HÜÇG yapılan deney grupları arasında yeni kemik formasyonu en yüksek Grup 3 de, en düşük ise Grup 2 de gözlenmiştir ve 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ve Şekil 4.12’de grafiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma testlerinde sadece Grup 1 ile Grup 2 ($p=0,602$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Grup 2 ile Grup 3 ($p=0,003$) ve Grup 1 ile Grup 3 ($p=0,009$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.



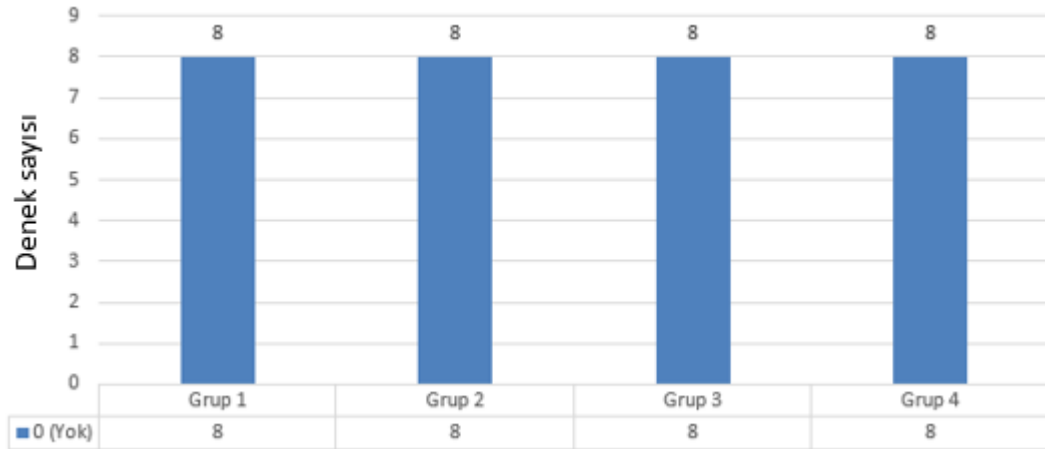
Şekil 4.12: Yeni kemik oluşumu skorum değerlerinin grup içi dağılımları

Deney grupları arasında korteksin yeniden şekillenmesi en yüksek Grup 3 de, en düşük ise Grup 1 de gözlenmiştir ve 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ve Şekil 4.13’de grafiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma testlerinde sadece Grup 1 ile Grup 2 ($p=0,097$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Grup 2 ile Grup 3 ($p=0,002$) ve Grup 1 ile Grup 3 ($p=0,002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

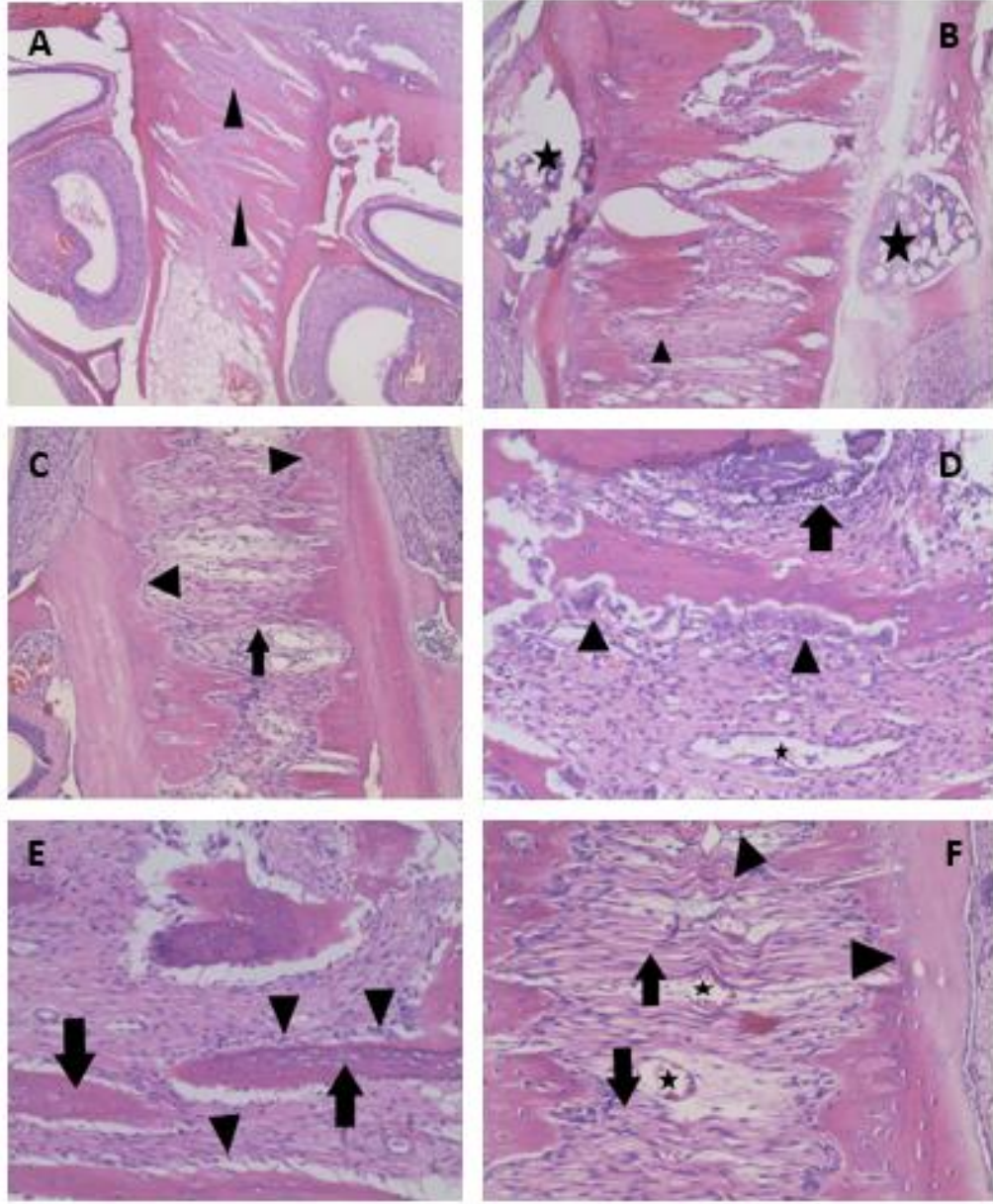


Şekil 4.13: Korteks remodeling skorlama değerlerinin grup içi dağılımları

Kemik iliği değişikliği grupların hiçbirinde tespit edilmemiştir (Şekil 4.14).

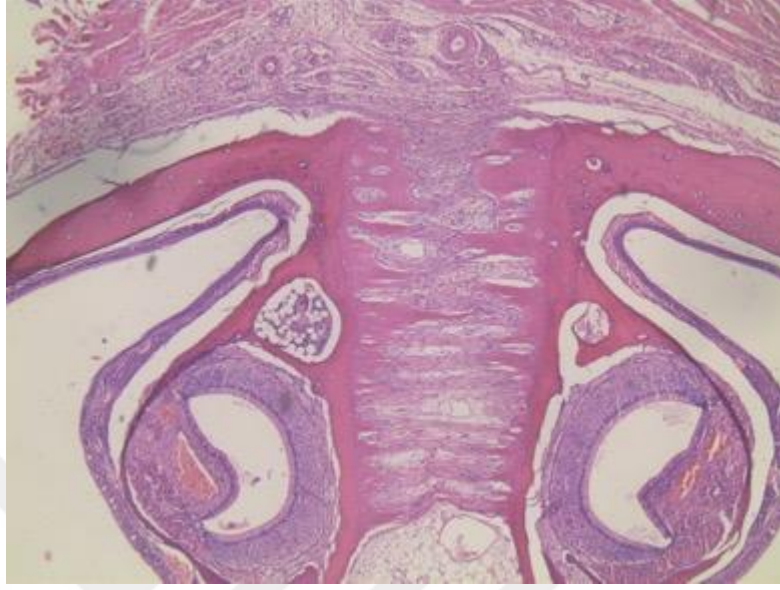


Şekil 4.14: Kemik iliği değişikliği skorlama değerlerinin grup içi dağılımları

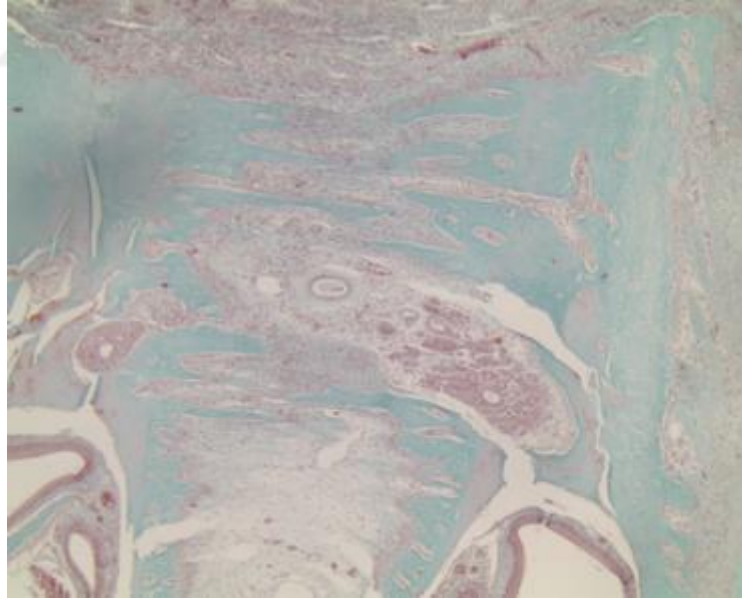


Şekil 4.15: Histomorfometrik kesitler (Hematoksilen-Eozin)

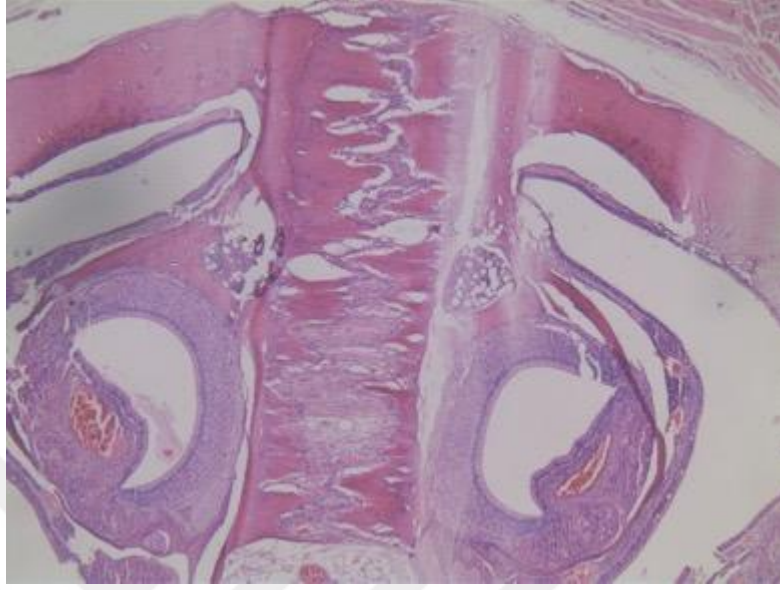
A: Proksimal osteotomi birleşmesi (X40) **B:** Yıldız; kemik iliği mesafesi, Ok; kapiller damar (X100)
C: Ok; geniş fibröz doku, Ok başları; distal osteotomi hattında belirgin olmayan kemikleşme alanı (X100)
D: Ok; inflamasyon alanında nötrofiller, Ok başları; osteoklastlar, Yıldız; kapiller damar yapısı (X200) **E:**
Ok; genişletme alanında yeni kemik oluşumu, Ok başları; osteoblastlar (X200) **F:** Ok; yoğun fibröz doku,
Ok başları; belirgin kemikleşmenin görülmediği distal osteotomi hattı, Yıldız; kapiller damar yapıları
(X200)



