

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA PRENATAL NİKOTİN ALIMININ DIŞ SÜRMEŞİ
VE ÇENE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Tolga ATAİBİŞ

**SAMSUN
Kasım 2012**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

RATLARDA PRENATAL NİKOTİN ALIMININ DİŞ SÜRMEŞİ VE ÇENE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Dt. Tolga ATAİBİŞ

Danışman: Doç. Dr. Aysun AVŞAR

**SAMSUN
Kasım 2012**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından **Pedodonti** Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yücel YILMAZ, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Alp Erdin KOYUTÜRK, Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Aysun AVŞAR, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Emine ŞEN TUNÇ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş
Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Mete ÖZER, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı

Tezin Adı: Ratlarda Prenatal Nikotin Alımının Diş Sürmesi ve Çene Gelişimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi.

Tezi Teslim Eden: Tolga ATAİBİŞ

Tez Savunma sınav Tarihi: 01.11.2012

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aysun AVŞAR

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurul'unca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında emeğini ve yardımını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Aysun AVŞAR'a,

Eğitim süresince destek ve yardımlarından dolayı Ana Bilim Dalı Başkanı'm hocam Sayın Doç. Dr. Alp Erdin KOYUTÜRK'e,

Doktora eğitimim süresince tecrübelerinden yararlandığım Sayın hocalarım Pedodonti Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez çalışmam süresince destek ve yardımlarından dolayı hocam Sayın Doç. Dr. Mete ÖZER'e,

Tezimin radyografik analizinin yapılmasında katkılarından dolayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Peruze ÇELENK'e,

Tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen Periodontoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Umut SAKALLIOĞLU'na,

Tezimin istatistik analizinin yapılmasında katkılarından dolayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yüksel BEK'e

Tezimin histolojik incelemelerinin gerçekleştirilmesinde katkılarından dolayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Berrin Zuhul ALTUNKAYNAK'a,

Tezimin densitometrik ölçümlerinin yapılmasında katkılarından dolayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Sibel Uçak SEMİRGİN'e,

Pedodonti Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız başta Sayın Ebru Hazar BODRURLU ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda, her zaman yakınımda, beni yetiştiren, bana maddi ve manevi destek olan canım anneme, canım babama; bilgisayarla ilgili teknik konularda destek olan gurur duyduğum canım kardeşime,

Sevgisini her gün daha fazla hissettiğim, bana her konuda destek olan ve yardım eden canım eşim Gökçen ATAİBİŞ'e

Teşekkür ederim.

*Bu araştırma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na

PYO.DİS.1904.11.005 numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

RATLARDA PRENATAL NİKOTİN ALIMININ DIŞ SÜRME Sİ VE ÇENE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Planlanan çalışmada amaç; gebelik süresince farklı dozlarda intraperitoneal yolla verilen nikotinin yavru ratlar üzerinde; erken veya düşük ağırlıklı doğuma neden olup olmadığını, alt çene gelişimindeki değişiklikleri ve diş sürmesi üzerine etkisini incelemek, dentin tabakasının ve odontoblast hücrelerindeki değişiklikleri histopatolojik ve stereolojik olarak değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Çalışmada, 8 adet diş (170-200gr), 4 adet erkek (170-200gr) Sprague Dawley türü rat kullanıldı. 4 ayrı kafeste, her kafeste, 2 diş 1 erkek rat çiftleşmeleri için 2 gün tutuldu. 3 deney grubuna farklı dozlarda intraperitoneal yolla nikotin tartrate enjeksiyonu yapıldı, kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmadı.

Bulgular: Makroskobik olarak; yavru rat doğum ağırlıkları (gr), yavru rat doğum zamanları (gün), yavru ratların son ağırlıkları (gr), kemik mineral içeriği (gr), kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²), mandibulanın morfometrik analiz bulguları (mm), diş sürme seviyesi (mm) ve mikroskobik ve stereolojik olarak; dentin hacmi, odontoblast tabakasının hacmi, histopatolojik farklılıklar değerlendirildi.

Sonuç: Çalışmada incelenen parametreler değerlendirildiğinde; prenatal dönemde nikotin alımının doğan yavruların gelişiminde olumsuz bir rol oynadığı, bir bütün olarak tüm vücut sistemini etkilediği, buna göre diş sürmesi ve çene gelişiminde de eksiklikler meydana getirdiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diş sürmesi; mandibula gelişimi; nikotin; prenatal; rat.

Tolga ATAİBİŞ, Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Kasım 2012

ABSTRACT
**EFFECTS OF PRENATAL EXPOSURE TO NICOTINE ON RAT TOOTH
ERUPTION AND MANDIBULAR DEVELOPMENT**

Objective: The aim of this study; rats exposed different doses of nicotine delivered via intraperitoneal during pregnancy, to investigate the juvenile rats early or whether it is caused by low-weight births, to examine the effect of changes in the development of the mandibula and tooth eruption, to evaluate differences of layer of dentin and odontoblast cells by stereologically and histopathologically.

Material and Method: In this study, 8 female (170-200g), 4 male (170-200g) Sprague Dawley rats were used. 4 separate cages, each cage, 2 female 1 male rats were 2 days for mating. Three experimental groups were exposed different doses of nicotine tartrate injection via intraperitoneal and there has not been any action to control group.

Results: Macroscopically, juvenile rats birth weight (g), juvenile rats delivery time (in days), juvenile rats final weights (g), bone mineral content (g), bone mineral density (g/cm^2), of the mandible morphometric analysis findings (mm) the tooth eruption level (mm) and histological and stereological; dentin volume and odontoblast layer volume variations were evaluated histopathologically.

Conclusion: The parameters examined in this study were evaluated; prenatal nicotine intake period, a negative role in the development of the offspring, affected body system as a whole and accordingly, tooth eruption and development of mandibula caused by deficiencies is concluded.

Keywords: Mandibula growth; nicotine,; prenatal; rat; tooth eruption.

Tolga ATAİBİŞ, Phd Thesis
University of Ondokuz Mayıs, Samsun, November 2012

SİMGE ve KISALTMALAR

<	:Küçüktür
>	:Büyüktür
°C	:Santigrat derece
µm	:Mikrometre
µSv	:Mikrosievert
cm	:Santimetre
CO	:Karbonmonoksit
DEXA	:Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DMFT	:Çürük, eksik diş ya da dolgulu diş
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
gr	:Gram
kg	:Kilogram
KMİ	:Kemik mineral içeriği
KMY	:Kemik mineral yoğunluğu
KOAH	:Kronik obstruktif akciğer hastalığı
ml	:Mililitre
mm	:Milimetre
ng	:Nanogram
pH	:Hidrojenin gücü
KBT	:Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KU	:Kantitatif Ultrason

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
TÜRKÇE ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGE ve KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Sigara'nın Sistemik Etkileri	3
2.1.1.Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	5
2.1.2.Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi	5
2.1.3.Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	6
2.1.4.İmmün Sistem Üzerine Etkisi	6
2.1.5.Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	6
2.1.6.Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi	7
2.1.7.Hamilelik Dönemindeki Etkisi	11
2.1.8.Diş ve Çene Gelişimi Üzerine Etkisi	13
2.2.Ratlarda Diş Gelişimi	14
2.3.Diş Dokusu ve Oluşumu	15
2.4.Diş Sürmesi ve Çene Gelişimi	16
2.5.Kemik Yoğunluğu Ölçüm Teknikleri	19
2.5.1.Radyografik Yöntemler	19
2.5.2.Dansitometrik Yöntemler	20
2.5.3.Diğer Tanı Yöntemleri	21
3. MATERYAL ve METOT	24
3.1.Deney Protokolü	24
3.2.Deney Grupları Oluşturulması	24
3.3. Yavru Ratların Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı ve Sakrifiye Edilmeden Önceki Ağırlıklarının Ölçülmesi	26
3.4.Kemik Yoğunluğu Ölçümü	27
3.5.Morfometrik Analiz	28
3.6.Histolojik ve Stereolojik İnceleme	30

3.7.İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1.Makroskobik Bulgular	41
4.1.1.Yavru Rat Doğum Ağırlıkları	41
4.1.2.Yavru Rat Doğum Zamanları	42
4.1.3.Yavru Rat Sakrifiye Edilmeden Önceki Ağırlıkları	43
4.1.4.Mandibula Kemik Mineral İçeriği	44
4.1.5.Mandibula Kemik Mineral Yoğunluğu	45
4.1.6.Mandibula Morfometrik Analiz Bulguları	46
4.1.7.Diş Sürme Seviyesi Bulguları	51
4.2.Histopatolojik Bulgular	54
4.3.Stereolojik Bulgular	58
4.3.1.Dentin Hacmi	58
4.3.2.Odontoblast Tabakasının Hacmi	59
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	69
EKLER	82
ÖZGEÇMİŞ	84

1. GİRİŞ

Tütün, 1492 yılında Amerika Kıta'sının keşfiyle birlikte bulunmasına rağmen sigara ilk defa, 1881 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Aktif sigara içiciliğinin insan sağlığı üzerindeki etkileri 1964 yılında tam anlamıyla ortaya çıkarılabilmektedir. 1986 yılından sonra pasif sigara içiciliğinin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri ortaya konulmuştur (Braendli, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1980'lerde sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaştığını, dünya sigara tüketiminin her yıl ortalama %2,1 arttığını ve bu artışın dünya nüfus artışının çok üzerinde olduğunu ve bu yüzden yasaklanması gerektiğini tüm ülkelere bildirmiştir (Ergün, 1998). DSÖ'nün verilerine göre; sigara içen bireylerin yaklaşık yarısının ölüm sebebinin sigara olduğu, bu yüzden yılda yaklaşık 6 milyon insanın öldüğü ve bu sayının 600.000'den fazlasını pasif sigara içicilerinin oluşturduğu rapor edilmiştir. Ayrıca; sigara içiciliğine bağlı ölümlerin 2030 yılına kadar yılda 8 milyondan fazla olacağı öne sürülmektedir.

Sigara içiciliğinin zararlı etkilerine rağmen; sigaranın bırakılması konusunda çalışan ulusal sağlık kurumu sadece 19 ülkede bulunmaktadır ve dünya popülasyonunun %14'ünü temsil etmektedir. Düşük ekonomik seviyedeki ülkelerin %28'inde ve orta ekonomik seviyedeki ülkelerin %7'sinde bu şekilde çalışan bir birim bulunmamaktadır (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html>, 2012).

Türkiye'de tütün ilk kez 17. yüzyıl başında yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve ilk yasal düzenleme 1996 yılında yapılmıştır. Bu düzenlemenin yapılmasına kadar olan süreçte ülkemizdeki genç nüfus sigara endüstrisi tarafından büyük bir pazar olarak görülmüş ve etkili sivil toplum kuruluşunun da olmaması bu durumu kolaylaştırmıştır (<http://www.ssder.org.tr>, 2012).

1930'lu yıllarda sigaranın sağlığa zararlı etkileri üzerine bilimsel araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. 1960'larda Amerika'da sigaranın sağlığa zararlı olduğu, kanser, kronik akciğer hastalığı ve kalp damar hastalığına yol açtığı resmen kabul edilmiştir (Ergün,1998). Sigaranın insan sağlığı üzerindeki bu kötü etkilerinin ortaya çıkmasının nedeni olarak; sigaranın içeriğinde bulunan yaklaşık 4000 bileşikten birçoğunun

metabolik olarak damar endotelinde hasar yaratması ve kolaylıkla dokulara geçebilmesiyle olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 1997).

Aktif olarak sigara içmeyen ancak; sigara içilen ortamda sigara dumanına maruz kalan bireyler, pasif sigara içiciler olarak tanımlanmaktadır. Pasif sigara içiciliği özellikle hamilelik süresince annenin sigara içiciliği fetus üzerinde; erken doğum, düşük ağırlıklı doğum, gelişim geriliği gibi zararlı etkiler meydana getirmektedir. Bu şekilde sistemik olarak etkilenen çocuklarda doku ve organ gelişiminde sorunlar ortaya çıkmaktadır. Yeterli gelişim gösteremeyen dokular arasında diş sert dokuları ve çeneler de yer almaktadır.

Planladığımız tez çalışmada amacımız; gebelik süresince farklı dozlarda intraperitoneal yolla verilen nikotinin yavru ratlar üzerinde;

- Erken veya düşük ağırlıklı doğuma neden olup olmadığını ve bu durumda nasıl bir etkinin meydana geldiğini araştırmak,
- Alt çene gelişimindeki değişiklikleri ve diş sürmesi üzerine etkisini incelemek,
- Dentin tabakasının ve odontoblast hücrelerinin kapladığı hacimlerdeki değişiklikleri histopatolojik ve stereolojik olarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sigara'nın Sistemik Etkileri

Sigara içiciliği en önemli halk sağlığı problemlerinden birisi olmasının yanında; sadece içen kişiye zarar vermekle kalmaz; aynı zamanda içilen ortamda sigara dumanına maruz kalan kişileri de etkileyerek pasif sigara içiciliğini meydana getirir (Mızrak, 2010). Toplumda sigara içiminin yaygınlığına bakıldığında; sigara içenlerin %90'ının bu alışkanlığa 20 yaşından önce başladığı görülmektedir. Ayrıca; kadın kullanıcıların da giderek artması, gebelikte sigara içimine daha sık rastlanılmasına neden olmaktadır (Carmona, 2004).

Sigara birçok oksidan madde içermektedir. Sigara içen bireyler bu reaktif oksijen türlerine sürekli maruz kalmaktadır (Pryor, 1993). Bu oksidanlar pulmoner alveolar duvarı geçerek kana karışıp ve sistemik oksidatif stresi oluşmasına neden olmaktadır (Yamaguchi, 2007). Bu nedenle, gebelik sırasında sigara içiciliği çocukların sağlığını riske atmaktadır (Sekhon, 2002; Ruiz, 2006).

Sigara sadece aktif olarak içenlere değil sigara dumanına maruz kalan pasif içicilere de zarar vermektedir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda; aktif ve pasif sigara içiminin solunum sistemi, sindirim sistemi, sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem gibi birçok sistem üzerinde zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Fielding, 1985; Glantz ve Parmley, 1991; Endoh ve Leung, 1994; Balfour ve ark., 2000; Zhang ve ark., 2001; Burke ve ark., 2012).

Sigaranın organizmada yaptığı olumsuz etkiler birkaç faktöre bağlıdır. Bu faktörlerin başında; sigaranın içerdiği nikotin miktarı, sigara içme süresi, günlük içilen sigara sayısı, sigarayı içme şekli, sigaraya başlama ve bırakma yaşı olarak sıralanabilir (Ergün, 1998).

Sigara içiciliğinin yaygın hale gelmesinde önemli iki faktör vardır. Birincisi; satışının tam anlamıyla denetlenmemesi nedeniyle kolay ulaşılabilir olması ve içiminin kolay olması, ikincisi ise; merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olarak hızlı bir şekilde bağımlılığa yol açmasıdır (Okutan, 2007). Yarılanma ömrü 1-2 saat gibi kısa bir süre

olan sigara nedeniyle birey yoksunluk belirtisi çekmemek için tekrar sigara içmek istemektedir. Gün içerisinde sık sık sigara içilmesine karşı artan tolerans bu gereksinimi giderek arttırmaktadır (Meyer, 2005). Sigara bağımlılık yapıcı etkisinin yanı sıra merkezi sinir sisteminde uyanıklık etkisi oluşturmaktadır. Bu yüzden; birçok kişi tarafından da içim gereksinimi duyulmaktadır (Levin, 1992).

Sigarada bulunan 4000'den fazla kimyasal maddeden bir kısmı kanserojen maddelerdir ve en tehlikeli olanları; nikotin, arsenik, benzen, kadmiyum, hidrojen siyanür, toluen, amonyak ve propilen glikoldür (Burguet, 2004). Sigaranın içindeki kimyasal maddelerden hangisinin gelişmekte olan bebeğe zararlı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak; özellikle nikotinin gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir (Postmus, 1998; Wang, 2002).

Sigaranın bağımlılık yapma özelliği nikotinden kaynaklanmaktadır (Balfour ve ark., 2000). Nikotin, tütün bitkisinin yapraklarından izole edilen 3-(1-metil-2-pirolidinil) piridin olarak adlandırılmaktadır. İlk olarak 1809 yılında, tütün özütünden distile edilen nikotin, 19 yıl sonra Posselt ve Reinmann tarafından tütünden saf olarak ayrıştırılarak izole edilmiştir (Catassi, 2008). Yağda çözünen bir molekül olan nikotin biyolojik membranları kolaylıkla geçebilir. Absorpsiyonu; oral ve farenks mukozası ve akciğerler yoluyla olmaktadır. Sigara içimi sırasında en yüksek plazma konsantrasyonu 25-50 ng/ml'ye kadar çıkabilmektedir. Yarılanma ömrü 1-2 saat olan nikotin primer olarak karaciğerde metabolize edilip böbreklerden atılmaktadır (Lambert ve Clark, 1996). Yağda çözünen nikotinin anne sütündeki oranı plazmadaki oranının 2-3 katına kadar ulaşabilmektedir (Sastry, 1998). Kimyasal yapısı bakımından asetilkoline yakın bir benzerlik göstermemesine rağmen, asetilkolin gibi otonom sinir sistemi ganglionlarında stimulus iletimini uyardıktan sonra, bloke ederek ters bir etki oluşturmaktadır (Luck ve ark., 1985; Mercelina-Roumans ve ark., 1996).

Nikotinin metabolitlerinin hem amniyon sıvısında hem de bebek kordon kanında gösterilmesiyle plasental bariyeri geçtiği kanıtlanmıştır (Luck ve ark., 1985; Mercelina-Roumans ve ark., 1996). Nikotinin uterus arterlerinde kan akımını azalttığı fetal oksijenizasyonu ve asit-baz dengesini olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (Suzuki ve ark., 1980; Aubert ve ark., 1987). Nikotinin fetal dolaşımında ciddi

vazokonstriksiyon yapan vazopressin salımına neden olduğu gerek hayvan gerekse insanlar üzerinde de gösterilmiştir (Lehtovirta ve Forrs, 1978; Waeber ve ark., 1984).

2.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Sigara içimi sonrası, ilk etki solunum sistemi üzerinde olmaktadır. Solunum yolları içerisine doğru sekresyon artışını takip eden silier aktivitede azalma meydana gelmektedir. Bunun sonucunda, sekresyon içerisinde tutunan küçük partiküller küçük çaplı bronşiyollerde daralma yaparak obstrüksiyona yol açabilmektedir. Alveol boşluklarını temizleyen makrofajların sayısında artış olduğu için toksik oksijen radikalleri tarafından hücre hasarı meydana gelmektedir. Sigara içimi bir taraftan tüm solunum fonksiyonlarını azaltırken, diğer taraftan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), amfizem ve akciğer kanseri gelişim sürecini başlatmaktadır (Ergün, 1998). Ayrıca; annenin sigara içiciliği çocuklarda ortaya çıkabilecek astım ve hırıltılı solunum riskini de arttırmaktadır. Çocukların, anne karnından itibaren sigara dumanına maruz kalması ve doğduktan sonra ev ortamında da sigara içilmesi pasif etkiyle birlikte bu riski daha fazla arttırmaktadır (Burke ve ark. 2012).

Prenatal dönemdeki etkisine bakıldığında; nikotin plasentayı geçerek fetal akciğerdeki nikotinik asetilkolin reseptörlerini uyararak fetusun akciğer yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler meydana getirmektedir. Bronşiyal epitelyum yüzeyindeki nikotinik asetilkolin reseptörleri ile nikotinin etkileşmesi, hücre proliferasyonunu başlatarak ve akciğer büyümesini olumsuz yönde etkilemektedir (Sekhon, 2002).

2.1.2. Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi

Sigara içiciliği gastrointestinal sistem üzerinde gastrik ve duodenal ülserden kanser vakalarının ortaya çıkmasına kadar olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Ayrıca; nikotinin parasempatik ganglionlarda stimulan etkisi sonucu peristaltik hareket artmakta ve bazen bu durum diareye neden olabilmektedir. Nikotinin gastrik asit ve pepsin sekresyonunu arttırdığı bilinmekte olup duodenal pH, pankreas ve duodenum bikarbonat sekresyonunu azalttığı da gözlenmiştir. Ayrıca; akut sigara içimiyle birlikte, safra reflü hızı ve gastrik safra konsantrasyonu artmaktadır (Chu ve ark., 2012; Jensen ve ark., 2012). Sigara içiminin peptik ülser oluşumuna katkıda bulunduğu gastrik ve duodenal

ülserlerin iyileşme hızında azalmaya ve duodenal ülserlerin rekürrens hızında artışa sebep olduğu bildirilmiştir. Deney hayvanlarında sigara ve nikotin, gastrik mukozal hasarı arttırmakta, uzun süreli intramuskuler nikotin verilmesiyle birlikte histamine bağlı gastrik ülserler artmaktadır. Non-ülserojenik dozlarda sürekli subkutan nikotin verilmesi ratlarda pentagastrin ve karbakol ile uyarılan gastrik ülser oluşumuna sebep olmaktadır. İntravenöz nikotin veya sigara içimi gastrik mukozal hasara yol açmaktadır (Endoh ve Leung, 1994).

2.1.3. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Merkezi sinir sisteminde sigaranın etkinliği nikotinle gerçekleşmektedir. Farmakolojik olarak nikotin psikomotor bir stimulandır. Diğer ilaç bağımlılıklarına benzer şekilde sigarayı bırakmayı takiben nikotin eksikliğine bağlı yoksunluk belirtileri gelişmektedir. Bunlar; iritabilite, huzursuzluk, konsantrasyon bozukluğu, anksiyete, sinirlilik, kilo alma, uyku bozukluğu, sigaraya aşırı özlem ve uyuşukluk olarak sayılabilir (Balfour ve ark., 2000; Da Costa ve ark., 2012).

2.1.4. İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Organizmanın savunma mekanizması olan immün sistemde sigara içimi sonucunda yabancı maddeler tarafından antijenik reaksiyonlar oluşmaktadır. Burun çekme, gözlerde sulanma, kanlanma ve kaşıntı gibi etkileri gözlenmektedir. Solunum sistemindeki ilk etkiyle birlikte savunma mekanizmasının ilk basamağı zayıf düşmektedir. Sigara içimiyle birlikte artan makrofaj sayısı antikor artışıyla kendisini göstermektedir. Ancak, oluşan reaktif oksijen metabolitleri, monositleri harekete geçirmekte ve sayılarında hafifçe azalma olmaktadır (Ergün, 1998; Da Costa ve ark., 2012).

2.1.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Sigara içimi ile ateroskleroz arasındaki ilişki birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Sigara içimi koroner, serebral ve periferik arterlerde endotelial disfonksiyon yaparak ateroskleroz riskini arttırmaktadır (Benowitz, 1986; Lakier ve Ridge, 1992; Zeiher ve ark., 1995; Zhu ve Parmley, 1995; Zhang ve ark., 2001; Ansari ve ark., 2012; Ge ve

ark., 2012). Endotelial disfonksiyon aterogenezin erken bir bulgusudur ve kronik ve pasif içicilerin brakial arterlerinde gösterilmiştir (Zhu ve Parmley, 1995). Sigara içenlerde akut miyokard enfarktüsü, anstabil anjina ve ani ölüm riskinin fazla olduğu bilinmektedir. Sigara dumanına maruziyet koroner vazokonstruksiyon ve koroner ateroskleroz gelişiminde önemli potansiyel faktör olan intimal hasara yol açarak akut myokard infarktüsü ve kardiyak ölüme neden olan trombus gelişimini arttırmaktadır (Lakier ve Ridge, 1992; Zhang ve ark., 2001).

2.1.6. Ağız Ve Diş Sağlığı Üzerine Etkisi

Sigara içiciliği yaşam tarzıyla ilgili bir alışkanlıktır. Ağız diş sağlığı üzerine etkisi direkt olarak gösterildiği gibi sigara içen bireylerde sosyo-ekonomik seviye, beslenme tarzı ve ağız diş sağlığı bakım alışkanlıkları sigara içmeyen bireylere göre istenilen düzeyde olmadığından dolayı bir etkileme de söz konusu olabilmektedir.

Sigara içenlerin sosyo-ekonomik durumlarının incelendiği bir çalışmada; sigara içen ve içmeyenler arasında küçük farklılıklar bulunmuş; ancak, sigara içenlerin büyük bir kısmının düzenli olarak bir diş hekimine gitmediği tespit edilmiştir. 1983-2003 yılları arasında 15-70 yaşlarındaki İsveç’li yetişkinlerin tütün kullanımının incelendiği epidemiyolojik çalışmada, sosyal faktörler ve ağız ve diş sağlığı bakım alışkanlıkları araştırılmıştır. Tütün kullanmayan kişilerin daha düzenli diş hekimine gittikleri ve daha sık diş fırçaladıkları tespit edilmiştir (Hugoson ve ark., 2012).

Rittmueller ve ark. (2012)’nin yaptıkları çalışmada; sigara içen bireylerin beslenme şekilleri araştırılmıştır. Sigara içen erkeklerin sigara içen kadınlara göre daha dengeli beslendiği, sigara içen kadınların protein, folat, magnezyum, vitamin D gibi besinleri daha az tükettikleri ve bunun yerine şeker, vitamin C ve K tüketimlerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Sigara içiminin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri arasında ağız dokularında oluşturduğu hastalıklar önemli bir yer almaktadır. Bu hastalıklardan en önemlilerini; diş çürüğü ve periodontal dokulardaki hastalıklar oluşturmaktadır (Hanioka ve ark., 2011).

