

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**YENİDOĞAN SIÇANLARA UYGULANAN PROPOFOLÜN
DIŞ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

SEZİN AKÇAY ÖZER

**DANIŞMAN
PROF.DR.FATMA ZEYNEP AYTEPE**

**PEDODONTİ ANABİLİM DALI
PEDODONTİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2017

DOKTORA TEZİ ONAYI

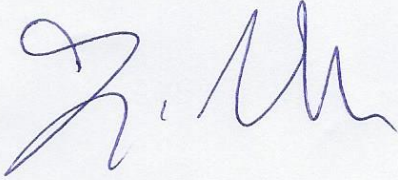
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Pedodonti Doktora Programında Doktora Öğrencisi Sezin AKÇAY ÖZER tarafından Prof.Dr. Fatma Zeynep AYTEPE danışmanlığında hazırlanan “Yenidoğan Sıçanlara Uygulanan Propofolün Diş Gelişimine Etkisinin İncelenmesi” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 08.05.2017 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

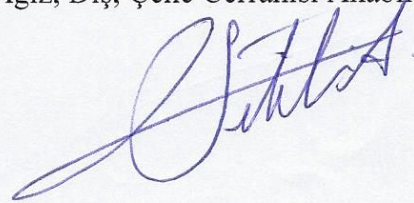
Prof.Dr. Figen SEYMEN
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**

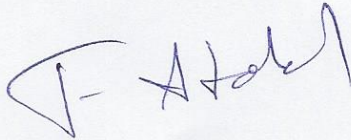
Prof.Dr. F.Zeynep AYTEPE
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

**Jüri**

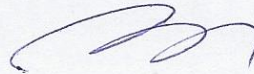
Yrd.Doç.Dr.A.Tolga ŞİTİLCİ
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof.Dr. Fatma ATAĞUL
Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof.Dr. Betül KARGÜL
Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Sezin Akçay Özer



İTHAF

Hayatımın her anında olduğu gibi bu çalışmada da her zaman yanımda olan, benim kadar emek sarfeden sevgilim, yol arkadaşım Can Berk Özer'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana her konuda yol gösteren, destek ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam **Sayın Prof. Dr. Fatma Zeynep Aytepe'ye**,

Pedodonti eğitimim süresince değerli katkı ve yardımlarını gördüğüm, kendilerinden çok şey öğrendiğim Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarım **Sayın Prof. Dr. Figen Seymen'e, Sayın Prof. Dr. Tevfik Akıncı'ya, Sayın Prof. Dr. Oya Aktören'e, Sayın Prof. Dr. Koray Gençay'a, Sayın Prof. Dr. Gamze Aren'e, Sayın Prof. Dr. Elif Sepet'e, Sayın Doç. Dr. Elif Bahar Tuna İnce'ye ve Sayın Doç. Dr. Arzu Pınar Erdem'e**,

Mikro BT çekimlerimi laboratuvarlarında gerçekleştirmemi sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden **Sayın Doç. Dr. Güllü Kızıldağ Şendur'a ve Sayın Bengisu Yılmaz'a**,

Çalışmanın histoloji incelemeleri kısmını gerçekleştiren, büyük bir özveriyle çalışan ve kendisi ile tanışmaktan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan **Sayın Dr. Tuğba Kotil'e**,

Doktora eğitimim boyunca sağladığı burs ile beni maddi olarak destekleyen **TÜBİTAK'a**,

Doktora eğitimim süresince yardımlarını, desteğini ve dostluğunu her zaman hissettiğim, hayatım boyunca yanımda olmasını arzu ettiğim çok sevgili **Dr. Yeliz Güven'e**,

Doktora eğitimi gibi çok zorlu bir süreci varlığıyla keyifli kılan, her zaman yanımda olduğunu hissettiren ve her zaman yanımda olacağını umduğum canım dostum **Dt. Elif Şeyda Ürkmez'e**,

Birlikte çalıştığımız yıllar boyunca desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili **çalışma arkadaşlarıma ve Pedodonti AD çalışanlarına**,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği ve özverisi bulunan, ilgi ve sevgilerini her zaman hissettiğim en büyük destekçim **sevgili aileme** ve hayatıma girdiği günden

bugüne benim için her şeyi kolaylaştıran ve güzelleştiren sevgilim, yol arkadaşım **Can Berk Özer'e**,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 20095



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	Xİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XV
ÖZET	XVİİ
ABSTRACT.....	XİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sedasyon.....	3
2.1.1. Minimal Sedasyon (Anksiyoliz).....	3
2.1.2. Orta Düzey Sedasyon (Bilinçli Sedasyon).....	4
2.1.3. Derin Sedasyon.....	4
2.1.4. Sedasyon Uygulama Yöntemleri.....	4
2.1.4.1. İnhalasyon Sedasyonu.....	5
2.1.4.2. Enteral Sedasyon.....	6
2.1.4.2.1. Oral Sedasyon.....	6
2.1.4.2.2. Rektal Sedasyon.....	6
2.1.4.3. Parenteral Sedasyon.....	6
2.1.4.3.1. İntranazal Sedasyon.....	6
2.1.4.3.2. Sublingual Sedasyon	7
2.1.4.3.3. İntramusküler Sedasyon.....	7
2.1.4.3.4. İntravenöz Sedasyon.....	7

2.2 Genel anestezi.....	7
2.2.1. Genel Anestezi Uygulama Yöntemleri.....	8
2.2.1.1. İndüksiyon Safhası.....	8
2.2.1.2. İdame Safhası.....	10
2.2.1.3. Uyanma Safhası.....	10
2.2.2. Genel Anestezide Kullanılan Ajanların Sınıflaması.....	10
2.3. Propofol.....	11
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	12
2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	13
2.3.3. Etki Mekanizması.....	14
2.3.4. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	15
2.3.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	16
2.3.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	16
2.3.7. Diğer Etkileri.....	17
2.3.8. Yan Etkileri.....	17
2.3.9. Propofolün Beyin Gelişimi ve Nöronal Gelişim Üzerine Etkilerini İnceleyen Çalışmalar.....	18
2.4. Sinir Sisteminin Gelişimi.....	20
2.5. Diş Gelişimi.....	21
2.5.1. Başlangıç Evresi.....	22
2.5.2. Tomurcuk Evresi.....	23
2.5.3. Proliferasyon (Takke) Evresi.....	23
2.5.4. Çan Evresi (Histodiferansiyasyon ve Morfodiferansiyasyon).....	24
2.5.5. Dentinogenezis ve Amelogenesis.....	26
2.6. Diş Gelişim Dönemi Anomalileri.....	30
2.6.1. Diş Gelişim Dönemi Anomalilerine Yol Açan Etkenler.....	30

2.6.1.1. Genetik Etkenler.....	30
2.6.1.2. Kongenital Etkenler.....	30
2.6.1.3. Postnatal Etkenler.....	31
2.6.2. Çocuğun Diş Gelişimini Etkileyen Anneyle İlgili Faktörler.....	31
2.6.3. Çocuğun Diş Gelişimini Etkileyen Çocukla İlgili Faktörler.....	31
2.6.4. Diş Gelişim Anomalilerinin Sınıflandırılması.....	31
2.6.4.1. Sayı Anomalileri.....	31
2.6.4.2. Boyut Anomalileri.....	32
2.6.4.3. Durum Anomalileri.....	32
2.6.4.4. Şekil Anomalileri.....	32
2.6.4.5. Köklerde Görülen Şekil Anomalileri.....	32
2.6.4.6. Dişlerin Yapısal Anomalileri.....	33
2.6.4.7. Sürme Bozuklukları.....	34
2.6.4.8. Dişlerin Erken Düşmesi (Prematür Eksfoliasyon).....	34
2.6.4.9. Dişlerin Geç Düşmesi.....	34
2.6.4.10. Dişlerde Erüpsiyon Bozuklukları.....	34
2.6.4.11. Dişlerde Endojen Renklenmeler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Gereç.....	35
3.1.1. Sıçanlar Üzerinde Gerçekleştirilen Deney Aşamasında Kullanılan Gereçler.....	35
3.1.2. Histolojik İncelemelerde Kullanılan Gereçler.....	36
3.1.3. Radyolojik İncelemelerde Kullanılan Gereçler.....	36
3.2. Yöntem.....	37
3.2.1. Grupların Oluşturulması.....	37
3.2.2. Deney Protokolü.....	39
3.2.2.1. Histolojik İnceleme.....	41

3.2.2.2. Radyolojik İnceleme.....	42
3.2.2.2.1. Mikro BT Deneme Çekimleri.....	42
3.2.2.2.2. Mikro BT Çekimleri.....	43
3.2.2.2.3. Görüntülerin Hazırlanması.....	44
3.2.2.2.4. Ölçümlerin Gerçekleştirilmesi.....	44
3.2.2.2.4.1. Dentin Kalınlığının Ölçülmesi.....	45
3.2.2.2.4.2. Pulpa Odası Uzunluğunun Ölçülmesi.....	46
3.2.2.2.4.3. Kök Uzunluğunun Ölçülmesi.....	46
3.2.2.2.4.4. Diş Sürme Seviyesinin Ölçülmesi.....	47
3.2.2.2.4.5. Kök ve Kanal Sayısının Ölçülmesi.....	47
3.2.2.2.4.6. Pulpa Odası Genişliğinin Ölçülmesi.....	48
3.2.2.2.4.7. Kök Kalınlığının Ölçülmesi.....	48
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Histolojik Bulgular.....	49
4.1.1. Kontrol Grubu.....	49
4.1.2. Deney Grubu D.....	50
4.1.3. Deney Grubu O.....	50
4.1.4. Deney Grubu Y.....	51
4.2. Radyolojik Bulgular.....	52
4.2.1. Dentin Kalınlığı Bulguları.....	52
4.2.2. Pulpa Odası Uzunluğu Bulguları.....	53
4.2.3. Pulpa Odası Genişliği Bulguları.....	54
4.2.4. Kök Uzunluğu Bulguları.....	55
4.2.5. Kök Kalınlığı Bulguları.....	55
4.2.6. Kök Sayısı Bulguları.....	56

4.2.7. Kök Kanal Sayısı Bulguları.....	57
4.2.8. Diş Sürme Seviyesi Bulguları.....	57
5. TARTIŞMA	59
KAYNAKLAR	68
ETİK KURUL KARARI	78
ÖZGEÇMİŞ	79



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Farklı derinliklerde sedasyon ve genel anestezi süresince ortaya çıkan bulgular



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Propofolün kimyasal formülü

Şekil 2-2: %1'lik Propofol solüsyonu

Şekil 3-1: İnsülin iğnesi ve propofol (%1)

Şekil 3-2: Mikro BT cihazı ve çekimlerin ve analizlerin yapıldığı bilgisayar

Şekil 3-3: Kerr® Ortodontik mum

Şekil 3-4: Kafes ortamında yenidoğan sıçanlar

Şekil 3-5: Bir yenidoğan sıçana IP propofol uygulaması

Şekil 3-6: Postnatal 42. günde kafeslerinde sıçanlar

Şekil 3-7: Sıçanların postnatal 42. Günde IP 120 mg/kg sodyum pentotal ile sakrifiye edilmesi

Şekil 3-8: Mikro BT cihazı

Şekil 3-9: Örneğin ortodontik mum içerisine gömülerek mikro BT tarama alanına yerleştirilmesi

Şekil 3-10: Datawiever programında horizontal düzlemde pulpa boynuzunun ilk görüldüğü kesit

Şekil 3-11: Datawiever programında kesitlerde pulpa odasının izlenmesi

Şekil 3-12: Datawiever programında mine-sement sınırında minenin ilk olarak izlendiği kesit

Şekil 3-13: Datawiever programında kök ve kök kanal sayısının ölçülmesi

Şekil 3-14: CTan programında kök çapının ölçülmesi

Şekil 4-1: **a:** Kontrol grubu genel görünüm (Azan x20) ve **b:** Kontrol grubu odontoblast tabakası ve preentin düzenli görünüm sergiliyor. Dentin kanalları belirgin. (H+E x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: preentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

Şekil 4-2: **a:** D grubu genel görünüm (Azan x20) ve **b:** Odontoblast tabakası içerisinde aşırı genişlemiş damar (yıldız) (Azan x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: preentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

Şekil 4-3: **c:** D grubu düzensiz preentin tabakası ok ile gösterilmektedir (H+E x40) ve **d:** Odontoblast tabakası içerisinde genişlemiş alanlar (yıldız) izleniyor ve bazı bölgelerde preentin (ok) izlenmiyor (H+E x40); (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: preentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

Şekil 4-4: **a:** O grubu genel görünüm (Azan x20) ve **b:** Odontoblast tabakasında genişlemiş alanlar (yıldız) (Azan x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: preentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

Şekil 4-5: **c:** O grubu düzensiz preentin tabakası içerisinde globular kalsifikasyon alanları kesikli ok ile, incelmış preentin tabakası ok ile gösterilmektedir ve **d:** Odontoblast tabakasında boşluklar (yıldız) Düzensiz preentin tabakası bazı alanlarda (ok) neredeyse görünmüyor (H+E x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: preentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

Şekil 4-6: **a:** Y grubunda genel görünüm (Azan x20) ve **b:** Odontoblast tabakası içerisinde genişlemiş alanlar (yıldız) izleniyor (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: preentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

Şekil 4-7: **c:** Düzensiz preentin tabakası içerisinde globular kalsifikasyon alanları kesikli ok ile izlenmektedir (H+E x40) ve **d:** Odontoblast tabakası içerisinde genişlemiş alanlar (yıldız). Düzensiz preentin tabakası bazı bölgelerde görünmüyor (ok) (H+E x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: preentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

Şekil 4-8: Çalışma ve kontrol gruplarına göre dentin kalınlığı oranı

Şekil 4-9: Çalışma ve kontrol gruplarına göre pulpa odası uzunluğu oranı

Şekil 4-10: Çalışma ve kontrol gruplarına göre pulpa odası genişliği oranı

Şekil 4-11: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök uzunluğu oranı

Şekil 4-12: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök kalınlığı oranı

Şekil 4-13: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök sayısı oranı

Şekil 4-14: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök kanal sayısı oranı

Şekil 4-15: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök sayısı oranı

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

Örn.: Örneğin

N₂O/O₂: Nitroz Oksit Oksijen

IV: İntravenöz

N₂O: Nitroz Oksit

AAPD: American Association of Pediatric Dentistry

O₂: Oksijen

ASA: American Society of Anesthesiologists

pH: Power of Hydrogen

pKa: acid dissociation constant at logarithmic scale

C: Santigrat

Cl: Klor

Na: Sodyum

K: Potasyum

NMDA: N-metil D-aspartat

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

Mg: miligram

Kg: Kilogram

Sa: Saat

EEG: Elektroensefalografi

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

µg: mikrogram

ml: mililitre

DMSO: Dimetil sülfoksit

IP: İntra peritoneal

CA1: Cornu Ammonis 1

HERS: Hertwig epitel kök kılıfı

μm : mikrometre

MDB: mine dentin bağlantısı

DETAE: Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

G:gram

K Grubu : Kontrol Grubu

D Grubu: Düşük Doz Propofol Grubu

O Grubu: Orta Doz Propofol Grubu

Y Grubu: Yüksek Doz Propofol Grubu

mikro BT: Mikro Bilgisayarlı Tomografi

μA : Mikroamper

kV: Kilovolt

TIFF: Taged Image File Format

BMP: Bitmap

CTAn: CT-Analyser

ANOVA: varyans analizi

Dk: dakika

BT: bilgisayarlı tomografi

3D: 3 boyutlu

TCDD: tetraklorodibenzo-p-dioksin

W: Watt

°: Derece

EMR: elektromanyetik radyasyon

GHz: Gigahertz

ÖZET

Akçay Özer S. Yenidoğan Sıçanlara Uygulanan Propofolün Diş Gelişimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pedodonti ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2017.

Bu çalışmada diş gelişim döneminde uygulanan propofol genel anestezi ajanının gelişmekte olan dişler üzerindeki potansiyel etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. 30 yenidoğan sıçan 3 çalışma grubu ve 1 kontrol grubuna ayrılmıştır. Postnatal 2. ve 4. günlerde 1. çalışma grubuna 20 mg/kg propofol, 2. çalışma grubuna 40 mg/kg propofol, 3. çalışma grubuna 75 mg/kg propofol; kontrol grubuna steril %0.9 serum fizyolojik uygulanmıştır. Postnatal 42. günde sıçanlar sakrifiye edilerek mandibulaları üzerinde histolojik ve radyolojik incelemeler gerçekleştirilmiştir. Histolojik incelemeler için sol mandibular kemikler sakrifikasyon sonrası %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edilmiş, demineralizasyon için %5'lik formik asit içerisinde bekletilmiş, yükselen alkol serilerinden geçirilmiş, toluolde bekletildikten sonra parafin bloklara gömülerek kesitler alınmış ve boyamalar gerçekleştirilerek ışık mikroskopunda incelenmiş ve fotoğraflanmıştır. Radyolojik incelemeler için sağ mandibular kemikler yüksek çözünürlüklü mikro bilgisayarlı tomografi (mikro BT) cihazı ile taranmıştır. Görüntüleme sonrası kesitler üzerinde yapılan analizlerde dentin kalınlığı, pulpa odası uzunluğu, pulpa odası genişliği, kök uzunluğu, kök kalınlığı, diş sürme seviyesi, kök ve kök kanalı sayısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın sonucunda tüm çalışma gruplarında kontrol grubunun aksine, histolojik olarak predentin tabakasında kalsifikasyon alanları saptanmıştır. Mikro BT tarama sonuçlarında dentin kalınlıkları ölçümünde çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Pulpa odası uzunluğu ölçümünde çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan diğer ölçüm sonuçlarına göre tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Elde edilen bulgular, diş gelişim döneminde propofol uygulamasının diş gelişimini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: pedodonti, propofol, diş gelişimi, mikro BT, sıçan

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 20095



ABSTRACT

Akçay Ozer S. Evaluating The Effect Of Propofol Exposure to Newborn Rats on Tooth Development. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pediatric Dentistry. Doctoral Thesis. Istanbul. 2017.

The aim of this study is evaluating of the potential effects of propofol on developing teeth. 30 newborn rats were assigned to 3 study groups and 1 control group. On postnatal day 2 and 4, 20 mg/kg propofol for the first study group, 40 mg/kg propofol for the second study group, 75 mg/kg propofol for the third study group and %0.9 steril saline for control group was applied. At postnatal day 42, the rats were sacrificed and histological and radiological examination were performed on the mandibles. Left mandibular bones were fixed in 10% buffered formaldehyde solution after sacrifice for histological examination, stored in 5% formic acid for demineralization, processed with increasing alcohol series, stored in toluene, embedded in paraffin blocks and taken sections. The specimens were examined with a light microscope and photographed. Right mandibular bones were scanned with a high-resolution micro-computerized tomography (micro CT) device for radiological examinations. Dentin thickness, pulp chamber length, pulp chamber width, root length, root thickness, level of eruption, number of roots and root canals were measured on the post imaging sections.

As a result of the study, unlike the control group in all study groups, histologically calcification fields were found in the predentin layer. A statistically significant difference was found between study and control groups in the measurement of dentin thicknesses in Micro CT scan results ($p<0.05$). A statistically significant difference was found between the study and control groups in the measurement of the pulp chamber length ($p<0.05$). No statistically significant difference was found between all groups according to the other measurement results ($p>0.05$). Findings suggest that propofol application during dental development may affect tooth development.

Key words: pediatric dentistry, propofol, tooth development, micro CT, rat

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No:20095

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuk diş hekimliğinde dental girişimlerin büyük bir kısmı olağan şartlarda, lokal anestezi altında veya lokal anestezi gereksinimi olmadan gerçekleştirilebilmektedir. Ancak zaman zaman tedavilerin gerçekleştirilebilmesinde ciddi sorunlar oluşmakta ve daha farklı çözümlere ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu durumlarda daha ileri teknik gerektiren davranış yöntemleri sunmak gerekmektedir.

İleri davranış yönetim teknikleri, zor hastalarda iyi bir ağız sağlığının oluşturulabilmesinde, kooperasyon ve hastayla iletişim sağlanması adına uygulanan genel davranış yöntemlerinin sürekliliğinin uzantılarıdır. Çocuk diş hekimliğinde eğitim programlarında kullanılan ileri davranış yönetim teknikleri koruyucu sabitleme ve farmakolojik davranış yönlendirme tekniklerini; sedasyon ve genel anesteziyi içermektedir. Hastaların korku ve endişelerini azaltmak için psikolojik yaklaşımların yetersiz kaldığı durumlarda başvurulacak basamak sedasyon ve genel anestezi uygulamalarını içeren farmakolojik yöntemlerdir (Braham ve ark. 1993, Hosey 2002, Wilson 2004).

Kontrol edilemeyen derecedeki anksiyete ve kaygı düzeyindeki çocuklarda; çok küçük yaşta olan, kooperasyon sağlanması mümkün olmayan, yeterli bilişsel düzeye gelmemiş çocuklarda; zihinsel ve/veya fiziksel engeli bulunan, özel bakım gerektiren çocuk hastalarda; uzun süreli, ileri dental tedavi ihtiyacı veya cerrahi işlem endikasyonu bulunan çocuklarda genel anestezi yöntemi, dental tedaviler için bir alternatif çözüm olarak düşünülebilmektedir (Atan ve ark. 2004, Bridgman ve ark. 1999).

Dental tedaviler dışında sedasyon ve genel anestezi uygulamaları, çok çeşitli endikasyonlar sonucu sıklıkla gerekmektedir. Çocuk hastalar üzerinde basit görüntüleme işlemlerinden uzun saatler gerektirecek operasyonlara kadar geniş bir yelpazede sedasyon ve genel anestezi işlemleri rutin olarak uygulanmaktadır. Öte yandan bebeğin diş gelişiminin başladığı intrauterin dönemde de anne adayının zorunlu durumlarda genel anestezi ihtiyacı doğabilmektedir.

Günümüzde kullanılan genel anestezi maddeler içerisinde propofol, en sık tercih edilen ajanlardan birisidir. Propofol, anestezi indüksiyonu ve idamesi amacıyla veya mekanik ventilasyon yoluyla sürekli sedasyon sağlamak için kullanılan, etki süresi kısa, intravenöz sedatif hipnotik bir anestezi ajanıdır. Hızlı indüksiyon sağlaması, etki süresinin kısa olması, toksik metabolitlere dönüşmemesi ve birikim yapmaması gibi özellikleri ile de etkili bir anestezi ajan olduğu kanıtlanmıştır (Kay ve Sear 1986). Sedasyon gerektiren radyoloji işlemlerinden, çok uzun sürecek vakalara kadar genel anestezi indüksiyonu ve bazen de idamesi amacıyla kullanılmaktadır. Yan etkilerinin az olması ve etki başlama ve bitiş süresinin kısa olması bu ilacın kullanım sıklığını arttırmaktadır (Moore ve ark. 2003). Kullanım sıklığı artmakla beraber yararları ve potansiyel zararları üzerine araştırmalar da yoğunluk kazanmıştır.

Yapılan hayvan modeli çalışmalarında, yenidoğanlarda propofolün subanestezi dozlarında bile nöroapoptozisi tetiklediği ve gama amino bütirik asit (GABA) nöronlarının dendritik büyümelerinde kalıcı gerilemeler meydana getirdiği bildirilmektedir. Kemirgenlerde doğum sonrası yaşamın ilk haftasında uygulanan propofolün nörodejenerasyona ve apoptozise neden olduğu ifade edilmiştir (Yu ve ark. 2013).

Sinir sistemi ve beyin gelişimi nöral krest kökenlidir (Kayalı ve ark. 1992). Diş ve çene yüz dokularının gelişimi de nöral krestten kaynak almaktadır. Propofolün aynı kökenden gelişen dokular üzerine etkileri hakkında yeterli bir bilgi bulunmamaktadır.