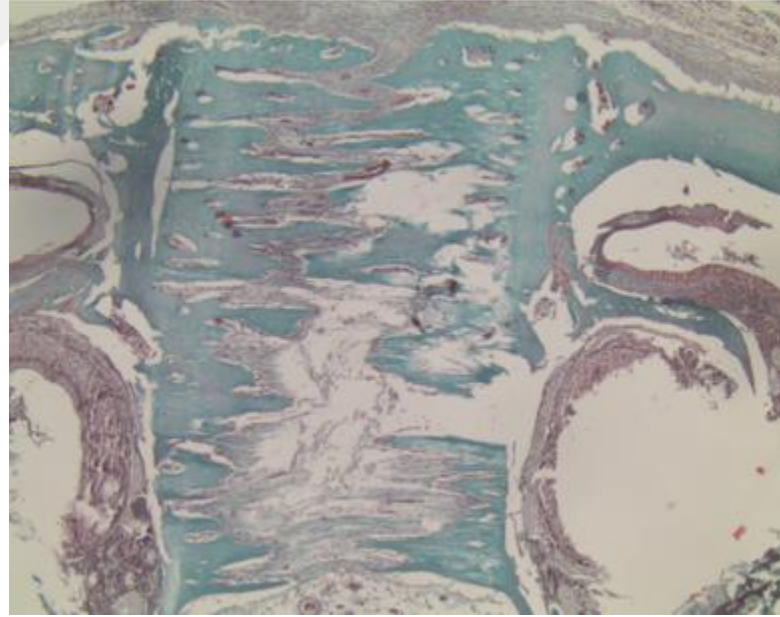
Şekil 4.16: Grup 1'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Hematoksilen-Eozin, X40)



Şekil 4.17: Grup 1'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Masson's Trichrome, X40)



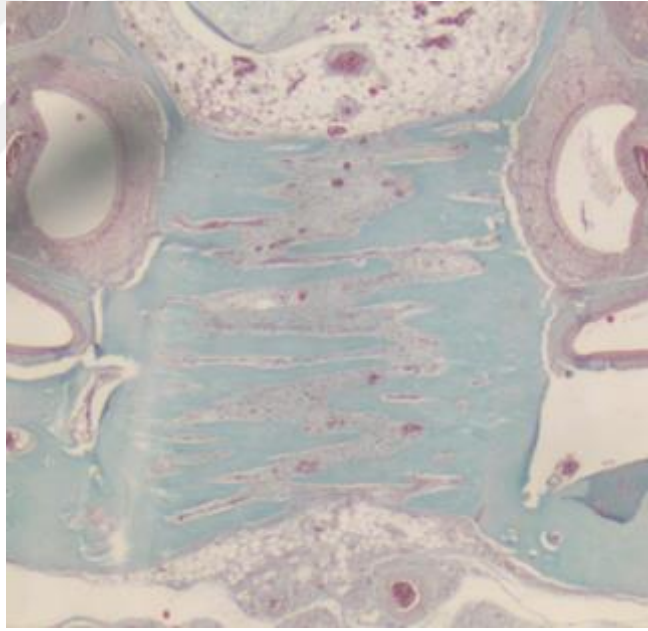
Şekil 4.18: Grup 2'ye ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Hematoksilen-Eozin, X40)



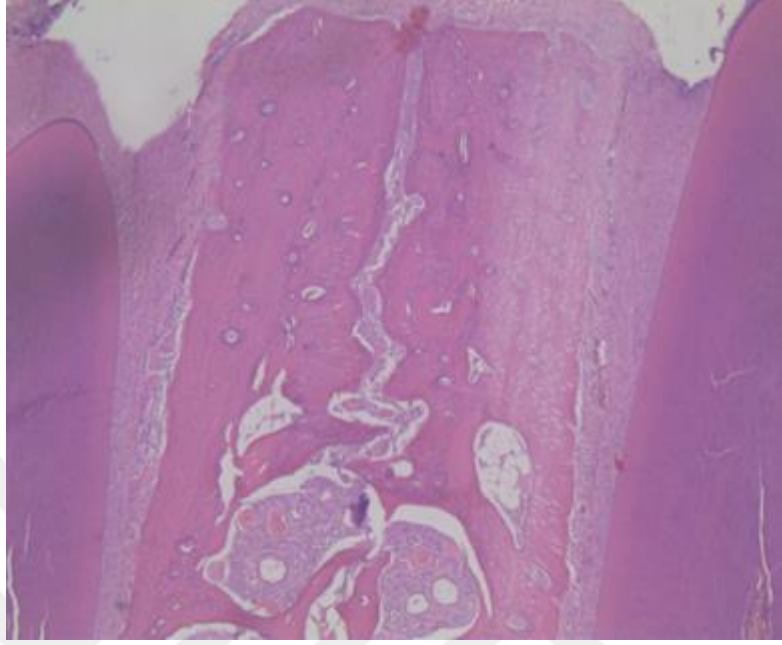
Şekil 4.19: Grup 2'ye ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Masson's Trichrome, X40)



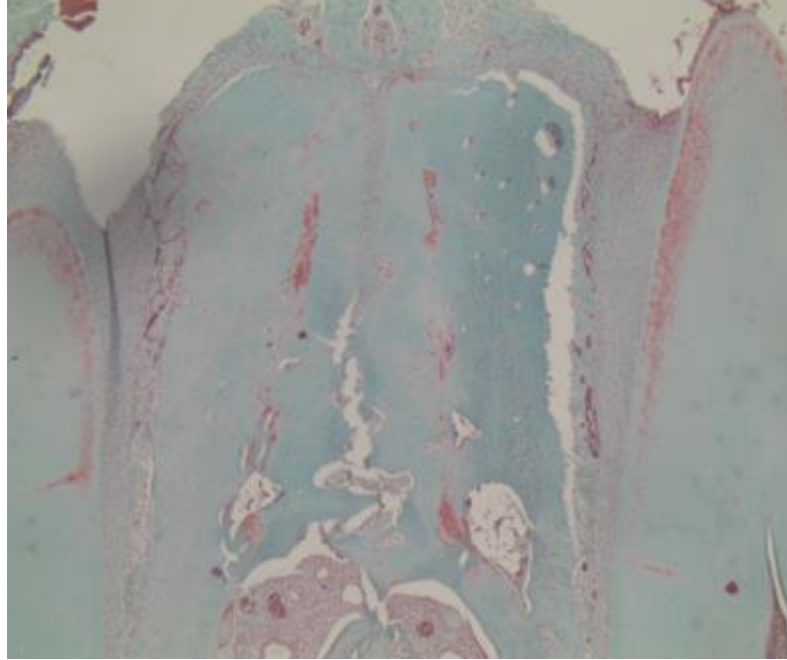
Şekil 4.20: Grup 3'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Hematoksilen-Eozin, X40)



Şekil 4.21: Grup 3'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Masson's Trichrome, X40)



Şekil 4.22: Grup 4'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Hematoksilen-Eozin, X40)



Şekil 4.23: Grup 4'e ait premaksiller sutur kesit görüntüsü (Masson's Trichrome, X40)

5. TARTIŞMA

Üst çene genişletmesi sonrasında üst çenenin çevre suturlarında oluşan rezidüel kuvvetler, bukkal kaslardaki gerilmeler, midpalatal suturda yetersiz kemik oluşumu, tüberküller arasındaki interdijitasyon ile oluşan okluzal kuvvetler ve palatal mukozada oluşan gerilmeler, arka dişlerde oluşan bukkal tipping düzelme eğilimi, genişletme miktarı, hastanın yaşı gibi faktörler nüksü neden olabilmektedir (Isaacson ve Ingram, 1964; McNamara ve ark., 2001; Muguerza ve Shapiro, 1980; W. Proffit, 2013; Wertz, 1970). Nüks mekanizması tamamen anlaşılmasa da, midpalatal suturun genişlemesi sırasında osteoklastogenezi inhibe edip ve kemik rezorpsiyonunu azaltarak nüksü önlemek potansiyel olarak yararlı olacaktır (Zhao ve ark., 2015).

HÜÇG sonrası midpalatal suturdaki kemik oluşumunun hızlandırılması, nüksü önlemek ve pekiştirme süresini kısaltmak için önemlidir (Nicholson ve Plint, 1989; Zhao ve ark., 2015). HÜÇG sonrası midpalatal suturda yeni kemik oluşum sürecinin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi dolayısıyla nüksü azaltıp, stabilizeye katkıda bulunmak amacıyla planladığımız çalışmamızda ratlara sistemik olarak metilfenidat uygulanmıştır. Bu amaçla ratlara deneysel olarak kontrollü bir çalışma ile kronik olarak metilfenidat uygulanırken aynı zamanda üst çene genişletmesi ve pekiştirme uygulamaları da yapılmıştır. Uygulamalar sonrası histolojik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda metilfenidatın üst çene premaksiller sutural bölgede oluşan yeni kemik dokusuna etkisi araştırılmıştır.

Literatürde deney hayvanlarında farklı ilaç ve etken maddelerin yeni kemik oluşumuna etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

Günümüzde çok yaygın olarak kullanılan aspirin, indometasin ve ibuprofen gibi geleneksel NSAID'lerin çeşitli hayvan modellerinde kemik iyileşmesini engellediği birçok çalışmada gösterilmiştir (Cottrell ve ark., 2010). İn vitro çalışmalar, yüksek dozlarda sistemik olarak uygulanan antibiyotiklerin kemik hücreleri üzerinde doğrudan etkisinin olmadığını veya çok az olduğunu gösterir (Pountos ve ark., 2011). Florokinolonların, büyüyen kıkırdak üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir.

Tetrasiklinler, matris metaloproteinazların inhibitörleri olarak bilindiğinden doku formasyonunu etkiler ve dolayısıyla kallus oluşumunu etkileyebilir (Aspenberg, 2005). Yüksek doz tetrasiklin ile uzun süreli tedavi, maymunlarda kemik büyümesini ve kemik olgunlaşmasını engellediği bildirilmiştir. Kortikosteroidler osteoporozu indükler ve sekonder osteoporozun en sık nedenidir. Kırık iyileşmesi süreci, vaskülerize kemik greftleri, otogreft ve allogreftler bu ilaçlardan önemli ölçüde etkilenir. Heparinin ise kemik oluşum hızını azaltıp rezorpsiyonu artırdığı ve trabeküler volümün azalmasına neden olduğu belirtilmiştir. Bisfosfonatlar, kemik rezorpsiyonunu inhibe eden yaygın olarak kullanılan kemik anabolik ajanlar olmasına rağmen kemiğin yeniden şekillenmesini durdurmak osteoporotik ve zayıf kemik üretebileceği yönünde bir görüş de mevcuttur. (Pountos ve ark., 2008).

Literatürde HÜÇG ile ilgili olarak farklı uygulama ve etken maddeler ile yapılmış çalışmalarda bulunmaktadır. Bisfosfonatların sutural kemik oluşumu ve nüks üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmada zoledronik asitin suturda kemik oluşumuna katkı sağladığını ve nüks oranının azalabileceğini belirtilmiştir (Öztürk ve ark., 2011). Cheng ve ark. (2018), üst çene genişletmesi sonrası stabiliteyi artırmak amacıyla osteoklastogenezis mekanizmasını inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltmak için yapmış olduğu çalışmada lactoferrinin kemik rezorpsiyonuna etkisi olmadığını ifade etmiştir. Chao ve ark. (2016), stronsiyum ranelatin suturda yeni kemik oluşumu ve kalsifikasyonu hızlandırdığını ve nüksü önlemekte kullanılabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmalar dan farklı olarak yine farklı ilaç ve etken maddelerin midpalatal suturda yeni kemik oluşumuna etkisinin incelendiği sutur bölgesine lazer ile biyostimülasyon uygulanması (Saito ve Shimizu, 1997), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) enjeksiyonu (Sawada ve Shimizu, 1996), lityum uygulaması (Ten Cate ve ark., 1977), sutura paratroid hormon uygulaması (Yi ve ark., 2019), kafeik asit fenetil ester uygulaması (Kazancioglu ve ark., 2015), Thymoquinone uygulaması (Kara ve ark., 2012), St John's wort (sarı kantaron) (Halicioglu ve ark., 2014) uygulaması gibi çalışmalar literatürde yer almaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız metilfenidat da kemik metabolizması ve büyüme üzerine olumsuz etkileri ile literatürde tartışılan ve araştırmaları devam eden ilaçlardan

birisidir. Metilfenidat DEHB hastaları için en çok reçete edilen psikostimülan olup, kemik kalitesi üzerinde klinik olarak zararlı etkiler göstererek potansiyel olarak erken başlangıç osteoporozuna ve daha yüksek kırık riskine yol açar (Uddin ve ark., 2018). Metilfenidatın, farklı mekanizmalar ile büyümeyi etkilediği ve kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Dickinson ve ark., 1979; Kilgore ve ark., 1979; Ranke ve ark., 1988; Report, 2000; Spencer ve ark., 1998). Metilfenidatın literatürdeki büyüme üzerine olan etki mekanizmaları: kıkırdak metabolizmasına direkt etki (Dickinson ve ark., 1979), büyüme hormonunun sekresyonunu (IGF-1) baskılamak (Ranke ve ark., 1988), kilo kaybı, düzensiz beslenme ve büyüme hormonunun serum düzeyinin düşmesi (Report, 2000) olarak tanımlanmıştır. Uyarıcıların kıkırdak üzerine etkisi büyüme hormonunun etkilenmesi sonucudur. Büyüme hormonunun kıkırdak üzerindeki doğrudan etkileri olduğu gibi karaciğerde Somatomedin C'nin (insülin like büyüme faktörü-1 [IGF-1]) üretimini sağlayarak, kemikte kıkırdak büyümesini uyarır (Faraone ve ark., 2008). Dopaminin kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (Blizotes ve ark., 2002). Kilgore ve ark. (1979), stimulanların sülfatın kıkırdak doku içerisine girişini inhibe ederek büyümeyi baskıladıklarını belirtmişlerdir. Hunt ve ark. (1984), ise yapmış oldukları çalışmada metilfenidat kullanımının büyüme hormonunun salınımını azalttığını belirtmişlerdir.

Psikostimülan ilaçların doğrudan etkisi ile ya da nöroendokrin sisteme etkisi sonucu oluşan değişikliklere bağlı olarak kilo alımı baskılanabilir. Bu durum üç mekanizma ile tanımlanmıştır; gıda alımının azalması, aşırı hareketlilik ve metabolik değişimlerdir (yağ dokusu yıkımı vb.) (Spencer ve ark., 1998). Steele ve ark. (2006), 8 haftalık gözlemlerinde kısa etkili metilfenidatın %32 oranla en sık gözlenen yan etkinin iştah azalması olduğu bildirilmiştir. McGough ve ark. (2006), yapmış oldukları çalışmada metilfenidatın yan etkilerinden iştah azalmasını %8, kilo kaybını ise %2.3 oranda belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada, metilfenidat kullanımına bağlı iştah azalmasının % 41.7 oranda en yüksek yan etki olarak görüldüğü belirtilmiştir (Yildiz ve ark., 2010). Metilfenidatın kemik metabolizması ve büyüme ile ilgili olumsuz etkileri göz önünde bulundurularak çalışmamızda kullanımına karar verilmiştir.

Literatürde deneysel hızlı üst çene genişletmesi rat (Chao ve ark., 2016; Cheng ve ark., 2018; Kazancıoğlu ve ark., 2015), fare (Hou ve ark., 2007), tavşan (Pulver ve ark., 2016), maymun (Brossman ve ark., 1973), kedi (Vardimon ve ark., 1998), köpek (Santiago ve ark., 2012), koyun (Le ve ark., 2019) gibi farklı hayvanlarda yapılmıştır.

Üst çene genişletmesi için maymun; diş sayısı ve erüpsiyonu, anatomik ve büyüme modeli olarak insan ile en çok benzerlik gösteren hayvandır. Ancak maymunlarda premaksiller suturun erken dönemde kaynaşması, midpalatal suturun insiziv foramenin arkasında sonlanması, premaksilla ve üst çene kemiği arasındaki midpalatal sutur ile birleşen Y şeklinde ossifiye olmamış suturun bulunması ve midpalatal suturun arkada büyük azı dişlere paralel uzanan yatay bir sutur ile birleşmesi insan anatomisi ile farklılıklar oluşturmaktadır (Cleall ve ark., 1965; Cotton, 1978). Maymunlar ile bu anatomik farklılığa ek ülkemizde iklimsel ve çevresel farklılıklar nedeniyle maymun temin edilemediği için çalışmada maymunlar tercih edilmemiştir. Ülkemizde kedi ve köpekler üzerinde çalışmalar etik görülmemektedir. Koyunlar ise bakımı için ekstra laboratuvar koşulları gerektirmesi ve opere edilmesindeki zorluklar nedeniyle tercih edilmemiştir. Storey (1973), ise midpalatal sutur ile ilgili olarak yapılacak çalışmalarda ratlar ve tavşanların uygun hayvan modeli olduğunu belirtmiştir.

Bu çalışmada da laboratuvar koşullarında rahatça üretilebilen ve kolayca opere edilen Wistar cinsi ratların kullanımı uygun görülmüştür. Ayrıca dişi ratların hormonal sikluslarından kaynaklanan değişimlerin deney sonucunu etkileme riskini ortadan kaldırmak için sadece erkek rat kullanılması planlanmıştır.

Çalışmamızda deney grupları oluşturulurken, HÜÇG ve metilfenidat kullanımına bağlı olarak oluşabilecek değişimleri gözlemlemek, ölçmek ve karşılaştırmak amacıyla deney boyunca üzerinde hiçbir işlem uygulamadığımız negatif bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

Deneysel sutural genişletme için rat ve farelerde farklı bölgeler üzerinde uygulamalar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar interparietal sutur üzerinde genişletme işlemi yaparak kemik formasyonunu değerlendirmişlerdir (Lai ve ark., 2013; Miyawaki ve ark., 1987). Ancak bu yöntemde HÜÇG apareyi insizyon yapılarak deri altına

yerleştirilmektedir. Bu yöntem invaziv ve travmatik olmakla beraber enfeksiyon riski de taşımaktadır.

Zhao ve ark. (2015), 0.014" çelik ortodontik telden yaptıkları HÜÇG apareyini 6 haftalık ratların azı dişlerine uygulamış ve midpalatal suturda genişletme elde etmiştir. Aynı şekilde Li ve ark. (2019) da , 0.014 inch Australian tel ile hazırladıkları HÜÇG apareyini 6 haftalık ratların azı dişlerine uygulayıp ışınlı sertleşen adeziv ile sabitleyerek midpalatal suturda genişletme elde etmiştir. Ancak ratların ağızlarının küçük olması, azı dişlere bukkal kaslardan dolayı ulaşmanın zor olması ve azı dişlerin boyutlarının küçük olması dolayısıyla bu bölgede işlem yapmak ve apareyin stabilitesini sağlamak oldukça zorlaşmaktadır.

Deneyssel olarak maksillada yapılan sutur genişletme ile ilgili araştırmaların birçoğu premaksillada yapılmıştır (Halicioğlu ve ark., 2014; Kazancıoğlu ve ark., 2015; Takenouchi ve ark., 2014). Premaksillada yapılan bu genişletme işlemlerinde temel olarak kesici dişlerden destek alınarak sutur da genişleme elde edilmiştir. Bu işlem esnasında da araştırmacılar tarafından farklı apareyler tercih edilmiştir (Sawada ve Shimizu, 1996; Southard ve ark., 1988; Storey, 1973).

Çalışmamızda yumuşak dokulara uyumu, hazırlama ve uygulama kolaylığı ayrıca tutuculuğunun iyi olması gibi faktörleri göz önünde bulundurarak Sawada ve Shimizu (1996), yöntemi temel alınarak Kara ve ark. (2012)'nin çalışmalarında kullandıkları aparey dizaynı tercih edilmiştir.

Deneyssel olarak ratlarda premaksiller suturda genişleme elde etmek için araştırmacılar tarafından farklı kuvvetler uygulanmıştır. Miyawaki ve Forbes (1987), interparietal sutur boyunca 50-250 gr arasında değişen kuvvetler uygulayarak sutur genişlemesinin 50 ile 70 gr kuvvetle elde edilebildiğini ve daha ağır kuvvetlerde ise daha fazla sutur açıklığı, hücresel proliferasyon ve kemik oluşumu olacağını belirtmiştir. Lee ve ark. (2001), ratlarda yapmış olduğu çalışmada 3 gün boyunca 60 gr kuvvet uygulayarak suturda 1,21 mm genişleme elde etmişlerdir. Storey (1973), 20 grama kadar olan kuvvetlerin ortodontik diş hareketine sebep olacağını ve premaksiller suturda genişleme elde etmek için daha fazla kuvvet uygulamak gerektiğini bildirmiştir. Kara ve ark. (2012) ise keser dişlere 30 gr. kuvvet uygulayarak premaksillada genişleme elde ederek yeni

kemik oluşumunu histolojik olarak değerlendirmiştir. Aynı şekilde farklı araştırmacılar tarafından da 30 gr kuvvet uygulanarak premaksillada yapılan çalışmalar bulunmaktadır (Halicioğlu ve ark., 2014; Kara ve ark., 2012; Kazancıoğlu ve ark., 2015).

Takahashi ve ark. (1996), tip I kollajen bakımından zengin fibröz dokunun 4. günde görünmeye başladığını, 10 günde kan damarlarını gözlemlendiği 14. gün ise kıkırdak hücrelerinde kalsifikasyon oluştuğunu belirtmiştir. Aynı zamanda 5 günlük bir genişleme periyodundan sonra kesici dişler arasında en az 1.5 mm mesafenin üst çene genişletmesi için yeterli olduğunu belirtmiştir (O. Takahashi, 1990). Deneysel olarak ratlarda yapılan genişletme çalışmalarında genişletme süresinin çoğunlukla 5 gün olarak belirlendiği görülmektedir (Halicioğlu ve ark., 2014; Kara ve ark., 2012; Kazancıoğlu ve ark., 2015; Uysal ve ark., 2011). Üst çene genişletmesinden sonraki pekiştirme sürecinde ise yine farklı araştırmacılar tarafından 12 gün (Halicioğlu ve ark., 2014; Kara ve ark., 2012), 15 gün (Kazancıoğlu ve ark., 2015; Uysal ve ark., 2011) gibi farklı süreler uygulanmıştır.

Çalışmamızda, Kara ve ark. (2012)'nin yaptığı çalışmada uygulanan deney protokolü esas alınarak 30 gr'lık kuvvet etkisi ile yapılan 5 günlük üst çene genişletme döneminin ardından 12 günlük pekiştirme dönemi uygulanmıştır. Çalışmamızda HÜÇG için kullandığımız sarmal yaylar standart olarak hazırlamasına bağlı olarak, 5 gün süren üst çene genişletme işlemi sonrası gruplar arasında keser dişler arasında oluşan diestama miktarları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,3$).

Aghili ve ark. (2017), metilfenidatın ratlarda ortodontik diş hareketi veya kemik rezorpsiyonu üzerine etkisini araştırmak için 3, 6, 9 ve 12 mg/kg dozlarda metilfenidatı 14 gün boyunca uygulamışlardır. Türkbay ve ark. (2003), metilfenidatın ratlarda kemik dansitesine etkisini araştırdığı çalışmada 10 ve 20 mg/kg doz metilfenidatı 60 gün boyunca uygulamışlardır. Komatsu ve ark. (2012), 4 haftalık erkek ratlarda 13 hafta boyunca düşük doz (4-10 mg/kg) ve yüksek doz (30-60 mg/kg) metilfenidat uygulayarak yaptığı ölçümlerde kemik mineral seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir. Thanos ve ark. (2015), ratlara 8 saat boyunca sınırlı erişimli 4-10 mg/kg, 20-30 mg/kg ve 30-60 mg/kg çift dozlu bir paradigma uygulamış ve 30-60 mg/kg klinik olarak uygulanan metilfenidat dozlarına benzer bir farmakokinetik profile ulaştığını, 4/10 mg/kg dozda ise tipik olarak reçete edilen metilfenidat ile üretilen plazma seviyesine ulaşıldığını belirtmiştir. Ratlara

uygulanacak bu doz protokolünün farmakokinetik sonuçlarının, metilfenidat ile tedavi edilen çocuklarda gözlemlenen farmakokinetik profile benzer olduğu gösterilmiştir (Komatsu ve ark., 2012; Thanos ve ark., 2015). Çalışmamızda farmakokinetik sonuçlarının, metilfenidat ile tedavi edilen çocuklarda gözlemlenen farmakokinetik profile benzer olduğu için Thanos ve ark. (2015)'nın uygulamış olduğu doz ve süre protokolü esas alınmıştır.