Diş Çürüğü Oluşumuna Etkisi

Diş çürüğü en çok küçük çocuklarda görülen kronik, enfeksiyöz ve multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Günümüze değin yapılan araştırmalarda, aktif ve pasif sigara içiciliği ile çürük arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya çıkarılmıştır (Williams ve ark., 2000; Aligne ark., 2003; Billings ve ark., 2004; Shenkin ve ark., 2004; Tanaka ve ark., 2006; Aguilar-Zinser ve ark., 2008). İsveç’li sigara içen popülasyonda içmeyenlere göre daha fazla miktarda çürük, eksik diş veya dolgulu diş (DMFT) skorları bulunmuştur (Hirsch ve ark., 1991).

Pasif sigara içimi oral mikroorganizmaları etkilemektedir. Bununla beraber, sigara içimi ve Streptococcus mutans çoğalması arasındaki ilişki hala tartışmalıdır (Avsar ve ark., 2008). Streptococcus mutans kolonizasyonu pasif sigara dumanına kalan çocukların süt dişlerindeki dmft skorlarıyla pozitif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına paralel olarak; Zonuz ve ark. (2008), sigara içiminin oral S. mutans çoğalmasını arttırdığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte; Sakki ve ark. (1996), sigara içiciliği yüksek miktarlarda laktobasil ve mayaların varlığıyla bağlantılı olduğunu; ancak, Streptococcus mutans sayısına etkisi çok az miktarda olduğunu rapor etmişlerdir. Baboni ve ark. (2010), sigara içiciliği ile ortodontik materyallerin yüzeylerinde oluşan Streptococcus mutans bakterilerinin ve Candida albicans mayalarının biofilm formasyonları inceledikleri çalışmalarında sigara içiciliğinin ortodontik materyaller üzerinde mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilm formasyonunu ve adezyonunu arttırabildiği göstermişlerdir.

Ayrıca; sigara içenlerde ve çocuklarında C vitamini kan değerleri azalmaktadır. C vitamini seviyesinin azalması Streptococcus mutans bakterilerinin çoğalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Strauss, 2001; Preston ve ark., 2006). İmmün fonksiyondaki azalmayla birlikte karyojenik mikroorganizmaların sayısı artabilmektedir. Sigara dumanına maruziyet, immün sistemin baskılanmasında veya değişmesinde hazırlayıcı bir rol oynamaktadır. Tanaka ve ark. (2009), hamilelik süresince ve sonrasında sigara içen çevresel sigara dumanına maruz kalan 3 yaşındaki çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda; prenatal ve postnatal dönemde

sigara dumanına maruz kalan çocuklarda diş çürüğü prevalansının arttığını bildirmişlerdir.

Tükürük de, çürük oluşumundaki diğer belirleyici faktörden birisidir. Aktif ve pasif sigara içiciliğinin, tükürük bezinin fonksiyonunu ve anatomik yapısını etkilediği gösterilmiştir (Roesink ve Terhaard, 2002; Avsar ve ark., 2009; Ginzkey ve ark.,2009; Iida ve ark., 2011). Avsar ve ark. (2009), pasif içicilerde; tükürüğün tamponlama kapasitesi düşürdüğünü, IgA seviyesini azalttığını, amilaz aktivitesi ve sialik asit seviyesini arttırdığını göstermişlerdir. Tükürük komponentlerindeki bu değişiklikler karyojenik bakteri kolonizasyonunda artış meydana gelmesine ve bu durumda fermente olabilen karbonhidratların ağız içerisinden uzaklaştırılmasını olumsuz yönde etkilemektedir.

Pasif içicilik; çocuklarda oluşan nazal konjesyon nedeniyle sigara dumanının ağız yoluyla alınmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, sigara içen anneler emzirme sırasında anne sütü ile bir takım toksik maddeleri bebeğe taşıyabilmektedir. Bu bulgular; sigara içen ebeveynlerin çocuklarında oluşan erken Streptococcus mutans kolonizasyonu sonucu diş çürüğüne daha yatkın olduğunu göstermektedir (Hanioka ve ark., 2011).

Periodontal Dokular Üzerindeki Etkisi

Sigara içiciliği periodontal hastalık gelişmesinde önemli ve güçlü bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek seviyelerde klinik alveolar kemik kaybı, dişlerde mobilite, derin periodontal cep ve diş kaybı gibi durumların sigara içmeyenlere göre daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. Stoltenberg ve ark. (1993), sigara içenlerde ortalama cep derinliğinin 3,5mm'den fazla olduğunu, bunun da sigara içmeyenlere göre 5.3 kat daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Sigara içiciliğinin periodontal florayı değiştirerek hastalık oluşturduğu öne sürülmektedir (Kubota ve ark., 2011). Ayrıca; sigara içiciliği periodontal tedavilere verilen cevabı da etkilemektedir. Klinik denemelerin büyük bir çoğunluğunda sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre; cep derinliğinde azalmalar, sondlamada kanamalar, cerrahi veya cerrahi olmayan tedavilerde başarılar elde edildiği gösterilmiştir. Bu faydalar, sınıf-1 ve sınıf-2 furkasyon defekti olan hastalar sistemik veya lokal antibiyotiklerle tedavi edildiğinde

gözenmiştir (Heasman ve ark., 2006). Nikotin, nikotinik asetilkolin reseptörleri vasıtasıyla fibroblastları inhibe etmekte ve Porphyromonas gingivalis bakterilerinin epitelyum hücreleri ve insan gingival fibroblastlarının içerisine girmesini kolaylaştırmaktadır (Huang ve ark., 2012).

Diş destek dokularının yıkımı ve sigara içimi arasındaki biyolojik bağlantı; gingival fibroblastların disfonksiyonu, mikrodolaşım fonksiyonunda ve immün sistemdeki bozukluklar şeklinde meydana gelmektedir. Sigara içenlerde periodontal yıkım direkt olarak oluşmamaktadır; ancak, dokunun tamir yeteneğindeki hasar bu yıkımı kolaylaştırmaktadır. Ayrıca; sigara içen bireylerde mikrobiyal flora sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede farklılık göstermektedir (Hanioka ve ark., 2011).

Sigara içiciliği ile doku iyileşmesi arasındaki mekanizma tam olarak anlaşılabilir değildir. Bununla beraber, sigara içiciliğinin konak cevabı ve periodontal hücrelerde oluşan hasarı değiştirerek sistemik bir etki oluşturduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda, kan desteğini azaltmakta, sert ve yumuşak doku revaskülarizasyonunu bozmakta, immün ve inflamatuvar cevapları etkilemektedir. Bu şekilde periodontal dokuların iyileşmesini geciktirmektedir. Nikotin, yan etki olarak, fibroblastların migrasyonunu ve kök yüzeylerine bağlantısını bozmaktadır. Sigara içiciliği, karbon monoksit nedeniyle oksijen taşıma ve metabolizmasını etkilemekte ve oksidatif metabolizmanın ihtiyacı olan hücresel iyileşmeyi azaltmaktadır (Alves ve ark., 2012).

Tütün ve sigara içiciliği, oral hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Sigara içicilerdeki oral kanser riski içmeyenlere göre 2-5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Tütün tüketimi direkt olarak DNA hasarıyla doğru orantılıdır. Sigara dumanı ile birlikte inhale edilen reaktif oksijen türleri, serbest radikaller ve reaktif nitrojen türlerinin, karsinoma lezyonlarına dönüşen displastik lezyonları oluşturduğu öne sürülmüştür. Yakın zamanda; dengesiz serbest radikal seviyeleri ve reaktif oksijen türleri şiddetli inflamatuvar oral patolojilerin gelişmesinde anahtar bir rol oynayabildiği rapor edilmiştir. Bu kanıtla birlikte; sigara içiciliğinin tükürük antioksidanları üzerinde oral kanser patolojileri için bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Serbest radikallerin en büyük kaynağı sigara dumanıdır ve tütün dumanı oksidan ve pro-oksidan ajanlar içermektedir. DNA ve diğer moleküllerin oksidatif hasarının, hastalıkların patogenezeine

bağlı olduğu düşünülmüştür. Serbest radikal formasyonu doğal olarak antioksidanlar tarafından kontrol edilmektedir. Antioksidanlar, serbest radikallerin doku hücrelerine zarar vermeden onları deaktive etme veya stabilize etme yeteneğine sahiptir. Antioksidanlar tüm vücut sıvılarında olduğu gibi tükürük içerisinde de bulunmaktadır. Tükürük, oksidatif strese karşı ilk defans hattını oluşturmakta, mikroorganizmalar toksinlere ve oksidanlara karşı koruyucu etki göstermektedir (Abdolsamadi ve ark., 2011).

Oral mukoza ve dişetinde görülen melanin pigmentasyonu; pigmente nevus, melatonik leke, Adison hastalığı, Peutz-Jeghers sendromu, HIV enfeksiyonu, minosiklin ve anti-malarya ilaçları, fizyolojik ve ırkla ilgili lokal ve sistemik faktör nedeniyle oluşabildiği gibi sigara içiciliği nedeniyle oluşan melanoz şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Araştırmacılar oral pigmentasyonun en fazla görüldüğü yerin %89 oranla Hindistan ve en az %15 oranla Avrupa olduğunu tespit etmişlerdir. Tanımlanan bir fenomen olarak sigara içen kişilerde ortaya çıkan melanin pigmentasyonuna “sigara içen melanozu” adı verilmiştir. Bu pigmentasyonun sigara dumanı içerisinde bulunan nikotin ve benzopren gibi melanositlerin stimülasyonu ile meydana geldiği düşünülmektedir. Sigara içiciliği ile pigmentasyon arasında bir etki-tepki ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeninin; yıllar içerisinde sigara içmeyi bırakan insan sayısının azalmasıyla pigmentasyon oranının da düşmesi olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte; sigara dumanı içilen ortamdaki diğer insanları da etkilemektedir. Araştırmacılar, pasif sigara içiciliğinin bu şekilde bir yan etkisinin de olduğunu bildirmişlerdir. Sigara dumanına maruz kalan çocuklar sıklıkla bu durumdan rahatsız olduklarını ebeveynlerine söylediklerinde, ebeveynler bunu dikkate almayabilmektedirler (Çicek ve Ertaş, 2003; Kauzman ve ark., 2004; Marakoğlu ve ark., 2007; Hajifattahi ve ark., 2010). Japonya’da yapılan bir araştırmada; anne ya da babası sigara içen çocuklarda da melanin pigmentasyonunun artış gösterdiği rapor edilmiştir (Hanioka ve ark., 2005).

2.1.7. Hamilelik Dönemindeki Etkisi

Kadınlarda gelişen sigara bağımlılığı çoğu zaman gebelik sürecinde de devam edebilmektedir. Sigara bağımlılığı olan kadınların %50-70’i gebelik sırasında da sigara

kullanmaya devam etmektedirler (Armstrong ve ark., 1992; U.S. Department of Health and Human Services, 2004). Ayrıca sigara içen annelerin diğer bağımlılık yapıcı madde ve ilaçların kullanımına eğilimi de artış göstermektedir (Vega ve ark., 1993). Ülkemizde; 4-5 kadından biri gebelik sırasında sigara kullanmaktadır. Gebe kadınlarda sigara çeşitli fizyolojik etkiler meydana getirmektedir. Akciğerleri daraltarak daha az hava girmesine neden olmakta, damarlar daraldığı için tansiyonu yükseltmekte, nabızı hızlandırmakta, bulantı ve kusmaları arttırmakta, koku ve tat duyusunda azalmaya neden olmakta, çabuk yorulmaya ve iştahsızlığa neden olmaktadır. Gebelikte anne sigarayı bıraktığı andan itibaren sigara içerisindeki maddelerin zararlı etkisi azalmakta ve taşınan oksijen miktarı artmaktadır (Kublay ve ark., 2008).

Annenin nikotine maruz kalmasıyla gelişen fetustaki teratojenik etkileri uzun yıllardır tartışılmaktadır. Nikotin metabolitlerinin hem amniyon sıvısında hem de bebek kordon kanında gösterilmesiyle plasental bariyeri geçtiği kanıtlanmıştır (Merzelina-Roumans, 1996). Nikotinin fetus üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini öne sürülmüş, ancak bu durumun hangi mekanizmayla gerçekleştiği tam olarak açıklanamamıştır. Nikotinin fetus üzerine doğrudan toksik etkisi uterin arterlerde vazokonstriksiyon sonucu fetusa giden oksijen miktarının azalması veya plasenta hasarlanmasına bağlı olabileceği yönünde fikirler bulunmaktadır (Pastrakuljic, 1998). Luck ve ark. (1985), insanlarda hamilelik sırasında nikotinin plasenta ve amniyon sıvısında birikerek fetal bölüme kolayca geçebildiğini rapor etmişlerdir. Transplasental nikotine maruz kalma ile fetal malformasyonlardaki artış arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Sigara içiminden dolayı, spontan gebelik kaybı, abrazyo plasenta, membranların preterm prematür rüptürü, plasenta previa, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve ektopik gebelik gibi birçok olumsuz sonuçlar meydana gelmektedir (Hardy ve Mellits, 1972; U.S. Department of Health and Human Services, 1980; Conter ve ark., 1995; Kieser ve ark., 1996; Horta ve ark., 1997; Nelson ve ark., 1999; Wang ve ark., 2002). Bu komplikasyonların patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, maternal-faz gaz alışverişinin bozulması, doğrudan toksisite ve sempatik aktivasyon gibi birçok olası mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır (Maritz, 1987).

Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlıklı bebek oranı iki kat fazladır ve bebeklerdeki kilo eksikliği yaklaşık 200 gr kadar görülmektedir. Doza bağlı olarak yeni doğanın kilo, boy ve baş çevresi azalmaktadır. Gebelik esnasında sigaranın azaltılması veya bırakılması bebeğin doğum kilosunun iyileşmesine sebep olabilmektedir. Sigara içen annelerin bebeklerinin doğum kilosundaki azalma temel olarak vücut kitle indeksindeki azalmaya bağlıdır ve subkutan yağ dokusu özellikle etkilenmektedir. Sigaraya bağlı doğum kilosundaki azalmanın annenin sigaraya bağlı beslenme eksikliği ve kilo alamamasına bağlı olduğu gösterilmiştir (Fielding, 1985). Ayrıca, nöral gelişim bozukluğu ve özellikle dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Pauly ve Slotkin, 2008).

Annenin hamilelikte sigara içimi ile fetal gelişme geriliği arasında ilişki bulunmaktadır. Hudson ve Timiras (1972); gebelik süresince sigara dumanına maruz kalan rat yavrularının beyin protein içeriği ve DNA'sında ve hücre sayısında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulguyla birlikte; toksik etkilere ek olarak hücrel büyüme gecikmesine de neden olduğu rapor edilmiştir (Gartner ve ark., 1990).

2.1.8. Diş ve Çene Gelişimi Üzerine Etkisi

Her gelişen diş; spesifik olarak gelişim zamanı ayarlanmış bir organ gibi belirli bir zamanda gelişmeye başlamaktadır. Gebeliğin 5. haftasında gelişmeye başlayan süt santral kesici dişlerin ilk kalsifikasyonu 12-16. haftalara kadar devam etmektedir. Bu süreç sırasında ve öncesinde hücre proliferasyonu; diş kronunun şekillenmesi için mine formasyonu ve boyut artışı açısından büyük bir öneme sahiptir. Gelişen süt diş kronlarının son şekli doğumdan sonraki 2-10. aylarda tamamlanmaktadır. Yapılan birkaç genetik ve antropometrik çalışmada diş kronunun şeklinin oluşmasında genetik ve genetik olmayan faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Prenatal dönemdeki iç çevresel faktörler ve hayat boyu süren kron formasyonun da etkisiyle dişler şeklini almaktadır (Heikkinen ve ark., 1992).

Annenin sigara içmeye başlamasıyla birlikte; fetal kalp atışında bir miktar artış meydana gelmektedir. Bu şekilde oluşan annedeki hipertansiyon kısa gebelik süresi, düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olarak kısa diş kronlarının oluşmasına neden olabilmektedir (Heikkinen ve ark., 1992). Sigara içeriğindeki nikotinin etkisiyle

prenatal dönemde epitelyal ve mezanşimal komponentlerin bütünlüğü bozulduğu için, genel ve kraniyofasiyal büyüme de olumsuz yönde etkilenmektedir. Ayrıca; kesici dişlerin odontogenezi ve çenelerdeki gelişimde de gecikme meydana gelebilmektedir (Gartner ve ark., 1990; Saad, 1991). Heikkinen ve ark (1994), annenin hamilelikte sigara içiminin dişler üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve erken dönemde; süt dentisyonda diş boyutlarında metrik azalmalar ve bazı daimi dişlerde de prenatal kuron formasyonunda eksiklikler tespit etmişlerdir. Daimi kesici dişlerin kesici kenarlarının incelmesinin, hamilelikte yoğun bir şekilde sigara içimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

2.2. Ratlarda Diş Gelişimi

Laboratuvar ratlarının, bir memeli olarak fizyolojik sistemleri insanlarınkine benzerdir. Memelilerde diş formları büyük bir değişkenlik gösterse de, hücre tipleri ve diş formasyonu mekanizmaları da benzerdir. Ratlardaki dentisyon tek set şeklinde tanımlanabilmektedir. Çeneler üzerinde, her yarım segmentte 2 kesici diş (1 maksiller, 1 mandibular) ve 3 molar diş (3 maksiller, 3 mandibular) bulunmaktadır. Molar diş tomurcuğu, mine organı proliferasyonu, dentin ve mineyi biçimlendiren hücrelerin histodiferansiyasyonu insanlarla benzer şekilde olmaktadır. Mine matriks formasyonu dentin boynuzlarının mineralize uçlarından başlayarak ve mine tüberkül ucu tamamlanıncaya kadar devam etmektedir. Daha sonrasında servikal olarak kron tabanına doğru ritmik ve düzenli bir şekil oluşturmaktadır (Schour ve Massler, 1949).

Ratlarda çenelerin form, boyut ve şeklinin normal gelişiminde genetik faktörlerin ve fonksiyonun rol oynadığı bildirilmektedir. Çevresel etkenlerin çok az bir etkisinin olduğu, fonksiyonun genetiğe göre anlamlı bir etkisinin olmadığı öne sürülmektedir (Bodner ve ark., 1998).

Abel (1980) ve Saad (1991); laboratuvar hayvanları üzerinde; özellikle kemirgenlerde, farklı dozlardaki nikotinin etkisini incelemişler ve beyin hasarı, fasiyal anomalilerin insidansında artış, palatal kapanmanın inhibisyonu, maksilla ve mandibulanın gelişiminde gerilik ve baş boyutlarında azalma gibi yıkıcı etkilere neden olduğunu bulmuşlardır.

Gebe ratlara nikotin verilen bir çalışmada; deney grubundaki ratların gelişmekte olan kesici dişlerinde gelişim geriliği görülmüştür. Hücrelerin daha az diferansiye olduğu, boyut ve uzunluğunda azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Erken çan evresinde ve geç çan evresinde yarık damak fetusleri de ortaya çıkmıştır. Bu yüzden; nikotinin; dental papilla, mine organı ve daha sonraki normal odontogenezisin hücrel maturasyonunu etkileyebildiği öne sürülmüştür (Gartner ve ark., 1990).

2.3. Diş Dokusu ve Oluşumu

Diş yapısındaki; mine, dentin ve pulpanın şekli genetik olarak tanımlanmıştır. Mine-dentin oluşumunun hayatın erken bir döneminde duraklaması; diş morfolojisini ve boyutunu etkilemektedir. Minenin gelişimi X ve Y kromozomlarındaki faktörler sayesinde olmaktadır. X kromozomu mine gelişiminde metrik rol oynarken, Y kromozomu genel dental gelişimi sağlamaktadır. Diş şekli; mine-dentin bileşiminin sınırından etkilendiği gibi mine kalınlığından da etkilenmektedir (Zilberman ve Smith, 1992).

Dentin fizyolojik ve anatomik olarak kompleks bir yapıdır. Dentin dokusu odontoblast hücrelerinin salgıladığı kollojenden zengin bir organik matriksin mineralizasyonu ile oluşmuştur. Yapısal olarak dentin, mine-dentin sınırından pulpaya uzanan kanal sisteminden oluşmaktadır. Kuronda minenin altında, kökte ise sementin altında konumlanmış olan dentin dokusu, diş sert dokuları arasında en fazla hacme sahip olan dokudur. Koronal bölgede mine dokusunu desteklemekte ve kırılmalara karşı direnç oluşturmaktadır (Swift ve ark., 1995; Marshall ve ark., 1997; Nakabayashi ve Pashley, 1998).

Dentin yapımından sorumlu olan odontoblast hücreleri dentinin pulpaya bakan yüzeyini oluşturmaktadır. Embriyogenez sırasında ektomezanşimal hücrelerden köken alan bu hücreler, ameloblastlardan ayrılarak ekstrasellüler matriks salgılamaktadır. Ayrıca odontoblast uzantıları dentin kanalları içine doğru uzanmış durumdadır (Swift ve ark., 1995; Marshall ve ark., 1997). Dentin yapımı iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada; pre-dentin denilen kalsifiye olmamış matriks sentezlenmektedir. İkinci aşama mineralizasyondur. Ancak; yeterli kalınlıkta bir pre-dentin tabakası oluşmadan mineralizasyon başlaması söz konusu değildir. Mineralizasyon hızı, matriks oluşumuna

paralel seyretmektedir. Yani matriks mineralizasyonu tamamlandığında alttaki preentin kalınlığı hep sabit kalır. Dentin oluşumu ve kalsifikasyonu kesici kenarlar ve tüberkül tepelerinden başlar ve içeriye doğru ritmik bir şekilde tabakalar halinde yığılma gösterir. Koronal ve apikal dentin oluştuğunda primer dentin yapımı tamamlanmış olur (Sasaki ve Garant, 1996). Dentin kanalları, peritübüler dentin, intertübüler dentin ve odontoblast uzantıları dentinin histolojik yapısını oluşturmaktadır (Sattabanasuk ve ark., 2004).

2.4. Diş Sürmesi ve Çene Gelişimi

Diş sürmesi gelişimsel biyoloji içerisindeki kompleks bir süreç olarak bilinmektedir. Diş ve periodontal gelişim iki temel olayla ilişkili olarak meydana gelmektedir. Birincisi; dental folikülden kaynaklı dentin ve sement hücrelerinin formasyonu ile birlikte köklerin ve alveol kemiğinin gelişim göstermesidir. İkincisi; kollojen liflerin de kemik ve sement içerisine girmesiyle periodontal ligamentin oluşmasıdır. Ayrıca; kemik oluşumu ve rezorpsiyonu bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Diş erüpsiyonu sırasında, çeneler ve çene kemikleri büyümeye devam etmektedir (Villarino ve ark., 2005). Bir dişin sürmesi için, öncelikle kronun üzerindeki alveol kemiğinin rezorpsiyonu gerekmektedir. Daha sonra; erüpsiyon yolu boyunca dişin hareket etmesi için biyolojik bir süreç meydana gelmelidir. Diş sürmesi lokalize bir olay olduğu için her diş kendi içerisinde ve kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir (Wise, 2009).

Çene gelişimi, erken embriyonik dönemde gerçekleşen önemli bir olaydır. Bu gelişim sırasında, embriyonun içinde gerçekleşen hücre göçünün zamanlamasının yanı sıra, iç ve dış kaynaklı pek çok faktörün de oldukça önemli bir yere sahip olduğu anlaşılmıştır. Alt çenenin prenatal gelişimi, sağ ve solda olmak üzere iki ayrı kemik halinde zarsal bir kemikleşme göstermektedir. İntrauterin hayatın 40. gününde (6. hafta) ilk kemikleşme belirtileri görülmeye başlar. Postnatal gelişimde ise; alt çenede kondil bölgesinde hem zarsal hem de kıkırdaksal kemikleşme gerçekleşir. Diğer bölgelerde ise zarsal kemikleşme söz konusudur. Bebek 6-8 aylık olduğunda alt çenenin sağ ve sol parçası arasındaki bağ dokusu kalsifiye olarak ortadan kalkar. Dişlerin kök oluşumu başlamış olur (Işıksal ve Hazar, 1985). Alt çene büyümesi sagittal, vertikal ve

transversal yönlerde olmak üzere üç yönde bir bütün halinde büyüme göstermektedir. Enlow'un V prensibi geçerlidir. V'nin iç yüzeyinde depozisyon olurken, dış yüzeyinde rezorpsiyon meydana gelmektedir (Perkün, 1972).

Alt Çene Büyüme ve Gelişimini Etkileyen Faktörler

Kalıtımsal faktörler

Kalıtım alt çene büyüme ve gelişiminde önemli bir etiyolojik faktördür. Kişilerin bireysel özelliklerinin yarısı anneden, yarısı babadan gelmiştir. Dolayısıyla çocuğun özellikleri anne ve baba genlerinin mozaiğinden oluşmuştur. Çene kemiklerinin büyüklük, şekil ve konumları gibi ırka ait gen kalıpları ise anne ve babanın genleri içinde çocuğa aktarılmaktadır (Perkün, 1972). Dişlerin sayıları, boyutları, genel şekilleri, frenilum diasteması ve dil büyüklüğü kalıtımın etkisinde şekillenmektedir. Eğer anne ve babada mutasyon varsa, genlerle taşınabilir (Ülgen, 2000).

Doğumsal faktörler

Doğumsal düzensizlikleri meydana getiren nedenler çocuğun intrauterin hayatının organ oluşumu olan ilk üç ayında etki etmektedir (alveol, dudak ve damak yarığı, yüzün tek taraflı hacim değişiklikleri, dildeki gelişim değişiklikleri, alt çenedeki boyutsal değişiklikler gibi). Ayrıca; doğum sırasında meydana gelebilecek bir travma, kafatasındaki gelişimi, dolayısıyla çeneleri etkileyecektir (Perkün, 1972).

Hormonal faktörler

Fizyolojik yönden iç salgı bezlerinin düzenli ve dengeli salgı yapmaları gerekmektedir. Bu fonksiyonları normal oldukları sürece gelişim ve büyüme olayları hem sert hem de yumuşak dokular yönünden dengeli ve normal olacaktır (Perkün, 1972).

Doğum sonrası meydana gelen diğer bir etken beslenme bozukluğunun neden olduğu durumdur. Beslenme bozukluğunda özellikle A, C ve D vitamin eksikliklerinde diş sürmesi ve kemik gelişiminde önemli sorunlar ortaya çıkmaktadır (Perkün, 1972).

Alt çene gelişimini etkileyen diğer faktörler; tonsilla büyümesiyle birlikte görülen ağız solunumu ve sonucunda ortaya çıkan kapanış bozuklukları, eklem bölgesindeki gelişim sorunları ve disfonksiyonunun yol açtığı düzensizliklerdir (Perkün, 1972).

Çene gelişimi ve diş sürmesinin incelendiği birçok klinik çalışmada 2 boyutlu sefalometrik röntgen teknikleri kullanılmıştır (Björk ve Kuroda, 1968; Björk ve Skiller, 1972,1983). Sefalometrik röntgen teknikleri yaklaşık 70 yıl önce ortodonti araştırmacıları tarafından geliştirilmiştir (Krarup ve ark., 2005). Tekniğe yıllar içerisinde analitik özellikler eklenmiş ve geliştirilmiştir. Analitik özelliklerden bir tanesi çene kemiği içerisine metalik implant yerleştirilmesidir. Bu sayede diş sürmesi ve çenelerin remodelling sürecinde yüzeylerin ayrılması mümkün hale gelmiştir. Metalik implantlar kullanılmadan yapılan çalışmalar için teknikte anatomik referans noktaları kullanılmıştır. Çene gelişimi ölçümünde; çenenin anterior kontürü, simfiz bölgesinin alt kenarındaki kortikal plak kontürü, simfizin herhangi bir farklı trabeküler yapısı, mandibular kanal kontürü ve kök gelişimi başlamadan önce mineralize diş jerminin alt kontürü olarak işaretlenen yapılardır (Krarup ve ark., 2005). Diş sürmesinin incelendiği çalışmalarda; yine referans noktaları belirlenmiş; ölçüm için gerekli doğru ve düzlemler çizilerek değerlendirilmeler yapılmıştır (Eratalay 1981; Villarino ve ark., 2005). Ancak, sefalometrik röntgen tekniğinde en sık karşılaşılan problem çekim sırasında baş pozisyonunun kontrol edilememesidir. İdeal olan başın pozisyonu Frankfurt horizontal düzlemine paralel olmalıdır. Bu durumda yapılan bir hata çene büyümesi ve diş sürmesinin yanlış değerlendirilmesine neden olmaktadır (Krarup ve ark., 2005). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi cihazlarının bulunmasıyla kraniyofasiyal yapıların üç boyutlu görüntüleri elde edilebilmiş ve geleneksel sefalometrik yöntemdeki baş pozisyonunun standardizasyon problemi ortadan kaldırılmıştır (Krarup ve ark., 2005).

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik mineral içeriğinin (KMİ) ölçümü de çene gelişimi değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir. İlerleyen yaşla birlikte remodeling artmakta ve kemiğin dengesi bozulmaktadır. Bu süreç; kemik kaybına, trabeküllerde incelmeye, trabekül köprülerinde ve birleşimlerinde bozulmaya, kortikal incelmeye ve poroziteye neden olmaktadır (Kutsal, 2005). Klinik uygulamalarda çene

kemiğinin yoğunluğu; oral ve sistemik hastalıkların teşhisi, implant uygulamalarının planlanması, uygulanan tedavinin takibinde kullanılmaktadır (Nackaerts ve ark, 2007).

2.5 .Kemik Yoğunluğu Ölçüm Teknikleri

2.5.1. Radyografik Yöntemler

Standart Radyografiler

Standart radyografiler iskelet sisteminde kolaylıkla uygulanabilmekte, metabolik kemik hastalıklarının özellikleri ve morfolojik değişiklikleri hakkında fikir verebilmektedir. Özellikle, kemik kırıklarının saptanmasında ve yeni kemik oluşumunun kontrollerinde kullanılmaktadır. Bu yöntem; yumuşak doku görüntüsü, ışın sertliği ve film özellikleri gibi nedenlerle kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde çok düşük bir hassasiyete sahiptir. Kemik kaybı, iskelet kalsiyumunun en az %20-30 kadarı kaybedildikten sonra radyografilerle tanınır hale gelmektedir. Semi-kantitatif derecelendirme teknikleri, epidemiyolojik çalışmalarda başarı ile kullanılsalar da, erken dönemdeki osteopeni teşhisinde yeterli hassasiyete sahip değildirler (Sindel 2002; Kutsal, 2005).

Radyografik Absorbsiyometri (RA)

İlk geliştirilen kantitatif kemik mineral analizi tetkiklerindedir (Sindel, 2002). Standart el radyografilerindeki kemiğin optik yoğunluk ölçümlerinin, kendine özgü kalibrasyonu yapılmış alüminyum kama ile karşılaştırılması esasına dayanan bir yöntemdir. Bilgisayar analizleri ile filmlerde kortikal ve trabeküler kemikten oluşan kemik yapı değerlendirilmektedir (Kutsal, 2005). RA ile yapılan ilk çalışmalarda, hassasiyet ve %50'ye varan doğruluk hataları gösterilmiştir. Son yıllarda, bilgisayar programları kullanılarak yapılan RA çalışmalarında ise bu hata oranları azalmış, hız, düşük maliyet ve kolay uygulama gibi ilave avantajlar sağlanmıştır. RA yönteminin dezavantajları arasında aksiyel iskelet ölçümünde yetersizlik ve tedaviye olan yanıtın değerlendirilememesi yer almaktadır (Sindel, 2002).

2.5.2. Dansitometrik Yöntemler

Single Foton Absorbsiyometri

Bu teknikte, iodine kaynağından yapılan düzenli monoenerjik foton hüzmesi, bir ekstremiteden radyasyon ile geçişinin Na iodid içeren ve radyoaktif cisim parıltılarını saptayan bir dedektör ile ölçülmektedir. Yumuşak doku kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilediğinden sadece yumuşak doku kalınlıklarının sabit olduğu vücut bölgelerinde kullanılabilir (Kutsal, 2005). Ölçüm süresi 5-15dk'dır (Sindel, 2002).

Dual Foton Absorbsiyometri

Gadalinium kaynağından çıkan iki foton hüzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesidir. Radyasyon dozu 10 milirem kadardır. KMY ve KMİ incelemelerinde kantitatif değerler vermektedir. Yalancı negatif sonuç verebilmesi, radyoizotop madde maliyetinin yüksek olması, yılda bir kez kaynağın değiştirilme zorunluluğu ve buna bağlı hata payının artması gibi olumsuzlukları bulunmaktadır (Kutsal, 2005).

Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri

Radyasyon kaynağı tek enerjili X ışınıdır. Yumuşak dokuların kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilediği için dokuların az olduğu ön kol gibi bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir. Alınan radyasyon dozu 1 μ Sv ve ölçüm süresi 5 dk'dır (Sindel, 2002).

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)

Klinik uygulamalarda DEXA, omurga, kalça ve diğer bölgelerde KMY ölçümünde yararlanılan, güvenilirliği yüksek, tercih edilen bir yöntemdir (Devlin ve Horner, 2002; Lane ve Sambrook, 2008). Altın standart olarak tanımlanan bu teknikte enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler otomatik iç referans sistemi ile çözümlenmiştir. Işın önce absorpsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastanın dokusundan geçer ve hastadan elde edilen değer absorpsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. Prezisyonu ve doğruluğu yüksektir (Sindel 2002; Kutsal, 2005).

Biri yüksek diğeri düşük enerjili iki röntgen ışınının yumuşak dokudan geçerken absorpsiyonları arasındaki farkın orantılı, kemikten geçerken ise bu farkın orantısızlığından yararlanılarak değerlendirme yapılmaktadır. Çift enerjili röntgen ışınları kullanıldığından yumuşak dokuların kemik yoğunluğunu etkileyen özellikleri ortadan kalkmıştır (Blake ve Fogelman, 1997).

Tarama iki boyutludur ve alansal kemik yoğunluğunu verir. DEXA yönteminin tercih edilme nedenleri arasında; düşük radyasyon miktarı (<2 milirem), kısa çekim süresi (5-15 dk), düşük maliyet ve yüksek duyarlılık gibi özellikleri bulunmaktadır. Yapılan ölçümlerin karşılaştırmasında Z, T skorları kullanılmaktadır. Z skorlaması, hastanın kemik kütlelerinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır. T skorlaması ise, ölçülen kemik kütle değerlerinin, genç erişkin nüfusun ortalama en yüksek kemik kütle ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır (Sindel, 2002; Kutsal, 2005). DEXA cihazı kemik mineral değerini, mineral miktarına göre farklı renklerde gösteren bir görüntü oluşturmaktadır. Seçilen bölgenin KMI'si gr/cm ve KMY'si gr/cm² cinsinden hesaplanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre; T skorunun -1 den büyük değerleri normal, -1 ile -2,5 arası değerler osteopeni, -2,5'den küçük değerler ise osteoporoz olarak değerlendirilmektedir (Erdoğan ve ark, 2007).

2.5.3. Diğer Tanı Yöntemleri

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

Hacimsel (gr/cm³) mineral yoğunluk ölçümü yapan oldukça pahalı bir tekniktir. Radyasyon dozu 200-900 mrem arasında değişmektedir. KBT, günümüzde invaziv olmayıp üç boyutlu kemik kütle ölçümü yapabilen, trabeküler ve kortikal kemiği ayrı değerlendirebilen tek yöntemdir. Bu yöntem yaşlanmaya veya tedaviye bağlı kemik değişimini DEXA'ya göre 2-3 kat daha fazla gösterir; ancak, kesinliği DEXA'dan daha düşük, pahalı bir tetkiktir (Lane ve Sambrook, 2008).

Kantitatif Ultrason (KU)

Kemik üzerine ultrason dalgalarının gönderildikten sonra geriye yansıyan ultrason dalgalarının ölçülmesi esasına dayanan non-invaziv bir yöntemdir (Sindel, 2002). Ses dalgalarının yayılım hızı veya sesin ölçülen vücut genişliğinden geçiş süresine oranı ile hesaplanır ve m/sn olarak ifade edilmektedir. Zayıflama, dalgadan disfonksiyon, dağılma, absorpsiyon ve konversiyon ile enerjinin uzaklaşması ultrason sinyalini zayıflatmakta, süngerimsi kemikte baskın olan zayıflama mekanizması dağılma iken, kortikal kemikte absorpsiyon ağırlık kazanmaktadır (Kutsal, 2005). Kemik dokusunun değerlendirilmesinde mekanik vibrasyon kullanılması nedeniyle x ışını esaslı cihazlardan temel olarak farklıdır. Bu cihazlar ses frekansı, ölçülen bölgenin ara maddesi (su, jel, kombinasyon), sinyal yayma ve analiz şekli standardize değildir. Dolayısıyla belirleyicilik özelliği zayıf olmaktadır (Lane ve Sambrook, 2008). Avantajları arasında düşük maliyet, kolay taşınabilirlik, iyonizan radyasyona maruz kalınmaması yer almaktadır (Sindel, 2002).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Trabeküler kemik yapının belirlenmesinde ve trabeküler kemik yoğunluğunun ölçümünde kullanılan, üç boyutlu görüntüleme sağlayan güncel görüntüleme tekniklerden biridir. Kemiğin trabeküler yapısı ile ilgili detaylı bilgi vermektedir. Ölçümler sırasında iyonizan radyasyon kullanılmamaktadır. Uygulama süresi uzundur (Sindel, 2002).

Kemik Sintigrafisi

Klinik değerlendirme ve uygulama arasında rutin olarak yer alamamakla birlikte, erken ve ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Teknesyum kullanılarak kemikte tutulan radyoizotop miktarı değerlendirilir. Kemiğin fonksiyonel durumu hakkında bilgi vermektedir. Akut vertebra kırıkları, Paget hastalığı, malign tümörler, infeksiyonlar, hiperparatiroidi ve ileri dönem osteomalazilerde tutulum artışı görülmektedir (Sinaki, 2000; Kutsal 2005).

Kemik Biyopsisi ve Histomorfometri

Kemiğin ayrıntılı histolojik yapısının ortaya konulduğu invaziv bir yöntemdir. Metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Özellikle, kemik kalitesinin incelenmesi ve tedavide kullanılan ilaçların etkinliği ve uzun dönem güvenilirliğinin değerlendirilmesinde en değerli yöntemdir. Osteoporozda tanı amaçlı kullanılmamaktadır (Kutsal, 2004; Aydın, 2005).

Mikrotom ile 5-10 mm kalınlıkta alınan kesitler, bir lam üzerine yerleştirilerek boyanırlar ve histomorfometrik parametreler açısından nitel ve nicel olarak değerlendirilir. Statik parametreler, remodeling aktivitesinin belirli fazındaki kemik yüzeyinin oranı ve mevcut kemik miktarı hakkında bilgi sağlar. Trabeküler kemik hacmi, osteoid hacmi, osteoid yüzeyi, osteoid kalınlığı ve aşınma yüzeyi statik parametrelerdir. Dinamik parametreler; mineral apozisyon oranı, mineralize yüzey ve kemik formasyon oranı olup remodelingte hücre ile ilgili işlemlerin hızı hakkında bilgi verirler. Biyopsi kesitleri mor veya mavi ışık altında incelendiğinde formasyon yerlerinde, iki ayrı zamanda verilen tetrasiklin bantları görülebilir (Sindel, 2002).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Protokolü

Bu araştırma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (O.M.Ü.) Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, O.M.Ü. Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi, O.M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Ana Bilim Dalı, O.M.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı ve O.M.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda çalışmalar yapılarak PYO.DİS.1904.11.005 numaralı O.M.Ü. Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında tez projesi olarak gerçekleştirildi.

Araştırmamız için O.M.Ü. Yerel Hayvan Etik Kurulu tarafından 25.10.2010 tarihinde 2010/55 numarası ile onay alındı. Hayvan bakımı ve deney aşaması için uluslar arası etik kurallara uyulmuştur.

3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamız için; O.M.Ü. Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden daha önce herhangi bir çalışma için kullanılmamış 8 adet dişi (170-200gr), 4 adet erkek (170-200gr) Sprague Dawley türü rat alındı. Oluşturulacak her grup için, 2 dişi 1 erkek rat çiftleşmeleri için 4 ayrı kafeste 2 gün tutuldu. Ratlar, 22±1°C sıcaklık ve %50 nem oranında, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortamda, plastik kafeslerde muhafaza edildi. Dişi ratların vajinal tıkaç muayenesi yapılarak hamilelikleri doğrulandıktan sonra erkek ratlar kafeslerden uzaklaştırıldı. Bu 4 kafeste her birinde yaklaşık 15 adet yavru olacak şekilde rastgele 3 deney grubu ve 1 kontrol grubu olmak şartıyla çalışma grupları oluşturuldu (Tablo 1).

Deney gruplarındaki gebe ratlara hamilelikleri süresince intraperitoneal yolla nikotin (Nicotine hydrogen tartrate salt, lot#021M0183V, SIGMA-ALDRICH Co., İngiltere) verildi. Nikotinin prenatal dönemde verilmesiyle daha önce yapılan çalışmalarda; 1-6,5 mg/kg/gün arasındaki dozlarda ve dişi ratların hamileliğini kötü yönde etkileyen herhangi bir durum bildirilmemesi nedeniyle nikotin dozu tipik bir sigara tiryakisinin günlük nikotin alım miktarı göz önüne alınarak 0,3 mg/kg/gün olarak belirlendi. Ayrıca, doz farklılığın etkilerini incelemek için 2 farklı nikotin dozu da

belirlenip diğer gruplara uygulandı (Gunes ve ark., 2008; Mao ve ark., 2008; Gruslin ve ark., 2009; Xia ve ark., 2010).

Tablo 1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Gruplar	Yavru Sayıları	Nikotin Dozu
1.Grup	14 adet yavru	0,15 mg/kg
2.Grup	14 adet yavru	0,30 mg/kg
3.Grup	15 adet yavru	0,60 mg/kg
4.Grup	14 adet yavru	0 mg/kg

Grup 1: 2 dişi rata 21 günlük gebelik periyodu boyunca her gün 0,15 mg/kg intraperitonal yolla nikotin tartarat enjekte edildi.

Grup 2: 2 dişi rata 21 günlük gebelik periyodu boyunca her gün 0,3 mg/kg intraperitonal yolla nikotin tartarat enjekte edildi.

Grup 3: 2 dişi rata 21 günlük gebelik periyodu boyunca her gün 0,6 mg/kg intraperitonal yolla nikotin tartarat enjekte edildi.

Grup 4: 2 dişi rata 21 günlük gebelik periyodu boyunca herhangi bir ajan uygulanmadı.

3.3. Yavru Ratların Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı ve Sakrifiye Edilmeden Önceki Ağırlıklarının Ölçülmesi

Doğumda; tüm yavruların vücut ağırlıkları hassas terazi (LIBROR EB-32KS SHIMADZU; Kyoto, Japonya) ile ölçüldü ve doğum zamanları kaydedildi. Dişi ratlar doğumdan sonraki 21 günlük laktasyon dönemi bitince kafesten uzaklaştırıldı ve herhangi bir işlem yapılmadı.

Alt çene azı dişleri 6 haftada sürdüğü için (Schour and Massler, 1949), 6 hafta beklendikten sonra, yavru ratların tümü yüksek doz anestezi (Ketasol %10 anestezi solüsyon 10ml, Richter Pharma AG, Wels, Austria) kullanılarak sakrifiye edilip alt çeneleri çıkarıldı (Şekil 1). Yarım çene kesitleri elde edilip %10'luk formalinde fikse edildi. Değerlendirme için her rattan elde edilen aynı taraftaki çene kesitleri kullanıldı. Sakrifiye işlemi öncesinde yavru ratların son ağırlıkları da hassas terazi kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi.



Şekil 1. Alt çene örneği

3.4. Kemik Yoğunluğu Ölçümü

Alt çene örneklerinde kemik yoğunluğu ölçümü OMÜ Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi kullanılarak yapıldı. Alt çene örnekleri aynı pozisyonda olacak şekilde DEXA (Hologic QDR Discovery, 4500A, WA, USA) cihazı ile işlem gerçekleştirildi (Şekil 2). KMİ ve molar diş çevresindeki ilgili bölgenin KMY ölçüldü. Elde edilen rejenaratın kemik mineral içeriği (gr) ve kemik mineral yoğunluğu (gr/cm^2) sayısal değerleri hesaplandı.



Şekil 2. Kemik yoğunluğu ölçümü

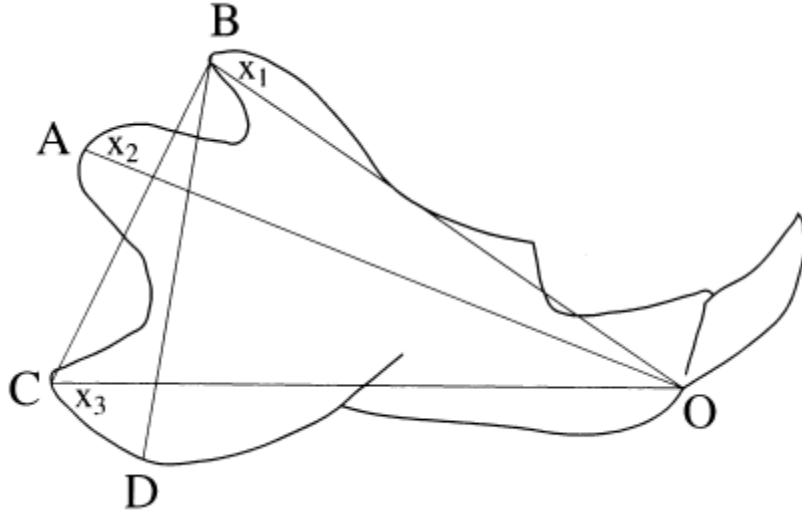
3.5. Morfometrik Analiz

Alt çene gelişimini değerlendirmek için OMÜ Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda tüm örneklerde standardizasyonu sağlamak için paralel teknikle dijital lateral radyografi (X-Mind DC, Satelec Acteon, Marseilles, France) alındı (Şekil 3). Dijital radyografi için; VistaScan fosfor plak (size-4), VistaScan görüntü kaseti (size-4), VistaScan görüntü kılıfı (size-4) kullanıldı (Dürr Dental AG, Bissingen, Germany).



Şekil 3. Radyografik analiz

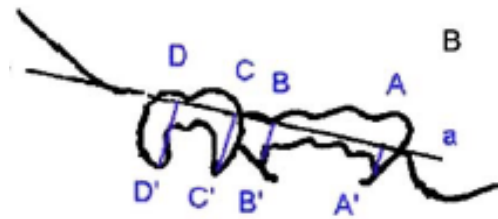
Elde edilen radyografik görüntülerde “Eratalay metodu” kullanılarak morfolometrik analiz yapıldı (De Lucca ve ark., 2008) (Şekil 4).



Şekil 4. Mandibula boyutlarının morfolometrik analizi

Bu metoda göre; alt en ön nokta (O), koronoid çıkıntının üst arka noktası (B), kondiler çıkıntının üst arka noktası (A), gonion'un alt arka noktası (C), gövdenin alt arka noktası (D), mandibular uzunluk (mm); AO, mandibular yükseklik (mm); BD, mandibula tabanı (mm); CO, mandibula alanı (mm²); O, B, C noktalarının oluşturduğu alan hesaplandı.

Daha sonra, radyografik görüntülerde “Ubios ve ark (1992)'nın metodu” kullanılarak diş sürme seviyeleri uzunluk olarak ölçüldü (De Lucca ve ark., 2008) (Şekil 5).



Şekil 5. Diş sürme seviyesinin analizi

Bu metoda göre; 1. molar dişin alveol kemiğinin mezial sırtı ile mandibula ramusunun sürmüş olan son molar dişin keşişme noktası arasında çizilen doğruya (a), 1. ve 2. molar dişlerin sement-mine birleşişimlerinden çizilen doğrular (AA' ve BB', CC' ve DD') lld ve diş sürmesi değerlendirildi.

3.6. Histolojik ve Stereolojik İnceleme

Morfometrik analiz sonrasında formalinde saklanan yarım çene örnekleri üzerinde O.M.. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda histolojik inceleme yapıldı. Taze parafin içine bloklanmış mandibula örneklerinden seri kesitler elde edilerek histokimyasal ve stereolojik analiz yöntemleriyle değerlendirme yapıldı.

Gruplardan elde edilen mandibula örnekleri %10'luk formolinde (10ml %40lık formaldehit, 90ml distile su) 1 hafta süresince fikse edildi. Sonrasında, dokular %5lik formik asit solüsyonu içerisine kondu ve solüsyon  günde bir değerştirildi. Oda sıcaklığında 21 gün süreyle kontrol edilerek dekalsifiye edildi ve dekalsifikasyon sonrası distile su ile yıkanan dokular alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından ksilen serileri ile Şeffaflaştırma işlemi yapılarak parafine gömülmek suretiyle bloklandı (Tablo 2).

Tablo 2. Parafin takip protokolü

İşlem	Kullanılan Madde	Süre
TESPİT	% 10 FORMOLİN	7 gün
DEKALSİFİKASYON	%5 FORMİK ASİT	21 gün
DEHİDRATASYON	%70 ALKOL	1 saat
	%80 ALKOL	1 gece
	%96 ALKOL	1 saat
	%96 ALKOL	1 saat
	%100 ALKOL	1 saat
	%100 ALKOL	1 saat
ŞEFFAFLAŞTIRMA	KSİLEN	½ saat
	KSİLEN	½ saat
İNFİLTRASYON	KSİLEN-PARAFİN	1 saat
	PARAFİN	1 saat
	PARAFİN	1 saat
GÖMME	PARAFİN	

Kesitlerin Boyanması

Parafin doku bloklarından 1/100 örnekleme ile cam lamlar üzerine alınan 5 µm kalınlıktaki koronal seri kesitler histolojik yapıyı değerlendirmek için bir gece 60 °C etüvde ve ksilende deparafinize edildikten sonra rehidratasyon işlemi uygulanarak Hematoksilen-Eozin (HE) yöntemi ile boyandı (Tablo 3). Boyanan tüm kesitler kanada balsamı (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ile kapatılarak Leica DM4000M (Leica Microsystems, GmbH, Wetzlar, Germany) marka ışık mikroskobu altında incelendi.

Tablo 3. Hemotoksilen ve eozin boyama protokolü

İşlem	Kullanılan Madde	Süre
DEPARAFİNİZASYON	60 °C ETÜV	1 gece
	KSİLEN	5 dakika
	KSİLEN	5 dakika
REHİDRATASYON	%100 ALKOL	5 dakika
	%96 ALKOL	5 dakika
	%80 ALKOL	5 dakika
	%70 ALKOL	5 dakika
BOYAMA	HEMATOKSİLEN	10 dakika
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
DİFERANSİYASYON	ASİT-ALKOL	1 saniye
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
BOYAMA	EOZİN	2 dakika
YIKAMA	AKARSU	5 dakika
	% 80 ALKOL	1 saniye
	%96 ALKOL	1 saniye
	% 96 ALKOL	1 saniye
	KSİLEN	1 saat
KAPAMA	ENTELLAN	

1/100 örnekleme ile alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler haricinde Trikrom boyama yapılmak üzere 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler bir gece 60 °C etüvde ve ksilende deparafinize edildikten sonra, rehidratasyon işlemi uygulanarak Masson's Trikrom yöntemi ile boyandı (Tablo 4). Boyanan tüm kesitler Kanada balsamı ile kapatıldı ve stereolojik analiz sisteminde x5, x10, x20, x40 büyüklükte her kesitten fotoğraflar çekildi. Resimler histomorfolojik olarak değerlendirildi.