Nöral krest hücreleri, kafa-yüz bölgesindeki tüm dokuların oluşumuna katkı sağlar. Diş gelişimi ve ağız- yüz dokularının gelişimi de nöral krest kökenlidir. Nöral krest hücrelerin göçündeki aksamalar veya çeşitli etkenler tarafından mutasyona uğraması ve farklılaşması, çeşitli diş anomalilerine neden olabilir. Bunlar konum, şekil, hacim ve sayı anomalileri olarak gruplandırılırlar (Berke ve Keklikoğlu 2010).

İnsanlarda intrauterin gelişimin 6.haftasında, gebeliğin 37. gününde her iki çenede at nalı şeklinde primer epitelyal bantların ortaya çıkmasıyla diş gelişimi başlar. İnsanlarda üçüncü molar dişlerin gelişimi doğum sonrasında 4.-5. yaş döneminde başlamaktadır (Özbek 2012). Sıçanlarda üçüncü molar dişin gelişimi doğum ve postnatal 4. gün arasında başlamakta ve ortalama olarak 42. günde sürme gerçekleşmektedir (Silvestri 2004). Diş gelişim döneminde alınan bazı ilaçlar; tetrasiklin ve tetrasiklin türevi antibiyotikler, antiepileptik ilaçlar, kemoterapötikler,

çeşitli kimyasallar, gelişmekte olan dişler üzerinde zararlı etkiler meydana getirebilmektedir (Kılınç 2013, Jacobsen 2014, Cross 2016).

Bu çalışmada diş gelişim döneminde uygulanacak sedatif, hipnotik ve anestezi bir ajan olan propofolün, gelişmekte olan dişler üzerindeki potansiyel etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda hayvan deneyi modeli kullanılmıştır. Sıçanlar üzerinde diş gelişim döneminde farklı dozlarda propofol ile farklı derinliklerde sedasyon ve genel anestezi sağlanmış ve deney sonunda elde edilen örnekler histolojik ve radyolojik olarak incelenerek propofole bağlı anomali varlığı araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sedasyon

Farmakolojik sedasyon bilinç düzeyinde bilişte, motor koordinasyonda, kaygı derecesinde ve fizyolojik parametrelerde değişikliklere yol açan bir ajan ya da ajan kombinasyonlarının uygulanmasıyla oluşur. Bu değişiklikler kullanılan ilaca, doza, uygulanış yoluna ve kişilerin ajan veya ajanlara olan duyarlılığına bağlıdır. Kişiler arasındaki farklılıklar nedeniyle optimum güvenlik ve olumlu sonuçlar açısından klinik sedasyonu işlemi, sedasyonu uygulayan uzman hekimin özel bilgi sahibi olmasını, eğitilmiş olmasını, sedasyon prensiplerini düzenli uyguluyor olmasını ve hasta yönlendirmesini bilmesini gerektirir. Sedasyon belli ilaçlarla veya bunların dozlarıyla değil, hastanın verdiği tepkilerle tanımlanmaktadır. Bu nedenle hekimin güvenli bir sonuç açısından sedasyonda istenmeyen düzeylere ve düzey değişikliklerine uygun müdahalede bulunabilmesi gereklidir. Sedasyon uygulamasını farklı derinlikleri şu şekilde açıklayabilir (AAPD 2015, ASA 2002):

2.1.1. Minimal Sedasyon (Anksiyoliz)

Hastanın sözel uyarılara normal olarak tepki verdiği ilaçla indüklenmiş bir durumdur. Bilişsel fonksiyon ve koordinasyon bir seviyeye kadar

etkilenebilse de, solunum ve kardiyovasküler fonksiyonlar etkilenmemiştir (ASA 2002).

2.1.2. Orta Düzey Sedasyon (Bilinçli Sedasyon)

Tek başına bir sözel uyararla ya da buna eşlik eden hafif bir dokunsal uyarıyla, hastanın maksatlı olarak tepki verdiği, ilaçla indüklenmiş bilinçte baskılanma durumudur. Yaşlı hastalar için bu düzeyde bir sedasyon interaktif bir durumken, daha genç hastalarda yaşla uyumlu davranışlar olmakta ve beklenmektedir (örn. ağlama). Bu düzeydeki bir sedasyonda, normalde ağırlı bir uyarana verilecek olan geri çekme refleksi hafiflemektedir. Bu düzeyde spontan solunum devam ettiğinden, hastada hava yolunun açılmasına gerek yoktur. Kardiyovasküler fonksiyon genellikle etkilenmemektedir (ASA 2002, AAPD 2015).

2.1.3. Derin Sedasyon

Hastanın kolay uyarılamadığı, ancak tekrarlanan sözel ya da ağırlı uyarılara cevap verebildiği ilaçla indüklenmiş bilinçte baskılanma durumudur. Hastanın solunum fonksiyonlarını bağımsız bir şekilde sürdürmesi mümkün olmayabilir. Spontan solunum etkilenebilir ve hastalar hava yolunun düzenlenmesine gereksinim duyabilirler. Kardiyovasküler fonksiyon genellikle etkilenmemektedir. Derin sedasyonun düzeyi ve riskleri genel anestezininkilerden ayırt edilemeyebilir (ASA 2002, AAPD 2015).

2.1.4. Sedasyon Uygulama Yöntemleri (Malamed 2003, Avery 2011, Nancy 2013)

- i. İnhalasyon Sedasyonu
 - Nitroz oksit oksijen (N_2O/O_2) sedasyonu
- ii. Enteral Sedasyon

- Oral sedasyon
- Rektal sedasyon

iii. Parenteral sedasyon

- İntranazal sedasyon
- Sublingual sedasyon
- İntramuskuler sedasyon
- İntravenöz sedasyon

Bilinçli sedasyon inhalasyon, oral, rektal, intramuskuler, intravenöz, sublingual, intranazal veya submukozal gibi birçok yoldan yapılan uygulamalar ile sağlanabilir. Hastaya, uygulanan ajanın dozuna veya ajanların kombinasyonuna bağlı olarak herhangi bir yol sedasyonun tüm seviyeleri için yeterli potansiyele sahiptir (Ay 2000).

2.1.4.1. İnhalasyon Sedasyonu

İnhalasyon sedasyonu güvenilir bir sedasyon uygulama yoludur. Nitröz oksit (N_2O) ilk kez 1844 yılında diş hekimi Horace Wells tarafından diş çekimi amacıyla kullanılmıştır (Laird 1990, Avery 2011, Nancy 2013).

Wilson'un AAPD üyelerinden 1758 hekim ile yaptığı çalışmaya göre çocuk diş hekimlerinin %89'u davranış yönlendirme tekniklerine ek olarak relatif analjezi terimi ile de ifade edilen N_2O/O_2 sedasyonunu kullanmaktadır (Wilson 1996).

N_2O 'e alternatif olarak denenen izofluran, sevofluran ve serofluran'dan da çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Parbrook 1987).

N_2O/O_2 sedasyon yöntemini uygulamak için birçok cihaz mevcuttur. Hastaya, N_2O ve O_2 inhalasyon sedasyonu sağlayan cihazlar oldukça basit yapıdadır. İnhalasyon cihazı, sürekli gaz akımı sağlayan üniteden ve hastaya bu gazların iletimi için gereken aygıtlardan oluşmaktadır. Bu cihazlar genel anestezi sırasında devamlı gaz akışı sağlayan cihazların bir modifikasyonudur (Mathewson 1995, Malamed 2003). Günümüzde, N_2O/O_2 inhalasyon sedasyonu sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılan

cihazlar bir nazal maske yardımıyla, değişebilen yüzdede N₂O ve O₂'nin hastaya verilmesini sağlar (Girdler 1998).

2.1.4.2. Enteral Sedasyon

2.1.4.2.1. Oral Sedasyon

Oral sedasyon, çok uzun dönemden beri, yaygın olarak kullanılan bir sedasyon yöntemidir (Braham 1993, Malamed 2003). Genellikle en kolay, en güvenli, en ekonomik ve en uygun yoldur. Herhangi bir enjektör uygulaması ve özel eğitim gerektirmez. Oral uygulamaların dezavantajı hasta rızasını gerektirmesi ve ilaç uygulamalarının ardından etkisinin ortaya çıkması için zaman gerektirmesidir (Braham 1993).

Genellikle kullanılan oral sedatif ajanlar anksiyolitikler, barbitüratlar, narkotikler ve antihistaminiklerdir (Torres-Pérez 2007).

2.1.4.2.2. Rektal Sedasyon

Rektal uygulamaların avantajı: kusma riski yoktur, en doğru ve en kontrollü ilaç absorpsiyonunu sağlar ve enjeksiyon uygulamasına gerek yoktur. Buna rağmen çok sık tercih edilen bir yöntem değildir (Braham 1993). Rektal yoldan verilen ilaç dozunun titre edilememesi, biyogeçerliliğindeki tutarsızlıklar, kısmi ilk geçiş etkisinin gözlenmesi, mukozaya iritasyonunun gözlenebilmesi ve yöntemin uygunsuz algılanması, bu yöntemin dezavantajlarından (Haas 1999).

2.1.4.3. Parenteral Sedasyon

2.1.4.3.1. İntranazal Sedasyon

İntranazal sedasyon uygulamaları yeni bir yöntem olmakla beraber gün geçtikçe popüler hale gelmektedir (Karl ve ark 1992). Burun içi mukozaya topikal olarak uygulama sonucu hızlı emilimi ve hızlı etki başlangıcının gözlemlendiği bir yöntemdir. Ancak bu etkinlik, uygulamadaki

rahatsızlık hissi, kişiler arası emilim farklılıklarının gözlenmesi ve mukoza hasarı oluşturuucu potansiyeli nedeniyle gölgelenmektedir (Haas 1999, Özen 2005).

2.1.4.3.2. Sublingual Sedasyon

Bu yöntem dil altından emilebilme özelliği olan ilaçlarla sınırlıdır. Oral yöntemle aynı prensipte işlev görmesine karşın, dil altından daha hızlı emilmesi ve karaciğerden ilk geçiş etkisi göstermemesi bakımından farklılık gösterir. Bu nedenle dil altı yöntemle verilecek ilaçlar için doz ayarlaması gerektirmektedir. Etki başlangıcı ise oral yönteme oranla daha hızlı olmaktadır. (Haas 1999).

2.1.4.3.3. İntramusküler Sedasyon

Diş hekimliğinde uygulanan dört ana sedasyon yöntemi (oral, intramusküler, inhalasyon ve intravenöz) arasında intramusküler yol az tercih edilen bir yoldur. Özellikle çok küçük çocuklarda, kooperasyon sağlanamadığı durumlarda uygulanan bir yöntemdir (Nathan 1995, Malamed 2003).

2.1.4.3.4. İntravenöz Sedasyon

En etkin, kesin ve kontrollü yöntemdir (Braham 1993). İntravenöz sedasyon uygulamasının orta düzey ve derin sedasyon yöntemlerinde hastanın memnuniyet olasılığını arttırdığı ve yan etki şikayetlerinin de daha az görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle bu yöntemi uygulayan hekimlerin dolaşım ve solunum sistemi üzerinde bir sıkıntı oluşturmaması şartıyla intravenöz uygulamaları tercih etmeye devam ettiği bildirilmiştir. Sedasyon intravenöz yolla başlatılmasa bile ilk etki görüldükten sonra intravenöz yolun açılması gerekli olabilecek diğer ilaçların daha kolay uygulanmasına izin verebilmektedir (ASA 2002).

Bu yöntemler dışında submüköz ve transdermal sedasyon yöntemleri de bulunmaktadır (Haas 1999, Malamed 2003).

2.2. Genel Anestezi

Hastanın ağırlı uyaranla dahi uyarılabilirliğinin olmadığı ilaçla indüklenen bilinç kaybı durumudur. Solunum fonksiyonun bağımsız olarak sağlanması sıklıkla bozulmuştur. Hastalar çoğunlukla bir hava yoluna ihtiyaç duymakta ve baskılanmış spontan solunum veya ilaçla indüklenmiş nöromüsküler işlev baskılanmasına bağlı olarak pozitif basınçlı yapay solunuma ihtiyaç duyabilmektedir. Kardiyovasküler fonksiyon değişmiş olabilir (ASA 2002).

	Minimal Sedasyon (Anksiyoliz)	Orta Düzey (Bilinçli) Sedasyon	Derin Sedasyon	Genel Anestezi
Uyarılabilirlik	Sözel uyarana normal yanıt	Sözel veya dokunsal uyarana yanıt	Tekrarlayan sözel uyarana veya ağırlı uyarana yanıt	Ağırlı uyaranla dahi yanıt yok
Havayolu	Etkilenmez	Destek gerekmez	Destek gerekebilir	Destek gerekir
Spontan Solunum	Etkilenmez	Yeterli	Yetersiz olabilir	Yetersiz
Kardiyovasküler fonksiyon	Etkilenmez	Genellikle etkilenmez	Genellikle etkilenmez	Etkilenebilir

Tablo 2-1: Farklı derinliklerde sedasyon ve genel anestezi süresince ortaya çıkan bulgular

2.2.1. Genel Anestezi Uygulama Yöntemleri

Genel Anestezi, uygulama yönünden 3 safhaya ayrılmaktadır (Kayhan 1997):

- i. İndüksiyon
- ii. İdame
- iii. Uyanma

2.2.1.1. İndüksiyon Safhası

Anestezinin başlatılmasıdır. Mümkün olduğunca hasta için en rahat şekilde yapılmalıdır. Bu amaçla indüksiyon öncesi premedikasyon uygulaması da yapılabilmektedir. Premedikasyon, indüksiyon işleminden önce operasyona hazırlanan hastanın;

- Korku ve heyecanının giderilmesi, hafif uyku hali sağlanması,
- Ağız içi ve trakeo-bronşiyal sekresyonlarının azaltılması,
- Arzu edilmeyen parasempatik aktivitesinin ve reflekslerin ortadan kaldırılması,
- Anestezi indüksiyonunun kolaylaştırılması,
- Amnezi sağlanması,
- Bulantı ve kusma olasılığının en aza indirilmesi,
- Anestezik ilaçların daha az dozda kullanılmaları ile yan etkilerinin azaltılması ve tasarruf sağlanması,
- Sakin bir uyanma sağlanması,
- Mide sıvı miktarının azaltılması ve pH' nın yükseltilmesi,
- Alerjik reaksiyonların önlenmesi amaçlarıyla uygulanmaktadır (Önçağ 1994,Kayhan 1997).

Anestezi indüksiyonu çeşitli şekillerde yapılmaktadır:

İntravenöz indüksiyon; en yaygın uygulama yöntemidir. Bu amaçla kısa etkili barbitüratlar, opioidler, benzodiazepinler, fensiklidinler, etomidat ve propofol kullanılmaktadır. Bu uygulamanın alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar gibi dezavantajları vardır.

İnhalasyon indüksiyonu; küçük çocuklar ve damar yolunun zor bulunduğu hastalarda endikedir. Bu yöntemin soluk tutma, laringeal spazm ve tükürük sekresyonlarında artma gibi dezavantajları bulunmaktadır.

İntramusküler indüksiyon; çocuk hastalarda damar yolu bulmanın zor olduğu durumlarda kullanılabilir bir yöntemdir. Bu yöntem uygulanırken hava yolunun güvenliğinden emin olunmalıdır.

Rektal indüksiyon; çok nadir kullanılan bir yöntemdir. Çocuklarda anestezi öncesi premedikasyon amacıyla ya da kısa süreli girişimlerde sedasyon sağlamak amacı ile de kullanılmaktadır (Kayhan 1997).

Bu yöntemler arasından daha sıklıkla inhalasyon yolu veya intravenöz yol tercih edilmektedir. İntramusküler, oral, rektal ve transdermal yollar da alternatif uygulama yöntemleri olarak kabul edilmekle birlikte bu yöntemler çoğunlukla premedikasyonda ve anesteziye yardımcı ilaçların uygulanmasında kullanılmaktadır (Rosenberg 1991, Kayhan 1997).

2.2.1.2. İdame Safhası

İndüksiyondan sonra anestezinin işlem süresince ve bu işlemin gerektirdiği derinlikte, belirli bir düzeyde sürdürüldüğü safhadır. Genellikle inhalasyon yöntemi veya iv anestezik infüzyonu uygulanarak sağlanmaktadır (Kayhan 1997).

2.2.1.3. Uyanma Safhası

Anestezinin sonlandırılma safhasıdır. Bu safha kullanılan yönteme göre farklılık göstermektedir. Cerrahi girişimin sonunda kullanılan ajan kesilir, bu andan itibaren uyanma safhası başlamaktadır. Kullanılan ajan ve yönteme göre hastalar değişen sürelerde hava yolu açıklığını koruyabilecek duruma gelmektedirler (Kayhan 1997).

2.2.2. Genel Anesteziye Kullanılan Ajanların Sınıflaması

Genel anestezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılan ajanların sınıflaması şu şekilde yapılabilir (Lemke 2013):

1. İnhalasyon yoluyla uygulanan ajanlar

- Halotan
- Enfluran
- Isofluran
- Desfluran
- Metoksifluran
- Trikloroetilen
- Etilklorid
- Eter
- Kloroform
- Nitroz oksit

2. İntravenöz yolla uygulanan ajanlar

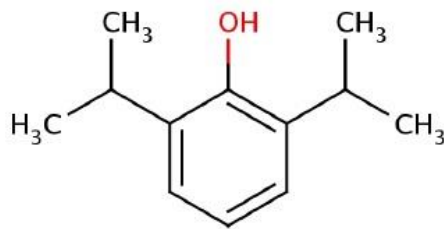
- a) Barbitüratlar
- b) Opioidler
- c) Benzodiazepinler
- d) Fensiklidinler
- e) Etomidat
- f) Propofol

2.3. Propofol

Propofol, günümüzde sıklıkla tercih edilen, anestezi indüksiyonu ve idamesi amacıyla veya mekanik ventilasyon yoluyla sürekli sedasyon sağlamak için kullanılan, etki süresi kısa, intravenöz sedatif hipnotik bir anestezi ajanıdır. Diğer hipnotik maddelerle yapısal benzerliği olmayan, çabuk ve güvenilir hipnoz oluşturan, gama amino butirik asit (GABA) reseptörleri üzerinden etkili olan bir ajandır. Hızlı indüksiyon sağlaması, etki süresinin kısa olması, toksik metabolitlere dönüşmemesi ve birikim yapmaması gibi özellikleri ile de etkili bir anestezik ajan olduğu kanıtlanmıştır (Kay 1986). İlk defa Kay ve Rolly tarafından 1977’de hızlı etki gösteren bir intravenöz anestezi ajanı olarak tanımlanmış ve Cremophor EL içindeki solüsyonu kullanılmıştır. Ancak histamin deşarjı ile anafilaktik reaksiyon oluşturma oranı yüksek olduğundan ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır. 1983’te Adam ve arkadaşları, bugün kullanılan emülsiyonu üretmişlerdir. Terapötik dozdaki propofolün intravenöz enjeksiyonu, minimal eksitasyonla birlikte, genellikle enjeksiyon başlangıcını izleyen 40 saniye (kol-beyin dolaşım süresi) içerisinde ortaya çıkan, çabuk ve rahat hipnoz sağlar. Çabuk etki eden diğer intravenöz anestezikler gibi kan-beyin eşitliğinin yarılanma süresi, 1-3 dakikadır ve bu sayede hızla anestezi indüksiyonu sağlanır (Sebel ve Lowdon 1989, Kesriklioğlu 2006).

2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı; 2,6 diizpropilfenol, 2,6 1-metiletil fenoldür (Pişkin 2009). Açık formülü şekil 1’de gösterilmiştir. Kimyasal açıdan barbitürat, steroid ya da öjenol gibi aromatik ajanlara benzemeyen, alkil fenol kategorisinden bir ajandır. Alkil fenol derivativesi olduğundan suda erimez (Clarke 1997).



Şekil 2-1: Propofolün kimyasal formülü

pH'sı 6-8.5; sudaki pKa'sı 11 dir. Oda sıcaklığında kokusuz, beyaz, sıvı formdadır. %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 yumurta lesitini ve izotonik sıvı içeren, süt beyazı görünümlü %1'lik emülsiyonu izotoniktir, tek kullanımlıktır, açıldıktan sonra herhangi bir şekilde muhafaza edilmez. Antibakteriyel koruyucu içermez bu nedenle açıldıktan birkaç saat sonra bakteriyel kontaminasyon başlar. Bakteriyel kontaminasyonda çok iyi bir besi yeri olması gibi önemli bir dezavantajı vardır (Sebel ve Lowdon 1989, Dutta 1997, Perkowski 2006).

İlaç 25°C'nin altında, donmayacak şekilde saklanmalı, ampuller kullanmadan önce çalkalanmalıdır. Oda sıcaklığında stabil ve ışığa duyarlı olduğu bildirilmiştir. 50 ve 100 ml'lik formları piyasada mevcuttur. Gerekli görülürse %5 dekstrozun sudaki solüsyonu ile dilüe edilebilmektedir (Briggs ve ark 1981, McLeod ve Bohemier 1985).



Şekil 2-2: %1'lik Propofol® Solüsyonu

2.3.2. Farmakokinetik Özellikleri

Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, ağırlık, daha önceden var olan sistemik hastalıklar ve kullanılan ilaçlardan etkilenmektedir. Propofol kendi klirensini hepatik kan akımını azaltarak, kompartımanlar arası klirensini de kardiyak output üzerindeki etkileriyle değiştirebilmektedir. Artmış kardiyak output propofolün plazma konsantrasyonunu düşürmektedir (Tüzüner ve ark 2010).

Kadınlarda daha büyük dağılım hacmi ve klirens söz konusu iken eliminasyon yarılanma ömrü bakımından erkek ve kadın arasında fark yoktur. Yaşlılarda klirens hızları daha düşüktür. Çocuklar daha büyük santral kompartıman hacmine sahiptirler ve

klirensleri hızlıdır. Üç yaşından büyük çocuklarda volüm ve klirens ağırlıkla korele edilebilirken 3 yaşından küçük çocuklarda vücut ağırlıklarıyla orantısal bir farmakokinetik göstermekle birlikte, büyük çocuklarla kıyaslandıklarında daha fazla santral kompartımana ve klirensine sahiptirler. Dolayısıyla bu yaş grubunda daha fazla doz gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Hepatik hastalıklarda propofolün kararlı durum ve santral kompartıman volümleri artar, klirens değişmez fakat eliminasyon yarılanma ömrü uzar. Renal hastalıklarda ise propofolün farmakokinetiği değişmemektedir (Tüzüner 2010).

Propofol ileri derecede lipofiliktir ve %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır (Servin ve ark 1988). İntravenöz bolus verilmesinden sonra plazma düzeyleri, ilacın hızla dokulara dağılması (yarı ömrü 2-4 dakika) ve vücuttan hızla uzaklaştırılması (eliminasyon yarı ömrü 30-60 dakika) sonucu hızla azalır. Bu azalmanın yaklaşık yarısından ilacın vücutta dağılması sorumludur.

Propofolün metabolizması oldukça hızlı olup 30 dakika içinde %80 oranında metabolitlerine dönüşür. İntravenöz verilen dozun yalnızca %20'si kanda değişmeden kalır. Çocuklardaki metabolizması ise daha hızlıdır. Propofol, karaciğerde inaktif glukronid veya sülfatlara metabolize olur. Metabolitlerin bilinen farmakolojik aktivitesi yoktur. Bu ürünlerin %98'i idrarla, %2'si feçesle atılır (Valtonen ve ark 1989). Propofolün vücut klirensinin, hepatik kan akımı değerlerinin üzerinde olması, ekstra hepatik mekanizmalarında metabolik klirensine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Sampson ve ark 1988). Hızlı metabolizma ve yüksek klirens oranı çabuk uyanmayı açıklamaktadır.

2.3.3. Etki Mekanizması

Propofol primer olarak hipnotik etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, barbitüratlara benzer şekilde Gama amino butirik asit (GABA)'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Klor (Cl) kanallarının aktivasyonu ile GABA'nın alt ünitesi olan β -1 fonksiyonunu ve inhibitör sinaptik aktivasyonu arttırdığı ileri sürülmektedir. Propofolün ayrıca, fenol deriveleri ve

lokal anestezikler gibi Sodyum (Na) kanal bloğu yaptığı ve Potasyum (K) kanal bloğu etkisi ile vazodilatasyona neden olabileceği bildirilmektedir.

Propofol ile oluşan uyku süresinin; α_1 adrenoreseptör antagonistlerle kısaldığı, α_2 agonistlerle ise uzadığı belirtilmekte ve propofol ile oluşan uykuda, santral sinir sisteminde nöroepinefrojenik nöronal aktivitenin sorumlu olabileceği belirtilmektedir (Aun 1999, Kushikata ve ark 2002).

2.3.4. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol hipnotik etki gösteren bir ajandır. Bu etki γ -aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörlerinin β -alt ünitesine bağlanarak, GABA-bağımlı klor akımını potansiyalize etmesi ve bu şekilde artmış repolarizasyon sağlaması ile gerçekleşir (Cechetto ve ark 2001).

Sedatif etki hipokampustaki GABA-A reseptörlerini etkileyip burada ve prefrontal kortekste asetilkolin salınımını engelleyerek oluşturur. Propofolün sedatif etkisi üzerinde α_2 -adrenoreseptör sisteminin de dolaylı bir rolünün var olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda propofol, glutamat reseptörünün N-metil D- aspartat (NMDA) alt tipinin geniş çaplı inhibisyonundan da sorumludur. MSS fonksiyonlarında doza bağlı depresyon meydana getirir. Hipnoz 2 mg/kg doz ile hızlı bir şekilde başlar. 40 saniyede (kol-beyin dolaşımı süresinde) etki meydana gelir. Amnezi için gereken minimum doz 2 mg/kg/sa'tır. Daha düşük dozlarda operasyonda farkındalık bildirilmiştir (Sebel ve ark 1989).

Bazı çalışmalar spinal korddaki nöronlar üzerinde de depresan etkisi olduğunu göstermektedir. Propofol analjezik değildir, ancak subhipnotik dozlarda, nöropatik ağrının olmasa da santral ağrının tanı ve tedavisinde kullanılabilir (Cechetto ve ark 2001).

Propofolün, GABA reseptörleri üzerinden area postrema'da serotonin seviyelerini düşürmek suretiyle antiemetik etkinliği de vardır (Cechetto ve ark 2001).

Propofol, intrakranial basıncı, serebral kan akımını ve serebral oksijenlenme hızını azaltır. EEG aktivitesi deprese olur. Uygulamayı takiben tonik-klonik nöbetlere benzer hareketler ve spontan gelişen hareketler gözlenebilir. Daha önceden hiç nöbet

geçirmemiş hastalarda propofol anestezisinden sonra meydana gelen epileptik nöbetler rapor edilmiştir (Stephan ve Sonntag 1987, Shearer 1990, Daniel 2006).

Propofol'un epileptik EEG aktivitesi üzerindeki etkinliği şüphelidir. Doza bağımlı antiepileptik etki gösterdiğini belirten çalışmalar var olduğu gibi, grandmal nöbetlerle birliktelik gösterdiği ve epileptojenik odağın bulunması amacıyla kullanıldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Hodkinson ve ark 1987, Amorim ve ark 1995, Ergun ve ark 2002). İndüksiyon esnasında gözlenen miyoklonik hareketler ise EEG üzerindeki artmış δ dalgaları ile ilişkilidir (Hader ve ark 1992).

2.3.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Propofol uygulamasından sonra ilk görülen solunumsal değişiklik geçici apneyle beraber tidal volümdeki düşmedir. Apne süresi genellikle 60 saniye ve daha az olmasına rağmen 3 dakikaya kadar uzayabilir (Goodman ve ark 1985). Uygulama dozuna, uygulama hızına ve ek premedikasyona bağlı olarak propofolün indüksiyonundan sonra apne gelişim insidansı %25-30'dur (Reves ve Lubarsky 1994, Miller 2005). Karbondioksit karşı oluşan solunumsal yanıt propofol infüzyonu sırasında azalır. Propofolün idame infüzyonları yapılırken arteriyel karbondioksit basıncı artar. Hipoksiye karşı solunumsal yanıtı baskılar (Tüzüner 2010).

Propofolün subhipnotik dozları dahi faringeal motor disfonksiyon ve üst havayollarında kollaps oluşturabilmektedir. Bu nedenle propofol verilen hastaların oksijenizasyonunun yeterli olup olmadığı mutlaka izlenmelidir (David ve Longnecker 2007, Brunton 2009).

2.3.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir (Collins 1983). Özellikle hızlı enjeksiyonla normal dozdaki tiyopental hipotansiyon, dolaşım kollapsı, hatta kardiyak arreste neden olabilir. Bu nedenle 30–45 saniye en uygun enjeksiyon süresidir (Kayhan 2004, Morgan 2004).

Yapılan deneysel çalışmalarda düşük dozda, santral venöz basınç ve sistemik vasküler dirençte bir değişikliğe neden olmadığı, ancak doz arttırıldıkça direkt

vazodilatatör etki ile kalbe dönen kan miktarı ve kardiyak outputta azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Goodchild 1989).

Propofol infüzyonu, hem miyokardiyal kan akımını hem de miyokardiyal oksijen tüketimini bariz bir şekilde azaltır. Böylece oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengenin korunması sağlanır. Atım hacminde, kardiyak indekste, sistemik vasküler rezistansta azalma meydana getirerek sol kalbin işini önemli derecede azaltır. Anestezi indüksiyonunda görülen hipotansiyon, dozun ayarlanması ile minimize edilebilir (Russell ve ark 1989).

2.3.7. Diğer Etkileri

Propofolün karaciğer üzerine etkisi çok az olmakla birlikte, böbrek fonksiyonlarına etkisi yoktur. Gastrointestinal motilite üzerine etkisi yoktur (Esener 1991).

Malign hipertermi gelişme ihtimali mevcut olan hastalarda tercih edilebilir bir ajandır. Porfirialı hastalarda kullanımı uygundur (Laxenaire ve ark 1992).

Mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olanıdır. Hızlı hepatik metabolizma ve eliminasyona bağlı olarak derlenme hızlıdır. Bulantı, kusma, öksürük, laringospazm, bronkospazm görülme sıklığı azdır. Ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı azdır. Erken mobilizasyon önemli bir özelliğidir (Sebel ve Lowdon 1989, Kay 1988).

Tek doz enjeksiyonun veya uzun süreli infüzyonun kortikosteroid sentezi üzerine etkisi yoktur ve ACTH'ye verilen yanıtı da etkilemez (Torn ve ark 1994).

Propofol kaynaklı anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar genellikle allerjik hikayesi olan hastalarda gözlenmiştir. Çoklu ilaç allerjisi olan hastalarda, propofol daha dikkatli kullanılmalıdır (Skoutelis ve ark 1994).

Düşük dozlarda belirgin antiemetik etkinliği vardır (Miller 2005).

2.3.8. Yan Etkileri

Propofol kullanımı, enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme, hıçkırık, derlenme sonrası bulantı kusma, anksiyete, konfüzyon, öfori, depresyon ve tromboflebite neden olabilir (Reves ve Lubarsky 2005, Heavner ve ark 1992, Kang 2002, Wolf ve ark 2001). Propofol enjeksiyonu sırasında gelişebilen enjeksiyon ağrısı genellikle küçük bir vene hızlı enjeksiyon yapılması ile meydana gelir. Tromboflebit ise oldukça nadir gözlenir (Hader ve ark 1992).

Propofolden birkaç dakika önce 100 µg fentanil gibi tek doz opioid kullanımı ya da iv lidokain uygulanması veya propofolün soğutulup verilmesi gibi çeşitli yöntemler ile enjeksiyon ağrısı azaltılabilir. Yanlışlıkla arter içine verildiğinde ise ağrı haricinde sekel bildirilmemiştir (Sebel ve Lowdon 1989).

2.3.9. Propofolün Beyin Gelişimi ve Nöronal Gelişim Üzerine Etkilerini İnceleyen Çalışmalar

Chen ve ark, 2016 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında 7 günlük sıçanları dört gruba ayırmışlar ve bir gruba postnatal 7.ve 8.günlerde 5 ml/kg %0.1 Dimetil sülfoksit (DMSO) ve postnatal 9. günde tek doz IP 50 mg/kg propofol, ikinci gruba postnatal 7.,8.ve 9.günlerde, 24 saat aralıklarla üç doz IP 50 mg/kg propofol uygulamışlardır. Üçüncü grupta diğer gruplardakine eşit sayıda ve hacimde IP %0.1 DMSO uygulanmış; dördüncü gruba herhangi bir deneysel prosedür gerçekleştirilmemiştir. Çalışmanın sonucunda beyin gelişimi döneminde tekrarlayan dozlarla propofole maruz kalmanın kalıcı nöronal apoptosise, nöron sayısında azalmaya, sinaptik kayıplara ve bunlara bağlı olarak uzun dönemde bilişsel bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Tek doz propofol uygulanmasına bağlı olarak nöronal apoptosis ve nöron sayısında azalma saptanmıştır (Chen ve ark 2016).

Li ve ark, 2016 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında 7 günlük fareleri rastgele 3 gruba ayırmışlar ve birinci gruba 2,5 mg/kg IP propofol, ikinci gruba 5 mg/kg propofol ve kontrol grubuna serum fizyolojik uygulamışlar ve fareleri 10 haftalık olana kadar izlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda gerçekleştirilen histolojik analizlerde

propofolün yenidoğan farelerin beyinde nöronal dejenerasyona ve apoptozise yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca hayvanlar sakrifiye edilmeden önce yapılan davranış modeli incelemelerinde propofol uygulanan farelerin kontrol grubuna göre öğrenme hızının daha düşük olduğu ve daha zayıf hafızaya sahip oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Propofole bağlı nöronal kayıpların uzun dönemde bilişsel bozukluklara yol açabileceği bildirilmiştir (Li ve ark 2016).

Tan ve ark, 2014 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında doğum sonrası 4., 5. veya 6. günde yenidoğan sıçanlar gruplara ayrılmış, ilk gruba 1.82 mg/kg bumetanide uygulamasından 15 dk sonra toplam 5 saat süresiyle olmak üzere ilk 1 saat için 40 mg/kg propofol, sonraki her saat için 20 mg/kg propofol uygulanmıştır. İkinci gruba 0.2 mg/kg kortikosteron uygulamasının ardından serum fizyolojik uygulanmıştır. Tüm enjeksiyonlar IP yolla gerçekleştirilmiştir. Kontrol gruplarında ya yalnızca serum fizyolojik ya da propofolün yardımcı maddelerinden oluşan lipid solüsyonu uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda erken dönemde uygulanan propofolün beyin hipokampal nöronların sinaptik aktivitelerinin değişmesine yol açtığı bildirilmiştir (Tan ve ark 2016).

Li ve ark, 2014 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında gebe sıçanlara propofol uygulayarak doğacak yavruların fiziksel gelişimlerinin, nörolojik refleks gelişiminin ve motor becerilerin etkilenme durumunu araştırmışlardır. Gebeliğin 18. gününde 1. gruba 1 saat süre ile propofol infüzyonu (toplam doz 9-10 mg), 2. gruba 2 saat süre ile propofol infüzyonu (toplam doz 19-20 mg) ve 3. gruba 2 saat süre ile serum fizyolojik infüzyonu gerçekleştirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, propofol uygulanan gruplarda vücut ve beyin ağırlığının daha düşük ölçüldüğü, ilk göz açma zamanında gecikme görüldüğü, bazı nörolojik reflekslerin daha zayıf olarak ölçüldüğü belirtilmiştir. Fiziksel gelişimler gözlemlenirken kesici dişlerin sürme durumları da karşılaştırılmış ancak gruplar arası bir farklılık saptanmamıştır (Li ve ark 2014).

Yu ve ark, 2013 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yenidoğan sıçanlara propofol uygulayarak nöronal gelişimin, beyin gelişiminin ve davranışsal aktivitenin

etkilenme durumunu araştırmışlardır. 1. grupta sıçanlara doğum sonrası 7. ve 13. günler arasında tekrarlayan seferlerde IP 75 mg/kg; 2. grupta doğum sonrası 7. günde tek doz IP 75 mg/kg propofol, kontrol grubunda ise IP 7.5 ml/kg serum fizyolojik uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda sıçanların propofole maruz kalması sonucu hipokampusta CA1 bölgesinde apoptoz meydana geldiği ve buna bağlı olarak pek çok nöron kaybının söz konusu olduğu belirtilmiştir (Yu ve ark 2013).

Karen ve ark, 2013 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında 6 günlük sıçanları iki gruba ayırmışlar, ilk gruba tekrarlayan dozlarla 3 kez IP 30 mg/kg propofol, ikinci gruba IP serum fizyolojik uygulamışlar ve propofolün beyin gelişimi üzerine etkilerini, uzun dönemde nörogelişimsel sonuçları değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, propofolün nöronal gelişim, sinaptik esneklik ve nöronal sağkalım için çok önemli olan endojen nörotrofinleri baskılayarak apoptotik nörodejenerasyona yol açtığı bildirilmiştir (Karen ve ark 2013).

2.4. Sinir Sisteminin Gelişimi

Korda dorsalisin indüksiyonu sonucunda gelişimin 17. gününde ektodermden bir kalınlaşma olur. Ektodermin kalınlaşan bu kısmına *Nöral Plak* adı verilir.

Nöral plağın gelişimi sonunda özellikle yan kısımları kalınlaşıp yükselir ve nöral kabartıları yapar. Bu şekilde nöral plakta gelişimin 18. gününde bir oluk; *Nöral Oluk* ortaya çıkar. Yan kısımların birleşmesiyle de bu oluk bir kanal halini alır. Bu şekilde de *Nöral Kanal* gelişmiş olur.

İnsanda 18 günlük embriyoda nöral oluğu görmek mümkündür. Bu dönemde embriyonun kraniyal tarafı henüz nöral plak durumundadır. Nöral plak, nöral oluk ve nöral kanal aşamaları embriyonun farklı bölgelerinde aynı zamanda gözlenebilir.

Nöral kanal başlangıçta ektoderm ile temastadır. Gelişim ilerledikçe ektodermden tamamen ayrılıp serbest bir hale geçer. Nöral kanal ile ektodermin temasta olduğu yerlerden bir hücre göçü olur. Nöral kanalın iki tarafında toplanan bu hücrelere *Nöral Krista* adı verilir.

Mezensefalondan en kaudal somitlere kadar nöral kanal boyunca uzanan nöral kristada genel olarak iki bölge ayırt edilir. Bunlardan ilki gelişmekte olan beyine ait olup *Crista Neuralis Cerebralis* adını alır. İkincisi ise medulla spinalisin yanında bulunan *Crista Neuralis Spinalis* 'tir.

Crista neuralis cerebralis'te oluşan hücre topluluklarının nöral kanal ile olan bağlantıları erkenden ortadan kalkar ve bu şekilde serbest duruma geçen hücreler, bu bölgede gelişmekte olan *labyrint taslağının* (iç kulak taslağı) önünde ve arkasında olmak üzere iki kısma ayrılır.

Labyrint taslağının önünde toplananlar *Crista Neuralis Preotica* 'yı yaparlar. Bunun da iki parçası vardır. Birincisi *Crista Neuralis Preotica Rostralis* adını alır ve orta beyinden (mesencephalon) ön beyine (prosencephalon) kadar uzanan bölgeyi kapsar. Buradan *Ganglion Semi-lunare Nervi Trigemini* gelişeceğinden bu bölgeye *Trigeminus Bölgesi* adı da verilir.

Crista neuralis preotica'nın ikinci parçası *Crista Neuralis Preotica Caudalis* adını alır ve metencephalondan myelencephalon bölgesine kadar uzanır. Buradan kesin olarak *Ganglion Geniculi Nervi Facialis* geliştiğinden bu bölge *Facialis Bölgesi* olarak da adlandırılır.

Crista neuralis cerebralis'e ait hücrelerden Labyrinth taslağının arkasında toplananlar *Crista Neuralis Postotica* adını alır. Buradan *Ganglion Nervi Glossopharyngicus* ile *Ganglion Nervi Vagus* gelişeceğinden bu bölgeye de *Glossopharyngicus ve Vagus Bölgesi* adı verilir.

Crista neuralis spinalis'in ilk kısmı, *crista neuralis postotica*'dan kesin olarak ayrılamaz. Burada da iki bölüm vardır. Bunlardan birincisi *Crista Neuralis Occipitalis* adını alır ve ilk üç veya dört oksipital segmente uyan kısmı oluşturur. İkinci bölge ise *Crista Neuralis Spinalis* adını alır. Buradaki hücre toplulukları gelişmekte olan segmentlere eşlik eder. Segmentler kraniyo-kaudal yönde geliştiklerinden *crista neuralis spinalis*'in ilerlemesi de bu yönde olur.

Nöral krestten, yukarıda belirtilen sinir ganglionlarından başka, bütün spinal ganglionlar, vegetatif sisteme ait ganglion hücreleri, paraganglionlar, periferik ganglionların manto veya satellit hücreleri ile periferik sinirlerin schwann hücreleri ve derinin pigment hücreleri (melanositler) gelişecektir. Buradan ayrıca mezoderm de

gelişir. Bu mezodermden baş iskeleti ve başın derisi, meninksler, branchial yayların kolları ve kıkırdakları ve odontoblastlar oluşmaktadır (Kayalı ve ark 1992).

2.5. Diş Gelişimi

Üç haftalık ve üç milimetre büyüklüğündeki embriyoda ektoderm kökenli, “stomadeum” olarak isimlendirilen ilkel ağız boşluğu oluşur (Ülgen 2000). Diş gelişimi, oral ektoderm ve kraniyal nöral krest kökenli mezenkimal hücrelerden oluşmaktadır. Nöral krest hücrelerinin, rolleri tam olarak bilinmemekle birlikte nöral boğumlardan çıkarak baş, boyun ve çene bölgesine göç ettikleri ve fonksiyonlarına başladıkları bilinmektedir. Nöral krest hücreleri, epitel hücreleri ile birlikte dişlerin gelişimine ve tükürük bezlerinin gelişimine katılırlar, aynı zamanda yüzün kemik, kıkırdak, sinir ve kaslarının formasyonunda rol oynarlar (Avery 2011, Nancy 2013).

Diş gelişimi duraksamasız bir süreç olmasına karşın başlangıç, tomurcuk, takke, çan ve olgunlaşma evreleri olarak adlandırılan ve kolay ayırt edilebilen bir dizi evre ile karakterizedir. Bunlar gelişen dişin epitelyal bölümünün şekline göre tanımlanmışlardır (Avery ve Chiego 2006; Kırzioğlu 2011).

2.5.1. Başlangıç Evresi

Altıncı haftada oral epitelyum kalınlaşır ve mezenkim içerisine invaze olarak primer epitelyal bant oluşturur. Yedinci haftada dental arkların oluşacağı bölgede, bu epitelyal bant bölünerek bukkal ve vestibular lamina ve lingualde dental laminayı oluşturur. Vestibular laminadan dişeti ve dudak, dental laminadan dental arklar şekillenir (Berkovitz ve ark 2009). Diş oluşumunun en erken morfolojik işareti gelecekte dişlerin yerleşeceği arkı belirten primer dental laminanın ortaya çıkması ile olmaktadır (Avery ve Chiego 2006; Thesleff ve Tummers 2009). Dental lamina embriyolojik hayatta, farklı zamanlarda üç farklı yoldan gelişimini sürdürmektedir (Avery ve Chiego 2006; Soydan 1993):

1-) Primer dental lamina: süt dişi mine organlarının farklılaştığı dental laminadır.

2-) Ardıl (sürekli) dental lamina: Her bir süt dişinin mine organından lingual yöne doğru oluşan uzantılardır. İleride sürekli dişlerin oluşumunu sağlayacak olan dental laminadır.

3-) Sürekli azı dental laminası: Primer dental laminanın verdiği, süt dişlerinin gerisinde, sonradan sürekli azı dişlerinin oluşumunu sağlayacak olan uzantıdır.

Sekizinci haftada dental laminada 10 küçük bölgesel kalınlaşma görülür. Bu bölgeler süt dişi tomurcuklarını oluşturur.

Süt ve daimi dentisyonda dişlerin formasyonu temelde aynı şekilde ancak farklı zamanlarda olmaktadır. Süt ve daimi diş tomurcukları aynı dental laminadan oluşmaktadırlar.

Süt dentisyonu intrauterin 6-8. hafta arasında başlar. Üçüncü molar dişler hariç, daimi dişlerin gelişimi intrauterin 20. hafta ve doğumdan sonra 10. hafta arasında gerçekleşir. Daimi molarlar intrauterin 20. hafta (birinci molar) ile beşinci yaş (üçüncü molar) arasında gelişmektedir (Nancy 2013).

2.5.2. Tomurcuk Evresi

Intrauterin 7 ila 9. haftalar arasında kalınlaşmış dental epitelin mezenkim içerisine invajine olmasıyla tomurcuk benzeri yapılar meydana gelir. Her çenede 10 tane oluşan bu diş tomurcuklarından süt dişleri gelişmektedir (Miletich 2003, Mitsiadis 2003)

2.5.3. Proliferasyon (Takke) Evresi

Epitelyal tomurcuğun konkav bir şekil almasıyla tomurcuk evresinden proliferasyon evresine geçiş başlamaktadır (Avery ve Chiego 2006; Kirzioglu 2012). Diş germi oluşumu ile sonuçlanan bu evre, gerçekte sadece başlangıç evresindeki hücrelerin daha da çoğalması ve diş tomurcuğunun genişlemesidir (Pinkham ve ark. 2009, Soydan 1993; Kirzioglu 2011). Dokuzuncu ve onuncu haftalarda tomurcuklar mezenkim içerisine doğru büyür ve dış yüzü ağız boşluğuna bakan bir kep, takke şeklini

alır. Bu evre “takke evresi” olarak adlandırılır. Kep şeklini alan epitel kitlesi içerisindeki hücreler, yerel farklılıklar göstermeye başlamakta ve bu aşamada kep şeklindeki yapıya, mine organı adı verilmektedir. Kepin tümsek olan dış yüzünü dış mine epiteli, çukur iç yüzünü ise iç mine epiteli örter.

On ikinci haftada genişleyen mine organındaki santral hücreler ikiye ayrılırlar. İnterselüler alanda glikozaminoglikanların miktarı artar. Oluşan bu yapı 'stellat retikulum' olarak adlandırılır. Dış mine epiteli küboidal kalırken, iç mine epiteli kolumnar epitel halini alır (Berkovitz ve ark., 2009).

Lateral diş bandı üzerinde farklı yönlerde doğru bir epitel çoğalması olmakta ve bu alanlarda, ilerleyen safhalarda, daimi dişler oluşmaktadır. Epitel, servikal uzantılar olarak isimlendirilen yapıları oluşturmak için büyümeye devam ederken, tomurcuğun uç kısmında, mine düğümü olarak isimlendirilen, bölünmemiş hücreler meydana gelmektedir. Mine düğümü, çeşitli transkripsiyon faktörleri ve sinyal inhibitörleri ile birlikte çok sayıda sinyal verici moleküller sentezlemekte, tüberküllerin formasyonunda ve çevre dokuların gelişiminde bir kontrol merkezi olarak fonksiyon görmektedir (Hu ve ark 2007, Bailleul-Forestier ve ark 2008). Servikal uzantılar tarafından sınırlandırılan yoğunlaşmış mezenkim dental papillayı oluştururken, servikal uzantıları ve papillayı çevreleyen dıştaki mezenkim de dental folikülü oluşturmaktadır. Folikül, sementi oluşturan sementoblastları ve aynı zamanda diş kökünü alveol kemiğine bağlayan periodontal membranı meydana getirmektedir. Kep şeklindeki yapının ortasındaki epitel hücreleri arasında, hücreler arası aralık genişlemekte ve bu bölgeye, dişin pulpa dokusuna benzemesi nedeniyle, mine pulpası adı verilmektedir (Manisalı ve Koray 1982, Nieminen 2007).

Mine düğümü organize edici rolünü tamandıktan sonra çan evresinin sonunda apoptoza uğramaktadır (Kırzioğlu 2011).

2.5.4. Çan Evresi (Histodiferansiyasyon ve Morfodiferansiyasyon)

Histodiferansiyasyon, diş germi hücrelerinin histolojik olarak değiştiği dönemi, morfodiferansiyasyon ise hücrelerin, dişin son şekil ve boyutunu meydana getirecek şekilde düzenlendiği dönemi ifade etmektedir (Pinkham ve ark. 2009). Mine organı ve

dental papilla boyutlarındaki artıştan sonra diş germi, gelişiminin çan evresine ulaşmaktadır (Avery ve Chiego 2006).

On üçüncü haftada mine organının kep biçimi derinleşerek çan şekline dönüşür. Bu evre “çan evresi” olarak adlandırılır. Bu sırada mine organını ağız epiteline bağlayan dental lamina ayrılır (Berkovitz ve ark, 2009). Çan evresi boyunca diş kronunun şekli belirlenmektedir. Ameloblastların ve odontoblastların farklılaşması ile mine ve dentin birikimi başlar.

Çan evresinde dental lamina dejenere olarak kaybolmakta, servikal loop oluşmakta ve mine organı 4 tabakaya farklılaşmaktadır (Avery ve Chiego 2006; Soydan 1993; Thesleff ve Tummers 2009).

Mine organı dıştan içe doğru; eksternal mine epiteli, stellate retikulum, stratum intermedium ve iç mine epiteli olmak üzere dört ayrı katmandan oluşur (9/Berkovitz ve ark., 2009). İç mine epitelinin altında kalan mezenkim dental papillayı, dış mine epitelini saran mezenkim ise dental folikülü oluşturur. Mine organı, dental papilla ve dental folikül ile birlikte diş germi oluşturur. Mine organından mine, dental papilladan pulpa ve dentin, dental folikülden sement, periodontal ligament ve alveol kemiği oluşacaktır (Orban ve Bhaskar, 1980; Masthan, 2010).

Çan evresinin ilerleyen aşamalarında, diş germi hızla büyümekte ve krun şekli belirgin hale gelmektedir (Thesleff ve Tummers 2009). Bu dönemde oluşan ikincil mine düğümü, epitelyal hücre agregasyonunu oluşturmakta, epitel katlanma noktalarını belirginleştirmekte ve tüberküllerin yerini belirlemektedir (Thesleff ve Juuri 2012; Thesleff ve Tummers 2009). Geç çan evresinde odontoblast ve ameloblastların değişimi kesici kenar/tüberkül tepesinden başlayarak servikal yönde olmaktadır. İç mine epitelini oluşturan hücrelerin boyu uzamakta, çekirdekleri hücrenin karşı tarafına doğru göç edecek şekilde revers polarizasyon göstererek, preameloblast olarak şekillenmektedir (Salmela 2011; Theselff ve Juuri 2012). Bu süreç esnasında dental papilla hücreleri, önce iç mine epiteli hücrelerini indüklemekte ve indüklenmiş iç mine epiteli hücreleri, dental papillanın mezenkim hücrelerinin, preodontoblastlara farklılaşmasını sağlamaktadır (Theselff ve Juuri 2012). Çekirdekleri iç mine epitelinden uzaklaşarak kutuplaşan preodontoblastlar, ameloblastların mineyi salgılamaya başlamalarından daha önce, dentini şekillendirecek odontoblast haline gelmekte ve predentin matriksini üretmektedir (Salmela 2011; Theselff ve Juuri 2012). Dentin ve ardından mine

matriksinin, ilk önce dişlerin kesici kenarları veya tüberkül tepeleri şekillenecek biçimde, birbirleri üzerinde salgılanması ile kuron şekli belirlenmektedir (Kirzioglu 2011).

Kuron oluşumu tamamlandığında kök oluşumu başlamakta; hücre çoğalması servikal bölgede ya da mine organı tabanında devam etmekte; stellat retikulum kaybolmakta ve iç mine epiteli ile dış mine epiteli birleşmektedir (Avery ve Chiego 2006; Theselff ve Juuri 2012). Bu bölgeye servikal loop denilmektedir. Servikal looptaki hücreler büyümeye devam ederek epitelyal kılıf ya da Hertwig epitel kök kılıfı (HERS) olarak adlandırılan iki sıralı hücre tabakası oluşturmaktadır (Avery ve Chiego 2006).

Kök büyümesi HERS ve diş mezenkimi arasındaki etkileşimler tarafından düzenlenmektedir. Kök gelişiminde iç taraftaki hücreler odontoblastlara değişerek kök dentininin oluşumunu sağlamaktadır. Foliküler bölgedeki mezenkimal hücreler ise sementoblastlara değişerek kök dentini ile temasa geçmekte ve sementoid denilen kalsifiye olmamış sementi salgılamaktadır (Avery ve Chiego 2006). Kök bölgesinde geriye kalan dental folikül hücreleri de diş ile alveol kemiğini bağlayan periodontal ligamanları oluşturmaktadır (Avery ve Chiego 2006; Theselff ve Juuri 2012). Sement, mine sınırından itibaren kök dentini üzerinde ara ara parçalanmış HERS yerine depolanmaktadır. Parçalanmış HERS, Malessez epitel artıklarını oluşturmakta ve kök yüzeyinde bir ağ olarak kalmaktadır (Theselff ve Juuri 2012).

2.5.5. Dentinogenezis ve Amelogenezis

Dentinogenezis

Odontoblastların dentin formasyonuna başladıkları süreç, dentinogenezis olarak adlandırılmaktadır. Dental papilla, dentin ile çevrili hale gelerek pulpa adını alır. Diş gelişiminin çan evresinde değişen odontoblastlar, pulpanın etrafını çevreleyerek dentin matriksini salgırlar. Dentinogenezis organik predentin matriksinin aşamalı olarak mineralize olduğu son derece düzenli bir süreçtir (Barron ve ark. 2008). İki fazdan oluşmaktadır (Avery ve Chiego 2006; Linde ve Goldberg 1993):

1. Kollajen matriks oluşumu
2. Hidroksiapatit kristallerinin depolanması

Kollajenöz dentin matriksi ilk depolandığında mineralize olmamakta ve bu nedenle preentin olarak adlandırılmaktadır (Avery ve Chiego 2006). Preentin, 10-40 µm kalınlığında, tip I kollajen içeren, mineralize olmamış bölge olarak tanımlanmaktadır (Barron ve ark. 2008).

Başlangıç kalsifikasyonu, dentinogenezisin ikinci fazında, yüzeydeki veziküllerde ve kollajen fibriller içinde kristaller olarak görünmektedir. Kristaller bu liflerin uzun eksenini boyunca düzenlenmekte ve büyüyüp genişleyerek preentin dentine değiştirmektedir. Dentinin birikim ve mineralizasyonu, kuron ve kökün yan bölgeleri boyunca ve mine-dentin bağlantısından başlamaktadır (Simmer ve Hu 2001). Preentinin mineralize olmasıyla ilk oluşan dentin, daha sonra oluşacak dentin dokusunu tamamen çevrelediği için *manto dentin* olarak da isimlendirilir. Bir gün önce oluşan periferik preentin mineralize olarak dentini oluştururken; pulpa sınırı boyunca preentin oluşumu günlük artışlarla devam etmektedir. Sadece pulpa sınırında kalsifiye olmamış kollajen matriks bandı bulunur. Matriks oluşum oranı, mineralizasyonu aştığından preentin tabakası her zaman bulunmaktadır (Barron ve ark. 2008). Kuron oluşumu ve sürme evreleri süresince günlük yaklaşık 4 µm dentin oluşmaktadır. Diş oklüzyona geldiğinde ve fonksiyonel olduğunda dentin depolanma oranı günlük 1 µm'den az olacak şekilde azalmaktadır (Avery ve Chiego 2006).

Dentinogenezis boyunca, odontoblastlar yeni dentin matriksi salgılayıp, kollajen lifler ve ilişkili organik maddeleri depolayarak, mine-dentin bağlantısından pulpa odasının derinlerine, merkeze doğru göç etmeye devam etmektedir (Barron ve ark. 2008). Odontoblastlar pulpaya doğru çekilirken arkalarında hücre süreçlerini bırakırlar. Bu uzayan hücre süreçleri bir tübül içine yerleşmekte (Linde ve Goldberg 1993) ve hücre uzantıları etrafında matriks oluşmaktadır (Avery ve Chiego 2006). Bu şekilde oluşan yapı dentin tübülüslerini meydana getirir ki her dentin tübülüsü içerisinde bir odontoblast uzantısı bulunur.

Amelogenezis

Mine-dentin sınırında birkaç μm dentin birikiminden sonra ameloblastlar mine depozisyonuna başlar. Çan safhasında iç mine epiteli hücreleri farklılaşarak silindirik şekle ve aktif sekretuar ameloblastlara dönüşürler. Ameloblastların sırası hücrelerin her iki tarafında proksimal ve distal kısımlarında desmozomlar (hücre-hücre atışmanı) sayesinde korunur. Hücreler mine matriksi depozisyonundan sonra mine-dentin sınırından periferik doğru hareket ederken sıraları bu yolla korunmuş olur.

Amelogenezis süresince ameloblastlar üç ana evreden geçmektedir: salgılama, geçiş ve olgunlaşma evreleri (Salmela 2015).

Salgılama Evresi: Çan evresinde iç mine epitelinin hücreleri farklılaşıp, uzamakta ve aktif salgılayıcı ameloblastlar olmaya hazır olmaktadır (Avery ve Chiego 2006; Salmela 2015; Kirzioglu 2011). Mine gelişimi için gerekli maddeler dış mine epitelindeki kan damarlarından kaynaklanmakta ve stellate retikulum'dan stratum intermediuma filtrelenmektedir. Bu maddeler daha sonra mine proteinlerinin sentezinin meydana geldiği ameloblastlara geçmektedir (Avery ve Chiego 2006). Ameloblastların değişimiyle beraber granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen matriks golgi aygıtına taşınarak hücre zarına bağlı granüllerde sıkıştırılıp paketlenmektedir. Veziküller hücrenin apikal sonuna taşınarak içeriklerini dışarı vermektedir. Böylece ameloblastlar, biyomineralizasyon başlangıcından önce, preentin matriksi üstünde, mine proteinlerini salgılamaktadır (Avery ve Chiego 2006; Simmer ve Hu 2001). İlk mine proteinin salgılanması ile birlikte matriks hemen mineralize olmaktadır (Avery ve Chiego 2006). Bazı mine proteinleri, preentine nüfuz etmekte ve odontoblastlar tarafından absorbe edilmektedir. Mine proteinlerinin salgılanmasının başlamasını takiben ameloblast hücre uzantıları, preentin yüzeyindeki düzensizlikler içine uzanmaktadır. İlk hidroksiapatit kristalleri dentin kristalleri ile birbirine kenetlenerek oluşmaktadır (Salmela 2011). Sonuçta dentin yüzeyinde oluşan prizmatik (Goldberg ve ark. 1995) ilk mine depolanması ile MDB oluşmaktadır (Avery ve Chiego 2006).

Prizmatik mine tabakası birikiminden sonra salgılayıcı ameloblastların distal uçlarında Tomes uzantıları gelişmektedir (Avery ve Chiego 2006; Salmela 2011; Simmer ve Hu 2001). Hücre gövdesi ile Tomes uzantılarının birleşiminde terminal bar aparatı denilen birleşim kompleksi ortaya çıkmakta ve bunlar bitişik hücreler arasında kontağı sağlamaktadır. Prizma ve prizmalar arası mineyi düzenleyen Tomes uzantıları,

tüm matriks depolanana kadar mine yüzeyine eğilimli olmaktadır. Mine matriksi MDB'den dış yüzeyine devam eden diziler halinde oluşturulmaktadır (Avery ve Chiego 2006). Mineral birikimi öncelikle ameloblast hücre zarına çok yakın olan mineralizasyon yüzünde ortaya çıkmaktadır. Mineralizasyon yüzü, Tomes uzantılarına yakın olduğu için gelişmekte olan mine yüzeyi girintili olmaktadır (Simmer ve Hu 2001). Mine oluşumu belli bir kalınlığa ulaştığında dış mine oluşumu sırasında Tomes uzantıları giderek incelmektedir. Dolayısıyla uzantılar arası mine ile dolu hacim, mine uzantıları aleyhinde artmaktadır. Zamanla Tomes uzantıları kaybolmakta ve son depolanan dış mine prizmasız olmaktadır (Goldberg ve ark. 1995).

Geçiş Evresi: Tam mine kalınlığı elde edildikten sonra salgısal ameloblastlar, salgıladıkları mine proteinlerini büyük oranda azaltan kısa bir geçiş evresi ile olgunlaşma aşamasına geçmektedirler (Salmela 2011; Simmer ve Hu 2001). Geçiş evresi, ameloblastların 30 günlük yaşam döngülerinde sadece 19 saatlik bir süreyi kaplamaktadır (Joseph ve ark. 1999). Ameloblastların %50'sinden fazlası geçiş ve olgunlaşma evrelerinde apoptoza uğramaktadır (Joseph ve ark. 1999; Salmela 2011). Çapları yaklaşık 4µm olan salgılayıcı ameloblastların, çapları yaklaşık 7 µm olan daha geniş tabanlı, dalgalı ve düz uçlu olgun ameloblastlara yer açmak için geçiş evresinde yok edildiği düşünülmektedir (Joseph ve ark. 1999).

Olgunlaşma Evresi: Olgunlaşma evresi minenin tüberkül tepesinde tam kalınlığına eriştiği anda, mine matriks proteinlerinin depolanmasının ardından, matriksin mineralize olması ile MDB'den başlamakta ve dış yüzeye doğru ilerlemektedir (Avery ve Chiego 2006). Olgunlaşma evresinde, mine proteinlerinin, proteinazlar tarafından uzaklaştırılması ile mine kristalleri, kaybolan organik matriks ile yer değiştirme yoluyla genişleyerek kalınlaşmaktadır. Böylece mine tabakasının sertleşmesi sağlanmaktadır (Simmer ve Hu 2001).

Ameloblastlar degrade edilen mine matriks proteinlerinin yerine kalsiyum, fosfat ve bikarbonat iyonlarını matriks içine taşıırken suyu uzaklaştırmaktadır. Minedeki mineral içeriğin artışı, bu sıvı ve protein kaybına dayanmaktadır. Bu evrede mine, ileri derecede kireçlenmiş ancak hala çok porözdür. Sonuçta ağırlıkça >%96 inorganik yapı içeren mineralize bir doku oluşmaktadır. Bu değişimin ilerlemesi çoğunlukla olgunlaşma evresinde gerçekleşmekte ancak bu son evre ile sınırlı olmamaktadır. Doğumu takiben dişlerin sürmesinden sonra bile mine mineralizasyonu devam

etmektedir (Avery ve Chiego 2006). Olgunlaşma evresinin önemli bir özelliği mine kristallerini çevreleyen sıvının pH değerinin 6'dan daha düşük ve 7,2 değerleri arasında salınımlı olmasıdır. Asit çözünürlüğüne daha yatkın olan yüksek karbonat içerikli kristaller döngünün düşük pH bölümünde seçici olarak uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle olgunlaşma evresinde nispeten asit kararsızlığı olan minerallerin aside daha dirençli apatitle yer değiştirdiği bir evrimsel süreç oluşmaktadır. Bu süreç sürmeyi takiben ağız içinde de ortaya çıkmakta ve böylece mine zamanla çürüğe daha dirençli hale gelmektedir (Simmer ve Hu 2001).

Son olarak, salgılama sonrası ameloblastlar mine organının bir kalıntısı olan Nasmyth kütikülünün oluşumuna katılmakta ve ağız mukozasının hücre akışı içinde kaybolmaktadır. Bu kütikül oluşum evresi ameloblast fonksiyonlarının korunma evresi olarak bilinmektedir (Goldberg ve ark. 1995).

2.6. Diş Gelişim Dönemi Anomalileri

Dişler gelişimleri sırasında veya gelişimlerinden sonra çeşitli faktörlerin etkisi altında kalabilirler. Bu faktörlerin meydana gelme zamanı ve sürelerine bağlı olarak çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkabilir. Eğer patolojik faktör, dişlerin gelişimlerinden önce veya gelişimleri sırasında etkisini gösterirse *gelişim bozuklukları (konjenital anomaliler)*, dişlerin gelişimlerinden sonra etkisini gösterirse *kazanılmış (edinsel)bozukluklar* ortaya çıkar (Altan 1994).

2.6.1. Diş Gelişim Dönemi Anomalilerine Yol Açan Etkenler

Dişlerin gelişimleri sırasında onları etkileyerek gelişim bozukluklarının ortaya çıkmasına yol açan etkenler üç grupta toplanırlar (Altan 1994):

- 2.6.1.1. Genetik Etkenler: Herediter anomaliler anne babadan çocuklara genler aracılığı ile dominant ya da resesif olarak iletilirler. Hem organogenez hem morfogenezi etkileyebilirler.

2.6.1.2. Kongenital Etkenler: Doğumdan önce ya da doğum sırasında ortaya çıkan fakat genlerle ilgili olmayan etkenlerdir. Her kongenital bozukluk mutlaka herediter olmayabilir. Bunlara *fenokopi* ya da *sekonder anomaliler* de denir. Kongenital etkenler arasında, annenin hamileliği sırasında geçirdiği bazı hastalıklar, kullandığı bazı ilaçlar sayılabilir. Rahim içi yaşamda belirip doğumdan sonra da süregelen kongenital anomalilere yol açan bu faktörler, diş gelişiminin organogenez ya da morfogenez aşamalarında ortaya çıkma durumlarına göre *organopati* ya da *morfopatiler* meydana getirirler. Organopatiler diş organının oluşumu ile ilgili anomalilerdir: sayı anomalileri, durum ve biçim anomalileridir; morfopatiler ise diş germinin formasyon ve mineralizasyon anomalileridir: displazi ve distrofilerdir.

2.6.1.3. Postnatal Etkenler: Bu etkenler çocuklar ile ilgili etkenler olup daha çok formasyon değişikliklerine yol açarlar.

2.6.2. Çocuğun Diş Gelişimini Etkileyen Anneyle İlgili Faktörler

- a) Beslenme bozuklukları
- b) Enfeksiyon hastalıkları
- c) Entoksikasyonlar
- d) Kongenital sifiliz
- e) Kullanılan ilaçlar
- f) Radyoterapi
- g) Diabet

2.6.3. Çocuğun Diş Gelişimini Etkileyen Çocukla İlgili Faktörler

- a) Enfeksiyon hastalıkları
- b) Sindirim bozuklukları
- c) Sinir sistemi bozuklukları
- d) Doğum travmaları ve postnatal travmalar
- e) Entoksikasyonlar

- f) Diabet
- g) Radyoterapi
- h) Vitaminler
- i) Hormonlar

2.6.4. Diş Gelişim Anomalilerinin Sınıflandırılması

2.6.4.1. Sayı Anomalileri

- i. Süpernümerer dişler
- ii. Hipodonti
- iii. Oligodonti
- iv. Anadonti
- v. Psödoanadonti

2.6.4.2. Boyut Anomalileri

- i. Kırın boyutunda görülen anomaliler
 - a) Makrodonti
 - b) Mikrodonti

2.6.4.3. Durum Anomalileri

- i. Transpozisyon
- ii. Enversiyon
- iii. Deplasman
- iv. Heterotopi
- v. Ektopi

2.6.4.4. Şekil Anomalileri

- i. Füzyon (Kaynaşma)
- ii. Geminasyon

- iii. Konkresens
- iv. Dilaserasyon
- v. Globodonti
- vi. Hutchinson dişleri
- vii. Aksesuar tüberküller
- viii. İnvajinasyon
- ix. Evajinasyon

2.6.4.5. Köklerde Görülen Şekil Anomalileri

- i. Taurodontizm
- ii. Aksesuar (süpernümerer) kökler
- iii. Piramit kökler
- iv. Hipersementozis
- v. Kısa kökler

2.6.4.6. Dişlerin Yapısal Anomalileri

- i. Diş germelerindeki gelişim bozukluğu
- ii. Odontodisplazi (Ghost dişleri)
- iii. Mine defektleri

a) Minenin primer olarak etkilenmesi – amelogenezis imperfekta

- Hipoplastik tip I A
- Hipoplastik tip I F
- Hipokalsifiye tip II A
- Hipomatüre tip III C

b) Generalize düzensizliklerle birlikte seyreden genetik mine defektleri

c) Çevresel faktörlere bağlı mine defektleri

d) Sistemik mine defektleri

e) Lokalize mine defektleri

f) İdiopatik mine defektleri

iv. Dentin defektleri

a) Genetik kökenli dentin defektleri

- Sadece dentinle sınırlı kalan hastalıklar

Dentinogenezis imperfekta tip II (herediter opalesans dentin)

Dentin displazisi tip I (radiküler dentin displazisi)

Dentin displazisi tip II (koronal dentin displazisi)

Fibröz displazi

- Generalize düzensizlikler ile birlikte seyreden genetik dentin anomalileri

Osteogenezis imperfekta (dentinogenezis imperfekta tip I)

- Çevresel faktörlerden kaynaklı dentin defektleri

v. Sement defektleri

2.6.4.7. Sürme Bozuklukları

- i. Prematür erüpsiyon (erken sürme)
- ii. Natal ve neonatal dişler
- iii. Sürme gecikmesi

2.6.4.8. Dişlerin Erken Düşmesi (Prematür Eksfoliasyon)

2.6.4.9. Dişlerin Geç Düşmesi

- i. İnfraoklüzyon
- ii. Dişlerin geç düşmesine neden olan diğer faktörler

2.6.4.10. Dişlerde Erüpsiyon Bozuklukları

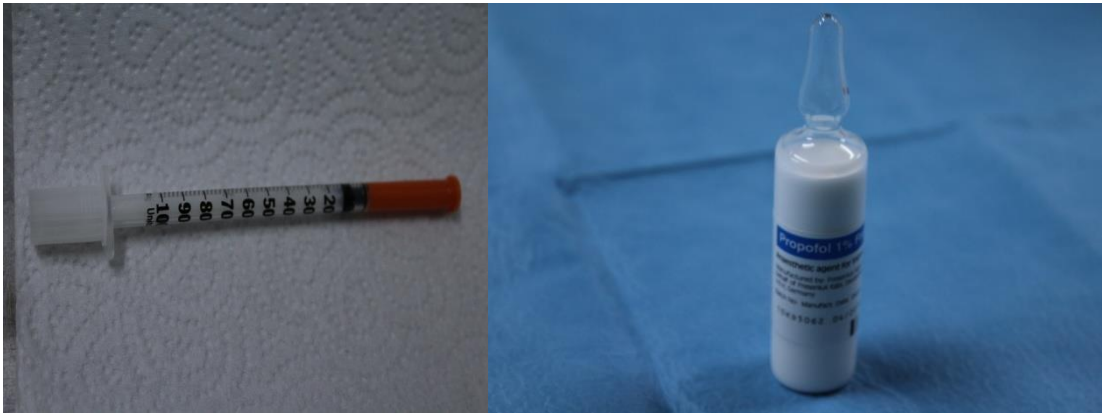
2.6.4.11. Dişlerde Endojen Renklenmeler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Sıçanlar Üzerinde Gerçekleştirilen Deney Aşamasında Kullanılan Gereçler

- Propofol® %1 (Fresenius Kabi, İsviçre)
- İzotonik serum fizyolojik (İzo-Fleks®, Eczacıbaşı-Baxter, Türkiye)
- İnsülin iğnesi (26G, 1 ml)
- Sodyum Pentotal (1g)
- Elektronik tartı
- Bistüri, bistüri ucu
- Makas
- Plastik numune kapları
- Saklama solüsyonları (Histolojik incelemeye gidecek örnekler için %10'luk tamponlu formaldehit, radyolojik incelemeye gidecek örnekler için fosfat tampon solüsyonu)



Şekil 3-1: İnsülin İğnesi ve Propofol (%1)

3.1.2. Histolojik İncelemelerde Kullanılan Gereçler

- Pul parafin (Kimetsan, 58,5 derece)
- Absolut alkol (Merck 2,5 litre)
- Toluol (Merck 2,5 litre)
- Sodyum sitrat (Merck 500g)
- Formik asit (F0507-Sigma)
- Mikrotom bıçağı (R35)
- Işık mikroskopu
- Şarjlı lam, lamel (Isotherm)
- Mayer hematoksilen boya (Bio-Optica 1litre)

3.1.3. Radyolojik İncelemelerde Kullanılan Gereçler

- Mikro BT cihazı (Skyscan 1172; Bruker, Aartselaar, Belgium)
- Ortodontik Mum (Kerr)
- Mikro BT cihazının bağlı bulunduğu bilgisayar
- Görüntülerin analizlerinin gerçekleştirildiği bilgisayar programları (NRecon, Dataviewer, CTAnalyzer)



Şekil 3-2: Mikro BT cihazı ve çekimlerin ve analizlerin yapıldığı bilgisayar



Şekil 3-3: Kerr® Ortodontik mum

3.2. Yöntem

Bu araştırma İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde (DETAE) hayvan modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Dosya No: 2015/72).

Çalışmada kullanılan sıçanlar, Sprague Dawley türü sıçanlar olup İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar DETAE'de üretilmiş ve deneylerin ilk basamağı da burada gerçekleştirilmiştir. Hayvanlardan elde edilen numunelerin histolojik incelemeleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda, radyolojik incelemeleri ise Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır.

3.2.1. Grupların Oluşturulması

Bu çalışmada 30 adet Sprague Dawley türü 10-15 g ağırlığında erkek yenidoğan sıçan kullanıldı. Deney hayvanları sıcaklığın $22\pm1^{\circ}\text{C}$ 'yi ve ortam ışığının 12 saat aydınlığı 12 saat karanlığı sağlayacak şekilde otomatize edildiği odalarda bulunan kafesler içerisinde saklandı. Deney süresince yenidoğan sıçanlar gerektiği kadar anne sütüyle, daha sonrasında standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

Hayvanların her grup için %30 kaybı söz konusu olduğunda deneyin sonlandırılması planlandı.

Araştırmamızda deney ve kontrol gruplarındaki hayvan sayıları istatistiksel olarak anlamlılık sağlanacak şekilde belirlendi. Bu sayılar belirlenirken bir istatistiksel yöntem olan power analizi gerçekleştirildi. G*Power 3.0.10 programı kullanılarak yapılan power analizi sonucunda Δ : 0,612 SD: 0,4 olarak alındığında Power: 0,80 ve α : 0,05 için tespit edilen örneklem sayısı her bir grup için minimum n:8 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada propofolün farklı dozları ile farklı derinliklerde sedasyon ve genel anestezi sağlanarak propofolün dış gelişimi üzerine etkilerini değerlendirebilmek amacıyla aşağıda açıklandığı şekilde 3 deney grubu, 1 kontrol grubu oluşturulmuştur. Uygulanacak dozların belirlenmesi, daha önceden yapılmış çalışmalarda uygulanan dozlar rehberliğinde gerçekleştirilmiştir.

1. Deney Grubu (Düşük doz – D Grubu) : 8 yenidoğan sıçana intraperitoneal yolla (IP) 20 mg/kg propofol uygulaması planlanmıştır.
2. Deney Grubu (Orta doz – O Grubu) : 8 yenidoğan sıçana IP 40 mg/kg propofol uygulaması planlanmıştır.
3. Deney Grubu (Yüksek doz – Y Grubu) : 8 yenidoğan sıçana IP 75 mg/kg propofol uygulaması planlanmıştır.
4. Kontrol Grubu (K Grubu) : 6 yenidoğan sıçana IP %0.9 serum fizyolojik uygulaması planlanmıştır.



Şekil 3-4: Kafes ortamında yenidoğan sıçanlar

Tüm sıçanlar, üçüncü molar dişin gelişim dönemi olan postnatal 2. ve 4. günlerde yukarıda anlatılan şekilde gruplara ayrılarak deney gruplarına üç farklı dozda propofol anestezi ajanı, kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulandı.

3.2.2. Deney Protokolü

Tüm gruplar için sıçanlar doğumlarından hemen sonra takibe alındı. İlk olarak postnatal 2. günde laboratuarda bulunan terazide hayvanlar tartıldı. Tüm gruplarda belirlenen ajanlar (propofol veya serum fizyolojik), belirlenen dozları sağlayacak şekilde ağırlıklarına göre doz hesaplaması yapılarak IP yolla tek seferde uygulandı. Postnatal 4.günde enjeksiyonlar tekrarlandı.



Şekil 3-5: Bir yenidoğan sıçana IP propofol uygulaması

1. Düşük Doz Propofol grubu (D Grubu)

D grubuna postnatal 2. ve 4. günlerde IP yolla 20mg/kg dozunda propofol (Propofol® %1, Fresenius Kabi, İsviçre) tek seferde uygulandı.

2. Orta Doz Propofol Grubu (O Grubu)

O grubuna postnatal 2. ve 4. günlerde IP yolla 40mg/kg dozunda propofol (Propofol® %1, Fresenius Kabi, İsviçre) tek seferde uygulandı.

3. Yüksek Doz Propofol Grubu (Y Grubu)

Y grubuna postnatal 2. ve 4. günlerde IP yolla 75mg/kg dozunda propofol (Propofol® %1, Fresenius Kabi, İsviçre) tek seferde uygulandı.

4. Kontrol Grubu (K Grubu)

K grubuna postnatal 2. ve 4. günlerde IP yolla steril %0.9 serum fizyolojik (İzo-Fleks®, Eczacıbaşı-Baxter, Türkiye) tek seferde uygulandı.

Yapılan işlemler sonrası yavrular anneleriyle beraber kafeslerine geri kondular. Uyuma ve uyanma basamakları kontrol edildi. Herhangi bir sorun yaşanmadı.

Postnatal 4. günde aynı işlemler tekrarlandı ve yine herhangi bir soruna rastlanmadı.

Postnatal 18. günde O grubundan 1 hayvan kaybedildi.

Diş sürmesinin tamamlandığı postnatal 42. günde hayvanlar yüksek doz (120 mg/kg) sodyum pentotal ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyonun ardından mandibulaları çıkarıldı. Sol mandibula örnekleri histolojik inceleme için %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu içerisinde, sağ mandibula örnekleri radyolojik inceleme için fosfat tampon içerisinde saklandı.



Şekil 3-6: Postnatal 42. günde kafeslerinde sıçanlar



Şekil 3-7: Sıçanların postnatal 42. günde IP 120 mg/kg sodyum pentotal ile sakrifiye edilmesi

3.2.2.1. Histolojik İnceleme

Histolojik değerlendirmeler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Sol mandibular kemikler, sakrifikasyon sonrası %10luk tamponlu formaldehit solüsyonunda 48 saat süre ile tespit edildi. Demineralizasyon için dokular %5'lik formik asit içerisinde kontrollü olarak 4 gün bekletildi. Daha sonra rutin ışık mikroskobu protokolüne geçildi ve dokular yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96 ve %100) her birinde 24 saat kalacak şekilde geçirildi. Toluolde 15 dakika bekletilerek saflaştırma yapıldıktan sonra 1. parafinde 1 saat, 2. parafinde 1 saat ve 3. parafinde 2 saat 56°C'de inkübasyon yapıldı. Bu işlemlerden sonra dokular parafin

bloklara gömüldü. Bloklardan alınan 3-4 mikron kalınlığındaki seri kesitler, Hematoksilen-Eozin ve Azan boyamaları yapılarak ışık mikroskobu ile değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi.

3.2.2.2. Radyolojik İnceleme

Radyolojik değerlendirmeler Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Sağ mandibular kemikler yüksek çözünürlüklü mikro bilgisayarlı tomografi (mikro BT) cihazı (Skyscan 1172; Bruker, Aartselaar, Belgium) ile tarandı.



Şekil 3-8: Mikro BT cihazı

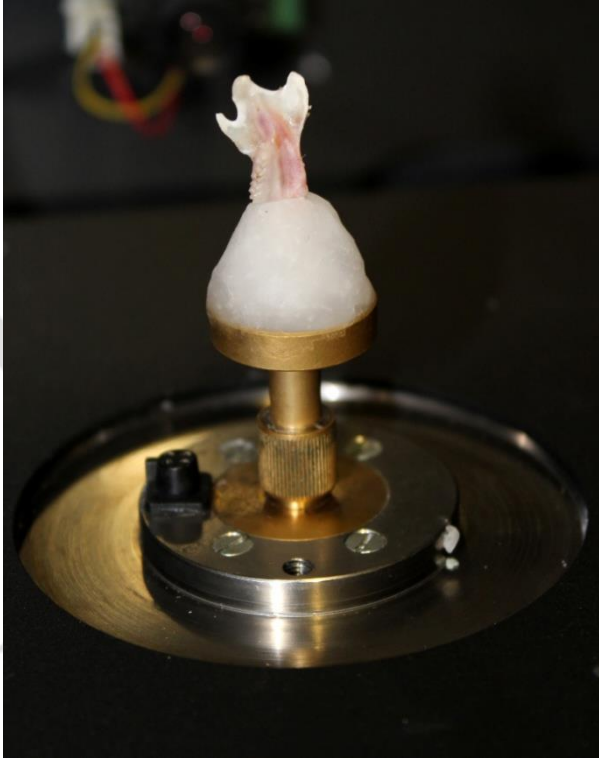
3.2.2.2.1. Mikro BT Deneme Çekimleri

Görüntü kalitesini değerlendirebilmek ve gerekli ayarlara ulaşabilmek için üç deneme çekimi gerçekleştirildi.

İlk deneme çekiminde örnek, ıslak peçeteye sarılarak ıslak çekim yapıldı ancak istenilen netliğe ulaşılamadı.

İkinci deneme çekiminde kuru çekim yapıldı. Cihazın numune odasında bulunan numune tepsisine örnek, sabitlenmeden konduğunda cihazın çekim anında oluşturduğu rotasyon sırasındaki küçük hareketlerde görüntüde artefaktlar oluştuğu görüldü. İstenilen kalitede görüntü elde edilemedi.

Üçüncü ve son deneme çekiminde örnek, numune tepsisine ortodontik mum yardımı ile sabitlendi. Ortodontik mum numune tepsisi üzerine yığıldı ve örnek, kesici diştten birinci molar diştin mezial yüzeyine kadar dikey olarak mum içerisine gömüldü. Kuru çekim yapıldı. İdeal görüntü kalitesindeki ayarlar kaydedildi ve tüm çekimler belirlenen ayarlara göre gerçekleştirildi.



Şekil 3-9: Örneğin ortodontik mum içerisine gömülerek mikro BT tarama alanına yerleştirilmesi

3.2.2.2.2. Mikro BT Çekimleri

Örnek, numune tepsisindeki dikey pozisyonunda birinci molar diştin kökü sınırlarını ve üçüncü molar diştin kökü sınırlarını net olarak içine alan kısım görüntülenecek şekilde tarandı. Taramalar dikey eksen etrafında 360° rotasyon, 0.7 rotasyon adımı ile gerçekleştirildi. Cihazın voltajı 85 kV, akımı 118 μ A olarak ayarlandı. Çözünürlük 2400x4800 (yaklaşık 11 megapiksel) olarak piksel boyutu ise 16.83 μ m olarak belirlendi. 0.5 mm'lik alüminyum filtre kullanıldı. Bir örneğin tarama süresi yaklaşık olarak 20 dakika olarak kaydedildi.

Tarama sonucunda elde edilen görüntüler 16 bit TIFF (Tagged Image File Format) dosyası olarak kaydedildi.

3.2.2.2.3. Görüntülerin Hazırlanması

Kaydedilen TIFF dosyaları özel bir bilgisayar yazılımı olan NRecon programı (version 1.6.9.4, Aartsellaar, Belgium) aracılığı ile yeniden yapılandırıldı ve değerlendirmeler için kullanılacak iki boyutlu kesit görüntüleri, BMP (Bitmap) dosyası olarak kaydedildi. Her örnek için yaklaşık 1000 adet kesit elde edildi.

Elde edilen kesitlerin Dataviewer (Skyscan, Kontich, Belgium) programı ile 3 boyutlu rekonstrüksiyonu sağlandı ve bazı değerlendirmeler bu program üzerinde gerçekleştirildi.

3.2.2.2.4. Ölçümlerin Gerçekleştirilmesi

NRecon programı ile yapılandırılan kesitler üzerinde dentin kalınlığı, pulpa odası uzunluğu, pulpa odası genişliği, kök uzunluğu, diş sürme seviyesi, kök sayısı ve kök kanal sayısı değerlendirmeleri, Dataviewer (Skyscan, Kontich, Belgium) programı ile gerçekleştirildi.

İşlenmiş kesitler ile üç boyutlu görüntüler elde edildi ve bu üç boyutlu görüntüler üç düzlem rehberliğinde değerlendirildi. Her örnek üzerinde standardizasyon sağlamak adına rehber düzlemler belirlendi ve bu şekilde kaydedilerek görüntüler standardize edildi:

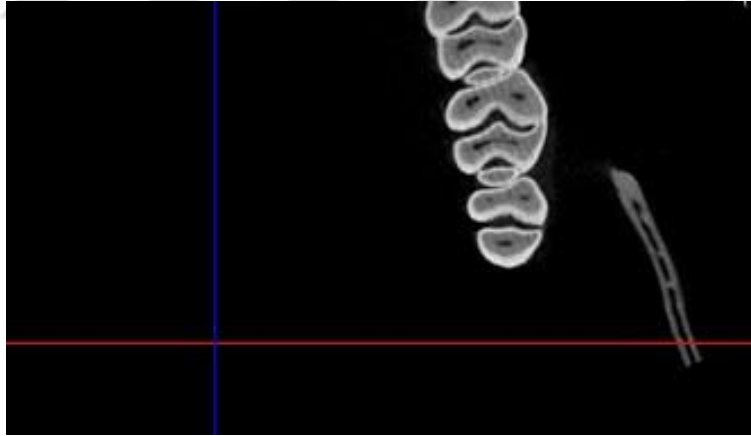
- Horizontal düzlemde üçüncü molar dişin ikisi mesial ve biri distal olmak üzere tüm tüberküllerinin ilk olarak görüldüğü kesit rehber düzlem olarak belirlendi ve horizontal kesitler bu düzleme paralel olarak elde edildi.
- Frontal düzlemde üçüncü molar dişin kuronuna ait minenin ve köküne ait sementin her ikisinin de ilk olarak görüldüğü kesit rehber düzlem olarak belirlendi ve frontal kesitler bu düzleme paralel olarak elde edildi.

- Sagittal düzlemde üçüncü molar dişin kuronunun mesiobukkal ve distobukkal yüzeylerinin en kavisli noktalarının her ikisinin de ilk olarak görüldüğü kesit rehber düzlem olarak belirlendi ve sagittal kesitler bu düzleme paralel olarak elde edildi.

NRecon programı ile yapılandırılan kesitler üzerinde kök kalınlığı ölçümleri CT-Analyser (CTAn) (Version 1.10) (Skyscan, Kontich, Belgium) programı ile gerçekleştirildi.

3.2.2.2.4.1. Dentin Kalınlığının Ölçülmesi

Dentin kalınlığı her örnek için Datawiever programında horizontal düzlemde belirlenen rehber düzleme paralel kesitler üzerinde değerlendirildi. Kuronal kesitlerden apikal kesitlere doğru ilerlerken meziobukkal tüberkül üzerinde dentinin ilk görüldüğü kesit ile aynı tüberkül hizası için pulpa boynuzunun ilk görüldüğü kesit arasındaki mesafe ölçüldü ve değerler kaydedildi.



Şekil 3-10: Datawiever programında horizontal düzlemde pulpa boynuzunun ilk görüldüğü kesit

3.2.2.2.4.2. Pulpa Odası Uzunluğunun Ölçülmesi

Pulpa odası uzunluğu her örnek için Datawiever programında horizontal düzlemde belirlenen rehber düzleme paralel kesitler üzerinde değerlendirildi. Kuronal

kesitlerden apikal kesitlere doğru ilerlerken meziobukkal tüberkül üzerinde pulpa boynuzunun ilk görüldüğü kesit ile furkasyonun ilk belirlediği kesit arasındaki mesafe ölçüldü ve değerler kaydedildi.



Şekil 3-11: Datawiever programında kesitlerde pulpa odasının izlenmesi

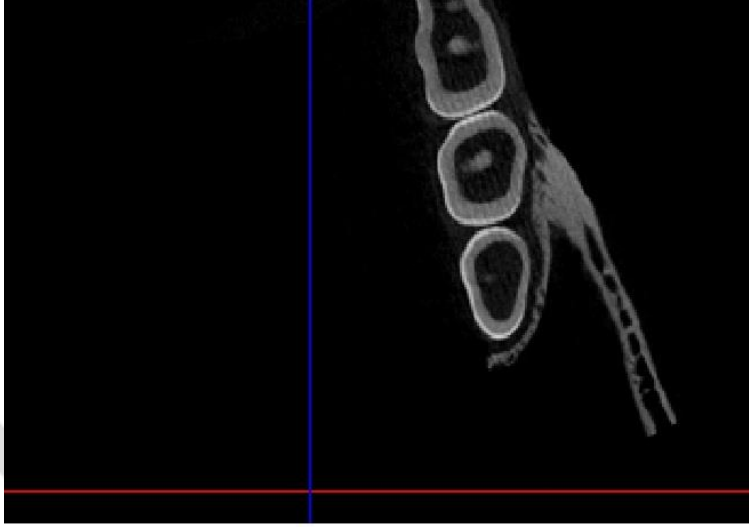
3.2.2.2.4.3. Kök Uzunluğunun Ölçülmesi

Kök uzunluğu her örnek için Datawiever programında horizontal düzlemde belirlenen rehber düzleme paralel kesitler üzerinde değerlendirildi. Kuronal kesitlerden apikal kesitlere doğru ilerlerken furkasyonun görülmesini takiben köklerin ilk ayrıldığı kesit ile mezial kök hizasında kökün son görüldüğü kesit arasındaki mesafe ölçüldü ve değerler kaydedildi.

3.2.2.2.4.4. Diş Sürme Seviyesinin Ölçülmesi

Diş sürme seviyesi her örnek için Datawiever programında horizontal düzlemde belirlenen rehber düzleme paralel kesitler üzerinde değerlendirildi. Kuronal kesitlerden

apikal kesitlere doğru ilerlerken dişin mezial kısmında kuronalindeki minenin son görüldüğü kesit ile aynı bölgede alveolar kemiğin ilk görüldüğü kesit arasındaki mesafe ölçüldü ve değerler kaydedildi.



Şekil 3-12: Datawiever programında mine-sement sınırında minenin ilk olarak izlendiği kesit

3.2.2.2.4.5. Kök ve Kanal Sayısının Ölçülmesi

Kök sayısı ve kanal sayısı her örnek için Datawiever programında horizontal düzlemde belirlenen rehber düzleme paralel kesitler üzerinde değerlendirildi. Kökler ve kanalları içeren tüm kesitler kuronalden apikale kadar taranarak kök ve kanal sayıları değerlendirildi ve kaydedildi.

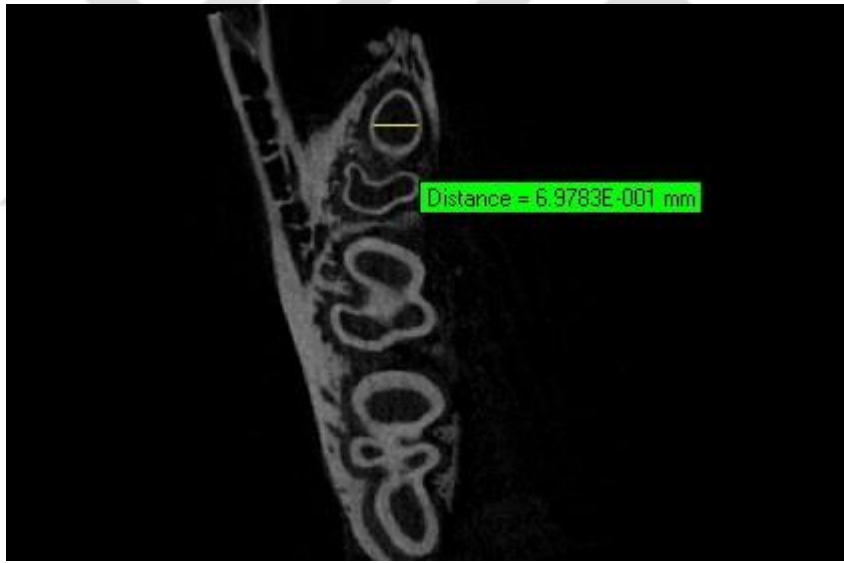


Şekil 3-13: Datawiever programında kök ve kök kanal sayısının ölçülmesi

Pulpa odası genişliği, her örnek için Datawiever programında frontal düzlemde belirlenen rehber düzleme paralel kesitler üzerinde değerlendirildi. Mezial kesitlerden distal kesitlere doğru ilerlerken pulpanın ilk olarak görüldüğü kesit ile aynı doğrultuda pulpanın son olarak görüldüğü kesit arasındaki mesafe ölçüldü ve değerler kaydedildi.

3.1.2.2.4.6. Kök Kalınlığının Ölçülmesi

Kök kalınlığı ölçümleri CTAn programında gerçekleştirildi. Her örnek için furkasyonun görülmesini takiben köklerin birbirinden ayrıldığı ilk kesit ölçümlerin yapılacağı kesit olarak belirlendi. Standardizasyon sağlamak adına tüm ölçümler distal kök üzerinde gerçekleştirildi. Kök içerisine mümkün olduğunca en büyük daire yerleştirildi. Bu dairenin çapı ölçüldü ve değerler kaydedildi.



Şekil 3-14: CTAn programında kök çapının ölçülmesi

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 11.0 ve GraphPad Prism 7.0 istatistik paket programları kullanıldı. Sonuçlar değerlendirilirken niceliksel verilerin normal dağılım gösteren parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılmalarında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA testi) ve anlamlı

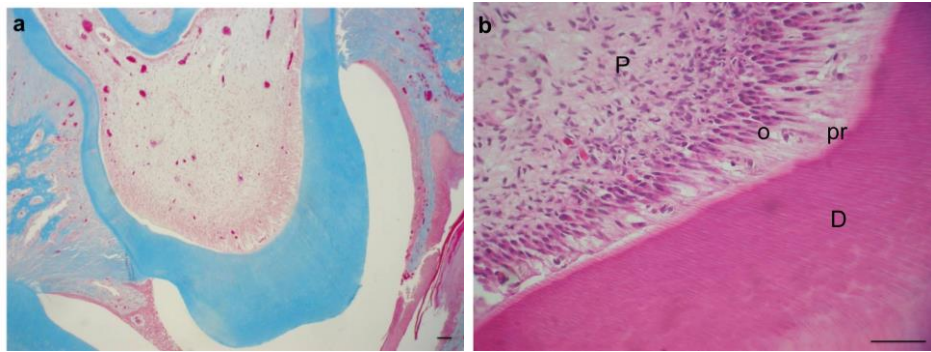
farkların grup içinde dağılımlarını ortaya koymak için Tukey testi kullanıldı. Gruplara ait örneklerin her birinin değerlendirilen parametreler açısından kendi içerisinde istatistiksel anlamlılık taşıyıp taşımadıklarının belirlenmesi için Çift Yönlü Varyans Analizi (ANOVA testi) kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular

4.1.1. Kontrol Grubu

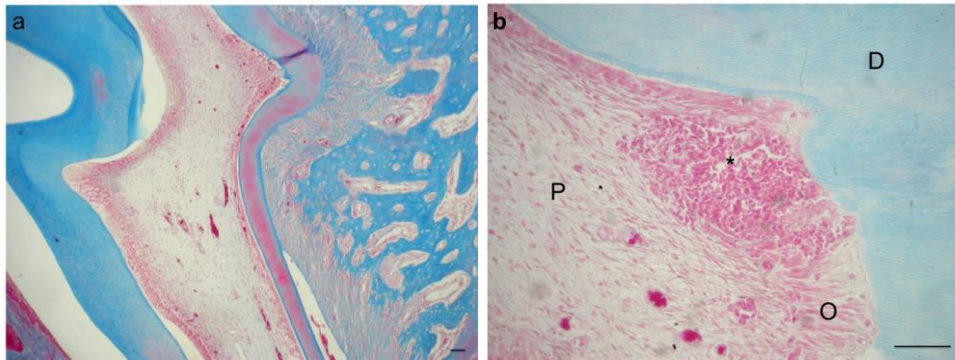
Dental pulpayı oluşturan bağ dokusu içerisinde yıldız şekilli fibroblast hücreleri yoğun özellikteydi. Damarlanma oldukça fazlaydı. Damar lümenleri oldukça genişti. Odontoblastların oluşturduğu tabaka intakt hücre sırası ile normal bir görünüme sahipti. Kök kısmında sement belirgindi. Kron bölümünde preentin düzenli bir görünüme sahipti. Dentin kanalları belirgindi.



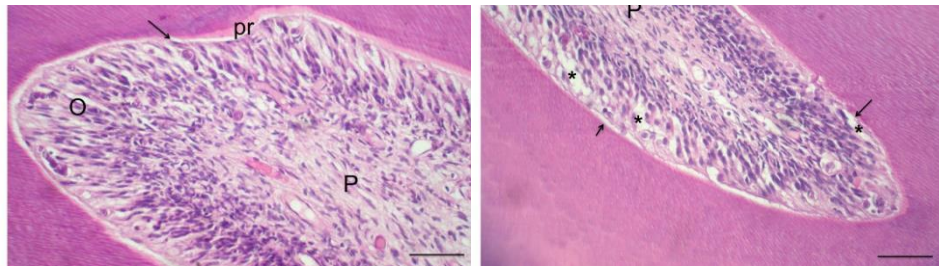
Şekil 4-1: **a:** Kontrol grubu genel görünüm (Azan x20) ve **b:** Kontrol grubu odontoblast tabakası ve preentin düzenli görünüm sergiliyor. Dentin kanalları belirgin. (H+E x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: preentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 μ m)

4.1.2. Deney Grubu D

Dental pulpa içerisinde damarlanmanın özellikle odontoblast tabakasına yakın olduğu izlendi. Damar yoğunluğu, kontrol grubu kadar fazla değildi. Bazı kesitlerde pulpa damarlarında aşırı genişleme olduğu izlendi. Odontoblast tabakası içerisindeki damarların bir kısmında da aşırı genişleme görüldü. Predentin dalgalı bir görünüme sahipti; kontrol grubundaki gibi düzenli olmadığı görüldü. Bazı alanlarda predentin izlenmiyordu. Odontoblast tabakasında hücreler arasında genişlemiş alanlar mevcuttu. Predentinin görülmediği alanlar özellikle genişlemenin izlendiği odontoblast bölgelerine denk geliyordu. Dentin kanalları belirgindi.



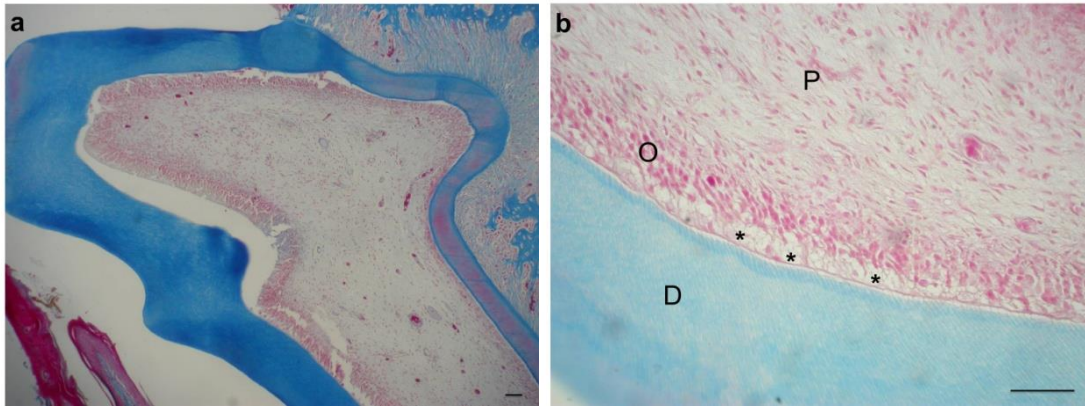
Şekil 4-2: **a:** D grubu genel görünüm (Azan x20) ve **b:** Odontoblast tabakası içerisinde aşırı genişlemiş damar (yıldız) (Azan x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: predentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)



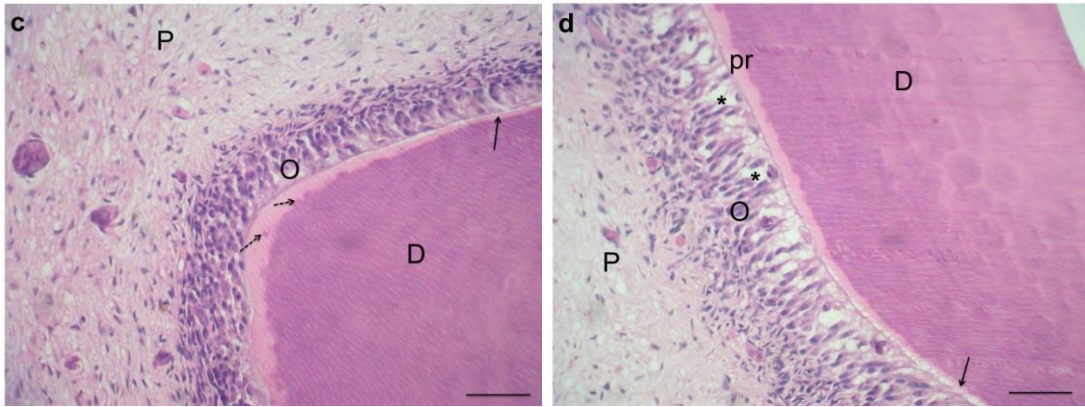
Şekil 4-3: **c:** D grubu düzensiz predentin tabakası ok ile gösterilmektedir (H+E x40) ve **d:** Odontoblast tabakası içerisinde genişlemiş alanlar (yıldız) izleniyor ve bazı bölgelerde predentin (ok) izlenmiyor (H+E x40); (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: predentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

4.1.3. Deney Grubu O

Pulpa içerisindeki damarlanma kontrol grubuna kıyasla azdı. Damarlanma içerisinde lökosit birikimleri mevcuttu. Odontoblast tabakasında genişlemiş alanlar izlendi. Predentin tabakası düzensizdi. Predentin içerisinde globular kalsifikasyon alanları izlendi. Dentin kanalları belirgindi. Sement belirgindi.



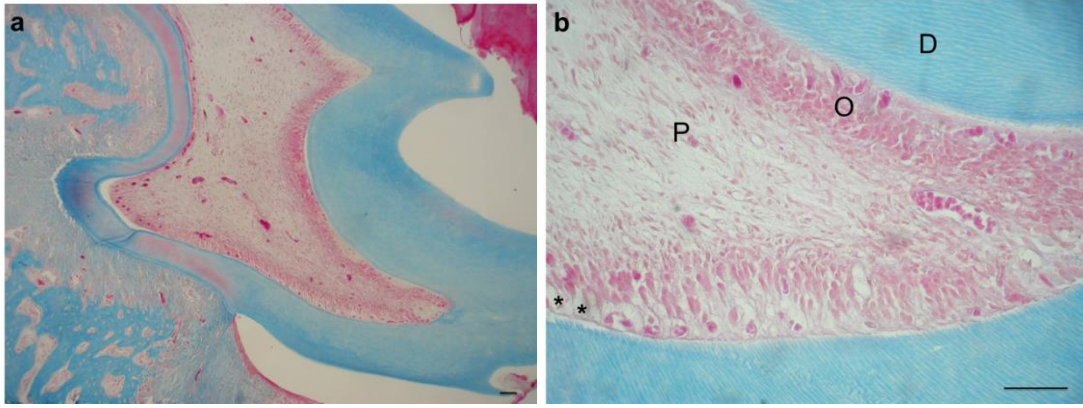
Şekil 4-4: **a:** O grubu genel görünüm (Azan x20) ve **b:** Odontoblast tabakasında genişlemiş alanlar (yıldız) (Azan x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: predentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)



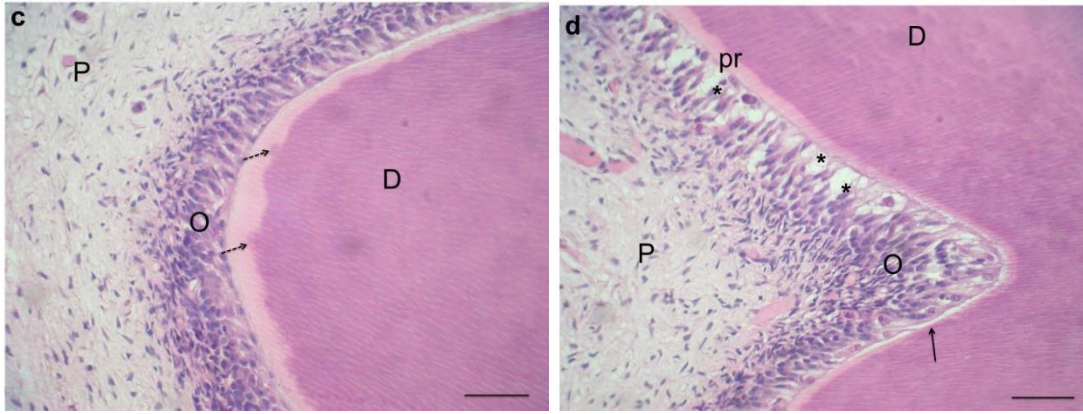
Şekil 4-5: **c:** O grubu düzensiz predentin tabakası içerisinde globular kalsifikasyon alanları kesikli ok ile, incelmış predentin tabakası ok ile gösterilmektedir ve **d:** Odontoblast tabakasında boşluklar (yıldız) Düzensiz predentin tabakası bazı alanlarda (ok) neredeyse görünmüyor (H+E x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: predentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 µm)

4.1.4. Deney Grubu Y

Odontoblast tabakasında genişlemiş alanlar mevcuttu. Predentin düzensizdi; bazı bölgelerde görülemeyecek kadar azdı. Predentin içerisinde globular kalsifikasyon alanları görüldü. Dentin kanalları belirgindi. Sement belirgindi.



Şekil 4-6: **a:** Y grubunda genel görünüm (Azan x20) ve **b:** Odontoblast tabakası içerisinde genişlemiş alanlar (yıldız) izleniyor (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: predentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 μ m)



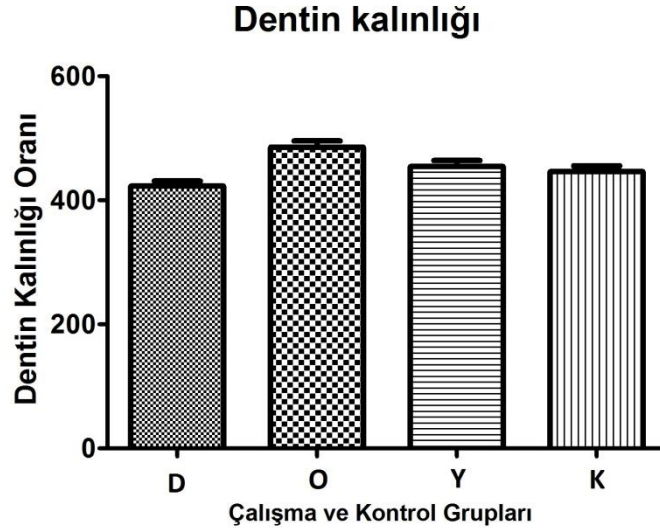
Şekil 4-7: **c:** Düzensiz predentin tabakası içerisinde globular kalsifikasyon alanları kesikli ok ile izlenmektedir (H+E x40) ve **d:** Odontoblast tabakası içerisinde genişlemiş alanlar (yıldız). Düzensiz predentin tabakası bazı bölgelerde görünmüyor (ok) (H+E x40) (O: odontoblast, P: Pulpa, pr: predentin tabakası, D: dentin tabakası, bar= 50 μ m)

4.2. Radyolojik Bulgular

4.2.1. Dentin Kalınlığı Bulguları

Dentin kalınlığı ölçümlerinin değerlendirilmesinde çalışma grupları (D, O ve Y grupları) ve kontrol grubu (K grubu) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$, $p = 0,0007$). O grubunun dentin kalınlığı, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0,05$). D ve Y gruplarının dentin kalınlığı bulguları K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

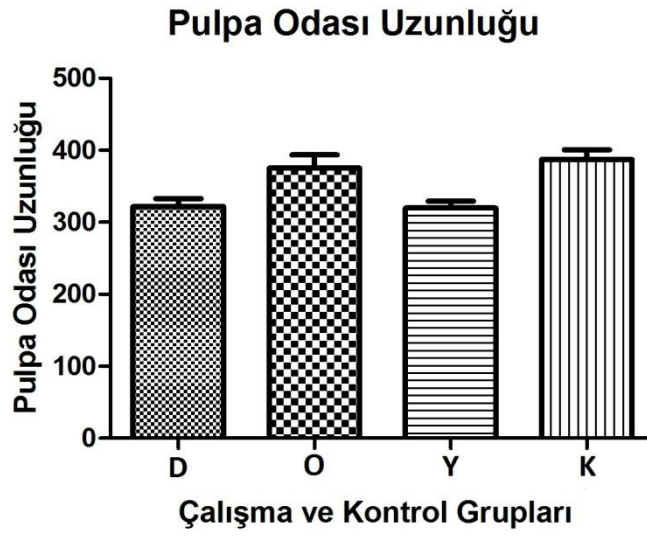
göstermemiştir ($p>0,05$). D grubunun dentin kalınlığı, O grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Grupların dentin kalınlığı değerleri Şekil 4-8’de görülmektedir.



Şekil 4-8: Çalışma ve kontrol gruplarına göre dentin kalınlığı oranı

4.2.2. Pulpa Odası Uzunluğu Bulguları

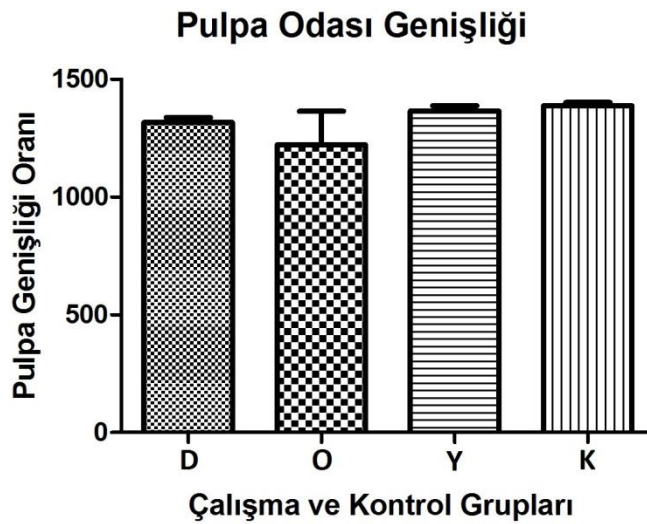
Pulpa odası uzunluğu ölçümlerinin değerlendirilmesinde D, O, Y grupları ve K grubu arasında istatistiksel olarak ileri anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$, $p=0,0016$). Y grubunun pulpa odası uzunluğu, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$). D grubunun pulpa odası uzunluğu, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$). D grubunun pulpa odası uzunluğu, O grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$). O grubunun pulpa odası uzunluğu, Y grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Grupların pulpa odası uzunluğu değerleri Şekil 4-9’da görülmektedir.



Şekil 4-9: Çalışma ve kontrol gruplarına göre pulpa odası uzunluğu oranı

4.2.3. Pulpa Odası Genişliği Bulguları

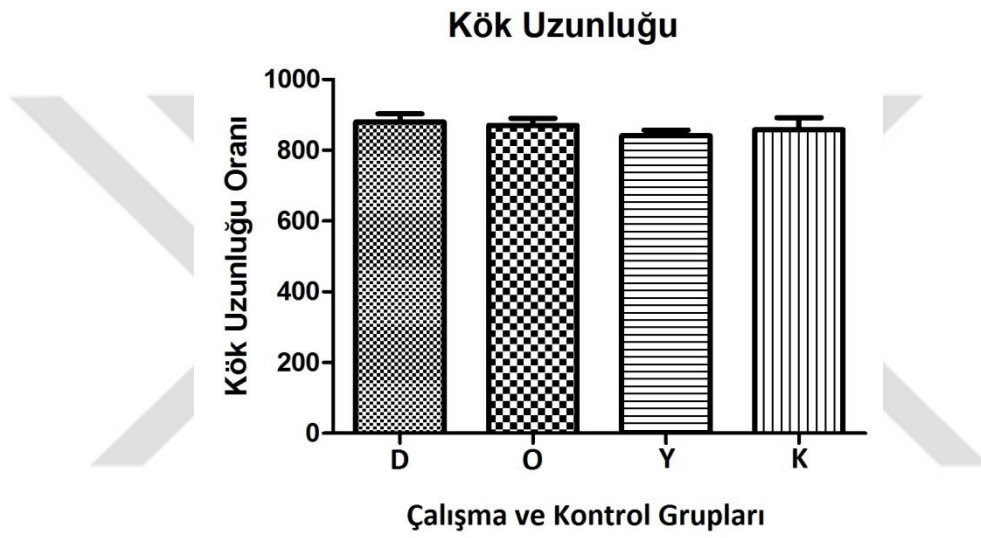
Pulpa odası genişliği ölçümlerinin değerlendirilmesinde D, O, Y grupları ve K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$, $p = 0,4007$). Grupların pulpa odası genişliği değerleri Şekil 4-10’da görülmektedir.



Şekil 4-10: Çalışma ve kontrol gruplarına göre pulpa odası genişliği oranı

4.2.4. Kök Uzunluğu Bulguları

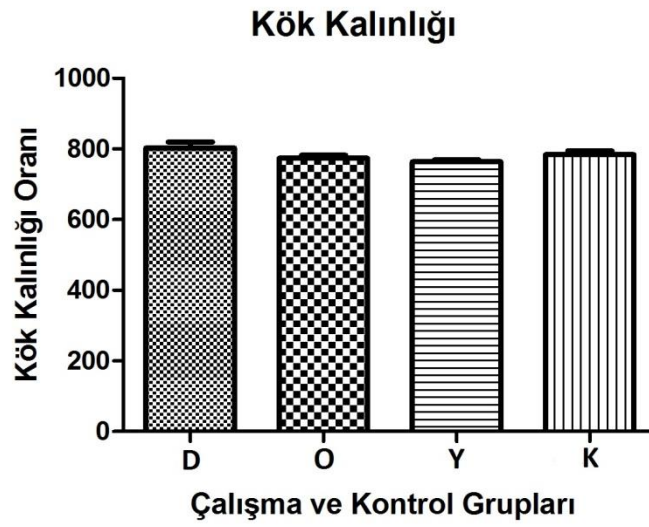
Kök uzunluğu ölçümlerinin değerlendirilmesinde D, O, Y grupları ve K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$, $p=0,6484$). Grupların kök uzunluğu değerleri Şekil 4-11’de görülmektedir.



Şekil 4-11: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök uzunluğu oranı

4.2.5. Kök Kalınlığı Bulguları

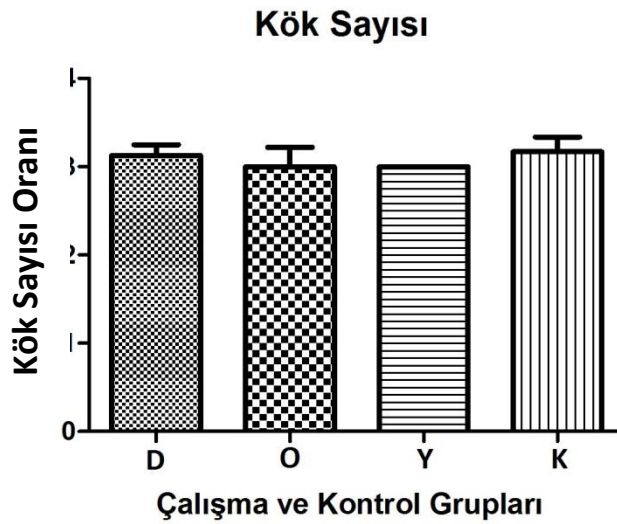
Kök kalınlığı ölçümlerinin değerlendirilmesinde D, O, Y grupları ve K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$, $p=0,0932$). Grupların kök kalınlığı değerleri Şekil 4-12’de görülmektedir.



Şekil 4-12: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök kalınlığı oranı

4.2.6. Kök Sayısı Bulguları

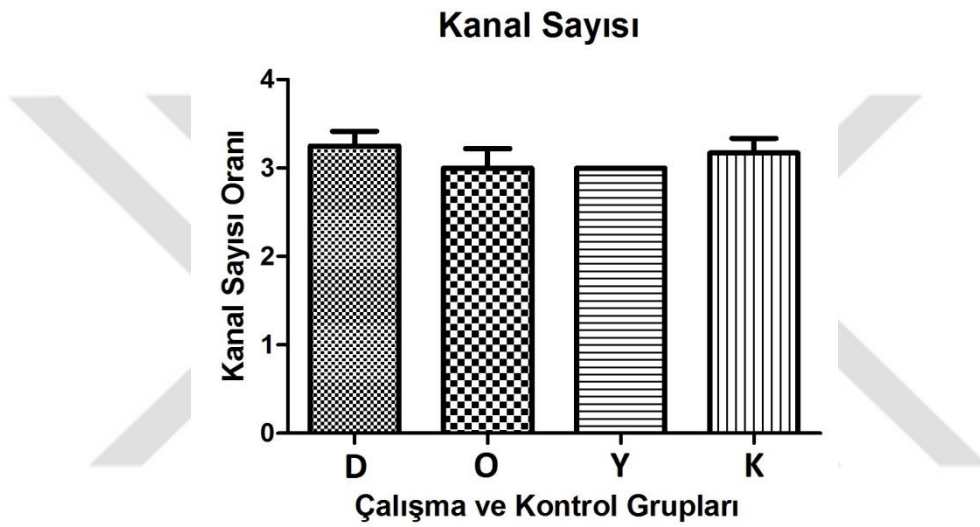
Kök sayısı değerlendirilmesinde D, O, Y grupları ve K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$, $n=0,0932$). Grupların kök sayısı değerleri Şekil 4-13’de görülmektedir.



Şekil 4-13: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök sayısı oranı

4.2.7. Kök Kanal Sayısı Bulguları

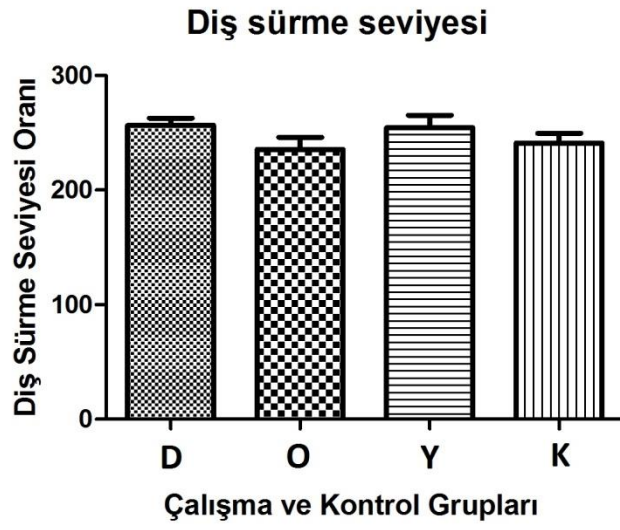
Kök kanal sayılarının değerlendirilmesinde D, O, Y grupları ve K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$, $p=0,5695$). Grupların kök kanal sayısı değerleri Şekil 4-14'te görülmektedir.



Şekil 4-14: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök kanal sayısı oranı

4.2.8. Diş Sürme Seviyesi Bulguları

Diş sürme seviyesi ölçümlerinin değerlendirilmesinde D, O, Y grupları ve K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$, $p=0,3113$). Grupların diş sürme seviyesi bulguları Şekil 4-15'te görülmektedir.



Şekil 4-15: Çalışma ve kontrol gruplarına göre kök sayısı oranı

5. TARTIŞMA

Gelişim döneminde olan çocuk hastalarda sedasyon ve genel anestezi uygulamaları çok çeşitli sebeplerle gerekli olabilmektedir. Kısa süreli bir tıbbi görüntüleme işleminden uzun saatler sürecek cerrahi müdahalelere varan bir aralıkta, duruma uygun olarak sedasyon yöntemlerinden biri veya genel anestezi işlemleri uygulanabilmektedir.

Çocuk hastaların yanında hamile hastalarda da zorunlu durumlarda genel anestezi uygulamaları veya yoğun bakım süreçleri gerekli olabilmektedir. Hamilelik döneminde, bebeğin gelişim döneminde alınan bazı ilaçların, kimyasalların gelişimi olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir.

Mevcut pek çok anestezi ajanı içerisinde, sahip olduğu çeşitli avantajlar ile öne çıkan bir ajan da propofoldür. Propofol, günümüzde sıklıkla tercih edilen bir genel anestezi ajanı haline gelmiştir. Sıklıkla tercih edilmesinde hızlı anestezi sağlaması, hızlı metabolize oluşu, etki süresinin kısa olması, yan etkilerinin az olması gibi bazı özellikleri önemli rol oynamaktadır.

Propofolün çok sayıda avantajının varlığı ve günümüzde sıklıkla tercih edilmesi, ideal bir ajan olup olmadığının sorgulanmasını, dolayısıyla potansiyel zararları üzerine araştırmaların gerçekleştirilmesini de beraberinde getirmiştir. Özellikle gelişmekte olan beyin dokusu ve nörolojik sistem üzerine propofolün zararlı etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmaktadır (Karen ve ark 2013, Yu ve ark 2013, Li ve ark 2014).

Chen ve ark, 2016 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında 7 günlük sıçanlara propofol uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda beyin gelişimi döneminde propofole maruz kalmanın kalıcı nöronal apoptosise, nöron sayısında azalmaya, sinaptik kayıplara ve bunlara bağlı olarak uzun dönemde bilişsel bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Tek doz propofol uygulanmasına bağlı olarak nöronal apoptosis ve nöron sayısında azalma saptanmıştır (Chen ve ark 2016).

Li ve ark, 2016 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında 7 günlük farelere propofol uygulamışlar ve fareleri 10 haftalık olana kadar izlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda gerçekleştirilen histolojik analizlerde propofolün yenidoğan farelerin beyinde nöronal dejenerasyona ve apoptozise yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca hayvanlar

sakrifiye edilmeden önce yapılan davranış modeli incelemelerinde propofol uygulanan farelerin kontrol grubuna göre öğrenme hızının daha düşük olduğu ve daha zayıf hafızaya sahip oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Propofole bağlı nöronal kayıpların uzun dönemde bilişsel bozukluklara yol açabileceği bildirilmiştir (Li ve ark 2016).

Tan ve ark'nın, 2014 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında doğum sonrası 4., 5. veya 6. günde yenidoğan sıçanlar gruplara ayrılmış, ilk gruba 1.82 mg/kg bumetanide uygulamasından 15 dk sonra toplam 5 saat süresiyle olmak üzere ilk 1 saat için 40 mg/kg propofol, sonraki her saat için 20 mg/kg propofol uygulanmıştır. İkinci gruba 0.2 mg/kg kortikosteron uygulamasının ardından serum fizyolojik uygulanmıştır. Tüm enjeksiyonlar IP yolla gerçekleştirilmiştir. Kontrol gruplarında ya yalnızca serum fizyolojik ya da propofolün yardımcı maddelerinden oluşan lipid solüsyonu uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda erken dönemde uygulanan propofolün beyin hipokampal nöronlarının sinaptik aktivitelerinin değişmesine yol açtığı bildirilmiştir (Tan ve ark 2014).

Li ve ark, 2014 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında gebe sıçanlara propofol uygulayarak doğacak yavruların fiziksel gelişimlerinin, nörolojik refleks gelişiminin ve motor becerilerin etkilenme durumunu araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, propofol uygulanan gruplarda vücut ve beyin ağırlığının daha düşük ölçüldüğü, ilk göz açma zamanında gecikme görüldüğü, bazı nörolojik reflekslerin daha zayıf olarak ölçüldüğü belirtilmiştir. Fiziksel gelişimler gözlemlenirken kesici dişlerin sürme durumları da karşılaştırılmış ancak gruplar arası bir farklılık saptanmamıştır (Li ve ark 2014).

Yu ve ark, 2013 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yenidoğan sıçanlara propofol uygulayarak nöronal gelişimin, beyin gelişiminin ve davranışsal aktivitenin etkilenme durumunu araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda sıçanların propofole maruz kalması sonucu hipokampusta CA1 bölgesinde apoptoz meydana geldiği ve buna bağlı olarak pek çok nöron kaybının söz konusu olduğu belirtilmiştir (Yu ve ark 2013).

Karen ve ark, 2013 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında 6 günlük sıçanlara uyguladıkları propofolün beyin gelişimi üzerine etkilerini, uzun dönemde nörogelişimsel sonuçları değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda propofolün nöronal gelişim, sinaptik esneklik ve nöronal sağkalım için çok önemli olan endojen nörotrofinleri baskılayarak apoptotik nörodejenerasyona yol açtığı bildirilmiştir (Karen ve ark 2013).

İnsanda beyin dokusu, embriyonal gelişiminde nöral kristadan köken almaktadır. Beyin dokusu ile beraber mezodermin, baş iskeletinin, fasiyal, trigeminal, glassofarengal sinirlerin, maksillar ve mandibular kemiklerin, periodontal ligament, dentin dokusu ve alveol kemiklerinin oluşumu da nöral krista kökenlidir. Ektoderm kökenli mine dışında dişin diğer tüm dokuları ve destekleyen yapıları nöral krista hücrelerinin desteği ile oluşmaktadır (Kayalı 1992, Soydan 1993, Ten 1994). Bu çalışmada propofolün nöral krest kökenli diş dokuları üzerinde yine aynı kökenden gelişen beyin dokusu üzerinde oluşturduğu zararlı etkiler benzeri herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır.

İnsanlarda intrauterin gelişimin 6.haftasında, gebeliğin 37. gününde her iki çenede at nalı şeklinde primer epitelyal bantların ortaya çıkmasıyla diş gelişimi başlar (Özbek 2012). Sıçanlarda üçüncü molar dişlerin gelişimi doğum sonrası 1.ve 4. günler arasında başlamaktadır (Silvestri 2004). Diş gelişim döneminde alınan bazı ilaçların; tetrasiklin ve tetrasiklin türevi antibiyotiklerin, antiepileptik ilaçların, kemoterapötiklerin, çeşitli kimyasalların, gelişmekte olan dişler üzerinde zararlı etkiler meydana getirebildiği ortaya konmuştur (Kılınç ve ark 2013, Jacobsen ve ark 2014, Cross ve ark 2016). Kılınç ve ark, 2013 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında diş gelişim döneminde, üç yaşından önce kanser teşhisi konulmuş dört çocuk hastanın diş gelişim durumlarını ve olası dental anomalileri değerlendirmişlerdir. Dört olgunun da tedavi sürecinde hem kemoterapi hem radyoterapi aldığı ilgili birimler ile gerçekleştirilen konsültasyonlar ile saptanmıştır. Kemoterapi ve radyoterapi süreçlerinin tamamlanmasının üzerinden en az beş yıl geçtikten sonra gerçekleştirilen oral ve radyolojik muayenelerde olgularda mikrodonti, hipodonti ve mine hipoplazilerinin görüldüğü bildirilmiştir (Kılınç ve ark 2013). Jacobsen ve ark, 2014 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında gebelik döneminde antiepileptik ilaçlar kullanan annelerin çocuklarında diş eksikliği ve konjenital anomali varlığını değerlendirmişlerdir. Prenatal dönemde antiepileptik ilaçlara maruz kalmış 214 kişi ve kontrol grubu olarak ilaca maruz kalmamış 255 kişi üzerinde değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. İlaça maruz kalan grupta %8.4 diş eksikliği ve %6.5 konjenital anomali, kontrol grubunda %5.1 diş eksikliği ve %3.1 konjenital anomali tespit edilmiştir. Gelişim döneminde antiepileptik ilaçlara maruz kalmanın diş gelişimi üzerine de artmış risk taşıdığı bildirilmiştir (Jacobsen ve ark 2014). Lukinmaa ve ark'nın 2001 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında insan için kanserojen bir

kimyasal olarak kabul edilen 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)'in laktasyon döneminde anne sütü yoluyla yenidoğan sıçanlara verilmesinin diş gelişimine etkisi değerlendirilmiştir. Yüksek doz (1000 µg/kg) TCDD alan 52 sıçanın 27'sinde %52, düşük doz (50 µg/kg) TCDD alan 24 sıçanın 2'sinde %8, üçüncü molar dişin gelişmediği görülmüştür. Kontrol grubundaki 44 sıçanda üçüncü molar dişin eksikliğinin gözlemlenmediği bildirilmiştir. Çalışma sonucunda gelişim döneminde alınan TCDD'nin diş gelişimini olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır (Lukinmaa ve ark 2001). Bu çalışmada da diğer ilaçlar ve kimyasal maddeler gibi propofolün de diş gelişim döneminde uygulanmasıyla herhangi bir zararlı etki meydana getirme potansiyelinin olup olmadığı incelenmiştir.

Vücuda katılan ve diş gelişimini içsel yolla etkileyen faktörler gibi elektrik uyarıcı, bölgesel ısı artışı gibi dışsal uyarıcılarla da diş gelişiminin etkilenebileceği bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (Silvestri ve ark 2004, Silvestri ve ark 2004). Silvestri, Connolly ve Higgins 2004 yılında sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında gelişim döneminde gerçekleştirilen elektrocerrahi uygulaması ile üçüncü molar dişlerin gelişimini engellemeyi amaçlamışlardır. 3 farklı grupta 3 günlük, 5 günlük ve 10 günlük toplam 30 sıçana maksillada üçüncü molar bölgesine elektrocerrahi uygulamışlardır. Çalışma sonucunda 10 sıçanda üçüncü molar diş gelişmemiş, 6 sıçanda normalden daha küçük boyutlarda bir diş oluşumu saptanmıştır. Üçüncü molar dişin gelişim döneminde uygulanan elektrocerrahi ile diş gelişiminin engellenebileceği ortaya konmuştur (Silvestri ve ark 2004). Silvestri, Mirkov ve Connolly, 2004 yılında sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında üçüncü molar dişin gelişimini engellemek adına gelişim dönemi olan doğum sonrası 2-4.günler arasında (gruplara göre 2.ve 4., yalnızca 3., 2.ve 3.günlerde) iki farklı tip diode lazer (5W gücünde ve 20W gücünde) ile üçüncü molar bölgesine lazer uygulamışlardır. Lazer uygulaması ile kontrollü olarak submukozal ısı artışını, artan ısıya bağlı hücre ölümünü ve bu yolla mukozanın hemen altında gelişimine başlayan üçüncü molar dişin gelişiminin durmasını hedeflemişlerdir. Çalışmanın sonucunda hem 5W hem 20W lazer uygulamaları sonucu değişen yüzdelere ile üçüncü molar dişin gelişiminin engellendiği belirtilmiştir. En yüksek yüzde ile başarı (%80) 20W grubunda doğum sonrası 2. ve 4. günlerde lazer uygulanan grupta sağlanmıştır (Silvestri ve ark 2004). Gerçekleştirilen çalışmada uygulamanın, sıçanlarda üçüncü molar dişin gelişiminin başladığı günlere denk gelmesi önem taşımaktadır. Farklı gruplarda farklı günlerde uygulama gerçekleştirilmiş ve en yüksek başarı oranı

doğum sonrası 2. ve 4. günlerde gerçekleşmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde sıçanlara doğum sonrası 2. ve 4. günlerde propofol uygulanmış ve üçüncü molar dişin gelişim döneminin yakalanması hedeflenmiştir.

Uygulanan propofol dozuna bağlı olarak genel anestezi veya farklı derinliklerde sedasyon uygulamaları gerçekleştirmek mümkündür. Pešić ve ark.'nın 2009 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yenidoğan sıçanlara uygulanan propofolün beyin hücrelerinin ölümü üzerine etkisini araştırmışlardır. Uygulanacak propofol dozunun belirlenmesinde pilot çalışma gerçekleştirmişlerdir. IP 10mg/kg propofol uygulandığında herhangi bir etki oluşturmadığını, IP 20mg/kg propofol uygulandığında boyun doğrultma refleksinin kaybolduğunu ve kuyruk yanıtının alınamadığını, IP 25 mg/kg ve IP 50 mg/kg propofol uygulandığında boyun doğrultma refleksinin 20 mg/kg'a göre hızla kaybolduğunu ve daha uzun süre kuyruk yanıtının alınamadığını saptamışlardır (Pešić ve ark 2009). Milanović ve ark.'nın 2010 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında tekrarlanan dozlarla propofol uygulamalarının yenidoğan sıçanların beyinde oluşturduğu aktivite değişimlerini incelemişlerdir. Propofol IP yolla uygulanmıştır ve uygulanan doz 20 mg/kg'dır (Milanovic ve ark 2010). Gonzales ve ark, 2015 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yenidoğan sıçanlara tekrarlanan dozlarla propofol uygulamalarının uzun dönemde bellek üzerine etkilerini araştırmışlardır. IP yolla 20mg/kg ve 40mg/kg propofol uygulamışlar ve propofolün sedatif özelliğinden yararlanmışlardır (Gonzales ve ark 2015). Willis ve ark, 2015 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yenidoğan sıçanlar üzerinde propofolün tetiklediği elektroensefalografik nöbetleri incelemişlerdir. IP yolla 40 mg/kg propofol uygulamışlardır (Willis ve ark 2015). Briner ve ark, 2011 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yenidoğan sıçanlar üzerinde propofolün beyinde medial prefrontal korteksin dendritik uzantıları üzerine kalıcı etkilerini araştırmışlardır. IP yolla 40 mg/kg propofol uygulamışlar ve bu dozun propofol için derin sedasyon dozu olduğunu belirtmişlerdir (Briner ve ark 2011). Gao ve ark, 2014 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında propofolün öğrenme üzerine etkilerini araştırmışlardır. IP yolla 75 mg/kg propofol uygulamışlar ve derin bir anestezi sağlandığını belirtmişlerdir (Gao ve ark 2014). Yu ve ark, 2013 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yenidoğan sıçanlara uygulanan propofolün nörapoptozis ve uzun dönemde öğrenme üzerinde etkilerini araştırmışlardır. IP yolla 75 mg/kg propofol uygulamışlar ve derin bir anestezi elde ettiklerini bildirmişlerdir (Yu ve ark 2013). Bu çalışmada da orta düzey sedasyon

sağlamak amacıyla en düşük doz 20mg/kg olarak, derin sedasyon amacıyla orta düzey doz 40 mg/kg olarak ve genel anestezi sağlamak amacıyla en yüksek doz 75 mg/kg olarak belirlenmiştir. Uygulamalar IP yolla gerçekleştirilmiştir.

Sıçanlarda üçüncü molar dişin gelişimi doğum ve postnatal 4. gün arasında başlamakta ve ortalama olarak 6.haftanın sonunda, 42. günde sürme tamamlanmaktadır (Silvestri ve ark 2004, Schour ve Massler 1949). Birinci molar dişin sürmesinin 19. günde, ikinci molar dişin sürmesinin ise 21. günde gerçekleştiği bildirilmektedir (Schour ve Massler 1949). Prasanth ve Saraswathi'nin 2012 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında yenidoğan sıçanlara postnatal 7.günde sağ maksillada birinci molar bölgesine #55 K file dental eğe ile 45° açıyla travma uygulanmıştır. Deney sonrası sakrifikasyonlar deneyin hemen ertesi gününde postnatal 8.günde, deneyden 3 gün sonra postnatal 10.günde, mine gelişiminin tamamlandığı postnatal 13.günde, birinci moların sürme zamanı olan postnatal 19.günde ve üçüncü moların sürmesiyle oklüzyonun tamamlandığı postnatal 42.günde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda diş gelişiminin etkilendiği, birinci moların sürmediği ve diş dokularının kemik içerisinde kalsifiye olarak kompleks odontom meydana getirdiği, ikinci ve üçüncü molar dişlerin normal olarak sürdüğü bildirilmiştir (Prasanth ve Saraswathi 2012). Gottberg ve ark, 2014 yılında sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında amoksisilinin prenatal dönemde alındığında mine gelişimini etkileyip etkilemediğini değerlendirmişlerdir. Gebe sıçanlara gebeliğin 6.gününden doğuma kadar oral yolla gruplara göre 50mg/kg ve 100 mg/kg amoksisilin verilmiş ve yavru sıçanlar postnatal 25. günde sakrifiye edilmiştir. Çalışmanın sonucunda amoksisilinin doza bağlı olarak minede hipomineralizasyona yol açtığı bildirilmiştir. 100mg/kg amoksisilin alan grupta hipomineralizasyon oranının %100 olduğu, 50 mg/kg alan grupta oranın %50 olduğu bildirilmiştir. Sakrifikasyonun postnatal 25.gün gerçekleştirilmesinin sebebi, sıçanlarda birinci ve ikinci moların sürmesinin tamamlandığı gün olması ile açıklanmıştır (Gottberg ve ark 2014). Çiftçi ve ark, 2015 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında sıçanlara prenatal dönem boyunca ve postnatal 21 gün süresince elektromanyetik radyasyon-wifi (EMR) uygulamışlar ve EMR'ye gelişim döneminde maruz kalmanın diş gelişimi üzerine potansiyel zararlarını araştırmışlardır. Sıçanlara deney süresince 2.45 GHz EMR uygulanmış, postnatal 21.günde sakrifikasyonlar gerçekleştirilmiş,

örnekler üzerinde histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda diş gelişiminde olumsuz bir etkiye rastlanmamıştır. Sıçanların sakrifikasyonu için postnatal 21.günün diş gelişim aşamalarına bağlı olarak seçildiği bildirilmiştir (Çiftçi ve ark 2015). Bu çalışmada da sakrifikasyonlar benzer şekilde, üçüncü molar dişin sürmesinin tamamlandığı postnatal 42.günde gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde dijital görüntüleme yöntemleri arasında BT önemli bir araçtır. BT, X ışınının bilgisayar teknolojisi ile birleşmesinin ürünüdür ve vücudu kesitler şeklinde görüntüler. BT tarayıcılar 1-2 mm kalınlıkta kesit alır. Örnekten alınan kesit sayısının çokluğu, yani kesit kalınlığının ince olması örnekten daha fazla bilgi alınmasını sağlayarak elde edilen görüntünün çözünürlüğünün artmasını sağlamaktadır (Elliott ve Dover 1982). Çözünürlüğün artırılmasını sağlamak için kesitsel kalınlığı mikrometre cinsinden ifade edilen mikrotomografi cihazları geliştirilmiştir. Mikro BT tarayıcılar 5-50 µm kalınlıkta kesit alarak yüksek çözünürlüklü taramaları olanaklı kılmaktadır. Mikro BT'den elde edilen verilerden çeşitli bilgisayar programları aracılığıyla ilgilenilen yapıları daha iyi gösteren üç boyutlu görüntüler oluşturulabilir. Bu işlem yeniden yapılandırma anlamına gelen '3D rekonstrüksiyon' olarak adlandırılır (Şahin 2014).

Mikro BT, pek çok alan ile beraber diş hekimliğinde de son yıllarda sıklıkla kullanılır hale gelmektedir. Kök kanal morfolojisinin analizi (Bjorndal ve ark 1999, Oi ve ark 2004), kök kanal şekillendirmesinin değerlendirilmesi (Bergmans ve ark 2001, Peters ve ark 2001, Peters ve ark 2004), kök kanal dolgusunun değerlendirilmesi (Hammad ve ark 2009, Jung ve ark 2005), kafa-yüz iskeletinin gelişiminin incelenmesi (Renders ve ark 2007), implant ve kök çevresi kemiğin değerlendirilmesi (Kim ve ark 2008, Rebaudi ve ark 2004), diş dokularının kalınlıklarının ölçülmesi (Sporer ve ark 1993) gibi birçok alanda yapılan çalışmalarda mikro BT kullanılmaktadır (Swain ve Xue 2009).

Park ve ark 2007 yılında sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, alveol kemiği üzerinde deneysel olarak defektler oluşturmuşlar ve kemik iyileşmesini izlemek için mikro BT görüntülemeyi kullanmışlardır (Park ve ark 2007). Wong ve ark, 2000 yılında sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında mandibular kesici dişlerde mine dokusunun mineralizasyon analizi için mikro BT cihazından yararlanmışlardır (Wong ve ark 2000). Furfaro ve ark, 2014 yılında sıçanlar üzerinde

gerçekleştirdikleri çalışmalarında maksillar birinci moları eleve ederek replante etmişler, sinir büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörünün alveol kemiği, periodontal ligaman ve pulpa iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Maksilla kemikleri üzerinde histolojik inceleme ve mikro BT görüntüleme gerçekleştirilmiştir (Furfaro ve ark 2014). Ishimoto ve ark, 2015 yılında sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında maksillar birinci molar dişlere pulpotomi uygulamışlar ve topikal olarak lityum klorid uygulayarak dentin rejenerasyonuna etkisini değerlendirmişlerdir. Maksillar birinci molar diş üzerinde histolojik inceleme ve mikro BT görüntüleme gerçekleştirilmiştir (Ishimoto ve ark 2015). Bu çalışmada da gerçekleştirilen deneysel prosedürün ardından mandibula örnekleri üzerinde histolojik inceleme ve mikro BT görüntüleme işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Ye ve ark, 2016 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında hiperlipideminin dentin dokusu üzerine etkilerini araştırmışlardır. Değerlendirmeler histolojik ve radyolojik yöntemler yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Fareler üzerinde yaptıkları çalışmada 8 hafta boyunca bir grup yağ ve kolesterol oranı yüksek diyet ile, kontrol grubu ise yağ oranı düşük ve kolesterol içermeyen bir diyet ile beslenmiş ve 8 haftanın sonunda sakrifikasyonlar gerçekleştirilmiş, mandibulalar çıkarılarak mikro BT çekimleri yapılmıştır. Mikro BT kesitleri üzerinde kesici ve birinci molar dişlerin kök uzunluğunu, kök genişliğini (çap uzunluğu), dentin kalınlığını ve pulpa odası boyutlarını ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda yağdan zengin beslenmenin dentin formasyonunu etkilediği, dentin mineralizasyonunda gecikmeye yol açtığı bildirilmiştir (Ye ve ark 2016). Mitomi ve ark, 2014 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında, sıçanlara doğum sonrası 13, 15 ve 19. günlerde busulfan uygulamışlar ve birinci molar dişin kök gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Busulfan kanser tedavisinde özellikle myeloid lösemide kök hücre transplantasyonundan önce uygulanan bir kemoterapötik ilaçtır ve gelişimsel anomalilere yol açabildiği bilinmektedir. Çalışmada kök gelişimin değerlendirilmesinde histolojik, immünohistokimyasal ve radyolojik yöntemler uygulanmıştır. Sıçanların maksilla kemiklerinden mikro BT çekilmiş ve kesitler üzerinde kök uzunluğu, kök genişliği, kök dentin kalınlığı ve apikal genişlik değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda busulfanın anormal kök gelişimine yol açarak daha kısa kök oluşumuna ve erken apikal kapanmaya neden olduğu bildirilmiştir

(Mitomi ve ark 2014). Bu çalışmada da benzer şekilde mandibula örneklerinin mikro BT çekimleri gerçekleştirilmiş ve kesitler üzerinde dentin kalınlığı, pulpa odası uzunluğu, pulpa odası genişliği, kök uzunluğu, kök kalınlığı, kök sayısı, kök kanal sayısı ve diş sürme seviyesi ölçümleri yapılmış ve gruplar arası farklılıklar değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada radyolojik incelemelerden elde edilen bulgular, diş gelişim döneminde propofol uygulamasına bağlı olarak dentin kalınlığının ve pulpa odası uzunluğunun etkilendiğini göstermektedir. Histolojik incelemelerden elde edilen bulgularda, kontrol grubunun aksine tüm deney gruplarında predentin tabakasının etkilendiği, yer yer kalsifikasyonların izlendiği görülmektedir. Elde edilen bulgular propofolün nöronlar üzerinde etkili olabildiği gibi, aynı embriyolojik kökenden gelişen dişlerde de gelişimi etkileyebileceğini düşündürmektedir ancak sonuçlar kesin bir yargıya ulaşmak için yeterli görünmemektedir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmanın bu konu üzerinde yapılan ilk çalışma olması nedeniyle yol gösterici olabileceğini ve yeni çalışmaların önünü açabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

AAPD. Guideline on behavior guidance for the pediatric dental patient. *Pediatr Dent*. 2015;37(6):180-93

Amorim P. et al. Propofol reduces neuronal transmission damage and attenuates the changes in calcium, potassium, and sodium during hyperthermic anoxia in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology*, 1995;83(6):1254-65.

ASA. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;96:1004-17

Atan S, Ashely P, Gilthorpe M, Scheer B, Mason C, Roberts G. Morbidity following dental treatment of children under intubation general anesthesia in a day-stay unit: *Int J Pediatr Dent* 2004;14:9-16.

Aun CST. New intravenous agents. *British Journal of Anaesthesia*, 1999;83:29-41.

Avery James K. *Oral Development and Histology*. 3rd Edition. Thieme, 2011.

Avery, J.K. ve Chiego, D.J. *Essentials of Oral Histology and Embryology: A Clinical Approach*. St. Louis Mosby: Elsevier 2006.

Ay S, Öztürk M. Bilinçli Sedasyon. *CÜ Diş Hek Fak Derg* 2000;3(2): 121- 6.

Berke N, Keklikoğlu N. Nöral krest kökenli hücrelerin ağız ve çene-yüz oluşumuna katkıları ve neden oldukları anomaliler. *İstanbul Üni Diş Hek Fak Derg* 2010;44(1):39-43.

Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 273-291.

Barron, M.J., McDonnell, S.T., MacKie, I. ve Dixon, M. J. Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet journal of rare diseases*, 2008;3(1):31.

Bergmans L, Van Cleynenbreugel J, Wevers M, Lambrechts P. A methodology for quantitative evaluation of root canal instrumentation using microcomputed tomography. *Int Endod J* 2001;34:390-8.

Berkovitz BK, Holland GR, Moxham BJ. *Oral anatomy, histology and embryology*: 4th ed. Toronto, Mosby 2009; 299-342.

Bjorndal L, Carlsen O, Thuesen G, Darvann T, Kreiborg S. External and internal macromorphology in 3D-reconstructed maxillary molars using computerized X-ray microtomography. *Int Endod J* 1999;32:3-9.

Braham RL, Bogetz MS, Kimura M. Pharmacologic patients management in pediatric dentistry: An update. *A.S.D.C. J Dent Child* 1993; 60: 270- 80.

Bridgman C, Ashby D, Holloway P. An investigation of the effects on children of tooth extraction under general anesthesia in general dental practice: *Br Dent J* 1999;186:245-7.

Briggs LP et al. Use of diisopropyl phenol as main agent for short procedures. *Br J Anaesth*, 1981;53(11):197-202.

Briner A, Nikonenko I, Roo MD, Dayer A, Muller D, Vutskits L. Developmental Stage-dependent persistent impact of propofol anesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex. *Anesthesiology*. 2011;115(2): 282-93.

Brunton L. Tedavinin Farmakolojik Temelleri- Goodman&Gilman (1.baskı), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009;350-1

Cechetto DF et al. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg*, 2001;92(4):934-42.

Chen B, Deng X, Wang B, Liu H. Persistent neuronal apoptosis and synaptic loss induced by multiple but not single exposure of propofol contribute to long-term cognitive dysfunction in neonatal rats. *The Journal of Toxicological Sciences* 2016;41(5):627-36.

Clarke RSJ. Intravenous anaesthetic drugs: Anaesthetic physiology and pharmacology. 1st ed. Churchill Livingstone, New York 1997, 177-90.

Collins JV. Principles of Anesthesiology. Intravenous anesthesia; nonbarbituratesnonnarcotics.3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia 1983;734-786

Cross R, Ling C, Day NPJ, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood-time to rebuild its reputation? *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016;15:3:367-82.

Çiftçi ZZ, Kırzioğlu Z, Nazıroğlu M, Özmen Ö. Effects of prenatal and postnatal exposure of wi-fi on development of teeth and changes in teeth element concentration in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2015;164(1):164.

Daniel DM. Propofol. *Gastroenterology Nursing*. 2006;29:176-8.

David E, Longnecker MD. *Anesthesiology* (1st edition) 2007;1625-27,1640-43.

Dutta S, Matsumoto Y, Gothgen NU, Ebling WF. Concentration-EEG effect relationship of propofol in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1997;86:37-43.

Elliott JC, Dover SD. X-ray microtomography. *J Microsc* 1982;126:211-3.

Ergun, R., et al. Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurg Rev*, 2002;25(1-2):95-8.

Esener Z. Klinik anestezi. Logos yayıncılık. İstanbul, 1991: p.378-383.

Girdler NM, Hill CM. Sedation in dentistry. Reed educational and professional publishing ltd. 1st edition, Oxford 1998.

Furfaro F, Ang ESM, Lareu RR, Murray K, Goonewardene M. A histological and micro-CT investigation in to the effect of NGF and EGF on the periodontal, alveolar bone, root and pulpal healing of replanted molars in a rat model- a pilot study. Progress in Orthodontics 2014, 15/2.

Gao J, Peng S, Xiang S, Huang J, Chen P. Repeated exposure to propofol impairs spatial learning, inhibits LTP and reduces CaMKII α in young rats. Neurosci Lett 2014 7;560:62-6

Goldberg, M., Septier, D., Lécolle, S., Chardin, H., Quintana, M.A., Acevedo, A.C. ve ark. Dental mineralization. The International journal of developmental biology, 1995;39(1):93-110.

Gonzales ELT, Yang SM, Choi CS, Mabunga DFN, Kim HJ, Cheong JH, Ryu JH, Koo BN, Shin CY. Repeated neonatal propofol administration induces sex-dependent long-term impairments on spatial and recognition memory in rats. Biomol Ther 2015;23(3):251-60

Goodchild C, Serrea JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. Brit J Anaesth 1989; 63-87.

Goodman NW, Carter JA, Black AMS. Some ventilatory effects of propofol as a sole anaesthetic agent. Preliminary studies, Postgraduate Med 3. 1985;61(sup.3):62.

Gottberg B, Berne J, Quinonez B, Solorzano E. Prenatal effects by exposing to amoxicillin on dental enamel in Wistar rats. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014 1;19(1):e38-43.

Gülhan A. Pedodonti, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İ.Ü. Rektörlüğü Basımevi ve Film Merkezi, 3.Baskı, İstanbul 1994. S:95.

Haas DA. Oral and inhalation conscious sedation. Dent Clin North Am 1999; 43: 341-59.

Hader A., M. Hasan, and Z. Hasan, The comparative effects of propofol, thiopental, and diazepam, administered intravenously, on pentylene-tetrazol seizure threshold in the rabbit. Life Sci, 1992;51(10):779-86.

Hammad M, Qualtrough A, Silikas N. Evaluation of root canal obturation:a three-dimensional in vitro study. J Endod 2009;35:541-4.

Heavner JE, Arthur J, Zou J, McDaniel K, Tyman-Syram B, Rosenberg A. Propofol vs thiopental for treating bupivacaine induced seizures in rats. Anesthesiology, 1992. 77(A802).

Hodkinson, BP, Frith RW, Mee EW. Propofol and the electroencephalogram. *Lancet*, 1987;2(8574):p.1518.

Hosey MT. UK national clinical guidelines in pediatric dentistry. Managing anxious children: The use of conscious sedation in pediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 359- 72.

Hu JC-C, Chun YP, Hazzazzi TA, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs* 2007; 186: 78-85.

Ishimoto K, Hayano S, Yanagita T, Kurosaka H, Kawanabe N, Shinsuke I, Ono M, Kuboki T, Kamioka H, Yamashiro T. Topical application of lithium chloride on the pulp induces dentin regeneration. *PLoS ONE* 2015;10(3): e0121938.

Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D, Ostergaard JR. Prenatal exposure to antiepileptic drugs and dental agenesis. *PLoS One* 2014 Jan 8;9(1):e84420.

Joseph, B.K., Harbrow, D.J., Sugerman, P.B., Smid, J.R., Savage, N.W. ve Young, W.G. Ameloblast apoptosis and IGF-1 receptor expression in the continuously erupting rat incisor model. *Apoptosis* 1999; 4(6), 441-447.

Jung M, Lommel D, Klimek J. The imaging of root canal obturation using micro-CT. *Int Endod J* 2005;38:617-26.

Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*, 2002;36(9):1453-6.

Karen T, Schlager GW, Bendix I, Sifringer M, Hermann R, Pantazis C, Enot D, Keller M, Kerner T, Felderhoff-Mueser U. Effect of propofol in the immature rat brain on short and long-term neurodevelopmental outcome. *PlosOne* 2013;8(5):e64480

Karl HW, Keifer AT, Rosenberger JL, Larach MG, Ruffle JM. Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1992; 76: 209- 15.

Kay NH, Sear JW, Uppington J. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. *Br.J.Anesth.* 1986;58:1075.

Kay B. Recovery from diprivan (propofol). European experience seminars in anesthesia 1988;7:1,91:127-130

Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi. Alfa Basın Yayın Dağıtım, 7. Basım, İstanbul 1992.

Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos yayıncılık, 3. Baskı İstanbul 2004:p.65-125.

Kesriklioğlu G. Genel anestezi indüksiyonunda iv bolus propofol veya tiopental sodyum kullanılan hastaların entübasyon ve ameliyat sırasında farkında olma ve uyanıklıklarının karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006

Kılınç G, Bulut G, Olgun N, Demirağ B, İrken G, Ertuğrul F, Eronat N. Kanser tedavisi gören çocuklarda tedavinin diş gelişimine olan geç yan etkileri (Dört Olgu Sunumu). J Dent Fac Atatürk Uni 2013;7:48-54.

Kırzioğlu Z, Ertürk MSO. ve Erdoğan Y. Craniofacial morphology and dental findings of seckel syndrome: case reports of two siblings. Journal of International Dental and Medical Research, 2011; 4(3), 35-40.

Kim SH, Choi BH, Li J, Kim HS, Ko CY, Jeong SM, *et al.* Peri-implant bone reactions at delayed and immediately loaded implants: an experimental study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105:144-8.

Kushikata T, Hirota K, Yoshida H. Alpha-2 adrenoreceptor activity affects propofol-induced sleep time. Anesthesia and Analgesia, 2002;201-6.

Laird WR. The yankee Dodge: some new observations on the discovery of anesthesia. Br Dent J 1990; 169: 217- 19.

Laxenaire MC *et al.* Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). Anesthesiology, 1992;77(2):275-80.

Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW. Foye's principles of medicinal chemistry. 16th Chapter. 7th edition. Wolters Kluwer Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2013.

Li J, Xiong M, Alhashem HM, Zhang Y, Tilak V, Patel A, Siegel A, Ye JH, Bekker A. Effects of prenatal propofol exposure on postnatal development in rats. Neurotoxicology and Teratology 2014;43:51-8.

Li PX, Ru F, Lu YM, Zhang L. Propofol causes neuronal degeneration in neonatal mice and long-term neurocognitive consequences in adult mice. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2016;15(9):1889-96.

Linde, A. ve Goldberg, M. (1993). Dentinogenesis. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 4(5), 679-728.

Lukinmaa PJ, Sahlberg C, Leppaniemi A, Partanen AM, Kovero O, Pohjanvirta R, Tuomisto J, Alaluusua S. Arrest of rat molar tooth development by lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Toxicology and Applied Pharmacology 2001; 173: 38-47.

Malamed SF. Sedation: A Guide to Patient Management. 4th ed. St. Louis: Mosby, An Affiliate Elsevier Science, 2003:19.

Manisalı Y, Koray F. Dişlerin gelişimi. İçinde: Ağız-Diş Embriyolojisi ve Histolojisi. Manisalı Y, Koray F, Editörler. İstanbul: Yenilik Basımevi, 1982: s. 5-44.

Masthan, K. Textbook Of Human Oral Embryology, Anatomy, Physiology, Histology And Tooth Morphology: Jaypee Brothers Publishers.India; 2010; 18-27.

Mathewson RJ, Primosch RE. Fundamentals of pediatric dentistry. Quintessence Publishing Co, Chapter 13. 3rd edition , Missouri 1995.

McLeod B, Bohemier N. Propofol infusion as main agent for day case surgery. Postgrad Med J, 1985;61(3):105-7.

Milanovic D, Popic J, Pesic V, Loncarevic- Vasiljkovic N, Kanazir S, Jevtovic-Todorovic V, Ruzdijic S. Regional and temporal profiles of calpain and caspase-3 activities in postnatal rat brain following repeated propofol administration. Dev Neurosci 2010;32:288-301.

Miletich I, Sharpe PT. Normal and abnormal dental development. Hum Mol Genet. 2003; (12): 69-73.

Miller TJGERD. Airway management. Miller's Anesthesia, Elsevier, Churchill Livingstone, 2005. Vol.2 (6. edition):p. 1617-53.

Mitomi T, Kawano Y, Kinoshita-Kawano S. Effect of the antineoplastic agent busulfan on rat molar root development. Archives of Oral Biology 2014: 47-59

Mitsiadis TA, Chéraud Y, Sharpe P, Fontaine- Pérus J. Development of teeth in chick embryos after mouse neural crest transplantations. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; (100): 6541-6545.

Moore JK, Moore EW, Elliott RA, St Leger AS, Payne K, Kerr J. Propofol and halothane versus sevoflurane in paediatric day care surgery: induction and recovery characteristics. Br J Anaesth. 2003 Apr;90(4):461-6.

Morgan GE, Mikhail MS. Klinik Anesteziyoloji. Nonvolatil anestezi ajanlar. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd. Şti. 2004;8:151-176.

Nancy Antonio,Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure and Function. 8th Edition. Elsevier Health Science, 2013.

Nathan JE. Managing behaviour of preoperative children. Dent Clin Nort Am 1995; 39: 789- 816.

Nieminen P. Molecular genetics of tooth agenesis. Department of Orthodontics, Institute of Dentistry and Institute of Biotechnology and Department of Biological and Environmental Sciences, Faculty of Biosciences, University of Helsinki, Doctorate Thesis, Helsinki, Finland, 2007.

Oi T, Saka H, Ide Y. Three-dimensional observation of pulp cavities in the maxillary first premolar tooth using micro-CT. Int Endod J 2004;37:46-51.

Orban, B. J., & Bhaskar, S. N. Oral histology and embryology.13th, Elsevier, India 1980:1-8

Önçağ Ö. Çocuk diş hekimliğinde genel anestezi gereken olgularda iv propofol ve ketamin kullanımının karşılaştırmalı olarak araştırılması. Ege Üniversitesi, Doktora tezi, İzmir, 1994.

Özbek E, Gedikli S, Demirci T. Dişin embriyolojik gelişimini düzenleyen sinyal molekülleri. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2012;217-23.

Özen B. Çocuk diş hekimliğinde farklı sedasyon tekniklerinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.

Parbrook GD, James J, Braid DP. Inhalation sedation with isoflurane: An alternative to nitrous oxide sedation in dentistry . Br Dent J 1987;163: 88- 92.

Park CH, Abramson ZR, Taba Jr M, Qiming J, Chang J, Kreider JM, Goldstein SA, Giannobile WV. Three-dimensional micro-computed tomographic imaging of alveolar bone in experimental bone loss or repair. J Periodontol 2007; 78(2):273-281.

Perkowski SZ. Propofol: The good and bad. Proceedings of The North American Veterinary Conference. 2006;20:123.

Pesic V, Milanovic D, Tanic N, Popic J, Kanazir S, Jevtovic-Todorovic V, Ruzdijic S. Potential mechanism of cell death in the developing rat brain induced by propofol anesthesia. Int J Dev Neurosci. 2009;27(3):279-87.

Peters OA. Current challenges and concepts in the preparation of root canal systems: a review. J Endod 2004;30:559-67.

Peters OA, Schönenberger K, Laib A. Effects of four Ni-Ti preparation techniques on root canal geometry assessed by micro computed tomography. Int Endod J 2001;34:221-30.

Pinkham, J.R., Casamassimo, P.S., Tulunoğlu, Ö. ve Tortop, T. (2009) Çocuk Diş Hekimliği Bebeklikten Ergenliğe. Ankara: Atlas Kitapçılık.

Pişkin Ö. Epidural yoldan perfüzyon şeklinde %0.5 bupivakain-fentanil kombinasyonu eklenmesinin hemodinamik stabilite ve propofol tüketimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul 2009.

Prasanth T, Saraswathi TR. Histopathological and radiographic evaluation of rat molar teeth after traumatic injury-a pilot study. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology 2012;16(3):313-7.

Rebaudi A, Koller B, Laib A, Trisi P. Microcomputed tomographic analysis of the peri-implant bone. Int J Periodontics Restorative Dent 2004;24:316-25.

Renders GA, Mulder L, van Ruijven LJ, van Eijden TM. Porosity of human mandibular condylar bone. *J Anat* 2007;210:239-48.

Reves JG, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. *Anesthesia*, 1994. 4th ed, p.247-289.

Rosenberg M, Weaver J. General anesthesia. *Anesth Prog* 38:172-86, 1991.

Russell GN et al. Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 1989;44(3):205-8.

Salmela, E. The effects of organic environmental toxicants on hard tissue formation in developing tooth An in vitro study in mice. 2015. Erişim 01.01.2014, <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/26321/theeffec.pdf?sequence=1>

Sampsom IH, Plosker H, Cohen M, Kaplan JA. Comparison of propofol and maintenance of anaesthesia for outpatients surgery. *Br J Anaesth*, 1988;61:707-11.

Schour I, Massler M. The teeth. In: Farris EJ, Griffith JQ. The rat in laboratory investigation by a staff of twenty-nine contributors. (2nd ed.) J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 104 165, 1949.

Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1989;71(2):779-86

Servin F, Desmonds JM, Haberer JM. Pharmacodynamics and protein binding of propofol in patients with Cirrhosis. *Anesthesiology* 1988;69:887-91.

Shearer ES. Convulsion and propofol. *Anaesthesia* 1990;45:255-6.

Silvestri Jr. AR, Mirkov MG, Connolly RJ. Prevention of third molar tooth development in neonate rat with a long pulse diode laser. *Lasers in Surgery and Medicine* 2004;35:385-391.

Silvestri Jr. AR, Connolly RJ, Higgins MT. Selectively preventing development of third molars in rats using electrosurgical energy. *J Am Dent Assoc.* 2004;135:1397-405.

Simmer, J.P. ve Hu, J.C. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of Dental Education*, 2001;65(9): 896-905.

Skoutelis A. et al. Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994;38(8):858-62.

Soydan, N. Diş Hekimleri İçin Gelişim ve Büyüme. Doyuran Matbaası, İstanbul, 1993

Spoor CF, Zonneveld FW, Macho GA. Linear measurements of cortical bone and dental enamel by computed tomography: applications and problems. *Am J Phys Anthropol* 1993;91:469-84.

Stephan H, Sonntag H. Effect of propofol on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthesist* 1987;36:60-5.

Swain MV, Xue J. State of the art of Micro-CT applications in dental research. *Int J Oral Sci* 2009;1:177-88.

Şahin FÜ, Topuz Ö. Diş hekimliği araştırmalarında mikrobilgisayarlı tomografi uygulamaları. *Acta Odontol Turc* 2014;31(2):114-20.

Tan S, Xu C, Zhu W, Willis J, Seubert CN, Gravenstein N, Sumners C, Martynyuk AE. Endocrine and Neurobehavioral Abnormalities Induced by Propofol Administered to Neonatal Rats. *Anesthesiology*, 2014 Nov;121(5):1010-7.

Ten CAR. Oral Histology Development, Structure and Function. 4th edn, St. Louis: Mosby Co, 1994: p. 1-45.

Theselff, I. ve Juuri, E. Tooth Development. İçinde L.K. McCauley, M. J. Somerman (Ed), Mineralized Tissues in Oral and Craniofacial Science: Biological Principles and Clinical Correlates. NewYork: John Wiley and Sons, Inc; 2012:118-119.

Thesleff, I. ve Tummers, M. (2009). Tooth organogenesis and regeneration, İçinde The Stem Cell Research Community, StemBook (Ed.), StemBook. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 1-12.

Torn K et al. Effects of sub-hypnotic doses of propofol on the side effects of intrathecal morphine. *Br J Anaesth*, 1994;73(3):411-2.

Torres-Pérez J, Tapia-García I, Rosales-Berber MA, Hernandez-Sierra JF, Pozos-Guillen Ade J. Comparison of three conscious sedation regimens for pediatric dental patients. *J Clin Pediatr Dent*. 2007;31:185–8.

Tüzüner F. Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı. Medikal & Nobel Yayınevi 1. Baskı 2010;181-184.

Ülgen M., Anomaliler, ve Sefalometri, Büyüme ve Gelişim, Tanı. Ankara Üni. Diş Hek. Fakültesi Yayınları, 2000:252-290.

Valtonen M, Lisalo E, Knto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children, pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesth*. 1989;33:152-5.

Willis J, Zhu W, Perez-Downes J, Tan S, Xu C, Seubert C, Gravenstein N, Martynyuk A. Propofol-induced electroencephalographic seizures in neonatal rats: the role of corticosteroids and γ -aminobutyric acid type A receptor-mediated excitation. *Anesth Analg*. 2015 120(2): 433-9.

Wilson S. A survey of the American Academy of Pediatric Dentistry membership: Nitrous oxide and sedation. *Pediatr Dent* 1996; 18: 287-93.

Wilson S. Pharmacologic management of the pediatric dental patient. *Pediatr Dent* 2004; 26: 131- 6.

Wolf A. et al. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*, 2001;357(9256):606-7.

Wong FSL, Elliott JC, Davis GR, Anderson P. X-ray microtomographic study of mineral distribution in enamel of mandibular rat incisors. *J Anes* 2000;194:405-13.

Ye X, Zhang J, Yang P. Hyperlipidemia induced by high-fat diet enhances dentin formation and delays dentin mineralization in mouse incisor. *J Mol Hist* 2016;47:467-74.

Yu D, Jiang Y, Gao J, Liu B, Chen P. Repeated exposure to propofol potentiates neuroapoptosis and long-term behavioral deficits in neonatal rats. *Neuroscience Letters* 2013;8(534): 41-6.



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2015/ **72**

31 / 07 / 2015

Sayın: Prof. Dr. Fatma Zeynep AYTEPE
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Karar No _____ 2015/ **72**

Başvuru _____ : 21.05:2015

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, **Doktora Öğrencisi Dt. Sezin AKÇAY ÖZER**'e ait aşağıda çalışma materyali belirtilen "Yenidoğan Sıçanlara Uygulanan Propofolün Diş Gelişimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erke/Dişi
	Sayısı	30
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	Eylül 2015/Eylül2016	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYER Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Prof.Dr. İlhan İLKILIÇ
Üye

Doç.Dr. Alper OKYAR
Üye

Yard.Doç.Dr Altan ARMUTAK
Üye

Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak.Yük. Müh.
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye