

**T.C.**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**RATLARDA HAMİLELİK DÖNEMİNDE VERİLEN  
NİKOTİNİN, NEONATAL DÖNEMDE MOLAR  
DİŞLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**Şennur ORUÇ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**( BİYOLOJİ ANABİLİM DALI )**

**DİYARBAKIR**  
**EYLÜL - 1996**

T.C  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne  
DİYARBAKIR

Bu çalışma, jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin Ünvanı, Adı Soyadı

Başkan : Doç. Dr. Hasan Akbayrak

Üye : Doç. Dr. Kadri BALCI

Üye : Yrd. Doç. Dr. Murat Bırcık

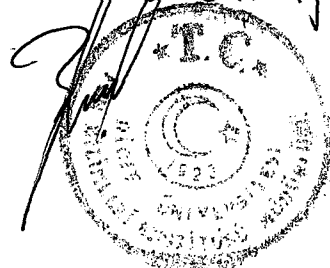
Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

04.10.1996

İmza

Ünvanı, Adı Soyadı  
Enstitü Müdürü  
(Mühür)

Prof. Dr. Fülkür GÜNELİ



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince benden yardımlarını esirgemeyen, her konuda destek olan çok kıymetli danışman hocam sayın Doç. Dr. Kadri BALCI'ya, çalışmalarımnda çeşitli konularda yardımlarını gördüğüm Dr. Engin DEVECİ'ye, Veteriner Hekim Aydın KETANİ'ye, Ortodontist Yrd. Doç. Dr. İrfan KARADEDE'ye, DÜSAM personellerine ve istatistiksel çalışmalarımnda yardımcı olan Arş. Gör. Arif ŞAHİN'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarımı Fen Fakültesi'nde yürütmemde yardımcı olan Eğitim Fakültesi Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü Başkanı Prof. Dr. Hüseyin MISIRDALI'ya, Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Hasan AKBAYIN'a ve anabilim dalı öğretim elemanlarına teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa no

Amaç.....	iii
Özet .....	iv
Summary.....	v
1. Giriş.....	1
2. Önceki Çalışmalar.....	2-3
3. Materyal ve Metod .....	4
3.1. Nikotinin Kimyasal Yapısı ve Özelliği.....	5
4. Bulgular	
4.1. Yavru Vücut Ağırlıklarındaki Değişim.....	6
4.2. Makroskobik Bulgular.....	7-8
4.3. Mikroskobik Bulgular.....	9-17
5. Tartışma ve Sonuçlar.....	18-19
Kaynaklar.....	20-21
Özgeçmiş.....	22

## AMAÇ

Nikotinin, teratojenik (gelişimi olumsuz yönde etkileyen faktör) etkisi olan alkaloidlerden biri olduğu günümüzde bilinmektedir. Nikotinin, hamilelik döneminde anne ve yavru için risk faktörü taşıdığı, germ tabakalarının farklılaşmasına olumsuz etki yaparak, yavru gelişiminde bozukluk gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın amacı, ratlarda hamilelik döneminde anneye verilen nikotinin, neonatal dönemde molar dişler üzerinde yapmış olduğu histolojik değişiklikleri incelemek ve bu konuda daha önce yapılmış olan deneysel çalışmalara katkıda bulunmaktır.

## ÖZET

Nikotin, toksik etkili doğal bir alkaloiddir. Bu çalışma, ratlara hamilelik döneminde verilen nikotinin, neonatal dönemde molar dişler üzerinde yapmış olduğu teratojenik etkisini incelemek amacıyla yapıldı. Bunun için gebeliğin 6-21. günleri arası deney grubundaki ratlara, her gün % 0,1'lik 1,67 mg/kg vücut ağırlığı dozunda nikotin, intraperitoneal yolla enjekte edildi. Kontrol grubundaki ratlara da aynı dozda intraperitoneal olarak serum fizyolojik verildi.

Doğumu izleyen 4. günde, kontrol ve deney grubuna ait yavru ratların vücut ağırlıkları tartılıp, elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapıldı. Deney grubundaki ratların vücut ağırlıklarının, kontrol grubuna göre daha düşük ağırlıklı olduğu belirlendi.

Yavru ratların premaxillaları alınıp, %10'luk nötral formalinde fikse edildi. Rutin histolojik yöntemlerle hazırlanan kesitler, Hematoksilen- eosin ve Hematoksilen- Van Gieson boyaları ile boyandı. Işık mikroskobu ile yapılan incelemede, kontrol grubu örneklerinde, molar dişlerin normal bir gelişme gösterdiği görüldü. Deney grubu örneklerinin molar diş kesitlerinde, dentin tabakasında incelleme ve demineralizasyon alanları gözlemlendi. Ameloblast ve odontoblast hücrelerinde, hiperplazi ile birlikte, nukleus lokalizasyonunda farklılıklar görüldü. Dental pulpada, fibroblast aktivitesinde artış, damarlarda genişleme ve pulpada hemoraji izlendi.

Sonuç olarak, nikotinin enamalin (mine tabakasının) gelişiminde ve odontogeneziste gerilemeye neden olduğu saptandı.

## SUMMARY

Nicotine is a highly toxic, natural alkaloid. This study designed for to investigate the teratogenic effects of nicotine injected into the pregnant Wistar albino rats, on the maxillar molar development in neonatal period. The Wistar albino rats received daily intraperitoneal injections of nicotine sulfate of 0.1 % solution at a doze of 1.67 mg/kg of body weight, on days 6-21 of gestation. The control animals were injected with on equivalent volume of steril saline intraperitoneally.

Four days after delivery, the body weight of the pups in control and experimental groups were measured and statistically analized. The body weight of the pups in experimental group were less than that of control group.

The premaxillas of the pups were excised and fixed in 10 % neutral formaline solution. The section were prepared as usual and stained with Hematoxylin-Eosin, and Hematoxylin-Van Gieson. The light-microscopic examination of the samples showed that; normally developing molar morphology in control group, but the thin layer of dentin matrix, demineralization areas. Additionally, hyperplasia and changes of nuclear localisation were seen in ameloblast and odontoblast cells. Increasing of fibroblasts activity, vascular dilatation and intrapulper hemoragie were observed.

As a conclusion, nicotine lead to retardation of the development of enamalin and odontogenesis.

## 1. GİRİŞ

Bu araştırmanın amacı, gebeliğin 6-21. günleri arası uygulanan nikotinin, ratlarda neonatal dönemde, molar dişler üzerinde oluşturduğu teratojenik etkileri, ışık mikroskobu düzeyinde incelemektir.

Nikotin, birkaç doğal alkaloidden biridir. Toksik etkilerinden dolayı tıbbi olarak önemlidir (1,2).

Nikotin, özellikle fetal evrede etkilidir. Annenin daha önce ve gebelikte çok sigara içmesi, düşüklere, ölü doğumlara ve yeni doğan yavrunun ölümüne neden olduğu bilinmektedir. Fötal ve neonatal ölümlerin artması, annenin küçük yaşlardan beri sigara içmesi ve gebelik esnasında içilen sigara miktarına bağlıdır. Bu durumda, Placenta previa (plasentanın, uterus ağzında oluşması) ve Abruptio placenta (plasentanın yerleşme yerinden aniden ayrılması) görülür. Nikotin, büyüyen dokulara direkt etki edebileceği gibi, plasentanın kan damarlarının daralmasına da neden olabilir. Nikotinin etkisi ile uterustan plasentaya kan akımı azalır. Buna bağlı olarak iskemi (Dokunun yeterince kan ile beslenememesi durumu) ve sonucunda da deciduada nekrozlar oluşur. Bu tür nekrozların da Abruptio placenta durumunu yarattığı saptanmıştır (3).

Sigara içen hamile bayanlarda, nikotinin etkilerinden dolayı, erken doğum olgusu, spontan düşük olayları, doğum ağırlığında azalma ve fetüsün kol ve bacaklarında gelişme ve hareket geriliği tespit edilmiştir (4-8).

Kemiricilerde hamilelik döneminde deneysel olarak uygulanan nikotinin, fetüsün gelişme geriliğine (bazı fetüslerde anencephali, Spina bifida: vertebra gövdelerinin birleşmemesi sonucu omiriliğin açıkta kalması) anomalileri), doğum ağırlığının düşmesine, kol ve bacaklarda gelişme geriliğine ve doğum sonrası ölümlerde artışa neden olduğu belirtilmiştir (5-7, 9-11).

Nikotinin bu etkilerinin yanında, hamilelik döneminde uygulandığında, odontogenezisi değişik düzeylerde etkilediği ve dişler üzerinde teratojenik etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (12).



## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Teratojen etkisi fazla olan nikotin, günümüzde sigara içimi ile yaygın olarak tüketildiği için nikotinle ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, gebelik esnasında nikotin kullanımının, anne ve yavru için risk faktörü taşıdığı görüşüne varılmıştır. Sigara içen hamile bayanlarda, spontan düşük olayları, erken doğum olgusu, yavru vücut ağırlığında, organların total ağırlığında ve çaplarında azalma ve fetüsün kol ve bacaklarında gelişme ve hareket geriliği tespit edilmiştir (4-8).

Kemiricilerde hamilelik döneminde uygulanan nikotinin, fetüsün gelişme geriliğine (bazı fetüslerde anencephali, Spina bifida anomalileri), doğum ağırlığının düşmesine, kol ve bacaklarda gelişme geriliğine ve doğum sonrası ölümlerde artışa yol açtığı belirtilmiştir (5-7,9-11).

Nikotin içeren sakızın, ağızdaki yumuşak ve sert dokular üzerindeki etkilerini gözlemek amacıyla yapılan klinik bir çalışmada, genel ağız patolojisi ve gingivitis görülmüştür (13).

Nikotinin perinatal etkilerini gözlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, nikotin alkaloidi, hamile Swiss albino farelere değişik dozlarda subkutan olarak verildiğinde, sonuç olarak perinatal ölümün arttığı, özellikle hamileliğin son dönemlerinde yüksek dozda verilen nikotinin, önemli ölçüde hamilelik dönemini kısalttığı görülmüştür (14).

Ratlarda, *in vitro* ortamda nikotinin teratojenik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma, nikotinin gelişme geriliği yaptığını, sinir sistemini teratojenik olarak etkilediğini ve sonuç olarak, hücresel şekil bozukluğuna neden olduğunu göstermiştir (15).

Annenin küçük yaşlardan beri ve gebelik esnasında sigara içmesinin, plasentanın kan damarlarının daralması sonucu, uterustan plasentaya kan akımının azalmasına, dolayısıyla deciduada nekroza, Abruptio placenta ve Placenta previa durumları ile birlikte, fetal ve neonatal ölümlere sebep olduğu anlaşılmıştır (3).

Tütün ürünlerinin kullanımının, önemli ölçüde periodontal hastalıkların ilerleyişine katkıda bulunduğu, periodontal terapisine zararlı olduğu ve periodontal terapi süresini uzattığı belirtilmiştir (16).

Nikotinin kesici dişlerin gelişimindeki postnatal etkisini incelemek için, albino farelere, hamilelik döneminde nikotin sülfat verilmiştir. Doğum sonunda, yavru ağırlıklarında, arka ve ön bacaklar arasındaki mesafede, baş uzunluğu ve genişliğinde azalma olduğu belirtilmiştir. Alınan mandibula kesitlerindeki kesici dişlerde, odontogeneziste gecikme gözlenirken, kontrol grubunda normal dentin ve enamel oluşumu görülmüştür. Nikotinin genel olarak yeni doğmuş yavruların gelişiminde zararlı bir etkisi olduğu, bu etkinin prenatal dönemde başlayıp, postnatal dönemde de devam ettiği belirtilmiştir (17).

Nikotinin molar diş gelişimindeki doğum sonrası etkileri, CD-1 Swiss albino farelerinde araştırılmıştır. Farelere, hamilelik döneminde nikotin sülfat verilmiştir. Doğumdan sonra yavruların kafaları dekapite (kafanın kesilmesi) edildikten sonra mandibulanın frontal kesitleri hazırlanıp molar dişlerdeki histolojik değişiklikler izlenmiştir. Sonuç olarak, nikotinin diş gelişimi üzerinde zararlı bir etkisi olduğu, odontogeneziste gerilemeye neden olduğu görülmüştür. Bu etkinin doğum sonrası dönemde de devam ettiği belirtilmiştir (12).

### 3. MATERYAL VE METOD

Araştırmada kullanılan laboratuvar hayvanları, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜSAM)'nden temin edildi. Bu araştırmada, 200-250 gr ağırlığında, 20 tane ergin *Wistar albino* dişi rat kullanıldı. Deney süresince ratlar, optimal ısıda (23 °C'de), 10 saat karanlık, 14 saat aydınlıkta ve ortalama % 45'lik nisbi nem ortamına sahip bir odada, ayrı ayrı kafeslerde barındırıldı. Ratların pelet yem ve su ihtiyaçları, *ad libitum* (sınırsız) olarak karşılandı.

Dişi ratlar çiftleştirmeye alınarak, vaginal simer yöntemi ile gebeliğin 1. günü tespit edildi. Hamile ratlarda, mikroskopik inceleme ile vagina epitelinde keratinizasyon ve epitel plak gözlemlendi. Dişi ratlar, her grupta 10 rat olmak üzere, deney ve kontrol grubu olarak, iki gruba ayrıldı. Ratlar, ayrı ayrı kafeslerde barındırıldı.

Gebeliğin 6-21. günleri arasında, deney grubundaki 10 rata, %0,1'lik 1,67 mg/kg vücut ağırlığı dozunda nikotin, her gün aynı saatte, tek enjeksiyonla, intraperitoneal yolla enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra şoka giren hayvanların, şok anında fotoğrafları çekildi. Kontrol grubundaki ratlara, nikotin yerine, aynı dozda serum fizyolojik, gebeliğin 6-21. günleri arasında, her gün aynı saatte, tek enjeksiyonla, intraperitoneal yolla verildi.

Doğumu izleyen 4. günde, kontrol ve deney gruplarına ait yavru ratların vücut ağırlıkları hassas terazide ölçülerek, Student-t testi ile istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı. Ağırlık tartımından sonra yavru ratlar, eter anestezisi altında sakrifiye edildi. Premaxillaları alınarak, %10'luk nötral formalin solusyonunda fikse edildi. Fiksasyon işleminin ardından, rutin histolojik takiplerle parafin blokları elde edildi. Parafin bloklarından elde edilen 4-5 µm kalınlığındaki sagittal kesitlerin bir kısmı Hematoxilen- eosin, bir kısmı Hematoksilen - Van Gieson boyaları ile boyandı (18). Deney grubu ile kontrol grubuna ait örneklerin molar dişleri üzerindeki histolojik değişiklikler, ışık mikroskobu ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Daha sonra her iki gruba ait örneklerin preparatlarının mikrografları çekildi.

### 3.1. Nikotinin Kimyasal Yapısı ve Özelliği:

Nikotin (Pyridine-methylpyrolidine) renksiz olup, suda, tuzlu su çözeltisinde, etanol, eter ve kloroformda kolay çözünlük gösterir. Molekül ağırlığı 162,24 mol/gr ve yoğunluğu 1,017 gr/ml'dir. Kapalı formülü,  $C_{10}H_{14}N_2$ 'dir (1-3, 19).

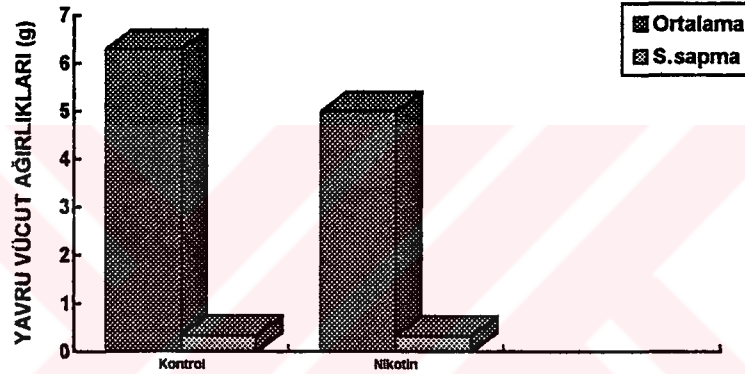
Nikotin, oldukça toksik, doğal bir alkaloiddir. Ratlar için oral yolla letal doz,  $LD_{50}$ :50 mg/kg'dir (1,2,19).

Bu araştırmada kullanılan nikotin, Fluka Firması'ndan, 100 ml'lik ambalaj halinde temin edilmiş olup, firmanın 72290 kodlu ürünüdür. Serum fizyolojik ile sulandırılan % 0,1'lik nikotin, 1,67 mg/kg vücut ağırlığı dozunda, intraperitoneal olarak kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Yavru Vücut Ağırlıklarındaki Değişim :

Doğumu izleyen 4. günde yavruların vücut ağırlıkları,  $10^{-4}$  hassasiyetindeki "Mettler AJ 150" marka dijital terazi ile tartılarak, elde edilen veriler, Student-t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Aşağıdaki grafik (Şekil 1) ve tablo elde edildi (Tablo I ).



**Şekil- 1 :** Doğumun 4. gününde kontrol ve deney grubundaki örneklere ait yavruların vücut ağırlıkları grafiği.

Doğumu izleyen 4. günde, kontrol ve deney grubundaki örnekler arasında, vücut ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak önemli fark olduğu belirlendi (t:19.99 ve P<0.001).

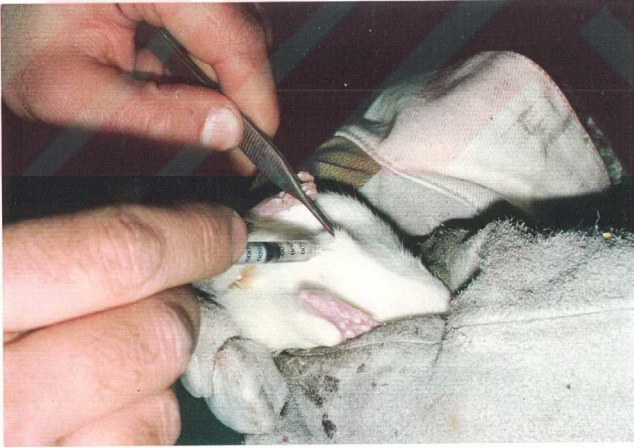
**Tablo-I :** Doğumun 4. gününde kontrol ve deney grubundaki örneklere ait yavruların vücut ağırlıklarındaki değişim.

Gruplar	Ortalama ± SD	t	P
Kontrol ( n: 50 )	6.29 ± 0.33		
Nikotin (n: 50)	4.99 ± 0.32	19.99	< 0.001

#### 4.2. Makroskobik Bulgular:

İlk nikotin enjeksiyonundan sonra (Resim-1) kafeslere bırakılan ratlarda gözlenen en önemli bulgu, şok etkisinin görülmesidir. Şok etkisindeki örneklerde, önce 1-2 dakika kadar süren şiddetli konvülsiyonlar (iskelet kaslarındaki kasılma ve gevşemeler) (Resim-2), ardından da 3-4 dakika devam eden bir sedasyon durumu (hareketsizlik) gözlemlendi (Resim-3). Örneklerin 5-6 dakika içinde şoktan kurtuldukları belirlendi. Ani şok etkisi ile bir örneğin ölümü saptandı. Daha sonraki nikotin enjeksiyonlarında, ilk enjeksiyonda gözlenen ve yukarıda belirtilen bulguların tekrarlanmadığı görüldü.

Kontrol grubundaki ratlarda, enjeksiyon sonrası şok anı, iskelet kaslarında konvülsiyonlar ve enjeksiyona bağlı herhangi bir davranış değişikliği gözlenmedi.



**Resim-1:** Deney grubuna ait bir örneğe intraperitoneal nikotin uygulanması.



**Resim- 2:** Nikotin enjeksiyonu sonrası görülen konvülsiyonlar.



**Resim-3:** İskelet kaslarındaki konvülsiyonlardan sonra görülen sedasyon durumu.

### 4.3. Mikroskopik Bulgular:

Gebeliğin 6-21. günleri arasında annelerine nikotin verilen rat yavrularının doğumdan sonraki 4. günde molar diş kesitleri, 4 günlük kontrol grubu yavrularının molar diş kesitleri ile karşılaştırmalı olarak incelendi.

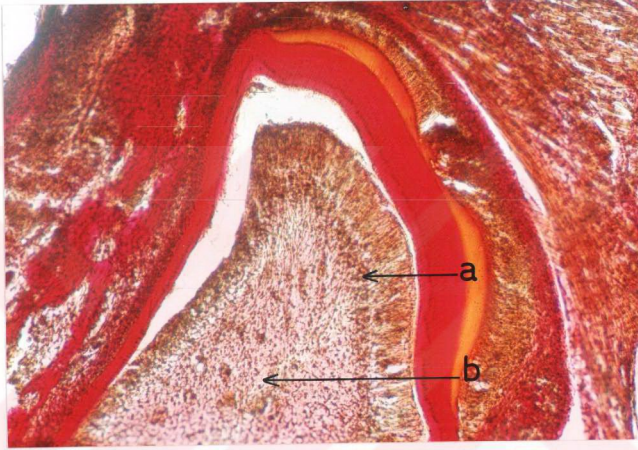
Kontrol grubuna ait molar diş kesitlerinin, 4. gündeki diş gelişimine uygun bir yapıda olduğu gözlemlendi (12). Enamel tabakasının tek tabakalı diziliş gösteren, nukleusları proksimalde yerleşik, uzun silindirik ameloblast hücrelerinden ve ameloblastların etrafındaki bir veya iki tabaka halindeki Stratum intermedium ve Stallate reticulumdan (Yıldız hücreli ağ tabakası) oluştuğu gözlemlendi (Resim- 4).



**Resim- 4:** Kontrol grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagittal kesiti. Nukleusları proksimalde yerleşik, tek tabakalı, uzun silindirik ameloblastların normal görünümü (Ok) (H-E, X 16).



Kontrol grubuna ait kesitlerde, dental pulpada, mezenşimal hücrelerin aktivitelere artış ve buna bağlı olarak mezenşimal hücre popülasyonunda yoğunluk gözlemlendi. Popülasyon yoğunluğuna paralel bir şekilde, bağ dokusu ara maddesinde artış belirlendi (Resim-5).



**Resim- 5:** Kontrol grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagittal kesiti. Pulpadaki mezenşim hücre proliferasyonu (a) ve bağ dokusu ara maddesi artışı (b) (Hematoksilen-Van Gieson X 41).

Kontrol grubu kesitlerinde, pulpanın dış tarafını sınırlandıran odontoblast hücrelerinin, silindirik şekilli ve tek sıralı bir tabakalanma halinde olduğu görüldü. Odontoblast hücrelerinin üzerinde bulunan dentin ve enamel matriksin, kalın bir band şeklinde mineralize matriks biçiminde olduğu gözlemlendi (Resim-6).

Molar dişlerin gelişimi sırasında, odontoblast ve ameloblastların pulpanın boynuz bölgesinde daha yoğun bir şekilde gelişme gösterdiği, ancak Cervikal lop bölgesinde bu gelişimin azaldığı görüldü (Resim- 6).



**Resim-6:** Kontrol grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagittal kesiti. Pulpayı çevreleyen tek sıralı silindirik odontoblast hücreleri (a), üzerinde yer alan dentin (b) ve enamel matriksin (c) kalın bir bant şeklinde mineralize matriks biçimindeki görünümü (H-E, X 41).

Gebeliğin 6-21. günleri arasında nikotin verilen anne ratların yavrularının doğumdan sonra 4. güne ait molar diş kesitleri incelendiğinde, nikotinin toksik etkisine bağlı olarak, diş gelişiminde farklılıklar ortaya çıktı.

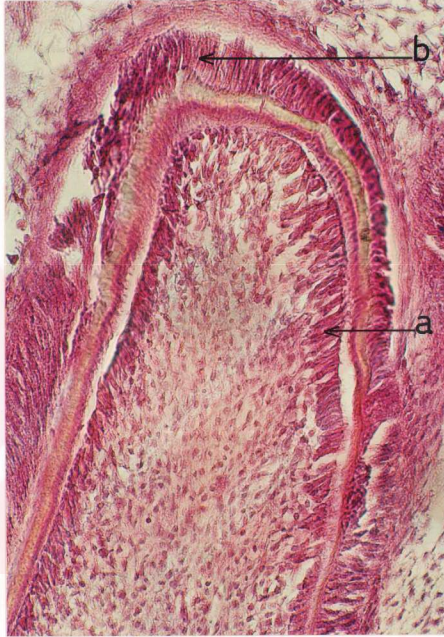
Deney grubuna ait ratların molar diş kesitlerinde, alveolar kemik yapısında, kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Dentin tabakasında, nikotinin etkisine bağılı olarak bir incelme ve dentin matriksinde çok az sayılabilecek bir birikim görülmesine karşın, enamel matriksinde bir artışın gözlenmemesi, enamel matriksin, dental matrikse göre daha çok dirençli olduğunu vurgulayan bir bulgu olarak değerlendirildi (Resim- 7).



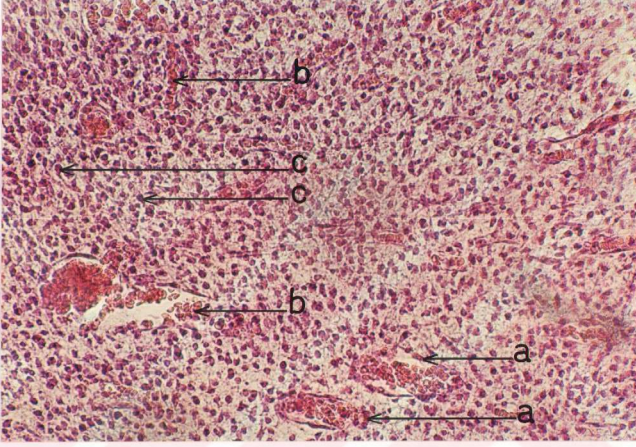
**Resim-7:** Deney grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagital kesiti. Dentin tabakasında incelme ve dentin matriksinde artma (Ok). (H-E, X 41).

Deney grubuna ait kesitlerde, odontoblast ve ameloblast hücrelerinde, boyca uzama, hiperplazi (sayısal artış) ve nukleus lokalizasyonunda farklılıklar (Pseudostratifikasyon durumu) görüldü (Resim-8).



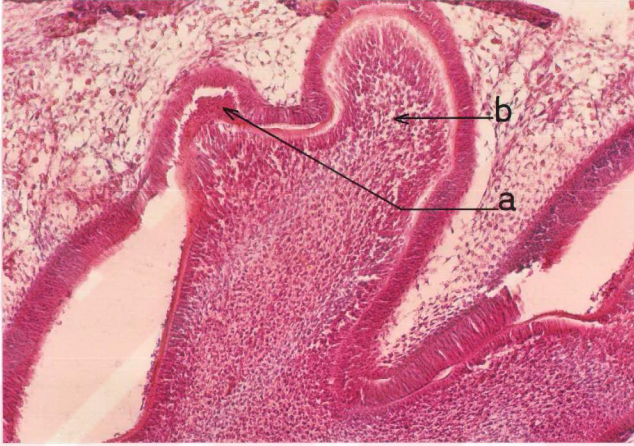
**Resim-8:** Deney grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagittal kesiti. Odontoblast (a) ve ameloblast hücrelerinde (b) boyca uzama, hiperplazi ve nukleus lokalizasyonunda pseudostratifikasyon durumu ( H-E, X 82 ).

Deney grubu kesitlerinde dental pulpada, fibroblast aktivitesinde artış, damarlarda genişleme ile birlikte, serbest halde dağılmış eritrositler ve hemoraji görüldü (Resim-9).



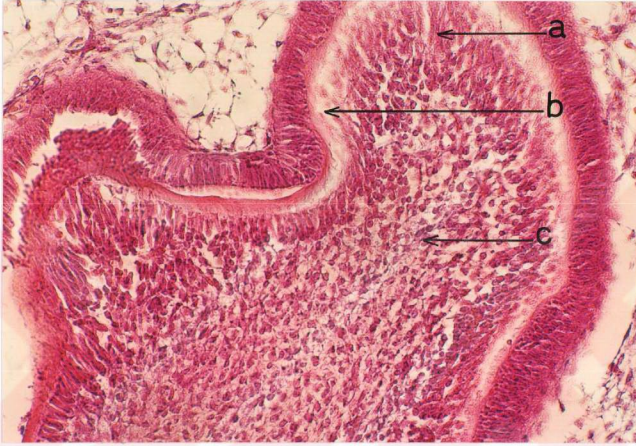
**Resim-9:** Deney grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagital kesiti. Pulpadaki damarlarda genişleme (a), yer yer hemorajik alanlar (b) ve fibroblast aktivitesinde artış (c) (H-E, X 82).

Deney grubu örneklerinde, Stallate retikulumdaki silindirik hücrelerin morfolojik yapısında herhangi bir değişiklik görülmedi. Uç taraftaki subodontoblastik hücre popülasyonunda azalma gözlemlendi. Dentin ile ameloblast hücreleri arasında, bir adacık şeklinde, hücre topluluğu gözlemlendi (Resim-10).



**Resim-10:** Deney grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagittal kesiti. Dentin ile ameloblast hücreleri arasında hücresel artış (a) ve subodontoblastik hücre sayısında azalma (b) (H-E, X 41).

Deney grubuna ait diş kesitlerinde, pulpa bölgesi hücrelerinin aktivitesinde bir artışla birlikte, dentin bölgesinde demineralizasyon alanları, odontoblast hücrelerinde bir düzensizlik ve enamel gelişiminde bir gerileme belirlendi (Resim-11).



**Resim-11:** Deney grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagital kesiti. Odontoblastlardaki düzensizlikler (a), dentinde demineralizasyon alanları (b) ve pulpadaki hücrelerde aktivite artışı (c) (H-E, X 82).

Deney grubu kesitlerinde, nikotinin etkisine bağlı olarak, subodontoblastik bölgede hypocellularyte (hücre sayısında azalma) ile beraber, odontoblastlarda düzensizlikler ve odontogeneziste gerileme saptandı (Resim-12).



**Resim-12:** Deney grubuna ait 4 günlük ratın molar dişinin sagital kesiti. Subodontoblastik bölgede, mezenşim hücrelerinde hypocellularyte (a), düzensiz odontoblastlar (b) ve odontogeneziste gerileme (c) (Hematoksilen-Van Gieson, X 82 ).



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Ratlarda, gebeliğin 6-21. günleri arasında teratojen maddelerin toksik etkileri, birçok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır.

Sigara içimi ile tüketilen nikotin, günümüzde yaygın olarak kullanılan, teratojenik etkisi güçlü olan bir ajandır. Yapılan deneysel çalışmalarda, gebelik esnasında nikotin kullanımının, anne ve yavru için risk faktörü taşıdığı, yavru gelişimini olumsuz yönde etkilediği görüşüne varılmıştır. Toksik etkili alkaloidlerden biri olan nikotinin fetal dönemde tüketilmesiyle, nikotine bağlı olarak yavru vücut ağırlığında, organların total ağırlığında ve çaplarında bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (5, 6, 7).

Molar diş gelişiminin, kontrol grubu hayvanlarında normal bir gelişme gösterdiği, ameloblast ve odontoblast hücrelerinin yapısı ve matriksinin doğumdan sonra 4. gündeki gelişime uygun bir yapı gösterdiği diğer çalışmalarla paraleldir (20, 21).

Khan ve arkadaşları (21) enamel yapısının, dental tabakanın yapısına göre daha fazla direnç gösterdiğini savunmuşlardır. Bu çalışmada da nikotinin toksik etkisine bağlı olarak, enamel yapısının daha az bozulduğu, buna karşın dentinde incelme, demineralizasyon ve odontoblast hücrelerinde düzensizlikler görüldü. Dentin matriksinde hücresel birikim olmasına rağmen, enamel matriksinde böyle bir birikime rastlanılmaması ve odontoblast hücrelerinde düzensizliklerin görülmesi, dental matriksin, enamel matrikse nazaran daha az dirençli olduğunu vurgulayan bir bulgu olarak değerlendirildi.

Saad, nikotine bağlı olarak, ameloblast ve odontoblast hücrelerinde, nukleus lokalizasyonunda farklılıklar olduğunu vurgulamıştır (12). Bu çalışmada, benzer bulguların yanısıra, ameloblast ve odontoblast hücrelerinde, boyca uzama ve sayısal artış da gözlemlendi.

Normal gelişim döneminde, ameloblast hücre çekirdeklerinin, Stratum intermedium yönünde, yukarıya doğru hızlı bir hareket gösterdiği, ancak nikotin grubunda böyle bir durumun gözlenmediği görüldü.

Saad, gebelik döneminde nikotin verilen rat yavrularının mandibularındaki kesici ve molar dişlerin gelişimi ve yapısında yavaşlama ve gecikme olduğunu belirtmiştir (17). Bu çalışmada, genel anlamda tüm diş yapısında böyle bir bulgunun olabileceğini söyleyemeyiz. Ancak dişin bazı tabakalarının (enamel, dentin) gelişiminde bir gerileme olduğu görüldü.

Nikotine bağlı olarak, dental pulpada, mezenşimal kökenli hücrelerde aktivitenin artışı ile birlikte, damar duvarında genişleme ve pulpa içinde dağılmış eritrositler görüldü.

Kontrol grubu ve deney grubundaki molar diş kesitlerinde, alveolar kemik yapısında herhangi bir değişiklik izlenmedi.

Sonuç olarak, toksik etkili bir teratojen olan nikotinin gebelik döneminde kullanılmasıyla, germ tabakalarının farklılaşması sırasında etki gösterdiği, dişi oluşturacak olan ektoderm ve mezoderm tabakalarını direkt etkilediği ve buna bağlı olarak, odontogeneziste ve enamel gelişiminde gerilemeye neden olduğu görüşüne varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. JAFFE, J.H., 1985. Drug addiction and drug abuse (A.G. GILMAN, L.S. GOODMAN, T.W. RALL, F. MURAD. Editör), The Pharmacological Basis of Therapeutics, NEW YORK..
2. TAYLOR, P., 1985. Ganglionic stimulating and blocking agents (A.G. GILMAN, L.S. GOODMAN, T.W. RALL, F. MURAD. Editör), The Pharmacological Basis of Therapeutics, NEW YORK.
3. ALPHONSE, E., HEIDI, O., 1988. Effect of nicotine on fertility, cytology and life span of male rats, Acta Anat., 131, 171- 176.
4. HELLER, W.M., 1985. Nicotine (systemic). In: Drug information for health care provider, USPDI, 1 , 869-871.
5. ABEL, E.L., 1980. Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring, Hum. Biol., 52, 593- 625.
6. ABEL, E.L., 1984. CRC Press Inc. Smoking and reproduction: an annotated bibliography. FLORİDA.
7. TERUSHALMY, J., 1964. Mothers cigarette smoking and survival of infant, Am J.Obstet. Gynecol., 88, 505- 518.
8. NAEYE, R.L., 1978. Relationship of cigarette smoking to congenital anomalies and perinatal death, Am J. Pathol., 90, 289-93.
9. BECKER, R.F., LITTLE, C.R., KING, J.E.,1968. Experimental studies on nicotine absorption in rats during pregnancy. III. Effect of subcutaneous injection of small chronic doses upon mother, fetus and neonate, Am J. Obstet. Gynecol., 100, 957- 968.
10. REZNIK, G., MARQUARD, G., 1980. Effect of cigarette smoke inhalation during pregnancy in sprague rats, J. Environ. Pathol. Toxicol., 4, 141- 152.
11. SAAD, A.Y., 1987. Thesis. A morfphological and histological study of the effects of nicotine on craniofacial development of the albino mouse fetus. USA.

12. SAAD, A.Y., 1991. Postnatal effects of nicotine on first molar development in the CD-1 mouse, Acta Anat., 140, 269- 272.

13. CHRISTEN, A.G., et al, 1985. Effects of nicotine-containing chewing gum on oral soft and hard tissues: A clinical study, Oral Surg., 59:1, 37-42.

14. NASRAT, H.A., HACHİM, G.M., MAHMOODY, F.A., 1986. Perinatal Effects of nicotine, Biol. Neonate, 49, 8-14.

15. JOSCHKO, M.A., DREOSTI, I.E., TULSI, R.S., 1991. The Teratojenic effects of nicotine in vitro in rats: A light and elektron mikroscope study, Neurotoxicology and Teratology, 13:3, 307-316.

16. CUFF, M.J.A ., et al, 1989. The presence of nicotine on root surfaces of peridontally diseased teeth in smokers, J. Periodontol., 60:10, 564-569.

17. SAAD, A .Y., 1990. Postnatal effects of nicotine on incisor development of albino mouse, Oral Pathol. Med., 19:9, 426-429.

18. REYNOLDS, G., 1990. Handbook of Histological Techniques, 2<sup>nd</sup> edition, Department of Histopathology, LONDON.

19. FLUKA FİRMASI KATALOĞU, 1991.

20. BATİRBAYGİL, Y., QUINBY, G.E, NAKAMOTO, T., 1985. Effects of orally administered caffeine on the growth of tooth germs in protein energy malnourished newborn rats, Arch. Oral Biol., 30, 583-585.

21. KHAN, M.A., PROVENZA, D.V., SEIBEL, W., 1981. The effects of nicotine on mouse first molar tooth germs in organ culture, J. Biol. Buccale, 9, 335-348.

## ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında, Diyarbakır'da doğdum. İlköğrenimimi 1984 yılında ve ortaöğrenimimi 1990 yılında, Diyarbakır'da tamamladım. Üniversite öğrenimimi, 1990-1994 yılları arasında, Dicle Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde tamamladım. 1994 yılında, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü'nde yüksek lisansa başladım. 1995 yılında, Dicle Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı'nda, araştırma görevlisi olarak göreve başladım.

Halen aynı birimde görev yapmaktayım.