Tablo 4. Triple boyama protokolü

İşlem	Kullanılan Madde	Süre
DEPARAFİNİZASYON	60 °C ETÜV	1 gece
	KSİLEN	10 dakika
	KSİLEN	10 dakika
	KSİLEN	10 dakika
REHİDRATASYON	%100 ALKOL	5 dakika
	%100 ALKOL	5 dakika
	%96 ALKOL	5 dakika
	%80 ALKOL	5 dakika
	%70 ALKOL	5 dakika
BOYAMA	WEİGERT HEMATOKSİLEN	12dakika
YIKAMA	AKARSU	5dakika
BOYAMA	ASİT FUKSİN	2 saniye
YIKAMA	DİSTİLE SU	1 saniye
	FOSFOTUNGSTİK ASİT	12 dakika
YIKAMA	DİSTİLE SU	1 saniye
BOYAMA	ANİLİN MAVİSİ	1dakika
YIKAMA	DİSTİLE SU	1 saniye

Tablo 4. devam Triple boyama protokolü

YIKAMA	DİSTİLE SU	1 saniye
	ASETİK ASİT	1 dakika
YIKAMA	DİSTİLE SU	1 saniye
YIKAMA	%96 ALKOL	5 dakika
	% 100 ALKOL	10 dakika
KURUTMA	ODA SICAKLIĞINDA	3 dakika
	KSİLEN	1 saat
KAPAMA	ENTELLAN	

Kesitlerin Stereolojik Metotla Değerlendirilmesi

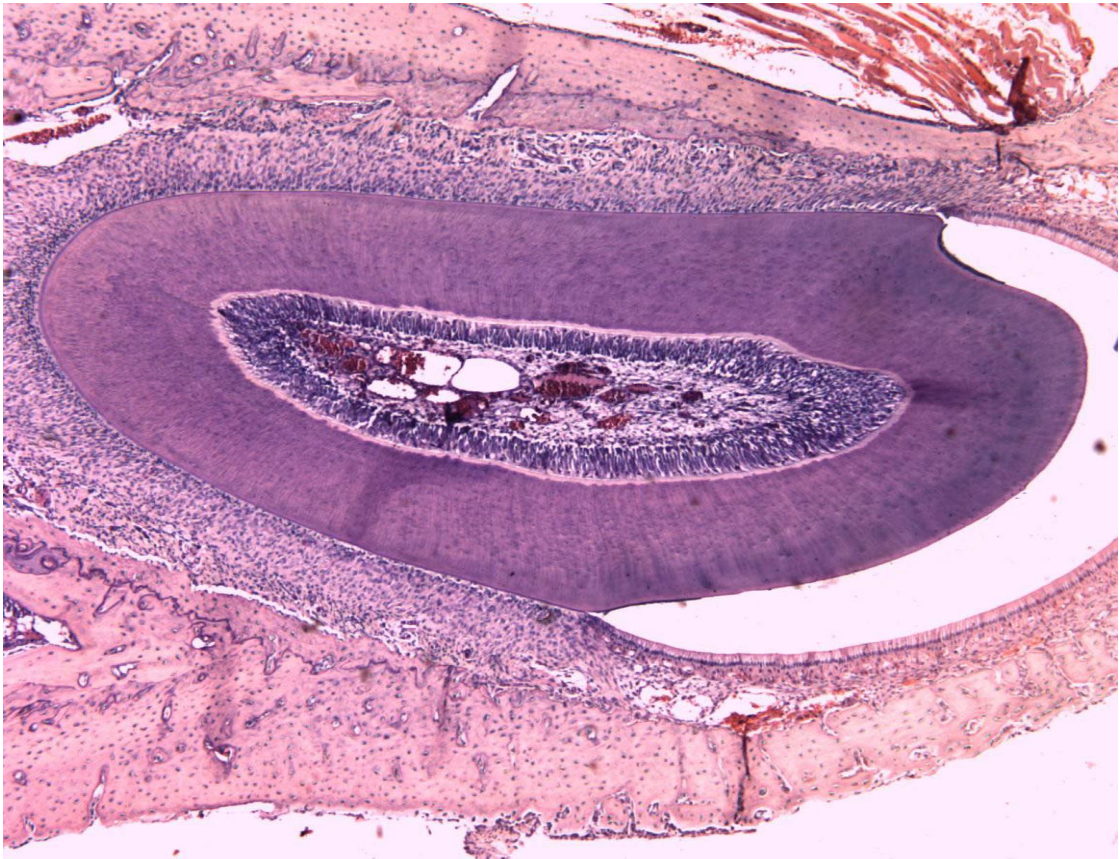
Stereolojik ölçümlerimiz Cavalieri hacim ölçüm metoduna dayanmaktadır. Bu metodun ilk önemli kuralına göre, ilgilenilen objenin hacmini hatasız olarak hesaplamak için eşit uzaklıkta, paralel ve seri kesitler kullanıldı (Gundersen, 1986).

Cavalieri prensibi kısaca, eşit aralıklı ve paralel dilimlere ayrılmış bir yapının hacmini hesaplama yöntemidir. Kesitlerin aynı yöne bakan yüzeylerinde ilgilenilen yapıya ait izdüşüm yüzey alanları hesaplanarak, elde edilen “toplam yüzey alanı”, ortalama kesit kalınlığı ile çarpılır ve böylece incelenen kesit görüntülerindeki yapının toplam hacminin tarafsız bir hesaplaması elde edilmiş olur. Stereolojik çalışmaların en önemli avantajlarından bir tanesi, çalışmanın hata miktarının çalışma yapılmadan önce hesaplanabilmesidir. Kullanılan ölçüm cetvelleri ve yapı arasındaki ilişki, yapılan örnekleme ve hesaplamanın doğruluğu ve kesinliği açısından çok önemlidir.

Yapılan bir ön çalışmayla, ilgili organdan alınacak kesit kalınlığı belirlendi. Bu işlem yine stereolojinin temel prensiplerinden “hata katsayısı” (HK) göz önünde bulundurularak gerçekleştirildi (Sahin ve ark., 2001). Bu aralık belirlendikten sonra yine kurallar dahilinde olan sistematik rastgelelik dikkate alınarak ilgili organdan geçen tüm görüntüler elde edilerek değerlendirildi (Cruz-Orive ve Weibel, 1990). Bu çalışmada alınan seri kesitler Hp model scanner yardımıyla taranarak elde edilen resimler (Şekil 6) Adobe Photoshop 7.0 programı ile 5 kez büyütüldükten sonra ilgili alan üzerine Şekil 7’de görülen noktalı ölçüm cetveli düşürülerek, görüntüler değerlendirildi.

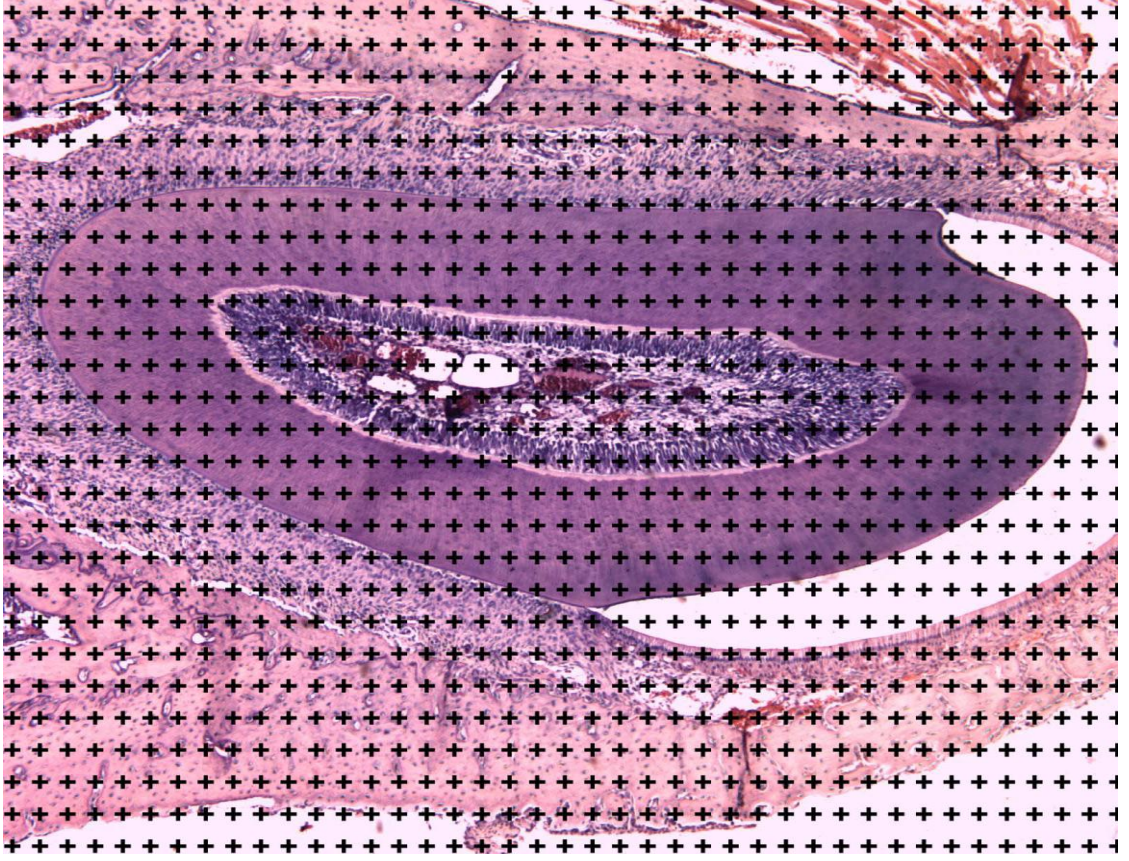
Kesit profilinin hesaplandığı alana göre hazırlanmış noktalı ölçüm cetvelinin boyutu $k=2,5$ mm şeklindedir.

Noktalı ölçüm cetvelinin nokta yoğunluğu uygun HK'ya göre belirlenmiş seri ışık mikroskopik görüntü sayısı göz önüne alınarak belirlendi (Gundersen ve ark., 1988; Mackay ve ark., 1999). HK Gundersen and Jensen'in 1987'de geliştirdikleri formüle göre hesaplandı. Kabul edilebilir HK elde edebilmek için yaklaşık 13-15 kesitin yeterli olduğu tespit edilerek çalışma buna göre yapıldı. Her gruptan 5 adet yarım çene kesiti üzerinde kesici ve molar dişlerde hacim hesaplaması gerçekleştirildi.



Şekil 6. Parafinle bloklanmış rat kesici dişlerin scanner yardımı ile taranmış seri kesitleri (Hemotoksilen- Eozin, x10)

Kesitler üzerinde hesaplar yapılırken seri kesit görüntülerindeki ilgili alanlar üzerine noktalı ölçüm cetveli rastgele olarak yerleştirilip ilgilenilen objeyi kesen tüm noktalar sabit kurala göre hesaplandı (Şekil 7).



Şekil 7. Noktalı alan ölçüm cetvelinin camlara alınmış seri kesitler üzerine uyarlanması
(Hemotoksilen- Eozin, x10)

Her test noktasının temsil ettiği alan ($a \text{ cm}^2$) ve her test noktası $k \text{ cm}^3$ 'dir (Bu işlemi takiben scanner ve monitörün büyütme değerleri hesaplanan alan ile çarpıldı (Formül 1).

Formül 1. Volume hesaplanması

$$\text{Volume} = t \text{ (cm)} \times a/p \text{ (cm} \times \text{cm)} \times (\Sigma P) \text{ cm}^3$$

Volume: İlgilenilen yapının (Dentin, odontoblast tabakası vb.) hacmi

t : kesit kalınlığı

a/p: iki nokta arasındaki alan

ΣP: kesiti kesen toplam nokta sayısı

V kesit planındaki ilgilenilen objenin (Dentin, odontoblast tabakası vb.) hacmidir, t kesit kalınlığı, a/p noktalar arası alan ve ΣP ise kesitteki dentin tabakasını ve odontoblastları kesen toplam nokta sayısını göstermektedir. Her kesitte ayrı ayrı yukarıdaki formül kullanılarak hacim değerleri hesaplandıktan sonra aşağıdaki formülle toplam dentin ve odontoblast tabakalarının hacmine ulaşıldı (Formül 2).

Formül 2. Total volume hesaplanması

$$\text{Total Volume} = V_1 + V_2 + \dots + V_n$$

Total Volume: toplam hacim

V₁: 1. kesitin hacmi

V₂: 2. kesitin hacmi

V_n: n. kesitin hacmi

Hata katsayısı (HK) olarak adlandırılan Cavalieri metodunun kullanım şekline kaynaklanan hatayı mikroskopik görüntüler üzerinde hesaplamak için Gundersen ve Jensen (1987) tarafından geliştirilen aşağıdaki formül kullanıldı (Formül 3).

Formül 3. Kesit yüzey alanının hesaplanması

$$\text{Noise} = 0.0724 \times (b / \sqrt{a}) \times \sqrt{n \times \Sigma P}$$

Noise: kesit yüzey alanının kompleksliği

b / \sqrt{a} : ortalama profil sınır uzunluğu/ aynı profilin ortalama alanının kökü

n :incelenen kesit sayısı

ΣP : kesiti kesen toplam nokta sayısı

Noise, örneğin kesit yüz alanının kompleksliği hakkında bilgi veren bir değerdir; b/\sqrt{a} ortalama profil sınır (boundary) uzunluğunun aynı profillerin ortalama alanının kareköküne bölümüne eşittir; n incelenen kesit sayısıdır ve ΣP bütün kesite değen toplam nokta sayısıdır.

Rastgele sistematik örneklemede (SRS) $Var_{SRS}(\sum_{i=1}^n a)$ toplam alanın varyansını göstermektedir. Bu bilgi kesit örneklerinde uygun çeşitliliği sağlamak için gerekli olan yeterli kesit sayısı hakkında fikir vermektedir (Formül 4).

Formül 4. Toplam alan varyansı

$$Var_{SRS}(\sum_{i=1}^n a) = (3 \cdot (A - Noise) - 4 \cdot B + C) / 12$$

$$Var_{SRS}(\sum_{i=1}^n a) : \text{toplam alanın varyansı}$$

$$\mathbf{A:} P_i \times P_i$$

$$\mathbf{B:} P_i \times P_{i+1}$$

$$\mathbf{C:} P_i \times P_{i+2}$$

$$TotalVar = Noise + Var_{SRS}$$

TotalVar: Toplam varyans

Noise: kesit yüz alanının kompleksliği

Var_{SRS}: toplam alanın varyansı

HK son hesaplanan değerdir. Genellikle HK'nin en yüksek sınırı %5 olarak kabul edilmektedir (Gundersen ve Jensen, 1987) (Formül 5).

Formül 5. Hata katsayısı

$$CE(\sum P) = \frac{\sqrt{Total\ Var}}{\sum P}$$

CE: hata katsayısı

TotalVar: Toplam varyans

ΣP : kesiti kesen toplam nokta sayısı

Çalışmanın bilimsel geçerliliği, aşağıda ifade edilen yöntemle test edildi. Her birey için yapılan hesaplamaların kesinliği veya ortalama HK, aşağıdaki eşitliklerden hesaplandı.

1. Aşama:

$$Noise = 0.0724 \times (b / \sqrt{a}) \times \sqrt{n \times \sum P}$$

2. Aşama:

$$Var_{SRS} \left(\sum_{i=1}^n a \right) = (3 \cdot (A - Noise) - 4 \cdot B + C) / 12$$

Bu değişkenlik, kesit örneklemesinde uygun bir varyasyon elde etmek için gerekli kesit sayısını vermektedir.

3. Aşama:

$$ToplamVar = Noise + Var_{SRS}$$

4. Aşama:

$$HK(\sum Q) = \frac{\sqrt{\text{Toplam Var}}}{\sum Q}$$

Çalışmada toplam HK yukarıdaki formüldeki gibi hesaplanmaktadır. HK hesaplaması, bir hayvanda yapılan örneklemin, bireyler arası farklar hesaba katılmaksızın, ne kadar kesinlikli bir hesaplama sağlayabileceği hakkında niceliksel bir değer sağlamaktadır. Bir sonraki aşama ise, tüm çalışmanın her bir grubu için değişim katsayısını (Coefficient of variation) hesaplamaktır (Formül 6).

Formül 6. Değişim katsayısı

$$DK = \frac{\sqrt{\frac{\text{Standart Sapma}}{n-1}}}{\sum Q} = \frac{\sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}}}{\sum Q}$$

HK için genellikle 0,05, değişim katsayısı için ise 0,10 kabul edilebilir değerlerdir. Bu değerlerin altında yer alan hesaplama sonuçları, çalışmanın yeterli kesinlikte olduğunun niceliksel kanıtlarıdır. Bu çalışma uygun HK ve değişim katsayısı esas alınarak yapıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS 15.0 Paket Veri Programı¹⁷ kullanılarak O.M.Ü. Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterdiği tespit edildikten sonra parametrik bir test olan One-Way ANOVA testi ile istatistiksel analiz yapıldı. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesi için Duncan çoklu karşılaştırma testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

¹⁷ SPSS 15.0 Software Package Programme Inc. Chicago, Illinois, ABD

4. BULGULAR

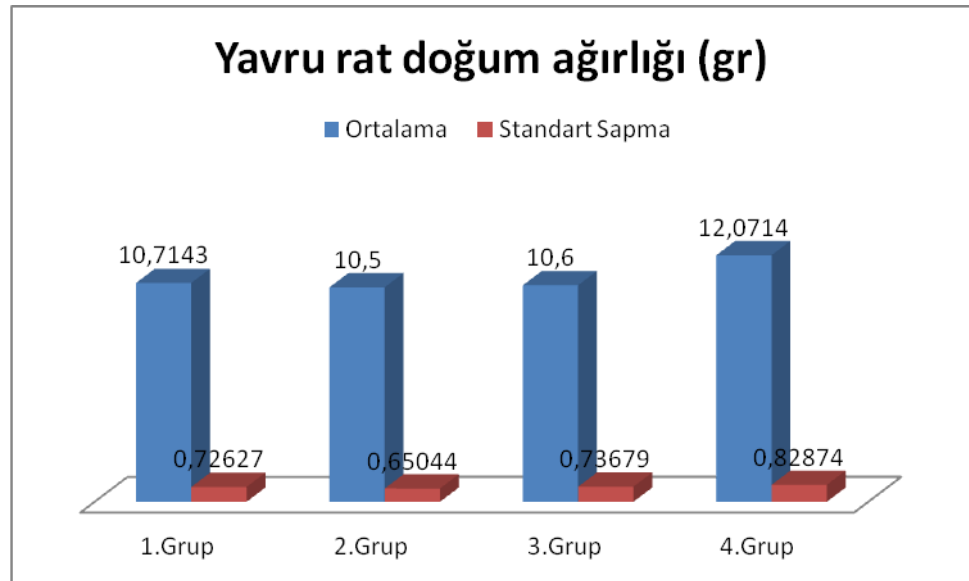
Çalışmamızda deney gruplarındaki gebe ratlara hamilelikleri süresince intraperitoneal yolla nikotin verildi. Gebeliği boyunca farklı dozlarda (0,15 mg/kg, 0,30 mg/kg, 0,60 mg/kg, 0,0 mg/kg) nikotine maruz bırakılan ratların yavruları elde edildi ve 57 adet yarım çene kesiti üzerinde makroskopik, 20 adet yarım çene kesiti üzerinde histopatolojik ve stereolojik değerlendirmeler yapıldı.

4.1. Makroskopik Bulgular:

Makroskopik bulgularımız, yavru rat doğum ağırlıkları (gr), yavru rat doğum zamanları (gün), yavru ratların sakrifiye edilmeden önceki ağırlıkları (gr), kemik mineral içeriği (gr), kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²), mandibulanın morfometrik analiz bulguları (mm), diş sürme seviyesi (mm) değerlendirmelerini içermektedir.

4.1.1. Yavru Rat Doğum Ağırlıkları

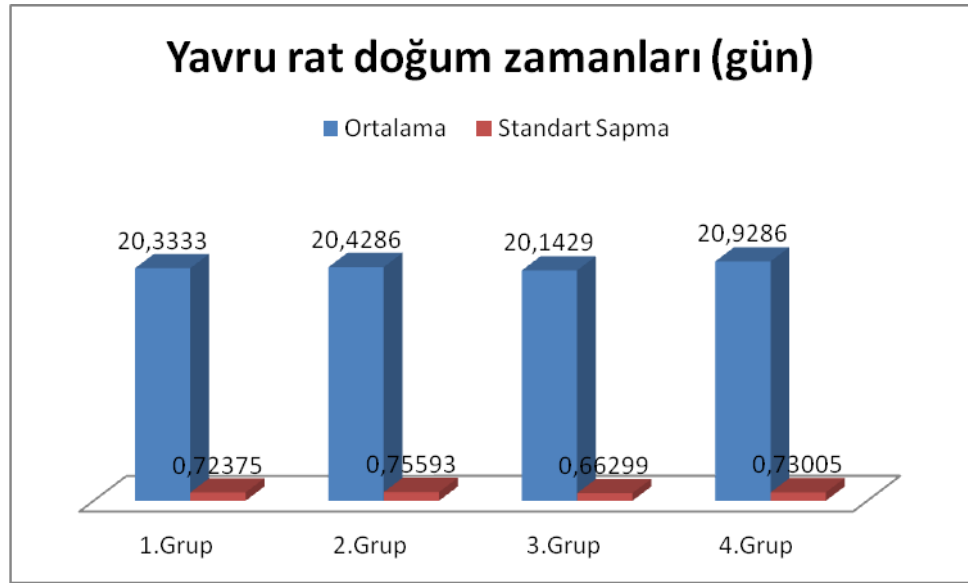
Yavru ratlardaki doğum ağırlığı ortalaması; 1. grupta 10,7 gr, 2. grupta 10,5 gr, 3. grupta 10,6 gr, kontrol grubunda 12,07 gr olarak bulundu (Şekil 8). En yüksek doğum ağırlığı ortalamasına sahip olan kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 8. Yavru deneklere ait doğum ağırlıkları (gr)

4.1.2. Yavru Rat Doğum Zamanları

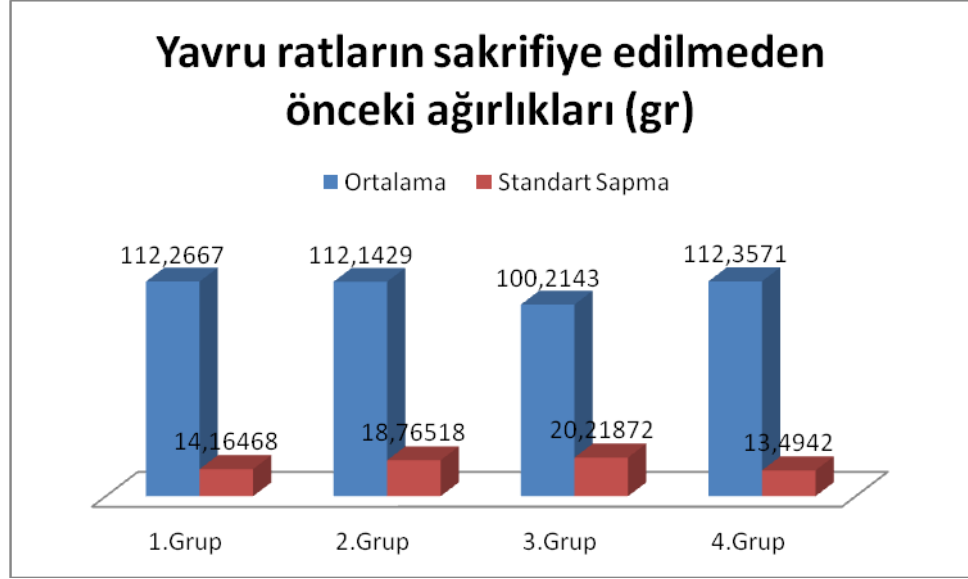
Yavru ratlardaki doğum zamanı ortalaması; 1. grupta 20,3 gün, 2. grupta 20,4 gün, 3. grupta 20,1 gün, kontrol grubunda 20,9 gün olarak bulundu (Şekil 9). En düşük doğum zamanı ortalaması nikotin verilen gruplardan 3. grupta tespit edildi. 3. grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Ancak, diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 9. Yavru ratlara ait doğum zamanları (gün)

4.1.3. Yavru Ratların Sakrifiye Edilmeden Önceki Ağırlıkları

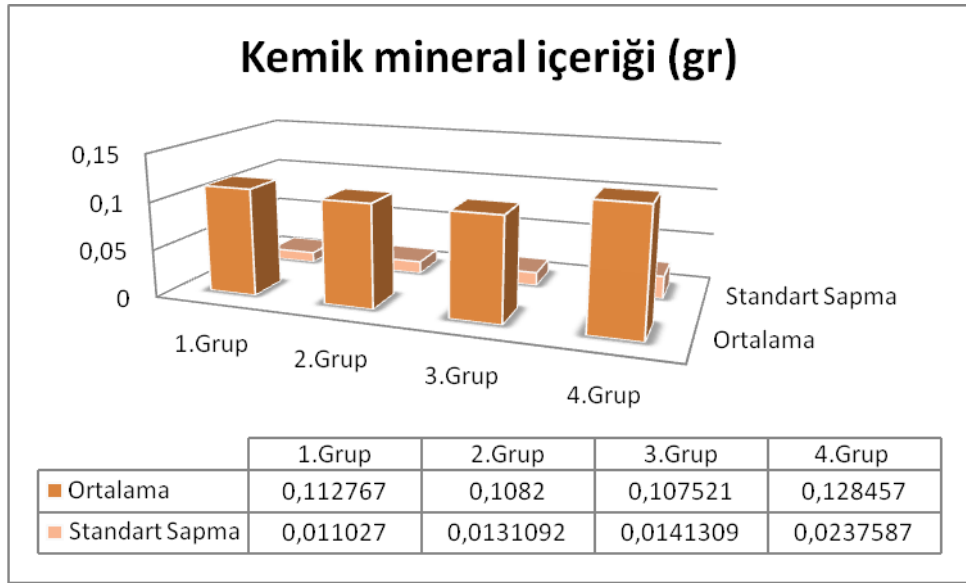
Yavru ratların sakrifiye edilmeden önceki ağırlıkları ölçüldüğünde; 1. grupta 112,3 gr, 2. grupta 112,1 gr, 3. grupta 100,2 gr, kontrol grubunda 112,4 gr olarak bulundu (Şekil 10). En yüksek ağırlık ortalaması kontrol grubunda olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).



Şekil 10. Yavru ratlara ait sakrifiye edilmeden önceki ağırlıkları

4.1.4. Mandibula Kemik Mineral İçeriği

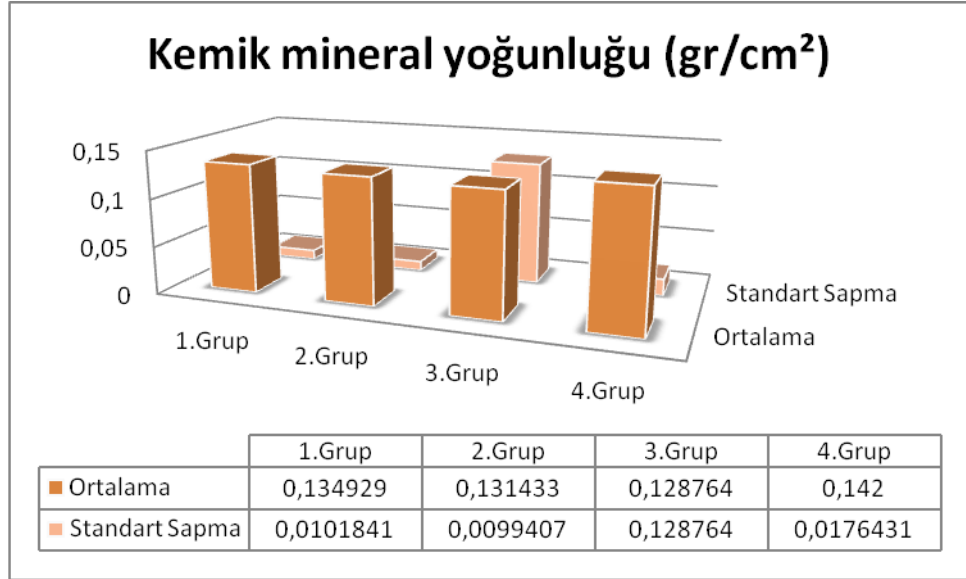
DEXA yöntemi kullanılarak yapılan, yavru ratların alt çene KMI ölçüm sonuçlarına göre; 1. grupta 0,113 gr, 2. grupta 0,108 gr, 3. grupta 0,108 gr, 4. grupta 0,128 gr olarak gözlemlendi (Şekil 11). KMI en düşük 3. grupta, en yüksek ise kontrol grubunda tespit edildi ve kontrol grubuyla 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 11. Yavru ratlara ait kemik mineral içeriği (gr)

4.1.5. Mandibula Kemik Mineral Yoğunluğu

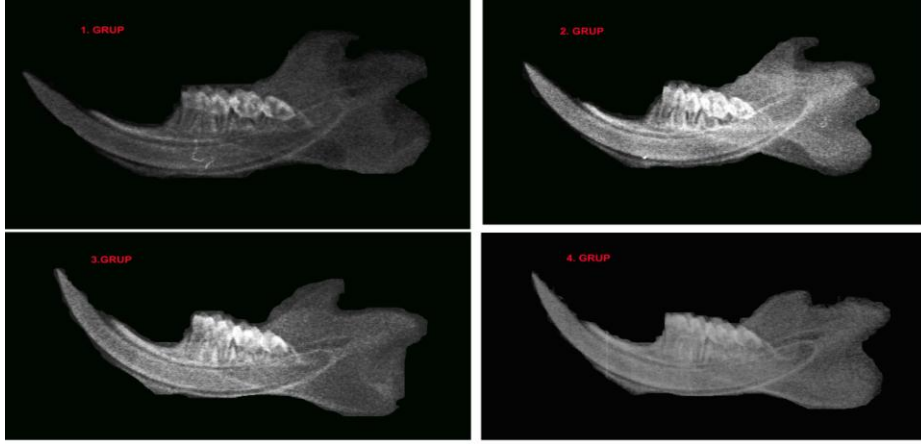
Densitometre cihazı ile yapılan alt çene kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçlarına göre; 1. grupta 0,134 gr/cm², 2. grupta 0,131 gr/cm², 3. grupta 0,128 gr/cm², 4. grupta 0,142 gr/cm² olarak bulundu (Şekil 12). En düşük KMY 3. grupta tespit edildi. Ancak, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).



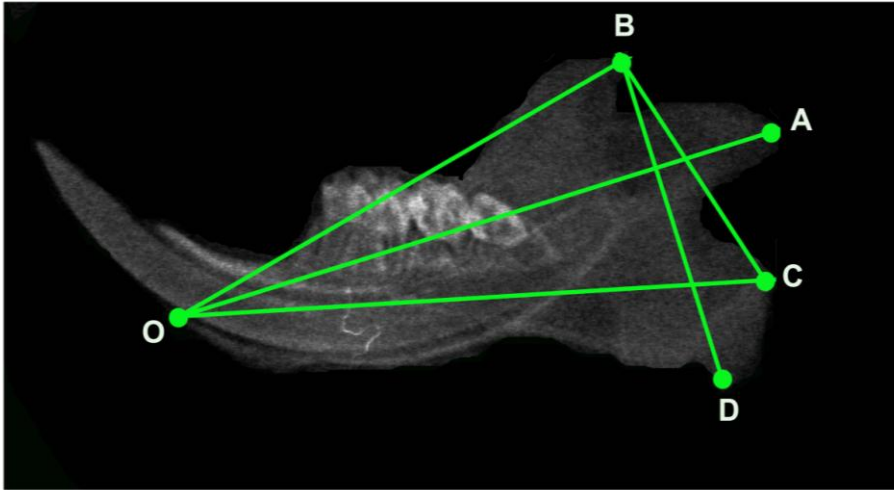
Şekil 12. Mandibula kemik mineral yoğunluğu

4.1.6. Mandibula Morfometrik Analiz Bulguları

Morfometrik analiz için dijital lateral radyografler çekildi (Şekil 13). Eratalay metoduna göre; alt en ön nokta (O), koronoid çıkıntının üst arka noktası (B), kondiler çıkıntının üst arka noktası (A), gonion'un alt arka noktası (C), gövdenin alt arka noktası (D), mandibular uzunluk (mm); AO, mandibular yükseklik (mm); BD, mandibula tabanı (mm); CO, mandibula alanı (mm²); O, B, C noktalarının oluşturduğu alan hesaplandı (Şekil 14).



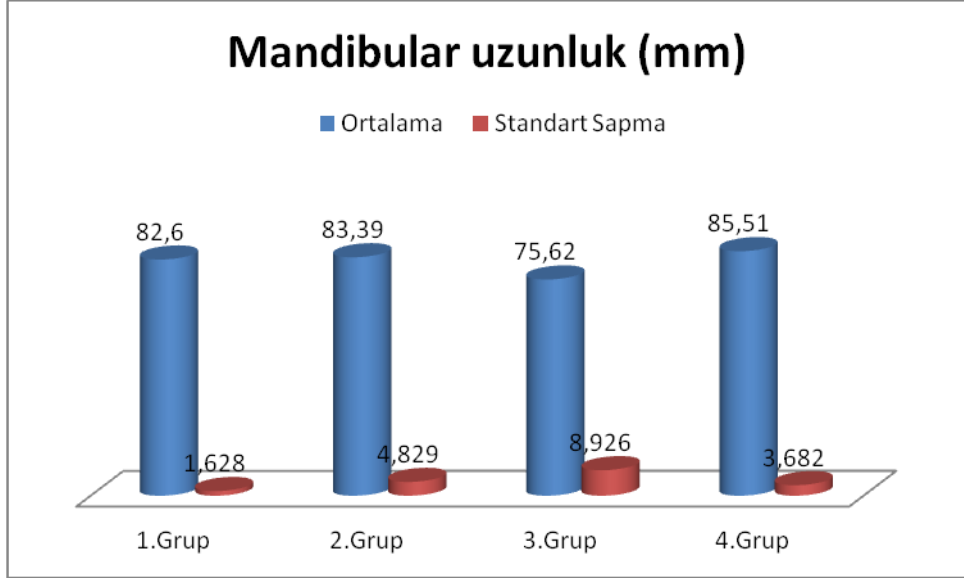
Şekil 13. Morfometrik analiz için çekilen dijital lateral radyografler



Şekil 14. Eratalay metodu

Mandibular Uzunluk

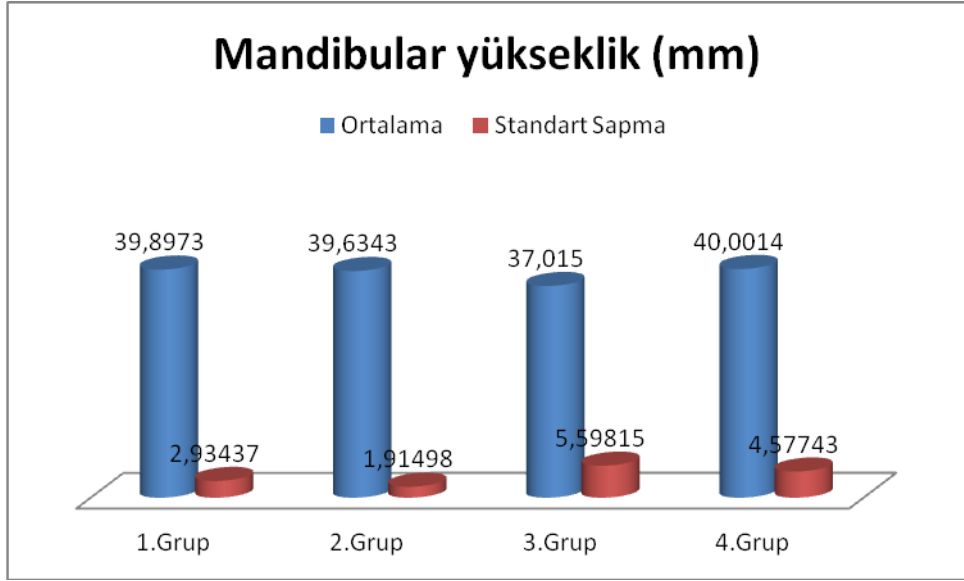
Yavru ratların alt çene mandibular uzunluk ortalaması; 1. grupta 82,6 mm, 2. grupta 83,4 mm, 3. grupta 75,6 mm, 4. grupta 85,5 mm olarak ölçüldü (Şekil 15). 3. gruptaki yavru ratların mandibular uzunluk ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$).



Şekil 15. Mandibular uzunluk (mm)

Mandibular Yükseklik

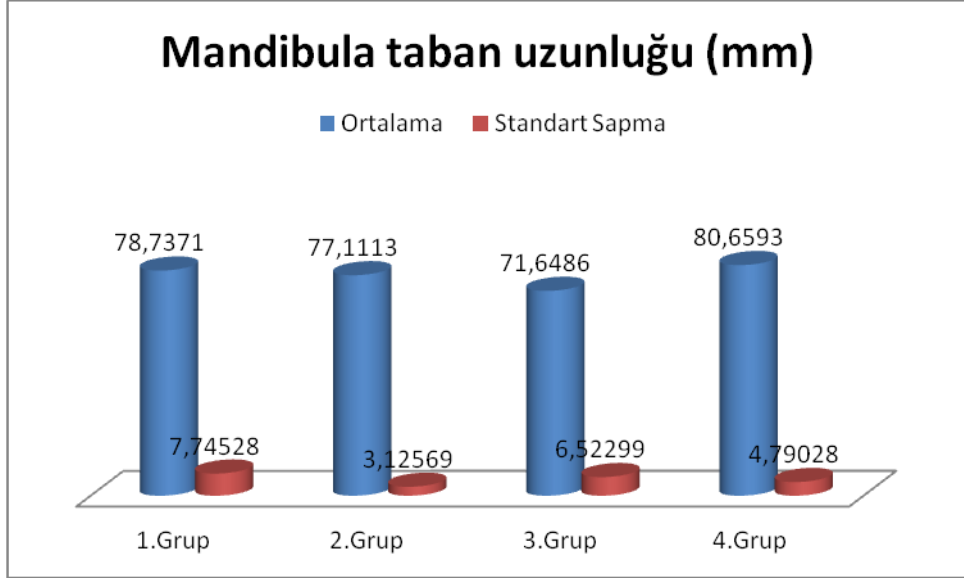
Yavru ratların alt çene mandibular yükseklik ortalaması; 1. grupta 39,9 mm, 2. grupta 39,6 mm, 3. grupta 37 mm, 4. grupta 40 mm olarak ölçüldü (Şekil 16). En düşük ortalama 3.gruptaki ratlarda tespit edildi. Ancak; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).



Şekil 16. Mandibular yükseklik (mm)

Mandibula Taban Uzunluğu

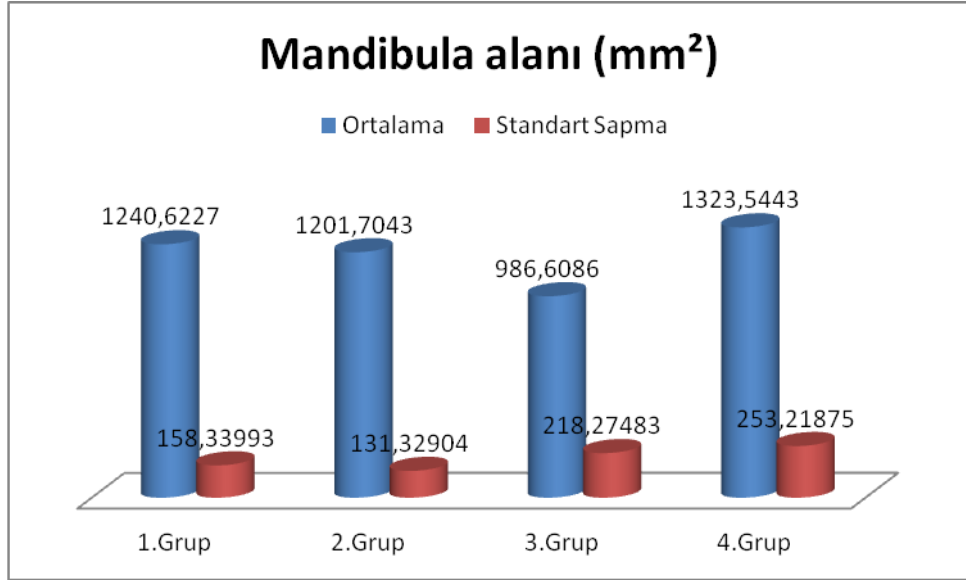
Yavru ratların alt çene mandibula taban uzunluğu ortalaması; 1. grupta 78,7 mm, 2. grupta 77,1 mm, 3. grupta 71,7 mm, 4. grupta 80,7 mm olarak ölçüldü (Şekil 17). En düşük mandibula tabanı uzunluğu ortalaması 3. grupta tespit edildi. Bu farklılık, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 17. Mandibula taban uzunluğu (mm)

Mandibula Alanı

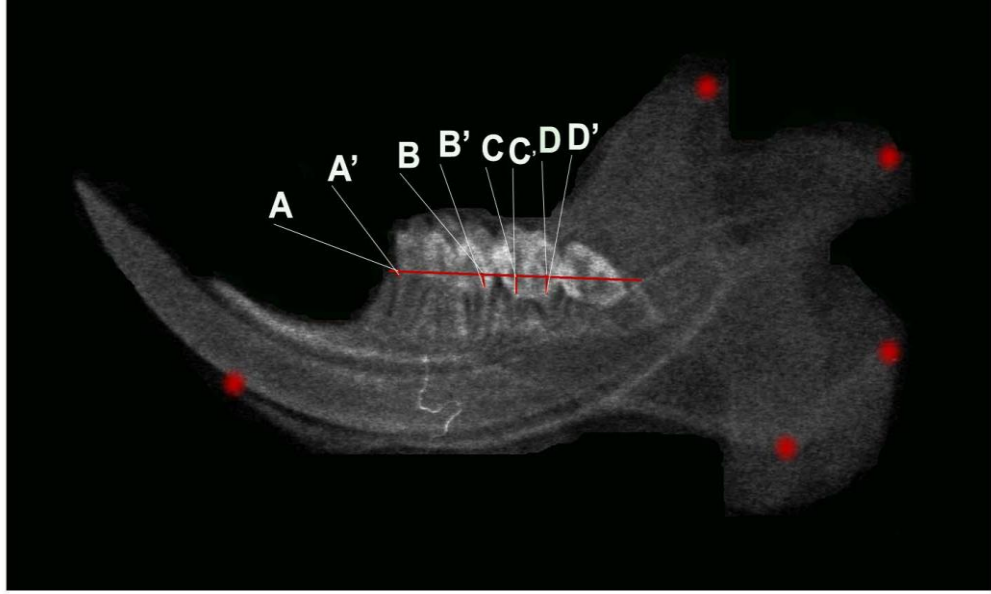
Yavru ratların alt çene mandibula alanı ölçüm sonuçlarına göre; 1. grupta 1240,6 mm², 2. grupta 1201,7 mm², 3. grupta 986,6 mm², 4. grupta 1323,5 mm² olarak bulundu (Şekil 18). En düşük mandibula alanı ortalaması 3. grupta tespit edildi. Bu sonuç; diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).



Şekil 18. Mandibula alanı (mm²)

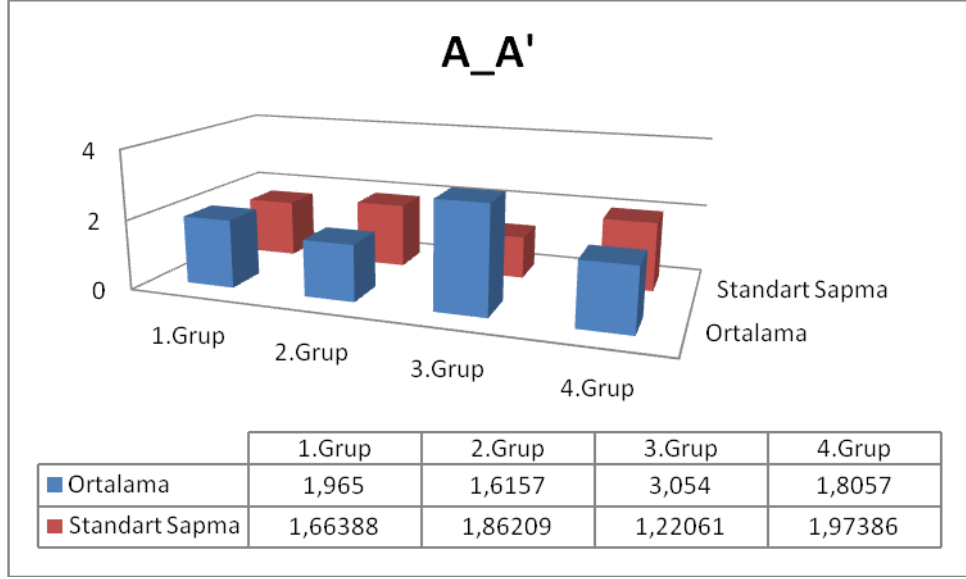
4.1.7. Diş Sürme Seviyesi Bulguları

1. molar dişin alveol kemiğinin mezial sırtı ile mandibula ramusunun sürmüş olan son molar dişin kesişme noktası arasında çizilen doğruya (a), 1. ve 2. molar dişlerin sement-mine birleşimlerinden çizilen doğrular (AA' ve BB', CC' ve DD') ölçüldü (Şekil 19).

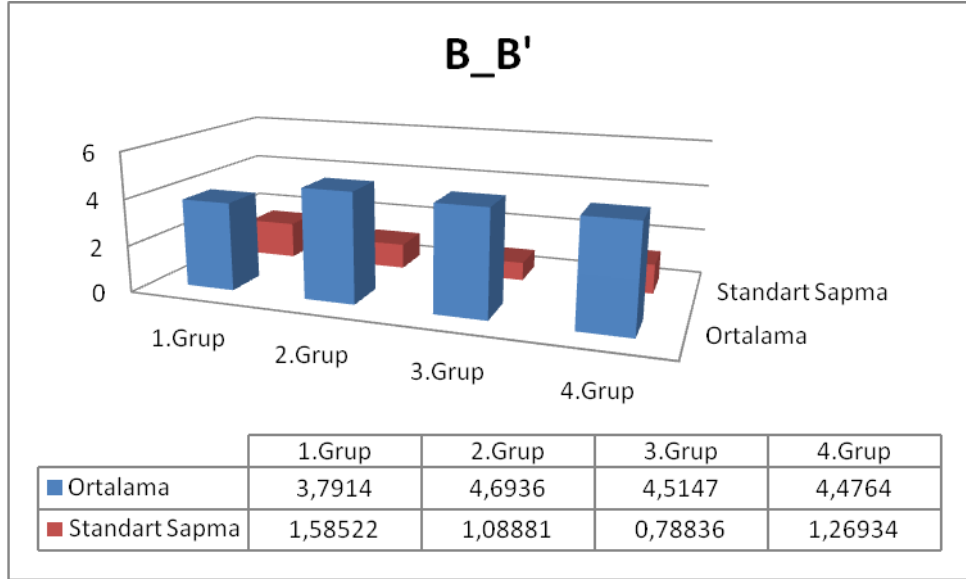


Şekil 19. Ubios ve ark.'nın metodu (1992)

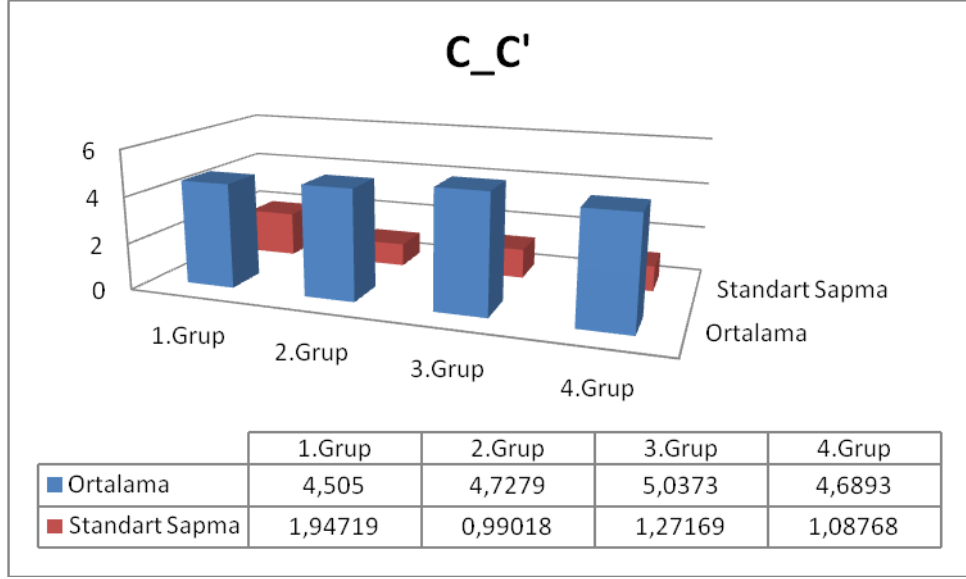
Diş sürme seviyesinin ölçüm sonuçlarına göre, her iki molar diş için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). 1. molar diş için distal yöndeki ölçümde sonuçlar benzer bulunmuşken, mezial yöndeki ölçümde en az sürme seviyesi ortalaması 3. grupta tespit edildi. 2. molar diş için, mezial ve distal yöndeki sürme seviyesi ölçümlerinde sonuçlar benzer bulundu. Nikotin verilen gruplar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 20-23).



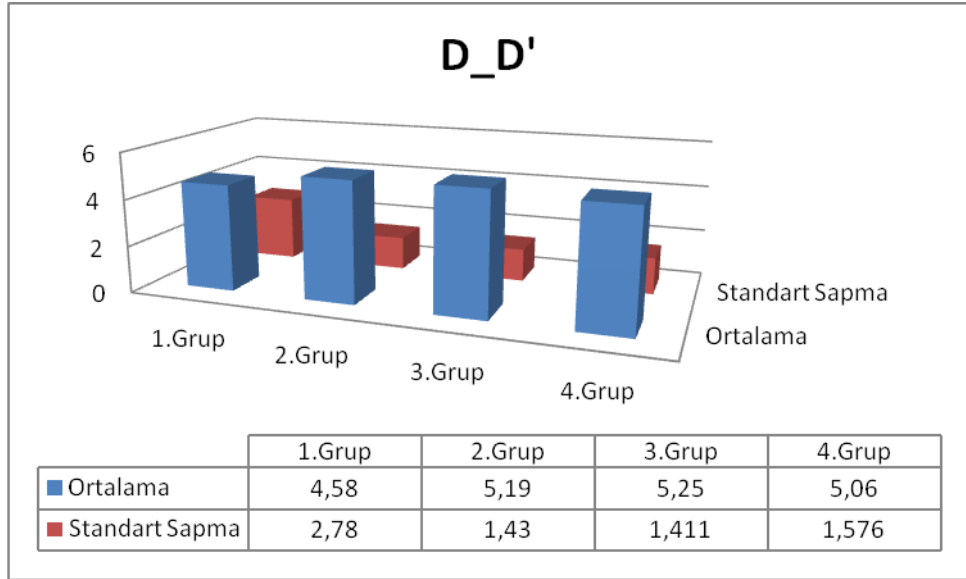
Şekil 20. Molar dişin mezial taraf sürme seviyesi (mm)



Şekil 21. Molar dişin distal taraf sürme seviyesi (mm)



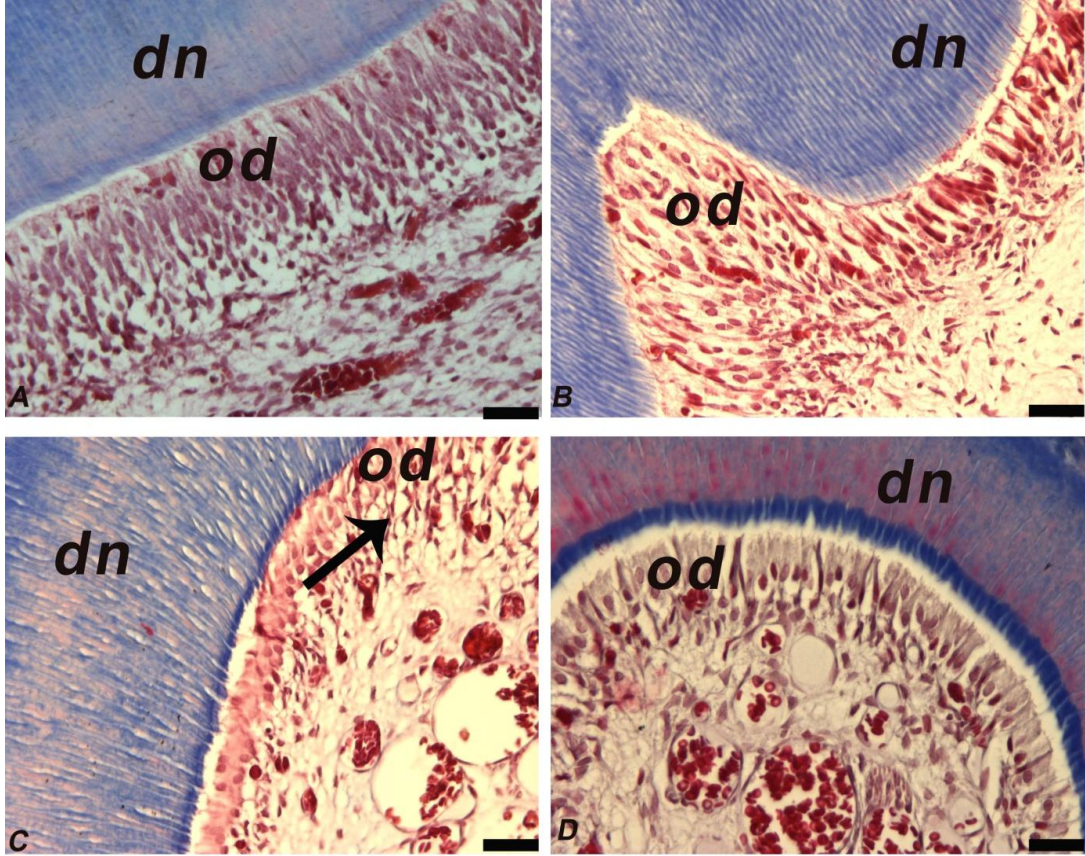
Şekil 22. Molar dişin mezial taraf sürme seviyesi (mm)



Şekil 23. Molar dişin distal taraf sürme seviyesi (mm)

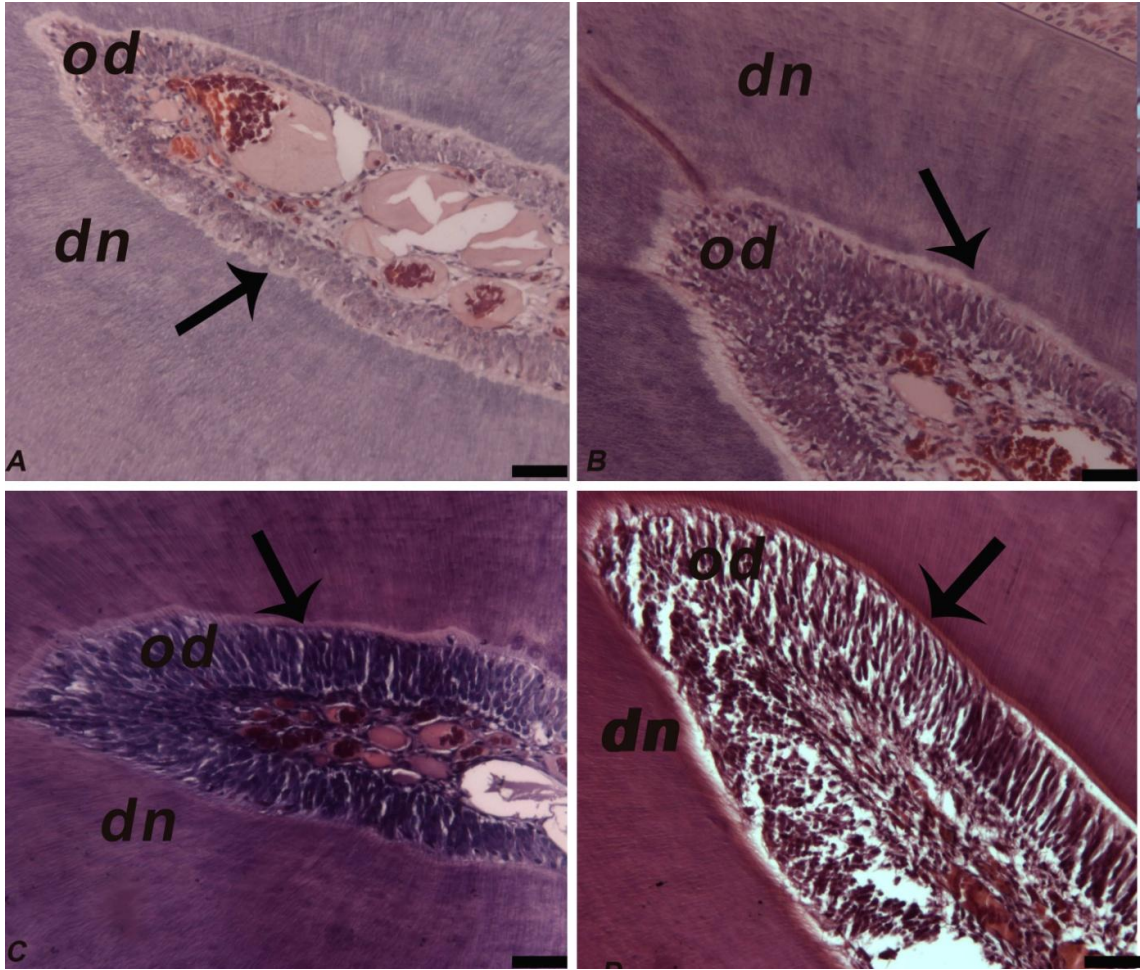
4.2. Histopatolojik Bulgular

1. grupta odontoblastların nukleusları stoplazmanın lümenine yönelmiş olarak görünmüştür (A). 2. grupta odontoblast nukleusları büzüşmüş olup heterokromatik olarak boyanmış ve stoplazmalarının sınırı belli olmamakla birlikte dentinin tübüller yapısında ayrılmalar izlendi (B). 3. grubun odontoblastlarının lipid dejenerasyonu (okla gösterilen) gözlenmekte, nukleus ile sitoplazma sınırı ayırt edilememekte ve dentinin tübüler yapısında gevşeklikler görülmektedir (C). Nikotin verilmeyen kontrol grubundaki odontoblastların ise nukleuslarının sınırları belirgin, birbirleri ile olan bağlantıları sıkı ve düzenli ve yönelimleri pulpanın periferine doğrudur (D) (Şekil 24).



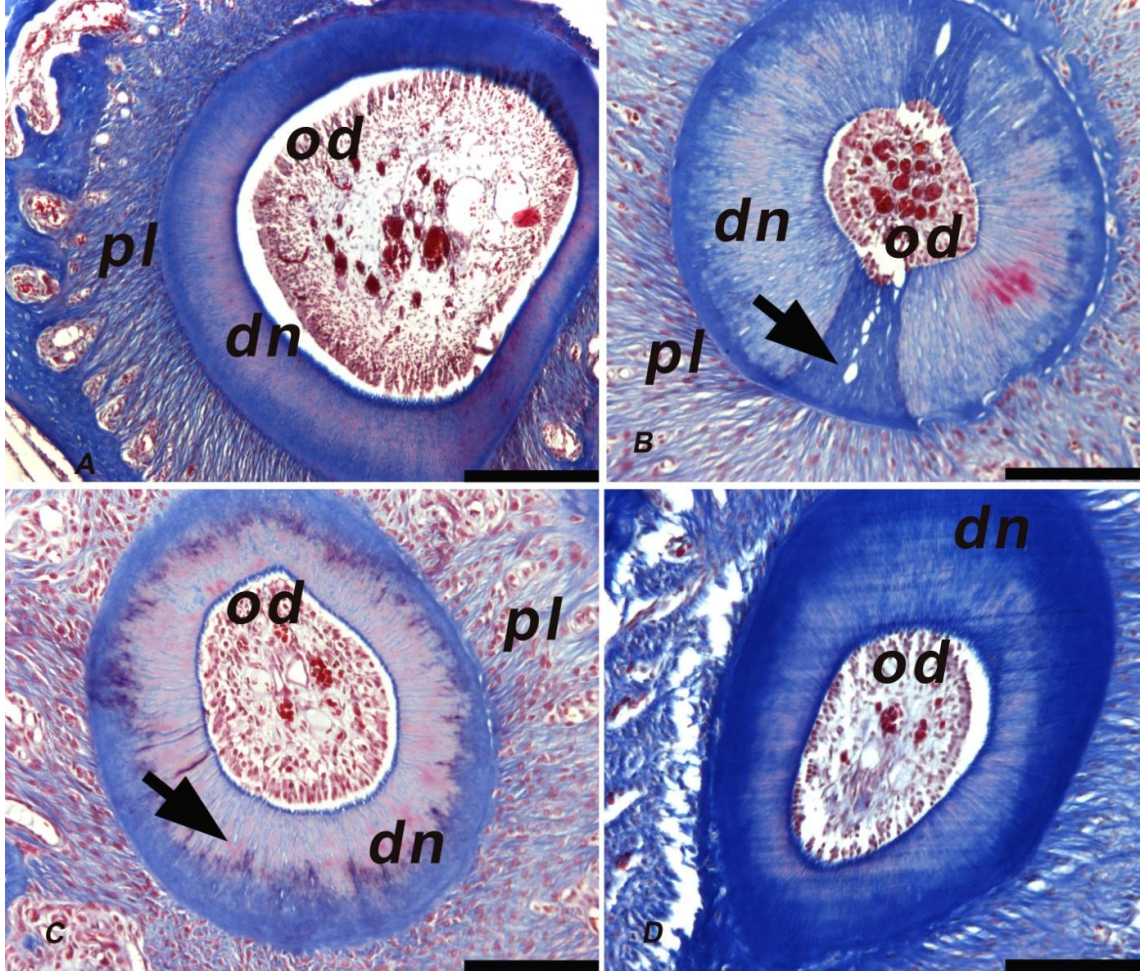
Şekil 24. 1. grup (A), 2. grup (B), 3. (C) ve nikotin verilmeyen kontrol grubundaki (D) kesici dişlerin dentin tabakası ve odontoblastların ışık mikroskopik görüntüsü. (HE, x20) od; odontoblast, dn:dentin. Barlar: 50 µm'yi göstermektedir.

Tüm nikotin verilen gruplarda, predentinin (okla gösterilen) sınırlarının düzgün olmadığı ve dentinden ayırt edilemediği, dentin yapısının gevşek olduğu ve asidofilik boyandığı izlendi. 3. grupta, 1. ve 2. gruplara göre damarlardaki fibrin birikiminin daha fazla miktarda olduğu gözlemlendi. Kontrol grubundaki predentin sınırı (okla gösterilen) düzgün olarak izlendi (Şekil 25).



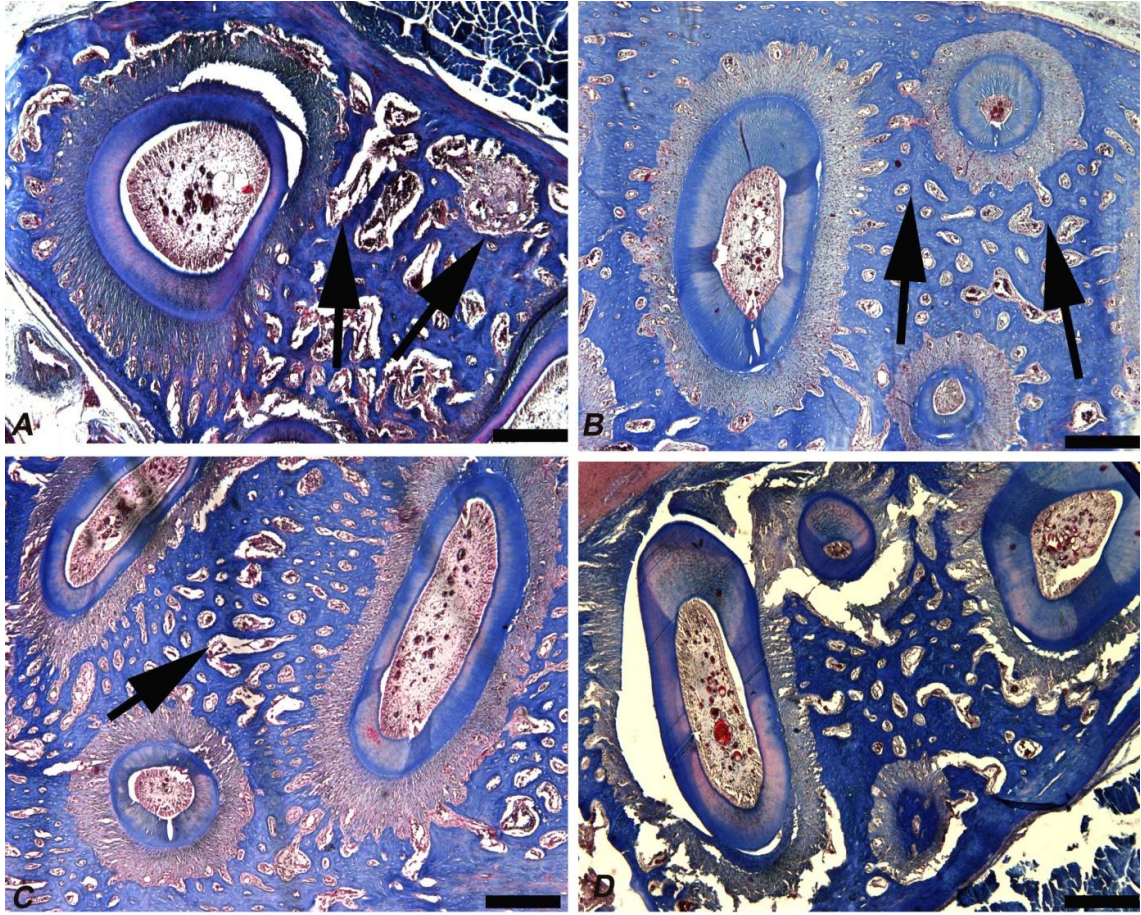
Şekil 25. 1. grup (A), 2. grup (B), 3. grup (C) ve nikotin verilmeyen kontrol grubundaki (D) kesici dişlerin dentin tabakası ve odontoblastların ışık mikroskopik görüntüsü (HE, x20). dn:dentin, p;pulpa,od;odontoblast. . Barlar: 50 μ m'yi göstermektedir.

2. ve 3. grupta periodontal ligamentteki kollagen fibrin yoğunluğu azaldığı gözlemlendi (B ve C). Ayrıca, nikotin verilen gruplardaki pulpa damar yoğunluğunun kontrol grubuna göre arttığı gözlemlendi (A-D). Dentinin tübüler yapısında, 2. ve 3. gruplarda 1. gruba göre ayrılmalar daha fazla izlendi (B,C) (Şekil 26).



Şekil 26. 1. grup (A), 2. grup (B), 3. grup (C) ve nikotin verilmeyen kontrol grubundaki (D) molar dişlerin dentin tabakası ve odontoblastların ışık mikroskopik görüntüsü (Triple Boyama, x10). dn:dentin, p;pulpa, od; odontoblast, pl: periodontal ligament. Barlar: 250 µm'yi göstermektedir.

Nikotin verilen gruplarda alveolar kemik yapısında rezorpsiyonlar izlenmekte olup (okla gösterilen) kemik iliği içindeki sinüslerin kenarları düzensiz görünmektedir. (A,B,C) (Şekil 27).

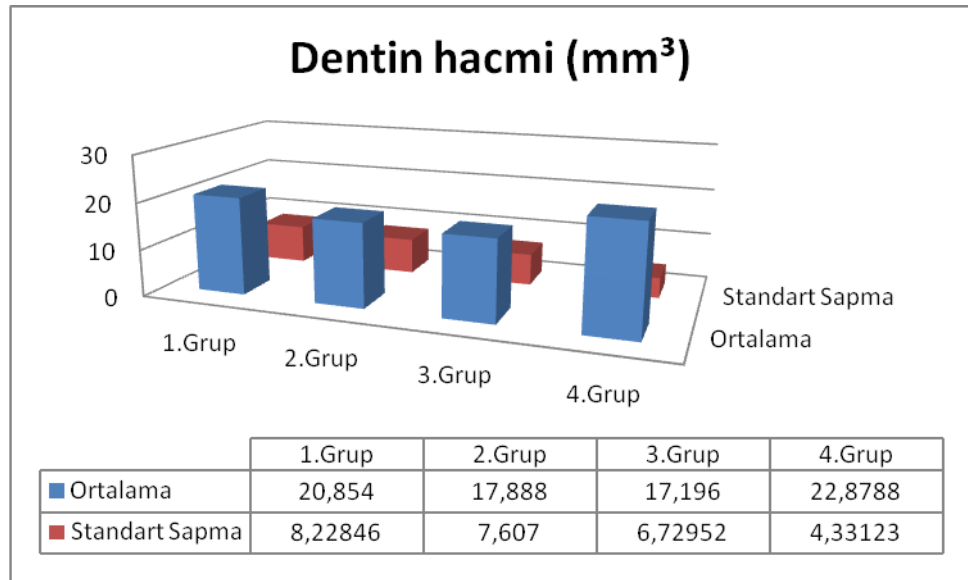


Şekil 27. 1. grup (A), 2. grup (B), 3. grup (C) ve nikotin verilmeyen kontrol grubundaki (D) molar ve kesici dişlerin dentin tabakası ve odontoblastların ışık mikroskopik görüntüsü (Triple Boyama, x5). dn:dentin, p;pulpa, od;odontoblast, pdl:periodontal ligament. Barlar: 250 μm 'yi göstermektedir.

4.3. Stereolojik Bulgular

4.3.1. Dentin Hacmi

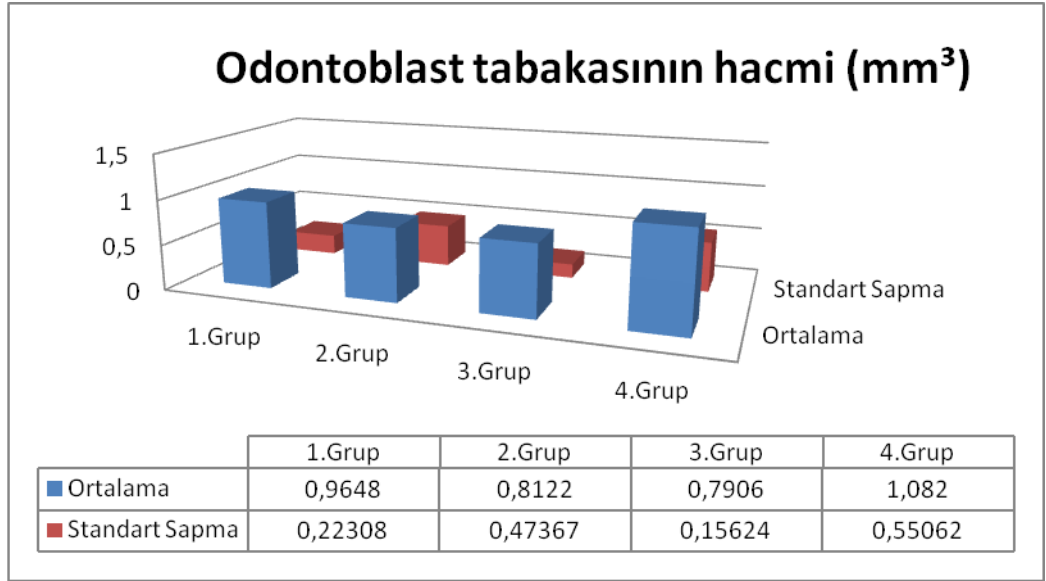
Histolojik incelemede yavru ratların kesici dişlerindeki dentin hacmi ölçüm sonuçlarına göre; 1. grupta 20,9 mm³, 2. grupta 17,9 mm³, 3. grupta 17,2 mm³, 4. grupta 22,9 mm³ olarak bulundu (Şekil 28). En yüksek dentin hacmi ortalaması 4. grupta tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı (p>0,05)



Şekil 28. Dentin hacmi (mm³)

4.3.2. Odontoblast Tabakasının Hacmi

Histolojik incelemede yavru ratların kesici dişlerindeki odontoblast tabakasının hacim ölçüm sonuçlarına göre; 1. grupta 0,97 mm³, 2. grupta 0,81 mm³, 3. grupta 0,80 mm³, 4. grupta 1,10 mm³ olarak bulundu (Şekil 29). En yüksek odontoblast tabakası hacim ortalaması 4. grupta tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).



Şekil 29. Odontoblast tabakasının hacmi (mm³)

5. TARTIŞMA

Sigara kullanımıyla birlikte görülen sistemik yan etkiler birçok hastalığın gelişmesinde rol oynamaktadır. Özellikle kadınların gebelik sırasında sigara içimi sadece anneyi etkilemekle kalmaz, doğacak çocukların çeşitli dokularını da etkileyebilir.

Prenatal dönemde nikotin alımının araştırıldığı daha önce yapılan çalışmalarda; kullanılan sigara miktarının, beslenme şekillerinin, yaşam tarzlarının bir anket ile kişilere sorularak prospektif ve retrospektif olarak modellerin oluşturulduğu gözlenmiştir (Mainous ve Hueston, 1994; Ahluwalia ve ark., 1997; Kaufman-Shiqui, 2012). Bu çalışmalarda; içilen sigara miktarının değişiklik göstermesi, beslenme alışkanlığının ve yaşam tarzlarının kişiler arasında farklı olması ve bu bilgilerin kişilerin beyanına dayalı olarak anket şeklinde veya dosyalardan taranması şeklinde alınması standart bir prosedürün oluşturulamamasına neden olmuştur. Bizim çalışmamızda ise; beslenme, yaşam koşulları ve günlük verilen nikotin miktarı düzenlenerek belirli bir çerçeve içerisinde çalışma modeli oluşturuldu ve sonucu etkileyebilecek farklılıklar en aza indirilmeye çalışıldı.

Sigara içiciliği ile fetal büyümedeki bozukluklar arasındaki ilişki son 50 yıldır araştırılmaktadır (Jauniaux ve Burton, 1992). Sigara içiciliği ile düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişki ile ilgili olarak Amerika'lı genel cerrahlar annenin hamilelikte sigara içmesinin diğer etkenlerden bağımsız olarak doğum ağırlığını azalttığını öne sürmüşlerdir (U.S. Department of Health and Human Services, 1980). Çalışmamızda, prenatal dönemde nikotine maruz kalan yavru ratların doğum ağırlığı ortalamasında %16-21 oranında azalma gözlemlendi. Bizim çalışmamıza paralel olarak; Gruslin ve ark. (2009), tarafından gebe ratlara; günde subkutan 1 mg/kg nikotin uyguladıklarını, fetusların ağırlığının kontrol grubuna göre %5-25 arasında daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Sigara içen annelerin normal zamanında doğan çocuklarında ortalama doğum ağırlığına göre 170-377 gr daha az ağırlıkta doğdukları bildirilmiştir (Hardy ve Mellits, 1972; Horta ve ark., 1997; Conter ve ark., 1999; Wang ve ark., 2002). Epidemiyolojik verilere göre; sigara içen annelerde fetal büyümedeki bozulma 2,07 kat daha yüksek bulunmuştur (Horta ve ark., 1997). İlk trimesterde sigara içen annelerin

çocuklarının doğum ağırlığında 110-180 gr arasında bir azalma olduğu rapor edilmiştir (Cliver ve ark., 1995; Hrubá ve ark., 2000; Steyn ve ark., 2006).

İntrauterin büyüme sırasındaki mekanizmanın özellikle sigara içiciliğinin indirekt etkisiyle oksijen oranını ve fetuse kan akışını düşürerek ortaya çıktığı öne sürülmektedir (Ernst ve ark., 2001). Fetusun hemotokrit seviyesindeki dengesizlik sonucu kronik hipoksik stres yaşaması sonucunda doğum ağırlığı azalmaktadır (Bush ve ark., 2000). Buna ek olarak; bozulmuş plasental fonksiyon özellikle çok fazla sigara içenlerde fetal büyüme gecikmesiyle sonuçlanabilmektedir (Mochizuki ve ark., 1984,1985). Vogt (2004); sigara içen annelerde, plasenta örneklerinde yaptığı histolojik çalışmalarda; apoptozisin arttığını, plasenta ağırlığının azaldığını ve atrofik plasenta oluştuğunu rapor etmiştir. Annenin hamilelikteki sigara içiciliği ile ortaya çıkabilecek yan etkiler açısından günlük tüketilen sigara sayısı önemli olduğu kadar, sigara içilen dönem de düşük doğum ağırlığı ve intrauterin büyüme gecikmesi açısından çok önemlidir (Abel, 1980). Hamileliğin ikinci döneminde sigara içiminin bırakılması bu olumsuzlukları en aza indirmektedir (Hebel ve ark., 1988; Misra ve Nguyen, 1999).

Hayvan çalışmalarının birçoğunda düşük doğum ağırlığından sorumlu tutulan madde nikotin olarak gösterilmiştir. Nikotin, yetişkinlerde anoreksik bir ilaç gibi iştahı kesip enerji harcamasını arttırmaktadır (Sztalryd ve ark.,1996; Arai ve ark., 2001; Jo ve ark., 2002). Bu yüzden, nikotinin anoreksik özellikleri direkt olarak enerji dengesini değiştirerek fetal büyümeyi etkilemektedir. Bununla birlikte; deneysel kemirgen çalışmalarında ilginç bir şekilde değişken sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kronik nikotin verilen prenatal modeller üzerinde yapılan çalışmalarda doğum ağırlığında anlamlı bir değişiklik rapor edilmemiştir (Winzer ve Serhan, 2008). Vücut ağırlığındaki değişimlerin yavru sayısından da etkilenebileceği, çok sayıda yavrunun olduğu modeller analiz edildiğinde prenatal nikotin alımının yavru doğum ağırlığını azalttığı da gözlenmiştir (Schneider ve ark., 2011).

Hudson ve Timiras (1972) ve Riesenfeld ve Oliva (1987)'nin ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarının sonuçları çalışmamızinkine benzerdir. Gebelik süresi açısından kontrol grubu ve nikotin verilen grupları arasında farklılıklar tespit edildi. Gebelik süresi ortalaması 3. grupta kontrol grubuna göre daha kısa bulundu. Burada istatistiksel olarak fark bulunamamasına rağmen nikotinin gebelik süresini kısalttığı düşünülebilir.

Benzer sonuçlara insanlarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Baba ve ark. (2011)'nin yaptıkları bir çalışmada; İsveç'te 1999-2009 yılları arasında gerçekleşen 776.836 doğumda annelerin hamilelikte sigara ve tütün içip içmedikleri ve doğum zamanlarına etkisi incelenmiştir. Hamilelik boyunca sigara içmeye devam edenlerde sigarayı bırakanlara göre daha erken doğum meydana geldiği gözlenmiştir. Bu sonuca göre; prenatal nikotin alımının erken doğum riskini arttırdığı öne sürülmüştür (Baba ve ark., 2012). Ashford ve ark. (2011)'nin prenatal dönemde sigara içen 210 annede meydana gelebilecek erken doğum riskini araştırdıkları bir diğer çalışmada; saç nikotin seviyeleri ölçülerek sigara içiciliği belirlenmiştir. Çalışma sonucunda; prenatal dönemde sigara içen annelerin erken doğum yapma riski içmeyenlere oranla daha yüksek bulunmuştur. Abel (1980), prenatal dönemde sigara dumanına maruz kalmanın beyin protein içeriği ve DNA'sında ve hücre sayısında azalmaya neden olduğunu rapor etmiştir. Pasif sigara içiciliğinde bu bulguların görülmesi, prenatal dönem boyunca annenin aktif sigara içicisi olmasının fetusun gelişiminde daha olumsuz etkisi olabileceği kaçınılmazdır.

Hayvan model çalışmalarında farklı nikotine kronik maruz bırakma modeli oluşturulmuştur. Ratların nikotini içme suyuyla birlikte aldığı zaman, nikotin seviyesinin sigara içen insanlarla benzer seviyede olduğu bildirilmiştir (Peters ve Tang, 1982; Maehler ve ark., 2000). Aynı olgu gebe ratlarda da gösterilmiştir (Peters ve Tang, 1982; Paz ve ark., 2007). Çalışmamızda bu modelin tercih edilmeme sebebi, dişi ratların sıvı tüketiminin nikotin alımına bağlı olarak ciddi bir şekilde azalması, buna bağlı olarak, tat yollarının aktivasyonunun indüklenmesi sonucunda hamile ratların ağırlıklarında standardizasyonun sağlanamamasıdır (Maehler ve ark., 2000). Daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi, intraperitoneal enjeksiyon hayvanlarda kolay ve sıklıkla uygulanabilen bir yöntem olarak kullanılmıştır (Gartner ve ark., 1990, Saad, 1990, 1991). Bu yüzden, çalışmamızda da; nikotin 21 günlük hamilelik periyodu boyunca intraperitoneal enjeksiyon şeklinde verildi.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü için radyografik ve dansitometrik metotlar kullanılmaktadır. Radyografik yöntemlerde; hassasiyet çok azdır ve kemik kaybı iskelet kalsiyumunun en az %20-30 kadarı kaybedildikten sonra radyografilerde tanınır hale gelmektedir (Sindel, 2002; Kutsal, 2005). Çalışmamızda; düşük radyasyon miktarı

(<2 milirem), çekim süresinin kısa olması (5-15 dk), düşük maliyet ve yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle daha çok tercih edildiği için dansitometrik ölçüm yöntemlerinden DEXA yöntemi kullanılmıştır (Sindel. 2002).

Çalışmamızda; sigara ve kemik mineral içeriği arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmişken kemik mineral yoğunluğu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Levin ve Levine (2010) yaptıkları çalışmada; sigara içen bireylerdeki kemik mineral yoğunluğunu ve alveolar kemik yüksekliğini incelediklerinde, sigara içenlerde her iki parametrede de sigara içmeyenlere göre daha düşük değerler bulmuşlardır. Cesar-Neto ve ark. (2002)'nin yaptıkları çalışmada; 53 adet wistar rat rastgele seçilmiş ve 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu dışındaki gruplara ligatür yerleştirilmeden önce 2. gruba 83 gün ve 3. gruba 90 gün boyunca sigara dumanı inhalasyonu yaptırılmıştır. Kemik kaybının değerlendirildiği bu çalışmada histometrik ve densitometrik ölçümler yapıldığında, sigara inhalasyonu yaptırılan hayvanlardaki kemik yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yapılan bir başka hayvan çalışmasında; Saldanha ve ark (2004), subkutan yolla günde 2 mg/kg nikotin enjeksiyonu uygulayarak cerrahi yöntemle oluşturulan alveol kemiği defektlerinin rejenerasyonunu incelemişler ve kemik mineralizasyonunun olumsuz yönde etkilendiğini rapor etmişlerdir. Prenatal dönemde pasif sigara içiciliğinin yavru ratların diş sert dokuları üzerindeki etkisinin incelendiği araştırmada; Dong ve ark. (2011)'nin çalışmasında, gebeliğin 20.günü, doğumdan sonraki 3. ve 10.günler yavru ratlar sakrifiye edilip, alt çene 1.molar dişlerinde sert doku gelişimlerinin geciktiği ve mineral yoğunluğunun daha az olduğu saptanmıştır.

Southampton'da yapılan iki çalışmada; annenin sigara içimi ile yeni doğan çocukların tüm vücut kemik mineral içeriğinin azalması arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (Godfrey ve ark., 2001; Harvey ve ark., 2010). Bu bulguların nikotinin uterus arterlerinde kan akımını azaltması, fetal oksijenizasyonu ve asit-baz dengesini olumsuz yönde etkilemesi ve fetal dolaşımında ciddi vazokonstriksiyon yapan vazopressin salınımına neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Lehtovirta ve Forrs, 1978; Suzuki ve ark., 1980; Waeber ve ark., 1984; Aubert ve ark., 1987). Hamilelik süresince annenin sigara içiminin, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve bununla bağlantılı olarak intrauterin büyümenin gecikmesi gibi etkiler meydana

getirdiği bilinmekte olduğu için doğum ağırlığı ve KMY arasında pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir (Jones ve Dwyer, 2000). Jones ve ark. (1999), yaptıkları çalışmada benzer bulgular elde etmiş ve bu etkinin sigaraya maruz kalma zamanlamasının doz veya sũreden daha kritik olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna benzer şekilde, çalışmamızda, nikotin verilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Dental literatũr gũzden geçirildiğinde; nikotinin mandibular gelişim üzerine etkisinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Nikotinden farklı ajanların etkisinin mandibula gelişimine etkisi; morfometrik metotla, radyografik yũntemle, gũz muayenesiyle ve densitometre yũntemleriyle saptanmıştır (Eratalay ve ark., 1981; Bodner ve ark., 1998; Pujadas Bigi ve Ubios, 2006; De Lucca ve ark., 2008). Çalışmamızda; mandibula gelişimini incelemek için yavru ratların alt çeneleri çıkarılarak radyografik yũntemle morfometrik analiz yũntemi kullanıldı. Çene gelişimiyle ilgili daha önce yapılan çalışmalarda morfometrik analiz için sıklıkla kullanılan, alt çenede bazı referans noktalarına gũre lũm yapılan Eratalay metodundan yararlanıldı (Eratalay ve ark., 1981). Bu metotta değerlendirme, paralel teknikle çekilen lateral radyografiye gũre yapıldığı için standardizasyon kolay bir şekilde sağlandı.

Çalışmamızda, mandibular uzunluk, mandibula taban uzunluğu ve mandibulanın alanı lũm sonuçlarına gũre en dũřũk değerler 0,60 mg/kg nikotin verilen grupta tespit edildi. Nelson ve ark. (1999), prenatal dũnemde sigara dumanına maruz bırakılan ratların yavrularındaki doğum ağırlıkları, boyutları ve vũcut uzunlukları karşılaştırmışlar ve vũcut boyutlarında dũřũř olduğunu saptamışlardır. Elwood ve ark. (1987)'nin insanlar üzerinde yaptığı çalışmada; 1163 hamile kadın hamilelikleri sırasında ve doğan çocukları da 0-5 yaşları arasında izlenmiş ve hamile kadınların %40'ının sigara içtiği, %17'sinin çok fazla sigara içtiği belirlenmiştir. Çalışmanın sonucuna gũre çok fazla sigara içen annelerin (gũnde 25 ya da daha fazla sigara) ocuklarında, doğum ağırlığında %9, doğum uzunluğunda %2 ve baş çevresi uzunluğunda %1,5 oranında azalmalar olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçlarına gũre, nikotine maruz kalma sonucunda vũcutta kemik gelişimi açısından bir azalma meydana gelebildiği gibi not edilebilir. Çalışmamızın sonucu da mandibulada

boyutsal azalmaların meydana gelebileceğini gösterdi. Bununla beraber, ilave çalışmalar gereklidir.

Daha önce yapılan çalışmalarda; vücut ağırlığı ve mandibula ağırlığının cinsiyete göre farklılıklar gösterdiği, erkek ratlarda ağırlık artışının daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Erkek ratların daha fazla yemek tükettiği için bu şekilde bir sonucun olduğu öne sürülmüştür (McFadden ve ark., 1986; Bodner ve ark., 1998). Çalışmamızda cinsiyetler açısından değerlendirme yapılmamasının nedeni ise; hem erkek hem de dişi ratların sayılarının farklı olması ve buna bağlı olarak güvenilir bir sonuç alınamayacağı düşüncesidir.

Diş sürme seviyesinin değerlendirilmesi, alt çene radyografileri üzerinde Ubios ve ark. (1992)'nin yöntemine göre çizimler yapılarak gerçekleştirildi. De Lucca ve ark. (2008)'nin farklı bir ajan kullanarak yaptığı çalışmada da; mandibula büyümesi ve diş sürme seviyesi analizi çalışmamızda kullandığımız yöntemle gerçekleştirilmiştir. Ubious ve ark. (1992)'nin kullandığı bu metotta; hata payını azaltmak için her bir radyografi aynı büyütme ile incelenerek ölçümler yapıldı. Değerlendirme kriteri olarak; molar dişlerin alveol kemiğine olan uzaklıkları baz alındı. Rat modeli çalışmalarında, insan dişlerinin sürme sürecine en çok benzerlik gösteren dişler, kesici dişlerdir. Bu yüzden çalışmamızda molar dişler kullanılarak ölçüm yapıldı (Symons ve Seymour, 2000). Farklı populasyonlarda yapılan çalışmalarda da; radyografik analiz yöntemleriyle 3. molar dişlerin sürme seviyelerinin ölçümleri farklı ölçüm noktaları belirlenerek yapılmıştır (Olze ve ark., 2008; Begtrup ve ark., 2012).

Çalışmamızda; diş sürme seviyeleri açısından, 0,60 mg/kg nikotin verilen 3.grupta 1.molar dişte mezial yöndeki sürme seviyesi diğer gruplara göre daha düşük tespit edilmesine rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonucun prenatal dönemde verilen nikotin miktarıyla ilişkili olabileceği ve doz miktarı arttıkça verilen nikotinin diş sürmesini daha fazla geciktirebileceği düşünülmektedir.

Normal odontogenezis sürecinde, epitelyum ve mezanşim arasındaki etkileşim, mine ve dentini oluşturan hücrelerin farklılaşmasını sağlayarak daha sonraki diş sert doku formasyonunun oluşmasını sağlamaktadır. Bu süreçte karşılaşılan çeşitli fiziksel ve kimyasal ajanlar teratojenik etkiyle diş gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir

(Gartner ve ark., 1990). Prenatal nikotin alımının diş gelişimi üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda histolojik olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalarda; diş gelişim aşaması sırasında odontogenezis süreci incelenmiş ve molar ve kesici dişlerde odontogenezisi olumsuz yönde etkilediği rapor edilmiştir (Gartner ve ark., 1990; Saad, 1990, 1991; Chowdhury ark., 2000). Heikkenen ve ark. (1992, 1994)'nın yaptığı çalışmalarda; hamilelik sırasında sigara kullanan annelerin çocuklarında süt dişi kronlarının gelişimi incelenmiş ve küçük boyut değişikliklerinin ve azalmaların meydana geldiği gözlenmiştir. Wu ve ark. (2008)'nin yaptığı bir çalışmada ise; kültür ortamında bulunan odontoblast hücreleri nikotine maruz bırakılmış ve proliferasyonun olumsuz yönde etkilendiğini saptanmıştır.

Dentin ve odontoblast tabakalarının hacim ortalamalarının karşılaştırıldığı daha önce yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, histolojik ve stereolojik incelemeler yavru ratların dişlerindeki odontoblast tabakası ve dentin tabakası hacimleri üzerinde yapıldı. Stereolojik inceleme sonuçlarına göre; nikotin verilen gruplarda dentin ve odontoblast tabakalarının hacminin, kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edildi. Histopatolojik inceleme sonucunda; nikotin verilen gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, odontoblast hücrelerinin nukleuslarının sınırlarının daha düzensiz ve birbirleriyle olan bağlantılarının daha gevşek olduğu gözlendi. Predentin tabakasında ise; dentin ile olan sınırları deney gruplarında kontrol grubuna göre net bir şekilde izlenemedi. Bu sonuca paralel olarak; Saad (1991)'in yaptığı çalışmada da gebelik döneminde nikotine maruz kalan ratların yavrularının kesici ve molar dişlerinde odontoblast hücrelerinin nukleuslarının farklı bölgelerde düzensiz bir yapı sergilediği gösterilmiştir.

Nikotin dozuna bağlı olarak elde edilen sonuçlara göre; daha yüksek dozda nikotin verilen gruplarda periodontal ligamentteki kollagen fibrin yoğunluğu azalmışken, en az dozda nikotin verilen grupta pulpadaki damar yoğunluğunun arttığı ve damarlarda fibrin birikiminin olduğu gözlendi. Dentin ve odontoblast tabakalarının hacminin deney gruplarında daha fazla miktarda tespit edilmesinin, damar yoğunluğunun artışıyla meydana geldiği ve diş yapısının düzgün bir şekilde oluşamamasına, dokuların normal olarak gelişmemesine yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca; deney gruplarında doz değişikliğine bağlı olarak dentinin tübüler yapısında

farklı oranlarda ayrılmalar izlendi. Bununla birlikte; nikotin verilen gruplarda alveolar kemik yapısında rezorpsiyonlar izlendi. Bu bulgulara göre; prenatal dönemde nikotine maruz bırakılan ratların yavrularının dişlerinde odontoblast ve dentin tabakasının yapısal olarak olumsuz yönde etkileyebileceğini ve normal yapıda olmayan dişlerin meydana gelebileceğini söyleyebiliriz.

Büyüme hormonu lokal doku üzerinde direkt olarak kök hücre diferensiasyonu ve proliferasyonunun meydana gelmesini sağlamaktadır. Çocuklarda büyüme hormonu eksikliğinin diş gelişimi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir (Symons ve Seymour, 2000; Scaramucci ve ark., 2011; Atreja ve ark., 2012;). Benzer sonuçlar hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir. Rat molar ve kesici dişlerinde büyüme hormonu reseptörleri ile matriks üretimindeki hücre aktivasyonu arasındaki pozitif ilişki saptanmıştır (Zhang et al., 1992 a,b; Symons ve Seymour, 2000). Symons ve Seymour (2000), cüce ratlara günde 2 defa büyüme hormonu vererek molar dişlerdeki odontogenezis sürecindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda; mine mineralizasyonunun büyüme hormonu miktarına göre artış gösterdiği ortaya çıkarılmıştır. Bir diğer çalışmada; Smid ve ark. (2007), büyüme hormonunun kuron ve kök uzunluğu ve dentin kalınlığını olumsuz etkilediğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ise; histolojik olarak ortaya çıkan düzensiz yapının nikotin etkisiyle olduğu düşünülmekle beraber, daha önce yapılan bu çalışmaların sonucu da göz önüne alındığında, nikotinin büyüme hormon seviyelerini etkileyerek odontogenezis sürecine olumsuz bir etki yapabileceği düşünülebilir, ancak çalışmamızda büyüme hormonu değerleri incelenememiştir.

Prenatal dönemde nikotine maruz kalındığında vücutta birçok sistemin gelişim aşamasında olumsuz etkiler meydana getirdiği, bu şekilde tüm organ ve dokuların gelişiminin etkilendiği bilinmekle beraber, çalışmamızın sonucuna göre; dental ve mandibular gelişimin kötü yönde etkilendiği incelediğimiz parametrelerden elde ettiğimiz verilerle gösterilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Gebelik süresince farklı dozlarda intraperitoneal yolla verilen nikotinin yavru ratlar üzerinde; erken veya düşük ağırlıklı doğuma neden olup olmadığının ve bu durumda nasıl bir etkinin meydana geldiğinin araştırıldığı, alt çene gelişimindeki değişikliklerin ve diş sürmesi üzerine etkisinin incelendiği, dentin tabakasının ve odontoblast hücrelerindeki değişikliklerin histopatolojik ve stereolojik olarak değerlendirildiği bu çalışmaya göre;

1. Histopatolojik inceleme sonucunda; nikotin verilen gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, odontoblast hücrelerinin nukleuslarının sınırlarının daha düzensiz ve birbirleriyle olan bağlantılarının daha gevşek olduğu gözlemlendi. Nikotin verilen gruplarda odontoblast hücrelerinin düzensiz bir yapı oluşturduğu saptandı. Diş yapısında oluşabilecek bu şekildeki farklılıklar, klinik açıdan diş tedavileri için kullandığımız materyallerin diş bağlanma kuvvetlerini, dentin ve pulpanın cevabını etkileyebilecektir. Bu yüzden, materyallerin bu dişlerde kullanımını ve seçimi ile ilgili yapılacak farklı çalışmalar gerekmektedir.

2. Hasta muayenesinde alınan anamnez bilgilerinde ebeveynlerin sigara kullanma alışkanlıkları da tespit edilmeli ve yapılacak tedavileri olumsuz yönde etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır.

3. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bilgilerin ışığında; prenatal dönemde sigara içiciliğinin sigara miktarına göre çocuğun çene gelişimi ve diş sürmesi üzerine olumsuz etkileri olabileceği ve bu konuda ebeveynlerin ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi açısından yapılacak yeni çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abdolsamadi HR, Goodarzi MT, Mortazavi H, Robati M, Ahmadi-Motemayel. Comparison of salivary antioxidants in healthy smoking and non-smoking men. *Chang Gung Med J.* 2011;34(6):607-611.
- Abel EL. Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. *Hum Biol.* 1980;52(4):593-625.
- Aguilar-Zinser V, Irigoyen ME, Rivera G, Maupomé G, Sánchez-Pérez L, Velázquez C. Cigarette smoking and dental caries among professional truck drivers in Mexico. *Caries Res.* 2008;42(4):255-62.
- Ahluwalia IB, Grummer-Strawn L, Scanlon KS. Exposure to environmental tobacco smoke and birth outcome: increased effects on pregnant women aged 30 years or older. *Am J Epidemiol.* 1997;146(1):42-47.
- Aligne CA, Moss ME, Auinger P, Weitzman M. Association of pediatric dental caries with passive smoking. *JAMA.* 2003;289(10):1258-64.
- Alves LB, Costa PP, Scombatti de Souza SL, de Moraes Grisi MF, Palioto DB, Taba Jr M, Novaes Jr AB Jr. Acellular dermal matrix graft with or without enamel matrix derivative for root coverage in smokers: a randomized clinical study. *J Clin Periodontol.* 2012;39(4):393-399.
- Ansari R, Khosravi A, Bahonar A, Shirani S, Kelishadi R, Khosravi Z. Risk factors of atherosclerosis in male smokers, passive smokers, and hypertensive nonsmokers in central Iran. *ARYA Atheroscler.* 2012;8(2):90-5.
- Arai K, Kim K, Kaneko K, Iketani M, Otagiri A, Yamauchi N, Shibasaki T. Nicotine infusion alters leptin and uncoupling protein 1 mRNA expression in adipose tissues of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(6):867-876.
- Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health.* 1992;82(1):85-87.
- Ashford KB, Hahn E, Hall L, Rayens MK, Noland M, Ferguson JE. The effects of prenatal secondhand smoke exposure on preterm birth and neonatal outcomes. *Addiction.* 2011;106(1):52-61.
- Atreja G, Atreja SH, Jain N, Sukhija U. Oral manifestations in growth hormone disorders. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(3):381-3.
- Aubert JF, Burnier M, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Nicotine-induced release of vasopressin in the conscious rat: role of opioid peptides and hemodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;243(2):681-685.
- Avşar A, Darka O, Bodrumlu EH, Bek Y. Evaluation of the relationship between passive smoking and salivary electrolytes, protein, secretory IgA, sialic acid and amylase in young children. *Arch Oral Biol.* 2009;54(5):457-63.

- Avşar A, Darka O, Topaloğlu B, Bek Y. Association of passive smoking with caries and related salivary biomarkers in young children. *Arch Oral Biol.* 2008;53(10):969-74.
- Aydil, S. Osteoporozda egzersiz programının solunum fonksiyonlarına ve yaşam kalitesine etkisi. İstanbul 70.Yıl Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İstanbul, Uzmanlık tezi, 2005;32-35.
- Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27(4):297-304.
- Baboni FB, Guariza Filho O, Moreno AN, Rosa EA. Influence of cigarette smoke condensate on cariogenic and candidal biofilm formation on orthodontic materials. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138(4):427-434
- Balfour D, Benowitz N, Fagerstrom K, Kunze M, Keil U. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy. *Eur Heart J.* 2000;21:438-445.
- Begtrup A, Grønastød HA, Christensen IJ, Kjær I. Predicting lower third molar eruption on panoramic radiographs after cephalometric comparison of profile and panoramic radiographs. *Eur J Orthod.* 2012;1-7
- Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Annu Rev Med.* 1986;37:21-32.
- Billings RJ, Berkowitz RJ, Watson G. Teeth. *Pediatrics.* 2004;113:1120–1127.
- Björk A, Kuroda T. Congenital bilateral hypoplasia of the mandibular condyles associated with congenital bilateral palpebral ptosis. A radiographic analysis of the craniofacial growth by the implant method in one case. *Am J Orthod.* 1968;54(8):584-600.
- Björk A, Skieller V. Facial development and tooth eruption. An implant study at the age of puberty. *Am J Orthod.* 1972;62(4):33-38.
- Björk A, Skieller V. Normal and abnormal growth of the mandible. A synthesis of longitudinal cephalometric implant studies over a period of 25 years. *Eur J Orthod.* 1983;5(1):1-46.
- Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.* 1997;27(3):210-228.
- Bodner L, Gabor D, Kaffe I. Characteristics of the aging rat mandible. *Arch Gerontol Geriatr.* 1998;27(2), 147-157.
- Braendli O. Smoking history worldwide--cigarette smoking, passive smoking and smoke free environment in Switzerland *Ther Umsch.* 2010;67(8):391-398.
- Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery: Results of the Epigage study. *BJOG.* 2004;111(3):258-265.

- Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, McKeever TM. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-744.
- Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR. Maternal cigarette smoking and oxygen diffusion across the placenta. *Placenta*. 2000;21(8):824-833.
- Carmona R. A Report of the surgeon General. Centers for Disease control and prevention, Office on Smoking and Health, Atlanta Georgia, 2004;12-17.
- Catassi A, Servent D, Paleari L, Cesario A, Russo P. Multiple roles of nicotine on cell proliferation and inhibition of apoptosis: Implications on lung carcinogenesis. *Mutat Res*. 2008;659:221-231.
- César-Neto JB, Benatti BB, Neto FH, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH. Smoking cessation may present a positive impact on mandibular bone quality and periodontitis-related bone loss: a study in rats. *J Periodontol*. 2005;76(4):520-5.
- Chowdhury IG, Bromage TG. Effects of fetal exposure to nicotine on dental development of the laboratory rat. *Anat Rec*. 2000;258(4):397-405.
- Chu KM, Cho CH, Shin VY. Nicotine and Gastrointestinal Disorders: Its Role in Ulceration and Cancer Development. *Curr Pharm Des*. 2012:Basımda.
- Clover SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO, Nelson KG. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol*. 1995;85(4):625-630.
- Conter V, Cortinovis I, Rogari P, Riva L. Weight growth in infants born to mothers who smoked during pregnancy. *BMJ*. 1999;310(6982):768-771.
- Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: a brief survey. *Am J Physiol*. 1990;258:148-156.
- Çiçek Y, Ertuş U. The normal and pathological pigmentation of oral mucous membrane: a review. *J Contemp Dent Pract*. 2003;4(3):76-86.
- Da Costa LA, Arora P, García-Bailo B, Karmali M, El-Sohemy A, Badawi A. The association between obesity, cardiometabolic disease biomarkers, and innate immunity-related inflammation in Canadian adults. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:347-55.
- De Lucca RC, Patricio L, Mariano E, Villarino, Angela M. Ubios. Effect of different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and tooth eruption in juvenile Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2008;61:347-352.
- Devlin H, Horner K. Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2002;13(5):373-378.

- Dong Q, Wu H, Dong G, Lou B, Yang L, Zhang L. The morphology and mineralization of dental hard tissue in the offspring of passive smoking rats. *Arch Oral Biol.* 2011;56(10):1005-1013.
- Elwood PC, Sweetnam PM, Gray OP, Davies DP, Wood PD. Growth of children from 0-5 years: with special reference to mother's smoking in pregnancy. *Ann Hum Biol.* 1987;14(6):543-557.
- Endoh K., Leung FW. Effects of smoking and nicotine on the gastric mucosa: a review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology.* 1994;107:864-878.
- Eratalay YK, Simmons DJ, El-mofty SK, Rosenberg GD, Nelson W, Haus E, Halberg F. Bone growth in the rat mandible following every-day or alternate-day methylprednisolone treatment schedules. *Arch Oral Biol.* 1981;26:769-777.
- Erdoğan, O., Shafer, D., Taxel, P., Freilich, M. A review of the association between osteoporosis and alveolar ridge augmentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(6):738.
- Ergün A. Smoking and systemic effects. *T Klin J Med Sci.* 1998;18.
- Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(6):630-641.
- Fielding JE. Smoking: Health effects and control. *N Engl J Med.* 1985;313:491-498.
- Gartner LP, Saad AY, Hiatt JL. Effects of nicotine on murine incisor development. *Journal de Biologie Buccale.* 1990;18:83-88.
- Ge Z, Hao Y, Cao J, Li J, Chen J, Huang J, Wu X, Gu D.J. Does cigarette smoking exacerbate the effect of blood pressure on the risk of cardiovascular and all-cause mortality among hypertensive patients? *Hypertens.* 2012:Basimda.
- Ginzkey C, Kampfinger K, Friehs G, Köhler C, Hagen R, Richter E, Kleinsasser NH. Nicotine induces DNA damage in human salivary glands. *Toxicol Lett.* 2009;184(1):1-4.
- Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology and biochemistry. *Circulation* 1991;83:1-12.
- Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, Cooper C. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res.* 2001;16(9):1694-1703.
- Gruslin A, Cesta CE, Bell M, Qing Qiu, Petre MA, Holloway AC. Effect of nicotine exposure during pregnancy and lactation on maternal, fetal, and postnatal rat IGF-II profile. *Reprod Sci.* 2009;16(9):875-882.

- Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*. 1988;96(5):379-394.
- Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc*. 1987;147:229-263.
- Gundersen HJG. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones in memory of William R Thomson. *J Microsc*. 1986;143:3-45.
- Gunes T, Koklu E, Gunes I, Narin F, Koklu S. Influence of maternal nicotine exposure on neonatal rat oxidant-antioxidant system and effect of ascorbic acid supplementation. *Hum Exp Toxicol*. 2008;27(10):781-786.
- Hajifattahi F, Azarshab M, Haghgoo R, Lesan S. Evaluation of the Relationship between Passive Smoking and Oral Pigmentation in Children. *J Dent*. 2010;7(3):119-123.
- Hanioka T, Ojima M, Tanaka K, Yamamoto M. Does secondhand smoke affect the development of dental caries in children? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(5):1503-1519.
- Hanioka T, Tanaka K, Ojima M, Yuuki K. Association of melanin pigmentation in the gingiva of children with parents who smoke. *Pediatrics*. 2005;116(2):186-90.
- Hardy JB, Mellits ED. Does maternal smoking during pregnancy have a long-term effect on the child? *Lancet*. 1972;7791:1332-1336.
- Harvey NC, JR, Croizer SR, Robinson SM, Inskip HM, Godfrey KM, Dennison EM, Cooper C. Maternal predictors of neonatal bone size and geometry: the Southampton Women's Survey. *J Dev Orig Health Dis*. 2010;1(1):35-41.
- Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol*. 2006;33(4):241-253.
- Hebel JR, Fox NL, Sexton M. Dose-response of birth weight to various measures of maternal smoking during pregnancy. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(5):483-489.
- Heikkinen T, Alvesalo L, Osborne RH, Pirttiniemi P. Maternal smoking and tooth formation in the foetus. I. Tooth crown size in the deciduous dentition. *Early Hum Dev*. 1992;30:49-49.
- Heikkinen T, Alvesalo L, Osborne RH, Tienari J. Maternal smoking and tooth formation in the foetus. II. Tooth crown size in the deciduous dentition. *Early Hum Dev*. 1994;40:73-86.

- Hirsch JM, Livian G, Edward S, Noren JG. Tobacco habits among teenagers in the city of Göteborg, Sweden, and possible association with dental caries. *Swed Dent J*. 1991;15(3):117-23.
- Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997;11(2):140-151.
- Hrubá D, Kachlík P. Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birthweight in newborns. *Cent Eur J Public Health*. 2000;8(4):249-252.
- [Http://www.ssder.org.tr](http://www.ssder.org.tr), 2012.
- [Http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html), 2012.
- Huang R, Li M, Gregory RL Effect of nicotine on growth and metabolism of *Streptococcus mutans*. *Eur J Oral Sci*. 2012;120(4):319-325.
- Hudson DB, Timiras PS. Nicotine injection during gestation: impairment of reproduction, fetal viability, and development. *Biol Reprod*. 1972;7(2):247-253.
- Hugoson A, Hellqvist L, Rolandsson M, Birkhed D. Dental caries in relation to smoking and the use of Swedish snus: epidemiological studies covering 20 years (1983-2003). *Acta Odontol Scand*. 2012;70(4):289-296.
- Iida T, Ono K, Inagaki T, Hosokawa R, Inenaga K. Nicotinic receptor agonist-induced salivation and its cellular mechanism in parotid acini of rats. *Auton Neurosci*. 2011;161(1-2):81-6.
- Işıksal, E., Hazar S. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Kitabı. 1.Baskı, İzmir. 1985; 76-87.
- Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. *Early Hum Dev*. 2007;83(11):699-706.
- Jensen K, Afroze S, Munshi MK, Guerrier M, Glaser SS. Mechanisms for nicotine in the development and progression of gastrointestinal cancers. *Transl Gastrointest Cancer*. 2012;1(1):81-87.
- Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol*. 2002;53(4):618-632.
- Jones G, Dwyer T. Birth weight, birth length, and bone density in prepubertal children: evidence for an association that may be mediated by genetic factors. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(4):304-308.
- Jones G, Riley M, Dwyer T. Maternal smoking during pregnancy, growth, and bone mass in prepubertal children. *J Bone Miner Res*. 1999;14(1):146-151.

- Kaufman-Shriqui V, Fraser D, Novack Y, Bilenko N, Vardi H, Abu-Saad K, Elhadad N, Feine Z, Mor K, Shahar DR. Maternal weight misperceptions and smoking are associated with overweight and obesity in low SES preschoolers. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(2):216-23.
- Kauzman A, Pavone M, Blanas N, Bradley G. Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. *J Can Dent Assoc.* 2004;70(10):682-3.
- Kieser JA, Groeneveld HT, da Silva P. Delayed tooth formation in children exposed to tobacco smoke. *J Clin Pediatr Dent.* 1996;20(2):97-100.
- Krarup S, Darvann TA, Larsen P, Marsh JL, Kreiborg S. Three-dimensional analysis of mandibular growth and tooth eruption. *J Anat.* 2005;207(5):669-682.
- Kublay G, Terzioglu F, Karatay G. Gebelik ve Sigara. Sağlık Bakanlığı Yayın No:731. 2008;7-8.
- Kubota M, Tanno-Nakanishi M, Yamada S, Okuda K, Ishihara K. Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. *BMC Oral Health.* 2011;5:11:14.
- Kutsal Gökçe, Y(Ed.). Osteoporozda medikal tedavi yaklaşımları/Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve Histomorfometri. 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi. 2005;103-124.
- Lakier JB., Ridge P. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med.* 1992;93:8-11.
- Lambers DS, Clark KE: The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol.* 1996;20(2):115-126.
- Lane N, Sambrook P. Osteoporoz ve Romatizmal Hastalıklarda Osteoporoz. 8. bölüm Kemiğin İncelenmesi. 1. Baskı, Ankara, Akademi Doktorlar Yayınevi. 2008;66-76.
- Lehtovirta P, Forrs M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow the placenta. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978;85:729-731.
- Levin L, Levine J. Cigarette smoking and radiographic alveolar bone height and density. *N Y State Dent J.* 2010;76(6):31-35.
- Levin, ED. Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology.* 1992;108(4): 417-431.
- Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther.* 1985;285:931-945.
- Mackay CE, Pakkenberg B, Roberts N. Comparison of compartment volumes estimated from MR images and Physical sections of formalin fixed cerebral hemispheres. *Acta Stereol* 1999;18:149-159.

- Maehler R, Dadmarz M, Vogel WH. Determinants of the voluntary consumption of nicotine by rats. *Neuropsychobiology*. 2000;41(4):200-204.
- Mainous AG 3rd, Hueston WJ. Passive smoke and low birth weight. Evidence of a threshold effect. *Arch Fam Med*. 1994;3(10):875-8.
- Mao C, Zhang H, Xiao D, Zhu L, Ding Y, Zhang Y, Wu L, Xu Z, Zhang L. Perinatal nicotine exposure alters AT1 and AT2 receptor expression pattern in the brain of fetal and offspring rats. *Brain research*. 2008;1243:47-52.
- Marakoğlu K, Gürsoy UK, Toker HC, Demirer S, Sezer RE, Marakoğlu I. Smoking status and smoke-related gingival melanin pigmentation in army recruitments. *Mil Med*. 2007;172(1):110-3.
- Maritz GS, Maternal nicotine exposure and carbohydrate metabolism of fetal and neonatal lung tissue: response to nicotine withdrawal. *Respiration* 1987;51:232-240.
- Marshall GW, Marshall SJ, Kinney JH, Balooch M. The dentin substrate: structure and properties related to bonding. *J Dent*. 1997;25(6):441-458.
- McFadden LR, McFadden KD, Precious DS. Effect of controlled dietary consistency and cage environment on the rat mandibular growth. *Anat Rec*. 1986;215(4):390-6.
- Mercelina-Roumans PE, Schouten H, Ubachs JM, VanWersch JW. Cotinine concentrations in plasma of smoking pregnant women and infants. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996;34:525-528.
- Meyer, JS, LF Quenzer. Nicotine. *Psychopharmacology Drugs, the Brain and Behavior*. Massachusetts, USA, Sinauer Associates, Inc. 2005;304-319.
- Mızrak,S. Pre-postnatal nikotin maruziyetinin sıçanda oksidan stres ve antioksidan savunma parametrelerine etkisi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Uzmanlık tezi, 2010; 11-21.
- Misra DP, Nguyen RH. Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? *Environ Health Perspect*. 1999;107(6):897-904.
- Mochizuki M, Maruo T, Masuko K, Ohtsu T. Effects of smoking on fetoplacental-maternal system during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149(4):413-420.
- Mochizuki M, Maruo T, Masuko K. Mechanism of foetal growth retardation caused by smoking during pregnancy. *Acta Physiol Hung*. 1985;65(3):295-304.
- Nackaerts O, Jacobs R, Horner K, Zhao F, Lindh C, Karayianni K, Van der Stelt P, Pavitt S, Devlin H. Bone density measurements in intra-oral radiographs. *Clin Oral Investig*. 2007;11(3):225-229.
- Nakabayashi N, Pashley DJ. Hybridization of dental hard tissues. Quintessence Publishing Co Ltd, Tokyo. 1998;47-53.

- Nelson E, Jodscheit K, Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 1: gross morphological effects. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18(4):252-256.
- Okutan O, Taş D, Kaya H, Kartaloğlu Z. Sigara içen sağlık personelinde nikotin bağımlılık düzeyini etkileyen faktörler. *Tuberk Toraks*. 2007;55(4):356-363.
- Olze A, Ishikawa T, Zhu BL, Schulz R, Heinecke A, Maeda H, Schmeling A. Studies of the chronological course of wisdom tooth eruption in a Japanese population. *Forensic Sci Int*. 2008;174(2-3):203-206.
- Pastrakuljic A, Schwartz R, Simone C, Derewlany LO, Knie B, Koren G. Transplacental transfer and biotransformation studies of nicotine in the human placental cotyledon perfused in vitro. *Life Sci*. 1998;63(26):2333-2342.
- Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioral development. *Acta Paediatrica*. 2008;97:1331-1337.
- Paz R, Barsness B, Martenson T, Tanner D, Allan AM. Behavioral teratogenicity induced by nonforced maternal nicotine consumption. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(3):693-699.
- Perkün, Filiz: Çene Ortopedisi Cilt III, 1.Baskı, İstanbul, Güneş Kitabevi. 1972; 54-235.
- Peters DA, Tang S. Sex-dependent biological changes following prenatal nicotine exposure in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1982;17(5):1077-1082.
- Postmus PE. Epidemiology of Lung Cancer in: Fishmans Pulmonary Diseases and Disorders. 3th ed. 1998;1706-1725.
- Preston AM, Rodriguez C, Rivera CE. Plasma ascorbate in a population of children: influence of age, gender, vitamin C intake BMI and smoke exposure. *P R Health Sci J* 2006;25:137-42.
- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann NY Acad Sci*. 1993;686:12-28.
- Pujadas Bigi MM, Ubios AM. Catch-up of delayed tooth eruption associated with uranium intoxication. *Health Phys*. 2007;92(4):345-348.
- Riesenfeld A, Oliva H. The effect of nicotine and alcohol on the fertility and life span of rats. A cytological analysis. *Acta Anat (Basel)*. 1987;128(1):45-50.
- Rittmueller SE, Corriveau A, Sharma S. Differences in dietary quality and adequacy by smoking status among a Canadian Aboriginal population. *Public Health*. 2012;126(6):490-497.
- Roesink JM, Terhaard CH. The influence of clinical factors on human stimulated parotid flow rate in cancer and other patients. *Oral Oncol*. 2002;38(3):291-5.

- Ruiz CAJ. Nicotine replacement therapy during pregnancy. *Arch Bronchopneumol.* 2006;42, 404-409.
- Saad AY. Postnatal effects of nicotine on first molar development in the CD-1 mouse. *Acta Anatomica.* 1991;140:269-272.
- Saad AY. Postnatal effects of nicotine on incisor development of albino mouse. *J Oral Pathol Med.* 1990;19(9):426-429.
- Sahin B, Aslan H, Ünal B, Canan S, Bilgiç S, Kaplan S, Tümkaya L. Brain volumes of the lamb rat and bird do not show hemispheric asymmetry: A stereological Study. *Anal Stereol.* 2001;20:9-13.
- Sakki T, Knuuttila M. Controlled study of the association of smoking with lactobacilli, mutans streptococci and yeasts in saliva. *Eur J Oral Sci.* 1996;104(5-6):619-622.
- Saldanha JB, Pimentel SP, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH. Histologic evaluation of the effect of nicotine administration on bone regeneration. A study in dogs. *Braz Oral Res.* 2004;18(4):345-349.
- Sasaki T, Garant PR. Structure and organization of odontoblasts. *Anat. Rec.* 1996;245(2):235-249.
- Sastry BVR, Chance MB, Hemontolor ME, et al. Formation and retention of cotinine during placental transfer of nicotine in human placental cotyledon. *Pharmacology.* 1998;57:104-116.
- Sattabanasuk V, Shimada Y, Tagami J. The bond of resin to different dentin surface characteristics. *Oper Dent.* 2004;29(3):333-341.
- Scaramucci T, Guglielmi CA, Fonoff RD, Zardetto CG. Oral manifestation associated with multiple pituitary hormone deficiency and ectopic neurohypophysis. *J Clin Pediatr Dent.* 2011;35(4):409-13.
- Schneider T, Ilott N, Brolese G, Bizarro L, Asherson PJ, Stolerman IP. Prenatal exposure to nicotine impairs performance of the 5-choice serial reaction time task in adult rats. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(5):1114-1125.
- Schour I, Massler M. The teeth. In: Farris EJ, Griffith JQ, editors. *The rat in laboratory investigation.* 4th Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1949;104-165.
- Sekhon HS, Keller JA, Proskocil BJ, Martin EL, Spindel ER. Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung: association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;26:31-41.
- Shenkin JD, Broffitt B, Levy SM, Warren JJ. The association between environmental tobacco smoke and primary tooth caries. *J Public Health Dent* 2004;64:184-6.
- Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Braddom R(Ed). *Physical Medicine and Rehabilitation,* Philedelphia, Saunders. 2000;894-912.

- Sindel D. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. *Turk. Fiz. Tip Rehab. Derg.* 2002;2(1):17-27.
- Smid JR, Rowland JE, Young WG, Coschigano KT, Kopchick JJ, Waters MJ. Mouse molar dentin size/shape is dependent on growth hormone status. *J Dent Res.* 2007;86(5):463-468.
- Steyn K, de Wet T, Saloojee Y, Nel H, Yach D. The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: the Birth To Ten Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(2):90-99.
- Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aeppli DM, Wolff LF, Fischer GE. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol.* 1993;64(12):1225-1230.
- Strauss RS. Environmental tobacco smoke and serum vitamin C levels in children. *Pediatrics* 2001;107:540-2.
- Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136:1009-1013.
- Swift EJ, Perdigao J, Heymann HO. Bonding to enamel and dentin: A brief history and state of the art. *Quintessence Int.* 1995;26(2):95-110.
- Symons AL, Seymour GJ. A histological study of the effect of growth hormone on odontogenesis in the Lewis dwarf rat. *Arch Oral Biol.* 2000;45(2):123-131.
- Sztalryd C, Hamilton J, Horwitz BA, Johnson P, Kraemer FB. Alterations of lipolysis and lipoprotein lipase in chronically nicotine-treated rats. *Am J Physiol.* 1996;270:215-223.
- Tanaka K, Hanioka T, Miyake Y, Ojima M, Aoyama H. Association of smoking in household and dental caries in Japan. *J Public Health Dent* 2006;66:279-81.
- Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S. The effect of maternal smoking during pregnancy and postnatal household smoking on dental caries in young children. *J Pediatr.* 2009;155(3):410-415.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Health consequences of smoking for women: a report of the Surgeon General. U.S. Government Printing Office. 1980; 300-359.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004; 203-237.
- Ubios AM, Piloni MJ, Cabrini RL. Mandibular growth and tooth eruption after localized x-radiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992;50(2):153-156.

- Ülgen M. Ortodonti, Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 2. Baskı, İstanbul, 2000;84-182.
- Vega WA, Kolody B, Hwang J. Prevalance and magnitude of perinatal substance exposures in California. *Noble A N Engl J Med.* 1993;16;329(12):850-854.
- Villarino ME, Goya JA, DE Lucca RC, Ubios AM Alterations of tooth eruption and growth in pups suckling from diabetic dams. *Pediatr Res.* 2005;58(4):695-699.
- Vogt Isaksen C. Maternal smoking, intrauterine growth restriction, and placental apoptosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7(5):433-442.
- Waeber B, Schaller MD, Nussberger J, Bussien JP, Hofbauer KG, Brunner HR. Skin blood flow reduciton induced by cigarette smoking: role of vasopressin. *Am J Physiol* 1984;247(6):895-901.
- Wang T, Gu Y, Wu G. Injury effects of nicotine on isolated rat common carotid artery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1997;77(2), 115-118.
- Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, ChenC, Wang G, Niu T, Wise PH, Baucher H, Xu X. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism and infant birth weight *JAMA.* 2002;287(2):195-202.
- Williams SA, Kwan SY, Parsons S. Parental smoking practices and caries experience in pre-school children. *Caries Res.* 2000;34:117–22.
- Winzer-Serhan UH. Long-term consequences of maternal smoking and developmental chronic nicotine exposure. *Front Biosci.* 2008;13:636-649.
- Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *Orthod Craniofac Res.* 2009;12(2):67-73.
- Wu LA, Wen LY, Yang FS, Wang XJ. Effects and molecular mechanism of nicotine on odontoblasts. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2008;26(2):186-188.
- Xia L, Leiter JC, Bartlett Jr. Gestational nicotine exposure exaggerates hyperthermic enhancement of laryngeal chemoreflex in rat pups. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;171:17-21.
- Yamaguchi Y., Nasu, F., Harada, A., Kunitomo M. Oxidants in the gas phase of cigarette smoke pass through the lung alveolar wall and raise systemic oxidative stres. *J Pharmacol Sci.* 2007;103:275-282.
- Zeihner AM., Schachinger V., Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation.* 1995;92(5):1094-1100.
- Zhang S, Day I., Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2001;154(2):277-283.

- Zhang, C.Z., Young, W.G., Li, H., Clayden, A.M., Garcia-Aragon, J., Waters, M.J. Expression of growthhormone receptor by immunocytochemistry in rat molar root formation and alveolar bone remodeling. *Calcif Tissue Int.* 1992;541-546.
- Zhang, C.Z., Young, W.G., Waters, M.J. Immunocytochemical localization of growth hormone receptor in rat maxillary teeth. *Arch Oral Biol.* 1992;77-84.
- Zhu B., Parmley WW. Hmeodynamic and vascular effects of active and passive smoking. *Am Heart J.* 1995;130:1270-1275.
- Zilberman U, Smith P. A comparison of tooth structure in Neanderthals and early Homo sapiens sapiens: a radiographic study. *J Anat.* 1992;180:387-93.
- Zonuz AT, Rahmati A, Mortazavi H, Khashabi E, Farahani RM. Effect of cigarette smoke exposure on the growth of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis*: an in vitro study. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(1):63-7.



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
SAMSUN

Sayı : HADYEK/117
Konu : Araştırma projeniz hk.

26/10/2010

Doç. Dr. Aysun AVŞAR
Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı

2010/55 numaralı “RATLARDA PRENATAL NİKOTİN ALIMININ DİŞ SÜRMEİ VE ÇENE GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ” konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 25.10.2010 tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü süreç içinde etik kurallar ve hayvan haklarına uygunluk yönünden sorumluluk araştırmacılar ait olmak kaydıyla ve 6 aylık dönemler halinde Çalışma Raporu verilmesi şartıyla çalışmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Feriät KOLBAKIR
HADYEK Başkan

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYON KARARLARI

KARAR TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO
28.02.2011	6	2010/ 38- 47

Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Rektör Yardımcısı Prof.Dr.Ahmet BULUT başkanlığında toplandı. Yeterli çoğunluğun olduğu anlaşıldığından gündemdeki konulara geçilerek aşağıdaki yazılı kararlar alındı.

KARAR NO: 14.02.2011 tarihli Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Kararları okunup onaylandı.
2011/38

KARAR NO: 2011 yılı için teklif edilen 1904 kodlu Lisansüstü Tezleri Destekleme Programı Projeleri seçimi
2011/40 görüşüldü.Buna göre;

i)Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyelerinden;

- 5- Doç.Dr.Aysun AVŞAR'ın PYO.DIS.1904.11.005 kodlu "Ratlarda Prenatal Nikotin Alımının Diş Çürümesi ve Çene Gelişimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi" konulu projesinin 8.888,00.-TL ödenek ile desteklenmesinin uygun olduğuna mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.

Proje Yürütücüsünün Dikkatine;

A.Ş. Ç. Ç.

1- Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi Madde 19- (1):

BAP Komisyonu tarafından değerlendirilen ve desteklenmesine karar verilen bilimsel araştırma projeleri için, Proje yürütücüsü ve Komisyon tarafından proje ile ilgili ayrıntıların belirlendiği bir "Bilimsel Araştırma Projesi Destekleme Sözleşmesi" hazırlanır. Projenin uygulamaya geçirilebilmesi, hazırlanan sözleşmenin Rektör veya görevlendireceği Rektör Yardımcısı tarafından onaylanmasına bağlıdır. Proje yürütücüsü, bu sözleşmede yer alan hususlara uymakla yükümlüdür. **Onay tarihinden itibaren bir ay içinde Bilimsel Araştırma Projesi Destekleme Sözleşmesi imzalanmamış olan bu projeler iptal edilir.**

Yukarıdaki karar doğrultusunda proje sözleşmelerinin **15 Nisan 2011** tarihine kadar Birimler aracılığı ile Rektörlük Proje Yönetimi Ofisine gönderilmesi gerekmektedir.

2- Projesi kabul edilen öğretim elemanlarımızın, projelerine tahsis edilen yeni ödenek tutarları doğrultusunda proje formlarının ilgili maddelerini revize ederek, Birimleri aracılığı ile Rektörlük makamına **15 Nisan 2011** tarihine kadar göndermeleri gerekmektedir.

Proje revizyonu gönderilmediği takdirde, yürütücüsü tarafından yapılan değişiklikler Proje Yönetimi Ofisi sistemine kaydedilemediğinden dolayı sözkonusu proje ile ilgili herhangi bir ödeme, alım/satım vb. konularda işlem yapılamayacak ve proje başlatılamayacaktır.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Tolga Ataibiş

Doğum Yeri: Gaziantep

Doğum Tarihi: 05.10.1981

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim durumu: Bafra Merkez İlköğretim Okulu, 1992,

Bafra Anadolu Lisesi, 1999,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2004.

Çalıştığı Kurum: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti Ana Bilim Dalı, 2010-2012.

İletişim Bilgileri: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti Ana Bilim Dalı, Kurupelit, Samsun.

Mail adresi: tolga_ataibis@yahoo.com