Çalışmamızda, üst çene genişletmesi için Kara ve ark. (2012), 5 gün HÜÇG ,12 gün pekiştirme uyguladığı protokol esas alınmıştır. Metilfenat uygulaması ise Komatsu ve ark. (2012), ratlara kronik metilfenidat uygulama süresi göz önünde bulundurularak HÜÇG öncesi 10 hafta, HÜÇG ve pekiştirme dönemi 17 gün olmak üzere toplam 87 gün uygulanmıştır.

Saito ve ark. (1997), diode laserin kemik stimülasyona etkisini araştırdıkları çalışmada aparey uyguladıktan sonra üç güne kadar kilo kaybının gözlemlendiğini, Kanekawa ve ark. (1998), ise bu sürenin 5 güne kadar devam ettiğini ve sonrasında normale döndüğünü belirtmiştir. Çalışmamız süresince; HÜÇG öncesi ilaç uygulama döneminde, HÜÇG esnasında, pekiştirme döneminde ve anestezi uygulamaları esnasında herhangi bir komplikasyon meydana gelmemiştir. Ancak HÜÇG apareyinin uygulamasından sonraki dönemde hayvanların kiloları sıvı tüketiminde bir miktar azalma olsa da deney sonunda gruplar arasındaki kilo değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,4$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz Mikro BT verilerine göre; Grup 4'ün kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, yüzdelik kemik hacmi ve trabeküler kalınlık değeri diğer gruplardan istatistiksel olarak fazla bulunmuştur. Trabeküler sayı değeri ise en yüksek Grup 2'de en düşük ise Grup 4' de bulunmuştur. Grup 1, 2 ve 3 arasında kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi, yüzdelik kemik hacmi, trabeküler kalınlık ve trabeküler sayı değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. Grup 4'de üst çene genişletme yapılmaması 4 grup arasında istatistiksel güçlü farkın temel sebebidir. Bu sonuç ile deney uygulamalarının başarı ile gerçekleştirildiği anlaşılmaktadır. Mikro BT verilerine göre; Grup 1, 2 ve 3 arasında bu değerlerin tamamında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.

Çalışmamızda elde ettiğimiz histolojik verilerin histomorfometrik değerlendirmelerinde de gruplar arasında farklar bulunmuştur. Grup 3'ün osteoblast sayısı, kapiller sayısı, fibröz kallus formasyonu, proksimal osteotomi birleşimi, distal osteotomi hattı, yeni kemik formasyonu, korteks remodeling ölçüm sonuçları diğer gruplardan fazla bulunmuştur. Kemik iliği değişikliğine grupların hiçbirinde rastlanmaz iken, HÜÇG yapılan deney grupları arasında en yüksek osteoklast sayısı Grup 2 ve Grup 3 de, İnflamatuar hücre yoğunluğu ise en yüksek Grup 1 de bulunmuştur. Grup 4 de üst çene genişletmesi yapılmamasına bağlı olarak, osteoklast sayısı hariç bütün değerler için ölçüm sonuçları ise diğer gruplardan az bulunmuştur. Negatif kontrol grubu olan Grup 4'de üst çene genişletme yapılmaması Mikro BT değerlerinde olduğu gibi histomorfometrik değerlendirmelerde de 4 grup arasında istatistiksel güçlü farkın temel sebebidir.

Üst çene genişletmesi yapılan ratlarda suturda 3-4 gün içerisinde osteoblast sayısında artış buna bağlı olarak 1-2 haftalık süreçte fibrogenesis ve osteogenez gerçekleşerek, 2-3. haftada kemik formasyonu görülebildiği belirtilmiştir (I. Takahashi ve ark., 1996; Ten Cate ve ark., 1977). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak HÜÇG yapılan gruplarda osteoblast sayısında artış ve yeni kemik formasyonu gözlenmiştir. Aynı zamanda gruplar arasında osteoblast sayısı ise metilfenidat kullanımına bağlı olarak azalmıştır.

Literatürde üst çene genişletmesi sonrasında metilfenidatın yeni kemik formasyonuna etkisinin incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak metilfenidatın kemik metabolizması ve büyüme üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Metilfenidatın büyüme üzerindeki etkisi hakkında kesin bir görüş birliği bulunmamakta ve konu ile ilgili olarak tartışmalar devam etmektedir. Mevcut çalışmamızdaki radyolojik bulgulara göre; metilfenidatın yeni kemik formasyonunu olumsuz etkileme eğiliminde olduğu ancak bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, histolojik bulguların ise metilfenidatın yeni kemik formasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede olumsuz etkilediği belirlenmiştir. Çalışmamızın bulguları bu doğrultuda değerlendirildiğinde metilfenidatın büyüme ve gelişim döneminde kullanılması fizyolojik kemik döngüsünü olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışma bulgularımızı destekler nitelikte, Safer ve ark. (1972), yüksek dozlarda kullanılan dekstroamfetamin ve metilfenidatın büyüme önleyici etkisini öne sürmüşlerdir. Lisska ve ark. (2003), 2 yıl boyunca metilfenidat tedavisi gören DEHB'li hastaları, tedavi almayan ikiz kardeşleri ile karşılaştırdıkları çalışmada kardeşlerin boyları arasında anlamlı farklılıklar saptamıştır. Poulton ve ark. (2012), çoğunluğuna metilfenidat kullanılan 4,7 ila 9,1 yaş arası 34 çocuktan oluşan çalışmada erken dönem kilo kaybı, kemik döngüsünde azalma olduğu ve büyümenin beklenenden daha yavaş olduğunu belirtmiştir. Poulton ve ark. (2012) ile Howard ve ark. (2017), yapmış olduğu çalışmalarda DEHB tedavisi için kullanılan uyarıcı ilaçların çocuklarda kemik kütlelerinde önemli azalmalara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı araştırmacılar ise bulgularımıza benzer şekilde metilfenidatın büyümeyi olumsuz etkilediğini ancak tedavisi sonrası hastaların normal büyüme seviyelerini yakalayacağını belirtmektedirler. Spencer ve ark. (1998), yapmış olduğu araştırmada, metilfenidat ile yapılmış 18 çalışmasının 9'unda boy uzamasında baskılanma olduğunu diğer 9 çalışmada ise boy ile ilgili bir problem saptanmadığını belirtmiştir. Pizzi ve ark. (1987), yeni doğmuş ve erken ratlar üzerinde metilfenidat ile yapmış olduğu çalışmada; yeni doğan grupta büyüme bozukluğuna, ergen grupta ise büyüme ile ilgili sorun olmadığı sonucuna varmıştır. Bu verilere dayanarak metilfenidatın büyümeyi baskılayan etkilerinin, ilacın kesilmesinden sonra kolayca geri dönebilen akut bir toksisite olduğu sonucuna varmış ve klinik pratikte minimum terapötik dozların, insan vücudu üzerinde uzun vadeli etki ihtimalinin düşük olduğunu belirtmiştir. Kim ve ark. (2014), metilfenidatın çocuklar ve ergenlerde düşük düzeyde kilo ve boyu etkilediğini, ancak bu etkinin 1. yıldan sonra ortadan kalktığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızın radyolojik bulgularına benzer ancak histolojik bulgularından farklı şekilde Kalachnik ve ark. (1982), ise 2 yıllık bir süre boyunca 0.8 mg/kg'a kadar olan metilfenidat dozlarıyla tedavi edilen çocuklarda büyüme baskılanması görülmediğini belirtmişlerdir. Lahat ve ark. (2000), 1 yıl boyunca çocuklarda metilfenidat kullanarak yaptıkları çalışmada metilfenidatın kemik mineral yoğunluğu döngüsü üzerindeki önemli bir etkisini saptamamışlardır. Çalışmamızın laboratuvar ortamında ve ratlar üzerinde gerçekleştirilmiş olması bu çalışmalar ile farklılık göstermektedir.

Türkbay ve ark. (2003), 2 ay süreyle 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozlarda metilfenidat uygulanan ratların femur kemiğinde Dual-Energy X-ray Absorptiometry ile kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapmıştır. Metilfenidatın kemik mineralizasyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını belirtmiştir. Aghili ve ark. (2017), 14 gün boyunca uygulanan 3, 6, 9 ve 12 mg/kg dozlarda metilfenidat ile ratlarda ortodontik diş hareketi veya kemik rezorpsiyonu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızdaki radyolojik bulgular istatistik olarak anlamlı olmasa da bu çalışmalar ile bizim çalışmamızın özellikle histolojik bulguları farklılık göstermektedir. Çalışmamızda metilfenidat uygulanan Grup 1 ve Grup 2’de osteoblastik aktivite, kapiller sayısı, korteksin yeniden şekillenmesi distal osteotomi hattında yeniden kemik oluşumu ve fibröz kallus oluşum değerlerinde azalma gözlenmiştir. Bu çelişki, deney protokollerindeki farklılıktan dolayı kullanılan ilaç dozu, süre ve ölçüm yöntemlerine bağlı olabilir. Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızın doz protokolü farmakokinetik sonuçlarının, metilfenidat ile tedavi edilen çocuklarda gözlemlenen farmakokinetik profile benzer olduğu gösterilmiştir (Komatsu ve ark., 2012; Thanos ve ark., 2015).

Çalışma bulgularımızdan farklı olarak; en az 2 yıl boyunca ortalama günlük 30 mg/kg metilfenidat tedavisi gören 7 ile 15.9 yaşları arasında 42 hastada yapılan bir çalışmada ise dişlerin gelişimi Demirjian yöntemi ile değerlendirilmiş ve metilfenidatın diş gelişimine herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Batterson ve ark., 2005). Tehranchi ve ark. (2018), Demirjian indeksi ve Baccetti'nin servikal vertebraların olgunlaşması indeksi kullanılarak, DEHB olan hastalarda metilfenidatın servikal vertebraların olgunlaşması ve dental yaş üzerine etkisini araştırdığı çalışma sonucunda; metilfenidat kullanan ve kullanmayan DEHB hastalarının diş ve iskelet yaşı, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı bir gecikme göstermediğini belirtmiştir. Çalışmamızın içeriği ve radyolojik bulguların istatistiksel sonuçları Batterson ve ark. (2005) ve Tehranchi ve ark. (2018) yapmış oldukları çalışmalar ile mineralizasyonunun değerlendirilmesi noktasında benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamız, bu çalışmalarda kullanılan yöntem, değerlendirme, doku ve incelenen bölgeler açısından farklılık göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızın histolojik ve radyolojik bulguları bu çalışmalar ile anlamlı olarak ilişkilendirilememiştir.

Çalışmamızın histolojik bulgularına benzer ancak radyolojik bulgularından farklı şekilde Ben ve ark. (2018), yaptıkları çalışmada metilfenidat tedavisinin stres kırığı riskini artırdığını ve metilfenidatın azalan kemik yoğunluğu, akut travma ve stres kırıkları nedeniyle önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Ma ve ark. (2013), yapmış olduğu çalışmada, Norepinefrin (NE) taşımamasının farmakolojik blokajı, farelerde kemik kaybına neden olmuştur. Norepinefrin taşıyıcı (NET) eksik farelerde NE geri alımının olmaması, kemik oluşumunun azalmasına ve kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olduğunu ve hiperaktivite bozukluklarının tedavisinde kullanılan NET aktivitesini antagonize eden ilaçların kemik formasyonu üzerinde zararlı etkileri olabileceğini belirtmiştir. Çalışmamız osteoblastik aktivite, kapiller sayısı, korteksin yeniden şekillenmesi ve fibröz kallus oluşumu bulgularındaki metilfenidata bağlı azalma ile Ma ve ark. (2013) çalışmasına, metilfenidat kullanımının yeni kemik oluşumunu azaltması yönünden benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamızda gruplar arasında osteoklast sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamız bulgularına göre kemik rezorpsiyonunda artış söz konusu değildir. Bu nedenle çalışmamız yeni kemik oluşumunu azaltma yönünden Ma ve ark. (2013) çalışması ile benzerlik gösterirken, kemik rezorpsiyonunu arttırması yönünden bu çalışma ile farklılık göstermektedir.

Komatsu ve ark. (2012), genç ratlarda uzun süreli metilfenidat uygulamasının daha az mineralize ve zayıf kemiklere neden olduğunu göstermiştir Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, metilfenidat tedavisi sırasında testosteronun azaldığı görülmüştür, bu da metilfenidat kaynaklı iskelet büyümesinin baskılanmasının testesterondaki değişiklikler tarafından da tetiklenebileceğini belirtmiştir. Çalışma protokolünü referans almış olduğumuz Komatsu ve ark. (2012), genç ratlarda uzun süreli metilfenidat uygulamasının daha az mineralize ve zayıf kemiklere neden olduğunu gösterdiği çalışma ile mevcut çalışmamızın radyolojik verileri benzerlik gösterse de istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak mevcut çalışmamızın histolojik bulguları bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Özellikle yüksek doz metilfenidat uygulamasının yeni kemik formasyonunu olumsuz etkilediği görülmektedir. Benzer olarak erkek ve dişi ratlar üzerinde aynı metilfenidat doz protokolü ile yapılmış başka bir çalışmada ise metilfenidatın osteoklast aktivitesi üzerinde doğrudan doza ve cinsiyete

bağlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Metilfenidat ile tedavi edilen ratların femur kemiğinde doza ve cinsiyete bağlı olarak mekanik bütünlüğünde azalma belirlenmiştir. Erkek ratlarda osteoklast ve rezorpsiyon aktivitesinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Uddin ve ark., 2018). Çalışmamızdaki histolojik ve radyolojik bulgular, Uddin ve ark. (Uddin ve ark., 2018), metilfenidatın osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik kalitesinde ve bütünlüğünde azalma meydana getirdiğini belirttikleri çalışmayı destekler nitelikte olmasına rağmen, çalışmamızda gruplar arasında osteoklast sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Mevcut çalışmamızda bulgular doğrultusunda kemik kalitesinde meydana gelen bu farklılığın osteoklastik aktivitenin artmasına bağlı değil, osteoblastik aktivite, kapiller sayısı ve fibröz kallus oluşumundaki azalmaya bağlı olduğu düşünülebilir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda dişi ratların kullanılmaması sonucu doğrudan etkileyecek faktörlerden birisidir. Ayrıca ratlara uygulanan HÜÇG’de bu farklılığın sebeplerinden birisi olabilir.

Çalışmamızın limitasyonlarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:

Çalışmamızın uygulanan teknik ve incelenen alan açısından literatürde ilk çalışma olması nedeniyle çalışma sonuçlarımız farklı metilfenidat çalışmaları ile doğrudan karşılaştırılamamıştır.

Çalışma deneysel olarak hayvanlarda ve laboratuvar koşullarında gerçekleştirildiği için klinik koşulları tam olarak taklit etmediğinden, sonuçların doğrudan ortodonti pratiğine uygulaması yönünden klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda kronik metilfenidat kullanımını değerlendirebilmek açısından HÜÇG uygulaması 14-17 haftalık erişkin ratlara uygulanmıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarını yaşa bağımlı olarak özellikle ortodontik tedavilerin yoğun olarak uygulandığı çocukluk ve ergenlik dönemleri için yorumlanması güvenilir olmayabilir.

Ratlar daha çok gece ve sabaha doğru aktivite gösterip, yemlerini genellikle geceleri tüketmelerine rağmen çalışmamız da metilfenidat, referans aldığımız çalışma gereği gündüz saatlerinde (09:00-17:00) uygulanmıştır. Bu durumun sonuçlara etkisi olabilir.

Deney esnasında yapılan HÜÇG sonrası gruplar arasında farklı miktarlarda oluşan kilo değişimleri yeni kemik oluşum sürecini etkileyebilir. Bu nedenle deney sonunda

metilfenidat kullanımına baęlı olduęunu dūřundūęümüz gruplar arasındaki farklı histolojik ve radyolojik bulgulara kilo deęiřimlerinin etkisinin olup olmadıęını tartiřılabilir.

Çalışmamızın radyolojik ve histolojik bulguları birbirine paralel olmasına rağmen radyolojik sonuçlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

HÜÇG ve retansiyon periyodunun 17 günde tamamlanması hücresel düzeyde değerlendirmek için yeterli bir süre olmasına rağmen mineralizasyonun değerlendirilmesi için yeterli bir süre olmayabilir.

6. SONUÇ

Deneysel çalışmamızda sistemik olarak farklı dozlarda uygulanan metilfenidatın, hızlı üst çene genişletmesi sonrası premaksiller suturda meydana gelen yeni kemik oluşumuna etkileri incelenmiş ve elde edilen bulgular ile şu sonuçlara varılmıştır:

1. Uygulanan genişletme apareyi ile deney grubundaki tüm ratlarda premaksiller suturda genişletme işlemi başarıyla gerçekleştirilmiştir.
2. Genişletme apareyinin uygulandığı tüm deney gruplarında aparey uygulandıktan sonra ağırlık kaybı görülmemiş ve deney sonuna kadar hiçbir grup başlangıç kilosuna erişememiştir.
3. Mikro BT bulguları değerlendirildiğinde yeni kemik oluşumuna ait kemik mineral yoğunluğu, kemik hacmi ve yüzdelik kemik hacmi parametrelerine göre metilfenidatın yeni kemik oluşumunu olumsuz etkileme eğiliminde olduğu ancak bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.
4. Histolojik bulgular değerlendirildiğinde metilfenidat; osteoblast sayısı, kapiller sayısı, fibröz kallus formasyonu, proksimal osteotomi birleşimi, distal osteotomi hattı, yeni kemik formasyonu, korteks remodeling değerlerinde azalmaya neden olmuştur.
5. Histolojik bulgular değerlendirildiğinde osteoblast sayısı, kapiller sayısı, fibröz kallus formasyonu, distal osteotomi hattı, korteks remodeling parametrelerinde en düşük değerler yüksek doz metilfenidat uygulamasına bağlı olarak ölçülmüştür.
6. Metilfenidat HÜÇG yapılan ratlarda premaksiller suturda oluşan yeni kemik formasyonunu doz ile doğru orantılı olarak olumsuz etkilemektedir.
7. Radyolojik bulgular histolojik bulguları desteklemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu nedenle çalışmamızın sıfır hipotezi ‘‘Ratlarda metilfenidat kullanımının hızlı üst çene genişletmesi sonucunda premaksiller suturda yeni kemik formasyonuna etkisi yoktur’’ kısmi olarak reddedilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda gelecekteki çalışmalar ve klinisyenler için aşağıdaki önerileri sunabiliriz:

1. Hekimler metilfenidat tedavisi gören ve aynı zamanda HÜÇG yapılan hastalarda nüks riskini göz önünde bulundurmalarıdır.
2. Bu sonuçlar metilfenidatın yalnızca üst çene genişletme tedavisinde değil, iskeletsel kökenli anomalilerin tamamı için ortodontik tedavi sürecinde risk olabileceğini düşündürmektedir.
3. Metilfenidat tedavisi gören hastalarda ortodontik tedavi planlamasında psikiyatri uzmanları ile multidisipliner olarak ilaç kullanım gereksinimleri, klinik dozlar, ilaç kullanımının ertelenmesi gibi seçenekler değerlendirilmelidir.
4. Bu tez çalışması ve farklı laboratuvar araştırma sonuçlarının kliniğe yönelik farklı inceleme metodları ile daha fazla çalışmayla desteklenmesinin, tanı ve tedavi planlaması açısından daha yararlı olacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

- ADKINS, M. D., NANDA, R. S. ve CURRIER, G. F. (1990). Arch perimeter changes on rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 97(3), 194-199.
- AGARWAL, A. ve MATHUR, R. (2010). Maxillary expansion. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 3(3), 139.
- AGHILI, H., YASSAEI, S., ZAHIR, S. T. ve ARJMANDI, R. (2017). Effect of Methylphenidate on Orthodontic Tooth Movement and Histological Features of Bone Tissue in Rats: An Experimental Study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(7), ZF01.
- AHAMMED, A. Y., SHETTY, V., PANDA, A. K., GUNDA, S., PRADHAN, D., HUSAIN, N. ve GUGWAD, S. (2013). Prevalence of malocclusion among 12 to 15 years age group orphan children using dental aesthetic index. *The journal of contemporary dental practice*, 14(1), 111.
- AKPİNAR, E. ve ÖZYALVAÇ, O. N. (2019). Çocuk kırıklarının biyolojik yönü.
- ALIKHANI, M., ALANSARI, S., AL JEARAH, M. M., GADHAVI, N., HAMIDADDIN, M. A., SHEMBESH, F. A., SANGSUWON, C., NERVINA, J. M. ve TEIXEIRA, C. C. (2019). Biphasic sutural response is key to palatal expansion. *Journal of the World Federation of Orthodontists*, 8(1), 9-17.
- ALLEN, D., REBELLATO, J., SHEATS, R. ve CERON, A. M. (2003). Skeletal and dental contributions to posterior crossbites. *The Angle Orthodontist*, 73(5), 515-524.
- AN, Y. ve FRIEDMAN, R. (1999). Animal models of bone defect repair. *Animal Models in Orthopedic Research*. Boca Raton, FL: CRC Press, 200, 241-260.
- ANDERSSON, H. ve SONNESEN, L. (2018). Sleepiness, occlusion, dental arch and palatal dimensions in children attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *European Archives of Paediatric Dentistry*, 19(2), 91-97.
- ARAS, Ş. ve ŞEMİN, S. (2005). Çocuklarda Psikostimülan Tedavinin Etik ve Toplumsal Boyutu. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 8, 74-87.
- ASPENBERG, P. (2005). Drugs and fracture repair. *Acta orthopaedica*, 76(6), 741-748.

- BACCETTI, T., FRANCHI, L., CAMERON, C. G. ve MCNAMARA JR, J. A. (2001). Treatment timing for rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*, 71(5), 343-350.
- BACCETTI, T., FRANCHI, L. ve MCNAMARA JR, J. A. (2000). Treatment and posttreatment craniofacial changes after rapid maxillary expansion and facemask therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 118(4), 404-413.
- BACCETTI, T., MCGILL, J. S., FRANCHI, L., MCNAMARA JR, J. A. ve TOLLARO, I. (1998). Skeletal effects of early treatment of Class III malocclusion with maxillary expansion and face-mask therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113(3), 333-343.
- BARRABÉ, A., MEYER, C., BONOMI, H., WEBER, E., SIGAUX, N. ve LOUVRIER, A. (2018). Surgically assisted rapid palatal expansion in class III malocclusion: our experience. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 119(5), 384-388.
- BAŞÇIFTÇI, F., DEMİR, A., SARı, Z. ve UYSAL, T. (2002). Konya yöresi okul çocuklarında ortodontik maloklüzyonların prevalansının araştırılması: Epidemiyolojik çalışma. *Türk Ortodonti Dergisi*, 15(2), 92-98.
- BATTERSON, K. D., SOUTHARD, K. A., DAWSON, D. V., STALEY, R. N., QIAN, F. ve SLAYTON, R. L. (2005). The effect of chronic methylphenidate administration on tooth maturation in a sample of Caucasian children. *Pediatric Dentistry*, 27(4), 292-297.
- 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.
- BEN-AMI, I. S., ANKORY, R., KADAR, A., ROTMAN, D., SNIR, N. ve SCHERMANN, H. (2018). The effect of previous methylphenidate use on incidence of stress fractures in military recruits: a retrospective cohort. *JBJS*, 100(11), 930-935.
- BETTS, N., VANARSDALL, R., BARBER, H., HIGGINS-BARBER, K. ve FONSECA, R. (1995). Diagnosis and treatment of transverse maxillary deficiency. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*, 10(2), 75-96.
- BETTS, N. J. (2016). Surgically assisted maxillary expansion. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 24(1), 67-77.
- BISHARA, S. E. ve STALEY, R. N. (1987). Maxillary expansion: clinical implications. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 91(1), 3-14.

- BLIZIOTES, M., GUNNESS, M., ESHLEMAN, A. ve WIREN, K. (2002). The role of dopamine and serotonin in regulating bone mass and strength: studies on dopamine and serotonin transporter null mice. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 2(3), 291-295.
- BREGGIN, P. R. ve BREGGIN, G. R. (1996). The hazards of treating " Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder" with methylphenidate (Ritalin). *Journal of College Student Psychotherapy*, 10(2), 55-72.
- BROSSMAN, R., BENNETT, C. ve MEROW, W. (1973). Facioskeletal remodelling resulting from rapid palatal expansion in the monkey (*Macaca cynomolgus*). *Archives of oral biology*, 18(8), 987-1003.
- BUSH, J. O. ve JIANG, R. (2012). Palatogenesis: morphogenetic and molecular mechanisms of secondary palate development. *Development*, 139(2), 231-243.
- CASTLE, L., AUBERT, R. E., VERBRUGGE, R. R., KHALID, M. ve EPSTEIN, R. S. (2007). Trends in medication treatment for ADHD. *Journal of attention disorders*, 10(4), 335-342.
- CHACONAS, S. J. ve CAPUTO, A. A. (1982). Observation of orthopedic force distribution produced by maxillary orthodontic appliances. *American journal of orthodontics*, 82(6), 492-501.
- CHAO, K., XUXIA, W., QIANQIAN, W., YUANYUAN, H., SHUYA, Z. ve JUN, Z. (2016). Effects of strontium ranelate on the rats' palatal suture after rapid maxillary expansion. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi= Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology*, 34(4), 336-340.
- CHENG, Y., SUN, J., ZHOU, Z., PAN, J., ZOU, S. ve CHEN, J. (2018). Effects of lactoferrin on bone resorption of midpalatal suture during rapid expansion in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 154(1), 115-127.
- CLEALL, J. F., BAYNE, D. I., POSEN, J. M. ve SUBTELNY, J. D. (1965). Expansion of the midpalatal suture in the monkey. *The Angle Orthodontist*, 35(1), 23-35.
- COSTA, J. G., GALINDO, T. M., MATTOS, C. T. ve CURY-SARAMAGO, A. D. A. (2017). Retention period after treatment of posterior crossbite with maxillary expansion: a systematic review. *Dental press journal of orthodontics*, 22(2), 35-44.
- COTTON, L. A. (1978). Slow maxillary expansion: skeletal versus dental response to low magnitude force in *Macaca mulatta*. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 73(1), 1-23.
- COTTRELL, J. ve O'CONNOR, J. P. (2010). Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone healing. *Pharmaceuticals*, 3(5), 1668-1693.

ÇELİK, G. G. (2007). Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniğine Başvuran Ergenlerin Özellikleri. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

ÇETİN, F. Ç., PEHLİVANTÜRK, B., ÜNAL, F., USLU, R., İŞERİ, E. ve TÜRKBAŞ, T. (2008). Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı. *İşeri E. Cinsel istismar. İnci Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği*, 470-477.

DA SILVA FILHO, O. G., LARA, T. S., DA SILVA, H. C. ve BERTOZ, F. A. (2007). 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.

DA SILVA FILHO, O. G., SANTAMARIA JR, M. ve FILHO, L. C. (2007). Epidemiology of posterior crossbite in the primary dentition. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 32(1), 73-78.

DICKINSON, L. C., LEE, J., RINGDAHL, I. C., SCHEDEWIE, H. K., KILGORE, B. S. ve ELDERS, M. J. (1979). Impaired growth in hyperkinetic children receiving pemoline. *The Journal of pediatrics*, 94(4), 538-541.

EDITION, F. ve ASSOCIATION, A. P. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Washington, American Psychological Association.*

EFRON, D., JARMAN, F. ve BARKER, M. (1997). Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics*, 100(4), 662-666.

EGERMARK-ERIKSSON, I., CARLSSON, G., MAGNUSSON, T. ve THILANDER, B. (1990). A longitudinal study on malocclusion in relation to signs and symptoms of cranio-mandibular disorders in children and adolescents. *The European Journal of Orthodontics*, 12(4), 399-407.

ERHAMZA, T. S. ve OZDİLER, F. E. (2018). Effect of rapid maxillary expansion on halitosis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 154(5), 702-707.

FARAONE, S. V., BIEDERMAN, J., MORLEY, C. P. ve SPENCER, T. J. (2008). Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(9), 994-1009.

GANONG, W. F. (2002). *Tıbbi Fizyoloji*, 20. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, s, 49-60.

GARA, L. ve ROBERTS, W. (2000). Adverse response to methylphenidate in combination with valproic acid. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 10(1), 39-43.

- GARDNER, G. E. ve KRONMAN, J. H. (1971). Cranioskeletal displacements caused by rapid palatal expansion in the rhesus monkey. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 59(2), 146-155.
- GARIB, D. G., HENRIQUES, J. F. C., JANSON, G., FREITAS, M. R. ve COELHO, R. A. (2005). Rapid maxillary expansion—tooth tissue-borne versus tooth-borne expanders: a computed tomography evaluation of dentoskeletal effects. *The Angle Orthodontist*, 75(4), 548-557.
- GELGÖR, İ. E., KARAMAN, A. İ. ve ERCAN, E. (2007). Prevalence of malocclusion among adolescents in central anatolia. *European journal of dentistry*, 1(3), 125.
- GHONEIMA, A., ABDEL-FATTAH, E., HARTSFIELD, J., EL-BEDWEHI, A., KAMEL, A. ve KULA, K. (2011). Effects of rapid maxillary expansion on the cranial and circummaxillary sutures. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(4), 510-519.
- GOLDMAN, S. J. (2004). *Practical approaches to psychiatric issues in the orthodontic patient*. Paper presented at the Seminars in Orthodontics.
- GRABER, T., VANARSDALL, R. ve VIG, K. (2012). *Orthodontics: Current Principles and Techniques*. Philadelphia. In: PA: WB Saunders.
- GRAHAM, L. (2006). The politics of ADHD.
- GRIPPAUDO, C., PAOLANTONIO, E. G., ANTONINI, G., SAULLE, R., LA TORRE, G. ve DELI, R. (2016). Association between oral habits, mouth breathing and malocclusion. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 36(5), 386.
- GUNGOR, K., TANER, L. ve KAYGISIZ, E. (2016). Prevalence of posterior crossbite for orthodontic treatment timing. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 40(5), 422-424.
- HAAS, A. (1980). Long-term posttreatment evaluation of rapid palatal expansion. *The Angle Orthodontist*, 50(3), 189-217.
- HAAS, A. J. (1961). Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist*, 31(2), 73-90.
- HAAS, A. J. (1965). The treatment of maxillary deficiency by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist*, 35(3), 200-217.
- HAAS, A. J. (1970). Palatal expansion: just the beginning of dentofacial orthopedics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 57(3), 219-255.

- HABEL, L. A., COOPER, W. O., SOX, C. M., CHAN, K. A., FIREMAN, B. H., ARBOGAST, P. G., CHEETHAM, T. C., QUINN, V. P., DUBLIN, S. ve BOUDREAU, D. M. (2011). ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *Jama*, 306(24), 2673-2683.
- HALAZONETIS, D. J., KATSAVRIAS, E. ve SPYROPOULOS, M. N. (1994). Changes in cheek pressure following rapid maxillary expansion. *The European Journal of Orthodontics*, 16(4), 295-300.
- HALICIOGLU, K., ÇÖREKÇI, B., AKKAŞ, İ., IRGIN, C., ÖZAN, F., YILMAZ, F. ve TÜRKER, A. (2014). Effect of St John's wort on bone formation in the orthopaedically expanded premaxillary suture in rats: a histological study. *European journal of orthodontics*, 37(2), 164-169.
- HANDELMAN, C. S., WANG, L., BEGOLE, E. A. ve HAAS, A. J. (2000). Nonsurgical rapid maxillary expansion in adults: report on 47 cases using the Haas expander. *The Angle Orthodontist*, 70(2), 129-144.
- HANNUKSELA, A. ve VÄÄNÄNEN, A. (1987). Predisposing factors for malocclusion in 7-year-old children; with special reference to atopic diseases. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(4), 299-303.
- HARTGERINK, D. V., VIG, P. S., ORTH, D. ve 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.
- HERRING, S. W. (2008). Mechanical influences on suture development and patency. In *Craniofacial Sutures* (Vol. 12, pp. 41-56): Karger Publishers.
- HICKS, E. P. (1978). Slow maxillary expansion: a clinical study of the skeletal versus dental response to low-magnitude force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 73(2), 121-141.
- HOU, B., FUKAI, N. ve OLSEN, B. R. (2007). Mechanical force-induced midpalatal suture remodeling in mice. *Bone*, 40(6), 1483-1493.
- HOWARD, J. T., WALICK, K. S. ve RIVERA, J. C. (2017). Preliminary evidence of an association between ADHD medications and diminished bone health in children and adolescents. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 37(5), 348-354.
- HUMMEL, C. F. (1934). The Angle Classification, Does it Mean Anything to Orthodontists Today? *The Angle Orthodontist*, 4(1), 57-64.

- HUNT, R. D., COHEN, D. J., ANDERSON, G. ve CLARK, L. (1984). Possible change in noradrenergic receptor sensitivity following methylphenidate treatment: growth hormone and MHPG response to clonidine challenge in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life sciences*, 35(8), 885-897.
- HUYNH, T., KENNEDY, D. B., JOONDEPH, D. R. ve BOLLEN, A.-M. (2009). Treatment response and stability of slow maxillary expansion using Haas, hyrax, and quad-helix appliances: a retrospective study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(3), 331-339.
- INFANTE, P. (1976). An epidemiologic study of finger habits in preschool children, as related to malocclusion, socioeconomic status, race, sex, and size of community. *ASDC journal of dentistry for children*, 43(1), 33.
- İNSAL, B. ve PIŞKIN, İ. (2019). Kemik Dokusunun Fizyolojisi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28(1), 28-32.
- ISAACSON, R. J. ve INGRAM, A. H. (1964). Forces produced by rapid maxillary expansion: II. Forces present during treatment. *The Angle Orthodontist*, 34(4), 261-270.
- ISAACSON, R. J., WOOD, J. L. ve INGRAM, A. H. (1964). Forces produced by rapid maxillary expansion: I. Design of the force measuring system. *The Angle Orthodontist*, 34(4), 256-260.
- İŞERİ, H. ve ÖZSOY, S. (2004). Semirapid maxillary expansion—a study of long-term transverse effects in older adolescents and adults. *The Angle Orthodontist*, 74(1), 71-78.
- İŞERİ, H., TEKKAYA, A. E., ÖZTAN, Ö. ve BILGIC, S. (1998). Biomechanical effects of rapid maxillary expansion on the craniofacial skeleton, studied by the finite element method. *The European Journal of Orthodontics*, 20(4), 347-356.
- JENSEN, P. S., BHATARA, V. S., VITIELLO, B., HOAGWOOD, K., FEIL, M. ve BURKE, L. B. (1999). Psychoactive medication prescribing practices for US children: gaps between research and clinical practice. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(5), 557-565.
- KALACHNIK, J. E., SPRAGUE, R. L., SLEATOR, E. K., COHEN, M. N. ve ULLMANN, R. K. (1982). Effect of methylphenidate hydrochloride on stature of hyperactive children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 24(6), 586-595.
- KALYONCU, I., KUREL, S. ve TANBOGA, I. (2017). Effect of Using Methylphenidate on Salivary Flow Rate and Salivary Buffering Capacity in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

- KANEKAWA, M. ve SHIMIZU, N. (1998). Age-related changes on bone regeneration in midpalatal suture during maxillary expansion in the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 114(6), 646-653.
- KARA, M. I., ERCIYAS, K., ALTAN, A. B., OZKUT, M., AY, S. ve INAN, S. (2012). Thymoquinone accelerates new bone formation in the rapid maxillary expansion procedure. *Archives of oral biology*, 57(4), 357-363.
- KARAMAN, D., KARA, K. ve DURUKAN, İ. (2012). Çocuk Ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Hastalara Tedavi Uygulamaları. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 6(4).
- KATZ-SAGI, H., REDLICH, M., BRINSKY-RAPOPORT, T., MATOT, I. ve RAM, D. (2010). Increased dental trauma in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with methylphenidate—a pilot study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 34(4), 287-290.
- KAYAALP, L. (2008). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*, 62, 147-152.
- KAZANCIOGLU, H. O., AKSAKALLI, S., EZIRGANLI, S., BIRLIK, M., ESREFOGLU, M. ve ACAR, A. H. (2015). Effect of caffeic acid phenethyl ester on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. *Drug design, development and therapy*, 9, 6483.
- KENNEDY, D. B. ve OSEPCHOOK, M. (2005). Unilateral posterior crossbite with mandibular shift: a review. *Journal-Canadian Dental Association*, 71(8), 569.
- KEROSUO, H., LAINE, T., NYSSONEN, V. ve HONKALA, E. (1991). Occlusal characteristics in groups of Tanzanian and Finnish urban schoolchildren. *The Angle Orthodontist*, 61(1), 49-56.
- KILGORE, B. S., DICKINSON, L. C., BURNETT, C. R., LEE, J., SCHEDEWIE, H. K. ve ELDERS, M. J. (1979). Alterations in cartilage metabolism by neurostimulant drugs. *The Journal of pediatrics*, 94(4), 542-545.
- KIM, H.-W., KIM, S.-O., SHON, S., LEE, J.-S., LEE, H.-J. ve CHOI, J.-H. (2014). Effect of methylphenidate on height and weight in Korean children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective chart review. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 24(8), 448-453.
- KINI, U. ve NANDEESH, B. (2012). Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. In *Radionuclide and hybrid bone imaging* (pp. 29-57): Springer.
- KINNER, F. S. K. ve SCHLEGEL, K. D. (2002). The anatomic basis for palatal implants in orthodontics. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg*, 17, 133-139.

- KOMATSU, D. E., THANOS, P. K., MARY, M. N., JANDA, H. A., JOHN, C. M., ROBISON, L., ANANTH, M., SWANSON, J. M., VOLKOW, N. D. ve HADJIARGYROU, M. (2012). Chronic exposure to methylphenidate impairs appendicular bone quality in young rats. *Bone*, 50(6), 1214-1222.
- KORBMACHER, H., SCHILLING, A., PÜSCHEL, K., AMLING, M. ve KAHL-NIEKE, B. (2007). Age-dependent three-dimensional microcomputed tomography analysis of the human midpalatal suture. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 68(5), 364-376.
- KORKUSUZ, F., TOMIN, E., YETKINLER, D. N., TIMUÇIN, M., ÖZTÜRK, A. ve KORKUSUZ, P. (2011). Yapay kemik dokusu. *Orta Doğu Teknik Üniversitesi, TOTBİD Dergisi*, 10(2), 134-142.
- KOUDSTAAL, M., WOLVIUS, E., SCHULTEN, A., HOP, W. ve VAN DER WAL, K. (2009). Stability, tipping and relapse of bone-borne versus tooth-borne surgically assisted rapid maxillary expansion; a prospective randomized patient trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 38(4), 308-315.
- KREBS, A. (1964). Rapid expansion of midpalatal suture by fixed appliance: an implant study over a 7 year period. *Trans Eur Orthod Soc*, 40, 131-142.
- KUROL, J. ve BERGLUND, L. (1992). Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *The European Journal of Orthodontics*, 14(3), 173-179.
- KUTIN, G. ve HAWES, R. R. (1969). Posterior cross-bites in the deciduous and mixed dentitions. *American journal of orthodontics*, 56(5), 491-504.
- KÜÇÜKKELEŞ, N. ve CEYLANOĞLU, 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.
- LAHAT, E., WEISS, M., BEN-SHLOMO, A., EVANS, S. ve BISTRITZER, T. (2000). Bone mineral density and turnover in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving methylphenidate. *Journal of child neurology*, 15(7), 436-439.
- LAI, R.-F., ZHOU, Z.-Y. ve CHEN, T. (2013). Accelerating bone generation and bone mineralization in the interparietal sutures of rats using an rhBMP-2/ACS composite after rapid expansion. *Experimental animals*, 62(3), 189-196.
- LE, M. H. T., HAYATY, N., KASIM, A., ZAINI, Z. M., DOM, S. M., IBRAHIM, N. ve RADZI, Z. B. (2019). Alveolar restoration following rapid maxillary expansion with and without corticotomy: A microcomputed tomography study in sheep. *The Korean Journal of Orthodontics*, 49(4), 235-245.

- LEE, K.-J., PARK, Y.-C., PARK, J.-Y. ve HWANG, W.-S. (2010). Miniscrew-assisted nonsurgical palatal expansion before orthognathic surgery for a patient with severe mandibular prognathism. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 137(6), 830-839.
- LEE, K., SUGIYAMA, H., IMOTO, S. ve TANNE, K. (2001). Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *The Angle Orthodontist*, 71(4), 265-273.
- LEONARDI, R., LO GIUDICE, A., RUGERI, M., MURAGLIE, S., CORDASCO, G. ve BARBATO, E. (2018). Three-dimensional evaluation on digital casts of maxillary palatal size and morphology in patients with functional posterior crossbite. *European journal of orthodontics*, 40(5), 556-562.
- LI, J., WANG, X., WANG, Y., LU, C., ZHENG, D. ve ZHANG, J. (2019). Isoquercitrin, a flavonoid glucoside, exerts a positive effect on osteogenesis in vitro and in vivo. *Chemico-biological interactions*, 297, 85-94.
- LINDER-ARONSON, S. (1970). Adenoids. Their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the dentition. A biometric, rhinomanometric and cephalometro-radiographic study on children with and without adenoids. *Acta otolaryngologica. Supplementum*, 265, 1.
- LINDER-ARONSON, S. ve LINDGREN, J. (1979a). The skeletal and dental effects of rapid maxillary expansion. *British journal of orthodontics*, 6(1), 25-29.
- LINDER-ARONSON, S. ve LINDGREN, J. (1979b). The Skeletal and dental effects of rapid maxillary expansion. *Br J Orthod.*, 6(1), 25-29.
- LISSKA, M. C. ve RIVKEES, S. A. (2003). Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 16(5), 711-718.
- LITTLEWOOD, S. J. ve MITCHELL, L. (2019). *An introduction to orthodontics*: Oxford university press.
- LUDWIG, B., BAUMGAERTEL, S. ve BOWMAN, S. J. (2008). *Mini-implants in orthodontics: innovative anchorage concepts*: Quintessence.
- MA, Y., KRUEGER, J. J., REDMON, S. N., UPPUGANTI, S., NYMAN, J. S., HAHN, M. K. ve ELEFTERIOU, F. (2013). Extracellular norepinephrine clearance by the norepinephrine transporter is required for skeletal homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, 288(42), 30105-30113.
- MALKI, G., ZAWAWI, K., MELIS, M. ve HUGHES, C. (2005). Prevalence of bruxism in children receiving treatment for attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 29(1), 63-67.

- MARSHALL, S. D., SOUTHARD, K. A. ve SOUTHARD, T. E. (2005). Early transverse treatment. *Seminars in Orthodontics*, 11, 130-139.
- MCGOUGH, J. J., MCBURNETT, K., BUKSTEIN, O., WILENS, T. E., GREENHILL, L., LERNER, M. ve STEIN, M. (2006). Once-daily OROS® methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 16(3), 351-356.
- MCNAMARA, J. A., BRUDON, W. L. ve KOKICH, V. G. (2001). *Orthodontics and dentofacial orthopedics*: Needham Press Ann Arbor, Mich.
- MCNAMARAA, J. A. (2000). Maxillary transverse deficiency. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 117(5), 567-570.
- MELSEN, B. (1975). Palatal growth studied on human autopsy material: a histologic microradiographic study. *American journal of orthodontics*, 68(1), 42-54.
- MELSEN, B., STENSGAARD, K. ve PEDERSEN, J. (1979). Sucking habits and their influence on swallowing pattern and prevalence of malocclusion. *The European Journal of Orthodontics*, 1(4), 271-280.
- MENDHEKAR, D. N. ve ANDRADE, C. (2008). Bruxism arising during monotherapy with methylphenidate. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 18(5), 537-538.
- MEW, J. (1977). Semi-rapid maxillary expansion. *British dental journal*, 143(9), 301.
- MEW, J. (1983). Relapse following maxillary expansion: a study of twenty-five consecutive cases. *American journal of orthodontics*, 83(1), 56-61.
- MIYAWAKL, S. ve FORBES, D. P. (1987). The morphologic and biochemical effects of tensile force application to the interparietal suture of the Sprague-Dawley rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(2), 123-133.
- MOYERS, R. (1966). Handbook of Orthodontics. 2 [sup] nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers. In: Inc.
- MOYERS, R. (1988). Handbook of orthodontics. Yearbook. In: Medical Publishers.
- MUGUERZA, O. E. ve SHAPIRO, P. A. (1980). Palatal mucoperiostomy: an attempt to reduce relapse after slow maxillary expansion. *American journal of orthodontics*, 78(5), 548-558.

- NICHOLSON, P. ve PLINT, D. (1989). A long-term study of rapid maxillary expansion and bone grafting in cleft lip and palate patients. *The European Journal of Orthodontics*, 11(2), 186-192.
- ODONT, E. L. (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.
- ÖNAL, L. ve FIRATLI, S. (2009). İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda Tedavisine Başlanan Erişkin Hastaların İncelenmesi Surveying Of Patient Population Undertaking Treatment In Istanbul University Faculty Of Dentistry, Department Of Orthodontics. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 43(3-4), 67-74.
- ÖZTÜRK, F., BABACAN, H., İNAN, S. ve GÜMÜŞ, C. (2011). Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(1), e31-e41.
- PERSSON, M. ve THILANDER, B. (1977). Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. *American journal of orthodontics*, 72(1), 42-52.
- PETRÉN, S., BJERKLIN, K. ve BONDEMARK, L. (2011). Stability of unilateral posterior crossbite correction in the mixed dentition: a randomized clinical trial with a 3-year follow-up. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139(1), e73-e81.
- PINKHAM, J., MCTIGUE, D., FIELDS, H. ve NOWAK, A. (1994). Preventive dentistry. In: Philadelphia: WB Saunders Co.
- PIZZI, W. J., RODE, E. C. ve BARNHART, J. E. (1987). Differential effects of methylphenidate on the growth of neonatal and adolescent rats. *Neurotoxicology and teratology*, 9(2), 107-111.
- POOJA, R., KUMAR, S. P., GOWDA, N. C., SWAMY, V. N. ve RAMEGOWDA, S. (2016). Rapid Maxillary Expansion – A Review *Indian Journal of Orthodontics and Dentofacial Research*, 2(2), 56-61.
- POULTON, A., BRIODY, J., MCCORQUODALE, T., MELZER, E., HERRMANN, M., BAUR, L. A. ve DUQUE, G. (2012). Weight loss on stimulant medication: how does it affect body composition and bone metabolism?—A prospective longitudinal study. *International journal of pediatric endocrinology*, 2012(1), 30.
- POUNTOS, I., GEORGOULI, T., BIRD, H., KONTAKIS, G. ve GIANNOUDIS, P. V. (2011). The effect of antibiotics on bone healing: current evidence. *Expert opinion on drug safety*, 10(6), 935-945.

- POUNTOS, I., GEORGOULI, T., BLOKHUIS, T. J., PAPE, H. C. ve GIANNOUDIS, P. V. (2008). Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence? *Injury*, 39(4), 384-394.
- PROFFIT, W. (2013). Contemporary Orthodontics 5th edition, St. Louis, MO: Elsevier, Mosby.
- PROFFIT, W. R., FIELDS, H. W. ve SARVER, D. M. (2013). *Contemporary orthodontics* (5th ed.): Elsevier.
- PROFFIT, W. R., FIELDS JR, H. W. ve SARVER, D. M. (2006). *Contemporary orthodontics*: Elsevier Health Sciences.
- PULVER, R. J., CAMPBELL, P. M., OPPERMAN, L. A. ve BUSCHANG, P. H. (2016). Miniscrew-assisted slow expansion of mature rabbit sutures. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(2), 303-312.
- RAKOSI, T. ve GRABER, T. M. (2010). *Orthopedic and dentofacial orthopedic treatment*. Germany: Thieme.
- RANKE, M., BLUM, W. ve BIERICH, J. (1988). Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins. *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement*, 347, 114-126.
- REPORT, N. I. O. H. C. D. C. (2000). Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control*, 8(3), 75-89.
- RICKETTS, R. M. (1968). Respiratory obstruction syndrome. *Am J Orthod*, 554, 495-507.
- SABUNCUOGLU, O., ORENGUL, C., BIKMAZER, A. ve KAYNAR, S. Y. (2014). Breastfeeding and parafunctional oral habits in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Breastfeeding Medicine*, 9(5), 244-250.
- SAFER, D., ALLEN, R. ve BARR, E. (1972). Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *New England Journal of Medicine*, 287(5), 217-220.
- SAFER, D. J., ALLEN, R. P. ve BARR, E. (1975). Growth rebound after termination of stimulant drugs. *The Journal of pediatrics*, 86(1), 113-116.
- SAFER, D. J. ve MALEVER, M. (2000). Stimulant treatment in Maryland public schools. *Pediatrics*, 106(3), 533-539.

- SAFER, D. J., ZITO, J. M. ve FINE, E. M. (1996). Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics*, 98(6), 1084-1088.
- SAITO, S. ve SHIMIZU, N. (1997). Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 111(5), 525-532.
- SANDIKÇIOLU, M. ve 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.
- SANTIAGO, V. C. C. E., PIRAM, A. ve FUZIY, A. (2012). Effect of soft laser in bone repair after expansion of the midpalatal suture in dogs. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142(5), 615-624.
- SARNÄS, K.-V., BJÖRK, A. ve RUNE, B. (1992). Long-term effect of rapid maxillary expansion studied in one patient with the aid of metallic implants and roentgen stereometry. *The European Journal of Orthodontics*, 14(6), 427-432.
- SAWADA, M. ve SHIMIZU, N. (1996). Stimulation of bone formation in the expanding midpalatal suture by transforming growth factor- β 1 in the rat. *The European Journal of Orthodontics*, 18(2), 169-179.
- SEDKY, K., BENNETT, D. S. ve CARVALHO, K. S. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 18(4), 349-356.
- SEMERCI, Z. B. ve GÖKLER, B. (1999). An evaluation of the institutional characteristics and treatment approaches of child and adolescent psychiatric clinics in Turkey. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 8, 154-158.
- SIVRI, R. Ç. ve BILGIÇ, A. (2015). Methylphenidate-induced awake bruxism: a case report. *Clinical neuropharmacology*, 38(2), 60-61.
- SOUSA, J. B., ANSELMO-LIMA, W. T., VALERA, F. C., GALLEGO, A. J. ve MATSUMOTO, M. A. (2005). Cephalometric assessment of the mandibular growth pattern in mouth-breathing children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 69(3), 311-317.
- SOUTHARD, K. A. ve FORBES, D. P. (1988). The effects of force magnitude on a sutural model: a quantitative approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 93(6), 460-466.

- SPENCER, T., BIEDERMAN, J. ve WILENS, T. (1998). Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 102(Supplement 3), 501-506.
- STAHL, E., KEILIG, L., ABDELGADER, I., JAGER, A. ve BOURAUUEL, C. (2009). Numerische Untersuchungen zum biomechanischen Verhalten verschiedener orthodontischer Ankerimplantate. *Journal of Orofacial Orthopedics*, 70(2), 115.
- STARNBACH, H. (1964). The effects of splitting the mid-palatal suture on the surrounding structures. *Am J Orthod*, 50, 923-924.
- STEELE, M. S., WEISS, M. W., SWANSON, J. S., WANG, J., PRINZO, R. S. ve BINDER, C. E. (2006). A randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 13(1).
- STOREY, E. (1973). Tissue response to the movement of bones. *American journal of orthodontics*, 64(3), 229-247.
- SURI, L. ve TANEJA, P. (2008). Surgically assisted rapid palatal expansion: a literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 133(2), 290-302.
- SWANSON, J. (2003). Compliance with stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS drugs*, 17(2), 117-131.
- TAKAHASHI, I., MIZOGUCHI, I., NAKAMURA, M., SASANO, Y., SAITOH, S., KAGAYAMA, M. ve MITANI, H. (1996). Effects of expansive force on the differentiation of midpalatal suture cartilage in rats. *Bone*, 18(4), 341-348.
- TAKAHASHI, O. (1990). Histological investigations on the effect of interrupted expansion force applied to the midpalatal suture in the rat. *Nichidai koku kagaku= Nihon University journal of oral science*, 16(2), 212-236.
- TAKENOUCI, H., MAYAHARA, K., ARAI, Y., KARASAWA, Y. ve SHIMIZU, N. (2014). Longitudinal quantitative evaluation of the mid-palatal suture after rapid expansion using in vivo micro-CT. *Archives of oral biology*, 59(4), 414-423.
- TEHRANCHI, A., YOUNESSIAN, F., FADAEI, V., ARABGOL, F. ve SHIRVANI, A. (2018). The effect of methylphenidate on cervical vertebral maturation and dental age in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Dentistry*, 19(3), 197.
- TEN CATE, A., FREEMAN, E. ve DICKINSON, J. (1977). Sutural development: structure and its response to rapid expansion. *American journal of orthodontics*, 71(6), 622-636.

- THANOS, P. K., ROBISON, L. S., STEIER, J., HWANG, Y. F., COOPER, T., SWANSON, J. M., KOMATSU, D. E., HADJIARGYROU, M. ve VOLKOW, N. D. (2015). A pharmacokinetic model of oral methylphenidate in the rat and effects on behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 131, 143-153.
- THILANDER, B. ve BJERKLIN, K. (2011). Posterior crossbite and temporomandibular disorders (TMDs): need for orthodontic treatment? *European journal of orthodontics*, 34(6), 667-673.
- THILANDER, B. ve LENNARTSSON, B. (2002). A study of children with unilateral posterior crossbite, treated and untreated, in the deciduous dentition occlusal and skeletal characteristics of significance in predicting the long-term outcome. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 63(5), 371-383.
- THILANDER, B., WAHLUND, S. ve LENNARTSSON, B. (1984). The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite. *The European Journal of Orthodontics*, 6(1), 25-34.
- TIMMS, D. (1984). The reduction of nasal airway resistance by rapid maxillary expansion and its effect on respiratory disease. *The Journal of Laryngology & Otology*, 98(4), 357-362.
- TIMMS, D. J. (1974). Some medical aspects of rapid maxillary expansion. *British journal of orthodontics*, 1(4), 127-132.
- TIMMS, D. J. (1981). Rapid maxillary expansion. *Quintessence Publishing Company, Chicago, U.S.A.*
- TRINDADE-SUEDAM, I. K., CASTILHO, R. L., MARTINS SAMPAIO-TEIXEIRA, A. C., MARMOTEL ARAÚJO, B. M. A., FUKUSHIRO, A. P., CAMPOS, L. D. ve KIEMLE TRINDADE, I. E. (2016). Rapid maxillary expansion increases internal nasal dimensions of children with bilateral cleft lip and palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 53(3), 272-277.
- TURGAY, A. (1994). Dikkat Azlığı-Hiperaktivite Bozukluğunun İlaçla Tedavisinde Yenilikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni: 4 :1-4 , 1994.*
- TURGAY, A. (2004). Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Expert review of neurotherapeutics*, 4(4), 623-632.
- TÜRKBAY T, C. A., DÜNDARÖZ, RUFLEN ve SÖHMEN, T. (2003). Evaluation of Bone Mineral Density in Rats Administered Methylphenidate. *Bull Clin Psychopharmacol*, 13, 118-121.
- UDDIN, S. M., ROBISON, L. S., FRICKE, D., CHERNOFF, E., HADJIARGYROU, M., THANOS, P. K. ve KOMATSU, D. E. (2018). Methylphenidate regulation of osteoclasts in a dose-and sex-dependent manner adversely affects skeletal mechanical integrity. *Scientific reports*, 8(1), 1515.

- UYSAL, T., AMASYALI, M., OLMEZ, H., ENHOS, S., KARSLIOGLU, Y. ve GUNHAN, O. (2011). Effect of vitamin C on bone formation in the expanded inter-premaxillary suture. Early bone changes. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, 72(4), 290.
- ÜLGEN, M. (2000). *Sayfa 133,214. Ortodonti: anomaliler, sefalometri, etoloji, büyüme ve gelişim, tanı: Yeditepe Üniversitesi Yayınları.*
- ÜLGEN, M. (2010). *Ortodonti anomaliler, sefalometri, etoloji, büyüme ve gelişim, tanı.* Ankara: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları.
- VARDIMON, A. D., BROSH, T., SPIEGLER, A., LIEBERMAN, M. ve PITARU, S. (1998). Rapid palatal expansion: Part 1. Mineralization pattern of the midpalatal suture in cats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113(4), 371-378.
- VENKATA, J. A. ve PANICKER, A. S. (2013). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in primary school children. *Indian journal of psychiatry*, 55(4), 338.
- VILLA, M. P., MALAGOLA, C., PAGANI, J., MONTESANO, M., RIZZOLI, A., GUILLEMINAULT, C. ve RONCHETTI, R. (2007). Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up. *Sleep medicine*, 8(2), 128-134.
- VOLKOW, N. D., WANG, G.-J., FOWLER, J. S., GATLEY, S. J., LOGAN, J., DING, Y.-S., HITZEMANN, R. ve PAPPAS, N. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1325-1331.
- WALTHER, D. P. (1967). *Orthodontic notes: Wright.*
- WERTZ, R. A. (1970). Skeletal and dental changes accompanying rapid midpalatal suture opening. *American journal of orthodontics*, 58(1), 41-66.
- WILENS, T. E. (2008). Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(3), S46-S53.
- YALCIN, O., ISERI, E., BUKAN, N. ve ERCIN, U. (2014). Effects of long acting methylphenidate on ghrelin levels in male children with attention deficit hyperactivity disorder: an open label trial. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 146-157.
- YI, J., MEI, L., LI, X., ZHENG, W., LI, Y. ve ZHAO, Z. (2019). Effects of continuous and intermittent parathyroid hormone administration on midpalatal suture expansion in rats. *Archives of oral biology*, 99, 161-168.

YILDIZ, Ö. Ö. Ç., AGAOGLU, B., KARAKAYA, I., SISMANLAR, S. G. ve MEMİK, N. Ç. (2010). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi/Efficiency and tolerability of OROS-methylphenidate in Turkish children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 11(1), 44.

YU, H. S., BAIK, H. S., SUNG, S. J., KIM, K. D. ve CHO, Y. S. (2007). Three-dimensional finite-element analysis of maxillary protraction with and without rapid palatal expansion. *The European Journal of Orthodontics*, 29(2), 118-125.

ZHAO, S., WANG, X., LI, N., CHEN, Y., SU, Y. ve ZHANG, J. (2015). Effects of strontium ranelate on bone formation in the mid-palatal suture after rapid maxillary expansion. *Drug design, development and therapy*, 9, 2725.

ZIMRING, J. F. ve ISAACSON, R. J. (1965). Forces produced by rapid maxillary expansion: III. Forces present during retention. *The Angle Orthodontist*, 35(3), 178-186.

EKLER

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 237

06.11./2017

Konu : Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Maksiller Satural Genişletme Yapılan Ratlarda Farklı Doz ve Sürelerde Uygulanan Metilfenidatin Yeni Kemik Oluşumuna Etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Yrd.Doç.Dr.Türkan SEZEN ERHAMZA
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Yrd.Doç.Dr.Selma ERDOĞAN DÜZCÜ, Öğr.Gör. Saffet DURSUN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	AİBÜ Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi AİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No):2017/47	Tarih (Date): 11.10.2017
	Yrd.Doç.Dr.Türkan SEZEN ERHAMZA'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 32 adet sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudan oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

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



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

Sayı : B.30.2.ABÜ.0.05.05-050.01.04- 07
Konu: Proje çalışması hk.

07.13/2018

Sayın Yrd.Doç.Dr.Türkan SEZEN ERHAMZA
Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Deney Hayvanları Etik Kuruluna başvurusu yapılp onay almış 2017/47 no'lu" Maksiller Satural Genişletme Yapılan Ratlarda Farklı Doz ve Sürelerde Uygulanan Metilfenidatin Yeni Kemik Oluşumuna Etkisi "Başlıklı araştırma projesinin adının, **Maksiller Satural Genişletme Yapılan Ratlarda Farklı Dozlarda Uygulanan Metilfenidatin Yeni Kemik Oluşumuna Etkisi şeklinde değiştirilmesi**, araştırma projesinin başlangıç ve bitiş süresi, materyal ve motot bölümünde yapılması gereken değişiklikler talebinizin etik olarak uygun olduğuna mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

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

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

ÖZGEÇMİŞ

12.06.1987 Tarihinde İspir/ Erzurum'da doğdum. İnönü İlköğretim Okulu, Gazi Ahmet Muhtar Paşa Ortaokulu ve Erzurum Lisesi'nde okudum. 2005 Yılında girdiğim Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ni 2011 yılında tamamlayarak 2014 yılında Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım.